

· 研究报告 ·

UHPLC-MS/MS 测定人血浆中尿嘧啶与二氢尿嘧啶的浓度

童 萃, 陈 顺, 王志鹏, 高守红 (海军军医大学附属长征医院药学部, 上海 200003)

[摘要] **目的** 建立同时测定人血浆中尿嘧啶 (U) 和二氢尿嘧啶 (UH₂) 含量的超高效液相色谱串联质谱 (UHPLC-MS/MS) 方法。**方法** 在 Agilent 6460A 串联质谱仪上采用正离子检测模式, 以氯尿嘧啶为内标, 3% 牛血清蛋白为代血浆基质, 样本经乙酸乙酯液液萃取后在 Agilent poroshell 120 SB-Aq (2.1 mm×100 mm, 2.7 μm) 色谱柱上采用梯度洗脱进行色谱分离。流动相为 5 mmol/L 醋酸铵水溶液和乙腈溶液; 流速 0.3 ml/min; 柱温为 30 °C; 进样量为 5 μl。**结果** 尿嘧啶和二氢尿嘧啶的线性范围为 10.0~1 500.0 ng/ml, 线性关系良好, 其相关系数 $r>0.990$, 日内与日间精密度偏差均<15%。**结论** 该方法操作简单、选择性好, 可用于测定人血浆中尿嘧啶和二氢尿嘧啶的含量。

[关键词] 超高效液相色谱串联质谱法; 尿嘧啶; 二氢尿嘧啶; 含量测定

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)04-0348-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202102011

UHPLC-MS/MS determination of uracil and dihydrouracil in human plasma

TONG Cui, CHEN Shun, WANG Zhipeng, GAO Shouhong (Department of Pharmacy, Changzheng Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200003, China.)

[Abstract] **Objective** To establish an UHPLC-MS/MS method for the determination of uracil (U) and dihydrouracil (UH₂) in human plasma. **Methods** A positive ion detection mode was adopted on the Agilent 6460A mass spectrometer. Chlorouracil was used as the internal standard. 3% bovine serum albumin was used as surrogate plasma matrix. The pretreatment of plasma sample was completed based on liquid-liquid extraction with ethyl acetate. The chromatographic separation was achieved on an Agilent Poroshell 120 SB-Aq (2.1 mm×100 mm, 2.7 μm) column with gradient elution. The mobile phase was 5 mmol/L ammonium acetate aqueous solution and acetonitrile solution. The flow rate was 0.3 ml/min. The column temperature was 30°C. The injection volume was 5 μl. **Results** The linear range of uracil and dihydrouracil was 10.0-1 500.0 ng/ml. Both of uracil and dihydrouracil had good linear relationship with correlation coefficient (r)>0.990. Both of inter- and intra-day precision was <15%. **Conclusion** The established method is simple, selective, and suitable for the determination of U and UH₂ in human plasma.

[Key words] UHPLC-MS/MS; uracil; dihydrouracil; content determination

嘧啶类化疗药物在肿瘤治疗中的地位越来越重要, 其代表药物 5-氟尿嘧啶及其口服前药卡培他滨更受到了广泛关注, 体内二氢尿嘧啶脱氢酶 (DPD) 是此类药物代谢的限速酶之一^[1], 前瞻性评价 DPD 的总体活性有利于提高药物疗效及减少患者的毒副反应, 对临床具有重要意义。内源性物质尿嘧啶 (U) 是体内 DPD 的天然底物, 在此酶的催化下生成二氢尿嘧啶 (UH₂), 并最终通过尿液排出体外。测定血浆中 U 和 UH₂ 的含量, 并通过 (UH₂)/ (U) 比值计算, 可从代谢物的角度评价 DPD 的活性^[2]。临床上常用评价 DPD 酶活性的方法是测定患者的

基因表型, DPD 的编码基因 DPYD 序列中包含了多达 7 600 个多态位点, 使得 DPD 酶的活性在人群中是高度可变的^[3]。不同的突变位点及不同位点的组合给临床检测带来了极大的困难。到目前为止, 也只有 DPYD*2A 的多态性被用于临床实践, 用来筛选出 5-氟尿嘧啶代谢严重不良的患者, 避免严重的毒副反应^[4]。单一应用基因的多态性来评价 DPD 酶的活性在临床上存在一定的困难, 基因的多态性并不能直接同下游的酶的活性联系起来, 两者并没有完全对等的关系。基因需通过转录、翻译和蛋白的修饰之后才能发挥作用。基因多态联合下游代谢物的含量测定更能准确的评价 DPD 酶的活性^[5]。目前常应用液相色谱-串联质谱联用法对人血浆或干燥唾液中 U 和 UH₂ 浓度进行检测^[6-11], 但所报道的方法均有一些复杂或难以重现。本研

[基金项目] 上海市科委医学引导项目 (17411972400)

[作者简介] 童 萃, 药师, Email: 705802791@qq.com

[通信作者] 高守红, 副主任药师, 研究方向: 药物分析与临床药学, Email: gaoshouhong@126.com

究成功的建立了一种灵敏、高效、准确、重现性好,且能同时测定人血浆中 U 和 UH_2 浓度的 UHPLC-MS/MS 方法,为体内 DPD 总体活性提供更客观有效的评价途径。

1 材料与方法

1.1 仪器与耗材

1290-6460A 超高效液相色谱-串联质谱仪,包含 G4220A 二元泵、G4226A 自动进样器、G1316C 柱温箱、MassHunter 数据处理工作站(美国 Agilent);调速涡旋混合器(美国 Labnet);SK7200H 超声仪(上海科导超声仪器有限公司);BSA124S-CW 分析天平(德国赛多利斯);5810R 型低温高速离心机、移液器(德国 Eppendorf 公司)。

1.2 药品与试剂

尿嘧啶、二氢尿嘧啶和氯尿嘧啶(内标)对照品(纯度>99%,大连美仑生物有限公司);乙酸铵(美国赛默飞世尔科技);甲醇、乙腈、乙酸乙酯、异丙醇(色谱纯,德国默克公司);屈臣氏蒸馏水(广州屈臣氏食品饮料有限公司);牛血清白蛋白(BSA)(上海博光生物科技有限公司);生理盐水(长征医院药学部自制)。

1.3 色谱分离条件

色谱柱为 Agilent poroshell 120 SB-Aq-柱(2.1 mm×100 mm, 2.7 μm),流动相为 5 mmol/L 乙酸铵水溶液(A)和乙腈(B),流速为 0.3 ml/min,梯度洗脱:0~0.3 min, 100% A;0.3~1.0 min, 100%~10% A;1.0~2.5 min, 10% A;柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$,洗脱时间 2.5 min,进样量 5 μl 。

1.4 质谱分离条件

采用 ESI 离子源,多重反应监测(MRM)进行一/二级质谱分析,用于定量分析的检测离子为: $\text{U}[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 113.0→40.1,检测模式为正离子模式; $\text{UH}_2[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 115.0→55.1,检测模式为正离子模式;氯尿嘧啶(IS) $[\text{M}-\text{H}]^- m/z$ 145.0→42.1,检测模式为负离子模式。雾化温度为 300 $^{\circ}\text{C}$,雾化气压为 40 psi,干燥气流速为 10 L/min,鞘气温度 300 $^{\circ}\text{C}$,鞘气流速 12 L/min,解离电压为 4 000 V。

1.5 样本采集

选取 8 名血浆样品指标正常的成年人,于当日清晨 8 时空腹状态下静脉采血 3 ml,EDTA-3K 管抗凝,离心后分离上层血浆,于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存。

1.6 样本预处理

取 100 μl 样本,加 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 氯尿嘧啶(IS)10 μl ,加乙酸乙酯 3 ml,涡旋 5 min,1710×g 离心 10 min,

取上层有机相 2.7 ml,45 $^{\circ}\text{C}$ 氮气挥干仪挥干,用 10% 甲醇溶液 100 μl 复溶,涡旋 1 min,取上清液进样分析。

1.7 标准溶液配制

用含有 3% 牛血清白蛋白作为空白基质代替血浆配置标准曲线样品。取 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的尿嘧啶和二氢尿嘧啶各 100 μl ,加 800 μl 水,制成 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 标准混合液,置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 备用。取 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 标准混合液适量,用 3% 牛血清白蛋白稀释制成 10、20、50、100、200、500、1000、1500 ng/ml 系列浓度样品,然后按照上述“1.6”项下样品的处理方法配制。

2 结果

2.1 专属性考察

U 和 UH_2 的出峰时间以及峰型良好,代替血浆经过前处理后,对待测组分的测定没有干扰,内标对分析物的测定也没有干扰,且能很好分离,结果见图 1。

2.2 标准曲线和线性范围

U 和 UH_2 的线性范围是 10.0~1 500.0 ng/ml,以空白 BAS 中 U 和 UH_2 的浓度为横坐标(X),U 和 UH_2 与内标化合物氯尿嘧啶的峰面积比为纵坐标(Y),进行最小二乘法加权(权重系数为 $1/\chi^2$),U 和 UH_2 的线性回归方程分别是 $Y=0.27X+0.0022$ 、 $Y=0.58X+0.0380$, r 均>0.990,表明线性关系良好。

2.3 精密度和准确度

取定量下限、低、中、高标准添加血浆样本按照前处理方法进行处理,每个浓度样品平行制备 5 份进行分析,连续 3 d 重复操作,根据当天的标准曲线计算当天实测样本浓度,计算样本在低、中和高浓度下的日内、日间精密度和准确度,结果显示,精密度和准确度的偏差均在 15% 左右。准确度相对偏差在 20% 范围内时,最低定量下限精密度偏差不大于 20%,结果见表 1。

2.4 基质效应和提取回收率

取低、高 2 个浓度的样本进行基质效应和提取回收率考察,结果显示,U、 UH_2 及内标氯尿嘧啶的基质效应和提取回收率良好,结果均较稳定,结果见表 2。

2.5 样品稳定性

考察低、高 2 个浓度的血浆样品经历 3 次冷冻与解冻循环的稳定性、血浆样品在室温(25 $^{\circ}\text{C}$)放置 6 h 后经样品处理后稳定性和血浆样品经样品处理后室温放置 24 h 的稳定性,结果显示,3 次冻融、6 h 室温(25 $^{\circ}\text{C}$)条件下和 24 h 放置自动进样器中的稳

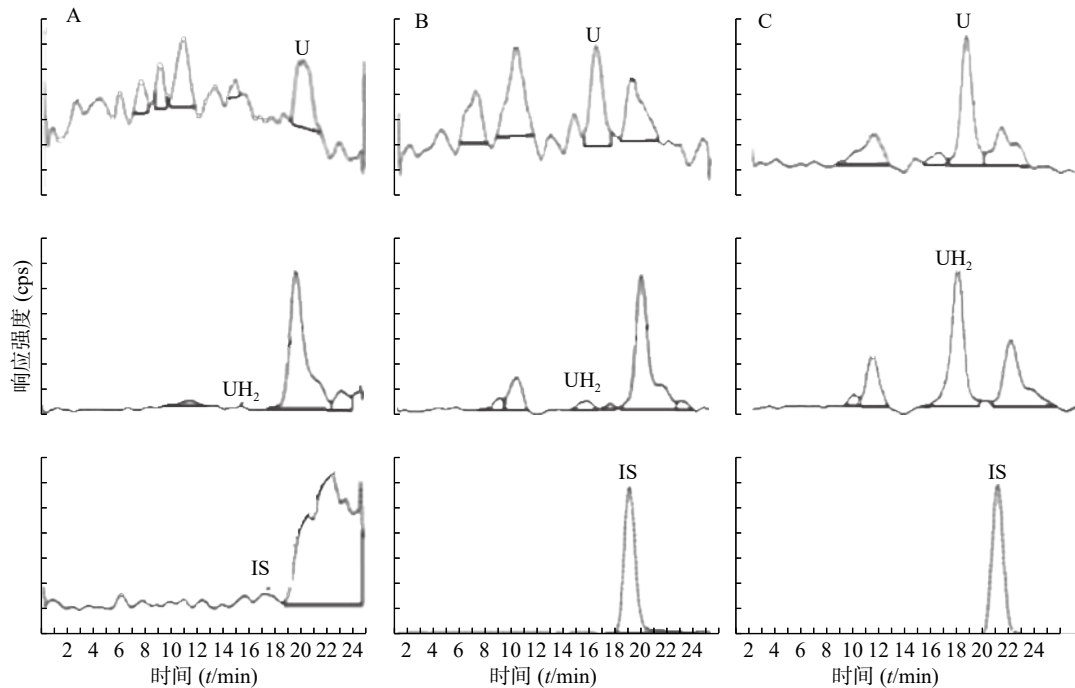


图1 尿嘧啶和二氢尿嘧啶及内标质谱多反应监测色谱图

A.空白 BSA; B.空白 BSA 添加内标样本; C.定量下限(LLOQ)标添样本。

表1 尿嘧啶和二氢尿嘧啶的精密度 ($n=5$)

分析物	标示浓度 (ng/ml)	日内			日间		
		测定浓度 (ng/ml)	精密度(CV%)	准确性(RE%)	测定浓度 (ng/ml)	精密度(CV%)	准确性(RE%)
尿嘧啶	10	10.2±0.38	3.74	2.58	10.12±0.78	7.70	1.18
	20	20.63±1.21	5.87	3.15	19.97±1.35	6.74	-0.16
	500	529.73±4.64	0.88	5.95	484.32±35.72	7.37	-3.12
	1000	1093.33±25.10	2.30	9.33	1098.25±25.16	2.29	9.82
二氢尿嘧啶	10	10.32±0.71	6.86	3.18	10.28±0.65	6.37	2.77
	20	19.98±2.19	10.95	-0.12	19.86±1.85	9.31	-0.72
	500	517.51±10.69	2.07	3.50	515.66±10.36	2.01	3.13
	1000	1079.83±17.91	1.66	7.98	1080.11±24.50	2.27	8.01

表2 尿嘧啶和二氢尿嘧啶的基质效应和提取回收率

分析物	标示浓度 (ng/ml)	基质效应		提取回收率	
		平均基质效应CV(%)	平均回收率CV(%)	平均回收率CV(%)	平均回收率CV(%)
尿嘧啶	1000	101.00	6.15	94.98	9.01
	20	99.99	3.63	100.01	7.64
二氢尿嘧啶	1000	85.72	2.07	106.47	1.58
	20	93.58	4.53	99.54	9.77

表3 样品的稳定性 (RE%)

分析物	冻融3次		室温放置6 h		置自动进样器24 h	
	低	高	低	高	低	高
尿嘧啶	100.71	98.34	93.49	106.60	108.20	107.99
二氢尿嘧啶	92.67	92.64	93.61	107.26	106.97	107.15

本测定的准确度。U 和 UH₂ 浓度测定结果见图2。

3 讨论

3.1 空白基质的选择

U 和 UH₂ 是人体内常见的两种物质,且同核酸的代谢密切相关,由于 U 和 UH₂ 均为人体内源性物质,故不能采用人源的基质进行方法学的开发

定性均符合要求,结果见表3。

2.6 样本检测

应用本研究所建立的方法,对8名健康成人的血浆样本测定分析,在样本实测过程中,同时插入已知浓度的随行质控样本(QC样本),随时监控样

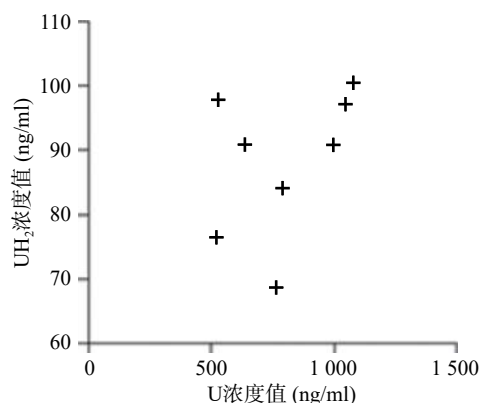


图 2 实测 8 名健康成人内源性 U 和 UH₂ 浓度值

及验证,通过查阅资料,选择了不含 U 和 UH₂ 的 3% 牛血清蛋白作为基质进行方法学的开发^[12]。也有文献报道采用去除 U 和 UH₂ 的人源血浆基质进行方法学实验^[9],但基质的来源较珍贵,不适合方法的普及,所以选用 3% 牛血清蛋白作为替代基质。

3.2 色谱柱的选择

U 因其特殊的化学性质,在大部分的色谱柱上均没有保留。U 和 UH₂ 的 LogP 值分别为-0.707 和-0.840,有较强的亲水性,决定了其不保留的性质。在定量方法的开发过程中,先后采用了 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱, Agilent Zorbax Eclipse-C₁₈ 色谱柱, Waters Atlantis T₃ 色谱柱, Waters Xselect 色谱柱, Waters Xbridge 等色谱柱来进行条件摸索,但上述色谱柱对 U 和 UH₂ 均没有保留。最后,采用 Agilent Zorbax SB-Aq 对 U 和 UH₂ 进行定量分析,该色谱柱对强极性的化合物有较好的保留效果,同时,兼容 100% 的起始流动相也对保留产生了良好的结果。

3.3 样本预处理的优化

本研究还分别考察了几种常见的处理方法,包括甲醇和乙腈的蛋白沉淀、Waters Oasis HLB 萃取板的固相萃取以及乙酸乙酯,甲基叔丁基醚,二氯甲烷/三氯甲烷,环己烷进行的液液萃取,结果发现乙酸乙酯对 U 和 UH₂ 的萃取效果较好,同时,还分别考察了 5%、10%、20%、30%、40%、50% 的异丙醇、乙酸乙酯溶液对 U 和 UH₂ 的萃取效果,结果发现,单纯的乙酸乙酯对待测化合物具有较好的提取效率。提取回收率均高于 90%,且 RSD<10%。另外对 3% 牛血清蛋白的基质效应进行了考察,结果发现平均基质效应在 85%~101% 之间, RSD<7%,说明该前处理方法对于基质的清除较为彻底,测定结果稳定,没有明显的基质干扰。

本研究虽重在方法开发,收集的样本数量较少,但从测定的 U 和 UH₂ 浓度分布来看 DPD 对内源性 U 的代谢存在个体差异,建议临床应用 5-氟尿嘧啶及其卡培他滨筛查 DPD 总体活性^[12-13],后续可进一步扩大样本数量进行深入研究。

4 结论

本实验建立了一种快速,稳定,高灵敏度的 UHPLC-MS/MS 方法,可用于测定人体内源性物质 U 和 UH₂ 的含量,从代谢物的角度评价 DPD 酶的活性,从而协助临床医生制定化疗药物 5-氟尿嘧啶及其口服前药卡培他滨合理的用量,以较低的毒副作用获得最大的临床疗效。

【参考文献】

- [1] SHARMA V, GUPTA S K, VERMA M. Dihydropyrimidine dehydrogenase in the metabolism of the anticancer drugs[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(6): 1157-1166.
- [2] KOBUCHI S, AKUTAGAWA M, ITO Y, et al. Association between the pharmacokinetics of capecitabine and the plasma dihydropyrimidine to uracil ratio in rat: a surrogate biomarker for dihydropyrimidine dehydrogenase activity[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2019, 40(1): 44-48.
- [3] AMSTUTZ U, FROELICH T K, LARGIADÈR C R. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(9): 1321-1336.
- [4] DEENEN M J, TOL J, BURYLO A M, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10): 3455-3468.
- [5] SISTONEN J, BÜCHEL B, FROELICH T K, et al. Predicting 5-fluorouracil toxicity: DPD genotype and 5, 6-dihydropyrimidine to uracil ratio[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(13): 1653-1666.
- [6] ROBIN T, SAINT-MARCOUX F, TOINON D, et al. Automatic quantification of uracil and dihydropyrimidine in plasma[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1142: 122038.
- [7] ANTUNES M V, RAYMUNDO S, CEZIMBRA DA SILVA A C, et al. Determination of endogenous concentrations of uracil and dihydropyrimidine in dried saliva spots by LC-MS/MS: method development, validation, and clinical application[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 383-390.
- [8] CHAVANI O, JENSEN B P, STROTHER R M, et al. Development, validation and application of a novel liquid chromatography tandem mass spectrometry assay measuring uracil, 5, 6-dihydropyrimidine, 5-fluorouracil, 5, 6-dihydro-5-fluorouracil, α -fluoro- β -ureidopropionic acid and α -fluoro- β -alanine in human plasma[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 142: 125-135.

(下转第 365 页)

机体溶血,进而达到止血的效果,有效减少术中和术后出血,此外本研究结果显示与两组患者术前及术后 APTT、PT、FIB 差异无统计学意义,术后并发症总发生率亦无统计学意义,这充分说明静脉滴注、关节腔局部应用氨甲环酸充分发挥止血效果的同时,并不影响患者凝血功能,安全性较高,术后并发症也较少^[12-13]。此外,氨甲环酸可通过减少术后出血和血液的渗出,抑制患者皮下血肿的形成,使局部组织张力降低,促进皮瓣及局部组织早期粘连,减少创面感染的风险,促进创面快速愈合^[14]。

术后出血导致的肢体肿胀可影响患者术后创面愈合,增加感染的风险,进而影响患者膝关节功能恢复。本研究结果显示,术后 6 个月,观察组患者疼痛情况、行走稳定情况、行走距离、行走辅助、伸屈情况、肌力水平得分均高于对照组,说明氨甲环酸可有效促进老年膝骨关节炎患者术后膝关节功能的恢复。氨甲环酸可通过抗纤溶作用减少患者术中和术后出血,一方面减少术中失血可促进患者术后恢复,另一方面,减少术后失血可有效降低感染、切口周围血肿等并发症的发生,促进患者创面愈合,尽快进入术后康复阶段,进而有效促进患者术后膝关节功能的恢复^[15]。

综上所述,氨甲环酸可有效减少老年膝骨关节炎患者全膝关节置换术中失血,降低术后引流量,缩短术后引流时间,促进创面愈合,同时改善患者膝关节功能,且对凝血功能影响小,术后并发症少。

【参考文献】

- [1] PENGAS I, NASH W, ASSIOTIS A, et al. The effects of knee meniscectomy on the development of osteoarthritis in the patellofemoral joint 40 years following meniscectomy[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2019, 29(8): 1705-1708.
- [2] 周翔, 赵滨. 干骺端内局部注射氨甲环酸对无止血带全膝关节置换术失血控制有效性的研究[J]. *实用骨科杂志*, 2020, 26(1): 75-78.
- [3] VAN GINCKEL A, HALL M, DOBSON F, et al. Effects of long-term exercise therapy on knee joint structure in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(6): 941-949.
- [4] 武辉, 全健, 雷斌. 关节腔和静脉联合应用氨甲环酸对人工全膝关节置换术疗效及出血量的影响[J]. *安徽医药*, 2018, 22(10): 1983-1986.
- [5] 邱贵兴. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2007, 1(4): 281-285.
- [6] 秦一可, 陈清汉, 任强. 全膝关节置换术中应用气囊止血带与氨甲环酸的有效性及其安全性[J]. *临床骨科杂志*, 2019, 22(5): 554-558.
- [7] LEVINE D B. Hospital for Special Surgery: origin and early history first site 1863-1870[J]. *HSS J*, 2005, 1(1): 3-8.
- [8] 陆小香, 徐迪, 林强, 等. 早期阶段性康复干预对老年膝关节骨性关节炎患者全关节置换术后下肢疼痛及功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(3): 273-279.
- [9] SZERBI I, GÁL T, HANGODY L, et al. Effectiveness evaluation of radiosynovectomy on the radiological progression of osteoarthritis of the knee joint[J]. *Eklek Hastalik Cerrahisi*, 2018, 29(3): 147-151.
- [10] 陈伯亮, 李军, 田维华, 等. 半程使用止血带联合静滴氨甲环酸对全膝关节置换术失血量的影响[J]. *实用骨科杂志*, 2018, 24(2): 121-124, 129.
- [11] 高智慧, 张帅, 郭浩辉, 等. 关节腔内注射及静脉滴注氨甲环酸对全膝关节置换术后失血的影响[J]. *临床骨科杂志*, 2018, 21(1): 59-61.
- [12] 许宏, 谢锦伟, 雷一霆, 等. 地塞米松及氨甲环酸在全髌全膝关节置换术中抗炎作用的研究进展[J]. *中国骨与关节杂志*, 2020, 9(6): 439-444.
- [13] 赵栋, 王文良, 张玲, 等. 氨甲环酸治疗膝骨关节炎患者全膝关节置换术出血量的效果研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(35): 4405-4407.
- [14] 杨清, 杨毅, 杨柳, 等. 氨甲环酸联合铁剂方案减少全膝关节置换术失血的随机对照研究[J]. *实用骨科杂志*, 2018, 24(6): 491-494, 509.
- [15] 孙廓, 谢黎峰, 仇志强, 等. 静脉滴注联合局部使用氨甲环酸在老年全膝关节置换术围手术期血液管理中的作用[J]. *广东医学*, 2018, 39(10): 1552-1555, 1560.
- [收稿日期] 2021-02-20 [修回日期] 2021-04-30
[本文编辑] 李睿旻
-
- (上接第 351 页)
- [9] JACOBS B A, ROSING H, DE VRIES N, et al. Development and validation of a rapid and sensitive UPLC-MS/MS method for determination of uracil and dihydrouracil in human plasma[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 126: 75-82.
- [10] ZHENG N Y, ZENG J N, JI Q C, et al. Bioanalysis of dried saliva spot (DSS) samples using detergent-assisted sample extraction with UHPLC-MS/MS detection[J]. *Anal Chim Acta*, 2016, 934: 170-179.
- [11] 肖力, 任斌, 陈小陆, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中内源性尿嘧啶和二氢尿嘧啶含量[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(2): 112-114.
- [12] CASNEUF V, BORBATH I, VAN DEN EYNDE M, et al. Joint Belgian recommendation on screening for DPD-deficiency in patients treated with 5-FU, capecitabine (and tegafur)[J]. *Acta Clin Belg*, 2021: 1-7.
- [13] DOLAT M, MACAIRE P, GOIRAND F, et al. Association of 5-FU therapeutic drug monitoring to DPD phenotype assessment may reduce 5-FU under-exposure[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(11): E416.
- [收稿日期] 2021-02-05 [修回日期] 2021-06-03
[本文编辑] 陈盛新