

LC-MS/MS 测定人血浆中多黏菌素 B 浓度及其应用

赵婷慧, 贡雪芃, 向东, 刘璐, 李宁红, 余恒毅, 李喜平, 杜光* (华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

摘要: 目的 建立测定人血浆中多黏菌素 B 总浓度的液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法, 并应用于临床多黏菌素 B 的治疗药物监测。方法 采用 Welch Ultimate LP-C₁₈(100 mm×2.1 mm, 5 μm)色谱柱对多黏菌素 B 的主要成分进行色谱分离, 建立时间程序为 4.0 min 的 LC-MS/MS 法, 以乙腈为沉淀剂进行蛋白沉淀的样品前处理, 用正离子扫描以及多反应监测模式进行分析物测定。结果 多黏菌素 B 的总浓度线性范围为 100~10 000 ng·mL⁻¹, 各主要成分线性系数均>0.996, 批内和批间精密度 RSD 均≤6%, 准确度为 91.88%~114.02%, 测定 3 例使用多黏菌素 B 患者的体内暴露量, AUC_{0-24 h} 分别为 39.73, 64.15, 107.75 mg·L⁻¹·h⁻¹。结论 本研究建立了一种稳健的测定人血浆中多黏菌素 B 总浓度的 LC-MS/MS 方法, 灵敏度和特异性好, 并成功用于临床上多黏菌素 B 的治疗药物监测。

关键词: 液相色谱串联质谱法; 多黏菌素 B; 治疗药物监测

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)23-3117-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.23.010

引用本文: 赵婷慧, 贡雪芃, 向东, 等. LC-MS/MS 测定人血浆中多黏菌素 B 浓度及其应用[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(23): 3117-3122.

Concentration Determination of Polymyxin B in Plasma by LC-MS/MS and Its Application

ZHAO Tinghui, GONG Xuepeng, XIANG Dong, LIU Lu, LI Ninghong, YU Hengyi, LI Xiping, DU Guang* (Department of Pharmacy, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a liquid chromatography tandem mass spectrometry(LC-MS/MS) method for the determination of polymyxin B concentration in human plasma, and to use it for clinical drug monitoring of polymyxin B. **METHODS** The Welch Ultimate LP-C₁₈(100 mm×2.1 mm, 5 μm) column was used to separate the main components of polymyxin B, and an LC-MS/MS with a time program of 4.0 min was established. Acetonitrile was used as precipitator for sample pretreatment of protein precipitation, positive ion scanning and multi-reaction detection mode were used for analyte determination. **RESULTS** The linear range of total polymyxin B concentration was 100–10 000 ng·mL⁻¹. The linear coefficients of the main components were both > 0.996. The intra-assay and inter-assay precisions were both ≤ 6%, and the accuracy was 91.88%–114.02%. The *in vivo* exposure of three patients using polymyxin B, AUC_{0-24 h} was 39.73, 64.15 and 107.75 mg·L⁻¹·h⁻¹, respectively. **CONCLUSION** This study has established a robust LC-MS/MS method for the determination of the total concentration of polymyxin B in human plasma, with good sensitivity and specificity, and has been successfully used for clinical monitoring the concentration of polymyxin B.

KEYWORDS: LC-MS/MS; polymyxin B; therapeutic drug monitoring

多黏菌素是由多黏芽孢杆菌分泌的一种十肽类抗菌药物, 于 20 世纪 50 年代起用于革兰氏阴性菌的治疗, 特别适用于耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌以及鲍曼不动杆菌引起的感染^[1-2]。但由于具有较强的肾毒性^[3-4], 多黏菌素在一段时间内被其他安全性更好的抗菌药物所替代。随着近年来多药耐药问题越来越严峻, 又缺乏新型有效的抗菌药物, 多黏菌素作为防治革兰氏阴性菌的最后一道防线又被重新投入临床使用^[5-7]。

目前在临床应用的多黏菌素类药物主要是多黏菌素 B(polymyxin B, PB)和多黏菌素 E。多黏菌素类药物治疗窗狭窄, 具有较强的肾毒性, 其药动学参数在个体之间存在较大差异^[8-9], 因此国外专家共识一致推荐对多黏菌素类药物进行治疗药物监测^[10-11]。PB 是应用最为广泛的多黏菌素类药物之一, 是由三十多种成分组成的混合物, 成分复杂, 其含量较高的主要成分为多黏菌素 B1(PB1)、多黏菌素 B2(PB2)、多黏菌素 B1-I(PB1-I)以及多黏菌素 B3(PB3), 总含量>80%。本研究拟

作者简介: 赵婷慧, 女, 硕士生 E-mail: 2539917443@qq.com
tjyxb@sina.com

*通信作者: 杜光, 男, 博士, 教授, 主任药师, 博导 E-mail:

建立一个稳健的测定人血浆中 PB 总浓度(以 PB1、PB1-I 及 PB2、PB3 的浓度总和计算)的液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法,并进行 PB 的治疗药物监测。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

配有 SIL-20ACHT 自动进样器以及 CTO-20AC 柱温箱的 LC-20AD 高效液相色谱泵(日本 Shimadzu); QTRAP 5500 质谱仪(美国 AB Sciex); Multifuge X3R 型高速冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific); MS105DU 分析天平(美国 Mettler Toledo); Vortex-2 GENIE G560E 涡旋混匀器(美国 Scientific Industries)及 PURELAB flex 型超纯水机(英国 ELGA)。

1.2 试剂

硫酸 PB 标准品(欧洲药典 EP, 货号: ZEP-P24000006.0/7.0, 各组分含量分别为 PB1: 63.8%; PB2: 12.3%; PB1-I: 9.1%; PB3: 3.2%); 达托霉素标准品(ZZ standard, 批号: ZZS-20-145-A2; 纯度: 99.90%); 甲醇、乙腈(色谱级, 德国 Simark 公司); 甲酸(分析纯, 天津市富宇精细化工有限公司); 超纯水由 PURELAB flex 纯水仪制备。

2 LC-MS/MS 分析条件

2.1 色谱条件

选用 Welch Ultimate LP-C₁₈(100 mm×2.1 mm, 5.0 μm)色谱柱对化合物进行分离。选用含 1%甲酸的超纯水作为 A 相, 含 1%甲酸的甲醇/乙腈(50 : 50)作为 B 相; 梯度洗脱, 流速为 0.60 mL·min⁻¹: 0~0.2 min, 10%B; 0.2~0.8 min, 10%→75%B; 0.8~2.0 min, 75%B; 2.0~2.9 min, 75%→95%B; 2.9~3.0 min, 95%→10%B; 3.0~4.0 min, 10%B; 进样体积为 10 μL; 柱温箱温度设定为 40 °C; 自动进样器温度为 4 °C。

2.2 质谱条件

采用电喷雾离子源、正离子电离以及多反应监测模式(multiple reaction monitoring, MRM)进行分析物和内标的离子监测, 离子源电压设置为 5 500 V, 气帘气为 206.8 kPa, 离子源温度设为 550 °C。PB1 和 PB1-I 的离子对为 m/z 602.6/101.1, PB2 和 PB3 的离子对为 m/z 595.6/101.1, 内标达托霉素离子对为 m/z 811.1/313.2。离子源气体 1 和离子源气体 2 均设为 379.2 kPa, 入口电压为 10 V, 碰撞室出口电压设为 16 V。

2.3 储备液和工作溶液的配制

精密称取 PB 标准品 27.7, 9.1 mg 2 份, 用甲醇 : 水(10 : 90)配制成浓度为 2.77, 0.91 mg·mL⁻¹ 的 PB 储备液, 分别用于配制标准曲线工作液和质控样品工作液。称取内标达托霉素 4.80 mg, 用甲醇 : 水(50 : 50)配制成浓度为 0.48 mg·mL⁻¹ 的达托霉素储备液, 将上述储备液存于-80 °C 冰箱中备用。

经浓度换算后, 用超纯水对 PB 储备液进行稀释, 分别配制成浓度为 200, 160, 100, 50, 20, 10, 5, 2 μg·mL⁻¹ 的标准曲线工作液和浓度为 150, 40, 6, 320 μg·mL⁻¹ 的高浓度质控(high concentration quality control, HQC)、中浓度质控(middle concentration quality control, MQC)、低浓度质控(low concentration quality control, LQC)以及稀释可靠性质控(dilution reliability quality control, DQC)的工作溶液。用甲醇 : 水(50 : 50)对内标储备液进行稀释, 获得浓度为 12 μg·mL⁻¹ 的内标工作液。将上述工作液存储于-20 °C 冰箱中备用。

2.4 样品前处理

吸取 50 μL 血浆样品于 EP 管中, 与 20 μL 内标工作溶液混匀, 加入 150 μL 乙腈进行蛋白沉淀, 涡旋 5 min, 以 18 630 ×g 的转速在 4 °C 下离心 10 min, 取离心后上清, 与含 2%甲酸的超纯水进行 1 : 1 稀释, 充分涡旋混匀后, 取 10 μL 进行 LC-MS/MS 分析。

2.5 患者血样收集

本试验经华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会批准通过(批准号: TJ-IRB202111254)。患者均为耐碳青霉烯的革兰氏阴性菌感染者, 给药途径为静脉滴注, 每 12 h 给药 1 次, 滴注时长为 1 h。在给药第 5 剂之后(即到稳态血药浓度后), 进行患者血样收集, 采血点分别为 0 h(给药前), 给药后 1, 2, 4, 6, 8 h(由于血药浓度达到稳态, 12 h 点可用 0 h 点浓度替代), 使用含 EDTA-K2 抗凝剂的采血管收集患者滴注对侧静脉血样 1~2 mL, 于 2 h 内进行 2 878 ×g 离心 10 min 处理, 吸取上层血浆, 按照“2.4”项下血浆样品预处理方法处理或保存于-80 °C 冰箱。

3 方法学验证

3.1 方法选择性

由于 PB1 和 PB1-I 之间及 PB2 和 PB3 之间互为同分异构体, 且结构差异极小(图 1), 难以使用色谱分离, 且前期研究表明 PB 的 4 种主要成分具

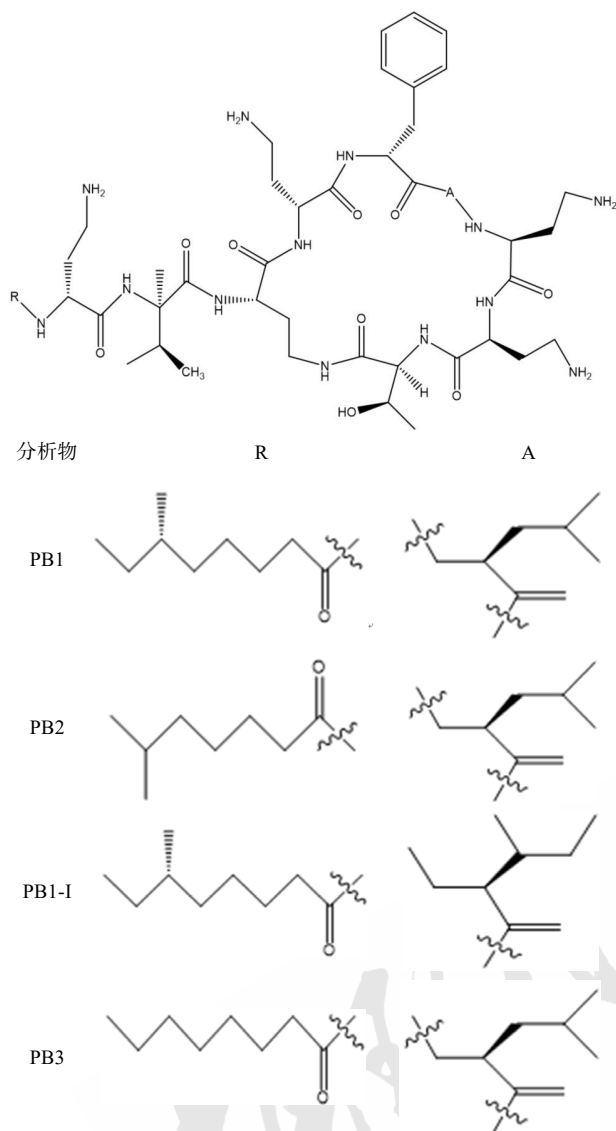


图1 多黏菌素 B 结构图
Fig. 1 Structure diagram of polymyxin B

有相近的药动学和药效学参数^[12]。因此本研究以 PB1 和 PB1-I 的总和峰以及 PB2 和 PB3 的总和峰进行 PB 总浓度的测定。

为了考察本方法的特异性,选取 6 份不同批次来源的人空白血浆,除用甲醇-水(50:50)代替内标工作溶液外,其他操作均按照“2.4”项下血浆样品前处理方法进行。此外,另取上述 6 份空白血浆对 PB 工作溶液进行稀释,配制成血浆样品并进行前处理,进样并记录色谱图,典型色谱图见图 2。结果表明 PB1+PB1-I 峰、PB2+PB3 峰以及内标峰峰形均良好,相互之间均无杂峰干扰测定。

3.2 标准曲线与定量下限

用空白血浆稀释标准曲线工作液,配制成 PB 浓度为 100, 250, 500, 1 000, 2 500, 5 000, 8 000,

10 000 ng·mL⁻¹(PB1+PB1-I 的浓度为 82.47, 206.18, 412.35, 824.70, 2 061.80, 4 123.50, 6 597.60, 8 247 ng·mL⁻¹, PB2+PB3 的浓度为 17.53, 43.82, 87.65, 175.30, 438.20, 876.50, 1 402.40, 1 753 ng·mL⁻¹)的校正标样。对配制好的校正标样按血浆样品前处理方法进行处理,并用 LC-MS/MS 进行进样分析,以 PB 和内标的峰面积比值 f 和分析物浓度来绘制校正曲线,并采用加权($W=1/x^2$)最小二乘法进行回归运算。结果表明 PB1+PB1-I 和 PB2+PB3 的线性相关系数均>0.996,线性关系良好,见表 1。

表 1 线性方程, 相关系数以及线性范围($n=5$)

Tab. 1 Linear equations, correlation coefficients and linear ranges($n=5$)

分析物	线性方程	r	浓度范围/ng·mL ⁻¹
PB1+PB1-I	$y=0.001\ 35x-0.075\ 29$	0.999 4	82.47~8 247
PB2+PB3	$y=0.002\ 02x-0.017\ 45$	0.998 6	17.53~1 753

3.3 准确度与精密度

用空白血浆稀释质控工作溶液,配制成 PB 浓度为 100, 300, 2 000 以及 7 500 ng·mL⁻¹(PB1+PB1-I 的浓度为 82.47, 247.41, 1 649.40, 6 185.25 ng·mL⁻¹, PB2+PB3 的浓度为 17.53, 52.59, 350.60, 1 314.75 ng·mL⁻¹)的定量下限(lower limit of quantification, LLOQ)、LQC、MQC 和 HQC 质控样品,每个浓度配制 5 份平行样,作为一批精密度和准确度样品。在>2 d 的时间内,配制并测定 3 批不同精密度和准确度样品,记录色谱图。计算批内与批间的准确度与精密度,见表 2。结果表明 PB1+PB1-I 以及 PB2+PB3 的 LLOQ 以及各质控样品的批内与批间精密度均<10%,准确度在 85%~115%,符合要求。

3.4 基质效应和提取回收率

选取 6 份不同健康受试者的空白血浆考察方法的基质效应。用含 2%甲酸的超纯水配制内标浓度为 1 090.9 ng·mL⁻¹, PB1+PB1-I 浓度为 56.23, 1 405.73 ng·mL⁻¹, PB2+PB3 的浓度为 11.95, 298.81 ng·mL⁻¹的低浓度和高浓度的稀释液。用超纯水代替血浆,甲醇-水(50:50)代替内标工作溶液,按照样品前处理步骤加入等量乙腈,并用上述稀释液进行 1:1 稀释来制备对照组样品,每个浓度平行制备 3 份样品。实验组则取 6 份不同来源的健康受试者的空白血浆,甲醇-水(50:50)代替内标工作溶液,经样品前处理后,最后用上述

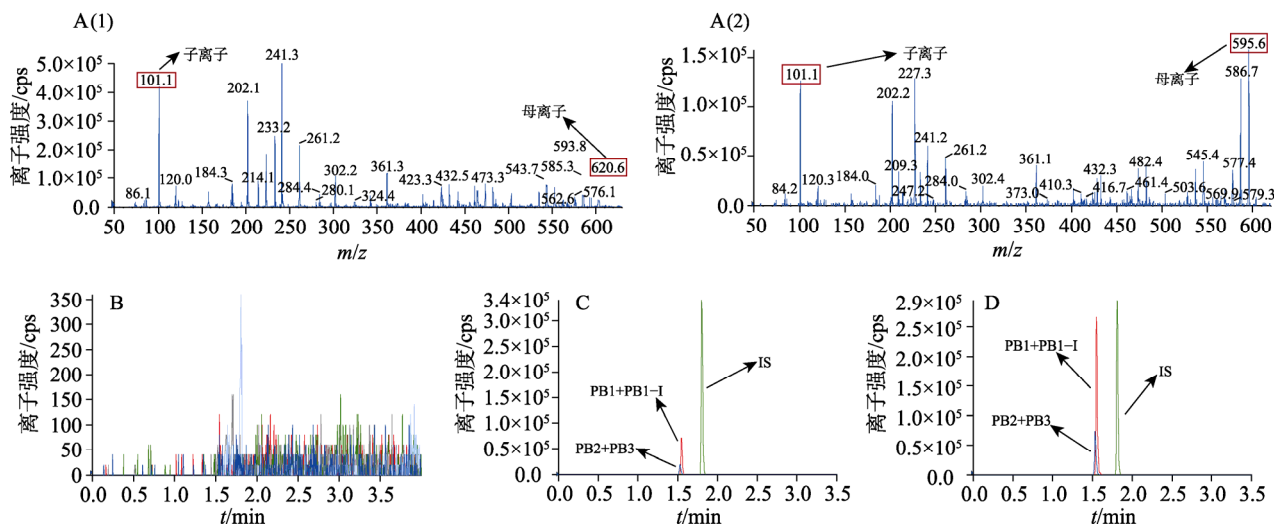


图2 分析物质谱图及空白血浆、空白血浆+分析物+内标、患者血浆样本的典型色谱图

A: (1)-PB1(PB1-I)质谱图, (2)-PB2(PB3)质谱图; B-空白血浆; C-中质控样品(MQC=2000 ng·mL⁻¹); D-患者血浆样本。

Fig. 2 Mass spectra of analyte and typical chromatograms of blank plasma, blank plasma+analyte+IS, and patient plasma samples

A: (1)-PB1(PB1-I) mass spectrum, (2)-PB2(PB3) mass spectrum; B-blank plasma; C-medium quality control sample(MQC=2000 ng·mL⁻¹); D-patient plasma samples.

表2 分析物的准确与精密度(n=3)

Tab. 2 Accuracy and precision of the analyte(n=3)

分析物	质控样品	质控浓度/ng·mL ⁻¹	批内准确度/%	批间准确度/%	批内精密度 RSD/%	批间精密度 RSD/%
PB1+PB1-I	LLOQ	82.47	98.51±1.95	99.77±4.31	3.27	4.32
	LQC	247.41	112.62±1.99	109.32±4.78	5.48	4.38
	MQC	1 649.40	104.90±5.68	103.15±4.64	5.41	4.50
	HQC	6 185.25	113.28±1.98	112.10±3.41	3.50	3.05
PB2+PB3	LLOQ	17.53	95.47±3.80	96.95±6.97	6.30	7.19
	LQC	52.59	110.08±3.51	109.17±5.27	3.90	4.83
	MQC	350.60	98.60±2.66	102.32±4.49	3.76	4.39
	HQC	1 314.75	105.45±1.99	106.48±3.47	5.08	3.26

稀释液进行1:1稀释配制低浓度和高浓度质控样品,进样分析。计算分析物和内标的相对基质效应和分析物的绝对基质效应。

用含2%甲酸的超纯水配制成内标浓度为1 090.9 ng·mL⁻¹, PB1+PB1-I浓度为56.23, 374.86, 1 405.73 ng·mL⁻¹, PB2+PB3的浓度为11.95, 79.68, 298.81的低、中、高浓度的稀释液。取混合空白血浆50 μL,以甲醇-水(50:50)代替内标工作溶液,经样品前处理后,用上述稀释液进行1:1稀释来制备对照组样品,每个浓度制备3份平行样。对低、中、高浓度的血浆质控样品按照样品前处理步骤制备实验组,每个浓度制备5份平行样。计算各分析物与内标的提取回收率。

结果表明各分析物在低、高质控浓度基质样品和纯溶液样品经内标归一化的相对基质因子为0.87~1.08,且RSD均<10.0%。分析物在低、中、

高质控浓度提取回收率分别为67.93%, 61.42%和60.54%,变异系数≤15.0%,基质效应和提取回收率均符合要求。

3.5 稳定性

本研究考察了血浆样品-80℃反复冻融3次、血浆样品室温放置24 h、处理后样品在4℃进样器中放置24 h以及血浆样品在-20℃下放置3个月稳定性;稳定性项目均考察了LQC和HQC样品,各制备3个平行样。见表3,结果表明血浆样品室温下放置24 h,反复冻融3次以及-20℃下放置3个月均稳定;处理后样品在4℃进样器中放置24 h稳定。

4 患者血药浓度监测

对使用PB治疗的体质量相近的3例耐碳青霉烯革兰氏阴性菌感染患者进行血药浓度监测,在患者静脉滴注达稳态后(给药第5剂后),按照血样

表 3 分析物的稳定性($n=3$)

Tab. 3 Stability of the analytes($n=3$)

分析物	质控样品	理论浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	回收率/%			
			-80 °C冻融 3 次	-20 °C, 3 个月	处理后样品置自动进样器 24 h	血浆样品室温放置 24 h
PNI+PB1-I	LQC	247.41	101.27±2.63	103.32±8.57	105.86±3.05	106.20±3.84
	HQC	6 185.25	100.84±8.20	103.04±1.01	98.82±3.07	102.82±4.05
PB2+PB3	LQC	52.59	103.04±5.71	102.47±6.19	106.20±5.35	105.33±3.93
	HQC	1 314.75	100.17±1.49	98.93±1.81	95.05±4.78	100.61±5.65

收集方案采血, 并进行血药浓度检测, 使用梯形面积法计算患者的 24 h 药时曲线下面积($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$), 并使用 DAS 软件用非房室模型的方法模拟了这 3 例患者的 PK 参数, 结果显示, 在相同的给药策略(75 mg q12 h)下, 患者的 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 分别为 39.73, 64.15, $107.75\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 数据差异大, 可见 PB 在个体间药动学具有较大的差异性, 结果见表 4 和图 3。

5 讨论

近年来, 细菌多药耐药性问题已成为临床的严峻挑战, 多黏菌素类药物是目前防治耐药革兰氏阴性菌感染的最后一道防线^[1-3]。由于多黏菌素类药物治疗窗窄, 毒性浓度与治疗浓度接近, 且个体间药动学差异较大, 因此建立 PB 血药浓度的测定方法, 并进行治疗药物监测是指导患者个体化用药以及避免不良反应的最有效方式之一^[11,13]。

本研究建立了 LC-MS/MS 测定人血浆中 PB 总浓度的方法, 以 PB1+PB1-I、PB2+PB3 的浓度总和计算 PB 总浓度。PB1 和 PB1-I 之间及 B2 和 PB3 之间互为同分异构体, 难以通过色谱分离, 但本实验利用 PB1 和 PB1-I 的单体进一步研究发

现 PB1 和 PB1-I 具有相近的质谱响应值, 与 Liu 等^[14]的研究结果一致, 因此 PB1 与 PB1-I 可使用同一个色谱峰计算两者浓度总和; 此外由于 PB3 本身在 PB 药物中含量极低, 且与 PB2 结构相近, 因而可使用 PB2 和 PB3 的总和峰计算两者浓度总和。较于 Covelli 等^[15]只利用 PB1 和 PB2 的单体作为对照品测定 PB 的总浓度, 本方法利用成分标定的混合对照品测定 4 种主要成分的浓度, 能更加准确地反映血液中 PB 的总浓度。

蛋白沉淀高速离心后, 选用含 2%甲酸的超纯水进行稀释后进样而非直接进样, 这是由于直接进样基质效应较大, 不能满足指导原则要求; 由于 PB 水溶性强而脂溶性弱, 使用高比例有机相进行蛋白沉淀后, 加入 2%甲酸超纯水稀释一方面可以增加 PB 的溶解性, 另一方面则可降低基质效应; 另外加入 2%甲酸的原因是保持与流动相中 1%甲酸含量一致, 且本研究发现, 加入高比例甲酸相较于 0.1%, 0.5%的甲酸可显著改善 PB 的残留效应。此外, 相较于 Thomas 等^[16]采用固相萃取进行前处理的方式, 本研究利用蛋白沉淀的样品前处理更加简单、快速, 也更加节省临床测样时间。

表 4 3 例患者静脉注射 PB 的药动学参数

Tab. 4 Pharmacokinetic parameters of intravenous PB in 3 patients

患者	性别	年龄	感染菌类	给药方案	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	平均稳态血药浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	V/L	$\text{CL}/\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$	$t_{1/2}/\text{h}$
1	男	30	鲍曼不动杆菌	75 mg q12h	39.730	1.655	16.302	2.703	6.060
2	男	65	鲍曼不动杆菌	75 mg q12h	64.150	2.673	16.946	1.563	7.512
3	男	67	肺炎克雷伯菌	75 mg q12h	107.750	4.489	10.771	0.970	8.390

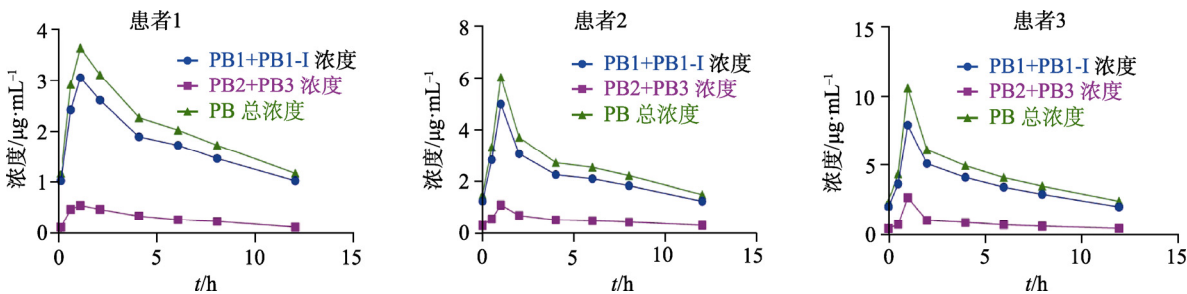


图 3 3 例患者的 PB、PB1+PB1-I、PB2+PB3 血药浓度-时间曲线

Fig. 3 PB, PB1+PB1-I, PB2+PB3 plasma concentration-time curves of 3 patients

PB 为浓度依赖型杀菌剂, 研究表明药动学/药效学参数 $AUC_{0-24\text{ h}}$ /最低抑菌浓度与 PB 杀灭细菌的效果密切相关^[17], 因此国内外专家共识推荐以 PB 的 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 或平均稳态血药浓度作为临床上 PB 治疗药物监测的指标, 并推荐治疗窗为 $AUC_{0-24\text{ h}}=50\sim100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 对应平均稳态血药浓度为 $2\sim4\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。本研究测定了 3 例给予相同剂量 PB 治疗且体质量相近的患者, 结果发现在这 3 例患者中, 1 例患者 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 低于指南推荐的下限 ($50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), 1 例患者的 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 高于指南给出的上限 ($100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), 这可能存在剂量不足或肾毒性风险。因此, 为了安全合理地使用 PB, 对患者进行治疗药物监测非常必要。

REFERENCES

- [1] NELSON B C, EIRAS D P, GOMEZ-SIMMONDS A, et al. Clinical outcomes associated with polymyxin B dose in patients with bloodstream infections due to carbapenem-resistant Gram-negative rods[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(11): 7000-7006.
- [2] DUBROVSKAYA Y, PRASAD N, LEE Y M, et al. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(6): 1903-1907.
- [3] TAM V H, LEE L S, NG T M, et al. Performance of population pharmacokinetic models in predicting polymyxin B exposures[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(11): 1814.
- [4] MIGLIS C, RHODES N J, AVEDISSIAN S N, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in acutely ill adult patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(3): e01475-e01417.
- [5] LIU H, WANG X H, SHAO M, et al. Retrospective analysis of clinical application of polymyxins B in 104 patients in our hospital[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2022, 31(18): 1858-1864.
- [6] YU X B, JIAO Z, ZHANG C H, et al. Population pharmacokinetic and optimization of polymyxin B dosing in adult patients with various renal functions[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1869-1877.
- [7] LANDMAN D, GEORGESCU C, MARTIN D A, et al. Polymyxins revisited[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(3): 449-465.
- [8] AVEDISSIAN S N, MIGLIS C, KUBIN C J, et al. Polymyxin B pharmacokinetics in adult cystic fibrosis patients[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(7): 730-738.
- [9] OUDERKIRK J P, NORD J A, TURETT G S, et al. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(8): 2659-2662.
- [10] Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Chinese Research Hospital Association of Evidence Base and Translational Infectious Diseases. Chinese expert consensus on polymyxins in the clinical practice[J]. *Chin Crit Care Med(中华危重病急救医学)*, 2019(10): 1194-1198.
- [11] TSUJI B T, POGUE J M, ZAVASCKI A P, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: Endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP)[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(1): 10-39.
- [12] HE J, GAO S, HU M, et al. A validated ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantification of polymyxin B in mouse serum and epithelial lining fluid: Application to pharmacokinetic studies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(5): 1104-1110.
- [13] XIE J, ROBERTS J A, LIPMAN J, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of polymyxin B against extensively drug-resistant Gram-negative bacteria in critically ill, general ward and cystic fibrosis patient populations[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(6): 105943.
- [14] LIU X F, YU Z W, WANG Y, et al. Therapeutic drug monitoring of polymyxin B by LC-MS/MS in plasma and urine[J]. *Bioanalysis*, 2020, 12(12): 845-855.
- [15] COVELLI J, RUSZAJ D, STRAUBINGER R, et al. The development and validation of a simple liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for polymyxin B1 and B2 quantification in different matrices[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017(1065/1066): 112-118.
- [16] THOMAS T A, BROUN E C, ABILDSKOV K M, et al. High performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for polymyxin B1 and B2 in human plasma[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(4): 398-405.
- [17] DUDHANI R V, TURNIDGE J D, NATION R L, et al. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(9): 1984-1990.

收稿日期: 2022-02-17

(本文责编: 李艳芳)