

表 1 开展品管圈活动前后门诊药房退药情况比较 例/周

时期	退药原因						合计
	药物过敏	处方差错	医嘱变更	服药困难	处方用药重复	患儿住院	
活动前	18.00	3.83	7.25	2.67	2.33	8.50	42.58
活动后	15.67	1.75	4.25	1.33	1.08	1.17	25.25

2.2 无形成果

结果见表 2。品管圈活动后,圈员的品管手法、工作责任心、积极性、解决问题能力、沟通协调能力、荣誉感、自信心均有提升。

表 2 开展品管圈活动前后圈员能力评分比较 分

项目	活动前	活动后	活动成长
品管手法	2.64	4.64	2.00
工作责任心	2.81	4.64	1.83
积极性	3.18	4.09	0.91
解决问题能力	2.27	4.27	2.00
沟通协调能力	3.18	4.27	1.09
荣誉感	2.64	4.45	1.81
自信心	3.36	4.81	1.45

3 讨论

全国各个地区医院门诊退药情况普遍存在,门诊年退药总金额约为 6.66 亿,可能导致药品资源浪费及用药安全隐患^[7]。减少门诊退药是医院面临的重要问题,不同地域医院门诊退药原因有差异,医院需根据自身情况,规范门诊药房退药流程,提升药学服务质量,保障患者用药安全。品管圈的 PDCA 循环模式是一种解决实际问题的有效手段,能够使圈员自发转换角色,真正成为

为活动的主体。我院门诊药房通过本次品管圈活动,有效减少了门诊退药情况的发生,保障了患儿用药安全,提升了医院的整体服务质量。

本次品管圈活动对于医院、门诊药房患儿及家长均有较大的收益。对医院而言,减少了门诊退药情况,降低了医院有形成本及隐性成本,减少了投诉和医疗纠纷,提高了医疗服务质量;对门诊药房而言,增强了科室人员的凝聚力、工作积极性、责任心,提升了大家解决问题和沟通协调能力,使药房的管理更加有序化、标准化;对患儿及家长而言,医师处方更加合理,减少了患儿家长的麻烦,节省了医疗费用,保障了患儿的用药安全。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部,国家中医药管理局. 医疗机构药事管理规定[S]. 卫医政发[2011]第 11 号.
- [2] 吴庆涛,王庆阳,韩兆欢. 品管圈活动在降低门诊药房调剂内差中的应用[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(12): 52-54.
- [3] 袁群英. 门诊西药房退药原因及管理对策[J]. 北方药学, 2015, 12(3): 168-169.
- [4] 王志,李东霖,刘冰. 门诊西药房退药原因分析[J]. 中国药物经济学, 2015(2): 23-25.
- [5] 徐萍,李立,谢艳萍,等. 利用品管圈的 PDCA 模式降低门诊退药次数的实践[J]. 中国医院, 2014, 18(7): 64-66.
- [6] 韩兆欢,徐咏. 电子处方在我院门诊应用的体会[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(3): 63-64.
- [7] 朱珠,尚楠. 从近十年文献的荟萃分析看全国医院门诊年退药现状[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(8): 754-758.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-03-28 修回日期:2017-05-03)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.05.017

· 综述 ·

表观遗传学因素对转运蛋白 ABCB1 的影响及其在药代动力学方面的作用

卢金森,李琴,李智平(复旦大学附属儿科医院,上海 201102)

[中图分类号]R968

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)05-0050-05

Epigenetic Factors on Translocator ABCB1 and Pharmacokinetics

Lu Jinmiao, Li Qin, Li Zhiping (Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

人体中的药物转运蛋白(drug transporter, DTR)多数是跨膜蛋白,可以通过细胞膜转运多种化学物质,包括药物以及其它内源性化合物等。药物在体内的吸收、分布和排泄过程通常是由这类转运蛋白参与完成的^[1-2]。

目前,已经在人体器官如小肠、肾、脑和肝脏中发现 10 余种 DTR,其中最主要的蛋白即 ABCB1^[3-4]。对 DTR 基因表达的深入研究,有助于解释药代动力学的个体差异。药物在不同的个体之间,其药代动力学可能存在较

基金项目:国家自然科学基金,编号 81370776;中国-世界卫生组织 2016-2017 双年度合作项目,编号 2016/647672-0。

作者简介:卢金森(1986-),男,博士研究生,主管药师,主要从事临床药理学研究,E-mail: 16111240019@rudcm.edu.cn。

通讯作者:李智平(1972-),女,博士研究生,教授,主任药师,主要从事儿科临床药理学研究,E-mail: zplifudan@126.com。

大的个体差异,而这些差异可能最终导致药物的临床疗效和毒性改变^[5,6]。不同人群之间转运蛋白的遗传变异,导致其对药物的反应性改变。已知在编码 DTR 的基因中,存在多种遗传多态性,其中一部分已经被证实可以导致临床疗效改变^[7-8]。然而,在实际的药物治疗时,即使考虑了常见的各种遗传多态性,但是不同个体的表型与基因型之间仍然存在一定的个体差异。有研究^[9]表明,只有 10%~30% 的表型变异可以通过药物转运基因中的遗传多态性来解释。因此,除了遗传多态性,药物反应的变化必须考虑表观遗传(epigenetic)对基因的调节作用。与常见的基因遗传多态性不同,表观遗传调控是通过改变 ABCB1 基因的表达水平,而不是改变其 DNA 序列。并且,表观遗传控制机制与 DNA 甲基化、组蛋白修饰和微 RNA 有关。表观遗传机制控制 ABCB1 的表达,其最终影响药物的药代动力学过程和疗效。基因编码的转运体 ABCB1 参与药物的吸收、分布和排泄全过程,因此药物的药代动力学参数会因 ABCB1 的表观遗传变化而改变^[10-11]。表观遗传变化在 ABCB1 功能中发挥重要作用,对 ABCB1 基因中的表观遗传调节的理解将为个体化药物治疗提供新见解,成为新的研究方向。因此,本文综述了在表观遗传的调节机制下,药物转运体中 ABCB1 的转录和转录后对药代动力学影响的最新研究进展。

1 表观遗传因素对 DTR 的影响机制

1.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是表观遗传控制机制中的主要组成部分,其具有调节胚胎发育,改变染色质结构,控制 X 染色体失活、转录抑制、基因组印迹、抑制重复序列和寄生 DNA 成分对基因组的完整性产生损害作用,改变药物疗效等特点^[12-13]。DNA 甲基化状态的维持对于细胞存活、正常胚胎及出生后发育和成人正常生理功能必不可少。DNA 甲基化主要发生在位于 CpG 位点的胞嘧啶残基的 5-碳位置。尽管人体大部分基因间和转座元件内的 CpG 均被甲基化,但基因启动子区域的大多数 CpG 岛未甲基化。富含 CpG 岛的启动子的甲基化功能控制转录起始和基因沉默。同样,启动子区中 CpG 岛的 DNA 甲基化可以影响各种 DTR 的表达。研究显示,DNA 甲基化程度越高,这段 DNA 被转录成 RNA 并翻译成有功能的蛋白质的可能性越小^[14-15]。因此,超甲基化会抑制 DTR 的基因表达。相反,低甲基化会增加 DTR 的基因表达。

1.2 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化是表观遗传修饰中上调基因表达的重要机制之一。组蛋白乙酰转移酶(HAT)通过对组蛋白尾部中保守的赖氨酸残基乙酰化,刺激基因表达,导致组蛋白和组蛋白-DNA 解离,从而使各种转录因子和协同转录因子能与 DNA 结合位点特异性结合,激活基因转录。相反,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)可去除乙酰基抵消 HAT 的作用,并使组蛋白返回到基础状态,同时抑制基因转录。组蛋白乙酰化还可以刺激人体中 DTR

基因表达增加,导致药物疗效改变等^[16]。

1.3 miRNA 干扰

miRNA 也是影响 DTR 表达的重要因素。虽然人类基因组中蛋白质的编码基因所占比例不到 3%,但是非编码区转录的 RNA(ncRNA)的重要性也备受关注^[17-18]。ncRNA 是一种不翻译成蛋白质的功能性 RNA 分子。一些 ncRNA 如核糖体 RNA 和转移 RNA,具有维持细胞功能的重要作用。同时,ncRNA 还具有一定的调节功能,其中 miRNA 在 mRNA 的转录后调节中发挥重要作用。miRNA 是一种含有 20~24 个核苷酸的小分子 ncRNA,是从最初具有多个发夹环结构的几百个核苷酸的转录物(pre-miRNA)中切割而来。成熟的 miRNA 可以加载到蛋白质上以形成 RNA 诱导的沉默复合物(RISC)。RISC 与 mRNA 的 3' 非翻译区(UTR)相互作用,从而降低 mRNA 的稳定性或降低 mRNA 转录后的翻译功效,最终实现 miRNA 的基因沉默效应。与其他调节分子不同,miRNA 靶标识别相对灵活,因为 miRNA 序列短,miRNA 和 mRNA 之间的相互作用基于部分序列互补性。单个 miRNA 可以靶向调节几十个靶基因,且一个基因可以由数十个不同的 miRNA 调节。因此,miRNA 对药物和临床治疗的影响也是目前研究的热点问题^[19-20]。

2 ABCB1 与表观遗传修饰

ABCB1 又称 MDR1 或 P-糖蛋白(P-gp),可以在人体内运输大量结构不同的化合物^[21-22],其中包括多种天然产物、化疗药物、类固醇、小分子肽和离子载体等^[23-24]。

2.1 ABCB1 启动子甲基化

ABCB1 是与 DNA 甲基化相关研究最多和最广泛的一种物质。多项研究^[25-27]显示,在体外和体内研究中 ABCB1 启动子甲基化与 ABCB1 的 mRNA 表达之间存在相关性。Wu L X 等^[28]的研究显示,高甲基化组在结肠上皮细胞中 ABCB1 的 mRNA 表达水平较低甲基化组显著性降低,并且 ABCB1 基因的甲基化水平还可以改变体内地高辛的药代动力学特征等。ABCB1 有两个不同的启动子,包括上游启动子和下游启动子,多数细胞中 ABCB1 的主要启动子是下游启动子。然而,也存在一些例外情况,一些细胞系和健康的人类组织表现 ABCB1 从上游启动子转录。CpG 岛则存在于下游启动子中。Reed K 等^[29]报道了多西他赛耐药性的原因来自上游启动子的 ABCB1 mRNA 的过表达,但下游启动子中的 CpG 岛高度甲基化。该研究提出 DNA 超甲基化导致启动子从下游到上游的转移。因此,除了基因遗传多态性外,DNA 甲基化可以影响 ABCB1 的表达和药代动力学过程。ABCB1 启动子的甲基化状态,可能在将来作为一种生物标记物来评估 ABCB1 的功能。

2.2 ABCB1 组蛋白乙酰化

ABCB1 的表达水平还受到 ABCB1 启动子中组蛋白乙酰化的影响^[30-31]。丙戊酸是 HDACs 的抑制剂,丙戊酸盐可以诱导 K562 细胞中 ABCB1 启动子内的组蛋白

H4 的高度乙酰化,并增加 ABCB1 的表达^[32]。另外,通过 RNA 沉默对 HDAC1 和 HDAC2 的选择性抑制,同样可以显著增加 ABCB1 启动子活性并诱导 ABCB1 表达增加^[33]。抗癌药物中如柔红霉素、依托泊苷和长春新碱通过增加 CEM-Bcl2 细胞中 ABCB1 基因座处的组蛋白乙酰化而诱导 ABCB1 基因的表达上调^[34]。另外,在耐药细胞中,ABCB1 启动子中的组蛋白乙酰化增加,同时蛋白表达水平也增加。因此,ABCB1 启动子中组蛋白乙酰化可以调节人类细胞系中的 ABCB1 表达,其在药物抗性的发生机制中起重要作用。

2.3 ABCB1 与 miRNA 调节

ABCB1 mRNA 的稳定性和其翻译的速率个体差异较大,这表明了 P-gp 转录后调节机制的重要性^[35]。由此,miRNA 已经被鉴定为 ABCB1 基因的直接调节子。Kovalchuk O 等^[36]发现,miRNA-451 通过位于多柔比星抗性细胞中 ABCB1 mRNA 区的 3'-UTR 的独特结合位点来调节 P-gp 的表达。miRNA-451 的过度表达降低了转染细胞中的荧光素酶表达。相比之下,当使用 miRNA-451 抑制剂时,荧光素酶水平恢复,表明 ABCB1 受 3'-UTR 的直接调节。同样,Bao L 等^[37]报道了通过 MDA-MB-231-S 细胞中推定的 miR-298 位点在 ABCB1 中的直接调节。Feng D D 等^[38]报道 miR-27a 模拟物直接抑制 293T 细胞中的 ABCB1-3'-UTR 的荧光素酶活性。与直接调节相反,miRNA 在此过程中通过间接调节控制 ABCB1 的表达。间接调节机制显示,降解不是发生在靶标 mRNA 中,而是可以作用于编码蛋白质的其他 mRNA(其作为中间体)。另外,miR-27a^[39-40]和 miR-130a^[41-42]虽然可靶向调节其他 mRNA,但是其编码涉及 ABCB1 基因激活的转录因子。这些研究结果表明,miRNA 在调节 ABCB1 表达的机制上也发挥了一定的作用。

3 小结

关于药物转运体表达中个体差异的研究,大部分都集中在 DNA 的序列和 SNP 位点的变异上。然而,表观遗传学研究发现没有 DNA 序列变化,药代动力学相关的基因表达也可以发生改变。近年来,由表观遗传学通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 相关的转录后过程的活化或沉默调节的 DTR 基因的知识迅速增加^[43-44]。因此,仅仅使用 DNA 序列的改变应用于个体化药物治疗是不够的。

另一方面,由于表观遗传调控是动态和可逆的^[6,45],ABCB1 的调节机制表达的改变十分灵活。因此,根据表观遗传状态预测 ABCB1 的功能可能较困难。同时,目前关于 ABCB1 表观遗传调控的研究仍然相对较少,表观遗传调节对转运蛋白的影响不能完全解释药代动力学的改变。ABCB1 启动子中的表观遗传调节(DNA 甲基化)与 ABCB1 底物的药代动力学特征显著相关的临床研究也很少^[28]。因此,需要更多临床研究来评价表观遗传调节对 ABCB1 转运体底物的药代动力学影响。

由于表观遗传调节具有可逆性,并且可以随年龄以

及从组织到组织而不同,其真实机制可能更为复杂。虽然 ABCB1 的功能也受表观遗传因素如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 的影响,但是表观遗传调节还可能受许多其它因素如年龄、饮食、生活方式、疾病和环境的影响。表观遗传变异可能有助于解释儿童年龄发展相关的 ABCB1 表达迟发性个体间的差异,而基于传统 DNA 序列的方法可能不能解释这些差异。在表观遗传 DNA 修饰的影响中,DNA 甲基化可以更容易地从研究实验室设置转移到临床常规诊断中。因为患者一旦获得甲基化,在大多数情况下是稳定的^[46-47]。还有,体液中的 miRNA 在正常条件下非常稳定^[48-49],特异性 miRNA 可以作为表观遗传学检测的潜在稳定生物标记物。

4 展望

综上所述,基于表观遗传学修饰的 DNA 甲基化可以调节 ABCB1 表达,同时 ABCB1 还受到组蛋白乙酰化和 miRNA 的调控。但是,目前组蛋白修饰对 DTR 表达中个体间差异的研究尚缺乏临床试验证据。miRNA 可能在药物转运体的 mRNA 表达翻译过程中直接和间接发挥作用,并且可能在 ABCB1 表达个体间差异中起重要作用。可以预见在不久的将来,通过使用新的表观遗传学生物标记物和更快的基因检测方法,表观遗传变异与 DNA 序列变异之间可以建立沟通的桥梁,两者联合应用再结合临床试验数据将为个体化药物治疗开拓和提供标准化的临床治疗策略。

参考文献:

- [1] KOO S H, LO Y L, YEE J Y, et al. Genetic and/or non-genetic causes for inter-individual and inter-cellular variability in transporter protein expression; implications for understanding drug efficacy and toxicity [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(12): 1821-1837.
- [2] LIU Y, ZHENG X, YU Q, et al. Epigenetic activation of the drug transporter OCT2 sensitizes renal cell carcinoma to oxaliplatin [J]. *Science translational medicine*, 2016, 8(348): 348.
- [3] CHEN Z, SHI T, ZHANG L, et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: a review of the past decade [J]. *Cancer letters*, 2016, 370(1): 153-164.
- [4] LI W, ZHANG H, ASSARAF Y G, et al. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies [J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 27: 14-29.
- [5] CACABELOS R, TORRELLAS C. Epigenetics of aging and alzheimer's disease: implications for pharmacogenomics and drug response [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 30483-30543.
- [6] HIROTA T, TANAKA T, TAKESUE H, et al. Epigenetic regulation of drug transporter expression in human tissues [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(1): 19-30.
- [7] KÖNIG J, MÜLLER F, FROMM M F. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(3): 944-966.
- [8] SIWO G H, TAN A, BUTTON-SIMONS K A, et al. Predicting

- functional and regulatory divergence of a drug resistance transporter gene in the human malaria parasite [J]. BMC Genomics, 2015, 16(1): 1-13.
- [9] BONDER M J, KASELA S, KALS M, et al. Genetic and epigenetic regulation of gene expression in fetal and adult human livers [J]. BMC Genomics, 2014, 15: 860.
- [10] OBERSTADT M C, BIEN-MÖLLER S, WEITMANN K, et al. Epigenetic modulation of the drug resistance genes MGMT, ABCB1 and ABCG2 in glioblastoma multiforme [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 1-14.
- [11] WU L X, WEN C J, LI Y, et al. Interindividual epigenetic variation in ABCB1 promoter and its relationship with ABCB1 expression and function in healthy Chinese subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(5): 1109-1121.
- [12] KOUKOURA O, SIFAKIS S, SPANDIDOS D A. DNA methylation in endometriosis [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 2939-2948.
- [13] LAM K, PAN K, LINNEKAMP J F, et al. DNA methylation based biomarkers in colorectal cancer: a systematic review [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1866(1): 106-120.
- [14] KOUKOURA O, SPANDIDOS D A, DAPONTE A, et al. DNA methylation profiles in ovarian cancer: implication in diagnosis and therapy [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(1): 3-9.
- [15] WILLIAMSON J S, HARRIS D A, BEYNON J, et al. Review of the development of DNA methylation as a marker of response to neoadjuvant therapy and outcomes in rectal cancer [J]. Clinical epigenetics, 2015, 7(1): 1-9.
- [16] ORR J A, HAMILTON P W. Histone acetylation and chromatin pattern in cancer. A review [J]. Anal Quant Cytol Histol, 2007, 29(1): 17-31.
- [17] FU L, JIN L, YAN L, et al. Comprehensive review of genetic association studies and meta-analysis on miRNA polymorphisms and rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus susceptibility [J]. Human immunology, 2016, 77(1): 1-6.
- [18] GAMBARI R, BROGNARA E, SPANDIDOS D A, et al. Targeting oncomiRNAs and mimicking tumor suppressor miRNAs: new trends in the development of miRNA therapeutic strategies in oncology (Review) [J]. Int J Oncol, 2016, 49(1): 5-32.
- [19] KISS O, TÖKÉS A M, SPISÁK S, et al. Breast-and salivary gland-derived adenoid cystic carcinomas: potential post-transcriptional divergencies. A pilot study based on miRNA expression profiling of four cases and review of the potential relevance of the findings [J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1): 29-44.
- [20] WANG Q X, ZHU Y Q, ZHANG H, et al. Altered miRNA expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Cellular physiology and biochemistry, 2015, 35(3): 933-944.
- [21] MEGÍAS-VERICAT J E, ROJAS L, HERRERO M J, et al. Positive impact of ABCB1 polymorphisms in overall survival and complete remission in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis [J]. Pharmacogenomics journal, 2016, 16(1): 1-2.
- [22] ZHENG Q, WU H, YU Q, et al. ABCB1 polymorphisms predict imatinib response in chronic myeloid leukemia patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Pharmacogenomics journal, 2015, 15(2): 127-134.
- [23] DENNIS B B, BAWOR M, THABANE L, et al. Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS one, 2014, 9(1): e86114.
- [24] MEGÍAS-VERICAT J E, ROJAS L, HERRERO M J, et al. Influence of ABCB1 polymorphisms upon the effectiveness of standard treatment for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Pharmacogenomics journal, 2015, 15(2): 109-118.
- [25] MUGGERUD A A, RÖNNEBERG J A, WÄRNBERG F, et al. Frequent aberrant DNA methylation of ABCB1, FOXC1, PPP2R2B and PTEN in ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer [J]. Breast cancer research, 2010, 12(1): R3.
- [26] TOMIYASU H, FUJIWARA-IGARASHI A, GOTO-KOSHINO Y, et al. Evaluation of DNA methylation profiles of the CpG island of the ABCB1 gene in dogs with lymphoma [J]. American journal of veterinary research, 2014, 75(9): 835-841.
- [27] WU L X, ZHAO H B, WEN C J, et al. Combined influence of genetic polymorphism and DNA methylation on ABCB1 expression and function in healthy Chinese males [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 42(4): 627-634.
- [28] WU L X, WEN C J, LI Y, et al. Interindividual epigenetic variation in ABCB1 promoter and its relationship with ABCB1 expression and function in healthy Chinese subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(5): 1109-1021.
- [29] REED K, HEMBRUFF S L, LABERGE M L, et al. Hypermethylation of the ABCB1 downstream gene promoter accompanies ABCB1 gene amplification and increased expression in docetaxel-resistant MCF-7 breast tumor cells [J]. Epigenetics, 2008, 3(5): 270-280.
- [30] EL-KHOURY V, BREUZARD G, FOURRÉ N, et al. The histone deacetylase inhibitor trichostatin a downregulates human MDRI (ABCB1) gene expression by a transcription-dependent mechanism in a drug-resistant small cell lung carcinoma cell line model [J]. Br J Cancer, 2007, 97(4): 562-573.
- [31] TOMIYASU H, GOTO-KOSHINO Y, FUJINO Y, et al. Epigenetic regulation of the ABCB1 gene in drug-sensitive and drug-resistant lymphoid tumour cell lines obtained from canine patients [J]. Veterinary journal, 2014, 199(1): 103-109.
- [32] HAUSWALD S, DUQUE-AFONSO J, WAGNER M M, et al. Histone deacetylase inhibitors induce a very broad, pleiotropic anticancer drug resistance phenotype in acute myeloid leukemia cells by modulation of multiple ABC transporter genes [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(11): 3705-3715.
- [33] XU Y, JIANG Z, YIN P, et al. Role for class I histone deacetylases in multidrug resistance [J]. Exp Cell Res, 2012, 318(3): 177-186.
- [34] BAKER E K, JOHNSTONE R W, ZALCBERG J R, et al. Epigenetic changes to the MDRI locus in response to chemotherapeutic drugs [J]. Oncogene, 2005, 24(54): 8061-8075.
- [35] BRUHN O, DRERUP K, KAEHLER M, et al. Length variants of the ABCB1 3'-UTR and loss of miRNA binding sites: possible

- consequences in regulation and pharmacotherapy resistance [J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(4): 327-340.
- [36] KOVALCHUK O, FILKOWSKI J, MESERVY J, et al. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin [J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(7): 2152-2159.
- [37] BAO L, HAZARI S, MEHRA S, et al. Increased expression of P-glycoprotein and doxorubicin chemoresistance of metastatic breast cancer is regulated by miR-298 [J]. Am J Pathol, 2012, 180(6): 2490-2503.
- [38] FENG D D, ZHANG H, ZHANG P, et al. Down-regulated miR-331-5p and miR-27a are associated with chemotherapy resistance and relapse in leukaemia [J]. J Cell Mol Med, 2011, 15(10): 2164-2175.
- [39] GU C, XU Y, ZHANG S, et al. MIR-27a attenuates adipogenesis and promotes osteogenesis in steroid-induced rat BMSCs by targeting PPAR γ 3 and GREM1 [J]. Scientific reports, 2016(6): 38491.
- [40] ZHAO W, ZHANG X, LIU J, et al. MiR-27a-mediated antiproliferative effects of metformin on the breast cancer cell line MCF-7 [J]. Oncology reports, 2016, 36(6): 3691-3699.
- [41] RAMALHO-CARVALHO J, MARTINS J B, CEKAITE L, et al. Epigenetic disruption of miR-130a promotes prostate cancer by targeting SEC23B and DEPDC1 [J]. Cancer letters, 2017, 385: 150-159.
- [42] SIGMORELLI S S, VOLSI G L, PITRUZZELLA A, et al. Circulating miR-130a, miR-27b, and miR-210 in patients with peripheral artery disease and their potential relationship with oxidative stress; a pilot study [J]. Angiology, 2016, 67(10): 945-950.
- [43] BAER-DUBOWSKA W, MAJCHRZAK-CELIŃSKA A, CICHOCKI M. Pharmacoeugenetics: a new approach to predicting individual drug responses and targeting new drugs [J]. Pharmacological reports, 2011, 63(2): 293-304.
- [44] XU Q, WU X, XIONG Y, et al. Pharmacogenomics can improve antipsychotic treatment in schizophrenia [J]. Frontiers of medicine, 2013, 7(2): 180-190.
- [45] Tang H, mcgowan O O, Reynolds G P. Polymorphisms of serotonin neurotransmission and their effects on antipsychotic drug action [J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(12): 1599-1609.
- [46] CHISTIakov D A, OREKHOV A N, BOBRYshev Y V. Treatment of cardiovascular pathology with epigenetically active agents: focus on natural and synthetic inhibitors of DNA methylation and histone deacetylation [J]. Int J Cardiol, 2017 (227): 66-82.
- [47] HALE V, HALE G A, BROWN P A, et al. A review of DNA methylation and microRNA expression in recurrent pediatric acute leukemia [J]. Oncology, 2017, 92(2): 61-67.
- [48] OZKUL Y, GALDERISI U. The impact of epigenetics on mesenchymal stem cell biology [J]. Journal of cellular physiology, 2016, 231(11): 2393-2401.
- [49] VILLOTA-SALAZAR N A, MENDOZA-MENDOZA A, GONZÁLEZ-PRIETO J M. Epigenetics: from the past to the present [J]. Frontiers in life science, 2016, 9(4): 347-370.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-02-23 修回日期:2017-03-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.05.018

• 综述 •

万古霉素血药浓度监测的临床意义及应用

秦嫣然 综述,刘成军 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)05-0054-05

Clinical Significance and Application of Serum Concentration Monitoring of Vancomycin

Qin Yanran, Liu Chengjun (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

万古霉素(vancomycin)自20世纪50年代被首次发现以来,已有大半个世纪作为金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*),特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染的主要治疗药物^[1]。目前,多个指南均将万古霉素作为治疗MRSA感染的金标准药物^[2]。根据美国感染病学会

(Infectious Diseases Society of America, IDSA)、美国药师学会(American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)、感染病药师学会(Society of Infectious Diseases Pharmacists, SIDP)于2009年发布的《万古霉素治疗指南》,当存在复杂感染,如金黄色葡萄球菌引起的菌血症、心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎和医院获得性肺炎,推荐