

吉非替尼基于药动学的潜在不良药物相互作用处方分析及审方规则建立^Δ

程 军*,汪 龙,司福国,张冠军(蚌埠市第三人民医院药学部,安徽蚌埠 233000)

中图分类号 R969.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)12-1511-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.16



摘要 目的 分析吉非替尼基于药动学的潜在不良药物相互作用(PK-pADIs),并建立相应审方规则。方法 通过医院合理用药管理系统抽取我院2022年1月1日—2024年11月30日吉非替尼联合用药的门诊处方,基于Drugs.com[®]药物相互作用数据库鉴别处方中存在的PK-pADIs,统计具体联用药物及PK-pADIs发生例次,并根据PK-pADIs严重性分级建立审方规则。结果与结论 共收集到吉非替尼联合用药处方217张,其中28张处方(12.90%)、共计28例患者存在PK-pADIs 29例次,以呼吸内科处方(22张)为主;联用药物包括质子泵抑制剂(13例次)、细胞色素P450 3A4(CYP3A4)强抑制剂(7例次)、H2受体拮抗剂(4例次)、CYP3A4诱导剂(3例次)、CYP2D6底物(2例次),严重性分级分别为严重、中度、严重、中度、中度。根据上述PK-pADIs严重性分级,建立审方规则4项,即吉非替尼与抑酸药物联合使用,予“人工审核”处理;吉非替尼与地塞米松、美托洛尔和CYP3A4强抑制剂联用,予“提醒”处理,并通过提醒框告知医生加强相关指标监测。临床药师需深入呼吸内科等重点临床科室加强有关吉非替尼药物相互作用知识的培训,加强针对长期使用吉非替尼患者的合理用药监测与指导,及时发现并干预PK-pADIs,提高临床用药的合理性、安全性和有效性。

关键词 吉非替尼;基于药动学的潜在不良药物相互作用;处方分析;审方规则

Prescription investigation for potential adverse drug interactions based on pharmacokinetics of gefitinib and establishment of review rules

CHENG Jun, WANG Long, SI Fuguo, ZHANG Guanjuan (Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Anhui Bengbu 233000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To analyze the potential adverse drug interactions based on pharmacokinetics (PK-pADIs) of gefitinib, and establish its corresponding prescription review rules. **METHODS** Outpatient prescriptions of gefitinib combination therapy in our hospital from January 1, 2022 to November 30, 2024 were collected through rational drug software system. PK-pADIs present in the prescriptions were identified based on the Drugs.com[®] drug interactions database. The specific combination drugs and cases of PK-pADIs were statistically analyzed, and prescription review rules were established according to the severity classification of PK-pADIs. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 217 prescriptions of gefitinib combination therapy were enrolled. Among them, 28 prescriptions (12.90%), involving a total of 28 patients, had 29 cases of PK-pADIs, with respiratory medicine prescriptions (22 prescriptions) being the main type. The combination drugs included proton pump inhibitors (13 cases), strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors (7 cases), H2 receptor antagonists (4 cases), CYP3A4 inducers (3 cases), and CYP2D6 substrates (2 cases). The severity classifications for these interactions were severe, moderate, severe, moderate and moderate, respectively. Based on the above severity classification of PK-pADIs, four prescription review rules had been established as follows: when gefitinib was combined with acid-suppressing drugs, it should be subject to “manual review”; when gefitinib was combined with dexamethasone, metoprolol, or strong CYP3A4 inhibitors, an “alert” should be triggered, and the physician should be informed via an alert box to strengthen the monitoring of relevant indicators. Clinical pharmacists need to conduct in-depth training on knowledge related to gefitinib drug interactions in key clinical departments such as respiratory medicine. They should strengthen the monitoring and guidance of rational drug use for patients who are on long-term gefitinib therapy, and promptly identify and intervene in PK-pADIs, thereby enhancing the rationality, safety, and effectiveness of clinical drug use.

KEYWORDS gefitinib; potential adverse drug interactions based on pharmacokinetics; prescription analysis; review rules

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型。近年来,基于驱动基因的NSCLC靶向治疗日益受到临床重视^[1]。吉非替尼作为选择性表皮生长因子受

体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI),可用于EGFR基因突变阳性局部晚期或转移性NSCLC的治疗,于2002年在日本获批上市,并于2005年在我国获批上市。作为全球首个上市的EGFR-TKI,该药的临床应用逐渐广泛,同时也引发了累及皮肤、消化道、肺、肝、肾等多个系统/器官的不良反应,其用药安全性值得临床关注^[2]。药物相

^Δ基金项目 蚌埠市科技创新指导类项目(No.20230117)

*第一作者 主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0552-2045525。E-mail:22791240@qq.com

互作用是影响用药安全的重要因素之一,其中基于药动学的潜在不良药物相互作用(potential adverse drug interactions based on pharmacokinetics, PK-pADIs)是指多种药物在同时或相继使用时,因吸收、分布、代谢或排泄过程受到彼此影响,导致血药浓度异常变化,进而引发不良临床后果^[3]。其易被临床忽视,值得重点关注。吉非替尼主要通过肝脏中的细胞色素 P450 3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)和 CYP2D6 代谢,其 PK-pADIs 可能会导致患者疗效降低及不良反应增加,影响该药的安全性。2018年,国家卫生健康委员会发布了《医疗机构处方审核规范》,提出“药师是处方审核工作第一责任人”,并明确应当推进处方审核信息化,而如何利用信息化手段辅助药师从药学专业角度审核并干预 PK-pADIs,是开展精准药学服务的关键内容之一。本研究拟通过调查我院吉非替尼联合用药处方来查找 PK-pADIs,对其危险性进行分级并基于此建立审方规则,旨在减少和避免 PK-pADIs,为吉非替尼的安全合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院合理用药管理系统 iPharmacare 4.0 版(杭州逸曜信息技术有限公司)调取我院 2022 年 1 月 1 日—2024 年 11 月 30 日门诊患者使用吉非替尼的所有处方,通过识别患者身份的唯一编号(即处方 ID 号),将同一患者在不同科室就诊的多张处方合并,筛选出联合用药处方(即处方用药≥2 种,其中 1 种为吉非替尼),并记录联合用药处方的患者姓名、性别、年龄、科室等相关信息。

1.2 PK-pADIs 的鉴别及严重性分级

以 Drugs.com[®] 药物相互作用数据库为基础,结合药品说明书,统计处方中 PK-pADIs(若纳入处方中的联合用药被 Drugs.com[®] 药物相互作用数据库收录,则判定该处方存在 PK-pADIs)的具体情况,包括具体联用药物、相关处方张数和 PK-pADIs 发生例次;同时,对处方中存在的 PK-pADIs 进行严重性分级,具体标准(表 1)参考 Drugs.com[®] 药物相互作用数据库的分级标准^[4]。

表 1 PK-pADIs 严重性分级标准

分级	具体描述及推荐措施
严重(major)	具有高度的临床意义;应避免联合使用,联合使用的风险大于收益
中度(moderate)	具有中等的临床意义;通常应避免联合使用,仅在特殊情况下联合使用
轻度(minor)	具有较小的临床意义;应采取规避措施规避药物相互作用风险和/或制订监测计划
未知(unknown)	没有相应的联合使用相互作用信息

1.3 审方规则的建立

查阅相关文献^[5],梳理 PK-pADIs 的可能机制及潜在风险;同时,依据其严重性分级结果,利用医院合理用药管理系统的自定义规则程序编写吉非替尼的审方规则,当系统审查到处方存在 PK-pADIs 时,实时给予处方“拦截”或“人工审核”或“提醒”的干预措施。其中,当处方中 PK-pADIs 的严重性分级为“严重”且有相关文献支持禁用的,予“拦截”处理;当处方中 PK-pADIs 的严重性分级为“严重”但无相关文献支持禁用的,予“人工审核”处理;当处方中 PK-pADIs 的严重性分级为“中度”或“轻

度”的,予“提醒”处理。

2 结果

2.1 吉非替尼联合用药处方的基本情况

2022 年 1 月 1 日—2024 年 11 月 30 日,共收集到我院吉非替尼联合用药处方 217 张,其中 28 张处方(12.90%)、共计 28 例患者存在吉非替尼 PK-pADIs。

28 张存在吉非替尼 PK-pADIs 的处方中,男、女性患者各 14 例,年龄为(70.1±7.9)岁;联用药物数量为 2~9 种,以 4~5 种居多(13 张,46.43%);科室以呼吸内科为主(22 张,78.57%)。结果见表 2。

表 2 我院门诊患者吉非替尼联合用药处方的基本情况

处方相关特征	吉非替尼联合用药处方(n=217)		吉非替尼 PK-pADIs 处方(n=28)	
	处方张数/张	构成比/%	处方张数/张	构成比/%
性别				
男	111	51.15	14	50.00
女	106	48.85	14	50.00
年龄/岁				
41~50	3	1.38	0	0
51~60	21	9.68	2	7.14
61~70	116	53.46	9	32.14
71~80	49	22.58	13	46.43
81~90	28	12.90	4	14.29
联用药物数量/种				
2~3	153	70.51	6	21.43
4~5	49	22.58	13	46.43
6~7	11	5.07	7	25.00
8~9	4	1.84	2	7.14
科室				
呼吸内科	180	82.95	22	78.57
肿瘤内科	28	12.90	6	21.43
胸心外科	9	4.15	0	0

2.2 吉非替尼 PK-pADIs 相关药物及严重性分级

28 张吉非替尼 PK-pADIs 处方中,共存在 29 例次 PK-pADIs。其中,例次最多的是质子泵抑制剂(13 例次,44.83%),其次是 CYP3A4 强抑制剂(7 例次,24.14%) 和 H2 受体拮抗剂(4 例次,13.79%)。结果见表 3。

表 3 吉非替尼 PK-pADIs 相关药物及严重性分级

联用药物类型	例次	构成比/%	具体药物(例次)	严重性分级
质子泵抑制剂	13	44.83	雷贝拉唑(11)、艾司奥美拉唑(1)、泮托拉唑(1)	严重
CYP3A4 强抑制剂	7	24.14	克拉霉素(5)、伏立康唑(1)、红霉素(1)	中度
H2 受体拮抗剂	4	13.79	西咪替丁(3)、法莫替丁(1)	严重
CYP3A4 诱导剂	3	10.34	地塞米松(3)	中度
CYP2D6 底物	2	6.90	美托洛尔(2)	中度

2.3 吉非替尼 PK-pADIs 审方规则建立及应用实例

质子泵抑制剂、H2 受体拮抗剂以及 CYP3A4 诱导剂与吉非替尼相互作用的潜在风险为降低吉非替尼的血浆浓度,从而使吉非替尼疗效降低的风险增加;而克拉霉素、伏立康唑、红霉素等 CYP3A4 强抑制剂与吉非替尼相互作用的潜在风险为增加吉非替尼的血浆浓度,从而导致吉非替尼的肝毒性增加;另外,CYP2D6 底物与吉非替尼相互作用的潜在风险为增加 CYP2D6 底物血浆浓度,从而引发不良反应^[5]。

依据上述药物联用特点及 PK-pADIs 严重性分级,本研究共设置审方规则 4 项:吉非替尼与质子泵抑制剂、

H2受体拮抗剂等抑酸药物联合使用,予“人工审核”处理;吉非替尼与地塞米松、美托洛尔和CYP3A4强抑制剂联用,予“提醒”处理,同时系统会弹出相应提醒框以告知医生加强相关指标监测、注意用药安全。此外,由于暂未发现严重性为“危险”的PK-pADIs,故未设置“拦截”级别的审方规则。具体规则及应用实例见表4。

3 讨论

3.1 吉非替尼联合抑酸药物的PK-pADIs

29例次吉非替尼PK-pADIs中,联合质子泵抑制剂、H2受体拮抗剂的有17例次,严重性分级为“严重”。

研究指出,吉非替尼联合质子泵抑制剂、H2受体拮抗剂的PK-pADIs主要发生在吸收环节;同时,吉非替尼呈弱碱性,其体内吸收的主要决定因素是pH依赖性溶解度^[6]。质子泵抑制剂和H2受体拮抗剂等抑酸药物会增加胃内pH值,降低吉非替尼的溶解度,从而降低其暴露量和生物利用度^[6]。一项临床前药动学研究结果显示,大鼠依次灌胃奥美拉唑和吉非替尼(10~100 mg/kg+5 mg/kg,两药间隔1 h),其体内吉非替尼的AUC_{0-3h}可随质子泵抑制剂剂量的增加而下降^[6]。另一项临床研究结果显示,健康男性受试者口服速效H2受体拮抗剂雷尼替丁(450 mg)1 h后再口服吉非替尼(250 mg),其体内吉非替尼的AUC_{0-∞}、峰浓度(c_{max})分别较单用吉非替尼者降低了47%、71%,建议临床应尽量避免吉非替尼与此类药物联用^[7]。

目前,笔者尚未检索到质子泵抑制剂等抑酸药物对吉非替尼有效性影响的前瞻性临床研究,但一些回顾性研究证实抑酸药物可能降低吉非替尼的临床疗效:Nieves等^[8]的研究纳入了163例服用吉非替尼和厄洛替尼的晚期NSCLC患者,并将其分为抑酸组(吉非替尼和厄洛替尼联用质子泵抑制剂/H2受体拮抗剂)和非抑酸组(仅使用吉非替尼和厄洛替尼),结果显示,抑酸组和非抑酸组患者的平均无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为84、221 d(95%CI分别为65~101、125~429),组间比较差异有统计学意义(P<0.000 1),且无论是联用质子泵抑制剂还是H2受体拮抗剂,均会对NSCLC患者的PFS产生不利影响;国内学者开展的回顾性研究也得到了相似的结果,即与单用吉非替尼的患者(12.6个月)比较,联用吉非替尼和质子泵抑制剂的NSCLC患者PFS(8.4个月)显著缩短(P=0.000 4)^[9]。由

此可见,临床在应用吉非替尼时,应尽量避免联用质子泵抑制剂、H2受体拮抗剂等抑酸药物。

需要注意的是,《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》指出,不建议肿瘤患者在常规化疗前预防性使用质子泵抑制剂以预防呕吐或可能发生上消化道症状;但当使用存在致吐风险的化疗药物时,若伴有胃部不适,可短程应用质子泵抑制剂对症处理^[10]。基于此,笔者建议,临床若确实有联用抑酸药物的需要,应每天给药1次,并在使用质子泵抑制剂之前或之后12 h、H2受体拮抗剂之前或之后6 h给药^[11]。

3.2 吉非替尼联合CYP3A4抑制剂/诱导剂的PK-pADIs

29例次吉非替尼PK-pADIs中,联合CYP3A4抑制剂/诱导剂的共有10例次,严重性分级为“中度”。

其中,吉非替尼联合CYP3A4强抑制剂的PK-pADIs共7例次(克拉霉素5例次、伏立康唑1例次、红霉素1例次)。研究指出,吉非替尼联合CYP3A4抑制剂/诱导剂的PK-pADIs主要发生在代谢环节^[6]。吉非替尼在体内主要经CYP3A4快速、大量代谢,少量经CYP2D6及CYP3A5代谢^[11]。吉非替尼与CYP3A4强抑制剂联合使用,可能导致吉非替尼的代谢和清除减少,血浆浓度增加^[6]。一项临床研究纳入了健康受试者,先给予其CYP3A4强抑制剂伊曲康唑(200 mg, qd)干预12 d,并在伊曲康唑使用第4天时给予吉非替尼(250 mg, 单剂量),与单用吉非替尼的受试者比较,联合用药受试者体内吉非替尼的c_{max}和平均AUC分别增加了80%和78%^[12]。Takimoto等^[13]开展了吉非替尼致肝毒性的回顾性研究,结果显示,当联合使用CYP3A4强抑制剂时,CYP3A4活性被显著抑制,可能大幅增加吉非替尼致肝毒性的发生风险。因此,临床应尽量避免吉非替尼与CYP3A4强抑制剂联用;如需联用,应密切监测患者的相关症状并及时处理相关不良事件;对于CYP2D6活性降低的患者,还需重点关注该药致肝毒性的发生。

吉非替尼联合CYP3A4诱导剂(地塞米松)的PK-pADIs共3例次。地塞米松是一种强效皮质类固醇药物,为CYP3A4的中/弱诱导剂^[14]。目前,尚无地塞米松联用吉非替尼的药动学研究报道,但已有研究证实,CYP3A4诱导剂可促进吉非替尼的代谢、降低其血浆浓度;有学者予健康受试者CYP3A4强诱导剂利福平(600

表4 吉非替尼PK-pADIs审方规则及应用实例

联用药物	PK-pADIs机制	潜在风险	审方规则	应用实例
质子泵抑制剂、H2受体拮抗剂	此类抑酸药物会增加胃内pH值,降低吉非替尼溶解度、生物利用度和暴露量	增加吉非替尼疗效降低的发生风险	“人工审核”处理:若无抑酸药物适应证,应将处方退回;若确实需要使用抑酸药物,建议在使用质子泵抑制剂之前或之后12 h、H2受体拮抗剂之前或之后6 h服用吉非替尼	吉非替尼联用雷贝拉唑,系统提示“人工审核”,审方药师发现雷贝拉唑无相应适应证,退回至处方医生。医生接受审方药师建议,对处方进行了修改
克拉霉素、伏立康唑、红霉素	均为CYP3A4强抑制剂,可增加吉非替尼的血浆浓度、平均药时曲线下面积(area under the drug concentration time curve, AUC)	增加吉非替尼肝毒性的发生风险	“提醒”处理:提醒框内容为“联合使用有增加吉非替尼致肝毒性的风险”,注意动态监测肝功能	吉非替尼联用克拉霉素,系统提示“提醒”,告知医生注意监测肝功能
地塞米松	为CYP3A4弱/中度诱导剂,可能减少吉非替尼的血浆浓度、平均AUC	增加吉非替尼疗效降低的可能	“提醒”处理:提醒框内容为“联合使用可能降低吉非替尼血浆浓度”	-
美托洛尔	为CYP2D6的底物,可能增加美托洛尔的血浆浓度和平均AUC	增加美托洛尔肝毒性、心脏毒性的发生风险	“提醒”处理:提醒框内容为“联合使用可能增加美托洛尔毒性风险”,须加强用药安全性监测	-

—:暂无实例。

mg, qd) 干预 16 d, 并在利福平使用第 10 天时予其吉非替尼(500 mg, 单剂量), 与单用吉非替尼的受试者比较, 联合用药受试者体内吉非替尼的平均 AUC 降低了 83%^[12]; 有学者发现, 与单用吉非替尼的受试者比较, 联用吉非替尼和 CYP3A4 中/强诱导剂苯妥英的健康受试者体内吉非替尼的 c_{max} 降低了 26%, AUC 降低了 47%^[15]。另外, 也有个案报道了联用 CYP3A4 诱导剂对吉非替尼治疗效果的影响: 1 例 36 岁的女性肺癌患者在联合使用了吉非替尼和人参(CYP3A4 诱导剂)等中草药后, 病情出现了进展; 而停用中草药后, 其病情则逐渐缓解^[16]。有研究者建议, 当吉非替尼与 CYP3A4 强诱导剂(如利福平、苯妥英和三环抗抑郁药)联用且患者未出现严重不良反应时, 可将吉非替尼的剂量增加至 500 mg/次, 每天 1 次; 当停止联用 CYP3A4 强诱导剂 7 d 后, 可将吉非替尼恢复至原剂量^[11]。

3.3 吉非替尼联合 CYP2D6 底物的 PK-pADIs

29 例次吉非替尼 PK-pADIs 中, 联合 CYP2D6 底物(美托洛尔)的有 2 例次, 严重性分级为“中度”。

研究指出, 吉非替尼是 CYP2D6 的弱抑制剂, 美托洛尔为 CYP2D6 的底物, 两药联用可能会影响美托洛尔的血药浓度: 一项基于健康受试者的临床研究结果显示, 与单用美托洛尔的健康受试者比较, 联合吉非替尼(500 mg, qd, 持续 28 d)和美托洛尔(500 mg, 单剂量, 于服用吉非替尼的第 15 天时服用)的受试者体内美托洛尔的 AUC_{last}(即从零时间到最后可量化浓度时间的 AUC)增加了 35%^[12]。这提示, 当吉非替尼与 CYP2D6 的底物联合使用时, 临床须加强用药安全性监测。

4 结语

吉非替尼作为首代靶向治疗 NSCLC 的 EGFR-TKI, 与其他药物联合使用时, 存在发生 PK-pADIs 的可能, 从而增加药物疗效降低和不良反应发生的风险。本研究将吉非替尼联合抑酸药物的 PK-pADIs 严重性分级定为“严重”, 并予以“人工审核”处理, 审方药师须首先审核是否有使用抑酸药物的适应证, 如无直接将处方退回; 如确实需要联合使用, 则应注意服药时机以最大程度地避免 PK-pADIs 的发生。同时, 本研究将吉非替尼联合地塞米松、美托洛尔和 CYP3A4 强抑制剂的 PK-pADIs 严重性分级定为“中度”, 并在审方时予以“提醒”处理, 通过医生处方端口提醒其加强监测, 但不进入人工审方环节。临床药师需要深入呼吸内科等重点临床科室加强有关吉非替尼药物相互作用知识的培训, 加强针对长期使用吉非替尼患者的合理用药监测与指导, 及时发现并干预 PK-pADIs, 提高临床用药的合理性、安全性和有效性。

参考文献

[1] 王家乐, 邱天羽, 崔亚男, 等. 2024 CSCO 非小细胞肺癌指南(晚期部分)解读[J]. 同济大学学报(医学版), 2024, 45(4): 465-470.
[2] 安鹏姣, 杨莉萍. 416 例吉非替尼不良反应病例回顾分

析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(7): 716-723.

[3] 刘治军. 关于药物相互作用几个问题的思考[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(6): 401-405.
[4] GUEDON M, LE BOZEC A, BRUGEL M, et al. Cannabidiol-drug interaction in cancer patients: a retrospective study in a real-life setting[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(7): 2322-2328.
[5] 仲佳, 王洁. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂药物相互作用概述[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 717-724.
[6] YASUMURO O, UCHIDA S, KASHIWAGURA Y, et al. Changes in gefitinib, erlotinib and osimertinib pharmacokinetics under various gastric pH levels following oral administration of omeprazole and vonoprazan in rats[J]. Xenobiotica, 2018, 48(11): 1106-1112.
[7] TANG W F, TOMKINSON H, MASSON E. Effect of sustained elevated gastric pH levels on gefitinib exposure[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2017, 6(5): 517-523.
[8] NIEVES SEDANO M, MANUEL CARO TELLER J, GARCÍA MUÑOZ C, et al. Clinical impact of gastric acid suppressing medication on the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer patients[J]. J BUON, 2018, 23(3): 647-653.
[9] 郭子寒, 杜琼, 叶璇, 等. 合并使用胃酸抑制药可能会降低吉非替尼疗效: 基于单个肿瘤中心的回顾性研究[J]. 中国药学(英文版), 2020, 29(3): 192-198.
[10] 国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则: 2020 年版[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(1): 1-9.
[11] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Iressa: gefitinib tablet, coated[EB/OL]. [2024-10-31]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=827d60e8-7e07-41b7-c28b-49ef1c4a5a41&audience=consumer>.
[12] SWAISLAND H C, RANSON M, SMITH R P, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(10): 1067-1081.
[13] TAKIMOTO T, KIJIMA T, OTANI Y, et al. Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(5): 502-507.
[14] PASCUSI J M, DROCOURT L, GERBAL-CHALOIN S, et al. Dual effect of dexamethasone on CYP3A4 gene expression in human hepatocytes. Sequential role of glucocorticoid receptor and pregnane X receptor[J]. Eur J Biochem, 2001, 268(24): 6346-6358.
[15] CHHUN S, VERSTUYFT C, RIZZO-PADOIN N, et al. Gefitinib-phenytoin interaction is not correlated with the C-erythromycin breath test in healthy male volunteers[J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 68(2): 226-237.
[16] HWANG S W, HAN H S, LIM K Y, et al. Drug interaction between complementary herbal medicines and gefitinib[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(8): 942-943.

(收稿日期: 2024-11-06 修回日期: 2025-03-21)

(编辑: 张元媛)