

达托霉素在大鼠左右心室中血药浓度的对比研究

何张焕¹ 李原媛² 刘丹¹ 安友仲¹ 吕杰¹

¹北京大学人民医院重症医学科, 100044; ²山西医科大学第一附属医院重症医学科, 山西太原 030001

通信作者: 吕杰, Email: bhonghonga@163.com

【摘要】 目的 利用高效液相色谱-质谱联用法(HPLC-MS)检测达托霉素在大鼠左心室及右心室的血药浓度,进而评估达托霉素对左心感染性心内膜炎(LIE)的治疗效果。**方法** 将 35 只健康 SD 大鼠按随机数字表法分为对照组(5 只)和达托霉素组(30 只),达托霉素组再按给药后 0.25、0.5、1、2、4、8 h 各抽血时间点分为 6 个亚组,每组 5 只。对照组给予生理盐水;达托霉素组经尾静脉注射 50 mg/kg 达托霉素。于相应时间点取左心室及右心室血液,利用 HPLC-MS 测定达托霉素血药浓度;比较不同时间点左心室及右心室中达托霉素血药浓度水平的差异。对照组用于 HPLC-MS 方法学分析。**结果** 给药后 0.25、0.5、1、2、4、8 h 大鼠左心室及右心室中达托霉素血药浓度(g/L)比较差异均无统计学意义(分别为 2.67 ± 0.30 比 2.77 ± 0.31 、 1.77 ± 1.27 比 1.64 ± 0.55 、 1.35 ± 0.40 比 1.36 ± 0.41 、 0.97 ± 0.07 比 0.92 ± 0.09 、 0.73 ± 0.16 比 0.65 ± 0.18 、 0.07 ± 0.06 比 0.06 ± 0.05 , 均 $P > 0.05$)。**结论** 达托霉素在左心室和右心室中的血药浓度比较差异无统计学意义,推测达托霉素对于 LIE 可能有同样的治疗效果。

【关键词】 达托霉素; 左心感染性心内膜炎; 血药浓度

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.18430)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.003

Comparison between daptomycin plasma concentration in left ventricle and that in right ventricle of rats

He Zhanghuan¹, Li Yuanyuan², Liu Dan¹, An Youzhong¹, Lyu Jie¹

¹Department of Critical Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ²Department of Critical Medicine, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

Corresponding author: Lyu Jie, Email: bhonghonga@163.com

【Abstract】 Objective To detect the plasma concentrations of daptomycin in the left ventricle and right ventricle of rats by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry(LC-MS/MS), and evaluate the therapeutic effect of daptomycin on left ventricular endocarditis. **Methods** Thirty-five healthy Sprague-Dawley (SD) rats were divided into a normal saline group (5 rats) and a daptomycin group (30 rats) according to the random number table method. The daptomycin group was subdivided into 6 subgroups according to the times of blood collection (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hours), with 5 rats in each subgroup. The normal saline group was given 4 mL/kg normal saline; the daptomycin group was injected with 50 mg/kg daptomycin into the tail vein. The blood samples from left ventricle and right ventricle were extracted at the corresponding time points, the plasma concentrations of daptomycin group were determined by high performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS) and the differences of left ventricular and right ventricular plasma concentrations were compared at different time points. The plasma in normal saline group was the blank plasma that was used for HPLC-MS methodological evaluation. **Results** There were no statistical significant differences between the left ventricle and right ventricle in plasma concentrations of daptomycin at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 hours after administration (g/L: 2.67 ± 0.30 vs. 2.77 ± 0.31 , 1.77 ± 1.27 vs. 1.64 ± 0.55 , 1.35 ± 0.40 vs. 1.36 ± 0.41 , 0.97 ± 0.07 vs. 0.92 ± 0.09 , 0.73 ± 0.16 vs. 0.65 ± 0.18 , 0.07 ± 0.06 vs. 0.06 ± 0.05 , respectively all $P > 0.05$). **Conclusion** There are no significant differences between the left ventricle and right ventricle in plasma concentrations of daptomycin. It is speculated that daptomycin may have the same therapeutic effect on left endocarditis.

【Key words】 Daptomycin; Left endocarditis; Drug concentration of blood

Fund program: Wu Jieping Medical Foundation Clinical Research Special Fund (320.6750.18430)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.003

达托霉素是由玫瑰孢链霉菌产生的一种环脂肽类抗菌药物,对于绝大多数革兰阳性(G^+)菌有快速高效的杀灭作用。达托霉素分子式为 $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$, 相对分子质量为 1 620, 分子结构中既含有亲水性氨基酸,又含有脂链及疏水性氨基酸,具有很好的水溶性及一定的脂溶性,因此抗菌作用良好^[1]。达托霉素新颖的化学结构使其具有独特的抗菌机制,

在游离 Ca^{2+} 存在下,达托霉素与 G^+ 菌细胞膜结合,通过寡聚化作用引起细胞膜的迅速除极, K^+ 大量外流,进而抑制了 DNA、RNA 及蛋白质的合成,导致细菌死亡。达托霉素亲脂部分无法穿过革兰阴性(G^-)菌的外膜,因此对 G^- 菌无作用^[2]。尽管临床上有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA, 基因型为 ST5-SCCmec II)对达托霉素耐药的报道^[3],但大多

数耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)、耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)和MRSA、耐万古霉素屎肠球菌(VRE)对达托霉素仍保持很好的敏感性^[4-5]。

感染性心内膜炎(IE)是指细菌、真菌、病毒等微生物通过血液流动直接侵犯心内膜而导致的心内膜炎症,近年来因深静脉置管、介入治疗、起搏器植入、免疫力低下等原因导致IE的发生率越来越高,在临床上,传统抗菌药物的耐药和治疗失败病例也逐年增加,IE的治疗形势严峻。

2003年达托霉素经美国食品和药品管理局(FDA)批准用于治疗 G^+ 菌所致复杂皮肤和皮肤结构感染,之后又相继批准用于治疗金黄色葡萄球菌感染引起的菌血症和右心IE(RIE)^[6]。相关研究表明,由于肺泡表面活性物质(PS)造成达托霉素的失活进而抑制了其抗菌作用,因此对于治疗支气管-肺泡肺炎无效^[7]。PS对于达托霉素的抑制作用与其钙依赖下插入细菌细胞膜的抗菌机制直接相关;PS的组成与 G^+ 菌细胞膜相似,且达托霉素无法区分PS分子层与目标细菌细胞膜,在钙依赖下插入肺泡表面活性分子层,抗菌作用受到抑制^[8-9]。

达托霉素对于左心IE(LIE)的研究数据有限且未显示出有良好的临床疗效,因此并未批准用于LIE的治疗。Carugati等^[10]进行了一项多中心前瞻性观察性研究,结果表明,大剂量达托霉素用于治疗 G^+ 菌引起的LIE是安全有效的方法;近年来,又有许多关于达托霉素治疗IE的临床研究,结果表明,达托霉素除对RIE有治疗作用外,在LIE的治疗中作为替代药物是安全有效的^[11-13],但介于达托霉素会在肺部遭到灭活的特性,目前仍然缺乏严谨的研究数据来证实这一点,且国内外尚无对于动物左右心室达托霉素血药浓度的对比研究。

关于达托霉素血药浓度的检测方法,国内外已有相关报道^[14-15]。本实验在文献研究的基础上,采用高效液相色谱-质谱联用法(HPLC-MS)检测达托霉素在大鼠左心室及右心室的血药浓度并进行对比,进而评估达托霉素对LIE的治疗效果,该方法快速高效且灵敏度高,特异性强。

1 材料和方法

1.1 动物实验:选择雄性SD大鼠35只,体质量250~300 g,购自北京维通利华实验动物技术公司,饲养及实验场所为北京大学人民医院动物实验室。实验设计得到北京大学人民医院伦理委员会的批准(审批号:2018PHC003),符合中国动物实验福利伦

理准则,并对实验动物给予人道关怀。

1.2 动物分组:将大鼠适应性饲养3 d后,按随机数字表法分为对照组(5只)和达托霉素组(30只),达托霉素组再按给药后0.25、0.5、1、2、4、8 h的几个采血时间点分为6组,每组5只。实验前禁食12 h,自由饮水。对照组经尾静脉注射生理盐水4 mL/kg;达托霉素组将达托霉素50 mg/kg用10 g/L生理盐水溶解后经尾静脉注射。

1.3 动物的处理:对照组大鼠经尾静脉注射生理盐水4 mL/kg后用异氟烷吸入麻醉取血;不同采血时间点达托霉素组大鼠经尾静脉缓慢推注达托霉素50 mg/kg后,分别于给药后0.25、0.5、1、2、4、8 h吸入异氟烷麻醉,将大鼠仰卧位固定于无菌单上,用75%的医用乙醇消毒大鼠胸腹部,提起腹部皮肤,于剑突下2~3 cm处,以“V”形剪开,两侧切口上缘止于肋弓处,提起大鼠剑突,用干净剪刀于右膈底部近胸壁处挑开膈肌,紧贴肋骨将膈肌与胸壁内侧分离,暴露心脏,提起大鼠胸壁,用肝素溶液润洗过的5 mL注射器由右心室进针采集右心室血3~4 mL,同样方法由左心室进针采集左心室血3~4 mL。采血后拔出针头,从左心室及右心室血液各留取1 mL,去除针头后分别将血液注入10 mL一次性离心管中(离心管用1%肝素溶液润洗后放入65℃烤箱烘干),动脉血及静脉血进行血气分析。

1.4 样品的制备:将采集的血液以4 200 r/min(离心半径75 mm)离心10 min,取上清液,置于-80℃冰箱保存待测。

1.5 对照品溶液及内标溶液配置:精密称取达托霉素41.113 mg,置于10 mL容量瓶中,甲醇定容,配置成4.113 g/L的储备液,将储备液倍比稀释得到一系列不同浓度对照品溶液0.04、0.10、0.21、0.51、1.03、2.06、4.11 g/L。另精密称取卡马西平内标5.11 mg,置于10 mL容量瓶中,甲醇定容,配置成0.511 g/L的内标储备液,再精密吸取内标储备液4.00 μ L于1 mL容量瓶中,甲醇定容,即得2.04 mg/L的内标溶液。

1.6 标准曲线与质控样品的配置:分别取达托霉素系列对照品溶液10 μ L置于1.5 mL离心管中,常温氮气挥干后,加入SD大鼠空白血浆100 μ L,配置成相当于血浆浓度0.004、0.010、0.021、0.051、0.103、0.206、0.411 g/L的达托霉素溶液,按样品前处理项下操作,记录达托霉素与内标峰的峰面积。

1.7 大鼠血浆样品处理方法及指标检测:取SD大鼠血浆样品100 μ L,加入5 μ L内标(2.04 mg/L卡

马西平甲醇溶液),再加入 0.3 mL 乙腈,涡旋混匀 5 min, 12 000 r/min(离心半径 90 mm)离心 15 min,取上清液置于试管中,取 2 μ L 进行 HPLC-MS 分析^[16],检测大鼠静脉给药 8 h 内各时间点左右心室达托霉素血浆浓度的变化。

1.8 超高效液相色谱-质谱 UPLC-MS 条件

1.8.1 UPLC 条件:色谱柱 ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm $\times$ 100 mm, 1.7 μ m),以乙腈-10 mmol/L 醋酸铵溶液(均含 0.1% 甲酸)80:20 为流动相,流速为 0.2 mL/min;进样量 2 μ L;柱温 35 $^{\circ}$ C;自动进样器温度 20 $^{\circ}$ C;二极管阵列(PDA)检测器扫描范围 200~400 nm。

1.8.2 质谱条件:电喷雾(ESI)离子源,正负离子模式扫描,毛细管电压为 2 kV,锥孔电压为 40 V,离子源温度 120 $^{\circ}$ C,脱溶剂气体流量 600 L/h,脱溶剂气温度 400 $^{\circ}$ C,锥孔气体流量 50 L/h,母离子碰撞能量 6 eV,碎片离子碰撞能量 20~50 eV,扫描范围 100~2 000 m/z,扫描时间 0.2 s。

1.9 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 方法学分析及检测结果

2.1 专属性试验:取对照组大鼠血浆 100 μ L,按 1.7 所述大鼠血浆样品处理方法操作后,获得对照组大鼠血浆样品的谱图。将一定浓度的对照品溶液加入到对照组血浆中(加内标),得到谱图。取给药后大鼠血浆样品(加内标),依法操作,得到谱图,分析方法的专属性。结果显示,达托霉素及内标保留时间为 1.12 和 1.13 min,保留时间附近无杂峰,显示血浆样品中内源性物质不干扰达托霉素的测定。

2.2 线性关系分析:分别加入达托霉素系列对照溶液 10 μ L 于 1.5 mL 离心管中,常温氮气挥干后,加入对照血浆,配置成系列浓度的模拟血浆样品,按 1.7 所述血浆处理方法操作后进样。以血浆样品中待测药物浓度 X 与峰面积 Y 作直线回归,求得的回归方程($Y=11\,634X+2\,717.2$)即为标准曲线($r^2=0.999\,3$),根据 $S/N=10$ 得到该成分的最低定量限,范围 0.10~10.16 g/L,定量限 0.01 g/L。

2.3 精密度、准确率、回收率分析(表 1):取低、中、高 3 个浓度对照品加入质控样品中,每个浓度配制 5 份,按样品的处理项下方法操作,分析得到各成分色谱峰面积 A ;另取对照组血浆样品,按大鼠血浆样品处理方法项下方法操作,蛋白沉淀后的上清液

加入与上述相应浓度的对照品溶液,然后同法操作,得到色谱峰 B ;取上述相应浓度的对照品溶液,直接氮气挥干后用甲醇复溶,离心后取上清液分析得到各成分色谱峰面积 C ; A 与 B 的比值即为提取回收率, B 与 C 的比值即为基质效应。质控样品 1 d 内测定 5 次,计算日内精密度和准确率。结果显示,本试验所建立测定方法的精密度和准确度符合生物样品要求。

表 1 不同浓度对照品 SD 精密度、准确率及回收率

对照品 (g/L)	日内精密度 (%, $\bar{x}\pm s$)	RSD (%)	准确率 (%)	提取回收 率(%)	基质效应 (%, $\bar{x}\pm s$)
0.51	0.59 $\pm$ 0.02	3.82	111.0~122.1	82.68	82.61 $\pm$ 5.31
5.08	5.73 $\pm$ 0.14	2.49	109.8~116.7	90.30	84.90 $\pm$ 4.40
10.16	10.59 $\pm$ 0.31	2.94	100.2~108.0	92.59	92.11 $\pm$ 2.27

注: RSD 为相对标准差

2.4 稳定性分析(表 2):取高、中、低 3 个浓度的质控样品,每个浓度配制 3 份,并按 1.7 项所述操作。观察处理后样品室温放置 12 h 后室温稳定性;冻融 1 次考察冻融稳定性;-80 $^{\circ}$ C 条件下存放 30 d 后测定长期稳定性。结果显示,样品在上述条件下均稳定。

表 2 不同浓度质控样品血浆中达托霉素的稳定性分析

达托霉素 (g/L)	稳定性(%)		
	常温 12 h	1 次冻融	冷冻保存 30 d
0.51	-1.92	11.91	13.15
5.08	1.60	8.17	11.74
10.16	-8.83	-11.06	5.76

2.5 依据大鼠血气分析结果确定血样留取的位置:取左右心室血液各 1 mL。比较左右心室血液动脉血氧分压(PaO_2)和动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)的差异,进而证实是否为动静脉血。结果显示,左心室 PaO_2 显著高于右心室,左心室 $PaCO_2$ 显著低于右心室(均 $P<0.05$;表 3)。证实所取左心室血液为动脉血,右心室血液为静脉血。

表 3 不同部位血气分析指标比较($\bar{x}\pm s$)

血液来源	动物数(例)	PaO_2 (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)
左心室	35	19.2 $\pm$ 2.39	50.4 $\pm$ 1.66
右心室	35	14.2 $\pm$ 1.47 ^a	55.4 $\pm$ 1.67 ^a

注:与左心室比较,^a $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa

2.6 大鼠血药浓度检测结果(表 4):左右心内各时间点血药浓度比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),且 8 h 内左右心室血药浓度均呈逐渐降低趋势。

表 4 SD 大鼠静脉给予达托霉素 8 h 内各时间点左右心室血药浓度比较

血液来源	动物数 (只)	血药浓度 (g/L)		
		给药后 0.25 h	给药后 0.5 h	给药后 1 h
右心室	35	2.77±0.31	1.64±0.55	1.36±0.41
左心室	35	2.67±0.30	1.77±1.27	1.35±0.40

血液来源	动物数 (只)	血药浓度 (g/L)		
		给药后 2 h	给药后 4 h	给药后 8 h
右心室	35	0.92±0.09	0.65±0.18	0.06±0.05
左心室	35	0.97±0.07	0.73±0.16	0.07±0.06

3 讨论

在 IE 患者中, G^+ 菌感染占 80% 以上, 而金黄色葡萄球菌是 IE 的首要致病菌, 达托霉素对 MRSA 有较高活性^[17]。Fowler 等^[18]发表了一项随机对照非劣效性研究, 比较了达托霉素与万古霉素或青霉素联合庆大霉素疗效的差异, 结果显示, 达托霉素的疗效与治疗金黄色葡萄球菌菌血症和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA)、MRSA 引起的 RIE 标准疗法相当, 采用达托霉素治疗的 120 例和采用标准方法治疗 115 例患者成功率分别为 44.2% 和 41.7%, 该研究具有里程碑意义, 根据该研究结果, 达托霉素获得 FDA 批准用于菌血症以及 RIE 的治疗, 并将其纳入 2015 年美国心脏协会 (AHA) 和美国感染病学会 (IDSA) 指南。但由于 Fowler 等^[18]的研究中 LIE 感染金黄色葡萄球菌的患者数较少, 且临床疗效较差, 故未被批准用于 LIE 的治疗, 由于达托霉素与 PS 分子层相互作用后抗菌程度受到抑制, 从而会降低达托霉素对于 LIE 的疗效。

本研究首先通过血气分析指标 PaO_2 及 $PaCO_2$ 证实血液的性质, 确定了血液来源分别是右心室的静脉血和左心室的动脉血。采用 HPLC-MS 检测大鼠左右心室血药浓度, 结果显示, 左右心室血药浓度差异无统计学意义, 因此推测达托霉素在流经大鼠肺部时被 PS 灭活的机制并未影响其在左心室的浓度。

达托霉素在不同动物肺炎模型中表现出不同的疗效, 对于简单的支气管-肺部肺炎疗效较差, 但对于金黄色葡萄球菌血源性肺炎有疗效。本研究显示, 大鼠左心室及右心室血液达托霉素血药浓度比较差异无统计学意义, 故推测达托霉素被 PS 灭活的机制没有影响药物血药浓度, 因此达托霉素对于 LIE 可能具有同样的疗效, 为达托霉素对 LIE 的治疗提供了一定理论依据。

由于本研究尚存在局限性, 仅能为达托霉素对 LIE 的治疗提供一定理论依据, 今后还需从 LIE 大鼠模型及左心 IE 患者角度研究达托霉素的疗效。

参考文献

- [1] 史丽娟, 石磊. 新型抗革兰阳性菌药物——达托霉素[J]. 中国医药导刊, 2008, 10 (7): 1100-1102. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2008.07.070.
- [2] Shi LJ, Shi L. New anti-gram positive bacteria drugs: daptomycin [J]. Chin J Med Guide, 2008, 10 (7): 1100-1102. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2008.07.070.
- [3] 徐业成, 苗丽, 雷小红, 等. 达托霉素治疗菌血症及感染性心内膜炎的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2007, 28 (5): 219-223. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8751.2007.05.007.
- [4] Xu YC, Miao L, Lei XH, et al. Advances in the treatment of bacteremia and infective endocarditis with daptomycin [J]. World Notes Antibiot, 2007, 28 (5): 219-223. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8751.2007.05.007.
- [5] Dabul AN, Camargo IL. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to tigecycline and daptomycin isolated in a hospital in Brazil [J]. Epidemiol Infect, 2014, 142 (3): 479-483. DOI: 10.1017/S0950268813001325.
- [6] Aktaş, Derbentli S. *In vitro* activity of daptomycin against VRE and MRSA strains [J]. Mikrobiyol Bul, 2014, 48 (1): 123-128.
- [7] 刘昱东, 王辉, 杜娜, 等. 利奈唑胺、替加环素、达托霉素、头孢吡普等抗菌药物对 MRSA 的抗菌活性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8 (1): 10-14. DOI: 10.3321/j.issn:1009-7708.2008.01.002.
- [8] Liu YD, Wang H, Du N, et al. *In vitro* activities of linezolid, tigecycline, daptomycin, ceftolizime and other antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chin J Infect Chemother, 2008, 8 (1): 10-14. DOI: 10.3321/j.issn:1009-7708.2008.01.002.
- [9] Schriever CA, Fernández C, Rodvold KA, et al. Daptomycin: a novel cyclic lipopeptide antimicrobial [J]. Am J Health Syst Pharm, 2005, 62 (11): 1145-1158. DOI: 10.1093/ajhp/62.11.1145.
- [10] Cobb E, Kimbrough RC, Nugent KM, et al. Organizing pneumonia and pulmonary eosinophilic infiltration associated with daptomycin [J]. Ann Pharmacother, 2007, 41 (4): 696-701. DOI: 10.1345/aph.1H372.
- [11] Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact [J]. J Infect Dis, 2005, 191 (12): 2149-2152. DOI: 10.1086/430352.
- [12] Schwameis R, Erdogan-Yildirim Z, Manafi M, et al. Effect of pulmonary surfactant on antimicrobial activity *in vitro* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (10): 5151-5154. DOI: 10.1128/AAC.00778-13.
- [13] Carugati M, Bayer AS, Miró JM, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (12): 6213-6222. DOI: 10.1128/AAC.01563-13.
- [14] Kullar R, Casapao AM, Davis SL, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68 (12): 2921-2926. DOI: 10.1093/jac/dkt294.
- [15] Açar B, Tezer TY, Yayla Ç, et al. Daptomycin in left-sided endocarditis: a single center experience [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2017, 45 (4): 310-315. DOI: 10.5543/tkda.2017.60784.
- [16] Guleri A, Utili R, Dohmen P, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from European Cubicin® outcomes registry and experience (EU-CORE) [J]. Infect Dis Ther, 2015, 4 (3): 283-296. DOI: 10.1007/s40121-015-0075-9.
- [17] Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting [J]. Eur Heart J, 2007, 28 (6): 726-732. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl488.
- [18] Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (11): 981-989. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.029.
- [19] 肖昌钱, 项迎春, 韩奇, 等. LC-MS/MS 法快速测定人血浆中达托霉素浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (12): 1149-1151, 1164. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.12.021.
- [20] Xiao CQ, Xiang YC, Han Q, et al. Quick LC-MS/MS method for the determination of daptomycin in human plasma [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33 (12): 1149-1151, 1164. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.12.021.
- [21] Cervera C, Castañeda X, Pericas JM, et al. Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci [J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 38 (5): 365-370. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.11.038.
- [22] Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (7): 653-665. DOI: 10.1056/NEJMoa053783.

(收稿日期: 2019-01-22)