

ICS 11.120

CCS

T/YHPACIA

云南省健康产品和化妆品行业协会团体标准

T/YHPACIA 0—0000

26 种细胞毒性药物及铂类药物医疗机构物体表面污染检测

Detection of surface contamination to 26 cytotoxic drugs and platinum drugs in
medical environment

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

2025 - XX - XX 发布

2025 - XX - XX 实施

云南省健康产品和化妆品行业协会 发布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由云南省健康产品和化妆品行业协会提出和归口。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件起草单位：云南现代民族药工程技术研究中心、中国人民解放军联勤保障部队第920医院、昆明市延安医院、昭通市人民医院、官渡区人民医院、昆明医科大学第二附属医院、云南省第三人民医院等。

本文件主要起草人：徐帆，尹文洁，郭利群，卢琦，田绍武，杨光梅，任云伟，韩小月，徐艳萍，李杰丽，金梅，陈健，彭红芳等

26 种细胞毒性药物及铂类药物医疗机构物体表面污染检测

1 范围

本团体标准制定了一种同时测定26种细胞毒性药物及铂类药物医疗机构物体表面污染的技术要求，进行了方法学验证（方法学验证过程参照《中国药典》2020版第四部通则中的“9012 生物样品定量分析方法指导原则”），规范了检测方法、运输、贮存、保质期等内容。

本团体标准包括的26种细胞毒性药物及铂类药物：阿扎胞苷、氟尿嘧啶、阿柔比星、培美曲塞、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、环磷酰胺、阿糖胞苷、柔红霉素、地西他滨、多柔比星、表柔比星、依托泊苷、吉西他滨、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、甲氨蝶呤、尼莫司汀、吡柔比星、替加氟、替尼泊苷、托泊替康、长春新碱、长春瑞滨及铂类药物。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《中华人民共和国药典》2020年版

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

细胞毒性药物

目前临床治疗癌症的主要手段之一，该类药物主要通过破坏癌细胞的DNA或干扰癌细胞的分裂过程来杀死癌细胞或抑制其生长。

铂类药物

含金属铂类的络合物，其铂原子具有抗肿瘤作用。目前上市的铂类药物有顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂。

4 原理

样品提取后，采用高效液相色谱仪分离，质谱检测器检测。根据保留时间和特征离子对的相对丰度比定性、定量离子对峰面积定量，以标准曲线法计算含量。

5 主要技术内容

5.1 试剂和材料

本标准所用试剂和水，在没有注明其他要求时，均指分析纯试剂和GB/T 6682规定的一级水。

5.1.1 试剂

甲醇（色谱纯），甲酸（色谱纯），乙酸铵（色谱纯），二乙基二硫代氨基甲酸钠（色谱纯），稀盐酸（色谱纯），二甲基亚砷（色谱纯）

5.1.2 标准品

阿扎胞苷、氟尿嘧啶、阿柔比星、培美曲塞、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、环磷酰胺、阿糖胞苷、柔红霉素、地西他滨、多柔比星、表柔比星、依托泊苷、吉西他滨、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、甲氨蝶呤、尼莫司汀、吡柔比星、替加氟、替尼泊苷、托泊替康、长春新碱、长春瑞滨。

5.1.3 对照品溶液的配制

分别精密称取上述26种对照品适量，其中甲氨蝶呤、阿扎胞苷先加入少量0.5 mol/L稀盐酸使其溶解，再用纯甲醇定容为1 mg/mL的标准储备液，培美曲塞、氟尿嘧啶、替尼泊苷、托泊替康、白消安、异环磷酰胺先加入少量二甲亚砷使其溶解，再用纯甲醇定容为1 mg/mL的标准储备液，其余18种直接使用纯甲醇溶解并定容为1 mg/mL的标准储备液。每次配置两份，于-20℃冰箱中储存，有效期一个月。取其中一份储备液用于标准曲线样品的配置：先将每种药物浓度为1 mg/mL的储备液，用甲醇稀释配制出每种药物浓度均为100 μg/mL的26种药物混合溶液，再逐级稀释得到浓度分别为5000、2500、1000、500、200、100、50、20、10、5、2 ng/mL的标准系列液。取另外一份用于质控样品的配置。

精密称取顺铂对照品适量，先加入少量二甲基亚砷使其充分溶解，再用纯甲醇定容至刻度得到浓度为1 mg/mL的顺铂标准储备液，用纯甲醇逐级稀释得到200、100、50、25、12、6、3、1.5 ng/mL的标准系列液。

5.1.4 标准样品的制备

取数份100 μL系列对照品标准溶液，分别加入至含空白采样棉签的10 mL离心管中，制备得含培美曲塞、卡莫司汀、柔红霉素为1~250 ng（即浓度为10~2500 ng/mL），苯达莫司汀、白消安、环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷、托泊替康、长春新碱为0.2~100 ng（即浓度为2~1000 ng/mL），氟尿嘧啶、地西他滨为0.2~50 ng（即浓度为2~500 ng/mL），吉西他滨、伊达比星、伊立替康、甲氨蝶呤、吡柔比星、替加氟、替尼泊苷为2~250 ng（即浓度为20~2500 ng/mL），表柔比星为0.3~150 ng（即浓度为3~1500 ng/mL），阿扎胞苷为0.4~100 ng（即浓度为4~1000 ng/mL），阿柔比星、阿糖胞苷、尼莫司汀、长春瑞滨为0.4~200 ng（即浓度为4~2000 ng/mL），异环磷酰胺为0.4~50 ng（即浓度为4~500 ng/mL）的标准样品。

5.1.5 质控样品的制备

同法分别制备采样棉签中含量为阿扎胞苷0.8、80和160 ng（即浓度为8、800和1600 ng/mL），氟尿嘧啶、地西他滨0.8、20和40 ng（即浓度为8、200和400 ng/mL），阿柔比星、阿糖胞苷、尼莫司汀、长春瑞滨1.6、80和160 ng（即浓度为16、800和1600 ng/mL），培美曲塞、卡莫司汀、柔红霉素4、100和200 ng（即浓度为40、1000和2000 ng/mL），苯达莫司汀、白消安、多柔比星、依托泊苷、托泊替康、长春新碱0.8、40、80ng（即浓度为8、400和800 ng/mL），环磷酰胺1.6、40和80（即浓度为16、400和800 ng/mL），表柔比星1.2、60和120 ng（即浓度为12、600和1200 ng/mL），吉西他滨、伊达比星、伊立替康、甲氨蝶呤、吡柔比星、替加氟、替尼泊苷8、100、200 ng（即浓度为80、1000和2000 ng/mL），异环磷酰胺3.2、20和40（即浓度为32、200和400 ng/mL）的低、中、高质控样品。

5.1.6 衍生化试剂的制备

本标准选用LC-MS/MS，以顺铂作为代表药物，利用衍生化试剂二乙基二硫代氨基甲酸钠（DDTC）使铂离子生成络合物，实现取样棉签中铂类药物的含量检测。

配制0.1 mol/L NaOH溶液：准确称量1 g氢氧化钠，置于25 mL小烧杯中，用纯化水溶解后，转移至250mL容量瓶中，加水定容至刻度线，即得250 mL浓度为0.1 mol/L的NaOH溶液。配制含5% DDTC的0.1 mol/L NaOH溶液：准确称量12.55g二乙基二硫代氨基甲酸钠（DDTC），置于25 mL小烧杯中，用上述配制好的0.1 mol/L NaOH溶液溶解后，转移至250mL容量瓶中，加剩余0.1 mol/L NaOH溶液定容至刻度线，即得250 mL含5% DDTC的0.1 mol/L NaOH衍生化试剂。配制完成后，使用0.25 μm水系微孔滤膜对衍生化试剂进行真空抽滤，以去除不溶性杂质，滤液备用，检测时需现配现用。

含量计算公式

$$\text{质量 (g)} = \text{浓度 (mol/L)} \times \text{体积 (mL)} \times \text{分子量 (g/mol)}$$

5.2 仪器与设备

液相色谱三重四极杆质谱联用仪（LC-QQQ-MS）（Agilent 1290 Infinity II /G6470A 美国Agilent Technologies公司）；CPA225D型电子天平（梅特勒-托利多仪器有限公司，上海）；VORTEX-5型涡旋混合仪（海门市其林贝尔仪器制造有限公司）；5430型高速离心机（德国Eppendorf股份公司）；MG-2200氮气吹扫仪（TOKYO RIKAKIKAI CO.,LTD/EYELY）；F-100SD型超声波清洗机（深圳福洋科技集团有限公司）；Vent Filer MPK01超纯水机（德国Merck KGaA公司）；生物安全柜（型号：11229BBC86，山东博科生物有限公司）；Eppendorf 可调式移液器（规格：10 μL，50 μL，100 μL，200 μL，1000 μL，德国）。

5.3 采样方法

本团体标准使用0.05%甲酸-甲醇溶液作为26种细胞毒性药物及铂类药物的提取溶剂，使用头部尺寸为2.6cm×1.2cm 的无尘布宽头取样棉签蘸取提取溶剂后对医疗机构物体表面进行擦拭采样。

取样过程分为两个步骤。第一步，使用蘸有擦拭液（0.05%甲酸甲醇）的取样棉签，按照Z字形与井字形相结合的方式，对指定区域进行定面积擦拭。第二步，使用干燥的棉签，以相同的方式对同一区域进行擦拭。取样完成后将两根棉签的棉签头折断放入10 mL EP离心管中，并置于-20℃冰箱中保存。

5.4 采样时间及频次

于采样当日医疗机构药品调配工作结束后进行采样，采样频次1~2月一次或根据医疗机构自身情况决定。

5.5 精密度与准确度

26种细胞毒性药物及铂类药物的定量下限符合表1要求，定量下限相对标准偏差均小于4.16%（n=6），相对误差均在0.27%~7.15%范围内。中、高浓度相对标准偏差均≤13.80%。

表1 26种细胞毒性药物及铂类药物的定量下限

药物	定量下限 (ng/mL)	药物	定量下限 (ng/mL)
阿扎胞苷	4	异环磷酰胺	4
氟尿嘧啶	2	伊立替康	20
阿柔比星	4	甲氨蝶呤	20
培美曲塞	10	尼莫司汀	4
苯达莫司汀	2	吡柔比星	20
白消安	2	替加氟	20
卡莫司汀	10	替尼泊苷	20
环磷酰胺	2	托泊替康	2
阿糖胞苷	4	长春新碱	2
柔红霉素	10	长春瑞滨	4
地西他滨	2	吉西他滨	20
多柔比星	2	伊达比星	20
表柔比星	3	铂	2
依托泊苷	2		

5.6 标志、运输及贮存

5.6.1 标志

标注内容为：采样单位名称、采样人、采样日期、及根据样本特点所应标注的其他内容。

5.6.2 运输

样本属于非危险品，任何运输工具可采用，在运输时应防火、防热、防雨淋、防受潮。

5.6.3 贮存

-20℃条件下密封保存。

6 检测方法

本标准所用试剂和水，在没有注明其他要求时，均指分析纯试剂和GB/T 6682规定的三级水。

6.1 26种细胞毒性药物的检测方法

6.1.1 色谱条件

色谱柱：Agilent EclipsePlusC18(1.8 μ m 2.1*100mm)；预柱：Agilent EclipsePlusC18(1.8 μ m 2.1*50mm)
水相：含0.1%甲酸的5mmol/L乙酸铵水溶液（A）；有机相：80%甲醇（B）；流速：0.3mL/min；运行时间：9min；柱温：30℃，进样量：10 μ L。梯度洗脱程序见表2。

表2 梯度洗脱程序

时间 (min)	流速 (ml/min)	有机相 (%)
0.00	0.3	10%
4.50	0.3	90%

6.1.2 质谱条件

采用电喷雾离子源（ESI），正负离子同时监测扫描，多反应监测模式检测（MRM）；正离子模式喷雾电压为4000 V，负离子模式喷雾电压为 -3500 V；雾化气和去溶剂气均为氮气，雾化压力为30psi，去溶剂气流速为11L/min，温度300℃；高纯氮气为碰撞气，其压力值为0.1 MPa。

表3 待测化合物的最优MRM参数

化合物	母离子	子离子	Fragmentor	Dwell	CE	CA	离子模式
阿扎胞苷	267.2	135	89	2	20	5	正离子
氟尿嘧啶	131.03	114.1	100	5	17	4	正离子
阿柔比星	812.4	332.9	100	2	42	2	正离子
培美曲塞	455.6	308.4	150	2	20	4	正离子
苯达莫司汀	393.1	353.6	150	2	21	4	正离子
白消安	264.1	151.2	50	2	9	4	正离子
卡莫司汀	149.1	62.9	49	5	20	5	正离子
环磷酰胺	261	140.1	100	5	21	4	正离子
阿糖胞苷	244.1	112.1	50	2	13	4	正离子
柔红霉素	545.2	285.3	183	2	20	5	正离子
地西他滨	229.1	115.1	200	2	41	4	正离子
多柔比星	544.2	413.7	140	2	15	4	正离子
表柔比星	544.2	360.9	50	2	29	4	正离子

依托泊苷	588.2	124.2	200	2	41	4	正离子
吉西他滨	264.1	112.1	100	2	17	4	正离子
伊达比星	498.2	129.9	50	2	9	4	正离子
异环磷酰胺	261	92.1	100	2	29	4	正离子
伊立替康	587.3	124.2	200	2	41	4	正离子
甲氨蝶呤	455.2	307.9	50	10	17	6	正离子
尼莫司汀	308.1	263.3	50	5	4	4	正离子
吡柔比星	628.2	213.9	50	2	9	4	正离子
替加氟	201.1	130.9	50	2	4	4	正离子
替尼泊苷	657.2	229.3	100	2	17	4	正离子
托泊替康	422.2	46.2	100	2	17	4	正离子
长春新碱	825.4	144.0	270	2	40	2	正离子
长春瑞滨	826.1	766.9	265	5	40	2	正离子

6.1.3 样品的前处理

选择用0.05%甲酸-甲醇溶液作为26种细胞毒性药物的提取溶剂，具体步骤如下：向装有宽头取样棉签的10mL离心管中，加入0.05%甲酸-甲醇溶液3mL，超声提取15min，涡旋震荡5min，取1mL溶液于2mL离心管中，于氮气下吹干，用300 μ L的80%甲醇复溶，涡旋混匀5min，10000r/min高速离心10min，取200 μ L上清液于色谱瓶中，进样10 μ L对26种细胞毒性药物进行分析。

6.2 铂类药物的检测方法

6.2.1 色谱条件

色谱柱：Agilent EclipsePlusC18 (1.8 μ m 2.1*100mm)；预柱：Agilent EclipsePlusC18(1.8 μ m 2.1*5mm)；水相：含0.1%甲酸的5mmol/L乙酸铵水溶液(A)；有机相：80%甲醇(B)；流速：0.3mL/min；运行时间：5min；柱温：30 $^{\circ}$ C，进样量：10 μ L。A：B=20：80，等度洗脱。

6.2.2 质谱条件

采用电喷雾离子源(ESI)，正负离子同时监测扫描，多反应监测模式检测(MRM)；正离子模式喷雾电压为4000V，负离子模式喷雾电压为-3500V；雾化气和去溶剂气均为氮气，雾化压力为30psi，去溶剂气流速11L/min，温度300 $^{\circ}$ C；源温度为100 $^{\circ}$ C；高纯氮气为碰撞气，其压力值为0.1MPa。

表4 待测化合物Pt(DDTC)₃的最优MRM参数

化合物	母离子	子离子	Fragmentor	Dwell	CE	CA	离子模式
Pt(DDTC) ₃	640	116	200	200	29	4	正离子

6.2.3 样品的前处理

选择使用含5%DDTC的0.1mol/L的NaOH溶液将顺铂衍生化后经乙酸乙酯液液萃取得到的衍生化产物 Pt (DDTC) 3作为目标待测物。具体操作步骤：向装有宽头取样棉签的10mL离心管中，加入0.5%甲酸甲醇3mL，涡旋5min，超声提取10 min，加入微量0.5mol/L 稀硫酸，涡旋混匀后静置10min，加入含 5%DDTC 的 0.1 mol/L NaOH 衍生化试剂1 mL，涡旋混匀在 40 °C水浴中孵化 40min 后取出，加入1mL乙酸乙酯进行液液萃取：涡旋5 min，静置5min分层，取上层乙酸乙酯层于40 °C氮气下吹干，用 300 μ L的纯甲醇复溶，涡旋5min，10000r/min 高速离心10min，取上清液200 μ L于色谱瓶中，进样10 μ L分析。

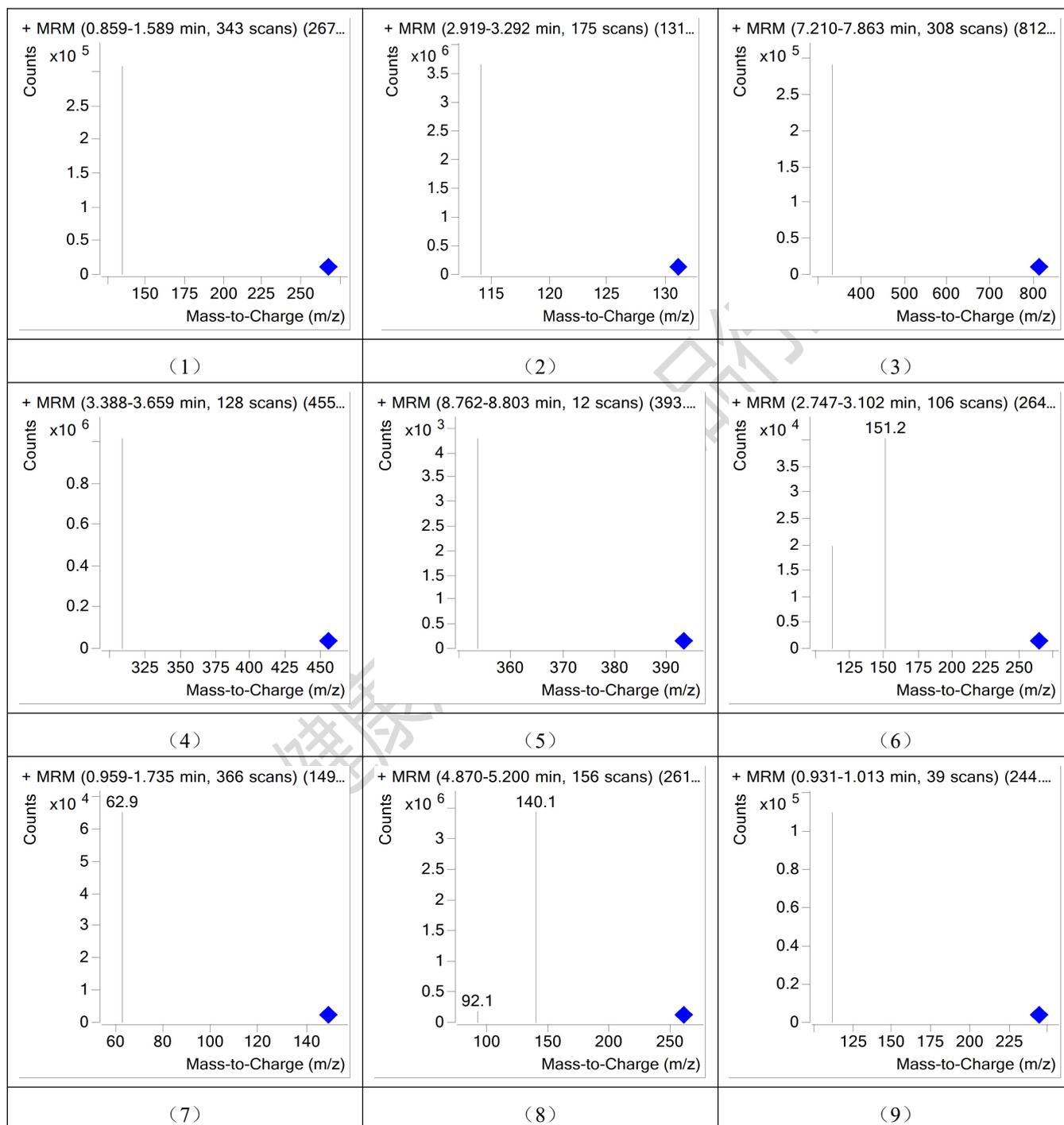
7 数据解释和风险评估

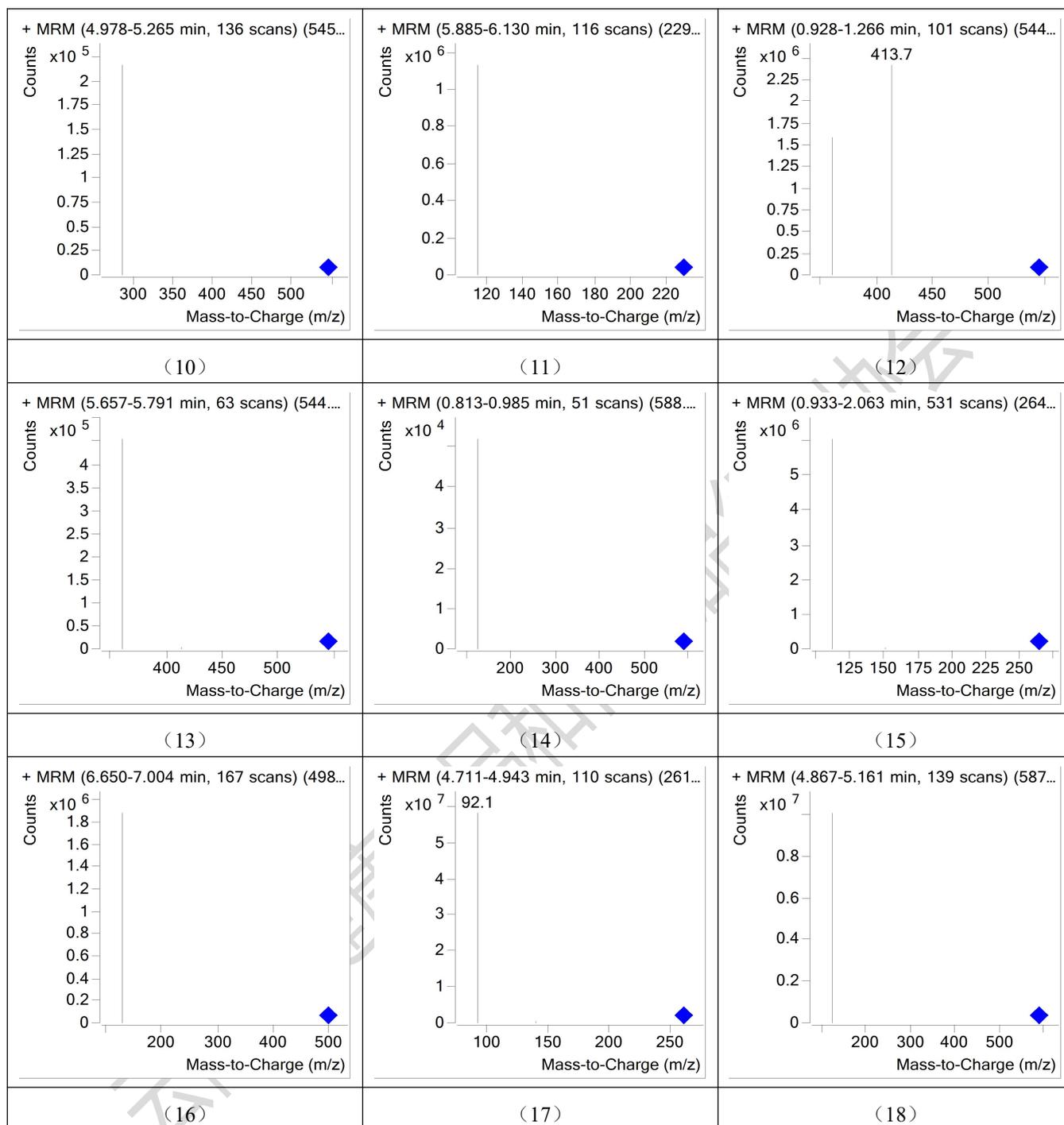
检测结果的判定按GB/T 8170数值修约值比较法进行，保留两位小数。

根据检测结果，评估暴露水平以确定是否存在风险，根据暴露评估结果制定相应的风险控制措施，降低风险。

附录 A
(资料性)

26 种细胞毒性药物及铂类衍生化产物离子扫描图





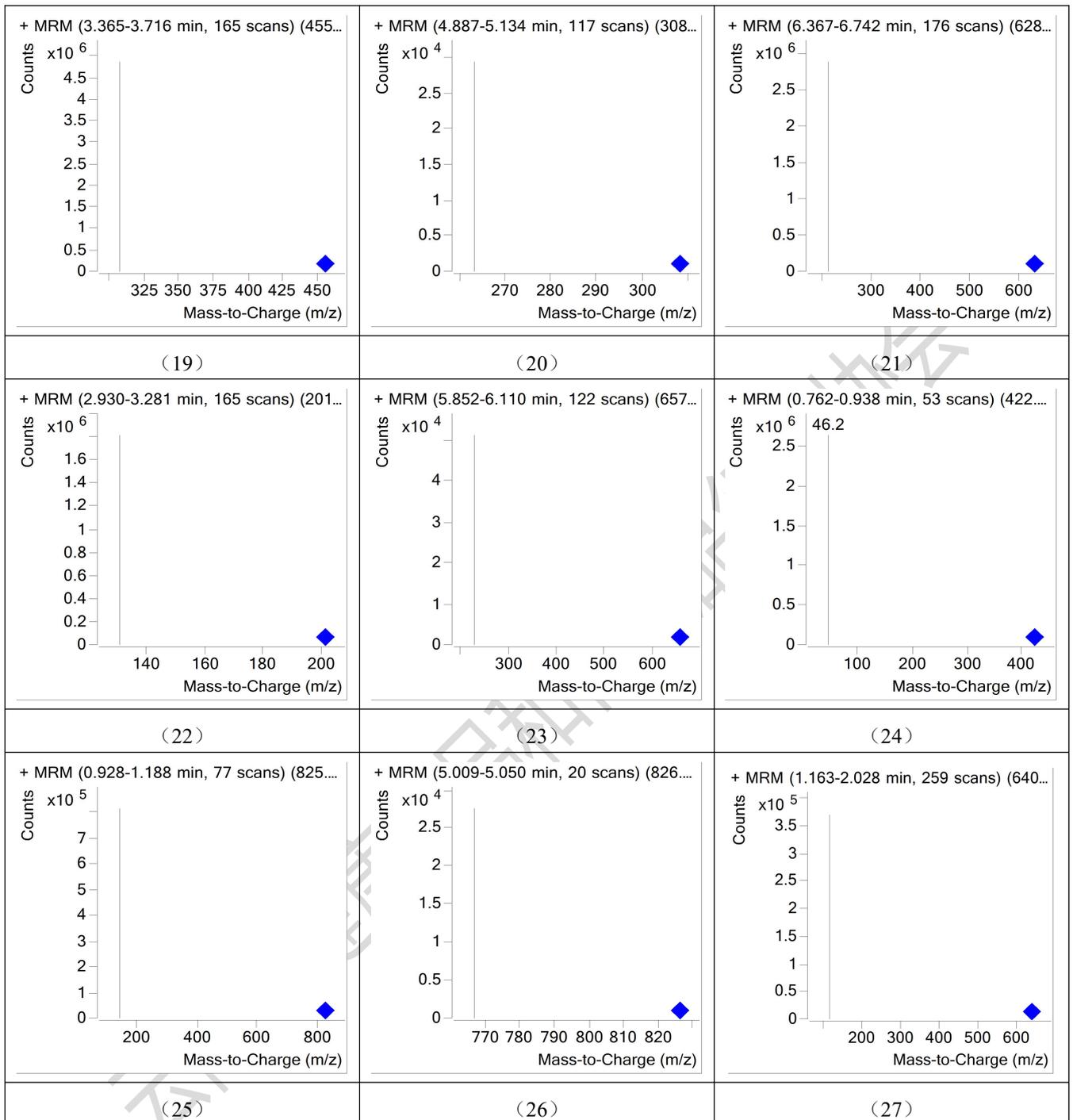


图 1.1-1 目标药物子离子扫描图：(1) 阿扎胞苷的子离子；(2) 氟尿嘧啶的子离子；(3) 阿柔比星的子离子；(4) 培美曲塞的子离子；(5) 苯达莫司汀的子离子；(6) 白消安的子离子；(7) 卡莫司汀的子离子；(8) 环磷酰胺的子离子；(9) 阿糖胞苷的子离子；(10) 柔红霉素的子离子；(11) 地西他滨的子离子；(12) 多柔比星的子离子；(13) 表柔比星的子离子；(14) 依托泊苷的子离子；(15) 吉西他滨的子离子；(16) 伊达比星的子离子；(17) 异环磷酰胺的子离子；(18) 伊立替康的子离子；(19) 甲氨蝶呤的子离子；(20) 尼莫司汀的子离子；(21) 吡柔比星的子离子；(22) 替加氟的子离子；(23) 替尼泊苷的子离子；(24) 托泊替康的子离子；(25) 长春新碱的子离子；(26) 长春瑞滨的子离子；(27) 铂类衍生化产物 Pt (DDTC)₃ 的子离子

Fig 1.1-1 MS/MS spectra of determinand: (1) Azacitidine; (2) 5-FU; (3) Aclarubicin; (4) ALIMTA; (5) Bendamustine; (6) Busulfan; (7) Carmustine; (8) Cyclophosphamide; (9) Cytarabine; (10) Daunorubicin; (11) Decitabine; (12) Doxorubicin; (13) Epirubicin; (14) Etoposide; (15) Gemcitabine; (16) Idarubicin; (17) Ifosfamide; (18) Irinotecan; (19) Methotrexate; (20) Nimustine; (21) Pirarubicin; (22) Tegafur; (23) Teniposide; (24) Topotecan; (25) Vincristine; (26) Vinorelbine; (27) Pt (DDTC)₃

《26种细胞毒性药物及铂类药物医疗机构物体表面污染检测（征求意见稿）》编制说明

一、标准编制的基本情况

细胞毒性药物作为肿瘤治疗的三大核心手段之一，与外科手术、放射治疗共同构成了现代癌症治疗的基石，在恶性肿瘤的临床治疗中发挥着不可替代的重要作用。该类药物主要通过破坏癌细胞的DNA或干扰癌细胞的分裂过程来杀死癌细胞或抑制其生长。由于细胞毒性药物存在严重的毒性以及缺乏对癌细胞的特异性，在杀伤癌细胞的同时也会对正常细胞造成伤害，尤其是骨髓细胞、毛囊细胞、胃肠道上皮细胞等分裂速度较快的细胞。

职业暴露是指医务人员在开展临床诊疗、护理操作及医学实验等职业活动中，因接触各种生物性、化学性或物理性危害因素而导致的健康风险。细胞毒性药物使用过程中的职业暴露问题广泛存在，具体而言，医务人员在日常工作中可能通过呼吸道吸入、皮肤黏膜接触、锐器损伤等途径暴露于细胞毒性药物。大量研究表明在医疗机构工作环境中不同区域的物体表面存在细胞毒性药物的污染，污染的来源包括药物的准备、给药过程中的溢出、废弃物处理不当等。

医务人员（包括医生、护士、药剂师等）在日常诊疗活动中不可避免地需要接触和处理各类细胞毒性药物。这些药物可通过多种途径对医务人员造成职业暴露：在药物配制过程中可能产生气溶胶经呼吸道吸入；在静脉给药操作时可能发生药物溅洒导致皮肤接触；在处理患者排泄物时可能接触到药物代谢产物。研究表明，即使低剂量的长期暴露也可能对医务人员造成潜在健康危害，包括生殖系

统毒性（如 DNA 氧化损伤、染色体异常）、神经系统毒性（如头痛、易疲劳）、内分泌系统毒性（如脱发）等。

为了解决细胞毒性药物职业暴露问题，医疗机构通常会采取一系列措施来降低此类风险，包括但不限于对医务人员进行培训，使医务人员充分掌握正确的个人防护方法和药物处理措施；正确使用个人防护装备，如手套、口罩、防护服等；在规定的生物安全柜中规范处理药物；定期对细胞毒性药物的职业暴露进行监测（包括直接监测和间接监测两种）。中国卫生部早在 2010 年已发布《静脉用药集中调配质量管理规范》并规定医疗机构应使用 AII 以上级别的生物安全柜进行细胞毒性药物调配工作。我国如今已基本在全国各地的二甲及以上医院普及静脉用药集中调配中心（Pharmacy Intravenous Admixture Services PIVAS），并对细胞毒性药物进行集中调配，然而有研究表明 PIVAS 在控制细胞毒性药物职业暴露方面仍存在不足之处。

职业暴露的监测方法分为直接监测法和间接监测法。其中直接监测法分为非选择性尿液致突变实验、选择性检测尿液或血液中细胞毒性药物的实验和对不同人群 DNA 损伤程度进行对比的生物效应实验，间接监测法则对环境及防护工具细胞毒性药物污染程度进行监测。直接监测法能够确定是否存在职业暴露，间接监测法可以判断职业暴露的发生途径、关键环节与部位。间接监测法中基于环境的检测主要包括物体表面、水、空气三个方面，其中对物体表面擦拭样本的检测分析是目前间接监测中最常用的方法，其优势在于操作简便，检测成本低及能够准确定位污染源。美国药典（USP）于 2019 年要求医疗机构定期对细胞毒性药物表面污染进行采样，

以作为间接监测的手段，但不提供相关指南。目前国内尚未出台关于细胞毒性药物职业暴露监测的法规或指南，同发达国家相比相关研究数量较少，多数研究仅使用 1~2 种药物作为标志物，难以满足多数医疗机构较为复杂的环境分析要求。

本标准围绕医疗机构中细胞毒性药物的职业暴露问题开展。通过全面检索和筛选国内医疗机构目前使用的细胞毒性药物，建立了一个覆盖面广、通用性强的间接监测方法体系。该监测方法考虑了药物的特性，充分结合了医疗机构的各类细胞毒性药物使用情况，确保了方法的实用性和可靠性。在实际应用方面，选取了医疗机构 PIVAS 作为研究对象，对其工作环境进行了擦拭取样分析。通过大样本采样检测，评估了细胞毒性药物在 PIVAS 环境中的暴露水平，并找出药物污染的关键部位和重点区域，为制定针对性的防护措施提供依据。

（一）工作过程

第一阶段，2023 年 8 月至 2024 年 8 月，完成 26 种细胞毒性药物及铂类药物检测方法学研究。

第二阶段，2024 年 9 月至 2025 年 1 月，完成中国人民解放军联勤保障部队第 920 医院、昆明市延安医院、昆明市官渡区人民医院三家医院的采样、检测、数据分析，针对检测数据进行了结果评估、报告撰写、讨论与反馈。

第三阶段，2025 年 2 月至 2025 年 4 月，拟定其他医疗机构静脉用药配制中心环境监测计划，检测 26 种细胞毒性药物及铂类药物的环境暴露情况，积累数据。

第四阶段，2025 年 5 月，相关起草单位云南现代民族药工程

技术研究中心、中国人民解放军联勤保障部队第 920 医院成立标准起草小组，完成本团体标准的起草、征求意见、专家评审、制定和发布。

（二）主要参加单位和承担工作

云南现代民族药工程技术研究中心、中国人民解放军联勤保障部队第 920 医院。

云南现代民族药工程技术研究中心提供高效液相色谱质谱联用技术（LC-MS/MS）仪器设备，负责分析测试、方法学研究、数据统计分析、标准起草等工作；中国人民解放军联勤保障部队第 920 医院（云南省药事管理质控中心 PIVAS 学组副组长单位）提供对照品、样本，负责采样以及标准起草。

二、与我国有关法律和其他标准的关系

26 种细胞毒性药物及铂类药物医疗机构物体表面污染检测方法为自主开发验证，方法学中的线性、定量下限、精密度、准确度、回收率、稳定性等各项指标均参照《中国药典》2020 版第四部通则中的“9012 生物样品定量分析方法指导原则”；

目前，国内尚无该检测方法及相关报道，本团体标准国内首创，技术领先。

三、国外有关法律、法规和标准情况的说明

尚未查询到可同时检测 26 种细胞毒性药物及铂类医疗机构环境暴露检测的相关国际标准和方法。

四、标准的制（修）订与起草原则

本标准的制定符合医药产业发展和用药安全要求，结合先进性、科学性、合理性和可操作性相结合原则，按照标准的统一性、协调

性、适用性、一致性和规范性原则进行本标准的制定工作。主要参考资料：《中华人民共和国药典》2020年版。

五、各项技术内容确定依据

26种细胞毒性药物及铂类药物医疗机构物体表面污染检测方法为自主开发验证的检测方法，方法学中的线性、定量下限、精密度（包括日间精密度和日内精密度）、准确度、回收率、稳定性等各项指标均参照《中国药典》2020版第四部通则中的“9012 生物样品定量分析方法指导原则”，且均符合标准。

（一）线性

《中国药典》2020版第四部通则中的“9012 生物样品定量分析方法指导原则”规定，线性 ≥ 0.99 ，本标准26种待测化合物的线性见表1。

表1 26种待测化合物的线性

化合物	范围 (ng/mL)	线性方程	R ²
阿扎胞苷	4~1000	$y=2311.060226x+109075.515$ 703	0.9946
氟尿嘧啶	2~500	$y=70455.921985x+656232.35$ 9507	0.9987
阿柔比星	4~2000	$y=5166.328549x-17007.5867$ 61	0.9986
培美曲塞	10~2500	$y=7647.068607x+542082.236$ 977	0.9934
苯达莫司汀	2~1000	$y=15.613308x+649.656613$	0.9903
白消安	2~1000	$y=2702.516056x-52747.6077$	0.9966

		26	
卡莫司汀	10~2500	$y=547.181416x-980.492875$	0.9994
环磷酰胺	2~1000	$y=60657.269261x-1660784.8$	0.9956
		16116	
阿糖胞苷	4~2000	$y=3912.361540x-5959.14647$	0.9971
		3	
柔红霉素	10~2500	$y=1561.234144x+3834.20436$	0.9936
		8	
地西他滨	2~500	$y=65854.593446x+733098.26$	0.9952
		6621	
多柔比星	2~1000	$y=496.307725x-3692.381912$	0.9987
表柔比星	3~1500	$y=4765.755751x+122221.191$	0.9993
		622	
依托泊苷	2~1000	$y=3773.994427x+70632.9022$	0.9962
		07	
吉西他滨	20~2500	$y=16677.502603x+1723408.3$	0.9959
		58274	
伊达比星	20~2500	$y=10826.508216x+67527.773$	0.9967
		603	
异环磷酰胺	4~500	$y=52146.172415x+2236257.8$	0.9918
		85122	
伊立替康	20~2500	$y=29108.854489x+2757351.9$	0.9933
		63160	
甲氨蝶呤	20~2500	$y=10438.161310x+1387711.3$	0.9959

65570			
尼莫司汀	4~2000	y=103.840464x+3477.298815	0.9981
吡柔比星	20~2500	y=9820.842215x+1030459.08	0.9936
3662			
替加氟	20~2500	y=3183.261804x+248511.295	0.9989
706			
替尼泊苷	20~2500	y=356.082618x-1683.562578	0.9999
托泊替康	2~1000	y=520.371102x+2116.758909	0.9995
长春新碱	2~1000	y=119.581623x-1506.383475	0.9991
长春瑞滨	4~2000	y=1.626229x-25.544310	0.9994

(二) 定量下限

《中国药典》2020版第四部通则中的“9012 生物样品定量分析方法指导原则”规定，定量下限是能够被可靠定量的样品中分析物的最低浓度，具有可接受的准确度和精密度。本标准26种待测化合物的定量下限见表2。

表2 26种待测化合物的定量下限

化合物	定量下限 (ng/mL)	定量下限精密度	
		Mean±SD	RSD
阿扎胞苷	4	4.05±0.03	0.71%
氟尿嘧啶	2	2.07±0.05	2.25%
阿柔比星	4	4.01±0.04	1.11%
培美曲塞	10	10.04±0.08	0.78%
苯达莫司汀	2	2.08±0.04	2.15%

白消安	2	2.16±0.05	2.52%
卡莫司汀	10	10.07±0.26	2.63%
环磷酰胺	2	2.05±0.07	3.52%
阿糖胞苷	4	4.13±0.1	2.50%
柔红霉素	10	10.18±0.08	0.80%
地西他滨	2	2.05±0.04	1.94%
多柔比星	2	2.09±0.06	2.65%
表柔比星	3	3.10±0.06	2.07%
依托泊苷	2	2.02±0.03	1.43%
吉西他滨	20	20.54±0.28	1.34%
伊达比星	20	20.65±0.35	1.70%
异环磷酰胺	4	4.13±0.1	2.32%
伊立替康	20	20.67±0.86	4.16%
甲氨蝶呤	20	20.36±0.3	1.47%
尼莫司汀	4	4.12±0.08	2.02%
吡柔比星	20	20.39±0.28	1.36%
替加氟	20	20.63±0.4	1.96%
替尼泊苷	20	20.61±0.26	1.27%
托泊替康	2	2.14±0.04	1.89%
长春新碱	2	2.08±0.06	2.96%
长春瑞滨	4	4.08±0.08	1.97%

(三) 精密度

为保证方法的准确性，制备 26 种待测化合物的低、中、高三个浓度水平的质控样品，每个浓度水平设置 6 个平行样本，将测定结果代入当日建立的标准曲线进行计算，用相对标准偏差（RSD）考察日内精密度。为全面评估方法的重复性，进一步开展日间精密度研究：在三个不同工作日分别进行独立分析批次测试。《中国药典》2020 版第四部通则中的“9012 生物样品定量分析方法指导原则”规定 RSD% 应小于 15，结果符规定，如下表。

表 3 26 中待测化合物的精密度

化合物	浓度 (ng/mL)	日内精密度 (n=6)			日间精密度 (3 days)		
		Mean	SD	RSD	Mean	SD	RSD
阿扎胞苷	8	8.37	0.32	3.80%	8.02	0.11	1.42%
	800	829.84	48.72	5.87%	816.67	48.35	5.92%
	1600	1567.83	0.33	2.09%	1616.67	37.24	2.30%
氟尿嘧啶	8	7.99	0.08	0.95%	7.96	0.19	2.37%
	200	232.15	4.42	1.57%	201.67	13.48	6.68%

	400	385.67	17.79	2.26%	385.67	17.79	4.61%
	16	16.31	0.16	0.97%	15.23	0.41	2.69%
阿柔比星	800	886.32	37.53	4.23%	801.84	29.81	3.72%
	1600	1571.23	51.13	3.25%	1603.17	73.28	4.57%
	40	41.23	0.99	2.40%	41.66	1.08	2.59%
培美曲塞	1000	1111.71	38.95	3.50%	1001.67	15.16	1.51%
	2000	1962.76	38.40	1.96%	2016.67	177.53	8.80%
	8	8.57	0.18	2.08%	8.33	0.10	1.20%
苯达莫司汀	400	442.17	7.18	1.62%	441.67	14.12	3.20%
	800	785.94	50.82	6.47%	783.33	60.34	7.70%
	8	8.28	0.38	4.55%	8.45	0.21	2.51%
白消安	400	441.60	12.84	2.91%	403.33	11.59	2.87%
	800	786.13	6.85	0.87%	801.33	29.77	3.71%
卡莫司汀	40	40.87	0.62	1.51%	42.90	1.25	2.91%

	1000	1039.63	40.57	3.90%	1016.67	33.61	3.31%
	2000	1960.33	2.39	0.12%	2016.67	62.45	3.10%
	16	16.97	0.65	3.84%	16.60	0.33	1.98%
环磷酰胺	400	435.33	17.28	3.97%	416.67	35.96	8.63%
	800	754.89	17.95	2.38%	803.33	27.61	3.44%
	16	15.34	0.45	2.91%	16.81	0.18	1.07%
阿糖胞苷	800	842.53	32.52	3.86%	798.33	24.09	3.02%
	1600	1561.88	16.97	1.09%	1616.67	78.68	4.87%
	40	37.75	1.20	3.17%	40.21	2.32	5.76%
柔红霉素	1000	1028.74	51.56	5.01%	1016.67	25.64	2.52%
	2000	1957.09	35.96	1.84%	1983.33	136.57	6.89%
	8	8.13	0.42	5.17%	8.52	0.16	1.93%
地西他滨	200	192.55	2.99	1.55%	201.67	4.23	2.10%
	400	372.48	2.06	0.55%	401.67	5.48	1.37%

	8	7.48	0.40	5.35%	8.35	0.47	5.61%
多柔比星	400	399.53	20.92	5.24%	426.67	23.52	5.51%
	800	766.49	43.04	5.62%	813.33	56.20	6.91%
	12	11.95	0.48	4.00%	12.84	0.37	2.87%
表柔比星	600	621.66	16.08	2.59%	650.00	20.58	3.17%
	1200	1159.45	37.09	3.20%	1183.33	78.39	6.62%
	8	7.33	0.25	3.42%	8.05	0.21	2.62%
依托泊苷	400	457.74	7.58	1.66%	401.67	8.19	2.04%
	800	747.42	1.72	0.23%	803.33	20.14	2.51%
	80	84.60	1.22	1.44%	83.72	1.60	1.91%
吉西他滨	1000	1045.34	30.85	2.95%	1016.67	40.33	3.97%
	2000	1857.11	12.22	0.66%	2024.67	32.32	1.60%
	80	80.36	0.96	1.19%	83.35	3.17	3.80%
伊达比星	1000	1135.45	3.98	0.35%	1008.33	34.18	3.39%

	2000	1954.85	18.30	0.94%	2016.67	85.86	4.26%
	32	33.71	0.51	1.52%	34.76	1.56	4.49%
异环磷酰胺	200	222.07	9.72	4.38%	801.67	23.89	2.98%
	400	433.70	9.61	2.22%	1595.00	22.24	1.39%
	80	75.72	1.50	1.98%	82.66	2.14	2.59%
伊立替康	1000	1030.81	8.52	0.83%	1001.67	4.37	0.44%
	2000	1856.40	19.62	1.06%	2016.67	38.15	1.89%
	80	84.67	1.49	1.76%	84.16	1.52	1.81%
甲氨蝶呤	1000	1086.29	41.02	3.78%	1016.67	46.73	4.60%
	2000	1882.35	7.94	0.42%	2066.67	159.48	7.72%
	16	16.52	0.26	1.58%	16.11	0.63	3.94%
尼莫司汀	800	840.15	26.92	3.20%	803.33	13.35	1.66%
	1600	1734.39	66.97	3.86%	1583.33	79.20	5.00%
吡柔比星	80	81.89	1.98	2.41%	83.72	2.91	3.47%

	1000	1120.71	35.34	3.15%	1003.33	22.71	2.26%
	2000	1931.99	25.90	1.34%	2016.67	49.43	2.45%
	80	78.15	1.65	2.12%	77.61	1.67	2.15%
替加氟	1000	1070.77	35.54	3.32%	1016.67	53.09	5.22%
	2000	1904.19	43.30	2.27%	2016.67	68.31	3.39%
	80	80.78	0.44	0.55%	87.25	2.04	2.33%
替尼泊苷	1000	1141.80	42.26	3.70%	1016.67	41.69	4.10%
	2000	1886.07	50.40	2.67%	2016.67	69.32	3.44%
	8	7.63	0.36	4.72%	8.47	0.29	3.43%
托泊替康	400	442.74	3.70	0.84%	401.67	13.45	3.35%
	800	769.09	8.83	1.15%	803.33	7.80	0.97%
	8	8.69	0.40	4.56%	8.61	0.24	2.84%
长春新碱	400	434.44	17.30	3.98%	400.23	4.52	1.13%
	800	761.56	70.92	9.31%	816.67	112.71	13.80%

	16	17.56	0.24	1.36%	16.34	0.35	2.12%
长春瑞滨	800	842.38	38.95	4.62%	816.67	17.17	2.10%
	1600	1485.87	95.32	6.41%	1583.33	179.57	11.34%

(四) 稳定性

稳定性研究是方法学验证的关键环节，其主要目的是评估目标分析物在样品采集、储存、前处理及分析测定全过程中的化学稳定性，以确保检测结果的准确性和可靠性。本研究采用低、中、高三个浓度水平的质控样品，系统考察了以下四个维度的稳定性：（1）室温放置稳定性：评估样品在室温环境下的短期稳定性；（2）冻融稳定性：考察样品经历多次冷冻-解冻循环后的稳定性；（3）进样器放置稳定性：验证样品前处理后置于自动进样器中的稳定性；（4）长期储存稳定性：评估样品在特定储存条件下的长期稳定性。《中国药典》2020版第四部通则中的“9012 生物样品定量分析方法指导原则”规定RSD%应小于15，结果显示，低浓度的多柔比星和长春瑞滨在-20℃条件下保存一个月后发生了降解，表明样本在采集后应妥善保存，并在一个月內检测分析，结果如下表。

表 4 26 种待测化合物的稳定性

化合物	浓度 (ng/mL)	反复冻融 3 次 (n=3)			进样器放置 24h (n=3)			室温放置 4h (n=3)			-20℃保存 1 个月 (n=3)		
		Mean	SD	RSD	Mean	SD	RSD	Mean	SD	RSD	Mean	SD	RSD
阿扎胞苷	25	23.60	3.04	12.89%	23.34	1.06	4.54%	21.94	1.04	4.76%	26.31	3.12	11.88%
	800	785.96	29.65	3.77%	853.38	91.89	10.77%	910.58	13.07	1.44%	912.58	12.68	1.39%
	1600	1650.67	0.95	0.06%	1506.33	94.27	6.26%	1509.49	26.21	1.74%	1398.17	83.41	5.97%
阿柔比星	25	27.54	0.07	0.24%	28.03	0.45	1.60%	27.65	0.57	2.07%	28.44	1.07	3.76%
	800	725.25	85.68	11.81%	833.14	12.31	1.48%	854.90	21.28	2.49%	793.11	17.29	2.18%
	1600	1646.32	31.83	1.93%	1578.28	16.65	1.05%	1568.99	52.47	3.34%	1604.58	14.77	0.92%
培美曲塞	30	32.75	2.09	6.39%	34.04	0.32	0.93%	33.41	2.23	6.68%	33.68	1.02	3.04%
	1000	995.15	57.41	5.77%	1059.91	81.64	7.70%	882.30	38.32	4.34%	966.28	40.68	4.21%
	2000	2006.83	173.83	8.66%	1967.01	127.27	6.47%	2070.39	79.45	3.84%	2021.74	101.18	5.00%
苯达莫司汀	12	12.57	0.25	1.99%	12.33	0.37	3.04%	12.23	0.47	3.81%	13.53	1.68	12.41%
汀	400	384.48	9.91	2.58%	438.58	54.72	12.48%	430.10	41.16	9.57%	451.80	12.48	2.76%

	800	754.83	4.41	0.58%	755.06	7.14	0.95%	739.33	21.17	2.86%	745.89	18.93	2.54%
	12	12.28	0.15	1.26%	13.58	0.75	5.53%	13.58	0.73	5.40%	13.15	0.48	3.62%
白消安	400	440.83	2.08	0.47%	447.89	4.83	1.08%	430.13	52.21	12.14%	452.39	6.90	1.53%
	800	777.57	2.46	0.32%	773.03	17.24	2.23%	762.41	4.67	0.61%	767.20	4.70	0.61%
	30	32.63	0.64	1.97%	34.14	0.49	1.43%	34.07	0.26	0.76%	29.41	1.15	3.91%
卡莫司汀	1000	951.29	12.37	1.30%	1076.63	12.57	1.17%	1006.90	30.62	3.04%	981.84	26.86	2.74%
	2000	2017.44	49.63	2.46%	1953.76	56.42	2.89%	1995.52	19.46	0.98%	2011.21	41.69	2.07%
	25	25.83	3.12	12.06%	23.47	2.78	11.86%	25.21	3.51	13.93%	33.39	1.76	5.26%
阿糖胞苷	800	683.04	98.01	14.35%	844.93	38.93	4.61%	810.29	50.99	6.29%	814.32	98.79	12.13%
	1600	1668.28	42.21	2.53%	1440.53	63.79	4.43%	1594.19	65.46	4.11%	1569.71	39.60	2.52%
	30	31.12	0.91	2.94%	34.06	0.86	2.53%	31.12	0.24	0.78%	32.92	0.24	0.73%
柔红霉素	1000	1023.23	37.23	3.64%	1047.98	25.63	2.45%	958.05	31.72	3.31%	1014.76	6.60	0.65%
	2000	1993.14	9.14	0.46%	1979.61	25.53	1.29%	2024.40	76.50	3.78%	2004.46	54.46	2.72%
地西他滨	6	6.13	0.13	2.04%	7.87	0.19	2.43%	6.38	0.44	6.93%	5.60	0.57	10.15%

	200	191.18	15.35	8.03%	211.68	1.29	0.61%	213.44	7.78	3.65%	198.47	2.11	1.06%
	400	405.73	7.36	1.81%	392.47	9.26	2.36%	392.95	10.23	2.60%	400.49	5.20	1.30%
	12	13.15	0.41	3.14%	16.13	1.86	11.53%	13.15	0.48	3.68%	10.01	1.97	19.70%
多柔比星	400	373.51	23.02	6.16%	395.03	24.09	6.10%	457.28	50.98	11.15%	454.42	15.44	3.40%
	800	834.96	73.42	8.79%	769.10	65.61	8.53%	709.33	40.06	5.65%	758.12	22.88	3.02%
	30	34.20	2.91	8.50%	39.62	0.54	1.37%	32.88	3.35	10.17%	34.24	2.42	7.08%
吉西他滨	1000	1061.72	51.36	4.84%	1100.69	8.46	0.77%	1096.12	12.94	1.18%	1120.71	92.50	8.25%
	2000	1967.38	19.40	0.99%	1934.41	34.45	1.78%	1941.33	20.76	1.07%	1924.76	17.83	0.93%
	30	33.90	1.01	2.98%	38.77	1.45	3.74%	33.93	3.51	10.34%	26.59	2.15	8.08%
伊达比星	1000	953.80	17.72	1.86%	934.19	64.72	6.93%	1108.18	77.47	6.99%	865.14	63.42	7.33%
	2000	2101.49	72.72	3.46%	2029.73	28.14	1.39%	1849.96	179.53	9.70%	2080.17	93.29	4.48%
	25	26.12	3.27	12.54%	25.18	3.51	13.94%	23.16	1.55	6.67%	25.02	2.39	9.56%
异环磷酰 胺	800	829.34	11.48	1.38%	844.12	5.35	0.63%	845.46	2.72	0.32%	911.49	3.01	0.33%
	1600	1470.31	4.11	0.28%	1443.16	2.99	0.21%	1447.06	3.92	0.27%	1461.35	8.98	0.61%

	30	31.93	1.90	5.96%	27.43	1.73	6.30%	33.98	1.86	5.49%	33.84	1.13	3.33%
伊立替康	1000	1104.04	11.04	1.00%	1113.93	56.69	5.09%	1114.24	11.29	1.01%	1143.62	8.02	0.70%
	2000	1946.72	10.55	0.54%	1850.37	46.30	2.50%	1893.78	17.76	0.94%	1851.46	16.54	0.89%
	25	24.12	3.25	13.47%	24.81	3.19	12.86%	25.12	2.79	11.11%	26.19	3.22	12.30%
尼莫司汀	800	867.77	9.62	1.11%	824.49	4.02	0.49%	874.93	16.96	1.94%	918.32	13.67	1.49%
	1600	1563.41	21.33	1.36%	1377.58	53.65	3.89%	1398.78	52.75	3.77%	1413.43	17.06	1.21%
	30	32.58	0.27	0.82%	34.03	0.95	2.78%	32.52	1.87	5.74%	31.88	0.44	1.37%
吡柔比星	1000	1087.84	123.43	11.35%	1107.48	45.06	4.07%	1093.62	59.11	5.40%	1120.30	3.34	0.30%
	2000	1985.27	42.05	2.12%	1931.68	32.15	1.66%	1762.95	134.66	7.64%	1927.07	15.78	0.82%
	30	33.66	2.80	8.32%	32.11	2.17	6.76%	33.49	1.33	3.97%	33.44	3.07	9.19%
替加氟	1000	1039.48	27.30	2.63%	1107.14	13.38	1.21%	1079.67	32.54	3.01%	1051.71	28.87	2.74%
	2000	1978.14	65.88	3.33%	1938.74	24.03	1.24%	1957.09	22.68	1.16%	1974.74	32.01	1.62%
	30	33.26	0.57	1.70%	29.51	1.73	5.85%	33.38	0.52	1.56%	31.45	4.38	13.93%
替尼泊苷	1000	959.57	71.55	7.46%	1041.66	15.32	1.47%	1038.34	59.64	5.74%	981.35	2.12	0.22%

	2000	2028.33	21.34	1.05%	1974.90	61.63	3.12%	1980.13	38.38	1.94%	2007.84	30.06	1.50%
	12	12.31	0.28	2.25%	13.68	0.58	4.22%	13.41	0.16	1.22%	13.23	0.88	6.63%
托泊替康	400	392.54	8.39	2.14%	426.26	6.37	1.50%	375.26	10.64	2.84%	400.86	1.99	0.50%
	800	804.60	19.75	2.45%	784.40	64.24	8.19%	813.25	5.47	0.67%	800.21	3.48	0.43%
	25	22.24	3.12	14.01%	23.48	2.72	11.58%	26.14	3.63	13.89%	16.11	3.75	23.28%
长春瑞滨	800	798.94	58.62	7.34%	780.87	40.76	5.22%	810.89	19.97	2.46%	733.43	64.03	8.73%
	1600	1599.36	41.71	2.61%	1605.20	59.32	3.70%	1765.63	181.49	10.28%	1636.09	69.23	4.23%

云南省健康产品行业协会

六、征求意见的采纳情况

详见《征求意见汇总处理表》、重大意见分歧的处理结果和依据等附件。

七、标准实施日期和实施建议

建议本标准批准发布 30 日后实施。

八、其他需要说明的事项(含涉及专利情况说明)

无。

云南省健康产品和化妆品行业协会