

血液中伊马替尼定量检测技术

前言

甲磺酸伊马替尼（imatinib mesylate, 1 甲磺酸盐）为脂溶性酪氨酸激酶抑制剂，它具有阻断一种或多种蛋白激酶的作用，临床用于治疗慢性髓性白血病和恶性胃肠道间质肿瘤。在慢性髓性白血病治疗中，过高的血药浓度可能预示着该病患者远期疗效欠佳，会出现耐药的可能性。对于恶性胃肠道间质肿瘤而言，尽管大多数患者对 1 表现出良好的反应性，但在约 15%~20%的病例中会发生原发性耐药，所以对患者进行血药浓度检测可以有效评估患者的治疗效果，对于个性化用药，早期发现耐药，以及及时更换治疗方案具有一定的参考价值。

本研究基于 PCS-MS-Mate 联用质谱分析系统开发了血液中伊马替尼的快速检测方法,无需繁琐的样品前处理,1 步操作 1min 完成样品分析,本方法的检出限为 0.01 μ g/mL,定量限为 0.05 μ g/mL。

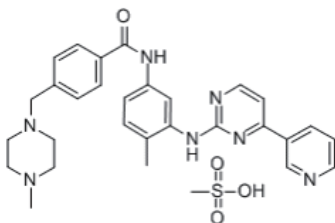


图 1 伊马替尼的结构式

实验部分

1.1 仪器及材料

线性离子阱质谱仪（Thermo LTQ）；

MS-Mate（M2001）；

快速检测试剂包（含 PCS 试剂盒、微量液体取样器、快速检测专用溶剂-A01）；

PCS 干燥器（PCSD1001）。

1.2 分析条件

扫描方式：正离子扫描；

检测方式：子离子扫描；

喷雾电压：4kv；

毛细管温度：30℃；

监测离子对和碰撞能量见表 1。

表 1 监测离子对和碰撞能等参数

化合物中文名称	母离子	子离子	碰撞能
伊马替尼 Imatinib	494	394	30
伊马替尼-d8 Imatinib -d8	502	394	30

1.3 实验方法

1.3.1 实验样品

伊马替尼, CAS 152459-95-5, 冷藏保存, 使用时稀释至所需浓度;

伊马替尼-d8, CAS 1092942-82-9, 冷藏保存, 使用时稀释至所需浓度

阴性血液样品存于密封容器中, 冷藏保存。

1.3.2 样品检测

在距纸基前端约 6mm 处轻轻压一约 2mm 直径的圆印, 加入 1 μ L 伊马替尼-d8 内标中间液, 烘干, 将加有内标的纸基安装入试剂盒内, 等待加载血样。

用微量液体取样管移取血液, 加载于圆印上, 将试剂盒放入烘干装置至血液凝固, 冷却后取 5 滴快速检测专用溶剂-A01 加载于溶剂窗口, 而后将 PCS 试剂盒插入 MS-Mate 进样平台, 供质谱测定。

1.3.3 定量测定

以伊马替尼标准液浓度为横坐标, 伊马替尼监测离子 m/z 394.2 响应值与伊马替尼-d8 监测离子 m/z 394.2 响应值的比例为纵坐标, 绘制标准工作曲线。用标准工作曲线对未知样品进行定量, 样品溶液中伊马替尼的响应值应在检测的线性范围内。

实验结果与讨论

2.1 线性范围

伊马替尼标准溶液配制浓度及离子响应值比见表 2, 标准曲线见图 2。

表 2 伊马替尼标准溶液配制浓度及离子响应值比

标液浓度 (ng/mL)	50	100	200	500	1000
离子响应值比	0.16	0.35	0.49	1.76	2.77

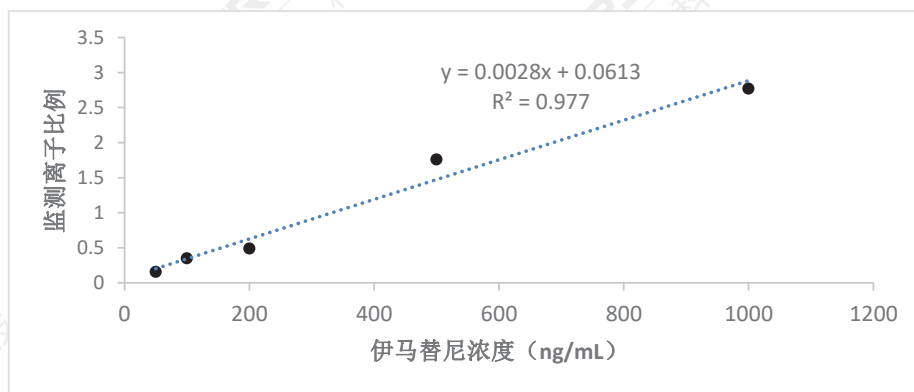
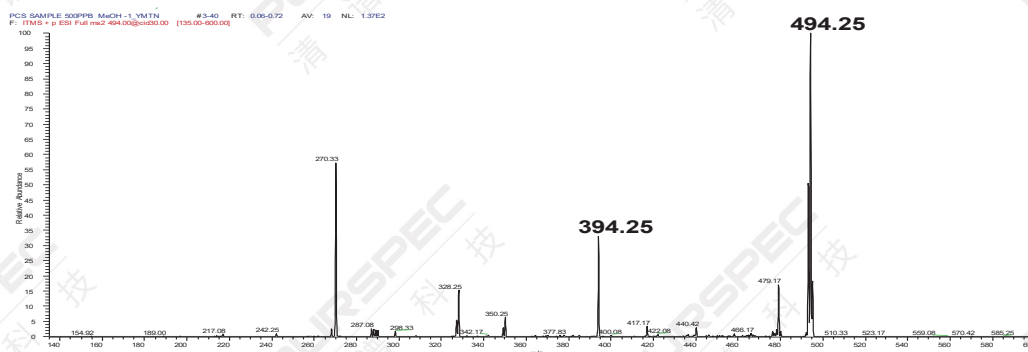
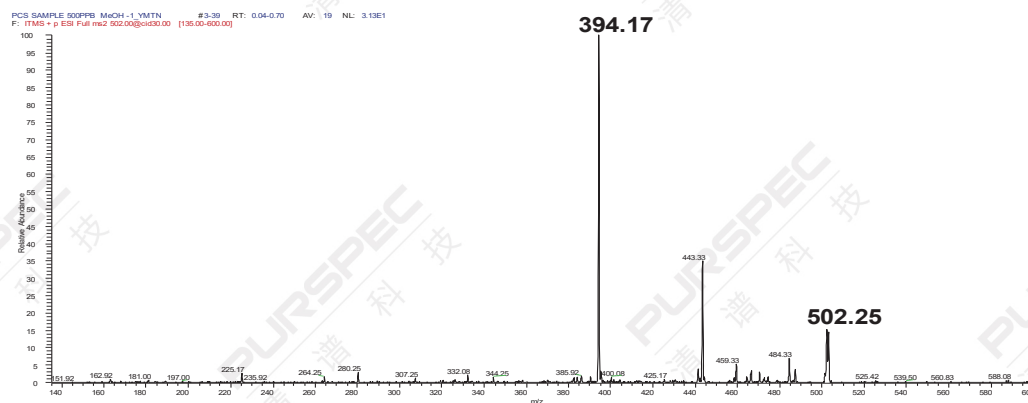


图 2 伊马替尼标准曲线

2.2 质谱图

图 3.1 加标血液中伊马替尼(0.5 μ g/mL)的二级扫描谱图图 3.2 加标血液中伊马替尼-d8(0.5 μ g/mL)的二级扫描谱图

2.3 检出限及定量限

通过对阴性血液样品加标及逐级稀释的方式考察了本方法的检出限,以 $S/N=3$ 计,本方法伊马替尼的检出限为 0.01 μ g/mL,定量限以 $S/N=10$ 为 0.05 μ g/mL。

结论

本方法使用 PCS-MS-Mate 联用质谱分析系统建立了快速测定血液中伊马替尼的方法,该方法无需对样品进行前处理,无需繁琐的净化以及色谱分离,使用 PCS 试剂盒,可为快速完成血液中伊马替尼的定性检测提供了简单的解决方案。