

长春瑞滨药动学及毒副作用研究进展[△]

刘花*,陈延绅,尤慧柠,冯燕,李敏,寇建蓉,魏俊松,封卫毅[#](西安交通大学第一附属医院药学部,西安710061)

中图分类号 R969.1;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)11-1403-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.21



摘要 长春瑞滨(NVB)是一种半合成的长春花生物碱,可通过抑制微管蛋白的合成而发挥抗肿瘤作用,因其口服制剂服用方便且具有良好的临床疗效,目前已应用于多种肿瘤的治疗。NVB血药浓度与其疗效及毒副作用密切相关,血药浓度较小的变化即有可能降低疗效甚至产生严重的毒副作用,但由于其临床数据有限以及缺乏有效的药效学监测方法,从而在临床治疗中存在着用药风险。本文通过查阅国内外相关文献对NVB体内药动学及毒副作用研究进展进行总结,充分了解NVB的药动学特点及影响因素、毒副作用的影响因素、药动学在给药方案调整中的应用现状,为其临床合理使用提供参考。

关键词 抗肿瘤药;长春瑞滨;药动学;疗效;毒副作用;药效学指标

Research progress on pharmacokinetics and toxicity of vinorelbine

LIU Hua, CHEN Yanshen, YOU Huining, FENG Yan, LI Min, KOU Jianrong, WEI Junsong, FENG Weiyi (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT Vinorelbine (NVB) is a semisynthetic vinca alkaloid and can play an anti-tumor role by inhibiting the synthesis of tubulin. Its oral preparation has been used in the treatment of a variety of tumors as its convenience and good clinical response. The blood concentration of NVB is closely related to its curative effect and toxicity. Small variations in blood concentration may reduce the curative effect and even produce serious toxicity. There are some risks in the clinical drug use due to limited clinical data and effective pharmacodynamic monitoring methods. By reviewing the relevant literature at home and abroad, this paper summarizes the research progress of *in vivo* pharmacokinetics and toxicity of NVB, fully understands the pharmacokinetic characteristics and influencing factors of NVB, the influencing factors of toxicity, and the application status of pharmacokinetics in the adjustment of administration scheme, so as to provide reference for its clinical rational use.

KEYWORDS anti-tumor drug; vinorelbine; pharmacokinetics; curative effect; toxicity; pharmacodynamic index

多数化疗药的体内药动学过程受患者个体因素的影响,加之缺乏疗效监测的有效指标和药动学参数靶值,使得化疗药的疗效监测和最佳给药方案制订成为提高抗肿瘤疗效的难点。长春瑞滨(vinorelbine, NVB)是一种通过抑制微管蛋白发挥抗肿瘤作用的半合成长春花生物碱,主要用于治疗晚期非小细胞肺癌和晚期乳腺癌,现已被纳入多种肿瘤的治疗指南。NVB血药浓度与疗效和毒性密切相关,其较小的变化即有可能降低疗效甚至产生严重的毒副作用,但由于其临床数据有限,目前主要依赖临床经验给药,因此,在一定程度上存在着用药风险^[1]。基于此,笔者对NVB的药动学特点及影响因素、毒副作用的影响因素、药动学在给药方案调整中的应用现状进行归纳总结,以期对NVB临床合理使用提供参考。

1 NVB的药动学特点

NVB包括静脉注射和口服2种剂型,静脉注射NVB 25 mg/m²与口服60 mg/m²具有生物等效性^[2]。血小板是NVB的主要载体,两者结合率高达78%,而NVB的血浆蛋白结合率仅13.5%,因此全血比血浆更能准确地反映NVB的药动学特点^[3]。NVB的药动学符合一级消除动力学的三室模型(见图1),其体内分布几乎不受药物剂量大小的影响,表观分布容积为23~75.6 L/kg^[4]。NVB主要通过CYP3A4酶代谢,约有10%通过羧酸酯酶代谢并产生唯一的活性代谢产物4-O-去乙酰基长春瑞滨(DVRL);两者主要通过胆汁排泄,仅有少部分通过尿液排泄^[5]。研究表明,NVB静脉注射15~45 mg/m²和口服60~100 mg/m²时,血药浓度与给药剂量呈线性相关性^[5-6]。常规化疗时,NVB静脉注射后全血c_{max}为852~1 024 ng/mL,口服后全血c_{max}为133~143 ng/mL^[4]。

2 NVB药动学的影响因素

2.1 年龄

长春碱类抗肿瘤药对儿童肿瘤具有较好的临床疗

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81972814)

* 主管药师,博士研究生。研究方向:临床药理学。E-mail:flower-2020@aliyun.com

[#] 通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:肿瘤药理学。E-mail: fengweiyi@mail.xjtu.edu.cn

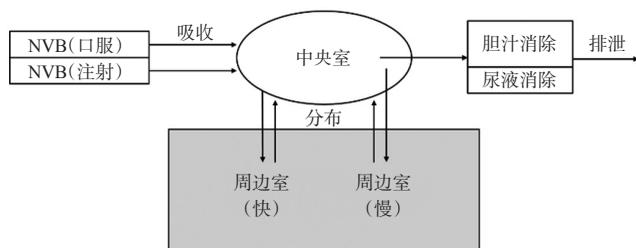


图1 NVB药动学的三室模型

效,是儿童肿瘤一线治疗方案使用较多的一类药物^[7-8]。在一项临床研究中,研究者同时测定了儿童 $[(8.7 \pm 3.6)$ 岁]和成人 $[(55.0 \pm 11.1)$ 岁]静脉注射NVB 25 mg/m²的药动学参数,结果表明,NVB根据体表面积标准化的清除率和药物暴露量在儿童和成人之间是等效的,不具有统计学差异^[9]。在另一项临床研究中,研究者对29名未成年患者(2~17岁)口服和静脉注射NVB的有效性和安全性进行了评估,结果表明,未成年患者口服和静脉注射NVB的清除率均比使用相同剂量的成人高,其中静脉注射NVB的清除率比成人高40%^[10]。然而,由于该项研究测定的是患者血浆中的NVB浓度,因此该结果的可靠性存疑。

老年患者由于生理因素或并发症的影响,使得化疗药物的药动学参数可能发生改变,因此,为了保证药物疗效的同时降低其毒副作用,通常需调整其常规给药剂量。然而,与其他人群相比,老年患者(年龄>70岁)口服NVB的生物利用度、药物暴露量、清除率以及消除半衰期等药动学参数均无显著性差异^[2]。

虽然人体生长发育所引起的生理因素变化会直接影响药物的代谢过程,从而导致药物疗效和毒性的改变,但目前多数研究认为当NVB根据体表面积给药时,未成年人和老年人不需要降低药物剂量。

2.2 机体成分

机体成分受多种因素(比如年龄、性别和疾病等)影响,即使身高和体质量相同的个体之间,机体成分也可能存在较大差异^[11]。脂肪组织对药物的清除几乎没有影响,但是瘦体重(lean body mass, LBM)和脂肪组织的相对比例可能会通过影响药物的结合、分布、代谢进而影响药物的疗效和毒性^[12]。最近有研究指出,LBM与化疗药物的毒性之间具有显著相关性,低LBM患者发生药品不良反应的风险更高^[13]。当NVB依据体表面积给药时,每千克LBM所含药物剂量差异很大,为1.4~3.6 mg/kg^[14]。目前,包括NVB在内的多数化疗药物通常以体表面积作为确定治疗剂量的唯一方法,因而不可避免地导致了药物毒副作用的发生。因此,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)建议:针对肥胖肿瘤患者,应根据其实际体质量制订给药方案^[15]。

2.3 肝功能

肝功能障碍会导致长春碱类抗肿瘤药(如长春新

碱、长春碱)代谢受阻,机体药物暴露量增加。虽然目前有关NVB在不同肝功能损伤患者中的药动学研究较少,但肝脏是NVB的主要代谢途径,由此笔者推测NVB的药动学过程可能会受到肝功能障碍的影响。一项临床研究以胆红素、谷草转氨酶/谷丙转氨酶水平作为患者肝功能损伤程度的评价指标,观察相同治疗方案下肝功能损伤程度对静脉注射NVB药动学的影响。结果发现,与肝功能正常患者比较,轻中度肝功能损伤患者的清除率和稳态分布容积差异无统计学意义^[16]。因此,笔者认为轻中度肝功能损伤患者无须调整NVB的给药剂量。另一项研究也指出,当NVB采用标准剂量30 mg/m²给药时,肝功能损伤程度与NVB的清除率未见明显相关性^[17]。然而,这些研究均未测定游离型NVB和活性代谢物(DVRL)的浓度。由于这两者的浓度可能比结合型NVB更易受到肝功能损伤的影响,因此,为了避免毒副作用的发生,笔者建议应适当降低肝功能损伤患者NVB的给药剂量。目前对肝功能损伤患者使用NVB的药动学研究数据不足,且不同地区对不同程度肝功能损伤的评价标准不统一,笔者建议可按美国FDA推荐给药:当胆红素水平 ≤ 2 mg/dL时,NVB的使用剂量为30 mg/m²;当胆红素水平为2.1~3.0 mg/dL时,NVB的使用剂量为15 mg/m²;当胆红素水平 > 3.0 mg/dL时,NVB的使用剂量为7.5 mg/m²^[18]。

2.4 药物相互作用

为了提高化疗疗效或改善化疗引起的毒副作用,肿瘤患者常同时使用多种药物,而这些药物有可能通过改变胃肠道pH、肝药酶活性等影响药动学参数,如甲硝唑和氟康唑可通过抑制细胞色素P₄₅₀(CYP₄₅₀)3A4(CYP3A4)酶活性导致NVB的曲线下面积(area under the curve, AUC)增加^[19]。在临床治疗中,虽然NVB常与其他化疗药物联合使用,但有关其联合化疗时的药动学研究相对较少。已有研究表明,当NVB联合顺铂、多西他赛、卡培他滨时,其药动学参数与单独使用时相似,因此认为顺铂、多西他赛、卡培他滨没有引起NVB药动学的改变^[20-22]。由此推测,这些药物的主要代谢途径可能与NVB不同。

酪氨酸激酶抑制剂是一种抗肿瘤的小分子靶向药物,主要通过CYP₄₅₀酶代谢,特别是CYP3A4/5酶^[23]。目前有关NVB与酪氨酸激酶抑制剂联用的药动学研究出现了不一致的结论:当与拉帕替尼、索拉非尼联用时,NVB清除率显著降低、c_{max}显著升高,这可能是因为拉帕替尼和索拉非尼均为CYP3A4酶的抑制剂,可使CYP3A4酶失活,进而导致NVB的体内蓄积^[24-25];然而当与吉非替尼、来那替尼、阿法替尼联用时,则不会引起NVB药动学的改变,但具体原因尚不清楚^[26-27];另一项有关NVB联合吉非替尼的体外研究指出,由于NVB和吉非替尼对CYP3A4酶产生了竞争性抑制作用,从而导致两者联合用药时药动学不存在相互影响^[28]。

2.5 其他因素

2.5.1 食物 通常药物的口服生物利用度会因为食物的摄入而发生改变。Bugat等^[29]的研究显示,虽然NVB空腹服用比进食后服用的血药浓度达峰时间快,但其 c_{max} 和AUC并未发生显著性改变,同时NVB的有效性和安全性也没有发生变化;与正常饮食相比,高脂饮食会降低NVB的机体暴露量,但血药浓度达峰时间则没有发生改变。由此可知,食物对NVB药动学参数的影响较小,但是该研究指出食物会降低NVB引起的呕吐发生率,因此建议在饭后口服NVB。

2.5.2 人种 人种差异也可能会引起药物生物利用度和代谢的改变,例如不同人种之间CYP3A5酶的表达差异,可导致长春新碱神经毒性的不同^[30]。由于NVB主要通过CYP3A4酶和羧酸酯酶代谢,而这2种酶在不同人种之间不存在高度的功能多态性,因此亚洲患者和欧洲患者使用NVB的生物利用度和清除率等药动学指标相似^[31]。

3 NVB毒副作用的影响因素

口服或静脉注射NVB均可引起血液学毒性和胃肠道反应,其中血液学毒性是NVB的主要不良反应,如中性粒细胞减少、白细胞减少和贫血等。在临床用药中,多种因素会潜在地影响NVB毒副作用的产生,比如药物剂量、给药方案以及联合用药等。

3.1 药物剂量

便秘是NVB引起的胃肠道主要不良反应之一,其发生与NVB的机体暴露量有关,而与剂型无关,且发生便秘的患者体内药物AUC值更高^[32]。相关研究指出,NVB可耐受毒性血药浓度的上限为1.57 ng/mL,DVRL可耐受毒性血药浓度的上限为3.04 ng/mL,但两者可耐受毒副作用的药物剂量上限的确定是基于对具有临床疗效且无严重毒副作用患者的临床观察,因此,尚不足以作为肿瘤治疗有效剂量设定的依据^[33]。

3.2 给药方案

NVB的毒副作用不仅受药物剂量的影响,还受给药方案的影响。节拍化疗是一种小剂量给药、短间隔期的持续给药方案。在临床治疗中,NVB节拍化疗方式为每周3次、每次口服20~70 mg,其稳态血药浓度会随着剂量的增加而增加,但是不同给药剂量的平均稳态血药浓度差异无统计学意义,且在长期治疗(>5个月)中保持稳定,不会引起药物蓄积^[34]。有研究指出,治疗效果较好的患者NVB血药浓度比因疾病进展或恶化而终止治疗的患者低,同时疾病稳定期长(>6个月)的患者血药浓度比疾病稳定期短(3~6个月)的患者低,由此表明,NVB采用节拍化疗方案时,其较高的血药浓度可能会降低肿瘤患者的治疗效果^[35]。在一项NVB节拍化疗的临床研究中,研究者将患者随机分为3组,分别予以NVB 30、40、50 mg口服,每周3次。结果表明,这3组患者的

无进展生存期、总生存期和严重不良反应发生率差异无统计学意义,但患者口服NVB 30、40 mg后淋巴细胞减少发生率较高,口服40 mg后胃肠道反应发生率较高^[36]。由此推测,NVB较低的血药浓度也可能会对肿瘤患者的治疗产生不利的影响。

3.3 联合治疗

在晚期肿瘤的治疗中,NVB常与其他化疗药物联合使用,比如铂类、蒽环类等,可在提高抗肿瘤疗效的同时降低严重不良反应的发生率。NVB常见联合化疗方案的严重不良反应和推荐剂量见表1。此外,有研究指出NVB还能提高放疗的疗效,尤其是对处于G₂期的肿瘤细胞效果最好^[41]。然而,对于非小细胞肺癌老年患者,在使用标准剂量的NVB合并放疗时,严重放射性肺炎的发生率较高,且年龄是导致严重放射性肺炎的高风险因素,因此老年患者应慎重使用NVB联合放疗方案^[42]。

由于缺乏灵敏有效的药效学监测生物标志物,大多数化疗药物会根据毒副作用的严重程度作为剂量是否调整的依据。临床实践中,通常以血清学指标和肝功能指标来评价药物的毒副作用。胆红素是表征肝功能的重要指标,当中度肝功能损伤(胆红素1.5~3.0 mg/dL)患者静脉注射NVB 15 mg/m²和严重肝功能损伤(胆红素>3.0 mg/dL)患者静脉注射NVB 7.5 mg/m²时,3~4级不良反应发生率较高^[47]。因此,有研究者认为,胆红素>2 mg/dL时,NVB常规使用剂量应减少50%;也有研究者认为,胆红素≤3 mg/dL时,不需要调整剂量^[43]。

4 NVB药动学在给药方案调整中的应用

人体的多种因素,如年龄、性别、体表面积、肝肾功能等,共同决定了药物的吸收、分布、代谢和排泄,从而导致了个体之间的药动学差异,因此,不能通过给药剂量来简单地预测化疗药物的机体暴露水平^[44]。最佳给药方案的确定是肿瘤治疗方案优化过程的关键问题。药动学/药效学(PK/PD)模型是利用药动学和药效学数据与数学模型结合,通过计算机模拟大量不同给药方案,并从中筛选出最佳方案。目前,这个模型已经在一些化疗方案的制订尤其是节拍化疗中尝试应用,如替莫唑胺治疗神经胶质瘤、NVB治疗肺癌以及吉西他滨治疗神经细胞瘤等^[45-47]。在一项NVB节拍化疗治疗非小细胞肺癌和恶性胸膜间皮瘤的临床试验中,研究者采用PK/PD模型确定了最佳给药方案并在20名患者中进行验证。结果表明,每周给药总量相同的条件下,模拟的理论方案(第1、2、4天分别口服60、30、60 mg)比经验方案(隔天口服50 mg)具有更好的临床疗效和更小的毒副作用(具体结果见图2)^[43]。值得注意的是,患者的个体差异以及不同给药方案之间的变异性是PK/PD模型参数评估的主要影响因素,因此在应用PK/PD进行给药方案优化时,应尽可能地收集准确完整的药动学数据,提高PK/PD模型预测的临床实用性。

表1 NVB与化疗药物联合使用时的严重不良反应及推荐剂量

疾病种类	药物组合	严重不良反应	推荐剂量
横纹肌肿瘤 ^[40]	NVB+环磷酰胺	骨髓抑制	无
转移性乳腺癌 ^[37]	NVB+氟尿嘧啶	中性粒细胞减少、恶心、呕吐	每周静脉注射NVB 15 mg/m ² 、每天静脉注射氟尿嘧啶200 mg/m ²
非小细胞肺癌 ^[39-38]	NVB+顺铂	当顺铂剂量≤80 mg/m ² 时,仅出现中性粒细胞减少;当顺铂剂量≥100 mg/m ² 时,会出现中性粒细胞减少、贫血、恶心和呕吐	NVB血液AUC为700 ng·h/mL,需要调整剂量
转移性乳腺癌 ^[39]	NVB+多西他赛	口腔炎、乏力	NVB 22.5 mg/m ² +多西他赛75 mg/m ² (最大耐受剂量)
转移性乳腺癌 ^[40]	NVB+卡培他滨	白细胞减少、恶心	成人患者:第1天和第8天静脉注射NVB 25 mg/m ² 、每天口服卡培他滨2 000 mg/m ² ; 老年患者:第1天和第8天静脉注射NVB 20 mg/m ² 、每天口服卡培他滨1 250 mg/m ²

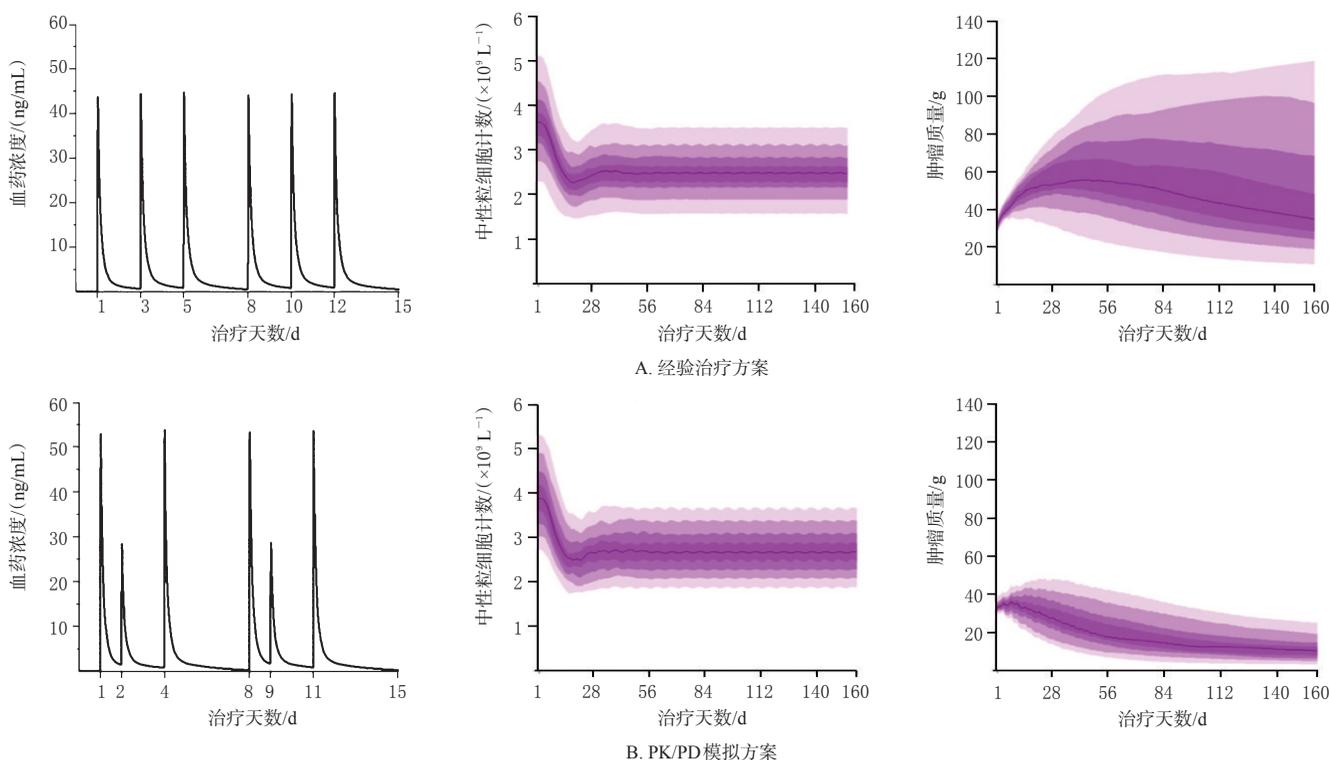


图2 NVB 2种不同节拍化疗给药方案的血药浓度、毒性和疗效比较结果

5 结语

NVB的药动学不受饮食、年龄、人种等因素的影响,长期治疗过程中能够保持稳定的吸收和排泄,且不会引起体内药物蓄积,在临床肿瘤治疗中具有较大的潜力。尤其是NVB口服制剂,不仅提高了患者的用药依从性,还降低了患者的就诊次数和经济负担,现已应用于多种肿瘤的治疗。然而NVB作为细胞毒性化疗药物也具有治疗窗窄、血药浓度与疗效/毒性之间关系不明等缺点,从而使其最佳给药方案的制订面临巨大挑战。与此同时,缺乏灵敏可靠的药效学监测指标是进行NVB药动学监测的主要限制因素。事实上,NVB的药效学预测指标已经不仅仅局限于胆红素、谷丙转氨酶以及谷草转氨酶等传统的肝功能指标。有研究发现,白细胞和中性粒细胞的最低百分比与血液中的AUC和24 h血药浓度显著相关,由此推测,白细胞和中性粒细胞的最低百分比有可能成为NVB疗效和毒性预测的指标^[29]。也有研究发现,二甲苯胺、白蛋白、凝血酶原时间和肝消除标记^{99m}Tc-MIBI可能是NVB药效学的潜在预测因子^[48]。尽管一些指标与NVB的体内药动学存在统计学关系,但尚

未确定一个足够可靠的指标作为NVB给药剂量的计算依据。因此,寻找灵敏有效的生物学监测指标,尤其是能够准确反映特殊人群(比如儿童、老年人、肝功能不全患者等)药动学特点的指标,建立行之有效的监测方法,对于及时调整NVB治疗方案、提高治疗效果、减轻毒副作用均具有重要的意义。

参考文献

- [1] SALMAN B, AL-KHABORI M. Applications and challenges in therapeutic drug monitoring of cancer treatment: a review[J]. *J Oncol Pharm*, 2021, 27(3): 693-701.
- [2] PUOZZO C, GRIDELLI C. Non-small-cell lung cancer in elderly patients: influence of age on vinorelbine oral pharmacokinetics[J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 5(4): 237-242.
- [3] GAUVIN A, PINGUET F, CULINE S, et al. Blood and plasma pharmacokinetics of vinorelbine in elderly patients with advanced metastatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 49(1): 48-56.
- [4] CAFFO O, DIPASQUALE M, MURGIA V, et al. An evaluation of the pharmacokinetics and clinical use of vinorelbine for NSCLC treatment[J]. *Expert Opin Drug Metab*

- Toxicol, 2013, 9(8): 1037-1051.
- [5] MARTY M, FUMOLEAU P, ADENIS A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(11):1643-1649.
- [6] GUETZ S, TUFMAN A, VON PAWEL J, et al. Metronomic treatment of advanced non-small-cell lung cancer with daily oral vinorelbine: a phase I trial[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:1081-1089.
- [7] CAPPELLANO A M, PETRILLI A S, DA SILVA N S, et al. Single agent vinorelbine in pediatric patients with progressive optic pathway glioma[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2):405-412.
- [8] KUTTESCH J F Jr, KRAILO M D, MADDEN T, et al. Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(4):590-593.
- [9] MINARD-COLIN V, ICHANTE J L, NGUYEN L, et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma: a report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15):2409-2416.
- [10] JOHANSEN M, KUTTESCH J, BLEYER W A, et al. Phase I evaluation of oral and intravenous vinorelbine in pediatric cancer patients: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2):516-522.
- [11] MARTIN L, BIRDSELL L, MACDONALD N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12):1539-1547.
- [12] VAN DOORN L, CROMBAG M R B S, RIER H N, et al. The influence of body composition on the systemic exposure of paclitaxel in esophageal cancer patients[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(1):47.
- [13] STEINMEYER Z, GÉRARD S, FILLERON T, et al. Low lean mass and chemotherapy toxicity risk in the elderly: the Fraction study protocol[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):1153.
- [14] SJØBLUM B, BENTH J Š, GRØNBERG B H, et al. Drug dose per kilogram lean body mass predicts hematologic toxicity from carboplatin-doublet chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(2):e129-e136.
- [15] GRIGGS J J, BOHLKE K, BALABAN E P, et al. Appropriate systemic therapy dosing for obese adult patients with cancer: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18):2037-2048.
- [16] KITZEN J J, PUOZZO C, DE JONGE M J, et al. Mild to moderate liver dysfunction does not require dose reduction of oral or intravenous vinorelbine: results of a pharmacokinetic study[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(2):266-269.
- [17] GONG J, CHO M, GUPTA R, et al. A pilot study of vinorelbine safety and pharmacokinetics in patients with varying degrees of liver dysfunction[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8):1137-1145.
- [18] CHEN C P, BUJANOVER S, KAREHT S, et al. Differential pharmacokinetics of diclofenac potassium for oral solution vs immediate-release tablets from a randomized trial: effect of fed and fasting conditions[J]. *Headache*, 2015, 55(2):265-275.
- [19] DELORD J P, PUOZZO C, LEFRESNE F, et al. Combination chemotherapy of vinorelbine and cisplatin: a phase I pharmacokinetic study in patients with metastatic solid tumors[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(2):553-560.
- [20] TOPLETZ A R, DENNISON J B, BARBUCH R J, et al. The relative contributions of CYP3A4 and CYP3A5 to the metabolism of vinorelbine[J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(9):1651-1661.
- [21] BONNETERRE J, CAMPONE M, KORALEWSKI P, et al. Vinorelbine/docetaxel combination treatment of metastatic breast cancer: a phase I study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 60(3):365-373.
- [22] NOLÈ F, CATANIA C, SANNA G, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study of an all-oral combination regimen of oral vinorelbine and capecitabine for patients with metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(2):322-329.
- [23] LIU H R, YU Y Q, GUO N, et al. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to evaluate the drug-drug and drug-disease interactions of apatinib[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:780937.
- [24] REZAI K, URIEN S, ISAMBERT N, et al. Pharmacokinetic evaluation of the vinorelbine-lapatinib combination in the treatment of breast cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(6):1529-1536.
- [25] FERRARIO C, STREPPONI I, ESFAHANI K, et al. Phase I / II trial of sorafenib in combination with vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0167906.
- [26] AWADA A, DIRIX L, MANSO SANCHEZ L, et al. Safety and efficacy of neratinib (HKI-272) plus vinorelbine in the treatment of patients with ErbB2-positive metastatic breast cancer pretreated with anti-HER2 therapy[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1):109-116.
- [27] BAHLEDA R, VARGA A, BERGÉ Y, et al. Phase I

- open-label study of afatinib plus vinorelbine in patients with solid tumours overexpressing EGFR and/or HER2[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(3):344-352.
- [28] PUJOL J L, VIENS P, REBATTU P, et al. Gefitinib (IRESSA) with vinorelbine or vinorelbine/cisplatin for chemotherapy-naive non-small cell lung cancer patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(5):417-424.
- [29] BUGAT R, VARIOL P, ROCHÉ H, et al. The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 50(4):285-290.
- [30] RENBARGER J L, MCCAMMACK K C, ROUSE C E, et al. Effect of race on vincristine-associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(4):769-771.
- [31] PÉTAÏN A, ZHONG D F, CHEN X Y, et al. Effect of ethnicity on vinorelbine pharmacokinetics: a population pharmacokinetics analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(2):373-382.
- [32] BONNETERRE J, CHEVALIER B, FOCAN C, et al. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC)[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(12):1683-1691.
- [33] GUSELLA M, PASINI F, CARUSO D, et al. Clinical outcomes of oral metronomic vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: correlations with pharmacokinetics and MDR1 polymorphisms[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(3):493-500.
- [34] BRIASOULIS E, PAPPAS P, PUOZZO C, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(20):6454-6461.
- [35] PASINI F, BARILE C, CARUSO D, et al. Oral Metronomic Vinorelbine (OMV) in elderly or pretreated patients with advanced non small cell lung cancer: outcome and pharmacokinetics in the real world[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(5):927-932.
- [36] BRIASOULIS E, ARAVANTINOS G, KOUVATSEAS G, et al. Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a Hellenic cooperative oncology group clinical translational study[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:263.
- [37] CYBULSKA-STOPA B, ZIOBRO M, SKOCZEK M, et al. Evaluation of vinorelbine-based chemotherapy as the second or further-line treatment in patients with metastatic breast cancer[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013, 17(1):78-82.
- [38] MARTONI A A, MELOTTI B, SPERANDI F, et al. Hybrid (intravenous and oral) administration of vinorelbine plus cisplatin followed by oral vinorelbine as first-line therapy of advanced non-small cell lung cancer: a phase II study[J]. *Lung Cancer*, 2008, 60(3):387-392.
- [39] CAMPONE M, FUMOLEAU P, DELECROIX V, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of docetaxel and vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(7):909-918.
- [40] DELVA R, PIENKOWSKI T, TUBIANA N, et al. Oral vinorelbine/paclitaxel combination treatment of metastatic breast cancer: a phase I study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59(6):703-709.
- [41] SIMOENS C, LARDON F, PAUWELS B, et al. Comparative study of the radiosensitizing and cell cycle effects of vinflunine and vinorelbine, *in vitro*[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:65.
- [42] HARADA H, SETO T, IGAWA S, et al. Phase I results of vinorelbine with concurrent radiotherapy in elderly patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer: west Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG3005-DI) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5):1777-1782.
- [43] ELHARRAR X, BARBOLOSI D, CICCOLINI J, et al. A phase I a/ I b clinical trial of metronomic chemotherapy based on a mathematical model of oral vinorelbine in metastatic non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma: rationale and study protocol[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:278.
- [44] KNEZEVIC C E, CLARKE W. Cancer chemotherapy: the case for therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(1):6-19.
- [45] HOUY N, LE GRAND F. Optimal dynamic regimens with artificial intelligence: the case of temozolomide[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0199076.
- [46] BARLESI F, IMBS D C, TOMASINI P, et al. Mathematical modeling for phase I cancer trials: a study of metronomic vinorelbine for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and mesothelioma patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29):47161-47166.
- [47] CICCOLINI J, BARBOLOSI D, MEILLE C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics-based mathematical modeling identifies an optimal protocol for metronomic chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(17):4723-4733.
- [48] WONG M, BALLEINE R L, BLAIR E Y, et al. Predictors of vinorelbine pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16):2448-2455.

(收稿日期:2022-01-04 修回日期:2022-04-26)

(编辑:唐晓莲)