

UPLC-MS/MS法测定人血浆中伏立康唑的浓度及其临床应用[△]

钟 皎^{1*}, 郝 琨², 裴泽军^{1#} (1. 无锡市第二人民医院/南京医科大学附属无锡第二医院药剂科, 江苏 无锡 214002; 2. 中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 南京 210009)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4064-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.09

摘要 目的: 建立测定人血浆中伏立康唑浓度的方法, 并应用于临床。方法: 采用超高效液相色谱-串联质谱法测定。以酮康唑为内标, 色谱柱为 Shim-pack VP-ODS, 流动相为水(含 1% 甲酸及 2 mmol/L 乙酸铵)-乙腈, 梯度洗脱, 流速为 0.3 ml/min, 柱温为 40 ℃; 采用电喷雾离子源, 以多反应监测方式进行正离子扫描, 用于定量分析的离子对分别为 m/z 351.2→282.2(伏立康唑)、 m/z 532.1→490.2(内标)。结果: 伏立康唑血药浓度在 1~10 000 ng/ml 范围内线性关系良好($r=0.999 5, n=5$), 定量下限为 1 ng/ml; 日内、日间 RSD<10%; 方法回收率>90%(RSD<8%), 提取回收率>70%(RSD<8%)。采用该法检测 10 例深部真菌感染患者体内伏立康唑的血药浓度为 507.33~7 011.24 ng/ml, 有 3 例患者的血药浓度不在推荐治疗浓度范围内。结论: 该方法快速、准确、灵敏度高, 适用于伏立康唑治疗药物监测。

关键词 伏立康唑; 超高效液相色谱-串联质谱法; 血药浓度; 治疗药物监测; 侵袭性真菌感染

Concentration Determination of Voriconazole in Human Plasma by UPLC-MS/MS and Its Clinical Application

ZHONG Jiao¹, HAO Kun², PEI Zejun¹ (1. Dept. of Pharmacy, Wuxi Second People's Hospital/Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214002 China; 2. Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To develop a method for concentration determination of voriconazole in human plasma and apply it in the clinic. METHODS: UPLC-MS/MS method was adopted. Using ketoconazole as internal standard, the determination was performed on Shim-pack VP-ODS column with mobile phase consisted of water (containing 1% formic acid and 2 mmol/L ammonium acetate)-acetonitrile (gradient elution) at flow rate of 0.3 ml/min and column temperature of 40 ℃. The electrospray ion source, positive ionizing pattern and multiple reaction monitoring were used; the mass transition ion-pairs of voriconazole and internal standard were m/z 351.2→282.2 and m/z 532.1→490.2. RESULTS: The linear range of voriconazole were 1-10 000 ng/ml ($r=0.999 5, n=5$), and the limit of quantitation was 1 ng/ml; RSDs of inter-day and intra-day were all lower than 10%; method recovery was higher than 90% (RSD<8%), and extraction recovery was higher than 70% (RSD<8%). The plasma concentrations of voriconazole in 10 patients with invasive fungal infection determined by this method were 507.33-7 011.24 ng/ml, and those of 3 patients were outside the recommended treatment concentration range. CONCLUSIONS: The established method is fast, accurate and sensitive, and can be applied for the therapeutic drug monitoring of voriconazole.

KEYWORDS Voriconazole; UPLC-MS/MS; Plasma concentration; Therapeutic drug monitoring; Invasive fungal infection

伏立康唑为新型三唑类抗真菌药物, 是治疗侵袭性真菌感染的常见药物之一^[1-2]。但由于其潜在的药物相互作用和代谢酶细胞色素 P₄₅₀(CYP)2C19 的基因多态性, 导致其个体间的药动学差异较大^[3-4], 有可能引发严重的药品不良反应(ADR), 甚至有的 ADR 是不可逆的^[5-7]。有研究表明, 伏立康唑的血药浓度与临床疗效、ADR 的关系密切^[8]。因此, 建议对使用伏立康唑的患者进行血药浓度监测。目前, 测定伏立康唑的方法多为高效液相色谱(HPLC)法和液质联用(LC-MS)法^[9-11]。为进一步提高检测效率, 增强实用性、灵敏度和专属性, 本试验建立了测定人血浆中伏立康唑浓度的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法, 以便更准确、快捷地向临床提供血药浓度监测结果, 为临床安全、合理用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

△基金项目: 无锡市医院管理中心医学科药理学项目(No.YG-ZXY1301)

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0510-68563496。E-mail: zhong112@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 0510-68563360。E-mail: pei-zj@126.com

AB Sciex 5500 型超高效液相色谱-串联四极杆质谱联用仪(美国 AB Sciex 公司); XW-80A 型旋涡混合器(上海医科大学仪器厂); AB-256-S 型电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; Sorvall Stratos 型台式高速冷冻离心机(美国热电公司)。

1.2 药品与试剂

注射用伏立康唑(美国 Pfizer Limited 公司, 注册证号: H2014073, 批号: Z327401, 规格: 200 mg); 伏立康唑对照品(批号: 100862-200701, 纯度: 100%)、酮康唑对照品(内标, 批号: 100294-200602, 纯度: 99.9%)均购自中国食品药品检定研究院; 乙腈为色谱醇, 水为超纯水, 其余试剂均为分析纯。空白血浆由我院检验科提供。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

色谱柱: Shim-pack VP-ODS(150 mm×2.0 mm, 5 μm); 流动相: 水(A相, 含 1% 甲酸及 2 mmol/L 乙酸铵)-乙腈(B相), 梯度洗脱(0~2.5 min, 10%→75% B; >2.5~4.0 min, 75%→98% B; >4.0~5.5 min, 98% B; >5.5~6.0 min, 98%→10% B; 维持平衡 2 min 后, 进下一针); 流速: 0.3 ml/min; 柱温: 40 ℃; 进样量: 5 μl。

采用电喷雾离子源(ESI),以多反应监测(MRM)模式扫描,正离子方式检测;喷雾电压:4 500 V;温度:350 ℃;辅助气1(N₂)压力:13 Arb;辅助气2(N₂)压力:19 Arb;气帘气(N₂)压力:20 Arb;用于定量分析的离子对分别为 m/z 351.2→282.2[伏立康唑,去簇电压(DP):150 eV,碰撞能量(CE):23 eV], m/z 532.1→490.2(内标,DP:100 eV,CE:43 eV)。

2.2 溶液的制备

精密称取伏立康唑对照品10 mg,置于10 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容,摇匀,得质量浓度为1 mg/ml的伏立康唑贮备液,置4 ℃冰箱中保存,备用。取伏立康唑贮备液适量,用甲醇稀释制成所需质量浓度的伏立康唑标准溶液。

精密称取内标对照品1 mg,置于100 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容,摇匀,得质量浓度为10 μg/ml的内标溶液,置4 ℃冰箱中保存,备用。

2.3 血浆样品处理

取空白血浆100 μl,加入内标溶液(质量浓度为10 μg/ml)10 μl,涡旋10 s;加入乙醚1 ml,涡旋5 min,以离心半径为8 cm、转速为10 000 r/min离心5 min,取上清液800 μl,于37 ℃水浴中挥干。残渣用甲醇100 μl复溶,再以离心半径为8 cm、转速为18 000 r/min离心5 min,取上清液5 μl进样分析。

2.4 方法学考察^[12]

2.4.1 专属性考察 在“2.1”项条件下,取空白血浆、空白血浆+伏立康唑+内标、患者用药后的血浆样品+内标,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,考察方法的专属性。结果显示,伏立康唑和内标的色谱峰峰形良好,其保留时间分别为5.08、4.38 min,血浆中的内源性物质不干扰待测物和内标的测定,表明该方法专属性良好。其典型色谱图见图1。

2.4.2 标准曲线的制备与定量下限的考察 取空白血浆、相应质量浓度的伏立康唑标准溶液各适量,分别配制成质量浓度为1、10、50、100、500、1 000、5 000、10 000 ng/ml的血浆样品,按“2.3”项下方法处理后,进样测定,记录色谱图。以样品峰面积与内标峰面积的比值(y)为纵坐标、待测物质量浓度(x)为横坐标,用加权最小二乘法(权重系数 $w=1/x^2$)进行线性回归,得回归方程为 $y=0.964 1x+0.022 6(r=0.999 5, n=5)$ 。结果表明,伏立康唑的血药浓度在1~10 000 ng/ml范围内线性关系良好,其定量下限为1 ng/ml[信噪比(S/N)=10]。

表1 精密度与回收率试验结果($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 1 Results of accuracy and recovery tests($\bar{x} \pm s, n=5$)

加入质量浓度, ng/ml	日间精密度		日内精密度		方法回收率,%		提取回收率,%	
	测得质量浓度,ng/ml	RSD,%	测得质量浓度,ng/ml	RSD,%	计算值	RSD	计算值	RSD
1	0.91±0.085	8.71	0.95±0.079	8.12	95.24±7.01	7.41	71.18±5.97	6.09
3	3.23±0.21	6.04	3.35±0.37	7.43	92.78±8.23	7.79	75.21±6.06	7.58
500	522.17±48.42	9.16	517.67±31.02	6.94	107.75±6.57	6.39	73.90±4.10	5.24
7 500	7 718.59±590.14	6.54	7 302.41±472.97	5.11	102.57±3.14	2.91	76.22±3.04	3.82

2.4.4 基质效应 取空白血浆90 μl,按“2.3”项下方法处理后,加入相应质量浓度的伏立康唑标准溶液和内标溶液各适量,配制成定量下限浓度血浆样品和低、中、高质量浓度质控样品,每质量浓度取6样本分析,得相应峰面积(A);取相应质量浓度的伏立康唑标准溶液与内标溶液的混合溶液直接进样,得相应峰面积(B),基质效应= $A/B \times 100\%$ 。结果显示,定量下限浓度血浆样品和低、中、高质量浓度质控样品的基质效应分别为(97.23±2.55)%、(101.69±3.01)%、(99.84±1.69)%和(103.77±2.17)%,RSD<2.82%,表明该方法不受基质效应的影响。

2.4.5 稳定性 取空白血浆、相应质量浓度的伏立康唑标准溶

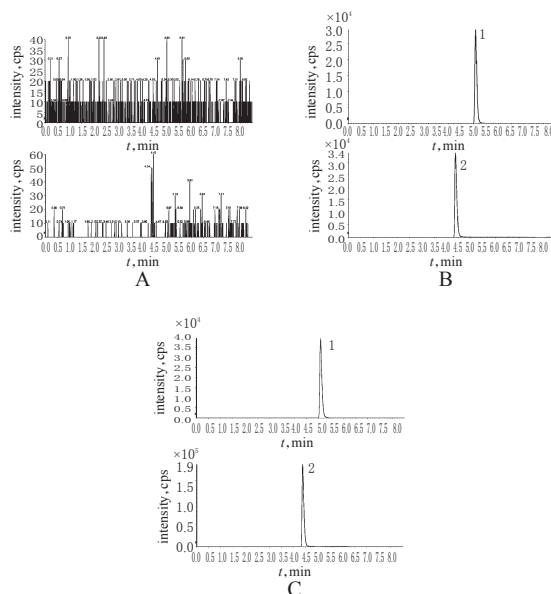


图1 典型色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+伏立康唑+内标;C.患者用药后的血浆样品+内标;1.伏立康唑;2.内标

Fig 1 Typical chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma + voriconazole + internal standard; C. plasma samples of patient after administration + internal standard; 1. voriconazole; 2. internal standard

2.4.3 精密度与回收率试验 取空白血浆、相应质量浓度的伏立康唑标准溶液各适量,分别配制定量下限浓度(1 ng/ml)血浆样品和低、中、高质量浓度(3、500、7 500 ng/ml,下同)的质控样品,按“2.3”项下方法处理后,进样分析。每质量浓度取5样本分析,连续测定5 d,根据当日标准曲线计算各样品的测得质量浓度,考察方法的日内、日间精密度。以测得质量浓度与加入质量浓度的比值来考察样品的方法回收率,以经提取所得血浆样品的色谱峰面积与未经提取所得的色谱峰面积的比值来考察样品的提取回收率。结果显示,日内、日间RSD均<10%,各样品的方法回收率>90%(RSD<8%),提取回收率>70%(RSD<8%)。精密度与回收率试验结果见表1。

液各适量,配制定量下限浓度的血浆样品和低、中、高质量的浓度质控样品,分别考察其在室温放置24 h、经历反复冻融3次、-70 ℃冷冻保存30 d等条件下的稳定性,每质量浓度取5样本进行分析。结果显示,各样品在上述条件下均稳定,RSD<10%。稳定性试验结果见表2。

2.5 临床应用

选择拟采用伏立康唑治疗的深部真菌感染患者10例,按如下给药方法进行治疗:首日予注射用伏立康唑400 mg, ivgtt, bid;于第2天起予注射用伏立康唑200 mg, ivgtt, bid。连续给药3 d后,于下次给药前1 h抽取各患者外周静脉血4 ml,至肝素钠抗凝管中,以离心半径为8 cm、转速为5 000 r/min离

表2 稳定性试验结果($\bar{x} \pm s, n=5$)Tab 2 Results of stability tests($\bar{x} \pm s, n=5$)

加入质量浓度,ng/ml	室温放置24 h		经历反复冻融3次		-70 °C冷冻保存30 d	
	测得质量浓度,ng/ml	RSD, %	测得质量浓度,ng/ml	RSD, %	测得质量浓度,ng/ml	RSD, %
1	0.93 ± 0.04	4.12	0.90 ± 0.07	7.24	0.91 ± 0.09	9.01
3	3.26 ± 0.19	5.41	3.29 ± 0.26	6.67	3.31 ± 0.27	7.22
500	531.84 ± 30.74	5.09	527.17 ± 24.69	4.58	530.47 ± 26.32	4.92
7 500	7 814.75 ± 407.56	3.85	7 741.28 ± 551.73	5.48	7 774.37 ± 501.57	5.21

心5 min,取上清液,按“2.3”项下方法处理后,进样测定。得患者体内伏立康唑的血药浓度为507.33~7 011.24 ng/ml。10例患者的临床资料和伏立康唑血药浓度检测结果见表3。

表3 患者的临床资料和伏立康唑血药浓度检测结果

Tab 3 Patients' clinical data and results of plasma concentration determination of voriconazole

患者	性别	年龄,岁	感染灶	血药浓度,ng/ml
1	男	56	血液	2 350.63
2	男	72	血液	4 859.11
3	女	80	血液	6 874.31
4	男	76	肠道	7 011.24
5	男	87	肺部	3 600.87
6	女	80	肺部	1 036.42
7	男	29	肠道	4 521.83
8	女	54	血液	4 874.37
9	男	69	血液	3 690.74
10	男	72	肺部	507.33

3 讨论

在流动相洗脱方式筛选的过程中,为进一步节省分析时间,本课题组采用了梯度洗脱的方式,同时在水相中添加了甲酸,以有利于正离子的质子化,维持样品在流动相中的电离状态,使峰形得以改善。在内标化合物的选择中,笔者筛选了氟康唑、尼群地平和酮康唑等化合物,综合考虑保留时间、响应值、杂质干扰等因素,最终选择酮康唑作为内标。笔者曾考虑采用直接沉淀蛋白法和固相萃取法处理血浆样品,前者常用的沉淀试剂包括高氯酸、三氟乙酸和乙腈等,但提取回收率较低,可能与其可氧化破坏伏立康唑和内标的结构有关,而后者操作烦琐且会增加检测的成本。故综合比较,最终选择了以乙醚作为萃取溶剂的液-液萃取法,此法操作简便,且可获得满意的提取效果。

关于伏立康唑血药浓度测定方法,文献报道较多的是HPLC法^[9-10]。但对于深部真菌感染的患者而言,其病情较为危重,且联合用药较多,采用常规的HPLC法常会受到联合用药的干扰,定量下限只能达到50 ng/ml左右,且分析时间较长,其准确性、灵敏度和检测效率不甚理想。Cheng Y等^[11]采用分子排阻和柱切换分离技术的液质联用(LC-MS)法,但其成本高且操作烦琐,难以在临床上推广使用。为改进上述检测方法,本试验建立了UPLC-MS/MS法,通过UPLC来提升分析速度,将样本的分析时间由原来的>10 min缩短至6 min,同时,串联质谱又较一级质谱能更精准地检测待测物。因此,本试验所建立的方法快速、简单、灵敏度高、专属性强,能为临床提供可靠的测定结果,可满足临床治疗药物监测的需求。

据文献[13-15]报道,伏立康唑的肝毒性、横纹肌溶解等ADR与其血药浓度呈正相关,个体差异和药物相互作用等因素会导致血药浓度偏高(产生毒性)或血药浓度过低(低于有效治疗浓度而导致治疗失败),因此临床有必要对伏立康唑的血药浓度进行监测。参考伏立康唑的药动学特征,首日静脉给予伏立康唑负荷剂量400 mg, bid, 1~2 d后血药浓度即可达

稳态^[16],故将患者的采血时间定于用药3 d后,以确保患者体内的伏立康唑血药浓度已达稳态。目前,推荐的伏立康唑有效治疗浓度范围为1.0~5.5 μg/ml^[8],而本研究中10例患者血药浓度的监测结果显示,有3例患者的血药浓度不在此范围内(其中,2例偏高,1例偏低),医师可根据血药浓度监测结果调整给药剂量,确保患者得到有效治疗,为临床合理使用伏立康唑提供依据。

本试验以乙醚为萃取溶剂对血浆样品进行处理,以酮康唑为内标,建立了测定人血浆中伏立康唑浓度的UPLC-MS/MS法,该方法具有快速、准确和灵敏度高等特点,可用于伏立康唑治疗药物监测。

参考文献

- [1] Grosu HB, Bashoura L, Ost D, et al. Critical airway obstruction due to pseudomembranous Aspergillus tracheitis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(11): e65.
- [2] Saito W, Shishikura Y, Nishimaki K, et al. Two cases of pulmonary aspergillosis, which deteriorated with generic itraconazole [J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 2014, 88(4): 469.
- [3] Wang T, Zhu H, Sun J, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(5): 436.
- [4] Calcagno A, Baietto L, Pagani N, et al. Voriconazole and atazanavir: a CYP2C19-dependent manageable drug-drug interaction [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(10): 1 281.
- [5] 李国栋,刘震,冯端浩.伏立康唑致CYP2C19慢代谢型患者肝损害1例[J]. *药物流行病学杂志*, 2012, 21(9): 463.
- [6] 蔡小军,宋惠珠,赵敏.伏立康唑致严重肝损害1例[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(10): 795.
- [7] 阎维维,张永莉.临床药师对1例伏立康唑致肝损害的脑血管病患者的药学监护[J]. *中国药房*, 2012, 23(34): 3 260.
- [8] Lat A, Thompson GR. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections [J]. *Infect Drug Resist*, 2011, doi:10.2147/IDR.S12714.
- [9] 董平,孟现民,刘荣,等. RP-HPLC法测定AIDS合并肺部真菌感染患者伏立康唑的血药浓度[J]. *中国临床药理学杂志*, 2010, 19(3): 163.
- [10] 张华峰,戴博,宋青,等.高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑含量[J]. *解放军药理学学报*, 2010, 26(5): 446.
- [11] Cheng Y, Zhang ZJ, Tian Y, et al. Quantification of voriconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry: application to a bioequivalence study [J]. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61(2): 132.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015

新生儿万古霉素血药浓度的影响因素分析

陶兴茹*, 陈海燕#(郑州市儿童医院药学部, 郑州 450018)

中图分类号 R722 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4067-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.10

摘要 目的:分析新生儿万古霉素血药浓度的影响因素,为其临床应用提供参考。方法:采用回顾性调查方法,收集我院2014年7月1日-2015年6月30日新生儿内科进行万古霉素血药浓度监测的新生儿114例,记录其基本信息,采用多因素线性回归分析法考察万古霉素血药浓度的影响因素。结果:114例新生儿万古霉素的血药浓度为2~39 μg/ml,平均血药浓度为(13.24±8.66) μg/ml,监测结果在有效血药浓度范围(10~20 μg/ml)内的有43例(占37.72%)。新生儿是否早产($r=0.264$)和血肌酐水平($r=0.289$)与血药浓度呈正相关($P<0.05$),其出生时体质量($r=-0.264$)和血药浓度监测当日体质量($r=-0.236$)与血药浓度呈负相关($P<0.05$);早产儿血肌酐水平($r=0.304$)与血药浓度呈正相关($P<0.05$),其胎龄($r=-0.373$)、矫正胎龄($r=-0.431$)和血药浓度监测当日体质量($r=-0.263$)与血药浓度呈负相关($P<0.05$)。结论:新生儿是否早产、体质量、胎龄和血肌酐水平等因素均有可能影响其体内万古霉素的血药浓度。临床应用万古霉素时应综合考虑各影响因素,并结合患儿血药浓度监测结果和临床症状进行治疗方案的调整。

关键词 万古霉素;血药浓度;新生儿;早产儿;影响因素

Analysis of Influential Factors for Blood Concentration of Vancomycin in Neonates

TAO Xingru, CHEN Haiyan (Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the influential factors for blood concentration of vancomycin in neonates, and to provide reference for clinical medication. METHODS: In retrospective study, 114 cases of blood concentration monitoring of vancomycin were collected from neonatal department of our hospital during Jul. 1st 2014 to Jun. 30th 2015, and general information were recorded; the influential factors for blood concentration of vancomycin were analyzed by multiple factors linear regression analysis. RESULTS: The blood concentrations of vancomycin in 114 neonates were 2-39 μg/ml, and average blood concentration was (13.24 ± 8.66) μg/ml. The blood concentrations of 43 cases were within effective range (10-20 μg/ml), accounting for 37.72%. Premature ($r=0.264$) and serum creatinine level ($r=0.289$) of neonates were positively correlated with blood concentration ($P<0.05$), while birth weight ($r=-0.264$) and body weight on monitoring day ($r=-0.236$) were negatively correlated with blood concentration ($P<0.05$). The serum creatinine level ($r=0.304$) of prematures was positively correlated with blood concentration ($P<0.05$), and gestational age ($r=-0.373$), correct gestational age ($r=-0.431$) and body weight on monitoring day ($r=-0.263$) were negatively correlated with blood concentration ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Premature, body weight, gestational age, serum creatinine level and other factors all influence the blood concentration of vancomycin. The influential factors should be considered when using vancomycin. Treatment plan should be adjusted according to the results of blood concentration and clinical symptom.

KEYWORDS Vancomycin; Blood concentration; Neonate; Premature; Influential factor

万古霉素属糖肽类抗菌药物,是目前临床治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、表皮葡萄球菌(MRSE)和肠球菌耐药菌所致重症感染的首选药物^[1]。新生儿败血症、新生儿肺炎和新生儿细菌性脑膜炎是新生儿时期常见的感染性疾病,葡萄球菌是其主要致病细菌之一^[2]。因此,万古霉素在新生儿抗感染治疗中占有非常重要的地位。万古霉素在新生儿体内的代谢特征与成人不同,且万古霉素血药浓度过低($<10 \mu\text{g/ml}$)易诱导耐药^[3],血药浓度过高($>30 \mu\text{g/ml}$)会导致耳、肾毒性等

严重不良反应^[4],故临床应用时必须严格控制适应证,及时调整给药剂量,使其血药浓度能在一个相对安全、有效的范围(有效血药浓度 $10\sim 20 \mu\text{g/ml}$)内,以确保患儿特别是新生儿的用药安全^[4]。目前,国外已有关于万古霉素在新生儿体内的药理学特征的相关报道^[5],国内也有关于新生儿体内万古霉素血药浓度与不良反应相关性的研究^[6],但少有关于新生儿特别是早产儿体内万古霉素血药浓度影响因素的研究,基于此,本研究对其进行初步探讨与分析,以期为其临床合理应用提供参考。

- 年版.北京:中国医药科技出版社,2015:363-368.
- [13] 田洁,彭菲,张贵宁,等.我院伏立康唑致不良反应30例报告分析[J].中国药房,2015,26(17):2350.
- [14] Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0371-85515795。E-mail:taoxr2010@sina.com.cn

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0371-85515795。E-mail:hychen006@sina.com.cn

2006,50(4):1570.

- [15] Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewski K, et al. Safety of voriconazole and dose individualization[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(8):1087.
- [16] 朱慧芳,董亚琳,尤海生,等.伏立康唑的药理学/药效学及其药物监测[J].中国新药与临床杂志,2012,31(7):367.

(收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-02-02)

(编辑:张元媛)