

液相色谱 - 串联质谱法测定人全血中 环孢霉素 A 的浓度及临床应用

Determination of cyclosporine A concentration in human whole blood by liquid chromatography tandem mass spectrometry and its clinical application

张 瑜, 曹雅欣, 陈雨萱,
杨 葳

(天津市医疗器械审评查验中心, 天津 300191)

ZHANG Yu, CAO Ya-xin,
CHEN Yu-xuan, YANG Wei

(Tianjin Medical Device Evaluation and
Inspection Center, Tianjin 300191, China)

作者简介: 张瑜(1996-), 女, 助理工程师, 主要从事体外诊断试剂的相关研究
通信作者: 杨葳, 高级工程师
MP: 15222288408
E-mail: aiyu11@126.com

摘要:目的 建立一种高效、灵敏的液相色谱 - 串联质谱(LC-MS/MS)法用于人全血中环孢霉素 A 的定量分析。**方法** 实验采用甲醇沉淀蛋白的前处理方法, 以环孢霉素 A-d₄ 为内标, 色谱柱为 Kinetex C₁₈ (3.0 mm × 50.0 mm, 2.6 μm, 100 Å), 流动相为 0.1% 甲酸水溶液(A) - 0.1% 甲酸甲醇溶液(B); 流速为 0.55 mL · min⁻¹; 柱温为 40 °C。采用电喷雾正离子和多反应监测(MRM)模式进行定量检测。考察该方法的专属性、标准曲线与定量下限、准确度与精密度、基质效应和样本稳定性。**结果** 环孢霉素 A 的保留时间为 1.19 min, 单个样品分析时间为 2.0 min。在 10 ~ 1 000 ng · mL⁻¹ 范围内呈现良好线性($r = 0.9985$), 定量下限为 10.0 ng · mL⁻¹。方法回收率为 99.53% ~ 102.83%, 批内精密度 ≤ 3.58%, 批间精密度 ≤ 3.24%, 样本稳定性良好, 基质效应可以忽略。**结论** 该方法分析时间短, 灵敏度较高, 全血用量少, 适用于全血标本中的环孢霉素 A 血药浓度监测及准确测定。

关键词: 环孢霉素 A; 液相色谱串联质谱; 血液浓度监测

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.007

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)10-1391-06

Abstract: Objective To establish a high-efficiency and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the quantitative analysis of cyclosporine A in human whole blood. **Methods** Protein precipitation with methanol was employed for sample pretreatment, and cyclosporine A-d₄ was used as the internal standard. Chromatographic separation was performed on a Kinetex C₁₈ column (3.0 mm × 50.0 mm, 2.6 μm, 100 Å) with a mobile phase consisting of 0.1% formic acid in water (phase A) and 0.1% formic acid in methanol (phase B) at a flow rate of 0.55 mL · min⁻¹. The column temperature was maintained at 40 °C. Quantitative detection was carried out using electrospray ionization in positive ion mode and multiple reaction monitoring (MRM). The method was validated for specificity, calibration curve and lower limit of quantitation (LLOQ), accuracy and precision, matrix effect, and sample stability. **Results** The retention time of cyclosporine A was 1.19 min, with a total run time of 2.0 min per sample. A good linear relationship was observed in the concentration range of 10 ~ 1 000 ng · mL⁻¹ ($r = 0.9985$), and the LLOQ was 10.0 ng · mL⁻¹. The recovery rates ranged from 99.53% to 102.83%, with intra-batch precision ≤ 3.58% and inter-batch precision ≤ 3.24%.

The sample stability was satisfactory, and the matrix effect was negligible. **Conclusion** The established method features short analysis time, high sensitivity, and low sample volume requirement, making it suitable for therapeutic drug monitoring and accurate quantification of cyclosporine A in human whole blood samples.

Key words: cyclosporine A; liquid chromatography tandem mass spectrometry; blood concentration monitoring

环孢霉素 A (cyclosporin A, CsA) 是一种中性环状多肽类免疫抑制剂, 通过抑制 T 细胞功能广泛应用于器官移植抗排斥治疗^[1]。其治疗窗狭窄、个体药代动力学差异大且具肝肾毒性^[2], 精准的治疗药物监测 (TDM) 至关重要, 临床常以血药谷浓度 (C_0)、峰浓度 (C_2) 指导用药。CsA 约 41% ~ 58% 分布于红细胞内, 仅少量游离于血浆中^[3], 全血浓度更能反映体内 CsA 的真实水平。现有检测方法各有局限: 荧光偏振免疫分析法 (fluorescence polarization immunoassay, FPIA) 操作简便但特异性差, 易受代谢物干扰导致假性高值^[4]; 高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 可测原形药物, 但前处理复杂、分析时间长; 液相色谱-串联质谱法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 具有高灵敏度、高分辨率和快速分析优势, 可准确区分母药与代谢物, 被公认为免疫抑制剂监测的金标准^[5]。本研究优化建立 LC-MS/MS 检测法。通过优化前处理方法和色谱分离条件, 以单步蛋白沉淀处理 50 μ L 全血, 2 min 完成分析, 显著提升了分析速度和准确性并已成功应用于临床样本分析。该方法为个体化用药提供了可靠依据, 但设备成本限制普及, 未来还需通过标准化流程与自动化技术降低应用门槛。

材料和方法

1 药品与仪器

环孢霉素 A 标准品, 纯度: 99.2%, 批号: G0063441, 环孢霉素 A-d₄ (内标), 纯度: 98.0%, 批号: G0093125, 均购自曼哈格 (上海) 生物科技有限公司; 抗凝牛血, 购自广州鸿泉生物科技有限公司。

CalQuant-S 液相色谱串联质谱检测系统, 杭州凯莱谱精准医疗检测技术有限公司产品; AnaLyst1.7.2 数据处理系统, 美国 Sciex 公司产品; 十万分之一电子天平, 德国 Sartorius 公司产品。

2 测定条件

色谱条件 色谱柱: Kinetex C₁₈ (3.0 mm $\times$ 50.0 mm, 2.6 μ m, 100 $\text{\AA}$); 流动相: 0.1% 甲酸水溶液 (A) - 0.1% 甲酸甲醇溶液 (B); 流速: 0.55 mL $\cdot$ min⁻¹; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 进样量: 5 μ L; 梯度洗脱程序: 0 ~ 0.30 min,

13% B; 0.30 ~ 0.33 min, 13% B $\rightarrow$ 99% B; 0.33 ~ 1.70 min, 99% B; 1.70 ~ 1.73 min, 99% B $\rightarrow$ 13% B; 1.73 ~ 2.00 min, 13% B。

质谱条件 电喷雾离子化源, 正离子模式, 多重反应监测 (MRM)。离子喷射电压: 5 500 V; 温度: 500 $^{\circ}$ C; 源内气体 1 (GS1, N₂) 压力: 310 kPa; 气体 2 (GS2, N₂) 压力: 379 kPa; 气帘气体 (N₂) 压力: 138 kPa; 碰撞气 (N₂) 压力: Medium。CsA 的定量离子对为 602.1 > 100.2, 去簇电压为 85 V, 碰撞能量为 71 eV; 定性离子对为 602.1 > 156.2, 去簇电压为 85 V, 碰撞能量为 34 eV; 其同位素内标的定量离子对为 604.1 > 100.2, 去簇电压为 110 V, 碰撞能量为 46 eV。

储备液和工作液的配制 将 CsA 标准品 1 mg 溶解于甲醇 1 mL 中, 配制成质量浓度为 1 mg $\cdot$ mL⁻¹ 的标准储备液。取 CsA 的标准储备液适量, 加入甲醇, 配制成质量浓度为 200 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 的标准品母液。将标准品母液用甲醇依次稀释, 配制成浓度为 0.1、0.5、2.0、5.0、10 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 的系列工作液。

标准曲线溶液的配制 吸取系列标准工作液 10 μ L, 加入牛全血基质 90 μ L, 配制成质量浓度为 10、50、200、500、1 000 ng $\cdot$ mL⁻¹ 的标准曲线溶液。

质控样品的配制 重新称取 CsA 标准品 1 mg 溶解于甲醇 1 mL 中, 配制成质量浓度为 1 mg $\cdot$ mL⁻¹ 的标准储备液。取 CsA 的标准储备液适量, 加入甲醇, 配制成质量浓度为 100 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 的标准品母液。将质量浓度为 100 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 的标准品母液用甲醇分别稀释, 配制成浓度为 0.2、5.0、9.0 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 的工作液。吸取上述工作液 10 μ L, 加入牛全血基质 90 μ L, 配制成质量浓度为 20、500、900 ng $\cdot$ mL⁻¹ 的质控样品。

内标溶液的配制 将环孢霉素 A-d₄ 1 mg 溶解于甲醇 1 mL 中, 配制成质量浓度为 1 mg $\cdot$ mL⁻¹ 的标准内标储备液。取内标储备液适量, 用甲醇逐级稀释得到质量浓度为 200 ng $\cdot$ mL⁻¹ 的内标工作液。

全血样本处理 取静脉全血样本 50 μ L, 置于 1.5 mL EP 管中, 加入 250 μ L 内标工作液, 涡旋混匀 1 min, 以 1.2×10^4 r $\cdot$ min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液进行 LC-MS/MS 分析。

3 方法学考察

专属性 牛全血基质、工作溶液、牛全血基质加

标、实际全血样本(收集6个不同个体来源的人全血)分别按“全血样本处理”项下操作,进行专属性考察。

标准曲线和定量下限 将制备好的标准曲线溶液,按照“全血样本处理”项下操作,取上清液经LC-MS/MS测定分析,以系列标准溶液浓度为 x 轴,标准物质和对应内标峰面积的比值为 y 轴,用加权($w=1/x^2$)最小二乘法进行回归运算,求得标准曲线。根据当日的标准曲线,选择标准曲线中校正标样的最低浓度($10.0\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)作为方法的定量下限,并计算其准确度与精密度。检测质量浓度为 $10.0\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的样本,平行处理10个样本,每份样本重复测定2次,计算每个样本的信噪比(signal-to-noise ratio, S/N)、精密度及其浓度测定均值与理论浓度的偏差,要求定量下限样本 $S/N\geq 10$,变异系数(coefficient of variation, CV) $\leq 20.0\%$ 、相对偏差在 $\pm 15.0\%$ 范围内。

精密度与回收率 批内精密度:检测低、中、高(20 、 500 、和 $900\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)3个质量浓度的质控样本,每个质量浓度平行处理10个样本并于同一批进行测定。批间精密度:于3个分析批分别重复处理及测定低、中、高3个质量浓度的质控样本,每批每个质量浓度平行处理10个样本。分别计算测量值的平均值、标准差、相对标准偏差、相对误差。回收率:检测低、中、高3个质量浓度的质控样本,每份样本重复测定3次,分别计算相对回收率的平均值和标准差。相对回收率=检测浓度/标示浓度 $\times 100\%$ 。

基质效应 通过基质效应和基质一致性两方面对替代基质与人全血基质进行一致性验证。最常用的基质效应评价方法是在标准分析方法中比较提取

样品和纯溶液的响应,其中化合物的绝对基质效应定义为基质效应因子(MF),在不考虑回收率的情况下,比较待测物在基质组分存在和不含有基质组分的条件下响应。用混合人全血和牛全血基质配制标准曲线溶液,样品经过前处理后,进样分析,比较不同基质的标准曲线和斜率。用牛全血基质标准曲线测定牛全血及混合人全血加标样品中环孢霉素A的回收率。分别制备牛全血及人全血加标样品(加标浓度为 50 、 200 和 $800\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),样品经过前处理后,进样分析,根据替代基质标准曲线计算目标物浓度测定结果及回收率。

稳定性 取10例新鲜血液样本,将每例样本分装成9份,其中1份作为对照组,3份分别标记为室温($10\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 30\text{ }^{\circ}\text{C}$)保存 12 、 24 、 48 h ;3份分别标记为 $2\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存 1 、 3 、 5 d ;2份分别标记为 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}\sim -15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存2个月、3个月。按“全血样本处理”项下操作,在相应条件下测定浓度,试验组与对照组的数据进行相关性分析(配对 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$),以考察此储存条件下CsA样本的稳定性。

4 统计学处理

使用Excel进行统计学处理及数据分析,计算均值、标准差、变异系数、相对标准偏差、标准误差和回收率。

结 果

1 方法学评价

专属性 在上述条件下,CsA和内标的保留时间均为 1.19 min ,6个不同个体来源的人全血中内源性物质均不干扰CsA的测定。结果见图1。

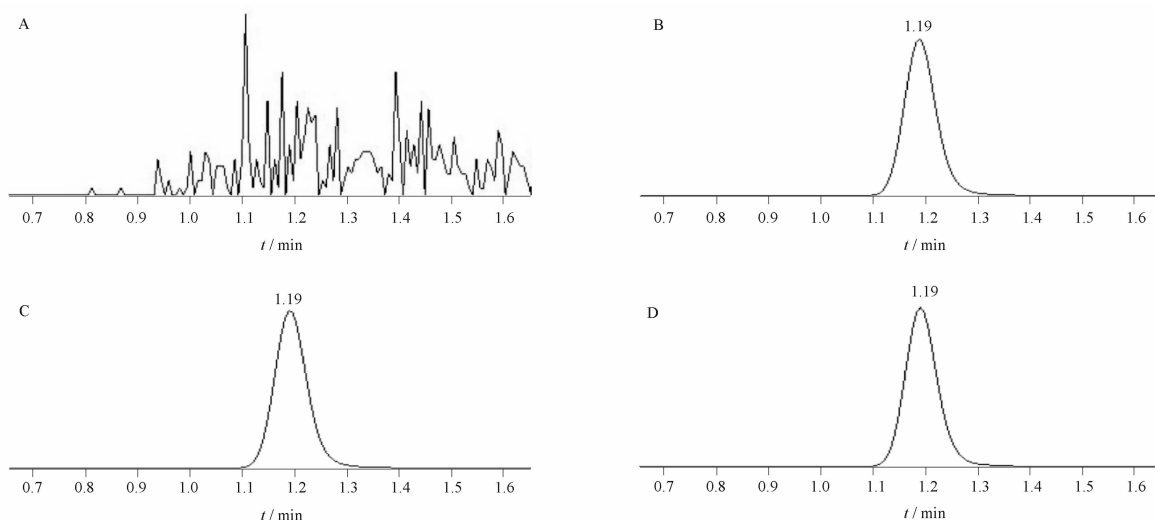


图1 CsA的典型质谱离子流图

Figure 1 Representative mass spectrum ion flow chromatograms of CsA

A: Bovine whole blood matrix; B: Working solution; C: Bovine whole blood matrix plus standards; D: Actual whole blood samples.

标准曲线和定量下限 CsA 在 $10.0 \sim 1\,000.0\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内, 线性关系良好, 其标准曲线方程为 $y = 6.20 \times 10^{-3}x + 7.23 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9985$), 定量下限为 $10.0\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。所有定量下限样本的信噪比均大于 10, CV 值为 1.38%, 相对偏差为 -0.95% 。

精密度与回收率 批内精密度均不大于 3.58%, 批间精密度均不大于 3.24%, 加标回收率在 99.53% ~ 102.83% 范围内, 见表 1。

基质效应 选取 $200\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的浓度点来评价实验方法的基质效应, 人全血和牛全血相比于纯溶液的 MF 值分别为 0.872 和 0.879, 表明人全血和牛全血基质对 CsA 的离子化都是抑制的, 但差异均在 $\pm 20\%$ 以内, 说明无论是人全血基质或是牛全血基质带来的基质效应均可以忽略^[6]。牛全血基质标曲和混合人全血基质标准曲线方程比较, 见表 2。不同环孢霉素 A 加标浓度和不同基质样本的回收率对比见表 3。实验中使用牛全血和混合人全血配制的标准曲线, 2 者斜率基本一致。替代基质标曲测定牛全血及人全血加标样品, 2 种基质样本的测定结果及回收率无显著差异。以上各种有效的数据表明: 液质法测定人全血中环孢霉素 A 的浓度完全可以用牛全血代替人全血制备检测样本, 这样既可以节约大量人全血, 又可避免因使用人全血而可能带来的潜在的危害。

稳定性 10 例新鲜血液样本在室温 ($10\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) 下保存超 24 h, $2\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存超 3 天、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C} \sim -15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存超 2 个月时, 测定结果与对照组测定结果的配

对 t 检验显示, P 值均小于 0.05, 表示有显著差异。因此, 为保证样本测试的稳定性及结果的有效性, 采集血样后应即时检测; 若样本处于室温 ($10\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) 状态下不超 24 h, $2\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存不超 3 d, $-30\text{ }^{\circ}\text{C} \sim -15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存不超 2 个月, 可保证全血样本中 CsA 浓度的准确测定。

2 方法学应用

收集临床服用 CsA 的全血样本共 102 份, 按照“全血样本处理”项下操作, 取上清液, 经 LC-MS/MS 测定, 计算全血样本 CsA 的质量浓度。CsA 的质量浓度分布情况, 见图 2, 平均质量浓度 $290.05\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 质量浓度范围为 $127.38 \sim 437.68\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

表 3 不同环孢霉素 A 加标浓度和不同基质样本的回收率对比

Table 3 Comparison of recoveries of different CsA concentrations and different matrix samples

Matrix	Concentration ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		
	50.0	200.0	800.0
Measured value in bovine whole blood	47.79	186.54	795.05
Measured value in human whole blood	47.70	188.61	785.54
Recovery of CsA in bovine whole blood (%)	95.58%	93.27%	99.38%
Recovery of CsA in human whole blood (%)	95.40%	94.31%	98.19%

表 2 牛全血基质标曲和人全血基质标准曲线方程比较

Table 2 Comparison of standard curve equations for bovine whole blood matrix and human whole blood matrix

Object	Standard curve equations	
	Bovine whole blood	Human whole blood
Cyclosporine A	$y = 0.005\,18x + 0.162\,87$, $r = 0.998\,71$	$y = 0.005\,30x + 0.161\,46$, $r = 0.998\,66$

表 1 用 LC-MS/MS 方法测定 CsA 质量浓度的精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of CsA were determined by LC-MS/MS

Concentration ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Intra-day ($n = 10$)			Inter-day ($n = 30$)			Relative recovery (%, $\bar{x} \pm s$)
	Measured ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	Measured ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	
20.0	22.15 ± 0.79	3.58	10.73	22.55 ± 0.73	3.24	12.77	102.83 ± 0.05
500.0	506.59 ± 6.80	1.34	1.32	508.82 ± 4.80	0.94	1.76	102.17 ± 0.01
900.0	927.58 ± 12.46	1.34	3.06	927.11 ± 14.75	1.59	3.01	99.53 ± 0.01

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

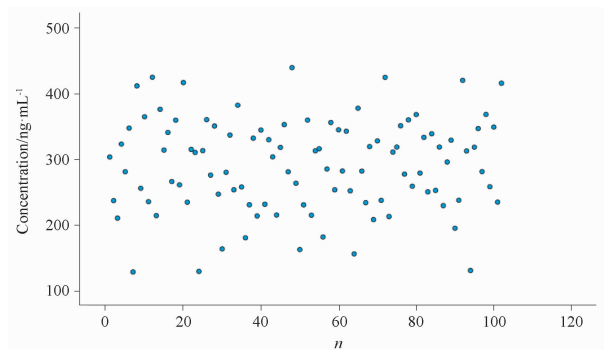


图 2 102 份临床全血样本 CsA 浓度分布图

Figure 2 Concentration distribution of CsA in 102 clinical whole blood samples

讨 论

CsA 作为一种强效免疫抑制剂,在器官移植术后抗排斥反应和自身免疫性疾病的治疗中发挥着重要作用。然而,由于其治疗窗狭窄、个体间药代动力学差异显著以及潜在的肝肾毒性,临床治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)显得尤为重要。CsA 在临床中应用十分广泛,其治疗方案的制定需综合考虑疾病类型、治疗阶段和个体差异等因素。目前临床上主要通过监测服药后 12 小时的血药谷浓度(C_0)和服药后 2 小时的血药峰浓度(C_2)来指导用药方案的调整。根据“环孢素 A 在肾移植中的应用”专题研讨会专家共识^[7]报道,中国肾移植受者用药 1 个月时,使用 CsA 联合霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)、泼尼松(prednisone, Pred)三联方案的 C_0 建议参考浓度为 $200 \sim 350 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,并应根据术后时间的推移而逐渐降低。

环孢素 A 在体内代谢产生多达 30 余种代谢产物^[8],其中部分代谢物可能干扰检测结果,特别是免疫分析法可能因交叉反应导致测定值偏高。张炜等在研究中明确指出“FPIA 法测定的是原形药物和代谢物的总量,FPIA 法测定的血药浓度明显高于 HPLC 法”^[9]这一特点进一步增加了检测方法选择的复杂性。HPLC 通过色谱柱分离、紫外检测器定量,能够准确测定全血中环孢素 A 的原形药物浓度,避免了代谢产物的干扰,但是该方法样本测试时间较长,刘焕龙等用 HPLC 法测定全血 CsA 的浓度,用时 10 min ^[10];张卫东等用 HPLC 法测定全血 CsA 的浓度,用时 15 min ^[11]。

LC-MS/MS 的灵敏度和选择性远高于 HPLC-UV,适合复杂基质中的 CsA 药物浓度的分析。LC-MS/MS 不仅能准确测定母药浓度,还可同时监测多种代谢物如 AM1、AM9、AM4N 等,这些数据对于理解环孢素 A 的个体代谢差异和毒性机制具有重要价值。王磊等人探索了服用 CsA 药物的骨髓移植患者的代谢产物 AM1 和 AM4N 与母药 CsA 的关系,为 CsA 在临床合理使用提供支持^[12]。已有报道 LC-MS/MS 检测 CsA 样本前处理方法较为繁琐,使用有机试剂萃取、氮吹等,耗时长,重复性差。王彬等人报道采用 LC-MS/MS 法测试 CsA 需 12 min ^[13],最低检测限为 $4.35 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。钟里

科等人使用细胞裂解+蛋白沉淀作为样品前处理方法,CsA 的分析时间为 3.5 min ,定量下限为 $10.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。本研究采用高效蛋白沉淀前处理方法,仅需 $50 \mu\text{L}$ 全血样本与 $250 \mu\text{L}$ 含内标的工作液(1:5 比例)混合,通过优化有机溶剂比例,在保证蛋白沉淀效果的同时显著减少样本用量和试剂消耗。该方法操作流程简便快捷,大幅缩短了前处理时间。为提升检测准确性,实验选用环孢素 A 氘代同位素作为内标物,其理化性质与目标化合物高度相似,可有效校正样本处理过程中的基质效应和质谱离子化效率差异,使定量结果更加可靠。在色谱分离方面,采用优化的快速梯度洗脱程序,不仅实现了待测物与干扰物质的基线分离,同时使目标峰形更加尖锐集中。该方法单个样本分析周期仅需 2 min ,定量下限为 $10.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时的质谱检测信噪比(S/N) > 10 ,展现出优异的分析灵敏度和定量准确性。

本研究建立并验证了一种基于 LC-MS/MS 技术检测全血环孢素 A 的方法。在方法学设计上,采用单步蛋白沉淀技术,大幅简化了样本前处理流程;通过优化色谱条件,实现了 2 min 超快速分离分析;在方法验证阶段,采用牛全血替代人全血作为基质,为降低检测成本提供了新的解决方案。本研究方法具有高特异性与灵敏度,能够区分 CsA 及其代谢产物,尤其适用于复杂病例或研究需求,但其高昂的成本和技术门槛限制了普及。未来,通过标准化操作流程、开发自动化前处理技术,或可进一步降低 LC-MS/MS 的临床应用门槛。

参考文献:

- [1] 方芸,王欣,裴云萍. 环孢素 A 监测指标及治疗浓度的研究进展[J]. 中国药房,2006,17(4):307-309.
- [2] 王磊,王红春,刘红星. HPLC-MS/MS 法同时测定白血病患者全血环孢素 A、他克莫司和西罗莫司水平[J]. 检验医学与临床,2019,16(21):3103-3106.
- [3] 彭颖,黄桦,聂波,等. 基于群体药动学的环孢素 A 个体化给药研究进展[J]. 药学进展,2020,44(6):426-432.
- [4] GRUNDMANN M, PERINOVA I, BROZMANOVA H, et al. Significant discrepancy in cyclosporin A post-dose concentrations when analyzed with specific RIA and HPLC method[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010,48(2):87-92.
- [5] GONG Z S, WU Z H, XX 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.
- [6] MATUSZEWSKI B K. Standard line slopes as a measure of a relative matrix effect in quantitative HPLC-MS bioanalysis[J]. *Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the*

- Biomedical and Life Sciences*, 2006, 830(2): 293—300.
- [7] 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会泌尿外科学分会. “环孢素 A 在肾移植中的应用”专题研讨会专家共识 [J]. 中华器官移植杂志, 2008, 29(12): 749—750.
- [8] 朱有华, 石炳毅. 肾脏移植手册 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [9] 张炜, 张想旺, 夏晓君, 等. 反相高效液相色谱法测定肾移植术后全血环孢素 A 浓度 [J]. 临床军医杂志, 2008, (04): 644—646.
- [10] 刘焕龙, 张志清, 王淑梅, 等. 高效液相色谱法测定全血中环孢素 A 的浓度 [J]. 河北医药, 2012, 34(20): 3155—3156.
- [11] 张卫东, 王国团, 朱春梅. 反相高效液相色谱法测定全血中环孢素 A 的浓度 [J]. 儿科药理学杂志, 2006, 12(6): 3—4, 7.
- [12] 王磊, 孙文利, 刘瑞, 等. HPLC-MS/MS 法检测骨髓移植患者全血环孢素 A (CsA) 浓度及与 AM1 和 AM4N 代谢产物的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 52—55, 129.
- [13] 王彬, 李翔, 柴逸峰, 等. 高效液相色谱-质谱联用测定全血中环孢素 A 含量 [J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(8): 899—901.
- (本文编辑: 冀希炜 收稿日期 2025-10-30)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《新药全球同步研发中 基于多区域临床试验数据进行获益-风险评估的 指导原则(试行)》的通告 (2026年第18号)

为进一步鼓励新药全球同步研发、同步申报、同步审评和同步上市,在《E17:多区域临床试验计划与设计的一般原则》的基础上,明确基于全球新药研发临床试验数据在中国申请注册上市时进行获益-风险评估的具体技术要求,我中心组织制定了《新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行获益-风险评估的指导原则(试行)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

国家药品监督管理局药品审评中心
2026-02-11