

### 3种方法检测霉酚酸血药浓度的一致性与差异性比较<sup>△</sup>

吕凤俊<sup>1\*</sup>,李思<sup>1</sup>,孙凤军<sup>2</sup>,樊继山<sup>1#</sup>(1.重庆医科大学附属儿童医院药学部/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014;2.陆军军医大学附属第一医院药学部,重庆 400038)

中图分类号 R969.1;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)23-2885-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.23.12



**摘要** 目的:探讨荧光免疫层析法与液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法、酶放大免疫(EMIT)法检测霉酚酸血药浓度的一致性与差异性。方法:采用荧光免疫层析法、LC-MS/MS法、EMIT法分别检测61份口服吗替麦考酚酯的儿童患者不同时相点血样中的霉酚酸血药浓度,采用Kolmogorov-Smirnov法、Wilcoxon配对检验、Passing-Bablok回归、Cusum法、Spearman相关分析、Bland-Altman散点图等进行统计学分析。结果:荧光免疫层析法、LC-MS/MS法、EMIT法检测的霉酚酸血药浓度结果均呈非正态分布。Passing-Bablok回归分析显示,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法检测结果的回归方程分别为 $C_{\text{荧光免疫层析}} = 0.928 3C_{\text{LC-MS/MS}} + 0.961 7$ 和 $C_{\text{荧光免疫层析}} = 0.880 7C_{\text{EMIT}} - 0.488 2$ ,Cusum法检验显示回归偏倚均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Spearman相关分析显示,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法检测结果的相关系数分别为0.968、0.929( $P < 0.000 1$ )。Bland-Altman散点图分析显示,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法检测结果的差值中有3.28%的差值散点在一致性界限外( $\pm 1.96SD$ ),荧光免疫层析法与EMIT法检测结果的差值中有1.64%的差值散点在一致性界限外( $\pm 1.96SD$ )。Wilcoxon配对检验结果显示,荧光免疫层析法检测结果高于LC-MS/MS法检测结果( $Z = 3.76, P = 0.000 2$ )、低于EMIT法检测结果( $Z = -5.96, P < 0.000 1$ )。结论:荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、EMIT法均分别显示出较好的一致性和相关性,荧光免疫层析法所测霉酚酸血药浓度结果高于LC-MS/MS法结果、低于EMIT法结果,可用于床旁快速检测。在根据不同方法检测结果进行临床用药时,需要考虑检测方法的差异性。

**关键词** 霉酚酸;血药浓度;荧光免疫层析法;液相色谱-串联质谱法;酶放大免疫法

#### Comparison of the Consistency and Difference of Three Detection Methods in Blood Concentration Monitoring of Mycophenolic Acid

LYU Fengjun<sup>1</sup>, LI Si<sup>1</sup>, SUN Fengjun<sup>2</sup>, FAN Jishan<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the consistency and difference of fluorescence immunochromatographic and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) in the blood concentration monitoring of mycophenolic acid. METHODS: Fluorescence immunochromatography, LC-MS/MS and EMIT were used to detect the blood concentration of mycophenolic acid in 61 blood samples of children treated with mycophenolate mofetil ester orally at different time points. Kolmogorov-Smirnov method, Wilcoxon pairing test, Passing-Bablok regression, Cusum method, Spearman correlation analysis, Bland-Altman scatter diagram were adopted for statistical analysis. RESULTS: Blood concentrations of mycophenolic acid, which were determined by fluorescence immunochromatography, LC-MS/MS and EMIT, showed non-normal distribution. Passing-Bablok regression analysis showed that regression equation of fluorescence immunochromatography and LC-MS/MS, fluorescence immunochromatographic method and EMIT were  $C_{\text{FI}} = 0.928 3C_{\text{LC-MS/MS}} + 0.961 7$  and  $C_{\text{FI}} = 0.880 7C_{\text{EMIT}} - 0.488 2$  (FI means fluorescence immunochromatographic). Spearman correlation analysis showed that the correlation coefficients between fluorescence immunochromatography and LC-MS/MS, fluorescence immunochromatography and EMIT were 0.968 and 0.929, respectively ( $P < 0.000 1$ ). Bland Altman scatter plot analysis showed that 3.28% of the difference between fluorescence immunochromatography and LC-MS/MS was outside the consistency limit ( $\pm 1.96SD$ ), and 1.64% of the difference between fluorescence immuno-

△ 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No.2020MSXM069)

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:023-63630481。E-mail: 358341451@qq.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话: 023-63630481。E-mail:400926@hospital.cqmu.edu.cn

chromatography and EMIT was outside the consistency limit ( $\pm 1.96SD$ ). Wilcoxon pairing test showed that the results of fluorescence immunochromatography were higher than those of LC-MS/MS ( $Z=3.76, P=0.000\ 2$ ) and lower than those of EMIT ( $Z=-5.96, P<0.000\ 1$ ). CONCLUSIONS: Fluorescence immunochromatography shows good consistency and correlation with LC-MS/MS and EMIT; the blood concentrations of mycophenolic acid detected by fluorescence immunochromatography were higher than those by LC-MS/MS and lower than those by EMIT. It can be used for bedside rapid detection. When using the test results of different methods for clinical medication, the differences of test methods need to be considered.

**KEYWORDS** Mycophenolic acid; Blood concentration; Fluorescence immunochromatography; Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Enzyme multiplied immunoassay technique

吗替麦考酚酯是临床上常用的免疫抑制剂,在体内代谢为活性成分霉酚酸,广泛用于实体器官移植和严重的免疫性疾病。由于霉酚酸药动学个体差异大,且具有非线性代谢特点,故需进行治疗药物监测,以反映患者体内的药物暴露量,提高药物疗效并减少毒副作用的发生<sup>[1]</sup>。目前,霉酚酸的检测方法以色谱法和免疫法为主,其中液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法属于前者,其结合了高效液相色谱法的高分离性和质谱的高敏感性、高特异性,并可以同时监测药物及其主要代谢产物<sup>[2-4]</sup>,是检测霉酚酸血药浓度的“金标准”,但购买及后期维护费用昂贵。酶放大免疫(EMIT)法属于后者,自动化程度高,应用广泛,但由于可将某些同系代谢物一并检测导致检测结果较LC-MS/MS法结果偏高<sup>[4]</sup>。荧光免疫层析法同属于免疫法,具有即时检验方便、快捷的特点,已在临床床旁快速检测中广泛应用<sup>[5]</sup>。目前,荧光免疫层析法、LC-MS/MS法、EMIT法在各医疗机构均有使用,但患者同一份血液样本采用不同的检测方法,其结果可能存在差异,给临床药师和医师解读药物的监测结果并进行个体化治疗带来不便。因此,本研究同时采用荧光免疫层析法、LC-MS/MS法、EMIT法检测霉酚酸血药浓度,比较分析3种方法检测结果的一致性与差异性,为霉酚酸血药浓度床旁快速检测提供方法参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

LC-MS2020型高效液相色谱仪购自日本Shimadzu公司;Triple Quad 4500型质谱检测仪购自美国Applied Biosystems公司;Viva-E型全自动药物浓度分析仪购自德国Siemens公司;D20型多通道荧光免疫定量分析仪购自北京丹大生物技术有限公司。

### 1.2 主要药品与试剂

麦考酚钠肠溶片(商品名米芙,国药准字J20200010,规格180 mg)购自德国诺华制药有限公司;吗替麦考酚酯胶囊(商品名骁悉,国药准字H20031240,规格0.25 g)购自上海罗氏制药有限公司;吗替麦考酚酯分散片(商品名赛可平,国药准字H20052083,规格0.25 g)购自杭州中美华东制药有限公司。流动相A相和B相、样本萃取液、内标液(沪奉械备20190010号)均购自上海领沃康斐医疗科技有限公司;EMIT法霉酚酸检测试剂盒(国械注进20162401153)、霉酚酸质控品、霉酚酸定标液均购

自德国Siemens公司;荧光免疫层析法霉酚酸检测试剂盒(京械注准20192400221)购自北京丹大生物技术有限公司。

### 1.3 血液样本收集

收集2020年8月至2021年5月在重庆医科大学附属儿童医院住院治疗并口服吗替麦考酚酯的儿童患者的血液样本61份为研究样本。患者包括肾移植、肾病综合征、红斑狼疮等自体免疫性疾病患者,所有血液样本均在患者用药达到稳态浓度后采集,根据霉酚酸口服剂型不同,采集时间点包括当次给药后0、0.5、1.0、1.5、2.0、4.0 h。本研究经重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准,伦理批件号为(2020)年伦审(研)第269号。

## 2 方法与结果

### 2.1 血清的制备

待测血液样本经3 000 r/min离心5 min,分离出上层血清备用。

### 2.2 荧光免疫层析法检测霉酚酸血药浓度

2.2.1 血液样本检测 将D20型多通道荧光免疫定量分析仪配套霉酚酸检测试剂盒,按相应说明书操作进行检测。取血清10  $\mu$ L,加入定量试剂盒中的缓冲液1 mL进行稀释,充分混匀5~10 s;取80  $\mu$ L稀释后样本,加入测试卡加样孔中,静置15 min,放入分析仪中读取数据。结果显示,霉酚酸线性范围为0.1~20.0  $\mu$ g/mL,最低定量限为0.1  $\mu$ g/mL。

2.2.2 精密度与回收率试验 分别取低、中、高质量浓度(2.5、5.0、10.0  $\mu$ g/mL)的霉酚酸质控品,每日平行操作5次,连续检测3 d,计算荧光免疫层析法检测霉酚酸的日内、日间精密度RSD和回收率。结果显示,日内精密度RSD( $n=5$ )分别为2.9%、7.0%、5.5%,日间精密度RSD( $n=5$ )分别为6.0%、11.4%、6.8%,低、中、高质量浓度质控品的回收率分别为91.5%、103.2%、106.4%,符合标准<sup>[6]</sup>。

### 2.3 LC-MS/MS法检测霉酚酸血药浓度

2.3.1 色谱与质谱条件 (1)色谱条件:色谱柱为YMC-Pack-CN(氰基) $C_{18}$ (50.0 mm $\times$ 3.0 mm, 3  $\mu$ m),流动相为A相-B相(20:80, V/V),流速为0.5 mL/min,柱温为40  $^{\circ}$ C,进样量为15  $\mu$ L。(2)质谱条件:离子源为电喷雾离子源(ESI),离子源温度为400  $^{\circ}$ C,采用正离子模式,屏蔽气压力为206.85 kPa,碰撞气压力为41.37 kPa,雾化气GS1、GS2压力分别为482.65、275.80 kPa,毛细管电压

为5 000 V,去簇电压为60 V,入口电压为10 V,碰撞能为31 eV,出口电压为10 V,霉酚酸选择反应监测离子对为 $m/z$  338.1 $\rightarrow$  $m/z$  207.1,内标为 $m/z$  352.1 $\rightarrow$  $m/z$  221.1。

**2.3.2 血液样本检测** 将LC-MS2020型高效液相色谱仪配套Triple Quad 4500型质谱检测仪,按相应说明书操作进行检测。取血清100  $\mu$ L,加入甲醇500  $\mu$ L,涡旋或振荡1 min,以14 000 r/min离心10 min;取上清液100  $\mu$ L,用100  $\mu$ L稀释液复溶,再涡旋混匀,上机进样,色谱图见图1。结果显示,霉酚酸线性范围为0.07~33.36  $\mu$ g/mL,最低定量限为0.07  $\mu$ g/mL。

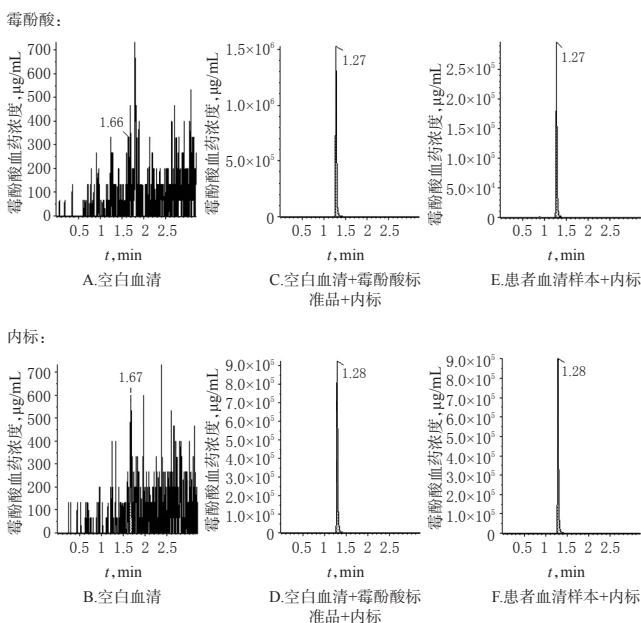


图1 LC-MS/MS法检测霉酚酸血药浓度的色谱图

Fig 1 Chromatogram of blood concentration of mycophenolic acid by LC-MS/MS

**2.3.3 精密度与回收率试验** 分别取低、中、高质量浓度(0.34、4.08、16.68  $\mu$ g/mL)的霉酚酸质控品,每日平行操作5次,连续检测3 d,计算LC-MS/MS法检测霉酚酸的日内、日间精密度RSD和回收率。结果显示,日内精密度RSD( $n=5$ )分别为3.4%、1.8%、3.9%,日间精密度RSD( $n=5$ )分别为4.4%、3.4%、2.2%,低、中、高质量浓度质控品的回收率分别为105.8%、101.7%、103.4%,符合标准<sup>[6]</sup>。

## 2.4 EMIT法检测霉酚酸血药浓度

**2.4.1 血液样本检测** 将Viva-E型全自动药物浓度分析仪配套霉酚酸检测试剂盒,按照相应说明书操作进行检测。检测血清中霉酚酸的药浓度,每次检测样本时对质控品进行平行检测。结果显示,霉酚酸线性范围为0.1~15.0  $\mu$ g/mL,最低定量限为0.1  $\mu$ g/mL。

**2.4.2 精密度与回收率试验** 分别取低、中、高质量浓度(1.0、7.5、12.0  $\mu$ g/mL)的霉酚酸质控品,每日平行操作5次,连续检测3 d,计算EMIT法检测霉酚酸的日内、日间精密度RSD和回收率。结果显示,日内精密度RSD

( $n=5$ )分别为4.0%、3.6%、4.9%,日间精密度RSD( $n=5$ )分别为6.0%、4.5%、6.5%,低、中、高质量浓度质控品的回收率分别为99.0%、94.4%、97.9%,符合标准<sup>[6]</sup>。

## 2.5 统计学方法

采用MedCalc<sup>®</sup> v19.5.6统计软件对检测结果进行统计分析。通过Kolmogorov-Smirnov法检验样本的正态性,数据为非正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行统计描述,采用Wilcoxon配对检验比较两组样本的差异。采用Passing-Bablok法进行回归分析,采用Cusum法进行回归偏倚检验;进行Spearman相关分析,相关系数 $>0.85$ 表示呈高度相关。采用Bland-Altman散点图进行偏倚分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2.6 血清样本检测结果比较

**2.6.1 计量资料的统计描述结果** 本研究共收集61份儿童患者血液样本,Kolmogorov-Smirnov法分析显示,分别以荧光免疫层析法、LC-MS/MS法、EMIT法检测所得的霉酚酸血药浓度数据均呈非正态分布,详见表1。

表1 荧光免疫层析法、LC-MS/MS法、EMIT法检测霉酚酸血药浓度的统计描述结果( $n=61, \mu$ g/mL)

Tab 1 Statistical description of mycophenolic acid by fluorescence immunochromatography, LC-MS/MS and EMIT( $n=61, \mu$ g/mL)

方法	平均值	标准差	中位数	95%CI	最小值	最大值
荧光免疫层析法	5.87	3.89	5.24	3.87~6.01	1.17	17.85
LC-MS/MS法	5.22	4.49	3.78	2.83~5.13	0.69	19.35
EMIT法	7.20	4.12	6.32	5.56~7.00	1.16	16.86

**2.6.2 回归分析结果** Passing-Bablok回归分析结果显示,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法检测霉酚酸血药浓度的回归方程为 $C_{\text{荧光免疫层析}}=0.9283C_{\text{LC-MS/MS}}+0.9617$ ,其截距为0.9617(95%CI:0.7388~1.3365)、斜率为0.9283(95%CI:0.8607~1.0092),Cusum法检验显示回归偏倚无统计学意义( $P=0.22$ );荧光免疫层析法与EMIT法检测霉酚酸血药浓度的回归方程为 $C_{\text{荧光免疫层析}}=0.8807C_{\text{EMIT}}-0.4882$ ,其截距为-0.4882(95%CI:-0.8883~-0.0144)、斜率为0.8807(95%CI:0.7445~1.0575),Cusum法检验显示回归偏倚无统计学意义( $P=0.78$ )。Passing-Bablok回归分析结果见图2。

**2.6.3 相关性分析结果** Spearman相关分析结果显示,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法所测霉酚酸血药浓度的相关系数分别为0.968、0.929( $P<0.0001$ )。

**2.6.4 偏倚分析结果** Bland-Altman散点图分析结果显示,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法所测霉酚酸血药浓度的差值散点均在血药浓度平均值水平线上下两侧分布。荧光免疫层析法与LC-MS/MS法所测霉酚酸血药浓度的差值中有3.28%(2/61)的差值散点在一致性界限外( $\pm 1.96SD$ ),荧光免疫层析法与EMIT法所测霉酚酸血药浓度的差值中有

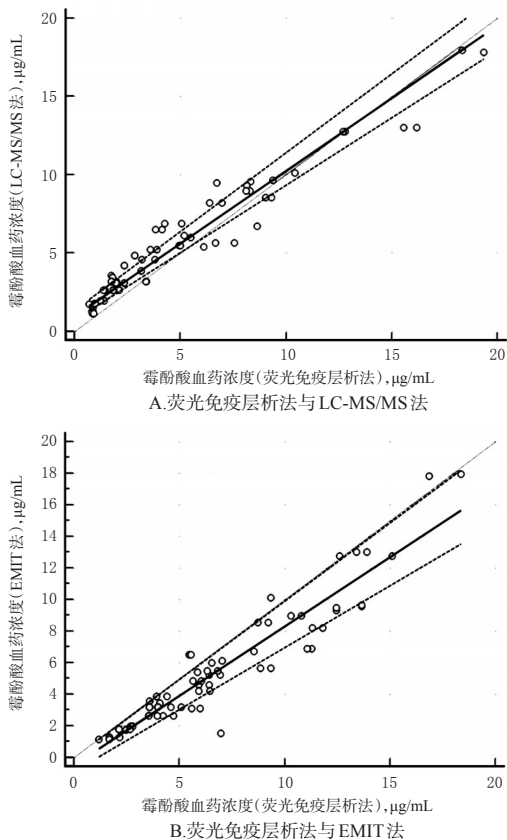


图2 荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法所测霉酚酸血药浓度的Passing-Bablok回归分析图

Fig 2 Passing-Bablok regression analysis diagram of blood concentration of mycophenolic acid determined by fluorescence immunochromatography versus LC-MS/MS, fluorescence immunochromatography versus EMIT

1.64% (1/61)的差值散点在一致性界限外( $\pm 1.96SD$ )。Bland-Altman散点图见图3。

2.6.5 差异性检验结果 Wilcoxon配对检验结果显示,在儿童患者口服吗替麦考酚酯后0、0.5、1.0、1.5、2.0、4.0 h时,荧光免疫层析法所测霉酚酸血药浓度的结果高于LC-MS/MS法检测结果( $Z=3.76, P=0.0002$ ),其中有77.05% (47/61)的荧光免疫层析法检测值高于LC-MS/MS法检测值;荧光免疫层析法检测霉酚酸血药浓度的结果低于EMIT法检测结果( $Z=-5.96, P<0.0001$ ),其中有88.52% (54/61)的荧光免疫层析法检测值低于EMIT法检测值。Wilcoxon配对检验结果见表2。

### 3 讨论

本研究主要探讨在儿童患者口服吗替麦考酚酯治疗后不同时相点,荧光免疫层析法分别与LC-MS/MS法、EMIT法所测霉酚酸血药浓度的一致性与差异性。Passing-Bablok回归为非参数检验方法,常用于异常值较多的数据;Cusum法可判断出现的回归偏倚是否为具

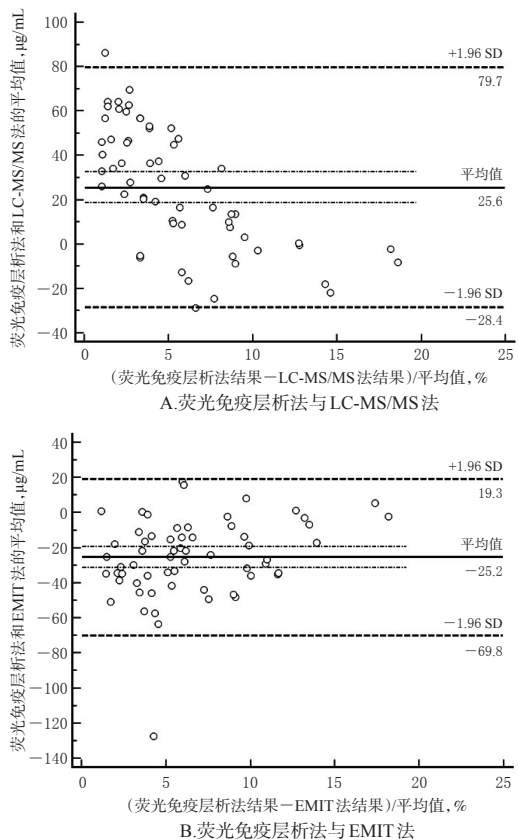


图3 荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法所测霉酚酸血药浓度的Bland-Altman散点图

Fig 3 Bland-Altman scatter diagram of blood concentration of mycophenolic acid determined by fluorescence immunochromatography versus LC-MS/MS, fluorescence immunochromatography versus EMIT

表2 荧光免疫层析法、LC-MS/MS法、EMIT法所测霉酚酸血药浓度的Wilcoxon配对检验结果( $n=61$ )

Tab 2 Wilcoxon pairing test result of blood concentration of mycophenolic acid determined by fluorescence immunochromatography, LC-MS/MS and EMIT ( $n=61$ )

方法	霉酚酸血药浓度[M( $P_{25}$ ), $P_{75}$ ]	Z	P
荧光免疫层析法	5.24(3.090 0~8.220 0)		
LC-MS/MS法	3.78(1.807 5~7.692 5)	3.757*	0.000 2*
EMIT法	6.32(4.037 5~9.577 5)	-5.959*	<0.000 1*

注:“\*”表示与荧光免疫层析法比较

Note: “\*” indicates comparison with fluorescence immunochromatography

有统计学意义的系统误差<sup>[7-8]</sup>;Spearman相关分析用于两组检测值中有非正态分布的情况,相关性越高说明两者一致性越好<sup>[9]</sup>。本研究中荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法所测的霉酚酸血药浓度比较,截距的95%CI不包括0,斜率的95%CI包括1,

表明不存在比例误差而有一定的固定误差;Cusum法检验显示回归偏倚均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法均具有较好的相关性和一致性。Spearman相关分析结果显示,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法检测结果的相关系数均大于0.85,表明方法间均具有较好的线性相关性,其中荧光免疫层析法与LC-MS/MS法相关性更高。

Bland-Altman散点图是定量分析与定性分析的结合,可同时判断系统误差及随机误差对一致性的影响<sup>[10]</sup>。制作Bland-Altman散点图时,采用两种方法检测结果差值的平均值进行偏倚估计,平均值的变异情况则用差值的标准差来描述;如果散点在平均值水平线上下两侧分布较均匀,大部分散点在一致性限度范围内(即95%的差值位于 $\pm 1.96SD$ ),则认为这两种方法具有较好的一致性<sup>[10]</sup>。本研究经Bland-Altman散点图分析显示,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法所测霉酚酸血药浓度的差值散点均在血药浓度平均值水平线上下两侧分布,说明荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、荧光免疫层析法与EMIT法所测霉酚酸血药浓度的差异性小,具有较好的一致性。

Kolmogorov-Smirnov法检验分析显示,本研究中3种方法所测霉酚酸血药浓度结果均呈非正态分布,故经Wilcoxon配对检验分析检测值的差异性。结果显示,在患者口服吗替麦考酚酯后0、0.5、1.0、1.5、2.0、4.0 h时的血液样本中,3种方法对霉酚酸血药浓度的检测结果存在差异,其中荧光免疫层析法所测霉酚酸血药浓度结果高于LC-MS/MS法结果、低于EMIT法结果。产生差异的原因可能为免疫法检测霉酚酸的同时,试剂与霉酚酸的酰基葡萄糖苷酸代谢产物存在交叉反应<sup>[11]</sup>。吗替麦考酚酯在体内经脱酯反应后成为有活性的霉酚酸,霉酚酸又在肝脏经UDP-葡萄糖苷酸转移酶代谢为7-*O*-葡萄糖苷酸、酰基葡萄糖醛酸、7-*O*-葡萄糖苷及细胞色素P<sub>450</sub>氧化产物,而EMIT法对酰基葡萄糖醛酸代谢物有交叉反应<sup>[12]</sup>,荧光免疫层析法与酰基葡萄糖醛酸的交叉反应相对较弱,因此荧光免疫层析法检测结果更接近于LC-MS/MS法结果。需要注意的是,不同方法检测结果进行回归分析获得的换算公式,虽有助于观察在某一浓度点上不同检测方法检测结果间的差异、辅助判断结果间的关系,但不能将荧光免疫层析法检测结果换算成EMIT法或LC-MS/MS法检测结果在后2种方法的参考范围内进行临床应用,而应将其结果放入各自的参考范围进行评价<sup>[13]</sup>。

综上所述,荧光免疫层析法与LC-MS/MS法、EMIT法均分别显示出较好的一致性和相关性,荧光免疫层析法所测霉酚酸血药浓度结果高于LC-MS/MS法结果、低于EMIT法结果,可用于床旁快速检测。在根据不同方

法检测结果进行临床用药时,需要考虑检测方法的差异性。

## 参考文献

- [1] 刘爽,张恩瑶,易湛苗,等.中国霉酚酸治疗药物监测的现状分析[J].中国临床药理学杂志,2021,37(3):308-311.
- [2] KAWANISHI M, YANO I, YOSHIMURA K, et al. Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Biomed Chromatogr, 2015, 29(9): 1309-1316.
- [3] 刘焕君,张蕊,李荣,等. LC-MS/MS检测人血浆霉酚酸浓度及与EMIT的相关性分析[J].中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3802-3806.
- [4] PRÉMAUDA A, ROUSSEAU A, PICARD N, et al. Determination of mycophenolic acid plasma levels in renal transplant recipients co-administered sirolimus: comparison of an enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) and liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Ther Drug Monit, 2006, 28(2): 274-277.
- [5] 中国医学装备协会检验医学分会,中华医学会检验医学分会.即时检测(POCT)临床结果报告与发布中国专家共识[J].中华检验医学杂志,2020,43(5):567-569.
- [6] 李好枝.体内药物分析[M].北京:人民卫生出版社,2012: 59-60.
- [7] PUM J. A practical guide to validation and verification of analytical methods in the clinical laboratory[J]. Adv Clin Chem, 2019, 90: 215-281.
- [8] BILIĆ-ZULLE L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression[J]. Biochem Med, 2011, 21(1): 49-52.
- [9] ATIQUI R, VAN IERSEL C, CLEOPHAS T J. Accuracy assessments of quantitative diagnostic tests for clinical research[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2009, 47(3): 153-158.
- [10] BUNCE C. Correlation, agreement, and Bland-Altman analysis: statistical analysis of method comparison studies [J]. Am J Ophthal, 2009, 148(1): 4-6.
- [11] SCHUTZ E, SHIPKOVA M, ARMSTRONG V W, et al. Identification of a pharmacologically active metabolite of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil[J]. Clin Chem, 1999, 45(3): 419-422.
- [12] SHIPKOVA M, ARMSTRONG V W, WIELAND E, et al. Identification of glucoside and carboxyl-linked glucuronide conjugates of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil[J]. Br J Pharmacol, 1999, 126(5): 1075-1082.
- [13] 宋晓勇,张永州,吴先闯,等. EMIT与HPLC法检测人血浆中环孢素A浓度的比较研究[J].中国药房,2011,22(26):2443-2445.

(收稿日期:2021-06-15 修回日期:2021-09-28)

(编辑:舒安琴)