

五酯软胶囊和甲磺酸伊马替尼片联合给药后对大鼠体内伊马替尼药动学的影响^Δ

徐文*,刘涛,赵振寰,曹志红,吕志强,马敏,马霖[#](青岛大学附属医院药学部,山东青岛 266003)

中图分类号 R969.1;R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1198-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.10

摘要 目的:研究五酯软胶囊和甲磺酸伊马替尼片联合给药后对大鼠体内伊马替尼药动学的影响。方法:将大鼠分为单次给药组和连续给药组。单次给药组大鼠分为伊马替尼1组(灌胃空白大豆油+伊马替尼混悬液 10 mg/kg),五酯软胶囊低、中、高剂量+伊马替尼组(灌胃五酯软胶囊溶液 134、268、536 mg/kg+伊马替尼混悬液 10 mg/kg),每组 6 只,各组大鼠灌胃空白大豆油/五酯软胶囊溶液 30 min 后再灌胃伊马替尼混悬液。连续给药组大鼠分为伊马替尼2组(灌胃空白大豆油+灌胃伊马替尼混悬液 10 mg/kg),五酯软胶囊低剂量+伊马替尼组(灌胃五酯软胶囊溶液 134 mg/kg+伊马替尼混悬液 10 mg/kg),每组 6 只,各组大鼠连续灌胃空白大豆油/五酯软胶囊溶液 14 d,每天 1 次,末次给药 30 min 后,再灌胃伊马替尼混悬液。各组大鼠分别于伊马替尼给药前和末次给药后 0.5、1、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、36 h 取血 100 μ L,采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法测定大鼠血浆中伊马替尼的血药浓度,绘制药-时曲线,并用 DAS 2.0 软件拟合药动学参数。结果:单次给药后,与伊马替尼1组比较,五酯软胶囊低、中、高剂量+伊马替尼组大鼠 c_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-36 h}$ 、 $AUMC_{0-36 h}$ 均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$);连续给药后,与伊马替尼2组比较,伊马替尼+五酯软胶囊低剂量组大鼠 c_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUMC_{0-36 h}$ 均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:五酯软胶囊单次给药和连续给药均对伊马替尼的药动学有影响,可增加伊马替尼血药浓度,并延长其半衰期。

关键词 五酯软胶囊;伊马替尼;大鼠;药动学;高效液相色谱-串联质谱

Effects of Wuzhi Soft Capsule Combined with Imatinib Mesylate Tablet on Pharmacokinetics of Imatinib in Rats after Administration

XU Wen, LIU Tao, ZHAO Zhenhuan, CAO Zhihong, LYU Zhiqiang, MA Min, MA Lin (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Wuzhi soft capsule and imatinib mesylate tablet on the pharmacokinetics of imatinib in rats. METHODS: The rats were divided into single administration group and consecutive administration group. The single administration group was divided into imatinib group one (ig administration of blank soybean oil+imatinib suspension 10 mg/kg), low-dose, medium-dose and high-dose of Wuzhi soft capsule+imatinib group (ig administration of Wuzhi soft capsule solution 134, 268, 536 mg/kg+imatinib suspension 10 mg/kg), with 6 rats in each group. Each group was given imatinib suspension intragastrically 30 min after intragastric administration of blank soybean oil/Wuzhi soft capsule solution. The consecutive administration group was divided into imatinib group two (ig administration of blank soybean oil+imatinib suspension 10 mg/kg), Wuzhi soft capsule low-dose+imatinib group (ig administration of Wuzhi soft capsule solution 134 mg/kg+imatinib suspension 10 mg/kg), with 6 rats in each group. Each group was given blank soybean oil/Wuzhi soft capsule solution intragastrically for consecutive 14 d, once a day; 30 min after last administration, ig imatinib suspension. About 100 μ L blood was collected before imatinib, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 and 36 h after medication. The plasma concentration of imatinib was determined by HPLC-MS/MS. The pharmacokinetic parameters were fitted by using DAS 2.0 software. RESULTS: After single administration, compared with imatinib group one, c_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{0-36 h}$ and $AUMC_{0-36 h}$ in low-dose, medium-dose and high-dose of Wuzhi soft capsule + imatinib group were increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). After consecutive administration, compared with imatinib group two, c_{max} , $t_{1/2}$ and $AUMC_{0-36 h}$ of imatinib+low-dose of Wuzhi soft capsule group were increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). CONCLUSIONS: Single administration and consecutive administration of Wuzhi soft capsule influence the

pharmacokinetics of imatinib, increase plasma concentration of imatinib and prolong half-time.

KEYWORDS Wuzhi soft capsule; Imatinib; Rat; Pharmacokinetics; HPLC-MS

^Δ 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2017MH045)

* 副主任药师,博士。研究方向:药动学和个体化给药。电话:0532-82911767。E-mail:xuwen78@126.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学和个体化给药。电话:0532-82911799。E-mail:malinqy@163.com

伊马替尼为一种特异性的强效酪氨酸激酶抑制剂,临床上主要用于治疗慢性粒细胞白血病(CML)急变期、加速期或 α -干扰素治疗失败后的慢性期CML患者以及治疗不能切除或发生转移的恶性胃肠道间质肿瘤(GIST)的成人患者。伊马替尼血药浓度个体差异大,其血药浓度与药物反应和患者临床获益有关^[1-5]。笔者在临床中发现服用伊马替尼的患者由于肝功能异常会服用保肝药物复方甘草酸苷,二者联用后伊马替尼血药浓度大幅下降,查询相关文献后发现,复方甘草酸苷主成分可诱导细胞色素P₄₅₀(CYP)3A和P-糖蛋白的表达^[6-7],笔者推测CYP3A和P-糖蛋白受到诱导可能是导致伊马替尼血药浓度下降的作用。因此,选择不会导致伊马替尼血药浓度下降的保肝药物很有必要。据报道,五酯软胶囊、五酯胶囊等含有南五味子提取物的保肝药物可以通过抑制CYP活性而提高药物的浓度^[8],因此笔者推测五酯软胶囊不仅不会降低伊马替尼的血药浓度,还有可能提高其血药浓度。但目前五酯软胶囊对伊马替尼血药浓度的影响未见报道,因此,本研究分别考察了大鼠单次和多次给药五酯软胶囊对伊马替尼血药浓度的影响,以期为二者的临床用药安全提供参考。

1 材料

1.1 仪器

API4000+三重四极杆串联质谱系统(美国AB公司,该系统包括Analyst1.6.3质谱数据处理软件);1290高效液相色谱仪(美国Agilent公司);超纯水机(美国Millipore公司)。

1.2 药品与试剂

五酯软胶囊(四川光大制药有限公司,批号:1401110,规格:0.5 g,每粒含五味子酯甲4.0 mg);伊马替尼对照品(美国Selleck Chemicals公司,批号:S102608,纯度: $\geq 99\%$);甲磺酸伊马替尼片(瑞士诺华制药公司,批号:S0172,规格:100 mg);马来酸氯苯那敏对照品(内标,中国食品药品检定研究院,批号:100047-200602,纯度: $\geq 99\%$);乙腈、甲醇、甲酸均为色谱纯。

1.3 动物

Wistar大鼠, δ ,体质量240~260 g,由青岛大学附属医院医学动物实验室提供,实验动物使用许可证号:SYXK(鲁)2015-0003。本研究通过青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2 方法与结果

2.1 实验分组与给药

2.1.1 单次给药 取大鼠随机分为伊马替尼1组[灌胃空白大豆油+伊马替尼混悬液(0.5%羧甲基纤维素钠溶解甲磺酸伊马替尼片,现用现配,下同)10 mg/kg],五酯软胶囊低、中、高剂量+伊马替尼组[灌胃五酯软胶囊溶

液(胶囊内容物加大豆油稀释所得)134、268、536 mg/kg+伊马替尼混悬液10 mg/kg],每组6只,各组大鼠灌胃空白大豆油或五酯软胶囊溶液30 min后再灌胃伊马替尼混悬液,五酯软胶囊给药剂量根据人临床用药剂量的1、2、4倍换算而得,伊马替尼大鼠给药剂量根据人临床用药剂量的1倍换算而得。

2.1.2 连续给药 取大鼠随机分为伊马替尼2组[灌胃空白大豆油+伊马替尼混悬液10 mg/kg],五酯软胶囊低剂量+伊马替尼组(灌胃五酯软胶囊溶液134 mg/kg+伊马替尼混悬液10 mg/kg),每组6只,各组大鼠连续灌胃空白大豆油或五酯软胶囊溶液14 d,每天1次,末次给药30 min后,再灌胃伊马替尼混悬液。

2.2 血浆样品的采集及前处理

各组大鼠在伊马替尼灌胃前和灌胃后0.5、1、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、36 h眼眶取血约100 μ L,置于肝素抗凝的试管中,以12 000 r/min(离心半径为5 cm,下同)离心5 min取血浆于-20 $^{\circ}$ C保存。检测时取血浆样品20 μ L于试管中,加入60 μ L含有内标(500 ng/mL)的甲醇溶液,涡旋混合2 min,12 000 r/min离心10 min,取上清液5 μ L进样测定。

2.3 大鼠血浆中伊马替尼血药浓度测定的方法学考察

参考2015年版《中国药典》(四部)生物样品定量分析方法验证指导原则^[9]进行考察。

2.3.1 色谱条件 色谱柱:ZORBAX SB-C₁₈(100 mm \times 2.1 mm,3.5 μ m);流动相:乙腈(A)-0.1%的甲酸溶液(B),梯度洗脱(洗脱程序:0~0.5 min,32%A;0.51~3.0 min,32% \rightarrow 70%A;3.1~3.5 min,70%A);流速:0.4 mL/min;柱温:40 $^{\circ}$ C;进样量:5 μ L。

2.3.2 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI),正离子模式,伊马替尼和马来酸氯苯那敏的检测条件:质荷比(m/z)分别为494.5 \rightarrow 394.4,275.2 \rightarrow 230.0,去簇电压(DP)分别为92、47 V,碰撞能量(CE)分别为36、44 eV。质谱参数:碰撞气压力为 6×10^4 Pa,气帘气压力为 2×10^5 Pa,雾化气压力为 4.48×10^5 Pa,辅助气为 4.48×10^5 Pa,喷雾电压为5 500 V,雾化温度为550 $^{\circ}$ C。

2.3.3 溶液的制备 (1)伊马替尼对照品溶液的制备:取适量伊马替尼加入甲醇溶解,制成质量浓度分别为2、5、20、50、200、500、2 000和5 000 ng/mL的伊马替尼对照品系列溶液。(2)内标溶液的制备:取马来酸氯苯那敏约10 mg置于100 mL量瓶中,加入甲醇适量,超声(功率:200 W,频率:40 kHz)溶解,冷却至室温后加甲醇至刻度得到内标母液,然后用甲醇将母液稀释至500 ng/mL作为工作溶液。

2.3.4 专属性考察 取空白血浆、空白血浆+伊马替尼对照品(加内标)、灌胃伊马替尼3 h后血浆样品(加内

标,单次给药),按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱与质谱条件进样测定。结果,空白血浆的内源性物质不干扰伊马替尼和内标的测定,表明该方法专属性良好,样品总离子流图见图1。

2.3.5 线性关系、检测限与定量下限考察 取“2.3.3(1)”伊马替尼对照品系列溶液,各100 μL于试管中,60℃氮气吹干溶剂,分别加入100 μL大鼠空白血浆涡旋混合,得到质量浓度分别为2、5、20、50、200、500、2 000和5 000 ng/mL的系列溶液。按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱与质谱条件进样测定,以伊马替尼质量浓度为横坐标(x),伊马替尼峰面积与内标峰面积之比为纵坐标(y),进行加权线性回归(权重 $1/x^2$),得回归方程为 $y=0.139x+0.00991$ ($r=0.9993$),伊马替尼检测质量浓度线性范围为2~5 000 ng/mL,检测限为0.5 ng/mL(信噪比为3:1),定量下限为2 ng/mL(信噪比为10:1)。

2.3.6 精密度的试验 同“2.3.5”项下方法制备的伊马替尼低、中、高质量浓度(5、200、2 000 ng/mL)的伊马替尼血浆质控样品,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱与质谱条件进样测定,每个浓度同日内连续测定6次,计算日内精密度;连续5 d进样,计算日间精密度。结果,日内精密度的RSD≤8.22% ($n=6$),日间精密度的RSD≤10.23% ($n=5$),表明仪器精密度符合要求。

2.3.7 准确度的试验 取“2.3.6”项下制备的伊马替尼低、中、高质量浓度(5、200、2 000 ng/mL)的质控样品,再按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱与质谱条件进样测定,记录伊马替尼和马来酸氯苯那敏峰面积,并计算浓度,然后与真实浓度的比值计算回收率。结果,伊马替尼低、中、高质量浓度和马来酸氯苯那敏的回收率分别为95.4%、97.1%、97.7%、92.3%,表明准确度符合生物样品分析要求。

2.3.8 基质效应 取空白大鼠血浆20 μL于试管中,加入60 μL甲醇,涡旋混合2 min,12 000 r/min离心10 min,取适量上清液60℃氮气吹干溶剂,再用20 μL低、中、高质量浓度(5、200、2 000 ng/mL)伊马替尼溶液和60 μL内标溶液复溶,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱与质谱条件进样测定,得到峰面积A;另取等质量浓度不加基质残留物的伊马替尼溶液和内标溶液按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱与质谱条件进样测定,得到峰面积B,A与B的比值即为基质效应。结果,伊马替尼低、中、高质量浓度和马来酸氯苯那敏的基质效应分别为98.5%、100.7%、102.5%、98.6%。

2.3.9 稳定性试验 取“2.3.6”项下高、中、低质量浓度(5、200、2 000 ng/mL)的质控样品室温放置12 h,考察室温条件下样品放置的稳定性;在-20℃冰箱放置30 d,考察样品长期储存的稳定性;-20℃冷冻然后室温融

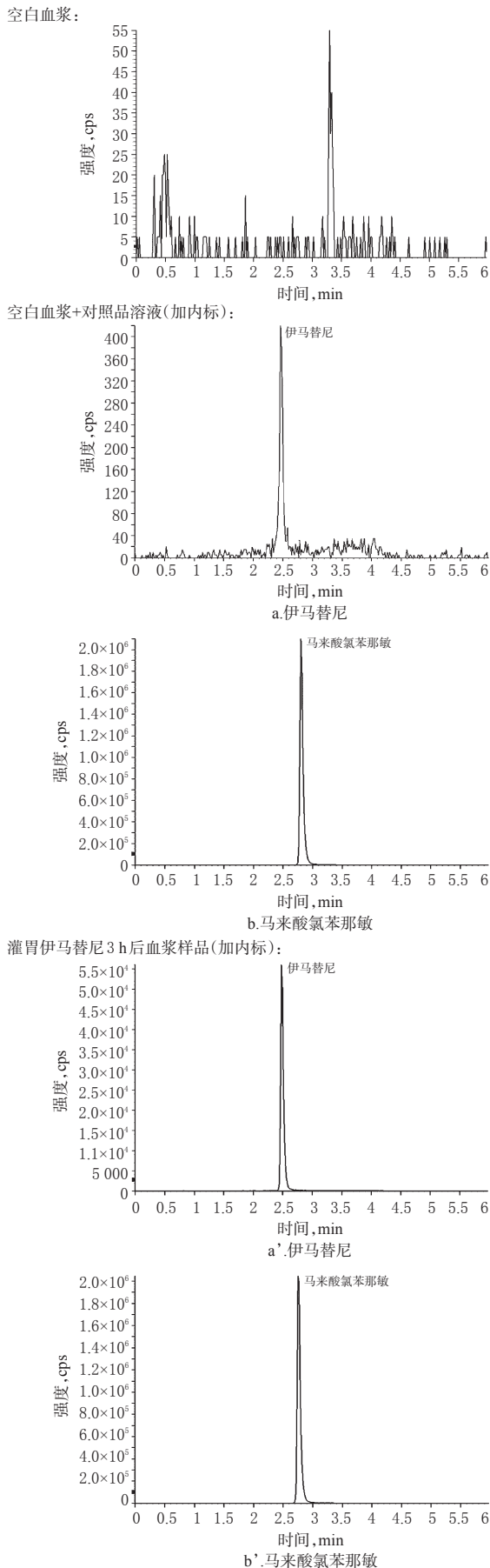


图1 样品总离子流图

Fig 1 TIC diagram of samples

化,重复进行3次考察冻融时的稳定性;将“2.2”项下预处理后的样品室温放置24 h,考察预处理后样品待检测过程中的稳定性。结果,低、中、高质量浓度的质控样品室温放置12 h的RSD均 $<3.24\%$ ($n=6$), $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置30 d的RSD均 $<5.12\%$ ($n=6$), $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻后室温融化重复3次的RSD均 $<-7.35\%$ ($n=6$),预处理后的样品室温放置24 h的RSD均 $<-2.47\%$ ($n=6$)。表明样品在采集、储存、预处理及待检测过程中均能保持稳定。

2.4 药动学实验

各组大鼠血浆按“2.2”项下方法进样预处理,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱与质谱条件方法进样测定,采用DAS 2.0软件进行分析,利用非隔室模型计算给药后伊马替尼在各组大鼠体内的药动学参数。采用SPSS 22.0软件对数据进行分析,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。单次给药组大鼠体内伊马替尼的药-时曲线见图2,连续给药组大鼠体内伊马替尼的药-时曲线见图3,单次给药组大鼠体内伊马替尼的药动学参数见表1,连续给药组大鼠体内伊马替尼的药动学参数见表2。

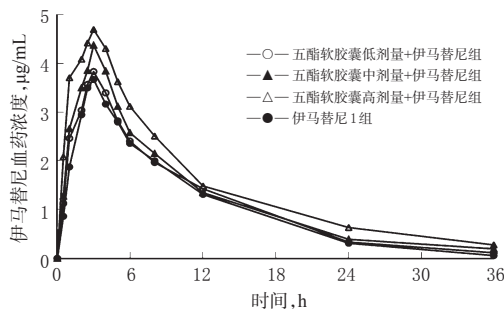


图2 单次给药组大鼠体内伊马替尼的药-时曲线

Fig 2 Plasma concentration-time curves of imatinib in rats of single administration group *in vivo*

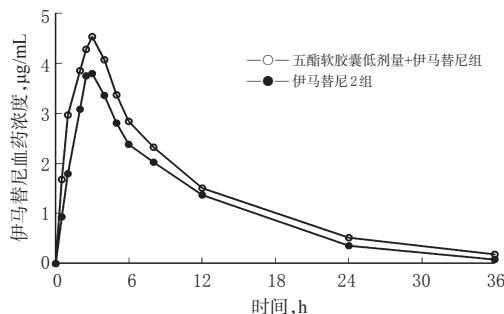


图3 连续给药组大鼠体内伊马替尼的药-时曲线

Fig 3 Plasma concentration-time curves of imatinib in rats of consecutive administration group *in vivo*

与伊马替尼1组比较,五酯软胶囊低剂量+伊马替尼组伊马替尼的 $t_{1/2}$ 、五酯软胶囊高剂量+伊马替尼组伊马替尼的 c_{\max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-36\text{ h}}$ 均显著增加($P<0.05$ 或 $P<$

表1 单次给药组大鼠体内伊马替尼的药动学参数

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of imatinib in rats of single administration group *in vivo*

药动学参数	伊马替尼1组	五酯软胶囊低剂量+伊马替尼组	五酯软胶囊中剂量+伊马替尼组	五酯软胶囊高剂量+伊马替尼组
t_{\max} ,h	2.83±0.26	2.92±0.20	2.92±0.20	3.08±0.49
c_{\max} ,μg/mL	3.78±0.70	3.88±0.63	4.34±0.43	4.73±0.28*
$t_{1/2}$,h	5.43±0.89	6.67±0.96*	7.83±1.46**	9.11±1.40**
$AUC_{0-36\text{ h}}$, (μg·h)/mL	35.41±11.16	37.40±13.02	39.84±10.34	47.94±8.91*
$AUMC_{0-36\text{ h}}$, (μg·h ²)/mL	327.94±75.10	358.14±106.95	393.75±82.25	512.83±60.39**
MRT,h	10.18±2.06	11.12±2.88	12.22±2.82	13.75±2.61*

注:与伊马替尼1组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. imatinib group 1, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表2 连续给药组大鼠体内伊马替尼的药动学参数

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of imatinib in rats of consecutive administration group *in vivo*

药动学参数	伊马替尼2组	五酯软胶囊低剂量+伊马替尼组
t_{\max} ,h	3.00±0.55	2.92±0.20
c_{\max} ,μg/mL	3.93±0.23	4.53±0.28**
$t_{1/2}$,h	5.86±0.78	7.67±0.83**
$AUC_{0-36\text{ h}}$, (μg·h)/mL	36.42±7.88	44.33±10.00
$AUMC_{0-36\text{ h}}$, (μg·h ²)/mL	351.11±55.14	451.57±70.42*
MRT,h	10.61±2.49	12.10±1.96

注:与伊马替尼2组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. imatinib group 2, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

0.01),表明单次给予不同剂量的五酯软胶囊使伊马替尼的 c_{\max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-36\text{ h}}$ 有不同程度的增加,且随着五酯软胶囊剂量的增加,影响更加明显。与伊马替尼2组比较,五酯软胶囊低剂量+伊马替尼组伊马替尼的 c_{\max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUMC_{0-36\text{ h}}$ 均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明连续给药五酯软胶囊14 d后仍能增加伊马替尼的 c_{\max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUMC_{0-36\text{ h}}$ 。

3 讨论

采用伊马替尼进行治疗时需长期服用药物,在这期间患者难免因其它疾病服用其他药物,因此需要关注伊马替尼与其他药物的相互作用。伊马替尼在体内的代谢和转运广泛,主要经过药物代谢酶CYP3A4和CYP3A5代谢^[10],同时也可被转运体P-糖蛋白转运到体外^[11],因此其他药物可能影响到伊马替尼的血药浓度,如唑类抗真菌药物可抑制伊马替尼被人肝微粒体的代谢而提高其血药浓度^[12];P-糖蛋白抑制剂可以显著提高伊马替尼的血药浓度^[13];芹菜素单次给药可提高伊马替尼的血药浓度,而多次给药后反而会降低伊马替尼的血药浓度^[14];染料木素长期使用也会降低伊马替尼的血药浓度^[15]。P-糖蛋白的诱导剂如圣约翰草可降低伊马替尼的血药浓度^[16-17]。鉴于伊马替尼可能发生广泛的药物相互作用,因此研究其他药物对其血药浓度是否有影

响及影响的强弱对临床安全用药很有必要。

本研究采用马来酸氯苯那敏作为内标,主要基于以下几点考虑:两者结构有类似之处,均有苯环和吡啶结构,且离子化时受到的影响同步;其次,两者色谱保留行为相似,宜于同时测定。

本研究结果表明,五酯软胶囊单次或连续给药后均能提高伊马替尼在大鼠体内的血药浓度,笔者推测,五酯软胶囊对伊马替尼的代谢酶和转运体无明显的诱导作用,对于服用伊马替尼的肝损害患者会更加安全。但是在后续两者联合使用时,还是应监测伊马替尼的血药浓度以防血药浓度过高引起不良反应。

参考文献

[1] HERVIOU P, THIVAT E, RICHARD D, et al. Therapeutic drug monitoring and tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2):1223-1232.

[2] DEMETRI GD, WANG Y, WEHRLE E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19):3141-3147.

[3] 宋玲玲, 国华智, 王玲. 慢性粒细胞白血病患者血清 α 1-酸性糖蛋白、伊马替尼浓度与疗效关系[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(12):1527-1528.

[4] 徐泽宽, 徐皓. 甲磺酸伊马替尼血药浓度监测对指导胃肠间质瘤治疗及评估预后临床意义[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(4):387-390.

[5] GOTTA V, WIDMER N, DECOSTERD LA, et al. Clinical usefulness of therapeutic concentration monitoring for imatinib dosage individualization: results from a randomized controlled trial[J]. *Cancer Chemother and Pharmacol*, 2014, 74(6):1307-1319.

[6] TAI T, HUANG X, SU Y, et al. Glycyrrhizin accelerates the metabolism of triptolide through induction of CYP3A in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(2):358-363.

[7] TU JH, HE YJ, CHEN Y, et al. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(8):805-810.

[8] ZHAO J, SUN T, WU JJ, et al. Inhibition of human CYP3A4 and CYP3A5 enzymes by gomisins C and gomisins G, two lignan analogs derived from *Schisandra chinensis*[J]. *Fitoterapia*, 2017. DOI:10.1016/j.fitote.2017.03.010.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 363.

[10] GSCHWIND HP, PFAAR U, WALDMEIER F, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(10):1503-1512.

[11] DOHSE M, SCHARENBERG C, SHUKLA S, et al. Comparison of ATP-binding cassette transporter interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(8):1371-1380.

[12] LUO X, LI T, YU Z, et al. The impact of azole antifungal drugs on imatinib metabolism in human liver microsomes[J]. *Xenobiotica*, 2018. DOI: 10.1080/00498254.2018.1473662.

[13] OOSTENDORP RL, BUCKLE T, BEIJNEN JH, et al. The effect of P-gp (Mdr1a/1b), BCRP (Bcrp1) and P-gp/BCRP inhibitors on the in vivo absorption, distribution, metabolism and excretion of imatinib[J]. *Invest New Drugs*, 2009, 27(1):31-40.

[14] LIU X, XU T, LI W, et al. The effect of apigenin on pharmacokinetics of imatinib and its metabolite N-desmethyl imatinib in rats[J]. *Biomed Res Int*, 2013. DOI: 10.1155/2013/789184.

[15] WANG Z, WANG L, XIA M, et al. Pharmacokinetics interaction between imatinib and genistein in rats[J]. *Biomed Res Int*, 2015. DOI:10.1155/2015/368976.

[16] SMITH P, BULLOCK JM, BOOKER BM, et al. The influence of St John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate[J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(11):1508-1514.

[17] FRYE RF, FITZGERALD SM, LAGATTUTA TF, et al. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(4):323-329.

[18] PENG B, DUTREIX C, MEHRING G, et al. Absolute bioavailability of imatinib (Glivec) orally versus intravenous infusion[J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(2):158-162.

(收稿日期:2018-10-30 修回日期:2019-01-03)

(编辑:唐晓莲)