

应用PK/PD模型和蒙特卡洛模拟优化ICU中铜绿假单胞菌感染的初始给药方案^Δ

姚欣凯^{1*}, 李苒清², 吴亚陵¹, 刘任¹, 周岐新¹[1.重庆医科大学临床药学研究室, 重庆 400016; 2.重庆市红十字会医院(江北区人民医院)药剂科, 重庆 400020]

中图分类号 R378.99[†]; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1060-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.18

摘要 目的: 优化抗菌药物治疗重症监护病房(ICU)中铜绿假单胞菌感染患者的初始给药方案。方法: 基于收集到的国内外抗菌药物药动学和药效学参数, 结合卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarin)和中国CHINET与耐药监测网关于医院ICU铜绿假单胞菌耐药监测报告及美国临床实验室标准化协会(CLSI)2013版标准, 对铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度设置为离散均匀分布, 拟订出6种抗菌药物的24种给药方案, 运用药效/药动学(PK/PD)模型和蒙特卡洛模拟10 000例“真实患者”的达标概率和累积反应分数, 优化出最佳初始给药方案。结果: 对铜绿假单胞菌感染可选择的初始给药方案分别是哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q6 h; 头孢吡肟2.0 g, q12 h; 美罗培南1.0 g, q6 h; 阿米卡星17.5 mg/(kg·d); 环丙沙星0.4 g, q8 h; 多黏菌素150 mg, q12 h。结论: 作为优化的初始给药方案, ICU中的非多重耐药铜绿假单胞菌感染建议选用头孢吡肟; 多重耐药铜绿假单胞菌感染建议选用头孢吡肟+环丙沙星; 全耐药铜绿假单胞菌感染则建议选用头孢吡肟+环丙沙星+多黏菌素。

关键词 PK/PD模型; 蒙特卡洛模拟; 重症监护病房; 铜绿假单胞菌感染; 初始给药方案

Initial Dosing Regimen Application of PK/PD Monte Carlo Simulation and Optimization of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in ICU

YAO Xin-kai¹, LI Chang-qing², WU Ya-ling¹, LIU Ren¹, ZHOU Qi-xin¹[1.Dept. of Clinical Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Dept. of Pharmacy, Chongqing Red Cross Hospital (People's Hospital of Jiangbei District), Chongqing 400020, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize initial dosing regimen in the treatment of ICU patients with *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection. METHODS: Based on the collected pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antibacterial drugs, monitoring reports of hospital ICU antimicrobial resistance of PA from ministry of health national antimicrobial resistance investigation net (Mohnarin) and Chinese CHINET resistance net, and the standard edition of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2013 in American, the minimum inhibitory concentration (MIC) of PA was established and 24 administrative schemes with 6 antimicrobial agents were produced. The best initial dosing regimen was decided by PK / PD models and Monte Carlo simulations to analyze standard probability and cumulative fraction of response (CFR) of 10 000 “real patients”. RESULTS: The alternative initial dosing regimens for PA infection were as follows, piperacillin/tazobactam 4.5 g, q6 h; cefepime 2.0 g, q12 h; meropenem 1.0 g, q6 h; amikacin 17.5 mg/(kg·d); ciprofloxacin 0.4 g, q8 h; and colistin 150 mg, q12 h. CONCLUSIONS: As an optimized initial dosing regimen, non-multidrug resistant PA is suggested to treat with cefepime, multidrug resistant PA is cefepime plus ciprofloxacin, full drug resistant PA is cefepime plus ciprofloxacin and polymyxin.

KEYWORDS PK/PD model; Monte Carlo simulation; ICU; *Pseudomonas aeruginosa* infection; Initial dosing regimen

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)在重症监护病房(ICU)中有着很高的感染率和死亡率, 特别是有肺炎、免疫低下、高龄或其他潜在严重疾病等高风险因素的患者。有效治疗方案的延误, 包括不适当的经验性治疗, 进一步加剧了患者的发病率和死亡率^[1]。此外, 临床还面临的事实是PA耐药率上升, 多重耐药(Multi drug resistant, MDR)、泛耐药(Extensively drug resistant, XDR)和全耐药(Pan drug resistant,

PDR)菌株的广泛出现, 以及新抗菌药物研发步伐严重滞后于细菌耐药率的增加。因此, 如何更好地利用现有抗菌药物, 减缓或减少耐药菌株的出现, 延长其临床寿命显得尤为重要。早在1998年, 美国抗生素研究专家Drusano GL就提出了一整套利用药效/药动学(PK/PD)模型和蒙特卡洛模拟找出抗菌药物最佳给药方案的方法^[2]。遗憾的是, 迄今国内利用PK/PD模型和蒙特卡洛模拟优化ICU中PA感染给药方案的相关研究未见报道。本研究通过针对性模拟抗菌药物治疗PA的初始给药方案, 以为临床医师合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 感染菌和抗菌药物选择及细菌耐药性监测

根据卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarin)2011—2012年革兰阴性菌耐药监测报告^[3]和2011年中国CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测^[4], 选择标示为ICU分离的PA共1 239株,

^Δ 基金项目: 国家十二五“重大新药创制”科技重大专项课题(No.2011ZX09201-101-03); 重庆市卫生局医学科研重点项目(No.2012-1-105)

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 578275657@qq.com

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 临床药理学和分子药理学。电话: 023-68894438。E-mail: cqzhouqx@aliyun.com

将药敏率相对较高的哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南、阿米卡星、环丙沙星、多黏菌素作为研究对象。收集PA对6种抗菌药物的敏感率(S)、中介率(I)、耐药率(R)等数据,汇总出全国PA耐药情况,见表1。

表1 PA耐药性监测情况汇总(%)

Tab 1 Summary of antimicrobial resistance monitoring of PA (%)

药品名称	Mohnarin			CHINET			全国*		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
哌拉西林/他唑巴坦	20.50	21.50	58.00	27.30	0.20	72.50	26.70	2.10	71.20
头孢吡肟	9.80	16.10	74.10	24.40	11.80	63.80	23.10	12.20	64.70
美罗培南	39.30	14.30	46.40	36.50	5.00	58.50	36.80	5.80	57.40
阿米卡星	12.50	0	87.50	16.80	4.80	78.40	16.40	4.40	79.20
环丙沙星	26.80	5.30	67.90	27.30	10.00	62.70	27.30	9.60	63.20
多黏菌素	1.80	2.70	95.50	-	-	-	1.80	2.70	95.50

注:“*”根据Mohnarin和CHINET监测的菌株数和耐药率计算全国耐药率;“-”示文献未发表该项研究数据

Note:“*” National resistance rates were calculated based on the number of bacterial strains and drug resistance rate monitored by Mohnarin and CHINET;“-” the research data was not published in the references

1.2 抗菌药物对PA作用的最低抑菌浓度(MIC)分布

参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)制定的抗微生物药物敏感试验执行标准(2013版),对表1汇总的全国PA耐药数据按照离散均匀分布进行计算,各抗菌药物对PA作用的MIC值分布频率见表2。

表2 抗菌药物对PA作用的MIC值分布频率(%)

Tab 2 Frequency distribution of antibiotics MIC effect on PA (%)

药品名称	MIC, μg/ml												
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
哌拉西林/他唑巴坦	7.10	7.10	7.10	7.10	7.10	7.10	7.10	7.10	7.10	7.10	1.10	1.10	26.70
头孢吡肟	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	12.20	23.10	
美罗培南	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	5.80	36.80		
阿米卡星	7.90	7.90	7.90	7.90	7.90	7.90	7.90	7.90	7.90	4.40	16.40		
环丙沙星	10.50	10.50	10.50	10.50	10.50	9.60	27.30						
多黏菌素	13.60	13.60	13.60	13.60	13.60	13.60	2.70	1.80					

1.3 给药方案

根据药品说明书和《实用抗感染治疗学》^[5]中的剂型规格、安全治疗剂量范围,确定了6种抗菌药物的24种模拟给药方案。

1.4 抗菌药物PK/PD模型

对于时间依赖型抗菌药物哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟和美罗培南,其PK/PD指数为 $f\% T_{>MIC}$,计算方法为: $f\% T_{>MIC} = \ln(\text{Dose} \times f \times V_d^{-1} \times \text{MIC}^{-1}) \times t_{1/2} \times 0.693^{-1} \times \tau^{-1} \times 100\%$ ^[6]。式中, $f\% T_{>MIC}$ 为血浆中游离药物浓度超过MIC的时间;Dose为24h给药剂量; $f(f=1-PBs)$ 为游离药物百分数; V_d 为表观分布容积; $t_{1/2}$ 为生物半衰期; τ 为给药间隔。

对于浓度依赖型抗菌药物阿米卡星,其PK/PD指数为 IQ_{max} ,计算公式为: $IQ_{max} = c_{max}/MIC$, $c_{max} = \text{Dose}/V_{ss}$ ^[6]。式中, IQ_{max} 为抑菌系数; c_{max} 是指药物浓度峰值; V_{ss} 为稳态表观分布容积。

环丙沙星、多黏菌素计算方法为: $AUC = AUC_{0-24h}/MIC$ ^[6], $AUC_{0-24h} = \text{Dose}/CL$ 。式中, AUC 为预测疗效参数; CL 为血浆清除率; AUC_{0-24h} 为0~24h药-时曲线下面积。

1.5 各抗菌药物的药动学参数

根据文献获得各抗菌药物的药动学参数,其中药物的血浆蛋白结合率(PBs)来源于《实用抗感染治疗学》^[5],见表3。

表3 各抗菌药物的药动学参数

Tab 3 PK parameters of antibiotics

药品名称	V_d, L	$t_{1/2}, h$	PBs, %	$V_{ss}, L/kg$	CL, L/h
哌拉西林/他唑巴坦 ^[7]	7.19 ± 1.67	0.88 ± 0.39	17	-	14.53 ± 4.68
头孢吡肟 ^[8]	10.13 ± 4.10	2.03 ± 0.18	15	-	12.48 ± 1.57
美罗培南 ^[9]	13.93 ± 2.40	1.15 ± 0.15	2	-	18.68 ± 2.32
阿米卡星 ^[10]	10.13 ± 2.72	3.10 ± 0.61	4	0.31 ± 0.09	4.17 ± 0.77
环丙沙星 ^[11]	25.04 ± 0.20	3.24 ± 0.16	30	-	34.90 ± 8.79
多黏菌素 ^[12]	14.00 ± 0.98	2.00 ± 0.10	55	0.19 ± 0.01	8.88 ± 0.30

注:“-”示文献未发表该项研究数据

Note:“-” the research data was not published in the references

1.6 蒙特卡洛模拟

应用由美国Oracle公司(<http://www.oracle.com>)研制的水晶球软件Oracle Crystal Ball(V11.1.2.3.0)对6种抗菌药物的24种给药方案进行蒙特卡洛模拟。模拟ICU中10000例PA感染“真实患者”的临床疗效。假设药动学参数 V_d 、 V_{ss} 、CL服从对数高斯概率分布, MIC服从离散分布, f 服从均匀分布。置信区间设置为95%,以 $f\% T_{>MIC} > 50\%$ (哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟)^[6]、 $f\% T_{>MIC} > 40\%$ (美罗培南)^[13]、 $IQ_{max} > 10$ (阿米卡星)^[14]、 $AUC > 125$ (环丙沙星)^[6]、 $AUC > 60$ (多黏菌素)^[1]为目标阈值,给药方案在各特定的MIC值获得的目标概率,即达标概率(Probability of target attainment, PTA),根据公式1可以计算出菌株群体对目标阈值的期望概率,即累积反应分数(Cumulative fraction of response, CFR)。PTA或CFR ≥ 90%作为最佳给药方案,是抗菌药经验治疗的合理选择^[6]。

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i \dots\dots\dots \text{公式1}$$

公式中,PTAi是在特定MIC值的中靶估计概率;Fi为在群体菌株中各个MIC分布的相对概率。

2 结果

2.1 各给药方案治疗PA感染的CFR

根据药效/药动学目标阈值,获得了24种给药方案模拟预测的CFR,见表4。

表4 各给药方案治疗PA感染的CFR

Tab 4 CFR of various dosing regimen for PA infection

药品名称	给药方案	CFR, %	药品名称	给药方案	CFR, %
哌拉西林/他唑巴坦	3.375 g, q8 h	85.19	阿米卡星	10 mg/(kg·d)	86.76
	3.375 g, q6 h	89.71		15 mg/(kg·d)	89.23
	4.5 g, q8 h	86.23		17.5 mg/(kg·d)	90.36
	4.5 g, q6 h	90.89		20 mg/(kg·d)	91.87
头孢吡肟	1.0 g, q12 h	86.04	环丙沙星	0.2 g, q8 h	81.88
	1.0 g, q8 h	88.45		0.4 g, q12 h	85.79
	2.0 g, q12 h	92.83		0.4 g, q8 h	93.03
	2.0 g, q8 h	94.93		0.6 g, q8 h	97.15
美罗培南	0.75 g, q8 h	85.24	多黏菌素	100 mg, q12 h	84.86
	0.75 g, q6 h	88.61		125 mg, q12 h	89.88
	1.0 g, q8 h	86.73		150 mg, q12 h	91.57
	1.0 g, q6 h	94.14		200 mg, q12 h	92.34

由表4可见,哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q6 h;头孢吡肟2.0 g, q12 h和2.0 g, q8 h;美罗培南1.0 g, q6 h;阿米卡星17.5 mg/(kg·d)和20 mg/(kg·d);环丙沙星0.4 g, q8 h和0.6 g, q8 h;多黏菌素150 mg, q12 h和200 mg, q12 h的CFR值均大于90%。

2.2 治疗PA感染的推荐给药方案

以CFR \geq 90%且日给药剂量最低的方案作为最佳推荐给药方案,治疗PA感染的推荐给药方案见表5。

表5 治疗PA感染的推荐给药方案

Tab 5 Recommended schemes of dosing regimen for PA infection

感染类型	首选给药方案	备选给药方案
NMDR-PA	①头孢吡肟2.0 g, q12 h	②哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q6 h; ③美罗培南1.0 g, q6 h; ④阿米卡星17.5 mg/(kg·d); ⑤环丙沙星0.4 g, q8 h
MDR-PA	①头孢吡肟2.0 g, q12 h+环丙沙星0.4 g, q8 h	②哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q6 h+环丙沙星0.4 g, q8 h; ③哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q6 h+阿米卡星17.5 mg/(kg·d); ④头孢吡肟2.0 g, q12 h+阿米卡星17.5 mg/(kg·d); ⑤美罗培南1.0 g, q6 h+环丙沙星0.4 g, q8 h; ⑥美罗培南1.0 g, q6 h+阿米卡星17.5 mg/(kg·d)
PDR-PA	①头孢吡肟2.0 g, q12 h+环丙沙星0.4 g, q8 h+多黏菌素150 mg, q12 h	②哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q6 h+环丙沙星0.4 g, q8 h+多黏菌素150 mg, q12 h; ③哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q6 h+阿米卡星17.5 mg/(kg·d)+多黏菌素150 mg, q12 h; ④头孢吡肟2.0 g, q12 h+阿米卡星17.5 mg/(kg·d)+多黏菌素150 mg, q12 h; ⑤美罗培南1.0 g, q6 h+环丙沙星0.4 g, q8 h+多黏菌素150 mg, q12 h; ⑥美罗培南1.0 g, q6 h+阿米卡星17.5 mg/(kg·d)+多黏菌素150 mg, q12 h

由表5可知,最佳初始经验给药方案为:(1)NMDR-PA,头孢吡肟2.0 g, q12 h。(2)MDR-PA,头孢吡肟2.0 g, q12 h+环丙沙星0.4 g, q8 h。(3)PDR-PA,头孢吡肟2.0 g, q12 h+环丙沙星0.4 g, q8 h+多黏菌素150 mg, q12 h。

3 讨论

PA是一种广泛存在于环境中的革兰阴性条件致病菌,也是在ICU中分离到的最常见菌。Mohnarin 2011—2012年耐药监测报告显示,PA分离率占到非发酵菌的43.2%,居第1位^[3]。一项回顾性队列研究评估了MDR-PA感染对菌血症患者临床疗效预后的影响,证明其显著增加未充分治疗的患者死亡率(比例高达44%)^[15]。由此可见,除了正确的感染病原菌诊断外,恰当的初始抗感染治疗方案至关重要。采用PK/PD模型结合蒙特卡洛模拟的方法能够获得合理的初始抗菌药物治疗方案,因为它整合了药动学参数的变异和药效学细菌MIC值的分布情况,从部分人群的数据中模拟出大量人群数据,并给出有效治疗概率,甚至能够作出某种抗菌药物对特定患者感染某病原菌是否有效的预测。

本研究结果显示,哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q6 h;头孢吡肟2.0 g, q12 h;美罗培南1.0 g, q6 h;阿米卡星17.5 mg/(kg·d);环丙沙星0.4 g, q8 h;多黏菌素150 mg, q12 h可作为PA所致感染的初始给药方案。模拟结果中推荐使用的哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南、环丙沙星、多黏菌素的初始给药方案,均在2014年铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识^[16]推荐的剂量范围之内。然而,阿米卡星17.5 mg/(kg·d)与专家共识中推荐的治疗剂量15 mg/(kg·d)有差别,这可能与本研究中药物的敏感率来源于标示为ICU的菌株有关。通过比较,发现细菌的敏感率存在差异,分别为79.20%、82.30%。此外,专家共识中指出,在美国胸科学会(ATS)推荐阿米卡星的治疗剂量为20 mg/(kg·d),而在欧洲其推荐剂量为15~20 mg/(kg·d),均高于我国推荐的治疗剂量,提示我国医院在临床治疗实践中可能存在治疗剂量不足的情况^[16],本研究模拟结果也提示了这一点。另外,在抗菌药物的选择上,本研究模拟了6种抗菌药物,环丙沙星或阿米卡星可作为对于 β -内酰胺类过敏或者其他原因不能使用时的替代药,或可作为联合用药选择,从而避免了选择性压力导致的治疗失败。

多项耐药监测表明,PA对临床常用多类抗菌药物耐药率逐年增高,已成为临床最常见的MDR和PDR致病菌之一^[3-4]。

居高不下的耐药率,单药已经无法满足临床的需求。基于此,联合治疗成其必然选择。2007年美国感染病学会(IDSA)、ATS以及2014年中华医学会呼吸病学分会感染学组制定的指南均推荐联合用药对抗PA^[16-17],其方案为:具有抗PA作用的头孢菌素或 β -内酰胺类与酶抑制剂的复合制剂或具有抗PA作用的碳青霉烯类+具有抗PA作用的氟喹诺酮类或氨基苷类。对于碳青霉烯类耐药尤其是PDR-PA的肺部感染,国外推荐在上述联合的基础上再加多黏菌素。

通过分析全国细菌耐药监测汇总的数据,PA对美罗培南的耐药率(36.80%)已经远高于哌拉西林/他唑巴坦(26.70%)和头孢吡肟(23.10%)。其机制可能为携带产碳青霉烯酶质粒的PA比率远大于产超广谱 β -内酰胺酶和产AmpC酶质粒的PA比率。此外,产碳青霉烯酶耐药PA还存在外膜孔蛋白OprD₂缺失及表达量下降,导致药物难以进入细菌细胞内的耐药机制^[3]。基于以上分析,在选择 β -内酰胺类抗菌药物治疗PA时,推荐选择的顺序为头孢吡肟>哌拉西林/他唑巴坦>美罗培南。Abdi-Ali A等^[18]研究了各种抗菌药物对能形成自我保护的生物膜的PA抗菌活性,发现环丙沙星对生物膜的穿透率为90%,而阿米卡星仅为59%。此外,环丙沙星组织浓度比阿米卡星高,能确保达到有效的杀菌浓度。鉴于环丙沙星具有更好的安全性及耐受性,已成为联合治疗的最佳选择。

需要说明的是,本研究的材料是基于Mohnarin和中国CHINET耐药性监测报告,事实上细菌耐药情况对给药方案有较大的影响。再者,所有的给药方案均基于患者正常的肾功能和肝功能。因此,在临床实践中,要充分考虑ICU中PA的耐药情况、本地区的流行病学情况及患者的肝、肾功能作出给药方案调整。此外,本研究对MDR-PA、PDR-PA感染推荐了联合给药方案,联合用药有可能降低、不变或升高抗菌药物对PA的耐药水平。为此,更准确、更安全的联合用药初始给药方案推荐,尚需我国高等级的循证医学证据来支持。不过,在缺乏相关数据情况下的初始经验性用药,本研究仍具有重要的参考价值。

参考文献

- [1] Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, et al. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of pseudomonas aeruginosa causing infections in Canadian hospitals (CANWARD) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(Suppl 1): 67.
- [2] Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, et al. Use of pre-clinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(1): 13.
- [3] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarin)2011—2012年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(3): 260.
- [4] 施晓群, 孙景勇, 倪语星, 等. 2011年中国CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(3): 218.
- [5] 汪复, 张婴元. *实用抗感染治疗学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 156-312.
- [6] Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo

CYP3A4*1G 基因多态性与紫杉醇血药浓度的关系研究^Δ

荆洪英*, 国玉芝, 太史婧华, 张志国, 董丽华[#](佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154002)

中图分类号 R969.1;R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1063-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.19

摘要 目的:研究乳腺癌化疗患者CYP3A4*1G基因多态性与紫杉醇血药浓度的关系。方法:采用高效液相色谱(HPLC)法测定紫杉醇血药浓度,以聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性法(PCR-RFLP)检测CYP3A4*1G基因多态性,探讨使用紫杉醇化疗患者CYP3A4*1G基因型与紫杉醇血药浓度的关系。结果:不同基因型患者紫杉醇血药浓度分别为:CC型(0.097 6±0.042 9) μg/ml、CT型(0.102 4±0.046 6) μg/ml、TT型(0.106 5±0.036 7) μg/ml。3种基因型之间,紫杉醇血药浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:CYP3A4*1G基因突变对紫杉醇血药浓度无影响。

关键词 高效液相色谱法; CYP3A4*1G; 紫杉醇; 乳腺癌; 基因多态性

Study on the Relationship of CYP3A4*1G Gene Polymorphism and Plasma Concentrations of Paclitaxel

JING Hong-ying, GUO Yu-zhi, TAISHI Jing-hua, ZHANG Zhi-guo, DONG Li-hua (The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Heilongjiang Jiamusi 154002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the relationship between the genetic polymorphism of CYP3A4*1G and the plasma concentrations of Paclitaxel in the chemotherapy patients with breast cancer. METHODS: The plasma concentrations of paclitaxel were detected with high performance liquid chromatography (HPLC), and the genetic polymorphism of CYP3A4*1G was determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) to analysis the relationship between the genotypes of CYP3A4*1G and the plasma concentrations of paclitaxel in the chemotherapy patients with breast cancer. RESULTS: The plasma concentrations of paclitaxel in patients with different genotypes were CC allele (0.097 6±0.042 9) μg/ml, CT allele (0.102 4±0.046 6) μg/ml and TT allele (0.106 5±0.036 7) μg/ml. There were no significant differences of the plasma concentrations of paclitaxel among these 3 genotypes ($P>0.05$). CONCLUSION: There are no relation between the gene mutation of CYP3A4*1G and the plasma concentrations of Paclitaxel.

KEYWORDS HPLC; CYP3A4*1G; Paclitaxel; Breast cancer; Genetic polymorphism

- simulation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(3):621.
- [7] 魏敏吉, 张慧琳, 孙培红, 等. 注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠(4:1)药动学研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2007, 32(2):95.
- [8] 胡慧慧, 谢林, 肖大为, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中头孢吡肟浓度及其药动学[J]. *中国现代应用药学杂志*, 2007, 24(1):53.
- [9] 赵彩芸, 李家泰, 张莉, 等. 单次静脉美罗培南在健康人体的药代动力学[J]. *中国临床药理学杂志*, 2004, 20(3):189.
- [10] 张沂, 王洪武, 王睿, 等. 阿米卡星的临床药动学与体内抗生素后效应[J]. *中国药理学杂志*, 2000, 35(5):321.
- [11] 赵香兰, 黄民, 何洁英, 等. 环丙沙星3种剂型在62名健康志愿者的药物动力学研究[J]. *中国抗生素杂志*, 1995, 20(2):105.
- [12] Couet W, Grégoire N, Gobin P, et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6):875.
- [13] Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(1):461.
- [14] Akers KS, Cota JM, Frei CR, et al. Once-daily amikacin dosing in burn patients treated with continuous venovenous hemofiltration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(10):4 639.
- [15] Tam VH, Rogers CA, Chang KT, et al. Impact of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9):3 717.
- [16] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(1):9.
- [17] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2):27.
- [18] Abdi-Ali A, Mohammadi-Mehr M, Agha Alaei Y. Bactericidal activity of various antibiotics against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 27(3):196.

(收稿日期:2014-11-06 修回日期:2014-12-31)

(编辑:余庆华)

Δ 基金项目:黑龙江省教育厅2013年度科学技术研究项目(No.12531683)

*主任药师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:0454-8623361。E-mail: wjinghongying@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0454-8623363。E-mail: wdonglihua@126.com