◇ 临床药理学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Sep; 31(9): 1238-1248

替加环素血药浓度监测与不良反应的关联性分析

吴诗雅[1,2]，刘晓丹[3]，胡　妍[1]，林　琦[1,2,3]

[1]福建医科大学药学院，福州 350000，福建；
[2]莆田学院附属医院药学部，莆田 351100，福建；
[3]莆田学院药学与医学技术学院，莆田 351100，福建

摘要　**目的**：建立人血浆中替加环素的高效液相色谱-串联质谱（HPLC-MS/MS）测定方法，用于研究患者体内的药代动力学特征，并探讨其血药浓度与药物诱导性肝损伤及凝血功能障碍的相关性。**方法**：采用蛋白沉淀法处理血浆，以 Eclipse Plus C_{18} 柱分离，0.1% 甲酸水-甲醇梯度洗脱，利血平为内标，流速 0.3 mL/min，正离子模式检测并考察方法各项性能。随后，收集 2024 年 6 月至 2025 年 6 月期间使用替加环素患者的临床资料与血浆样本（n=72）。根据是否发生不良反应（ADR）分组，比较两组血药浓度差异，采用受试者工作特征曲线（ROC）分析确定 ADR 发生的血药浓度折点，并计算敏感度、特异度及曲线下面积（AUC）。**结果**：所建方法线性范围为 50～5 000 ng/mL，精密度、准确度及稳定性值均小于 10%，满足临床检测要求。通过 ROC 曲线得到替加环素导致肝损伤的折点为 515.34 ng/mL，致凝血功能障碍的折点为 243.59 ng/mL。**结论**：成功建立人血浆中替加环素的 HPLC-MS/MS 方法，替加环素的血药浓度与导致肝损伤及凝血功能障碍有关，建议临床上应联合血药浓度与肝功能、凝血指标监测以守护用药安全。

关键词　替加环素；血药浓度监测；HPLC-MS/MS；药代动力学；肝损伤；凝血功能障碍

中图分类号：R969.3
文献标志码：A

2025-07-10 收稿　2025-09-28 修回
福建省自然科学基金（2024J011468）；莆田学院院校联合基金重点项目（2024107）

吴诗雅，硕士生在读，研究方向：临床试验数据分析研究。
E-mail: 736889128@qq.com
林琦，通信作者，博士，主任药师，硕士生导师，研究方向：药物毒理学。
E-mail: linqitc@hotmail.com

文 章 编 号：1009-2501(2026)09-1238-11
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.09.010

替加环素（tigecycline，TGC）是一种新型的甘氨酰四环素类抗菌药物，凭借其抗菌谱广、耐药率低及对多重耐药菌的高敏感性等优点，在临床治疗中展现出巨大潜力[1-3]。然而，TGC 的广泛应用伴随肝毒性和凝血功能障碍等不良事件显著增加，成为其长期规范使用的安全性瓶颈[4-7]。目前国内外对 TGC 相关不良反应（ADR）的研究仍局限在剂量、疗程等[8-9]，尚无可靠的指标预测和减少 ADR 的发生。因此，通过血药浓度监测（therapeutic drug monitoring，TDM）以确保用药安全在临床应用中显得尤为重要，但 TGC 在血浆中的浓度极低，这给其检测和量化带来诸多技术性挑战[10-11]。高效液相色谱-串联质谱（HPLC-MS/MS）技术作为一种高灵敏度、高选择性的分析工具，逐渐被引入 TDM 领域[12]，对阐明 TGC 的药代动力学特性及探讨血药浓度与肝损伤、凝血功能障碍的相关性具有重要意义。

1　资料与方法

1.1　药品与试剂　TGC 对照品，纯度 99%，批号：LV50Y83，购自北京百灵威科技有限公司；利血平，纯度≥98%，批号：C16264805，购自上海麦克林生化科技有限公司；高效液相色谱级甲醇、乙腈，购自美国默克公司；高效液相色谱级甲酸，购自上海麦克林生化科技有限公司；超纯水由 Milli-QPlus 净水系统制备。

1.2　仪器　Aglient 1290 Infinity，6400 三重四级杆质谱仪，安捷伦科技中国有限公司产品；电子分析天平（BP 221S），高速离心机，涡旋振荡器，赛默飞世尔科技（中国）有限公司产品。

1.3　测定方法

1.3.1　色谱条件　色谱柱：Eclipse Plus C_{18} 柱（2.1 mm×100 mm, 3.5 μm）；流动相：A 相水（0.1% 的甲酸），B 相甲醇；进样量：2 μL；梯度洗脱程序：0 ~ 2 min, 40%→95% B; 2 ~ 4 min, 95% B; 4 ~ 7 min, 95%→40% B；柱温：35℃；流速：0.3 mL/min。

1.3.2　质谱条件　采用电喷雾离子源，以正离子模式多反应检测方式扫描，扫描范围为 200 ~ 650 *m/z*，毛细管电压为 4 000 V，离子源温度为 325℃，雾化器流量为 8 L/min，驻留时间为 120 ms。

1.3.3　储备液和工作液的制备　称取 TGC 对照品，用 20% 甲醇溶解并定容，配制成 1 mg/mL 的储备液，进一步稀释为系列标准曲线工作液。另取 TGC 储备液，用于质控（quality control, QC）工作液的制备。称取利血平，用乙腈定容得 1 mg/mL 的内标储备液，将其稀释成 500 ng/mL 的内标工作液。

1.3.4　标准曲线样品和质控样品的制备　取 190 μL 空白血浆，加入 TGC 系列标准曲线工作液 10 μL，涡旋混匀后分取 50 μL，配制成 50、100、200、500、1 000、2 000、3 000、5 000 ng/mL 的标准曲线样品。同法制备 50 ng/mL 的定量下限（lower limit of quantification, LLOQ）和 150、750、3 000、4 500 ng/mL 的低质控样（LQC1），低中质控样（LQC2），中质控样（MQC），高质控样（HQC）。

1.3.5　血浆处理方法　取 50 μL 的待测血浆，加入内标工作液 20 μL，涡旋 20 s 混匀，加入 200 μL 乙腈后再次涡旋 1 min，于 4℃、12 000 r/min 离心 15 min，取上清液用于 HPLC-MS/MS 检测。对于双空白样品（不含待测物和内标）的处理，将内标工作液换成 20% 甲醇，其他条件不变。

1.4　方法学考察

1.4.1　专属性　选取 6 支来源不同的空白血浆，按照“血浆处理方法”项下的方法，将双空白血浆、空白血浆、LLOQ 含药标准血浆处理进样。

1.4.2　残留效应　按序依次注入 LLOQ、定量上限（upper limit of quantification, ULOQ）和双空白样进行检测，要求双空白样中待测物峰面积不得高于 LLOQ 待测物保留时间处峰面积的 20%，内标峰面积不超过 LLOQ 样内标峰面积的 5%。

1.4.3　定量限和线性　取 TGC 工作液，配制 50 ~ 5 000 ng/mL 系列标准曲线样品（*n*=3），同时处理双空白血浆样品（*n*=2）和空白血浆样品（*n*=1）。纵坐标为峰面积的比值，横坐标为浓度，用最小二乘法进行线性回归计算标准曲线方程。

1.4.4　精密度和准确度　采用 3 个独立分析批（每批间隔≥24 h）来考察，按“标准曲线样品和质控样品的制备”项下方法获得所需的 QC 样本，且每个浓度平行处理 6 份，按“血浆处理方法”项下方法预处理，从低至高浓度顺序进样分析。

1.4.5　稳定性　在本实验条件下，血浆样本经室温及 4℃ 冰箱放置 24 h、反复冻融 5 次以及–80℃ 保存 30 d 后测定，计算相对标准偏差值。

1.4.6　基质效应　取 6 个来源不同的空白血浆，配制低、高两个浓度水平（150、4 500 ng/mL），同时制备 LQC1 和 HQC 纯溶液。

1.5　方法学的应用

1.5.1　研究对象　本研究收集 2024 年 6 月至 2025 年 6 月采用 TGC 治疗的患者血浆，给药方案为 100 mg/d（首剂加倍），并从病历系统中提取了所有患者的基本信息、生化指标等。纳入标准：（1）年龄>18 岁；（2）TGC 用药疗程>3 d；（3）实验室指标完整。排除标准：（1）病例资料不完整；（2）入院诊断或影像学检查已有肝损伤或者凝血功能异常的相关诊断；（3）孕妇。首先是 TGC 的药代动力学研究，采集不同时间点血样，分别为第 6 次给药前、第 6 次给药滴注结束后 0 h、0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h。接着于第 6 次给药后 2 ~ 4 h 内采集单点血样，用于研究 TGC 致肝损伤和凝血功能障碍与第 6 针血药浓度的相关性。本研究符合《赫尔辛基宣言》所规定的原则，获得了莆田学院附属医院伦理委员会的批准（伦理号：莆医附伦[2025141]）。

1.5.2　肝损伤、凝血功能障碍判定标准　在 TGC 治疗期间，若患者符合以下标准之一，则被认为可能患有药物性肝损伤（DILI）[13]：（1）ALT≥5×ULN；（2）ALP≥2×ULN；（3）ALT≥3×ULN 和 TBIL≥2×ULN，并采用 RUCAM 量表（评分≥6 分）评估 TGC 与肝损伤的因果关系[14]。在 TGC 治疗期间，若患者符合以下标准之一，即可判定为发生凝血功能障碍：（1）FIB<2 g/L；（2）超出 PT 正常范围（9 ~ 13 s）的时间>3 s；（3）超出 INR 正常范围（0.8 ~ 1.2）；（4）超出 APTT 正常范围（20 ~ 40 s）的时间>10 s；（5）超出 PLT 正常范围（125×10^9 L^{-1} ~ 350×10^9 L^{-1}）。

1.5.3　*统计学方法*　运用 SPSS 27.0 软件分析，连续变量采用 Kolmogorov-Smirnov 进行正态分布检验，正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，且组间比较采用独立样本 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料，采用中位数（四分位数间距）[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，组间比较采用 Man-Whitney U 检验；分类变量描述为二分类变量，以例数和百分比（%）表示，无序分类变量组间比较采用卡方检验，有序分类变量采用秩和检验。

2　结 果

2.1　方法的选择　该方法具体结果参数见 Tab.1，TGC（分析物）和利血平（内标）的定量离子对分别为 *m/z* 586.3→513.1（Fig.1A）和 *m/z* 609.2→195.0（Fig.1B）。

Tab.1　MRM mass spectrometry parameters of TGC and reserpine

Compound	Ion pair type	Precursor Ion (*m/z*)	Product Ion (*m/z*)	Exit voltage (V)	Collision energy (eV)
TGC	Quantitative ion-pairing	586.3	513.1	180	30
	Qualitative ion pair	586.3	569.2	180	20
Reserpine	Quantitative ion-pairing	609.2	195.0	110	40
	Qualitative ion pair	609.2	173.4	110	50

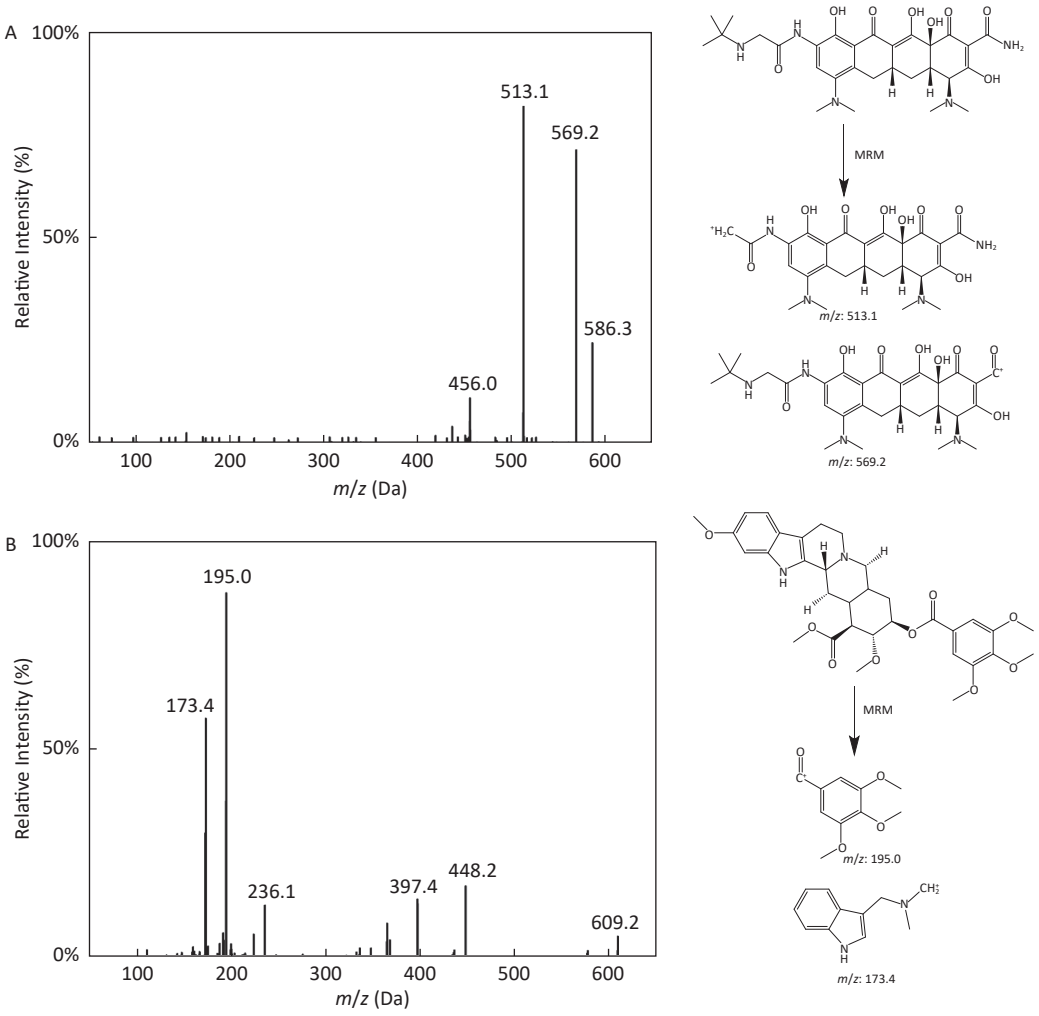


Fig.1　Product ion mass spectra of (A) TGC and (B) reserpine

2.2　方法学评价

2.2.1　选择性与残留效应　TGC 和利血平的保留时间分别是 1.105 min 和 3.907 min(Fig.2A)。双空白血浆样、空白血浆加入 LLOQ 样和内标如 Fig.2B、C 和 D 所示，在 TGC 和利血平的相应保留时间处均无显著干扰峰。ULOQ 后空白血浆所观察到的相应峰面积小于 LLOQ 峰面积的 20% 及内标峰面积的 5%，表明该方法分析物和内标的残留符合要求(Fig.2E、F)。

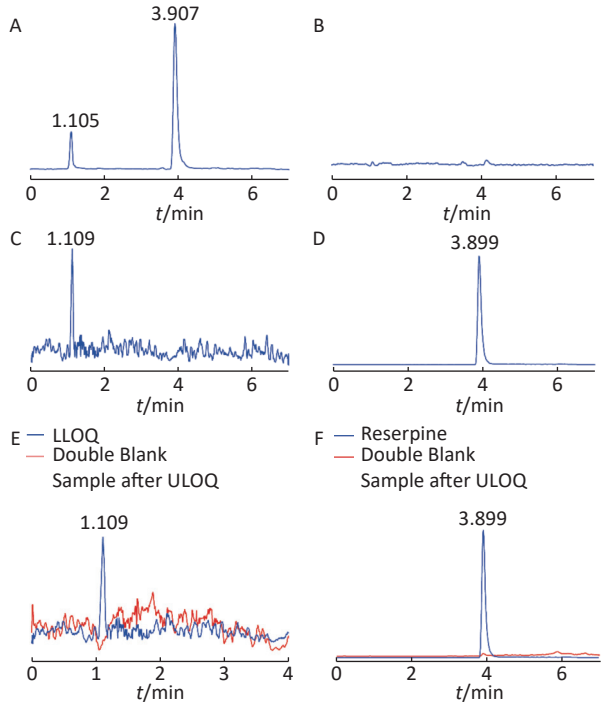


Fig.2　(A) Clinical plasma sample; (B) Double blank plasma; (C) Blank plasma added to LLOQ sample; (D) Blank plasma added to internal standard; (E,F) ULOQ post-blank sample.

2.2.2　线性与定量限　本方法的线性范围为 50 ~ 5 000 ng/mL，3 条标准曲线均严格符合药典的相关要求(Tab.2)，相关系数均大于 0.99，线性关系良好。在定量分析中，最终采用以下方程：y= 0.000 173 6x+0.001 016(r=0.999 5)。

Tab.2　Standard curve of TGC in human plasma measured by HPLC-MS/MS (n=3)

Nominal Concentration (ng/mL)		Run 1	Run 2	Run 3
		f		
50		0.010 489 7	0.011 269 0	0.011 581 8
100		0.020 651 7	0.021 154 2	0.021 977 6
200		0.043 524 7	0.042 222 0	0.044 726 0
500		0.089 232 0	0.095 299 5	0.087 173 8
1 000		0.169 282 9	0.153 383 0	0.163 652 2
2000		0.342 294 4	0.319 249 5	0.348 390 6
3 000		0.512 153 9	0.504 490 6	0.495 065 2
5 000		0.877 904 8	0.863 599 0	0.862 289 2
Parameter	*a*	0.000 173 6	0.000 170 3	0.000 170 0
	b	0.001 016	−0.000 9	0.002 409
	r	0.999 5	0.998 2	0.999 1

a: slope of the standard curve; *b*: intercept of the standard curve; *r*: correlation coefficient of the standard curve.

2.2.3　准确度与精密度　该方法学的准确度和精密度详细分析结果如 Tab.3 所示，LLOQ 和质控样品的批内精密度为 0.58% ~ 4.51%，批间精密度为 0.67% ~ 3.77%；准确度偏差为−0.07% ~ 3.39%。所有浓度水平的 CV 均<10%，表明方法准确可靠。

2.2.4　稳定性　TGC 血浆样本的短期稳定性、长期冻存稳定性、冻融稳定性结果如 Tab.4 所示，血浆样本在室温或者 4℃ 放置 24 h 稳定性良好；在 −80℃ 与室温之间冻融 5 次依然很稳定，在−80℃

Tab.3　Accuracy and precision of TGC in human plasma

Batch	LLOQ (50 ng/mL)	Accuracy	LQC1 (150 ng/mL)	Accuracy	LQC2 (750 ng/mL)	Accuracy	MQC (3 000 ng/mL)	Accuracy	HQC (4 500 ng/mL)	Accuracy
First batch	49.42	98.84	152.72	101.81	757.74	101.03	3 070.49	102.35	4 491.45	99.81
	51.13	102.26	150.63	100.42	756.50	100.87	3 015.87	100.53	4 508.53	100.19
	48.73	97.46	156.20	104.13	747.38	99.65	3 064.82	102.16	4 509.69	100.22
	49.58	99.16	151.84	101.23	757.59	101.01	3 038.98	101.30	4 517.66	100.39
	52.13	104.26	148.94	99.29	756.22	100.83	3 073.57	102.45	4 588.20	101.96

Continued from Tab. 3

Batch	LLOQ (50 ng/mL)	Accuracy	LQC1 (150 ng/mL)	Accuracy	LQC2 (750 ng/mL)	Accuracy	MQC (3 000 ng/mL)	Accuracy	HQC (4 500 ng/mL)	Accuracy
Mean	50.20		152.07		755.09		3 052.75		4 523.11	
SD	1.39		2.71		4.36		24.72		37.62	
Intra-batch CV%	2.77		1.78		0.58		0.81		0.83	
Intra-batch Accuracy (%)	0.40		1.38		3.39		1.76		0.51	
	51.70	103.40	152.91	101.94	748.01	99.73	3 081.22	102.71	4 422.70	98.28
	49.97	99.94	149.16	99.44	747.89	99.72	3 059.91	102.00	4 518.38	100.41
Second batch	52.32	104.64	146.54	97.69	759.12	101.22	3 016.10	100.54	4 468.88	99.31
	49.12	98.24	151.29	100.86	755.76	100.77	2 946.45	98.22	4 572.92	101.62
	52.36	104.72	149.57	99.71	750.76	100.10	2 942.75	98.09	4 526.11	100.58
Mean	51.09		149.89		752.31		3 009.29		4 501.80	
SD	1.47		2.39		4.97		63.56		57.59	
Intra-batch CV%	2.88		1.60		0.66		2.11		1.28	
Intra-batch Accuracy (%)	2.19		−0.07		1.54		0.31		0.04	
	48.35	96.70	156.43	104.29	758.76	101.17	3 097.68	103.26	4 591.62	102.04
	53.94	107.88	156.02	104.01	745.76	99.43	3 085.69	102.86	4 581.90	101.82
Third batch	54.09	108.18	148.81	99.21	745.76	99.43	2 900.04	96.67	4 486.38	99.70
	53.09	106.18	148.59	99.06	757.76	101.03	2 972.74	99.09	4 527.42	100.61
	53.04	106.08	153.26	102.17	754.76	100.63	3 002.13	100.07	4 594.60	102.10
Mean	52.50		152.62		752.56		3 011.66		4 556.38	
SD	2.37		3.78		6.38		82.07		47.68	
Intra-batch CV%	4.51		2.48		0.85		2.73		1.05	
Intra-batch Accuracy (%)	5.00		1.75		1.71		0.39		1.25	
Mean Calculated Concentration	51.26		151.53		753.32		3 024.56		4 527.10	
Inter-batch CV%	3.77		2.01		0.67		2.01		1.11	
Intra-batch accuracy (%)	2.53		1.02		2.21		0.82		0.60	

SD is the standard deviation; accuracy=measured value/stated value×100%; Coefficient variations (CV%), CV=SD/mean×100%.

冰箱的长期冻存稳定性至少可达 30 d。所有结果均符合生物样本稳定性接受标准。

2.2.5 基质效应 如 Tab.5 所示，不同血浆基质的内标归一化基质因子结果如下：所有基质的内

Tab.4　Stability of TGC in human plasma under various storage conditions

Stability conditions	Nominal concentration (ng/mL)	Measured concentration (ng/mL)			Mean	Deviation (%)
		Sample 1	Sample 2	Sample 3		
Room temperature (24 h)	150	154.97	149.59	158.89	154.48	2.99
	4 500	4 482.49	4 578.60	4 554.60	4 538.56	0.86
4 °C storage (24 h)	150	156.53	148.39	165.16	156.69	4.46
	4 500	4 341.78	4 576.57	4 331.81	4 416.72	−1.85
−80 °C freeze-thaw 5 times	150	154.50	146.01	144.54	148.35	−1.1
	4 500	4 357.35	4 653.57	4 519.64	4 510.19	0.23
−80 °C for 30 days	150	163.38	167.52	152.72	161.21	7.47
	4 500	4 758.52	4 641.50	4 566.80	4 655.61	3.46

Tab.5　Matrix effects of TGC in the plasma matrix

Nominal concentration (ng/mL)	Normal plasma	
	Drug matrix factor (%)	Internal standard normalization factor (%)
150	63.39±3.12	69.01±3.32
4 500	59.73±4.02	68.43±5.75
CV%	4.2	0.60

标归一化基质因子变异系数均<10%, 适用于临床样本检测。

2.3　方法学应用

2.3.1　TGC 的药代动力学特征　本研究共测定 50 个时间点血药浓度(n=10)用于研究 TGC 的药代动力学特征, TGC 的血药浓度-时间曲线见 Fig.3, 具体药代动力学参数见 Tab.6。

Tab.6　Pharmacokinetic parameters of TGC in humans and their variability

Parameters	TGC (n=10)
$AUC_{0\text{-}12h}$ (mg·L^{-1}·h)	2.36±0.51 (21.8%)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (mg·L^{-1}·h)	3.57±0.52 (14.7%)
$T_{1/2}$ (h)	7.71±2.82 (36.5%)
CL (L/h)	22.36±6.42 (28.7%)
V_d (L)	265.10±164.16 (61.9%)
C_{max} (μg/mL)	0.44±0.18 (39.9%)

2.3.2　患者基本资料和一般临床特征　本研究共纳入 72 例患者, 患者的基本资料和一般临床资料见 Tab.7, 除第 6 针血药浓度具有统计学差异(P<0.01), 2 组患者的其余临床特征基线均衡。

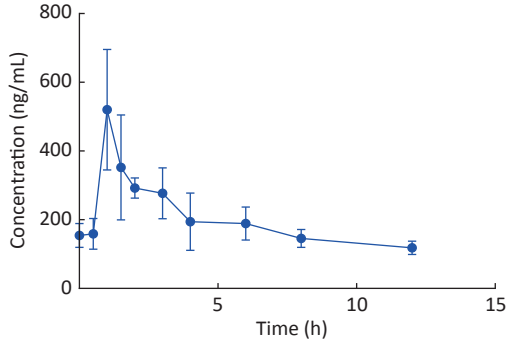


Fig.3　Pharmacokinetic parameters of TGC in humans

2.3.3　TGC 致不良反应与血药浓度关系　将不同分组患者的血药浓度进行统计学分析, 得出 TGC 的第 6 针血药浓度与不良反应显著相关(Fig.4A、B)。为进一步得出 TGC 造成不良反应的血药浓度折点, 将 2 组浓度数据做 ROC 曲线分析, 见 Fig.4C 和 D, TGC 致肝损伤血药浓度的 ROC 曲线下面积为 0.970(P<0.01)。当临界值取 515.34 ng/mL 时, 对应的敏感性为 100%, 特异性为 87.3%。TGC 致凝血功能障碍血药浓度的 ROC 曲线下面积为 0.894(P<0.01)。当临界值取 243.59 ng/mL 时, 对应的敏感性为 90.9%, 特异性

Tab.7 Basic information and general clinical characteristics of the two groups of patients

Variables	Total (*n*=72)	Liver injury research sample		Coagulation disorders research sample	
		Control group (*n*=63)	Liver injury group (*n*=9)	Control group (*n*=39)	Coagulation disorders group (*n*=33)
Age	72.00 (66.75, 79.00)	72.00 (66.50, 79.00)	72.00 (67.00, 77.00)	72.00 (66.50, 77.50)	72.00 (67.00, 81.00)
BMI (kg/m^2)	22.65 (19.29, 24.36)	22.19 (19.23, 23.95)	23.63 (20.76, 27.29)	23.59 (20.06, 24.55)	21.26 (18.61, 23.85)
Treatment/day	7.93 (5.77, 12.59)	7.88 (5.83, 12.29)	8.66 (5.77, 14.27)	7.98 (5.83, 11.61)	7.01 (5.77, 12.61)
Blood concentration	261.06 (161.62, 499.33)	234.52 (143.98, 340.29)	845.08 (713.46, 935.40)	165.30 (117.02, 233.12)	446.40 (284.70, 713.46)
Gender [*n*(%)]					
Male	61 (84.72)	54 (85.71)	7 (77.78)	34 (87.18)	27 (81.82)
Female	11 (15.28)	9 (14.29)	2 (22.22)	5 (12.82)	6 (18.18)
Complication [*n*(%]					
Hypertension	29 (40.28)	25 (39.68)	4 (44.44)	15 (38.46)	14 (42.42)
Diabetes	15 (20.83)	12 (19.05)	3 (33.33)	6 (15.38)	9 (27.27)
CHD	3 (4.17)	3 (4.76)	0 (0.00)	1 (2.56)	2 (6.06)
MT	16 (22.22)	15 (23.81)	1 (11.11)	8 (20.51)	8 (24.24)
Histology [*n*(%)]					
Drinking	9 (12.50)	8 (12.70)	1 (11.11)	7 (17.95)	2 (6.06)
Smoking	4 (5.56)	4 (6.35)	0 (0.00)	4 (10.26)	0 (0.00)
Drug combination [*n*(%)]					
Cefoperazone sulbactam	23 (31.94)	20 (31.75)	3 (33.33)	16 (41.03)	7 (21.21)
Meropenem	32 (44.44)	29 (46.03)	3 (33.33)	17 (43.59)	15 (45.45)
Polymyxin b	4 (5.56)	3 (4.76)	1 (11.11)	3 (7.69)	1 (3.03)
Piperacillin sulbactam	9 (12.50)	8 (12.70)	1 (11.11)	4 (10.26)	5 (15.15)
Site and type of infection [*n*(%)]					
Lung	58 (80.56)	50 (79.37)	8 (88.89)	33 (84.62)	25 (75.76)
Abdominal cavity	7 (9.72)	7 (11.11)	0 (0.00)	1 (2.56)	6 (18.18)
Skin	3 (4.17)	2 (3.17)	1 (11.11)	1 (2.56)	2 (6.06)
Bacterium [*n*(%)]					
Acinetobacter baumannii	8 (11.11)	6 (9.52)	2 (22.22)	5 (12.82)	3 (9.09)
Klebsiella pneumoniae	8 (11.11)	7 (11.11)	1 (11.11)	4 (10.26)	4 (12.12)
E. coli	3 (4.17)	3 (4.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (9.09)
Staphylococcus aureus	2 (2.78)	2 (3.17)	0 (0.00)	2 (5.13)	0 (0.00)

Continued from Tab. 7

Variables	Total (*n*=72)	Liver injury research sample		Coagulation disorders research sample	
		Control group (*n*=63)	Liver injury group (*n*=9)	Control group (*n*=39)	Coagulation disorders group (*n*=33)
AST (U/L)	14.30 (8.45, 26.00)	14.40 (8.90, 25.00)	13.50 (4.70, 32.30)	15.00 (9.00, 22.95)	13.60 (7.50, 32.80)
ALP (U/L)	82.00 (58.27, 117.00)	75.30 (55.60, 117.00)	99.00 (82.00, 106.00)	82.00 (62.00, 117.00)	78.00 (54.20, 106.00)
TBIL (μmol/L)	4.75 (3.18, 7.93)	4.80 (3.35, 7.95)	3.90 (2.70, 4.80)	4.30 (3.10, 7.95)	4.80 (3.20, 7.40)
PLT (10^9/L)	184.00 (125.25, 269.50)	184.00 (124.50, 251.50)	165.00 (131.00, 303.00)	184.00 (121.00, 274.50)	174.00 (131.00, 234.00)
FIB (g/L)	4.54 (3.26, 6.19)	4.56 (3.16, 6.04)	4.52 (3.63, 6.58)	5.06 (3.59, 6.68)	4.29 (3.07, 5.32)
PT (s)	12.00 (11.00, 13.20)	12.10 (11.05, 13.38)	11.60 (10.90, 12.90)	11.90 (10.85, 13.78)	12.20 (11.60, 13.10)
APTT (s)	26.05 (23.37, 29.83)	26.00 (23.35, 29.65)	27.10 (23.70, 29.80)	26.30 (23.40, 31.10)	25.90 (23.40, 28.60)
INR	1.05 (0.95, 1.16)	1.05 (0.95, 1.16)	1.01 (0.95, 1.13)	1.05 (0.94, 1.33)	1.06 (1.01, 1.13)

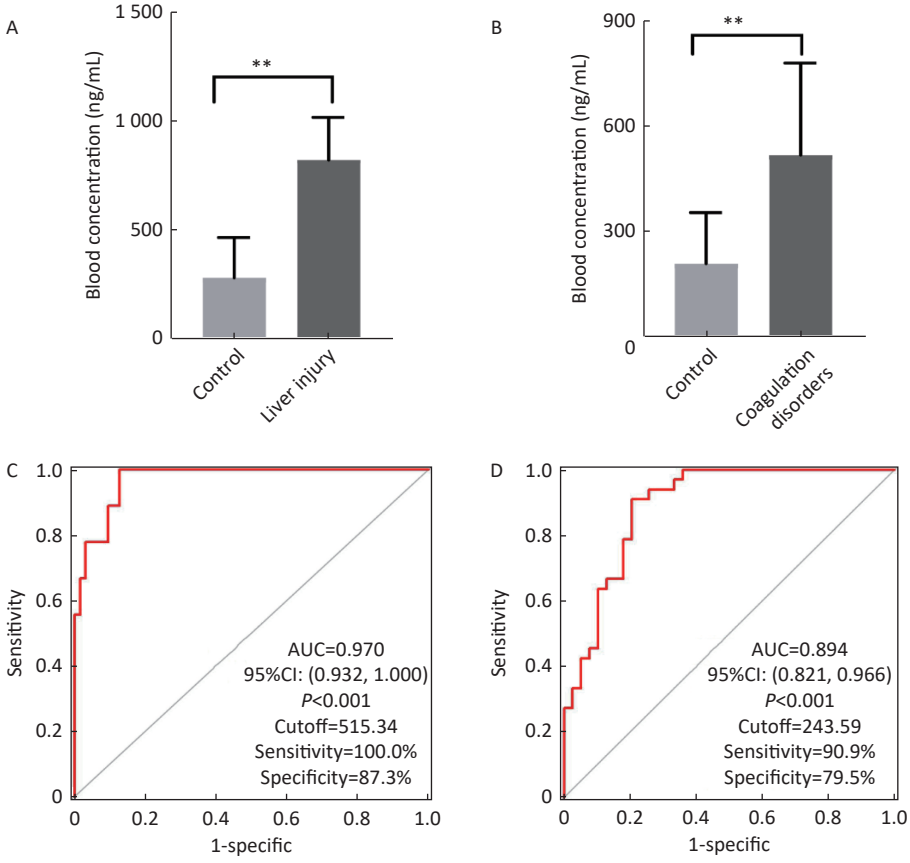


Fig.4　(A) Comparison of blood drug concentration in the normal group-hepatic injury group; (B) Comparison of blood drug concentration in the normal group-coagulation disorder group; (C) ROC plot of TGC-induced coagulation dysfunction versus the sixth shot blood concentration; (D) ROC plot of TGC-induced liver injury versus the sixth shot blood concentration. *****P*<0.01.

为 79.5%。因此可以得到 TGC 造成肝损伤的第 6 针血药浓度折点为 515.34 ng/mL, TGC 造成凝血障碍的第 6 针血药浓度折点为 243.59 ng/mL。

3　讨 论

本研究成功建立并优化了 TGC 的 HPLC-MS/

MS 定量分析方法。在正离子模式解离下，TGC 表现出较高的峰度，在选择内标时发现利血平在正离子模式下响应较高，能产生稳定的信号，且两者均为碱性化合物，具有相似的酸解离常数，能够实现同步洗脱，减少保留时间漂移对定量结果的影响。此外，相较于同位素标记内标，利血平具有显著的成本优势。同时，在流动相水相中添加 0.1% 甲酸可有效抑制 TGC 和利血平的碱性基团电离，减少色谱峰拖尾，提高峰对称性。本研究采用梯度洗脱程序：初始高水相延迟极性干扰物洗脱，0 ~ 2 min 快速降低水相比例；2 ~ 4 min 维持低水相确保 TGC 和内标充分分离；4 ~ 7 min 重新平衡流动相比例，使 TGC 和利血平保留时间分别稳定在（1.10±0.10）min 和（3.90±0.10）min。为进一步消除血浆基质的干扰，需要对生物样品进行去除蛋白处理，目前常用的有固相萃取法、液液萃取法、有机溶剂沉淀蛋白的方法[15-16]，本实验采用有机溶剂沉淀蛋白法，在选择乙腈作为沉淀剂时，发现各个物质峰形以及峰面积都较好，且能满足各物质的测定需求。

药代动力学分析显示，TGC 存在显著的个体差异，药物暴露量差异较大，既往研究报道 TGC 易受病理生理等状态的影响，导致治疗效果与毒性反应的显著变异[17]。流行病学调查显示，TGC 致肝损伤的发生率为 1.6% ~ 28.9%，严重者可致肝衰竭甚至死亡[6,18-19]。多项研究表明 TGC 会导致纤维蛋白原降低等凝血功能受损，增加出血风险及引发严重的并发症[7,20-22]。目前相关研究多聚焦于挖掘 TGC 不良反应的危险因素，已有研究指出，基线丙氨酸转氨酶及白蛋白异常、重症监护室入院和治疗时间是 TGC 致肝损伤的独立危险因素[6,23-24]。Liu 等发现年龄、治疗时间和基线纤维蛋白原与低纤维蛋白原血症显著相关[25-26]。然而，鉴于 TGC 存在显著个体差异，单一的剂量或疗程难以准确预测不良反应的发生，相比之下，探究血药浓度与不良反应的相关性或许是更优选择。

本研究采用 TGC 第 6 针后 2 ~ 4 小时内的单点血药浓度作为研究观测点，理论依据在于 TGC 经过连续多次给药（通常需 5 ~ 6 个半衰期），药物在体内可达稳态，血药浓度进入稳态波动区间[27]。此时取样能有效反映治疗期间的稳定血药浓度特性。选择 2 ~ 4 小时这时间窗口旨在捕捉药代动力学中最具代表性的相态。根据前期课题组对 TGC 的药代动力学研究以及已知的药代动力学特性[28-29]，输注结束后初期为分布相，血药浓度变化剧烈、个体变异性大，不宜代表整体暴露水平；而 2 ~ 4 小时之后则进入相对平稳的消除相[30]。在这个区间内，浓度的对数值与时间近似呈线性关系，便于更好地进行研究。这正是药代动力学研究中的“有限采样策略”的实践，该策略已在多种重要药物的治疗药物监测中得到成功应用与验证[31-32]。

本研究进一步发现 TGC 的血药浓度与其诱导的肝损伤、凝血功能障碍均显著相关。从分子机制上看，当线粒体呼吸链复合物受到抑制时，细胞内 ATP 浓度会发生变化[33]，据此推测，高浓度 TGC 通过抑制线粒体呼吸链复合物Ⅱ，导致肝细胞 ATP 合成障碍，同时 TGC 高暴露可抑制肝脏维生素 K 环氧化物还原酶活性，从而影响凝血因子合成。

综上所述，TGC 造成肝损伤的第 6 针血药浓度折点为 515.34 ng/mL，造成凝血功能障碍的第 6 针血药浓度折点为 243.59 ng/mL，因此，在临床应用过程中，可借助 TDM 技术，将患者体内 TGC 的暴露量维持在安全有效的范围内，进而有效规避或降低不良反应的发生风险，提升患者的临床治疗获益。

参考文献

[1] Mohamed RAE, Moustafa NM, Mahmoud FM, et al. Whole-genome sequencing of two multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from a neonatal intensive care unit in Egypt: a prospective cross-sectional study [J]. BMC Microbiol, 2024, 24: 362.

[2] Korczak L, Majewski P, Rombel K, et al. In vitro evaluation of tigecycline synergy testing with nine antimicrobial agents against *Enterobacter cloacae* clinical strains [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1490032.

[3] Fan XY, Jiang Y, Wu H, et al. Distribution and spread of tigecycline resistance gene tet(X4) in *Escherichia coli* from different sources [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1399732.

[4] Shi X, Lao D, Xu Q, et al. A case report of drug-induced liver injury after tigecycline administration: histopathological evidence and a probable causality grading as assessed by the updated RUCAM diagnostic scale [J].

BMC Infect Dis, 2022, 22: 368.

[5] Li M, He J, Dong G, et al. Serum concentration threshold and risk factors of tigecycline-induced hypofibrinogenaemia in critically ill patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2025, 80(1): 200-208.

[6] Shi X, Zuo C, Yu L, et al. Real-world data of tigecycline-associated drug-induced liver injury among patients in China: a 3-year retrospective study as assessed by the updated RUCAM [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 761167.

[7] Ma C, Ren X, Pang N, et al. Incidence, characteristics, and risk factors of hypofibrinogenemia induced by generic tigecycline: a retrospective study [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(3): 2717-2727.

[8] Qian Z, Jine W, Hui L, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1434-1441.

[9] Cui N, Cai H, Li Z, et al. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review [J]. Int J Clin Pharm, 2019, 41(6): 1408-1413.

[10] Yu M, Wu S, Qi B, et al. Rational use of tigecycline and tigecycline blood concentration monitoring in patients with severe infection [J]. Biomed Rep, 2023, 19(2): 51.

[11] Wang C, Luo B, Liu W, et al. Development and clinical utility of an ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for monitoring omadacycline and tigecycline in severe bacterial infections [J]. J Mass Spectrom Adv Clin Lab, 2024, 34: 46-54.

[12] Galvidis IA, Surovoy YA, Tsarenko SV, et al. Tigecycline immunodetection using developed group-specific and selective antibodies for drug monitoring purposes [J]. Biosensors, 2023, 13(3): 343.

[13] Atallah E, Wooten JW, Orman OC, et al. Incidence, risk factors and outcomes of checkpoint inhibitor-induced liver injury: a 10-year real-world retrospective cohort study [J]. JHEP Rep, 2023, 5(10): 100851.

[14] Ciricillo J, Myer A, Yeboah-Korang AY, et al. Improving the diagnostic accuracy of RECAM in North American patients with suspected idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J Gastroenterol, 2025, 120(6): 1325-1333.

[15] Mahdavijalal M, Petio C, Staffilano G, et al. Innovative solid-phase extraction strategies for improving the advanced chromatographic determination of drugs in challenging biological samples [J]. Molecules, 2024, 29(10): 2278.

[16] Paul R, Ostermann E, Wei Q. Advances in point-of-care nucleic acid extraction technologies for rapid diagnosis of human and plant diseases [J]. Biosens Bioelectron, 2020, 169: 112592.

[17] Ruiz J, Ramirez P, Villarreal E, et al. Effect of pharmacokinetic/pharmacodynamic ratio on tigecycline clinical response and toxicity in critically ill patients with multidrug-resistant Gram-negative infections [J]. SAGE Open Med, 2020, 8: 2050312120958897.

[18] Liu YX, Le KJ, Shi HY, et al. Efficacy and safety of tigecycline for complicated urinary tract infection: a systematic review [J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(1): 292-299.

[19] Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(38): e12467.

[20] Guo M, Liang J, Li D, et al. Coagulation dysfunction events associated with tigecycline: a real-world study from FDA adverse event reporting system (FAERS) database [J]. Thromb J, 2022, 20(1): 12.

[21] Lei Z, Chen X, Pan F, et al. Comparison of bleeding risk and hypofibrinogenemia-associated risk factors between tigecycline with cefoperazone/sulbactam therapy and other tigecycline-based combination therapies [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1182644.

[22] Leng B, Xue YC, Zhang W, et al. A retrospective analysis of the effect of tigecycline on coagulation function [J]. Chem Pharm Bull, 2019, 67(3): 258-264.

[23] Yu Z, Zhao Y, Jin J, et al. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: a multicenter retrospective study [J]. Int J Infect Dis, 2022, 120: 59-64.

[24] Jiang T, He X, Li Q, et al. Risk factors for tigecycline-associated hepatotoxicity in patients in the intensive care units of two tertiary hospitals: a retrospective study [J]. J Clin Pharmacol, 2022, 62(11): 1426-1434.

[25] Liu J, Yan Y, Zhang F. Risk factors for tigecycline-associated hypofibrinogenemia [J]. Ther Clin Risk Manag, 2021, 17: 325-332.

[26] Guo J, Wang S, Zhou M, et al. Nomogram for the prediction of tigecycline-induced hypofibrinogenaemia in a Chinese population [J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(2): 107062.

[27] Su W, Song S, Liu J, et al. Population pharmacokinetics and individualized dosing of tigecycline for critically ill patients: a prospective study with intensive sampling [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1342947.

[28] Taubert M, Wicha SG, Frey OR, et al. Tigecycline in crit-

ically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 341.

[29] Burón C, Hernández M, Cazorla M, et al. Tigecycline population pharmacokinetics in critically ill patients with decompensated cirrhosis and severe infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(5): 1332-1338.

[30] Zhou CC, Huang F, Zhang JM, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review [J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 1885-1896.

[31] Cojutti P, Giangreco M, Isola M, et al. Limited sampling strategies for determining the area under the plasma concentration–time curve for isoniazid might be a valuable approach for optimizing treatment in adult patients with tuberculosis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(1): 23-28.

[32] Misaka S, Maejima Y, Shimomura K. Limited sampling strategy for predicting the area under plasma concentration–time curve of nadolol in healthy subjects [J]. J Clin Pharmacol, 2024, 65(5): 621-627.

[33] Chen Q, Thompson J, Hu Y, et al. High-dose metformin treatment to inhibit complex I during early reperfusion protects the aged mouse heart via decreased mitochondrial permeability transition pore opening [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2024, 392(3): 100529.

Correlation analysis between tigecycline therapeutic concentration monitoring and adverse reactions

WU Shiya[1,2], LIU Xiaodan[3], HU Yan[1], LIN Qi[1,2,3]

[1] School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian, China; [2] Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, Fujian, China; [3] School of Medical Technology and Pharmacy, Putian 351100, Fujian, China

ABSTRACT **AIM**: To establish a high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method for the determination of tigecycline in human plasma, which was used to study the pharmacokinetic profile in patients and to investigate the correlation between its blood concentration and drug-induced hepatic injury and coagulation dysfunction. **METHODS**: Plasma was processed by protein precipitation, separated on an Eclipse Plus C_{18} column, eluted by a 0.1% formic acid water-methanol gradient, with Reserpine as an internal standard, at a flow rate of 0.3 mL/min and detected in the positive ion mode and examined the method properties. Subsequently, clinical data with plasma samples were collected from patients using tigecycline between June 2024 and June 2025 (n=72). The groups were grouped according to whether or not an adverse reaction (ADR) occurred, the differences in blood concentrations between the two groups were compared, and the blood concentration breakpoints at which ADRs occurred were determined using subject's work characterization curve (ROC) analysis, and the sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) were calculated. **RESULTS**: The linear range of the proposed method was 50-5 000 ng/mL, and the precision, accuracy and stability values were less than 10%, which met the requirements of clinical testing. The ROC curve showed that the fold point of tigecycline causing liver injury was 515.34 ng/mL, and that of coagulation dysfunction was 243.59 ng/mL. **CONCLUSION**: The HPLC-MS/MS of tigecycline in human plasma was successfully established, and the tigecycline blood concentration is related to the cause of liver injury and coagulation dysfunction. It is recommended that blood concentration monitoring combined with liver function and coagulation indicators should be applied clinically to ensure medication safety.

KEYWORDS tigecycline; therapeutic drug monitoring; HPLC-MS/MS; pharmacokinetics; liver injury; coagulation-disorders