酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤的药动学和治疗药物监测研究进展Δ

黄琼叶[1,2*],赵　杨[1,2],刘　仪[1,2],王永庆[1,2],孙鲁宁[1,2#](1.南京医科大学第一附属医院临床药理中心,南京 210029;2.南京医科大学药学院,南京　211166)

中图分类号　R969;R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)07-0890-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.22

摘　要　酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)是一类小分子靶向药物,可改善胃肠间质瘤(GIST)患者的生存时间。伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、瑞派替尼、阿伐替尼是临床治疗不同类型GIST的常用TKIs。本文对这5种药物的药动学和治疗药物监测(TDM)研究进展进行综述,发现该类药物的药动学个体差异大,其中伊马替尼、瑞戈非尼、阿伐替尼的吸收受食物影响,因此建议患者随餐服用伊马替尼并饮水200 mL,随低脂餐服用瑞戈非尼,空腹服用阿伐替尼。TKIs主要由细胞色素P450 3A4酶(CYP3A4)进行代谢,与CYP3A4诱导剂或抑制剂合用时,药物暴露量会产生明显改变;除代谢酶外,TKIs的暴露量也受转运体P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白影响。目前对于TKIs的TDM研究仍处在探索阶段,伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼的有效浓度虽然已有相关文献依据,但其暴露量与疗效/毒性之间的确切关系有待进一步研究。瑞派替尼和阿伐替尼目前缺乏暴露量与疗效/毒性的相关研究,建议对服用上述药物的患者实施TDM并结合药动学模型探索其治疗窗。目前常用于TKIs临床TDM的检测方法包括免疫法、色谱法和表面增强拉曼光谱法,为明确TKIs的治疗窗提供了技术基础。

关键词　胃肠间质瘤;酪氨酸激酶抑制剂;药动学;药物相互作用;治疗药物监测

Research progress in pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of gastrointestinal stromal tumors

HUANG Qiongye[1,2], ZHAO Yang[1,2], LIU Yi[1,2], WANG Yongqing[1,2], SUN Luning[1,2] (1. Clinical Pharmacology Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

ABSTRACT　Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) represent a class of small-molecule targeted drugs that improve the survival time of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST). Imatinib, sunitinib, regorafenib, ripretinib, and avapritinib are commonly used TKIs in the clinical treatment of various types of GIST. This article provides a comprehensive review of the pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring (TDM) of these five drugs, finding that there is significant individual variability in the pharmacokinetics of these drugs. Among them, the absorption of imatinib, regorafenib, and avapritinib are influenced by food intake. Imatinib should be taken with meals and 200 mL of water, regorafenib is taken with a low-fat meal, while avapritinib is taken on an empty stomach. TKIs are mainly metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), and when used in combination with CYP3A4 inducers or inhibitors, drug exposure levels will significantly change; apart from metabolic enzymes, the exposure levels of TKIs are also influenced by interactions with the transporter proteins P-glycoprotein and breast cancer resistance protein. Currently, research on TDM for TKIs is still in the exploratory stage, with a substantial amount of literature reporting the effective concentrations of imatinib, sunitinib and regorafenib. However, the precise relationship between exposure levels and efficacy/toxicity needs further exploration. Currently, there is a lack of research on the correlation between exposure levels and efficacy/toxicity of ripretinib and avapritinib. It is recommended to implement TDM in patients taking these drugs and explore their therapeutic window in combination with pharmacokinetic models. The commonly used methods for clinical TDM of TKIs include immunoassay, chromatography, and surface-enhanced Raman spectroscopy, providing a technical basis for clarifying the therapeutic window of TKIs.

KEYWORDS　gastrointestinal stromal tumor; tyrosine kinase inhibitors; pharmacokinetics; drug-drug interaction; therapeutic drug monitoring

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor,GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,大多由受体酪氨酸激酶

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目(No.82274022);江苏省药学会-奥赛康医院药学科研基金项目(No.A202204);江苏省人民医院"拔尖人才支持计划"项目(No.YNRCQN025)

***第一作者**　硕士研究生。研究方向:体内药物分析、临床药理学。E-mail:hqy980422@163.com

\# **通信作者**　主任药师,副教授,硕士生导师,博士。研究方向:体内药物分析、临床药理学。E-mail:sunluning0521@aliyun.com

和血小板衍生生长因子受体α（platelet-derived growth factor receptor α，PDGFRA）的基因突变驱动[1]。目前外科手术联合酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）综合治疗GIST的模式广泛应用于临床[2]。国内外指南建议：对可切除的原发局限性GIST首选手术切除，中/高危患者术后给予TKIs辅助治疗；对不可切除、复发或转移的GIST首选TKIs治疗[3—4]。其中，TKIs是小分子靶向药物，可通过抑制酪氨酸激酶活性，阻止下游信号传导，抑制肿瘤生长和增殖，减少手术并发症，改善GIST患者的生存时间[5]。目前，我国已批准伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、瑞派替尼、阿伐替尼等TKIs作为GIST的靶向治疗药物。

尽管TKIs可显著改善GIST患者的治疗结局，但药动学个体差异大，受食物效应、药物相互作用（drug-drug interaction，DDI）等多种因素影响，导致TKIs血药浓度变异性大[6]。研究显示，TKIs血药浓度与其临床疗效及不良反应密切相关，故推荐临床开展治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM），以保证用药的有效性与安全性[7]。本文对伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、瑞派替尼、阿伐替尼5种治疗GIST的TKIs展开文献调研，就其药动学特点、DDI、TDM有效浓度及检测方法等方面进行综述，以期为GIST靶向治疗的个体化用药提供参考。

1 TKIs的药动学及DDI

1.1 药动学特点

治疗GIST的TKIs均为口服制剂，药动学特点见表1[6,8—13]。根据药物监测数据发现，在25～1 000 mg范围内，伊马替尼血浆药物浓度-时间曲线下面积（area under curve，AUC）的增加与给药剂量有关；与空腹时相比，高脂饮食后伊马替尼的吸收率轻微降低，最大血浆浓度（c_{max}）减少11%，达峰时间（t_{max}）延后1.5 h，AUC降低7.4%[8]；由于伊马替尼有引起胃肠道紊乱的风险，因此美国FDA及《胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识》（2024版）建议患者在进餐时服用伊马替尼并饮水200 mL，将风险降到最小[9]。舒尼替尼的AUC和c_{max}在25～100 mg剂量范围内成比例增加；在第10～14天达稳态血药浓度，在第14天时舒尼替尼及其活性代谢产物*N*-去乙基舒尼替尼（简称为SU12662）的合并血浆浓度为63～101 ng/mL，且未观察到舒尼替尼具有临床意义的食物效应[10]。瑞戈非尼的吸收受食物的影响较大，与空腹时相比，随高脂餐给药后瑞戈非尼的AUC增加48%，而其主要活性代谢物M2、M5的AUC分别降低20%、51%；随低脂餐给药后，瑞戈非尼的AUC增加36%，M2、M5的AUC分别增加40%、36%[11]，因此FDA及药品说明书建议患者随低脂餐服用瑞戈非尼。未观察到瑞派替尼具有临床意义的食物效应[12]。与空腹时相比，高脂肪或高热量饮食会导致阿伐替尼的c_{max}增加59%，AUC增加29%[13]，FDA及药品说明书建议患者至少在餐前1 h或餐后2 h空腹服用阿伐替尼。因此，患者服用TKIs时需注意食物效应对药物暴露量的影响，必要时开展TDM，优化治疗方案。

1.2 DDI

肿瘤患者常因治疗需要而同时服用多种药物，因此DDI常发生于治疗过程中。TDM是识别DDI、优化治疗的重要工具。TKIs主要由CYP3A4进行代谢（如表2所示），其与CYP3A4诱导剂或抑制剂合用时，药物暴露量会产生明显改变[8—14]。同时，伊马替尼还是CYP2D6、CYP2C9和CYP2C19等代谢酶的抑制剂[8—9]，瑞戈非尼也是CYP2C9、UGT1A1等代谢酶的抑制剂[11]，它们与相关药物合用时会影响其暴露量。

除代谢酶外，伊马替尼是外排转运体P-gp和BCRP的底物[15]。Gagno等[16]报道了1例伊马替尼与卡马西平联合使用致GIST患者伊马替尼暴露量减少的案例。卡马西平是CYP3A4和P-gp的强诱导剂，该研究通过TDM及时监测血药浓度变化并调整治疗方案，将卡马西平更换为拉考沙胺，最终使伊马替尼浓度升高至目标范围。

在体外，舒尼替尼是外排转运体BCRP的底物。在一项多中心、开放性、Ⅰ/Ⅱ期研究中[17]，舒尼替尼与BCRP抑制剂吉非替尼联合使用，未对舒尼替尼和总药物（舒尼替尼及其代谢物SU12662）的c_{max}和AUC产生具有临床意义的影响。然而，Zhao等[18]通过体内外实验证明，伊马替尼可通过抑制P-gp和BCRP介导的利伐沙班外排，显著增加利伐沙班的暴露；而舒尼替尼可通过促进BCRP介导的利伐沙班外排，减少利伐沙班的暴露。由此推测，伊马替尼可能对P-gp和BCRP具有抑制作用，而舒尼替尼对BCRP具有诱导作用。

表1 TKIs的药动学特点

药物	t_{max}/h	c_{max}/(ng/mL)	AUC_{0-t}/(ng·h/mL)	蛋白结合率/%	食物效应	$t_{1/2}$/h	CL/F/(L/h)	V_d/F/L	达稳态时间/d	主要代谢酶及转运体
伊马替尼（400 mg qd）	2.0～4.0	—	—	95	有	18	11.2	295	28～29	CYP3A4、CYP1A2、P-gp、BCRP
舒尼替尼（50 mg qd）	6.0～12.0	—	—	95	无	40.0～60.0	34.0～62.0	2 230	10～14	CYP3A4、BCRP
瑞戈非尼（160 mg qd）	4	2 500	70 400	99.5	有	28	—	—	—	CYP3A4、UGT1A9、BCRP
瑞派替尼（150 mg qd）	4	761	5 678	99.8	无	14.8	15.3	307	14	CYP3A4、CYP2C8、CYP2D6
阿伐替尼（300 mg qd）	2.0～4.1	813	15 400	98.8	有	32.0～57.0	19.5	1 200	15	CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9

—：未提及；CYP3A4：细胞色素P450 3A4酶（cytochrome P450 3A4）；CYP1A2：细胞色素P450 1A2酶（cytochrome P450 1A2）；P-gp：P-糖蛋白（P-glycoprotein）；BCRP：乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein）；UGT1A9：尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A9（uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A9）；CYP2C8：细胞色素P450 2C8酶（cytochrome P450 2C8）；CYP2D6：细胞色素P450 2D6酶（cytochrome P450 2D6）；CYP3A5：细胞色素P450 3A5酶（cytochrome P450 3A5）；CYP2C9：细胞色素P450 2C9酶（cytochrome P450 2C9）。

表2　TKIs与代谢酶相关的DDI

药物	代谢酶	联合用药	DDI
伊马替尼	CYP3A4	酮康唑	伊马替尼c_{max}增加26%，AUC增加40%[8]
	CYP3A4	利福平	伊马替尼清除率增加385%，c_{max}降低54%，$AUC_{0-24\,h}$降低68%，$AUC_{0-8\,h}$降低74%[8]
	CYP3A4	辛伐他汀	辛伐他汀c_{max}增加2倍，AUC增加3.5倍[8]
	CYP2D6	吉非替尼	吉非替尼血药浓度增加，患者肝功能受损，并出现急性胰腺炎[19]
	CYP2C9	华法林	凝血酶原时间延长[8]
舒尼替尼	CYP3A4	酮康唑	舒尼替尼及其活性代谢物两者合并的c_{max}和$AUC_{0-\infty}$分别增加49%、51%[10]
	CYP3A4	利福平	舒尼替尼及其活性代谢物两者合并的c_{max}和$AUC_{0-\infty}$分别减少23%、46%[10]
瑞戈非尼	CYP3A4	酮康唑	瑞戈非尼AUC增加约33%，活性代谢产物M2、M5的AUC均减少约93%[11]
	CYP3A4	利福平	瑞戈非尼AUC降低约50%，活性代谢产物M5的暴露量增加264%，M2暴露量无明显变化[11]
	CYP2C9	华法林	华法林的AUC增加25%[11]
	UGT1A1	伊立替康	伊立替康AUC增加约28%，活性代谢产物SN-38的AUC增加约44%[11]
瑞派替尼	CYP3A4	伊曲康唑	瑞派替尼c_{max}和$AUC_{0-\infty}$增加[12]
	CYP3A4	利福平	瑞派替尼c_{max}和$AUC_{0-\infty}$降低[12]
阿伐替尼	CYP3A4	伊曲康唑	阿伐替尼稳态AUC增加600%[13]
	CYP3A4	氟康唑	阿伐替尼稳态AUC增加210%[13]
	CYP3A4	利福平	阿伐替尼稳态c_{max}降低74%，AUC降低92%[13]
	CYP3A4	依法韦仑	阿伐替尼稳态c_{max}降低55%，AUC降低62%[13]

瑞戈非尼对BCRP有一定的抑制作用，其与BCRP底物（如甲氨蝶呤、氟伐他汀、阿托伐他汀等）联合使用时会增加BCRP底物的血药浓度[11]。例如，瑞戈非尼与瑞舒伐他汀联合使用时，瑞舒伐他汀的AUC增加3.8倍，c_{max}增加4.6倍[11]，因此需密切监测患者的体征和症状。此外，瑞戈非尼的活性产物M2是P-gp的弱底物，M5是P-gp和BCRP的弱底物[11]，P-gp和BCRP的抑制剂和诱导剂可能会影响M2、M5的暴露量，但暂无DDI的相关报道。

阿伐替尼对转运体P-gp和BCRP有抑制作用，其与P-gp和BCRP的底物药物合用时可引起药物暴露量改变，因此服用阿伐替尼的患者需避免或慎重合并使用P-gp和BCRP的底物药物[13]。暂无DDI的相关报道。

因此，大多数DDI由代谢酶的抑制剂或激动剂介导，由转运体的抑制剂或激动剂介导的DDI报道相对较少。临床中应尽量避免TKIs和易产生DDI的药物同时使用，可对患者实施TDM，确保治疗安全有效。

2　TKIs的TDM

由于TKIs的药动学个体差异大，《胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识》（2021版）推荐对以下GIST患者开展TDM：（1）合并使用与TKIs有潜在相互作用的其他药物；（2）伴有肝肾功能损伤的患者；（3）服药依从性较差的患者；（4）行胃切除术或小肠切除术的患者；（5）治疗效果不佳或出现不良反应的患者[20]。TDM以药物治疗窗为基准，采用分析技术测定药物暴露量，因此确定药物治疗窗对开展TDM具有重要意义，根据实际需求选用合适的检测技术有利于提高TDM的效率。

2.1　TDM有效浓度

伊马替尼连续服药约28 d后达稳态[6,8]，因此，TDM应在连续用药相同剂量至少28 d后，于第29天采集外周静脉血监测谷浓度（c_{min}）（前一次服药后22～26 h）。研究结果显示，伊马替尼治疗GIST时c_{min}＞1 100 ng/mL的临床疗效更佳，且c_{min}与水肿、贫血和皮疹等不良反应的发生显著相关；当c_{min}＞3 180 ng/mL时，3/4级不良反应发生率较高[4,21－22]。也有研究认为，760 ng/mL的c_{min}阈值与晚期GIST患者较长的无进展生存期有关[23]，而中国GIST患者的c_{min}阈值有待进一步探索。多项研究表明，GIST患者随访期间，伊马替尼浓度与服药后首次检测值相比有波动，提示有必要动态监测血药浓度[24－25]。因此，《胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识》（2024版）推荐患者开始服用伊马替尼的前3个月，每月监测1次血药浓度，随后每3～6个月监测1次，浓度稳定后可适当延长监测周期[9]。

舒尼替尼在连续给药第10～14天达稳态，代谢物SU12662在第14天达稳态[10]。研究表明，GIST患者中舒尼替尼+SU12662的稳态$AUC_{0-24\,h}$与疾病进展时间和总生存期显著相关，并且服药28 d后累积AUC与一个治疗周期中性粒细胞计数呈负相关[26]。此外，GIST患者服药28 d后总c_{min}与其$AUC_{0-24\,h}$密切相关[27]，提示药物稳态时可用总c_{min}代替$AUC_{0-24\,h}$作为监测指标。因此，《胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识》（2021版）推荐在连续服用舒尼替尼28 d后开始首次监测，若患者需要提前监测，应在连续服药14 d后，于第15天服药前0.5～2.0 h采血[20]。研究显示，GIST患者以50 mg/d服药4周、停药2周的间歇给药方案服用舒尼替尼时，舒尼替尼与SU12662的总稳态血药浓度（c_{ss}）≥100 ng/mL时呈剂量限制性毒性[28]，总c_{ss}维持在50.0～100.0 ng/mL时疗效最佳[29]；患者以37.5 mg/d的剂量连续服药时，总c_{ss}维持在37.5～50.0 ng/mL时有效性好，总c_{ss}维持在75.0～100.0 ng/mL时安全性好[29]。也有研究建议将50.0～80.0 ng/mL作为舒尼替尼间歇给药的治疗窗口，将37.5～60.0 ng/mL作为连续给药的治疗窗口[30]。基于中国患者的耐受性，《中国肿瘤学会胃肠间质瘤诊疗指南》（2023版）优先推荐中国患者使用37.5 mg/d持续给药的模式[4]。需要注意的是，舒尼替尼对光敏感，所有样品检测时都应该在严格的光保护条件下进行制备和分析[31]。

一项单中心、前瞻性研究评估了瑞戈非尼及其活性代谢物M2、M5的血药浓度与不良反应之间的关系，结果显示，M5的稳态c_{min}水平与高血压或皮疹的严重程度显著相关，因此有必要对瑞戈非尼及其代谢物进行TDM[32]。有研究提出，瑞戈非尼TDM的目标稳态c_{min}为1 800～2 500 ng/mL[33]。然而，瑞戈非尼浓度的监测时机和监测频率暂未明确。

对于瑞派替尼及阿伐替尼的TDM研究仍处在探索

阶段，暴露量与疗效/毒性之间的确切关系尚不明确，有待进一步研究以确定治疗窗口。

2.2 TDM检测方法

目前国内外常用于TKIs临床TDM的检测方法包括免疫法、色谱法和表面增强拉曼光谱法。基于此，笔者对以上方法进行归纳和介绍。

2.2.1 免疫法

目前用于TKIs临床TDM的免疫法包括酶联免疫分析法和均相酶免疫分析法。Saita等[34]开发了一种特异且敏感的酶联免疫分析法，用于伊马替尼的药动学评估，可重复测量低于40 pg/mL的血清伊马替尼浓度。Beumer等[35]设计了一种均相酶免疫分析法，用于检测血浆伊马替尼浓度，且已形成快速检测试剂盒；该检测方法需要4 μL样品，无需预处理，非线性校准曲线范围为0～3 000 ng/mL。目前，基于均相酶免疫分析法的伊马替尼检测试剂盒已在国内批准上市，暂无采用此法定量分析舒尼替尼、瑞戈非尼、瑞派替尼和阿伐替尼浓度的相关报道。

免疫法虽然具有检测快速和预处理简单的优势，但由于活性代谢物、相关化合物或基质效应的非特异性干扰及试剂盒类型的局限性，其检测范围窄，在TKIs血药浓度监测中的应用较少。

2.2.2 色谱法

色谱法基于药物在流动相与色谱柱中的分配系数、亲和力的不同，可实现药物分离与定量，是TKIs临床TDM最常用的检测方法，包括高效液相色谱（high performance liquid chromatography，HPLC）法、液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）法。

（1）HPLC法：该法多采用紫外检测器定量，既往研究中多以血浆作为基质，采用蛋白沉淀法、固相萃取法或液液萃取法进行样本前处理。测定伊马替尼浓度时，紫外波长多在260～270 nm之间[36—37]；测定舒尼替尼时，紫外波长为431 nm或369 nm[38—39]；测定瑞戈非尼时，紫外波长为260 nm[40]。目前暂无HPLC法测定瑞派替尼和阿伐替尼浓度的相关报道。

（2）LC-MS/MS法：与HPLC法相比，LC-MS/MS法具有操作简单、所需血液样本量少、灵敏度高、特异性强、检测时间短、可同时测定多种药物等优点。《胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识》（2021版）推荐LC-MS/MS法作为TKIs血药浓度监测的首选方法和金标准[20]。已发表的TKIs血药浓度监测方法多以血浆、血清或干血斑为基质，采用蛋白沉淀法、固相萃取法或液液萃取法对临床样本进行前处理，通过LC-MS/MS法进行分离和定量，分析时长多在10 min以内，可广泛应用于临床TDM。

在既往研究中，检测伊马替尼时，所用内标常为伊马替尼-D8、伊马替尼-^{13}C，D3、尼洛替尼、尼洛替尼-^{13}C3，15N、环苯扎林、帕洛司琼、喹喔啉等，所需样品量为20～300 μL；检测舒尼替尼时，所用内标常为舒尼替尼-D4、舒尼替尼-D10、伊马替尼-D8、厄洛替尼、索拉非尼-D3、丁螺环酮、达沙替尼-D8、氯氮平等，所需样品量为20～300 μL；检测瑞戈非尼时，所用内标为伊马替尼-D8、厄洛替尼-D6、瑞戈非尼-D3、尼洛替尼-^{13}C3，15N、瑞戈非尼-^{13}C，D3、索拉非尼等，所需样品量为5～300 μL。

2.2.3 表面增强拉曼光谱法

表面增强拉曼光谱（surface-enhanced Raman spectroscopy，SERS）法作为一种简便快捷的新型光谱检测技术，已广泛应用于药物的浓度测定。Fornasaro等[41]开发了一种基于SERS和偏最小二乘回归多元校正的检测方法，可用于测定血浆中伊马替尼浓度。Lai等[42]开发了一种基于多孔碳膜和银纳米颗粒混合基底的SERS法，可用于检测血清中伊马替尼浓度。Litti等[43]研究发现，激发波长为633 nm的SERS可定量检测舒尼替尼浓度。还有研究证实，采用SERS法测定瑞戈非尼血药浓度具有可行性[44]。

3 结语

TKIs给GIST治疗带来了更多选择性，显著改善了GIST患者的生存期。随着精准医学的发展，靶向药物正在从固定给药模式转化为以驱动基因为基础的个体化治疗模式。研究食物效应与DDI对TKIs的血药浓度影响是必要的，开展TDM有利于临床调整剂量和个体化用药。伊马替尼、瑞戈非尼、阿伐替尼的吸收受食物影响较大，服药时应考虑食物对暴露量的影响，合理选用给药方式。合并服用多种药物时，需考虑代谢酶和转运体对药物暴露量的影响，临床中应尽量避免TKIs和易产生DDI的药物同时使用。为确保治疗安全有效，应积极对患者实施TDM。目前已有多种检测手段用于监测TKIs的血药浓度，为明确治疗窗提供了技术基础。伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼的有效浓度虽然已有相关文献依据，但并不明确和统一，其暴露量与疗效/毒性之间的确切关系有待进一步研究。瑞派替尼和阿伐替尼目前缺乏暴露量与疗效/毒性的相关研究，因此建议在后续研究中应对使用瑞派替尼和阿伐替尼的患者进行TDM，收集数据并结合药动学模型，探索其治疗窗。

参考文献

[1] KLUG L R，KHOSROYANI H M，KENT J D，et al. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumors[J]. Nat Rev Clin Oncol，2022，19（5）：328-341.

[2] 陶凯雄，张鹏，李健，等. 胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识：2020版[J]. 中国实用外科杂志，2020，40（10）：1109-1119.
TAO K X，ZHANG P，LI J，et al. Chinese expert consensus on whole-process management of gastrointestinal stromal

tumor：2020 edition[J]. Chin J Pract Surg，2020，40(10)：1109-1119.

[3] VON MEHREN M，KANE J M，RIEDEL R F，et al. NCCN guidelines® insights：gastrointestinal stromal tumors：version 2.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw，2022，20(11)：1204-1214.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会（CSCO）胃肠间质瘤诊疗指南：2023版[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：46-63.
Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology（CSCO）diagnosis and treatment guidelines for gastrointestinal stromal tumors：2023 edition[M]. Beijing：People's Health Publishing House，2023：46-63.

[5] BLAY J Y，KANG Y K，NISHIDA T，et al. Gastrointestinal stromal tumors[J]. Nat Rev Dis Primers，2021，7(1)：22.

[6] 张晓旭，郭志烨，缴万里，等. 酪氨酸激酶抑制剂相关治疗药物监测的研究进展[J]. 中国药房，2021，32(1)：121-128.
ZHANG X X，GUO Z Y，JIAO W L，et al. Research progress in monitoring related therapeutic drugs of tyrosine kinase inhibitors[J]. China Pharm，2021，32(1)：121-128.

[7] ZHANG Q，XU J H，QIAN Y，et al. Association of imatinib plasma concentration and single-nucleotide polymorphisms with adverse drug reactions in patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Mol Cancer Ther，2018，17(12)：2780-2787.

[8] FDA. GLEEVEC®（imatinib mesylate）tablets，for oral use[EB/OL].（2022-08-22）[2023-09-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021588s062lbl.pdf.

[9] 魏筱华，孔滢，刘红，等. 胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识[J]. 中国药房，2024，35(3)：257-270.
WEI X H，KONG Y，LIU H，et al.Consensus of Chinese experts on individualized medication management of imatinib for gastrointestinal stromal tumors[J]. China Pharm，2024，35(3)：257-270.

[10] FDA. SUTENT®（sunitinib malate）capsules，for oral use[EB/OL].（2020-07-13）[2023-09-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021938s038lbl.pdf.

[11] FDA. STIVARGA®（regorafenib）tablets，for oral use[EB/OL].（2020-12-23）[2023-09-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203085Orig1s014lbl.pdf.

[12] FDA. Qinlock（ripretinib）tablets，for oral use [EB/OL].（2023-01-04）[2023-09-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213973s004lbl.pdf.

[13] FDA. AYVAKIT®（avapritinib）tablets，for oral use [EB/OL].（2023-01-04）[2023-09-22] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/212608s013lbl.pdf.

[14] LI X Y，SHELTON M J，WANG J，et al. Effects of CYP3A inhibition，CYP3A induction，and gastric acid reduction on the pharmacokinetics of ripretinib，a switch control KIT tyrosine kinase inhibitor[J]. Clin Pharmacol Drug Dev，2022，11(10)：1165-1176.

[15] EECHOUTE K，SPARREBOOM A，BURGER H，et al. Drug transporters and imatinib treatment：implications for clinical practice[J]. Clin Cancer Res，2011，17(3)：406-415.

[16] GAGNO S，BUONADONNA A，DALLE FRATTE C，et al. The use of therapeutic drug monitoring to highlight an over-looked drug-drug interaction leading to imatinib treatment failure[J]. Daru，2023，31(2)：267-272.

[17] MOTZER R J，HUDES G R，GINSBERG M S，et al. Phase Ⅰ/Ⅱ trial of sunitinib plus gefitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Am J Clin Oncol，2010，33(6)：614-618.

[18] ZHAO T T，LI X N，CHEN Y W，et al. Risk assessment and molecular mechanism study of drug-drug interactions between rivaroxaban and tyrosine kinase inhibitors mediated by CYP2J2/3A4 and BCRP/P-gp[J]. Front Pharmacol，2022，13：914842.

[19] ESCUDERO-VILAPLANA V，COLLADO-BORRELL R，VILLANUEVA-BUENO C，et al. Acute pancreatitis in a patient treated with imatinib and gefitinib[J]. J Oncol Pharm Pract，2021，27(4)：980-983.

[20] 张玉，缪丽燕. 胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(20)：2041-2049.
ZHANG Y，MIAO L Y. Chinese expert consensus on therapeutic drug monitoring of targeted drugs for gastrointestinal stromal tumor[J]. Chin J Hosp Pharm，2021，41(20)：2041-2049.

[21] IJZERMAN N S，GROENLAND S L，KOENEN A M，et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors-results from daily clinical practice[J]. Eur J Cancer，2020，136：140-148.

[22] TERANISHI R，TAKAHASHI T，NISHIDA T，et al. Plasma trough concentration of imatinib and its effect on therapeutic efficacy and adverse events in Japanese patients with GIST[J]. Int J Clin Oncol，2023，28(5)：680-687.

[23] BOUCHET S，POULETTE S，TITIER K，et al. Relationship between imatinib trough concentration and outcomes in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors in a real-life setting[J]. Eur J Cancer，2016，57：31-38.

[24] WU X Y，GE Y G，HE X M，et al. Changes in imatinib plasma trough level during long-term treatment in patients with intermediate- or high-risk gastrointestinal stromal tu-

mors：relationship between covariates and imatinib plasma trough level[J]. Front Surg，2023，10：1115141.

[25] YOO C，RYU M H，RYOO B Y，et al. Changes in imatinib plasma trough level during long-term treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors：correlation between changes in covariates and imatinib exposure[J]. Invest New Drugs，2012，30(4)：1703-1708.

[26] HOUK B E，BELLO C L，POLAND B，et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer：results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis[J]. Cancer Chemother Pharmacol，2010，66(2)：357-371.

[27] SHIRAO K，NISHIDA T，DOI T，et al. Phase Ⅰ/Ⅱ study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate[J]. Invest New Drugs，2010，28(6)：866-875.

[28] FAIVRE S，DELBALDO C，VERA K，et al. Safety，pharmacokinetic，and antitumor activity of SU11248，a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor，in patients with cancer[J]. J Clin Oncol，2006，24(1)：25-35.

[29] YU H X，STEEGHS N，NIJENHUIS C M，et al. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors：focus on the pharmacokinetic targets[J]. Clin Pharmacokinet，2014，53(4)：305-325.

[30] WESTERDIJK K，KRENS S D，VAN DER GRAAF W T A，et al. The relationship between sunitinib exposure and both efficacy and toxicity in real-world patients with renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumor[J]. Br J Clin Pharmacol，2021，87(2)：326-335.

[31] POSOCCO B，BUZZO M，GIODINI L，et al. Analytical aspects of sunitinib and its geometric isomerism towards therapeutic drug monitoring in clinical routine[J]. J Pharm Biomed Anal，2018，160：360-367.

[32] KOBAYASHI K，SUGIYAMA E，SHINOZAKI E，et al. Associations among plasma concentrations of regorafenib and its metabolites，adverse events，and ABCG2 polymorphisms in patients with metastatic colorectal cancers[J]. Cancer Chemother Pharmacol，2021，87(6)：767-777.

[33] ROOD J J M，SCHELLENS J H M，BEIJNEN J H，et al. Recent developments in the chromatographic bioanalysis of approved kinase inhibitor drugs in oncology[J]. J Pharm Biomed Anal，2016，130：244-263.

[34] SAITA T，SHIN M，FUJITO H. Development of a specific and sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of imatinib[J]. Biol Pharm Bull，2013，36(12)：1964-1968.

[35] BEUMER J H，KOZO D，HARNEY R L，et al. An automated homogeneous immunoassay for quantitating imatinib concentrations in plasma[J]. Ther Drug Monit，2015，37(4)：486-492.

[36] ESCUDERO-ORTIZ V，DOMÍNGUEZ-LEÑERO V，CATALÁN-LATORRE A，et al. Relevance of therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors in routine clinical practice：a pilot study[J]. Pharmaceutics，2022，14(6)：1216.

[37] BIRCH M，MORGAN P E，HANDLEY S，et al. Simple methodology for the therapeutic drug monitoring of the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and imatinib[J]. Biomed Chromatogr，2013，27(3)：335-342.

[38] GURJAR M，MEHTA P，SHARMA J，et al. An HPLC method for simultaneous quantification of sunitinib and its active metabolite，SU12662，using hydrophilic interaction chromatography principle[J]. Bioanalysis，2020，12(2)：75-85.

[39] ETIENNE-GRIMALDI M C，RENÉE N，IZZEDINE H，et al. A routine feasible HPLC analysis for the anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitor，sunitinib，and its main metabolite，SU12662，in plasma[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2009，877(29)：3757-3761.

[40] FUJITA K，MIURA M，SHIBATA H. Quantitative determination of regorafenib and its two major metabolites in human plasma with high-performance liquid chromatography and ultraviolet detection[J]. Biomed Chromatogr，2016，30(10)：1611-1617.

[41] FORNASARO S，BONIFACIO A，MARANGON E，et al. Label-free quantification of anticancer drug imatinib in human plasma with surface enhanced Raman spectroscopy[J]. Anal Chem，2018，90(21)：12670-12677.

[42] LAI K，XU T，YE Q L，et al. A hybrid SERS sensing platform constructed by porous carbon/Ag nanoparticles for efficient imatinib detection in bio-environment[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc，2023，300：122971.

[43] LITTI L，AMENDOLA V，TOFFOLI G，et al. Detection of low-quantity anticancer drugs by surface-enhanced Raman scattering[J]. Anal Bioanal Chem，2016，408(8)：2123-2131.

[44] 李永强. 通过表面增强拉曼进行人体体液分析的基底制备与应用研究[D]. 成都：电子科技大学，2021.
LI Y Q. Application and fabrication of substrates for human body fluid analysis through surface-enhanced Raman spectroscopy[D]. Chengdu：University of Electronic Science and Technology of China，2021.

（收稿日期：2023-10-21　修回日期：2024-02-04）
（编辑：唐晓莲）