

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 14. 014

HPLC-MS/MS 法在伊马替尼、达沙替尼与尼洛替尼治疗 CML 患者血药浓度监测中的应用

王 磊¹, 孙文利¹, 杨梓艺¹, 刘 瑞¹, 王红春¹, 刘红星^{1,2△}

1. 河北燕达陆道培医院, 河北廊坊 065201; 2. 北京陆道培血液病研究院, 北京 100176

摘 要:目的 建立测定慢性粒细胞白血病(CML)患者血浆伊马替尼、达沙替尼与尼洛替尼浓度的高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS),并应用于临床血药浓度监测。**方法** 血浆经甲醇沉淀蛋白处理,采用内标法定量。色谱柱为 Ultimate XB-C18,柱温 60 ℃,流动相为甲醇(0.1%甲酸)和水(0.1%甲酸和 2 mmol/L 乙酸铵),梯度洗脱。质谱检测方式为电喷雾离子阱正离子模式,多反应监测模式(MRM)扫描,监测离子对:伊马替尼 m/z 494. 3→394. 1,达沙替尼 m/z 488→401,尼洛替尼 m/z 530. 2→289. 2。**结果** 伊马替尼浓度在 50~2 500 ng/mL 与峰面积比值线性关系良好, $Y=0.001\ 17X+0.006\ 17(r=0.999\ 5)$;达沙替尼浓度在 1~250 ng/mL 与峰面积比值线性关系良好, $Y=0.013\ 7X+0.000\ 435(r=0.999\ 2)$;尼洛替尼浓度在 50~2 500 ng/mL 与峰面积比值线性关系良好, $Y=1.1e+0.03X+1.05e+0.04(r=0.998\ 5)$ 。日内及日间相对标准偏差(RSD)均小于 5%,相对回收率在 90.0%~110.0%。**结论** 该方法前处理简单,检测的特异性及灵敏度高,可适用于 CML 患者血浆伊马替尼、达沙替尼与尼洛替尼血药浓度的快速、准确测定。

关键词:伊马替尼; 达沙替尼; 尼洛替尼; 高效液相色谱-串联质谱法; 治疗药物监测

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)14-1992-05

Application of HPLC-MS/MS in monitoring concentration of imatinib, dasatinib and nilotinib to CML patients

WANG Lei¹, SUN Wenli¹, YANG Ziyi¹, LIU Rui¹, WANG Hongchun¹, LIU Hongxing^{1,2△}

1. Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang, Hebei 065201, China;

2. Beijing Lu Daopei Institute of Hematology, Beijing 100176, China

Abstract:Objective To establish a HPLC-MS/MS method for the determination of imatinib, dasatinib and nilotinib concentrations in the plasma of patients with chronic myeloid leukemia (CML), and apply it to the monitoring of cblood drug concentration. **Methods** Gradient elution was utilized to separate imatinib, dasatinib and nilotinib, which were performed on an ultimate XB-C18 column with water mobile phase (2 mmol/L ammonium acetate and 0.1% formic acid) and methanol mobile phase (0.1% formic acid). The test methods of MS are ESI positive, MRM scanning, monitoring ion pairs: imatinib m/z 494. 3→394. 1, dasatinib m/z 488→401, nilotinib m/z 530. 2→289. 2. **Results** The linear relationship between imatinib concentration and peak area ratio was good in the range of 50—2 500 ng/mL, $Y=0.001\ 17X+0.006\ 17(r=0.999\ 5)$; the linear relationship between dasatinib concentration and peak area ratio was good in the range of 1—250 ng/mL, $Y=0.013\ 7X+0.000\ 435(r=0.999\ 2)$; the linear relationship between nilotinib concentration and peak area ratio was good in the range of 50—2 500 ng/mL, $Y=1.1e+0.03X+1.05e+0.04(r=0.998\ 5)$. Both the RSDs of intra- and inter-day validation were less than 5%; the relative recovery rates were among the range of 90.0%—110.0%. **Conclusion** This method has the advantages of simple pretreatment, high specificity and sensitivity, and can be applied to the rapid and accurate determination of plasma concentrations of imatinib, dasatinib and nilotinib in CML patients.

Key words: imatinib; dasatinib; nilotinib; HPLC-MS/MS; therapeutic drug monitoring

慢性粒细胞白血病(CML)是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤,占成人白血病的 15%^[1],全球年发病率为(1.6~2.0)/10 万。中国 CML 患者较西方更为年轻化,国内几个地区的流行病学调查显示 CML 中位发病年龄为 45~50 岁,而西方国家

CML 的中位发病年龄为 67 岁^[2-5]。CML 患者常伴随 BCR/ABL 基因突变,而伊马替尼能特异性靶向抑制由 BCR/ABL1 基因编码的癌蛋白的酪氨酸激酶活性,提高了 CML 患者的生存率,同时伊马替尼易诱发耐药和患者不耐受。达沙替尼和尼洛替尼已经在世

界范围内被批准为伊马替尼不耐受和伊马替尼耐药患者的治疗药物^[6]。达沙替尼作为 CML 二线治疗用药,其可抑制 BCR/ABL1 激酶和 SRC 家族激酶以及多种其他肿瘤中异常活化的激酶,包括 C-Kit、促红细胞生成素肝细胞(EPH)受体激酶和血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR),可克服以下原因导致的伊马替尼耐药:BCR/ABL1 过表达、BCR/ABL1 激酶区域突变、激活包括 SRC 家族激酶在内的其他信号通路和多药耐药基因过表达^[7-16]。尼洛替尼是一种氨基嘧啶衍生物,与伊马替尼相比,能更加有效和选择性地抑制 BCR-ABL1 的未突变形式和大多数突变形式的酪氨酸激酶活性^[17-22]。尼洛替尼对 Ph+白血病治疗有效^[19],已被批准用于伊马替尼不耐受和伊马替尼耐药的 Ph+ CML 慢性期(CML-CP)和 CML 急性期(CML-AP)患者的治疗。在 CML 患者的酪氨酸激酶抑制剂治疗中,治疗性药物监测是一种新的剂量优化策略,以获得更快、更有效的临床疗效^[20],本实验室采用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)对伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼进行血药浓度检测,以期获得此种药物最佳疗效和避免不良反应及治疗失败的发生。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 主要检测仪器:AB Sciex 4000Qtrap 质谱仪(配有 Shimadzu 20A 色谱系统)、Analyst V

1.5.2 工作站(AB 公司)。主要试剂:色谱甲醇(Fisher 公司)、蒸馏水(广州屈臣氏)、色谱甲酸(迈瑞达科技有限公司)、色谱乙酸铵(迈瑞达科技有限公司);伊马替尼、伊马替尼-d8、达沙替尼、达沙替尼-d8、尼洛替尼、尼洛替尼-d3 均为 HPLC 级,购自 Toronto Research Chemicals 公司。

1.2 方法

1.2.1 液相色谱及质谱条件 采用 Ultimate XB-C18 色谱柱(4.6 mm×50 mm,5 μ m),柱温 60 $^{\circ}$ C,流速:0.8 mL/min;流动相 A 为 0.1%甲酸甲醇溶液(A),流动相 B 为 0.1%甲酸-2 mmol/L 乙酸铵水溶液,进样量为 1 μ L。梯度洗脱:0.01~0.30 min,60% A;0.30~0.50 min, A 相浓度线性改变至 90%;0.50~0.70 min, A 相浓度线性改变至 100%;0.70~0.90 min, A 相浓度为线性改变至 90%;0.90~1.10 min, A 相浓度线性改变至 60%,保持 1.90 min 后停止。质谱条件:电喷雾电离源(ESI),正离子检测,监测模式为多反应监测模式(MRM);离子喷射电压为 4 500 V;辅助加热气温度(TEM)为 500 $^{\circ}$ C;雾化气(Gas1)为 55psi;辅助加热气(Gas2)为 55psi;气帘气:30 psi;碰撞气压力:中等;用于定量分析的离子反应:伊马替尼 m/z 494.3→394.1,达沙替尼 m/z 488→401,尼洛替尼 m/z 530.2→289.2;各种质谱参数见表 1。

表 1 质谱参数

药物	母离子质量 (m/z)	子离子质量 (m/z)	驻留时间 (s)	解簇电压 (V)	入口电压 (V)	碰撞室出口 电压(V)	入口电压 (V)
伊马替尼	494.3	394.1	150	81	35	11	10
伊马替尼-d8	502.3	394.2	150	100	38	11	10
达沙替尼	488	401	150	81	35	11	10
达沙替尼-d8	496.4	406.1	150	150	48	11	10
尼洛替尼	530.2	289.2	150	150	43	11	10
尼洛替尼-d3	533.1	289.1	150	130	40	11	10

1.2.2 标准品贮备液与内标贮备液的配制 精密称取标准品伊马替尼 2.500 mg、达沙替尼 1.000 mg、尼洛替尼 5.000 mg,分别置于 3 个小烧杯中,用适量甲醇溶解,分别转移至 3 个 10.0 mL 容量瓶中,用甲醇定容,得 0.25 mg/mL 伊马替尼、0.10 mg/mL 达沙替尼和 0.50 mg/mL 尼洛替尼贮备液。然后分别用甲醇-超纯水(1:1 配制)依次稀释贮备液,得到 7 个梯度(1~7 号)的混合标准工作液,伊马替尼标准工作液的浓度分别为 0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、20.0、25.0 μ g/mL;达沙替尼的浓度分别为 10、50、100、250、500、1 000、2 500 ng/mL;尼洛替尼的浓度分别为 0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、20.0、25.0 μ g/mL。精密称取标准品伊马替尼-d8 1.000 mg、达沙替尼-d8

1.000 mg,尼洛替尼-d3 1.000 mg,分别置于 3 个小烧杯中,用适量甲醇溶解,分别转移至 3 个 10.0 mL 容量瓶中,用甲醇定容,得 0.10 mg/mL 伊马替尼-d8 母液、0.10 mg/mL 达沙替尼-d8 母液和 0.10 mg/mL 尼洛替尼-d3 母液,作为内标贮备液。分别移取各内标贮备液适量,用甲醇稀释,配成一定浓度的混合内标液使用。

1.2.3 上样检测前处理 取待测标本 100 μ L 置于 1.5 mL EP 管中,然后加入 0.1%甲酸-2 mmol/L 乙酸铵水溶液 100 μ L,涡旋振荡 0.5 min,再加入混合内标液 800 μ L,涡旋振荡 0.5 min,13 000 r/min 离心 10 min,取上清液检测。

1.2.4 标准曲线的制备 分别在 7 个 1.5 mL EP 管

中加入空白血浆 90 μL , 并加入含有各浓度梯度伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼的标准混合工作液 10 μL ; 得伊马替尼浓度分别为 50、100、250、500、1 000、2 000、2 500 ng/mL, 达沙替尼浓度分别为 1、5、10、25、50、100、250 ng/mL, 尼洛替尼浓度分别为 50、100、250、500、1 000、2 000、2 500 ng/mL; 按“1. 2. 3”项下方法处理后进样检测, 分别以伊马替尼/伊马替尼-d8 峰面积比值(Y)对伊马替尼浓度(X), 达沙替尼/达沙替尼-d8 峰面积比值(Y)对达沙替尼浓度(X), 尼洛替尼/尼洛替尼-d3 峰面积比值(Y)对尼洛替尼浓度(X), 作线性回归分析, 得到伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼检测的标准曲线。

1. 2. 5 回收率、精密度试验 分别在 3 个 1. 5 mL EP 管中加入空白血浆 90 μL , 并加入含有伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼的 2、3、5 号标准混合工作液各 10 μL ; 得伊马替尼的浓度分别为 100、250、1 000 ng/mL, 达沙替尼的浓度分别为 5、10、50 ng/mL, 得尼洛替尼的浓度为 100、250、1 000 ng/mL; 按“1. 2. 3”项下方法处理后进样测定, 各浓度日内重复测定 5 次, 计算相对回收率及日内精密度, 并连续测定 5 d 以计算日间精密度, 精密度以相对标准偏差(RSD)表示。

1. 2. 6 稳定性试验 分别在 3 个 1. 5 mL EP 管中加入空白血浆 90 μL , 并加入含有伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼 2、3、5 号标准混合工作液各 10 μL ; 得伊马替尼浓度分别为 100、250、1 000 ng/mL, 达沙替尼浓度分别为 5、10、50 ng/mL, 伊马替尼浓度分别为 100、

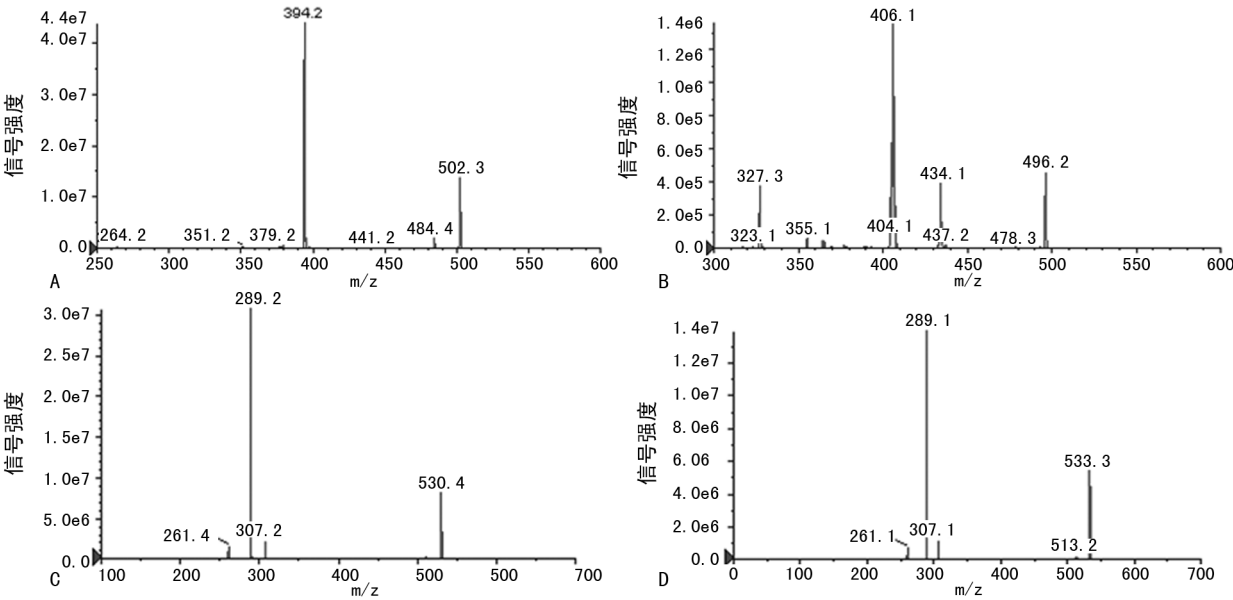
250、1 000 ng/mL; 取 1 批标本按“1. 2. 3”项下方法处理后置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 自动进样器中, 放置 72 h 后分别测定各标本的浓度; 其余标本于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中放置 72 h 后取出放至室温, 然后按“1. 2. 3”项下方法处理后进样测定, 考察其稳定性。

1. 2. 7 临床应用 收集 2015 年 11 月至 2018 年 5 月于河北燕达陆道培医院服用伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼治疗的 CML 患者血浆标本共 530 例, 其中伊马替尼治疗患者标本 249 例, 达沙替尼治疗的患者标本 278 例, 尼洛替尼治疗的患者标本 3 例。纳入研究的患者均肝肾功能均正常, 自愿签署了知情同意书; 伊马替尼和达沙替尼均为 1 天 1 次给药, 而尼洛替尼为 1 天 2 次给药。临床标本采集时间为患者下一次服药前, 采集静脉血 3 mL, 混匀, EDTA 抗凝, 对由于抽血错误和服药错误导致的异常值标本予以剔除。室温(20~25 $^{\circ}\text{C}$)下标本存放时间不超过 4 h, 当日进行 HPLC-MS/MS 法检测。

1. 3 统计学处理 检测数据呈正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 检测数据呈偏态分布用以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

2 结 果

2. 1 色谱质谱行为 伊马替尼-d8、达沙替尼-d8、尼洛替尼及尼洛替尼-d3 二级碎片离子质谱图, 见图 1。伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼质谱色谱图见图 2, 血中没有物质干扰伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼的测定, 出峰时间分别是 1. 72、2. 15、2. 64 min, 各个峰型良好, 可采用面积定量。



注: A 为伊马替尼-d8; B 为达沙替尼-d8; C 为尼洛替尼; D 为尼洛替尼-d3。

图 1 二级扫描碎片离子

2. 2 标准曲线 伊马替尼标准曲线回归方程: $Y = 0.00117X + 0.00617 (r = 0.9995)$, 表明伊马替尼在 50~2 500 ng/mL 线性关系较好, 可用于定量, 其最低定量限为 5 ng/mL; 达沙替尼标准曲线回归方程: $Y =$

$= 0.0137X + 0.000435 (r = 0.9992)$, 表明达沙替尼在 1~250 ng/mL 线性关系较好, 可用于定量; 尼洛替尼的回归方程: $Y = 1.1e + 0.03X + 1.05e + 0.04 (r = 0.9985)$, 表明尼洛替尼在 50~2 500 ng/mL 线性关

系较好,可用于定量。见图 3。

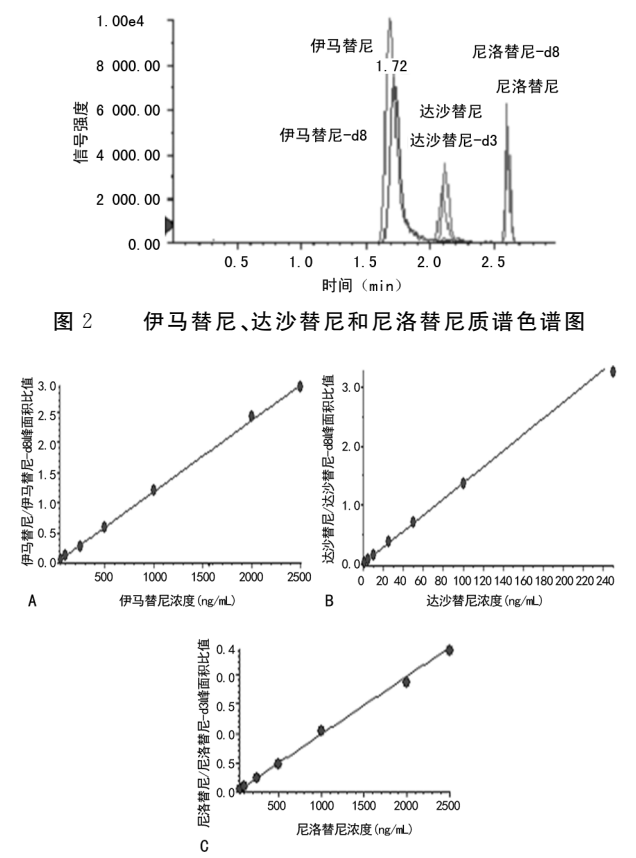
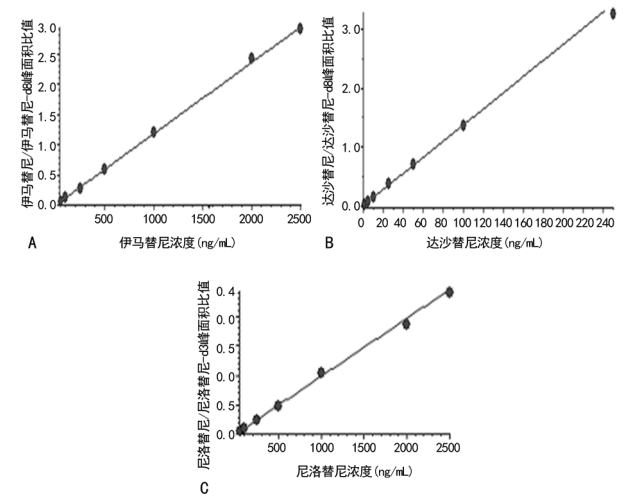


图 2 伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼质谱色谱图



注:A为伊马替尼;B为达沙替尼;C为尼洛替尼。

图 3 各药物的标准曲线

2.3 方法学评价 伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼的相对回收率和日内、日间精密度见表 2。伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼的相对回收率在 90.0%~110.0%,日内及日间精密度 RSD 均小于 5%,表明该方法的准确度和重复性均较好。

表 2 回收率和精密度试验结果 (n=5, $\bar{x} \pm s$)

药物	浓度 (ng/mL)	相对回收率 (%)	日内精密度 (%)	日间精密度 (%)
伊马替尼	100	101.1±1.60	1.47	1.85
	250	99.36±1.03	1.01	1.74
	1 000	100.80±2.15	0.78	2.71
	5	100.64±0.91	1.21	2.16
达沙替尼	10	98.34±2.74	1.40	3.94
	50	100.48±2.73	0.59	3.94
	100	101.70±2.58	1.11	3.50
尼洛替尼	250	99.04±1.27	1.16	1.51
	1 000	101.43±0.84	0.22	1.09

2.4 稳定性考察结果 在 4℃条件下,血浆标本/处理后的血浆标本放置 72 h 后,伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼浓度均基本保持不变,在此条件下测定 CML 患者血浆中伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼浓度的稳定性良好,见表 3。

表 3 稳定性考察结果 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

药物	浓度 (ng/mL)	血浆标本于 4℃放置 72 h	处理后的血浆 标本于 4℃放置 72 h
伊马替尼	100	105.0±5.0	97.0±7.0
	250	246.0±20.0	238.0±15.0
	1 000	1 090.0±100.0	980.0±35.0
	5	4.6±0.9	5.2±0.5
达沙替尼	10	9.8±1.4	9.5±0.9
	50	50.4±2.7	51.2±3.4
	100	101.0±3.0	96.0±5.0
尼洛替尼	250	244.0±16.0	251.0±10.0
	1 000	1 050.0±35.0	980.0±20.0

2.5 临床应用结果 伊马替尼血药浓度为 1 400 (1 030~1 845)ng/mL,符合伊马替尼有效谷浓度>1 000 ng/mL 的要求,有个别几例患者检测结果偏高,易产生急性毒性,与临床符合。达沙替尼血药浓度为 7(3~14)ng/mL,符合达沙替尼 100 mg 每日 1 次给药谷浓度<2.5 ng/mL 的要求,其不良反应较小;峰浓度>50 ng/mL,表明达沙替尼吸收较好,有效。尼洛替尼 3 例,结果均在线性范围内。见图 3。由此可见,建立的 HPLC-MS/MS 法能满足临床对伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼血药浓度检测的需求。

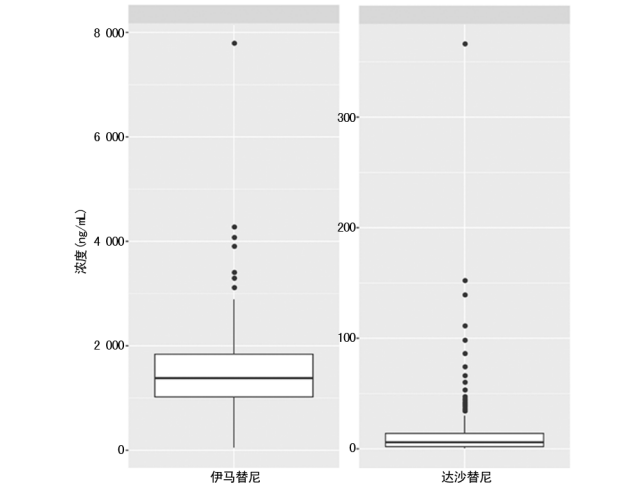


图 4 血药浓度结果箱式图

3 讨论

伊马替尼和达沙替尼二级碎片离子质谱图详见王磊等^[22]的前期研究。本实验采用 HPLC-MS/MS 法同时检测伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼,前处理采用甲醇蛋白沉淀,高速离心的方法去除蛋白,各峰型良好,出峰时间短,3 min 内各检测物均被检测。另外采用同位素内标法定量,可最大限度避免基质效应的影响。该方法检测灵敏度高、准确度高,可满足临床对 CML 患者血药浓度检测的需求。

酪氨酸激酶抑制剂的药物浓度监测仍处于初级阶段,但已经积累的证据表明,基于药物动力学指标

的剂量调整对大多数 CML 患者接受酪氨酸激酶抑制剂治疗有益^[20]。CML 患者酪氨酸激酶抑制剂血药浓度监测结合 BCR-ABL 监测,能更好地实现 CML 患者的无病生存,提高 CML 患者的生存率^[21-22]。进行酪氨酸激酶抑制剂血药浓度检测有助于保证治疗效果,另外,还可以避免不良反应,能为适时减少剂量提供参考依据,一定程度上减轻患者经济负担。本课题组建立的 HPLC-MS/MS 法可同时检测一代和二代酪氨酸激酶抑制剂,有助于 CML 患者合理使用药物,避免药物剂量不足导致的疗效欠佳和剂量过大导致的毒性反应;同时,还有助于避免耐药的发生,可为患者更换酪氨酸激酶抑制剂提供参考。酪氨酸激酶抑制剂血药浓度检测有望被临床纳入日常血药浓度监测的范围,尤其对长期服用酪氨酸激酶抑制剂的 CML 患者尤为重要。

参考文献

- [1] O'BRIEN S, BERMAN E, BORGHAEI H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(9): 984-1023.
- [2] LARSON R A, DRUKER B J, GUILHOT F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study[J]. Blood, 2008, 111(8): 4022-4028.
- [3] 周励, 孟凡义, 金洁, 等. 我国慢性髓系白血病患者服用伊马替尼血药浓度的初步分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(3): 183-186.
- [4] BRIJESH A, VIKRAM G, HARI M, et al. Therapeutic drug monitoring for imatinib: current status and Indian experience[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2013, 34(3): 224-228.
- [5] BACCARANI M, CORTES J, PANE F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(35): 6041-6051.
- [6] MIURA M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(5): 645-654.
- [7] 颜敏超, 曾惠. 达沙替尼与尼洛替尼治疗伊马替尼耐药或不耐受的慢性髓性白血病效果比较[J]. 中国乡村医药, 2018, 25(8): 22-23.
- [8] YU H, STEEGHS N, NIJENHUIS C M, et al. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(4): 305-325.
- [9] 王琼. 新诊断慢性髓系白血病慢性期患者应用达沙替尼、尼洛替尼与伊马替尼治疗的效果评价[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(6): 562-564.
- [10] VAJPAI N, STRAUSS A, FENDRICH G, et al. Solution conformations and dynamics of ABL kinase-inhibitor complexes determined by NMR substantiate the different binding modes of imatinib/nilotinib and dasatinib[J]. J Biol Chem, 2008, 283(26): 18292-18302.
- [11] KANTARJIAN H, SHAH NP, HOCHHAUS A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2010, 362(24): 2260-2270.
- [12] CORTES J E, JONES D, O'BRIEN S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(3): 398-404.
- [13] 胡敏, 袁凯锋, 李晓明, 等. 伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼对慢性粒细胞白血病慢性期患者的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(6): 511-513.
- [14] 王雅云, 赵洪国, 崔中光, 等. 达沙替尼、尼洛替尼及伊马替尼治疗新诊断慢性髓系白血病慢性期 3 年临床观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(2): 356-363.
- [15] ATALLAH E, DURAND J B, KANTARJIAN H, et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy[J]. Blood, 2007, 110(4): 1233-1237.
- [16] PICARD S, TITIER K, ETIENNE G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2007, 109(8): 3496-3499.
- [17] 刘玺, 甘思林, 马杰, 等. 42 例伊马替尼耐药慢性髓系白血病患者临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 377-381.
- [18] 江倩, 秦亚溱, 赖悦云, 等. BCR-ABL 突变检测指导下的达沙替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓性白血病疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(1): 7-13.
- [19] KANTARJIAN H, GILES F, WUNDERLE L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL[J]. N Engl J Med, 2006, 354(24): 2542-2551.
- [20] 安福润, 杨明珍, 曾庆曙, 等. 伊马替尼耐药或不耐受的 CML 患者更换二代 TKI 治疗的疗效观察及相关因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 61(8): 1139-1142.
- [21] 窦雪琳, 王莎莎, 房继莲, 等. 慢性髓系白血病患者酪氨酸激酶抑制剂相关的肝脏不良反应[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(9): 649-655.
- [22] 王磊, 周枫叶, 姜春菲, 等. HPLC-MS/MS 法测定白血病患者血浆伊马替尼与达沙替尼浓度[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(1): 128-131.