

消癌平对伊马替尼在大鼠体内外代谢的影响

黄曦 章利亚 郑宇红 夏迎春 黄笑夏

【摘要】目的 探讨消癌平注射液对伊马替尼在大鼠体内外代谢的影响。**方法** 分别在伊马替尼人和大鼠肝微粒体孵育体系中加入 2μl 消癌平注射液和消癌平注射液 10 倍稀释液,孵育结束后终止反应。建立超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS),检测代谢产物 N-去甲基伊马替尼的生成量。将 SD 大鼠随机分成对照组和给药组(按 7.5ml/kg 连续 10d 腹腔注射消癌平注射液),每组 8 只,消癌平注射液连续给药 10d,第 10 天两组大鼠按 30mg/kg 灌胃伊马替尼,并于灌胃后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24h 采集血样处理并检测。**结果** 以伊马替尼为底物,消癌平注射液和消癌平注射液 10 倍稀释液在大鼠肝微粒体中,较对照组分别抑制了 90.83%和 50.73%;在人肝微粒体中,较对照组分别抑制了 79.44%和 28.77%。消癌平注射液连续 10d 腹腔注射后,伊马替尼及其活性代谢产物 N-去甲基伊马替尼的相关药代动力学参数发生了改变:相比于空白对照组,血浆伊马替尼达峰时间(T_{max})延后了 105.72%,表观分布容积(V_z/F)减少了 24.76%;血浆 N-去甲基伊马替尼 $AUC_{(0-4)}$ 减少了 21.37%, $AUC_{(0-\infty)}$ 减少了 19.29%, T_{max} 延后了 35.70%,峰浓度(C_{max})减少了 20.01%, V_z/F 增加了 45.38%,清除率(CL_z/F)增加了 32.44%。**结论** 体内外实验结果提示消癌平注射液能影响伊马替尼的代谢。临床上同时应用消癌平注射液与伊马替尼时,应密切关注患者的临床症状和伊马替尼血药浓度 T_{max} 。

【关键词】 消癌平 伊马替尼 药动学 肝微粒体 超高效液相色谱-串联质谱

Effect of Xiaoaiping on metabolism of imatinib in vitro and in vivo HUANG Xi, ZHANG Liya, ZHENG Yuhong, et al. Department of Pharmacy, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of Chinese medicine Xiaoaiping on metabolism of imatinib in vitro and in vivo. **Methods** Incubation system of human and rat liver microsomes were added with 2.0μl Xiaoaiping injection or 10 times diluted Xiaoaiping injection, respectively. The amount of N-desmethyl imatinib was determined with UPLC-MS/MS when the reaction was terminated. Sixteen SD rats were randomly divided into control group and Xiaoaiping group with 8 in each group, 7.5ml/kg Xiaoaiping was intraperitoneally injected in Xiaoaiping group for 10 days. At d10 a single dose of 30mg/kg imatinib was administered intragastrically in both groups, the blood samples were taken at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24h after gavage for pharmacokinetic study. **Results** In vitro study showed that the inhibition rates of Xiaoaiping injection and 10 times diluted Xiaoaiping were 90.83% and 50.73% in rat liver microsomes, those were 79.44% and 28.77% in human liver microsomes. In vivo study showed that compared with control group, in Xiaoaiping group the T_{max} of imatinib was delayed 105.72%, the V_z/F was decreased by 24.76%, $AUC_{(0-4)}$ of N-desmethyl imatinib was decreased by 21.37%, $AUC_{(0-\infty)}$ of N-desmethyl imatinib was decreased by 19.29%, T_{max} of N-desmethyl imatinib was delayed 35.70%, C_{max} of N-desmethyl imatinib was decreased by 20.01% and the V_z/F was increased by 45.38%, CL_z/F of N-desmethyl imatinib was increased by 32.44%. **Conclusion** The study shows that Xiaoaiping may affect the metabolism of imatinib both in vitro and in vivo. When imatinib was co-administrated with Xiaoaiping, attention should be paid to clinical symptoms and T_{max} of imatinib.

【Key words】 Xiao ai ping Imatinib Pharmacokinetics Liver microsomes UPLC-MS/MS

通光藤茎中含有以通光藤苷元甲、通光藤苷元乙、通光藤苷元丙、通光藤素为代表的 4 类 C21 甾体苷,具

有抗肿瘤活性^[1]。消癌平注射液是从通光藤的干燥藤茎中提炼且精制而成的中药抗肿瘤注射剂,为单方制剂,自上市以来,广泛用于各种恶性肿瘤的治疗,如肺癌、肝癌、乳腺癌、鼻咽癌、胃癌、多发性骨髓瘤、急性髓细胞白血病等^[2-8]。目前,临床上中药注射剂与其他药物联合使用的现象非常普遍。然而,市面上许多中药注射剂说明书对药物相互作用的描述过于简单、模糊,甚至缺乏^[9]。

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.7.2018-2708

基金项目:温州市科技计划项目(Y20170693)

作者单位:325000 温州市中医院药剂科

通信作者:黄笑夏,E-mail:496516861@qq.com

细胞色素 P450 酶系是多数药物的主要代谢酶,由此引发的潜在药物相互作用已得到广泛重视。甲磺酸伊马替尼是治疗慢性期、急变期或加速期慢性髓性白血病和复发或转移性胃肠间质瘤的一线用药,在体内主要经肝微粒体细胞色素 P450 中的 CYP3A4 代谢,而 CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 和 CYP2C19 等代谢酶对伊马替尼的代谢影响较小^[10]。相关文献报道,消癌平注射液能够抑制 CYP3A4 的活性,但未见其对伊马替尼代谢影响的相关报道。本研究先建立同时检测大鼠血浆中伊马替尼及 N-去甲基伊马替尼浓度的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS),再观察消癌平注射液在体内外对伊马替尼药代动力学的影响,为其药物相互作用的研究提供依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物 雄性健康 SD 大鼠 16 只,体质量(250±50)g,由温州医科大学动物实验中心提供,实验动物许可证号:SYXK(浙)2015-0009。

1.2 主要试剂 甲磺酸伊马替尼(规格 100mg,批号 S102606,美国 Selleck Chemicals LLC 公司);N-去甲基伊马替尼对照品(规格 10mg,批号 241902,美国 Sigma 公司);卡马西平对照品(规格 50mg,批号 0142-9503,中国药品生物制品检定所);消癌平注射液(规格 20ml,批号 201511061,中国南京圣和药业有限公司);人和大鼠肝微粒体(本实验室自制);还原性辅酶 II(NADPH,规格 1g,批号 N041939-1G,瑞士罗氏公司)。

1.3 主要仪器 ACQUITY H-Class 超高效液相色谱仪、Masslynx 4.1 色谱工作站和 XEVO TQD 三重四级杆质谱仪(美国 Waters 公司);TGL-16G 高速离心机(上海安亭科学仪器厂);Milli-Q 纯水机(美国 Millipore 公司);QL-866 涡旋混合器(江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司);FA2004 电子分析天平(上海方瑞仪器有限公司);DKZ-450B 电热恒温振荡水槽(上海森信实验仪器有限公司)。

1.4 方法

1.4.1 色谱条件 色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC BEH C18 Column(2.1×50mm,1.7μm,particle size,Waters Corp);流动相:乙腈-0.1%甲酸水溶液;梯度洗脱:0~0.5min,40%→85%乙腈,0.5~1.3min,85%乙腈,1.3~1.5min,85%→40%乙腈,1.5~2.5min,40%乙腈;流速:0.4ml/min,柱温 40℃

1.4.2 质谱条件 电喷雾离子化源,正离子检测模式。定量分析的离子反应分别为伊马替尼 m/z 494.3/394.2,

N-去甲基伊马替尼 m/z 480.2/394.2,内标卡马西平 m/z 237.1/194.2。毛细管电压 2kV;伊马替尼、N-去甲基伊马替尼、卡马西平的锥孔电压分别为 55、40、40V,碰撞电压分别为 30、30、20V;离子源温度 150℃;去溶剂化温度 500℃;本仪器用氮气作去溶剂化气体(800L/h)及锥孔气体(50L/h)。

1.4.3 体外试验 (1)肝微粒体孵育体系:分别将 2μl 消癌平注射液和 2μl 消癌平注射液 10 倍稀释液(对照组不加消癌平注射液),加入含 0.024 7mg/ml 伊马替尼溶液和相应浓度的微粒体孵育体系(0.5mg/ml 鼠肝微粒体和 0.632 5mg/ml 人肝微粒体),200μl 孵育体系见表 1,每个浓度平行 2 管。将孵育体系置于 37℃ 水浴恒温振荡器中预孵育 5min,加入 1mM 的 NADPH 启动反应。孵育 30min 后立即冷却到-80℃ 终止反应。(2)血浆样品处理:反应终止后,加入 400μl 乙腈溶剂沉淀蛋白,再加入内标 1μg/ml 卡马西平甲醇溶液 20μl,涡旋混匀 2min,13 000r/min 离心 10min,取 100μl 上清液与 100μl 超纯水 1:1 稀释混匀,2μl 稀释液进样检测。

表 1 肝微粒体孵育体系

药物	鼠肝微粒体孵育体系		人肝微粒体孵育体系	
	加入体积 (μl)	终浓度 (ng/ml)	加入体积 (μl)	终浓度 (ng/ml)
伊马替尼	4.94	24700	4.94	24700
消癌平	2(0.2,0.2)	-	2(0.2,0.2)	-
肝微粒体	10	500000	10	632500
Tris-HCl 缓冲液	173.06	-	173.06	-
NADPH	10	833350	10	833350
总量	200	-	200	-

1.4.4 体内试验 (1)给药方法与样品采集:将 16 只 SD 大鼠随机分为两组,即对照组和给药组,每组 8 只。其中给药组大鼠按 7.5ml/kg 腹腔注射消癌平注射液,1 次/d,连续 10 d。给药组最后一次给予消癌平注射液后,两组大鼠单次灌胃伊马替尼(30mg/kg),分别于灌胃后的 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24h 取大鼠尾静脉血样 0.5ml 于 1.5ml EP 管中,13 000r/min 离心 10min,分离的血浆于-80℃ 冰箱保存待测。(2)血浆样品处理:样品解冻后,取 100μl 于 EP 管中,加入乙腈溶剂 200μl 来沉淀蛋白,再加入 1μg/ml 卡马西平甲醇溶液 20μl,并涡旋混匀 2min,充分混匀后 13 000r/min 离心 10min,取上清液 100μl 与超纯水 100μl(1:1)稀释混匀,2μl 稀释液进样检测。

1.5 方法学考察 在正式实验前,参照体内试验的血浆样品处理方法进行处理,并作质谱分析,记录伊马替

尼、N-去甲基伊马替尼和内标峰面积,以伊马替尼、N-去甲基伊马替尼与内标的比值为纵坐标,以伊马替尼和N-去甲基伊马替尼为横坐标绘制标准曲线,得出两者的线性回归方程。伊马替尼、N-去甲基伊马替尼的浓度分别为 50、1 000、10 000 和 20、100、1 000 ng/ml,取每种浓度样品 6 份,参照体内试验的血浆样品处理方法进行处理;同一天测定日内精密度,连续 3d 作同样操作,以测定日间精密度。取上述每种浓度样品 6 份处理后检测,依据标准曲线计算检测浓度,以检测的峰面积直接与相应浓度的伊马替尼、N-去甲基伊马替尼对照品溶液直接进样所得的峰面积进行比较,计算提取回收率。将已处理空白血浆配制的上述浓度的伊马替尼和 N-去甲基伊马替尼的标准品溶液峰面积与相应浓度的标准品直接进样的峰面积比较,计算基质效应。同时考察预处理样品在室温、自动进样器、-20℃放置和反复冻融条件下的稳定性。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。应用 DAS 3.0 软件对药动学参数进行分析。

2 结果

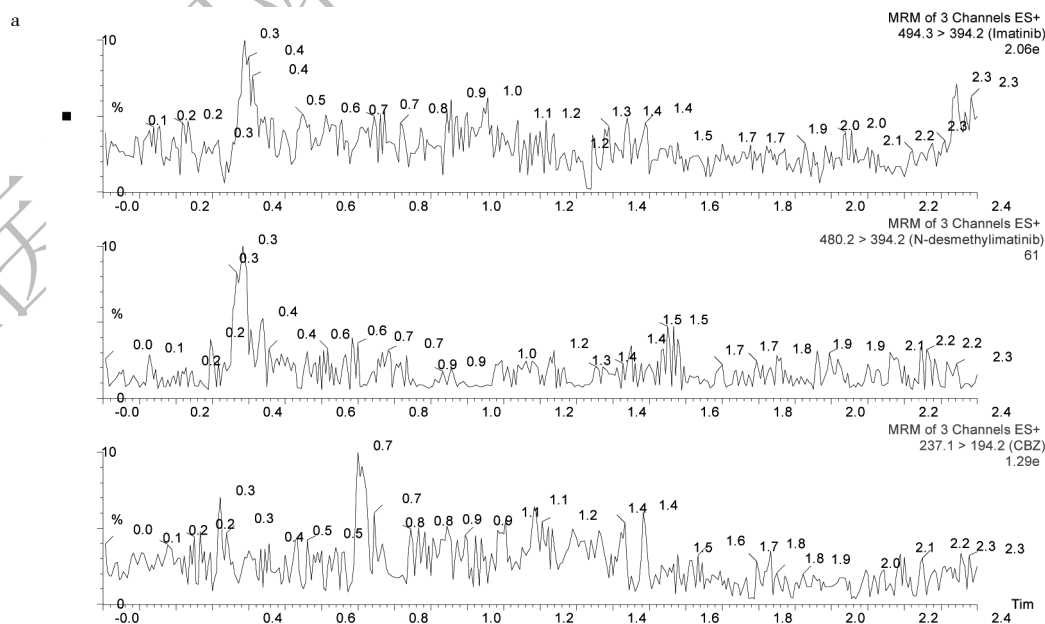
2.1 UPLC-MS/MS 分析结果 实验结果表明,内源性杂质峰不干扰测定,伊马替尼、N-去甲基伊马替尼与内标及血浆中的内源性物质能得到良好的分离,结果见图 1。伊马替尼和 N-去甲基伊马替尼的线性回归方程分别为 $y_1=0.000\ 3\ x_1+0.036\ 3\ (r^2=0.999\ 2)$ 和 $y_2=0.000\ 07\ x_2+0.000\ 2\ (r^2=0.999\ 5)$,血浆浓度分别在 20~10 000、1~

1 000 ng/ml 时线性关系良好,定量下限分别为 20、1 ng/ml。伊马替尼的日间、日内精密度相对标准偏差(RSD)均 < 15%,N-去甲基伊马替尼的日间、日内精密度 RSD 亦均 < 15%。伊马替尼低、中、高浓度的提取回收率分别为 $(88.11 \pm 7.15)\%$ 、 $(92.61 \pm 6.00)\%$ 、 $(87.67 \pm 5.08)\%$,基质效应分别为 $(86.44 \pm 10.29)\%$ 、 $(89.15 \pm 7.74)\%$ 、 $(97.06 \pm 7.27)\%$;N-去甲基伊马替尼低、中、高浓度的提取回收率分别为 $(87.26 \pm 11.16)\%$ 、 $(97.66 \pm 5.77)\%$ 、 $(98.89 \pm 3.54)\%$,基质效应分别为 $(96.08 \pm 3.52)\%$ 、 $(101.64 \pm 3.25)\%$ 、 $(93.95 \pm 4.58)\%$ 。伊马替尼和 N-去甲基伊马替尼分别在室温放置 12h、自动进样器中放置 12h、经历 3 次冻融(冷冻与解冻循环)、-20℃放置 12d,稳定性良好。该法可用于伊马替尼和 N-去甲基伊马替尼的血浆测定。

2.2 消癌平在体外对伊马替尼的作用 以伊马替尼为底物,消癌平注射液和消癌平注射液 10 倍稀释液在大鼠肝微粒体中的抑制作用分别达到了 90.83% 和 50.73%,在人肝微粒体中的抑制作用分别达到了 79.44% 和 28.77%。由此得出,消癌平在大鼠肝微粒体和人肝微粒体中对伊马替尼均有明显的抑制作用。

2.3 血药浓度-时间曲线 两组大鼠按 30 mg/kg 单剂量灌胃伊马替尼后,随着时间的增加,伊马替尼、N-去甲基伊马替尼的血药浓度曲线右移,见图 2-3。

2.4 药动学参数 伊马替尼和 N-去甲基伊马替尼药动学数据经过 DAS 3.0 软件处理后,采用非房室模型统计矩计算药动学参数,结果见表 2~3。相比于空白对照组,大鼠按 7.5 ml/kg 连续 10d 腹腔注射消癌平注射液后,血浆伊马替尼达峰时间(T_{max})由 2.500h 延长至



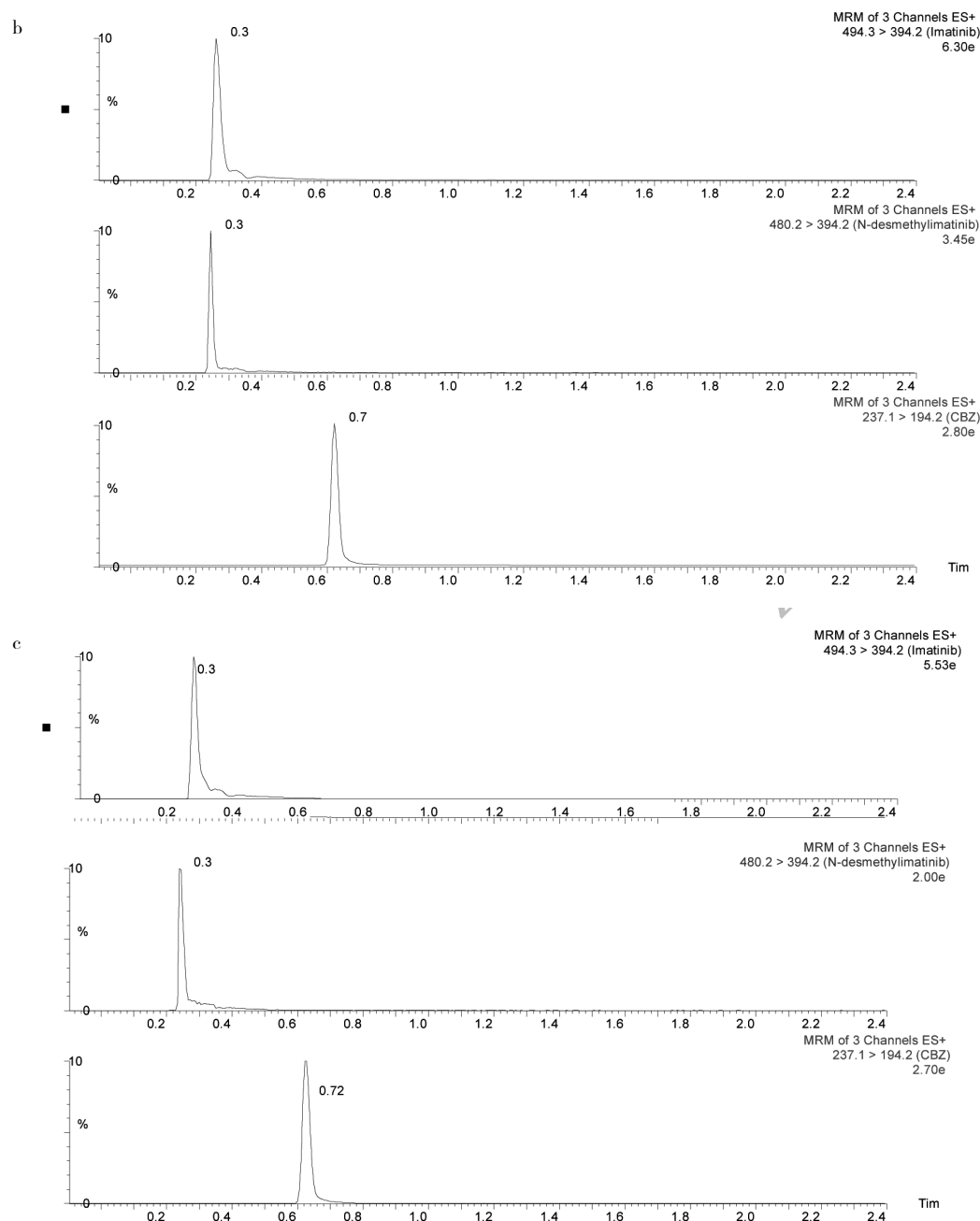


图 1 伊马替尼及 N-去甲基伊马替尼的 UPLC-MS/MS 色谱图(a:空白血浆,b:伊马替尼和 N-去甲基伊马替尼血浆对照品;c:血浆样品)

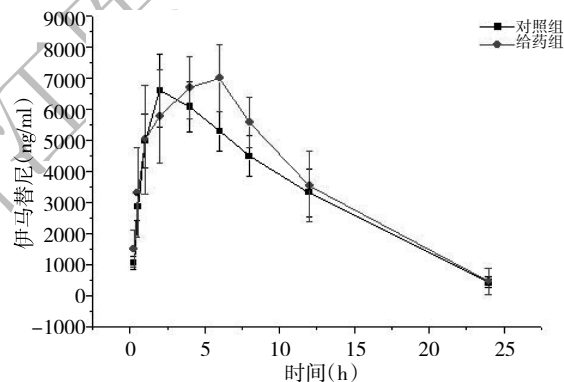


图 2 两组大鼠血浆伊马替尼的药-时曲线

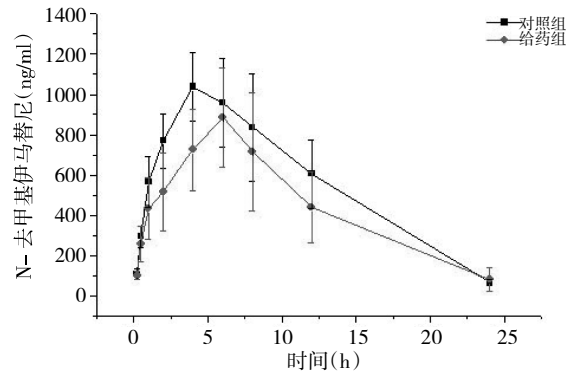


图 3 两组大鼠血浆 N-去甲基伊马替尼的药-时曲线

5.143h,延后了 105.72%;表观分布容积(V_z/F)由 2.682L/kg 减少至 2.018L/kg,减少了 24.76%;AUC 增加,峰浓度(C_{max})增大,清除率(CL_z/F)减小。相比于空白对照组,大鼠按 7.5ml/kg 连续 10d 腹腔注射消癌平注射液后,血浆 N-去甲基伊马替尼 $AUC_{(0-1)}$ 由 13 470.171 μ g/L·h 减少至 10 591.962 μ g/L·h,减少了 21.37%; $AUC_{(0-\infty)}$ 由 13 915.901 μ g/L·h 减少至 11 231.875 μ g/L·h,减少了

19.29%; T_{max} 由 4.667h 延长至 5.067h,延后了 35.70%; C_{max} 由 1 112.462 μ g/L 减少至 889.847 μ g/L,减少了 20.01%; V_z/F 由 14.723L/kg 增加至 21.405L/kg,增加了 45.38%; CL_z/F 由 2.241L/(h·kg)增加至 2.968L/(h·kg),增加了 32.44%;半衰期延长,平均停留时间延长。由此得出,消癌平注射液对伊马替尼、N-去甲基伊马替尼的药代动力学有一定的影响。

表 2 两组大鼠血浆伊马替尼的药动学参数

组别	<i>n</i>	AUC ₍₀₋₁₎ (μg/L·h)	AUC _(0-∞) (μg/L·h)	MRT ₍₀₋₁₎ (h)	MRT _(0-∞) (h)
给药组	8	89193.83 ± 16288.819	92866.301 ± 20270.787	7.754 ± 0.824	8.552 ± 1.749
对照组	8	80153.327 ± 12333.199	83963.934 ± 12505.367	7.730 ± 0.332	8.852 ± 0.940

组别	<i>n</i>	<i>t</i> _{1/2} (h)	<i>T</i> _{max} (h)	<i>V</i> _z / <i>F</i> (L/kg)	<i>CL</i> _z / <i>F</i> [(L/(h·kg))]	<i>C</i> _{max} (μg/L)
给药组	8	4.340 ± 1.397	5.143 ± 1.574	2.018 ± 0.341	0.337 ± 0.077	7355.357 ± 1149.196
对照组	8	5.100 ± 1.079	2.500 ± 0.926	2.682 ± 0.773	0.365 ± 0.057	6771.358 ± 1101.306

表 3 两组大鼠血浆 N-去甲基伊马替尼的药动学参数

组别	<i>n</i>	AUC ₍₀₋₁₎ (μ.g/L·h)	AUC _(0-∞) (μg/L·h)	MRT ₍₀₋₁₎ (h)	MRT _(0-∞) (h)
给药组	8	10591.962 ± 3721.203	11231.875 ± 4209.464	8.384 ± 0.475	9.587 ± 0.996
对照组	8	13470.171 ± 2885.663	13915.901 ± 2976.930	8.162 ± 0.395	8.879 ± 0.444

组别	<i>n</i>	<i>t</i> _{1/2} (h)	<i>T</i> _{max} (h)	<i>V</i> _z / <i>F</i> (L/kg)	CL _z / <i>F</i> [(L/(h·kg)]	<i>C</i> _{max} (μg/L)
给药组	8	5.067 ± 0.676	6.333 ± 0.816	21.405 ± 6.990	2.968 ± 1.000	889.847 ± 253.842
对照组	8	4.543 ± 0.258	4.667 ± 1.033	14.723 ± 3.391	2.241 ± 0.483	1112.462 ± 142.570

3 讨论

伊马替尼在体内主要经肝微粒体 CYP3A4 代谢生成 N-去甲基伊马替尼,它可能与多种药物产生相互作用,如辛伐他汀、美托洛尔、利福平、环孢菌素、华法林等^[10]。相关文献报道,消癌平注射液能抑制 CYP3A4 的活性^[11]。刘丽雅等^[12]利用体外人肝微粒体孵育技术,从药物代谢方面观察消癌平注射液对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4/5 各亚酶的活性影响,结果表明除 CYP2D6 外,消癌平注射液对其他亚酶均有明显的抑制作用。周静雅^[13]将消癌平注射液加入到体外人肝微粒体孵育体系中,探究其对 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4 各亚酶的活性影响,实验结果显示消癌平对以上 5 个酶均有抑制作用,且对 CYP3A4 的半抑制浓度(IC_{50})为 46 000ng/ml;同时进一步开展了消癌平注射液和化疗药物多西他赛大鼠体内药代动力学实验,结果显示消癌平注射液能够抑制 CYP3A4 底物多西他赛在大鼠体内的代谢过程。本研究以伊马替尼为底物,消癌平注射液为抑制剂,消癌平注射液和消癌平注射液 10 倍稀释液对伊马替尼的抑制作用在大鼠肝微粒体中分别达到了 90.83%和 50.73%,消癌平注射液和消癌平注射液 10 倍

稀释液对伊马替尼的抑制作用在人肝微粒体中分别达到了 79.44%和 28.77%;这说明消癌平注射液对伊马替尼有明显的抑制作用。

虽然肝微粒体体外温孵法对反应体内代谢情况具有一定的价值,但考虑到药物在体内的代谢过程非常复杂,因此还需要体内实验作进一步研究。基于体外实验结果,笔者又进行了消癌平注射液与伊马替尼在大鼠体内的药代动力学实验。在实验中,笔者建立了 UPLC-MS/MS,可同时检测大鼠血浆中伊马替尼及其活性代谢产物 N-去甲基伊马替尼浓度。相比于高效液相色谱,UPLC-MS/MS 具有耗时短、进样量少、灵敏度高等优点,是一种检测伊马替尼及其活性代谢产物 N-去甲基伊马替尼浓度的有效手段。从动物体内实验结果可知,大鼠腹腔注射消癌平后,血浆伊马替尼及其活性代谢产物 N-去甲基伊马替尼的药代动力学参数发生了改变:相比于空白对照组,大鼠按 7.5ml/kg 连续 10d 腹腔注射消癌平注射液后,血浆伊马替尼的 T_{max} 延后了 105.72%, V_z/F 减少了 24.76%;血浆 N-去甲基伊马替尼的 $AUC_{(0-1)}$ 减少了 21.37%, $AUC_{(0-\infty)}$ 减少了 19.29%, T_{max} 延后了 35.70%, C_{max} 减少了 20.01%, V_z/F 增加了 45.38%, CL_z/F 增加了 32.44%。由此得出,消癌平注射液对伊马替尼、N-去甲基伊马替尼的药代动力学有一定的影响。

笔者发现,体外实验中消癌平注射液对伊马替尼代谢表现出明显的抑制作用;但在大鼠体内实验中消癌平注射液对伊马替尼代谢未表现出明显的抑制作用,考虑与体内生理环境复杂且影响因素(吸收、分布、排泄等)较多有关。相关研究结果显示,血浆伊马替尼浓度与慢性粒细胞白血病^[14]、胃肠间质瘤^[15]的疗效息息相关,而个体间伊马替尼的 CL_z/F 又有 40% 的差异^[16],药物相互作用对伊马替尼血药浓度的影响在个体间可能被放大,进而导致治疗失败和不良反应发生。由于消癌平注射液和伊马替尼均为肿瘤科常用药物,此实验结果具有潜在的临床意义。本实验为消癌平注射液与伊马替尼合用的初步结果,且伊马替尼为单次给药。由于甲磺酸伊马替尼临床常用剂量为 400~600mg/d,最大剂量可加至 800mg/d,且需要长期给药,长期联合用药的结果可能会产生更大的影响。

总之,本研究在人与大鼠肝微粒体体外孵育药物的体系中,以伊马替尼为底物,加入消癌平注射液,结果显示其在相应微粒体孵育体系中对伊马替尼的代谢过程有明显的抑制作用。结合消癌平注射液对伊马替尼在大鼠体内的药代动力学的影响,在临床同时应用消癌平注射液和伊马替尼时,应密切关注患者的临床症状及伊马替尼血药浓度 T_{max}。

4 参考文献

- [1] 于绍帅,陈明苍,李志雄,等. 通关藤的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(21):279-283.
- [2] 杨宗艳,胡传国. 消癌平注射液治疗老年晚期非小细胞肺癌 121 例疗效观察[J]. 安徽医药, 2010,14(12):1470-1471.
- [3] 贾军梅,赵和平,郭亚荣. 消癌平联合奥曲肽对原发性肝癌患者免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2011,11(10):1130-1132.
- [4] 傅柏涵,郭放,韩涛,等. 消癌平注射液联合化疗治疗转移性三阴性乳腺癌临床疗效观察[J]. 解放军医药杂志, 2016,28(6):23-26.
- [5] 周卫兵,何凤姣,姜武忠,等. 消癌平联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009,14(11):1029-1031.
- [6] 李妮,冉建波. 消癌平联合 CPT-11 化疗方案治疗老年晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 河北医学, 2016, 22(2):198-201.
- [7] 董平. 消癌平注射液联合 CIK 细胞治疗老年多发性骨髓瘤临床观察[J]. 中医学报, 2015, 30(12):1712-1717. DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2015.12.592.
- [8] 佟丽,董军杰,王茂生,等. 消癌平注射液联合化疗治疗初发非 M3 型急性髓细胞白血病 60 例临床观察[J]. 河北中医, 2015,37(1):95-97.
- [9] 刘宏明,张叶,宋滨. 中药注射剂产生不良反应的原因分析及应对策略探讨[J]. 药学研究, 2016, 35(7):431-434. DOI:10.13506/j.cnki.jpr.2016.07.019.
- [10] 张师,王明霞,冯章英,等. 靶向抗肿瘤药物的药理学相互作用研究进展[J]. 中国药房, 2016,27(20):2871-2874.
- [11] 杨旭平,赖丹,黄毅岚. 5 种抗肿瘤中药注射液对 CYP3A4 酶代谢的影响[J]. 华西药理学杂志, 2014,29(5):550-552. DOI:10.13375/j.cnki.wcjps.2014.05.022.
- [12] 刘丽雅,韩永龙,余奇,等. 消癌平注射液等 4 种抗肿瘤中药注射剂对人肝微粒体中 CYP450 酶 7 种亚型的体外抑制作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014,19(5):522-527.
- [13] 周静雅. 抗肿瘤药物体内测定方法及与消癌平注射液的相互作用研究[D]. 上海:第二军医大学, 2012.
- [14] 徐泽宽,徐皓. 甲磺酸伊马替尼血药浓度监测对指导胃肠间质瘤治疗及评估预后临床意义[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(4):387-390.
- [15] 刘晓蕾,姚海英,刘永建. 伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病期间谷浓度与疗效的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2012,22(10):42-44.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知化学药和生物制品卷[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:945-947.

(收稿日期:2018-11-03)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 642 页)

PloS one, 2014, 9(10): e110990. DOI:10.1371/journal.pone.0110990.

- [8] Fan Y, Zhan Q, Xu H, et al. Epigenetic identification of ZNF545 as a functional tumor suppressor in multiple myeloma via activation of p53 signaling pathway[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2016, 474(4):660-666. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.04.146.
- [9] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2014, 64(1): 9-29. DOI:10.3322/caac.21208.
- [10] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2016, 66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [11] Mathonnet M, Perraud A, Christou N, et al. Hallmarks in colorec-

tal cancer: angiogenesis and cancer stem-like cells[J]. World journal of gastroenterology, 2014, 20(15): 4189-4196. DOI:10.3748/wjg.v20.i15.4189.

- [12] Wang W, Cai J, Lin Y, et al. Zinc fingers function cooperatively with KRAB domain for nuclear localization of KRAB-containing zinc finger proteins[J]. PloS one, 2014, 9(3): e92155. DOI:10.1371/journal.pone.0092155.
- [13] Zhang C, Xiang T, Li S, et al. The novel 19q13 KRAB zinc-finger tumour suppressor ZNF382 is frequently methylated in oesophageal squamous cell carcinoma and antagonises Wnt/beta-catenin signalling[J]. Cell death & disease, 2018, 9(5):573. DOI:10.1038/s41419-018-0604-z.

(收稿日期:2018-08-14)

(本文编辑:陈丹)