

# 人全血中他克莫司浓度测定方法的建立及临床应用<sup>Δ</sup>

刘思敏<sup>1,2\*</sup>, 储雅旻<sup>1,2</sup>, 胡雅慧<sup>1</sup>, 龙广凤<sup>3</sup>, 陈峰<sup>1</sup>, 章媛媛<sup>1#</sup> (1. 南京医科大学附属儿童医院药学部, 南京 210008; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 南京 210009; 3. 南京医科大学附属儿童医院检验科, 南京 210008)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)09-1180-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.09.12



**摘要** **目的** 建立测定人全血中他克莫司(TAC)浓度的方法,并将其应用于临床。**方法** 采用甲醇沉淀蛋白的方法处理全血样品。采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法进行测定,以子囊霉素为内标,使用Kinetex F5 100Å色谱柱,以含0.2 mmol/L甲酸的0.1 mmol/L醋酸铵溶液和甲醇为流动相进行梯度洗脱,流速为0.4 mL/min,进样体积为5 μL;采用电喷雾离子源在正离子模式下进行多反应监测(TAC  $m/z$  821.6→768.6,子囊霉素  $m/z$  809.4→756.1)。以2025年9月1—30日于南京医科大学附属儿童医院接受TAC治疗的83名患儿的86例全血样本为研究对象,采用上述方法测定全血中TAC浓度,并通过Spearman相关性分析、Bland-Altman分析、Passing-Bablok回归分析评估上述方法与传统酶放大免疫分析法(EMIT)法的相关性和一致性。**结果** TAC的线性范围为0.5~100 ng/mL,准确度、精密度、提取回收率、基质效应、稳定性试验的考察结果均符合相关要求。临床应用结果显示,LC-MS/MS法和EMIT法测定的患儿全血中TAC浓度的中位值分别为4.4、4.0 ng/mL,且两种方法具有强相关性(相关系数为0.848 1)与良好的一致性(平均相对偏差为6.5%)。**结论** 本研究成功建立了测定人全血中TAC浓度的LC-MS/MS法,且该法与EMIT法具有强相关性和良好的一致性,可用于临床治疗药物监测。

**关键词** 他克莫司;液相色谱-串联质谱法;酶放大免疫分析法;全血;治疗药物监测

## Establishment and clinical application of a method for the determination of tacrolimus concentration in human whole blood

LIU Simin<sup>1,2</sup>, CHU Yamin<sup>1,2</sup>, HU Yahui<sup>1</sup>, LONG Guangfeng<sup>3</sup>, CHEN Feng<sup>1</sup>, ZHANG Yuanyuan<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. Dept. of Clinical Laboratory, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To develop a method for the determination of tacrolimus (TAC) concentration in human whole blood and to apply it in clinical therapeutic drug monitoring. **METHODS** Whole blood samples were processed by protein precipitation with methanol. The determination was performed using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), with ascomycin serving as the internal standard. Chromatographic separation was carried out on a Kinetex F5 100Å column with a mobile phase consisting of 0.1 mmol/L ammonium acetate containing 0.2 mmol/L formic acid and methanol. Gradient elution was performed at a flow rate of 0.4 mL/min. The injection volume was 5 μL. Detection was conducted using multiple reaction monitoring ( $m/z$  821.6→768.6 for TAC;  $m/z$  809.4→756.1 for ascomycin) with an electrospray ionization source in positive ion mode. The study focused on 86 whole blood samples collected from 83 pediatric patients who received TAC therapy at Children's Hospital of Nanjing Medical University from September 1 to 30, 2025. The aforementioned method was employed to measure the TAC concentration in the whole blood samples. The correlation and agreement between the aforementioned method and the traditional enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) were evaluated through Spearman correlation analysis, Bland-Altman analysis, and Passing-Bablok regression analysis. **RESULTS** The linear range of TAC was 0.5-100 ng/mL; the evaluation results

for accuracy, precision, extraction recovery, matrix effect, and stability tests all met the relevant requirements. Clinical application results showed that the median concentration of TAC in pediatric whole blood measured by LC-MS/MS and EMIT methods were 4.4 and 4.0 ng/mL, respectively. Moreover, the two methods exhibited a strong correlation

Δ 基金项目 国家自然科学基金青年基金项目(No.82100778);江苏特聘医学专家项目(No.苏卫人[2019]43号)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: liusimin0330@163.com

# 通信作者 药师,硕士。研究方向:儿科精准用药。E-mail: zyyinjery0526@163.com

(correlation coefficient of 0.848 1) and good agreement (average relative deviation of 6.5%). **CONCLUSIONS** A reliable LC-MS/MS method for the determination of TAC concentration in human whole blood is successfully established. This method demonstrates strong correlation and good agreement with the EMIT method, making it suitable for clinical therapeutic drug monitoring.

**KEYWORDS** tacrolimus; LC-MS/MS method; EMIT method; whole blood; therapeutic drug monitoring

他克莫司(tacrolimus, TAC)是一种大环内酯类钙调磷酸酶免疫抑制剂,可通过与FK506结合蛋白结合,抑制钙调磷酸酶活性和T细胞活化,进而发挥免疫抑制作用<sup>[1]</sup>。该药物广泛用于预防移植后器官排斥反应,近年来也逐步用于难治性肾病综合征、特应性皮炎等疾病的治疗。然而,TAC具有治疗窗狭窄、个体变异性显著、潜在药物相互作用等特点,这些因素使其临床应用面临挑战。2021年《改善全球肾病预后组织指南》建议对TAC进行治疗药物监测<sup>[2]</sup>,相关研究也建议根据血药浓度调整患者个体化给药方案<sup>[3]</sup>。因此,建立准确、稳定、可靠的TAC血药浓度分析方法对指导用药具有重要意义。

目前,TAC的治疗药物监测主要依赖免疫分析方法,如酶放大免疫分析(enzyme multiplied immunoassay technique, EMIT)法<sup>[4-5]</sup>、化学发光微粒子免疫分析法<sup>[6]</sup>及抗体偶联磁性免疫分析法等<sup>[7]</sup>。然而,免疫分析法因无法区分TAC母体药物与其代谢物,存在特异性不足、易受交叉反应干扰的局限性,可能导致测定结果出现偏差<sup>[7]</sup>。近年来,液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法因其高特异性、高灵敏度和高通量等优势,已成为临床生物分析的核心技术<sup>[8-9]</sup>。然而,现有用于测定人全血中TAC浓度的LC-MS/MS技术,在样本前处理上多依赖固相萃取或液液萃取,步骤繁琐、耗时较长<sup>[10-11]</sup>,限制了其在常规临床治疗药物监测中的广泛应用。基于此,本研究拟建立一种简单、快速、稳定的用于检测人全血中TAC浓度的方法,并将该方法应用于临床,同时与传统EMIT法进行比较,以期对TAC的治疗药物监测提供新的参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

Jasper™型高效液相色谱和TripleQuad™ 4500MD型质谱均购自美国AB SCIEX公司;Milli-Q Gradient型超纯水系统购自美国Millipore公司;Fresc021型低温离心机购自美国Thermo Fisher Scientific公司;MS205DU型百万分之一分析天平购自瑞士Mettler Toledo公司;AYAN-30L型氮气发生器购自杭州安研仪器制造股份有限公司;Viva-E型全自动药物浓度分析仪购自德国Siemens公司。

### 1.2 主要药品与试剂

TAC标准品(批号1-HBS-107-1,纯度98%)购自加拿大Toronto Research Chemicals公司;子囊霉素标准品

(批号19M-ARA-25-0,纯度99.7%)购自天津一方科技有限公司;色谱级甲醇购自德国Merck公司;色谱级二甲基亚砜购自上海麦克林生化科技股份有限公司;ASC级甲酸购自美国Tedia公司;ASC级醋酸铵购自美国Sigma公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的配制

#### 2.1.1 储备液和工作溶液

精密称取TAC标准品适量,以甲醇为溶剂,配制质量浓度为1 mg/mL的TAC储备液。量取适量TAC储备液,使用50%甲醇溶液稀释成质量浓度分别为10、40、100、400、800、1 200、2 000 ng/mL的标准曲线工作溶液和质量浓度分别为10、30、600、1 600 ng/mL的质控(QC)工作溶液,均保存于-80 °C冰箱。

精密称取子囊霉素标准品适量,以甲醇-二甲基亚砜(体积比为2:1)溶液为溶剂,配制质量浓度为1.25 mg/mL的子囊霉素储备液。取适量子囊霉素储备液,以甲醇稀释成质量浓度为50 ng/mL的内标工作溶液,保存于-20 °C冰箱。

#### 2.1.2 标准曲线样品和QC样品

量取“2.1.1”项下系列标准曲线工作溶液和QC工作溶液各10 μL,分别加入190 μL空白全血(由南京医科大学附属儿童医院提供),配制质量浓度分别为0.5、2、5、20、40、60、100 ng/mL的标准曲线样品和质量浓度分别为0.5(定量下限)、1.5(低质量浓度)、30(中质量浓度)、80(高质量浓度)ng/mL的QC样品。

### 2.2 全血样品处理

量取50 μL全血样品至1.5 mL离心管中,加入200 μL含有内标的甲醇溶液,涡旋混合5 min,再于4 °C条件下以12 000 r/min离心5 min;移取上清液50 μL,加入100 μL 50%甲醇溶液,涡旋混合5 min,取适量上清液进行LC-MS/MS定量分析。

### 2.3 色谱与质谱条件

#### 2.3.1 质谱条件

采用电喷雾离子源,在正离子模式下进行多反应监测,碰撞气压力为7 units;气帘气压力为30 psi(1 psi=6.895 kPa),喷雾气压力为60 psi,辅助加热气压力为55 psi,离子喷雾电压为5 500 V,离子源温度为500 °C。TAC和子囊霉素的离子对分别为 $m/z$  821.6→768.6和 $m/z$  809.4→756.1。

### 2.3.2 色谱条件

采用Kinetex F5 100Å(50 mm×2.1 mm, 5 μm)色谱柱,以含0.2 mmol/L甲酸的0.1 mmol/L醋酸铵溶液(A相)和甲醇(B相)为流动相进行梯度洗脱(0~0.40 min, 50%B; 0.40~0.41 min, 50%B→90%B; 0.41~0.85 min, 90%B→100%B; 0.85~1.80 min, 100%B; 1.80~2.20 min, 100%B→50%B; 2.20~3.00 min, 50%B),流速为0.4 mL/min,进样体积为5 μL。

### 2.4 方法学验证

参考2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”及美国FDA发布的“生物分析方法验证指南”进行方法学验证<sup>[12-13]</sup>。

#### 2.4.1 专属性与残留考察

取6份不同来源的空白全血样品适量,混匀后取50 μL,按“2.2”项下方法处理,制备只含内标不含待测物的零浓度样品。取“2.1.1”项下定量上限浓度(2 000 ng/mL)的标准曲线工作溶液适量,除不加内标外,按“2.2”项下方法处理,制备不含内标的定量上限样品。取6份不同来源的空白全血样品各50 μL,除不加内标外,按“2.2”项下方法处理,制成双空白样品(不含待测物与内标)。取上述只含内标不含待测物的零浓度样品和不含内标的定量上限样品各适量,按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,考察待测物与内标之间的干扰。在定量上限样品后进样双空白样品,以评估系统残留。结果(图1)显示,全血中内源性物质对待测物与内标均无显著干扰,待测物与内标间也无显著干扰,表明该方法专属性良好。另外,双空白样品中未出现明显待测物色谱峰,表明系统残留符合验证标准。

#### 2.4.2 线性关系与定量下限考察

取“2.1.2”项下标准曲线样品及QC样品各适量,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,测定待测物的峰面积。以待测物质量浓度为横坐标( $x$ , ng/mL),待测物与内标的峰面积比值为纵坐标( $y$ )进行线性回归。结果显示,TAC的线性方程为 $y=$

$0.003\ 93x+0.000\ 115$ ( $r=0.998\ 0$ ),其在0.5~100 ng/mL浓度范围内具有良好线性。

#### 2.4.3 准确度和精密度

取“2.1.2”项下定量下限和低、中、高质量浓度的QC样品各适量,每个质量浓度平行6份,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,以评估准确度和精密度(同批样品重复测定6次考察日内准确度和精密度,连续测定3 d考察日间准确度和精密度)。结果显示,TAC在4个质量浓度下的日内准确度为95.60%~106.00%( $n=6$ ),日间准确度为96.60%~106.00%( $n=3$ );日内精密度的RSD<8.10%( $n=5$ ),日间精密度的RSD<18.90%( $n=3$ )。

#### 2.4.4 提取回收率和基质效应

取“2.1.2”项下低、中、高质量浓度的QC样品各适量,每个质量浓度平行6份,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析。以QC样品(A)与空白全血提取后加QC工作溶液(B)的峰面积比值计算提取回收率(提取回收率= $A/B\times 100\%$ ),同法计算内标的提取回收率。以空白全血提取后加QC工作溶液(B)与相同浓度纯溶液样品(C)的峰面积比值表示基质效应(基质效应= $B/C\times 100\%$ )。结果显示,待测物3个质量浓度QC样品的提取回收率为73.40%~78.70%(RSD均小于8.30%, $n=6$ ),内标归一化的基质因子的RSD均小于15.00%,未出现明显的基质效应。

#### 2.4.5 稳定性考察

取适量“2.1.2”项下低、高质量浓度的QC样品,每个质量浓度平行6份,分别于室温下放置24 h、4℃条件下放置24 h、-80℃条件下冷冻60 d、-80℃条件下反复冻融3次(每次冷冻超8 h),然后按“2.2”项下方法处理,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,以考察样品的稳定性。结果显示,所有样品在各储存条件下的测定值与理论值的相对偏差均在±15%范围内,表明样品稳定性良好。

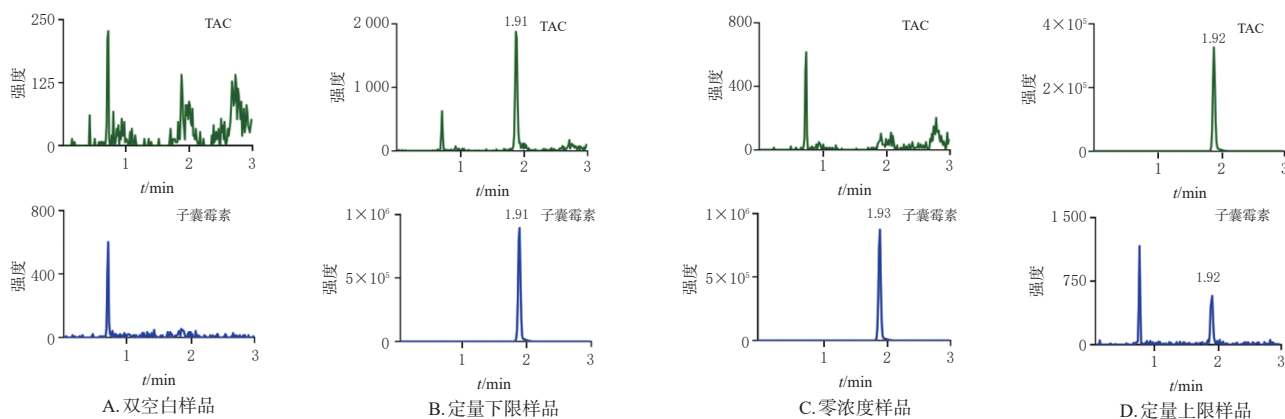


图1 典型MRM色谱图

## 2.5 临床应用

### 2.5.1 研究对象

本研究纳入2025年9月1—30日于南京医科大学附属儿童医院接受TAC治疗的83名患儿(临床诊断为肾病综合征、过敏性紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、系统性红斑狼疮,或接受肾移植、肝移植、心脏移植)的86例全血样本。该研究方案经南京医科大学附属儿童医院伦理委员会批准(批准号202411030-1)。因本研究不涉及临床和个人数据的报道,因此被豁免了受试者或监护人的知情同意。

### 2.5.2 TAC血药浓度检测及结果分析

本研究采用EMIT法(通过西门子公司Viva-E全自动生化分析仪及其配套试剂盒进行常规测定)和LC-MS/MS法测定86例全血样本中的TAC浓度。另外,根据疾病类型与实体器官移植术后状态将全血样本分为4种不同类型,即肾小球疾病( $n=47$ )、移植( $n=19$ )、自身免疫性疾病( $n=12$ )和其他( $n=8$ )。将所有全血样本按“2.2”项下方法处理,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,记录峰面积,再根据标准曲线计算TAC血药浓度。结果(图2)显示,LC-MS/MS法和EMIT法测定的患儿全血中TAC浓度的中位值分别为4.4、4.0 ng/mL;其中肾小球疾病患儿全血中TAC浓度的中位值分别为4.1、4.3 ng/mL,移植患儿全血中TAC浓度的中位值分别为4.6、4.4 ng/mL,自身免疫性疾病患儿全血中TAC浓度的中位值分别为3.2、2.7 ng/mL。

本研究进一步通过Spearman相关性分析、Bland-Altman分析、Passing-Bablok回归分析,评估两种方法测定的全血中TAC浓度的相关性和一致性。结果显示,两种方法具有强相关性(相关系数为0.848 1)与良好的一致性(平均相对偏差为6.5%),且不存在显著的系统比例误差或恒定偏差。结果见图3。

## 3 讨论

LC-MS/MS法具有高特异性和高灵敏度,正逐渐成为临床治疗药物监测的金标准<sup>[7,9]</sup>。目前,已有多种基于LC-MS/MS法测定全血中TAC浓度的报道,但其前处理通常涉及固相萃取、液液萃取或硫酸锌多步沉淀等操作<sup>[10,14]</sup>,步骤繁琐,限制了临床常规应用的便利性。为

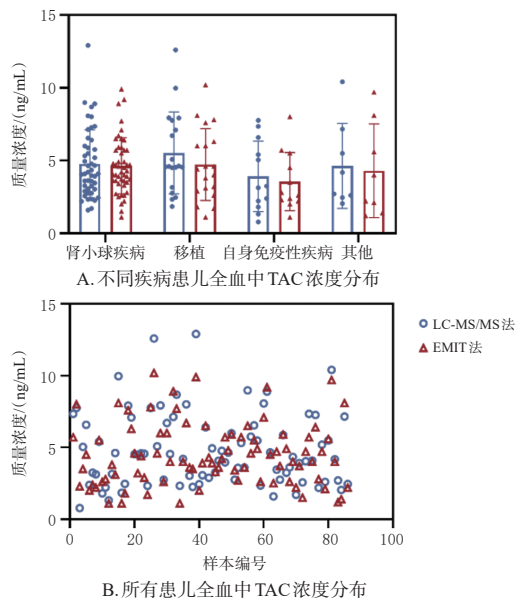


图2 两种方法测定的全血中TAC浓度的分布

此,本研究采用甲醇一步沉淀法进行样品前处理。该方法基于本课题组前期研究<sup>[15]</sup>,通过加入沉淀剂(甲醇/乙腈),可有效裂解新鲜全血中的红细胞;对于冷冻保存的全血,即使仅与基质溶液混合,红细胞亦可完全裂解。因此,本方法将蛋白沉淀与红细胞裂解步骤聚合二为一,显著简化了前处理流程,提高了分析效率。

在LC-MS/MS分析中,选用合适的内标对于补偿前处理损失、校正离子化效率波动及抵消基质效应至关重要<sup>[13,16]</sup>。子囊霉素因其在理化性质上与TAC高度相似,被广泛用作同位素内标的有效替代品<sup>[17]</sup>。除此之外,本研究进一步对内标的浓度进行了优化,当内标浓度提高至50 ng/mL时,所建立方法的标准曲线线性关系良好,精密度试验等考察结果均满足方法学考察要求。因此,本研究最终选择50 ng/mL的子囊霉素作为内标。

为进一步优化TAC的色谱分离与质谱响应,本研究以甲醇为有机相,系统考察了不同浓度甲酸(0.04、0.1、0.2、0.5、1 mmol/L)和醋酸铵(0.05、0.1、0.5、1、2 mmol/L)对TAC信号响应及峰形的影响。结果显示,甲酸可调节流动相pH至酸性,有助于TAC质子化,不仅改善了其在反相色谱柱上的保留行为和峰形,也提升了电喷雾离子化效率。另一方面,醋酸铵的引入则提供了铵离子

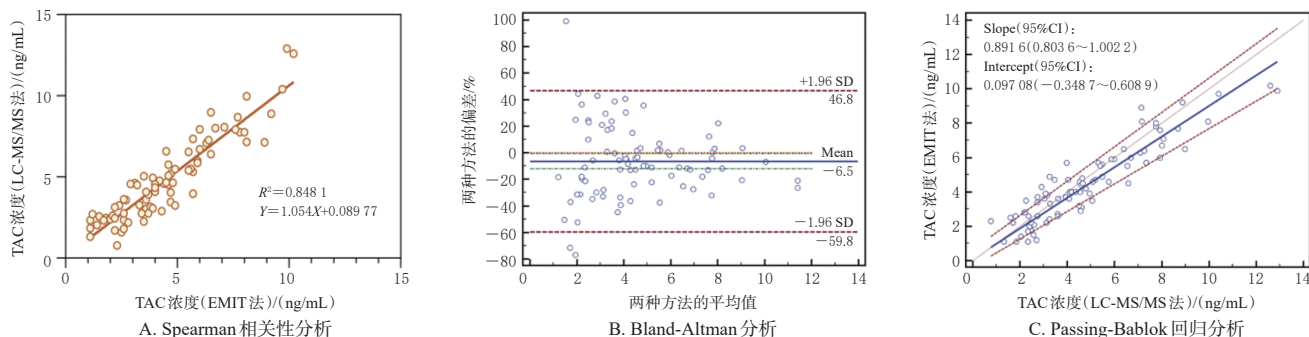


图3 两种方法测定全血中TAC浓度的相关性及其一致性分析

(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>),使其在正离子模式下易于形成稳定的[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>加合离子,有助于提升检测灵敏度与抗基质干扰能力。该低浓度添加剂组合(0.2 mmol/L 甲酸和0.1 mmol/L 醋酸铵溶液)在保证分析性能的同时,也减少了对质谱系统的污染,增强了方法的长期稳定性。

在临床应用方面,本研究采用 LC-MS/MS 法与 EMIT 法测定了 86 例全血样本中的 TAC 浓度。结果显示,LC-MS/MS 法的测定结果存在轻微的正偏倚(6.5%),该差异可能与不同仪器、试剂及检测原理有关<sup>[4,8-9,18]</sup>。尽管如此,此偏倚处于临床可接受的范围内,且两种方法相关性良好、一致性较高。以上结果进一步证实了本研究所建立的 LC-MS/MS 法的可靠性,并为临床常规 TAC 治疗药物监测从 EMIT 法向 LC-MS/MS 法转换提供了依据。

综上所述,本研究成功建立了一种快速、灵敏、操作简便的 LC-MS/MS 法,可用于测定人全血中 TAC 浓度。除此之外,通过与 EMIT 法进行比较,进一步证明了 LC-MS/MS 法的可靠性,表明将全血中 TAC 浓度测定方法从 EMIT 法转换为 LC-MS/MS 法具有可行性。

#### 参考文献

[1] THOMSON A W, BONHAM C A, ZEEVI A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms[J]. *Ther Drug Monit*, 1995, 17(6):584-591.

[2] Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S):S1-S276.

[3] BRUNET M, VAN GELDER T, ÅSBERG A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3):261-307.

[4] LEGATT D F, SHALAPAY C E, CHENG S B. The EMIT 2000 tacrolimus assay: an application protocol for the Beckman Synchron LX20 PRO analyzer[J]. *Clin Biochem*, 2004, 37(11):1022-1030.

[5] DUBBELBOER I R, POHANKA A, SAID R, et al. Quantification of tacrolimus and three demethylated metabolites in human whole blood using LC-ESI-MS/MS[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(2):134-142.

[6] HIEU T B, DUNG N M, TOAN P Q, et al. Determination of tacrolimus in human whole blood in kidney transplant recipients using a rapid and specific LC-MS/MS method[J]. *Clinical Laboratory Analysis*, 2023, 37(15/16):e24958.

[7] TSZYRSZNIC W, BOROWIEC A, PAWLOWSKA E, et al. Two rapid ultra performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (UPLC/MS/MS) methods with common sample pretreatment for therapeutic drug

monitoring of immunosuppressants compared to immunoassay[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 928:9-15.

- [8] BOER K, DEUFEL T, SCHMIDT D, et al. Application of the EMIT 2000 tacrolimus assay on the Abbott Architect c8000 high volume clinical chemistry analyzer[J]. *Clin Biochem*, 2006, 39(10):1041-1043.
- [9] MOSCATO D, NONNATO A, ADAMO R, et al. Therapeutic monitoring of tacrolimus: aberrant results by an immunoassay with automated pretreatment[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(1/2):77-80.
- [10] TRIVEDI V, SHAH P A, SHRIVASTAV P S, et al. Optimization of chromatography to overcome matrix effect for reliable estimation of four small molecular drugs from biological fluids using LC-MS/MS[J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(3):e4777.
- [11] GONG Z S, WU Z H, XU S X, et al. A high-throughput LC-MS/MS method for the quantification of four immunosuppressants drugs in whole blood[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 498:21-26.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020:466-472.
- [13] U.S. Food and Drug Administration. Bioanalytical method validation: guidance for industry[EB/OL]. [2025-07-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry>.
- [14] BUCHWALD A, WINKLER K, EPTING T. Validation of an LC-MS/MS method to determine five immunosuppressants with deuterated internal standards including MPA[J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2012, 12:2.
- [15] ZHAO Y T, DAI H R, LI Y, et al. Comparison of LC-MS/MS and EMIT methods for the precise determination of blood sirolimus in children with vascular anomalies[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:925018.
- [16] GODFREY A R, JONES L, DAVIES M, et al. Miltefosine: a novel internal standard approach to lysophospholipid quantitation using LC-MS/MS[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(11):2791-2800.
- [17] BODNAR-BRONIARCZYK M, PAWIŃSKI T, KUNICKI P K. Isotope-labeled versus analog internal standard in LC-MS/MS method for tacrolimus determination in human whole blood samples: a compensation of matrix effects[J]. *J Chromatogr B*, 2019, 1104:220-227.
- [18] BAZIN C, GUINEDOR A, BARAU C, et al. Evaluation of the architect tacrolimus assay in kidney, liver, and heart transplant recipients[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(4):997-1002.

(收稿日期:2025-12-29 修回日期:2026-03-31)

(编辑:唐晓莲)