

HPLC法同时测定人尿液中三苯双脒代谢物氨脒和乙酰氨脒的浓度

汪晓静^{1*},袁桂艳²,张蕊²,魏春敏²,曲婷婷³,郭瑞臣^{2#}(1.山东医学高等专科学校,济南 250002;2.山东大学齐鲁医院临床药理研究所,济南 250012;3.德州市食品药品监督管理局德城区分局,山东德州 253012)

中图分类号 R969.1;R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0213-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.24

摘要 目的:建立同时测定人尿液中三苯双脒代谢物氨脒和乙酰氨脒浓度的方法,并进行其排泄动力学研究。方法:8名健康男性受试者空腹口服三苯双脒肠溶片400 mg,收集服药前及服药后0~2、2~4、4~6、6~8、8~12、12~24、24~36、36~48 h的尿液。尿样经沉淀蛋白并稀释后,以比卡鲁胺为内标,采用高效液相色谱法进行测定,色谱柱为Agilent Zorbax Extend C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm)流动相为乙腈-水-三乙胺(60:40:0.2, V/V/V),紫外检测波长为265 nm,流速为0.7 ml/min,进样量为10 μl。结果:氨脒和乙酰氨脒尿药浓度分别在0.5~500 μg/ml($r=0.996\ 2$)和0.1~200 μg/ml($r=0.995\ 8$)范围内线性关系良好,最低定量限分别为0.5、0.1 μg/ml,绝对回收率分别为94.78%~95.23%和91.26%~96.99%,相对回收率为98.37%~101.44%和99.26%~102.06%,日内、日间RSD<7%;-20℃冷冻24 h及7 d和反复冻融均稳定,RSD<7%。受试者口服400 mg三苯双脒肠溶片后,氨脒和乙酰氨脒48 h尿累积排泄率分别为(55.84±13.60)%和(14.98±7.65)%,采用DAS 2.0程序计算氨脒和乙酰氨脒半衰期分别为(3.46±0.73)h和(4.21±0.43)h,尿药排泄速率常数分别为(0.21±0.07)h⁻¹和(0.17±0.02)h⁻¹。结论:该方法简单、快速、灵敏、重复性好,可用于健康受试者口服三苯双脒肠溶片后氨脒和乙酰氨脒尿药浓度的测定。

关键词 三苯双脒;代谢物;氨脒;乙酰氨脒;尿液;高效液相色谱法

Simultaneous Determination of Tribendimidine Metabolite dADT and Acetylizad dADT in Human Urine by HPLC

WANG Xiao-jing¹, YUAN Gui-yan², ZHANG Rui², WEI Chun-min², QU Ting-ting³, GUO Rui-chen²(1. Shandong Medical College, Ji'nan 250002, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, China; 3. Dezhou Decheng District Food and Drug Administration, Shandong Dezhou 253012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of teibendimidine metabolites dADT and acetylizad dADT in human urine, and to study its excretion kinetics. METHODS: 8 healthy male subjects were selected and given Tribendimidine enteric-coated tablets 400 mg. Urine samples were collected before and 0-2 h, 2-4 h, 4-6 h, 6-8 h, 8-12 h, 12-24 h, 24-36 h and 36-48 h after administration. Urine samples were diluted and determined by HPLC method using bicalutamide as internal standard. The determination was performed on Agilent Zorbax Extend C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm) column with mobile phase consisted of acetonitrile-water-triethylamine (60:40:0.2, V/V/V) at a flow rate of 0.7 ml/min. The sample size was 10 μl. RESULTS: The linear ranges of dADT and acetylizad dADT were 0.5-500 μg/ml ($r=0.996\ 2$) and 0.1-200 μg/ml ($r=0.995\ 8$), respectively. The lower limit of quantitation (LLOQ) was 0.5 μg/ml and 0.1 μg/ml. The absolute recoveries were 94.78%-95.23% and 91.26%-96.99%. The relative recoveries were 98.37%-101.44% and 99.26%-102.06%. Intra-day and inter-day RSD were both less than 7%. dADT and acetylizad dADT in human urine were stable when frozen at -20℃ for 24 h and 7 days or after frozen repeatedly (RSD<7%). After oral administration of Tribendimidine enteric-coated tablets 400 mg, the excretion rates of dADT and acetylizad dADT were (55.84±13.60)% and (14.98±7.65)%, respectively. The half-life period ($t_{1/2}$) and excretion rate constant (K_e) of dADT and acetylizad dADT calculated by DAS 2.0 program were as follows: $t_{1/2}$ (3.46±0.73)h and (4.21±0.43)h; K_e (0.21±0.07)h⁻¹ and (0.17±0.02)h⁻¹. CONCLUSIONS: The developed method is simple, quick, sensitive and reproducible. It can be used for the determination of dADT and acetylizad dADT in urine of healthy volunteers after oral administration of Tribendimidine enteric-coated tablets.

KEYWORDS Tribendimidine; Metabolites; dADT; Acetylizad dADT; Urine; HPLC

三苯双脒是我国自主研发的一种新型广谱抗肠道线虫的药物,化学名为 N,N' -双[4'-(1-二甲氨基乙氨基)苯基]-1,4-

*副教授。研究方向:医学检验。电话:0531-86305170。E-mail:wxj@jinan@163.com

#通信作者:教授。研究方向:临床药理学。电话:0531-82169636。E-mail:grc7636@126.com

苯二甲亚胺,结构式见图1。实验研究和临床研究证明,三苯双脒不良反应少,具有很好的抗蛔虫、十二指肠钩虫和美洲钩虫的效果,对蛲虫亦有较好的疗效,尤其是口服单剂三苯双脒对美洲钩虫感染具有很高的治愈率,故在美洲钩虫为优势虫种的地区,三苯双脒将有广阔的应用前景^[1]。为进一步研究三苯双脒体内药动学参数与临床药效学及不良反应的相关性,本

研究对三苯双胍体内药动学进行了深入研究,以期三苯双胍的临床应用提供实验依据。

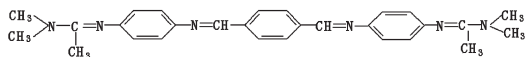


图1 三苯双胍化学结构式

Fig 1 Chemical structure of tribendimidine

1 材料

1.1 仪器

1100 高效液相色谱仪,包括 1100 G1313A 型自动进样器(美国安捷伦科学技术公司);ABOTT 高速离心机(美国雅培公司);XW-80A 型涡旋混合器(上海精科实业有限公司);CX-250 超声清洗器(北京医疗设备二厂);梅特勒-托利多 AL104 电子天平(瑞士梅特勒公司)。

1.2 药品与试剂

三苯双胍肠溶片(山东新华制药股份有限公司,规格:每片 200 mg,批号:0803226);氨脒对照品(含量:99.30%)、乙酰氨脒对照品(含量:99.76%)均由山东新华制药股份有限公司生产;内标:比卡鲁胺(深圳药兴生物科技有限公司,批号:060201);乙腈、三乙胺为色谱纯,水为市售纯净水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Zorbax Extend-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水-三乙胺(60:40:0.2, V/V/V);紫外检测波长:265 nm;流速:0.7 ml/min;进样量:10 μl。

2.2 样本处理

取尿样适量,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取过滤后尿样 200 μl,加入流动相 300 μl 稀释并沉淀蛋白,涡旋混匀后加入内标(0.1 mg/ml 比卡鲁胺)溶液 40 μl,涡旋混匀,以离心半径为 8 cm、10 800 r/min 离心 5 min,离心后取上清液 10 μl 进样,测定。

2.3 专属性考察

取 1 μg/ml 氨脒和 1 μg/ml 乙酰氨脒标准溶液直接进样,得氨脒和乙酰氨脒标准品色谱图(见图 2A);取 1 μg/ml 内标溶液进样,得内标标准品色谱图(见图 2B);取志愿者空白尿样,除不加内标外,其余按“2.2”项下方法操作,得空白尿样色谱图(见图 2C);取浓度为 50 μg/ml 氨脒和 10 μg/ml 乙酰氨脒的空白尿样,按“2.2”项下方法操作,得空白尿液加氨脒、乙酰氨脒和内标色谱图(见图 2D);取 1 号志愿者服药后 6~8 h 段尿样,加入内标,同法操作,得志愿者尿样加内标色谱图(见图 2E)。结果表明,尿样中内源性杂质不干扰氨脒、乙酰氨脒和内标测定。

2.4 标准曲线和定量下限考察

分别取氨脒和乙酰氨脒标准溶液和贮备液一定体积,用空白尿液配成氨脒和乙酰氨脒浓度分别为 0.5 和 0.1、1 和 0.5、5 和 2、10 和 5、50 和 10、100 和 50、200 和 100、500 和 200 μg/ml 的系列标准尿样,按“2.2”项下方法操作,各浓度 5 份,保留时间定性,内标法定量。以尿液中氨脒与内标、乙酰氨脒与内标浓度比(x)为横坐标,峰面积比(y)为纵坐标,采用加权最小二乘法进行线性回归,得回归方程分别为 $y=0.478 5x+0.003 0$ ($r=0.996 2$)、 $y=0.715 8x-0.001 9$ ($r=0.995 8$)。结果表明,氨脒和乙酰氨脒尿药浓度分别在 0.5~500 μg/ml 和 0.1~200 μg/ml 范围内线性关系良好。氨脒和乙酰氨脒定量下限可达 0.5 μg/ml (RSD=4.09%) 和 0.1 μg/ml (RSD=5.17%)。

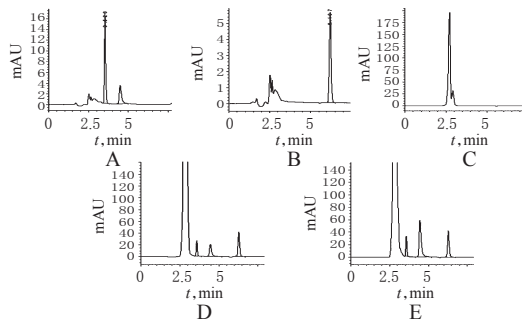


图2 典型色谱图

A. 氨脒标准溶液+乙酰氨脒标准溶液;B. 内标溶液;C. 空白尿样;D. 空白尿样+氨脒标准溶液+乙酰氨脒标准溶液+内标溶液;E. 受试者尿样+内标溶液

Fig 2 Typical chromatograms

A. dADT and acetylizad dADT standard substance; B. internal standard; C. blank urine; D. blank urine+dADT+acetylizad dADT+internal standard; E. urine sample of subject +internal standard

2.5 回收率及精密度试验

分别配制低、中、高(1/0.2、5/10 和 400/160 μg/ml)梯度浓度的氨脒和乙酰氨脒标准空白尿液样本,按“2.2”项方法操作,各浓度 5 份,得提取后氨脒和乙酰氨脒色谱峰面积 A;用溶剂代替空白尿液,同法操作,得氨脒和乙酰氨脒标准色谱峰面积 A₀;以 A/A₀*100 计算得尿样处理方法的绝对回收率,结果见表 1。

同法配制低、中、高(1/0.2、5/10 和 400/160 μg/ml)梯度浓度的氨脒和乙酰氨脒标准空白尿液溶液,按“2.2”项方法操作,各浓度 5 份,根据标准曲线求得浓度,测得值与理论值相比得相对回收率,结果见表 1。

同法配制低、中、高(1/0.2、5/10 和 400/160 μg/ml)梯度浓度的氨脒和乙酰氨脒标准空白尿液样本,按“2.2”项方法操作,各浓度平行测定 5 份,此为一个分析批;连续 3 d,每天测定一个分析批,分别用当天标准曲线计算测得浓度。计算日内和日间的相对标准差(RSD),评价方法的精密度,结果见表 1。

表1 氨脒和乙酰氨脒回收率及精密度试验结果

Tab 1 Results of recovery and precision tests of dADT and acetylizad dADT

化合物	浓度, μg/ml	绝对回收率, %	相对回收率, %	日内 RSD, %	日间 RSD, %
氨脒	1	95.23±0.12	101.44±4.49	5.93	4.57
	50	95.14±3.54	98.37±2.72	1.94	3.09
	400	94.78±1.34	99.60±0.95	2.46	2.07
乙酰氨脒	0.2	93.32±93	101.70±4.09	5.04	3.42
	10	91.26±3.74	99.26±3.86	6.92	4.57
	160	96.99±0.37	102.06±2.22	1.43	1.74

2.6 稳定性试验

分别配制低、中、高(1/0.2、5/10 和 400/160 μg/ml)梯度浓度的氨脒和乙酰氨脒标准空白尿液溶液各 4 份,其中两份分别冻融 1 次和反复冻融 2 次,按“2.2”项方法操作,考察冻融对氨脒稳定性的影响;另两份分别于 -20 °C 存放 24 h 和 7 d,按“2.2”项方法操作,评价 -20 °C 冻融及存放时间对氨脒和乙酰氨脒稳定性的影响,结果见表 2。

2.7 方法学质控

在未知样品测定过程中,分别配制低、中、高(1/0.2、5/10、400/160 μg/ml)梯度浓度的氨脒和乙酰氨脒质控样本双份,按“2.2”项方法操作,使其均匀分布于未知样品测试顺序中,以考察分析方法的可靠性。质控样品的数量按照每个批次样品数

表2 氨脒和乙酰氨脒稳定性试验结果($\bar{x} \pm s, n=5, \mu\text{g/ml}$)

Tab 2 Results of stability test of dADT and acetylizad dADT ($\bar{x} \pm s, n=5, \mu\text{g/ml}$)

化合物	浓度	冷冻前	冻融1次	冻融2次	冷冻24 h	冷冻7 d
氨脒	1	0.99±0.04	1.00±0.06	1.04±0.04	0.98±0.04	1.00±0.02
	50	50.24±0.92	49.89±0.95	49.57±2.87	50.40±0.91	49.83±1.08
	400	397.31±8.22	402.07±6.43	401.02±12.13	399.33±7.09	399.01±5.57
乙酰氨脒	0.2	0.21±0.01	0.20±0.01	0.20±0.01	0.20±0.01	0.20±0.01
	10	10.72±0.71	10.61±0.47	10.09±0.34	10.64±0.55	10.31±0.49
	160	163.39±3.46	161.14±3.22	161.49±2.87	159.08±1.68	160.73±2.99

量的5%确定,且质控样品总数不得低于6个。质控样品中至少有2/3的样品测得浓度与真实值偏差在15%以内,低浓度点偏差<20%,最多允许1/3不是同一浓度的质控样品结果超限。如果质控样品测定结果不符合上述要求,则该分析批样品测试结果作废,需重新分析。本研究显示,氨脒和乙酰氨脒质控样本测定结果偏差绝对值均<15%,在控制限范围内,表明本测定方法所得结果准确可靠。

2.8 排泄动力学研究

选择8名经体检合格并签署知情同意书的男性受试者,平均年龄、体质量和身高分别为(24.5±0.5)岁、(68.6±4.8)kg和(174.3±2.4)cm,试验前一日入住I期病房,禁食过夜,于次日晨服药前收集空白尿样,并排空膀胱,空腹口服三苯双脒肠溶片400 mg,200 ml温开水送服,服药1 h后方可饮水,并且定时定量(每小时100 ml),2 h后统一进低蛋白、低脂肪早餐。中、晚餐统一进食。于服药后0~2、2~4、4~6、6~8、8~12、12~24、24~36、36~48 h收集尿液,记录相应时间段内尿液体积,取各段混合尿液10 ml,-20℃保存,备测。空白尿样同样处理。

健康受试者单次口服三苯双脒肠溶片400 mg后,氨脒和乙酰氨脒48 h的尿累积排泄量分别为(174.93±42.61)mg和(58.08±29.65)mg,48 h尿累积排泄率分别为(55.84±13.60)%和(14.98±7.65)%,且90%经尿排泄的药物主要在给药后24 h内排泄;以氨脒和乙酰氨脒形式排泄的药物48 h累积排泄率达(70.82±9.83)%;三苯双脒代谢物氨脒和乙酰氨脒能迅速从体内经尿排泄,给药后6~8 h的尿排泄速率最大。氨脒和乙酰氨脒48 h尿累积排泄量-时间曲线见图3。

采用DAS2.0程序(残余药量法)对各健康受试者口服三苯双脒肠溶片400 mg后氨脒和乙酰氨脒尿药浓度进行处理,得主要药动学参数半衰期($t_{1/2}$)分别为(3.46±0.73)h和(4.21±0.43)h,尿药排泄速率常数(K_e)分别为(0.21±0.07)h⁻¹和(0.17±0.02)h⁻¹。

3 讨论

前期动物药动学研究显示,大鼠一次灌服三苯双脒45 mg/kg或150 mg/kg后血浆药物浓度达峰时间、峰浓度、血浆药-时曲线下面积和 $t_{1/2}$ 分别为1.16 h或1.78 h,171.1 ng/ml或381 ng/ml,646 ng·h/ml或1 674.2 ng·h/ml,1.44 h或1.42 h;而健康志愿者一次口服三苯双脒肠溶片400 mg或600 mg后不同时间的血药浓度均低于最低的检测浓度1 ng/ml,从尿中排出的三苯双脒小于摄入量的0.1%,表明仅有少量的药物自人的肠道吸收^[1]。三苯双脒治疗人体肠道线虫感染临床观察显示主要的不良反应为头晕、头痛等,而此类不良反应只有药物吸收入血才能发生,这与人体药动学研究结果不符。此外,动物和人体药动学研究结果的巨大差异,使对三苯双脒人体药动学重新进行研

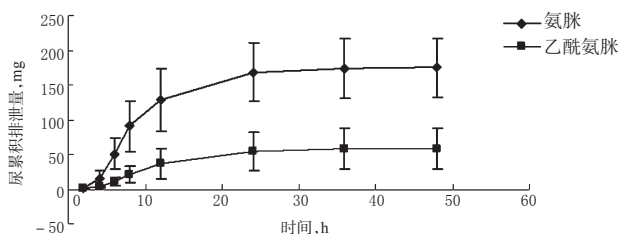


图3 氨脒和乙酰氨脒尿累积排泄量-时间曲线

Fig 3 The cumulative excretion amount-time curves of dADT and acetylizad dADT in urine

究显得尤为必要。为此,本实验室对三苯双脒肠溶片在健康受试者体内的药动学进行了系统广泛的研究,发现三苯双脒在体内主要代谢为氨脒和对苯二甲醛,二者进一步代谢为乙酰氨脒和对苯二甲酸^[2],建立了液-质联用(LC-MS)法^[3]、高效液相色谱(HPLC)法^[4]测定人血浆和尿液中氨脒的浓度,但是同时测定人尿液中氨脒和乙酰氨脒浓度的方法尚未见报道。此外,氨脒和乙酰氨脒对美洲钩虫和巴西日本圆线虫均具有良好的驱虫效果已有报道^[5],说明三苯双脒的抗寄生虫作用是由三苯双脒以及在体内代谢物氨脒和乙酰氨脒共同发挥作用,头痛、头晕等不良反应也可能是由吸收入血的代谢物氨脒和乙酰氨脒引起。因此,笔者建立HPLC法同时测定人尿液中三苯双脒代谢物氨脒和乙酰氨脒浓度,并用于其排泄动力学研究,对三苯双脒的药动学研究和临床合理应用具有重要意义。

本实验室先前建立的测定尿液中氨脒的HPLC法^[4],采用乙腈-甲醇-水-三乙胺(35:35:30:0.2, V/V/V/V)为流动相,但是在研究过程中发现乙酰氨脒在甲醇中不稳定,可逐渐分解,为防止甲醇对测定结果产生影响,本法在原方法的基础上对流动相进行了调整,有机相仅选择乙腈,同时加入三乙胺改善药物峰的脱尾。

氨脒和乙酰氨脒的最大吸收波长分别为249 nm和265 nm,考虑到尿液中氨脒的浓度>乙酰氨脒的浓度,为了提高检测的灵敏度,本法选择265 nm作为测定波长。

笔者建立的同时测定人尿液中三苯双脒代谢物氨脒和乙酰氨脒浓度的HPLC法,方法操作简单,准确可靠,重复性好。待测物与尿液中内源性物质与内标均有良好分离。采用内标法定量,尿液中氨脒和乙酰氨脒浓度分别在0.5~500和0.1~200 μg/ml范围内线性关系良好,最低定量限分别为0.5 μg/ml和0.1 μg/ml,日内、日间RSD<7%,氨脒和乙酰氨脒于尿液中冷冻及反复冻融条件下稳定,方法符合化学药品生物样品测定要求。

药物消除动力学参数可以用尿药排泄数据求算,主要有尿药排泄速率法和残余药量法。前者采用中点尿药时间处理,要求集尿的时间间隔≤2倍 $t_{1/2}$,否则易产生较大误差,不适用于 $t_{1/2}$ 短的药物,后者对误差因素不甚敏感,试验数据点一般比较规则,数据的波动小,求得的 K_e 和 $t_{1/2}$ 较准确,更适用于 $t_{1/2}$ 短的药物消除动力学参数的计算^[6]。氨脒测定结果与本实验室前期试验结果基本一致^[4],48 h累积排泄率达(55.84±13.60)%,90%的药物在24 h内排出体外;乙酰氨脒48 h累积排泄率为(14.98±7.65)%,两种物质的总累积排泄率为(70.82±9.83)%,可见三苯双脒在人体内的代谢物氨脒大部分以原型和乙酰化代谢产物(乙酰氨脒)的形式经尿液排出体外。

参考文献

头孢西丁等8种抗菌药物单用或联用对产ESBLs肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性比较

丁力^{1*}, 王宪德², 高扬¹, 张志清^{1#}, 樊德厚¹(1.河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050000; 2.河北医科大学第二医院心脏外科, 石家庄 050000)

中图分类号 R446.5; R978.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0216-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.25

摘要 目的:探讨头孢西丁等8种抗菌药物单用或联用对产ESBLs肺炎克雷伯菌体外抗菌活性的影响。方法:收集2013年7月—2014年1月我院收治的患者痰、血、尿液、大便标本,从中分离得到50株产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的肺炎克雷伯菌,采用微量肉汤稀释法、棋盘法分别测定哌拉西林/他唑巴坦、美洛西林/舒巴坦、异帕米星、美罗培南、头孢他啶、头孢噻肟、左氧氟沙星与头孢西丁单独及联用时对临床分离的50株产ESBLs肺炎克雷伯菌的最低抑菌浓度(MIC),计算联合抑菌浓度(FIC)指数,应用FIC指数来计算及判读抗菌药物联用对产ESBLs肺炎克雷伯菌体外抗菌作用的效果。结果:哌拉西林/他唑巴坦、美洛西林/舒巴坦与头孢西丁联合应用后,能显著降低各自的MIC值,分别有62.5%与53.5%的菌株表现为协同作用;37.5%与46.5%的菌株表现为相加作用。结论:对产ESBLs肺炎克雷伯菌的感染,可使用哌拉西林/他唑巴坦、美洛西林/舒巴坦与头孢西丁进行联合治疗。
关键词 肺炎克雷伯菌;超广谱 β -内酰胺酶;耐药性;联合用药

Comparison of *in vitro* Antibacterial Activity of 8 Antibacterial Drugs as Cefoxitin Alone or Combined Use against ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae*

DING Li¹, WANG Xian-de², GAO Yang¹, ZHANG Zhi-qing¹, FAN De-hou¹ (1. Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. Dept. of Cardiac Surgery, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate *in vitro* antibacterial activity of 8 kinds of antibacterial drugs as cefoxitin alone or combined use against ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae*. METHODS: The sputum, blood, urine and stool specimens of patients in our hospital from Jul. 2013 to Jan. 2014 were collected to obtain 50 isolated strains of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing *K. pneumoniae*. Broth dilution technique and checkerboard method were used to test minimum inhibitory concentration (MIC) of piperacillin/tazobactam, mezlocillin/sulbactam, isepamicin, meropenem, ceftazidime, cefotaxime sodium and levofloxacin use alone or combined with cefoxitin against 50 strains of ESBLs-producing *K. pneumoniae* to calculate fractional inhibitory concentration (FIC) index. The *in vitro* antibacterial effect of combined use of antibacterial drugs against ESBLs-producing *K. pneumoniae* was calculated and interpreted on the basis of FIC index. RESULTS: Piperacillin/tazobactam or mezlocillin/sulbactam combined with cefoxitin could reduce their MIC significantly; 62.5% and 53.5% strains showed a synergistic effect and 37.5% and 46.5% showed an additive effect. CONCLUSIONS: ESBLs-producing *K. pneumoniae* infection can be treated with piperacillin/tazobactam or mezlocillin/sulbactam combined with cefoxitin.

KEYWORDS *Klebsiella pneumoniae*; Extended spectrum β -lactamase; Drug resistance; Drug combination

近年来,随着抗生素的广泛应用,细菌耐药日益成为医药界非常重视的问题。患有基础疾病的老龄患者、免疫低下的

新生儿及长期使用广谱抗生素的患者,由于感染了产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌,导致对多种抗生素耐药,甚

[1] 肖树华, 吴惠敏, 王翀. 三苯双脒: 一种新的广谱抗肠道蠕虫新药[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2004, 22(5): 312.
[2] Yuan G, Xu J, Qu T, et al. Metabolism and disposition of tribendimidine and its metabolites in healthy chinese volunteers[J]. *Drugs RD*, 2010, 10(2): 83.
[3] Yuan GY, Wang BJ, Wei CM, et al. LC-MS determination of p-(1-dimethylamino ethylimino) aniline: a metab-

olite of tribendimidine in human plasma[J]. *Chromatographia*, 2008, 68(1/2): 139.
[4] 袁桂艳, 魏春敏, 王本杰, 等. 人尿液三苯双脒代谢物浓度测定及其排泄动力学研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(9): 667.
[5] Xue J, Xiao SH, Xu LL, et al. The effect of tribendimidine and its metabolites against *Necator americanus* in golden hamsters and *Nippostrongylus braziliensis* in rats [J]. *Parasitol Res*, 2010, 106(4): 775.
[6] 于广华, 徐平. 利用威布尔模型研究药物的尿排泄[J]. 数理医药学杂志, 2000, 13(4): 291.

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0311-66002773。E-mail: dingli1972@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0311-66002771

(收稿日期: 2014-11-12 修回日期: 2014-12-10)
(编辑: 李 劲)