

替加环素联合多巴酚丁胺治疗重症肺炎的疗效及对肺功能、免疫功能的影响[△]

魏晓颖^{1*}, 王蕊², 史玉洁³, 李霞⁴, 张鸿儒^{5#} (1. 张家口市第一医院住院部, 河北 张家口 075000; 2. 任丘市人民医院呼吸内科, 河北 沧州 062550; 3. 张家口市第一医院中医科, 河北 张家口 075000; 4. 张家口市第一医院呼吸内科, 河北 张家口 075000; 5. 张家口市第一医院药剂科, 河北 张家口 075000)

中图分类号 R978.1;R972⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)04-0434-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.04.012



摘要 目的:探讨替加环素联合多巴酚丁胺治疗重症肺炎的疗效及对肺功能、免疫功能的影响。方法:选取2021年10月至2023年10月张家口市第一医院收治的重症肺炎患者112例,按不同的治疗方式分为替加环素组和多巴酚组,每组56例。替加环素组患者仅采用替加环素治疗,多巴酚组患者在替加环素组的基础上加上多巴酚丁胺治疗,治疗周期20 d。记录并比较治疗前后的免疫功能指标水平、临床治疗效果、炎症因子、肺功能指标及药品不良反应发生情况。结果:治疗后,多巴酚组患者的总有效率较替加环素组显著升高(94.64% vs. 76.79%),差异有统计学意义($\chi^2=7.292, P<0.05$)。治疗后,两组患者降钙素原、C反应蛋白、白细胞计数、中心静脉压、左心室舒张末期容积及CD8⁺水平较同组治疗前显著降低,每搏输出量、平均动脉压、CD4⁺、CD3⁺及CD4⁺/CD8⁺水平较同组治疗前显著升高,且多巴酚组患者明显优于替加环素组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,多巴酚组患者的不良反应发生率显著低于替加环素组(8.93% vs. 25.00%),差异有统计学意义($\chi^2=3.998, P<0.05$)。结论:与单一替加环素治疗相比,替加环素联合多巴酚丁胺治疗重症肺炎能更有效地增强患者肺功能,提高免疫功能,提高疗效。
关键词 重症肺炎;多巴酚丁胺;替加环素;免疫功能

Efficacy of Tigecycline Combined with Dobutamine in the Treatment of Severe Pneumonia and Its Effects on Pulmonary Function and Immune Function[△]

WEI Xiaoying¹, WANG Rui², SHI Yujie³, LI Xia⁴, ZHANG Hongru⁵ (1. Dept. of Inpatient, Zhangjiakou First Hospital, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 2. Dept. of Respiratory Medicine, Renqiu People's Hospital, Hebei Cangzhou 062550, China; 3. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiakou First Hospital, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 4. Dept. of Respiratory Medicine, Zhangjiakou First Hospital, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 5. Dept. of Pharmacy, Zhangjiakou First Hospital, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of tigecycline combined with dobutamine in the treatment of severe pneumonia and its effects on pulmonary function and immune function. **METHODS:** A total of 112 patients with severe pneumonia admitted into Zhangjiakou First Hospital from Oct. 2021 to Oct. 2023 were extracted to be divided into tigecycline group and dobutamine group according to different treatment methods, with 56 cases in each group. The tigecycline group was given tigecycline alone, while the dobutamine group received dobutamine based on the tigecycline group, both groups were treated for 20 d. The levels of immune function indicators, the clinical treatment effects, incidences adverse drug reactions, inflammatory factors, and pulmonary function indicators before and after treatment were recorded and compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of the dobutamine group was significantly higher than that of the tigecycline group (94.64% vs. 76.79%), with statistically significant difference ($\chi^2=7.292, P<0.05$). After treatment, the procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count, central venous pressure, left ventricular end-diastolic volume and CD8⁺ in both groups were significantly lower than those before treatment, the stroke volume, mean arterial pressure, CD4⁺, CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher than those before treatment, and all the above indicators were significantly better in the dobutamine group than those in the tigecycline group, with statistically significant differences ($P<0.05$). During treatment, the incidence of adverse drug reactions of the dobutamine group was significantly lower than that of the tigecycline group (8.93% vs. 25.00%), with

△ 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(No. 20241320)

* 主管药师。研究方向:对重症肺炎疗效及其感染病的研究。E-mail:m32ftq@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学、抗感染药物的合理应用。E-mail:r96suo@163.com

statistically significant difference ($\chi^2 = 3.998, P < 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with tigecycline alone, the combination of tigecycline and dobutamine in the treatment of severe pneumonia can effectively enhance patients' pulmonary function, promote immune function and efficacy.

KEYWORDS Severe pneumonia; Dobutamine; Tigecycline; Immune function

重症肺炎是临床上常见的老人和儿童共患的急性病症,其特点为发病快、死亡率高。从全球范围来看,重症肺炎平均每年1 000人中7.13人患病,其中男性为每年7.32/1 000人,女性为每年6.93/1 000人,不同地区差异较大^[1]。在我国,重症肺炎的ICU入住率在30%~50%,治疗后死亡的概率仍然近50%^[2]。该病的临床表现为发热、咳嗽、咳痰或原有的呼吸道症状加重等^[3]。原因在于病原菌感染机体,在内毒素的作用下,诱发重度肺部炎症,影响肺功能。且重症肺炎伴有急性呼吸衰竭和尿毒症等严重并发症^[4]。引起重症肺炎的常见病原体为病毒和肺炎链球菌,但非典型病原体如肺炎支原体等也可以引起严重的并发症^[5]。西医针对引发重症肺炎的病原体进行治疗,抗菌药物是常见的治疗重症肺炎的药物,可以快速缓解患者的身体不适,促进康复^[6]。为了避免患者因过度发热而休克,临床上常采用抗休克、抗感染的药物治疗。替加环素为抗多重耐药菌感染的药物,抗菌谱广,对多种耐药菌都有抵抗作用,被广泛应用于重症肺炎的治疗。研究表明,多巴酚丁胺能作用于神经末梢,扩张血管,增加血流量,从而改善肺部功能^[7]。对于上述两药联合治疗的相关文献报道较少。本研究探讨了替加环素联合多巴酚丁胺治疗重症肺炎的疗效及对肺功能、免疫功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2021年10月至2023年10月张家口市第一医院收治的112例重症肺炎患者为研究对象。纳入标准:符合《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[8]中有关重症肺炎的诊断标准;肝肾等器官无严重损伤;认知功能正常;发病原因为鲍曼不动杆菌引发的感染。排除标准:合并有伤口感染者;对多巴酚丁胺和替加环素过敏者;伴有重大的精神类疾病者;合并其他炎症性感染者;伴有肺外感染者。本研究经过我院医学伦理委员会批准(伦理批号:2021-KY-027),患者与家属均知情并签订知情同意书。

根据不同的治疗方式,将患者分为替加环素组和多巴酚组。替加环素组男性27例,女性29例;年龄为58~81岁,平均(72.21±5.40)岁。多巴酚组男性30例,女性26例;年龄为60~79岁,平均(71.63±5.78)岁。两组患者性别、年龄等资料相似,具有可比性。

1.2 方法

两组患者预先进行常规治疗,使用呼吸机、血氧分析仪以及心电监护仪对患者的呼吸频率、潮气量、氧浓度、血氧饱和度、心率、心电图等生命特征进行监测。替加环素组患者接受替加环素治疗,首剂100 mg静脉滴注,后续剂量调整为50 mg溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,1日2次,每隔12 h静脉滴注1次,连续治疗20 d。多巴酚组患者在替加环素组的基础上加用盐酸多巴酚丁胺注射液(规格:2 mL:20 mg),以5 μg/(kg·min)的流速进行静脉泵注,1次5 h,1日

1次,连续治疗20 d。

1.3 观察指标

(1)炎症指标:利用全自动分析仪检测白细胞计数(WBC),通过酶联免疫吸附法测定C反应蛋白(CRP)浓度。采用免疫化学发光法检测患者降钙素原(PCT)水平。(2)血流动力学指标:检测患者中心静脉压(CVP)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、平均动脉压(MAP)和每搏输出量(SV)。(3)免疫功能相关指标:采集患者治疗前后空腹静脉血5 mL,离心,分离上层液,储存在-80℃中备用。用流式细胞仪检测血清CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺水平,计算CD4⁺/CD8⁺。(4)不良反应:观察患者治疗过程中出现的不良反应,如恶心、呕吐、腹泻以及交叉感染等。

1.4 疗效评定标准

治疗后,患者的体温、血气分析恢复至正常水平,胸闷气短、咳嗽、呼吸困难的症状消失,为显效;治疗后,患者体温下降但未恢复至正常水平,咳嗽、胸闷等症状减轻,血气分析得到改善,为有效;治疗后,患者胸闷未减轻反而加重,病情恶化,为无效^[9]。治疗总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

使用SPSS 22.0软件对本研究所有数据进行统计分析,计量资料如炎症指标等用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料如治疗效果等表示,行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较

多巴酚组患者的总有效率比替加环素组的(94.64%, 76.79%)显著升高,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.292, P = 0.007$),见表1。

表1 两组患者治疗效果比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
多巴酚组($n=56$)	34(60.71)	19(33.93)	3(5.36)	53(94.64)
替加环素组($n=56$)	27(48.21)	16(28.57)	13(23.21)	43(76.79)

2.2 炎症因子水平比较

治疗后,多巴酚组患者的WBC、CRP和PCT水平明显低于替加环素组,均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗前炎症因子水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 血流动力学比较

治疗后,多巴酚组患者的SV、MAP明显高于替加环素组,均较治疗前升高;治疗后,多巴酚组患者的CVP、LVEDV水平明显低于替加环素组,均较治疗前降低,上述差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗前血流动力学指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 免疫功能相关指标比较

治疗后,多巴酚组患者的CD4⁺、CD3⁺及CD4⁺/CD8⁺水平明

表2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PCT/($\mu\text{g/mL}$)		WBC/($\times 10^9/L$)		CRP/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
多巴酚组($n=56$)	13.54 \pm 2.19	2.66 \pm 0.61 ^a	21.32 \pm 3.57	5.34 \pm 1.11 ^a	76.91 \pm 11.01	20.74 \pm 2.88 ^a
替加环素组($n=56$)	13.51 \pm 2.16	7.27 \pm 1.32 ^a	21.27 \pm 3.26	10.88 \pm 2.13 ^a	76.84 \pm 10.43	35.41 \pm 3.74 ^a
<i>t</i>	0.073	23.724	0.077	17.261	0.035	23.257
<i>P</i>	0.942	0.000	0.938	0.000	0.973	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后肺血流动力学指标水平比较($\bar{x}\pm s$, mm Hg)

组别	SV		MAP		CVP		LVEDV	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
多巴酚组($n=56$)	44.46 \pm 5.71	65.29 \pm 6.85 ^a	58.88 \pm 5.91	95.66 \pm 30.33 ^a	16.02 \pm 2.04	8.61 \pm 1.47 ^a	93.12 \pm 30.24	65.61 \pm 22.62 ^a
替加环素组($n=56$)	43.27 \pm 5.11	59.51 \pm 6.03 ^a	60.73 \pm 6.25	83.41 \pm 25.00 ^a	15.61 \pm 1.80	11.12 \pm 1.71 ^a	98.46 \pm 30.35	79.06 \pm 23.61 ^a
<i>t</i>	1.162	4.740	1.609	2.332	1.128	8.330	0.933	3.078
<i>P</i>	0.248	0.000	0.110	0.022	0.262	0.000	0.353	0.003

注:1 mm Hg=0.133 kPa;与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

显著高于替加环素组,均较治疗前升高;治疗后,多巴酚组患者的CD8⁺水平明显低于替加环素组,均较治疗前降低,差异均有统

计学意义($P<0.05$);两组治疗前免疫功能相关指标差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗前后免疫功能相关指标检测比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
多巴酚组($n=56$)	25.95 \pm 2.60	39.96 \pm 4.08 ^a	24.40 \pm 4.11	20.14 \pm 3.92 ^a	42.81 \pm 6.62	57.74 \pm 7.32 ^a	1.12 \pm 0.27	2.07 \pm 0.43 ^a
替加环素组($n=56$)	26.30 \pm 2.66	32.72 \pm 3.34 ^a	24.54 \pm 3.78	22.31 \pm 4.96 ^a	43.34 \pm 6.33	50.02 \pm 7.17 ^a	1.14 \pm 0.23	1.58 \pm 0.31 ^a
<i>t</i>	0.704	10.275	0.188	2.569	0.433	5.434	0.422	6.917
<i>P</i>	0.483	0.000	0.852	0.012	0.666	0.000	0.674	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 不良反应发生情况比较

患者出现的不良反应主要为恶心、呕吐、腹泻以及交叉感染;多巴酚组患者的不良反应发生率低于替加环素组,差异有统计学意义(8.93% vs. 25.00%, $\chi^2=5.134$, $P=0.023$),见表5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心	呕吐	腹泻	交叉感染	合计
多巴酚组($n=56$)	1(1.79)	0(0)	3(5.36)	1(1.79)	5(8.93)
替加环素组($n=56$)	4(7.14)	4(7.14)	1(1.79)	5(8.93)	14(25.00)

3 讨论

重症肺炎是由于外界病原体感染和高水平内毒素产生炎症反应,快速演变为全身感染,出现喘气、低血压甚至昏迷等症状,最终造成患者休克甚至死亡^[10-11]。目前应用广泛的基础治疗方案是液体复苏、抗菌药物、机械通气、糖皮质激素、免疫抑制剂和中医治疗等。虽然方法众多,但单一疗法的治疗过程中有不良反应发生,效果不理想。随着对疾病的逐渐了解,可以确定病原体是重症肺炎发病的关键。鲍曼不动杆菌等多种病原菌,可激活患者体内的炎症因子水平,诱发炎症反应^[12]。抗菌药物有很好的杀菌效果,因此,抗菌药物是治疗重症肺炎的首选,可以降低重症肺炎的致死率,但目前患者肺部感染中常存在病毒-细菌、病毒-真菌的混合感染,这些感染的治疗更加复杂^[13]。此外,基于多药耐药株和过量抗菌药物出现的耐药性现象,治疗时要慎重,目前常通过联合治疗来解决,不仅可避免抗菌药物过量使用出现的病原菌交叉感染等问题,同时可减少病原菌出现耐药的现象^[14]。

替加环素为新型四环素类抗菌药物,能治疗多种细菌感染。四环素类药物在人体内可能因四环素类特异性外排泵的作用而被主动排出细胞外,导致药物浓度下降,从而产生耐药

性,出现耐药;但替加环素不受上述机制影响,相较于其他抗菌药物的抗菌谱更加广泛,可提高重症肺炎的疗效。但细胞基因变异和主动外排泵转运系统的出现以及药物表面化学基团修饰或酶降解等,是替加环素出现耐药的原因^[15-16]。但重症肺炎患者的病情反复,如果加大抗菌药物的剂量以提高疗效,反而会出现过量的替加环素停留在体内,引起凝血功能障碍,加重并发症的发生风险^[17]。多巴酚丁胺为 β_1 受体激动剂,可以增加心脏搏出量,强化心肌收缩能力及其射血能力,扩大肺循环,改善肺换气,降低肺梗阻现象^[18]。研究发现,多巴酚丁胺联合多巴胺既能显著减轻体内炎症,还能提高肺通气,减少休克的可能^[19]。

本研究结果显示,替加环素与多巴酚丁胺联合治疗重症肺炎患者,能改善炎症因子指标PCT、WBC和CRP水平,且明显优于替加环素组。分析原因,可能是替加环素能显著抑制鲍曼不动杆菌的生长,而多巴酚丁胺可促进血液循环,有效降低炎症因子水平。研究指出,患者左心室的收缩力下降会导致心输出量和每搏量降低,血压出现下降,放射性引起中心静脉压升高。本研究中,两组患者治疗后的血流动力学指标得到了明显改善,说明替加环素与多巴酚丁胺联合应用,能通过减轻心室负担,增加心脏输血量,有效改善患者的血流动力学状况,促进冠状动脉血液循环,增加器官血液灌注,缓解肺水肿。CD4⁺为免疫细胞的表面标志物,能分泌多种细胞因子,调节患者免疫功能并帮助机体识别和清除病原体,在对抗感染中发挥间接作用,其水平的升高反映人体免疫功能的增强;CD3⁺水平的升高表明机体的免疫能力的增强;CD8⁺则反向调节免疫系统,其水平与免疫系统的恢复能力成反比^[20]。本研究结果显示,多巴酚组患者治疗后的CD8⁺水平较替加环

素组明显降低,而 CD4⁺、CD3⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平明显高于替加环素组,表明多巴酚丁胺能够增强人体免疫功能,抑制全身炎症的发生,降低氧化反应程度,纠正免疫系统紊乱。同时,多巴酚丁胺患者的不良反应发生率较替加环素组显著降低,说明多巴酚丁胺的加入能有效降低替加环素对患者产生的不良反应,提高疗效。

综上所述,多巴酚丁胺联合替加环素能显著改善重症肺炎患者的肺功能,提高免疫功能,减少不良反应,抑制炎症因子对机体的伤害,有效缓解患者的临床症状。

参考文献

[1] YANG Y L, WANG Q Y, YU Z W. Prognostic factors of severe pneumonia in adult patients: a systematic review[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(5): 80-89.

[2] 胡晶晶. 多种生物学指标预测成人重症社区获得性肺炎预后的价值[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.

(上接第 433 页)

生成 M2, 药效减少约 5 倍^[11]。体内研究发现, M2 是更强的磷脂酶诱导剂, 比 BDQ 的细胞毒性更大, M2 的浓度与 QT 间期延长有关^[4,6]。由于 QT 间期延长通常被认为是一种直接影响, 因此, 研究者建议未来研究 BDQ 和 (或) M2 暴露与 QT 间期延长之间的联系时, 将重点放在预期浓度最高的时间段 (即在每日服用 400 mg 的第 2 周结束时)^[12]。故测定 M2 的时间点正好与测定 BDQ 的时间点一致, 均在给药 2 周后、负荷期结束时。通过本方法的建立, 初步得到了 15 例耐药结核病患者体内 M2 的暴露浓度, 为进一步研究代谢产物 M2 引起相关毒性的警戒范围奠定了前期基础。

本研究在国内首次建立了基于 2D-HPLC 的 BDQ 测定方法, 可同时测定体内 BDQ 及其重要代谢产物 M2 的体内浓度。与传统 HPLC 相比, 2D-HPLC 能显著减少复杂生物样本的基质效应和残留现象, 大大提高样本分离效率, 节省检测时间及监测成本。此外, 2D-HPLC 检测系统可自动化完成样本的富集和进化, 避免了繁杂的样本前处理过程^[13-14]。

总而言之, 在 BDQ 治疗耐药结核病患者中, 适用于疗效或毒性的血药浓度监测是被推荐的^[10], 为本研究提供了前提和依据。本研究为耐药结核病患者治疗提供了崭新且实用的疗效监测手段, 尽可能规避不良反应风险的手段, 也为精准应用 BDQ 提供了技术支持。

参考文献

[1] BAHUGUNA A, RAWAT D S. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1): 263-292.

[2] 中华医学会结核病学分会. 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识(2020 年更新版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(2): 81-87.

[3] TANNEAU L, KARLSSON M O, SVENSSON E M. Understanding the drug exposure-response relationship of bedaquiline to predict efficacy for novel dosing regimens in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(5): 913-922.

[4] ROUAN M C, LOUNIS N, GEVERS T, et al. Pharmacokinetics

[3] 杨爱琴, 韩晓燕, 陈洁. 宣壅清肺汤治疗老年重症肺炎临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(6): 74-77.

[4] VANONI N M, CARUGATI M, BORSA N, et al. Management of acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: a systematic review[J]. *Med Sci (Basel)*, 2019, 7(1): 10.

[5] WANG S D, TANG J Q, TAN Y R, et al. Prevalence of atypical pathogens in patients with severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(4): e066721.

[6] 王龙, 王广军, 梁群. 重症肺炎发病机制及中西医治疗研究进展[J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(11): 1275-1279.

[7] SCHIER M F, RAISIS A L, SECOMBE C J, et al. Effects of dobutamine hydrochloride on cardiovascular function in horses anesthetized with isoflurane with or without acepromazine maleate premedication[J]. *Am J Vet Res*, 2016, 77(12): 1318-1324.

(下转第 441 页)

and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(3): 1444-1451.

[5] DIACON A H, PYM A, GROBUSCH M P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(8): 723-732.

[6] VAN HEESWIJK R P G, DANNEMANN B, HOETELMANS R M W. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(9): 2310-2318.

[7] ZHU H, XIE L, LIU Z Q, et al. Population pharmacokinetics of bedaquiline in patients with drug-resistant TB [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2021, 25(12): 1006-1012.

[8] 首都医科大学附属北京胸科医院《中国防痨杂志》编辑委员会. 抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识[J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(9): 867-873.

[9] SVENSSON E M, KARLSSON M O. Modelling of mycobacterial load reveals bedaquiline's exposure-response relationship in patients with drug-resistant TB [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(12): 3398-3405.

[10] STURKENBOOM M G G, MÄRTSON A G, SVENSSON E M, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian dose adjustment to advance TDM of Anti-TB drugs[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(6): 685-710.

[11] SALFINGER M, SOMOSKÖVI A. Multidrug-resistant tuberculosis and bedaquiline[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(25): 2435-2436.

[12] SVENSSON E M, DOSNE A G, KARLSSON M. Population pharmacokinetics of bedaquiline and metabolite M2 in patients with drug-resistant tuberculosis: the effect of time-varying weight and albumin [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5(12): 682-691.

[13] 刘朝霞, 周亚楠, 何兰, 等. 二维液相色谱技术在药物分析中的应用[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(12): 941-946.

[14] 刘宇, 李林, 王锋. 新型二维液相色谱法测定人血浆中阿立哌唑的浓度[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2018, 24(3): 150-153.

(收稿日期:2024-09-30 修回日期:2024-12-02)