

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.008

LEITD 与 HPLC 测定非典型抗精神病类药物血药浓度的比较研究*

张琦¹, 沈薇², 史东风¹, 王奕庆¹, 钱小年¹, 杨思杰¹

1. 上海市民政第三精神卫生中心检验科, 上海 200435; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200435

摘要:目的 将采用胶乳增强免疫透射比浊法(LEITD)和高效液相色谱法(HPLC)同步为接受非典型抗精神病类药物治疗患者血液中抗精神病类药物血药浓度进行检测,分析两种方法检测结果的相关性和与治疗药物监测(TDM)的等效性。**方法** 选取在上海市民政第三精神卫生中心 2021 年 4—9 月住院且进行 TDM 的 219 例患者作为研究对象,按服用不同种类非典型抗精神病类药物分组,其中服用利培酮为 A 组(100 例)、奥氮平为 B 组(59 例)和喹硫平为 C 组(60 例);非典型抗精神病类药物低、中、高 3 个质量浓度质量控制样本和去离子水作为质量监测。各组采用同步盲法,按规定收集好样本后,将样本分成两份,编码后分别安排试验系统(LEITD)和对比系统(HPLC)进行各个药物血药浓度的测定,将测定结果按方法学分为两个数据库,两种方法测定结果运用 SPSS25.0 进行配对 *t* 检验、Spearman 相关性分析及回归方程分析。**结果** LEITD 与 HPLC 检测利培酮、喹硫平、奥氮平这 3 种非典型抗精神病类药物血药浓度结果差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两种方法对喹硫平、奥氮平的测定结果具有良好的一致性。HPLC 和 LEITD 对利培酮、喹硫平、奥氮平这 3 种非典型抗精神病类药物血药浓度的测定结果具有良好的相关性,且均呈正相关($r = 0.944, 0.993, 0.991, P < 0.05$)。**结论** LEITD 和 HPLC 对利培酮、喹硫平、奥氮平血药浓度的测定结果比较无明显差异,且具有良好的相关性。LEITD 在 TDM 中具有一定的临床价值。

关键词: 高效液相色谱法; 胶乳增强免疫透射比浊法; 治疗药物监测; 抗精神病类药物

中图法分类号: R446.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)15-2046-05

Comparative study of LEITD and HPLC for determination of atypical antipsychotic drugs*

ZHANG Qi¹, SHEN Wei², SHI Dongfeng¹, WANG Yiqing¹, QIAN Xiaonian¹, YANG Sijie¹

1. Department of Clinical Laboratory, the Third Mental Health Center of Shanghai Civil Administration, Shanghai 200435, China; 2. Renji Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200435, China

Abstract: Objective Latex immunoturbidimetry (LEITD) and high performance liquid chromatography (HPLC) were used to detect the blood concentration of atypical antipsychotic drugs in patients treated with antipsychotics simultaneously, in order to analyze the correlation between the two methods' detection data and the equivalence with therapeutic drug monitoring (TDM). **Methods** A total of 219 patients hospitalized in the Third Mental Health Center of Shanghai Civil Administration from April to September 2021 who were tested for antipsychotic drugs TDM were selected as the research objects. According to the different atypical antipsychotic drugs taken, patients who took Risperidone was chosen as group A (100 cases), patients who took olanzapine was chosen as group B (59 cases), and patients who took quetiapine was chosen as group C (60 cases). Three quality control samples of low, medium and high concentration of atypical antipsychotic drugs and deionized water were used as quality monitoring. The synchronous blinding method was used in each group. After collecting the samples according to the regulations, the samples were divided into two parts. After the blinding, the test system (LEITD) and the comparison system (HPLC) were arranged to determine the concentration of each drug. The measurement results were divided into two databases according to methodology, and SPSS25.0 was used to perform paired *t*-test, Spearman correlation analysis and regression equation analysis for the measurement results of the two methods. **Results** There was no significant difference in the results of blood concentration of risperidone, quetiapine and olanzapine detected by LEITD and HPLC ($P > 0.05$).

* 基金项目: 上海市民政局局级科研课题项目(8-2-50)。

作者简介: 张琦, 男, 主管技师, 主要从事精神类疾病的相关临床检验技术研究。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20220707.1817.002.html>(2022-07-11)

The results of quetiapine and olanzapine determined by the two methods were in good agreement. The determination results of HPLC and LEITD on blood concentration of risperidone, quetiapine and olanzapine had good correlation, and the correlation was positive ($r=0.944, 0.993, 0.991, P<0.05$). **Conclusion** There is no significant difference the determination results of HPLC and LEITD on blood concentration of risperidone, quetiapine and olanzapine, and there is a good correlation. LEITD has certain clinical value in TDM.

Key words: high performance liquid chromatography; latex immunoturbidimetry; therapeutic drug monitoring; antipsychotic drugs

近年来,我国精神疾病发病率呈现上升趋势,随之市场上出现了多种抗精神病类药物。利培酮、奥氮平、喹硫平属于非典型抗精神病类药物。相关研究表明,由于利培酮、奥氮平、喹硫平的血药浓度治疗区间相对狭窄,有效的血药浓度与中毒浓度相近,同时由于患者存在个体差异,引起的不良反应也较大,在治疗的过程中应常规化监测血药浓度,以求能在最小不良作用情况下发挥药物的最大疗效,实现临床用药个体化^[1-6]。因此,基于个体药理差异对抗精神病药物进行血药浓度监测,从而进行定量调节是更加科学的治疗方法。胶乳增强免疫透射比浊法(LEITD)、高效液相色谱法(HPLC)均是目前已有报道的检测体内抗精神病类药物血药浓度的方法^[7-9]。HPLC 样本预处理复杂,对检验人员和仪器要求高,成本高。LEITD 具有操作简单,耗时短等优点,临床应用广泛,但有研究报道其检测特异度稍差^[10],目前尚无定论。因此,筛选出适合临床治疗的抗精神病类药物血药浓度常规监测方法具有重要临床意义。本研究通过分析 HPLC 和 LEITD 检测接受非典型抗精神病类药物治疗患者血液样本中非典型抗精神病类药物血药浓度,利用线性回归方式评价对比系统(即采用 HPLC 检测)与试验系统(即采用 LEITD 检测)检测数据的相关性,进而验证二者与治疗药物监测(TDM)的等效性,旨在建立一种临床便捷的抗精神病类药物血药浓度测定方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取上海市民政第三精神卫生中心精神科 2021 年 4—9 月住院的符合精神分裂症标准进行抗精神病类药物 TDM 的 219 例患者作为研究对象,男 109 例、女 110 例,平均年龄(46.26 ± 13.21)岁。所有患者按服用非典型抗精神病类药物的不同分组,其中服用利培酮为 A 组(100 例)、奥氮平为 B 组(59 例)、喹硫平为 C 组(60 例);非典型抗精神病类药物低、中、高 3 个质量浓度质量控制(以下简称质控)样本和去离子水作为质量监测,以保证检测数据的可靠性。各组性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均口服用药,且服药频次为 1 次/天或 2 次/天。纳入标准:(1)符合《疾病和有关健康问题的国际统计分类》(ICD-10)的精神

分裂症诊断标准^[11];(2)阳性与阴性症状量表(PAN-SS)总评分 ≥ 60 分;(3)年龄 18~60 岁,性别不限,汉族;(4)总病程为 1 个月以上、5 年以下,首发或复发的精神分裂症;(5)经患者和其监护人同意并签署知情同意书。排除标准:(1)血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等实验室检查结果有明显异常;(2)伴有严重或不稳定的心、肝、肾和内分泌等躯体疾病、神经系统疾病和其他精神障碍,继发于其他躯体疾病;(3)有酒精或精神活性物质滥用;(4)有强烈自杀、攻击倾向;(5)对帕利哌酮有过敏史;(6)妊娠或哺乳期女性,有可能在试验期间怀孕的女性;(7)无人监护,不能遵循医嘱服药。本研究已通过上海市民政第三精神卫生中心伦理委员会的审批通过。

1.2 仪器与试剂 ANAX FLC 2421 全自动二维色谱仪(湖南德米特仪器有限公司);ATX224 万分之一 0.1 mg 分析天平(日本岛津公司);TGL-16B 高速离心机(上海安亭科学仪器有限公司);XH-B 型旋涡混合器(上海市康健医疗器具有限公司);日立 7180 全自动生化分析仪(日本日立公司);LEITD 检测药物血药浓度试剂盒[复星诊断科技(上海)有限公司]。均采用日立 7180 全自动生化分析仪检测。利培酮、奥氮平、喹硫平 3 种药物标准品、质控品(低、中、高 3 个水平)均由湖南德米特仪器有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 样本收集 根据患者所用非典型抗精神病类药物分类采集,在患者服药达稳态后,检测当日清晨空腹血清,采血管需用无添加剂真空管,各采血 3 mL,3 500 r/min,离心 5 min,分别取上层血清 1 mL 作为样本,放置 4℃ 保存待测。

1.3.2 HPLC 采用高压输液泵将规定的流动相泵入装有填充剂的色谱柱,注入的样本由流动相带入色谱柱内,各组分在柱内经分子间作用力在流动相与固定相间进行吸附-解吸过程,使得各组分被分离,并进入检测器检测,由积分仪器或者数据处理系统记录和处理色谱信号。质控方案:每日常规检测时与待检样本平行检测,运用 3 个质控浓度水平观察质控通过。做好标准曲线图,且本研究数据均在各药物血药浓度的可检测范围内。

色谱条件如下,一维柱:Aston SX1(3.5 mm \times 25

mm, 5 μm); 中间柱: Aston SCB(3.5 mm×10 mm, 5 μm); 二维柱: Aston SCB(4.6 mm×125 mm, 5 μm)。

奥氮平检测步骤如下: 处理方式, ORG-1 1 000 μL+血样 400 μL 高速离心后取上清液; 检测波长, CH1(288 nm), CH2(298 nm); 流速, A 泵(1.20 mL/min)、B 泵(0.01 mL/min)、C 泵(0.80 mL/min); 温度 40 °C; 进样体积 500 μL。

利培酮检测步骤如下: 处理方式, ORG-1 1 000 μL+血样 400 μL 高速离心后取上清; 检测波长, CH1(276 nm)、CH2(286 nm); 流速, A 泵(1.20 mL/min)、B 泵(0.01 mL/min)、C 泵(0.80 mL/min); 温度 40 °C; 进样体积 500 μL。

喹硫平检测步骤如下: 处理方式, ORG-1 1 000 μL+血样 400 μL 高速离心后取上清; 检测波长, CH1(286 nm)、CH2(286 nm); 流速, A 泵(1.20 mL/min)、B 泵(0.01 mL/min)、C 泵(0.80 mL/min); 温度 40 °C; 进样体积 300 μL。

不同非典型抗精神病类药物在不同紫外光谱中有特性吸收(奥氮平为 260 nm、利培酮与帕利哌酮为 276 nm、喹硫平为 286 nm), 利用二维高效液相色谱仪的二维分离原理对不同非典型抗精神病类药物进行色谱分析, 利用紫外检测器处理不同非典型抗精神病类药物特征信号, 通过外标法计算有效浓度。

1.3.3 LEITD 将抗体交联到纳米胶乳颗粒的表面, 试剂中的多价药物共轭体会与样本中的被测药物竞争结合纳米颗粒表面的抗体。当样本中没有游离的被测药物分子时, 反应产生大量的聚集物, 溶液吸光度增加。将待测样本前处理好后, 放入已经通过质

量控制的日立 7180 全自动生化分析仪中进行检测。当样本中含有被测药物时, 凝聚反应被部分抑制, 键合到样本中药物分子的抗体不能形成纳米颗粒聚集物, 导致溶液吸光度下降。通过在 600 nm 处测定溶液吸光度的变化, 即可测得各药物的浓度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用配对样本 *t* 检验。结果一致性评价采用 Kappa 一致性检验。两种方法学数据进行 Spearman 相关性分析及回归方程分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPLC 测定药物血药浓度数据及标准曲线和质控水平的建立 经检验, 利培酮、奥氮平、喹硫平标准曲线图及质量控制结果确保试验准确, 利培酮、奥氮平、喹硫平标准曲线均符合方法学验证要求, 具有良好的线性关系。以喹硫平质控色谱图确认为基准, 3 种物质检测检测结果均符合质量控制要求。喹硫平、利培酮、奥氮平转移回收率分别为 95.51%、96.27%、100.20%, 符合转移回收率要求(90%~110%); 标准曲线 $R^2 = 0.999$ 符合方法学验证要求; 质控结果偏差满足方法验证要求, 色谱图纯净无干扰; 部分 QCL 出现基线漂移为流动性未平衡所致, 检测结果均在线性范围内, 并未影响结果。

2.2 HPLC 和 LEITD 测定非典型抗精神病类药物血药浓度结果比较 LEITD 与 HPLC 检测利培酮、喹硫平、奥氮平这 3 种非典型抗精神病类药物血药浓度结果差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 HPLC 和 LEITD 测定非典型抗精神病类药物血药浓度结果比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	HPLC	LEITD	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	100	40.716±11.025	41.020±10.219	0.202	0.840
B 组	59	56.466±15.147	55.424±15.226	0.373	0.710
C 组	60	101.237±32.102	100.233±31.271	0.174	0.863

2.3 两种方法测定结果一致性评价 LEITD 与 HPLC 的检测结果进行 Kappa 一致性分析, 结果显示, 两种方法对奥氮平测定结果的 Kappa 值为 0.96, 对喹硫平测定结果的 Kappa 值为 0.90, 均具有良好的的一致性, 但两种方法对利培酮测定结果的 Kappa 值为 0.62, 一致性欠佳。

2.4 两种方法测定结果相关性评价 HPLC 和 LEITD 对利培酮、喹硫平、奥氮平这 3 种非典型抗精神病类药物血药浓度的测定结果, 具有良好的相关性, 且均呈正相关($r = 0.944, 0.993, 0.991, P < 0.05$)。HPLC 测定结果(*X*)与 LEITD 测定结果(*Y*)作回归

分析, 方程分别为利培酮: $Y = 0.8539X + 6.2549$; 奥氮平: $Y = 0.9944X - 0.7278$; 喹硫平: $Y = 0.9561X + 3.4405$ 。见图 1~3。

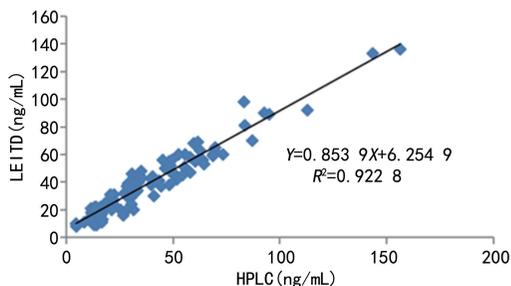


图 1 HPLC 和 LEITD 测定利培酮浓度的相关性

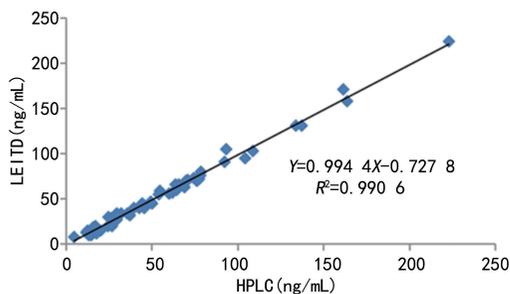


图 2 HPLC 和 LEITD 测定奥氮平浓度的相关性

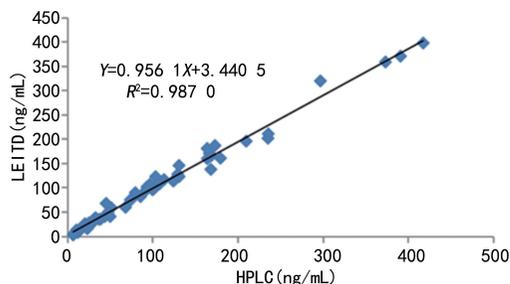


图 3 HPLC 和 LEITD 测定喹硫平浓度的相关性

3 讨 论

近年来随着 TDM 研究的逐渐深入,临床对患者的血药浓度监测已应用于多种精神病学及神经内科学的药物范畴^[10-11]。研究表明,TDM 可以有效指导临床用药,实现个体化给药,达到最佳治疗效果,因此建立一种临床便捷的方法进行药物血药浓度的测定是当今临床面临的一个重要问题^[12]。本研究对 HPLC 和 LEITD 两种方法测定结果进行对比,考察两种方法的准确度及相关性,确定结果的一致性,并将药物浓度控制在安全有效范围内,使药物在发挥最大疗效的同时,产生的不良作用最小,从而提高治疗疗效^[13]。

LEITD 的缺点是灵敏度和特异度较 HPLC 更低,但 HPLC 由于检测设备与耗材价格昂贵,样本前处理烦琐,检测过程耗时长,且需要专职的技术人员进行操作,并不适合于临床规模化、批量化检测需求^[14]。因此,本研究希望找到能替代 HPLC 的更好的检测方法。本研究中,HPLC 的标准曲线与质量控制均为在控水平,排除其检测结果的不确定性,以 HPLC 作为参考方法,确保了本研究的准确性及公正性。

本研究结果表明,采用 LEITD 和 HPLC 对患者血液中非典型抗精神病类药物血药浓度进行检测,两种测定方法检测结果均呈正相关($r=0.944, 0.993, 0.991, P<0.05$)。同时,LEITD 与 HPLC 检测利培酮、喹硫平、奥氮平这 3 种非典型抗精神病类药物血药浓度结果差异均无统计学意义($P>0.05$)。LEITD 和 HPLC 测定奥氮平和喹硫平的结果具有良好的 consistency。但两种方法对利培酮的测定结果一致性欠佳,分析原因可能是利培酮在使用 HPLC 测定时,其测定结果为利培酮与 9-羟利培酮的总和计算所得,

因此会与 LEITD 测定结果产生一定误差。提示在检测喹硫平、奥氮平这两种非典型抗精神病类药物时,LEITD 与 HPLC 具有良好的相关性和一致性,可优先考虑运用 LEITD 作为非典型抗精神病类药物血药浓度的检测方法。

相关研究表明,HPLC 对抗精神病类药物浓度的最低检出限为 5 ng/mL,但样本实际使用量较大,而 LEITD 实际使用样本量仅为 HPLC 的 1/30,另外 LEITD 可避免色谱类检测方法所涉及的危险类化学品使用不当而导致的意外情况发生,并且也可节省因购买色谱类专用仪器及其维护保养的高昂成本等^[15]。

因此,从多方面考虑 LEITD 在非典型抗精神病类药物血药浓度监测中具有一定的临床应用意义,其为临床提供了一种更快速、简便的检测工具,且适合于开展临床药代动力学及需要较低浓度样本测定非典型的研究^[16-17]。本研究比较两种方法测定抗精神病类药物的血药浓度情况,结果表明,两种方法的方法学参数均符合非典型抗精神病类药物的测定要求,临床实际样本测定结果一致性较好,HPLC 作为药物浓度检测的经典方法,其在灵敏度和准确性方面有其独特的优势,而 LEITD 与 HPLC 比较,无需另外购置专用仪器,自动化程度高,检测速度快,更适合临床规模化、批量化的检测需求,可减少人为因素对检测的影响,并快速有效地提供检测结果,降低检测周期,有利于临床对患者服药后实际情况的及时掌握,有效帮助临床医生为每例患者制订个体化的用药剂量,实现精准医疗。

参考文献

- [1] 陈育煌,余巧,安中原,等.精神类药物临床合理用药及常见不良反应探究[J].中国当代医药,2020,27(18):170-173.
- [2] 黄祺,汤金梅,韩乐乐,等.喹诺酮类药物与老年抗生素相关性精神异常的关系[J].临床医药实践,2020,29(1):10-12.
- [3] 冯晓薇,刘婷,朱倩芸.奥氮平对男性精神分裂症患者生殖功能的影响[J].生殖医学杂志,2020,29(3):396-399.
- [4] HIEMKE C, BAUMANN P, BERGEMANN N, 等. AG-NP 精神科治疗药物监测共识指南:2011[J].实用药物与临床,2016,19(10):1193-1218.
- [5] 李苏利,李杨,华川.多重耐药鲍氏不动杆菌耐药现状与临床对策[J].中华医院感染学杂志,2005,15(12):1438-1440.
- [6] 张猛.不同抗精神病药物对女性精神分裂症患者甲状腺激素影响的随访研究[D].济宁:济宁医学院,2020.
- [7] PITHUKPAKORN M, TIWAWANWONG T, LALERD Y, et al. Mycophenolic acid AUC in Thai(下转第 2054 页)

- 综合征患者黄体生成素孕酮子宫内厚度及妊娠结局影响的研究[J]. 河北医学, 2019, 25(5): 855-859.
- [8] 孙浩, 陈仲宝. 评价自身免疫性甲状腺疾病诊疗中三种自身抗体的临床价值[J]. 智慧健康, 2017, 3(16): 22-23.
- [9] 李彩霞, 石学风, 吴学香, 等. 孕妇妊娠期甲状腺激素水平变化及与 TPOAb 的相关性研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(29): 4089-4091.
- [10] 蒋莎, 李娜, 张杨, 等. Toll 样受体 4 通过调节性 T 细胞引起不明原因复发性流产的机制研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(10): 869-874.
- [11] 陈莉, 李雪莲. 早期不明原因复发性自然流产的相关危险因素[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7): 1545-1546.
- [12] 林涛, 沈晓露, 汪海, 等. 子宫动脉血流动力学参数与 D-二聚体预测孕早期不明原因复发性流产的价值[J]. 浙江医学, 2019, 41(9): 930-932.
- [13] MESDAGHINIA E, MOHAMMAD-EBRAHIMI B, FOROOZANFARD F, et al. The effect of vitamin E and aspirin on the uterine artery blood flow in women with recurrent abortion: a single-blind randomized controlled trial[J]. Int J Reprod Biomed, 2017, 15(10): 635-640.
- [14] 陈志伟, 阳建军. 超声检测母体子宫动脉及胎儿脐动脉血流参数对妊娠期高血压的诊疗价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(6): 517-519.
- [15] 谭廷廷, 孙秋蕾, 罗莉, 等. 剖宫产瘢痕妊娠患者经子宫动脉栓塞化疗联合清宫术治疗后再妊娠临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(17): 1672-1676.
- [16] 解丹, 李颖. 一例妊娠滋养细胞肿瘤患者子宫动脉插管化疗并发动脉血栓的护理[J]. 中华现代护理杂志, 2014, 20(13): 1592-1593.
- [17] 韦卉, 蒙文霞, 谭卫强, 等. 子宫动脉上行支结扎联合宫腔填纱预防中央型前置胎盘产后出血的临床观察[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(S1): 197-199.
- [18] 马玉琴, 刘树芳, 王敬涛, 等. 甲亢性心脏病患者血清甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体水平变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(25): 73-75.
- [19] VERLOHREN S, MELCHIORRE K, KHALIL A, et al. Uterine artery Doppler, birthweight and timing of pre-eclampsia onset: providing insights into the dual etiology of late-onset preeclampsia [J]. Ultrasound Obst Gyn, 2014, 44(3): 293-298.
- [20] 周娟, 侯雯雯, 朱焯, 等. 妊娠中期单纯性甲状腺自身抗体阳性及单纯性低甲状腺素血症对妊娠结局的影响[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2180-2183.
- [21] LEE W L, YE H C C, WANG P H. Risk to increase threatened abortion: deficiency of some essential trace elements and exposure of toxic heavy metals[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(8): 607-608.
- [22] 陈延斌, 吕祺. 黄体功能不全先兆流产的治疗及血清孕酮对预后的价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(6): 1231-1233.

(收稿日期: 2021-11-15 修回日期: 2022-04-02)

(上接第 2049 页)

- kidney transplant recipients receiving low dose mycophenolate and its association with UGT2B7 polymorphisms [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2014, 7: 379-385
- [8] 高洪亮, 张清禄, 李宁. 胶乳增强免疫比浊法与高压液相色谱法测定糖化血红蛋白的方法学比较[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(6): 9-11.
- [9] 何培迎, 陈弘祥, 仲春梅. 高效液相色谱法测定乙霉威原药含量[J]. 世界农药, 2021, 43(6): 41-43.
- [10] 付培鑫, 王传跃. 精神药物的治疗药物监测[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(3): 176-179.
- [11] BAUMANN P, HIEMKE C, ULRIEH S, et al. The AG-NP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry [J]. Pharmacopsychiatry, 2004, 37(6): 243.
- [12] 余爱萍, 孙隽钰, 谢海燕, 等. 精神类疾病患者常用药物 TDM 结果的回顾性分析[J]. 检验医学, 2020, 35(4): 330-333.
- [13] 何大可, 王丽, 王寅初. 治疗药物监测在抗癫痫药物临床治疗中的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(8): 758-760.
- [14] 陈文举, 高琳, 顾婉红, 等. 胶乳免疫比浊法检测血清幽门螺杆菌抗体的临床应用[J]. 检验医学, 2019, 34(3): 244-245.
- [15] 瞿发林, 过伟, 陈颖, 等. HPLC 法同时测定人血浆中氯氮平和奥氮平浓度[J]. 解放军药科学学报, 2015, 31(3): 220-223.
- [16] 张旦亚, 杨吉兴. 高效液相色谱分类及工作原理[J]. 化工管理, 2017, 30(20): 113.
- [17] 才洪冰, 赵艳辉. 高效液相色谱在食品分析中的应用[J]. 中国果菜, 2018, 38(3): 47-49.

(收稿日期: 2021-12-16 修回日期: 2022-03-22)