

# EMIT法检测环孢素血药浓度的动态飘逸校正系数研究

周清武\*(绵阳市中心医院药学部,四川 绵阳 621000)

中图分类号 R917;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1078-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.16

**摘要** 目的:探讨酶放大免疫测定技术(EMIT)检测环孢素血药浓度的动态飘逸校正系数。方法:针对EMIT法检测环孢素药物浓度的动态飘逸现象,以质量浓度为100 ng/mL的环孢素定标液为待测样品,选择其第58、101次检测结果来进行动态飘逸相关系数的推拟;分别以上述系数对第1、20、45、77、106、115次检测结果进行校正,考察校正质量浓度与真实质量浓度的差异。结果:推拟得动态飘逸系数 $k=(1+0.001\ 235\times n^{0.419\ 5})^n$ ,动态飘逸校正系数 $k'=1/[(1+0.001\ 235\times n^{0.419\ 5})^n]$ 。各次检测结果经校正后,其校正质量浓度与真实质量浓度的相对误差在 $\pm 4\%$ 之内。结论:推拟所得的动态飘逸校正系数可用于环孢素质控样品浓度的动态校正,有助于环孢素血药浓度的准确检测。

**关键词** 酶放大免疫测定技术;环孢素;血药浓度;动态飘逸;校正系数

## Study on Dynamic Upward State Correction Coefficient of Cyclosporine Blood Concentration Determined by EMIT

ZHOU Qingwu(Dept. of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the dynamic upward state correction coefficient of cyclosporine blood concentration determined by EMIT. METHODS: The dynamic upward state of cyclosporine concentration was determined by EMIT. The cyclosporine calibration reagents with concentration of 100 ng/mL was used as the sample to be measured, the 58th and 101st test results were selected to simulate the dynamic upward state related coefficients, and the 1st, 20th, 45th, 77th, 106th, 115th test results were corrected by above coefficients. The difference of correction quality concentration with real quality concentration was investigated. RESULTS: The dynamic upward state coefficient  $k=(1+0.001\ 235\times n^{0.419\ 5})^n$  and dynamic upward state correction coefficient  $k'=1/[(1+0.001\ 235\times n^{0.419\ 5})^n]$  were obtained. After determination results were corrected, relative error of corrected

- standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S18[S]. 2010-01-30.
- [8] 王蔚莎,侯铁英,刘素玲,等.心脏手术后真菌感染病原学特征与危险因素分析[J].中国实验诊断学,2017,21(7):1137-1140.
- [9] 沈勇,刘宝,翁云龙,等.ICU患者肺部感染真菌分析与耐药性研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(4):775-777.
- [10] 蒋建清,饶媚,陈东风,等.我院抗菌药物用量与常见革兰氏阴性菌耐药相关性分析[J].海峡药学,2016,28(2):117-121.
- [11] 张静,何礼贤.侵袭性肺真菌病诊治指南解读[J].中国药物应用与监测,2011,8(5):261-265.
- [12] 杨芳,申元英.抗真菌药物耐药机制的研究进展[J].中华医院感染学杂志,2015,25(18):4317-4320.
- [13] 葛泉丽,曲永娟,赵泉,等.我院2011年抗菌药物诱发真菌感染的危险因素调查分析[J].中国药房,2013,24(2):113-115.
- [14] 杨欣刚,安海龙,马修尧,等.重型颅脑损伤患者气管切开术后肺部感染特点与危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(2):323-326.
- [15] 郑志鹏,周杰,张国伟,等.肝移植术后早期深部真菌感染的危险因素分析及预防[J].中国普通外科杂志,2010,19(1):8-12.
- [16] 高云,高金莹,李晓轅,等.老年间质性肺疾病肺部真菌感染原因及危险因素[J].中国老年学杂志,2014,34(5):1395-1396.
- [17] 黄玉晖,谭辉,朱大庆,等.呼吸机相关性肺炎继发肺真菌感染的危险因素分析[J].重庆医科大学学报,2011,36(12):1488-1491.
- [18] 周秀娟,李冉,张楠.外科手术后真菌感染的易患因素分析及防治对策[J].实用预防医学,2013,20(2):214-217.
- [19] 姚洁,诸伟红,葛玉英,等.慢性肾功能衰竭血液透析患者医院感染病原菌分布与临床特征分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2210-2212.
- [20] 吴学玲,李学军,陈虹,等.重庆市呼吸病房侵袭性真菌感染危险因素的多中心回顾性分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(6):544-546.
- [21] BULPA P, DIVE A, SIBILLE Y. Invasive pulmonary aspergilliosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 2007,30(4):782-800.

\* 副主任药师。研究方向:体内药物分析。电话:0816-2234278。E-mail:798951932@qq.com

(收稿日期:2017-08-01 修回日期:2018-01-17)  
(编辑:张元媛)

quality concentration with real quality concentration was within  $\pm 4\%$ . CONCLUSIONS: The obtained dynamic upwarp state correction coefficient can be used for dynamic calibration of cyclosporine quality control concentration, which contribute to correct determination of blood concentration of cyclosporine.

**KEYWORDS** EMIT; Cyclosporine; Blood concentration; Dynamic upwarp state; Correction coefficient

环孢素是临床常用的免疫抑制剂之一,主用于肝、肾、骨髓等器官/组织移植以及再生障碍性贫血、肾病综合征、干燥综合征等异常免疫性疾病的治疗<sup>[1-6]</sup>。由于环孢素的生物利用度及肝消除等个体差异大、治疗窗窄,容易导致治疗无效或中毒<sup>[7-9]</sup>,故需通过治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)来指导其临床个体化合理用药。

酶放大免疫测定技术(Enzyme multiplied immunoassay technique, EMIT)是目前临床TDM的主要手段之一,具有自动化程度高,可多品种、多样本连续检测,检测时间短,样品处理简单,规律性强等特点,且当试剂瓶中的试剂较多时,相邻质控样品检测的重现性较好<sup>[9]</sup>。但该方法所用试剂昂贵,且当试剂瓶中的试剂较少时,检测结果会出现偏差,重现性较差<sup>[10-12]</sup>。上述偏差的规律性很强,呈现动态飘逸现象(即EMIT法检测环孢素全血样品时,随着检测次数的增加,试剂瓶中试剂的挥发,其质控样品的实测质量浓度会持续向上飘逸,且试剂越少,飘逸值越大,特别是在批量检测次数较少的试验中尤为突出)<sup>[12]</sup>。过去常用多次定标或质控来纠正偏差,但必然会造成大量的试剂浪费,增加检测成本。因此,为获取准确的环孢素血药浓度检测数据,本研究探讨了EMIT法检测人全血环孢素药物浓度的动态飘逸相关系数,以动态校正环孢素实测质量浓度,现报道如下。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Viva-E型全自动生化仪(德国Siemens公司);Vortex-5型漩涡混合器(上海精宏实验设备有限公司);Sorvall Legend Micro 21型高速台式离心机(德国Thermo Fisher Scientific公司)。

### 1.2 药品与试剂

环孢素检测试剂盒(包括环孢素抗体试剂A和酶试剂B,批号:6R079UL-J2、6R119UL-J2)、环孢素样本预处理液(含硫酸铜、甲醇和乙二醇等蛋白沉淀剂,批号:6R719UL-J2)、环孢素定标液(质量浓度分别为0、50、100、200、350、500 ng/mL,批号:6R119UL-H2);雷帕霉素/他克莫司/环孢素三合一质控样品(雷帕霉素与他克莫司的质量浓度均为4.5、11、22 ng/mL,环孢素质量浓度为80、200、350 ng/mL,批号:6019)均购自美国Siemens

Healthcare Diagnostics公司。

## 1.3 全血样品来源

全血样品来自于我院行环孢素TDM的门诊及住院患者。

## 2 方法与结果

### 2.1 全血样品的处理

将环孢素全血样品上下颠倒10~15次,轻摇混匀,静置10 s,备用。依次精密吸取环孢素样本预处理液300  $\mu$ L和环孢素全血样品100  $\mu$ L,置于1.5 mL聚氯乙烯(PVC)离心管中,涡旋15 s后,静置2 min,以离心半径5 cm、转速14 000 r/min离心2 min。精密吸取上清液约250  $\mu$ L,置于2 mL PVC试管中,上机检测。

### 2.2 方法学考察

2.2.1 标准曲线的绘制 取出贮存于2~8  $^{\circ}$ C冰箱中的环孢素检测试剂盒,置于26  $^{\circ}$ C水浴中静置5 min,平衡至室温,按“2.1”项下方法处理环孢素定标液,使用全自动生化仪检测,按仪器操作规范进行定标。以吸光度(A)为纵坐标、待测物血药浓度(c)为横坐标,得环孢素回归方程为 $y = 0.271\ 692 + 0.080\ 597 \{1/[1 + e^{(7.636\ 17 - 1.473\ 60 \ln c)}]\}$ 。结果显示,环孢素血药浓度检测线性范围为40~500 ng/mL。

2.2.2 精密度和准确度试验 分别取低、中、高质量浓度(80、200、350 ng/mL)的环孢素质控样品各适量,按“2.1”项下方法处理后,进样分析。单日内平行操作5次,连续测定5 d,考察精密度和准确度。结果显示,各质控样品的日内、日间RSD均小于9%,相对误差均低于3%,符合《中国药典》对生物样品定量分析的要求<sup>[13]</sup>,详见表1。

表1 精密度和准确度试验结果( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Tab 1 Results of precision and accuracy tests ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

理论质量浓度, ng/mL	日内精密度		日间精密度		相对误差, %
	实测质量浓度, ng/mL	RSD, %	实测质量浓度, ng/mL	RSD, %	
80	77.5 $\pm$ 5.9	7.3	80.5 $\pm$ 6.9	8.2	0.2
200	205.7 $\pm$ 13.7	6.5	209.1 $\pm$ 14.8	7.1	2.5
350	354.5 $\pm$ 21.6	6.2	356.7 $\pm$ 23.6	6.5	1.1

2.2.3 稳定性试验 取低、高质量浓度(80、350 ng/mL)的环孢素质控样品各适量,在室温条件下分别放置8、24 h后,按“2.1”项下方法处理,进样分析,考察其稳定性

(各质量浓度平行操作5次)。结果显示,各质控样品在室温条件下放置8、24 h稳定,相对误差在±3%以内(RSD<7%,n=5),详见表2。

表2 稳定性试验结果( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Tab 2 Results of stability tests( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

理论质量浓度, ng/mL	室温放置8 h			室温放置24 h		
	实测质量浓度, ng/mL	相对误差, % RSD, %	RSD, %	实测质量浓度, ng/mL	相对误差, % RSD, %	RSD, %
80	80.8±4.6	1.0	5.4	77.8±6.3	-2.8	6.7
350	356.6±18.2	1.9	3.8	342.6±24.7	-2.1	5.5

### 2.3 动态飘逸现象的发现

笔者在采用EMIT法检测环孢素血药浓度的过程中发现,随着检测次数( $n$ )的增加,试剂瓶中的试剂逐渐减少,质控样品的实测质量浓度会逐渐升高,且初始升高的幅度较小,随后幅度逐渐增大,呈现动态飘逸现象,具有非常稳定的规律性,即“试剂瓶底效应”<sup>[12,14]</sup>。故拟用恰当的数学函数式来表示,以有助于获取更为准确的检测结果。

### 2.4 动态飘逸相关系数的推拟

2.4.1 相关假设及公式推导 设定动态飘逸系数为 $k$ ,得:

$$c_{\text{测定}} = k \times c_{\text{真实}} \quad \text{①}$$

该式中, $c_{\text{测定}}$ 为实测质量浓度, $c_{\text{真实}}$ 为真实质量浓度(即标示质量浓度)。

设定每次实测质量浓度与上次实测质量浓度比较(首次检测即为其实测结果与真实质量浓度比较)增加的平均系数为 $a$ ,那么第1次检测的动态飘逸系数为 $(1+a)$ ,第2次检测的动态飘逸系数为 $(1+a)^2$ ,第3次检测的飘逸系数为 $(1+a)^3$ ,第 $n$ 次检测的动态飘逸系数为:

$$k = (1+a)^n \quad \text{②}$$

将式②代入式①,得:

$$c_{\text{测定}} = [(1+a)^n] \times c_{\text{真实}} \quad \text{③}$$

研究过程中发现, $a$ 值也同样存在动态飘逸现象,且呈现出先小后大的上翘抛物线,可用指数函数来表示。设定指数函数的变量为 $n$ (即检测次数),系数为 $b$ ,指数为 $c$ ,得 $a$ 的指数函数为:

$$a = b \times n^c \quad \text{④}$$

将式④分别代入式③和式②得:

$$c_{\text{测定}} = [(1+b \times n^c)^n] \times c_{\text{真实}} \quad \text{⑤}$$

$$k = (1+b \times n^c)^n \quad \text{⑥}$$

由式①可知, $c_{\text{真实}} = (1/k) \times c_{\text{测定}}$ ,令 $1/k = k'$ , $k'$ 即为将实测质量浓度换算为真实质量浓度的动态飘逸校正系数,即:

$$k' = 1/[(1+b \times n^c)^n] \quad \text{⑦}$$

2.4.2  $a, b, c$ 值的计算 当 $n$ 值较小时,实测质量浓度的飘逸值也较小,故本研究以真实质量浓度为100 ng/mL的环孢素定标液为待测样品(环孢素有效治疗浓度为100~200 ng/mL<sup>[7]</sup>),选择其第58次和第101次的检测结果(前期试验显示,当 $n$ 为50、100左右时,其 $k$ 值突跃明显且适中)来计算 $a, b, c$ 值。其中,第58、101次的实测质量浓度分别为 $c_{58} = 148.0$  ng/mL,  $c_{101} = 236.5$  ng/mL。由式③解得: $a_{58} = e^{[\ln(148.0/100)/58]} - 1 = 0.00678$ ,  $a_{101} = e^{[\ln(236.5/100)/101]} - 1 = 0.00856$ ;由 $a_{58}, a_{101}$ 、式④解得: $b = 0.001235$ ,  $c = 0.4195$ 。

2.4.3  $k$ 的推拟 将 $b, c$ 值代入式⑥,即得环孢素血药浓度检测的动态飘逸系数 $k = (1+0.001235 \times n^{0.4195})^n$ 。检测次数( $n$ )与动态飘逸系数( $k$ )的关系图见图1。

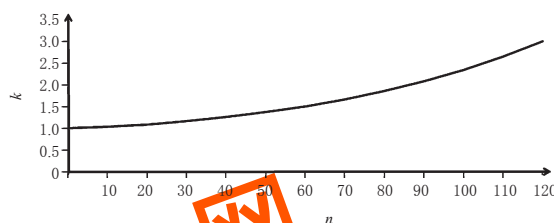


图1 检测次数与动态飘逸系数的关系图

Fig 1 Relationship graph of determination times with dynamic upward state coefficient

2.4.4  $k'$ 的推拟 由式⑦可知,环孢素标准质控检测的动态飘逸校正系数 $k' = 1/[(1+0.001235 \times n^{0.4195})^n]$ 。

### 2.5 验证试验

以真实质量浓度为100 ng/mL的环孢素定标液作为待测样品,以 $k'$ 对其第1、20、45、77、106、115次检测结果进行校正。结果显示,各校正质量浓度与真实理论浓度的相对误差在±4%之内,详见表3。

表3 验证试验结果

Tab 3 Results of verification tests

$n$	实测质量浓度, ng/mL	校正质量浓度, ng/mL	相对误差, %
1	101.1	101.0	1.0
20	107.7	98.8	-1.2
45	133.2	101.3	1.3
77	186.5	103.8	3.8
106	249.5	99.2	-0.8
115	287.7	102.2	2.2

### 2.6 不同批次环孢素检测试剂盒 $k$ 与 $k'$ 值的比较

以近期使用的2个不同批次的环孢素检测试剂盒为研究对象,采用上述方法测定其 $k$ 和 $k'$ 。当 $n=120$ 时,得2个批次环孢素检测试剂盒的 $k$ 分别为3.002( $k_1$ )和3.223( $k_2$ ), $k'$ 分别为0.333( $k'_1$ )、0.310( $k'_2$ );采用上述2种检测试剂盒检测环孢素全血样品得实测质量浓度为300.2 ng/mL( $n=120$ ),分别经 $k'_1, k'_2$ 校正得校正质量浓



度分别为100.0、93.1 ng/mL,两者的相对误差为-6.90%,提示其差异较小。

### 3 讨论

#### 3.1 EMIT法标准操作规程及注意事项

EMIT法为临床环孢素TDM的常用方法之一。全血样品中的环孢素与酶试剂中标记的重组酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(rG6PDH)的环孢素发生竞争结合,有活性的rG6PDH将抗体试剂中的氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸转化为还原型,从而导致酶活性下降,引起吸光度的改变。EMIT法具有专属性强、自动化程度高、可连续检测、检测时间短、样品处理简单等特点,其必要的标准操作规程及注意事项如下<sup>[9]</sup>:

3.1.1 仪器系统 定期清洗比色盘及进样针,可以减少比色盘的污染程度,减缓比色盘空白值的上升速度,弃用空白值偏差较大的比色杯;应确保系统液体管路不漏气,系统用纯化水电导率 $<10\ \mu\text{S}/\text{cm}$ ;将新制纯化水装满系统用水专用塑料桶后,立即加盖密封,并静置24 h以上以排尽桶内空气,从而降低微生物污染和生长的概率。

3.1.2 环境温度、湿度 EMIT法检测温度要求在18~25 °C内,室温变化对检测结果会有较大影响<sup>[11-15]</sup>。因此,为减少温度变化对检测的影响,本研究将室温控制在21~23 °C内波动,温差 $<2\ ^\circ\text{C}$ ,以减少温度对检测的不良影响<sup>[11-12]</sup>;将相对湿度保持在50%左右,以减少试剂挥发量的波动。

3.1.3 环孢素标准样品的分装 将环孢素定标液和质控品置于-20 °C冰箱中贮存;使用前应将其置于26 °C水浴中静置10 min,平衡至室温,颠倒轻摇10~15次使之混匀,静置10 s后,精密吸取100  $\mu\text{L}$ 至1.5 mL PVC管中,密封贮存于-20 °C的冰箱中,并在有效期内使用,以确保环孢素定标液和质控样品质量浓度的稳定。

3.1.4 环孢素检测试剂盒 将环孢素检测试剂盒放置于2~8 °C冰箱中贮存;使用前将其置于26 °C水浴中静置5 min,平衡至室温;检测结束时,立即封盖并放回冰箱中,尽量缩短室温放置时间,以有助于保持试剂稳定。

#### 3.2 动态飘逸现象的原因分析

(1)单个样品检测需用时14 min;当进行多个样品批量检测时,每增加1个样品,耗时需增加0.5 min。试剂瓶口内径为1.4 cm,且瓶底伴有冷风(温度:16.5 °C)。随着检测时间的延长,试剂瓶中的溶剂挥发导致试剂浓缩,是引起EMIT法动态飘逸现象的根本原因。(2)由于临床检测需要,会对检测试剂进行分装,因此多次出现“试剂瓶底效应”,从而影响检测结果,加速

试剂挥发,造成动态飘逸现象。(3)检测仪器同样也会对检测结果造成影响,现有仪器尚无法解决检测过程中广口试剂瓶溶剂挥发的问题,仍有待于生产厂商的进一步研发。

#### 3.3 检测时长与批量检测

由前期试验可知,试剂挥发量与检测时长有关。对于相同数量的待测样品,批量检测越多,所需检测时长越短,试剂挥发量越少,动态飘逸系数则越小。本研究所用仪器的样品盘中共51个样本位,若使用环孢素检测试剂盒测定120个全血样本(额定检测量),单独检测所需的最大时长为1 680 min;而批量检测所需的最小时长仅为101 min,相当于单独检测8次( $n=8$ ),由“2.4.3”项下公式计算可知,动态飘逸系数 $k_8=1.024$ ,比 $k_0(k_0=1)$ 增加了2.4%,检测偏差 $<3\%$ 。因此,笔者建议尽可能批量检测,以有效缩短检测时间及动态飘逸系数;此外,为减少试剂挥发,检测完毕后应尽快密封试剂瓶。

#### 3.4 $k$ 与 $k'$ 值的实际应用价值

(1)使用 $k$ 值,可预知环孢素实测质量浓度的动态飘逸倍数,由 $k_n=(1+0.001\ 235n)^{419.5}$ 可知,当 $n=29$ 时,动态飘逸系数 $k_{29}=1.158$ , $k_{29}$ 比 $k_0$ 增加了15.8%,检测偏差会超过2015年版《中国药典》(四部)对生物样品定量分析准确度的要求(15%之内)<sup>[16]</sup>,应引起TDM工作者的注意。此外,由于EMIT法测定环孢素血药浓度的定量上限为500 ng/mL,而当 $n=87$ 时, $k_{87}=2.007$ ,其实测质量浓度会增加1倍,故第87次以后的检测,预估环孢素质量浓度 $>250\ \text{ng}/\text{mL}$ 的全血样品应先用空白全血稀释1倍后再行检测;该法的定量下限为40 ng/mL,当 $k>3$ 时,检测全血样品的真实质量浓度可低至14 ng/mL。(2)使用 $k'$ 值,可将环孢素实测质量浓度换算为真实质量浓度,有助于获取更为准确的检测结果。

#### 3.5 EMIT法检测环孢素药物浓度的校正方法比较

(1)定标法:当实测质量浓度与真实质量浓度存在较大偏差时,首先考虑的是重新定标,优点是重新获得定标曲线,且短期内准确度较高;但会造成昂贵试剂的大量浪费,且使用不久后便会再次出现较大偏差,不得不重新定标,对于批量检测较少的实验室而言,势必会增加检测成本。(2)质控法:即每做10次样品检测,便进行1次质控检测,用所得的校正系数来校正环孢素全血样品的实测质量浓度;或者在批量检测的样品盘中放置1个标准质控样品,行同法校正,以解决同批次样品检测的准确性问题<sup>[12]</sup>。该法的优点是短期内准确度好,但不适用于以单个样品检测为主的实验室。(3)动态飘逸校

正法:采用本研究所推拟的动态飘逸校正系数,只需不定期进行标准质控验证检测,即可清楚了解仪器系统检测的准确程度,且经校正后的实测质量浓度准确度较高,有效地减少了试剂的浪费。上述3种校正方法均有助于获取更为真实的实测数据,但与前两者比较,动态飘逸校正法在减少试剂浪费、提高检测效率等方面更具有优势。

#### 4 结语

综上所述,EMIT法检测环孢素药物浓度存在动态飘逸现象,可采用本研究推拟所得的动态飘逸校正系数对检测结果进行动态校正,有助于环孢素血药浓度的准确检测,可为临床TDM工作的顺利开展提供技术支持。

#### 参考文献

[1] 杨晨,黄海. 环孢素A与他克莫司应用于肝移植受者的药物经济学评价[J]. 实用药物与临床,2012,15(12):784-786.

[2] 王庆娥. 肾移植患者环孢素A血药浓度监测及结果分析[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(9B):144-145.

[3] 贾暖,孙成春,董玉波. 骨髓移植患者术后环孢素血药浓度监测[J]. 中国医院用药评价与分析,2012,12(5):436-437.

[4] 朱愿超,梁良,赵明,等. 再生障碍性贫血患者环孢素A血药浓度监测的回顾性分析[J]. 临床药物治疗杂志,2015,13(5):20-24.

[5] 贾暖,张莉,刘洋,等. 难治性肾病综合征环孢素A血药浓度监测结果分析[J]. 临床药物治疗杂志,2015,13(3):72-74.

[6] 陈莉莹,孙华瑜,巫斌,等. 环孢素A治疗原发性干燥综

合征并难治性血小板减少症[J]. 中国临床医学,2008,15(6):902-903.

[7] 陈国宁,祁峰. 676例环孢素A血药浓度影响因素分析[J]. 黑龙江医药,2016,29(6):1080-1084.

[8] 崔彦,周金玉,孙增先,等. 酶放大免疫法与荧光偏振免疫法检测环孢素A血药浓度对比研究[J]. 中国药业,2013,22(19):17-18.

[9] 杨艳,张婉婷,姚晓东,等. 均相酶扩大免疫法与高效液相色谱法测定癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度比较研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(4):169-172.

[10] 乔小云,王羽,王璐璐,等. 均相酶扩大免疫分析法监测地高辛血药浓度的质量控制与评价[J]. 中国药师,2010,13(3):387-389.

[11] 乔小云,朱怀军,王羽. 酶放大免疫分析法监测万古霉素血药浓度的质控评估[J]. 药学与临床研究,2013,21(5):516-519.

[12] 张丽娟,陈璐. 酶增强免疫分析法测定环孢素A和他克莫司血药浓度的质量控制[J]. 中国医药导报,2014,11(36):79-82,107.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社,2015:365-368.

[14] 张君仁. 体内药物分析[M]. 北京:化学工业出版社,2002:92.

[15] 乔小云,陈冲,蒋俊毅. 用酶增强免疫分析法监测他克莫司血药浓度的质控评估[J]. 药学服务与研究,2010,10(1):40-43.

(收稿日期:2017-05-13 修回日期:2018-02-28)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅