

荧光偏振免疫分析法与高效液相色谱法 检测环孢素 A 血药浓度的倒方差法 Meta 分析

沈陈军, 陈新贵, 王勇

(滁州市第一人民医院药剂科临床药理学, 安徽 滁州 239000)

摘要:目的 评价基于皮尔逊相关系数的荧光偏振免疫分析法(FPIA)与高效液相色谱法(HPLC)检测环孢素 A (CsA)血药浓度相关性的比较研究。**方法** 通过文献数据库检索中国知网、维普数据库、万方数据库、Pubmed 及 Embase,检索有关 FPIA 和 HPLC 测定 CsA 血药浓度比较研究的方法学评价文献。按照纳入和排除文献标准筛选文献,提取资料以及利用 QUADAS 量表进行方法学质量评价。采用 Revman 5.2 软件将皮尔逊相关系数 Fisher'Z 转化后的数据进行倒方差法 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 篇文献,合计 1 245 例次患者检测结果。summary Fisher'Z 值为 1.57,95% CI 为(1.31 ~ 1.83),将 summary Fisher'Z 值转换得出相关系数的合并效应值 summary r 为 0.917,95% CI 为(0.864 ~ 0.950), $P < 0.01$;亚组分析提示 FPIA 法使用单克隆抗体或多克隆抗体试剂导致了各研究之间的高异质性($I^2 = 95\%$)。纳入 13 篇文献其中 7 篇文献结论提示 FPIA 法测定 CSA 浓度较 HPLC 法测定值偏高,其可能是由于 CsA 及其代谢产物累积造成。**结论** FPIA 和 HPLC 测定 CsA 血药浓度结果相关性良好,两者均可作为临床常用 CsA 血药浓度检测方法,但 FPIA 法测定 CsA 浓度较 HPLC 法测定值偏高,临床解读结果时应注意检测方法的不同。

关键词: 荧光偏振免疫测定; 色谱法, 高压液相; 环孢菌素; 血药浓度; 统计学, 非参数; 方差分析; Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.010

Comparison between FPIA and HPLC method in monitoring Cyclosporin A blood concentration based on pearson correlation coefficient: a meta-analysis

SHENG Chengjun, CHEN Xingui, WANG Yong

(Department of Pharmacy Clinical Pharmacy Room,

The First People's Hospital of Chuzhou City, Chuzhou, Anhui 239000, China)

Abstract: Objective To evaluate the correlation between FPIA and HPLC method in monitoring cyclosporin concentration through the Pearson correlation coefficient by the method of inverse variance. **Methods** Databases including Pub Med, Embase, CNKI, VIP and Wan Fang Data were searched to get methodological evaluation of comparison between FPIA and HPLC method in monitoring cyclosporin concentration. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria. After extracting data and assessing the quality of the included studies by QUADAS, the Pearson correlation coefficient was transformed with Fisher Z and meta-analysis was conducted using Revman 5.2 software. **Results** A total of 13 studies involving 1 245 cases were included in this analysis. There was significant difference in the value of the concentration of valproic acid by FPIA and HPLC (summary fisher'Z = 1.57, 95% CI(1.31, 1.83), summary r = 0.917, 95% CI(0.864, 0.950), $P < 0.01$). There was higher heterogeneity among groups($I^2 = 95\%$). Sensitivity analysis showed that the result was relatively robust. Subgroup analysis showed that the use of monoclonal antibodies or polyclonal antibody reagents by FPIA resulted in heterogeneity, which could lead to high heterogeneity among studies. The 13 studies were included, of which 7 studies suggested that the concentration of CsA determined by FPIA was higher than that determined by HPLC, which may be caused by the accumulation of CSA and its metabolites. **Conclusions** The FPIA and HPLC method for the determination of serum concentration of cyclosporin were well correlated and used to detect the concentration of cyclosporin in clinical. The concentration of CsA determined by FPIA was higher than that measured by HPLC. The results of clinical interpretation should be paid attention to in different methods.

Key words: Fluorescence polarization immunoassay; Chromatography, high pressure liquid; Cyclosporine; Plasma concentration; Statistics, nonparametric; Analysis of variance; Meta-analysis

环孢素 A (Cyclosporin A, CsA) 是临床应用广泛的免疫抑制剂,器官移植患者需要长期服用,血药浓度增大时其毒副作用明显,由于 CsA 在部分患者

中代谢差异的原因,使其血药浓度并不随剂量呈相关性,由此可能导致毒副反应或者疗效不足,造成器官移植患者抗排斥反应治疗的失败,因此在临床

CsA 药物中进行血药浓度检测是很有必要的。目前临床血药浓度检测主要采用免疫分析法和高效液相色谱法 (HPLC)^[1], 免疫分析法主要有酶扩大免疫分析法 (EMIT)、荧光偏振免疫分析法 (FPIA)、放射性免疫分析法 (RIA) 等, 其中 FPIA 使用较广泛。

选择特异性好、操作方便及准确性高的方法对 CsA 血药浓度检测准确性及规范有效治疗有重要意义。本研究通过检索国内外相关文献, 运用皮尔逊相关系数的倒方差 meta 分析法^[2], 比较 FPIA 与 HPLC 检测 CsA 血药浓度的相关性, 为药学技术人员检测 CsA 选择合适的方法提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过数据库检索中国知网、维普数据库、万方数据库、Pubmed 及 EMbase, 检索有关“FPIA”、“HPLC”、“CsA”等关键词, 检索时间为从建库至 2017 年 8 月。纳入标准为: 研究目的是测定 CsA 血药浓度比较的方法学评价文献, 其检测方法为 FPIA 和 HPLC。基本信息为测定方法、样本来源、研究对象, 结局指标为 FPIA 和 HPLC 相关性的回归方程皮尔逊相关系数 r 、样本量 n 。研究对象是常规使用 CsA 的器官移植患者或其他患者, 无种族及性别差异。文献为中文、英文及其他语言文献。排除标准为: 无具体检验方法、数据不全、评价指标不统一或与纳入标准不一致的文献。

1.2 文献筛选与提取 建立文献数据库, 按照纳入和排除标准, 初筛、复筛、终评, 去除不符合要求的文献。而对于文献信息不全的联系原文作者再行取舍或对文献有歧义讨论后再做决定^[3]。通过以上三个步骤, 确定最终纳入文献。资料提取包括, 样本来源、研究对象、检测方法、结果指标、数据分析及研究结果。

1.3 文献质量评价 由于本研究为相关诊断检验类研究, 因此可大致根据诊断性研究方法学评价系统工具 QUADAS 进行相关文献方法学评价^[4]。具体本研究纳入文献的质量评价标准依据 QUADAS 声明制定: 具体包括疾病谱、样本选择标准、检测间隔时间、参考实验、参考实验独立性、盲法待评价实验、盲法标准实验、实验结果、报告病例等指标。对以上每个问题以是、否或不清楚为评价结果, 并对评价结果进行统计^[5], 一般规定占统计指标约 80% 以上为高质量文献, 低于 50% 文献治疗较差。

1.4 数据转换与统计学方法 由于相关系数 r 不服从正态分布情况, 当相关系数小于 0.5 时可能服从正态分布, 但大于 0.5 时则不服从。Fisher 提出利用“Fisher’ Z transformation”公式进行转换, 可将

相关系数 r 转换为正态分布变量 z ^[6], 由于本研究是基于皮尔逊相关系数的 meta 分析, 因此可以利用“Fisher’ Z transformation”公式进行转换, 具体转换公式如下:

$$\textcircled{1} \text{ Fisher' } Z = 0.5 \times \ln \frac{1+r}{1-r}$$

$$\textcircled{2} S_z = \sqrt{\frac{1}{n-3}}$$

$$\textcircled{3} \text{ summary } r = \frac{e^{2Z} - 1}{e^{2Z} + 1} \quad (Z \text{ 为 summary Fisher' } Z \text{ 值})$$

研究采用 Revman 5.2 软件进行统计学分析, 数据转换利用 EXCEL2007 软件进行计算。对结局变量为相关系数 r 值的资料采用以上公式进行转换, 得到 Fisher’ Z 值和标准误 S_z , 再利用 Revman 5.2 软件进行倒方差法得出 summary Fisher’ Z 值^[7], 最后利用公式③得出相关系数的合并效应值 summary r , 以此来评价两种 CsA 血药浓度检测方法的相关性。研究根据 Revman 5.2 软件得出的 summary Fisher’ Z 值及其 95% CI 为分析统计量, 比较不同研究方法相关性结果的差异, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。异质性研究 I^2 越大异质性越大。当 $I^2 > 50$ 采用随机效应模型, 当 $I^2 \leq 50$ 采用固定效应模型。对纳入实验的文献根据试剂抗体不同、样本量和研究地区等因素分别进行亚组分析, 并对各研究行敏感性分析, 以检验结果是否稳健。

2 结果

2.1 纳入文献一般情况 初检相关文献 536 篇文献, 其中中文文献 339 篇, 外文文献 197 篇。剔除重复发表和交叉文献 15 篇, 复筛阅读标题及文献摘要, 排除不合格文献 508 篇, 再通过下载全文、阅读全文、全文评价等过程后, 最后共纳入文献 13 篇。文献的筛选流程及结果见图 1。

纳入 13 篇文献, 其中 McBride^[10]、Lee^[12]、Schroeder^[13]、陈佩雷和邵传锋^[15]、陶兴茹^[17]、赵滨红和郭丽萍^[18]及赵秋玲^[20]等 7 篇文献结果提示 FPIA 法测定 CsA 浓度较 HPLC 法测定值偏高, Schroeder^[13]、陈佩雷和邵传锋^[15]、陶兴茹^[17]及赵滨红和郭丽萍^[18]等 4 篇研究结果提示两种测定方法所得结果差异有统计学意义, 刘晓等^[16]、赵虹等^[19]及赵秋玲^[20]3 篇研究提示亦提示通过方程式可将各自测定结果方便准确的互算, 具体一般情况见表 1。

2.2 纳入文献质量评价 根据表 2 结果可知, 70% 的纳入研究满足 6 条 (75%) 文献评价指标, 但盲法实验与报告病例均未能提供, 纳入文献总体质量较好, 部分实验样本数量较少, 4 篇纳入研究样本检测

表 1 纳入文献一般情况

纳入研究	研究地区	检测方法	样本量	回归方程(相关系数)	结 果
Anders L 1990 ^[8]	国外	HPLC 与 pFPIA-TDx	54	未给出(0.81)	FPIA 法与 HPLC 法测定 CsA 浓度相关性较强
Tredger JM 2000 ^[9]	国外	HPLC 与 mFPIA-Ax-SYM	104	$y = 1.09x - 6.07(0.945)$	单克隆 FPIA 法与 HPLC 法测定 CsA 浓度具有很强相关性
McBride JH 1998 ^[10]	国外	HPLC 与 mFPIA-TDx	59	$y = 1.3x + 36.34(0.96)$	单克隆抗体 FPIA 法与 HPLC 法测定 CsA 相关性良好,单克隆抗体 FPIA 法测定值可能低于多克隆抗体 FPIA 法,均高于 HPLC 法
Sadeg N 1991 ^[11]	国外	HPLC 与 pFPIA-TDx	49	$y = 0.37x + 29.66(0.732)$	TDx 法和 HPLC 法测定全血 CsA 浓度相关性不强
Lee SF 1991 ^[12]	国内	HPLC 与 pFPIA-TDx	135	$y = 2.5x + 224.45(0.82)$	非特异性 FPIA 法较 HPLC 法检测的浓度偏高,可能由于多克隆抗体与 CsA 及其代谢产物造成的
Schroeder TJ 1989 ^[13]	国外	HPLC 与 pFPIA-TDx	362	$y = 3.04x + 67(0.781)$	TDx 法和 HPLC 法测定全血 CsA 浓度相关性不强,TDx 测定平均值高于 HPLC 法测定值,两种测定方法所得结果存在明显差异
Zucchelli GC 1989 ^[14]	国外	HPLC 与 pFPIA-TDx	76	$y = 3.31x + 166.6(0.83)$	TDx 法和 HPLC 法测定全血 CsA 浓度相关性较好
陈佩雷 2013 ^[15]	国内	HPLC 与 mFPIA-TDx	78	未给出(0.948)	CsA 血药中高浓度时,FPIA 和 HPLC 法具有良好的相关性,但 FPIA 测定的结果略高于 HPLC 法测定的结果
刘晓 2009 ^[16]	国内	HPLC 与 pFPIA-TDx	64	$y = 1.493x + 205.94(0.831)$	HPLC、单克隆和多克隆荧光偏振免疫法三者间具有良好的相关性,通过方程式可将各自测定结果方便准确的互算
陶兴茹 2013 ^[17]	国内	HPLC 与 mFPIA-TDx	92	$y = 0.826x + 8.318(0.967)$	TDx 法和 HPLC 法测定全血 CsA 浓度具有相关性,TDx 测定值明显高于 HPLC 测定值,两种测定方法所得结果差异有统计学意义
赵滨红 2007 ^[18]	国内	HPLC 与 mFPIA-TDx	36	$y = 1.2068x + 23.373(0.974)$	FPIA 法所测结果高于 HPLC 法,差异有统计学意义
赵虹 2005 ^[19]	国内	HPLC 与 mFPIA-TDx	36	$y = 1.6722x - 21.106(0.963)$	HPLC 和荧光偏振免疫法有良好的相关性,可以从一种方法得出另一种方法的预测值
赵秋玲 2009 ^[20]	国内	HPLC 与 mFPIA-Ax-SYM	100	$y = 0.958x + 48.966(0.971)$	应用 AxSYM 法测定全血环孢素的浓度值比 RP-HPLC 法测定值明显偏高,可将 RP-HPLC 测定值代入估 AxSYM 法测定值

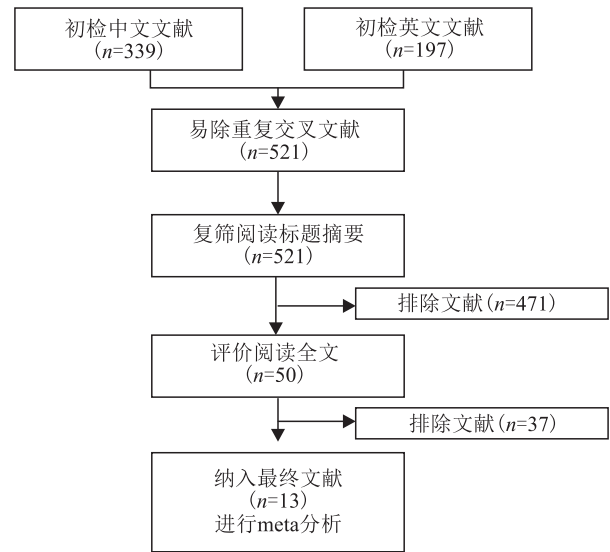


图 1 文献筛选流程图

时间是否及时不清楚,具体结果见表 2。

2.3 HPLC 与 FPIA 相关性结果比较 将结局指标相关系数及样本量经 Fisher’ Z 转换后输入 Revman5.2 软件进行倒方差法 meta 分析,异质性结果 $I^2 = 95\%$,具有高度异质性,使用随机效应模型,得出 summary Fisher’ Z 值为 1.57,95% CI 为 (1.31 ~ 1.83), $P < 0.01$,差异有统计学意义,详见图 2。

将 summary Fisher’ Z 值带入公式③得出相关系数的合并效应值 summary r 为 0.917,95% CI 为 (0.864 ~ 0.950),差异有统计学意义,提示 FPIA 与 HPLC 测定 CsA 的浓度结果具有较高的相关性。

2.4 敏感性分析及亚组分析 从图 2 可以看出 summary Fisher’ Z 值为 1.57,95% CI 为 (1.31 ~ 1.83), $P < 0.01$,差异有统计学意义,经敏感性分析,剔除权重最大的 Schroeder TJ 研究,结果

表 2 纳入文献质量评价

纳入研究	疾病谱	样本标准	检测时间	参考实验	独立性	盲法实验	实验结果	报告病例
Anders L 1990 ^[8]	是	是	是	是	是	不清楚	是	不清楚
Tredger JM 2000 ^[9]	是	是	是	是	是	不清楚	是	不清楚
McBride JH 1998 ^[10]	是	是	是	是	是	不清楚	是	不清楚
Sadeg N 1991 ^[11]	是	是	是	是	是	不清楚	是	不清楚
Lee SF 1991 ^[12]	是	是	是	是	是	不清楚	是	不清楚
Schroeder TJ 1989 ^[13]	是	是	是	是	是	不清楚	不清楚	
Zucchelli GC 1989 ^[14]	是	是	是	是	是	不清楚	是	不清楚
陈佩雷 2013 ^[15]	是	是	不清楚	是	是	不清楚	是	不清楚
刘晓 2009 ^[16]	是	是	不清楚	是	是	不清楚	是	不清楚
陶兴茹 2013 ^[17]	否	是	不清楚	是	是	不清楚	是	不清楚
赵滨红 2007 ^[18]	是	是	是	是	不清楚	是	不清楚	
赵虹 2005 ^[19]	是	是	是	是	是	不清楚	是	不清楚
赵秋玲 2009 ^[20]	是	不清楚	是	是	不清楚	是	不清楚	

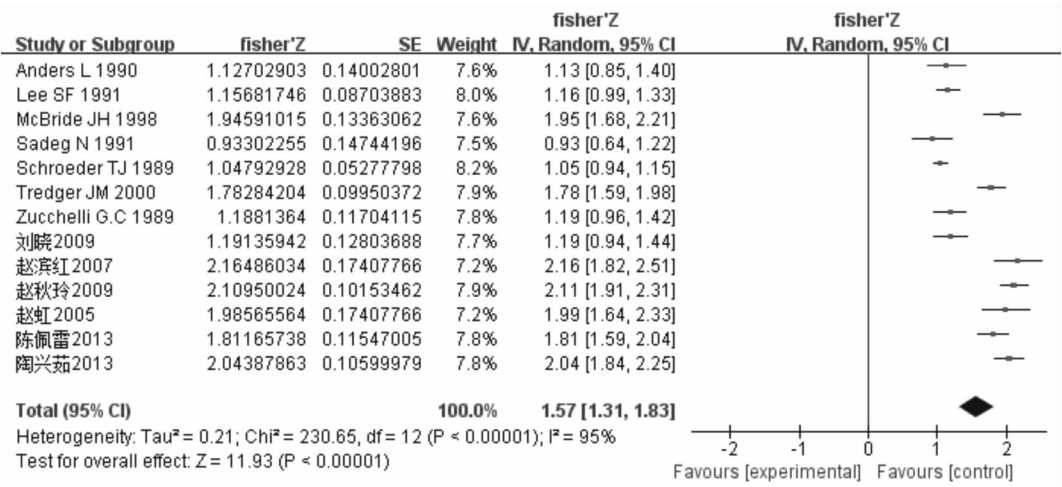


图 2 HPLC 与 FPIA 测定结果相关性 Fisher’Z 比较

summary Fisher’Z 值为 1.62, 95% CI 为 (1.36 ~ 1.87), 统计检验发现 $P < 0.01$, 仍差异有统计学意义。剔除纳入的每一个文献后, 结果 summary Fisher’Z 值及 95% CI 见表 3, 统计检验发现 $P < 0.01$, 仍差异有统计学意义, 可见该结局稳健, 结果可靠。

通过检测方法中使用试剂抗体不同、样本量、研究地区等进行亚组分析, 可发现样本量不能对异质性产生主要影响, 而检测方法中使用试剂抗体和研究地区的不同, 可以导致异质性较高的结局, 其中可知单克隆抗体荧光偏振发光分析法 (mFPIA) 与多克隆抗体荧光偏振发光分析法 (pFPIA) 是导致异质性高的主要原因, 具体亚组分析结果详见表 4 及图 3 ~ 5。

3 讨论

3.1 检测方法评价

CsA 作为临床常用的一种强免疫抑制剂, 广泛在移植患者器官移植后或自身免疫疾病者中使用。由于 CsA 的口服个体差异导致了其治疗窗窄, 需要进行治疗药物监测, 从而保证疗

效和毒副反应。HPLC 具有专属性强、准确性高、重现性好等优点, 但是样本处理的耗时长、难度高、消

表 3 敏感性分析结果

剔除纳入研究	样本量	summary Fisher’Z 值	95% CI 值	I ² /% 值	P 值
Anders L 1990 ^[8]	54	1.61	[1.34 ~ 1.88]	95	<0.01
Tredger JM 2000 ^[9]	104	1.55	[1.28 ~ 1.83]	95	<0.01
McBride JH 1998 ^[10]	59	1.54	[1.27 ~ 1.81]	95	<0.01
Sadeg N 1991 ^[11]	49	1.62	[1.36 ~ 1.89]	95	<0.01
Lee SF 1991 ^[12]	135	1.61	[1.33 ~ 1.89]	95	<0.01
Schroeder TJ 1989 ^[13]	362	1.62	[1.36 ~ 1.87]	93	<0.01
Zucchelli GC 1989 ^[14]	76	1.60	[1.33 ~ 1.88]	95	<0.01
陈佩雷 2013 ^[15]	78	1.55	[1.28 ~ 1.82]	95	<0.01
刘晓 2009 ^[16]	64	1.60	[1.33 ~ 1.88]	95	<0.01
陶兴茹 2013 ^[17]	92	1.53	[1.27 ~ 1.79]	94	<0.01
赵滨红 2007 ^[18]	36	1.53	[1.26 ~ 1.79]	95	<0.01
赵虹 2005 ^[19]	36	1.54	[1.27 ~ 1.81]	95	<0.01
赵秋玲 2009 ^[20]	100	1.52	[1.27 ~ 1.78]	94	<0.01

耗大等缺点制约了其在临床的发展。FPIA 检测时前处理简便,且利用抗原与抗体识别作为检测信号,灵敏度高,因此在批量检测、自动程度、操作流程等方面具有绝对的优势,但检测时容易受环境温度、标本内源性物质、代谢物等干扰,可能造成对检测结果的误差^[21-22]。FPIA 法使用抗体试剂的不同从而分

为 mFPIA 法和 pFPIA 法,文献显示无论是 mFPIA 法或 pFPIA 法,由于个体间存在吸收差异,导致体内 CsA 代谢产物累积造成了检测结果较 HPLC 法偏高。综上可知,FPIA 与 HPLC 测定 CsA 血药浓度各有其优缺点,因此临床应根据实际情况建立合适的血药浓度检测方法。

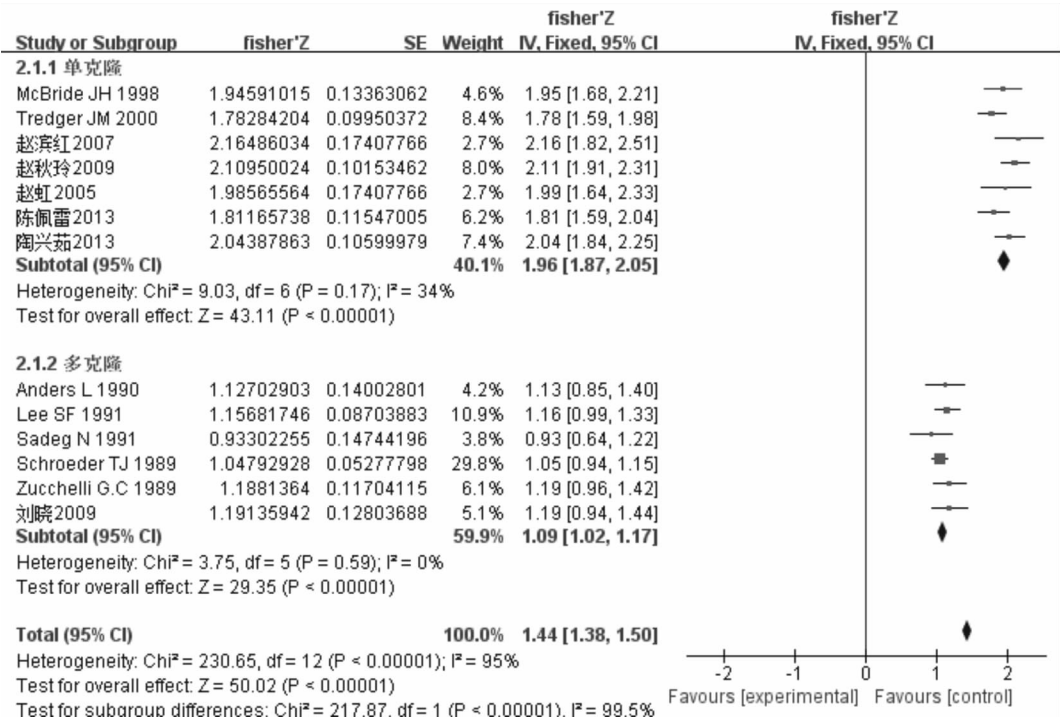


图3 试剂抗体亚组分析

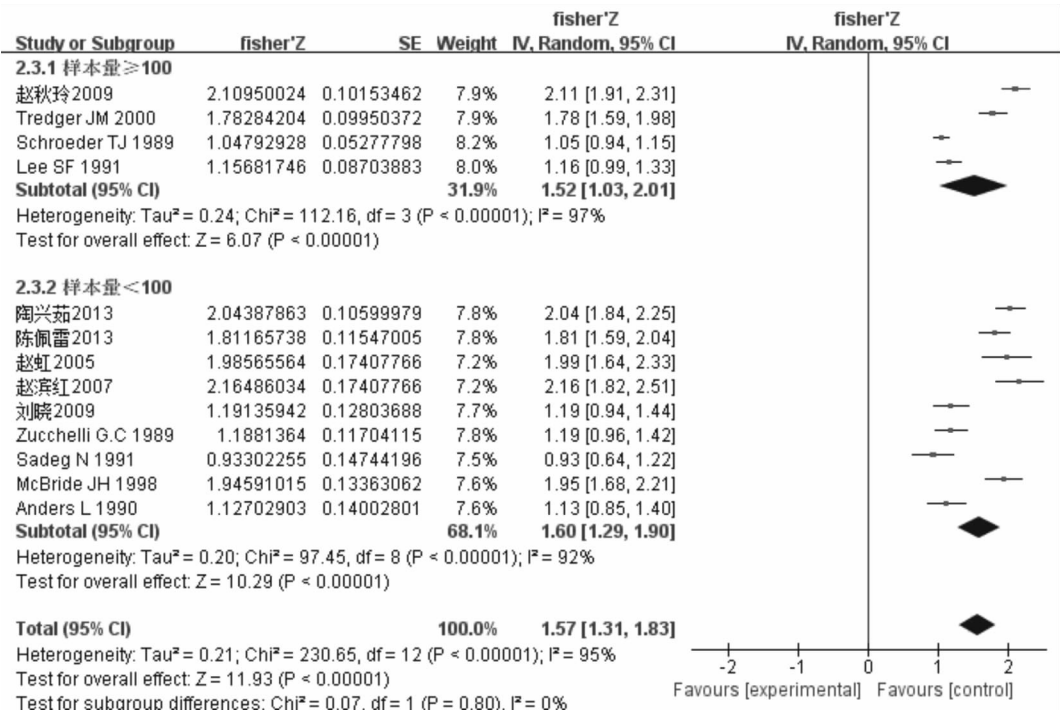


图4 样本量亚组分析

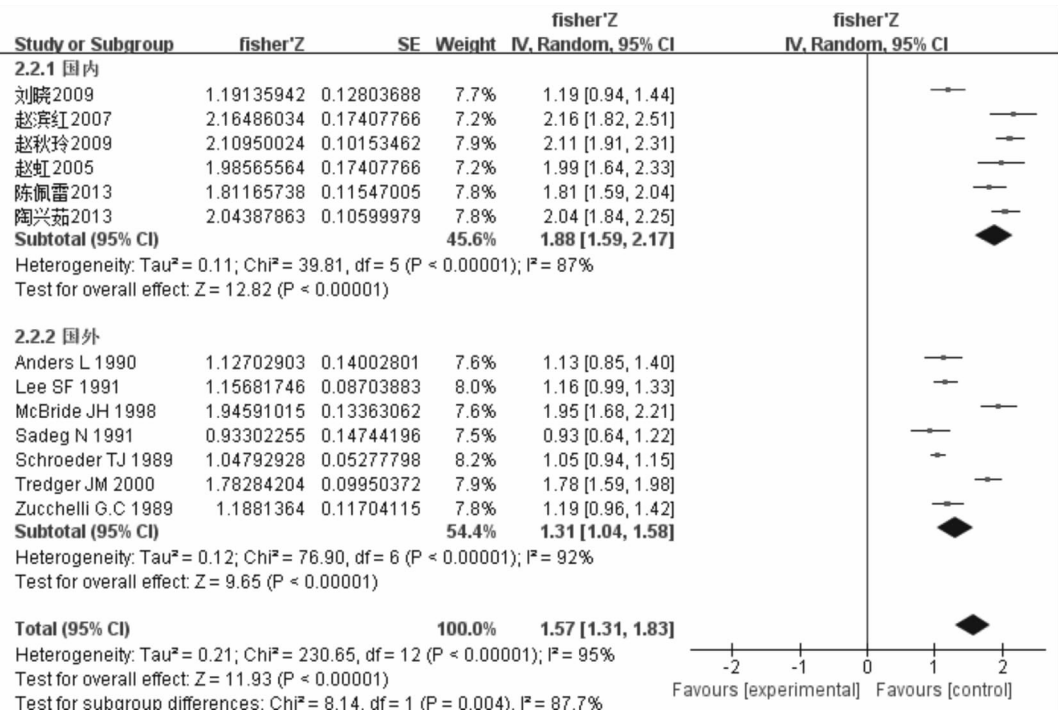


图5 研究地区亚组分析

表4 亚组分析结果

分组因素	分组标准	文献篇数	summary Fisher' Z 与 95% CI 值	I ² /% 值	亚组间 I ² /% 值	P 值
试剂抗体	单克隆	7	1.96 [1.87 ~ 2.05]	34	99.5	<0.01
	多克隆	6	1.09 [1.02 ~ 1.17]	0		<0.01
样本量	≥100	4	1.33 [1.25 ~ 1.40]	97	0	<0.01
	<100	9	1.59 [1.51 ~ 1.68]	92		<0.01
研究地区	国内	6	1.88 [1.59 ~ 2.17]	87	87.7	<0.01
	国外	7	1.31 [1.04 ~ 1.58]	92		<0.01
合计				95		<0.01

3.2 纳入研究方法学评价 由于基于皮尔逊相关系数的倒方差法 meta 分析的研究文献较少,且目前国内国际暂无相关文献研究的方法学评价标准,因此本研究利用 QUADAS(诊断准确性研究的质量评价工具)进行相关文献方法学评价,2011 年推出的 QUADAS-2 进一步改进了评价的标准,但其评价结果是否合适还需更多相关研究验证^[23]。依据其评价结果可见纳入文献总体质量较好,但国内相关研究较国外相对滞后。

本研究纳入文献经过异质性检验提示异质性较高,通过敏感性分析可知,逐个剔除文献后,结果对整体结局影响较小,敏感性低,结果可靠。亚组分析结果可知,抗体试剂、样本量及研究地区中,抗体试剂及研究地区是导致亚组异质性的因素之一,其中抗体试剂的单克隆与多克隆区别是导致异质性高的

主要因素。虽然国内研究异质性较国外研究稍低,但亚组间异质性结果提示研究地区亦可能是导致异质性高的次要因素。

3.3 FPIA 与 HPLC 检测结果相关性关系 研究结果显示 FPIA 与 HPLC 测定人血中 CsA 的浓度相关性较好,两者均可作为临床 CsA 血药浓度检测的方法,为临床合理使用 CsA 提供参考。由于 FPIA 法与 HPLC 法原理的差异及优缺点可能造成了 FPIA 法检测结果高于 HPLC 法,以上结论在 7 篇文献^[10,12-13,15,17-18,20]中有提示。所有纳入研究结果提示两种方法检测 CsA 血药浓度结果具有显著相关性,其中 Schroder 等^[13]、陈佩雷和邵传锋^[15]、陶兴茹等^[17]及赵滨红和郭丽萍^[18]4 篇研究结果提示两种测定方法所得结果差异有统计学意义,FPIA 法检测结果高于 HPLC 法是导致差异有统计学意义的原因,刘晓等^[16]、赵虹等^[19]及赵秋玲^[20]3 篇研究亦提示通过方程式可将各自测定结果方便准确的互算,从而预测另一种方法的检测值。

3.4 本研究的不足与展望 由于本研究纳入文献数量不多以及语言理解偏差,以及 meta 分析的指标只有相关系数,导致研究异质性高及发表偏倚等不足,其研究结果仅供参考,建议今后相关研究通过增加样本量、提高文献质量等措施来进一步验证 FPIA 与 HPLC 测定人血中 CsA 的浓度相关性、结果差异有统计学意义及高异质性的原因。

一般倒方差法可以为没有提供直接原始数据或

只提供皮尔逊相关系数的研究进行 meta 分析^[24], 因此对缺少原始数据或部分结局指标的研究实现 meta 分析提供了方法依据。有学者发现利用含有 metacore 程序包的 R 软件直接实现相关系数的 meta 分析。近年魏雪梅等^[25-26]发表文章通过实例展示使用 R 软件 metacore 程序包和 metafor 程序包的方法, 但其使用是通过计算机编程 R 语言来实现, 对一般缺乏计算机知识的人员难度较大, 难以推广。因此, 通过 Revman5.2 软件利用皮尔逊相关系数及其他结局指标转换实现 meta 分析的方法相对比较简便, 希望未来能够发表更多类似研究完善相关方法学的评价标准及开发出更简便易学的 meta 分析方法, 为临床提供可靠的循证医学证据。

参考文献

- [1] 沈陈军, 陈新贵, 王勇, 等. 改进 HPLC 法测定人血清中丙戊酸钠的浓度[J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(1): 18-21.
- [2] 葛芳君, 赵磊, 刘俊, 等. 基于 Pearson 相关系数的老年人社会支持与心理健康相关性研究的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(11): 1320-1329.
- [3] 王建华. 医学科研方法[M]. 北京: 高等教育出版社, 2010: 285.
- [4] WHITING P, RUTJES AW, REITSMA JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 3: 25.
- [5] 孙利谦, 金春林, 张志杰, 等. 免疫比浊法和高效液相色谱法测定糖化血红蛋白一致性的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 885-891.
- [6] 邓居敏. Meta 分析中数据转换方法研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014: 145.
- [7] TSILIGIANI I, KOCKS J, TZANAKIS N, et al. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations[J]. Prim Care Respir J, 2011, 20(3): 257-268.
- [8] LINDHOLM A, HENRICSSON S. Comparative analyses of cyclosporine in whole blood and plasma by radioimmunoassay, fluorescence polarization immunoassay, and high-performance liquid chromatography[J]. Ther Drug Monit, 1990, 12(4): 344-352.
- [9] TREDGER JM, ROBERTS N, SHERWOOD R, et al. Comparison of five cyclosporin immunoassays with HPLC[J]. Clin Chem Lab Med, 2000, 38(11): 1205-1207.
- [10] MCBRIDE JH, KIM S, RODGERSON DO, et al. Conversion of cardiac and liver transplant recipients from HPLC and FPIA (polyclonal) to an FPIA (monoclonal) technique for measurement of blood cyclosporin A[J]. J Clin Lab Anal, 1998, 12(6): 337-342.
- [11] SADEG N, PHAM HC, POSTAIRE M, et al. Clinical utility of cyclosporine concentrations determined in recipients of small-bowel transplant by HPLC and fluorescence polarization immunoassay[J]. Clin Chem, 1991, 37(2): 291.
- [12] LEE SF, YANG WC, SHANN TY, et al. Comparison of nonspecific radioimmunoassay, high-performance liquid chromatography, and fluorescence polarization immunoassay for cyclosporine monitoring in renal transplantation[J]. Ther Drug Monit, 1991, 13(2): 152-156.
- [13] SCHROEDER TJ, BRUNSON ME, PESCE AJ, et al. A comparison of the clinical utility of the radioimmunoassay, high-performance liquid chromatography, and TDx cyclosporine assays in outpatient renal transplant recipients[J]. Transplantation, 1989, 47(2): 262-266.
- [14] ZUCHELLI GC, PILO A, CLERICO A, et al. The TDx assay for cyclosporine and its metabolites in blood samples compared with HPLC and RIA methods[J]. Drugs Exp Clin Res, 1989, 15(4): 185-188.
- [15] 陈佩雷, 邵传锋. FPIA 和 HPLC 法在 CsA 血药浓度测定的比较分析[J]. 中外医疗, 2013, 32(5): 139, 141.
- [16] 刘晓, 张相林, 张镭, 等. 单克隆荧光偏振免疫法、多克隆荧光偏振免疫法和高效液相色谱法分别测定环孢素 A 血药浓度结果的相关性探讨[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(10): 790-793.
- [17] 陶兴茹, 连秋艳, 戴映, 等. 高效液相色谱法与荧光偏振免疫法测定人全血环孢素 A 浓度的比较[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(2): 195-199.
- [18] 赵滨红, 郭丽萍. 高效液相色谱法与荧光偏振免疫法测定全血环孢素 A 浓度比较[J]. 中南药学, 2007, 5(3): 224-227.
- [19] 赵虹, 荣墨克, 李亚萍, 等. 高效液相色谱法与荧光偏振免疫法测定全血环孢素 A 的比较[J]. 吉林医学, 2005, 26(4): 347-348.
- [20] 赵秋玲. 固相萃取 RP-HPLC 法与 Axsym 法测定全血环孢素及其相关性研究[D]. 福建医科大学, 2009.
- [21] 梁爽, 张宁, 吕慧怡, 等. FPIA 法与 RP-HPLC 法检测肾移植患者环孢素血药浓度的比较研究[J]. 实用药物与临床, 2009, 12(5): 336-338.
- [22] 宋晓勇, 张永州, 王云香. HPLC 法与荧光偏振免疫法检测血样中环孢素 A 浓度的比较研究[J]. 中国药房, 2007, 18(23): 1788-1789.
- [23] 郭兰, 张永, 曾宪涛. QUADAS-2 在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用[J]. 湖北医药学院学报, 2013, 32(3): 201-208.
- [24] 向安莉, 张铃, 叶方立. 一般反向方差法在 meta 分析的应用[J]. 数理医药学杂志, 2012, 25(1): 9-11.
- [25] 魏雪梅, 李妙竹, 靳英辉, 等. 应用 R 软件程序包实现相关系数的 meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(8): 980-983.
- [26] 魏雪梅, 张永刚, 陶华, 等. 应用 R 软件 meta 程序包与 metafor 程序包实现相关系数数据的 meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(7): 855-860.

(收稿日期: 2017-09-30, 修回日期: 2018-04-27)