

靶向抗肿瘤药物的药动学相互作用研究进展^Δ

张 师*, 王明霞#, 冯章英, 杜丽英(河北医科大学第四医院药学部, 石家庄 050011)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2871-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.44

摘要 目的:了解靶向抗肿瘤药物的药动学相互作用研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对靶向抗肿瘤药物酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂与其他药物的药动学相互作用进行归纳和总结。结果:吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼、伊马替尼等TKI和坦西莫司、依维莫司等mTOR抑制剂,吸收均较迅速,血浆蛋白结合率较高,主要由细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4参与代谢,药物受CYP3A4抑制剂或诱导剂影响明显(索拉非尼除外),均为外排转运体P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白的底物(坦西莫司除外)。为抵抗胃食管反流疾病,吉非替尼、厄洛替尼常与酸抑制剂联用。拉帕替尼、舒尼替尼与药物联用产生的肝毒性可能与药物代谢活化生成活性中间体而与生物大分子结合有关。结论:靶向抗肿瘤药物药动学及药物相互作用的研究已成为抗肿瘤药物治疗过程的重要研究课题,可为临床合理使用靶向抗肿瘤药物提供参考,更可为抗肿瘤药物治疗提供新的研究方向。

关键词 酪氨酸激酶抑制剂;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂;靶向抗肿瘤药物;药动学;药物相互作用

酪氨酸激酶(TK)是一类催化三磷酸腺苷(ATP)磷酸转移至蛋白酪氨酸残基上的激酶,能催化多种底物蛋白质酪氨酸残基磷酸化,在细胞生长、增殖和分化中具有重要作用。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,直接或间接参与细胞增殖、生长和代谢有关环节的调控^[1]。靶向抗肿瘤药物相互作用指患者同时或在一定时间内先后服用两种或两种以上靶向抗肿瘤药物时,由于药物之间或药物与机体之间的相互作用,改变了药物原有的理化性质、体内代谢过程或组织对药物的敏感性,以致出现使用单种药物所没有的药理效应或毒性效应,从而产生了有益或不良的作用。药物相互作用的基本机制可分为药动学和药效学的相互作用。笔者查阅近年来国内外相关文献,拟就靶向抗肿瘤药物TKI抑制剂和mTOR抑制剂与其他药物的药动学相互作用作一综述,以期为其临床应用提供参考。

1 吉非替尼

1.1 药动学

吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)TKI,适用于既往接受化疗或不适于化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC),口服生物利用度为55%~60%,与人体血浆蛋白结合率为96%,半衰期($t_{1/2}$)为3~7 h,主要通过细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4和CYP2D6代谢,较少由CYP3A5代谢。吉非替尼竞争性抑制药物的代谢包括CYP2C19底物(24%)和CYP2D6底物(43%),较少抑制CYP1A2、CYP2C9和CYP3A4底物^[2]。吉非替尼是P糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)底物和抑制剂。

1.2 药物相互作用

吉非替尼与强效CYP3A4诱导剂利福平联用,吉非替尼的

药-时曲线下面积(AUC)降低83%,药物的血浆峰浓度(c_{max})降低65%;与低效CYP3A4诱导剂苯妥英钠联用,吉非替尼AUC无明显变化;吉非替尼(250 mg或500 mg)与强效CYP3A4抑制剂伊曲康唑联用,吉非替尼的AUC升高78%或61%, c_{max} 升高51%或32%;吉非替尼是CYP2D6弱抑制剂,与CYP2D6底物美托洛尔联用,可致美托洛尔的AUC升高35%;与H₂受体阻断药雷尼替丁联用,吉非替尼的AUC降低44%, c_{max} 降低70%^[3]。肿瘤患者为对抗胃食管反流疾病的症状,常采取酸还原剂治疗,吉非替尼的溶解度显示出pH依赖性。Haaland B等^[4]研究显示,胃酸抑制剂不影响吉非替尼在NSCLC或携带EGFR基因突变患者中的疗效。

2 厄洛替尼

2.1 药动学

厄洛替尼适用于两个或两个以上化疗方案失败的局部晚期或转移性NSCLC的三线治疗,口服生物利用度为76%,与人体血浆蛋白结合率为92%~95%^[5], $t_{1/2}$ 为1.4~3.0 h,主要通过CYP3A4和CYP3A5代谢,较少由CYP1A2和CYP2C8代谢^[9]。厄洛替尼为CYP1A1有效抑制剂,CYP3A4和CYP2C8中度抑制剂,转运蛋白ABCB1的中度亲和力底物,以及ABCB1、ABCG2和ABCC10的抑制剂^[6-7]。

2.2 药物相互作用

厄洛替尼与CYP3A4强抑制剂酮康唑联用,厄洛替尼AUC升高86%;与利福平联用,可致厄洛替尼AUC降低67%;与CYP3A4抑制剂环丙沙星联用,厄洛替尼AUC升高39%, c_{max} 无变化;在肺腺癌患者体内,厄洛替尼与强效CYP3A4抑制剂阿瑞吡坦联用,厄洛替尼AUC升高2倍^[8];与CYP3A4底物华法林联用,可致血浆国际标准化比值(INR)升高^[9]。

在实体肿瘤患者中,厄洛替尼与卡铂联用可致卡铂AUC升高10.6%;在肺腺癌患者中,厄洛替尼与氯贝丁酸衍生物类血脂调节药非诺贝特联用,停用非诺贝特后,低剂量的厄洛替尼AUC急剧升高^[10]。厄洛替尼与索拉非尼联用,可致低剂量厄洛替尼的AUC在7~21 d范围内降低,而索拉非尼的AUC无变化^[11]。

厄洛替尼与奥美拉唑联用,厄洛替尼的AUC和 c_{max} 分别降低46%和61%;与雷尼替丁联用,厄洛替尼AUC降低^[9]。厄洛

Δ 基金项目:河北省卫生厅医学科学研究重点课题(No.20100122);河北省中医药管理局科研计划项目(No.2013161);河北省人力资源和社会保障厅引进留学人员资助项目(No.20100313)

* 硕士研究生。研究方向:体内药物分析与药动学。电话:0311-86095406。E-mail:398306347@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:体内药物分析,药动学与药物相互作用。电话:0311-86095406。E-mail:mxia_wang@163.com

替尼的溶解度呈pH依赖性,为减轻肿瘤患者胃酸食管逆流、消化不良、胃炎和黏膜炎症等,常使用酸还原剂迅速增大胃内pH值。Hilton JF等^[12]对晚期NSCLC患者的回顾性分析发现,厄洛替尼和胃抑酸药物联用对患者的平均药物血浆水平、患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)均无影响^[12]。

3 拉帕替尼

3.1 药动学

拉帕替尼为一种口服小分子EGFR-TKI,主要与卡培他滨联用治疗原癌基因ErbB-2过度表达,既往接受包括蒽环类、紫杉醇和曲妥单抗等药物治疗的晚期或转移性乳腺癌。拉帕替尼与人体血浆蛋白结合率 $>99\%$, $t_{1/2}$ 为3~5 h,主要经CYP3A4和CYP3A5代谢,较少由CYP2C8和CYP2C19代谢。拉帕替尼是CYP3A4和CYP2C8抑制剂,也是外排转运体ABCC10和OATP1B1抑制剂^[7],以及P-gp和BCRP底物和抑制剂^[13]。

3.2 药物相互作用

拉帕替尼与P-gp和BCRP底物拓扑替康联用,拓扑替康AUC升高18%;与伊立替康联用,伊立替康的活性代谢物SN-38暴露量升高41%;与酮康唑联用,拉帕替尼AUC升高27.78%;与CYP3A4诱导剂卡马西平联用,拉帕替尼AUC降低72%;与CYP3A4诱导剂地塞米松联用,可致患者肝中毒几率增加4.6倍;与抗癫痫药联用,拉帕替尼的清除率增加10倍,需要增加拉帕替尼的剂量以保持拉帕替尼单用时的AUC^[14]。

拉帕替尼在体外环境pH >4 时溶解度下降。与抗酸药、 H_2 受体拮抗药或质子泵抑制剂联用可能导致拉帕替尼生物利用度降低。拉帕替尼和紫杉醇联用,可致两药AUC分别升高约20%;与长春瑞滨联用,长春瑞滨的清除率降低30%~40%,有较高的骨髓毒性^[15]。

4 索拉非尼

4.1 药动学

索拉非尼为一种新型多靶向性抗肿瘤口服药物,能抑制丝氨酸/苏氨酸激酶活性,以及血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)-2、血管内皮生长因子受体(VEGF)-3、血小板衍生生长因子(PDGF)- β 、干细胞因子受体(KIT)和FMS样酪氨酸激酶(FLT)-3多种受体的TK活性。索拉非尼具有双重抗肿瘤作用,既可通过阻断由RAF/MEK/ERK介导的细胞信号传导通路直接抑制肿瘤细胞的增殖,还可通过作用于血管内皮EGFR(VEGFR),抑制新生血管的形成和切断肿瘤细胞的营养供应,达到遏制肿瘤生长的目的。索拉非尼与人体血浆蛋白结合率达99.5%^[16], $t_{1/2}$ 为2~14 h,为CYP3A4、CYP2C19和CYP2D6抑制剂^[17],也可抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶(UGT)1A9和UGT1A1^[18],是ABCB1、ABCG2和ABCC4抑制剂。

4.2 药物相互作用

索拉非尼与利福平联用,索拉非尼AUC显著降低;与酮康唑联用,索拉非尼AUC无明显变化。Gomo C等^[19]报道的1例80岁厌食症(Ⅲ级)患者同时服用索拉非尼与CYP3A4底物非洛地平,索拉非尼AUC升高2倍,分析原因可能是由于患者的年龄和所患肝癌导致索拉非尼的代谢途径缺乏所致。索拉非尼(400 mg, bid)与伊立替康(125 mg/m²)联用,索拉非尼AUC升高70%;与伊立替康(140 mg/m²)联用,对索拉非尼AUC无影响,可能由于CYP3A4和UGT1A9竞争索拉非尼的代谢通路,同时涉及伊立替康的代谢,致索拉非尼的清除率降低;与

UGT1A9和UGT1A1抑制剂对乙酰氨基酚联用,索拉非尼AUC显著升高^[18,20]。

索拉非尼(400 mg, bid)与CYP3A4底物伊马替尼联用,伊马替尼AUC升高70%^[21];与CYP3A5底物多西他赛联用,多西他赛AUC升高40%~80%^[22]。

索拉非尼与多柔比星联用,多柔比星AUC升高47%;与卡培他滨联用,卡培他滨和其代谢物5-氟尿嘧啶(5-Fu)暴露量升高50%;与达卡巴嗪联用,达卡巴嗪非活性代谢物5-氨基咪唑-4-甲酰胺AUC升高41%,达卡巴嗪AUC升高23%^[23]。

5 舒尼替尼

5.1 药动学

舒尼替尼为一种新型多靶向性抗肿瘤药物,用于治疗对标准疗法无响应或不能耐受胃肠道基质肿瘤和转移性肾细胞瘤的患者。舒尼替尼及其活性代谢产物SU12662与人体血浆蛋白结合率高,分别为95%和90%, $t_{1/2}$ 为6~12 h,均为P-gp和BCRP底物和抑制剂^[24]。

5.2 药物相互作用

舒尼替尼与利福平联用,舒尼替尼AUC降低46%;与CYP3A4诱导剂异环磷酰胺联用,舒尼替尼AUC降低,SU12662的AUC升高;与环磷酰胺(9 g/m², 疗程3 d; 6 g/m², 疗程5 d)联用,舒尼替尼的最大耐受剂量为12.5 mg/(m²·d)^[25]。舒尼替尼与CYP3A4抑制剂米托坦联用,可致舒尼替尼AUC降低;与厄洛替尼联用,舒尼替尼AUC降低40%,SU12662的AUC升高110%,而厄洛替尼AUC无明显变化^[26]。

舒尼替尼与卡铂联用,舒尼替尼AUC升高44%,SU12662的AUC升高68%,3/4级中性粒细胞减少和血小板减少发生率升高,分别为70%和40%;与紫杉醇联用,高剂量的紫杉醇(175 mg/m²)对外排转运体ABCB1和对CYP3A4代谢有抑制作用,舒尼替尼和SU12662的AUC均升高;低剂量的紫杉醇(90 mg/m²)对舒尼替尼血药浓度无明显影响^[27]。

6 伊马替尼

6.1 药动学

伊马替尼是一种用于治疗费城染色体阳性的慢性骨髓性白血病成年患者的急变期、加速期和干扰素治疗失败后的慢性期口服药物,其生物利用度为98%,与人体血浆蛋白结合率为95%, $t_{1/2}$ 为2~4 h,主要由CYP3A4、CYP3A5和CYP2C8代谢成N-去甲基衍生物(N-脱甲基伊马替尼,CGP74588),并显示出比母体药物更高的药理活性^[28]。伊马替尼是CYP3A4和CYP3A5抑制剂,以及CYP2C9和CYP2D6弱抑制剂,ABCB1、ABCG2和ABCC10底物和抑制剂^[29]。

6.2 药物相互作用

伊马替尼与利福平联用,伊马替尼的 c_{max} 和AUC分别降低54%和74%;与苯妥英钠联用,伊马替尼AUC降低80%;与酮康唑联用,伊马替尼的 c_{max} 和AUC分别升高29%和38%。然而,与CYP3A4抑制剂相互作用需考虑伊马替尼复杂的消除途径,如在胃肠道间质瘤(GIST)患者体内,由于CYP3A5和CYP2D6交替的消除途径,利托那韦不影响伊马替尼的清除率。

伊马替尼与辛伐他汀联用,辛伐他汀 c_{max} 和AUC分别升高50%和28.57%^[30];与美托洛尔联用,美托洛尔AUC升高23%;与环孢菌素联用,环孢菌素AUC和 c_{max} 均升高20%~23%;与华法林之间存在潜在的相互作用,应避免联用。

Kim DW 等^[31]研究显示,甲状腺切除的患者服用伊马替尼会导致甲状腺功能减退,可能破坏甲状腺腺体,抑制甲状腺过氧化酶和损伤血管等,故需定期监测甲状腺功能,必要时给予甲状腺素替代治疗,甲状腺素与伊马替尼联用,增加了伊马替尼的药物毒性。伊马替尼联用大剂量乙酰氨基酚和某些TKI,可致致命的急性肝功能衰竭。然而,伊马替尼400 mg/m²与乙酰氨基酚1 000 mg/m²能安全联用,无需调整药物剂量。

7 坦西莫司

7.1 药动学

坦西莫司是用于治疗晚期肾细胞癌的首个mTOR抑制剂,通过脱酯得到主要代谢物西罗莫司。坦西莫司与人体血浆蛋白结合率为85%,西罗莫司与人体血浆蛋白结合率为40%,均主要通过CYP3A4代谢,是CYP2D6和CYP3A4抑制剂^[32]。

7.2 药物相互作用

坦西莫司与利福平联用,坦西莫司 c_{max} 和AUC无显著变化,但西罗莫司的 c_{max} 和AUC分别降低65%和56%;与苯妥英钠或卡马西平联用,坦西莫司 c_{max} 降低36%,西罗莫司 c_{max} 和AUC分别降低67%和43%;与酮康唑联用,坦西莫司的AUC无变化,西罗莫司的 c_{max} 和AUC分别升高45.45%和32.26%^[29]。肝脏移植患者联用坦西莫司与CYP3A4抑制剂奈非那韦,西罗莫司AUC升高62.50%;转基因造血干细胞移植患者联用坦西莫司与抗肿瘤化疗呕吐药物阿瑞吡坦,联用组的西罗莫司药物血浆水平比单药组高2.2倍^[33]。坦西莫司对CYP3A4和CYP2D6底物的代谢影响较小。坦西莫司与CYP2D6底物地昔帕明联用,地昔帕明AUC无明显变化。

8 依维莫司

8.1 药动学

依维莫司主要用来预防肾移植和心脏移植手术后的排斥反应,其作用机制主要包括免疫抑制作用、抗肿瘤作用、抗病毒作用和血管保护作用,常与环孢素等其他免疫抑制剂联用以降低毒性,其生物利用度约为16%,与人体血浆蛋白结合率为75%, $t_{1/2}$ 为0.5~1.0 h。依维莫司主要通过CYP3A4和CYP3A5代谢,较少由CYP2C8代谢^[34],是CYP3A4和CYP2D6抑制剂,P-gp和BCRP中度抑制剂^[33]。

8.2 药物相互作用

依维莫司联用利福平,依维莫司 c_{max} 和AUC分别降低58%和63%。Lefevre S 等^[34]认为,依维莫司与弱CYP3A4诱导剂福布汀联用,不会发生毒性反应。依维莫司联用酮康唑,依维莫司 c_{max} 和AUC分别升高25.64%和增加15倍,但应避免在依维莫司治疗首次肾移植患者时联用酮康唑。氟康唑对依维莫司的清除率几乎没有影响,在肝移植患者中对依维莫司清除率有影响。依维莫司与中度CYP3A4抑制剂红霉素联用,依维莫司的 c_{max} 和AUC分别升高50%和22.73%。

9 结语

吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼、伊马替尼等TKI和坦西莫司、依维莫司等mTOR抑制剂,吸收均较迅速,血浆蛋白结合率均较高,其主要的催化酶为CYP3A4。CYP3A4既可以被诱导,也可以被抑制,常引发药物相互作用。除索拉非尼外,上述TKI的药动学均受CYP3A4抑制剂或诱导剂影响。除坦西莫司外,上述药物均

为外排转运体P-gp和BCRP的底物,转运体对抑制剂的作用发挥,以及对药效的发挥起重要作用。外排转运体的作用也是产生对药物耐药性的原因之一。靶向抗肿瘤药物多为某些CYP酶的中等/强效抑制剂或诱导剂,与其抑制或诱导的CYP酶的底物联用可影响底物的药动学,导致潜在的药物相互作用。

综上所述,靶向、高效和低毒的特点极大地推动了以TK为靶点的新型抗肿瘤药物研发,靶向抗肿瘤药物药动学相互作用的研究已成为抗肿瘤药物治疗过程的重要研究课题,可为临床合理使用靶向抗肿瘤药物提供参考,更为抗肿瘤药物治疗提供新的研究方向。

参考文献

- [1] 林辰初,袁胜涛.雷帕霉素靶蛋白信号通路与靶向雷帕霉素靶蛋白抗肿瘤药物研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(14):1 656.
- [2] 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.
- [3] Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy?[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(2): 203.
- [4] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(6):805.
- [5] Ranson M, Shaw H, Wolf J, et al. A phase I dose-escalation and bioavailability study of oral and intravenous formulations of erlotinib (Tarceva, OSI-774) in patients with advanced solid tumors of epithelial origin[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(1):53.
- [6] Elmeliegy MA, Carcaboso AM, Tagen M, et al. Role of ATP-binding cassette and solute carrier transporters in erlotinib CNS penetration and intracellular accumulation[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(1):89.
- [7] Kuang YH, Shen T, Chen X, et al. Lapatinib and erlotinib are potent reversal agents for MRP7 (ABCC10)-mediated multidrug resistance[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(2):154.
- [8] Mir O, Blanchet B, Goldwasser F. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(5):487.
- [9] Thomas KS, Billingsley A, Amarshi N, et al. Elevated international normalized ratio associated with concomitant warfarin and erlotinib[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(17):1 426.
- [10] Mir O, Blanchet B, Goldwasser F. Drug-induced effects on erlotinib metabolism[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(4): 379.
- [11] Quintela-Fandino M, Le Tourneau C, Duran I, et al.

- Phase I combination of sorafenib and erlotinib therapy in solid tumors: safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic evaluation from an expansion cohort[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010,9(3):751.
- [12] Hilton JF, Tu D, Seymour L, *et al.* An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib[J]. *Lung Cancer*, 2013,82(1):136.
- [13] Perry J, Ghazaly E, Kitromilidou C, *et al.* A synergistic interaction between lapatinib and chemotherapy agents in a panel of cell lines is due to the inhibition of the efflux pump BCRP[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010,9(12):3322.
- [14] Thiessen B, Stewart C, Tsao M, *et al.* A phase I/II trial of gw572016 (lapatinib) in recurrent glioblastoma multiforme: clinical outcomes, pharmacokinetics and molecular correlation[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010,65(2):353.
- [15] Brain E, Isambert N, Dalenc F, *et al.* Phase I study of lapatinib plus vinorelbine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer overexpressing HER2 [J]. *Br J Cancer*, 2012,106(4):673.
- [16] Tod M, Mir O, Bancelin N, *et al.* Functional and clinical evidence of the influence of sorafenib binding to albumin on sorafenib disposition in adult cancer patients[J]. *Pharm Res*, 2011,28(12):3199.
- [17] Flaherty KT, Lathia C, Frye RF, *et al.* Interaction of sorafenib and cytochrome P₄₅₀ isoenzymes in patients with advanced melanoma: a phase I/II pharmacokinetic interaction study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011,68(12):1111.
- [18] Peer CJ, Sissung TM, Kim A, *et al.* Sorafenib is an inhibitor of UGT1A1 but is metabolized by UGT1A9: implications of genetic variants on pharmacokinetics and hyperbilirubinemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(7):2099.
- [19] Gomo C, Coriat R, Faivre L, *et al.* Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium-channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2011,9(6):1511.
- [20] Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011,71(6):917.
- [21] Nabhan C, Villines D, Valdez TV, *et al.* Phase I study investigating the safety and feasibility of combining imatinib mesylate (Gleevec) with sorafenib in patients with refractory castration-resistant prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012,107(4):592.
- [22] Awada A, Hendlisz A, Christensen O, *et al.* Phase I trial to investigate the safety, pharmacokinetics and efficacy of sorafenib combined with docetaxel in patients with advanced refractory solid tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2012,48(4):465.
- [23] Brendel E, Ludwig M, Lathia C, *et al.* Pharmacokinetic results of a phase I trial of sorafenib in combination with dacarbazine in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011,68(1):53.
- [24] Tang SC, Lagas JS, Lankheet NA, *et al.* Brain accumulation of sunitinib is restricted by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and can be enhanced by oral elacridar and sunitinib coadministration [J]. *Int J Cancer*, 2012,130(1):223.
- [25] Hamberg P, Steeghs N, Loos WJ, *et al.* Decreased exposure to sunitinib due to concomitant administration of ifosfamide: results of a phase I and pharmacokinetic study on the combination of sunitinib and ifosfamide in patients with advanced solid malignancies[J]. *Br J Cancer*, 2010,102(12):1699.
- [26] Blumenschein Jr GR, Ciuleanu T, Robert F, *et al.* Sunitinib plus erlotinib for the treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: a lead-in study[J]. *J Thorac Oncol*, 2012,7(9):1406.
- [27] Kozloff M, Chuang E, Starr A, *et al.* An exploratory study of sunitinib plus paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010,21(7):1436.
- [28] Nebot N, Crettol S, d'Esposito F, *et al.* Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes[J]. *Br J Pharmacol*, 2010,161(5):1059.
- [29] 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.
- [30] Connolly RM, Rudek MA, Garrett-Mayer E, *et al.* Docetaxel metabolism is not altered by imatinib: findings from an early phase study in metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treatment*, 2011,127(1):153.
- [31] Kim DW, Tan EY, Jin Y, *et al.* Effects of imatinib mesylate on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) in Korean patients with chronic myelogenous leukaemia[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011,71(2):199.
- [32] Minocha M, Khurana V, Qin B, *et al.* Co-administration strategy to enhance brain accumulation of vandetanib by modulating P-glycoprotein (P-gp/Abcb1) and breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) mediated efflux with m-TOR inhibitors[J]. *Int J Pharm*, 2012,434(1/2):306.
- [33] Klumpen HJ, Beijnen JH, Gurney H, *et al.* Inhibitors of mTOR[J]. *Oncologist*, 2010,15(12):1262.
- [34] Lefeuvre S, Rebaudet S, Billaud EM, *et al.* Management of rifamycins-everolimus drug-drug interactions in a liver-transplant patient with pulmonary tuberculosis[J]. *Transpl Int*, 2012,25(11):e120.

(收稿日期:2016-03-08 修回日期:2016-06-08)

(编辑:陶婷婷)