

非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变274例分析^Δ

王艳^{1*}, 吴如梦¹, 夏晓冰¹, 杜秀平², 姬怀雪^{1#} (1. 徐州医科大学附属医院药学部, 江苏徐州 221002; 2. 徐州医科大学附属医院肿瘤中心, 江苏徐州 221002)

中图分类号 R734.2; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2817-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.18

摘要 目的: 研究非小细胞肺癌(NSCLC)患者表皮生长因子受体(*EGFR*)基因突变情况及其与临床指标的相关性, 为NSCLC患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(*EGFR*-TKI)的个体化给药提供参考。方法: 选取2015年1月—2017年12月我院收治的苏北地区NSCLC患者274例, 采用扩增阻滞突变系统与TaqMan探针相结合的方法检测其肺组织中*EGFR*基因的突变情况, 回顾性分析突变情况与患者性别、年龄、吸烟状态、临床分期、肿瘤分化及病理类型等临床指标的相关性; 同时与相关文献数据进行对比, 分析*EGFR*基因突变的地区差异。结果: 274例NSCLC患者中, 发生*EGFR*基因突变的有112例, 总突变率为40.88%; 其中, 外显子19、21、20、19+21突变的分别有50、57、3、2例, 突变类型包括delE746-A750、L858R、insH773-V774H等。非吸烟、早期、高分化、腺癌患者*EGFR*基因外显子19、21的突变率分别为52.50%、47.24%、46.36%、45.00%, 均分别显著高于吸烟(28.57%)、晚期(27.03%)、低分化(31.71%)、鳞癌(27.66%)患者($P < 0.05$); 而男性与女性、 ≥ 65 岁与 < 65 岁患者*EGFR*基因外显子19、21的突变率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。苏北地区NSCLC患者*EGFR*基因的突变率显著高于上海地区($P < 0.05$), 与云南地区无显著差异($P > 0.05$)但突变类型不同。结论: 苏北地区NSCLC患者*EGFR*基因突变类型以外显子21突变最多, 外显子19突变次之, 外显子20突变和外显子19+21双突变少见, 且存在明显的地区差异。*EGFR*基因外显子19、21的突变率与NSCLC患者的吸烟状态、临床分期、肿瘤分化及病理类型有关, 非吸烟、早期、高分化、腺癌患者更可能在*EGFR*-TKI靶向治疗中获益。

关键词 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 外显子; 基因突变; 临床指标; 地区差异

Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation in 274 Cases of Non-Small Cell Lung Cancer

WANG Yan¹, WU Rumeng¹, XIA Xiaobing¹, DU Xiuping², JI Huaixue¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221002, China; 2. Dept. of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the gene mutation status of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and its relationship with clinical indexes, and to provide reference for individualized administration of *EGFR*-TKI in NSCLC patients. **METHODS:** Totally of 274 NSCLC patients from the northern of Jiangsu area were selected from our hospital during Jan. 2015-Dec. 2017. Mutation status of *EGFR* gene in lung tissue was determined by amplification refractory mutation system (ARMS)-TaqMan PCR assay. The relationship of *EGFR* gene mutation with clinical indexes as gender, age, smoking status, staging, tumor differentiation and pathological type were analyzed retrospectively. Compared with related literatures, the regional differences of *EGFR* gene mutation were analyzed. **RESULTS:** Among 274 NSCLC patients, 112 patients suffered from *EGFR* gene mutation with total mutation rate of 40.88%. There were 50, 57, 3, 2 cases of exon 19, exon 21, exon 20 and exon 19+21 mutation, and the types of *EGFR* gene mutation were delE746-A750, L858R and insH773-V774H, etc. The mutation rates of *EGFR* gene exon 19, exon 21 in non-smoking, early, well-differentiated and adenocarcinoma patients were 52.50%, 47.24%, 46.36% and 45.00%, which were significantly higher than smoking (28.57%), advanced (27.03%), poor-differentiated (31.71%) and squamous cell carcinoma (27.66%) patients, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in mutation rates of *EGFR* gene exon 19 and exon 21 between male and female, ≥ 65 year-old and < 65 year-old patients ($P > 0.05$). *EGFR* mutation rate of NSCLC subjects from the northern of Jiangsu area was significantly higher than Shanghai area ($P < 0.05$); there was no statistical significance compared with Yunnan area ($P > 0.05$) but mutation types were different. **CONCLUSIONS:** There is the highest *EGFR* gene mutation rate in its exon 21, lesser in exon 19, rare in exon 20

^Δ 基金项目: 江苏省卫生厅国际交流支撑计划资助项目(No. JSH-2011-018); 徐州市科学技术局科技项目(No. XZZDY1510)

* 主任药师, 副教授。研究方向: 临床药学。电话: 0516-85806335。E-mail: xzwydd@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 0516-85806331。E-mail: ahuad@163.com

exon 19+21 among NSCLC patients from the Northern of Jiangsu area. There are obvious regional differences. The mutation rate of *EGFR* gene mutation exon 19 and exon 21 are associated with smoking status, staging, tumor differentiation and pathological type of NSCLC patients. The non-smoking, early stage, well-differentiated and adenocarcinoma patients

are more likely to benefit from EGFR-TKI targeted therapy.

KEYWORDS Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; EGFR-TKI; Exon; Gene mutation; Clinical indexes; Regional difference

肺癌是目前发病率和病死率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)患者占肺癌患者总数的80%~85%^[1]。表皮生长因子受体(EGFR)由1 186个氨基酸残基组成,属于受体型酪氨酸激酶,是ErbB家族成员之一。EGFR作为一种重要的跨膜受体,在多种肿瘤组织/细胞中呈过表达和(或)发生突变,与肿瘤侵袭和转移关系密切^[1-2]。近年来有研究指出,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)等靶向药物成为治疗晚期NSCLC患者的重要方式,且对EGFR基因突变的NSCLC患者具有较好的临床疗效及安全性^[3]。此外,现有国内外指南均推荐NSCLC患者在一线治疗前应进行EGFR基因检测,并根据检测结果制订个体化给药方案^[4-6]。但由于不同地区、不同种族患者的基因分布有所不同,EGFR-TKI疗效的个体差异较大;加之我国各地区医疗条件及水平参差不齐,苏北地区NSCLC患者EGFR基因检测刚刚起步,且检测情况不一,故该地区尚缺乏EGFR基因检测及EGFR-TKI个体化给药的相关标准。为此,本研究回顾性分析了苏北地区274例NSCLC患者EGFR基因的突变情况及其与性别、年龄、吸烟状态、临床分期、肿瘤分化、病理类型等临床指标的相关性,并与文献报道的其他地区EGFR基因的分布情况进行对比,以期对NSCLC患者的EGFR-TKI个体化给药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月—2017年12月我院收治的NSCLC患者。纳入标准:①来自苏北地区的经病理学或细胞学诊断确诊为NSCLC的患者;②不适合采用治疗性手术或放疗;③经计算机断层扫描(CT)或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)证实具有可测量的病灶;④卡氏评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 3 个月。排除标准:①曾接受过放/化疗者;②病理诊断不明确者;③继发恶性肿瘤、全身性疾病或感染者^[7]。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 DNA的提取 采用DNA石蜡组织提取试剂盒(德国Qiagen公司)并按其说明书方法提取患者肺组织DNA。取10 μm 的肺组织石蜡切片3~5片置于Eppendorf离心管中,加入二甲苯1 mL,振荡混匀,以14 000 r/min离心2 min,弃去上清液,在沉淀中加入试剂盒所含DNA抽提液10滴,充分混匀,于100 $^{\circ}\text{C}$ 下加热10 min,以13 000 r/min离心10 min。吸取上清液,采用ZF-A型微量核酸定量仪(上海骥辉科学分析仪器有限公司)检测DNA的质量浓度。提取所得DNA样品的

(OD)比值($\text{OD}_{260\text{nm}}/\text{OD}_{280\text{nm}}$)宜控制在1.8~2.0,且质量浓度宜大于10 $\text{ng}/\mu\text{L}$ 。

1.2.2 EGFR基因的检测 DNA样本经荧光定量聚合酶链反应(PCR)扩增后,采用扩增阻滞突变系统(ARMS)与TaqMan探针相结合的方法检测NSCLC患者肺组织中EGFR基因的突变及分型情况。荧光定量PCR反应体系:2 \times 检测反应混合液10 μL (含DNA聚合酶0.2 μL 、纯化水7.8 μL 、DNA模板2 μL)。荧光定量PCR反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火15 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸25 s,共50个循环。溶解过程:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性1 min,40 $^{\circ}\text{C}$ 变性1 min,65 $^{\circ}\text{C}$ 退火1 s,95 $^{\circ}\text{C}$ 维持20 s(检测荧光强度25次)。冷却阶段:40 $^{\circ}\text{C}$ 延伸10 s。所有患者DNA样本扩增、基因突变及分型检测均由上海百傲科技股份有限公司完成。

1.2.3 EGFR基因外显子19、21突变与患者临床指标的相关性分析 汇总受试NSCLC患者的临床资料,分析EGFR基因外显子19、21突变与其性别、年龄、吸烟状态、临床分期、肿瘤分化、病理类型的相关性。

1.2.4 EGFR基因突变分布地区差异的分析 有文献指出,NSCLC患者EGFR基因突变情况在不同地区有所差异,这是影响EGFR-TKI疗效的重要因素之一^[8]。故为进一步探讨苏北地区NSCLC患者EGFR基因突变情况与云南、上海地区的差异,笔者将本研究结果与文献[8]的数据进行了比较和分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入苏北地区NSCLC患者274例,其中男性160例,女性114例;年龄31~83岁,中位年龄为60岁;年龄 ≥ 65 岁的114例, < 65 岁的160例;吸烟者154例,不吸烟者120例;参照美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期手册(第7版)NSCLC分期标准^[9],肺癌早期(I+II期)163例、晚期(III+IV期)111例;高分化者151例,低分化者123例;腺癌患者180例,鳞癌患者94例。所有患者均未接受放/化疗。

2.2 EGFR基因突变检出率及突变主要类型

274例NSCLC患者中,发生EGFR基因突变的有112例,总突变率为40.88%。112例基因突变患者中,外显子19突变的有50例,占44.64%(50/112),均为delE746-A750型突变;外显子21突变的有57例,占50.89%(57/112),均为L858R型突变;外显子20突变的

有3例,占2.68%(3/112),均为insH773-V774H型突变;外显子19+21双突变的有2例,占1.79%(2/112),均为delE746-A750型+L858R型突变。

2.3 EGFR基因外显子19、21突变与患者临床指标的相关性

EGFR基因外显子19、21突变与患者吸烟状态、临床分期、肿瘤分化及病理类型有关($P < 0.05$)。其中,非吸烟者EGFR基因外显子19、21的突变率为52.50%,显著高于吸烟者的28.57%;肺癌早期(I+II期)患者EGFR基因外显子19、21的突变率为47.24%,显著高于肺癌晚期(III+IV期)患者的27.03%;高分化肺癌患者EGFR基因外显子19、21的突变率为46.36%,显著高于低分化肺癌患者的31.71%;腺癌患者EGFR基因外显子19、21的突变率为45.00%,显著高于鳞癌患者的27.66%。以上差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但本研究并未发现EGFR基因外显子19、21突变与患者性别、年龄有关($P > 0.05$),详见表1。

表1 EGFR基因外显子19、21突变与患者临床指标的相关性

Tab 1 Relationship of the mutation status of EGFR gene exon 19 and exon 21 with clinical indexes

临床指标	例数	突变类型,例		突变率, %	χ^2	P
		外显子19(n=50)	外显子21(n=57)			
性别					1.897	0.168
男性	160	17	40	35.63		
女性	114	33	17	43.86		
年龄,岁					1.288	0.256
≥65	114	14	26	35.09		
<65	160	36	31	41.88		
吸烟状态					17.507	<0.001
是	154	20	24	28.57		
否	120	30	33	52.50		
临床分期					11.334	0.001
I+II期	163	37	40	47.24		
III+IV期	111	13	17	27.03		
肿瘤分化					6.073	0.014
高分化	154	32	38	46.36		
低分化	123	18	21	31.71		
病理类型					7.801	0.005
腺癌	180	36	45	45.00		
鳞癌	94	14	12	27.66		

2.4 EGFR基因突变分布的地区差异

苏北地区NSCLC患者EGFR基因的突变率显著高于上海地区,差异有统计学意义($P = 0.035$);但苏北地区NSCLC患者EGFR基因的突变率与云南地区比较,差异无统计学意义($P = 0.678$),详见表2。同时值得注意的是,虽然苏北地区与云南地区NSCLC患者EGFR基因的突变率无显著差异,但突变类型有所不同:苏北地区患者以外显子19、21突变为主,而云南地区患者则以外显子19突变为主。

3 讨论

EGFR的蛋白结构包含3个区域,分别为胞外配体结合区、酪氨酸激酶功能区和跨膜区,其中酪氨酸激酶

表2 苏北、云南和上海地区NSCLC患者EGFR基因突变情况比较

Tab 2 Comparison of mutation status of EGFR gene among NSCLC patients from the North of Jiangsu, Yunnan and Shanghai areas

地区	总例数	突变类型,例				突变率, %	χ^2	P
		外显子19	外显子20	外显子21	外显子19+21			
苏北	274	50	3	57	2	40.88		
云南 ^①	58	21	0	1	0	37.93	0.172	0.678
上海 ^②	118	16	2	17	0	29.66	4.426	0.035

功能区由外显子18~21编码^[10],而位于该区域的腺苷三磷酸(ATP)结合位点是EGFR-TKI的竞争结合位点^[11]。EGFR-TKI通过上述位点与ATP结合,进而阻止表皮生长因子(EGF)配体与受体结合,抑制EGFR激酶的激活及下游信号的转导,从而导致细胞周期停滞、加速细胞凋亡^[10-11]。因此,该蛋白编码基因的突变,可能影响患者对EGFR-TKI的敏感性。

EGFR基因共包含28个外显子,其中外显子19的缺失突变(E19-del)和外显子21的点突变(L858R)与NSCLC患者对EGFR-TKI的敏感性有关:(1)外显子19第746~750位碱基缺失(如delE746-A750型突变为第746~750位谷氨酸、丙氨酸缺失)可能导致EGFR蛋白中氨基酸序列发生缺损,使得ATP结合部位变窄,可明显增强肿瘤细胞对小分子EGFR-TKI的敏感性^[12]。(2)外显子21 L858R点突变,即位于该外显子第858位的亮氨酸被半胱氨酸替换,导致ATP结合囊的角度和位置改变,可明显提高肿瘤细胞对EGFR-TKI的敏感性^[13]。相关研究发现,给予EGFR-TKI(如厄洛替尼或吉非替尼)后,EGFR基因外显子19缺失突变的NSCLC患者的治疗有效率明显提高,且生存时间明显延长^[14];给予第二代EGFR-TKI(如阿法替尼)后,EGFR基因外显子21 L858R点突变的NSCLC患者的治疗有效率亦明显提高^[15]。

EGFR基因外显子20的点突变或碱基插入突变与EGFR-TKI的耐药有关:(1)外显子20的点突变是指位于外显子20第790位密码子出现T/M转换,导致该位点的苏氨酸转变为体积更大的甲硫氨酸,由此产生的位阻效应减弱了EGFR-TKI与酪氨酸激酶功能区的亲和力,从而造成肿瘤细胞对EGFR-TKI耐药^[16]。(2)碱基插入突变是指在外显子20第770~775位密码子的序列中插入3~9个碱基片段,包括8种不同的插入方式。其中,insH773-V774H型碱基片段的插入减少了EGFR-TKI与ATP的结合,从而导致耐药的发生^[17]。此外有研究指出,在对耐药的EGFR基因突变患者中,T790M的突变率高达50%,当患者被检测出T790M突变时,其可能对厄洛替尼等EGFR-TKI耐药^[18]。

本研究结果显示,274例NSCLC患者中,有112例发生EGFR基因突变,且以外显子19和21突变为主。其中,50例外显子19突变者均为delE746-A750型,57例外显子21突变者均为L858R型,提示该部分患者可能成为

EGFR-TKI靶向治疗的获益人群。有3例患者为少见的外显子20 insH773-V774H型突变,该类患者应避免选用EGFR-TKI方案,以免产生耐药。此外,有2例患者发生外显子19+21双突变,可能会增加其对EGFR-TKI的敏感性,但仍需进一步证实。

本研究发现,EGFR基因外显子19、21突变与NSCLC患者吸烟状态、临床分期、肿瘤分化及病理类型有关。诸多研究显示,亚裔、非吸烟、女性、肺腺癌患者是EGFR-TKI靶向治疗的优势人群^[6,19-20]。Toyooka S等^[21]运用多变量分析发现,非吸烟、腺癌等临床指标与NSCLC患者EGFR基因突变存在重要关联。张静等^[22]研究结果表明,EGFR基因在肺腺癌、非吸烟、高分化患者中具有更高的突变率。这与本研究结果基本一致。但本研究并未发现EGFR基因外显子19、21突变与NSCLC患者性别、年龄有关,推测可能是由于样本量偏小所致,故仍需扩大样本量进一步探讨。

EGFR基因突变分布存在显著的地区差异^[8]。Sekine I等^[19]研究发现,亚洲NSCLC患者EGFR基因外显子19的突变率接近30%,而欧洲患者仅约7%。相关研究指出,我国EGFR基因突变存在明显的地区差异:广东地区以外显子19为主,台湾地区以外显子21居多,而北京地区二者无明显差异^[9,20]。但关于苏北地区NSCLC患者EGFR基因突变情况与其他地区的差异尚未见报道。为此,本研究将苏北地区NSCLC患者EGFR基因突变情况与文献[8]的数据进行了比较,结果显示,苏北地区患者的突变率与上海地区差异显著;与云南地区差异虽不大,但两个地区的突变类型有所不同。这初步提示EGFR基因突变分布存在地区差异,苏北地区患者更有望从EGFR-TKI靶向治疗中获益。此外,由于我国地域辽阔,各地区NSCLC患者EGFR基因突变类型及突变率有所不同,故在治疗前进行EGFR基因检测,将有助于实现EGFR-TKI的个体化给药。

综上所述,苏北地区NSCLC患者EGFR基因的总突变率为40.88%,突变类型以外显子21突变最多,外显子19突变次之,外显子20突变和外显子19+21双突变少见。EGFR基因外显子19、21的突变率在非吸烟、早期、高分化及腺癌患者中较高,该部分人群更可能在EGFR-TKI靶向治疗中获益。苏北地区NSCLC患者EGFR基因的突变率与上海地区存在显著差异;虽与云南地区差异不大,但突变类型有所不同。本研究可为苏北地区NSCLC患者EGFR-TKI的个体化给药提供理论依据。但由于本研究样本量有限,地区差异分析的数据来源于文献,故所得结论仍有待扩大样本量进一步验证。

参考文献

[1] SIBILIA M, KROISMAYR R, LICHTENBERGER BM, et al. The epidermal growth factor receptor: from development to tumorigenesis[J]. *Differentiation*, 2007, 75(9): 770-787.

[2] EBERHARD DA, JOHNSON BE, AMLER LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5900-5909.

[3] AHN MJ, SUN JM, LEE SH, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(4): 465-469.

[4] LINDEMAN NI, CAGLE PT, BEASLEY MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology[J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15(4): 415-453.

[5] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南: 2014版[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(7): 555-557.

[6] 《非小细胞肺癌血液EGFR基因突变检测中国专家共识》制订专家组. 非小细胞肺癌血液EGFR基因突变检测中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2015, 96(46): 3721-3726.

[7] 孟玲利, 李晶, 王艳娜, 等. RRM1单核苷酸多态性与非小细胞肺癌患者对吉西他滨化疗敏感性的相关性研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(35): 4897-4901.

[8] 董强刚, 韩宝惠, 黄进肃, 等. 176例非小细胞肺癌的EGFR基因突变分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(9): 686-690.

[9] EDGE S, BYRD DR, COMPTON CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 7th Edition. New York: Springer-Verlag New York Inc., 2010: 1.

[10] ONO M, KUWANO M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFR-targeting drugs[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(24): 7242-7251.

[11] REWCASTLE GW, PALMER BD, THOMPSON AM, et al. Tyrosine kinase inhibitors 10: isomeric 4-[(3-bromophenyl)amino]pyrido[d]-pyrimidines are potent ATP binding site inhibitors of the tyrosine kinase function of the epidermal growth factor receptor[J]. *J Med Chem*, 1996, 39(9): 1823-1835.

[12] ECK MJ, YUN CH. Structural and mechanistic underpinnings of the differential drug sensitivity of EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(3): 559-566.

[13] PAO W, GIRARD N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2): 175-180.

[14] PAEZ JG, JÄNNE PA, LEE JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500.

基于群体药动学研究胱抑素 C 对万古霉素药动学参数的影响

凌静*,蒋艳,邹素兰,胡楠[#](常州市第一人民医院/苏州大学附属第三医院药剂科,江苏常州 213003)

中图分类号 R978.1;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2821-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.19

摘要 目的:建立万古霉素群体药动学(PPK)模型,并评价胱抑素 C(Cys C)对万古霉素药动学参数的影响。方法:回顾性收集 225 例使用万古霉素治疗患者的 333 次治疗药物监测(TDM)数据,以其性别(Sex)、年龄(Age)、体质量(m_T)、血肌酐(Scr)、Cys C 等为协变量,采用非线性混合效应模型法建立万古霉素 PPK 模型,并采用自举法(Bootstrap)和正态化预测分布误差法(NPDE)进行模型的内部验证。另收集 27 例患者的 40 次 TDM 数据进行模型的外部验证,以平均预测误差(MPE)和均方根误差(RMSE)考察模型预测的准确度与精密度。以最终模型预测典型患者(年龄 65 岁,体质量 64 kg,Scr 水平为 66 $\mu\text{mol/L}$,给药方案为 1 000 mg, q12 h)在不同 Cys C 水平时的稳态血药谷浓度和表观清除率(CL/F),评估 Cys C 的变化对万古霉素药动学参数的影响。结果:患者的年龄、体质量以及 Scr、Cys C 水平均可显著影响万古霉素的 CL/F。最终模型为 $CL/F(L/h) = 3.68 \times \left(\frac{Scr}{66}\right)^{-0.431} \times \left(\frac{m_T}{64}\right)^{1.1} \times \left(\frac{Age}{65}\right)^{-0.368} \times \left(\frac{Cys C}{1.04}\right)^{-0.693}$, 表观分布容积(V/F)为 82.5 L。Bootstrap 法验证的稳健率为 100%;除 V/F 个体间变异外,其余药动学参数的相对偏差均小于 5%,且最终模型参数估算值均落在 Bootstrap 法参数估算值的 95% 置信区间内;NPDE 检验显示其方差齐性且符合正态分布($P > 0.05$)。外部验证得最简模型的 MPE 为 -1.52 $\mu\text{g/mL}$ 、RMSE 为 6.87 $\mu\text{g/mL}$,最终模型的 MPE 为 -0.32 $\mu\text{g/mL}$ 、RMSE 为 4.27 $\mu\text{g/mL}$,后者预测的准确度与精密度均显著提高。当典型患者的 Cys C 为 0.3~4.0 mg/L 时,最终模型预测的稳态血药谷浓度为 5.25~29.97 $\mu\text{g/mL}$,CL/F 为 1.45~8.71 L/h。结论:患者的年龄、体质量以及 Scr、Cys C 水平均可显著影响万古霉素的药动学参数,且 Cys C 水平的变化可造成患者体内万古霉素血药浓度的改变。本研究建立的 PPK 模型具有一定的代表性,可用于万古霉素个体化药动学参数的估算。

关键词 万古霉素;群体药动学;胱抑素 C;非线性混合效应模型法;药动学参数

Effects of Cystatin C on the Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin Based on Population Pharmacokinetics

LING Jing, JIANG Yan, ZOU Sulan, HU Nan (Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Changzhou/the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Changzhou 213003, China)

[15] MOUNTZIOS G. Making progress in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small cell lung cancer by surpassing resistance: third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs)[J]. *Ann Transl Med*, 2018. DOI:10.21037/atm.2017.10.04.

[16] BALAK MN, GONG Y, RIELY GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21):6494-6501.

[17] TSIGELNY IF, WHELER JJ, GREENBERG JP, et al. Molecular determinants of drug-specific sensitivity for epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 and 20 mutants in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8):6029-6039.

[18] SAKAI A, KASAHARA K, SONE T. Detection of EGFR T790M mutation in pericardial effusion from a non-small cell lung cancer patient with erlotinib therapy[J]. *Case Rep Oncol*, 2013, 6(1):15-20.

[19] SEKINE I, YAMAMOTO N, NISHIO K, et al. Emerging ethnic differences in lung cancer therapy[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(11):1757-1762.

[20] REN S, KUANG P, ZHENG L, et al. Analysis of driver mutations in female non-smoker Asian patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 64(2):155-160.

[21] TOYOOKA S, TOKUMO M, SHIGEMATSU H, et al. Mutational and epigenetic evidence for independent pathways for lung adenocarcinomas arising in smokers and never smokers[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3):1371-1375.

[22] 张静,梁智勇,高洁,等.非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因及 k-ras 基因突变与临床病理特征的关系[J]. *协和医学杂志*, 2010, 1(1):53-59.

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0519-68870870。E-mail:lingjing198888@126.com

[#] 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0519-68870870。E-mail:hn_324@163.com

(收稿日期:2018-01-10 修回日期:2018-08-10)
(编辑:张元媛)