

肺移植术后受体CYP3A5和白介素-10基因多态性与他克莫司个体化用药的关系[△]

徐雯^{1*}, 张晓庆^{1#}, 樊军卫², 李玉平¹, 谢博雄³, 舒萍¹(1. 同济大学附属上海市肺科医院药剂科, 上海 200433; 2. 上海交通大学附属第一人民医院普外科, 上海 200080; 3. 同济大学附属上海市肺科医院胸外科, 上海 200433)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4931-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.12

摘要 目的: 探讨肺移植术后受体细胞色素P₄₅₀(CYP)3A5和白介素(IL)-10基因多态性与他克莫司血药浓度/给药剂量(C/D)的关系。方法: 利用Sequenom MassArray iPLEX GOLD系统检测51例肺移植患者外周血CYP3A5 rs776746和IL-10 rs1800896位点单核苷酸多态性, 分析基因多态性与他克莫司代谢表型C/D的相关性。结果: 肺移植术后, 受体CYP3A5 rs776746 GG基因型患者他克莫司C/D明显高于AA+AG型患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。在术后第1周和第2周受体IL-10 rs1800896 AA基因型患者他克莫司C/D明显高于AG基因型患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合分析这两个基因, 携带快代谢等位基因数目多的患者他克莫司C/D明显低于不携带的患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论: 联合检测受体CYP3A5 rs776746和IL-10 rs1800896基因型有助于指导他克莫司个体化用药。

关键词 肺移植; 他克莫司; 细胞色素P₄₅₀3A5; 白介素-10; 基因多态性

Association of CYP3A5 and IL-10 Polymorphisms with the Individual Dosage Regimen of Tacrolimus in Lung Transplantation Recipients

XU Wen¹, ZHANG Xiao-qing¹, FAN Jun-wei², LI Yu-ping¹, XIE Bo-xiong³, SHU Ping¹(1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China; 2. Dept. of General Surgery, the Affiliated First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China; 3. Dept. of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the association of Cytochrome P₄₅₀3A family polypeptide 5 [(CYP)3A5] and IL-10 polymorphisms with the concentration/dose (C/D) ratio of tacrolimus in lung transplantation recipients. METHODS: CYP3A5 polymorphisms at rs776746 and IL-10 polymorphisms at rs1800896 from peripheral blood cell of 51 lung transplant recipients was detected by Sequenom MassArray iPLEX GOLD system. The relationship between gene polymorphism and tacrolimus C/D ratio was analyzed. RESULTS: The tacrolimus C/D ratio of the recipients who carried CYP3A5 rs776746 GG genotype were higher than those with AA+GG genotype, with statistical significance ($P < 0.01$). The tacrolimus C/D ratio of the recipients who carried IL-10 rs1800896 AA genotype were higher than those with AG genotype during 1 week and 2 weeks after transplantation, with statistical significance ($P < 0.05$). Combined analysis of these two genes, the tacrolimus C/D ratio of the recipients who carried more fast metabolic alleles were higher than those who didn't carry fast metabolic alleles, with statistical significance ($P < 0.01$). CONCLUSIONS: Determination of recipients CYP3A5 at rs 776746 and IL-10 at rs1800896 genotype may be performed prospectively to help individualizing tacrolimus dose regimen.

KEYWORDS Lung transplantation; Tacrolimus; Cytochrome P₄₅₀3A family polypeptide 5; IL-10; Polymorphism

肺移植是治疗终末期肺病的唯一有效手段^[1]。免疫抑制不足或过量是导致肺移植患者不良预后的主要原因之一, 个体化免疫抑制治疗是关键解决措施。他克莫司(Tacrolimus, FK506)作为一线免疫抑制剂被广泛用于肺移植术后的抗排斥反应。由于该药治疗窗狭窄, 个体之间药动学差异大, 使得血药浓度与药效学相关性较差。常规血药浓度监测结果存在局限性, 需要其他策略如药物基因组学等作为补充。细胞色素P₄₅₀3A亚家族多肽5(CYP 3A family polypeptide 5, CYP3A5)

是FK506的主要代谢酶之一; 白介素(Interleukin, IL)-10是一种多效抗炎细胞因子, 其血清浓度可影响CYP3A5酶活性^[2]。目前, 国内尚未见肺移植术后受体CYP3A5和IL-10基因多态性与FK506药动学参数关系的研究。本研究将对CYP3A5和IL-10进行基因多态性分析, 探讨上述基因多态性与肺移植受体术后FK506血药浓度/给药剂量(C/D)的关系, 旨在为临床肺移植术后免疫抑制剂的合理和个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2003年12月—2015年1月同济大学附属上海市肺科医院住院接受肺移植术的患者51例。其中, 男性46例、女性5例, 平均年龄(53.7 ± 11.4)岁, 平均体质量(58.1 ± 12.5)kg。采集51例患者外周抗凝血1 ml, 置于-80 °C低温保存。所有患

△ 基金项目: 国家自然科学基金(青年基金)资助项目(No.81202609)

* 药师。研究方向: 临床药学、药事管理。电话: 021-65115006-3078。E-mail: x_wen2018@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学、药物基因组学。电话: 021-65115006-3078。E-mail: zxqkitten@163.com

者肺移植术后采用FK506+霉酚酸酯(MMF)免疫抑制治疗方案。FK506自术后第2天开始给予,起始剂量为0.05~0.1 mg/(kg·d),同时监测药物的谷浓度,根据血药浓度监测结果逐步调整用药剂量,每日剂量平均分为早晚两次服用。

1.2 血药浓度监测

FK506的全血谷浓度以酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测。患者服用FK506后第2天晨起空腹抽取静脉血1 ml,置于15%乙二胺四乙酸二钠(EDTA)管中抗凝,采用ELISA试剂盒(PRO-TRAC II试剂盒,意大利Diasorin公司)检测FK506的全血浓度。为消除口服剂量不同而产生的影响,对FK506的血药浓度进行校正,即以血药浓度除以每日每千克体质量的FK506剂量,得到C/D[μg/ml/(mg/kg)],即全血谷浓度与每日每千克体质量用药剂量的比值。肺移植术后1个月C/D数值中位数作为反映FK506代谢表型的参数。

1.3 DNA提取和基因多态性检测

在获得患者知情同意后抽取其空腹外周静脉血1 ml,置于枸橼酸葡萄糖抗凝管中,-80℃保存。应用DNA提取试剂盒(美国Omega公司)提取DNA(按说明书操作),保存于-80℃冰箱,备用。

根据基因的目标序列和所选择的多态性位点,利用Sequenom MassARRAY[®] Assay Design 3.1软件(美国Sequenom公司)设计多重聚合酶链式反应(PCR)特异性扩增引物和特异性延伸引物,由上海捷瑞生物工程有限公司负责引物合成。经过DNA提取纯化、PCR扩增、虾碱性磷酸酶(SAP)去除、引物延伸、树脂脱盐等处理后,反应产物经自动点样仪点样于SpectroCHIP芯片,点样后的芯片用MassArray Analyzer 4 system检测。

1.4 统计学方法

应用SHEsis软件(<http://analysis2.bio-x.cn/myAnalysis.php>)计算基因型和等位基因频率,并进行Hardy-Weinberg平衡检测。采用Graphpad Prism 5.00(www.graphpad.com)进行数据处理。计数资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较则采用参数统计方法。多组之间的比较采用Kruskal-Wallis检验,两组之间的比较采用Mann-Whitney检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 CYP3A5和IL-10基因多态性对肺移植术后受体FK506 C/D的影响($\bar{x} \pm s, n=51$)

Tab 2 Effect of CYP3A5 and IL-10 polymorphism on FK506 C/D in lung transplant recipients($\bar{x} \pm s, n=51$)

基因型	第1周		第2周		第3周		第4周	
	C/D	P	C/D	P	C/D	P	C/D	P
rs1800896		0.027		0.034		0.240		0.240
AA	193.90 ± 224.79		176.80 ± 205.14		170.80 ± 186.69		104.80 ± 125.90	
AG	77.19 ± 66.40		74.13 ± 32.24		77.84 ± 41.57		85.55 ± 44.90	
rs1800872		0.985		0.863		0.909		0.605
AA	191.60 ± 232.33		167.50 ± 222.67		158.70 ± 228.84		98.80 ± 156.33	
AC+CC	165.80 ± 209.10		137.80 ± 171.17		133.80 ± 147.99		103.00 ± 86.33	
rs3021097		1.000		0.909		0.879		0.634
CC+TC	159.20 ± 211.72		138.70 ± 179.23		133.90 ± 154.51		97.80 ± 86.79	
TT	184.30 ± 211.45		145.50 ± 217.21		134.60 ± 224.16		99.99 ± 142.50	
rs3021094		0.252		0.279		0.211		0.396
AA	193.30 ± 261.40		193.70 ± 177.80		196.00 ± 223.40		150.30 ± 184.00	
AC	107.60 ± 210.21		95.66 ± 163.91		80.19 ± 133.96		81.20 ± 72.87	
CC	208.10 ± 267.10		173.80 ± 228.50		174.80 ± 240.44		133.20 ± 201.30	
rs776746		0.005		0.008		0.003		0.000
AA+AG	96.80 ± 145.61		97.00 ± 143.00		79.46 ± 130.56		80.57 ± 59.17	
GG	243.90 ± 244.20		218.20 ± 211.90		194.00 ± 212.21		156.80 ± 188.55	

2 结果

2.1 CYP3A5和IL-10基因分型结果

肺移植术后受体CYP3A5和IL-10基因型与等位基因的分布频率见表1。CYP3A5和IL-10基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡($P > 0.05$)。

表1 肺移植术后受体CYP3A5和IL-10基因型与等位基因的分布频率($n=51$)

Tab 1 Allele frequency of IL-10 and CYP3A5 polymorphism in lung transplant recipients($n=51$)

基因型	基因型分布频率[%(n)]			等位基因分布频率[%(n)]	
	AA	AG	GG	A	G
rs1800896	0.86(44)	0.14(7)	0(0)	0.93(95)	0.90(151)
rs1800872	0.41(21)	0.51(26)	0.08(4)	0.67(68)	0.33(34)
rs3021097	0.43(22)	0.49(25)	0.08(4)	0.68(69)	0.32(33)
rs3021094	0.33(17)	0.47(24)	0.20(10)	0.57(58)	0.43(44)
rs776746	AA(*1/*1) 7.5(4)	AG(*1/*3) 45.3(24)	GG(*3/*3) 47.2(25)	A(*1) 31.4(32)	G(*3) 72.5(74)

2.2 CYP3A5和IL-10基因型对FK506 C/D的影响

CYP3A5 rs776746 GG等位基因的多态性与肺移植患者术后第1、2、3、4周FK506 C/D有关,且差异有统计学意义[术后第1、2、3、4周的P值分别为0.005、0.008、0.003、0.000(Mann-Whitney检验)]。IL-10 rs1800896 AA纯合子等位基因与AG基因型相比FK506 C/D更高,且在术后第1周和第2周差异有统计学意义($P=0.027$ 和 $P=0.034, P < 0.05$)(Mann-Whitney检验)。CYP3A5和IL-10基因多态性对肺移植术后受体FK506 C/D的影响见表2。

2.3 CYP3A5和IL-10基因型联合分析对FK506 C/D的影响

根据表2提示,携带CYP3A5 rs776746等位基因A和IL-10 rs1800896等位基因G的患者显示FK506快代谢。因此,这两个等位基因可用于FK506代谢类型预测的联合分析。随着患者携带快代谢等位基因数目的增多,FK506 C/D逐渐降低,在第1、2、3、4周差异均有统计学意义($P < 0.001, P=0.001, P=0.001, P < 0.001$, Kruskal-Wallis检验)。CYP3A5和

IL-10 基因型联合分析对 FK506 C/D 的影响见表 3。

2.4 不同 FK506 代谢类型患者临床参数的比较

表 3 将肺移植术后受体 FK506 代谢类型分为 3 类, 经比较

这 3 类患者前 4 周肝功能、肾功能、血红蛋白等临床指标, 差异均无统计学意义, 见表 4。

3 讨论

表 3 CYP3A5 和 IL-10 基因型联合分析对 FK506 C/D 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=51$)

Tab 3 Effects of combined analysis of CYP3A5 and IL-10 genotypes on FK506 C/D ratios ($\bar{x} \pm s, n=51$)

携带快代谢等位基因数目	例数	第 1 周		第 2 周		第 3 周		第 4 周	
		C/D	P	C/D	P	C/D	P	C/D	P
0	19	290.80 ± 209.20		251.20 ± 159.30		233.40 ± 152.00		223.40 ± 188.90	
1	26	118.30 ± 124.50	0.000	99.38 ± 101.39	0.001	85.47 ± 135.93	0.001	85.88 ± 68.88	0.000
2	6	54.61 ± 116.61		47.16 ± 118.30		63.53 ± 44.15		61.85 ± 53.21	

表 4 3 类 FK506 代谢类型患者前 4 周肝功能、肾功能、血红蛋白等临床指标比较结果 ($\bar{x} \pm s, n=51$)

Tab 4 Comparison of Liver function, reneid function, hemoglobin and other clinical factors among 3 kinds of FK506 metabolism type patients in first 4 weeks ($\bar{x} \pm s, n=51$)

携带快代谢等位基因数目	例数	白蛋白, g/L	P	丙氨酸转氨酶, U/L	P	肌酐, μ mol/L	P	血红蛋白, g/L	P	总胆红素, μ mol/L	P
0	19	38.5 ± 39.2		26.0 ± 33.0		56.0 ± 65.0		96.0 ± 101.5		16.2 ± 21.1	
1	26	38.5 ± 40.0	0.890	27.8 ± 34.3	0.999	54.8 ± 64.0	0.412	94.5 ± 105.0	0.949	16.8 ± 19.3	0.410
2	6	38.0 ± 42.1		27.5 ± 36.4		68.2 ± 74.1		91.5 ± 111.9		14.5 ± 16.8	

免疫抑制剂 FK506 存在治疗窗狭窄、不良反应多、个体之间差异大等特点^[3-4]。究其原因可能有许多因素影响患者对药物的反应。目前, 临床常用的评价 FK506 安全性和有效性的方法是治疗药物浓度监测 (TDM)。TDM 是一种被动性、滞后性的方法, 存在很多局限性, 需要其他的策略如药物基因组学等作为补充, 最终指导个体化用药^[5]。药物基因组学研究药物代谢酶、药物活性成分作用靶点等遗传因素对药物反应的影响, 可在药物反应前对患者的代谢表型进行预测, 实现主动药物剂量调整。

CYP3A5 是 FK506 在体内主要代谢酶之一。rs776746 是 CYP3A5 研究最多的单核苷酸多态性位点。CYP3A5 野生型为 *1 (AA), 正常表达 CYP3A5 蛋白酶活性。其第 3 内含子 A>G 突变最常见, 定义为 *3。该位点 A 突变为 G, 导致信使核糖核酸 (mRNA) 降解翻译出无功能的蛋白片段。本研究中, 表达 CYP3A5 蛋白的 AA 和 AG 基因型 (至少携带 1 个 *1 等位基因) 肺移植术后受体表现为 FK506 快代谢型, 而 CYP3A5 蛋白的 GG 基因型 (*3/*3 纯合子) 肺移植术后受体表现为 FK506 慢代谢型。慢代谢型的 C/D 在肺移植术后第 1、2、3、4 周明显高于快代谢型的 C/D, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这与既往有关 CYP3A5 酶基因多态性影响 FK506 的代谢相一致^[6]。CYP3A5 基因型影响肺移植术后 FK506 代谢差异的分子机制与 CYP3A5 基因多态性影响该基因蛋白表达和代谢酶活性的高低有关。

肺移植术后常会引起机体一系列病理生理学的改变, 包括: 血流动力学的变化、凝血功能障碍、免疫激活、内环境紊乱, 尤其是经历了肺的缺血再灌注损伤, 这些因素可触发机体炎症反应, 产生大量细胞因子。细胞因子 IL-10 是重要抗炎因子, 是一种抑制性细胞因子, 在肺移植术后早期反应性升高^[7]。IL-10 基因启动子的多态性位点导致其 mRNA 合成高低不同, 其中尤以 rs1800896 位点的多态性对表达的调控效应最为显著。研究表明, IL-10 可调控 CYP3A 活性, 降低 CYP3A 介导的生化过程, 下调 CYP3A5 活性, 从而影响 FK506 体内代谢, 这在其他器官移植的临床研究中得到证实^[8]。本研究结果提示, 肺移植术后受体 IL-10 基因多态性位点 rs1800896 与 FK506 药物代谢个体差异相关。肺移植患者术后第 1 周和第 2 周, rs1800896 AA 基因型患者 C/D 高于 AG 基因型患者, 且差异有统计学意义

($P < 0.05$)。而其他检测基因型未发现与 FK506 代谢差异相关 ($P > 0.05$)。该结果与其他实体器官移植的有关研究相一致^[9]。

本研究首次探讨了我国肺移植受体患者 IL-10 和 CYP3A5 基因多态性与肺移植术后 FK506 代谢的关系。最终研究结果显示, IL-10 和 CYP3A5 基因多态性影响肺移植患者 FK506 代谢, 联合检测 IL-10 和 CYP3A5 基因型可更为准确地预测 FK506 代谢表型, 为临床个体化用药方案提供参考依据。据报道, 肝功能、肾功能、血红蛋白等指标与 FK506 代谢相关^[10]。本组资料中各基因型分组之间患者这些临床指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。然而由于本研究样本量小, 且分析时没有完全排除其他因素的影响, 同时 IL-10、CYP3A5 活性与 FK506 代谢之间可能存在复杂的网络关系, 因此需要更大样本量、多因素分析进一步证实 IL-10、CYP3A5 多态性与 FK506 代谢个体差异的关系, 三者之间的分子机制亦需要进一步研究阐明。

参考文献

- [1] Nathan SD. The future of lung transplantation[J]. *Chest*, 2015, 147(2):309.
- [2] Gorski JC, Hall SD, Becker P, et al. In vivo effects of interleukin-10 on human cytochrome P₄₅₀ activity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 67(1):32.
- [3] 张晓庆, 王兆文, 陈达伟, 等. 肝移植术后受体他克莫司个体化用药与供体细胞色素 P₄₅₀3A 亚家族多肽 5 和白细胞介素-18 基因多态性的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(10):2 073.
- [4] 杜瑜, 王淼, 王政, 等. 移植术后应用他克莫司致不良反应的相关因素分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(11):1 504.
- [5] Afshar K. Future direction of immunosuppression in lung transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19(6):583.
- [6] Fan J, Zhang X, Ren L, et al. Donor IL-18 rs5744247 polymorphism as a new biomarker of tacrolimus elimination in Chinese liver transplant patients during the early post-transplantation period: results from two cohort studies[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(3):239.
- [7] 郭志祥, 周晓慧, 刘杰, 等. 气管移植急性排斥反应中细胞

三氟柳胶囊单剂量与多剂量人体药动学研究^Δ

彭莉*, 丁莉坤, 贾艳艳, 王茂湖, 文爱东[#](第四军医大学第一附属医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 R969.1;R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4934-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.13

摘要 目的:研究三氟柳胶囊在健康人体内的药动学特征。方法:采用单中心随机试验设计,将36名健康受试者分为3组,分别单剂量口服三氟柳胶囊低、中、高剂量(300、600、900 mg),qd,给药当天进行单剂量人体药动学研究;中剂量组继续给药13 d,进行多剂量人体药动学研究。采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定三氟柳血药浓度,色谱柱为Zorbax SB-C₁₈,流动相为甲醇-0.2%甲酸水溶液(80:20, V/V),流速为0.2 ml/min;采用电喷雾离子源(ESI),以多反应监测(MRM)模式扫描,负离子方式检测,用于定量分析的离子对分别为 m/z 247.1→161.1(三氟柳)、 m/z 294.0→250.0(内标,双氯芬酸钠)。采用WinNonlin 6.2软件计算药动学参数,并比较其差异。结果:三氟柳血药浓度在0.05~20.0 μg/ml范围内线性关系良好。单剂量低、中、高剂量组 $t_{1/2}$ 分别为(0.45±0.20)、(0.47±0.10)、(0.43±0.20)h, t_{max} 分别为(0.56±0.20)、(0.60±0.20)、(0.47±0.40)h, c_{max} 分别为(3.30±0.98)、(10.65±3.26)、(13.96±4.88)μg/ml, AUC_{0-8h} 分别为(3.99±0.93)、(13.29±1.72)、(19.62±6.78)μg·h/ml,300~900 mg剂量范围内, c_{max} 、 AUC_{0-8h} 与剂量呈线性关系(R_2 分别为0.954、0.986)。多剂量给药达稳态时,平均血药浓度为(0.71±0.20)μg/ml, AUC_{ss} 为(17.10±4.82)μg·h/ml, $t_{1/2}$ 为(0.49±0.10)h, t_{max} 为(0.85±0.62)h, c_{max} 为(11.58±3.99)μg/ml, AUC_{0-8h} 为(16.99±4.84)μg·h/ml, $AUC_{0-∞}$ 为(17.08±4.81)μg·h/ml,蓄积因子为(1.28±0.40)。单剂量给药与多剂量给药的 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 相近。结论:LC-MS/MS法能快速、准确地测定三氟柳在人体血浆中的浓度。三氟柳胶囊在健康受试者体内存在蓄积现象,且具线性药动学特征。

关键词 三氟柳;剂量;液相色谱-串联质谱法;血药浓度;药动学

Pharmacokinetic Study on Single Dose and Multiple Dose of Triflusal Capsule in Healthy Volunteers

PENG Li, DING Li-kun, JIA Yan-yan, WANG Mao-hu, WEN Ai-dong (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetic characteristics of triflusal capsule in healthy volunteers. METHODS: In randomized test, 36 healthy volunteers were randomly divided into 3 groups. They were given low-dose, medium-dose and high-dose of Triflusal capsule (300 mg, 600 mg and 900 mg), qd, for one day, and then pharmacokinetic study of single dose of Triflusal capsule was conducted; Triflusal capsule medium-dose group was continuously given medicine for 13 days, and then pharmacokinetic study of multiple dose of Triflusal capsule was conducted. The plasma concentration of triflusal was determined by LC-MS/MS, and Zorbax SB-C₁₈ column was used with methanol-0.2% formic acid (80:20, V/V) at the flow rate of 0.2 ml/min. ESI was adopted in MRM mode, negative ion detection was carried out, quantitative analysis m/z 247.1→161.1 (triflusal), m/z 294.0→250.0 (internal standard, diclofenac sodium). Pharmacokinetic parameters were calculated by using WinNonlin 6.2 software, and the difference of them were compared. RESULTS: The linear range of triflusal were 0.05-20 μg/ml. The main pharmacokinetic parameters of triflusal capsules high-dose, medium-dose and low-dose groups were as follows: $t_{1/2}$ were (0.45±0.20), (0.47±0.10), (0.43±0.20) h; t_{max} were (0.56±0.20), (0.60±0.20), (0.47±0.40)h; c_{max} were (3.30±0.98), (10.65±3.26), (13.96±4.88)μg/ml; AUC_{0-8h} were (3.99±0.93), (13.29±1.72), (19.62±6.78)μg·h/ml; within dose of 300-900 mg, linear relationship was found between c_{max} , AUC_{0-8h} and dose ($R^2=0.954, 0.986$). When reaching stable state of multiple dose, average blood concentration was (0.71±0.20)μg/ml; main pharmacokinetic parameters were as follows: AUC_{ss} (17.10±4.82)μg·h/ml, $t_{1/2}$ (0.49±0.10)h, t_{max} (0.85±0.62)h, c_{max} (11.58±3.99)μg/ml, AUC_{0-8h} (16.99±4.84)μg·h/ml, $AUC_{0-∞}$ (17.08±4.81)μg·h/ml; accumulation factor (1.28±0.40). t_{max} and $t_{1/2}$ of single dose were similar to those of multiple dose. CONCLUSIONS: LC-MS/MS can determine the content of triflusal in human plasma rapidly and accurately, and accumulation phenomena exist in healthy Chinese volunteers, which shows linear pharmacokinetic characteristics.

KEYWORDS Triflusal; Dose; LC-MS/MS; Plasma concentration; Pharmacokinetics

因子的表达[J].同济大学学报:医学版,2014,35(1):35.
[8] Zhang XQ, Wang ZW, Fan JW, et al. Impact of interleukin-10 gene polymorphisms on tacrolimus dosing requirements in Chinese liver transplant patients during the early

posttransplantation period[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011,67(8):803.

[9] Li CJ, Li L, Lin L, et al. Impact of the CYP3A5, CYP3A4, COMT, IL-10 and POR genetic polymorphisms on tacrolimus metabolism in Chinese renal transplant recipients [J]. *PLoS One*, 2014,21,9(1):e86 206.

[10] 丁俊.他克莫司的药理作用及临床应用研究概况[J].临床和实验医学杂志,2010,9(13):1 347.

Δ基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项项目(No.2012ZXJ09202-013)

* 硕士研究生。研究方向:药物临床试验。电话:029-84771794。E-mail:383613752@qq.com

通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:新药研发及临床药理学试验管理。电话:029-84773636。E-mail:adwen@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2015-06-02 修回日期:2015-08-03)

(编辑:李 劲)