

5-FU 治疗药物监测现状及其与结直肠癌化疗毒性相关性的研究进展^A

张娟*, 吴东媛, 刘铎, 董梅[#](哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R969.3;R735.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1724-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.32

摘要 目的:了解5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗药物监测(TDM)现状及其与结直肠癌(CRC)化疗毒性相关性的研究进展,为临床个体化给药方案的制订提供参考。方法:以“5-氟尿嘧啶”“氟尿嘧啶”“治疗药物监测”“药理学”“结直肠癌”“大肠癌”“化疗”“毒性反应”“不良反应”“5-FU”“TDM”“Colorectal cancer”“Chemotherapy”“Toxic reaction”等为关键词,组合检索中国知网、万方、PubMed等数据库收录的相关文献(检索时限均为各数据库建库起至2017年10月),就国内外5-FU TDM的开展现状及其与CRC患者化疗毒性相关性的研究进展进行归纳与总结。结果与结论:共检索到相关文献3 021篇,其中有效文献42篇。5-FU在体内的代谢行为符合一级消除动力学二室开放模型,取血时间宜在静脉滴注开始后18~30 h,常用的检测方法包括高效液相色谱法、液相色谱-串联质谱法和免疫分析法等。国外5-FU的TDM开展相对成熟,已基本证实了基于TDM指导5-FU剂量调整具有一定的实践价值;而我国有关5-FU TDM的研究还多停留在理论层面,临床开展有限。普遍接受的5-FU治疗窗范围为20~30 mg·h/L,其化疗毒性研究主要集中在消化系统毒性、血液系统毒性和手足综合征等,且大多数文献证实,根据TDM结果及药理学参数调整5-FU用药剂量可有助于降低CRC患者腹泻、骨髓抑制、口腔黏膜炎等不良反应的发生率,但其与血液系统毒性反应的相关性研究尚无统一结论。由于5-FU远期毒性(心脏毒性、神经毒性等)发生率较低且出现时间相对较晚,故基于TDM指导5-FU给药与远期毒性的相关性研究仍较少。此外,现有研究多针对欧美人群展开,国内研究多为小样本试验,数据有限。因此,仍应不断加强5-FU TDM的临床实践,不断积累我国CRC患者的用药数据,以便为其提供更低毒、更高效的化疗方案。

关键词 5-氟尿嘧啶;治疗药物监测;结直肠癌;化疗毒性;相关性

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是目前较为常见的恶性肿瘤之一,其发病率在全世界范围内分列男、女性肿瘤患者的第3、2位^[1]。截至2014年,我国CRC的发病率已跃居第3位,且死亡率上升至第5位^[2]。手术切除是临床治疗CRC的首选途径,然而20%~25%的患者在初诊时即为晚期并伴有远处转移,难以通过手术实现根治目的,使得化疗成为晚期CRC患者的主要治疗手段^[3]。以5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)为主的联合化疗是CRC治疗的常用方案,包括FOLFOX方案(5-FU+亚叶酸钙+奥沙利铂)、FOLFIRI方案(5-FU+亚叶酸钙+伊立替康)、5-FU+西妥昔单抗方案或贝伐珠单抗等靶向治疗药物^[4-5]。临床5-FU的给药剂量是根据患者体表面积(Body surface area, BSA)计算而得,然而研究发现大部分患者并未能达到有效范围[以药-时曲线下面积(Area under concentration-time curve, AUC)计20~30 mg·h/L]^[6],约10%~20%的患者因血药浓度偏高而导致严重毒性反应(如腹泻、骨髓抑制、口腔黏膜炎等)发生^[7]。以5-FU为主的化疗方案所致严重毒性反应的发生率为10%~40%^[8],是限制其临床应用的主要原因。当前,治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring,

TDM)日益受到学者关注,基于TDM指导5-FU给药剂量调整对CRC患者的治疗有着重要的临床意义,其不但可延迟化疗毒性反应的出现时间、有效降低化疗毒性反应的发生率,还有助于提高临床疗效、改善患者预后^[9-11]。鉴于此,笔者以“5-氟尿嘧啶”“氟尿嘧啶”“治疗药物监测”“药理学”“结直肠癌”“大肠癌”“化疗”“毒性反应”“不良反应”“5-FU”“TDM”“Colorectal cancer”“Chemotherapy”“Toxic reaction”等为关键词,组合检索中国知网(CNKI)、万方和PubMed等数据库收录的国内外相关文献,检索时限均为各数据库建库起至2017年10月。结果,共检索得到相关文献3 021篇,其中有效文献42篇。现就国内外5-FU TDM的开展现状及其与CRC患者化疗毒性相关性的研究进展进行归纳与总结,以进一步明确5-FU TDM与化疗毒性的相关性、为CRC患者个体化给药方案的制订提供参考。

1 5-FU的药理学特征及其TDM的开展现状

TDM是以药理学(Pharmacokinetics, PK)与药理学(Pharmacodynamics, PD)理论为指导,运用现代分析技术[如光谱法(原子分光光度法)、色谱法(高效液相色谱法)、免疫分析法(荧光偏振免疫分析法)等]对患者血液或其他体液样本中的药物及其代谢物浓度进行监测,据此制订个体化给药方案,从而提高药物疗效,避免或减少不良反应的发生,以达到安全、有效、合理应用药物的目的^[12]。5-FU因其较窄的治疗窗范围和非线性药理学消除特征使之成为TDM指导剂量调整的理想候选药物^[10]。

^A 基金项目:黑龙江省卫生计生委科研课题(No.2016-095);哈尔滨医科大学创新科学研究资助项目(No.2016CCZX83);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕科研基金面上项目(No.JJMS2014-01)

* 硕士研究生。研究方向:医院药学。电话:0451-86298658。E-mail:1181619821@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:医院药学。电话:0451-86298880。E-mail:13804567370@163.com

1.1 5-FU的PK特征

由于5-FU口服吸收不完全且首关效应明显,故采用注射给药。静脉注射后,药物在人体内的PK参数符合二室开放模型,并呈一级动力学消除^[13-14]。5-FU的半衰期(Half life, $t_{1/2}$)为10~20 min,是细胞周期特异性药物,其作用具有时间依赖性。经研究证实,5-FU持续静脉滴注(Continuous intravenous infusion, CIV)的方式比静脉注射有更好的疗效和更低的毒性反应发生率^[15-16]。因此,目前在CRC患者的临床治疗中,5-FU均以CIV方式给予。相关文献证实,5-FU的AUC是与临床疗效和化疗毒性最为相关的PK参数^[17-20]。在5-FU的CIV给药模式中,可根据稳态血药浓度(Steady-state concentration, c_{ss})与持续滴注时间(Continuous infusion time, TCI)的乘积来计算AUC($AUC=c_{ss} \times TCI$)^[7];且已有学者证实,5-FU的AUC与化疗毒性显著相关,并建议对5-FU进行常规监测以减少毒性反应的发生^[17,20]。此外还有学者指出,5-FU的AUC与CRC患者的客观缓解率(Objective response rate, ORR)、无进展生存期(Progression-free survival, PFS)及总生存期(Overall survival, OS)密切相关^[7,21]。由此可见,AUC可作为5-FU的有效PK参数来指导该药的TDM及剂量调整。

1.2 5-FU采血时间及检测方法

5-FU在血液、组织中分布广泛,全血是检测5-FU药物浓度最为理想的样本^[13]。但由于血中存在二氢嘧啶脱氢酶(Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD),可快速代谢5-FU,故室温下全血中的5-FU是极其不稳定的^[10,22]。因此在采集血样时,建议取血后立即将血样置于冰上并于1 h内分离出血浆;此外,还可以在采血后10 min内在采血管内添加DPD抑制剂来保证5-FU的稳定性^[10,22-23]。目前,临床尚无统一的5-FU采血时间。在5-FU CIV给药方案中,Kline CL等^[24]认为采血时间在静脉滴注12 h后较好;Adjei AA等^[25]的研究表明,5-FU的血药浓度直至静脉滴注18 h后才会达到稳态;Kaldate RR等^[6]发现,在静脉滴注22 h后,5-FU的血药浓度较为稳定性,其波动范围较滴注22 h内的小。现临床普遍接受的采血时间为5-FU静脉滴注开始后18~30 h,且需同时准确记录静脉滴注开始、采血以及滴注结束的时间。

1964年,Clarkson B首次开发了基于细胞培养测定5-FU胞内浓度的方法,此方法在20世纪70年代中期被气相色谱法(Gas chromatography, GC)替代,随后后者又被高效液相色谱法(High performance liquid chromatography, HPLC)替代。目前,国内外应用比较广泛的5-FU血药浓度检测方法包括HPLC法、液相色谱-串联质谱法(Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)和免疫分析法。其中,HPLC法^[26]、LC-MS/MS法^[27-28]是检测5-FU血药浓度较为常用的方法,其共同点是准确性、灵敏度及精密度高、分析速度较快,但HPLC法存在血样预处理复杂、耗时长、价格昂贵、无法实现批量检测等缺点,LC-MS/MS法存在对操作人员专

业要求高、仪器价格不菲、不易普及等不足,二者难以满足医院大量样本快速检测的需要。免疫分析法是以比浊法和单克隆抗体为基础开发的方法,测定结果与色谱法具有良好的相关性,且差异较小,具有用血量少、前处理简便、可快速批量检测等优点,有助于5-FU TDM在临床的广泛应用^[23,29]。

1.3 5-FU TDM国内外开展现状

目前,临床上5-FU普遍的剂量调整方法是根据患者BSA确定,然而基于BSA给药存在明显的个体差异,这种差异可达100倍左右^[30]。国外5-FU的TDM开展相对成熟,且普遍建议基于TDM结果调整临床用药剂量。1989年,Santini J等^[31]首次提出可基于TDM调整5-FU的给药剂量。2008年,法国一项纳入208例患者的随机对照研究发现,对于晚期CRC患者而言,基于TDM调整5-FU给药剂量较根据BSA给药具有更好的疗效和安全性^[17]。随后,基于TDM指导5-FU临床剂量调整越来越受到学者关注,并开展了更大规模、更深入的试验来证实这种剂量调整方式的临床指导意义^[24,32-33]。随着精准医学理论的提出,国外已相继开展了5-FU PK联合药物基因组学指导剂量调整的研究^[34-35],以期更为精确地实现5-FU个体化给药提供参考。

对比国外,国内5-FU TDM尚处于起步阶段,相关研究多采用 c_{ss} 作为考察指标,即使换算成AUC,各研究之间以及国内外同类研究比较,也存在较大差异^[36-38]。国外报道的TDM指导剂量调整方案是否适合我国人群,尚有待于进一步验证。章海斌等^[39]开展的一项小样本随机对照试验表明,根据AUC调整5-FU用药剂量,可有效降低不良反应,提高临床疗效。但我国基于TDM指导5-FU剂量调整方面尚缺乏多中心、大样本的随机临床研究。

2 5-FU TDM与CRC化疗毒性的相关性

2.1 5-FU AUC治疗窗范围与CRC化疗毒性的相关性

已有多篇关于5-FU AUC治疗窗范围的报道;Game-lin E等^[17]最早提出,5-FU AUC治疗窗范围为20~25 mg·h/L;Kaldate RR等^[6]首次建立了AUC模型,并根据该模型得出了5-FU AUC治疗窗范围为20~30 mg·h/L,同时利用此模型推拟出了AUC与5-FU剂量调整的换算公式[AUC改变值(mg·h/L)=0.020 63×剂量改变值(mg/m²)],并以此来调整5-FU的给药剂量,使患者获得更好的治疗效果和更少的毒性反应。目前,被研究者广为接受的5-FU AUC的理想治疗窗为20~30 mg·h/L^[6,13]。但支持上述结论的研究多针对欧美人群展开,对亚洲人群的研究数据有限,故该AUC治疗窗范围是否适用于我国人群,仍有待进一步验证。此外,5-FU的AUC还受其他因素的影响,如年龄、性别(例如Gusella M等^[40]发现女性患者较男性有更高的AUC值)、DPD酶等5-FU代谢酶以及昼夜节律等^[41-42],故5-FU AUC治疗窗范围仍需进一步确证。

5-FU的AUC与其化疗毒性的发生率呈正相关。相

关研究表明,与5-FU AUC偏低($AUC < 30 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$)者比较,AUC偏高($AUC > 30 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$)者化疗不良反应的发生率更高($P=0.02$)^[43-45]。此外,当5-FU AUC $> 25 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 时,CRC患者3~4级骨髓抑制、3~4级腹泻、3~4级口腔黏膜炎的发生率均显著高于AUC $< 25 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 时($P < 0.05$)^[46-47]。这提示确定一个最佳AUC治疗窗范围对降低CRC患者化疗毒性的发生有着重要的临床意义。

2.2 TDM指导5-FU给药与CRC化疗毒性的相关性

2.2.1 消化系统毒性

消化系统毒性是5-FU最为常见的化疗毒性,以恶心呕吐、腹泻、口腔黏膜炎等为主要表现^[48]。5-FU致消化系统不良反应的发生率较高,其中3~4级不良反应可能会干扰化疗的正常进行,严重影响患者的化疗效果^[49-50]。TDM指导5-FU给药或基于PK参数调整5-FU剂量均可延迟毒性反应的出现,同时可有效降低腹泻、口腔黏膜炎等的发生率^[24,32,43,51]。

Game-lin E等^[17]对208例转移性CRC患者进行的一项随机对照多中心临床研究结果显示,基于PK参数调整剂量(B)组患者的腹泻发生率显著低于基于BSA给药(A)组($P=0.003$),前者1~2级腹泻(1级:9% vs. 14%,2级:3% vs. 28%)和3~4级腹泻(3级:4% vs. 15%,4级:0 vs. 3%)的发生率均更低。Capitain O等^[21]也采用上述方法在使用FOLFOX方案化疗的转移性CRC患者中开展了一项前瞻性研究,结果发现,传统基于BSA给药组患者3~4级腹泻的发生率为12.0%,而基于TDM结果调整剂量组患者3~4级腹泻的发生率则降至1.7%($P < 0.0001$)。章海斌等^[39]的研究表明,与对照组(基于BSA给药)比较,观察组(PK指导剂量调整)CRC患者1~2级腹泻[6例(30%) vs. 13例(65%), $P < 0.05$]、1~2级胃肠道反应[5例(25%) vs. 12例(60%), $P < 0.05$]及3~4级腹泻[1例(5%) vs. 6例(30%), $P < 0.05$]、3~4级胃肠道反应[2例(10%) vs. 8例(40%), $P < 0.05$]的发生率均显著更低。此外,Kline CL等^[41]、Wilhelm M等^[33]进行的研究同样表明,5-FU个体化给药与消化系统毒性的发生存在一定的相关性,通过5-FU个体化给药可以有效降低消化系统毒性的发生率。但Yang R等^[49]的Meta分析结果显示,与基于BSA给药组比较,基于PK参数调整剂量组CRC患者的ORR显著提高[比值比(Odds ratio)OR=2.04,95%置信区间(Confidence interval, CI)(1.41, 2.95), $P=0.0002$],该组3~4级口腔黏膜炎的发生率显著降低[OR=0.16,95%CI(0.04,0.63), $P=0.009$],而两组患者3~4级腹泻的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究结果间的差异可能与纳入研究的化疗方案不一致、样本量差别较大有关。

2.2.2 血液系统毒性

5-FU化疗后常引起骨髓抑制、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少等血液系统不良反应,其中以骨髓抑制为代表,3~4级骨髓抑制会导致化疗方案减量或者中断,严重影响临床疗效和患者的生存质量^[21,32,39]。对比传统的基于BSA给药方式,TDM指导5-FU给药或基于PK参数调整5-FU剂量均可以延

后骨髓抑制的出现时间,有效降低3~4级骨髓抑制的发生率^[17,31,33]。章海斌等^[39]的研究表明,与对照组(基于BSA给药)比较,观察组(PK指导剂量调整)患者3~4级骨髓抑制的发生率更低[2例(10%) vs. 9例(45%), $P < 0.05$];但两组患者1~2级骨髓抑制发生率比较,差异无统计学意义[6例(30%) vs. 10例(50%), $P > 0.05$]。段虹飞等^[51]有关5-FU TDM的Meta分析结果显示,TDM指导给药组患者血液系统毒性的发生率与按BSA给药组患者比较,差异无统计学意义[OR=0.61,95%CI(0.33, 1.14), $P > 0.05$]。但这篇Meta分析中纳入的临床研究相对较少,且考察的不良反应类型也不多,再加之其他联用抗肿瘤药物对5-FU血药浓度的影响,有可能会使结果产生一定偏倚。综上,由于种族及化疗方案的差异,5-FU个体化给药与CRC患者血液系统毒性之间的相关性研究尚无统一结论,还需要开展更多大样本、多种族的临床试验进一步探讨。

2.2.3 其他

在5-FU化疗过程中,除了常见的消化系统毒性和血液系统毒性之外,患者还可能会出现手足综合征、神经系统毒性、心脏毒性等毒副作用,虽然上述反应的发生率较低,但带来的潜在临床危害仍不容忽视^[8]。Kline CL等^[41]在TDM指导5-FU剂量调整给药方式的研究中发现,与非TDM指导给药组患者比较,TDM指导给药组患者3~4级手足综合征的发生率更低(TDM组0例 vs. 非TDM组2例, $P=0.0137$)。章海斌等^[39]发现,观察组(PK指导剂量调整)患者手足综合征的发生率比对照组(基于BSA给药)更低[1~2级:5例(25%) vs. 8例(40%),3~4级:2例(10%) vs. 5例(25%), P 均 < 0.05]。但Yang R等^[49]的Meta分析结果显示,5-FU导致的手足综合征的发生风险与是否利用TDM指导5-FU剂量调整之间并无显著相关性[OR=0.68,95%CI(0.14,3.33), $P=0.630$],这可能是由于纳入原始研究质量不一、人群种族差异等因素所致。整体而言,TDM指导5-FU给药与手足综合征发生之间可能存在一定关联。

5-FU的心脏毒性、神经毒性等属于远期毒性。Gamelin E等^[17]的研究发现,TDM指导给药组CRC患者5-FU致心脏毒性的发生率低于非TDM指导给药组($P=0.003$);Esin E等^[43]报道了TDM指导给药可降低神经毒性的发生率,尤其是3~4级神经毒性。由于5-FU远期毒性发生率低且出现时间相对较晚,故基于TDM指导5-FU给药剂量调整与化疗远期毒性之间的对照研究还相对较少,仍有待深入探讨。

3 结语

综上所述,TDM指导5-FU个体化给药与CRC患者化疗毒性之间存在相关性,可延迟化疗毒性(如腹泻、骨髓抑制、口腔黏膜炎等)的出现并降低其发生率,TDM指导5-FU剂量调整的个体化给药方式是促进临床合理用药、提高疗效、减少不良反应的重要途径。5-FU在体内的代谢行为符合一级消除动力学二室开放模型,取血

时间宜在静脉滴注开始后 18~30 h,常用的检测方法包括 HPLC 法、LC-MS/MS 法和免疫分析法等。国外 5-FU 的 TDM 开展相对成熟,已基本证实了基于 TDM 指导 5-FU 剂量调整具有一定的实践价值;而我国有关 5-FU TDM 的研究还多停留在理论层面,临床开展有限。普遍接受的 5-FU 治疗窗范围为 20~30 mg·h/L,其化疗毒性研究主要集中在消化系统毒性、血液系统毒性及手足综合征等,且大多数文献证实,根据 TDM 结果及 PK 参数调整 5-FU 用药剂量可有助于降低腹泻、骨髓抑制、口腔黏膜炎等不良反应的发生率,但其与血液系统毒性反应的相关性研究尚无统一结论。由于 5-FU 远期毒性(心脏毒性、神经毒性等)发生率较低且出现时间相对较晚,故基于 TDM 指导 5-FU 给药与远期毒性的相关性研究仍较少。此外,现有研究多针对欧美人群展开,国内研究多为小样本试验,数据有限。因此,仍应不断加强 5-FU TDM 的临床实践,不断积累我国 CRC 患者的用药数据,以便为其提供更低毒、更高效的化疗方案。

参考文献

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(1): 1-14.
- [3] 刘德宝, 徐忠法, 范开席. 晚期结直肠癌的治疗策略[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(5): 387-390.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. *Colon cancer: version 1.2017*[EB/OL].[2017-10-15]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- [5] National Comprehensive Cancer Network. *Rectal cancer: version 1.2017*[EB/OL].[2017-10-15]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
- [6] KALDATE RR, HAREGEWOIN A, GRIER CE, et al. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6[J]. *Oncologist*, 2012, 17(3): 296-302.
- [7] SAIF MW, CHOMA A, SALAMONE SJ, et al. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(22): 1543-1552.
- [8] VÁZQUEZ C, ORLOVA M, ANGRIMAN F, et al. Prediction of severe toxicity in adult patients under treatment with 5-fluorouracil: a prospective cohort study[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2017, 28(9): 1039-1046.
- [9] GOEL G, SEHGAL R, MEISNER DJ, et al. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil (5-FU) in the treatment of patients with colorectal cancer (CRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2015. DOI: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.563.
- [10] LEE JJ, BEUMER JH, CHU E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(3): 447-464.
- [11] 张红雨, 赵春临, 叶延伟. 氟尿嘧啶血药浓度监测对于结直肠癌病人化疗疗效的研究进展[J]. *河南医学研究*, 2016, 25(2): 260-262.
- [12] 柳芳, 陈文倩, 李朋梅, 等. 治疗药物监测的概念探析[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(3): 380-383.
- [13] 时静, 陈海生, 段存贤, 等. 5-氟尿嘧啶治疗药物监测的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(11): 1053-1056.
- [14] 吴丽敏, 王鸿梅, 李军. 氟尿嘧啶药理学及其相关代谢酶的遗传药理学进展[J]. *浙江临床医学*, 2014, 16(3): 481-483.
- [15] HANSEN RM, RYAN L, ANDERSON T, et al. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer[J]. *J Nat Cancer Inst*, 1996, 88(10): 668-674.
- [16] DE GRAMONT A, BOSSET JF, MILAN C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(2): 808-815.
- [17] GAMELIN E, DELVA R, JACOB J, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(13): 2099-2105.
- [18] KIRKWOOD JM, JENSMINGER W, ROSOWSKY A, et al. Comparison of pharmacokinetics of 5-fluorouracil and 5-fluorouracil with concurrent thymidine infusions in a Phase I trial[J]. *Cancer Res*, 1980, 40(1): 107-113.
- [19] PATEL JN, DEAL AM, MCLEOD H, et al. Evaluating variability in fluorouracil (FU) exposure in obese and non-obese patients with colorectal cancer using full weight-based dosing[J]. *J Clin Oncol*, 2013. DOI: 10.1200/jco.2013.31.4_suppl.409.
- [20] CICCOLINI J, GROSS E, DAHAN L, et al. Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope? [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2010, 9(4): 224-228.
- [21] CAPITAIN O, BOISDRON-CELLE M, POIRIER AL, et al. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Pharmacogenomics J*, 2008, 8(4): 256-267.
- [22] MURPHY RF, BALIS FM, POPLACK DG. Stability of 5-fluorouracil in whole blood and plasma[J]. *Clin Chem*, 1987, 33(12): 2299-2300.
- [23] 龙子君, 刘庆, 李苏, 等. 纳米增强免疫比浊法和高效液相色谱法检测化疗患者 5-氟尿嘧啶血药浓度的比较[J]. *江苏医药*, 2017, 43(18): 1306-1310.
- [24] KLINE CL, SCHICCITANO A, ZHU J, et al. Personalized dosing via pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil might reduce toxicity in early- or late-stage colorectal cancer patients treated with infusional 5-fluorouracil

- cil-based chemotherapy regimens[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(2): 119-126.
- [25] ADJEI AA, REID JM, DIASIO RB, et al. Comparative pharmacokinetic study of continuous venous infusion fluorouracil and oral fluorouracil with eniluracil in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6): 1683-1691.
- [26] 董秋美, 黄赛花, 郑伟华, 等. 高效液相色谱法检测结肠癌患者 5-FU 血药浓度的临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(18): 1476-1478, 1481.
- [27] 鞠颖慧, 周琰, 彭颖斐, 等. 液相色谱-串联质谱检测血浆 5-氟尿嘧啶方法的建立及其临床应用[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(10): 817-821.
- [28] DERISSEN EJ, HILLEBRAND MJ, ROSING H, et al. Development of an LC-MS/MS assay for the quantitative determination of the intracellular 5-fluorouracil nucleotides responsible for the anticancer effect of 5-fluorouracil [J]. *J Pharm Biomedical Anal*, 2015. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.02.051.
- [29] BEUMER JH, BOISDRON-CELLE M, CLARKE W, et al. Multicenter evaluation of a novel nanoparticle immunoassay for 5-fluorouracil on the Olympus AU400 analyzer [J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(6): 688-694.
- [30] 宋卫峰, 王雷, 蔡讯, 等. 晚期结直肠癌患者氟尿嘧啶剂量与血药浓度和生存的关系[J]. *肿瘤*, 2013, 33(9): 820-826.
- [31] SANTINI J, MILANO G, THYSS A, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer[J]. *Br J Cancer*, 1989, 59(2): 287-290.
- [32] CAPITAIN O, ASEVOAIA A, BOISDRON-CELLE M, et al. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11(4): 263-267.
- [33] WILHELM M, MUELLER L, MILLER MC, et al. Prospective, multicenter study of 5-fluorouracil therapeutic drug monitoring in metastatic colorectal cancer treated in routine clinical practice[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(4): 381-388.
- [34] ZHU AX, PUCHALSKI TA, STANTON VP JR, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase polymorphisms and their association with 5-fluorouracil/leucovorin chemotherapy in colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2004, 3(4): 225-234.
- [35] MUELLER F, BÜCHEL B, KÖBERLE D, et al. Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2): 361-370.
- [36] 曹洁, 唐金海, 侯梅. FOLFOX4 方案治疗结直肠癌患者 5-FU 稳态血药浓度与不良反应的相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(2): 134-136.
- [37] 姚伟荣, 万会平, 喻燕敏, 等. 5-氟尿嘧啶和多西紫杉醇稳态血药浓度影响化疗不良反应及近期疗效[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(1): 53-56.
- [38] 蔡讯, 薛鹏, 宋卫峰, 等. 氟尿嘧啶血药浓度监测在进一步提高晚期胃癌化疗疗效及减少不良反应预测中的作用[J]. *肿瘤*, 2011, 31(10): 930-936.
- [39] 章海斌, 王子安. FOLFOX6 方案中 5-氟尿嘧啶稳态血药浓度与个体药理差异及毒性相关性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(5): 582-584.
- [40] GUSELLA M, CREPALDI G, BARILE C, et al. Pharmacokinetic and demographic markers of 5-fluorouracil toxicity in 181 patients on adjuvant therapy for colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(11): 1656-1660.
- [41] FLEMING GF, SCHUMM P, FRIBERG G, et al. Circadian variation in plasma 5-fluorouracil concentrations during a 24 hours constant-rate infusion[J]. *BMC Cancer*, 2015. DOI: 10.1186/s12855-015-1075-6.
- [42] HAREGEWOIN A, HAMILTON SA, GRIER CE, et al. BSA dosing and suboptimal 5-FU exposure among colorectal cancer patients of varying gender and age[J]. *J Clinical Oncol*, 2012. DOI: 10.1200/jco.2012.30.4_suppl.579.
- [43] ESIN E, AKIN TELLI T, YUCE D, et al. A correlation study of fluorouracil pharmacodynamics with clinical efficacy and toxicity[J]. *Tumori*, 2017. DOI: 10.5301/tj.5000652.
- [44] PATEL JN, O'NEIL BH, MCLEOD HL, et al. Investigating the utilization of pharmacokinetic-guided fluorouracil in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2012, 66(7): 3611-3619.
- [45] FANG L, JIANG Y, YANG Y, et al. Determining the optimal 5-FU therapeutic dosage in the treatment of colorectal cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 81880-81887.
- [46] 刘佳宁, 李磊, 崔永霞, 等. 晚期结直肠癌患者 5-FU 药代动力学参数 AUC 与不良反应及近期疗效的相关性分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(3): 301-303.
- [47] 杨东海. 晚期结直肠癌患者 5-FU AUC 理想区间值的研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(14): 1981-1984.
- [48] Drugs. *Fluorouracil side effects*[EB/OL].[2017-10-15]. <https://www.drugs.com/sfx/fluorouracil-side-effects.html>.
- [49] YANG R, ZHANG Y, ZHOU H, et al. Individual 5-fluorouracil dose adjustment via pharmacokinetic monitoring versus conventional body-area-surface method: a meta-analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(1): 79-86.
- [50] HENRICKS LM, OPDAM FL, BEIJNEN JH, et al. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 2915-2922.
- [51] 段虹飞, 王漪檬, 李巧艳, 等. 5-氟尿嘧啶治疗药物监测的 Meta 分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(19): 1810-1812.

(收稿日期: 2017-12-20 修回日期: 2018-03-29)
(编辑: 张元媛)