

## · 论著 ·

## HPLC 法测定荷瘤小鼠血浆中华卟啉钠含量及药动学研究

朱冰, 高丽红, 赵娜萍, 李善心, 张黎 (第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433)

**[摘要]** **目的** 建立 HPLC 法测定荷瘤小鼠体内华卟啉钠的含量, 并分析其在荷瘤小鼠体内的药动学情况。**方法** 采用 Waters XBridge C<sub>18</sub> (3.0 mm × 100 mm, 3.5 μm) 色谱柱, 流动相为 A: 乙腈-甲醇 (20:80), B: 水 (1% 乙酸、0.1% 三乙胺), 梯度洗脱, 流速 0.7 ml/min, 检测波长 380 nm。荷瘤小鼠尾静脉给药后在规定时间点采血, 分离得到血浆, 乙腈沉淀蛋白后按照上述方法进行样品检测, 采用 DAS 2.0 软件进行统计矩计算和分析。**结果** 华卟啉钠浓度在 70.8~14 160 ng/ml 范围内线性关系良好 ( $r=0.9998$ )。华卟啉钠主要药动学参数:  $C_{max} = (24\ 127.59 \pm 1\ 415.23) \text{ ng/ml}$ ,  $t_{max} = 0.083 \text{ h}$ ,  $t_{1/2} = (9.59 \pm 1.25) \text{ h}$ ,  $MRT_{0-\infty} = (11.77 \pm 1.73) \text{ h}$ ,  $AUC_{0-\infty} = (34\ 775.83 \pm 6\ 185.43) \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ 。**结论** 该方法充分考虑光敏剂华卟啉钠的样品稳定性对检测准确度的影响, 具有灵敏、快速、准确、样品处理简单等特点, 适用于华卟啉钠临床前荷瘤小鼠血浆样本的分析和研究。

**[关键词]** 华卟啉钠; 高效液相色谱; 药动学

**[中图分类号]** R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)06-0508-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.007

## Determination of sinoporphyrin sodium in tumor-bearing mouse plasma by HPLC method

ZHU Bing, GAO Lihong, ZHAO Naping, LI Shanxin, ZHANG Li (Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a HPLC method for the assay of sinoporphyrin sodium (DVDMS) in tumor-bearing mouse plasma and to study its pharmacokinetics. **Methods** The column was Waters XBridge C<sub>18</sub> (3.0 mm × 100 mm, 3.5 μm). Gradient elution was applied with mobile phase A as the mixture of acetonitrile-methanol (20:80) and B as the aqueous solution of 1% acetic acid and 0.1% triethylamine at flow rate 0.7 ml/min. The detection wavelength was 380 nm. DVDMS was administrated to tumor-bearing mice by tail vein injection. The blood samples were collected at designated time and centrifuged for plasma. DVDMS in plasma samples were extracted by protein precipitation and analyzed by the HPLC method mentioned above. Pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.0 with statistical moment analysis. **Results** DVDMS showed good linearity within the ranges of 70.8-14 160 ng/ml ( $r=0.9998$ ). The main pharmacokinetic parameters were calculated as follows:  $C_{max} = (24\ 127.59 \pm 1\ 415.23) \text{ ng/ml}$ ,  $t_{max} = 0.083 \text{ h}$ ,  $t_{1/2} = (9.59 \pm 1.25) \text{ h}$ ,  $MRT_{0-\infty} = (11.77 \pm 1.73) \text{ h}$ ,  $AUC_{0-\infty} = (34\ 775.83 \pm 6\ 185.43) \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ . **Conclusion** This HPLC method is sensitive, rapid and accurate, which can be used for analysis and research of DVDMS in plasma samples of tumor-bearing mice.

**[Key words]** sinoporphyrin sodium; HPLC; pharmacokinetics

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 具有微创性、安全性、良好的靶向性、对多种肿瘤有效以及可重复治疗等特点, 已成为肿瘤治疗的一种新策略。作为 PDT 的关键因素, 光敏剂的研发一直是 PDT 研究的热点。1996 年美国 FDA 批准第一个抗癌光敏剂 photofrin (AXCAN, Canada), photofrin

介导的 PDT 在临床癌症治疗中取得了良好的效果, 为中晚期肿瘤患者提供了一种可行的治疗手段。但 photofrin 存在诸多不足: 有效成分不明确, 无可控的质量标准; 在皮肤中存留时间长, 易导致皮肤光毒性, 用药后避光时间长等。华卟啉钠 (sinoporphyrin sodium, DVDMS) 是一种分离自 photofrin 的新型卟啉类二代光敏剂, 结构见图 1。与 photofrin 相比, DVDMS 有效成分明确, 含量高达 98%, 质量标准可控, 有效剂量仅需前者的 1/10, 治疗后避光时间预计缩短为 3~7 d, 具有显著的优势<sup>[1]</sup>。研究表明, DVDMS 对乳腺癌<sup>[2,3]</sup>、食管癌<sup>[4,5]</sup>等多种肿瘤具有良好的抗肿瘤效

**[基金项目]** 全军青年培育基金 (13QNT104)

**[作者简介]** 朱冰, 硕士研究生, 药师, Tel: 18101728108, Email: zhubing@smmu.edu.cn

**[通讯作者]** 张黎, 硕士生导师, Email: chyyczk@163.com

果,系统的安全性研究表明 DVDMS 在 Beagle 犬体内具有良好的安全性<sup>[6]</sup>。

关于 DVDMS 在生物基质中检测的报道较少,如:基于荧光分光光度计检测法的体内分布和药动学研究<sup>[7]</sup>,也有 DVDMS 在 CD-1 小鼠、SD 大鼠、Beagle 犬和人 4 个种属肝微粒体和大鼠体内代谢产物的质谱分析<sup>[8,9]</sup>。而且现有方法存在诸多不足:荧光分光光度计的方法学研究相对简略、不够系统;而代谢物的质谱分析,样品处理复杂,仅对代谢物的结构进行了鉴定,未对生物基质中原药的浓度进行研究。本研究建立了一种专属性强、灵敏度高、准确、简便、快速的 HPLC 法,并成功应用于 DVDMS 在荷瘤小鼠体内的药动学研究。

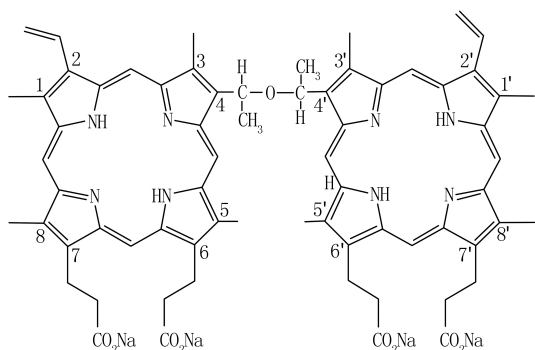


图 1 DVDMS 的化学结构式

## 1 材料和试剂

**1.1 仪器** 岛津液相色谱仪(包括 LC-20AD 泵两台、DGU-20A3 在线脱气仪、SIL-20AC 自动进样器、CTO-20A 柱温箱、SPD-20A 紫外检测器,日本岛津公司);Waters XBridge Shield RP<sub>18</sub> (3.0 mm×100 mm, 3.5 μm) 色谱柱, Waters Sentry 通用性保护柱卡套, Waters XBridge Shield RP<sub>18</sub> (3.0 mm×20 mm, 5 μm) 保护柱芯(美国 Waters 公司);5804R 型高速冷冻离心机(德国 Eppendorf);XS205DU 十万分之一电子分析天平;系列微量移液器(德国 Mettler Toledo 公司);Milli-Q Advanced A10 超纯水系统(美国 Millipore 公司);XW-80A 型涡旋混合器(上海琪特分析仪器有限公司)。

**1.2 试剂** DVDMS(纯度:98.5%, 青龙高科技股份有限公司);二氢吡吩 e<sub>6</sub> (Chlorin e<sub>6</sub>, Ce<sub>6</sub>, 百灵威科技有限公司);甲醇、乙腈(美国 TEDIA 公司)为色谱纯;磷酸、乙酸、三乙胺(上海凌峰化学试剂有限公司)为分析纯;实验用水为去离子水。

**1.3 实验动物** SCID 裸鼠 36 只,雄性,体重 16~18 g(第二军医大学实验动物中心)。皮下接种人结

肠癌 HCT116 细胞,待皮下瘤体积长大至约 100 mm<sup>3</sup>(体重 18~22 g),进行体内药动学实验。

## 2 方法和结果

**2.1 色谱条件** Waters XBridge Shield RP<sub>18</sub> (3.0 mm×100 mm, 3.5 μm) 色谱柱,柱温箱 35 °C;进样量 15 μl,进样室温度 4 °C;检测波长 380 nm;流动相 A 为乙腈-甲醇(20:80),流动相 B 为水溶液(1% 乙酸、0.1% 三乙胺),流速为 0.7 ml/min。梯度洗脱程序(A%):0~1 min,84%;1~1.2 min,84%~95%;1.2~2 min,95%;2~2.4 min,95%~84%;2.4~10 min,84%。

**2.2 对照品溶液的配制** 精密称取 2 份 DVDMS 对照品适量,精确移取甲醇溶解并摇匀,分别配制成浓度为 708 和 444 μg/ml 的 DVDMS 标准储备液,保存于-20 °C 冰箱备用,临用前用甲醇稀释成系列标准曲线工作液。

精密称取 Ce<sub>6</sub> 对照品适量,精确移取乙腈溶解并摇匀,得到浓度为 67.5 μg/ml 的内标储备液,临用前乙腈逐步稀释至 1 000 ng/ml。

**2.3 给药方案及血样采集** 36 只荷瘤小鼠分为 3 组,每组 12 只。实验前 12 h 禁食,自由饮水。避光环境下(暗处,红外灯光源)准备注射器和 DVDMS 生理盐水溶液,按照每只小鼠体重准备好相应的体积后,用铝箔纸包裹注射器,2 mg/kg 单剂量尾静脉注射给药。按照以下时间点采血:给药前(空白),给药后 5 min,0.25、0.5、1、2、4、6、10、24、36、48 h 各采血 0.8 ml,置于 1.5 ml 肝素化的 EP 离心管中,4 °C 下 3 500 r/min 离心 10 min。取血浆 100 μl 置于 1.5 ml EP 离心管中,剩余血浆单独收集储存备用,以上血浆均于-80 °C 冰箱保存待测。小鼠尾静脉注射给药后转移至避光环境,采血、离心及血浆收集过程注意避光。

**2.4 血浆样品预处理** 含药血浆于避光环境 4 °C 解冻,加入 20 μl 甲醇,加入 10% 磷酸 20 μl,涡旋 30 s 混匀,加入浓度为 1 000 ng/ml 的内标工作液 400 μl,涡旋 30 s 混匀,4 °C 下 12 500 r/min 离心 10 min,取上清液 200 μl 转移至进样瓶(4 °C 预冷)中,随后置于 4 °C 自动进样器内,HPLC 分析。

### 2.5 方法学验证

**2.5.1 方法专属性** 取空白血浆、空白血浆+内标(Ce<sub>6</sub>)、空白血浆+内标(Ce<sub>6</sub>) + 目标药物(DVDMS)样品,以及给药后 0.25 h 血浆+内标(Ce<sub>6</sub>)样品,DVDMS 浓度约 50 000 ng/ml, Ce<sub>6</sub> 浓度约 1 000 ng/ml,按照“2.4”项血浆样品处理方法处理

后,按照“2.1”项色谱条件检测,得到相应的色谱图,见图2。C<sub>es</sub>和DVDMS的保留时间分别为2.2 min

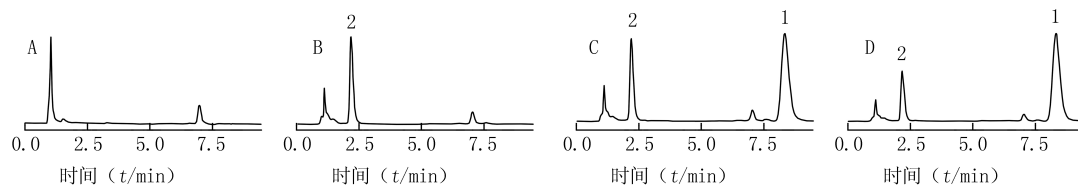


图2 小鼠血浆中DVDMS的HPLC图

A.空白血浆;B.空白血浆+内标;C.空白血浆+内标+DVDMS;D.给药后15 min样品的血浆;1.DVDMS;2.内标

**2.5.2 线性范围和定量下限** 精密移取“2.2”项下DVDMS标准储备液,甲醇逐级稀释,得到DVDMS浓度为354、708、3 540、8 850、17 700、35 400、56 640、70 800 ng/ml的系列对照品工作液。吸取20  $\mu$ l DVDMS工作液,加入100  $\mu$ l空白荷瘤小鼠血浆中,混合成DVDMS浓度为70.8、141.6、708、1 770、3 540、7 080、11 328、14 160 ng/ml的含药血浆,按照“2.4”项方法(跳过加入甲醇,从加入10%磷酸开始)处理后,按照“2.1”项色谱条件测定。以DVDMS和C<sub>es</sub>峰面积比值( $A_i/A_{is}$ ,  $X$ )对相应的浓度( $C$ ,  $Y$ )进行加权( $1/X$ )线性回归,得荷瘤小鼠血浆中DVDMS的标准曲线方程: $Y = A_i/A_{is} \times 3 207.680 + 19.200$  ( $r=0.999 7$ )。表明DVDMS在70.8~14 160 ng/ml范围内线性良好,最低定量限(LLOQ)为70.8 ng/ml ( $S/N>10$ )。

**2.5.3 准确度、精密度和提取回收率** 取不同浓度的系列标准工作液20  $\mu$ l分别加入到100  $\mu$ l空白血浆和100  $\mu$ l流动相中,配制含DVDMS浓度为70.8、141.6、3 540、11 328 ng/ml的LLOQ、低、中、高4个浓度的标准血浆样品和相应的对照品流动相稀释样品,每个浓度平行配制5份,按照“2.4”项下方法(跳过加入甲醇,从加入10%磷酸开始)处理后,按照“2.1”项色谱条件测定。所得血浆样品的DVDMS和C<sub>es</sub>峰面积比值代入标准曲线得到浓度,计算获得连续3 d的日内、日间精密度和准确度,结果见表1,准确度和精密度良好。血浆样品测得的DVDMS和C<sub>es</sub>峰面积与对照品流动相稀释样

和8.2 min,峰形良好,血浆中的内源性物质不干扰样品测定,且未观察到残留。

品相应峰面积去比值,计算提取回收率。结果见表2,血浆样品中的DVDMS和C<sub>es</sub>的提取回收率均>90%。

表2 DVDMS和内标的提取回收率实验结果( $n=5$ )

	加入量 ( $\mu$ g/ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	峰面积		提取回收率 (%)
		A	B	
DVDMS	70.8	1 564	1 716	109.72
	141.6	3 316	3 026	91.54
	3 540	102 523	108 402	105.73
	11 328	314 569	331 072	103.01
内标	280	104 438	93 233	89.27

**2.5.4 稳定性实验和稀释效应** 配制含DVDMS浓度为70.8、141.6、3 540、11 328 ng/ml的LLOQ、低、中、高4个浓度的标准血浆样品,平行处理5份,并考察其4  $^{\circ}\text{C}$ 放置2 h、-80  $^{\circ}\text{C}$ 冻存30 d、经过3次冻融循环(-80  $^{\circ}\text{C}$ 至4  $^{\circ}\text{C}$ )、处理后放置自动进样器(4  $^{\circ}\text{C}$ )12 h的稳定性,RSD均<15% ( $n=5$ ),上述条件下稳定性良好。配制含DVDMS浓度为141 600 ng/ml的标准血浆样品,平行处理5份,稀释10倍后按照含药血浆处理并检测,准确度为92.70%,精密度为6.27% ( $n=5$ ),符合要求。

**2.6 药动学参数和药-时曲线** 每个采血点备有3只荷瘤小鼠,给予DVDMS单剂量(2 mg/kg)尾静脉注射后,荷瘤小鼠体内平均血药浓度-时间曲线见图3。应用DAS 2.0药动学软件,采用非房室模型法估算荷瘤小鼠单剂量尾静脉给药后的药动学参数,见表3。

表1 DVDMS准确度和精密度实验结果( $n=5$ ,%)

加入量 ( $\mu$ g/ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	日内		日间	
	准确度	精密度	准确度	精密度
70.8	95.43	11.28	99.89	10.79
141.6	94.96	4.68	92.17	4.99
3 540	103.27	8.20	103.45	5.13
11 328	99.19	8.27	98.30	5.56

### 3 讨论

作为光敏剂,DVDMS的稳定性较差,实验过程充分考虑了光线和温度对其稳定性的影响。样品采集和处理全程避光,及时将样品转移到低温条件下储存。血浆样品处理在4  $^{\circ}\text{C}$ 条件下,2 h稳定性良好。进样瓶4  $^{\circ}\text{C}$ 预冷,进样器4  $^{\circ}\text{C}$ ,该条件下处理好

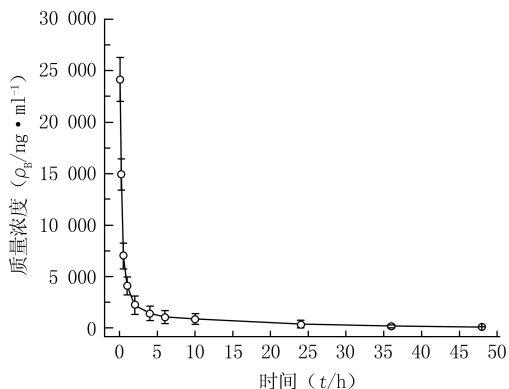


图3 DVDMS的平均血药浓度-时间曲线

表3 DVDMS的主要药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

参数	DVDMS
$\rho_{\max}$ ( $\rho/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	24 127.59 ± 1 415.23
$t_{\max}$ (t/h)	0.083
$t_{1/2}$ (t/h)	9.59 ± 1.25
$\text{MRT}_{0-t}$ (t/h)	10.09 ± 1.19
$\text{MRT}_{0-\infty}$ (t/h)	11.77 ± 1.73
$\text{AUC}_{0-t}$ (h · ng/ml)	33 647.39 ± 5 037.11
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (h · ng/ml)	34 775.83 ± 6 185.43

的待分析样品 12 h 基本稳定。本实验条件下, DVDMS 稳定性良好。本研究选择了稳定性较好的 HPLC-UV 法进行血浆中 DVDMS 含量的检测并进行药动学研究。

在分析方法建立过程中, DVDMS 的甲醇溶液 UV 信号较弱, 加入磷酸使得 DVDMS 的羧酸盐形式转换为羧酸形式, 其 UV 信号大大增强。这说明 DVDMS 的羧酸形式有更强的吸收峰。进而, 血浆样品采用乙腈沉淀蛋白法, 该处理方法对 DVDMS 羧酸形式的提取效果良好, 提取回收率达 90% 以上。流动相水相选择 1% 乙酸的体系, 有机相选择乙腈和甲醇混合体系。DVDMS 羧酸形式在 C<sub>18</sub> 色谱柱保留能力较强, 有机相高达 84% 以上。在该流动相体系下, 血浆中大部分的具有紫外吸收的内源性物质在 1.6 min 内流出, 对 DVDMS 和内标的干扰小, 但是在约 15 min 处有保留较强的内源性物质的吸收峰。经过筛选优化后发现, 可通过加入 0.1% 的三乙胺, 明显缩短该内源性物质的保留时间, 而且对待测物和内标不产生干扰。最终, 在梯度洗脱条件下, 单针进样时间限定为 10 min, 明显节省了分析的时间和溶剂。据文献[7]报道, 采用荧光分光光度法, 检测甲醇-PBS 体系处理的 DVDMS 血浆样品, 其定量下限达到 8 ng。由于条件限制, 本实验室未能开展 HPLC-FLD (荧光检测器) 实验, 改用

FLD, 有望进一步增强检测的灵敏度。

药动学研究结果显示, DVDMS 经尾静脉注射给药后迅速分布到小鼠全身血液中, 随后缓慢消除, 在一段时间内保持较高的浓度。在小鼠体内  $t_{1/2}$  较长, 以较低浓度存在较长时间, 48 h 后基本消除完全, 体内残留较少。但是, DVDMS  $t_{1/2}$  明显短于 photofrin 和 Foscan<sup>[10, 11]</sup>。作为 PDT 光敏剂, DVDMS 具有较为理想的药动学性质, 可以预期给药后患者所需避光时间大大缩短, 光毒性等副作用也将明显降低。

本研究充分考虑 DVDMS 样品稳定性对检测结果准确性的影响, 实验全程控制温度、光线等影响因素。所建立的 HPLC 方法稳定、快速、准确、样品处理简单, 适用于临床前研究中小鼠血浆 DVDMS 含量的测定, 可为下一步临床研究中 DVDMS 含量测定的方法提供参考和借鉴。

### 【参考文献】

- [1] 方起程, 杨 栋. 以醚键结合的卟啉二聚体盐及其制备方法: 102030765 B [P]. 2011-04-27.
- [2] Liu Y, Wang P, Liu Q, et al. Sinoporphyrin sodium triggered sono-photodynamic effects on breast cancer both in vitro and in vivo [J]. Ultrason Sonochem, 2016, 31: 437-448.
- [3] Wang X, Hu J, Wang P, et al. Analysis of the *In Vivo* and *In Vitro* effects of photodynamic therapy on breast cancer by using a sensitizer, sinoporphyrin sodium [J]. Theranostics, 2015, 5(7): 772-786.
- [4] Hu J, Wang X, Liu Q, et al. Antitumor effect of sinoporphyrin sodium-mediated photodynamic therapy on human esophageal cancer Eca-109 cells [J]. Photochem Photobiol, 2014, 90(6): 1404-1412.
- [5] Shi R, Li C, Jiang Z, et al. Preclinical study of antineoplastic sinoporphyrin sodium-PDT via *In Vitro* and *In Vivo* models [J]. Molecules, 2017, 22(1), 112.
- [6] Lin N, Li C, Wang, et al. A safety study of a novel photosensitizer, sinoporphyrin sodium, for photodynamic therapy in Beagle dogs [J]. Photochem Photobiol Sci, 2015, 14(4): 815-832.
- [7] 吕海燕. 新型光敏剂以醚键结合的卟啉二聚体盐 (DVDMS-2) 的初步临床前研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2012.
- [8] 杨翠平, 李 焯, 王中华, 等. 华卟啉钠在 SD 大鼠体内代谢产物的质谱分析 [J]. 解放军药学学报, 2016, 32(2): 106-110.
- [9] 杨翠平, 李 焯, 王爱平. 华卟啉钠在不同种肝微粒体中的代谢研究 [C]. 2015 年 (第五届) 药物毒理学年会论文集, 2015.
- [10] Cramers P, Ruevekamp M, Oppelaar H, et al. Foscan uptake and tissue distribution in relation to photodynamic efficacy [J]. Br J Cancer, 2003, 88(2): 283-290.

- loading dose results in earlier therapeutic levels [J]. Intern Med J, 2012, 42(1):23-29.
- [3] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11):641-646.
- [4] 桑德福. 热病: 桑德福抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟译. 44版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 96-109.
- [5] Martin JH, Norris R, Barras M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the society of infectious diseases pharmacists [J]. Clin Biochem Rev, 2010, 31(1):21-24.
- [6] van Hal SJ, Fowler VJ. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(12):1779-1788.
- [7] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6):498-509.
- [8] Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity [J]. Clin Ther, 2014, 36(7):1098-1101.
- [9] Arimura Y, Yano T, Hirano M, et al. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(9):1865-1873.
- [10] Mulazimoglu L, Drenning SD, Yu VL. *In vitro* activities of two novel oxazolidinones (U100592 and U100766), a new fluoroquinolone (trovafloxacin), and dalbapristin-quinupristin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(10):2428-2430.
- [11] Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, et al. *In vitro* activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(4):857-864.
- [12] Singh SR, Bacon AR, Young DC, et al. *In vitro* 24-hour time-kill studies of vancomycin and linezolid in combination versus methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(10):4495-4497.
- [13] Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(9):3002-3004.
- [14] Beibei L, Yun C, Mengli C, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(1):3-12.
- [15] 穆玉, 范春芳, 朱铁梁, 等. 重症患者利奈唑胺所致血小板减少危险因素分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1):10-14.
- [16] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5):575-582.
- [17] Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, et al. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(4):668-674.
- [18] Kato H, Hagihara M, Hirai J, et al. Evaluation of Amikacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Optimal Initial Dosing Regimen [J]. Drugs RD, 2017, 17(1):177-187.
- [19] Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients [J]. Crit Care, 2013, 17(4):R165.
- [20] 付双双, 唐惠林, 段京莉. 抗感染药物治疗药物监测的 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(15):1840-1848.
- [21] 梅清, 喻婷, 朱玉林, 等. 万古霉素单用及联合利福平或磷霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药突变浓度的研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7):944-947.
- [22] 胡文, 邓国泉, 伍婷, 等. 万古霉素单用与联用磷霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染的疗效比较 [J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(4):6-7.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(34):2696-2708.
- [收稿日期] 2017-01-19 [修回日期] 2017-06-12  
[本文编辑] 顾文华

(上接第 511 页)

- [11] Peng Q, Moan J, Kongshaug M, et al. Sensitizer for photodynamic therapy of cancer: a comparison of the tissue distribution of Photofrin II and aluminum phthalocyanine tetrasulfonate in nude mice bearing a human malignant tumor [J]. Int J Cancer, 1991, 48(2):258-264.
- [收稿日期] 2017-07-14 [修回日期] 2017-09-28  
[本文编辑] 李睿旻