

血浆标本病毒灭活处理对伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁血药浓度检测的影响^A

李红莲*,周琼,张峻,黄桦,王晶晶,姚勤*(昆明医科大学第一附属医院临床药学科,昆明 650000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)19-2394-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.19.15



摘要 目的:研究血浆标本病毒灭活处理对伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁血药浓度检测的影响。方法:以我院36例住院患者分别行常规伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁血药浓度检查后剩余的 plasma 为检测标本(每种药物的含药 plasma 均为9份),根据各药物的常规血药浓度检测结果按3个一组将其分别分为低、中、高3个浓度水平的混合标本;然后将不同浓度水平的混合标本分别分为灭活组和非灭活组,每组3份。灭活组标本采用56℃干式恒温金属浴加热30 min进行灭活处理,非灭活组标本不作处理。两组 plasma 样本分别进行预处理后,采用二维液相色谱法分别测定4种药物的血药浓度,比较其检测结果差异。结果:含伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的血浆标本经56℃干式恒温金属浴加热30 min灭活后依然较稳定;相较于非灭活组,灭活组低、中、高浓度水平混合 plasma 样本中上述4种药物的血药浓度检测结果的相对误差均小于15%。结论:采用二维液相色谱法测定 plasma 标本中伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的血药浓度时,可采用56℃干式恒温金属浴加热30 min的方法对 plasma 标本进行灭活。

关键词 伏立康唑;利奈唑胺;万古霉素;替考拉宁;血药浓度;血浆标本;病毒灭活

Effects of Virus Inactivation Treatment of Plasma Specimen on Plasma Concentration Determination of Voriconazole, Linezolid, Vancomycin and Teicoplanin

LI Honglian, ZHOU Qiong, ZHANG Jun, HUANG Hua, WANG Jingjing, YAO Qin (Dept. of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of virus inactivation treatment of plasma specimen on plasma concentration determination of voriconazole, linezolid, vancomycin and teicoplanin. METHODS: The remaining plasma of 36 inpatients in our hospital after routine blood concentration examination of voriconazole, linezolid, vancomycin and teicoplanin were collected as specimen (9 drug-contained plasma specimens for each drug), and merged into three different concentration levels (low, medium, high) of mixed samples according the results of routine blood test. Then the mixed samples with different concentration levels were divided into inactivated group and non-inactivated group, with 3 samples in each group. The inactivated plasma samples were heated at 56℃ for 30 min in metal bath with constant temperature. Non-inactivated group were not treated. After pretreating plasma sample of 2 groups, 2-dimensional liquid chromatography was used to detect plasma concentration of the four drugs; the difference of detection result between inactivated group and non-inactivated group were analyzed. RESULTS: Plasma samples containing voriconazole, linezolid, vancomycin and teicoplanin were still stable after heating at 56℃ for 30 min in metal bath with constant temperature. Compared with non-inactivated group, relative error of plasma concentration detection result of above 4 drugs were all lower than 15% in low, medium, high concentration mixed samples of inactivated group. CONCLUSIONS: Plasma samples can be inactivated by heating at 56℃ for 30 min in metal bath with constant temperature, when the plasma concentration of voriconazole, linezolid, vancomycin and teicoplanin are determined by 2-dimensional liquid chromatography.

KEYWORDS Voriconazole; Linezolid; Vancomycin; Teicoplanin; Plasma concentration; Plasma sample; Virus inactivation

病毒的侵染会严重威胁人类的健康和生命安全,如非典型病原体引发的非典型病原体肺炎和新型冠状病毒

肺炎等也长期威胁着人类的生命健康^[3]。接触传播、呼吸道飞沫传播、分泌物传播、唾液传播、血液传播和污染品传播等均为病毒的常见传播途径^[4-6]。

^A 基金项目:云南省卫生和计划生育委员会医学领军人才培养计划项目(No.L201614);云南省高层次卫生计生技术人才培养项目(No.H-2017051, No.D-2018043);昆明医科大学研究生创新基金(No.2020-S119)

病毒感染可能会导致机体免疫力低下和多器官衰竭,故病毒感染患者常合并真菌及细菌感染,临床上常使用抗菌药物进行辅助治疗^[1-2]。伏立康唑、利奈唑胺、

* 硕士。研究方向:临床药学。E-mail:2736553403@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:体内药物分析。电话:0871-65324888。E-mail:23357999@qq.com

万古霉素和替考拉宁均为临床常用的强效抗菌药物,但上述药物均存在治疗窗窄、血药浓度个体差异大等特点,且其血药浓度通常与疗效和不良反应相关,所以需对上述药物开展治疗药物浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)^[7-13]。而病毒感染或疑似病毒感染的患者在使用以上抗菌药物辅助治疗时,也均需常规开展TDM。

医护人员在医治病毒感染患者的过程中,会不可避免地接触到携带病毒的标本,为保护医护人员的安全及降低病毒传播的风险,需严格做好标本的采集、配送、检测及废弃处理工作^[14-15]。相关研究已证实,患者确诊为病毒血症时,其用于诊断的血液标本具有传染性^[14]。而TDM实验室人员需直接处理送检的血液标本,因此在不影响血药浓度检测结果准确性的前提下,应对疑似和确诊病毒感染患者的血液标本进行灭活处理。大部分病毒对热敏感,56℃加热30 min能使包括非典型病原体、人类免疫缺陷病毒、流感病毒等在内的大部分病毒灭活^[16-17],故热灭活法被推荐为传染性临床标本的灭活方法^[18]。但采用热灭活标本后进行检测时,是否会影响TDM结果的准确性尚无系统资料证实。水浴和干式恒温金属浴加热是实验室常用的标本加热灭活方法。有研究提出,与水浴加热灭活法相比,干式恒温金属浴灭活法具有升温速度快、温度均一稳定、可防止样品间交叉污染等优点,被广泛应用于蛋白质、核酸的变性处理^[19-20]。鉴于此,本研究拟以56℃干式恒温金属浴加热30 min的灭活方法对含伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的血浆标本进行灭活处理,探索该灭活方法对上述4种药物血药浓度检测结果准确性的影响,为病毒感染患者开展抗菌药物TDM以及传染性血液标本的预处理提供参考。

1 材料

1.1 血浆标本来源

血浆标本来源于我院2020年4月24—28日感染科、呼吸与危重症医学科、血液内科和重症医学科的36例住院患者,其中分别使用伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的患者各9例。所有患者均已排除新型冠状病毒及其他常见病毒感染。本研究中所有血浆标本均为患者常规检测后剩余的血浆。关于本研究所用血浆标本的处置均已获得相关患者及其家属的知情同意。

1.2 主要仪器

本研究用到的主要仪器有FLC2420型全自动二维液相色谱耦合仪(湖南德米特仪器有限公司)、MX-S型Vortex Genius 3旋涡混合器(德国IKA公司)、5804R型低温高速离心机(德国Eppendorf公司)、MK2000-1型干式恒温器(杭州奥盛仪器有限公司)、SAS67120型Sim-

plicity纯水仪(法国Millipore公司)等。

1.3 主要药品与试剂

ACP-1去蛋白剂、ACG保护剂、API-1酸性移动相、BPI-1碱性移动相、OPI-1有机移动相(即乙腈-甲醇)、MVV-1X样本萃取液(即水-甲醇)、VCV-1X样本萃取液(即水-乙腈-甲醇)、CAA样本萃取液(即水-乙腈)、伏立康唑校准品(批号20190723,质量浓度分别为0.48、1.20、2.41、6.02、8.43、12.04 μg/mL)、伏立康唑质控品(批号20190822,质量浓度分别为1.19、4.75、8.91 μg/mL)、利奈唑胺校准品(批号20190911,质量浓度分别为0.18、0.92、2.29、5.72、12.70、21.17 μg/mL)、利奈唑胺质控品(批号20190360,质量浓度分别为3.21、7.06、14.11 μg/mL)、万古霉素校准品(批号20191102,质量浓度分别为0.97、2.44、9.75、24.37、34.11、48.73 μg/mL)、万古霉素质控品(批号20190702,质量浓度分别为5.04、20.14、37.76 μg/mL)、替考拉宁校准品(批号20190921,质量浓度分别为5.01、10.82、27.04、45.07、75.12、125.20 μg/mL)、替考拉宁质控品(批号20191028,质量浓度分别为10.02、62.20、100.16 μg/mL)和空白人血浆均购自湖南德米特仪器有限公司;甲醇为色谱纯,水为实验室自制纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

2.1.1 伏立康唑检测的色谱条件 以Aston SC2、Aston SH和Aston SCB为色谱柱;以水-乙腈-甲醇(300:100:100, V/V/V)为一维泵流动相,流速为0.8 mL/min;以乙腈-BPI-1-API-1-甲醇(38:30.2:15:16.8, V/V/V/V)为二维泵流动相,流速为1.5 mL/min;开始运行的0.01~2.00 min为初级样品分离时间,2.00~3.25 min为目标组分捕获时间,3.25~10.00 min为目标组分检测时间;检测波长为262 nm;采集频率为2.00 Hz。

2.1.2 利奈唑胺检测的色谱条件 以Aston SNCB、Aston SH和Aston SCB为色谱柱;以水-甲醇(50:50, V/V)为一维泵流动相,流速为0.8 mL/min;以乙腈-API-1-甲醇(10:55:15, V/V/V)为二维泵流动相,流速为1.5 mL/min;开始运行的0.01~3.00 min为初级样品分离时间,3.00~4.30 min为目标组分捕获时间,4.30~11.00 min为目标组分检测时间;检测波长为268 nm;采集频率为2.00 Hz。

2.1.3 万古霉素检测的色谱条件 以Aston SC2、Aston SN和Aston SX1为色谱柱;以水-乙腈-甲醇(700:100:100, V/V/V)为一维泵流动相,流速为1.0 mL/min;以乙腈-BPI-1-API-1(18:34:48, V/V/V)为二维泵流动相,流速为1.0 mL/min;开始运行的0.01~1.20 min为初级样品分离时间,1.60~2.70 min为目标组分捕获时间,2.70~4.30 min为目标组分检测时间;检测波长为232 nm,采集频率为2.00 Hz。

2.1.4 替考拉宁检测的色谱条件 以Aston SRC、Aston SN和Aston SCB为色谱柱;以水-乙腈(78:22, V/V)为一维泵流动相,流速为0.8 mL/min;以乙腈-BPI-1-API-1(37:23:40, V/V/V)为二维泵流动相,流速为1.2 mL/min;开始运行的0.01~0.80 min为初级样品分离时间,2.00~4.00 min为目标组分捕获时间,4.00~15.00 min为目标组分检测时间;检测波长为282 nm;采集频率为1.67 Hz。

2.2 血浆标本的分组

因按照实验室常规标本检测方法完成血浆中药物浓度检测后,单个患者剩余的含药血浆量有限,故本研究参照已测血药浓度结果,将所有剩余的血浆标本按照药物浓度的高低以3份一组的方式分别合并为低、中、高3个浓度水平的混合标本,然后将每个浓度水平的混合标本又分为灭活组和非灭活组,每组3份。将全部标本编号后,置于-80℃冰箱中保存,备用。

2.3 血浆标本的灭活

将分别含伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的血浆标本在室温下解冻,待血浆完全解冻后,把灭活组3个浓度水平的36份血浆分别转移至与干式恒温器匹配的玻璃管中,然后用干式恒温器以56℃加热30 min进行灭活。非灭活组的36份血浆在解冻后不进行灭活处理。

2.4 血浆标本的前处理

准确吸取血浆标本200 μL至2 mL EP管中,加入ACP-1去蛋白剂600 μL,涡旋振荡1 min,然后再以14 000 r/min离心8 min;取离心后的上清液650 μL至1.5 mL进样瓶中,加入ACG保护剂65 μL,振荡摇匀。

2.5 血浆中4种药物浓度检测的方法学考察

2.5.1 系统适用性试验 取空白人血浆、4种药物的校准品、空白人血浆与4种药物校准品的混合液,分别按“2.4”项下方法进行前处理后,按“2.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图。结果显示,伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁色谱峰的保留时间分别为8.50、8.59、8.02、8.23 min;血浆中的内源性物质和其他杂质均不干扰4种药物的分离、测定;待测物色谱峰的峰形对称、特异性较好。色谱图见图1。

2.5.2 线性关系及定量下限考察 分别取“1.3”项下伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁不同浓度水平的6个校准品和3个质控品,按“2.4”项下方法进行前处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以血药浓度为纵坐标(y)、峰面积为横坐标(x)绘制标准曲线。结果显示,伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁分别在质量浓度0.48~11.88、1.28~18.81、2.02~48.73、5.01~125.20 μg/mL范围内与其峰面积的线性关系良好(R^2 均大于0.999 0)。标准曲线方程、线性范围及

定量下限测定结果见表1。

2.5.3 准确度试验 分别取“1.3”项下伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的3个不同浓度水平的质控品,每个浓度水平的质控品均平行5份操作,按“2.4”项下方法进行前处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算回收率。结果,伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的准确度为93.51%~101.56%,表明该方法的准确度较好。准确度试验结果见表2。

2.5.4 精密度试验 取“1.3”项下伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁3个不同浓度水平的质控品,每个浓度水平均平行5份操作,按“2.4”项下方法进行前处理后,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,考察日内精密度;重复实验3 d,考察日间精密度。结果,日内、日间精密度试验的RSD均小于5.0%($n=5$ 或 $n=3$),表明该方法精密度良好。

2.6 灭活处理血浆标本对血药浓度检测结果的影响

取灭活和未灭活处理的所有血浆样本,分别按“2.4”项下方法进行前处理后,再分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并根据标准曲线计算出各药物的血药浓度。每测定10个标本,随行测定任意2个不同质量浓度的质控品,以保证结果的准确性。结果显示,相较于非灭活组,灭活组低、中、高浓度水平血浆样本中伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的血药浓度水平的相对误差均小于15%,提示采用56℃干式恒温金属浴加热30 min的方式灭活对血浆样本中上述4种药物血药浓度检测结果的影响较小,详见表3。

3 讨论

伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁血药浓度检测方法包括高效液相色谱法、高效液相色谱-串联质谱法、酶联免疫法、微生物法等^[21-23]。二维液相色谱法因具有峰容量大、选择性高和分离能力强等优势^[24],在临床上应用也日渐广泛。本实验室采用二维液相色谱法检测伏立康唑等4种临床常用抗菌药物的血药浓度,其分析方法、仪器及使用的相关试剂均为整套订购,仪器公司在开发分析方法时已做过完整的方法学验证。本研究将该分析方法转移到本实验室后,只有实验室环境发生了小幅的改变。2020版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”中提到,在对已被验证的分析方法进行小幅改变的情况下,根据改变的实质内容(包括将生物分析方法转移到另一实验室、改变仪器、改变校正范围浓度等),可能需要部分方法验证^[25]。因此,本实验室只对系统适用性、线性关系、准确度和精密度等几个部分进行了方法学验证。验证结果表明,该二维液相色谱法在本实验室环境下检测伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁血药浓度的适用性、

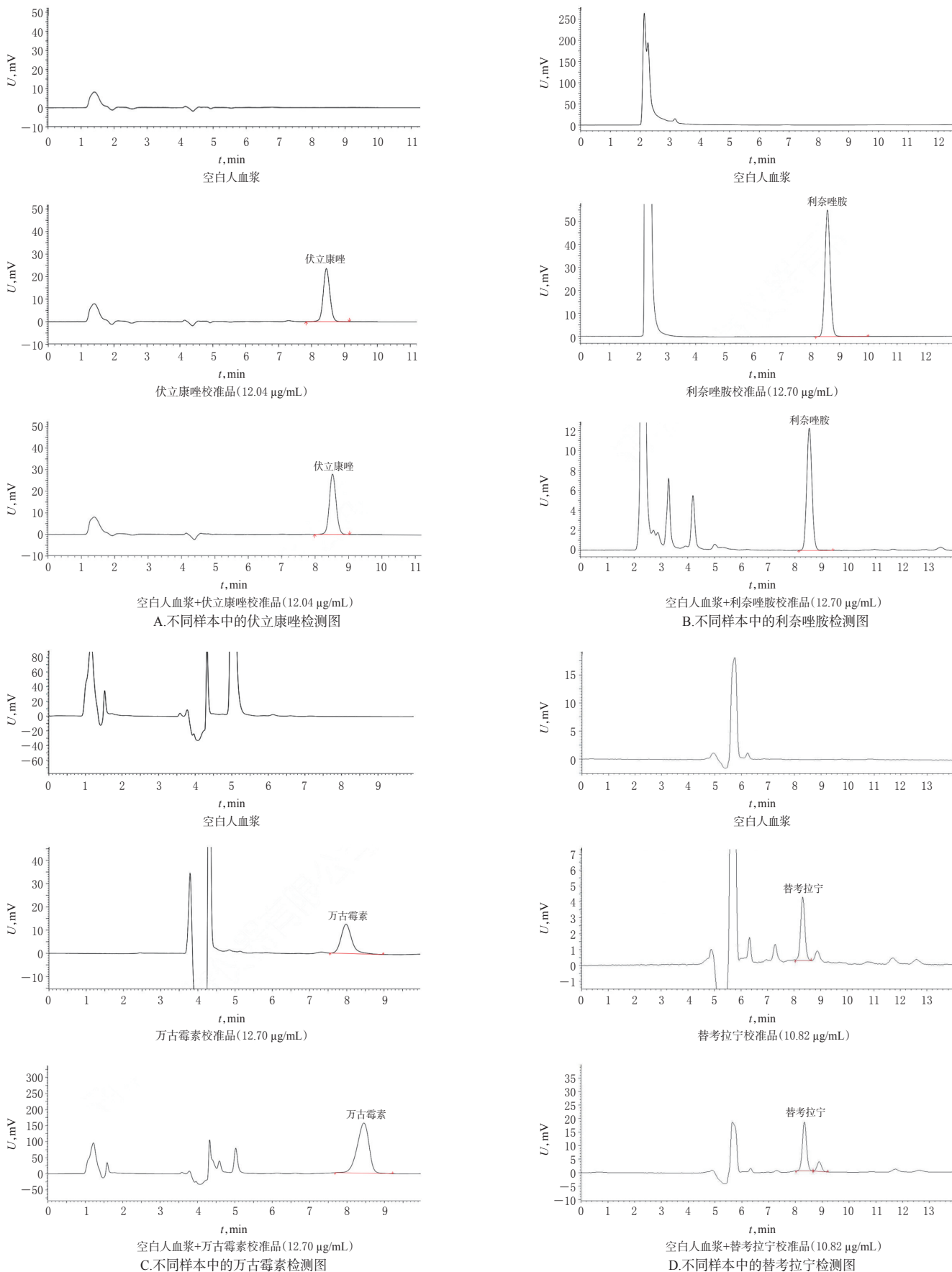


图1 血浆样本中伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁检测的系统适用性色谱图

Fig1 System suitability chromatograms of voriconazole, linezolid, vancomycin and teicoplanin in plasma sample

表1 标准曲线方程、线性范围及定量下限测定结果
Tab 1 Standard curve equation, linear range and lower limit of quantification

药物种类	标准曲线方程	R ²	线性范围, μg/mL	定量下限, μg/mL
伏立康唑	$y=2.0964 \times 10^{-3}x+0.1222$	0.9991	0.48~11.88	0.48
利奈唑胺	$y=4.3418 \times 10^{-3}x-4.7675 \times 10^{-2}$	0.9999	1.28~18.81	1.28
万古霉素	$y=6.0277 \times 10^{-3}x+0.2353$	0.9999	2.02~48.73	2.02
替考拉宁	$y=1.2021 \times 10^{-3}x+1.4812$	0.9991	5.01~125.20	5.01

表2 准确度试验结果(n=5)

Tab 2 Results of accuracy tests(n=5)

药物	理论值, μg/mL	测定值, μg/mL	准确度, %
伏立康唑	1.19	1.20	100.84
	4.75	4.72	99.36
	8.91	8.92	100.11
利奈唑胺	3.21	3.09	96.26
	7.06	6.90	97.73
	14.11	14.33	101.56
万古霉素	5.04	4.73	93.85
	20.14	19.49	96.77
	37.76	35.31	93.51
替考拉宁	10.02	10.05	100.29
	62.60	62.90	100.47
	100.16	100.46	100.30

表3 灭活组与非灭活组血浆标本中4种药物的血药浓度检测结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 3 Plasma concentration of four drugs in plasma specimen inactivated group and non-inactivated group($\bar{x} \pm s, n=3$)

药物	浓度水平	非灭活组, μg/mL	灭活组, μg/mL	相对误差, %
伏立康唑	低	0.880 ± 0.006	0.935 ± 0.006	5.68
	中	3.220 ± 0.012	3.610 ± 0.006	12.11
	高	7.950 ± 0.015	8.200 ± 0.047	3.14
利奈唑胺	低	2.464 ± 0.036	2.420 ± 0.006	1.63
	中	5.060 ± 0.030	5.110 ± 0.012	0.99
	高	12.171 ± 0.058	12.230 ± 0.020	0.49
万古霉素	低	2.710 ± 0.081	2.600 ± 0.031	4.06
	中	16.930 ± 0.047	16.960 ± 0.122	0.20
	高	31.140 ± 0.071	30.610 ± 0.519	1.70
替考拉宁	低	6.230 ± 0.091	6.513 ± 0.070	4.49
	中	13.913 ± 0.131	15.160 ± 0.278	8.99
	高	32.020 ± 0.255	35.520 ± 0.172	10.93

线性关系等均较好,结果准确可靠。

既往有研究报道了伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁在不同温度下的稳定情况^[26-31],但56℃加热30min的病毒灭活方法对其血药浓度检测结果影响的报道较少。赵博欣等^[32]研究发现,采用56℃水浴加热30min灭活含伏立康唑全血后对伏立康唑血药浓度检测结果的影响较小,但灭活全血标本会发生溶血现象。故本研究采用二维液相色谱法检测时,改用灭活血浆以减小溶血对检测结果的影响。另外,张晓旭等^[33]研究发现,采用56℃水浴加热30min灭活含万古霉素全血后,不影响采用高效液相色谱法检测万古霉素血药浓度结果的准确性。目前笔者还未查阅到有关56℃加热30

min灭活血浆对利奈唑胺和替考拉宁血药浓度检测结果准确性影响的相关报道。本实验室采用56℃干式恒温金属浴加热30min灭活含伏立康唑或万古霉素的血浆样本,对采用二维液相色谱法检测二者血药浓度结果的影响均较小。虽然本实验室灭活的标本和检测方法与赵博欣和张晓旭等人不同,但所得结果与其基本一致。此外,本研究还发现采用56℃干式恒温金属浴加热30min灭活含利奈唑胺或替考拉宁的血浆标本,对采用二维液相色谱法检测二者血药浓度结果的影响同样均较小。

综上所述,采用二维液相色谱法测定血浆标本中伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的血药浓度时,可采用56℃干式恒温金属浴加热30min的方法对血浆标本进行灭活。但考虑到不同检测方法对标本的要求可能存在差异,若采用其他方法检测时,还需进一步验证标本的灭活方式是否对检测结果有影响。

参考文献

- [1] HOSSEINI S E, KASHANI R N, NIKZAD H, et al. The novel coronavirus disease-2019 (COVID-19): mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies[J]. *Virology*, 2020, 551: 1-9.
- [2] DU L, HE Y, ZHOU Y, et al. The spike protein of SARS-CoV: a target for vaccine and therapeutic development[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(3): 226-236.
- [3] PARASHAR S, COLLINS A B, MONTANER J S, et al. Reducing rates of preventable HIV/AIDS-associated mortality among people living with HIV who inject drugs[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2016, 11(5): 507-513.
- [4] ZHANG T, MIAO Y, LI L, et al. Awareness of HIV/AIDS and its routes of transmission as well as access to health knowledge among rural residents in western China: a cross-sectional study[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 1630.
- [5] OTTER J A, DONSKEY C, YEZLI S, et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination[J]. *J Hosp Infect*, 2016, 92(3): 235-250.
- [6] YUCE M, FILIZTEKIN E, ÖZKAYA K G. COVID-19 diagnosis: a review of current methods[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 172: 112752.
- [7] YUAN Z Q, QIAO C, YANG Z C, et al. The impact of plasma protein binding characteristics and unbound concentration of voriconazole on its adverse drug reactions[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 505.
- [8] ALLEGRA S, DE FRANCIA S, DE NICOLA A, et al. Effect of gender and age on voriconazole trough concentra-

- tions in Italian adult patients[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(3):405-412.
- [9] 曹伟, 卢志品, 余剑华. 利奈唑胺是否需要血药浓度监测?[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(10):690-694.
- [10] ALGHAMDI W A, AL-SHAER M H, KLINKER P K, et al. Variable linezolid exposure and response and the role of therapeutic drug monitoring: case series[J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(7):1126-1129.
- [11] FANG J, CHEN C, WU Y, et al. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring? Experience from a prospective observational study[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7):493.
- [12] 李红莲, 张峻, 卢珊珊. 替考拉宁血药浓度监测的研究概述[J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(7):492-497.
- [13] 王敏. 万古霉素血药浓度监测对临床用药指导意义的分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(16):108-110.
- [14] 周红, 胡晓红, 黄潇, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情影响下治疗药物监测实验室感染防控策略[J]. *医药导报*, 2020, 39(3):330-333.
- [15] 米元元, 黄海燕, 朱丽群, 等. 新型冠状病毒患者标本采集技术专家共识[J]. *护士进修杂志*, 2020, 35(12):1124-1128.
- [16] PENG X, XU X, LI Y, et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice[J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1):9.
- [17] LI H, LIANG R, PANG Y, et al. Evidence for interspecies transmission route of pseudorabies virus via virally contaminated fomites[J]. *Vet Microbiol*, 2020, 251:108912.
- [18] BOUCHAND C, NGUYEN D, SECRETAN P H, et al. Voriconazole topical cream formulation: evidence for stability and antifungal activity[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(3):106083.
- [19] 刘筱英, 谷利凤. 干热灭菌法在医疗无菌物品处理中的应用进展[J]. *当代护士(学术版)*, 2008(6):9-11.
- [20] 崔立勋. 湿热灭菌方法分析[J]. *黑龙江医药*, 2012, 25(1):107-108.
- [21] TENGATTINI S, CORANA F, BIANCHI D, et al. Application of an HPLC-MS/MS method for teicoplanin drug substance and related impurities: part 2: identity assignment of related impurities[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 168:38-43.
- [22] GEORGE N, HERZ M, ABOUL-ENEIN H Y, et al. Surface design of enantiomeric HPLC separation on vancomycin and teicoplanin-based stationary phases, a tool for chiral recognition of model β -blockers[J]. *J Chromatogr Sci*, 2019, 57(6):485-494.
- [23] DEV A, JANYSEK D, GNECCO J, et al. Disseminated coccidioidomycosis following insufficient treatment at initial presentation: case report[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2020, 8:23.
- [24] 刘朝霞, 周亚楠, 何兰, 等. 二维液相色谱技术在药物分析中的应用[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(12):941-946.
- [25] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:363.
- [26] RIZZELLO I, CASTAGNETTI F, TOSCHI P G, et al. Successful treatment of bilateral endogenous fusarium solani endophthalmitis in a patient with acute lymphocytic leukaemia[J]. *Mycoses*, 2018, 61(1):53-60.
- [27] NGUYEN K Q, HAWKINS M G, TAYLOR I T, et al. Stability and uniformity of extemporaneous preparations of voriconazole in two liquid suspension vehicles at two storage temperatures[J]. *Am J Vet Res*, 2009, 70(7):908-914.
- [28] 雷银瓶, 金波, 李彤, 等. UFLC-MS/MS法研究利奈唑胺片强制降解杂质[J]. *药学学报*, 2017, 52(6):971-976.
- [29] VU D H, BOLHUIS M S, KOSTER R A, et al. Dried blood spot analysis for therapeutic drug monitoring of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11):5758-5763.
- [30] VAUGHAN L M, POON C Y. Stability of ceftazidime and vancomycin alone and in combination in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solution[J]. *Ann Pharmacother*, 1994, 28(5):572-576.
- [31] GALANTI L M, HECQ J D, JEUNIAU P, et al. Assessment of the stability of teicoplanin in intravenous infusions[J]. *Int J Pharm Compd*, 2001, 5(5):397-400.
- [32] 赵博欣, 刘思佳, 刘媛, 等. 血液标本灭活处理对液相串联质谱法伏立康唑治疗药物监测的影响及其在 COVID-19 疫情期间的应用[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(3):342-345.
- [33] 张晓旭, 侯林中, 姜晖, 等. 新型冠状病毒灭活方式对高效液相色谱法监测万古霉素血药浓度的影响[J]. *中国药业*, 2020, 29(9):27-29.

(收稿日期:2021-03-02 修回日期:2021-08-14)

(编辑:林静)