

# 串联质谱用于抗肿瘤药白消安治疗药物监测研究

## LCMSMS-1056

**摘要：**白消安是一种用于治疗癌症的药物，主要用于治疗慢性髓细胞性白血病，在造血干细胞移植前作为大剂量预处理化疗方案使用，具有良好的骨髓抑制效果，但其毒性较高且不良反应严重。本研究使用串联质谱建立血浆中抗肿瘤药白消安测定方法。使用内标、标准品及质控品进行了方法的线性、准确度及精密度的考察。结果显示该方法线性良好，校准曲线相关系数大于 0.999，质控品测定准确度结果与理论值接近，回收率在 88.7%~102.2% 之间，RSD 在 1.7%~3.2%，该方法前处理简便，分析速度快，灵敏度高，专属性强，可用于白消安治疗药物监测。

**关键词：**抗肿瘤药 白消安 串联质谱 治疗药物监测

### 技术特点：

- ❖ 方案线性范围宽，回收率高，蛋白沉淀前处理简便。
- ❖ 分析速度快，3.5 min 即可完成一针分析。

白消安，又名白血福恩、马利兰，英文名称为 Busulfan，是一种用于治疗癌症的药物。主要用于治疗慢性髓细胞性白血病，在造血干细胞移植前作为大剂量预处理化疗方案使用，具有良好的骨髓抑制效果。2017 年，世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物清单，白消安在一类致癌物清单中。白消安不良反应主要为消化道反应及骨髓抑制，白细胞、血小板减少，肺纤维化。有的患者可有头昏、面红、男性乳腺发育或睾丸萎缩；妇女无月经，可能致畸胎。用药时应特别注意：慢粒白血病患者治疗时有大量细胞破坏，血及尿中尿酸水平可明显升高，严重时可产生高

尿酸肾病；对有骨髓抑制、感染、有细胞毒药物或放疗史的患者也应慎用；治疗前及治疗中应严密观察血象及肝肾功能的变化，及时调整剂量，特别注意检查血尿素氮、肌酐清除率、胆红素、丙氨酸转移酶 ALT（SGPT）及血清尿酸。长期服用或用药过大可致肺纤维化。因此监测白消安血药浓度对提高患者用药的安全性和有效性具有重要意义。

本文使用串联质谱 LCMS-8045 CL，建立了血浆中抗肿瘤药白消安测定方法，该方法前处理简便，分析速度快，灵敏度高，专属性强，可用于白消安治疗药物监测。

## 实验部分

### 1.1 仪器

本实验使用串联质谱 LCMS-8045 CL 联用系统。

### 1.2 分析条件

液相色谱条件

色 谱 柱： Shim-pack GIST 50 mm×3.0 mm I.D., 3 μm;  
P/N: 227-30009-03; 岛津（上海）实验器材有限公司

流 动 相： A 相为 0.1% 甲酸水溶液（含 2 mmol/L 甲酸铵）；  
B 相为 0.1% 甲酸甲醇溶液（含 2 mmol/L 甲酸铵）

流 速： 0.3 mL/min 柱 温： 40℃

进 样 量： 5 μL

洗 脱 方 式： 梯度洗脱，B 相初始浓度为 30%，时间程序见表 1。

表 1 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
1.00	泵	B.Conc	100
1.50	泵	B.Conc	100
1.60	泵	B.Conc	30
3.50	控制器	Stop	

质谱条件

离子化模式：	ESI+	离子源温度：	300℃
加热气：	10.0 L/min	DL管温度：	250℃
雾化气：	3.0 L/min	加热模块温度：	400℃
干燥气：	10.0 L/min	扫描模式：	多反应监测 (MRM)
MRM参数：	见表 2		

表 2 MRM 参数

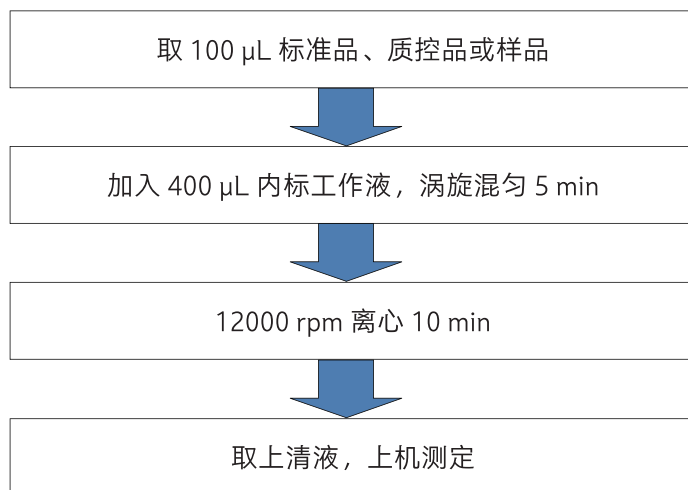
编号	化合物	英文简称	CAS 号	前体离子	产物离子	Q1 Pre	CE	Q3 Pre
1	白消安	Busulfan	55-98-1	264.00	151.00	-10	-11	-28
				264.00	247.00	-10	-8	-24
2	内标	IS	-	272.00	159.00	-10	-11	-28

注：\* 为定量离子

1.3 标准品及质控品制备

取 5  $\mu\text{L}$  标准品母液，用 95  $\mu\text{L}$  空白血浆稀释成基质校准曲线及质控品，内标用甲醇稀释成内标工作液。

1.4 样品前处理



■ 结果讨论

2.1 MRM 色谱

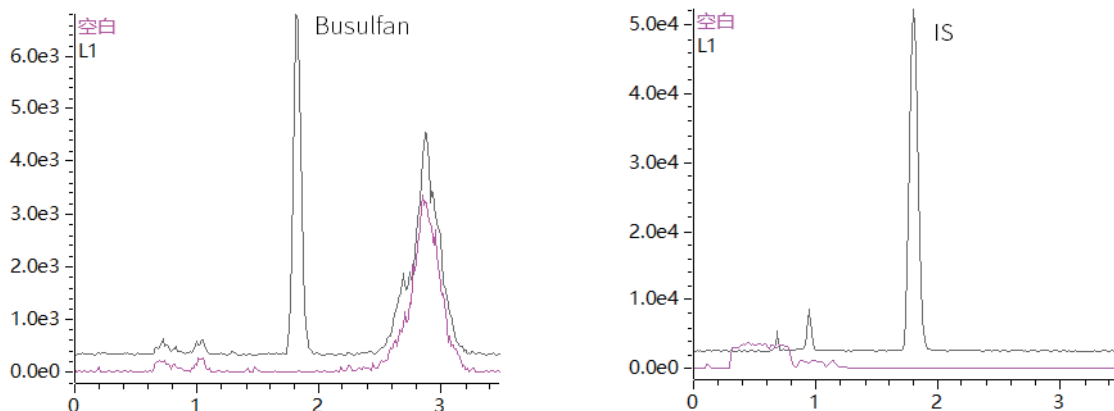


图 1 校准曲线最低点及空白样品谱图

## 2.2 线性测定结果

对标准品按 1.2 中的分析条件进行分析，内标法制作校准曲线。校准曲线结果见表 3，白消安在校准曲线浓度范围内线性相关系数大于 0.999，准确度在 93.1%~106.0% 之间，满足测定需求。

表 3 校准曲线信息

编号	名称	线性范围 (ng/mL)	相关系数	准确度 (%)
1	Busulfan	22.9~2012	0.9992	93.1~106.0

## 2.3 准确度及精密度测定结果

按 1.4 中的前处理方法对低中高浓度质控品进行前处理，每个浓度质控品重复制备 6 份，按 1.2 中的分析条件对质控品进行分析，质控品的准确度结果如表 4 所示，结果显示质控品测定准确度结果与理论值接近，回收率在 88.7%~102.2% 之间，RSD 在 1.7%~3.2% 之间，满足临床测定需求。

表 4 质控准确度考察结果 (n=6, 浓度单位 ng/mL)

质控	项目	数值
LQC	理论浓度	119
	测定浓度	121.6
	质控范围	101.2~136.9
	质控准确度 %	102.2
	RSD%	3.2
MQC	理论浓度	771
	测定浓度	754.6
	质控范围	655.4~886.7
	质控准确度 %	97.9
	RSD%	2.2
HQC	理论浓度	1819
	测定浓度	1612.8
	质控范围	1546.2~2091.9
	质控准确度 %	88.7
	RSD%	1.7

## ■ 结论

使用串联质谱 LCMS-8045 CL, 建立了血浆中抗肿瘤药白消安测定方法。使用内标、标准品及质控品进行了方法的线性、准确度及精密度的考察。结果显示该方法线性良好, 校准曲线相关系数大于 0.999, 质控品测定准确度结果与理论值接近, 回收率在 88.7%~102.2% 之间, RSD 在 1.7%~3.2%, 该方法前处理简便, 分析速度快, 灵敏度高, 专属性强, 可用于白消安治疗药物监测。

岛津应用云

