

# 2019-nCoV 灭活方式对酶免疫法检测急性淋巴细胞白血病患者血清甲氨蝶呤浓度的影响

王文静, 杜小换, 李芳, 姜晓琳, 赵颖, 朱增燕<sup>\*</sup>(苏州大学附属儿童医院药剂科, 江苏 苏州 215006)

**摘要:** 目的 研究紫外线和加热 2 种 2019-nCoV 灭活方法对酶免疫法检测甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)浓度的影响, 探讨该方法在疫情防控期间的应用。方法 将临床送检采血管以 75%乙醇表面消毒, 低速离心后, 将血清分为未灭活组、紫外线灭活组和加热灭活组。其中紫外线灭活组将 MTX 质控液及血清样本于二级生物安全柜密闭后, 紫外灯照射 30 min 灭活; 加热灭活组将质控液与血清样本置于密封袋中, 于 56 °C 恒温水槽中水浴 30 min 灭活。结果 紫外线灭活组和加热灭活组 MTX 检测结果与未灭活组相比, 差异均无统计学意义。未灭活组、紫外线灭活组和加热灭活组 3 组 91%~95.5% 的浓度点分布在 Bland-Altman 图中的 95%一致性区间内。未灭活组、紫外线灭活组和加热灭活组 3 组相关系数均>0.98( $P<0.001$ ), 表明 3 组结果一致性良好。结论 以紫外线照射 30 min 或 56 °C 加热灭活 30 min 处理对酶免疫法检测 MTX 浓度检测无影响, 可用于疫情防控期间急性淋巴细胞白血病患儿 MTX 酶免疫法治疗药物监测的开展。

**关键词:** 2019-nCoV; 紫外线灭活; 恒温水浴灭活; 甲氨蝶呤

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)12-1591-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.013

引用本文: 王文静, 杜小换, 李芳, 等. 2019-nCoV 灭活方式对酶免疫法检测急性淋巴细胞白血病患者血清甲氨蝶呤浓度的影响[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1591-1596.

## Effect of 2019-nCoV Inactivation Method on Serum Methotrexate Concentration in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Detected by Enzyme Immunoassay

WANG Wenjing, DU Xiaohuan, LI Fang, JIANG Xiaolin, ZHAO Ying, ZHU Zengyan<sup>\*</sup>(Department of Pharmacy, The Children's Hospital of Soochow University, Soochow 215006, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the effects of ultraviolet and heating inactivation of 2019-nCoV on the detection of methotrexate(MTX) concentration by enzyme immunoassay, then to explore the application of this method in epidemic prevention and control. **METHODS** The blood collection tubes sent to clinical inspection were surface-sterilized with 75% ethanol. After low-speed centrifugation, the serums were divided into non-inactivated, ultraviolet-inactivated and heat-inactivated groups. Then, the ultraviolet-inactivated group was prepared by irradiating the MTX quality control solution and serum samples in a secondary biological safety cabinet under ultraviolet lamp for 30 min. The inactivation method for the heat-inactivation group was heating the quality control solution and serum samples in a seal bag under water bath at 56 °C for 30 min. **RESULTS** Compared with non-inactivation group, there were no significant difference in MTX detection results of both ultraviolet inactivation and heat-inactivation groups. The results of 91%~95.5% concentration point distribution of the non-inactivated group, ultraviolet-inactivated group and heat-inactivated group were within the 95% concordance interval of the Bland-Altman plot. The correlation coefficients of the non-inactivation group, ultraviolet inactivation group and heat-inactivation group were all >0.98( $P<0.001$ ), indicating that the results of the three groups had good consistency. **CONCLUSION** The inactivation of blood samples in blood vessels by ultraviolet ray for 30 min or heating at 56 °C for 30 min have no effect on the detection of MTX concentration by enzyme immunoassay, which can be used to monitor the concentration of MTX for children with acute lymphoblastic leukemia during the epidemic prevention and control.

**KEYWORDS:** 2019-nCoV; ultraviolet-inactivated; heat-inactivated; methotrexate

自 20 世纪 50 年代以来,甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)已成功被用于治疗儿童和成人肿瘤。大剂量-MTX(high dose-MTX, HD-MTX)联合亚叶酸钙解救是治疗儿童急性淋巴细胞白血病(acute

lymphoblastic leukemia, ALL)的重要措施。由于 MTX 在 ALL 患儿体内代谢个体化差异大, MTX 浓度过高可引起肾脏、血液系统等不良反应<sup>[1]</sup>。因此临床上需根据 MTX 治疗药物监测(therapeutical

基金项目: 苏州市科技发展计划项目(SLJ2021015, SYSD2020187)

作者简介: 王文静, 女, 硕士, 药师 E-mail: 499699561@qq.com  
suda.edu.cn

<sup>\*</sup>通信作者: 朱增燕, 女, 博士, 主任药师 E-mail: zhuzengyan7676@

drug monitoring, TDM)结果及时调整 MTX 治疗剂量,并根据患儿 MTX 浓度阈值调整亚叶酸钙的解救剂量,以实现 HD-MTX 在 ALL 患儿治疗过程中的安全有效<sup>[2]</sup>。

在实施 TDM 的过程中,检测人员直接接触和处理患者血液样本,面临着职业暴露的风险。尤其是在 2019-nCoV 盛行的时期,一旦接触到确诊或疑似病例的血液样本,TDM 检测工作将面临极大的感染风险与挑战。为了保障新冠肺炎确诊、无症状以及可能存在阳性风险的患儿在需要接受 MTX 治疗时能及时为其提供 MTX 浓度监测,同时保护需直接接触开放血液样本的 TDM 检测人员的安全及降低病毒传播的风险,需在保证检测结果准确性的前提下,严格做好标本检测前的病毒灭活工作。研究表明,新型冠状病毒对紫外线和热敏感,56℃,30 min、乙醚、75%乙醇和含氯消毒剂均能使其有效灭活<sup>[3]</sup>。广东省 2020 年发表的《新型冠状病毒肺炎患者血药浓度检测技术指引》中提到,56℃水浴加热 30 min 或短波紫外线照射 30 min,可保证血清/血浆样本中的 2019-nCoV 灭活<sup>[4]</sup>。已有研究表明,在 2019-nCoV 大流行期间,加热灭活血清对大多数甲状腺功能指标、肿瘤标志物和细胞因子检测无影响,部分受影响的指标也可通过回归方程进行校正<sup>[5]</sup>。但也有研究显示,磷酸肌酸激酶、磷酸肌酸激酶同工酶、血清碱性磷酸酶和胰岛素对热敏感,加热后会被抑制或降解<sup>[6]</sup>。所以灭活病毒的方式是否会影响血液样本的检测,需通过实验来验证。目前尚未有研究报道病毒灭活方式对血清 MTX 浓度检测的影响。因此,在严格做好检测人员个人及检测环境保护下,笔者前瞻性地采用 2 种方式对 MTX 血清样本进行灭活处理后并检测,评估其灭活方式对血清 MTX 浓度(酶免疫法)的影响,以期应对 2019-nCoV 流行期间接收患儿 MTX 血样时,能在避免病毒传播的前提下,及时准确地完成 MTX 浓度检测。

## 1 材料

### 1.1 MTX 血清样本来源

MTX 血清样本来源于 2022 年 2 月 21—28 日期间,在苏州大学附属儿童医院血液科接受 HD-MTX 化疗的住院患儿,共计 22 例患者,44 例样本。所有患者均已排除 2019-nCoV 及其他常

见病毒感染。本研究所有血清样本均为患儿常规检测 MTX 浓度后的剩余血清。本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(伦理批号:2022CS056)。

### 1.2 材料与方法

BY-160C 低速离心机(北京白洋医疗器械有限公司);BSC-1300 II A/B<sub>3</sub> 二级生物安全柜(苏净集团·苏州安泰空气技术有限公司);DK-8AXX 电热恒温水槽(上海一恒医疗器械有限公司);Vortex-Genie2 涡旋振荡器(Scientific Industries);ZRQSOP030 超纯水仪(Milliqore);MTX 检测试剂盒(批号:P1)、Viva-E 血药浓度监测仪均购自西门子股份公司;75%乙醇消毒液(安徽安特食品股份有限公司)。

### 1.3 MTX 血清样本前处理

将采血管以 75%乙醇表面消毒后,2 904 ×g 低速离心 4 min,离心后静置 15 min,在生物安全柜内轻轻打开采血管盖,以降低可能产生的气溶胶逸散。将血清样本分为 3 份:未灭活组、短波紫外线(254 nm)照射 30 min 灭活组(以下简称“紫外线灭活组”)和 56℃水浴加热 30 min 灭活组(以下简称“加热灭活组”)。血清标准曲线样品及质控样品分别采用同等条件灭活与非灭活处理。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行分析,GraphPad 5.0 软件进行绘图。统计方法为方差分析(F 检验),一致性分析为 Bland-Altman 分析法,相关性分析为 Spearman 相关系数法。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MTX 质控检测结果

将 MTX 低、中浓度质控液按“1.3”项下方法进行分组和灭活处理后,分别进行检测。结果显示,未灭活组、紫外线灭活组和加热灭活组 MTX 低、中浓度检测,结果差异均无统计学意义( $F_{\text{低}}=0.212$ ,  $P_{\text{低}}=0.815$ ;  $F_{\text{中}}=0.059$ ,  $P_{\text{中}}=0.943$ ),结果见表 1。

表 1 未灭活组、紫外线灭活组和加热灭活组 MTX 质控液检测结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Tab. 1 Results of MTX quality control solution in non-inactivated, ultraviolet-inactivated and heat-inactivated groups( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

| 质控液浓度 | 未灭活组        | 紫外线灭活组      | 加热灭活组       |
|-------|-------------|-------------|-------------|
| 低     | 0.513±0.005 | 0.517±0.024 | 0.507±0.012 |
| 中     | 1.550±0.008 | 1.5±0.041   | 1.56±0.041  |

## 2.2 血清样本 MTX 检测结果方差分析

由于酶免疫法检测 MTX 浓度范围为  $0.3\sim 2\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 检测 HD-MTX 疗法 12~20 h 的 MTX 浓度时, 需对样本稀释后检测。为排除人为操作干扰, 对 22 例患者血清样本中 MTX 浓度的对比分析, 分为需稀释的 12~20 h 组(图 1A)和无需稀释的 44~48 h 组(图 1B), 并按“1.3”项下方法进行分组和灭活处理后, 分别进行检测。结果见图 1, 采用多样本方差分析( $F$  检验), 12~20 h 组与 44~48 h 组中, 未灭活组、紫外线灭活组和加热灭

活组之间, 差异均无统计学意义( $F_{12\sim 20\text{ h}}=0.003$ ,  $P_{12\sim 20\text{ h}}=0.997$ ;  $F_{44\sim 48\text{ h}}=0.022$ ,  $P_{44\sim 48\text{ h}}=0.979$ )。

## 2.3 血清样本 MTX 检测结果一致性分析

分析 3 组不同前处理方式的 MTX 检测结果的一致性, 并采取 Bland-Altman 图进行分析。由图可见, 大部分浓度点分布在 95%一致性区间内, 仅有 4.5%~9%的浓度点分布在此区间外。且散点主要聚集在均值附近, 进一步表明未灭活组、紫外线组和加热组检测的 MTX 结果存在较好的一致性。结果见图 2。

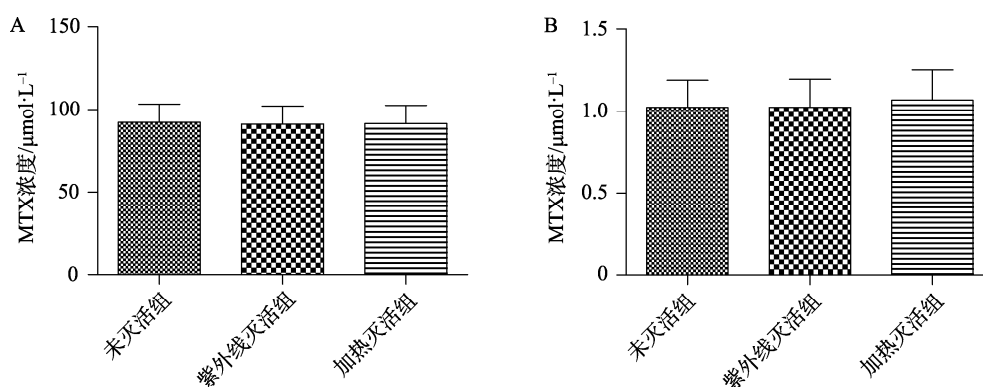


图 1 未灭活组、紫外线灭活组和加热灭活组血清样本中 MTX 浓度检测结果方差分析( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=22$ )  
A-12~20 h 组; B-44~48 h 组。

**Fig. 1** Analysis of variance in the detection results of MTX concentration in serum samples of non-inactivated, ultraviolet-inactivated and heat-inactivated groups( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=22$ )  
A-12~20 h group; B-44~48 h group.

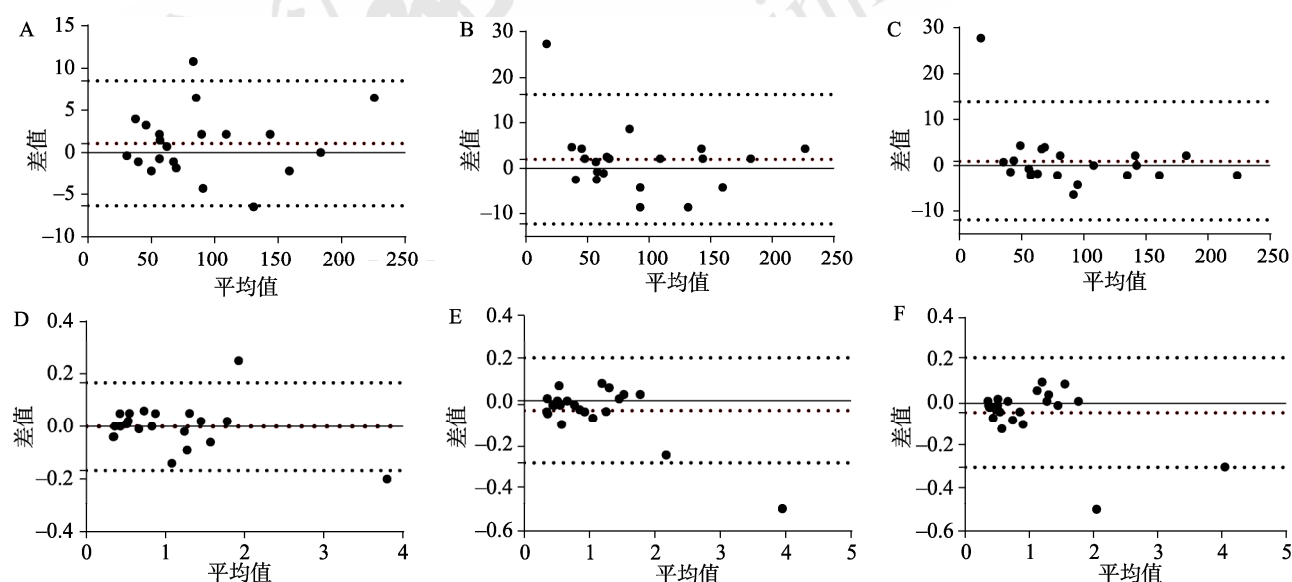


图 2 未灭活组、紫外线灭活组和加热灭活组血清 MTX 浓度检测结果一致性分析( $n=22$ )

A-未灭活组(12~20 h); B-紫外线灭活组(12~20 h); C-加热灭活组(12~20 h); D-未灭活组(44~48 h); E-紫外线灭活组(44~48 h); F-加热灭活组(44~48 h)。  
**Fig. 2** Consistency analysis of serum MTX concentration in non-inactivated, ultraviolet-inactivated and heat-inactivated groups( $n=22$ )  
A-non-inactivated group(12~20 h); B-ultraviolet-inactivated group(12~20 h); C-heat-inactivated group(12~20 h); D-non-inactivated group(44~48 h); E-ultraviolet-inactivated group(44~48 h); F-heat-inactivated group(44~48 h).

## 2.4 血清样本 MTX 检测结果相关性分析

分析 3 组不同前处理方式的 MTX 检测结果的相关性。12~20 h: 未灭活组与紫外线灭活组相关性分析, 相关系数为  $R^2=0.994\ 7(P<0.000\ 1)$ ; 未灭活组与加热灭活组相关性分析, 相关系数为  $R^2=0.992\ 3(P<0.000\ 1)$ ; 加热灭活组与紫外线灭活组相关性分析, 相关系数为  $R^2=0.997\ 4(P<0.000\ 1)$ ; 见图 3A~C。44~48 h: 未灭活组与紫外线灭活组相关性分析, 相关系数为  $R^2=0.989\ 4(P<0.000\ 1)$ ; 未灭活组与加热组 MTX 结果相关性分析, 相关系数为  $R^2=0.989\ 3(P<0.000\ 1)$ ; 加热灭活组与紫外线灭活组相关性分析, 相关系数为  $R^2=0.981\ 4(P<0.000\ 1)$ ; 见图 3D~F。结果表明未灭活组、紫外线灭活组和加热灭活组 3 组检测的 MTX 结果具有良好的相关性。

## 3 讨论

紫外线主要是通过对病毒、细菌、芽孢等病原体的辐射损伤和破坏核酸的功能使其致死, 从而达到消毒的目的。因此, 病毒(包括 2019-nCoV 等)都会在紫外线照射下失活。但不同的病毒对紫外线的抵御能力是不同的, 灭活所需的紫外线剂量也是不

同的。文献及指南中只笼统地说明紫外线照射样本 30 min 可使 2019-nCoV 灭活<sup>[3-4]</sup>, 但对紫外线的波长、功率、照射面积等条件未做明确规定。由于不同的病毒对紫外线的抵御能力不同, 灭活所需的紫外线剂量也不同。张连峰等<sup>[7]</sup>在关于紫外线灭活 2019-nCoV 所需剂量的调研分析中发现, 灭活 2019-nCoV 所需紫外线剂量范围非常广, 约为  $2.1\sim1\ 000\ \text{mJ}\cdot\text{cm}^{-2}$ , 这可能跟紫外线消毒时间、波长、被消毒物质等有关,  $1\ 000\ \text{mJ}\cdot\text{cm}^{-2}$  是目前为止报道的最大剂量。紫外线剂量计算公式如下: 照射剂量( $\text{J}\cdot\text{m}^{-2}$ )=照射时间(s) $\times$ UVC 强度( $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$ )。紫外线剂量越大, 消杀病毒的程度越高。本实验中使用的生物安全柜容积为  $1.3\ \text{m}\times0.6\ \text{m}\times0.64\ \text{m}$ , 紫外灯功率为 30 W, 照射时间为 30 min, 按上述公式计算, 本实验所用的紫外线剂量为  $6\ 923.08\ \text{mJ}\cdot\text{cm}^{-2}$ , 远高于文献报道的剂量, 在此剂量的紫外线照射下, 可达到灭活 2019-nCoV 病毒的效果。

2019-nCoV 不仅对紫外线敏感, 对热也敏感,  $56\ ^\circ\text{C}$  水浴 30 min 可使病毒完全灭活<sup>[3]</sup>。但这 2 种灭活病毒的方法是否会影响药物浓度的准确检测, 主要取决于药物本身的性质、药物体内分布

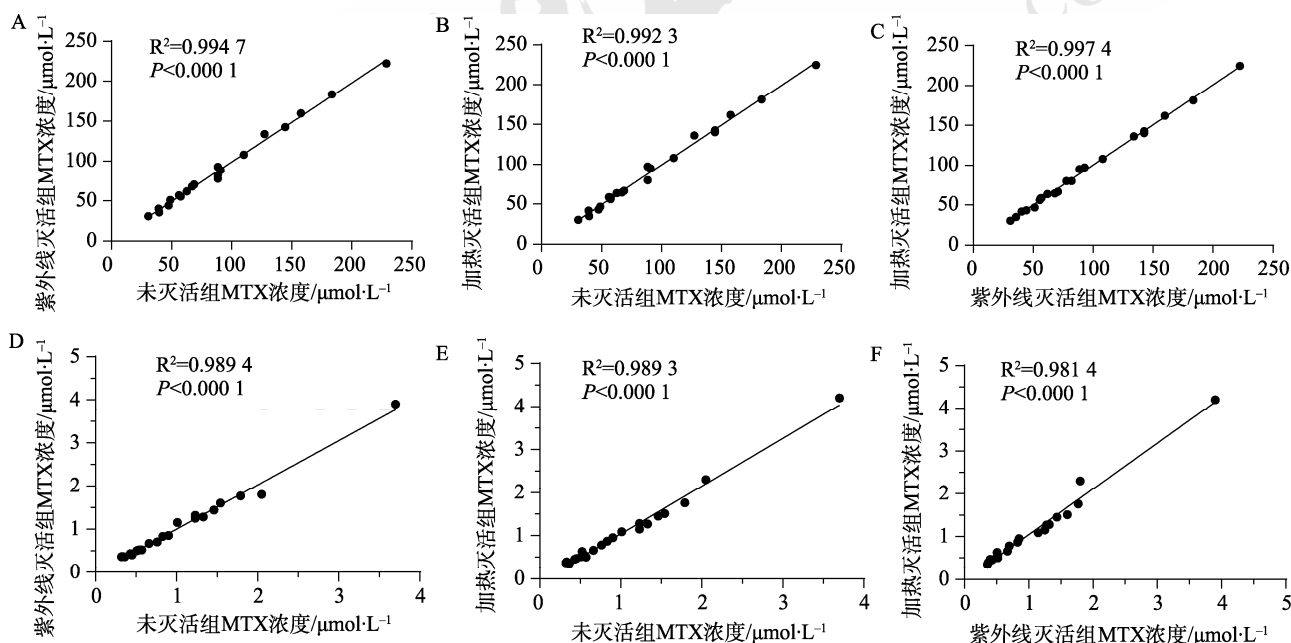


图3 未灭活组, 紫外线灭活组和加热灭活组血清 MTX 浓度检测结果相关性分析( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=22$ )

A-未灭活组与紫外线灭活组(12~20 h); B-未灭活组与加热灭活组(12~20 h); C-加热灭活组与紫外线灭活组(12~20 h); D-未灭活组与紫外线灭活组(44~48 h); E-未灭活组与加热灭活组(44~48 h); F-加热灭活组与紫外线灭活组(44~48 h)。

Fig. 3 Correlation analysis of serum MTX concentration detection result in non-inactivated, ultraviolet-inactivated and heat-inactivated groups( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=22$ )

A-non-inactivated group vs ultraviolet-inactivated group(12~20 h); B-non-inactivated group vs heat-inactivated group(12~20 h); C-heat-inactivated group vs ultraviolet-inactivated group(12~20 h); D-non-inactivated group vs ultraviolet-inactivated group(44~48 h); E-non-inactivated group vs heat-inactivated group(44~48 h); F-non-inactivated group vs ultraviolet-inactivated group(44~48 h).

代谢特点以及检测方法等。张晓旭等<sup>[8]</sup>用 HPLC 检测万古霉素浓度时发现,加热法并不影响万古霉素浓度的检测,而紫外线灭活病毒法前处理后,检测的万古霉素浓度明显下降。这是因为万古霉素分子结构中存在酚基及二酚基,酚类的水溶液遇光易水合或氧化成醌,紫外灯照射可加速万古霉素的降解,因此,紫外灯照射灭活法并不适用于分子结构中含有酚基等对光敏感基团的药物。倪晓佳等<sup>[9]</sup>在加热灭活处理血液标本对几种非典型抗精神病药浓度结果影响的研究中发现,加热处理后氨磺必利浓度明显高于未经处理加热的浓度。笔者分析主要有 2 个原因:一是血液样本经加热处理会产生轻至中度溶血现象,这将导致血液基质发生改变,可能引起待测物及其内标在质谱分析中的信号强度变化,进而影响药物浓度的检测<sup>[10]</sup>;二是氨磺必利进入体内后,主要分布在红细胞中,加热会导致部分红细胞破裂,红细胞内氨磺必利分布到血清中增多,从而使灭活后的氨磺必利浓度升高。陈和莉等<sup>[11]</sup>同时采用湿热和紫外消毒法对血液样本进行病毒灭活,并观察其对酶免疫法检测他克莫司、西罗莫司、环孢素、万古霉素、丙戊酸和霉酚酸 6 种药物浓度的影响,结果表明,2 种消毒组和对照组间他克莫司、西罗莫司、环孢素的浓度无显著性差异且一致性良好;同氨磺必利相似,他克莫司、西罗莫司、环孢素等免疫抑制剂均主要存在于红细胞中,但其检测样本是全血,所以不受溶血影响。在血浆样本中,2 种消毒处理对万古霉素的检测无显著影响,对丙戊酸和霉酚酸的检测有较显著的影响。这可能是由 3 种药物蛋白结合率的差异所致,万古霉素与血浆蛋白的结合率约为 55%,而丙戊酸、霉酚酸与血浆蛋白的结合率分别为 90%~95%和 97.5%。研究表明,当温度>42℃,血浆蛋白发生变性降解<sup>[12]</sup>,因此 56℃水浴 30 min 可能对血浆蛋白结合率高的药物影响更显著,从而导致丙戊酸和霉酚酸浓度显著升高。

血液样本经 56℃水浴灭活 30 min 后,一般会发​​生轻到中度的溶血现象。临床血液样本在发生溶血后,其物理化学性质均会发生不同程度的改变,从而影响样本中目标化合物浓度的测定。但赵博欣等<sup>[13]</sup>发现血液标本以采血管内 56℃灭活 30 min 结合乙醇处理血浆样品对 LC-MS 检测伏立康唑血浆浓度影响较小,加热引起的血浆基质改变并未影

响伏立康唑检测的准确性,很可能也与其与血浆蛋白结合率不高(58%)有关。李红莲等<sup>[14]</sup>采用 56℃干式恒温金属浴加热 30 min 的方法对血浆标本进行灭活后,用二维液相色谱法测定血浆标本中伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的血药浓度,结果表明,与未灭活组比较,4 种药物的血药浓度检测结果的相对误差均<15%;丁靖等<sup>[15]</sup>采用 56℃水浴 30 min 法对样本进行前处理后发现,湿热灭活结合蛋白沉淀处理血浆样本对 LC-MS 法测定丙戊酸钠血浆浓度无明显影响。本研究表明,56℃恒温水浴加热 30 min 血清样本后,不影响酶免疫法对 MTX 浓度的检测,可能是由于 MTX 对热稳定且 MTX 血浆蛋白结合率仅约 50%,加热处理后的血浆蛋白变性作用对 MTX 影响较小。

综上所述,采用 56℃恒温水浴 30 min 和高剂量短波紫外线照射 30 min 的方法均不会影响酶免疫法对 MTX 浓度检测的准确性,因此可根据 TDM 实验室条件选择合适的灭活方式,以应对 2019-nCoV 流行期间 ALL 患儿 MTX 血药浓度的检测。

## REFERENCES

- [1] YANG X Y, MAO K, ZHANG H. Influence of HD-MTX blood concentration on the efficacy and adverse reactions in children with ALL[J]. *Pract Pharm Clin Remedies*(实用药物与临床), 2018, 21(10): 1124-1127.
- [2] 中国临床肿瘤学会(CSCO), 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(15): 761-767.
- [3] CUI J, LI F, SHI Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181-192.
- [4] 魏理, 关文达. 新型冠状病毒肺炎患者血药浓度检测技术指引[J]. *今日药学*, 2020, 30(3): 150-153.
- [5] XU E J, LI T, CHEN Q L, et al. Study on the effect and application value of heat-inactivated serum on the detection of thyroid function, tumor markers, and cytokines during the SARS-CoV-2 pandemic[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021(8): 742067.
- [6] ZHAO J, LI F, YUAN B, et al. Effects of a serum heating procedure for inactivating COVID-19 on common biochemical tests[J]. *Clin Lab*, 2021, 67(2). Doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200743.
- [7] ZHANG L F, ZHANG J S. Investigation on the UV dose required for inactivation of 2019-nCoV[J]. *Water Wastew Engin*(给水排水), 2021, 57(S2): 11-17.
- [8] ZHANG X X, HOU L Z, JIANG H, et al. Effect of inactivation methods of severe acute respiratory syndrome

- coronavirus 2 on monitoring vancomycin blood concentration by HPLC[J]. China Pharm(中国药业), 2020, 29(9): 27-29.
- [9] NI X J, LU H Y, WANG Z Z, et al. Effect of heating and inactivating blood specimens on therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs under the normalized prevention and control of COVID-19 epidemic[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(21): 2683-2687.
- [10] GUO J X, YUAN J, JI B, et al. The effect of the blood concentrations of tacrolimus after thermal inactivation during COVID-19[J]. Pharm Today(今日药理学), 2020, 30(12): 830-832.
- [11] CHEN H L, CHEN Q, LIU F, et al. Investigating the effect of hygrothermal and ultraviolet disinfection on blood drug concentration monitoring during the SARS-CoV-2 pandemic[J]. J Chongqing Univ Technol(Nat Sci)(重庆理工大学学报: 自然科学), 2021, 35(1): 222-229.
- [12] VAZQUEZ R, LARSON D F. Plasma protein denaturation with graded heat exposure[J]. Perfusion, 2013, 28(6): 557-559.
- [13] ZHAO B X, LIU S J, LIU Y, et al. Liquid chromatography tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of voriconazole in heat-inactivated blood samples: Its application during COVID-19 pandemic[J]. J South Med Univ(南方医科大学学报), 2020, 40(3): 342-345.
- [14] LI H L, ZHOU Q, ZHANG J, et al. Effects of virus inactivation treatment of plasma specimen on plasma concentration determination of voriconazole, linezolid, vancomycin and teicoplanin[J]. China Pharm(中国药房), 2021, 32(19): 2394-2399.
- [15] DING J, ZHANG Y, YANG L, et al. Effects of the heat-inactivation of blood samples on blood concentration monitoring of valproic acid by LC-MS[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2022, 42(5): 534-537.
- 收稿日期: 2022-03-30  
(本文责编: 陈怡心)