

血清拉莫三嗪治疗药物监测自建色谱法的开发及临床应用[△]

宋 帅^{1,2,*},任刘丽^{1,2},陈慧娟³,孙小珊^{1,2},韩传广⁴,解婷婷⁴,夏 泉^{1,2#}(1.安徽医科大学第一附属医院药剂科,合肥 230022; 2.国家中医药管理局中药化学三级实验室,合肥 230022; 3.亳州市人民医院药学部,安徽亳州 236800; 4.安徽医科大学药学科学学院,合肥 230032)



中图分类号 R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)07-0801-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.006

摘要 目的:建立血清拉莫三嗪治疗药物监测(TDM)方法和实验室质量控制体系。方法:以预冷冻的色谱纯乙腈为前处理试剂,采用高效液相色谱法(HPLC)建立血清拉莫三嗪浓度定量方法;基于方法学验证数据,建立Westgard多规则室内质量控制方案。采用自建HPLC法测定患者拉莫三嗪稳态谷浓度,并进行回顾性分析。参加国家卫生健康委员会临床检验中心室间质量评价,进一步评估该方法测定的准确性。结果:建立了适用于拉莫三嗪TDM的HPLC法,内源性物质、可能联合用药对拉莫三嗪的测定无干扰;该方法在1.00~64.00 μg/mL线性关系良好($r^2 > 0.99$),平均回收率(91.2%~95.8%)、精密性(批内RSD≤4.31%,批间RSD≤6.84%)、准确度($-6.70\% \leq RE \leq 4.34\%$)和稳定性均符合《中华人民共和国药典(四部)》(2020年版)“生物样品定量分析方法验证指导原则”的相关技术要求。三水平质控的西格玛值分别为4.07、4.12和4.07,推荐采用1-3s/2/3-2s/R-4s/3-1s多规则质控($n=3, r=1$)作为该检测体系的室内质量控制规则。满分通过2024年度室间质量评价,确认该方法准确可靠。2024年3—10月,累计完成血清拉莫三嗪TDM 37例次,血药浓度达标率为70.27%(26例次)。结论:本研究为拉莫三嗪TDM方法和色谱分析法室内质量控制提供了方法学参考。

关键词 治疗药物监测;高效液相色谱法;室内质量控制;室间质量评价;拉莫三嗪

Development and Clinical Application of Self-Developed Chromatographic Method for Serum Lamotrigine Therapeutic Drug Monitoring[△]

SONG Shuai^{1,2}, REN Liuli^{1,2}, CHEN Huijuan³, SUN Xiaoshan^{1,2}, HAN Chuanguang⁴, XIE Tingting⁴, XIA Quan^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. The Grade 3 Pharmaceutical Chemistry Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230022, China; 3. Dept. of Pharmacy, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China; 4. School of Pharmaceutical Science, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish the method for serum lamotrigine therapeutic drug monitoring (TDM) and laboratory quality control system. **METHODS:** Serum samples were pretreated with ice-cold acetonitrile for protein precipitation, and a quantitative method for determining serum lamotrigine concentration was established by using high performance liquid chromatography (HPLC). Westgard multi-rule internal quality control procedure was implemented based on methodological validation data. The self-developed HPLC method was used to determine the steady-state trough concentration of lamotrigine in patients and retrospective analysis was conducted. The reliability of the method was further assessed through the external quality assessment organized by the National Center for Clinical Laboratory. **RESULTS:** An HPLC method suitable for TDM of lamotrigine was established, showing no interference from endogenous substances or co-administered drugs. This method showed a good linear relationship within the range of 1.00 to 64.00 μg/mL ($r^2 > 0.99$). The average recovery rate (91.2%-95.8%), precision (intra-day RSD ≤ 4.31%, inter-day RSD ≤ 6.84%), accuracy ($-6.70\% \leq RE \leq 4.34\%$), and stability all meet the technical requirements specified in the Guidelines for Validation of Quantitative Analysis Methods for Biological Samples of the 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia: Part IV. Sigma metrics for three-level quality control were respectively 4.07, 4.12 and 4.07, supporting the adoption of the 1-3s/2/3-2s/R-4s/3-1s multi-rule protocol ($n=3, r=1$). The method

△ 基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(No. 2022AH051154);澳门特别行政区科学技术发展基金(No. 0005/2024/AKP);安徽省“十三五”临床重点专科建设项目(No. 卫科教秘[2017]529号)

* 主管中药师,博士。研究方向:治疗药物监测与药物代谢。E-mail:vae0558@163.com

通信作者:主任药师,博士,副教授。研究方向:药事管理与临床药理。E-mail:xiaquan2010@163.com

received full scores in the 2024 external quality assessment. From Mar. to Oct. 2024, 37 clinical TDM of lamotrigine were completed, and the compliance rate was 70.27% (26 cases). CONCLUSIONS: This study provides methodological reference for the internal quality control of lamotrigine TDM methods and chromatographic analysis methods.

KEYWORDS Therapeutic drug monitoring; High performance liquid chromatography; Internal quality control; External quality assessment; Lamotrigine

拉莫三嗪为第2代苯三嗪类抗癫痫药,具有广谱抗癫痫及心境稳定作用。临床研究证实,该药不仅适用于癫痫的单药或联合治疗,还可作为情感稳定剂用于双相情感障碍的长期管理。拉莫三嗪的治疗窗存在显著个体差异(癫痫治疗的参考浓度:3~14 $\mu\text{g}/\text{mL}$;双相障碍:1~6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)^[1];且易受丙戊酸联合用药、药物基因多态性等因素影响^[2]。开展血清拉莫三嗪治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)可更好地指导患者个体化用药。拉莫三嗪 TDM 方法包括均相酶免疫法、色谱法和液质联用技术。与液质联用技术相比,高效液相色谱(HPLC)法的检测灵敏度(0.2~1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)可以完全满足拉莫三嗪 TDM 的测定要求^[3-5];此外,对日检测量较低(<58例)的医疗机构,HPLC法还具有更好的经济效益^[6]。与既往研究中广泛采用的液液萃取法(如乙酸乙酯)^[3,7]和蛋白沉淀法(甲醇或乙腈)^[5,8]相比,以-25~-20℃预冷冻的色谱纯乙腈为前处理试剂具有更满意的蛋白沉淀效率和基质效应^[9]。临床实验室自建检测方法(LDT)需建立完善的质量控制体系,以满足临床实验室结果互认要求^[10]。本研究通过优化样本前处理流程,开发更加简便的血清拉莫三嗪 TDM 方法;基于六西格玛(6 σ)理论建立室内质量控制(IQC)规则,并参加国家卫生健康委员会临床检验中心(NCCL)室间质量评价计划(EQA),以证实检测系统的准确性。本研究以拉莫三嗪 TDM 自建色谱法为切入点,为拉莫三嗪 TDM 方法和检验质量管理提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器

Waters e2695 型高效液相色谱仪,配备 2489UV/Vis 检测器(美国 Waters 公司);VX-200 型涡旋振荡器(美国 Labnet 公司);AB135-5 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);Eppendorf 5430R 型高速冷冻离心机和微量移液器(德国 Eppendorf 公司)。

1.2 药品与试剂

拉莫三嗪对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 100775-200401);甲醇、乙腈均为色谱纯(美国 Tedia 公司);醋酸铵(色谱纯,国药集团化学试剂有限公司);去离子水由安徽医科大学第一附属医院(以下简称“我院”)制剂中心提供。

1.3 血清拉莫三嗪 TDM 方法

1.3.1 工作溶液:(1)精密称定拉莫三嗪对照品 10.00 mg,以甲醇定容,配制成为 2 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的储备液,-25℃冰箱中保存;(2)精密吸取储备液 0.64 mL,加 50%甲醇溶液(V/V)至 1 mL,摇匀即得 1 280 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C1);以此倍比稀释得 640 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C2)、320 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C3)、160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C4)、80.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C5)、40.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C6)和 20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C7)线性工作溶液;制备浓度分别为 50、500 和 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的质控工作溶液。

1.3.2 色谱条件:采用 Hypersil ODS2 色谱柱(4.6 mm \times

250 mm,5 μm ,大连依利特分析仪器有限公司),柱温设定为 35℃,流动相为乙腈-30 mmol/L 乙酸铵溶液(pH=6.59),等度洗脱(V:V=30:70),流速为 0.8 mL/min。检测波长 λ 设为 310 nm,进样体积为 10 μL ,单次运行时间为 10 min。

1.3.3 空白血清与患者血清样本采集:空白人血清(未服用拉莫三嗪,来自健康体检中心、神经内科、重症医学科、器官移植科, $n\geq 6$)轻摇混匀后 1 861 g 离心 10 min 即得。采集次日服药前(服用拉莫三嗪 6 d 以上)的空腹促凝血标本,1 861 g 离心 5 min 即得。

1.3.4 临床质控品和校准曲线样本制备:精密吸取质控工作溶液 5~100 μL 空白血清基质,得血清拉莫三嗪浓度分别为 2.5、25.0 和 50.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 三水平临床质控品。制备血清拉莫三嗪浓度为 1.00、2.00、4.00、8.00、16.0、32.0 和 64.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的校准曲线样本。

1.3.5 血清样本前处理:以-25~-20℃预冷冻的色谱纯乙腈为前处理试剂。取患者血清或临床质控品、校准曲线样本 100 μL ,加入血清样本前处理试剂 300 μL ,涡旋处理 2 min。上述样本以 15 000 g 离心 10 min 并取上清液后再次离心,条件同上。分取上清液 100 μL ,待分析。

1.3.6 方法学考察:参考《中华人民共和国药典(四部)》(2020年版)“生物样品定量分析方法验证指导原则”进行方法学验证,包括选择性、标准曲线、精密度、准确度和稳定性等^[11]。

1.4 质量控制

基于方法学验证期间的三水平质控数据($n=26$)计算其 σ 指数,以确定适合该检测系统的 IQC 规则。参加 2024 年度 NCCL 组织的拉莫三嗪血清 TDM EQA 计划,并分析系统倚倚情况。

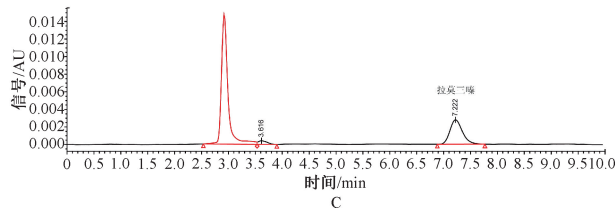
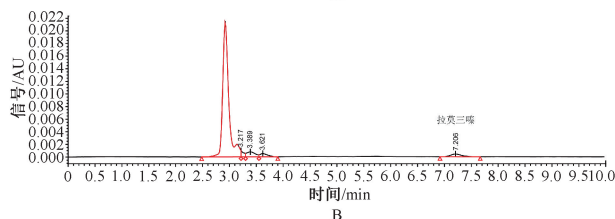
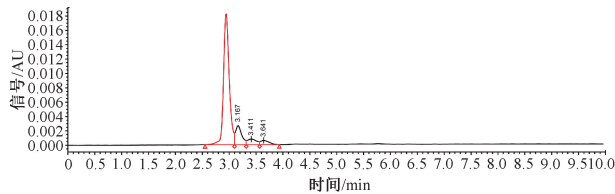
2 结果

2.1 方法学考察

内源性物质及可能涉及的联合用药均未对拉莫三嗪构成明显干扰,提示该检测方法专属性较高,见图 1。以加权($1/C^2$)最小二乘法进行线性回归,得回归方程为 $Y=5\,746X+471.1$ ($n=4$);血清基质中拉莫三嗪在 1.00~64.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 线性关系良好,相关系数(r^2)>0.99。三批次的批内和批间相对标准偏差(RSD)为 2.58%~6.84%,相对误差(RE)为-6.70%~4.34%,见表 1。其中,最低定量限下,该方法的 $RSD\leq 6.69\%$,且 RE 为-5.14%~1.21%。空白血清按“1.3.5”项下进行预处理后分别加入质控溶液 5 μL ,计算提取回收率。平均提取回收率为 91.18%~95.81%,且 $RSD\leq 3.92\%$ 。考察不同操作条件下的方法稳定性,结果表明,血清中拉莫三嗪的稳定性较好,见表 2。

2.2 质量控制

2.2.1 IQC 规则建立:IQC 为临床实验室精密度的重要保障



A. 空白血清; B. 空白血清加入最低定量限(1.00 µg/mL)拉莫三嗪; C. 服用拉莫三嗪的患者血清。

图1 血清拉莫三嗪 TDM 方法的代表性色谱图

表1 血清拉莫三嗪 TDM 方法准确度、精密度和提取回收率

理论浓度/ (µg/mL)	准确度(RE/%)		精密度(RSD/%)		回收率/%
	批内(n=18)	批间(n=18)	批内(n=18)	批间(n=18)	
2.5	-4.24	-6.70	4.31	3.94	91.18±1.42
25.0	0.65	-4.47	3.35	6.13	95.73±2.38
50.0	4.34	-2.74	2.58	6.84	95.81±3.75

手段^[12],本研究以 NCCL 规定的最大允许总误差(TEa)为判定标准(靶值±20%)。经数据清洗(剔除超±1/2 TEa 的离群值)后,通过公式 $\sigma = (TEa - |Bias|) / CV$ 计算得出三水平质控

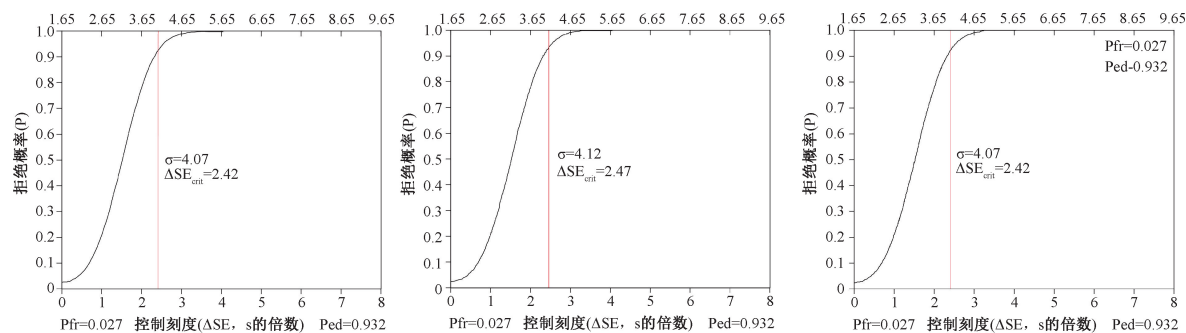


图2 血清拉莫三嗪 TDM 方法西格玛(σ)水平图

表4 血清拉莫三嗪 TDM 室内质量评价结果

第1次(本组实验室数:32)			第2次(本组实验室数:30)		
靶值(范围)/(µg/mL)	测定结果/(µg/mL)	偏倚/%	靶值(范围)/(µg/mL)	测定结果/(µg/mL)	偏倚/%
10.6(8.5~12.7)	9.8	-7.55	8.7(7.0~10.4)	8.3	-4.60
6.8(5.4~8.2)	6.0	-11.76	13.3(10.6~16.0)	12.6	-5.26
16.9(13.5~20.3)	15.2	-10.06	5.9(4.7~7.1)	5.5	-6.78
13.9(11.1~16.7)	12.8	-7.91	13.0(10.4~15.6)	12.7	-2.31
17.6(14.1~21.1)	15.6	-11.36	15.0(12.0~18.0)	14.0	-6.67

注:所属组为 HPLC/2D HPLC;方法为 HPLC 法。

2.3 临床应用

本研究回顾性纳入 2024 年 3—10 月(NCCL EQA 计划执行周期)于我院接受拉莫三嗪治疗的癫痫患者 28 例,累计完

表2 血清拉莫三嗪 TDM 方法的稳定性

理论浓度/ (µg/mL)	短期与长期稳定性		处理后样本稳定性	冻融稳定性
	6 h(20~25 °C)	14 d(-20 °C)	自动进样器放置 24 h	(-25~20 °C, 3 次)
2.5	2.41±0.08	2.30±0.08	2.40±0.10	2.26±0.08
25.0	23.20±0.28	25.10±1.03	25.80±0.99	23.30±0.26
50.0	46.50±1.46	49.50±3.72	53.80±1.42	46.40±0.95

σ 分别为 4.07、4.12 和 4.07(CV 为变异系数, Bias 为偏倚),表明检测系统具备具有优良的分析性能,见表 3。采用 Unity Real Time 软件(版本号:2.5.0.003;美国 Bio-Rad Laboratories 公司)绘制性能评价图,见图 2。确立 1-3s/2/3-2s/R-4s/3-1s 多规则质控方案(n=3, r=1)作为其室内质量控制规则,该方案可同时满足误差检出率(Ped)≥0.90 和假失控概率(Pfr)≤0.05 的质量目标。

表3 血清拉莫三嗪 TDM 方法的西格玛度量值

质控浓度/(µg/mL)	偏倚/%	CV/%	TEa/%	西格玛度量值
2.5	-1.13	4.64	20	4.07
25.0	-2.05	4.36	20	4.12
50.0	-0.85	4.71	20	4.07

注:TEa 为国家临床检验中心规定的最大允许总误差。

2.2.2 EQA 结果分析:基于 NCCL 2024 年新实施的拉莫三嗪血清 TDM EQA 计划^[13],本研究实验室通过 LDT 参与的 2 次评估(2024 年 3 月 20 日和 2024 年 10 月 11 日)均获满分。通过与国内 32 家参评单位对比,首次 EQA 数据显示系统性负偏倚(-11.76%~-7.55%),对检测流程进行根本原因分析后实施以下改进,(1)建立关键仪器(分析天平、微量移液器)季度校准制度;(2)优化 HPLC 设备维护周期(泵密封圈更换、氦灯寿命监控);(3)规范色谱级试剂储存条件(避光、控温);(4)实施药师标准化操作培训。改进后检测偏倚范围收窄至-6.78%~-2.31%,为同类实验室开展方法持续改进提供了可借鉴的质量控制策略,见表 4。

3.98 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (范围为 0.5~10.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 总体治疗窗达标率为 70.27% (26/37); 日剂量分布为 50.0~300 mg/d (平均剂量为 193.2 mg/d , $n=22$), 但妊娠亚组谷浓度明显偏低 (平均浓度为 1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 范围为 0.5~3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。Spearman 相关性分析表明, 谷浓度与日剂量无显著线性关联 ($r=0.275$, $P=0.216$), 提示其药动学受妊娠生理改变及药物 (如丙戊酸) 相互作用等多因素影响。

典型病历分析: 1 例 20 岁女性患者, 癫痫病史。因“近期有夜间发作性心慌”就诊, 长期口服拉莫三嗪 75 mg/d (国药准字 HJ20160513, 规格: 50 mg)。2024 年 1 月 19 日, 首次 TDM 显示谷浓度为 1.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (低于治疗窗下限)。根据 TDM 调整给药方案: 分次给药 (100 mg 晨服+50 mg 晚服), 总剂量为 150 mg/d 。2024 年 3 月 28 日, 复测谷浓度升至 3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 癫痫发作得到有效控制 (末次随访: 2024 年 8 月 29 日, 谷浓度维持 3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 无临床发作事件)。

3 讨论

与传统液液萃取法 (乙酸乙酯、二氯甲烷)^[3,14] 相比, 本研究以 -25~-20 $^{\circ}\text{C}$ 预冷冻的色谱纯乙腈处理血清样本, 不仅可降低内源性物质的干扰, 同时可避免氮气吹扫有机试剂挥发对实验人员及环境的潜在危害。在色谱条件优化中, 基于拉莫三嗪紫外吸收特性^[15], 选择乙腈-醋酸铵 ($\text{pH}=6.59$) 为流动相体系, 检测波长设定为 310 nm , 可有效规避血清基质在紫外末端的背景干扰。

目前, TDM 技术正经历从免疫分析法向色谱/液质联用技术的转变过渡^[16]。然而, LDT 普遍面临质量管理体系不完善的问题。我国药师队伍普遍缺乏检验医学教育背景, TDM 质量管理意识和能力都有待提升。既往研究多聚焦于方法学验证, 忽视了 IQC 建立的规范性^[17]。本研究参考临床检验技术质量控制经验^[10], 即收集各独立分析批获取的 26 批次 IQC 数据, 建立暂定靶值; 参考国际 (如临床实验室改进修正案) 和 NCCL 标准设定该检测项目的可接受性能标准 (如 TEa), 通过评估其 σ 水平选择合适的 Westgard 多规则 IQC 方案, 为拉莫三嗪 TDM 方法的稳健性提供了保障。EQA 是检验结果互认的基石。本研究通过参与 NCCL 拉莫三嗪 TDM EQA 计划发现负性偏倚, 并通过实验室质量管理体系优化, 实现对检验质量的持续改进。

尽管拉莫三嗪 TDM 为临床个体化用药提供了重要依据, 但本研究仍存在以下局限性: (1) 样本量有限 ($n=37$) 且缺乏药物基因组及联合用药信息, 难以构建多因素回归模型解析谷浓度个体差异的影响因素。(2) 在方法学偏倚评估中, 虽然参考 CLSI EP15-A3 指南采用 1/2 TEa 为评价标准^[18], 但尚缺乏更为客观的统计学依据。未来的研究应结合群体药动学模型, 建立血药浓度-效应关系的预测模型; 制定基于生物学变异的 σ 性能目标, 实现 TDM 质量标准从“可接受”向“个性化”的跨越。

参考文献

[1] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2): 9-62.

[2] ZHAO W X, MENG H M. Effects of genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes on the plasma concentrations of antiepileptic drugs in Chinese population[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7709-7745.

[3] SABENÇA R, BICKER J, SILVA R, et al. Development and application of an HPLC-DAD technique for human plasma

concentration monitoring of perampamil and lamotrigine in drug-resistant epileptic patients [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1162: 122491.

[4] WANG H X, SUN Y X, XU S S, et al. Development of a simple and rapid method to measure the free fraction of lamotrigine in plasma using HPLC: applications for therapeutic drug monitoring [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2018, 27(12): 832-839.

[5] 楼江, 林能明, 刘占利, 等. HPLC-DAD 测定血浆拉莫三嗪、奥卡西平及 10-羟基卡马西平浓度效果观察 [J]. *浙江医学*, 2019, 41(1): 35-39.

[6] 黄文灿, 尚德为, 朱秀清, 等. 基于 HPLC-DAD 与 LC-MS/MS 法检测拉莫三嗪血药浓度结果分析及其经济学比较 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(21): 2131-2134.

[7] SÁNCHEZ-SELLERO I, ÁLVAREZ-FREIRE I, CABARCOS-FERNÁNDEZ P, et al. Determination of lamotrigine in human plasma by HPLC-PDA. Application to forensic samples [J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2025, 21(1): 1-10.

[8] 徐毅超, 楼洪刚, 阮邹荣, 等. 高效液相色谱法同时测定人血浆中拉莫三嗪和奥卡西平活性代谢物血药浓度及其临床应用分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(2): 165-168.

[9] KHALIQ T, WILLIAMS T D, SENADHEERA S N, et al. Development of a robust, sensitive and selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for the quantification of the novel macrocyclic peptide kappa opioid receptor antagonist [D-Trp] CJ-15,208 in plasma and application to an initial pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1028: 11-15.

[10] 王治国. 临床检验质量控制技术 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 328-329.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部 [S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466-468.

[12] 宋帅, 刘加涛, 孙小珊, 等. 自建色谱法血药浓度监测靶值建立及与不同方法测定水平的比较——以硫唑嘌呤代谢物和卡马西平为例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(18): 1860-1865.

[13] 国家卫生健康委临床检验中心. 2024 年临床检验室间质量评价计划书 [EB/OL]. (2023-05-08) [2025-03-22]. <https://www.nccl.org.cn/upload/manual/2024%E5%B9%B4%E4%B8%B4%E5%BA%8A%E6%A3%80%E9%AA%8C%E5%AE%A4%E9%97%B4%E8%B4%A8%E9%87%8F%E8%AF%84%E4%BB%B7%E8%AE%A1%E5%88%92%E4%B9%A6%EF%BC%88%E7%9B%96%E7%AB%A0%E5%8E%9F%E4%BB%B6%EF%BC%89.pdf>.

[14] 吴妍, 李会婷, 王丽雯, 等. 基于 Westgard 多规则理论拉莫三嗪治疗药物监测的室内质控评估 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(19): 2417-2421.

[15] MADHAVARAM H, WOOLLARD G A, COUCH R A F. Measurement of serum lamotrigine by high performance liquid chromatography using a phenyltriazine as internal standard [J]. *Drug Test Anal*, 2012, 4(2): 136-139.

[16] 张相林. 我国治疗药物监测发展及展望 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(5): 741-743.

[17] 李会婷, 吴妍, 张哲毅, 等. 基于 Levey-Jennings 质控图联合 Westgard 多规则理论建立万古霉素治疗药物监测的室内质控评估方法 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(6): 722-725, 734.

[18] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of precision and estimation of bias; approved guideline-third edition; EP15-A3 [S]. Malvern, PA, USA: CLSI, 2014.

(收稿日期: 2025-03-06 修回日期: 2025-05-14)