

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.12.042

临床特殊治疗药物霉酚酸、他克莫司及万古霉素 浓度监测的研究现状与进展

胡祎明 综述,袁恒杰[△]审校

天津医科大学总医院药物毒物分析中心,天津 300052

关键词:药物浓度监测; 霉酚酸; 他克莫司; 万古霉素; 钙调神经磷酸酶抑制剂

中图分类号:R453

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)12-1767-05

治疗药物监测(TDM)是 20 世纪 70 年代在临床药物治疗学领域内崛起的一门边缘学科,旨在通过测量患者血中药物浓度,使临床医生确认患者是否接受了足够量的药物治疗,并依据患者个体的情况调节用药剂量,实现给药个体化,以达到预期的治疗效果;同时避免或减小因血液中药物浓度过大而导致的毒性作用。目前临床患者血液中药物浓度监测的方法主要包括色谱分析和免疫分析,其中色谱分析包括高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS),免疫分析包括酶增强免疫测定技术(EMIT),化学发光微粒子免疫分析(CMIA)等。HPLC 及 LC-MS/MS 法检测药物种类广泛,但仪器成本较高,检测标本通量低,因此主要应用在科研或一些大型实验室中;EMIT、CMIA 为医学检验常用的药物浓度的检测方法,有商品化试剂盒应用于临床检验,可在生物化学或免疫学平台上进行检测。可提供的检测试剂主要包括抗心律失常类药物(如地高辛、普鲁卡因),免疫抑制剂[如环孢霉素、他克莫司、霉酚酸(MPA)],抗肿瘤药物(如甲氨蝶呤),支气管扩张剂(如茶碱),抗癫痫类药物(如丙戊酸、卡马西平、苯妥英),抗细菌、抗真菌药物(如万古霉素、氯霉素、伏立康唑等),以及滥用药物(如可卡因、吗啡)等。

TDM 主要是通过对一些慢性疾病需要长期服用的药物(如抗癫痫类药物、抗心律失常类药物),或者对肝、肾功能毒性作用比较强的药物(如万古霉素)进行浓度监测,以达到对疾病诊疗进行动态监测和治疗药物效果评估的目的。由于一些慢性疾病往往不能获得足够的重视,加之临床上以经验用药、习惯用药为主,对药物监测的理念认识不够充分,以及患者经济负担等其他问题,导致目前 TDM 没有在临床科室及检验科获得足够的重视。其中免疫抑制剂浓度监测较为多见,移植患者术后需要长期服用免疫抑制剂类药物,这一类药物需要严格监测血药浓度并控制临床剂量,浓度过低易导致移植物抗宿主免疫排斥反应的发生,浓度过高则会产生患者免疫功能低下,容易发生反复感染。临床医生及患者自身均对器官移植后治疗效果重视程度较高,对免疫抑制剂监测有着较

高的期盼与应用。本文就目前临床上的 3 个特殊治疗药物——MPA、他克莫司及万古霉素的浓度监测最新进展综述如下。

1 MPA 血药浓度监测

霉酚酸酯(MMF),通用名称是吗啉酯-麦考酚酸吗乙酯,别名麦考酚酸,是 MPA 的前体药物。MMF 通过酯链断裂快速代谢为活性化合物 MPA^[1]。MPA 通过非竞争性可逆抑制 2 型次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDH2)来抑制嘌呤的从头合成^[1-2]。抑制活化淋巴细胞中的 IMPDH2 能减少淋巴细胞内鸟嘌呤核苷酸的合成,从而阻止淋巴细胞增殖^[3]。

MPA 通过肝脏内的酚羟基团葡萄糖苷酸化,代谢为药理学上无活性的霉酚酸葡萄糖苷酸(MPAG)。MPAG 的血浆浓度约比母体药物高出 40 倍^[4]。除初级代谢产物 MPAG 外,血液内还可分离出 MPA 的其他两种代谢产物:霉酚酸酰基葡萄糖苷酸(Ac-MPAG)和霉酚酸苯基葡萄糖苷酸(MPAG1s)。其中只有 Ac-MPAG 可在体外抑制 IMPDH2。

目前越来越多的临床研究证据显示,MPA 治疗药物监测能最大程度发挥药物疗效并将其毒性作用降至最低^[5-7],MPA 治疗药物一般与钙调神经磷酸酶抑制剂(如环孢霉素、他克莫司)同时给药,在口服给药 1~2 h 后血浆中 MPA 浓度达到峰值。由于药物的肝肠循环,在服药后的 6~12 h 再次达到峰值。由于伴发病或与其他免疫抑制剂相互作用,MPA 的药代动力学表现出很大的患者间变异性,而且在特殊患者群体中可能有所改变^[8]。环孢霉素抑制 MPAG 从肝细胞进入胆汁,使肝肠循环减慢^[9]。因此,MPA 和环孢霉素同时给药的 MPA 血浆浓度,与 MPA 和他克莫司同时给药的 MPA 血浆浓度相比可能会降低。由于患者血浆 MPA 浓度的变异性,监测 MPA 浓度可帮助改善移植后出现器官排斥的高风险患者的不良反应^[10]。

临床上对移植患者术后对抗排斥反应通常采取三联用药:(1)MMF 类药物;(2)钙调神经磷酸酶抑制剂(环孢霉素或他克莫司);(3)糖皮质激素^[11]。对于临床来看,目前检测较多的是环孢霉素和他克莫司,

[△] 通信作者,E-mail:hengjieyuan@163.com。

而 MMF 的检测量较小。MMF 类药物“骁悉”1995 年首次在国内推出,由于不良反应较少,未增加心血管疾病及代谢综合征发生风险^[12],保护肾功能^[13]等优点,临床医生通常认为 MMF 类药物不需要进行药物监测,而不良反应相对较大的环孢霉素及他克莫司,可能增加心血管疾病与代谢综合征的发生风险,以及伴随肾损害^[14-15],临床监测需求比较大。“骁悉”的推出已经过去了 20 多年,世界各地的移植专家也在不断探索,有一部分专家通过研究发现,MMF 作为抗排异药物使用,进行药物浓度监测可以使患者受益^[16]。更有一些学者支持“低毒性免疫抑制剂方案”,即通过药物监测调整 MMF 的最大耐受量,降低环孢霉素、他克莫司和糖皮质激素的使用^[17-18]。

实现 MPA 监测可为临床提供指导,理论上应采取全点监测、计算曲线下面积(AUC)的方法,但全点监测 MPA 在临床应用上很难实现,主要是由于采血周期长(需要每隔 1 h 采血 1 次,共 12 h)、医疗成本高。因此临床上常用的 MPA 监测方法为有限采样法(LSS),即通过 3~4 个采血点和计算公式,模拟出 AUC,从而指导临床用药。2011 年《罗马共识》^[29]对 MPA 血药浓度监测,推荐监测频率如下:(1)移植后第 1 周,应进行 MPA AUC 监测;(2)移植后第 1 个月,每周进行监测;(3)移植后第 2、3 个月,每月进行监测;(4)移植后第 4~12 个月,每 3 个月 1 次;(5)移植 1 年后,若所需剂量已稳定,则每次调整免疫抑制方案,对 MPA 的 AUC 进行评估。

国内的 MPA 监测处于起步阶段,目前常见的两种方法有色谱分析法(主要为 HPLC、LC-MS/MS)和免疫分析法(主要为 EMIT)。

HPLC 和 LC-MS/MS 作为药物浓度监测的实验室参考方法,主要应用在科研及大型医院。目前临床实验室较常用的 LC-MS/MS 检测 MPA 的方法是以电喷雾电离质谱技术正离子模式对血清中的 MPA 和另外两种代谢产物 MPAG 和 Ac-MPAG 进行色谱分离并定量检测,该方法在 0.5~30.0 $\mu\text{g/mL}$ MPA、4.7~300.0 $\mu\text{g/mL}$ MPAG 和 0.5~30.0 $\mu\text{g/mL}$ Ac-MPAG 中呈线性关系,检测物校准曲线的相关系数(r) ≥ 0.990 ,批内和批间的不精密度变异系数(CV)分别为 $\leq 6.9\%$ 和 $\leq 14.5\%$ 。目前没有发现其他相关代谢产物干扰^[4]。LC-MS/MS 方法的优点是适宜检测的临床药物及药物代谢产物种类广泛,仪器精密度高,检测过程受交叉反应影响较少,结果受到检测过程中的干扰较小;缺点是 LC-MS/MS 方法可能存在离子抑制导致 MPA 血药浓度结果假性降低的情况^[20];另外,LC-MS/MS 仪器造价昂贵,检测自动化程度低,操作步骤复杂,标本需要预处理,整体实验耗时较长,同时仪器本身容易出现故障。对于日趋增多的临床常规检测需求,目前 LC-MS/MS 尚不能满足临床上大批量血药浓度监测标本对检测报告时限的

需求,更适宜用于科研平台或在临床常用检测方法(如 EMIT 方法)检测出现误差后进行对比实验。

免疫分析法作为临床实验室药物浓度的常用检测方法,广泛应用在多种治疗药物监测领域,MPA 血药浓度监测的免疫分析法以 EMIT^[20](如 Roche Cobas 6000 分析仪及配套 MPA 监测试剂盒)为主。免疫分析法的优点是仪器自动化程度高,操作简便,检测方法成熟,试剂和校准品均有较多品牌的商品化试剂盒可供选择。缺点是检测 MMF 类药物存在检测结果偏高的可能性,从而导致临床计算 AUC 判断不准确等问题。BEAL 等^[19]和 DECAVELE 等^[20]的多个研究均发现了这种情况,并推测这种监测结果偏高可能与 MPA 代谢产物在检测中发生交叉免疫反应有关。

2 他克莫司血药浓度监测

他克莫司的实验室命名为 FK506,是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,其免疫抑制作用机制与环孢素相似^[21]。他克莫司在体内与 T 淋巴细胞细胞质内的 FK506 结合蛋白(FK506BP)结合,形成 FK506-FKBP 复合物,抑制钙调蛋白磷酸酶的磷酸化酶活性,抑制 Ca^{2+} 内流,使 T 细胞核因子不能去磷酸化,进而抑制 T 细胞特异性的转录因子(NF-AT)的活化剂白细胞介素类(ILs)细胞因子的合成。其也可抑制 T、B 细胞依赖的 B 细胞产生免疫球蛋白的能力,对激活淋巴细胞的各种细胞因子的转录也有抑制作用;同时可抑制白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-7(IL-7)受体的表达,并可直接抑制 B 细胞的激活,抑制移植抗宿主反应^[22]。但它抑制 T 细胞活性的能力比环孢素强 10~100 倍。目前,他克莫司在临床广泛应用于器官移植和自身免疫系统疾病^[23]的免疫抑制治疗。由于他克莫司的治疗窗窄、不良反应大、疗效个体化差异明显,而且容易受到其他联合用药的影响^[24],因此,需要监测他克莫司的血药浓度,以实现个体化用药,确保用药安全、有效。

他克莫司的不良反应与环孢素相似,可引起肾功能异常(如血肌酐升高、血尿素氮升高、尿量减少)、高血压、高血糖、白细胞增多及高钾低镁血症;其肾毒性、神经毒性和消化道不良反应较明显,表现为头痛、失眠、无力、震颤、恶心、呕吐、腹泻等。他克莫司血药浓度临床监测的患者不良反应主要表现为术后 1 年内有部分患者出现血压及血糖升高、腹泻等,但随着年限的增长不良反应逐渐减少^[25]。他克莫司的毒性作用与血药浓度密切相关,在治疗浓度 5.00~20.00 ng/mL 之外,均出现不良反应,但大部分不良反应在停药或减量后均可消失。

他克莫司通常在饭前或饭后以固定的间隔每天服用 2 次。患者服药后,他克莫司血药浓度在 2~3 h 内上升并达到峰值,然后开始缓慢下降。血药浓度通常以稳态谷浓度来衡量,样品采集应在给药后 12 h 和

(或)在下一次给药之前立即进行。精准监测他克莫司血药浓度,然后确定最佳他克莫司剂量,这样既可降低药物毒性又能在治疗期间维持充分的免疫抑制效果,从而改善患者的生命质量并确保患者和同种异体移植长期存活,使治疗达到最佳效果。

免疫分析法在临床实验室血药浓度监测中起着重要作用。近年来,免疫分析法在他克莫司的监测中越来越多见,已经取代了早期进行他克莫司血药浓度监测时更常用的质谱分析法。目前,临床实验室中常用监测他克莫司浓度的免疫分析法主要包括 EMIT^[30] (如 Siemens SYVA Viva-E 分析仪及 8R109UL Emit 2000 他克莫司检测试剂盒)、CMIA^[30] (Abbott Architect i2000sr 分析仪及配套他克莫司检测试剂盒)、电化学发光免疫分析(ECLIA) (如 Roche e601 分析仪及配套 Elecsys Tacrolimus 试剂盒)。免疫分析法进行治疗药物监测具有自动化、易操作、检测周转时间快、可作为急诊项目将结果快速回报临床的优势。此外,这种方法不需要经过专业质谱仪器检测培训的人员;所用试剂和校准品均为商品化试剂盒,较易取得。免疫分析法的主要缺点是他克莫司与其代谢产物易产生交叉反应,缺乏检测特异性。SALLUSTIO 等^[26] 的研究显示,目前临床监测他克莫司血药浓度的免疫分析法中,代谢产物的交叉反应仍然占很大比例(高达 30%),这可能导致对真实的他克莫司血药浓度产生不可预测的高估。

相比之下,LC-MS/MS 仪器可能不如免疫分析平台耐用,并且需要能够熟练操作质谱仪器的工作人员,但 LC-MS/MS 仪器能够在一次运行中测量多种血药浓度,具有较明显的可重复性和准确度优势^[26]。并且可以避免他克莫司与代谢产物交叉反应影响结果的情况^[31]。2007 年欧洲他克莫司优化共识会议中,建议实验室使用定量检出限 $<1.0\text{ ng/mL}$ 的他克莫司监测方法来支持临床低剂量他克莫司治疗监测^[32]。现在使用的免疫学方法和 LC-MS/MS 方法均能满足此条件^[33]。

3 万古霉素血药浓度监测

万古霉素作为特殊耐药菌——革兰阳性菌和多重耐药菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)抗菌药物的最后一道防线,应用在难治性革兰阳性菌感染患者及重症感染患者,随着超级耐药菌的出现,抗菌药物的合理应用越来越被重视,因此做为重症感染的最后一道防线,万古霉素的药物浓度监测也逐渐被临床重视,2015 年中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会发布了《万古霉素治疗药物监测指南》,指南中规定了如下情况需要进行万古霉素监测^[27]。(1)强推荐:①使用万古霉素的重症监护患者、肥胖患者、烧伤患者、合并使用其他影响肾功能药物的患者和肾功能不全的患者。②稳态谷浓度为万古霉素治疗药物监测指标。③一般成人患者,推荐 $10\sim15\text{ mg/L}$ 为万

古霉素稳态谷浓度。④对于肾功能不全的成人患者,推荐给药前 $>72\text{ h}$ 首次监测血药浓度,并根据肾功能调整监测血药浓度的时机。(2)弱推荐:①使用万古霉素的老年患者和合并肝脏疾病患者。②对重症儿童患者,建议 $10\sim20\text{ mg/L}$ 为万古霉素稳态谷浓度。③对于肾功能正常的患者,推荐开始给药 $>48\text{ h}$ 首次监测血药浓度。④建议基于药物代谢动力学原理和方法对患者进行个体化给药。⑤对于重症成人患者,建议首次采取负荷剂量给药。万古霉素血药浓度监测非常重要,因其有效性取决于在治疗过程中维持最低浓度的血药浓度水平。此外,由于浓度过高的万古霉素会导致严重的不良反应,特别是听力(耳毒性)和肾脏损害(肾毒性),因此必须避免使用高浓度万古霉素。为了使血液中始终保持最低有效浓度的万古霉素,通常会定时监测血药浓度以反映稳态谷浓度,有时也会监测峰浓度来评估药物剂量是否合适及估算药物代谢清除率。应在患者下一次万古霉素给药之前采集血样监测万古霉素稳态谷浓度,在万古霉素静脉内给药完成后 $1\sim2\text{ h}$ 采样监测万古霉素峰浓度。

万古霉素的常规检测方法同样分为免疫分析和色谱分析,免疫分析以 CMIA (如 Abbott Architect i2000sr 分析仪及配套万古霉素检测试剂盒)和 EMIT (如 Beckman Coulter AU600 分析仪及配套 Emit 2000 Vancomycin Assay 万古霉素检测试剂盒)为主;早期实验室多用雅培仪器 AxSYM 及配套万古霉素检测试剂盒 The AxSYM Vancomycin II assay,所用的免疫学方法是荧光偏振免疫分析法(FPIA)。免疫分析法自动化程度高,检测速度快,易于操作,但自身限制仍在于不能避免万古霉素与代谢产物发生交叉反应,易使检测结果偏高^[28]。

色谱分析则多用 LC-MS/MS 方法,PARKER 等^[36]于 2017 年研究中提出的 LC-MS/MS 方法检测万古霉素血药浓度线性范围为 $1\sim100\text{ }\mu\text{g/mL}$,批间准确度和精密度在 15%以内,且目前没有观察到基质效应带来的干扰,条件比较理想。OYAERT 等^[28]的研究中将 4 种不同的全自动生化免疫分析仪(Abbott Architect i2000SR, Roche Cobas 8000 c702, Siemens Dimension Vista 1500 assay, Ortho Vitros 5000)分别检测出的万古霉素血药浓度结果与 LC-MS/MS 法检测出的万古霉素血药浓度结果进行比对,结果显示,LC-MS/MS 与 4 种免疫分析方法得出的结果一致性差异较小;与 LC-MS/MS 结果差异最大的是 Roche Cobas 8000 测得的结果,其结果偏高 $12.0\%\sim19.0\%$ ^[28]。上述研究说明了需注意万古霉素监测结果在不同实验室之间的可比性与可移植性。

4 小 结

TDM 是临床诊疗中具有良好发展前景的亚学科。由于检测通量低、临床患者标本特殊性 & 不同规

模医院承接 TDM 的科室设立不同等因素,其发展水平参差不齐,仍需要向临床医生、实验室及患者多方面普及治疗药物监测的重要意义,让 TDM 工作更受重视。由于不同实验室之间治疗药物监测项目检测方法也不尽相同,因此在为临床解读监测结果时 also 需要注意室间质量评价中血药浓度监测结果可比较性的问题,从具体检测选用的方法出发,为临床解读治疗药物监测的结果,最大程度避免因检测方法不同使得临床医生对患者血药浓度结果产生错误判断。

从检测方法上来看,目前免疫分析法进行多种治疗药物监测所共有的缺点是检测缺乏特异性,无法解决药物和代谢产物产生交叉反应的问题,使得结果偏高。由于许多药物中间代谢产物是药物成分的同分异构体^[34],这个缺点在免疫分析方法的原理上是无法避免的,而 LC-MS/MS 方法恰好可以弥补这个缺点。LC-MS/MS 方法进行治疗药物监测共性的优点是检测特异性强,不受代谢产物干扰,准确度和可重复性都很高;短板则是仪器操作较为复杂,标本需要预处理,流程耗时较长。随着技术的不断进步,目前已有质谱免疫分析(MSIA)仪器问世,MSIA 方法结合了 LC-MS/MS 和免疫学 2 种检测方法的优点^[35],在保留质谱方法的高精密度、高准确度和可重复性外,简化了设备操作流程和标本预处理,缩短了检测时间,排除了代谢产物发生交叉反应的干扰,目前正在向临床推广,MSIA 可能会成为治疗药物监测适用方法与仪器进一步发展的方向。相信随着国内临床诊疗技术的提高和医疗行业及体外诊断行业的发展,会有更成熟的方法和自动化程度更高的设备应用在治疗药物监测,更好地服务于临床与患者。

参考文献

- [1] ALLISON A C, EUGUI E M. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action [J]. Immunopharmacology, 2000, 47(2/3): 85-118.
- [2] MCCUNE J S, STORER B, THOMAS S, et al. Inosine monophosphate dehydrogenase pharmacogenetics in hematopoietic cell transplantation patients [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(9): 1802-1807.
- [3] FUJIYAMA N, MIURA M, KATO S, et al. Involvement of carboxylesterase 1 and 2 in the hydrolysis of mycophenolate mofetil [J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(12): 2210-2217.
- [4] MERRIGAN S D, KISH-TRIER E, SEEGMILLER J C, et al. LC-MS/MS method for quantitation of mycophenolic acid, mycophenolic acid acyl-glucuronide, and 7-O-mycophenolic acid glucuronide in serum [J]. Clinical Mass Spectrometry, 2017, 3: 41-48.
- [5] FILLER G, ALVAREZ-ELÍAS A C, MCINTYRE C, et al. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy [J]. Pediatric Nephrology, 2017, 32(1): 21-29.
- [6] BITTERSÖHL H, HERBINGER J, WEN M, et al. Simultaneous determination of protein-unbound cyclosporine a and mycophenolic acid in kidney transplant patients using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Ther Drug Monit, 2017, 39(3): 211-219.
- [7] HACKL A, BECKER J U, KÖRNER L M, et al. Mycophenolate mofetil following glucocorticoid treatment in Henoch-Schönlein purpura nephritis: the role of early initiation and therapeutic drug monitoring [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(4): 619-629.
- [8] ZHANG D, RENBARGER J L, CHOW D S. Pharmacokinetic variability of mycophenolic acid in pediatric and adult patients with hematopoietic stem cell transplantation [J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(11): 1378-1386.
- [9] YAU W P, VATHSALA A, LOU H X, et al. Mechanism-based enterohepatic circulation model of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite: assessment of impact of cyclosporine dose in Asian renal transplant patients [J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(6): 684-699.
- [10] BORROWS R, CHUSNEY G, LOUCAIDOU M, et al. Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity [J]. Am J Transplant, 2006, 6(1): 121-128.
- [11] SALIBA F, ROSTAING L, GUGENHEIM J, et al. Corticosteroid-sparing and optimization of mycophenolic acid exposure in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and tacrolimus: a randomized, multicenter study [J]. Transplantation, 2016, 100(8): 1705-1713.
- [12] D'AVOLA D, CUERVAS-MONS V, MARTÍ J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: the protective role of mycophenolate mofetil [J]. Liver Transpl, 2017, 23(4): 498-509.
- [13] LEVITSKY J, O'LEARY J G, ASRANI S, et al. Protecting the kidney in liver transplant recipients: practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice [J]. Am J Trans, 2016, 16(9): 2532-2544.
- [14] PALEPU S, PRASAD G V. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: current status and future directions [J]. World J Diabetes, 2015, 6(3): 445-455.
- [15] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, GERMANI G, PASTERGIOU V, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome [J]. J Hepatol, 2013, 58(2): 262-270.
- [16] VAN G T, LE M Y, SHAW L M, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation [J]. Ther Drug Monit, 2006, 28(2): 145-154.
- [17] SHARIF A, SHABIR S, CHAND S, et al. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(11): 2107-2118.
- [18] AUGUSTINE J J, HRICIK D E. Steroid sparing in kid-

- ney transplantation; changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(5):1080-1089.
- [19] BEAL J L, JONES C E, TAYLOR P J, et al. Evaluation of an immunoassay (EMIT) for mycophenolic acid in plasma from renal transplant recipients compared with a high-performance liquid chromatography assay[J]. Ther Drug Monit, 1998, 20(6):685-690.
- [20] DECAVELE A, FAVOREEL N, VANDER H F, et al. Performance of the roche total mycophenolic acid[®] assay on the cobas integra 400[®], cobas 6000[®] and comparison to LC-MS/MS in liver transplant patients[J]. Clin Chem Lab Med, 49(7):1159-1165.
- [21] ANTONIOS J P, FARAH G J, CLEARY D R, et al. Immunosuppressive mechanisms for stem cell transplant survival in spinal cord injury[J]. Neurosurg Focus, 2019, 46(3):E9.
- [22] GANETSKY A, SHAH A, MIANO T A, et al. Higher tacrolimus concentrations early after transplant reduce the risk of acute GvHD in reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(4):568-572.
- [23] EFE C, HAGSTRÖM H, YTTING H, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil and tacrolimus as second-line therapy for patients with autoimmune hepatitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(12):1950-1956.
- [24] DAVIS S, GRALLA J, KLEM P, et al. Lower tacrolimus exposure and time in therapeutic range increase the risk of de novo donor-specific antibodies in the first year of kidney transplantation [J]. Am J Transplant, 2018, 18(4):907-915.
- [25] TAO X, WANG W, JING F, et al. Long-term efficacy and side effects of low-dose tacrolimus for the treatment of Myasthenia Gravis[J]. Neurol Sci, 2017, 38(2):325-330.
- [26] SALLUSTIO B C, NOLL B D, MORRIS R G. Comparison of blood sirolimus, tacrolimus and everolimus concentrations measured by LC-MS/MS, HPLC-UV and immunoassay methods[J]. Clin Biochem, 2011, 44(2/3):231-236.
- [27] YE Z K, CHEN Y L, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11):3020-3025.
- [28] OYAERT M, PEERSMAN N, KIEFFER D, et al. Novel LC-MS/MS method for plasma vancomycin: comparison with immunoassays and clinical impact[J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 441(441):63-70.
- [29] LE Y M, BORROWS R, PESCOVITZ M D, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting [J]. Transplant Rev (Orlando), 2011, 25(2):58-64.
- [30] 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.
- [31] SAIMAN A, METUSHI I G, MASON D S, et al. Evaluation of the waters MassTrak LC-MS/MS assay for tacrolimus and a comparison to the abbott architect immunoassay[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3):300-304.
- [32] WALLEMACQ P, ARMSTRONG VW, BRUNET M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference [J]. Ther Drug Monit, 2009, 31(2):139-152.
- [33] LEE Y W. Comparison between ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry and a chemiluminescence immunoassay in the determination of cyclosporin A and tacrolimus levels in whole blood[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(6):1535-1539.
- [34] CHEN Y L, HIRABAYASHI H, AKHTAR S, et al. Simultaneous determination of three isomeric metabolites of tacrolimus (FK506) in human whole blood and plasma using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2006, 830(2):330-341.
- [35] TRENCHESKA O, NELSON RW, NEDELKOV D. Mass spectrometric immunoassays in characterization of clinically significant proteoforms[J]. Proteomes, 2016, 4(1):13-33.
- [36] PARKER S L, GUERRA V C, ORDÓÑEZ M L, et al. An LC-MS/MS method to determine vancomycin in plasma (total and unbound), urine and renal replacement therapy effluent[J]. Bioanalysis, 2017, 9(12):911-924.

(收稿日期:2019-11-26 修回日期:2020-03-11)