

# 西罗莫司血药浓度监测的研究进展

谢培华\*, 宋洪涛#(南京军区福州总医院药学科, 福州 350025)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4604-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.52

**摘要** 目的:跟踪西罗莫司血药浓度监测的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对西罗莫司的药动学和生理药动学模型(PBPK)的应用、西罗莫司血药浓度监测的样本和方法的研究进行归纳和总结。结果:PBPK预测性能良好,在临床剂量递增方案中能预测到 $\pm 20\%$ 的浓度-时间曲线下面积值。选择干血斑样本进行检测,并进行预处理消除离子干扰,有利于提高检测结果的准确度。分析监测生物样本血药浓度的方法包括免疫法和色谱法,两种方法相关性已明确。结论:西罗莫司血药浓度监测的方法得到优化,精确度得到提高,可联合基因检测为患者制订给药方案,使患者得到更安全、合理的药物治疗。

**关键词** 西罗莫司;生理药动学;干血斑;离子抑制;血药浓度监测

西罗莫司(Sirolimus)又名雷帕霉素(Rapamycin),是吸水链霉菌产生的大环内酯。西罗莫司主要由肠和肝脏的细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4代谢,产生脱甲基化和羟基化的代谢产物<sup>[1]</sup>。西罗莫司与CYP3A4诱导剂/抑制剂合用或患者存在肝功能不全,会使西罗莫司的血药浓度受到影响,需调整剂量。西罗莫司剂量不足会发生急性排斥反应,剂量过高会导致血小板减少、白细胞减少或高酯血症等。因此,西罗莫司的血药浓度监测对其最佳治疗剂量的选择有重要作用<sup>[2]</sup>。

## 1 药动学

西罗莫司是免疫抑制剂,能阻断T淋巴细胞活化的后期反应,抑制细胞从G1期进入S期,阻断白细胞介素(IL)-2与其受体的结合,使细胞毒性T细胞(Tc)、迟发反应T细胞(Td)不能成为具有免疫应答作用的致敏性T淋巴细胞,发挥其免疫抑制作用<sup>[3]</sup>。

### 1.1 吸收与分布

西罗莫司脂溶性好,吸收速度快,半衰期长,生物利用度低,使用时通常先给予6 mg的负荷剂量,之后维持2 mg/d。肾移植患者的西罗莫司给药剂量为2~24 mg,剂量与血药浓度呈线性关系<sup>[4]</sup>;与红细胞结合率达95%,其余分布在血浆(3%)、淋巴细胞(1%)、粒细胞(1%);在血浆中,西罗莫司与血浆蛋白结合率为92%,主要为血清蛋白、 $\alpha$ -酸性糖蛋白和脂蛋白<sup>[5]</sup>;多次给药后的平均稳态分布容积约为12 L/kg<sup>[6]</sup>。西罗莫司24 h全血谷浓度( $c_{mm}$ )与浓度-时间曲线下面积(AUC)有良好相关性<sup>[7-8]</sup>。因此,监测西罗莫司 $c_{mm}$ 值能为不足的免疫抑制效应或潜在的不良反应提供预测。

### 1.2 代谢与消除

西罗莫司主要经肝脏CYP酶代谢,代谢产物主要经胆汁随粪便排泄,仅2.2%药物或代谢产物经肾消除。西罗莫司是多药外排泵P-糖蛋白(P-gp)的底物,影响CYP3A4或P-gp活性,环孢素、氮唑类抗菌药物等均会影响其药动学<sup>[4,9-10]</sup>。Woilard B等<sup>[11]</sup>的体外研究显示,CYP3A4\*22等位基因导致释放层(SRL)的代谢率下降约20%,而CYP3A4、CYP3A5或过氧化物酶体增殖物激活受体a(PPARa)基因型无显著相关性。西罗莫司的消除主要经胆汁和粪便排泄,同位素标记示踪法测得

其90%以上经粪便途径、2.2%随尿液排泄。西罗莫司的表观清除率(CL/F)为10.1 L/h,与剂量呈非线性关系<sup>[9]</sup>。

## 2 生理药动学模型(PBPK)

PBPK是一种建模技术,据其可明确药物在体内动态增加或减少的实际情况,对发现药物的吸收、分布、代谢和排泄的潜在机制提供参考。内容包括人体系统信息分离(人体生理学)、药物基本特性(理化特性测定渗透通过膜、分区组织与血浆蛋白的结合亲和力或某些代谢酶和转运蛋白)和给药研究设计。

Emoto C等<sup>[12]</sup>通过建立PBPK发现,西罗莫司的整体代谢和生物利用度受药物代谢酶影响。碱性条件(pH 9.5)和中性条件(pH 7.4)时,黄素单加氧酶(FMOs)均未表现出对西罗莫司的催化活性。西罗莫司的代谢与FMOs无关,主要与CYP3A4有关,其次是CYP3A5和CYP2C8。西罗莫司给药浓度为0.3  $\mu\text{mol/L}$ 时,CYP3A4、CYP3A5和CYP2C8在体外的固有清除率(CL<sub>int</sub>)分别为9.33、3.96和0.25  $\mu\text{l}/(\text{min}\cdot\text{pmol})$ 。由PBPK计算出西罗莫司总清除率为278  $\text{ml}/(\text{h}\cdot\text{kg})$ ,表观分布容积为22.8 L/kg。该模型的预测性能良好,在临床剂量递增方案中能预测到 $\pm 20\%$ 的AUC值,可为患者制订个体化用药方案,减少药品不良反应。

## 3 血药浓度监测

### 3.1 样本的选择与贮存

全血样本中红细胞压积干扰药物有效成分的提取,致西罗莫司低浓度时测量结果精确度低<sup>[13]</sup>。干血斑(DBS)的采样检测被开发并运用于西罗莫司血药浓度监测中,其精确度和准确度均较高。DBS取样为静脉采血、创伤小、所需样本量较小。Burger JC等<sup>[14]</sup>的研究表明,DBS样本的贮存稳定性优于液体样本,在-20  $^{\circ}\text{C}$ 、4  $^{\circ}\text{C}$ 和25  $^{\circ}\text{C}$ 时均可稳定 $\geq 30$  d,在60  $^{\circ}\text{C}$ 时约24 h后出现降解。红细胞压积、血斑体积、打孔位置均不影响DBS样本的检测性能。

Johnson KL等<sup>[13]</sup>的研究发现,全血样本在冷藏或冷冻条件下稳定性更高,但样本贮存于2~8  $^{\circ}\text{C}$ 比-22  $^{\circ}\text{C}$ 产生的偏差更小,可能由于母体药物与非冷冻血液的不完全萃取造成。冷冻和解冻可能已削弱母体药物与血浆蛋白的结合,使西罗莫司从血红蛋白中释放出来,建议采用冷冻对血药浓度测定样本的贮存。

### 3.2 样本的预处理

在使用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法监测西

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:0591-22859853。E-mail:306398202@qq.com

# 通信作者:主任药师,教授,博士生导师。研究方向:药剂学、临床药学、药理学。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

罗莫司血药浓度时,离子抑制是影响监测性能的主要因素。Mano N等<sup>[15]</sup>的研究采用十八烷基(ODS)提取的全血样本分析后显示,西罗莫司色谱存在负峰,并确定这些负峰为磷脂酰胆碱衍生物。经混合的固相萃取柱去除磷脂后,监测值恢复到预期水平。因此,从全血样本中去除水溶性成分和亲脂性的磷脂的适当前处理很有必要。

### 3.3 监测方法

分析监测生物样本中西罗莫司血药浓度的方法有免疫法和色谱法。常用的免疫法由微粒子酶联免疫吸附法(MEIA)过渡为化学发光微粒子免疫分析法(CMIA),其监测更迅速。Johnson KL等<sup>[13]</sup>的研究发现,CMIA在低药物浓度中依然表现出良好的线性度和精确度,定量下限可达0.49 ng/ml,而MEIA测出的平均浓度高于CMIA及高效液相色谱(HPLC)法所测得的平均浓度。Oellerich M等<sup>[16]</sup>的研究认为,CMIA对西罗莫司及其代谢产物产生交叉免疫反应,使结果产生正偏差,HPLC-MS/MS法测定的结果为西罗莫司母体药物浓度,能准确反映患者体内真实的药物浓度。采用HPLC-MS/MS法时,最低监测限可达0.14 ng/ml;而采用HPLC-紫外(UV)法时,监测限仅为5 ng/ml。DBS样本在HPLC-MS/MS法监测时所需样本量为50  $\mu$ l,HPLC-UV法却需1~2 ml<sup>[17]</sup>。HPLC-MS/MS的灵敏度和专属性更好,能满足人体全血中西罗莫司较低谷浓度测定的需求,且无代谢产物的干扰。HPLC-MS/MS分析样本的时间为4.2 min,保留时间为1.72 min, $\leq$ 1 h可得结果,满足血药浓度监测的工作需要<sup>[14,18]</sup>。Raymond GM<sup>[19]</sup>的研究显示,HPLC-MS/MS法的结果与其他方法测得的结果存在偏差,需与其他方法进行比较。

## 4 结语

西罗莫司的治疗窗随时间延长而降低,需TDM帮助来调整给药剂量,避免血药浓度过高。肾移植术后6个月,西罗莫司的血药浓度随移植时间延长而降低,1年后较易出现血药浓度偏高或偏低,与监测周期长、患者服药依从性不稳定、药物相互作用等因素有关<sup>[20]</sup>。朱曼等<sup>[10]</sup>的研究认为,移植术后24 h内给予1次6 mg的负荷剂量,前3个月调整为2 mg/d,维持血谷浓度( $C_0$ )6~12 ng/ml;第4~6个月和第7~12个月分别保持 $C_0$ 12~20和10~20 ng/ml更安全。王长希等<sup>[21]</sup>的研究认为,血药浓度维持4~8 ng/ml较合适,不良反应多发生在国外学者们推荐的高给药剂量。

随着基因组学的发展,发现西罗莫司在体内主要由CYP3A5代谢,该基因的第3内含子A6986G单核苷酸多态性是引起酶活性差异的主要原因<sup>[15]</sup>,从而使得CYP3A5(\*3/\*3型)的患者不表达CYP3A5<sup>[22]</sup>,CYP3A5\*1/\*1型比CYP3A5\*1/\*3型和CYP3A5\*3/\*3型患者需服用更大剂量的西罗莫司,才能达到相同的血药浓度,而CYP3A5\*3在我国的发生频率为71%~76%<sup>[23]</sup>。因此,用药前进行患者的基因组学检测可协助调整最佳用药剂量,有助于西罗莫司的临床个体化治疗<sup>[24]</sup>。

随着现代精准医疗的提出和发展,西罗莫司血药浓度监测的方法得到优化,精确度得到提高,可联合基因检测为患者制订初始给药剂量方案,并及时调整给药方案,优化给药流程,降低不良反应发生率,使患者得到更安全、合理的药物治疗。

## 参考文献

[1] Napoli KL. A practical guide to the analysis of sirolimus using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection[J]. *Clin Ther*, 2000, 22(Suppl B): B14.

[2] Holt DW, Mandelbrot DA, Tortorici MA, et al. Long-term evaluation of analytical methods used in sirolimus therapeutic drug monitoring[J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(2): 243.

[3] Jones K, Saadat LS, Lee, et al. An immunoassay for the measurement of sirolimus[J]. *In Ther*, 2000, 22(Suppl B): B49.

[4] Mac DA, Scarola J, Burke JT, et al. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus[J]. *Clin Ther*, 2000, 22(Suppl B): B101.

[5] 吴亚铭, 陈晓. 新型免疫抑制剂西罗莫司[J]. *天津药学*, 2003, 15(2): 72.

[6] Taylor PJ, Salm P, Lynch SV, et al. Simultaneous quantification of tacrolimus and sirolimus, in human blood, by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Ther Drug Monit*, 2000, 22(5): 608.

[7] Johnson RN, Sargon R, Woollard G, et al. An evaluation of the Abbott IMx sirolimus assay in relation to a high-performance liquid chromatography-ultraviolet method[J]. *Ann Clin Biochem*, 2005, 42(5): 394.

[8] Zochowska D, Bartłomiejczyk I, Kamin A, et al. High-performance liquid chromatography versus immunoassay for the measurement of sirolimus: comparison of two methods[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(1): 78.

[9] Jiao Z, Shi XJ, Li ZD, et al. Population pharmacokinetics of sirolimus in denovo Chinese adult renal transplant patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(1): 47.

[10] 朱曼, 郭代红. 新型大环内酯类免疫抑制剂: 西罗莫司[J]. *中国药物应用与监测*, 2005, 2(6): 26.

[11] Woillard B, Kamar N, Coste S, et al. Effect of CYP3A4\*22, POR\*28, and PPARA rs4253728 on sirolimus in vitro metabolism and trough concentrations in kidney transplant recipients[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(12): 1761.

[12] Emoto C, Fukuda T, Cox S, et al. Development of a physiologically-based pharmacokinetic model for sirolimus: predicting bioavailability based on intestinal CYP3A content[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 2(7): e59.

[13] Johnson KL, De S, Jimenez E, et al. Evaluation of the abbott architect i2000 sirolimus assay and comparison with the abbott IMx sirolimus assay and an established liquid chromatography-tandem mass spectrometry method[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(4): 453.

[14] Burger JC, Wilhelm AJ, Chahbouni A, et al. Analysis of cyclosporine A, tacrolimus, sirolimus, and everolimus in dried blood spot samples using liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 404(6/7): 1803.

[15] Mano N, Nozawa M, Sato M, et al. Identification and elimination of ion suppression in the quantitative analysis of sirolimus in human blood by LC/ESI-MS/MS[J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(13): 968.

[16] Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug

# 抗乳腺癌药物福美司坦的研究进展

张 姝\*, 罗东林<sup>#</sup>(第三军医大学大坪医院野战外科研究所乳腺甲状腺血管外科, 重庆 400042)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4606-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.53

**摘要** 目的:介绍抗乳腺癌药物福美司坦的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对福美司坦的作用机制、药效学研究、药动学研究、临床研究以及与同类药物的比较进行归纳和总结。结果与结论:福美司坦能有效地与芳香化酶结合,阻断内源性雄激素与酶的结合,导致雄激素无法转化为雌激素,从而降低血浆内雌激素水平,达到抑制乳腺癌细胞的效果。福美司坦还可用于早期子宫内膜癌的治疗,对念珠菌有抑制作用,通过与曲妥珠单抗联用治疗乳腺癌,与宽缙酮的联合抑制芳香化酶作用,增强特异性抗体对肿瘤细胞的抑制作用,降低单一用药的不良反应。

**关键词** 抗乳腺癌药物;芳香化酶抑制剂;福美司坦

乳腺癌是威胁全球女性健康的重大疾病之一,难以根治,复发率和死亡率高。乳腺癌的发病率逐年上升且,且我国乳腺癌的发病率比发达国家高1%~2%,患者呈年轻化的趋势<sup>[1]</sup>。福美司坦(Formestane)是由Ciba-Geigy制药公司研发,于1993年上市的第二代芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitors),化学名为4-羟基雄烯-4-烯-3,17-二酮,分子式为C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>,相对分子质量为302.41,是生理甾体激素雄烯二酮(Androstenedione)的衍生物,其特异性高,能够有效与芳香化酶结合,阻断内源性雄激素与酶的结合,导致雄激素无法转化为雌激素,从而降低血浆内雌激素水平,达到抑制乳腺癌细胞的效果<sup>[2]</sup>。

## 1 作用机制

乳腺癌的发生与机体内分泌相关,卵巢和肾上腺等组织分泌的雌激素与乳腺组织处的特异性受体结合,产生信号分子激活细胞生长相关基因,当乳腺组织中雌激素受体因基因异常调控而大量表达时,细胞生长相关基因的过度表达将导致乳腺组织处细胞的非正常增殖,诱导肿瘤细胞生长,从而产生病变。目前,治疗乳腺癌的方法包括手术切除、放疗、化疗和内分泌治疗。

芳香化酶由细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)芳香化酶和还原型辅酶II

(NADPH)-CYP组成,主要分布于卵巢组织,同时也在乳腺、肾上腺等组织有表达<sup>[3]</sup>。芳香化酶能将内源性雄激素转化为雌激素,与体内雌激素合成限速酶。乳腺癌组织对于雌激素敏感,若抑制芳香化酶活性,则可降低血浆内雌激素水平,乳腺组织的非正常增殖即得到抑制。因此,芳香化酶抑制剂成为治疗乳腺癌的重要思路之一,通过设计并合成与雄烯二酮分子结构/空间结构相似的化合物,使其与芳香化酶结合,占据雌激素反应位点且导致酶失活,则能减少内源性雄激素的转化,有效降低体内雌激素水平,达到抑制乳腺癌的效果。芳香化酶抑制剂药物包括:第一代药物氨鲁米特(Aminoglutethimide),第二代药物福美司坦,第三代药物依西美坦(Exemestane)、阿那曲唑(Anastrozole)和来曲唑(Letrozole)<sup>[4]</sup>,其化学结构式见图1。

## 2 药理学研究

福美司坦为人胎盘微粒体、大鼠卵巢微粒体、人乳腺癌细胞和乳腺癌活检样品中的芳香化酶抑制剂。徐积恩<sup>[5]</sup>的研究显示,福美司坦可引起大鼠卵巢和人胎盘微粒体的迅速抑制,给药后3~20 min活性抑制可达50%。福美司坦50 mg/(kg·d)的剂量可使大鼠卵巢静脉血浆雌激素水平下降80%,给药3 h

therapy: recent developments[J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(6):720.

[17] Koster RA, Alffenaar JW, Greijdanus B, et al. Fast LC-MS/MS analysis of tacrolimus, sirolimus, everolimus and cyclosporine A in dried blood spots and the influence of the hematocrit and immunosuppressant concentration on recovery[J]. *Talanta*, 2013, 115:47.

[18] 孙春华, 黄建权, 刘志鹤, 等. HPLC-MS/MS快速同时测定全血中3种免疫抑制剂的浓度[J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(21):1644.

[19] Raymond GM. Immunosuppressant drug monitoring: is the laboratory meeting clinical expectations[J]. *Transplantation*, 2005, 39(1):119.

[20] 熊樱, 吴笑春, 李馨, 等. 肾移植术后患者全血西罗莫司浓度监测结果分析[J]. *中国药师*, 2011, 14(7):941.

[21] 王长希, 尚文俊, 陈立中. 肾移植受体应用西罗莫司治疗窗的临床研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(1):41.

[22] Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. *Nat genet*, 2001, 27(4):383.

[23] Xie HG, Wood AJ, Kim RB, et al. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences[J]. *Pharmacogenomics*, 2004, 5(3):243.

[24] 缪丽燕, 黄晨蓉, 曹剑, 等. 肾移植病人SRL血药浓度/剂量比与CYP3A5基因多态性的关系[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(7):524.

\* 医师, 硕士研究生。研究方向:乳腺癌的基础与临床。电话:023-68757953。E-mail:zs1223@hotmail.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:乳腺癌的基础与临床。电话:023-68757951。E-mail:Ldl1967@sina.com

(收稿日期:2015-01-22 修回日期:2015-10-13)

(编辑:陶婷婷)