

高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑的浓度^Δ

李学娟^{1*}, 刘四喜², 陈泽彬^{1#}, 魏红¹, 杨卫国^{3#}, 温鹏强⁴(1. 深圳市儿童医院药剂科, 广东深圳 518038; 2. 深圳市儿童医院血液科, 广东深圳 518038; 3. 深圳市儿童医院重症医学科, 广东深圳 518038; 4. 深圳市儿童医院儿科研究所, 广东深圳 518038)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4499-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.09

摘要 目的: 建立测定人血浆中伏立康唑浓度的方法。方法: 血浆样品经乙腈沉淀蛋白后, 以酮康唑为内标, 采用高效液相色谱法测定。色谱柱为 Dionex U-3000 Dimonsil C₁₈, 流动相为三乙胺-冰醋酸-水混合溶液(1:1:98, V/V/V, pH 约为 4.0)-乙腈(40:60, V/V), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 255 nm, 柱温为 40 ℃, 进样量为 20 μL。结果: 伏立康唑血药浓度在 0.2~20.0 μg/mL 范围内线性关系良好, 定量下限为 0.2 μg/mL, 最低检测限为 0.03 μg/mL; 日内、日间 RSD 均小于 10%; 方法回收率为 92.06%~106.26% (RSD<5%, n=5), 提取回收率为 75.62%~90.59% (RSD<5%, n=5)。采用该法测得 10 例患儿体内伏立康唑的血药浓度为 0.22~4.90 μg/mL (n=10)。结论: 该方法简单、快速、专属性强, 可用于伏立康唑治疗药物监测。

关键词 伏立康唑; 血药浓度; 高效液相色谱法

Determination of Voriconazole in Human Plasma by HPLC

LI Xuejuan¹, LIU Sixi², CHEN Zebin¹, WEI Hong¹, YANG Weiguo³, WEN Pengqiang⁴(1. Dept. of Pharmacy, Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China; 2. Dept. of Hematology, Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China; 3. Dept. of Pediatric Intensive Care, Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China; 4. Institute of Pediatrics, Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China)

作, 同时最大限度地减少不良反应, 建议临床在治疗时, 应从小剂量开始, 缓慢地增加剂量至完全控制发作^[9]。

本文建立了测定人血浆中 GBP 的 LC-MS/MS 法, 该方法分析灵敏度高、专属性好、适用性强, 具有良好的精密性及准确度, 可用于临床血药浓度的监测及药动学的研究。将该方法应用于临床癫痫患者的血药浓度监测, 有助于临床及时发现治疗中存在的问题, 开展个体化治疗, 保障患者用药的安全、有效。

参考文献

- [1] 童晓欣, 童萼堂. 抗癫痫药的发展史与新型抗癫痫药[J]. 医药导报, 2007, 26(2): 111-115.
- [2] 袁敏, 徐丽君, 肖志龙, 等. 加巴喷丁对比卡马西平治疗三叉神经痛疗效与安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2014, 25(40): 3795-3799.
- [3] 陈宝泉, 刘肖英, 李彩文. 新型抗癫痫药加巴喷丁[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(11): 900-902.
- [4] 董莉, 窦佳, 王书玉, 等. HPLC 法测定加巴喷丁胶囊的含量及有关物质[J]. 中国药师, 2015, 18(3): 520-522.
- [5] 蔡元丽, 杨甲甲, 王宇飞, 等. 毛细管电泳-激光诱导荧光检测法测定抗癫痫药加巴喷丁[J]. 色谱, 2010, 28

(12): 1179-1184.

- [6] 熊志立, 俞嘉, 何积芬, 等. LC-MS/MS 法测定人血浆中加巴喷丁的浓度及其药动学研究[J]. 药学学报, 2011, 46(10): 1246-1250.
- [7] 汪震, 刘东, 龚培力, 等. 高效液相色谱荧光检测法测定血浆加巴喷丁含量[J]. 中国药师, 2005, 8(8): 676-678.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则[S]. 2015-03-08.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 363-368.
- [10] Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 796-803.
- [11] Carlsson KC, Reubsæet JL. Sample preparation and determination of gabapentin in venous and capillary blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 34(2): 415-423.
- [12] 宋红伟, 李晓丽, 李世学. 动态脑电图在 60 例癫痫患者诊断中的应用分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(5): 90-91.
- [13] 范磊, 陈海燕. 472 例癫痫患儿用药情况调查与分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(6): 103-104.
- [14] 刘砚韬, 张伶俐, 黄亮, 等. 新型抗癫痫药物治疗儿童癫痫的研究进展[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2014, 10(1): 90-95.

Δ 基金项目: 深圳市卫生计生系统科研项目(No.201402053)

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0755-83008256。E-mail: xuejuanli@126.com

通信作者 a: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药事管理、临床药学。电话: 0755-83008225。E-mail: 13602602625@126.com

通信作者 b: 主任医师, 硕士。研究方向: 儿科危重症。电话: 0755-83008193。E-mail: replicater@163.com

(收稿日期: 2016-12-12 修回日期: 2017-08-18)

(编辑: 张元媛)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the concentration determination of voriconazole in human plasma. METHODS: Plasma samples were precipitated with acetonitrile. Using ketoconazole as internal standard, HPLC method was adopted. The determination was performed on Dionex U-3000 Dimonsil C₁₈ column with mobile phase consisted of triethylamine-glacial acetic acid-water mixed solution (1:1:98, V/V/V, pH was about 4.0)-acetonitrile (40:60, V/V) at the flow rate of 1.0 mL/min. The detection wavelength was set at 255 nm. The column temperature was 40 °C, and sample size was 20 μL. RESULTS: The linear range of voriconazole was 0.2-20.0 μg/mL. The limits of quantification was 0.2 μg/mL, and the minimum detection limit was 0.03 μg/mL. RSDs of inter-day and intra-day were lower than 10%. The method recoveries were 92.06%-106.26% (RSD<5%, n=5), and extraction recoveries were 75.62%-90.59% (RSD<5%, n=5). The plasma concentration of voriconazole in 10 children ranged 0.22-4.90 μg/mL (n=10). CONCLUSIONS: The method is simple, rapid, specific and can be used for drug monitoring of voriconazole.

KEYWORDS Voriconazole; Plasma concentration; HPLC

伏立康唑(Voriconazole, VRC)主要用于治疗侵袭性曲霉病、氟康唑耐药型念珠菌引起的严重侵袭性感染、足放线病菌属和镰刀菌属病原菌引起的严重感染,具有抗菌谱广、抗菌活性强、分布范围广泛、组织浓度高、非线性代谢等特点,是目前临床上抗深部真菌感染的一线药物^[1-4]。基于健康受试者的药动学研究发现,VRC血药浓度存在显著的个体差异,并与其临床疗效及不良反应密切相关^[4-7]。Friberg LE等^[8]的研究发现,儿童药动学参数的个体差异要较成人显著。因此,通过血药浓度监测调整VRC剂量对患儿的临床治疗具有重要的意义。本研究结合现有文献和自身实验室条件,建立了一种测定人血浆中VRC浓度的高效液相色谱(High performance liquid chromatography, HPLC)法,并将其应用于临床,以期为儿科临床用药方案的调整提供参考。

1 材料

1.1 仪器

U-3000型HPLC仪,包括U-3000型四元梯度泵、VWD-3000型紫外检测器、WPS-3000型自动进样器(美国Dionex公司);Master-S型超纯水仪(上海和泰仪器有限公司);BP221S型电子天平(德国Sartorius公司);DT5-6型医用低速离心机(北京时代北利离心机有限公司);HC-2518型医用高速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);MS3型涡旋混合仪(德国IKA公司)。

1.2 药品与试剂

VRC对照品(批号:100862-201402,纯度:98.9%)、酮康唑对照品(内标,批号:100294-201203,纯度:99.0%)均由中国食品药品检定研究院提供;注射用伏立康唑(丽珠集团丽珠制药厂,批准文号:国药准字H20064493,批号:150806,规格:100 mg);伏立康唑片(成都泰合健康科技集团股份有限公司华神制药厂,批准文号:国药准字H20055840,批号:160705,规格:50 mg);乙腈、甲醇为色谱纯,三乙胺、冰醋酸为分析纯,水为超纯水。

1.3 空白血浆

空白血浆由深圳市儿童医院检验科提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Dionex U-3000 Dimonsil C₁₈(250 mm×4.6

mm,5 μm),流动相:三乙胺-冰醋酸-水混合溶液(1:1:98, V/V/V,pH约为4.0)-乙腈(40:60, V/V),经超声脱气后使用;流速:1.0 mL/min;检测波长:255 nm;柱温:40 °C;进样量:20 μL。

2.2 溶液的配制

精密称取VRC对照品25 mg,用乙腈定容至25 mL,得质量浓度为1 000 μg/mL的VRC贮备液,置于4 °C冰箱中保存。临用时将上述贮备液用乙腈稀释,得质量浓度分别为4、10、25、50、100、200、400 μg/mL的系列标准溶液。精密称取内标对照品2.5 mg,用乙腈定容至25 mL,得质量浓度为100 μg/mL内标贮备液,置于4 °C冰箱中保存,备用。

2.3 血浆样品处理

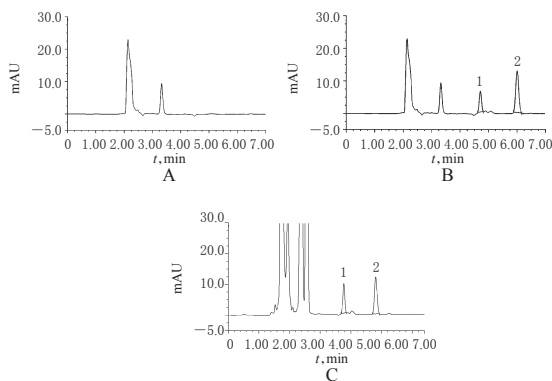
取空白血浆适量,加入100 μg/mL内标贮备液10 μL,混匀,加入乙腈1 mL,涡旋混匀,静置5 min后,以离心半径5 cm、转速13 000 r/min离心10 min,取上清液20 μL,进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 分别取空白血浆、空白血浆+VRC+内标、患儿血浆样品+内标各适量,除不加内标外,其余按“2.3”项下方法处理后,进样分析。结果显示,在“2.1”项色谱条件下,VRC与内标的峰形良好,保留时间分别为4.7、6.0 min,且空白血浆在相应保留时间处并未见有色谱峰出现,详见图1。

2.4.2 标准曲线的绘制、定量下限和最低检测限的考察 取空白血浆适量、“2.2”项下各质量浓度的VRC系列标准溶液25 mL,配制成VRC质量浓度分别为0.2、0.5、1.25、2.5、5.0、10.0、20.0 μg/mL的血浆样品,按“2.3”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。以待测物质量浓度(x)为横坐标、待测物与内标的峰面积比值(y)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程为 $y=0.233x+0.032$ ($r=0.9989$)。结果表明,VRC血药浓度在0.2~20.0 μg/mL范围内线性关系良好,定量下限为0.2 μg/mL[信噪比(S/N)≥10],最低检测限为0.03 μg/mL(S/N≥3)。

2.4.3 精密度的试验 配制VRC低、中、高质量浓度(0.5、5.0、10.0 μg/mL,下同)的血浆样品,各质量浓度重复配制5份,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,考察日内精密密度;连续测定5 d,根据当日标准曲线计算实测质量浓



A. 空白血浆; B. 空白血浆+VRC+内标; C. 患儿血浆样品+内标; 1. VRC; 2. 内标

A. blank plasma; B. blank plasma + VRC + internal standard; C. plasma sample of a pediatric patient + internal standard; 1. VRC; 2. internal standard

图1 高相液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

表1 精密度和回收率试验结果($\bar{x} \pm s, n=5$)

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

理论质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	日内精密度		日间精密度		方法回收率		提取回收率	
	实测质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	实测质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	计算值, %	RSD, %	计算值, %	RSD, %
0.5	0.47 ± 0.02	3.02	0.48 ± 0.25	2.34	96.77 ± 2.74	2.49	80.23 ± 3.43	4.60
5.0	4.97 ± 0.26	5.28	5.04 ± 0.22	4.31	100.92 ± 4.87	4.84	82.35 ± 2.71	3.23
10.0	10.20 ± 0.12	1.20	10.18 ± 0.01	2.40	101.88 ± 2.54	2.68	85.33 ± 4.01	4.47

79.50% ~ 85.14%、81.15% ~ 90.59% ($RSD < 5\%$, $n=5$), 内标的提取回收率为95.40%, 详见表1。

2.4.6 稳定性试验 配制VRC低、中、高质量浓度的血浆样品, 按“2.3”项下方法处理后, 分别考察其在室温下放置8、24 h, 反复冻融3次($-20\text{ }^\circ\text{C}$ ~ 室温)的稳定性。结果显示, 在上述条件下, 各血浆样品的稳定性良好, VRC质量浓度均未出现明显变化($RSD < 6\%$, $n=3$), 详见表2。

表2 稳定性试验结果

Tab 2 Results of stability tests

理论质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	室温放置8 h		室温放置24 h		反复冻融	
	实测质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	实测质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	实测质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	RSD, %
0.5	0.49 ± 0.02	3.10	0.48 ± 0.02	3.16	0.48 ± 0.03	5.21
5.0	4.93 ± 0.08	1.54	4.94 ± 0.09	1.72	4.89 ± 0.13	2.55
10.0	9.83 ± 0.14	1.45	9.87 ± 0.11	1.08	9.84 ± 0.14	1.41

2.5 临床应用

采用上述HPLC法测定10例患儿体内VRC的血药浓度。10例患儿中, 男、女性各半。其中, 4例为侵袭性真菌感染, 6例为经验性用药。参照VRC药品说明书, 待连续用药6 d后即可达稳态, 于下次给药前30 min抽取患儿外周静脉血3 mL, 置于乙二胺四乙酸(Ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝管中, 以离心半径5 cm、转速3 500 r/min离心5 min, 分离上清层(血浆)至1.5 mL EP管中, 按“2.3”项下方法处理后, 进样分析, 每例患儿各测定1次。结果显示, 10例患儿体内VRC

度, 考察日间精密度。结果显示, 日内、日间RSD均小于10% ($n=5$), 详见表1。

2.4.4 方法回收率试验 配制VRC低、中、高质量浓度的血浆样品, 各质量浓度重复配制5份, 按“2.3”项下方法处理后, 进样分析, 根据当日标准曲线求得实测质量浓度, 以实测质量浓度与理论质量浓度进行比较, 计算方法回收率。结果显示, 低、中、高质量浓度血浆样品的方法回收率分别为92.85% ~ 99.43%、92.06% ~ 103.57%、99.20% ~ 106.26% ($RSD < 5\%$, $n=5$), 详见表1。

2.4.5 提取回收率试验 配制VRC低、中、高质量浓度的血浆样品, 各质量浓度重复配制5份, 按“2.3”项下方法处理后, 进样分析, 得VRC色谱峰峰面积(A); 将未添加VRC对照品和内标的空白血浆按“2.3”项下方法处理后, 加入VRC对照品与内标各适量, 使最终质量浓度与前者对应, 进样分析, 得VRC色谱峰峰面积(B)。提取回收率 $=A/B \times 100\%$ 。结果显示, 低、中、高质量浓度血浆样品的提取回收率分别为75.62% ~ 83.81%、

的血药浓度为0.22 ~ 4.90 $\mu\text{g/mL}$ ($n=10$), 详见表3。

3 讨论

测定唑类药物血药浓度的方法主要包括HPLC法、液质联用(Liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)法以及微生物学方法(Microbiological methods)^[9-10]。其中, LC-MS法成本高、操作烦琐, 难以用于临床大样本的监测; 微生物学方法虽较HPLC法简便易行且成本更低, 但灵敏度和特异性相对较差; 应用HPLC法检测VRC血药浓度, 不同的流动相(包括缓冲液和有机溶剂)和不同的样品预处理方法(包括湿法萃取和蛋白沉淀等)已经有报道^[4,9,11], 但操作相对烦琐。本研究结合自身实验室条件, 对色谱条件、样品预处理方法等进行了调整和优化, 建立了测定人血浆中VRC浓度的HPLC法, 并将其应用于临床。

由于VRC的分子结构中含有三唑环、吡啶环等碱性基团, 因此在流动相中加入一定比例的三乙胺, 一方面可以调节流动相的pH值, 另一方面可以作为扫尾剂, 防止色谱峰拖尾, 改善峰形。酮康唑和VRC同为抗真菌药, 二者结构中均含有咪唑环, 在255 nm波长下均有较强响应, 且分离度良好; 其次, 酮康唑因其肝毒性及耐药现象严重, 已基本不再用于真菌感染的临床治疗, 因此作为内标时可排除其对VRC血药浓度监测的影响, 故最终选择酮康唑作为内标化合物^[12]。血浆样品的前处理一般采用蛋白沉淀法, 所用的溶剂包括高氯酸和三氟乙酸^[4,9,11]。但笔者考虑到上述两种物质具有强氧化性, 在

表3 10例患儿的基本情况及其VRC血药浓度检测结果

Tab 3 General information of 10 pediatric patients and plasma concentrations of VRC

序号	诊断	性别	年龄	体质量,kg	药品名称	维持给药剂量,mg/kg	给药途径	给药频次	血药浓度, $\mu\text{g/mL}$
1	化疗后骨髓抑制	女	3岁2个月	12.5	注射用伏立康唑	4.40	ivgtt	q12 h	0.22
2	急性淋巴细胞白血病	男	1岁8个月	10.4	注射用伏立康唑	7.40	ivgtt	q12 h	0.25
3	β -地中海贫血,造血干细胞移植术后	男	7岁9个月	24.6	注射用伏立康唑	4.07	ivgtt	q12 h	0.38
4	β -地中海贫血(重型),造血干细胞移植术后	女	9岁	27.4	伏立康唑片	3.65	po	q12 h	0.47
5	伯基特淋巴瘤	女	2岁10个月	13.5	注射用伏立康唑	5.19	ivgtt	q12 h	0.55
6	急性淋巴细胞白血病	男	7岁7个月	21.0	注射用伏立康唑	4.05	ivgtt	q12 h	0.82
7	急性淋巴细胞白血病	女	5岁9个月	20.8	伏立康唑片	3.61	po	q12 h	1.25
8	颅内感染	男	13岁	47.5	伏立康唑片	4.21	po	q12 h	1.30
9	急性淋巴细胞白血病	男	11岁3个月	35.7	注射用伏立康唑	3.92	ivgtt	q12 h	2.20
10	急性髓系白血病	女	14岁5个月	38.5	注射用伏立康唑	5.19	ivgtt	q12 h	4.90

血浆样品的处理过程中,可能会对VRC和内标造成氧化破坏,且其强酸性也会对色谱柱造成一定损伤。因此,本研究采用乙腈作为蛋白沉淀试剂。本课题组在前期试验中发现,当血浆与乙腈体积比为1:1时,蛋白虽可沉淀完全,但容易再出现浑浊;而当血浆与乙腈的体积比为1:2时,蛋白可沉淀完全,且无浑浊出现。色谱条件经过优化后,方法学考察的结果显示,该方法具有简便、快速、专属性强等特点。

采用上述HPLC法测得10例患儿体内VRC的血药浓度为0.22~4.90 $\mu\text{g/mL}$ 。相关研究显示,VRC正常血药浓度应维持在1.5~4.5 $\mu\text{g/mL}$ 范围内^[4,7]。本研究检测的10例患儿中,有8例低于该范围,1例在该范围以内,1例则超出该范围。笔者认为,VRC血药浓度普遍偏低可能与维持给药剂量偏低有关。药品说明书指出,2岁以上患儿VRC的维持给药剂量应为7 mg/kg,而本研究中的10例患儿由于病情复杂、同时联合使用了多种药物,其平均给药剂量仅为4.67 mg/kg。值得注意的是,有1例患儿体内VRC的血药浓度超出了正常范围,笔者认为可能与其低血浆白蛋白有关,该患儿血浆白蛋白为21.5 g/L,结合药物的量减少,从而导致游离药物浓度升高;但该患儿在应用VRC治疗期间并未出现肝肾功能损伤及视力损害等不良反应。此外本研究结果还显示,不同患儿体内VRC血药浓度的差异明显,这些差异可能与VRC给药剂量、细胞色素P₄₅₀(Cytochrome P₄₅₀, CYP)2C19基因多态性、药物相互作用等因素有关^[5,13],同时也再次提示了开展VRC治疗药物监测的必要性。

综上所述,该方法简便、快速、专属性强,可用于VRC治疗药物监测,可为临床用药方案的调整提供参考。

参考文献

- [1] Wang H, Xiao M, Chen SC, *et al.* In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(12):3952-3959.
- [2] Baddley JW, Stephens JM, Ji X, *et al.* Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-29.
- [3] Valentín A, Cantón E, Pemán J, *et al.* Voriconazole inhib-

its biofilm formation in different species of the genus *Candida*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(10):2418-2423.

- [4] Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, *et al.* Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(9):4793-4799.
- [5] Lee S, Kim BH, Nam WS, *et al.* Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(2):195-203.
- [6] Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, *et al.* Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(7):1786-1799.
- [7] Pascual A, Csajka C, Buclin T, *et al.* Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(3):381-390.
- [8] Friberg LE, Rawa P, Karlsson MO, *et al.* Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6):3032-3042.
- [9] Elewa H, El-Mekaty E, El-Bardissy A, *et al.* Therapeutic drug monitoring of voriconazole in the management of invasive fungal infections: a critical review[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(12):1223-1235.
- [10] 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):132-139.
- [11] Chawla PK, Dherai AJ, Ashavaid TF. Plasma voriconazole estimation by HPLC[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(2):209-214.
- [12] 曲彩红, 周凤丽, 黄建华, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定侵袭性真菌感染患者伏立康唑的血药浓度[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(1):19-23.
- [13] Weiss J, Ten Hoewel MM, Burhenne J, *et al.* CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(2):196-204.

(收稿日期:2017-02-23 修回日期:2017-08-30)

(编辑:张元媛)