

4种常用酪氨酸激酶抑制剂的药动学特征

尤国皎*,乔逸,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;R969.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1854-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.37

摘要 目的:比较4种酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的药动学特征,为临床合理应用提供参考。方法:以“Tyrosine kinase inhibitor”“Pharmacokinetics”为关键词,组合检索2006年1月—2015年10月PubMed数据库;以“酪氨酸激酶抑制剂”“药动学”为关键词,组合检索2010年1月—2015年10月中国知网数据库。归纳整理所得文献后对4种TKIs的吸收、分布、代谢、排泄,药物与转运体的关系以及药物相互作用进行综述。结果:共查阅到相关文献2 031篇,其中有效文献22篇。健康受试者口服4种TKIs后血浆浓度均在2~6 h达峰,药物广泛分布于各组织,分布容积较大;药物主要经肝脏代谢消除,与细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4或2D6酶抑制剂联用时,可增加TKIs的浓度-时间曲线下面积(AUC);外排转运体参与药物的转运,其中有一些药物自身也是转运体和代谢酶的抑制剂。结论:药师在指导临床使用TKIs时需结合此类药物的药动学特征,以提高临床用药合理性。
关键词 酪氨酸激酶抑制剂;药动学;转运体;药物相互作用

激酶是一类从高能供体分子转移磷酸基团至特定底物的酶,是细胞信号转导通路中的重要信号分子。蛋白经酪氨酸磷酸化后,其功能发生改变,可激活信号通路。酪氨酸激酶是催化三磷酸腺苷(ATP)的 γ -磷酸转移至蛋白酪氨酸残基上的一类激酶,可催化多种底物蛋白酪氨酸残基磷酸化,从而启动多种生化反应,在细胞生长、增殖、分化中具有重要作用。酪氨酸激酶与肿瘤的关系密切,许多酪氨酸激酶在肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖中发挥着重要作用,导致肿瘤生长和转移^[1]。如果抑制酪氨酸激酶活性而阻断相关通路,则可以抑制肿瘤的生长和增殖,达到抗肿瘤的治疗目的。临床常用的4种酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)主要用于治疗慢性粒细胞白血病(伊马替尼、尼洛替尼、伯舒替尼)及非小细胞肺癌(吉非替尼)。随着TKIs的广泛应用,如何合理应用TKIs成为医师和药师关注的焦点。笔者以“Tyrosine kinase inhibitor”“Pharmacokinetics”为关键词,组合检索2006年1月—2015年10月PubMed数据库;以“酪氨酸激酶抑制剂”“药动学”为关键词,组合检索2010年1月—2015年10月中国知网数据库。结果,共查阅到相关文献2 031篇,其中有效文献22篇。现对4种TKIs的吸收、分布、代谢、排泄,药物与转运体的关系以及药物与药物之间的相互作用进行综述,以期临床合理应用提供参考。

1 4种TKIs的药动学特性

4种TKIs的通用名、结构式及作用靶点见表1。

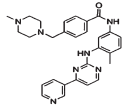
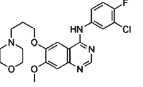
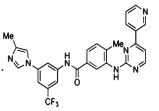
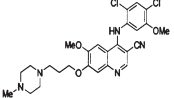
1.1 吸收

健康受试者口服4种TKIs后血浆浓度均在2~6 h达峰。

伊马替尼人体生物利用度高达98%。由于伊马替尼可抑制肠道壁上的外排转运体(ABCB1和ABCG2)和代谢酶(CYP3A4和CYP3A5),长期口服可能会影响其生物利用度。据报道,1例患有短肠综合征的女性患者服药后伊马替尼的浓度-时间曲线下面积(AUC)只有正常人的20%,提示肠道对伊马替尼的吸收起重要作用^[2-3]。

在健康受试者中吉非替尼的绝对生物利用度约为80%^[4]。在禁食和进食的情况下,健康受试者单次口服250 mg吉非替

表1 4种TKIs的通用名、结构式及作用靶点

通用名	结构式	作用靶点
伊马替尼		Bcr-Abl, PDGFR- α , PDGFR- β , c-Kit
吉非替尼		EGFR
尼洛替尼		Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β
伯舒替尼		Bcr-Abl, LYN, HCK

尼,后者的AUC比前者小14%,提示食物在临床上对吉非替尼的AUC有轻微影响。

健康受试者每天口服400~1 200 mg不同剂量的尼洛替尼时,血清中的药物浓度并没有随着剂量的增加而升高,处于饱和状态^[5],提示消化道对尼洛替尼的吸收会出现饱和。

健康受试者进食和禁食组分别口服200 mg伯舒替尼,后者的峰浓度(c_{max})和AUC均大约是前者的2倍,说明食物显著影响伯舒替尼的吸收。消化道pH对其吸收也有一定影响,胃酸促进药物吸收;相反,若服用质子泵抑制剂或者H₂受体拮抗药后胃酸分泌大量减少,伯舒替尼的吸收就因此大幅降低^[6]。

1.2 分布

4种TKIs均能广泛分布于各组织,分布容积较大,血浆蛋白结合率高。

伊马替尼几乎不穿透血脑屏障进入大鼠脑脊液,因此给药后中枢神经系统中的药物浓度远低于血浆中浓度,但药物易富集于鼻窦等脑周围组织。外排转运体ABCB1和部分ABCG2主要调控中枢神经系统和肿瘤细胞对伊马替尼的吸收。抑制转运体ABCB1可提高中枢神经系统伊马替尼的浓度2~10倍,且可提高瘤组织中的药物浓度。临床试验结果显示,有机阳离子转运体对伊马替尼也有转运活性^[7]。

在接种人肿瘤组织的裸鼠体内,瘤组织吉非替尼浓度与血浆药物浓度的比值是皮肤药物浓度与血浆药物浓度比值的

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:029-84775475-8303。E-mail:RpRgGa_25@foxmail.com
[#] 通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:临床药学。电话:029-84775475-8303。E-mail:XJYY_YJK@163.com

11 倍,说明在特定组织中,转运体趋向于将药物从细胞外泵向细胞内^[8]。

伯舒替尼也是P糖蛋白的底物和抑制剂,因此合用P糖蛋白抑制剂时,有可能会改变伯舒替尼的分布^[9]。与药动力学相关的酶和转运体见表2。

表2 与4种TKIs药动力学相关的酶和转运体

通用名	I 相代谢酶-氧化反应	II 相代谢酶-结合反应	外排转运体
伊马替尼	主要代谢酶:CYP3A4、CYP3A5 次要代谢酶:CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、 CYP2C19、CYP1A1、CYP1B1	FMO-3	ABCB1、ABCG2、ABCC4
吉非替尼	主要代谢酶:CYP3A4、CYP3A5 次要代谢酶:CYP2D6、CYP1A1		ABCB1、ABCG2
尼洛替尼	CYP3A4		ABCB1、ABCG2
伯舒替尼	CYP3A4		ABCB1、ABCG2

1.3 代谢

经人肝微粒体温孵后,4种TKIs主要由CYP3A4代谢,CYP2D6对其也有一定的代谢作用。

CYP3A4和CYP3A5是伊马替尼的主要代谢酶,2个肝外酶(CYP1A1、CYP1B1)和黄素单氧化酶3(FMO-3)也可以代谢伊马替尼。主要活性代谢产物是CGP74588,其AUC约占伊马替尼AUC的10%^[9]。

吉非替尼由CYP2D6代谢发生O-脱甲基反应生成主要代谢产物M523595。这个代谢产物在体内浓度较高,且对于分离的表皮生长因子受体作用强度等同于原药。但是,由于代谢产物不能穿透细胞,因此其不具有治疗作用^[8]。

体外人肝微粒体温孵诱导试验显示,尼洛替尼可诱导CYP2B6、CYP2C8和CYP2C9。由于尼洛替尼在一定程度上可抑制UGT1A1的活性,因此给予尼洛替尼后可有高胆红素血症的风险^[8]。

伯舒替尼的主要代谢物为N-去甲基产物(M5,约占25%)、脱氯产物(M2,约占19%),以及少部分的N-氧化产物(M6)。但是,这些代谢物不具有活性^[10]。

1.4 排泄

在健康受试者中,4种TKIs均主要通过肝脏消除,少部分通过肾脏排出。

由于伊马替尼有自身抑制代谢的作用,因此多次给药后其清除率会有所降低。在有肾脏疾病的患者体内,伊马替尼的清除率要显著低于肾功能正常者,这是因为肾功能损害造成了肾毒素的蓄积,影响了有机阴离子转运体OATP1B3的功能,间接影响了伊马替尼的清除。这就提示临床给予伊马替尼时对肝肾功能损害患者的剂量要适当降低^[8]。

吉非替尼在肝脏强代谢人群和正常代谢人群中的药动学特性没有差异^[11],提示除代谢以外吉非替尼还存在其他消除方式。

2 药物代谢酶及转运体相互作用

2.1 药物代谢酶相互作用

伊马替尼在与CYP3A4的抑制剂或底物合用时治疗窗窄,给临床使用伊马替尼带来了困难。另外,伊马替尼与CYP2D6的底物美托洛尔合用时,使美托洛尔的AUC增加23%。由于伊马替尼和华法林的代谢都与CYP3A4和CYP2C9有关,因此合用两药时一定要关注国际标准化比值(INR)等生理指标^[12]。

治疗浓度的吉非替尼可抑制CYP2D6的代谢作用,所以吉非替尼在与CYP2D6底物美托洛尔合用时可升高美托洛尔的

AUC约35%^[13]。有报道称,吉非替尼与某些中药(如人参)也可发生相互作用,使其药效发生一定变化^[14]。

尼洛替尼和伯舒替尼自身是CYP3A4的抑制剂,所以两者分别与CYP3A4的底物或抑制剂合用时要特别注意^[15]。

2.2 药物转运体相互作用

患者体内研究结果表明,伊马替尼能有效地逆转ABCG2介导的托泊替康耐药,不仅能增加托泊替康在过表达ABCG2细胞中的聚集,还能抑制ABCG2的外排作用,使细胞中托泊替康浓度升高、药效增强。若分别同时给予相同剂量的伊马替尼,过表达ABCG2的细胞和正常的细胞内伊马替尼浓度几乎一样,这就说明伊马替尼可以抑制ABCG2,但其不是ABCG2的底物^[16]。

用过表达ABCB1的PC-6/PTX肺癌细胞和MCF-7/Adr乳腺癌细胞作为工具,研究其对吉非替尼的敏感性和外排功能。发现给药后72h表皮生长因子在PC-6/PTX肺癌细胞中不表达,说明吉非替尼可能在该细胞中产生了一定积聚作用,抑制了表皮生长因子与受体的结合。另外,吉非替尼可适当逆转过度表达ABCB1细胞的紫杉醇和多西紫杉醇耐药,使其浓集于靶细胞,发挥药效。结果显示,吉非替尼可直接作用于ABCB1,抑制其外排功能^[17]。

临床研究结果指出,尼洛替尼可以增强广泛应用于临床的ABCG2的底物型化疗药(如米托蒽醌)和ABCB1的底物型化疗药(如紫杉醇)所产生的细胞毒性,且可显著增强紫杉醇在外排转运体过表达细胞中的浓度。尼洛替尼是ABCG2转运甲氨蝶呤的竞争性抑制剂,抑制作用呈浓度依赖型^[18]。因此,尼洛替尼可直接作用于ABCB1和ABCG2,通过抑制其对药物的外排作用从而逆转ABCB1和ABCG2介导的多药耐药(MDR)。

相关药物对4种TKIsAUC的影响见表3^[8、10、12、15];与3种TKIs合用后对相关药物人体内行为的影响见表4^[12、7-8、12、15]。

表3 相关药物对4种TKIsAUC的影响

通用名	诱导性药物	抑制性药物	影响
伊马替尼	苯妥英		降低伊马替尼AUC
		利福平	降低伊马替尼AUC(68%)、c _{max} (54%)
	酮康唑		增加伊马替尼AUC(40%)、c _{max} (26%),降低伊马替尼清除率(28.6%)
		环孢素	增加伊马替尼AUC(10%)
吉非替尼	利福平	泮托拉唑	使伊马替尼血脑屏障透过率增加、系统暴露量增加
			降低吉非替尼AUC(83%)
	伊曲康唑		增加吉非替尼AUC(78%)
		索拉非尼	增加吉非替尼AUC(38%)
尼洛替尼	利福平		降低尼洛替尼AUC(80%)
		酮康唑	增加尼洛替尼AUC(3倍)
伯舒替尼	利福平		降低伯舒替尼AUC(94%)、c _{max} (86%)
		酮康唑	增加伯舒替尼AUC(7.6倍)、c _{max} (4.2倍)

3 联合用药情况

3.1 伊马替尼

在过表达P糖蛋白的白血病细胞中,伊马替尼的浓度明显低于正常表达P糖蛋白的白血病细胞中的浓度。因此,若能有效抑制正常表达P糖蛋白的白血病细胞过度表达P糖蛋白,则可改善伊马替尼耐药现象。

Na⁺/H⁺交换蛋白(NHE)抑制剂可逆转P糖蛋白介导的MDR现象,并且可通过调节pH值使P糖蛋白的活性显著下降^[19]。因此,对于慢性粒细胞白血病者可考虑同时使用伊马

表4 相关药物与3种TKIs合用后对相关药物人体内行为的影响

通用名	合用药物名称	影响
伊马替尼	辛伐他汀	降低辛伐他汀Cl/F(70%)
	环孢素	增加环孢素 c_{max} 和AUC(20%~23%)
	尼洛替尼	体外试验中发现可增加细胞对尼洛替尼的摄取
	美托洛尔	增加美托洛尔AUC(中间代谢型:17%;快代谢型:24%)
	甲氨蝶呤	甲氨蝶呤清除减慢
	吉非替尼	增加美托洛尔AUC(35%)
吉非替尼	华法林	增加出血几率
	拓扑替康(体外)	增加刚产生耐药性细胞株对拓扑替康的摄取
	米托蒽醌(体外)	增加刚产生耐药性细胞株对米托蒽醌的摄取
	紫杉醇(体外)	增加刚产生耐药性细胞株对紫杉醇的摄取
	多柔比星(体外)	增加刚产生耐药性细胞株对多柔比星的摄取
	尼洛替尼	增加咪达唑仑AUC(30%)

替尼和卡立泊来德(NHE1抑制剂),以改善伊马替尼耐药现象,提高其治疗效果。

3.2 吉非替尼

吉非替尼的作用机制不同于传统化疗药物,毒副反应无叠加,因此提示吉非替尼与化疗药联用不仅不增加毒副反应,而且可有效提高疗效。故吉非替尼与化疗药(如紫杉醇)联用已成为临床治疗的一项常规策略。体内外数据显示,吉非替尼与临床常用化疗药有协同抗肿瘤作用。

吉非替尼联合化疗药对肿瘤细胞的抑制效果与给药顺序有关:同时或先于化疗药给予,降低了化疗的效果,表现为无增效作用;但若先给予多周期化疗药后再给予吉非替尼,则会表现出明显的增效作用^[20]。

3.3 尼洛替尼

临床上常用形式为盐酸尼洛替尼一水化合物,因此其水溶性受pH影响,若患者胃内pH变化,则很有可能引起尼洛替尼药动力学参数的变化。健康志愿者口服尼洛替尼后口服质子泵抑制剂埃索美拉唑可直接引起尼洛替尼的 c_{max} 降低27%、AUC_{0-∞}降低34%,这提示临床同时使用这两类药物时需要一定的时间间隔^[21]。

法莫替丁的作用时间可达10~12 h,建议服用法莫替丁10 h后再服用尼洛替尼,或者服用尼洛替尼2 h后再服用法莫替丁,可避免两药合用时带来的相互作用^[22]。

4 结语

综上所述,健康受试者口服4种TKIs后血浆浓度均在2~6 h达峰,药物广泛分布于各组织,血浆蛋白结合率高。因此,TKIs与阿司匹林等血浆蛋白结合率高的药物合用时,应适当减量,避免由于血浆中游离药物浓度过高而造成中毒。药物主要经肝脏代谢消除,与CYP3A4或CYP2D6酶抑制剂联用时,TKIs的AUC升高。因此与环孢素、美托洛尔等酶抑制剂合用时,TKIs应适当减量,防止血药浓度过高而增加不良反应的发生率。外排转运体ABCB1和ABCG2参与药物的转运,其中有一些药物自身也是转运体的抑制剂,因此可考虑TKIs与化疗药配合使用,提高肿瘤细胞内化疗药的浓度。

替尼类药物的研发目前处于非常活跃的状态,2013年11月21日,美国辉瑞制药有限公司的克唑替尼胶囊(Xalkori)获得FDA批准上市。国内靶向小分子新药研发起步相对较晚,2011年,浙江贝达药业的治疗非小细胞肺癌的靶向小分子化学药物埃克替尼上市后,占据了国内替尼类药物的部分市场。可以预见,在未来的抗肿瘤药研究领域,TKIs将仍然是一

个研究热点。从药动学角度设计临床用药策略对获得TKIs类药物的最佳药效和降低不良反应的发生具有重要意义。

参考文献

[1] 周冰莹,安春娜,蒲小平.酪氨酸激酶抑制剂类新药的研发现状[J].中国新药杂志,2011,20(17):1 661.

[2] Polillo M, Galimberti S, Bara   C, et al. Pharmacogenetics of BCR/ABL inhibitors in chronic myeloid leukemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9):22 811.

[3] Josephs DH, Fisher DS, Flanagan RJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: implications for therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(5): 562.

[4] Cantarini MV, Bailey CJ, Collins B, et al. The relative bioavailability of gefitinib administered by granular formulation[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(2):203.

[5] Xia B, Heimbach T, He H, et al. Nilotinib preclinical pharmacokinetics and practical application toward clinical projections of oral absorption and systemic availability[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(9):536.

[6] Abbas R, Chalon S, Leister C, et al. Evaluation of the pharmacokinetics and safety of bosutinib in patients with chronic hepatic impairment and matched healthy subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(9):123.

[7] 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.

[8] van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(8):692.

[9] Manley PW, Blasco F, Mestan J, et al. The kinetic deuterium isotope effect as applied to metabolic deactivation of imatinib to the des-methyl metabolite, CGP74588[J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(11):3 231.

[10] Abbas R, Leister C, El Gaaloul M, et al. Ascending single-dose study of the safety profile, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib coadministered with ketoconazole to healthy adult subjects[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(9): 2 011.

[11] Scheffler M, Di Gion P, Doroshenko O, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(6):371.

[12] Beumer JH, Pillai VC, Parise RA, et al. Human hepatocyte assessment of imatinib drug-drug interactions: complexities in clinical translation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, doi:10.1111/bcp.12723.

[13] Han SY, Zhao HY, Zhou N, et al. Marsdenia tenacissima extract inhibits gefitinib metabolism in vitro by interfering with human hepatic CYP3A4 and CYP2D6 enzymes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1):210.

[14] Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on py-

雷公藤肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法研究进展

贾歌刘畅^{1,2*}, 庞晶瑶^{1,2}, 马致洁¹, 赵奎君^{1#}(1.首都医科大学附属北京友谊医院中药剂科, 北京 100050; 2.解放军302医院全军中医药研究所, 北京 100039)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1857-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.38

摘 要 目的:为雷公藤临床安全使用和进一步研究提供参考。方法:以“雷公藤”“肝毒性”“减毒研究”“*Tripterygium wilfordii*”“Hepatotoxicity”等为关键词,组合查阅2005年1月—2015年5月在PubMed、中国知网、万方等数据库中有关雷公藤肝毒性研究的文献报道,并对其肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法进行综述。结果与结论:共检索到相关文献198篇,其中有效文献56篇。雷公藤肝毒性是多种有毒物质共同作用的结果,其主要毒性物质为雷公藤甲素、雷公藤红素及生物碱,毒性机制可能为免疫损伤、诱导细胞凋亡和氧化应激。中药联合配伍用药、炮制、改变剂型、结构修饰等多种方法均可降低雷公藤肝毒性。不同厂家、不同规格、不同剂型的雷公藤制剂的有效成分及毒性成分含量也不相同,且其肝毒性主要与服药剂量及用药时间有关,因此临床应用时应严格控制用量及疗程。建议在其减毒研究中应将肝损伤研究放在首位。

关键词 雷公藤;肝毒性;毒性成分;毒性机制;减毒研究;研究进展

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook.f.)是卫矛科雷公藤属藤本植物,又名黄腾木、断肠草等,最早记载于《本草纲目拾遗》;药味辛苦、性寒,有大毒,归肝、脾、肾经,具有祛风除湿、通络止痛、活血消肿、杀虫解毒等功效^[1];主治麻风、顽癣、湿疹、疥疮、疔疮肿毒等证,是我国传统医学中的一种常用中草药。现代药理研究认为,雷公藤具有抗炎、免疫抑制、抗生育、抗肿瘤、抗菌止痛等生物活性^[2-3]。在临床中,雷公藤常用于治疗类风湿性关节炎、红斑狼疮、银屑病、免疫调节、肾脏疾病及呼吸系统疾病^[1],已成为国内首选的免疫抑制剂之一^[4]。

近年来,随着雷公藤使用的增加,因其所致的肝毒性报道也在增多,已成为近半个世纪以来报道发生中毒事件最多的中草药之一,其所致肝毒性在相关文献报道中居单味肝损伤中药的首位^[5]。2012年原国家食品药品监督管理局药品评价中心发布了一期关于雷公藤制剂的用药安全问题的通报,其

中雷公藤制剂导致的药物性肝炎被列为典型病例^[6]。因此,在实际运用中,如何既能保证疗效,又尽可能地降低其毒副反应,是本品应用的关键。针对该问题,国内外已有众多学者对其化学成分、毒性机制及减毒增效方法等多方面展开了深入研究。笔者以“雷公藤”“肝毒性”“减毒研究”“*Tripterygium wilfordii*”“Hepatotoxicity”等为关键词,组合查阅2005年1月—2015年5月在PubMed、中国知网、万方等数据库中有关雷公藤肝毒性研究的文献报道。结果,共检索到相关文献198篇,其中有效文献56篇。现对雷公藤肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法进行综述,以期为其临床安全使用和进一步研究提供参考。

1 临床与实验肝毒性

1.1 临床报道症状

肝脏含有其他器官难以比拟的丰富药酶系统,是药物代

- rimidines, pyridines and pyrroles[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(9):551.
- [15] Filppula AM, Neuvonen PJ, Backman JT. In vitro assessment of time-dependent inhibitory effects on CYP2C8 and CYP3A activity by fourteen protein kinase inhibitors[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(7):1202.
- [16] Seong SJ, Lim M, Sohn SK, *et al*. Influence of enzyme and transporter polymorphisms on trough imatinib concentration and clinical response in chronic myeloid leukemia patients[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3):756.
- [17] 黄鹤飞,王燕燕,周志勇.酪氨酸激酶抑制剂逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J].中国药房,2013,24(2):167.
- [18] Tiwari AK, Sodani K, Wang SR, *et al*. Nilotinib (AMN107, Tasigna®) reverses multidrug resistance by inhibiting the activity of the ABCB1/P-gp and ABCG2/BCRP/MXR transporters[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(2):153.
- [19] Jin W, Li Q, Lin Y, *et al*. Reversal of imatinib resistance in BCR-ABL-positive leukemia after inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger[J]. *Cancer Letters*, 2011, 308(1):81.
- [20] 张彬,李明春.吉非替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].中国药房,2014,25(6):550.
- [21] Yin OQP, Gallagher N, Fischer D, *et al*. Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the oral absorption and pharmacokinetics of nilotinib[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(8):960.
- [22] Yin OQP, Bédoucha V, McCulloch T, *et al*. Effects of famotidine or an antacid preparation on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy volunteers[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(1):219.
- * 硕士研究生。研究方向:中药药理与药物体内代谢。E-mail: nanbul@live.cn

* 硕士研究生。研究方向:中药药理与药物体内代谢。E-mail: nanhu1@live.cn

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床中药学与合理用药。E-mail:13811647091@163.com

(收稿日期:2015-09-02 修回日期:2015-11-20)
(编辑:余庆华)