

# HPLC法测定人血浆中伏立康唑的浓度<sup>△</sup>

史长城<sup>1,2\*</sup>, 叶健<sup>3</sup>, 卓广超<sup>4</sup>, 楼江<sup>1,2</sup>, 李晴宇<sup>2</sup>, 林能明<sup>1,2#</sup>(1.浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室, 杭州 310006; 2.浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院药学部, 杭州 310006; 3.浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院呼吸内科, 杭州 310006; 4.浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院中心实验室, 杭州 310006)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)20-2525-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.15



**摘要** 目的:建立测定人血浆中伏立康唑浓度的方法。方法:血浆经乙腈沉淀蛋白后,以利鲁唑为内标,采用高效液相色谱(HPLC)法测定其中伏立康唑的血药浓度。色谱柱为Agilent Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub>,流动相为乙腈-0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液(38:62, V/V),流速为1.0 mL/min,柱温为40 ℃,检测波长为255 nm,进样量为20 μL。同时将该方法应用于10例使用伏立康唑患者的血药浓度测定。结果:伏立康唑检测质量浓度的线性范围为0.2~20.0 μg/mL( $r=0.999\ 6$ ),定量下限为0.2 μg/mL,日内、日间RSD均小于7%( $n=6$ 或 $n=18$ ),准确度平均值为98.59%~106.18%,提取回收率平均值为86.77%~89.86%(RSD<4%, $n=6$ ),稳定性试验实测结果与理论值的偏差在±15%内。10例患者伏立康唑的血药浓度为0.34~5.04 μg/mL。结论:本研究成功建立了快速、高效测定人血浆中伏立康唑浓度的HPLC法。

**关键词** 伏立康唑;高效液相色谱法;血药浓度

## Determination of Voriconazole Concentration in Human Plasma by HPLC

SHI Changcheng<sup>1,2</sup>, YE Jian<sup>3</sup>, ZHUO Guangchao<sup>4</sup>, LOU Jiang<sup>1,2</sup>, LI Qingyu<sup>2</sup>, LIN Nengming<sup>1,2</sup>(1. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research, the Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 3. Dept. of Respiratory Medicine, the Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 4. Central Laboratory, the Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for the determination of voriconazole concentration in human plasma. METHODS: After protein precipitation with acetonitrile, using riluzole as internal standard, plasma concentration of voriconazole were determined by HPLC method. The determination was performed on Agilent Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.01 mol/L monopotassium phosphate solution (38:62, V/V) at the flow rate of 1.0 mL/min. The column temperature was maintained at 40 ℃, and the detection wavelength was 255 nm. The sample size was 20 μL. Meanwhile, the method was applied to determine plasma concentration of voriconazole in 10 patients receiving voriconazole. RESULTS: The liner range of voriconazole was 0.2-20.0 μg/mL ( $r=0.999\ 6$ ). The lower limit of quantitation was 0.2 μg/mL. RSDs of intra-day and inter-day were both lower than 7% ( $n=6$  or  $n=18$ ). Average accuracies were 98.59%-106.18%. Average extraction recoveries were 86.77%-89.86% (RSD<4%, $n=6$ ), and the deviations of measured results and theoretical values of stability tests were within ±15%. The plasma concentrations of voriconazole in 10 patients were 0.34-5.04 μg/mL. CONCLUSIONS: The study successfully establish a rapid and efficient HPLC method for the determination of voriconazole in human plasma.

**KEYWORDS** Voriconazole; HPLC; Plasma concentration

△ 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(No.2021KY237);杭州市科技发展计划项目(No.20201203B214);杭州市医药卫生科技项目(No.OO20190083);浙江中医药大学教学学术研究项目(No.BXS20022)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学与临床药理学。电话:0571-56007190。E-mail:cpushicc@163.com

# 通信作者:教授,主任药师,博士生导师。研究方向:临床药理学。电话:0571-56007905。E-mail:lnm1013@zju.edu.cn

伏立康唑是广谱三唑类抗真菌药物,对曲霉菌、念珠菌等常见致病菌和放线菌、镰刀菌等罕见真菌均具有良好的抗菌活性,临床应用广泛<sup>[1]</sup>。伏立康唑治疗窗窄,其血药浓度过低可导致疗效不佳,血药浓度过高则可引发不良反应,且以神经毒性和肝脏毒性表现最为突出<sup>[2]</sup>。伏立康唑清除率在不同个体之间的变异系数高达

21.3%~117.4%，患者肝功能、体质量、联合用药以及CYP2C19基因型等因素均可影响该药物的体内过程<sup>[3]</sup>。因此，为了实现增效减毒，开展治疗药物监测(TDM)对于指导临床伏立康唑个体化应用显得尤为重要。本课题组前期已建立了一种测定人血浆中伏立康唑浓度的高效液相色谱(HPLC)法，并已将其用于临床<sup>[4]</sup>。为了进一步提高检测效率、缩短测定时间，本课题组更换了内标物质，并对样品前处理方法进行了优化，现报道如下。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括1260型HPLC仪(美国Agilent公司), Quintix125D-1CN型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司], MX-S型涡旋混合器、DM0412S型低速离心机(美国Scilogex公司), Centrifuge 5424 R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

伏立康唑对照品(批号1-TTK-73-1,纯度98%)、利奈唑胺对照品(批号1-MLM-3-1,纯度98%)均购自加拿大Toronto Research Chemicals公司;利鲁唑对照品(内标,批号100684-200401,纯度99.7%)、美罗培南对照品(批号130506-201403,纯度86.8%)、多索茶碱对照品(批号100625-201202,纯度99.9%)均购自中国食品药品检定研究院;乙腈(色谱纯)、甲醇(色谱纯)均购自德国Merck公司;磷酸二氢钾(分析纯)购自上海泰坦科技股份有限公司;其余试剂均为分析纯或实验室常用规格,水为超纯水。

### 1.3 血浆

健康人空白血浆由浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院血库提供;伏立康唑受试血浆采集自浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院的10例住院患者,每例患者均接受伏立康唑TDM并签署知情同意书。本研究方案经浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院医学伦理委员会批准通过,伦理批件号为[2019]科研医伦审第(040)号-01。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

以Agilent Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub>(100 mm×4.6 mm, 3.6 μm)为色谱柱,以乙腈-0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液(38:62, V/V)为流动相;流速为1.0 mL/min;检测波长为255 nm;柱温为40℃;进样量为20 μL。

### 2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 称取伏立康唑对照品25 mg,精密称定后用甲醇溶解并定容至25 mL,制成质量浓度为1.0 mg/mL的贮备液,置于4℃冰箱中冷藏,备用。临用

时用甲醇稀释至相应浓度,即得。

2.2.2 内标溶液 称取内标对照品25 mg,精密称定后用甲醇溶解并定容至25 mL,制成质量浓度为1.0 mg/mL的贮备液,置于4℃冰箱中冷藏,备用。临用用甲醇稀释至0.01 mg/mL,即得。

### 2.3 血浆样品的处理

精密移取血浆样品200 μL,加入0.01 mg/mL的内标溶液40 μL、乙腈400 μL,涡旋混匀1 min后,于4℃下以14 000 r/min离心6 min,取上清液20 μL进样分析。

### 2.4 专属性考察

分别取6份不同来源的空白血浆、空白血浆+伏立康唑(5.0 μg/mL)、受试血浆(使用伏立康唑6 d并在下次用药前0.5 h采血),按“2.3”项下方法处理(空白血浆不加内标)后,再按“2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图(图1)。结果显示,伏立康唑与内标的色谱峰峰形良好,且可分离完全,保留时间分别约为4.75、5.90 min,血浆中的内源性物质对待测物的测定无干扰,表明本方法专属性良好。

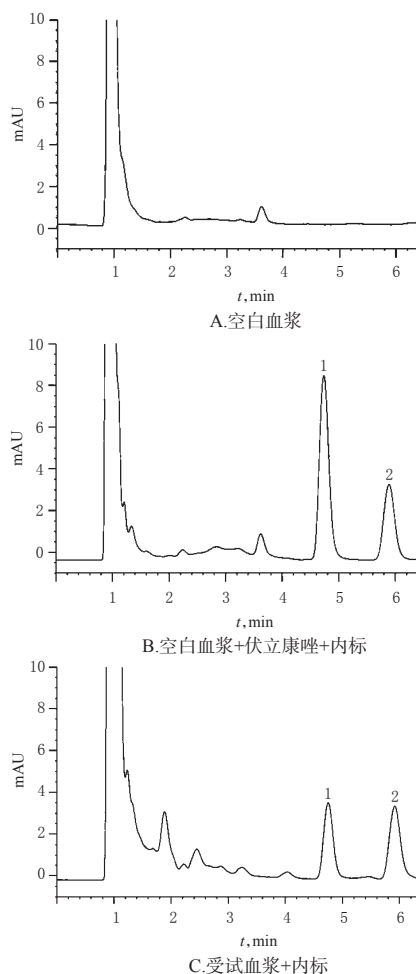


图1 伏立康唑的高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of voriconazole

## 2.5 干扰试验

取临床上常与伏立康唑联用的药物美罗培南、利奈唑胺、多索茶碱对照品各适量,用甲醇溶解、稀释,制成质量浓度均为0.02 mg/mL的单一溶液,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,观察出峰情况。结果显示,上述药物的保留时间均小于2 min,对伏立康唑和内标的出峰均未造成干扰(图略)。

## 2.6 线性与定量下限考察

取伏立康唑贮备液适量,用甲醇稀释成系列标准溶液,加入10倍体积的空白血浆,制成伏立康唑质量浓度分别为0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0 μg/mL的系列标准血浆样品溶液,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以伏立康唑质量浓度为横坐标( $x$ )、伏立康唑与内标的峰面积比值为纵坐标( $y$ ),采用最小二乘法进行线性回归,得回归方程 $y=0.2695x+0.0190$ ( $r=0.9996$ )。结果表明,伏立康唑检测质量浓度在0.2~20.0 μg/mL范围内与峰面积成良好的线性关系,定量下限为0.2 μg/mL。

## 2.7 精密度与准确度试验

按“2.6”项下方法配制伏立康唑定量下限和低、中、高质量浓度(0.2、0.5、5.0、15.0 μg/mL)的质控血浆样品,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,同日内重复测定6次,连续测定3 d,考察日内、日间精密度(以RSD表示)。根据随行回归方程计算各质控血浆样品中伏立康唑的实测质量浓度,以实测质量浓度与理论质量浓度比较,考察准确度。结果见表1。

## 2.8 提取回收率考察

按“2.6”项下方法配制伏立康唑低、中、高质量浓度(0.5、5.0、15.0 μg/mL)的质控血浆样品各6份,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积 $A_1$ 。另取空白血浆,按“2.3”项下方法处理后,加入伏立康唑对照品溶液,使其最终质量浓度与前者对应,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积 $A_2$ 。按如下公式计算提取回收率:提取回收率(%)= $A_1/A_2 \times 100\%$ 。结果见表1。

## 2.9 稳定性试验

按“2.6”项下方法配制伏立康唑低、中、高质量浓度(0.5、5.0、15.0 μg/mL)的质控血浆样品各6份,分别于室

温下放置24 h、反复冻融(-70℃~室温)3次、自动进样器(20℃)内放置12 h、-20℃下冻存3个月后,按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,考察稳定性。结果显示,在上述条件下,各样品实测质量浓度与理论质量浓度的偏差均在±15%内,提示其稳定性良好。

## 2.10 残留效应考察

按“2.6”项下方法配制伏立康唑高质量浓度(20 μg/mL)的血浆样品。将上述高质量浓度的血浆样品和空白血浆按“2.3”项下方法处理后,再依次按“2.1”项下色谱条件进样测定,考察残留效应。结果显示,高质量浓度的血浆样品进样后再进样的空白血浆中伏立康唑的残留量低于其定量下限的1%,表明本方法几乎没有残留。

## 2.11 测定方法的应用

取10例使用伏立康唑6 d并于下次用药前0.5 h采集的患者全血适量(所有患者伏立康唑血药浓度已达稳态,给药剂量、剂型等临床资料见表2),置于含抗凝剂的收集管中,37℃下以3 000 r/min离心6 min,分离血浆。取上述血浆适量,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并代入随行回归方程计算血药浓度。结果见表2。由表2可知,有8例患者的伏立康唑血药浓度在目标质量浓度范围(1.0~5.5 μg/mL<sup>[2]</sup>)内,有2例患者低于目标质量浓度下限。临床药师建议上述2例低血药浓度患者增加伏立康唑给药剂量。另外,有1例重症医学科患者的伏立康唑血药浓度虽然内在目标质量浓度范围内,但已接近上限,临床药师考虑到该患者近期肝药酶水平较治疗前升高,建议降低伏立康唑给药剂量。医师均采纳临床药师建议。

## 3 讨论

近年来,医疗机构开始普及伏立康唑的TDM,已有部分国内医院开展了相关监测,监测量在抗菌药物大类中仅次于万古霉素<sup>[5]</sup>。伏立康唑血药浓度测定方法主要包括HPLC法、液质联用(LC-MS)法和生物分析法<sup>[6]</sup>。但由于LC-MS法仪器昂贵且操作复杂,生物分析法敏感性和特异性较低<sup>[6]</sup>,HPLC法成为医疗机构开展伏立康唑TDM的理想选择。

表1 伏立康唑血药浓度测定的精密度与准确度试验结果

Tab 1 Results of precision and accuracy tests for the concentration determination of voriconazole

理论质量浓度, μg/mL	日内( $n=6$ )			日间( $n=18$ )			提取回收率( $n=6$ )	
	实测质量浓度( $\bar{x} \pm s$ ), μg/mL	RSD, %	准确度( $\bar{x} \pm s$ ), %	实测质量浓度( $\bar{x} \pm s$ ), μg/mL	RSD, %	准确度( $\bar{x} \pm s$ ), %	结果( $\bar{x} \pm s$ ), %	RSD, %
0.2	0.202 ± 0.010	4.95	101.18 ± 4.80	0.198 ± 0.013	6.57	99.00 ± 6.63		
0.5	0.531 ± 0.007	1.32	106.12 ± 1.34	0.530 ± 0.019	3.58	106.18 ± 3.89	86.77 ± 3.21	3.70
5.0	4.929 ± 0.049	0.99	98.59 ± 0.98	5.019 ± 0.117	2.33	100.37 ± 2.34	87.10 ± 1.44	1.65
15.0	15.170 ± 0.284	1.87	101.12 ± 1.89	15.140 ± 0.367	2.42	100.93 ± 2.45	89.86 ± 1.54	1.71

表2 患者临床资料及伏立康唑血药浓度的测定结果

Tab 2 Clinical data for patients and plasma concentration of voriconazole

患者序号	临床科室	年龄,岁	临床诊断	给药剂量	剂型	血药浓度, $\mu\text{g}/\text{mL}$	临床药师建议	采纳情况
1	呼吸内科	65	肺曲霉病	150 mg,q12 h	胶囊剂	0.68	伏立康唑血药浓度低于目标质量浓度下限,建议增量至200 mg,q12 h	采纳
2	呼吸内科	56	肺曲霉病	200 mg,q12 h	片剂	1.41	无	无
3	呼吸内科	64	肺曲霉病	200 mg,q12 h	片剂	1.71	无	无
4	呼吸内科	56	肺曲霉病	200 mg,q12 h	胶囊剂	3.02	无	无
5	血液内科	60	急性髓细胞白血病,肺部感染	200 mg,q12 h	注射用粉末	3.57	无	无
6	血液内科	64	急性髓细胞白血病,肺部感染	200 mg,q12 h	注射用粉末	2.39	无	无
7	血液内科	48	急性髓细胞白血病,肺部感染	200 mg,q12 h	注射用粉末	2.08	无	无
8	重症医学科	67	重症社区获得性肺炎	200 mg,q12 h	注射用粉末	5.04	伏立康唑血药浓度虽在目标质量浓度范围内,但接近上限。考虑患者近期肝药酶水平较治疗前升高,建议伏立康唑减量至150 mg,q12 h	采纳
9	重症医学科	92	侵袭性肺曲霉病	100 mg,q12 h	注射用粉末	0.34	伏立康唑血药浓度低于目标质量浓度下限(备注:医师因患者高龄、肾功能不全等降低了伏立康唑给药剂量),建议增量至200 mg,q12 h,必要时复查伏立康唑血药浓度	采纳
10	重症医学科	73	脓毒症	200 mg,q12 h	注射用粉末	3.72	无	无

笔者对国内外已报道的采用内标法测定伏立康唑血药浓度的HPLC法进行了整理,发现目前应用较多的内标物质包括卡马西平<sup>[7-9]</sup>、尼群地平<sup>[10-11]</sup>、苯二氮草类药物(如地西泮<sup>[12]</sup>、劳拉西泮<sup>[13-14]</sup>、硝西泮<sup>[15]</sup>)和三唑类抗真菌药物(如酮康唑<sup>[16-18]</sup>和氟康唑<sup>[19]</sup>)。这些内标物质都存在一定的局限性:(1)卡马西平是临床常用的抗癫痫药物,尼群地平在临床上常被用于高血压的治疗,苯二氮草类药物在临床上常被用于焦虑、癫痫、惊厥治疗,许多使用伏立康唑的患者近期可能都有氟康唑的使用史<sup>[20]</sup>。上述药物在临床的应用均较普遍,患者使用这些药物将会影响其伏立康唑血药浓度检测的准确性,从而影响患者的临床治疗。(2)地西泮、劳拉西泮和硝西泮均为二类精神药物,国家管控严格,该类标准品不易获得。本研究首次报道了将利鲁唑作为内标用于伏立康唑血药浓度的测定。利鲁唑价格较低且容易获得,同时其与伏立康唑能完全分离,二者保留时间相近,同时不受内源性杂质的干扰,是一个理想的内标物质。此外,利鲁唑的适应证为肌萎缩侧索硬化症(一种罕见病),临床应用极少,其对伏立康唑血药浓度测定的潜在干扰较小。

本研究所建HPLC法的血浆样品使用量仅有200  $\mu\text{L}$ ,低于大多数已报道的研究<sup>[7-10]</sup>,更适合儿童、危重症等血量少或需频繁采血的患者。在血浆样品前处理方面,有文献报道采用固相萃取<sup>[7,13]</sup>或液液萃取<sup>[8,12,14,21-22]</sup>来处理样品,但这些方法操作繁琐、耗时较长,需要使用较多不同的溶剂,且并非医疗机构优先考虑的前处理方法。另有许多研究报道采用甲醇<sup>[4,19,23]</sup>或乙腈<sup>[9-11,16-18]</sup>直接沉淀法来处理样品,该方法操作方便、成本低廉,且笔者前期研究发现采用甲醇或乙腈直接沉淀法均有较高的提取回收率。考虑到流动相中也使用了乙腈,所以本研究的血浆样品处理方法为乙腈直接沉淀法。

目前,伏立康唑已报道的保留时间介于6.0~18.2

min<sup>[7-22]</sup>。笔者先前报道的HPLC法中伏立康唑的保留时间为7.86 min<sup>[4]</sup>。本研究通过条件优化进一步将伏立康唑的保留时间提前到4.75 min,完成单个样品检测仅需6.5 min,大大提高了检测效率。

目前,伏立康唑最佳治疗窗尚未统一。中国药学会TDM研究专业委员会制定的伏立康唑个体化用药指南推荐目标浓度为0.5~5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[24]</sup>;日本化疗学会和日本TDM学会推荐其目标下限浓度应不低于1.0~2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,目标上限浓度应小于4.0~5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[6]</sup>;英国医学真菌学会制定的抗真菌药物TDM指南推荐其目标下限浓度应高于1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,目标上限浓度应小于4.0~6.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[25]</sup>。本研究结果显示,伏立康唑的定量下限为0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,线性范围为0.2~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,与笔者先前报道的方法<sup>[4]</sup>一致,完全可以满足临床开展伏立康唑TDM的需求。临床应用结果显示,10例患者伏立康唑的血药浓度均在线性范围内,其测定结果可为临床药师选择最适宜的治疗剂量提供参考。

综上所述,本研究建立了一种快速、高效测定人血浆中伏立康唑浓度的HPLC法,可为该药TDM的开展及其药动学的研究提供方法支持。

## 参考文献

- [1] JOHNSON L B, KAUFMAN C A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(5): 630-637.
- [2] 史长城,李晴宇,林能明.伏立康唑血药浓度与临床疗效及安全性相关性的研究进展[J].中华医院感染性杂志, 2017, 27(4): 957-960.
- [3] SHI C C, XIAO Y B, MAO Y, et al. Voriconazole: a review of population pharmacokinetic analyses[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(6): 687-703.
- [4] 史长城,楼江,王飞,等. HPLC法测定人血浆中伏立康唑的浓度[J].中国临床药理学杂志, 2018, 27(4): 235-238.
- [5] 李沐,张倩,张爽,等. 2018年中国医院治疗药物监测开

- 展状况调查[J].中国药学杂志,2019,54(24):2088-2092.
- [6] HAMADA Y, TOKIMATSU I, MIKAMO H, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19(3): 381-392.
- [7] 程昱, 丘宏强, 阙万才, 等. 固相萃取-HPLC法测定人血浆中伏立康唑浓度及其临床应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(20):1894-1904.
- [8] 刘文, 李莎, 颜笑, 等. 用HPLC法测定人血浆中伏立康唑的浓度及其应用[J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(5): 387-390.
- [9] 王幼林, 周露露, 杨凌飞. HPLC法测定人血浆中伏立康唑的浓度[J]. *中国药房*, 2015, 26(32):4501-4503.
- [10] 南志成. 高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑浓度[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(7):836-839.
- [11] 王超, 张弋. RP-HPLC法测定肾移植术后患者血浆中伏立康唑的浓度[J]. *中国药房*, 2014, 25(18):1668-1670.
- [12] 郝晔, 王永韧. 高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑的浓度[J]. *儿科药学杂志*, 2017, 23(6):33-36.
- [13] 肖翔林, 银雪艳, 孟冬梅, 等. 伏立康唑血药浓度的测定与方法学考察[J]. *抗感染药学*, 2014, 11(4):292-294.
- [14] 杨玉明, 熊友健, 姜松, 等. 高效液相色谱法测定血浆中伏立康唑的浓度[J]. *中南药学*, 2011, 9(7):504-506.
- [15] 张燕青, 林雪玉, 朱金平, 等. 高效液相色谱法测定人血清中伏立康唑的质量浓度[J]. *中国药业*, 2014, 23(23):7-8.
- [16] 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):163-166.
- [17] 李学娟, 刘四喜, 陈泽彬, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑的浓度[J]. *中国药房*, 2017, 28(32):4499-4502.
- [18] 刘亮, 郭美华, 陈岩, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑浓度及其应用[J]. *中国药物应用与监测*, 2017, 14(4):205-208.
- [19] 辛月. 高效液相色谱法测定血浆中伏立康唑的浓度[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(4):333-334.
- [20] 邓体瑛, 张庆, 张耕, 等. 1例氟康唑耐药隐球菌肺炎的药物治疗[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(18):1608-1610.
- [21] LANGMAN L J, BOAKYE-AGYEMAN F. Measurement of voriconazole in serum and plasma[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(18):1378-1385.
- [22] PENNICK G J, CLARK M, SUTTON D A, et al. Development and validation of a high-performance liquid chromatography assay for voriconazole[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(7):2348-2350.
- [23] 李敏, 陈超阳, 许俊羽, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑的含量[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(3): 316-318.
- [24] CHEN K, ZHANG X, KE X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6):663-674.
- [25] ASHBEE H R, BARNES R A, JOHNSON E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5):1162-1176.

(收稿日期:2021-06-30 修回日期:2021-09-21)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅