

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.13.003

有限采样法估算重症感染患者卡泊芬净的药-时曲线下面积*

陈文倩, 王晓雪, 刘慧芳, 杜雯雯, 王芊霖, 张 丹, 詹庆元, 张相林, 李朋梅[△]

(中日友好医院, 北京 100029)

摘要:目的 建立有限采样法估算重症感染患者卡泊芬净的药-时曲线下面积(AUC)模型。方法 重症感染患者静脉输注维持剂量卡泊芬净 50 mg, 每日 1 次, 输注时间为 0.5 h, 达稳态后以超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定给药前及给药后 0.5, 1, 2, 3, 5, 9, 12, 24 h 时的血浆药物浓度。以梯形面积法计算 AUC_{0-24} , 采用 SPSS 22.0 统计学软件, 以多元逐步线性回归法建立有限采样模型。结果 最终纳入 24 例患者的血药浓度数据, 其 AUC_{0-24} 为 $(167.81 \pm 46.03) \mu\text{g}/(\text{mL} \cdot \text{h})$; 采集 2~4 个时间点血药浓度方案的回归方程预测能力优于单点采血; 其中 2 个时间点 C_9 , C_{24} , 3 个时间点 $C_{0.5}$, C_9 , C_{24} , 4 个时间点 $C_{0.5}$, C_1 , C_9 , C_{24} 方案的预测性能良好, 调整相关系数(r^2)分别为 0.962, 0.977, 0.983; 结合预测精准性及可操作性, 推荐 3 点方案方程为 $7.911 + 2.606 \times C_{0.5} + 13.765 \times C_9 + 4.662 \times C_{24}$ 。结论 重症感染患者中卡泊芬净存在药动学差异, 以给药后 0.5, 9, 24 h 时的卡泊芬净浓度可准确估算 AUC_{0-24} , 为个体化给药提供基础。

关键词:有限采样法; 卡泊芬净; 药-时曲线下面积; 重症感染

中图分类号: R969.4; R978.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)13-0009-05

Estimation of the Area Under the Drug Concentration - Time Curve of Caspofungin in Patients with Severe Infection by Limited Sampling Strategy

CHEN Wenqian, WANG Xiaoxue, LIU Hui Fang, DU Wenwen, WANG Qianlin, ZHANG Dan, ZHAN Qingyuan, ZHANG Xianglin, LI Pengmei
(China - Japan Friendship Hospital, Beijing, China 100029)

Abstract: Objective To establish a model for estimating the area under the concentration-time curve(AUC) of caspofungin in patients with severe infection by limited sampling strategy. **Methods** Patients with severe infection were administrated with 50 mg caspofungin once a day, 0.5 h for each infusion. The plasma drug concentration before and 0.5, 1, 2, 3, 5, 9, 12, 24 h after administration was

*基金项目: 国家自然科学基金[81870072]; 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究重点专项[2016YFC1304300]。

第一作者: 陈文倩, 女, 博士研究生, 主管药师, 研究方向为治疗药物监测、定量药理学, (电子信箱) chenwq08@126.com。

[△]通信作者: 李朋梅, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学、治疗药物监测及药事管理, (电子信箱) lipengmei@yeah.net。

- 医药工业杂志, 2018, 49(9): 1321-1326.
- [2] 高 菁, 潘 婷, 章丽群. 中国医药制造业上市公司财务可持续增长及影响因素研究[J]. 上海对外经贸大学学报, 2018, 25(2): 30-39.
- [3] 杨 慧, 宫 妍, 陈玉文. 我国医药上市公司研发资金投入强度影响因素的实证研究——基于 A 股上市公司面板数据[J]. 科技管理研究, 2017(16): 163-169.
- [4] 贾友红. 我国企业研发投入对经营绩效滞后性影响的研究——以医药制造企业为例[J]. 价格理论与实践, 2017(4): 155-158.
- [5] 罗小芳, 胡丽媛, 吴 洁. 研发投入对企业利润的作用机制——基于面板门限的非线性关系分析[J]. 科技管理研究, 2018(16): 116-124.
- [6] 李爱玲, 王振山. 高新技术上市公司投资的非线性特征研究[J]. 财经问题研究, 2013, 359(10): 55-61.
- [7] 赵 琳, 傅联英, 陈 波. 医药企业广告投放对市场绩效的非线性影响——基于门限回归模型的实证分析[J]. 产业经济评论, 2014, 2014(3): 37-45.
- [8] 靳巧花, 严太华. 自主研发与区域创新能力关系研究——基于知识产权保护动态门限效应[J]. 科学与科学技术管理, 2017, 38(2): 148-157.
- [9] 聂 丽, 吴 煊. 医药上市企业资本结构、股权结构对经营绩效影响研究[J]. 技术与创新管理, 2016, 37(5): 558-561.
- [10] HANSEN BE. Threshold Effects in Non-dynamic Panels: Estimation, Testing, and inference[J]. Journal of Econometrics, 1999, 93: 345-368.
- [11] 曹 阳, 易其其. 政府补助对企业研发投入与绩效的影响——基于生物医药制造业的实证研究[J]. 科技管理研究, 2018(1): 40-46.
- [12] HANSEN BE. Sample Splitting and Threshold Estimation[J]. Econometrica, 2000, 68: 575-603.
- [13] 吴丹丹, 席晓宇, 徐怀伏, 等. 研发投入的滞后效应研究——基于医药制造业的分析[J]. 中国卫生事业管理, 2018(11): 830-833.
- [14] 王 鹏, 吴思霖. 研发投入对高新区集聚发展影响的门限效应[J]. 科学学研究, 2019, 37(6): 996-1005.
- [15] 党国英, 姚含焱. 云南医药产业技术创新效率研究——基于 BCC-DEA 模型与主成分分析法[J]. 西南林业大学学报(社会科学版), 2017, 1(3): 73-80.
- [16] 葛夫莲, 徐 文. 基于因子分析法的我国医药流通行业部分上市公司绩效分析[J]. 中国药业, 2019, 28(19): 6-9.
- [17] 张 丹, 周戈耀, 田海玉, 等. 基于超效率 DEA 模型的西南地区上市药企研发贡献度研究[J]. 中国药房, 2019, 30(12): 1585-1590.
- [18] 曹 阳, 闫 岩. 基于多项式滞后分布模型的江苏省医药产业创新投入对产出影响研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(4): 361-367.
- [19] 创新型医药中小企业发展路径研究及启示——以约尼斯制药为例[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(11): 1629-1934.

(收稿日期: 2019-12-16)

measured by ultra highperformance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC – MS/MS). The area under the 0 – 24 h drug concentration – time curve (AUC_{0-24}) was calculated by trapezoid area method, and the limited sampling model was established by multiple stepwise linear regression method with SPSS22.0 software. **Results** The plasma concentration data of 24 patients was included. The AUC_{0-24} was $(167.81 \pm 46.03) \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$. The prediction ability of regression equation of 2 – 4 time points was better than that of single point. Among them, two time points C_9, C_{24} , three time points $C_{0.5}, C_9, C_{24}$, and four time point schemes $C_{0.5}, C_1, C_9, C_{24}$ had good prediction performance, and the adjusted correlation coefficients r^2 were 0.962, 0.977 and 0.983 respectively. Combined with the prediction accuracy and operability, it was recommended that the equation of 3 – point function was $7.911 + 2.606 \cdot C_{0.5} + 13.765 \cdot C_9 + 4.662 \cdot C_{24}$. **Conclusion** There are obvious pharmacokinetic differences in the patients with severe infection. The therapeutic index AUC_{0-24} can be accurately estimated by the concentration of caspofungin at 0.5, 9 and 24 h after administration, which provides the basis for individualized administration.

Key words: limited sampling strategy; caspofungin; area under drug concentration – time curve; severe infection

卡泊芬净是棘白素类抗菌药物,抗真菌活性强,与其他药物相互作用少,安全性较好。棘白菌素类与唑类药物无明显交叉耐药性,且与三唑类或多烯类药物联用可产生协同作用,故临床常将卡泊芬净与其他药物联合用于治疗重症感染患者的侵袭性深部真菌感染^[1-3]。卡泊芬净为浓度依赖性药物,且有长效抗真菌后效应,其药 – 时曲线下面积 (AUC) 与最低抑菌浓度 (MIC) 的比值是预测疗效的药动学/药效学参数。重症感染患者生理状态不稳定,治疗药物在此类患者中的药动学差异较大,治疗时需药物监测,以提高疗效,降低不良反应^[4]。但若需获得卡泊芬净的 AUC_{0-24} ,则需监测多个血药浓度点,实际监测难以实施。国内外多采用有限采样法 (LSS),可用较少的血药浓度点准确估算 AUC ,目前已在霉酚酸、白消安、抗病毒药物等中得到应用^[5-10]。本研究考察了中国重症感染患者中的卡泊芬净药动学特征,并建立了 LSS 模型,为进行治疗药物监测及个体化用药提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器: Acquity UPLC 型超高效液相色谱仪, Quattro PremierXE 三重四级杆质谱仪,电喷雾离子化源 (ESI) 及 Masslynx4.1 数据处理系统 (美国 Waters 公司); Milli-Q Advantage A10 型超纯水机 (美国密理博公司)。

试剂: 注射用醋酸卡泊芬净 (70 mg, 批号为 R012746; 50 mg, 批号为 R012821), 购自美国默沙东制药有限公司; 卡泊芬净对照品 (纯度为 99.68%, 美国 CFW 公司, 批号为 P8307305); 卡泊芬净 – d4 对照品 (纯度为 99.30%, 加拿大 TRC 公司, 批号为 10 – GJF162 – 1); 甲酸 (色谱纯, 德国 CNW 有限公司, 批号为 175162); 乙腈 (色谱纯, 美国 Fisher Scientific 有限公司, 批号为 186351)。

1.2 病例选择

纳入标准: 年龄 18 ~ 70 岁; 采用卡泊芬净进行抗真菌治疗的重症感染。本研究经我院医学伦理委员会批准, 患者自愿受试并签署知情同意书。

排除标准: 卡泊芬净给药未达到稳态即停止治疗或

死亡; 孕妇; 肝功能异常。

病例选择: 共纳入 24 例患者, 其中男 18 例, 女 6 例; 年龄 53 ~ 70 岁; 体质量 45 ~ 75 kg。

1.3 方法

1.3.1 给药及采血方案

受试者第 1 日给予卡泊芬净负荷剂量 70 mg, 第 2 日开始给予 50 mg, 每日 1 次, 输注时间为 0.5 h。至少给予 4 剂达稳态后, 下次给药前即刻及给药后 0.5, 1, 2, 3, 5, 9, 12, 24 h 时取静脉血 1.5 mL, 置乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝采血管中, 3 000 g 离心 5 min 分离血浆, 采用超高效液相色谱 – 串联质谱 (UPLC – MS/MS) 法测定血浆中卡泊芬净质量浓度。

1.3.2 血药浓度测定

自建卡泊芬净的血药浓度检测方法^[11-12]: 精密吸取血浆样品 50 μL , 分别加入 20 μL 卡泊芬净 – d4 内标液 (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及 580 μL 甲醇 (含 0.1% 甲酸), 涡旋 3 min, 12 000 r/min 离心 10 min, 转移上清液 500 μL 于样品瓶, 2 μL 进样。

测定条件: 色谱柱为 Waters BEH C_{18} 柱 (50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8 μm); 流动相为水溶液 (含 2 mmol/L 乙酸铵及 0.1% 甲酸, A1) – 乙腈 (含 0.1% 甲酸, B1), 梯度洗脱 (0 ~ 1 min 时 10% B ~ 95% B, 1 ~ 1.5 min 时 95% B, 1.5 ~ 2.0 min 时 95% B ~ 10% B, 2.0 ~ 3.0 min 时 10% B, 比例变化为线速变化; 流速为 0.2 mL/min。质谱检测采用电喷雾离子源 (ESI), ESI 正离子模式进行扫描, 多离子反应监测 (MRM), 母离子/子离子质荷比为 m/z 547.80/538.8 (卡泊芬净) 和 m/z 549.60/540.60 (卡泊芬净 – d4)。

方法学考察结果: 卡泊芬净质量浓度线性范围为 0.391 ~ 25.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($R^2 = 0.9987$); 方法的专一性、日内及日间精密度、提取回收率、基质效应及稳定性均符合生物样本分析要求。

1.4 数据处理

对数据进行非参数药动学模型分析, 峰浓度 ($C_{\max}$) 及谷浓度 (C_0) 由数据直接获得, 以梯形面积法计算 0 ~

24 h 药-时曲线下面积(AUC_{0-24})。

以 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行 LSS 模型拟合,以卡泊芬净 AUC_{0-24} 作为因变量,各个时间点血浆浓度作为自变量进行多元逐步回归分析,得出用于估算卡泊芬净 AUC_{0-24} 的简化计算公式,线性回归方程见公式 1。考察 AUC_{0-24} 与 $C_{0.5}$, C_9 , C_{24} 任意 1 点和多点间的相关性(r^2 , 调整相关系数),并采用逐步多元回归法,遴选出 r^2 较好的回归方程。以预测误差(PE%, 见公式 2)评价模型的准确性,绝对误差(AE%, 见公式 3)评价模型的精密度^[13-14],分别计算其平均值及相应的标准差(S)。同时,考察 AUC_{0-24} 估算值与实测值的相关性,并作相关性散点图。

$$AUC_{0-24} = \text{intercept} + M_1 \times C_{0.5} + M_2 \times C_9 + \cdots + M_i \times C_{t_i} \quad (1)$$

$$PE(\%) = (AUC_{\text{预测值}} - AUC_{\text{实测值}}) / AUC_{\text{实测值}} \times 100\% \quad (2)$$

$$AE(\%) = |AUC_{\text{预测值}} - AUC_{\text{实测值}}| / AUC_{\text{实测值}} \times 100\% \quad (3)$$

2 结果

2.1 药动学分析

24 例患者输注卡泊芬净后的血药浓度见图 1。主要 PK 参数: $C_{\max}$ 为 $(18.13 \pm 4.24) \mu\text{g/mL}$, C_0 为 $(3.56 \pm 1.73) \mu\text{g/mL}$, AUC_{0-24} 为 $(167.81 \pm 46.03) \mu\text{g}/(\text{mL} \cdot \text{h})$ 。

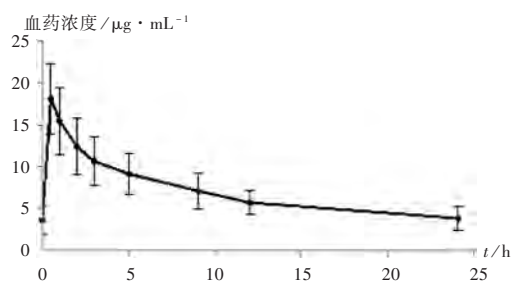


图 1 重症感染患者卡泊芬净血药浓度

2.2 LSS 模型拟合及最佳采样方案

以单一或多个时间点卡泊芬净浓度与 AUC_{0-24} 进行多元逐步回归分析,选择 1~4 个样本点中调整决定系数最佳的回归方程。结果见表 1。可见,不同单个时间点血药浓度与 AUC_{0-24} 相关性之间有较大差异, r^2 范围为 0.190~0.942,其中 C_0 , $C_{0.5}$, C_5 , C_9 单点与 AUC 相关性较好,相关性最好的为 C_9 ($r^2 = 0.942$)。多元逐步回归分析结果显示,随着纳入 2~4 个时间点血药浓度,计算公式的计算结果与实际 AUC 值更接近。其中,2 个时间点浓度中 C_9 和 C_{24} 预测性能最好, r^2 为 0.962, LSS 计算公式为 $24.323 + 18.263 \times C_9 + 4.375 \times C_{24}$;其次为 $C_{0.5}$, C_9 ,其 r^2 为 0.953,2 个公式相比较,虽然 $C_{0.5}$ 和 C_9 方案的 PE 为 $(0.23 \pm 6.11)\%$,稍低于 C_9 和 C_{24} 的 $(0.86 \pm 5.82)\%$,但其代表数据离散度的参数

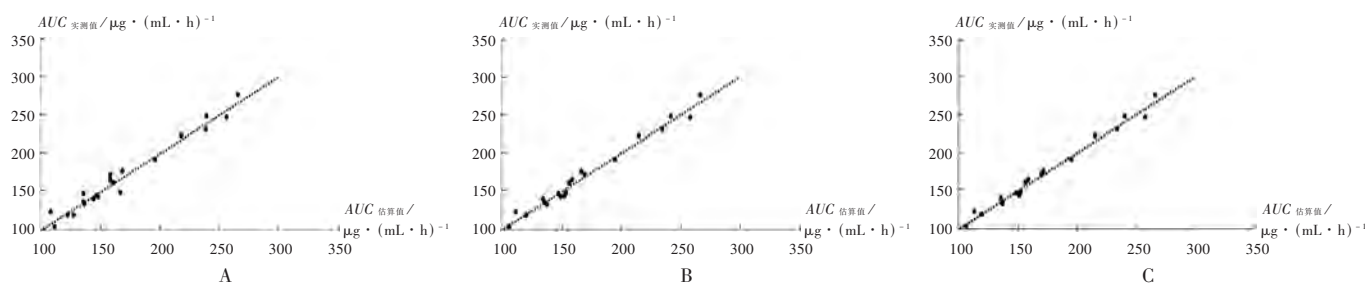
AE% 为 $(4.79 \pm 3.66)\%$,略高于 C_9 和 C_{24} 方案的 $(4.14 \pm 3.50)\%$,且出现 1 例患者估算 AUC 的偏差大于 -15% 。3 个时间点中, $C_{0.5}$, C_9 , C_{24} 拟合效果最好, r^2 为 0.977, LSS 公式为 $7.911 + 2.606 \times C_{0.5} + 13.765 \times C_9 + 4.662 \times C_{24}$;其次为 $C_{0.5}$, C_5 , C_9 方案, r^2 为 0.955,相比前者方案拟合效果更优,且 AP% 小于后者,同样后者方案出现 1 例患者估算 AUC 的偏差大于 -15% 。4 个时间点方案普遍预测能力较好,其中 $C_{0.5}$, C_1 , C_9 , C_{24} , r^2 为 0.983, LSS 公式为 $8.354 + 1.949 \times C_{0.5} + 1.032 \times C_1 + 13.504 \times C_9 + 4.075 \times C_{24}$, PE% 为 $(0.53 \pm 3.42)\%$, AE% 为 $(2.44 \pm 1.93)\%$ 。由图 2 可知,2 个时间点方案 C_9 和 C_{24} ,3 个时间点方案 $C_{0.5}$, C_9 , C_{24} 及 4 个时间点方案 $C_{0.5}$, C_1 , C_9 , C_{24} 经回归模型计算均可很

表 1 卡泊芬净 AUC_{0-24} 的多元线性回归模型

采样方案	回归方程	r^2
0	$86.102 + 22.964 \times C_0$	0.729
0.5	$-8.300 + 9.714 \times C_{0.5}$	0.791
1	$63.220 + 7.073 \times C_1$	0.584
2	$58.405 + 9.217 \times C_2$	0.662
3	$55.868 + 10.975 \times C_3$	0.685
5	$8.761 + 17.439 \times C_5$	0.918
9	$23.514 + 20.420 \times C_9$	0.942
12	$103.600 + 11.855 \times C_{12}$	0.190
24	$112.044 + 16.900 \times C_{24}$	0.441
5,9	$15.196 + 6.387 \times C_5 + 13.353 \times C_9$	0.951
0,9	$27.643 + 3.592 \times C_0 + 18.027 \times C_9$	0.945
0,5	$17.507 + 5.464 \times C_0 + 14.348 \times C_5$	0.928
0,5,9	$8.676 + 2.349 \times C_{0.5} + 16.495 \times C_9$	0.953
9,24	$24.323 + 18.263 \times C_9 + 4.375 \times C_{24}$	0.962
0,5,9	$19.245 + 2.956 \times C_0 + 5.888 \times C_5 + 11.937 \times C_9$	0.953
0,5,5,9	$6.720 + 1.754 \times C_{0.5} + 4.385 \times C_5 + 12.636 \times C_9$	0.955
0,5,9,24	$7.911 + 2.606 \times C_{0.5} + 13.765 \times C_9 + 4.662 \times C_{24}$	0.977
0,5,1,9,24	$8.354 + 1.949 \times C_{0.5} + 1.032 \times C_1 + 13.504 \times C_9 + 4.075 \times C_{24}$	0.983
0,0,5,5,9	$10.874 + 2.209 \times C_0 + 1.521 \times C_{0.5} + 4.278 \times C_5 + 11.673 \times C_9$	0.955
0,0,5,9,24	$8.088 + 0.094 \times C_0 + 2.595 \times C_{0.5} + 13.729 \times C_9 + 4.646 \times C_{24}$	0.976

表 2 AUC 简化模型公式的预测效果 ($n = 24$)

采样时间	PE% ($\bar{X} \pm SD$)	AE% ($\bar{X} \pm SD$)	与 AUC 偏差		
			>15%	-15% ~ 15%	< -15%
9 h	0.35 ± 7.13	5.68 ± 4.17	0	23	1
5 h	0.59 ± 7.80	6.68 ± 3.83	0	24	0
0.5 h	1.14 ± 12.64	10.25 ± 7.17	4	18	2
9,24 h	0.86 ± 5.82	4.14 ± 3.50	0	21	0
0,5,9 h	0.23 ± 6.11	4.79 ± 3.66	0	23	1
0,5,9,24 h	0.56 ± 4.06	2.99 ± 2.30	0	21	0
0,5,5,9 h	0.23 ± 5.77	4.48 ± 3.51	0	23	1
0,5,1,9,24 h	0.53 ± 3.42	2.44 ± 1.93	0	20	0
0,0,5,9,24 h	0.57 ± 4.07	3.00 ± 2.29	0	21	0



A. C_9, C_{24} 方案 B. $C_{0.5}, C_9, C_{24}$ 方案 C. $C_{0.5}, C_1, C_9, C_{24}$ 方案

图2 AUC_{0-24} 实测值与回归模型估算值相关图

好地实现对卡泊芬净的 AUC_{0-24} 值的估算。

3 讨论

重症监护病房患者体内药物的药动学特征常与健康人群差异较大,且存在明显个体差异,导致部分患者易发生体内药物暴露量过高或过低。此外,该类患者常因患重症感染而联合使用多种抗菌药物,故难以评判各单一药物的治疗是否达标,而治疗药物监测可对药物体内暴露量进行定量监测,是保障这类患者用药的有效性和安全性的重要手段。对伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑等常用抗真菌药物的治疗药物监测已有较多研究^[15],并有明确的 C_0 目标推荐,但对卡泊芬净的相关研究仍有限。既往研究已明确,卡泊芬净的疗效指标为 AUC/MIC ,因其具有高蛋白结合率(约97%)和主要通过肝代谢,其体内药动学可能受低蛋白血症和肝功能影响较大。本研究中纳入了肝功能正常的重症感染患者的,其 AUC_{0-24} 为 $(167.81 \pm 46.03) \mu\text{g}/(\text{mL} \cdot \text{h})$,仍存在较明显的个体差异。因此,对此群体进行卡泊芬净的治疗药物监测均有必要,且应根据血药浓度监测结果对 AUC 进行估算。

LSS 是通过检测较少的血药浓度样本来准确估算患者 AUC 的传统方法,已应用于多个药物研究,但国内外尚未见卡泊芬净的相关报道。本研究中考察了重症感染患者不同时间点的药物浓度与 AUC_{0-24} 间的相关性,结果表明,采集2~4个时间点血药浓度方案的回归方程预测能力优于单点采血。其中,2个时间点的 C_9, C_{24} , 3个时间点的 $C_{0.5}, C_9, C_{24}$, 4个时间点的方案 $C_{0.5}, C_1, C_9, C_{24}$ 预测性能良好,调整 r^2 均达到0.96以上。根据患者采样配合程度及对预测结果精准性的要求可选择不同的采血方案,综合考虑,本研究中推荐采用 $C_{0.5}, C_9, C_{24}$ 3点采血方案。估算 AUC 与实际检测 AUC 符合程度良好,相对误差均在 $\pm 15\%$ 内,在临床治疗中可以此为基础结合致病菌的 MIC 进一步估算药物代谢动力学-药物效应动力学指标 AUC/MIC 。

对于以 AUC/MIC 为疗效指标的抗菌药物,多采用监测给药达稳态后 C_0 ,根据 AUC 与 C_0 之间的线性相关性推测 C_0 的治疗目标范围,如万古霉素、伏立康唑等

药物均采用此方法。本研究中 AUC 虽与 C_0 呈现一定的相关性,但其相关性不强,用单点 C_0 推测 AUC 可能带来较大偏差,因此对卡泊芬净的治疗药物监测更推荐采用 LSS 法。进一步研究还可收集更多数据进行群体药动学分析,定量分析患者病生理指标、疾病状态等因素对药动学的影响,并可通过1~2个血药浓度点结合贝叶斯反馈法进行 AUC 的估算。

本研究中采用 LSS 法建立了重症感染患者根据2~4个卡泊芬净血药浓度估算 AUC_{0-24} 的方法,避免了患者过多采集检测血样带来的生理创伤和经济负担。结果表明,以给药后0.5,9,24 h的卡泊芬净浓度可准确估算 AUC_{0-24} ,结合致病菌的 MIC 可获得其疗效指标 AUC/MIC 水平,可为此患者群体的个体化给药提供参考。

参考文献:

- [1] 金伟民,毕来喜.卡泊芬净治疗肺部侵袭性真菌感染的疗效观察[J].中华全科医学,2015,13(11):1901-1903.
- [2] 夏迪,施毅.棘白菌素类药物的药动学和药效学指导临床用药优化[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(4):383-386.
- [3] 刘月.卡泊芬净联合伏立康唑治疗恶性血液病继发侵袭性真菌感染临床研究[J].中国药业,2016,25(9):31-33.
- [4] NGUYEN TH, HOPPE-TICHY T, GEISS HK, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(1): 100-106.
- [5] BENZ MR, EHREN R, KLEINERT D, et al. Generation and Validation of a Limited Sampling Strategy to Monitor Mycophenolic Acid Exposure in Children With Nephrotic Syndrome[J]. Therapeutic drug monitoring, 2019, 41(6):.
- [6] 邵琨,陆佳倩,安会敏,等.有限采样法估算中国肾移植受者霉酚酸体内暴露[J].中国药师,2018,21(9):1522-1527.
- [7] 谢何琳,吴雪梅,庄波阳,等.有限采样法监测造血干细胞移植患者的白消安血药浓度[J].中国药理学杂志,2015,50(16):1424-1429.
- [8] 李纳,朱振峰,丰贵文,等.有限采样法估算麦考酚钠药-时曲线下面积及其药动学[J].医药导报,2016,35(11):1177-1180.
- [9] 苏汉中,张善堂,孙自敏,等.有限采样法估算 HSCT 预处理