

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.12.014

他克莫司液相色谱串联质谱试剂盒性能评价及临床应用

杭红¹, 邢晗², 张天¹, 朱磊¹, 李宇^{1△}

(1. 上海药明奥测医疗科技有限公司, 上海 200125; 2. 郑州大学第一附属医院药学部, 河南 郑州 450052)

摘要:目的 评价他克莫司液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)试剂盒在临床血药浓度监测中的性能及应用。方法 建立他克莫司 LC-MS/MS 试剂盒的溯源链,对 120 例临床样本进行检测,分析 LC-MS/MS 法和酶放大免疫测定法间的一致性和正确度。结果 在临床样本测试中,LC-MS/MS 法试剂盒和酶放大免疫测定法试剂盒分别与参比试剂进行一致性比对,95% 置信区间的样本百分比分别为 97.5% 和 93.8%;在加标样本测试中,与参比试剂检测值相比,LC-MS/MS 法试剂盒的偏差范围为 -10.9% ~ 7.7%,酶放大免疫测定法试剂盒的偏差范围为 -3.2% ~ 29.9%。结论 LC-MS/MS 法试剂盒溯源链完整,检测结果准确、可靠,适用于临床监测他克莫司的血药浓度。

关键词:他克莫司;液相色谱串联质谱试剂盒;血药浓度监测;正确度;溯源链;一致性

中图分类号:R917;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)12-0051-05

Performance Evaluation and Clinical Application of Tacrolimus LC-MS/MS Kit

HANG Hong¹, XING Han², ZHANG Tian¹, ZHU Lei¹, LI Yu¹

(1. Wuxi Diagnostics Lab <Shanghai> Co., Ltd., Shanghai, China 200125; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China 450052)

Abstract: **Objective** To evaluate the performance and application of tacrolimus liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) kit for therapeutic drug monitoring (TDM). **Methods** The tracing chain of tacrolimus LC-MS/MS kit was established, the blood concentrations of the tacrolimus from 120 patients were determined by LC-MS/MS kit and the immunoassay kit. The accuracy and consistency between the different methods were analyzed. **Results** The consistency analysis of the clinical samples showed that, compared to the reference method, the percentages of samples in the 95% CI from LC-MS/MS kit and the immunoassay kit were 97.5% and 93.8%, respectively. For the accuracy analysis with the spiked samples, compared to the reference method, the deviation range of LC-MS/MS kit was from -10.9% to 7.7%, while that of immunoassay kit was from -3.2% to 29.9%, respectively. **Conclusion** The traceability chain of LC-MS/MS kit is complete, and the detection is accurate and reliable, which is suitable for TDM of tacrolimus.

Key words: tacrolimus; LC-MS/MS kit; therapeutic drug monitoring; accuracy; traceability chain; consistency

他克莫司(tacrolimus)又名 FK506,属链霉菌属中分离出的大环内酯类新型免疫抑制剂,可通过抑制白细胞介素 2(IL-2)、 γ 干扰素的释放,抑制 T 淋巴细胞的增殖和活化,从而抑制免疫反应。他克莫司是肝脏、心脏、肾脏及骨髓移植患者的首选免疫抑制药物,移植后排斥反应对传统免疫抑制方案耐药者,也可选用该药^[1-2]。近几年,他克莫司也用于抑制溃疡性结肠炎患者的炎性反应^[3]。他克莫司的治疗窗窄,且药代动力学个体差异大,使用标准起始剂量后,有的患者由于血药浓度低,未达到有效治疗浓度而产生急性排斥反应;有的患者由于血药浓度高而产生系列毒副反应,如肝肾毒性、神经毒性、血糖代谢紊乱、脂代谢异常等,因此临床使用他克莫司需进行血药浓度监测^[4-5]。

目前用于测定全血中他克莫司血药浓度的方法主要包括微粒子酶联免疫法(MEIA)、酶联免疫吸附法(ELISA)、酶放大免疫测定法(EMIT)、液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)等。免疫学方法所用单克隆抗体与他克莫司代谢物存在交叉反应,过高地估计了他克莫司

的浓度,不适于其药代动力学分析^[6]。LC-MS/MS 法测定结果为他克莫司原形药物浓度,能更准确地说明药物浓度-疗效-不良反应三者间的关系。同时,LC-MS/MS 法具有分析时间短、样本处理快速、特异性强、准确度高、灵敏度高、成本低等优点^[7-8],目前在国内外已成为监测患者他克莫司血药浓度的主要方法。国内他克莫司血药浓度的监测是基于各医学实验室的自建方法,溯源链及方法缺乏统一标准。另外,实验室间的资质与能力有较大差距,给监管造成较大困难。同时,由于这些自建方法均未在《医疗机构临床检验项目目录(2013 版)》中,因此,其大规模开展面临相关法规难题。本研究中根据体外诊断试剂(IVD)注册法规的要求,开发了他克莫司 LC-MS/MS 试剂盒,产品溯源至美国药典(USP),开展了试剂盒关键性能评价,并进行了方法学比对。现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

ACQUITY I-S 型超高效液相色谱串联质谱系统(美国 Waters 公司)。

第一作者:杭红,女,硕士,工程师,研究方向为临床诊断,(电子信箱)hera_hang@wuxidiagnostics.com。

[△]通信作者:李宇,男,博士,高级研究员,研究方向为临床诊断,(电子信箱)li_yu0105@wuxidiagnostics.com。

1.2 试剂

他克莫司标准品(USP,批号为 R055E0;加拿大 TLC Pharmaceutical Standards 公司,批号为 1418-091A1;含量 97.9%);子囊霉素(加拿大 Toronto Research Chemicals 公司,批号为 2-LWJ-45-1);他克莫司测定试剂盒(苏州药明泽康生物科技有限公司);兔全血(上海源叶生物科技有限公司);甲醇、甲酸、甲酸铵均为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 试验条件

色谱条件:色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 柱(50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm);流动相为 0.1% 甲酸 4 mmol/L 甲酸铵水溶液(A)-0.1% 甲酸 4 mmol/L 甲酸铵甲醇溶液(B),梯度洗脱(0~0.2 min 时 80% A, 0.2~0.8 min 时 80% A→2% A, 0.8~1.4 min 时 2% A, 1.4~1.5 min 时 2% A→80% A, 1.5~1.8 min 时 80% A);流速为 0.6 mL/min,柱温为 60 °C,进样量为 2 μL。

质谱条件:电喷雾离子源(ESI),正离子模式,扫描类型为多反应监测模式(MRM);毛细管电压为 3.0 kV;去溶剂化温度为 500 °C;去溶剂化流速为 1 100 L/h;锥孔流速为 150 L/h;雾化压力为 7.0 Bar。他克莫司及内标子囊霉素 MRM 信息见表 1。

表 1 他克莫司及内标子囊霉素 MRM 参数

Tab. 1 MRM parameters of tacrolimus and internal standard ascomycin

化合物	母离子(<i>m/z</i>)	子离子(<i>m/z</i>)	碰撞能量(V)
他克莫司	821.5	768.6*	18
		786.6	16
子囊霉素	809.5	756.6*	20

注:*为定量离子。

Note:* is quantitative ion.

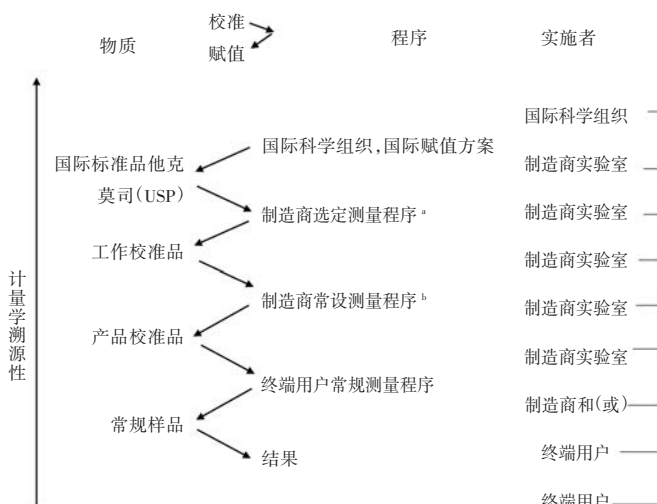
2.2 校准品和质控品制备

称取他克莫司标准品(TLC 公司)适量,用甲醇溶解制成他克莫司质量浓度为 1 mg/mL 的贮备液;用甲醇稀释,得他克莫司次级贮备液(10 μg/mL);采用兔全血稀释,得他克莫司高浓度兔全血溶液(200 ng/mL);再与空白兔全血通过称重稀释法得到校准点 C6 溶液(50 ng/mL);校准点 C6 溶液与空白兔全血采用称重稀释法得到校准点 C1 至校准点 C5 溶液,质量浓度分别为 2,5,10,20,30 ng/mL。质控品配制工艺与校准品相同,由上述高浓度兔全血溶液与空白兔全血通过称重稀释法得到高浓度质控点(HQC)溶液(30 ng/mL);HQC 溶液与空白兔全血采用称重稀释法得到低质量浓度质控点(LQC)溶液(6 ng/mL)和中质量浓度质控点(MQC)溶液(15 ng/mL)。

2.3 溯源链建立

他克莫司测定试剂盒校准品的溯源执行 GB/T 21415-2008 标准^[9]。他克莫司校准品溯源至美

国药典他克莫司标准品。试剂盒以美国药典他克莫司标准品建立溯源链,并以其为溯源链的终点。用美国药典他克莫司标准品绘制标准曲线,对工作校准品进行定值,并以此建立的标准曲线对产品校准品进行定值(图 1)。在常规样品检测中,以产品校准品建立标准曲线,计算常规样本中他克莫司和其内标峰面积比值,并代入校准曲线后得结果。



注:a为一个或多个现有的一级或二级校准品校准的测量系统,b为一个或多个制造商工作校准品或更高级的校准品校准。

图 1 他克莫司试剂盒校准品溯源链

Note: a represents one or more existing measurement systems calibrated with primary or secondary calibrators, and b represents one or more manufacturer working calibrators or higher calibrators calibration.

Fig. 1 The traceability chain of tacrolimus kit

2.4 精密度性能评价

参考美国临床和实验室标准协会(CLSI)颁布的 EP5-A2 标准进行精密度试验,主要涵盖室内精密度、批内精密度、批间精密度和日间精密度。每天从 3 个生产批次的试剂盒中分别抽取 2 盒,每个生产批次独立进行试验和数据分析。精密度的试验的样本采用兔全血制备的溶液,包含低、中、高 3 个质量浓度(6,15,30 ng/mL)。

试验程序:1)2 位试验员均分别检测每个分析批次;2)每个分析批次从 3 个生产批次中分别抽取 1 盒待评价试剂盒,检测高、中、低 3 个质量浓度的精密度参考品,每个质量浓度重复测定 2 次;3)获得 20 d 的有效数据,试验分别由 2 台仪器间隔进行;4)最终每个质量浓度得到 80 个检测结果。统计每个分析批次各质量浓度下的批内及总精密度,分别用变异系数($CV_{批内}$ 、 $CV_{总}$)表示,反映试剂盒真实的精密度参数[见表 2,表中 S_p 为预估重复性标准差, S_T 为预估仪器内或室内精密度, $S_T = \sqrt{S_{dd}^2 + S_{rr}^2 + S_p^2}$ (S_{dd} 为预估日间标准差, S_{rr} 为预估批间标准差), $CV_{总} = S_T / \bar{X} \times 100\%$, L, M, H 分别为低、中、高质量浓度企业参考品]。由表 2 可知,试剂盒总精密度

表2 他克莫司试剂盒精密性能评价结果

Tab. 2 Performance evaluation of the precision of tacrolimus kit									
指标	批次1			批次2			批次3		
	L	M	H	L	M	H	L	M	H
$\bar{X}$ (ng/mL)	5.7	14.4	28.9	6.4	15.6	30.9	5.9	14.9	29.7
S_r	0.2	0.5	0.7	0.2	0.5	0.8	0.2	0.5	0.9
S_T	0.3	0.7	1.2	0.3	0.7	1.5	0.3	0.6	1.5
$CV_{\text{批内}}(\%)$	3.6	3.4	2.4	3.6	3.5	2.6	2.9	3.3	3.0
$CV_{\text{总}}(\%)$	4.8	4.9	4.2	5.2	4.7	4.8	5.6	4.1	5.2

范围在4.07%~5.57%,符合法规规定的总精密性能要求。

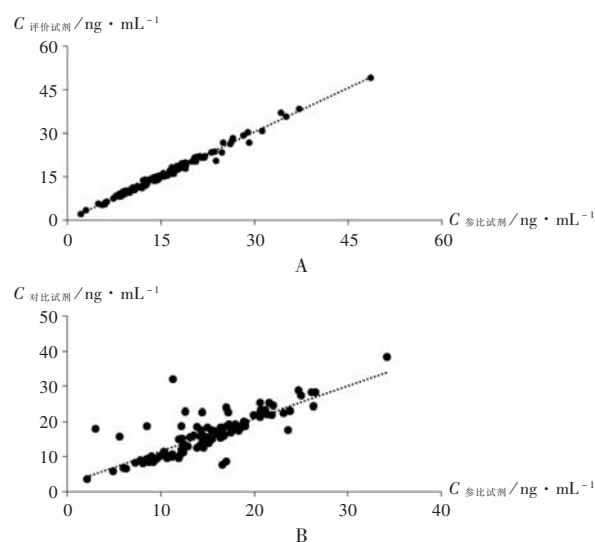
2.5 临床比对试验

选择120例临床样本,以他克莫司检测试剂盒为评价试剂,选择参考实验室方法为参比试剂进行方法学比对研究,评价试剂与参比试剂的相关性和一致性,同时评价EMIT法试剂盒与参比试剂的相关性和一致性。EMIT法采用均相酶免疫测定法来分析全血中他克莫司的浓度,检测方法参考该试剂盒说明书进行。参考实验室具有美国病理学会(CAP)认证的相关检测资质,他克莫司检测项目参考相关法规经严格的方法学验证,符合CAP的认证要求,临床评价过程符合国家药品监督管理局的法规规定。

针对120例临床样本检测值分别做散点图进行相关性分析及一致性分析(Bland-Altman分析,采用差值-均值图)^[10-13]。如图2A所示,以参比试剂检测值(X)为横坐标、评价试剂检测值(Y)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程 $Y_1 = 1.0131X_1 + 0.0233$, $R^2 = 0.9893$, $r = 0.9946 \geq 0.975$,表明两方法相关性良好。

对比试剂(EMIT法)与参比试剂临床样本检测值的相关性分析见图2B。由于EMIT法对120例临床样本中的7例检测值超出其线性范围的高点(30 ng/mL),因此EMIT法与参比试剂检测值的相关性及一致性分析以剔除7例后的113例样本进行分析。以参比试剂检测值(X)为横坐标、免疫法测定值(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y_2 = 20.9222X_2 + 2.4272$, $R^2 = 0.6770$, $r = 0.8228 \leq 0.975$,表明两方法相关性较差。

评价试剂与参比试剂临床样本检测值的一致性分析见图3A,以2种方法测定的均值(X)为横坐标、差值(Y)为纵坐标。考虑到抽样误差,上下 $\pm 1.96SD$ 2条水平实线为一致性界限的95%置信区间上下限,中间实线代表2种方法检测值差值的均值。2种方法检测值差值均值为0.23 ng/mL,标准差为0.77,差值一致性界限的可信区间为-1.524~1.980 ng/mL,在一致性界限的可信区间内共有117个点,占97.50%(117/120),满足95%的点落在一致性界限内,表明评价试剂与参比试剂的测定结果一致性良好。



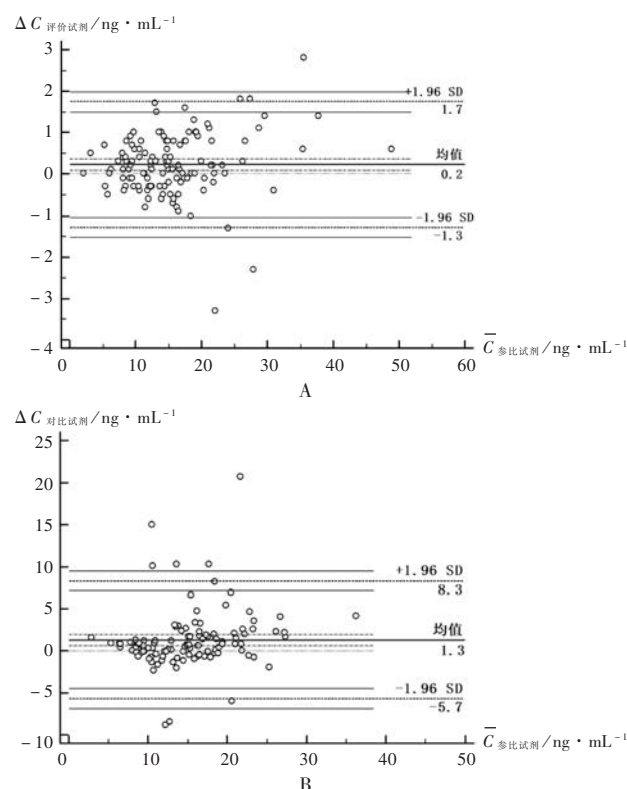
A. 评价试剂与参比试剂 B. 对比试剂与参比试剂

图2 样本他克莫司检测方法间的相关性

A. Evaluation and reference reagents

B. EMIT and reference reagents

Fig. 2 Correlation analysis of different measuring methods of tacrolimus from clinical samples



A. 评价试剂与参比试剂 B. 对比试剂与参比试剂

图3 样本他克莫司检测方法间的一致性

A. Evaluation and reference reagents

B. EMIT and reference reagents

Fig. 3 Consistency analysis of different measuring methods of tacrolimus from clinical samples

对比试剂(EMIT法)与参比试剂临床样本检测值的一致性分析见图3B,2种方法检测值差值的均值为

1. 30 ng/mL, 标准差为 3.56, 差值的一致性界限的可信区间为 -6.816 ~ 9.422 ng/mL, 在一致性界限的可信区间内共有 106 个点, 占 93.81% (106/113), 未满足 95% 的点落在一致性界限内, 表明免疫法与参比试剂的测定结果一致性较差。

2.6 正确度性能评价

正确度的评价主要有以下 2 种方式: 1) 与国家标准品 (或国际标准品) 的靶值进行比对, 观察对相应标准品检测结果的偏差情况, 评价试剂实测值与相应国家 (国际) 标准品的相对偏差应不超过 $\pm 15\%$ 。2) 使用配制的已知分析物浓度的样本, 检测结果和配制后应得的靶值比较, 计算回收率 (应在 85% ~ 115%)^[14]。由于无他克莫司检测的国家参考品, 国际标准品也难以获取, 本研究中采用了第 2 种方案, 即制备已知质量浓度的 20 例全血样本, 其质量浓度覆盖方法的线性范围, 对临床样本进行编号及分装后分别采用实验室自建方法 (参比试剂、LC-MS/MS 法)、质谱法试剂盒 (LC-MS/MS 法, 评价试剂)、免疫法试剂盒 (EMIT 法, 对比试剂) 进行双份测定, 统计评价试剂的正确度 (回收率)。由表 3 可见, 评价试剂 20 例样本回收率为 93.1% ~ 97.9%, 样本检测值正确度高, 符合分析性能要求。

本研究中对 LC-MS/MS 法和 EMIT 法试剂盒与参比方法间的相关性进行了分析。质谱试剂盒与参比试剂样本检测值的相关性分析见图 4 A。以参比试剂检测值 (X) 为横坐标, 质谱试剂 (评价试剂) 检测值 (Y) 为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y_3 = 1.0343X_3 - 0.399$, $R^2 = 0.9979$, $r = 0.9989 \geq 0.975$, 表明 2 种方法相关性良好。图 4 B 中, 以参比试剂检测值 (X) 横坐标、免疫法检测值 (Y) 纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y_4 = 1.0493X_4 + 1.3642$, $R^2 = 0.9746$, $r = 0.9872 \geq 0.975$, 表明 2 种方法相关性良好。免疫法与参比方法检测值相比, 偏差范围为 -3.2% ~ 29.9%, 检测值整体偏高, 而质谱试剂盒与参比方法检测值的偏差范围为 -10.9% ~ 7.7%, 表明质谱法试剂盒检测值的正确度优于免疫法。

3 讨论

3.1 他克莫司试剂盒校准品溯源链

他克莫司测定试剂盒具有完整的溯源链, 产品校准品溯源至美国药典他克莫司标准品, 能保证测量结果在不同时间、不同空间的可比性, 以及产品质量的可控性和可延续性, 从而保证诊断的正确。校准品的溯源性保证了他克莫司试剂盒在临床评价中与参比试剂的相关性及一致性, 在正确度性能评价中回收率为 93.1% ~ 97.9%。

表 3 他克莫司试剂盒正确度性能评价结果

Tab. 3 Performance evaluation of the accuracy of tacrolimus kit

样本编号	理论值 (ng/mL)	检测值(ng/mL)			评价试剂 回收率 (%)	方法学比对(%)	
		评价 试剂	参比 试剂	免疫法		评价试剂/ 参比试剂	EMIT 法/ 参比试剂
1-01	3.0	2.9	3.2	4.1	96.7	-9.4	28.1
1-02	3.0	2.9	3.2	4.0	96.7	-9.4	25.0
2-01	4.0	3.8	4.0	4.3	95.0	-5.0	7.5
2-02	4.0	3.8	3.9	4.0	95.0	-2.6	2.6
3-01	6.0	5.7	6.1	6.6	95.0	-6.6	8.2
3-02	6.0	5.7	6.1	6.5	95.0	-6.6	6.6
4-01	8.0	7.5	7.6	9.1	93.8	-1.3	19.7
4-02	8.0	7.6	8.3	8.5	95.0	-8.4	2.4
5-01	10.0	9.7	10.1	11.4	97.0	-4.0	12.9
5-02	10.0	9.6	9.4	11.8	96.0	2.1	25.5
6-01	12.0	11.5	10.7	13.9	95.8	7.5	29.9
6-02	12.0	11.6	11.4	13.3	96.7	1.8	16.7
7-01	14.0	13.7	13.7	15.7	97.9	0.0	14.6
7-02	14.0	13.5	13.5	15.4	96.4	0.0	14.1
8-01	16.0	15.0	14.6	17.4	93.8	2.7	19.2
8-02	16.0	14.9	15.0	17.5	93.1	-0.7	16.7
9-01	18.0	17.0	17.5	20.4	94.4	-2.9	16.6
9-02	18.0	17.2	16.2	20.0	95.6	6.2	23.5
10-01	20.0	18.7	19.2	22.5	93.5	-2.6	17.2
10-02	20.0	19.0	18.0	22.5	95.0	5.6	25.0
11-01	22.0	21.4	21.6	26.4	97.3	-0.9	22.2
11-02	22.0	20.8	20.7	26.4	94.5	0.5	27.5
12-01	24.0	22.5	22.7	27.5	93.8	-0.9	21.1
12-02	24.0	22.7	22.8	27.6	94.6	-0.4	21.1
13-01	26.0	25.1	23.7	29.2	96.5	5.9	23.2
13-02	26.0	24.9	24.7	28.9	95.8	0.8	17.0
14-01	28.0	26.5	25.3	28.6	94.6	4.7	13.0
14-02	28.0	26.6	25.8	27.8	95.0	3.1	7.8
15-01	30.0	29.1	29.0	29.0	97.0	0.3	0.0
15-02	30.0	28.8	28.3	29.6	96.0	1.8	4.6
16-01	32.0	30.6	31.0	30.0	95.6	-1.3	-3.2
16-02	32.0	30.8	29.8	30.0	96.3	3.4	0.7
17-01	34.0	32.3	31.3	32.2	95.0	3.2	2.9
17-02	34.0	32.3	31.3	31.4	95.0	3.2	0.3
18-01	36.0	34.2	33.5	34.0	95.0	2.1	1.5
18-02	36.0	35.1	34.1	35.0	97.5	2.9	2.6
19-01	38.0	36.5	35.9	39.4	96.1	1.7	9.7
19-02	38.0	36.1	34.3	38.6	95.0	5.2	12.5
20-01	40.0	38.2	38.0	42.6	95.5	0.5	12.1
20-02	40.0	38.0	37.0	43.0	95.0	2.7	16.2

3.2 他克莫司试剂盒的精密度

精密度是体外诊断试剂基本分析性能之一, 也是其他方法学评价的基础。目前, 国内外关于精密度性能评

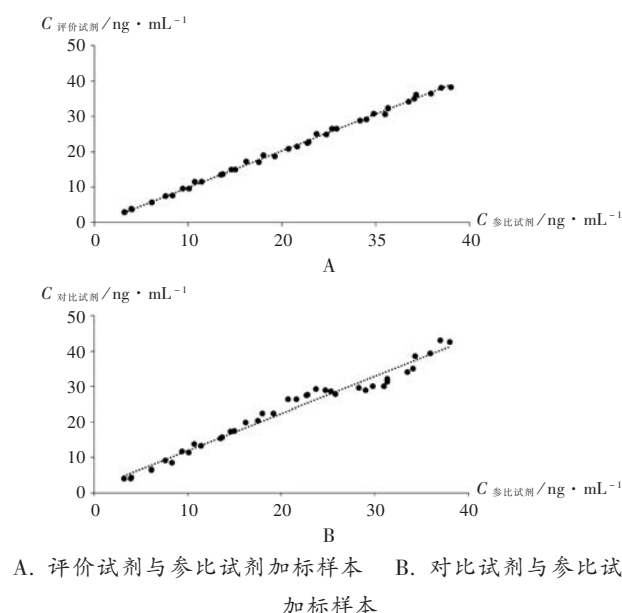


图4 加标样本他克莫司检测方法间的相关性

A. Spiked samples of evaluation and reference reagents B. Spiked samples of EMIT and reference reagents

Fig.4 Correlation between the different measuring methods of tacrolimus from the spiked samples

价的方案多种多样,他克莫司测定试剂盒参考 CLSI 颁布的 EP5 - A2 进行精密度评价,结果符合法规规定的精密度要求。

3.3 他克莫司不同检测方法间的正确度与一致性

正确度是体外诊断试剂最重要的分析指标,是分析测量范围、参考区间评价等试验的基础。一个可靠的检测方法必须保证较高的准确度,即满足正确度和精密度的要求。溯源链的建立保证了量值传递的正确度。

监测血药浓度的传统方法,如酶联免疫法、化学发光法均为对待测物质进行间接检测,各厂家抗体无法标准化,抗体间的交叉反应导致了特异性不足,影响了方法的准确度。质谱技术是测量分子质荷比的分析方法,是对检测物质直接分析的技术,由于质谱检测技术具有特异性好、灵敏度高、通量高等特点,已逐渐成为血药浓度监测的“金标准”^[15]。目前,LC - MS/MS 法的操作细则还是以实验室自建方法为主,缺乏标准化的规范操作规程,影响了临床应用的推广。按体外诊断试剂注册法规要求开发的 he 克莫司 LC - MS/MS 试剂盒,检测结果的正确度和一致性高于免疫法。试剂盒的推广将有利于精准调整剂量,实施个体化给药,以减少毒副反应、排异反应的发生,为精准医学赋能。

参考文献

[1] HADDAD E, MCALISTER V, RENOUEF E, et al. Cyclosporin ver-

sus Tacrolimus for Liver Transplanted Patients[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006(4): CD005161.

[2] KIRUBAKARAN R, STOCKER SL, HENNIG S, et al. Population Pharmacokinetic Models of Tacrolimus in Adult Transplant Recipients: A Systematic Review[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(9): 1357 - 1392.

[3] BAUMGART DC, MACDONALD JK, FEAGAN B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008(3): CD007216.

[4] 丁少波, 胡敏燕. 他克莫司血药浓度监测[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(3): 147 - 149.

[5] 夏路风, 薛峰, 刘蕾, 等. HPLC - MS/MS 测定肝移植早期患者全血中他克莫司的浓度[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(9): 1672 - 1675.

[6] JIANG H, KOBAYASHI M. Differences between cyclosporin A and tacrolimus in organ transplantation[J]. Transplantation Proceedings, 1999, 31(5): 1978 - 1980.

[7] 赵瑞, 李鹏飞, 杜萍, 等. 高效液相色谱串联质谱法和化学发光微粒子免疫分析法测定人全血中他克莫司浓度的一致性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(15): 1469 - 1471.

[8] 李鹏飞, 刘丽宏, 马萍, 等. LC - MS/MS 法测定人全血中他克莫司的浓度及其在生物等效性试验中的应用[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(2): 237 - 242.

[9] GB/T 21415 - 2008, 体外诊断医疗器械生物样品中量的测量校准品和控制物质赋值的计量学溯源性[S].

[10] DEWITTE K, FIERENS C, STÖCKL D, et al. Application of the Bland - Altman plot for interpretation of method - comparison studies: a critical investigation of its practice[J]. Clinical Chemistry, 2002, 48(5): 799 - 801.

[11] GERKE O. Reporting Standards for a Bland - Altman Agreement Analysis: A Review of Methodological Reviews[J]. Diagnostics, 2020, 10(5): 334.

[12] KARVALY, GELLERT, MÉSZÁROS, et al. Looking beyond linear regression and Bland - Altman plots: a comparison of the clinical performance of 25 - hydroxyvitamin D tests[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2017, 55(3): 385 - 393.

[13] GIAVARINA D. Understanding Bland Altman analysis[J]. Biochemia Medica, 2015, 25(2): 141 - 151.

[14] 杨有业, 张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1 - 377.

[15] MANCHIKANTI L, MALLA Y, WARGO BW, et al. Comparative evaluation of the accuracy of immunoassay with liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) of urine drug testing (UDT) opioids and illicit drugs in chronic pain patients[J]. Pain Physician, 2011, 14(2): 175 - 187.

(收稿日期: 2021 - 02 - 22)