

超高效液相色谱-串联质谱法测定人脑脊液样品中去甲万古霉素浓度及临床应用

时学丽^{1,2,3▲} 李 炜^{4▲} 陈梦婷^{2,3} 范亚新^{2,3} 胡佳丽^{2,3} 王 佳⁴ 张 菁^{2,3}
徐宇虹⁵ 彭保卫⁵ 郭蓓宁^{2,3△}

(¹大理大学药学院2023级药学硕士研究生 大理 671000; ²复旦大学附属华山医院抗生素研究所 上海 200040;

³国家卫生健康委员会抗生素临床药理重点实验室 上海 200040; ⁴保定市第一中心医院神经重症医学科 保定 071000;

⁵大理大学药学院药剂学教研室 大理 671000)

【摘要】 目的 建立一种超高效液相色谱-串联质谱(ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)法测定人脑脊液样品中去甲万古霉素浓度,并应用于治疗药物监测及中枢穿透性评价。**方法** 选取万古霉素为内标物,通过乙腈蛋白沉淀法对脑脊液样本进行前处理。色谱柱为ACQUITY UPLC[®] BEH C18柱(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm)。流动相由乙腈和0.1%(v/v)甲酸水组成,梯度洗脱,流速为0.3 mL/min,分析时间为4.5 min。质谱采用电喷雾电离源正离子多反应监测模式。**结果** 去甲万古霉素在脑脊液中的线性范围为0.5~50.0 mg/L,定量下限为0.5 mg/L。批内、批间精密度≤10.5%,准确度为85.3%~108.6%。去甲万古霉素在脑脊液中的内标归一化基质效应因子为89.0%~103.7%,回收率为89.4%~92.7%。人脑脊液样品长期稳定性(-20℃和-70℃分别存放104天)、处理过程稳定性(室温放置24 h, 2~8℃放置72 h)、制备后稳定性(自动进样器4℃放置44 h)、冻融稳定性(-20℃冻融3次)均达标。4例患者去甲万古霉素脑脊液穿透性为7.2%~13.9%。**结论** 本研究建立的人脑脊液样品中去甲万古霉素的UPLC-MS/MS法操作简便、准确性好,方法学验证结果均符合生物样品分析的要求适用于去甲万古霉素治疗药物监测的临床研究。

【关键词】 去甲万古霉素; 超高效液相色谱串联质谱法(UPLC-MS/MS); 脑脊液; 治疗药物监测

【中图分类号】 R917 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2026.04.015

Development of an UPLC-MS/MS method for the determination of norvancomycin in human cerebrospinal fluid

SHI Xue-li^{1,2,3▲}, LI Wei^{4▲}, CHEN Meng-ting^{2,3}, FAN Ya-xin^{2,3}, HU Jia-li^{2,3}, WANG Jia⁴,
ZHANG Jing^{2,3}, XU Yu-hong⁵, PENG Bao-wei⁵, GUO Bei-ning^{2,3△}

(¹Master's Student of Pharmacy, Grade of 2023, College of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China; ²Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ³Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, National Population and Family Planning Commission, Shanghai 200040, China; ⁴Department of Neurosurgery, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China; ⁵Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Dali 671000, Yunnan Province, China)

【Abstract】 Objective To develop and validate a robust ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for accurate measurement of norvancomycin

上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12020106)

▲SHI Xue-li and Li Wei contributed equally to this work

△Corresponding author E-mail: guobeining@aliyun.com

网络首发时间:2026-05-28 11:16:02 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20260527.1457.002

concentrations in human cerebrospinal fluid (CSF) samples and preliminarily applied to therapeutic drug monitoring and central nervous system penetration assessment. **Methods** Vancomycin was used as internal standard, and the cerebrospinal fluid samples were processed by protein precipitation. The separation process was conducted on an ACQUITY UPLC® BEH C18 column (2.1 mm×50 mm, 1.7 μm) under isocratic conditions. The chromatographic separation employed a binary solvent system consisting of acetonitrile and an aqueous phase modified with 0.1% (v/v) formic acid. The analysis time was 4.5 min at a flow rate of 0.3 mL/min. Mass spectrometry was performed in positive ion multiple reaction monitoring mode with electrospray ionization. **Results** The linear ranges of norvancomycin in cerebrospinal fluid were 0.5–50.0 mg/L, and the lower limits of quantification were 0.5 mg/L. The intra-batch and inter-batch precisions of norvancomycin in cerebrospinal fluid samples were less than 10.5% and the accuracy ranged from 85.3% to 108.6%. The normalized matrix effect factors of norvancomycin were 89.0%–103.7%. The recovery of norvancomycin was 89.4%–92.7% from cerebrospinal fluid. The analyte was stable when the cerebrospinal fluid samples were stored at –20 °C or –70 °C for 104 days, placed at room temperature for 24 h or 2–8 °C for 72 h, 44 h residence in automatic sampler after pretreatment and treated after 3 freeze-thaw cycles. Quantitative assessment of norvancomycin distribution into CSF across four clinical cases demonstrated penetration efficiencies ranging from 7.2% to 13.9%. **Conclusion** The UPLC-MS/MS method established in this study provides a simple and accurate determination of norvancomycin in human cerebrospinal fluid. The method were validated in accordance with the requirements for the quantitative analysis of biological samples. The developed method was successfully applied in the clinical study on therapeutic drug monitoring of norvancomycin.

【Key words】 norvancomycin; ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS); cerebrospinal fluid; therapeutic drug monitoring

* This work was supported by the Joint Research Project of Newly Forward Technology in Municipal Hospital, Shanghai Hospital Development Center (SHDC12020106).

去甲万古霉素是一种糖肽类抗菌药物,由放线菌发酵而来,以D-亮氨酸代替万古霉素中的D-N-甲基亮氨酸,是我国独立研发的抗菌药物,于1969年通过鉴定,临床应用至今^[1]。去甲万古霉素抗菌谱广,是甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)等耐药革兰阳性菌感染的重要治疗药物^[2]。去甲万古霉素的流行病学界值(epidemiological cut-off value, ECOFF)研究显示,其ECOFF 低于欧洲抗菌药敏试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)设定的万古霉素的ECOFF,预测去甲万古霉素的体内疗效可能优于万古霉素^[3]。2019年中国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET)数据也显示,2 939株葡萄球菌和肠球菌临床分离株中去甲万古霉素的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为0.25~2 mg/L,2 mg/L去甲万古霉素可抑制100%的葡萄球菌属^[4]。然而,糖肽类药物治疗

指数低,有肾毒性和耳毒性,在一些特殊生理、病理状态下(如老年人、肾功能减退患者等)易发生毒性反应^[5],有必要在治疗过程中监测药物浓度并及时调整给药剂量,以提高疗效和降低不良反应。对于中枢神经系统感染的患者,除血药浓度监测,还应当关注脑脊液中的药物浓度,但目前尚缺乏脑脊液中去甲万古霉素的目标浓度。脑脊液中去甲万古霉素浓度个体差异大^[6],脑膜炎与非脑膜炎患者间中枢穿透性有明显差异,因此有必要对患者脑脊液中去甲万古霉素的药物浓度进行监测。

目前脑脊液中去甲万古霉素浓度的分析方法主要有高效液相色谱-紫外检测(high performance liquid chromatography-ultraviolet detection, HPLC-UV)法、超高效液相色谱串联质谱(ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)法^[7-8]。但HPLC-UV法分析时间较长,灵敏度、特异度和准确度低于UPLC-MS/MS法^[7,9-10],但后者提取回收率低^[8]。为此,急需建立一种快速、

灵敏、准确测定脑脊液样品中去甲万古霉素浓度的方法,为去甲万古霉素治疗药物监测和中枢穿透性研究提供支持。

材 料 和 方 法

标准品和试剂 去甲万古霉素(批号:130338-201704,纯度87.7%)和内标(internal standard, IS)万古霉素(批号130360-202103,纯度100%)均购于中国食品药品检定研究院。甲酸(分析纯)和乙腈(色谱纯)均购于美国Sigma-Aldrich公司。

仪器 色谱系统为Waters Acquity超高效色谱仪(美国Waters公司);质谱系统为API4000 QTRAP质谱仪,配备电喷雾电离源(ESI源)(美国AB Sciex公司)。定量分析采用Analyst 1.6.3数据采集软件(美国AB Sciex公司)。L型移液器(美国吉尔森公司);Mettler Toledo XS 205电子分析天平(瑞士梅特勒公司);Handy Step电子移液器(德国BRAND GMBH & CO KG公司);HYC-410医用冷藏箱(青岛海尔股份有限公司);Vortex 3000涡流仪(德国WIGGENS GmbH公司);Thermo Forma 900低温冰箱(美国Thermo Fisher公司);Milli-Q®

IQ 7000超纯水仪(美国密理博公司);Thermo Legend Micro 17R控温高速离心机(美国Thermo Fisher公司)。

色谱和质谱条件 色谱柱为ACQUITY UPLC® BEH C18 (2.1 mm×50 mm, 1.7 μm),购自美国Waters公司。流动相由乙腈(A相)和0.1%(v/v)甲酸水溶液(B相)组成,流速为0.3 mL/min,洗针液为90%乙腈的强洗液和20%乙腈的弱洗液;自动进样器温度为(15±5)℃;柱温为(40±5)℃;进样量5.0 μL。梯度洗脱程序:0~0.5 min, A相维持5%;0.5~3.0 min, A相由5%升至35%;3.0~3.1 min, A相由35%升至90%;3.1~3.6 min, A相维持90%;3.6~3.8 min, A相由90%降至5%;3.8~4.5 min, A相维持5%。

质谱离子源为电喷雾电离(electrospray ionization, ESI)源正离子,多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)模式,扫描时间为100 ms,源喷射电压为5 500 V,温度为500 ℃,气帘气体(N₂)压力为172.4 kPa,离子源气体1(N₂)和离子源气体2(N₂)压力为344.7 kPa。通过MRM法检测的定量离子对为去甲万古霉素(m/z 718.3→144.1)和内标万古霉素(m/z 725.0→144.1)。检测离子及参数详见表1。

表1 检测离子及参数

Tab 1 Detection ions and parameters

Drug name	Quadrupole 1 (m/z)	Quadrupole 3 (m/z)	Time (ms)	Declustering potential (V)	Collision energy (V)	Entrance potential (V)	Collision cell exit potential (V)
Norvancomycin	718.3	144.1	100	80	25	8	10
Vancomycin	725.0	144.1	100	70	22	10	10

标准曲线样品和质控样品的配制 精密称取2份去甲万古霉素标准品,加入超纯水溶解,获得终浓度为2 000 mg/L的贮备液。用超纯水稀释其中一份贮备液,配制标准曲线工作溶液,浓度分别为10、20、50、100、500和1 000 mg/L。取空白脑脊液950 μL,分别加入上述标准曲线工作溶液各50 μL,配制浓度分别为0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、25.0和50.0 mg/L的去甲万古霉素脑脊液标准曲线样品。另一份储备液用于配制质控工作溶液,浓度分别为30、150和800 mg/L。取空白脑脊液950 μL,分别加入上述质控工作溶液各50 μL,配制浓度分别为1.5、7.5和40.0 mg/L的去甲万古霉素脑脊液质控样品。

内标工作液的配制 精密称取万古霉素标准品,加入超纯水溶解,获得终浓度为2 000 mg/L的

内标贮备液,用超纯水稀释贮备液,配制浓度为25.0 mg/L的万古霉素内标工作溶液。

样品处理方法 精密吸取50 μL脑脊液样品,加入10 μL内标工作溶液(万古霉素,25.0 mg/L)、50 μL 10%甲酸溶液,混匀;再加入300 μL乙腈,混匀;4 ℃下13 800×*g*离心10 min。取50 μL上清液和450 μL 5%乙腈水溶液混匀,涡旋混匀1 min,进样量为5 μL。

方法学验证

选择性 按上述样品处理方法,处理来源于6例中枢感染患者的脑脊液样品各1份。患者来源于复旦大学附属华山医院抗生素研究所,均签署知情同意书,筛查病史并考察选择性,明确未使用去甲万古霉素和万古霉素。同时平行处理6份定量下

限(0.5 mg/L)样品,进行UPLC-MS/MS分析。

特异性 取定量上限(50.0 mg/L)样品,按上述样品处理方法,不加内标工作溶液平行处理3份,另平行处理3份仅含内标工作溶液的样品,进样分析。

标准曲线 3个批次的脑脊液标准曲线样品经预处理后进样分析,以去甲万古霉素浓度为横坐标,去甲万古霉素与内标的峰面积比值为纵坐标,用加权最小二乘法进行回归运算。

批内、批间精密度和准确度 取去甲万古霉素脑脊液定量下限样品及低、中、高浓度质控样品(每个浓度5个样本)连续测定3天,分别计算各浓度批内和批间的精密度及准确度。

基质效应 考察来自6例患者的空白脑脊液基质对去甲万古霉素及内标质谱信号的影响。取低、高浓度的质控工作溶液和内标工作溶液,与6份处理后的空白脑脊液基质混匀,得到空白基质含药溶液,进样分析,平行6份。面积比=空白基质相面积/溶剂相面积的平均值,内标归一化的基质效应因子=待测物面积比/内标面积比 $\times 100\%$ 。

残留效应 在6个分析批中采用脑脊液定量上限样品进样后,用空白基质样品进样来考察去甲万古霉素及内标的残留程度,残留百分比($\%$)=空白基质样品去甲万古霉素(或内标万古霉素)残留的峰面积/定量下限样品去甲万古霉素(或万古霉素)峰面积平均值 $\times 100\%$ 。

提取回收率 3个浓度的去甲万古霉素质控样品处理后进样,平行6份。另空白基质含药溶液进样,平行6份。提取回收率($\%$)=质控样品待测物的峰面积/空白基质含药溶液峰面积平均值 $\times 100\%$ 。

稳定性 3个浓度的去甲万古霉素质控样品各平行处理3份,分别考察室温放置24 h、2~8℃放置72 h、(-20 $\pm$ 5)℃和(-70 $\pm$ 10)℃放置104天,自动进样器内4℃放置24 h和44 h、(-20 $\pm$ 5)℃冻存-室温融解3次的稳定性。

在治疗药物监测临床研究中的应用 建立的UPLC-MS/MS方法应用于“去甲万古霉素治疗药物监测的前瞻性、多中心临床观察性研究”,该研究经主中心复旦大学附属华山医院伦理委员会(批准号:2021临审第605号)和分中心保定市第一中心医院伦理委员会批准(批准号:[2021]194号)。保定市第一中心医院招募的4例中枢神经系统感染患者

均签署知情同意书,在不影响患者疾病诊治的情况下,分别于给药后1、2、4、8 h采集脑脊液样品,样品保存于(-70 $\pm$ 10)℃冰箱冷链运送至复旦大学附属华山医院抗生素研究所,用于检测去甲万古霉素浓度。

结 果

方法学验证

选择性 6份不同空白脑脊液中的内源性物质在去甲万古霉素和内标出峰位置均无干扰峰,去甲万古霉素和内标的保留时间分别为1.7和1.9 min左右,峰形良好,分离良好,典型色谱图见图1。

特异性 内标对去甲万古霉素无显著影响,去甲万古霉素受内标的干扰 $\leq 5.3\%$,内标受去甲万古霉素的干扰 $\leq 0.8\%$ 。

标准曲线和定量下限 脑脊液中去甲万古霉素的线性范围为0.5~50.0 mg/L,当浓度为0.5 mg/L时,3个批次定量下限样品的信噪比平均值为80(>20),能够满足应用要求,故检测方法的定量下限为0.5 mg/L。3个批次脑脊液中去甲万古霉素在0.5~50.0 mg/L均呈良好线性关系, R^2 均 >0.99 。脑脊液典型标准曲线回归方程为 $y=0.331x+0.0129$ ($r=0.9997$),标准曲线线性拟合曲线图见图2。

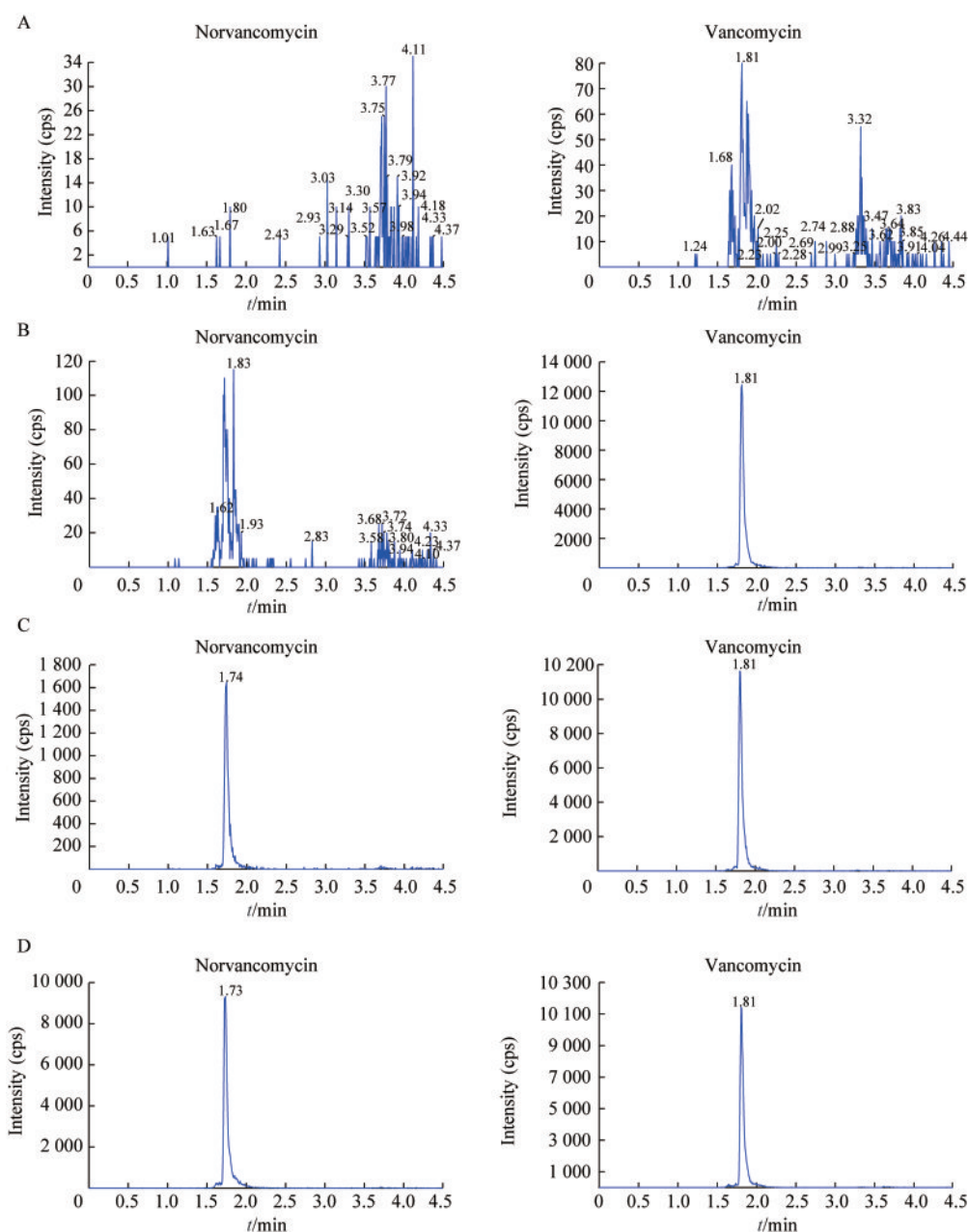
精密度和准确度 脑脊液样品的批内和批间精密度分别为1.9%~6.2%和5.6%~10.5%,低、中和高浓度质控样品的批内准确度为85.3%~108.6%,仅1个批次的定量下限准确度为81.6%,批间准确度94.9%~101.1%,符合生物样品测定要求(表2)。

基质效应 去甲万古霉素在脑脊液中的内标归一化基质效应因子为89.0%~103.7%,变异系数为3.9%。

残留效应 各批次脑脊液样品中,空白样品的去甲万古霉素残留率 $\leq 3.1\%$,内标残留率 $\leq 0.5\%$,均无残留。

提取回收率 去甲万古霉素提取回收率为89.4%~92.7%,变异系数为2.0%。

稳定性 去甲万古霉素脑脊液样品室温放置24 h、2~8℃放置72 h、(-20 $\pm$ 5)℃和(-70 $\pm$ 10)℃放置104天,自动进样器内4℃放置24、44 h、(-20 $\pm$ 5)℃冻存-室温融解3次的稳定性均良好。稳定性验证时间可覆盖临床标本实际存放时间。



A: Blank human cerebrospinal fluid (CSF); B: Blank human CSF spiked with internal standards (vancomycin); C: Lower limit of quantification of CSF sample at 0.5 mg/L for norvancomycin; D: Clinical sample (3.34 mg/L norvancomycin in human CSF).

图1 人脑脊液中去甲万古霉素和内标的典型色谱图

Fig 1 Representative chromatograms of norvancomycin and internal standards in human cerebrospinal fluid

去甲万古霉素治疗药物监测临床研究 本研究建立的UPLC-MS/MS方法可用于患者脑脊液中去甲万古霉素浓度测定。4例患者应用去甲万古霉素(0.8 g,q12h)治疗中枢神经系统感染,其脑脊液药物浓度-时间曲线如图3所示,总体来说,脑脊液中药物浓度较低,除1例患者(编号242)脑脊液中去甲万古霉素浓度在用药第4剂后(达到稳态)保持在0.696 mg/L以上,大于其分离菌的MIC,另3例患者

的浓度波动在0.5~1.0 mg/L。4例患者信息和脑脊液AUC参见表3,脑脊液渗透率由 $AUC_{\text{脑脊液}}/AUC_{\text{血清}}$ 计算获得。

讨论

本研究建立并验证了一种用于测定脑脊液中去甲万古霉素浓度的UPLC-MS/MS方法。与既往

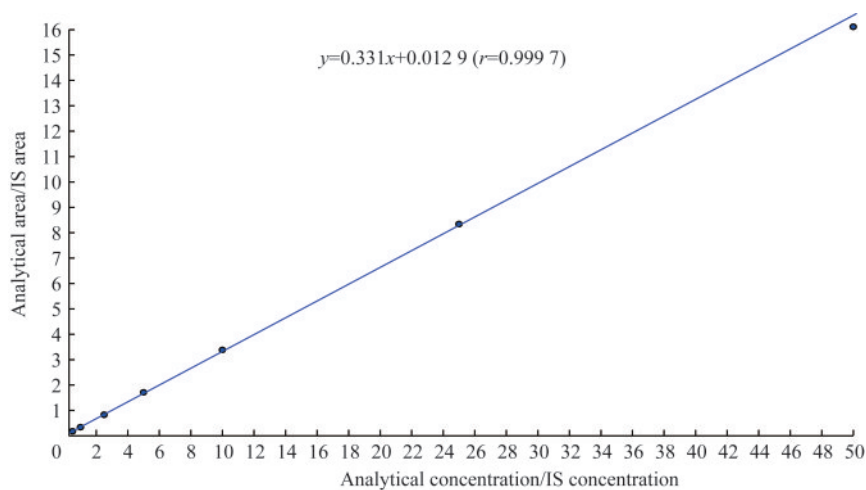


图2 人脑脊液典型标准曲线线性拟合曲线图

Fig 2 Typical calibration curve of norvancomycin in human cerebrospinal fluid

表2 人脑脊液中去甲万古霉素检测的批内及批间精密度和准确度

Tab 2 Intra-batch and inter-batch precision and accuracy of norvancomycin in human cerebrospinal fluid

Items	Added concentration (mg/L)			
	0.5	1.5	7.5	40.0
Precision (%)				
Intra-batch (n=5)	2.0	3.6	1.9	6.2
	5.8	2.8	2.2	5.8
	5.5	2.4	4.4	3.2
Inter-batch (n=15)	1.5	9.2	5.6	7.3
Accuracy (%)				
Intra-batch (n=5)	81.6	94.5	103.4	108.6
	98.6	106.9	92.5	97.1
	104.6	85.3	94.2	97.5
Inter-batch (n=15)	94.9	95.6	96.7	101.1

表3 患者应用去甲万古霉素后脑脊液中药物暴露量和脑脊液穿透性

Tab 3 Drug exposure and cerebrospinal fluid penetration of norvancomycin in human cerebrospinal fluid

Patient ID	Gender	Age (y)	Weight (kg)	Scr (μmol/L)	CLcr (mL/min)	Infection diagnosis	Dose regimen	Permeability (%)
242	Female	71	70	78	64.62	Acute meningitis	0.8 g, q12h	13.9
346	Female	46	55	35	154.16	Acute meningitis	0.8 g, q12h	9.8
516	Female	50	56	60	87.66	Acute meningitis	0.8 g, q12h	11.9
522	Female	50	50	32	146.76	Acute meningitis	0.8 g, q12h	7.2

Scr: Serum creatinine; CLcr: Creatinine clearance.

本研究样品前处理采用蛋白沉淀法,使用50 μL 10%(v/v)甲酸溶液,再加入300 μL乙腈进行蛋白沉淀,经考察提取回收率为89.4%~92.7%。既往研究采用高氯酸进行蛋白沉淀,但高氯酸的强酸性会影响色谱柱使用寿命;而使用甲醇和乙腈会降低回收率^[7-8]。本研究在方法学建立阶段,依次考

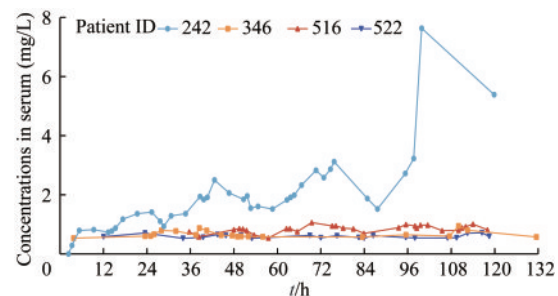


图3 静脉滴注去甲万古霉素(800 mg, q12h)后患者脑脊液药物浓度-时间曲线

Fig 3 Concentration-time profiles in the cerebrospinal fluid of patients administered norvancomycin (800 mg, q12h, ivgtt)

测定方法相比^[7-10],本法具有以下优势:样品分析时间较传统HPLC-UV法更短,且灵敏度和特异性更优;提取回收率(89.4%~92.7%)高于UPLC-MS/MS法(52.07%~67.79%)。

察了不同甲酸含量的乙腈溶液进行蛋白质沉淀对提取回收率的影响:(1)采用纯乙腈,提取回收率较低(40.8%~64.0%);(2)采用含20%甲酸溶液和乙腈,提取回收率提高至93.4%~107.3%;(3)采用含10%的甲酸溶液和乙腈,提取回收率为89.4%~92.7%。综合评估,乙腈中加入甲酸可以提高去甲

万古霉素的提取回收率。相比于含20%甲酸的乙腈,含10%甲酸的乙腈酸含量更低,对色谱柱影响小,两者提取回收率相似,因而最终选择含10%甲酸乙腈作为沉淀剂。

人体内去甲万古霉素中枢穿透性研究较少,动物实验结果表明去甲万古霉素不能透过血脑屏障^[11]。本研究建立了人脑脊液中去甲万古霉素浓度检测的UPLC-MS/MS方法,并应用于去甲万古霉素的治疗药物监测和中枢穿透性研究。抗菌药物的中枢穿透性通常采用某个时间点脑脊液和血药浓度的比率或 $AUC_{\text{脑脊液}}/AUC_{\text{血清}}$ 来计算^[6,12],本研究因不同患者采样时间不同,故选择 $AUC_{\text{脑脊液}}/AUC_{\text{血清}}$ 计算去甲万古霉素脑脊液穿透性,患者血清 AUC 来源于本实验室未发表数据。研究表明,4例患者的脑脊液穿透性为7.2%~13.9%,脑脊液穿透性变异较大。抗菌药物的中枢穿透性受血脑屏障完整性、脑膜炎程度、蛋白结合率及药物外排转运体等多种因素影响。

本研究的局限性为纳入的患者病例数较少,有待扩大样本量,纳入不同中枢神经系统感染患者,并收集炎症标志物(如脑脊液蛋白、白细胞计数、IL-6等)。

本研究建立了一种操作简便且准确性良好的人脑脊液中去甲万古霉素浓度测定的UPLC-MS/MS方法,方法学验证结果满足《生物样品定量分析方法验证指导原则》^[13]的要求,可作为去甲万古霉素的治疗药物监测和临床药动力学研究中的药物浓度检测方法。

作者贡献声明 时学丽 方法学验证,样品检测,数据采集,论文撰写。李炜 标本采集,临床资料收集。陈梦婷 方法学验证。范亚新 论文修订。胡佳丽 样品管理。王佳 资料收集。张菁 资助获取,研究指导。徐宇虹,彭保卫 论文修订。郭蓓宁 研究指导,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] 凌大奎,周玉,陈苏.国产“万古霉素”主要成分的结构鉴别[J].药学报,1986,21(3):208-212.

- [2] 郭燕,朱德妹,杨洋,等.临床分离革兰阳性球菌对去甲万古霉素的敏感性[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(6):588-593.
- [3] Yang Q, Li X, Jia P, *et al.* Determination of norvancomycin epidemiological cut-off values (ECOFFs) for *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus hominis* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(1):152-159.
- [4] Ding L, Yang Y, Zheng C, *et al.* Activities of eravacycline, tedizolid, norvancomycin, nemoxacin, ceftaroline, and comparators against 1 871 *Staphylococcus* and 1 068 *Enterococcus* species isolates from China: Updated Report of the CHINET Study 2019 [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6):e0171522.
- [5] 陈敏,周陶友,尹维佳,等.去甲万古霉素治疗急性革兰阳性细菌感染疗效及安全性评价[J].中国抗感染化疗杂志,2005,5(4):245-246.
- [6] Li J, He S, Yang Z, *et al.* Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of norvancomycin in Chinese adult patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(5):603-608.
- [7] 董维冲,郭家良,何文娟,等.HPLC测定人脑脊液中的万古霉素和去甲万古霉素[J].华西药理学杂志,2016,31(3):312-314.
- [8] Sun H, Xing H, Tian X, *et al.* UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of 14 antimicrobials in human plasma and cerebrospinal fluid: application to therapeutic drug monitoring [J]. *J Anal Methods Chem*, 2022, 2022:7048605.
- [9] 武元星,康建磊,王强,等.神经外科术后患者静脉输注去甲万古霉素后血清及脑脊液药物浓度[J].中国感染控制杂志,2017,16(5):393-398.
- [10] Wu Y, Kang J, Wang Q. Drug concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of patients treated with norvancomycin after craniotomy [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(2):305-311.
- [11] Zhou T, Wu F, Shi G, *et al.* Study on pharmacokinetics and tissue distribution of norvancomycin in rats by CE with electrochemical detection [J]. *Electrophoresis*, 2006, 27(9):1790-1796.
- [12] Nau R, Prange HW, Martell J, *et al.* Penetration of ciprofloxacin into the cerebrospinal fluid of patients with uninfamed meninges [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1990, 25(6):965-973.
- [13] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:466-472.

(收稿日期:2025-08-19;编辑:段佳)