

# 液相色谱与质谱联用技术在药物遗传毒性杂质检验中的应用

张平<sup>1\*</sup>, 邵晓玮<sup>2</sup>, 王斌<sup>3</sup>, 侯瑾<sup>1</sup>

(1. 山东省食品药品审评查验中心, 济南 250000; 2. 山东省滨州市检验检测中心, 济南 250000;  
3. 山东宏济堂制药集团股份有限公司, 济南 250000)

**摘要:** 本文系统探讨液相色谱与质谱联用(LC-MS)技术在药物遗传毒性杂质检验中的核心应用价值与技术突破方向。针对药物中遗传毒性杂质的痕量特性与结构复杂性, 研究聚焦 LC-MS 技术在高灵敏度检测、多组分同步分析及分子结构精准解析中的方法论革新。通过整合液相色谱分离系统与高分辨质谱检测模块, 构建多维分离-鉴定联用体系, 解决复杂药物基质中目标杂质的信号湮没与共洗脱干扰问题; 结合动态电离模式切换与碰撞能量梯度优化策略, 实现宽极性范围杂质的电离效率提升与特征碎片离子高效捕获。

**关键词:** 遗传毒性; 液相色谱与质谱联用技术; 杂质检测

## 0 引言

药物中的遗传毒性杂质可能在长期使用过程中对人体产生潜在的致突变、致癌等危害, 因此准确检测药物中的遗传毒性杂质成为药物安全性评估的关键环节, 其检测需突破传统技术在超痕量物质识别上的局限性。液相色谱与质谱联用(LC-MS)技术通过色谱分离与质谱检测的协同作用, 建立了从物理分离到化学表征的全流程分析框架。色谱系统通过固定相化学修饰与流动相梯度优化, 实现复杂基质中杂质的精准分离, 质谱检测器则通过多级质谱扫描与高分辨分析, 完成目标物定量与未知杂质结构推定。该技术突破在于其能准确测定 ppb( $10^{-9}$ )级遗传毒性杂质。LC-MS 技术目前研究集中于多维色谱联用消除干扰、离子淌度质谱增强异构体区分度及人工智能算法提升非靶向筛查效率<sup>[1]</sup>。然而, 基质效应、低丰度信号提取及方法重现性仍是挑战。本文分析 LC-MS 在色谱柱筛选、质谱参数优化及数据解析方面的创新, 为基于质量源于设计的药物杂质控制体系提供技术支持。

## 1 药物遗传毒性及其风险评估

### 1.1 遗传毒性杂质的风险识别与风险量化

药物合成中的中间体、副产物及降解产物是遗传毒性杂质的主要来源, 通常含有亲电基团或警示结构(如芳香胺、亚硝基化合物)<sup>[2]</sup>。LC-MS 通过多维色谱分离(如反相色谱、

亲水作用色谱)与高分辨质谱联用, 系统筛查原料药及制剂中的潜在风险物质。质谱的多级碎片离子扫描可精确解析分子结构并判断杂质类别, 动态排除技术与背景扣除算法提升低丰度杂质的信噪比, 突破超痕量物质的检测瓶颈<sup>[3]</sup>。

遗传毒性杂质的可接受摄入量计算基于毒理学关注阈值或风险评估模型。LC-MS 通过同位素内标法与标准曲线校准, 实现 ppb 级杂质的准确量化, 满足 TTC 框架的严格要求<sup>[4]</sup>。对于具有致癌数据的杂质, LC-MS 结合暴露周期调整检测限值, 通过优化多反应监测(MRM)通道提高线性响应。离子淌度质谱(IMS)可区分异构体与共洗脱杂质, 确保阈值判定的准确性。

### 1.2 风险控制与检测方法验证策略

LC-MS 结合分离科学、质谱分析与数据建模, 构建了从风险识别到控制的完整分析链条。色谱柱筛选与流动相优化增强方法耐用性, 质谱离子源参数调控减少基质效应。方法转移过程中, 通过设计空间(DoE)实验确保跨平台检测的重现性<sup>[5]</sup>。高分辨质谱结合人工智能算法可建立杂质谱库, 进行非靶向筛查和未知遗传毒性物质的风险评估。

## 2 液相色谱与质谱联用技术概述

LC-MS 由液相色谱单元、接口模块和质谱检测器组成。色谱单元通过固定相与流动相的分配平衡完成杂质分离, 反相色谱柱(如 C18)对中低极性杂质分离, 亲水作

\* 通信作者: 张平, 硕士, 主管药师, 研究方向为药品审评检查与质量研究。E-mail: 825937631@qq.com

用色谱(HILIC)则富集极性杂质。质谱检测器使用电喷雾电离(ESI)或大气压化学电离(APCI),在保留化合物结构的同时实现温和离子化<sup>[6]</sup>。四极杆、离子阱和飞行时间(TOF)质量分析器能精准分离与解析离子。

LC-MS技术具有超广的动态检测范围,能够覆盖ppm( $10^{-6}$ )至ppb浓度,满足TTC框架下1.5 μg/d的检测需求。采用MRM和多级质谱(MS/MS)分析,能够精准识别复杂基质中的杂质,尤其在非靶向筛查时,通过质量数误差与同位素特征分布推断未知杂质的结构。IMS通过测定化合物的碰撞截面(CCS)值突破了传统质谱在同分异构体区分中的局限<sup>[7]</sup>。

LC-MS广泛应用于遗传毒性杂质的溯源、降解产物监控及基因毒性风险评估等<sup>[8]</sup>。色谱柱筛选与流动相优化增强了方法选择性,质谱参数调控提高了痕量杂质的信噪比。然而,LC-MS仍面临基质效应、低丰度杂质信号提取和方法转移中的重现性问题。通过同位素内标法、动态背景扣除和设计空间(DoE)实验等方法,能够有效优化技术的灵敏度和专属性,确保杂质的准确定位与控制。

### 3 LC-MS在药物遗传毒性杂质检验中的应用

#### 3.1 技术原理与协同作用机制

LC-MS的核心在于色谱与质谱的协同作用。液相色谱通过固定相与流动相相互作用分离杂质,反相色谱与亲水作用色谱(HILIC)分别针对非极性与极性杂质。质谱通过电喷雾电离(ESI)与大气压化学电离(APCI)将液相组分转化为气相离子,结合四极杆、离子阱和飞行时间质量分析器(TOF)实现离子分离与解析<sup>[9]</sup>。多级质谱通过碰撞诱导解离(CID)产生特征碎片,精确推测杂质结构。

#### 3.2 方法学设计的科学化与精细化

LC-MS方法开发遵循质量源于设计(QbD)理念,色谱柱筛选需考虑粒径、孔径与键合相类型,流动相梯度优化平衡分离效率与离子化效率。质谱参数优化确保离子传输效率与碎片信息的完整性<sup>[10]</sup>。同位素稀释内标法与基质匹配校准补偿离子抑制效应,实现ppb级杂质的精准测定。

#### 3.3 多维分离与高分辨检测的技术突破

二维液相色谱(2D-LC)通过正交分离提高复杂基质中杂质分离度,离子淌度质谱提供额外的分离维度,突破同分异构体的鉴别瓶颈<sup>[11]</sup>。高分辨质谱(HRMS)结合同位素丰度比分析,快速锁定含警示结构的化合物。数据依赖型采集(DDA)与非依赖型采集(DIA)结合,可同时进行靶向定量与非靶向筛查。

#### 3.4 智能化数据解析与风险评估模型

人工智能算法重构了杂质识别过程。机器学习模型通过

训练质谱碎片数据库(如mzCloud),自动匹配未知杂质的特征离子簇,预测裂解路径与分子式。卷积神经网络结合高分辨质谱数据,提升低信噪比杂质信号提取效率。贝叶斯统计模型预测杂质降解趋势,为药物稳定性研究提供依据。

#### 3.5 合规性控制与标准化验证体系

LC-MS方法验证遵循ICH Q2(R1)指南,验证选择性、灵敏度、精密度及耐用性等核心指标。方法的选择性通过降解实验验证,灵敏度验证需确保定量限(LOQ)低于毒理学阈值1/10,跨平台重现性通过设计空间(DoE)实验确保数据可比性<sup>[12]</sup>。法规合规性方面,依据ICH M7指南对杂质进行分类控制,确保全生命周期数据的溯源性。

LC-MS技术通过色谱与质谱联用实现高准确度和选择性,人工智能的引入推动了检测方法和药物质量控制体系的标准化与智能化,未来在药物安全性、有效性和质量可控性领域将持续发挥核心作用。

### 4 LC-MS在药物遗传毒性杂质检验中的挑战与突破路径

#### 4.1 基质干扰与离子化抑制的协同控制

药物基质中的辅料、主成分及降解产物通过竞争电荷抑制杂质离子化效率<sup>[13]</sup>。突破方向聚焦离子源创新:开发双模式动态电离源(ESI-APCI复合源)和气溶胶辅助电离技术(AAI),增强电离效率;对亲脂性杂质,采用纳米颗粒修饰电离腔体表面,提升基质效应抑制率。色谱分离端需构建正交分离体系,如将亲水作用色谱与反相色谱串联,消除共洗脱干扰。

#### 4.2 超痕量杂质的信号捕获与动态范围拓展

遗传毒性杂质的检测限需达到0.1 mg/L以下,质谱检测器的灵敏度和动态范围成为限制因素<sup>[14]</sup>。硬件革新路径包括:采用超导量子干涉器件(SQUID)与飞行时间质量分析器(TOF)结合四极杆(Q-TOF)提升信噪比。算法层面需构建小波变换与非监督学习融合的信号提取模型,实现0.01 mg/L级杂质的稳定检出<sup>[15]</sup>。同时,发展动态范围压缩技术(DRC),同步捕获高丰度主成分与痕量杂质信号。

#### 4.3 非靶向筛查的精准识别与误判控制

非靶向分析依赖质谱数据库的完整性与碎片规律预测模型。突破路径包括:建立量子化学计算的碎片路径预测系统,结合CCS数据库构建多维鉴别标准;开发迁移学习驱动的谱图比对算法,通过跨平台数据标准化消除仪器响应差异<sup>[16]</sup>。引入离子淌度分离作为第四维鉴别参数,结合质荷比与碰撞截面双重验证,降低假阳性率。构建警示结构自动识别模型,通过分子拓扑结构分析锁定潜在遗传毒性基团。

#### 4.4 杂质溯源与全生命周期监控技术

遗传毒性杂质的生成贯穿原料药合成、制剂生产及储存全流程。技术突破聚焦: 构建微流控芯片与超临界流体色谱(SFC)联用系统, 监测原料药合成反应与杂质生成; 开发基于区块链的检测数据溯源体系, 确保数据完整性与合规性<sup>[17]</sup>。引入量子点标记技术, 通过分子特异性标记实现跨批次追踪。建立杂质降解动力学模型, 结合 Arrhenius 方程预测不同储存条件下的杂质增长趋势<sup>[18]</sup>。

#### 4.5 智能化检验体系与决策支持系统

人工智能深度重构杂质检验范式: ①采用生成对抗网络扩充低丰度杂质样本; ②开发图神经网络驱动的毒性预测模块, 通过分子结构-毒性关联图谱实现杂质风险分级; ③建立多模态数据融合平台, 整合色谱保留行为、质谱碎片规律及量子化学参数, 构建杂质鉴别决策模型。系统可实现全流程自动化, 检验效率提升 5 倍以上<sup>[19]</sup>。开发嵌入式法规数据库, 实时匹配 ICH M7 指南的毒理学阈值, 自动生成合规性控制策略<sup>[20]</sup>。

## 5 结束语

本文探讨了液相色谱与质谱联用技术在药物遗传毒性杂质检验中的应用及技术创新。LC-MS 在高灵敏度检测、分子结构解析和多组分分析中的优势, 尤其在痕量检测和复杂基质干扰问题上的突破, 表明其在 ppb 级遗传毒性杂质检测中的潜力。该技术体系通过硬件性能升级与智能算法嵌入的协同优化, 突破传统检测方法的灵敏度与选择性瓶颈, 为药物遗传毒性杂质的全生命周期监控提供方法学基础。尽管已有显著进展, LC-MS 仍面临挑战, 如复杂基质干扰、低丰度杂质信号弱化及非靶向筛查中的假阳性干扰。未来将集中在硬件性能提升与智能算法融合, 通过动态调控离子源消除基质效应, 结合超导量子干涉器件增强信号捕获。深度学习模型将优化信号解析与碎片路径预测。

多维分离技术的整合将提升杂质分辨效能, 离子淌度与色谱保留行为的正交联用有助于突破共洗脱杂质的鉴别极限。技术发展应以全生命周期质量控制为导向, 结合微流控在线监测与区块链数据溯源, 构建动态监控体系。随着量子计算与纳米材料的渗透, LC-MS 将发展为集分离、富集、智能鉴定与风险预警于一体的综合平台, 推动药物遗传毒性杂质的主动防控, 确保药品全链条质量安全。

## 参考文献

- [1] 赵颖辉, 邹开鲁. 高效液相色谱-质谱联用技术在药物代谢分析中的应用[J]. 中国高科技, 2024, (13): 155-157.
- [2] 李夸巧, 肖植国, 罗小珍. 液相色谱-质谱联用技术在肉制

- 品中 $\beta$ -受体激动剂类药物残留检测中的应用[J]. 食品安全导刊, 2024, (18): 87-89+93.
- [3] 曾银珠, 杨凤琼. 高效液相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用[J]. 生物化工, 2021, 7(1): 160-162+166.
- [4] 李翠萍. 液相色谱-质谱联用技术在磺胺类药物残留检测中的应用[J]. 食品安全导刊, 2019, (6): 72-73.
- [5] 李亮, 陈笑艳, 钟大放. 液相色谱-质谱联用技术在药物代谢产物鉴定中的应用[J]. 质谱学报, 2017, 38(4): 375-387.
- [6] 彭耀文, 申兰慧, 王丽, 等. 液相色谱-四级杆-飞行时间质谱联用技术在药物分析中的应用[J]. 中南药学, 2015, 13(9): 962-965+992.
- [7] 高扬, 王冕, 韩黛. 浅谈液相色谱-质谱联用技术在测定血浆药物浓度时的应用[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(5): 19-20.
- [8] 杨长琴. 液相色谱与质谱联用技术在药物研究中的应用[J]. 天津药学, 2014, 26(3): 61-63.
- [9] 戴冬艳, 朱静毅, 闻珺毓. 液相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用[J]. 天津药学, 2012, 24(3): 50-53.
- [10] 唐学红, 肖先举. 高效液相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用[J]. 当代化工, 2011, 40(9): 988-990.
- [11] 雷荣荣. 液相色谱-质谱联用技术在水样中农药残留物高效检测中的应用探索[J]. 实验室检测, 2025, 3(3): 121-123.
- [12] 周伟, 李晓芳, 余早红, 等. 液相色谱及液相色谱-质谱联用技术在表面活性剂分析中的应用进展[J]. 化学分析计量, 2025, 34(1): 135-144.
- [13] 董丽, 董仁众, 刘晓. 液相色谱-质谱联用技术在食用农产品检测中的应用[J]. 食品安全导刊, 2025, (2): 129-131.
- [14] 何凤仪, 和玲, 梁军艳, 等. 基于超高效液相色谱-质谱联用技术和便携式拉曼光谱仪鉴定模拟老化纺织品中的靛蓝染料[J]. 分析化学, 2025, 53(1): 133-142.
- [15] 陈传治, 张精华. 高效液相色谱-串联质谱联用技术在法医毒物鉴定领域的应用探讨——基于社会鉴定机构视角[J]. 法制博览, 2024, (36): 102-104.
- [16] 曹小庆, 魏理杨, 杨琴. 基于液相色谱-质谱联用技术的微生物药物代谢研究[J]. 工业微生物, 2024, 54(6): 1-3.
- [17] 张辉. 超高效液相色谱-质谱联用技术对水体中涕灭威残留的敏感性和准确性分析[J]. 黑龙江环境通报, 2024, 37(12): 163-165.
- [18] 谢晓玉. 基于高效液相色谱-质谱联用技术(HPLC-MS)的食品中农药残留快速检测与定量分析[J]. 中国食品, 2024, (24): 152-155.
- [19] 王曦焯, 韩晓静, 姜明洋, 等. BP神经网络算法结合超高效液相色谱-质谱联用技术研究红花治疗慢性酒精性肝损伤的作用机制[J]. 质谱学报, 2024, 45(6): 897-906.
- [20] 徐祎博. 色谱-质谱联用技术在油脂检验中的应用[J]. 黑龙江粮食, 2024, (9): 52-54.