

# 用 LC-MS/MS 法测定造血干细胞移植患者 血浆中白消安的浓度

## Determination of busulfan concentration in plasma of hematopoietic stem cell transplantation patients by LC-MS/MS

武玺坤, 徐敬朴, 王 颖,  
王福旭, 张志清

(河北医科大学 第二医院, 河北 石家庄 050000)

WU Xi-kun, XU Jing-pu,  
WANG Ying, WANG Fu-xu,  
ZHANG Zhi-qing

(The Second Hospital of Hebei Medical  
University, Shijiazhuang 050000, Hebei  
Province, China)

作者简介: 武玺坤(1991-), 男, 主管药师, 主要  
从事药代动力学、治疗药物监测方面  
的研究

通信作者: 张志清, 主任药师, 教授, 硕士生导师  
Tel: 0311-66002771  
E-mail: 777yyy@sina.cn

**摘要:**目的 建立测定造血干细胞移植(HSCT)患者血浆中白消安浓度的液相色谱-串联质谱联用(LC-MS/MS)检测方法,并应用于临床标本检测。  
**方法** 色谱柱为 Symmetry C<sub>18</sub> 色谱柱 150.0 mm(4.6 mm, 3.5 μm);流动相 A 为 10 mmol·L<sup>-1</sup> 甲酸铵溶液(含 0.1% 甲酸, *v/v*),流动相 B 为乙腈;梯度洗脱,流速 0.8 mL·min<sup>-1</sup>;进样量 10 μL;内标为卡马西平。用大气压化学电离源(APCI),阳离子模式,多反应监测(MRM)方式进行检测。检测离子对为白消安 264.4→151.2,卡马西平 237.1→194.0。对方法的专属性、标准曲线和定量下限、精密度和回收率、基质效应及稳定性进行验证。**结果** 白消安和内标的保留时间分别为 5.1 min 和 5.3 min,血浆中白消安的标准曲线方程为  $y = 0.06x - 0.04$  ( $r = 0.9987$ ),线性范围 0.1~10.0 μg·mL<sup>-1</sup>。日内和日间精密度的相对标准偏差(RSD)均 < 10%;回收率为 95.64%~104.49%,基质效应为 100.11%~118.87%。白消安质控样本低温保存、冻融循环 3 次或室温放置稳定性的 RSD 均 < 10%。HSCT 患者平均药物暴露为  $(4.99 \pm 2.76) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$  (范围: 0.66~13.77 μg·mL<sup>-1</sup>·h)。**结论** 所建立 LC-MS/MS 方法分析时间短、专属性好、精密度高,适用于临床 HSCT 患者白消安的治疗药物监测。

**关键词:** 白消安;造血干细胞移植;液相色谱-串联质谱联用;治疗药物监测

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.016

中图分类号: R917 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)19-2805-05

**Abstract: Objective** To establish a liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for determine the concentration of busulfan in plasma of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients and apply it to clinical sample detection. **Method** A Symmetry C<sub>18</sub> column 150.0 mm (4.6 mm, 3.5 μm) was used. The mobile phase consisted of phase A (10 mmol·L<sup>-1</sup> ammonium formate solution, containing 0.1% formic acid, *v/v*) and phase B (acetonitrile), and was subjected to gradient elution at a flow rate of 0.8 mL·min<sup>-1</sup>, and the injection volume was 10 μL. The internal standard was carbamazepine. The quantitative analysis was ionized with atmospheric pressure chemical ionization source (APCI), positive ion mode, and multi reaction monitoring (MRM). Detecting ion pairs were busulfan 264.4→151.2, carbamazepine 237.1→194.0. The specificity, standard curve, precision, recovery rate, matrix effect and stability of the method were validated. **Result** The retention times of busulfan and internal standard were 5.1 min and 5.3 min, respectively.

The standard curve equation for busulfan in plasma was  $y = 0.06x - 0.04$  ( $r = 0.9987$ ), with a linear range of  $0.1 - 10.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ . The relative standard deviation (RSD) of intra-day and inter-day precision were less than 10%; The recovery rate was 95.64% - 104.49%, and the matrix effect was 100.11% - 118.87%. The RSD of the stability of quality control samples after low-temperature storage, three freeze-thaw cycles, or room temperature storage were less than 10%. The average drug exposure of patients undergoing HSCT was  $(4.99 \pm 2.76) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$  (range  $0.66 - 13.77 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ ). **Conclusion** The established LC-MS/MS method has short analysis time, good specificity, and high precision, and is suitable for the therapeutic drug monitoring of busulfan in HSCT patients.

**Key words:** busulfan; hematopoietic stem cell transplantation; liquid chromatography tandem mass spectrometry; therapeutic drug monitoring

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗恶性血液病的重要手段,为白血病及其他恶性疾病患者带来治愈的希望<sup>[1-2]</sup>。白消安(busulfan, BU)为双甲基磺酸酯类双功能烷化剂,是HSCT预处理方案常用药物,在白血病治疗过程中发挥着重要作用<sup>[3-4]</sup>。白消安人体药代动力学存在较大差异,按照体重或体表面积给药时的清髓效果和毒性个体差异明显<sup>[5]</sup>。研究表明,HSCT受体的排斥反应、复发以及毒性与白消安血浆暴露关系密切<sup>[6-7]</sup>,美国食品药品监督管理局推荐血浆浓度-时间曲线下面积(area under the plasma concentration time curve, AUC)范围为  $900 \sim 1350 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$ <sup>[8]</sup>。因此,对白消安进行血药浓度监测并根据结果进行剂量调整对于白消安相关的HSCT预处理具有重要价值<sup>[9-10]</sup>。本研究拟建立血浆中白消安的液相色谱-串联质谱联用(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)检测方法,并对临床血样进行监测,以提高HSCT患者清髓预处理的安全性和有效性。

## 材料与方法

### 1 药品与仪器

白消安对照品,纯度: >99%,批号: B73096,购于上海源叶生物有限公司;卡马西平对照品,纯度: 99.8%,批号: 130142-202205,购于中国食品药品检定研究院;甲酸铵(色谱纯),纯度 $\geq 99.0\%$ ,批号: 20180816,购于天津市科密欧化学试剂有限公司;乙腈(色谱纯),纯度: 99.95%,批号: F25D4F201,购于赛默飞世尔科技(中国)有限公司;甲酸(色谱纯),纯度: 99.9%,批号: F25P3D204,购于美国赛默飞世尔科技有限公司。

1900LC HPLC 色谱仪,日本岛津公司产品;Triple Quad 3000 三重四极杆串联质谱仪,美国 AB SCIEX 公

司产品。

### 1 测定条件、溶液配置与血浆样品处理

**色谱条件** 色谱柱: Symmetry C<sub>18</sub> 色谱柱 150.0 mm(4.6 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ),柱温 40  $^{\circ}\text{C}$ ;流动相 A:  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  甲酸铵溶液(含 0.1% 甲酸,  $v/v$ );流动相 B: 乙腈;梯度洗脱方案为: 0 ~ 2 min, 20% B; 2 ~ 4.5 min, 20% B  $\rightarrow$  95% B; 4.5 ~ 5.5 min, 95% B; 5.5 ~ 6.5 min, 95% B  $\rightarrow$  20% B; 6.5 ~ 8 min, 20% B; 流速:  $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;进样量 10  $\mu\text{L}$ ;内标为卡马西平。

**质谱条件** 定量分析用大气压化学电离源(atmospheric pressure chemical ionization, APCI),阳离子模式,多离子监测(multi reaction monitoring, MRM)。气帘气体: 137.89 kPa,温度: 600  $^{\circ}\text{C}$ ,气体 1 压力: 379.21 kPa,气体 2 压力: 344.74 kPa。白消安 264.4  $\rightarrow$  151.2 ( $m/z$ ),去簇电压 47 V,碰撞能量: 16 eV;卡马西平 237.1  $\rightarrow$  194.0,去簇电压 76 V,碰撞能量 25 eV。

**溶液配置** 精密称取白消安对照品约 10 mg 于 10 mL 量瓶中,丙酮溶解定容,得质量浓度为  $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的白消安对照品储备液。取储备液适量,用乙腈稀释为 1、2、5、10、20、50、100  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的系列质量浓度白消安对照品溶液。另取储备液适量,乙腈稀释为低(2  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),中(10  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),高(80  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 3 种浓度的白消安质控溶液。精密称取卡马西平对照品约 10 mg 于 100 mL 量瓶中,乙腈溶解定容,得质量浓度为  $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的内标溶液。

**血浆样本处理** 取血浆 200  $\mu\text{L}$  于 1.5 mL 离心管中,加入  $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  内标溶液 20  $\mu\text{L}$  和甲酸 10  $\mu\text{L}$  混匀,加入 500  $\mu\text{L}$  乙腈涡旋 1 min 沉淀蛋白,以  $1.09 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上清液 10  $\mu\text{L}$  进样分析。

### 2 方法学考察

**专属性** 取人空白血浆和患者应用白消安后血浆样本,分别按“血浆样本处理”方法操作,分别记录色谱图,考察方法专属性。

**标准曲线与定量下限** 取人空白血浆 180  $\mu\text{L}$ , 分别加入系列质量浓度白消安对照品溶液 20  $\mu\text{L}$ , 得到浓度为 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的系列质量浓度模拟血浆样品, 按“血浆样本处理”方法操作。以待测物与内标峰面积比值为纵坐标( $y$ ), 待测物质量浓度为横坐标( $x$ ), 用最小二乘法回归标准曲线方程, 权重为  $1/x^2$ 。

**精密度与回收率** 取人空白血浆 180  $\mu\text{L}$ , 分别加入低、中、高 3 种质量浓度的白消安质控溶液 20  $\mu\text{L}$ , 制备低 (0.2  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 中 (1  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 高 (8  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 3 种浓度的质控血浆样品各 5 份, 按“血浆样品处理”方法操作。于 1 日内制备并测定, 计算日内精密度; 连续 3 天制备并测定, 计算日间精密度。

**基质效应** 制备低、中、高 3 种浓度的质控血浆样品, 每个浓度 5 份, 按“血浆样本处理”方法操作, 所得峰面积为  $A$ ; 相应浓度的对照品溶液直接进样, 所得峰面积为  $B$ ; 取空白血浆按照“血浆样本处理”项下沉淀蛋白后得到空白基质, 用空白基质配制上述相应低、中、高浓度的质控溶液进样分析, 所得峰面积为  $C$ 。按以下计算回收率和基质效应。提取回收率 =  $A/B \times 100\%$ ; 基质效应 =  $C/B \times 100\%$ 。

**稳定性** 制备低、中、高 3 种浓度的质控血浆样品, 每个浓度 5 份, 于  $-40^\circ\text{C}$  低温保存 72 h, 按“血浆样本处理”方法操作, 考察血浆样品低温保存稳定性; 质控血浆样品反复冻融 3 次, 按“血浆样本处理”方法

操作, 考察血浆样品反复冻融稳定性; 质控血浆样品按“血浆样本处理”方法处理后, 置于室温 6 h, 考察处理后样品室温放置稳定性。

#### 4 方法学应用

本研究经河北医科大学第二医院伦理委员会批准(伦理批号: 2023 - R612)。HSCT 患者, 静脉滴注白消安注射液 0.8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 持续滴注 2 h, 每 6 h 给药 1 次, 共 4 d。于末次给药前及开始给药后 0.5、1.0、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0 h 取静脉血 3 mL, 置于 EDTA 抗凝管中, 以 6 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 5 min, 取上层血浆, 于  $-40^\circ\text{C}$  低温保存。冷冻血浆样本室温自然解冻, 取血浆 200  $\mu\text{L}$ , 按“血浆样本处理”方法操作, 根据随行标准曲线计算白消安浓度, 拟合药代动力学曲线。

## 结 果

### 1 方法学评价

**专属性** 在选定色谱条件下, 白消安和内标卡马西平的保留时间分别为 5.1 min 和 5.3 min, 血浆内源性物质对待测物无干扰, 典型色谱图见图 1。

**标准曲线与定量下限** 血浆中白消安的标准曲线方程为  $y = 0.06x - 0.04$  ( $r = 0.9987$ ), 线性范围 0.1 ~ 10.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 最低检测限 0.1  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

**精密度与回收率** 日内和日间准确度结果见表 1, RSD 和 RE 值均  $< 10\%$ , 精密度和准确度均符合生

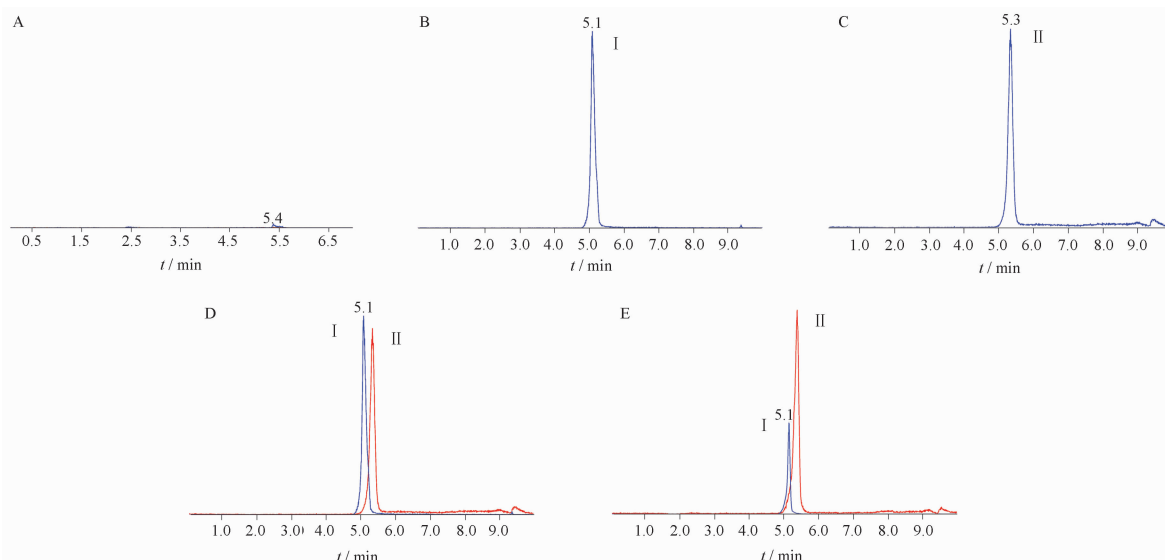


图 1 白消安 (I) 与内标卡马西平 (II) 在血浆基质中的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatograms of busulfan (I) and internal standard carbamazepine (II) in plasma matrix

A: Blank plasma; B: Standard solution of busulfan; C: Standard solution of carbamazepine; D: Blank plasma with busulfan and inter standard; E: Clinical plasma sample; I: Busulfan; II: Inter standard.

表 1 液相色谱-质谱法测定血浆中白消安的准确度、精密度、回收率和基质效应( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 1 Accuracy, precision, recovery and matrix effect of busulfan in plasma using LC-MS/MS( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

| Concentration<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | Intra-day precision                                |            |           | Inter-day precision                                |            |           | Extracted<br>recovery<br>(%) | Matrix effect<br>(%) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|-----------|----------------------------------------------------|------------|-----------|------------------------------|----------------------|
|                                                         | Measured<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | RSD<br>(%) | RE<br>(%) | Measured<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | RSD<br>(%) | RE<br>(%) |                              |                      |
| 0.2                                                     | 0.22 ± 0.01                                        | 2.84       | 9.83      | 0.20 ± 0.02                                        | 9.24       | 1.74      | 80.8 ± 9.0                   | 118.9 ± 6.2          |
| 1.0                                                     | 0.95 ± 0.03                                        | 2.92       | 5.23      | 0.98 ± 0.06                                        | 6.71       | 1.77      | 104.5 ± 8.2                  | 100.1 ± 3.2          |
| 8.0                                                     | 7.80 ± 0.46                                        | 5.94       | 2.62      | 7.56 ± 0.50                                        | 6.65       | 5.74      | 95.6 ± 5.1                   | 108.1 ± 7.5          |

RSD:Relative standard deviation;RE:Relative error.

物标本分析要求。

**基质效应** 低、中、高 3 种浓度的白消安质控样品的提取回收率和基质效应见表 1。

**稳定性** 白消安质控样本低温保存 72 h、冻融循环 3 次和处理后室温放置 12 h 稳定性良好,RSD 均小于 10%。

2 方法学应用

静脉滴注白消安的 HSCT 患者共 17 例,用药后平均药物浓度-时间曲线见图 1,主要药代动力学参数

见表 2。HSCT 患者 AUC 范围为 0.66 ~ 13.77  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ (160.5 ~ 3 348.5  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$ ),其中达到 900 ~ 1 350  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$  目标范围<sup>[8]</sup>的 8 例,而低于和高于目标范围的分别为 5 例和 4 例。

讨 论

白消安(1,4-丁二醇二甲磺酸酯)是双甲基磺酸酯类烷化剂,易溶于丙酮和乙腈,微溶于水,难溶于乙醇。因其结构特性,最初需进行柱前衍生后方可进行高效液相色谱(high performance liquid chromatography,HPLC)定量分析,而衍生化反应时间长达 2 h,增大了分析的时间成本,故目前白消安的血浆药物浓度检测方法多采用 LC-MS/MS 取代。由于白消安的强亲脂性,用等度洗脱需要高比例的有机相且分析时间长<sup>[11]</sup>,因此,本研究采用 10 mmol · L<sup>-1</sup>甲酸铵溶液及乙腈进行梯度洗脱,分析时间短,血浆内源性物质不干扰待测物的测定,与文献结果相符<sup>[12]</sup>。本研究根据文献数据设置标准曲线的浓度范围,而测得临床标本中的白消安浓度多分布于较低浓度区间,中浓度和高浓度质控样本未充分发挥质控作用,为本研究的局限性。

白消安在体内主要通过与其谷胱甘肽结合形成噻吩离子进行代谢,体内药动学个体差异大,相同给药剂量下,不同 HSCT 患者的暴露量存在较大差异,通常表示为 AUC 或平均稳态浓度(steady-state concentration, $C_{ss}$ )。研究显示,白消安的浓度-反应关系取决于方案、年龄和疾病,因此,研究者更倾向于将 AUC 作为监测指标来评价临床疗效和安全性<sup>[13]</sup>。在本研究中,静脉滴注白消安的 17 例 HSCT 患者,其血浆白消安 AUC 达到目标范围仅有 8 例(47.1%)。分析显示,患者 AUC < 900  $\mu\text{mol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$ 会显著增加移植失败的发生率,而 AUC > 1 350  $\mu\text{mol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$ 与静脉闭塞性疾病等药物不良反应的发生率增加有

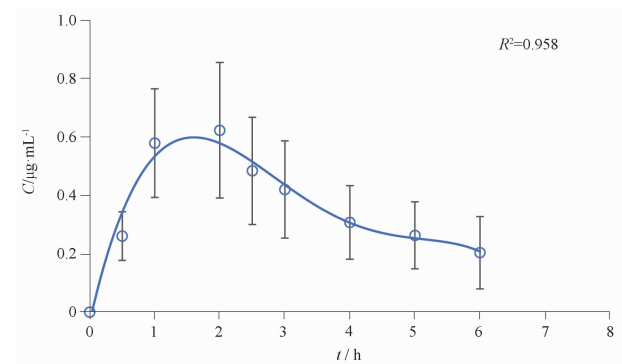


图 2 白消安在造血干细胞移植(HSCT)患者体内的平均药物浓度-时间曲线

Figure 2 Average concentration-time curve of busulfan in hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) patients

表 2 造血干细胞移植患者应用白消安后的主要药代动力学参数( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Pharmacokinetic parameters of busulfan in hematopoietic stem cell transplantation patients ( $\bar{x} \pm s$ )

| Parameters                                                                 | Mean        | RSD(%) |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|
| $C_{\max}$ ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )                             | 0.64 ± 0.22 | 34.27  |
| $t_{\max}$ (h)                                                             | 2.15 ± 0.34 | 15.98  |
| $\text{AUC}_{0-1}$ ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ )      | 4.28 ± 2.82 | 65.75  |
| $\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ ) | 4.99 ± 2.76 | 55.38  |
| $t_{1/2}$ (h)                                                              | 2.24 ± 1.46 | 65.11  |
| $\text{CL}$ ( $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )        | 0.24 ± 0.26 | 108.79 |
| $V$ ( $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ )                                    | 0.63 ± 0.42 | 66.77  |

关<sup>[14]</sup>。然而,AUC 会受多种因素的影响,包括谷胱甘肽-S-转移酶基因多态性<sup>[15]</sup>、患者体重指数<sup>[16]</sup>、联合用药等。在本研究中,HSCT 患者清髓方案包括合用环磷酰胺(cyclophosphamide, CY),即 BU + CY 方案;合用氟达拉滨(fludarabine, FLU),即 BU + FLU 方案;以及 3 药同时联合应用,即 BU + CY + FLU 方案。通过以上联合用药方案加强清髓预处理,5 例低于目标暴露患者未发现移植失败病例。有 4 例临床标本的  $AUC > 1\ 350\ \mu\text{mol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$ ,高于目标暴露范围,但未发生静脉闭塞性疾病等药物不良反应。

本研究提示:建立了测定 HSCT 患者血浆中白消安浓度的 LC-MS/MS 方法,该方法分析时间短、专属性好、精密度高,适用于临床 HSCT 患者白消安的治疗药物监测。临床监测结果显示,HSCT 患者白消安的体内暴露存在低于或高于目标范围的情况,实施白消安治疗药物监测有助于提高 HSCT 成功率。

## 参考文献:

- [ 1 ] GHOSH N, AHMED S, AHN K W, *et al.* Association of reduced-intensity conditioning regimens with overall survival among patients with non-hodgkin lymphoma undergoing allogeneic transplant[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7):1011—1018.
- [ 2 ] DEEG HJ, MARIS MB, SCOTT BL, *et al.* Optimization of allogeneic transplant conditioning: Not the time for dogma[J]. *Leukemia*, 2006, 20(10):1701—1705.
- [ 3 ] MITSUHASHI K, KAKO S, SHIGEMATSU A, *et al.* Comparison of cyclophosphamide combined with total body irradiation, oral busulfan, or intravenous busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2016, 22(12): 2194—2200.
- [ 4 ] 许兰平. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识( I )——适应证、预处理方案及供者选择(2014 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 775—780.
- [ 5 ] JIANG X, LIU J, FENG X, *et al.* Simultaneous determination of busulfan, fludarabine, phenytoin, and posaconazole in plasma from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 257: 116683. 2025-01-22 [ 2025-06-10 ]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39864141/>.
- [ 6 ] BEN HASSINE K, SEYDOUX C, KHIER S, *et al.* Pharmacokinetic modeling and simulation with pharmacogenetic insights support the relevance of therapeutic drug monitoring for myeloablative busulfan dosing in adult HSCT[J]. *Transplant Cell Ther*, 2024,30(3): 332. e1—332. e15.
- [ 7 ] SEYDOUX C, UPPUGUNDURI C R S, MEDINGER M, *et al.* Effect of pharmacokinetics and pharmacogenomics in adults with allogeneic hematopoietic cell transplantation conditioned with busulfan[J]. *Bone Marrow Transplant*. 2023, 58 (7): 811—816.
- [ 8 ] PALMER J, MCCUNE J S, PERALES M A, *et al.* Personalizing busulfan-based conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee [ J ]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2016, 22 ( 11 ): 1915—1925.
- [ 9 ] DOMINGOS V, NEZVALOVA-HENRIKSEN K, DADKHAH A, *et al.* A practical guide to therapeutic drug monitoring in busulfan: Recommendations from the Pharmacist Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Bone Marrow Transpl*, 2024,59(12):1641—1653.
- [ 10 ] SEYDOUX C, BATTEGAY R, HALTER J, *et al.* Impact of busulfan pharmacokinetics on outcome in adult patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplantation [ J ]. *Bone Marrow Transpl*, 2022, 57 (6):903—910.
- [ 11 ] 黄菁菁,陈冰,杨婉花. LC-MS/MS 法测定人血浆中白消安的浓度[J]. *药物分析杂志*, 2013,33(5):737—742.
- [ 12 ] DE GREGORI S, TINELLI C, MANZONI F, *et al.* Comparison of two analytical methods for busulfan therapeutic drug monitoring[J]. *Eur J Drug Metab Ph*, 2021, 46(1):155—159.
- [ 13 ] CAFARO A, PIGLIASCO F, BALARDI G, *et al.* Development and validation of a novel LC-MS/MS method for a TDM-guided personalization of HSCT conditioning with high-dose busulfan in children[J]. *Biomedicine*, 2023,11(2):530.
- [ 14 ] MCCUNE J S, GIBBS J P, SLATTERY J T. Plasma concentration monitoring of busulfan: Does it improve clinical outcome? [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000,39(2):155—165.
- [ 15 ] 冯新颖,吴云娇,李佳朋,等. 白消安个体化给药的群体药代动力学研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018,34(24): 2884—2888.
- [ 16 ] BROWNING B, THORMANN K, DONALDSON A, *et al.* Busulfan dosing in children with BMIs  $\geq 85\%$  undergoing HSCT: A new optimal strategy [ J ]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2011, 17 ( 9 ): 1383—1388.

(收稿日期 2025-05-14)