

奈达铂与顺铂治疗晚期或复发性鳞状细胞非小细胞肺癌的成本-效果分析^Δ

戴冰*, 占美, 吴斌, 吴逢波, 杨甜, 徐珽[#](四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0473-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.16

摘要 目的:为临床选择更具经济性的晚期或复发性鳞状细胞非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗方案、降低患者费用负担提供参考。方法:基于已发表的一项高质量的Ⅲ期临床随机对照试验,根据疾病发展过程建立Markov模型,将鳞状细胞NSCLC患者的疾病发展过程归为无进展生存状态、疾病进展状态和死亡状态,结合我院的治疗成本数据,对含奈达铂的ND方案与含顺铂的CD方案进行成本-效果分析,并采用单因素敏感度分析和概率敏感度分析对结果的不确定性进行评价。结果:根据Markov模型分析结果,ND方案的成本-效果比为54 995.58元/质量调整生命年(QALYs),CD方案为50 274.36元/QALYs,ND方案相对于CD方案的增量成本-效果比为86 327.27元/QALYs,低于我国居民的意愿支付阈值(193 932.00元/QALYs)。单因素敏感性分析结果提示,两组患者的无进展生存期对成本-效果分析结果的影响最大;概率敏感性分析结果提示,随着我国人均国内生产总值的增长,ND方案具有成本-效果的概率呈逐渐升高的趋势。结论:与CD方案相比,ND方案治疗晚期或复发性鳞状细胞NSCLC更具成本-效果优势。

关键词 奈达铂;顺铂;多西他赛;晚期;复发性;鳞状细胞非小细胞肺癌;成本-效果分析

Cost-effectiveness Analysis of Nedaplatin and Cisplatin in the Treatment of Advanced or Recurrent Squamous Cell NSCLC

DAI Bing, ZHAN Mei, WU Bin, WU Fengbo, YANG Tian, XU Ting (Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for choosing a more economical first-line treatment for advanced or recurrent squamous cell NSCLC and reducing patients' cost burden. METHODS: Based on a published high-quality phase III randomized clinical controlled trial, Markov model was established according to the disease development process. The disease development process of patients with squamous cell NSCLC was divided into non-progressive free survival state, disease progress state and death state. The cost-effectiveness analysis of ND regimen containing nedaplatin and CD regimen containing cisplatin was carried out on the basis of the treatment cost data of our hospital. The uncertainty of the results was evaluated with single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis. RESULTS: According to the results of analysis Markov model, the cost-effectiveness in ND regimen was 54 995.58 yuan/QALYs, in CD regimen was 50 274.36 yuan/QALYs, and incremental cost-effectiveness ratio was 86 327.27 yuan/QALYs, which was lower than the willing payment threshold (193 932.00 yuan/QALYs). The results of single factor sensitivity analysis showed that non-progressive free survival of patients accepted two regimens had the greatest influence on the cost-effectiveness analysis results. The probability sensitivity analysis showed that with the increase of per capita GDP in China, the probability of cost-effectiveness of ND regimen increased gradually. CONCLUSIONS: Compared with CD regimen, ND regimen is more cost-effective in the treatment of advanced or recurrent squamous cell NSCLC.

KEYWORDS Nedaplatin; Cisplatin; Docetaxel; Advanced; Recurrent; Squamous cell NSCLC; Cost-effectiveness analysis

2019年全球癌症统计结果显示,肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤之一^[1]。超过一半的肺癌患者在确诊时已处于晚期,且其预后较差也是全球癌症相关死亡率居高不下的主要原因^[2-3]。据估算,我国肺癌患者住院总费用负担达38亿元,直接医疗费用总负担约为53亿元,占国家卫生总费用的0.6%^[4]。可见,肺癌已严重消耗了我

国的医疗卫生和社会资源。

肺癌可根据组织病理学特征分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC),且以NSCLC为主(占80%)。在NSCLC中,鳞状细胞NSCLC占20%~30%^[5]。与非鳞状细胞NSCLC相比,晚期鳞状细胞NSCLC的治疗更为困难。有研究表明,鳞状细胞NSCLC患者的中位总体生存率和5年生存率均较低,且就诊时多处于晚期,肿瘤细胞已经发生了转移,无法进行手术,只能采用化疗等保守治疗方式^[5]。接受一线铂类药物化疗的鳞状细胞NSCLC患者中位生存期约为10~12个月,因此铂类药物被美国国立综合癌症网络(NCCN)作为一类推荐^[6]。

Δ 基金项目:四川省干部保健科研课题(No.川干研2019-117)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:028-85503024。E-mail:wanjxls@163.com

[#] 通信作者:主任药师,教授,硕士生导师,博士。研究方向:医院药学。电话:028-85422664。E-mail:tingx2009@163.com

相关研究表明,不同的铂类药物在肿瘤治疗的近期和远期疗效上并无显著性差异,但是毒性反应差异较大^[7]。既往研究显示,顺铂联合多西他赛(CD方案)是临床治疗鳞状细胞NSCLC的一线方案^[8-9],但顺铂产生的不良反应(ADR)常使患者无法耐受。奈达铂是继顺铂、卡铂后的第三代铂类抗肿瘤药物,是专为提高患者化疗耐受性而研发的。奈达铂和顺铂抗肿瘤的机制较为相似,与肿瘤细胞DNA的结合位点基本一致,为此有多项研究对顺铂与奈达铂的治疗效果进行了比较。例如,一项发表在《柳叶刀肿瘤学》(*Lancet Oncology*)上的Ⅲ期临床随机对照试验(RCT)结果表明,晚期或复发性鳞状细胞NSCLC患者应用奈达铂联合多西他赛(ND方案)治疗后的总生存期(OS)(13.6个月)显著长于CD方案组(11.4个月)($P<0.05$)^[10];另外一项纳入东亚地区14个小型RCT的Meta分析结果表明,在晚期NSCLC的治疗中,与顺铂组患者相比,奈达铂组患者更少发生呕吐($P<0.001$),且肾毒性也更小($P=0.001$)^[11]。但另一方面,奈达铂的价格远高于顺铂。为帮助临床优选更具成本-效果的治疗方案,本研究通过建立Markov模型,对ND方案与CD方案治疗晚期或复发性鳞状细胞NSCLC患者的健康效用值进行测量,并测算两种治疗方案的成本,从而比较两者的成本-效果,旨在为临床选择更具经济性的一线治疗方案、降低患者费用负担提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

临床资料数据来自一项ND方案对比CD方案治疗晚期或复发性鳞状细胞NSCLC患者的Ⅲ期RCT^[10]。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准^[10]: (1)组织学检查为鳞状细胞NSCLC; (2)按照国际癌症控制联盟(TNM)分类(第6版)分期为Ⅲ_B/Ⅳ期或不适合放射治疗的术后复发性鳞状细胞NSCLC; (3)既往无化疗史,并具有可评估的病变; (4)年龄20~74岁; (5)无主要器官功能衰竭; (6)白细胞计数 $>3\times10^9$ 个/L,中性粒细胞计数 $>1.5\times10^9$ 个/L,血红蛋白 >90 g/L,血小板计数 $>100\times10^9$ 个/L,总胆红素 <34 mmol/L,天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶均低于100 IU/L,肌酐清除率 >1 mL/s; 动脉氧分压 >8 kPa,血氧饱和度 $>90\%$; 预计生存期至少为3个月。

排除标准^[10]: (1)症状性脑转移或需要使用类固醇或抗惊厥药治疗的脑转移患者; (2)非原发性肺癌者; (3)上腔静脉综合征患者; (4)心包积液、胸腔积液或腹水者; (5)接受治疗后2周内对骨和脑等转移部位进行了姑息性放射治疗者; (6)伴有严重的并发症者,包括无法控制的高血压或糖尿病、活动性胃病、脊髓出血、心血管疾病控制不良、活动性感染、间质性肺炎、胸片上有明显阴影等; (7)处于妊娠及哺乳期的患者。

1.3 治疗方案

两组患者分别给予ND方案和CD方案治疗:ND方案组患者于每周期开始的第1天静脉滴注奈达铂100

mg/m²+多西他赛60 mg/m²;CD方案组患者则于每周期开始的第1天静脉滴注顺铂80 mg/m²+多西他赛60 mg/m²。两种治疗方案均以每3周为1个周期,共治疗4~6个周期(或直至疾病进展或出现不能耐受的ADR)。

1.4 临床结果比较

ND组和CD组患者的中位OS分别为13.6个月和11.4个月[风险比(HR)=0.81,95%置信区间(CI)(0.65,1.02)],中位无进展生存期(PFS)分别为4.9个月和4.5个月[HR=0.83,95%CI(0.67,1.04)];主要Ⅲ~Ⅳ级ADR有粒细胞缺乏症、白细胞减少症和感染等,详见表1。

表1 两组患者的临床结果比较

Tab 1 Comparison of clinical outcomes between 2 groups

组别	n	OS[中位数(四分位数间距)],月	PFS[中位数(四分位数间距)],月	主要Ⅲ~Ⅳ级ADR,例						
				粒细胞缺乏症	白细胞减少症	感染	低钠血症	贫血	厌食	恶心
ND方案	177	13.6(11.6~15.6)	4.9(4.5~5.6)	146	98	31	24	20	23	7
CD方案	172	11.4(10.2~12.2)	4.5(4.2~4.8)	123	77	28	53	27	46	25

1.5 模型的建立

本研究采用TreeagePro 2011 V1.0软件建立Markov模型。根据疾病发展过程,将晚期或复发性肺鳞状细胞NSCLC患者接受ND或CD方案后的疾病状态分为无进展(PFS)、进展(PD)和死亡(Death)等3种健康状态,并设定进入Death必经过PD,且过程不可逆。每个循环中假设每位患者只能处于1种Markov状态,且患者从一个状态转换到下一个状态是根据概率随机发生的,与患者进入该状态前所处的状态无关。本研究设定3周为1个转移周期,模拟期限设定为10年;并以每年3%的贴现率对未来的治疗成本和效果同时进行贴现。Markov模型结构如图1所示。

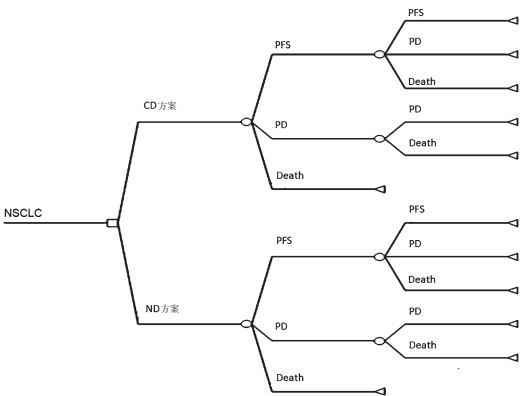


图1 Markov模型结构

Fig 1 Structure of Markov model

1.6 健康效用值和转移概率确定

1.6.1 健康效用值及效果的确定 本研究通过查阅相关文献对不同的状态赋予不同的健康效用值:根据Gu X等^[12]的研究,将PFS、PD、Death状态的健康效用值分别设定为0.78、0.58、0;以质量调整生命年(QALYs)作为效果衡量指标,QALYs值等于患者剩余的生命年数乘以这段时间内的健康效用值。本研究中效果包括PFS、PD两

种状态的QALYs值。

1.6.2 转移概率的计算 基于DEALE原理^[13],先将时间长度转化为率,再将率转化为概率。率转化为概率的公式为: $P=1-e^{-R}$, $R=-\ln^{0.5/(in)}$ 。式中, P 为概率, R 为率, t 指发展到某个时间点的时间, n 为治疗周期数。本研究的相关转移概率如表2所示。

表2 Markov模型中的相关转移概率

Tab 2 Relevant transition probabilities in Markov model

组别	状态及其转移	转移概率值	敏感性分析下限	敏感性分析上限
ND方案	PFS	0.82	0.65	1.00
	PFS→PD	0.13	0.11	0.16
	PFS→Death	0.05	0.04	0.06
	PD	0.93	0.74	1.00
	PD→Death	0.07	0.06	0.08
CD方案	PFS	0.80	0.64	1.00
	PFS→PD	0.14	0.11	0.17
	PFS→Death	0.06	0.05	0.07
	PD	0.92	0.74	1.00
	PD→Death	0.08	0.06	0.09

1.7 成本的确定

本研究从我国医疗卫生系统角度出发,以医疗费用表示成本,货币为人民币。考虑到直接非医疗费用和间接费用因患者的个体差异较大难以准确计算,故本研究只计算直接医疗费用,即患者实际承担的直接医疗成本。直接医疗成本包括治疗药物成本、住院及检查成本、处理Ⅲ~Ⅳ级ADR的成本[根据美国国立癌症研究中心(NCI)的相关标准,可将化疗方案的ADR分为Ⅰ~Ⅴ级:Ⅰ~Ⅱ级程度较轻,临床一般不需干预;Ⅲ~Ⅳ级程度较重,需要临床干预及处置;Ⅴ级为死亡^[14]]。患者的药品费用、检查费用、住院费用等相关数据来源于我院信息系统(HIS)。ADR通过咨询相关临床专家确定处理方案。

1.8 成本-效果分析

本研究基于所建立的Markov模型对2种方案进行成本-效果分析,并计算增量成本-效果比(ICER)。以CD方案组为参照,ND方案组相对于前者的 $ICER=(C_{ND}-C_{CD})/(E_{ND}-E_{CD})$ (式中, C_{ND} 和 C_{CD} 分别表示ND方案组和CD方案组的成本; E_{ND} 和 E_{CD} 分别表示ND方案组和CD方案组对应的QALYs值)。将得到的ICER值与患者个人支付意愿阈值(WTP)进行比较,以确定所考察的方案是否具有经济性。根据世界卫生组织(WHO)推荐^[15]:对于发展中国家,ICER<3倍人均国内生产总值(GDP)时,该方案具有成本-效果;当ICER>3倍人均GDP时,则该方案不具有成本-效果。本研究以3倍人均GDP为WTP。我国2018年人均GDP为64 644.00元(数据来自国家统计局官方网站,http://www.stats.gov.cn),因此本研究WTP为193 932.00元/QALYS。

1.9 敏感性分析

为了评估不确定因素对模型结果的影响,本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析方法进行验证,

以评价结果的不确定性。采用TrecagePro 2011 V1.0软件进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。单因素敏感性设定相关变量变化范围为80%~120%,其结果用龙卷风图表示;概率敏感性分析采用MonteCarlo模拟,运行次数为10 000次,其结果以成本-效果可接受曲线图表示。

2 结果

2.1 成本测算结果

本研究中的成本包括每月的化疗药物成本、其他治疗药物及医疗器材成本、住院费用、Ⅲ~Ⅳ级ADR处理费用以及检查费用等。对两种治疗方案的Markov决策树模型进行回乘分析,结果ND方案组患者PFS状态的成本为29 820.14元,PD状态的成本为16 376.14元,总成本为46 196.28元;CD方案组患者PFS状态的成本为25 618.49元,PD状态的成本为11 081.78元,总成本为36 700.28元,详见表3。

表3 两组患者的成本(元/月)

Tab 3 Cost of patients in 2 groups(yuan/month)

组别	奈达铂费用	顺铂费用	多西他赛费用	其他治疗药物及医疗器材	住院费用	Ⅲ~Ⅳ级ADR处理费用	检查费用	PFS状态的成本	PD状态的成本	总成本
ND方案	712.57		1 068.43	1 981.02	163.27	467.92	2 647.43	29 820.14	16 376.14	46 196.28
CD方案		85.11	1 163.40	2 157.12	177.78	464.42	2 882.76	25 618.49	11 081.78	36 700.28

2.2 成本-效果分析结果

ND方案相对于CD方案的ICER为86 060.76元/QALYs,低于WTP(193 932.00元/QALYs),详见表4。这表明相对于CD方案,ND方案更具成本-效果优势。

表4 成本-效果分析结果

Tab 4 Results of cost-effectiveness analysis

组别	成本,元	效果,QALYs	成本-效果,元/QALYs	ICER,元/QALYs
ND方案	46 196.28	0.84	54 995.58	86 327.27
CD方案	36 700.28	0.73	50 274.36	

2.3 敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果见图2[图中,PFS1、PFS2分别表示ND、CD方案组的PFS;cPD1、cPD2分别表示ND、CD方案组PD状态的成本;cTest1、cTest2分别表示ND、CD方案组的检查费用;uPD、uPFS分别表示PD与PFS状态的效用值;cDocetaxel1、cDocetaxel2分别表示ND、CD方案组多西他赛的费用;cPICC1、cPICC2分别表示ND、CD方案组的外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)费用;CAE1、CAE2分别表示ND、CD方案组的ADR处理费用;cNedaplatin表示奈达铂费用;cCisplatin表示顺铂费用;cHospital1、cHospital2分别表示ND、CD方案组的住院费用]。由图2可见,两组患者的PFS对结局指标ICER值的影响最大。概率敏感性分析提示,随着我国人均GDP的增长,ND方案具有成本-效果优势的 概率逐渐升高,详见图3。单因素敏感性分析和概率敏感性分析结果均显示,“2.3”项下成本-效果分析结果稳定。

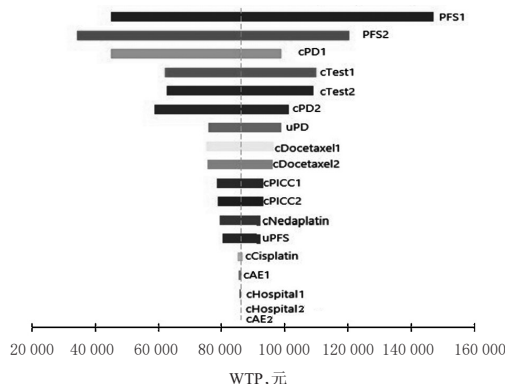


图2 单因素敏感性分析龙卷风图

Fig 2 Tornado diagram of single factor sensitivity analysis

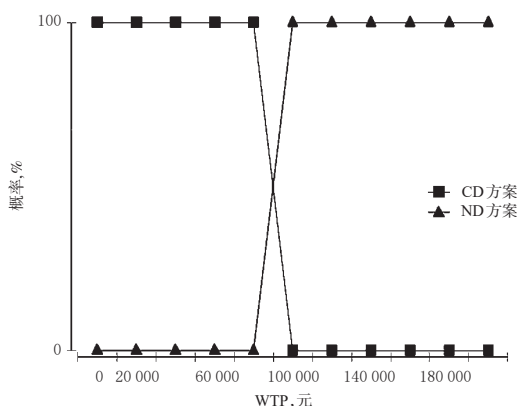


图3 概率敏感性分析成本-效果可接受曲线

Fig 3 Cost-effectiveness acceptability curves of probabilistic sensitivity analysis

3 讨论

目前,铂类联合其他药物被广泛用于NSCLC患者的一线治疗,随着含第三代铂类药物化疗方案的推出,其高昂的治疗费用迫使临床需要筛选出最具成本-效果的化疗方案,以减轻患者及社会的用药负担。奈达铂是新一代铂类抗肿瘤药物,其特点是水溶性好、毒副作用小、抗癌谱广,且无肾毒性和神经毒性,胃肠道反应也较轻,患者具有较好的耐受性,但其单药成本远高于顺铂^[6]。本研究临床资料来自一项亚洲晚期或复发性鳞状细胞NSCLC患者的高质量RCT研究^[10],该研究结果显示,ND方案可以作为晚期或复发性鳞状细胞NSCLC一线治疗的替代方案。但关于奈达铂的药物经济学评价,目前国内外研究较少。为了进一步对比两种方案的经济性,本研究通过建立Markov模型进行了成本-效果分析,结果显示ND方案的成本高于CD方案,但ICER为86 327.27元/QALYs,低于WTP,表明相比CD方案,ND方案更具成本-效果优势。在临床使用过程中医护人员应密切关注患者的病理特征,因为奈达铂胃肠道及肾毒性虽较小,适合用于顺铂不能耐受的老年患者,但是其骨髓抑制较顺铂强烈,血小板较低的患者则不宜使用^[10]。另外,本研究结果还提示,肺癌治疗过程中检查费用占比较

大,这也是肺癌患者经济负担较大的原因之一。

本研究存在一定的局限性,例如在分析时对转移概率和成本作了若干假设,也没有对所有患者治疗过程中可能出现的剂量调整情况作考虑;其次,本研究的临床资料来自国外研究,其受试人群与我国患者也存在一定差异。因此,本研究的成本-效果结论应用于真实世界场景时可能会存有偏倚,今后可进一步开展真实世界数据研究以对本研究结论进行验证。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics: 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [2] JAKOBSEN KR, PAULSEN BS, BAEK R, et al. Exosomal proteins as potential diagnostic markers in advanced non-small cell lung carcinoma[J]. *J Extracell*, 2015. DOI: 10.3402/jev.v4.26659.
- [3] MASTERS GA, SARAH T, AZZOLI CG, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 33(30): 832-837.
- [4] 石春雷, 姜培安, 石菊芳, 等. 中国1996—2014年肺癌经济负担研究的系统评价[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(12): 1767-1774.
- [5] MOURAD M, JETMORE T, JATEGAONKAR AA, et al. Epidemiological trends of head and neck cancer in the United States: a seer population study[J]. *J Oral Maxil Surg*, 2017. DOI: 10.1016/j.joms.2017.05.008.
- [6] 罗龙, 周天骏, 姚和瑞. 含奈达铂与含顺铂化疗方案对晚期非小细胞肺癌疗效与不良反应比较的Meta分析[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(21): 6803-6807.
- [7] KUBOTA K. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 254-261.
- [8] FOSSELLA F. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(16): 3016-3024.
- [9] WU Y, SPICER J. Nedaplatin: a new platinum for squamous lung cancer? [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1573-1574.
- [10] SHUKUYA T, YAMANAKA T, SETO T, et al. Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG5208L): a randomised, open-label, phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1630-1638.
- [11] LIU Y, YU S, LIU S, et al. Comparison of nedaplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer among East Asian populations: a meta-analysis[J]. *Sci Rep: UK*, 2015. DOI: 10.1038/srep10516.

肾移植患者基因多态性对五酯胶囊增加他克莫司血药浓度的影响^Δ

冯 玘^{1*},杨春兰²,冯丽娟²,彭 凯¹,夏 泉²,许杜娟^{1#}(1.安徽医科大学药学院,合肥 230022;2.安徽医科大学第一附属医院药剂科,合肥 230022)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0477-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.17

摘 要 目的:探讨肾移植患者 *CYP3A4*、*CYP3A5* 等基因多态性对五酯胶囊增加他克莫司血药浓度的影响。方法:选取2015年8月—2018年11月于安徽医科大学第一附属医院进行肾脏移植手术并行门诊复查的汉族肾移植患者194例,根据其是否联合使用五酯胶囊分为单药组(107例)和联合组(87例)。单药组患者术后口服他克莫司胶囊0.1~0.15 mg/kg, bid+吗替麦考酚酯胶囊0.5~0.75 g, bid或麦考酚钠肠溶片360~540 mg, bid+醋酸泼尼松片10 mg, qd;联合组患者在单药组基础上加服五酯胶囊2粒, bid。两组患者均用药至少7 d。收集患者的性别、年龄等临床资料;采用酶放大免疫分析技术检测他克莫司稳态血药谷浓度,并计算血药谷浓度/日剂量(*C/D*)值;采用聚合酶链反应检测患者 *CYP3A5* 基因 rs4646457、rs15524、rs776746, *CYP3A4* 基因 rs4646437、rs2242480、rs35599367, *ABCB1* 基因 rs1128503, *ABCC2* 基因 rs3740066, *NR1I2* 基因 rs3814055, *POR* 基因 rs1057868, *PPARA* 基因 rs4253728, *IL-3* 基因 rs181781, *IL-10* 基因 rs1800896, *CTLA4* 基因 rs4553808, *CYP2C19* 基因 rs4244285、rs4986893 位点的分型。采用 Kruskal-Wallis 检验或 Spearman 秩相关检验分析各因素与他克莫司 *C/D* 值的相关性,并进行多元线性回归分析。结果:194例肾移植患者中,仅检出 *CYP3A4* 基因 rs35599367、*PPARA* 基因 rs4253728 野生型,其余各基因的分型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。单因素分析及多元线性回归分析结果显示,患者是否联用五酯胶囊以及 *CYP3A5* 基因 rs776746 位点多态性与他克莫司 *C/D* 值有关($P<0.05$)。单药组和联合组 *CYP3A5* 基因不同分型患者 *C/D* 值组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且单药组 GG、AG 型患者 *C/D* 值均显著低于联合组同基因型患者($P<0.05$);两组 AA 型患者 *C/D* 值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:联合使用五酯胶囊与否、*CYP3A5* 基因 rs776746 位点多态性与汉族肾移植患者体内他克莫司的血药浓度有关;联用五酯胶囊能提高该基因 GG、AG 型患者体内他克莫司的血药浓度,而对 AA 型患者的影响并不明显。
关键词 他克莫司;五酯胶囊;肾移植;汉族;血药浓度;基因多态性

Effects of Gene Polymorphism on the Increasing of Tacrolimus Blood Concentration Induced by Wuzhi Capsules in Renal Transplantation Patients

FENG Qi¹, YANG Chunlan², FENG Lijuan², PENG Kai¹, XIA Quan², XU Dujuan¹(1. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of polymorphism of *CYP3A4*, *CYP3A5* and other genes on the increasing of tacrolimus blood concentration by Wuzhi capsules in renal transplantation patients. **METHODS:** Totally 194 patients in Han

[12] GU X, ZHANG Q, CHU YB, et al. Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. *Lung Cancer*, 2019. DOI: 10.18632/oncotarget.14310.

[13] BECK JR, PAUKER SG, GOTTLIEB JE, et al. A conven-

Δ 基金项目:安徽省科技攻关计划项目(No.1401045014);北京医药卫生健康公益基金会医学科学研究基金资助项目(No.YWJKJHKYJJ-B16413)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 329570128@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: xudujuan6365@163.com

nient approximation of life expectancy (the “DEALE”): II: use in medical decision-making[J]. *Am J Med*, 1983, 73(6):889-897.

[14] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准4.0版[J].*肿瘤*, 2012, 32(2):72-74.

[15] EICHLER HG, KONG SX, GERTH WC, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5): 518-528.

(收稿日期:2019-06-24 修回日期:2020-01-16)
(编辑:孙 冰)