

胃肠间质瘤患者伊马替尼全血样本室温下的稳定性

夏延哲¹, 陈斯乐², 伍晶晶¹, 陈孝¹, 张信华²

1. 中山大学附属第一医院药学部, 广东 广州 510080;
2. 中山大学附属第一医院胃肠外科, 广东 广州 510080

【摘要】 目的 考察服用伊马替尼胃肠间质瘤患者的全血样本在室温下血浆药物浓度的稳定性。方法 采用 LC/MS/MS 方法, 2 mmol·L⁻¹ 甲酸铵溶液-乙腈(3:7)为流动相, 以 d8-伊马替尼为内标。取 10 名规律服用伊马替尼至少 1 月患者的无菌全血样本, 室温分别放置 0、6、12、24、48、72 h 后提取血浆, 进行检测。结果 10 名患者均为胃肠间质瘤患者, 男性 7 名, 中位年龄 52(35-62)岁, 伊马替尼服药剂量 300-400 mg/d, 10 例患者无菌全血样本室温放置 0、6、12、24、48、72 h 后测得结果的 RSD 均小于 15%。结论 室温下伊马替尼的无菌全血样本放置 72 h 内血浆药物浓度稳定, 全血样本室温放置 3 d 内检测结果可信。

【关键词】 伊马替尼; 稳定性; 血浆药物浓度

Stability of Imatinib in Whole Blood of Gastrointestinal Stromal Tumor Patients at Room Temperature

XIA Yan-zhe¹, CHEN Si-le², WU Jing-jing¹, CHEN Xiao¹, ZHANG Xin-hua²

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China
2. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the stability of imatinib in whole blood of gastrointestinal stromal tumor patients at room temperature. **Methods** LC/MS/MS was performed, 2 mmol·L⁻¹ ammonium formate solution and acetonitrile (3:7) as the mobile phase, d8-imatinib as the internal standard. The whole blood samples from 10 patients who were administrated imatinib at least one month, were maintained at room temperature in 0, 6, 12, 24, 48, 72 h respectively. Then the plasma contained imatinib from all the samples was extracted and detected. **Results** 10 patients were all diagnosed as gastrointestinal stromal tumors and administrated 300-400 mg imatinib per day, seven of them were male, the median age was 52 (35-62), intra-batch and inter-batch of different time RSDs were all <15%. **Conclusion** the plasma concentrations of imatinib were stable which were extracted from whole blood at room temperature in 72 h, suggesting the concentration of imatinib results were acceptable when whole blood samples were placed within 3 days at room temperature.

【Key words】 Imatinib; Stability; Plasma concentration

伊马替尼是选择性的 KIT 和 PDGFR- α 抑制剂,可以有效地抑制失控的 KIT 激酶活性,是胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)治疗的一线药物。用于不可切除和/或转移性 GIST 的患者,接受肿瘤完整切除术后的辅助治疗患者,以

及潜在可切除病灶术前的新辅助治疗^[1-3]。B2222 研究表明,对于不可切除和/或转移性 GIST 的患者,伊马替尼谷浓度低于 1110 ng·mL⁻¹ 时疗效显著降低^[4]。因此,2017 年《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识》建议服用标准剂量伊马替尼进展的患者,可能由于浓度过高导致不良反应显著的患者以及未按医嘱服药的患者进行伊马替尼血药浓度监测^[5]。目前并不是每家中心都开展了伊马替尼血

作者简介:夏延哲,主管药师,E-mail:sumtreexyz@163.com;

通讯作者:张信华,副主任医师,硕士生导师,E-mail:zhangxh_sysu@163.com

药浓度监测项目,为了方便异地患者寄送血标本进行伊马替尼血药浓度的检测,本研究考查了服药后患者全血标本在室温下的药物稳定性,以验证开展远程监测的可行性。

1 方法

1.1 一般资料 10名诊断为胃肠间质瘤,每天规律服用甲磺酸伊马替尼患者的全血标本。本研究方案经中山大学附属第一医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。病例纳入标准:经病理证实诊断为胃肠间质瘤,年龄 ≥ 18 岁,性别不限,规律服用甲磺酸伊马替尼至少30 d。排除标准:全血标本发生溶血。

1.2 伊马替尼服药方法及血样标本采集时间 患者每日中午饭后服用甲磺酸伊马替尼300 mg或400 mg,每日1次,规律服药至少30 d。血样标本采集时间:服药后22–26 h,次日服药前,收集外周血12 mL,分别置于6管无菌EDTA抗凝真空采血管中,每管2 mL。

1.3 试验方案 每例患者全血标本分别在室温(温度25–30 $^{\circ}\text{C}$,湿度50%–80%)下放置0、6、12、24、48、72 h,然后4 $^{\circ}\text{C}$,以3000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,分离上层血浆,置于–80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,待测。

1.4 血浆药物浓度检测与分析 采用液相色谱–串联质谱分析法(LC/MS/MS),液质联用仪:Agilent HPLC–MS(1260–6420)三重四级杆质谱;色谱柱:ThermoScientific, Hypersil Gold C18(4.6 \times 50 mm, 5 μm)。柱温:35 $^{\circ}\text{C}$;流动相:乙腈–2 mmol $\cdot\text{L}^{-1}$ 甲酸铵(7:3),0.3 mL $\cdot\text{min}^{-1}$;质谱条件:伊马替尼(m/z 494.3 \rightarrow 394.0),内标D8伊马替尼(m/z 502.3 \rightarrow 394.1);血浆样本前处理方法:100 μL 血浆加

入10 μL 内标(D8伊马替尼1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)混匀,加入200 μL 乙腈沉淀,10000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心5 min,取上清液进行分析,所有样品检测3次。

每例患者无菌全血标本室温放置0、6、12、24、48、72 h后测得血浆药物浓度,计算每例患者不同时间点测得结果的RSD,RSD小于15%表明在全血中药物稳定性良好。

2 结果

2.1 资料描述 10例患者中,男性7人,中位年龄52岁(35–62),GIST原发部位包括胃、十二指肠及空肠,服用伊马替尼日剂量为300 mg或400 mg,其全血标本未发生溶血(见表1)。

2.2 色谱结果 伊马替尼与D8伊马替尼的保留时间分别为2.676 min和2.680 min,血浆中其他物质不影响待测药物的测定(见图1)。

2.3 稳定性结果 10例患者全血标本室温下放置0、6、12、24、48、72 h后测得的血浆中伊马替尼浓度结果见表2。每例患者不同时间的测定结果RSD均小于15%,提示伊马替尼在无菌全血标本中,室温放置72 h内稳定性良好。

表1 10例GIST患者临床特征及伊马替尼日剂量

编号	性别	年龄	原发部位	伊马替尼用法用量
1	男	58	胃	300mg qd
2	男	62	胃	400mg qd
3	女	53	胃	400mg qd
4	男	35	胃	400mg qd
5	男	35	空肠	400mg qd
6	男	61	十二指肠	300mg qd
7	男	62	空肠	400mg qd
8	男	48	空肠	400mg qd
9	女	45	十二指肠	400mg qd
10	女	51	胃	400mg qd

表2 10例患者全血标本室温稳定性结果

编号	伊马替尼血药浓度($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)						$\bar{x}\pm\text{SD}$	RSD(%)
	0h	6h	12h	24h	48h	72 h		
1	530.0	518.5	517.6	515.6	531.8	509.8	520.5 \pm 8.6	1.6
2	1772.1	1843.4	1798.7	1792.0	1884.2	1760.3	1808.4 \pm 46.8	2.6
3	1869.6	1785.7	1905.2	1770.9	1740.7	1872.5	1824.1 \pm 66.7	3.7
4	639.0	637.5	658.5	606.3	668.0	639.3	641.4 \pm 21.3	3.3
5	1094.1	1073.7	1111.7	1062.6	1113.0	1090.9	1091.0 \pm 20.2	1.8
6	933.8	863.7	902.4	910.7	909.3	938.7	909.8 \pm 26.8	2.9
7	867.6	845.4	848.5	833.6	870.3	789.2	842.4 \pm 29.5	3.5
8	1381.9	1261.8	1344.4	1253.8	1250.0	1217.3	1284.9 \pm 63.6	5.0
9	1261.8	1141.3	1197.3	1217.9	1221.8	1112.2	1192.0 \pm 55.5	4.7
10	1127.6	1045.1	1042.9	986.6	1054.1	1028.5	1047.5 \pm 46.0	4.4

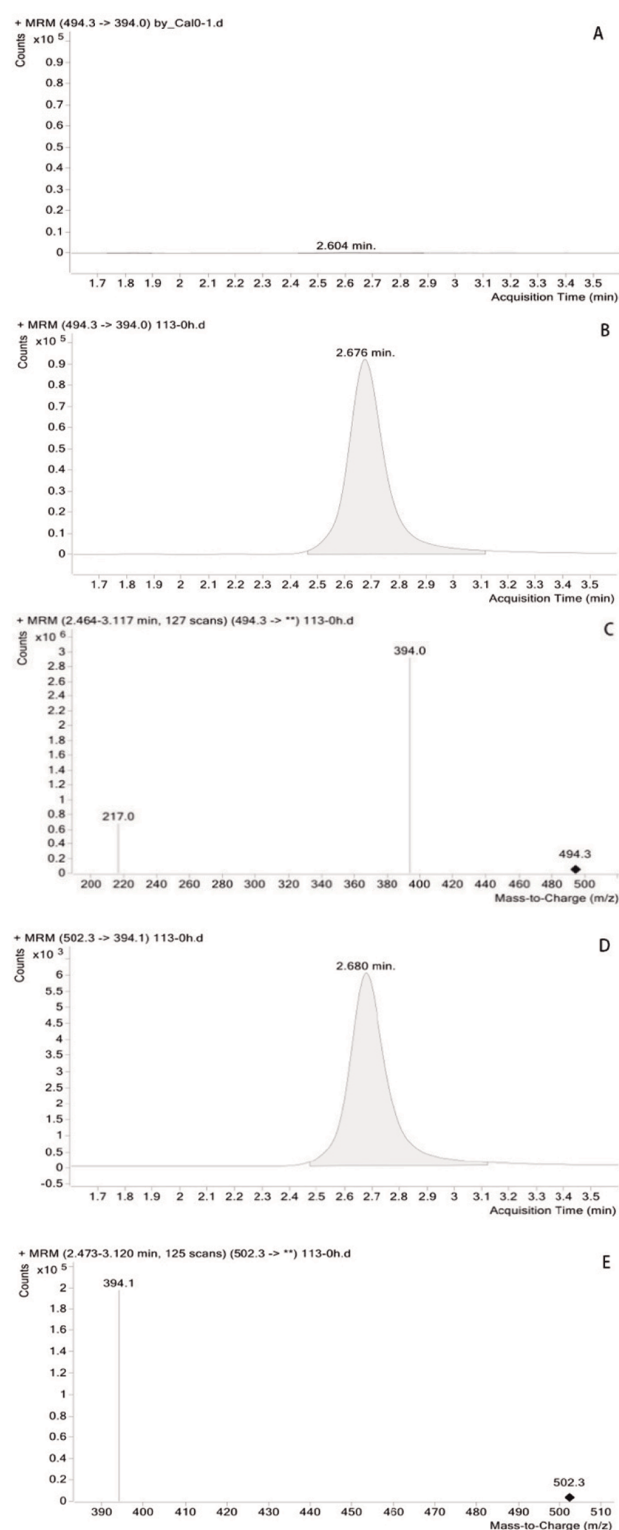


图1 人血浆中伊马替尼和D8伊马替尼的典型色谱图A:空白血浆,B:伊马替尼色谱图,C:伊马替尼质谱图,D: D8伊马替尼色谱图,E: D8伊马替尼质谱图

3 讨论

伊马替尼口服吸收利用度高,具有较高的蛋白结合率,95%与血浆蛋白结合,分布广泛Vd为

4.9 L·kg⁻¹,在体内经肝脏代谢,主要代谢酶为CYP3A4,次要代谢酶包括CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9及CYP2C19^[6]。血药浓度受多种因素影响,包括血浆白蛋白水平、肌酐清除率、行胃全切除术或胃大部分切除术^[7]、CYP2C19基因多态性^[8]等。多项临床药动学研究发现伊马替尼的浓度个体差异较大^[4,9]。本研究中心监测发现每日规律服用400 mg伊马替尼患者的稳态血浆谷浓度从最小330.1 ng·mL⁻¹到最大为6130.5 ng·mL⁻¹(中位浓度为1107.4 ng·mL⁻¹),提示血药浓度个体差异明显。伊马替尼稳态血药浓度不仅与疗效具有相关性,与不良反应也具有一定的相关性,骨髓抑制、眶周水肿、下肢水肿、皮疹、肌肉痉挛以及结膜出血等不良反应的发生均与较高的浓度相关^[10]。因此,有必要对重点患者进行伊马替尼血药浓度监测,尤其是对于以下几类患者人群,应定期进行伊马替尼药物浓度监测:第一,患者治疗过程中出现严重不良反应;第二,患者依从性不佳,可能经常漏服药而没有告知;第三,患者出现肿瘤进展;第四,合并服用其他肝代谢酶诱导剂,如利福平等,可能导致伊马替尼浓度下降,或肝代谢酶抑制剂,如伊曲康唑等,可能导致伊马替尼浓度升高。目前全国可以常规监测伊马替尼血药浓度的中心不多,为了方便更多的患者能够检测该项目,本中心积极探索远程监测的可能性,但首先需要明确伊马替尼在无菌全血标本中的稳定性。伊马替尼LC/MS/MS检测方法学稳定性研究表明伊马替尼在分析工作液中室温8 h内稳定,工作储备液4℃情况下50 d内稳定^[11]。由伊马替尼片制备的含糖混悬液在室温下14 d内稳定^[12]。上述研究表明,伊马替尼化学性质稳定,但未见伊马替尼全血标本在室温稳定性研究的相关报导。本研究首次探讨了伊马替尼全血标本在室温下的稳定性,10例规律服用伊马替尼胃肠间质瘤患者的无菌全血标本在室温下分别放置0、6、12、24、48、72 h后,检测血浆中伊马替尼的药物浓度,每位患者6个时间点测得结果值的RSD均小于15%,测得浓度值的变化在仪器检验误差范围内,提示室温下72 h内含有伊马替尼的无菌全血样本稳定。

参考文献

- [1] DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for

- metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *Ann Surg* 2007,245(3):347-352.
- [2] Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinibmesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665[J]. *J Surg Oncol* 2009, 99(1):42-47.
- [3] Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial[J]. *BMC Cancer*. 2011,11:72.
- [4] Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors [J]. *J Clin Oncol*. 2009,27(19):3141-3147.
- [5] Li J, Ye Y, Wang J, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin J Cancer Res*[J]. 2017,29(4):281-293.
- [6] Lexicomp, Inc. Imatinib: Drug information [DB]. https://www-uptodate-com/contents/imatinib-drug-information?search=imatinib&source=search_result&selectedTitle=1~133&usage_type=defadef&display_rank=1#F181911. 2018-7-8
- [7] Yoo C, Ryu MH, Kang BW, et al. Cross-sectional study of imatinib plasma trough levels in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: impact of gastrointestinal resection on exposure to imatinib [J]. *J Clin Oncol*. 2010,28(9):1554-1559.
- [8] Qiu HB, Zhuang W, Wang XD, et al. Association between genetic polymorphisms and variation of imatinib pharmacokinetics in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery (中华胃肠外科杂志)*. 2017,9(20):1031-1034.
- [9] Eechoute K, Fransson MN, Reyners AK, et al. A long-term prospective population pharmacokinetic study on imatinib plasma concentrations in GIST patients [J]. *Clin Cancer Res*. 2012,18(20):5780-5787.
- [10] Zhuang W, Xie JD, Zhou S, et al. Can therapeutic drug monitoring increase the safety of Imatinib in GIST patients? [J]. *Cancer Med*. 2018,7(2):317-324.
- [11] Zhang Y, Qiang S, Yu Z, et al. LC-MS-MS determination of imatinib and N-desmethyl imatinib in human plasma [J]. *J Chromatogr Sci*. 2014,52(4):344-350.
- [12] Li Q, Liu Z, Kolli S, et al. Stability of extemporaneous erlotinib, lapatinib, and imatinib oral suspensions [J]. *Am J Health Syst Pharm*. 2016,73(17):1331-1337.

·读者·作者·编者·

本刊最新出版发行情况说明

《消化肿瘤杂志(电子版)》(国际标准连续出版物号 ISSN 1674-7402,国内统一连续出版物号 CN 11-9301/R)是国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办、中山大学附属第一医院为主编单位的消化肿瘤专业电子学术期刊。本刊目前为中国科技核心期刊被《中国科技论文统计源期刊》《中国核心期刊(遴选)数据库》《中国学术期刊网络出版总库》《中文科技期刊数据库》全文收录。本刊旨在为广大医务工作者提供了一个优秀的专业论文发表和交流平台。本刊每年主办或参与举办的全国性和区域性大型学术会议达 10 余次,大大促进了消化肿瘤学术领域的交流,同时出版发行量大、覆盖范围广、在国内具有一定的影响力。欢迎各位同仁向本刊投稿,同时欢迎订阅。