奥美拉唑对伊马替尼在大鼠体内药动学参数的影响Δ

赵振寰*，荆伟丽，王　凯，吕志强，徐　文#（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（2023）06-0678-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.06.07

摘　要　目的　探讨奥美拉唑对伊马替尼在大鼠体内药动学参数的影响。**方法**　将大鼠按体质量分为伊马替尼+低、中、高剂量奥美拉唑组和伊马替尼组，每组6只。各组分别按1.8、3.6、7.2 g/kg的剂量灌胃奥美拉唑混悬液或0.5%羧甲基纤维素钠溶液；1 h后，再按10 mg/kg的剂量灌胃伊马替尼混悬液。分别于灌胃前及灌胃后0.5、1、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、36 h时于眼眶取血100 μL，以伊马替尼-d_8为内标，采用高效液相色谱-串联质谱法测定大鼠血浆中伊马替尼及其代谢产物*N*-去甲基伊马替尼的浓度；使用DAS 2.0软件计算两种成分的药动学参数并进行比较。**结果**　与伊马替尼组比较，伊马替尼+中剂量奥美拉唑组大鼠血浆中伊马替尼的$AUC_{0-\infty}$、$AUMC_{0-\infty}$和伊马替尼+高剂量奥美拉唑组大鼠血浆中伊马替尼的c_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$，$AUMC_{0-\infty}$均显著升高或延长（$P<0.05$）。与伊马替尼组比较，伊马替尼+中剂量奥美拉唑组大鼠血浆中*N*-去甲基伊马替尼的$AUC_{0-\infty}$、$AUMC_{0-\infty}$和伊马替尼+高剂量奥美拉唑组大鼠血浆中*N*-去甲基伊马替尼的c_{max}、$AUC_{0-\infty}$均显著降低（$P<0.05$）。**结论**　奥美拉唑可提高伊马替尼在大鼠体内的血药浓度并降低代谢产物*N*-去甲基伊马替尼的血药浓度，可能与伊马替尼代谢过程受到抑制有关。

关键词　奥美拉唑；伊马替尼；*N*-去甲基伊马替尼；药动学；大鼠

Effect of omeprazole on pharmacokinetic parameters of imatinib in rats

ZHAO Zhenhuan, JING Weili, WANG Kai, LYU Zhiqiang, XU Wen (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effects of omeprazole on pharmacokinetic parameters of imatinib in rats. **METHODS** According to body weight, the rats were divided into imatinib+low-dose, medium-dose, and high-dose omeprazole groups, imatinib group, with 6 rats in each group. They were given omeprazole suspension at the doses of 1.8, 3.6 and 7.2 g/kg, or 0.5% sodium carboxymethyl cellulose solution intragastrically respectively; one hour later, imatinib suspension was administered by oral gavage at a the dose of 10 mg/kg. Blood sample (100 μL) was taken from the orbit before and 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 and 36 hours after intragastric administration of imatinib. Using imatinib-d_8 as internal standard, the plasma concentrations of imatinib and its metabolite *N*-desmethyl imatinib in rat were determined by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.0 software and compared. **RESULTS** Compared with imatinib group, $AUC_{0-\infty}$ and $AUMC_{0-\infty}$ of imatinib in rat plasma of imatinib+medium-dose omeprazole group, c_{max}, $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$ and $AUMC_{0-\infty}$ of imatinib in rat plasma of imatinib+high-dose omeprazole group were all increased or prolonged significantly ($P<0.05$). Compared with imatinib group, $AUC_{0-\infty}$ and $AUMC_{0-\infty}$ of *N*-desmethyl imatinib in rat plasma of imatinib+medium-dose omeprazole group, and c_{max} and $AUC_{0\to\infty}$ of *N*-desmethyl imatinib in rat plasma of imatinib+high-dose omeprazole group were decreased significantly ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Omeprazole may increase the plasma concentration of imatinib in rats and reduce the plasma concentration of *N*-desmethyl imatinib in rats, which may be associated with inhibiting the metabolism of imatinib.

KEYWORDS　omeprazole; imatinib; *N*-desmethyl imatinib; pharmacokinetics; rats

伊马替尼是具有特异性的强效酪氨酸激酶抑制剂，是目前用于临床治疗慢性粒细胞白血病和恶性胃肠道间质肿瘤的一线药物[1]。伊马替尼的治疗效果和不良反应与其血药浓度密切相关，稳态谷浓度低于1.1 μg/mL时治疗效果差，高于3.2 μg/mL则易发生不良反应[2-3]。为避免伊马替尼血药浓度过低或过高而致治疗失败，临床有必要对影响该药血药浓度的因素进行研究。伊马替尼在体内主要被药物代谢酶细胞色素P450（CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6等）代谢，也可被药物转运体P糖蛋白外排，然而经细胞色素P450和P糖蛋白代谢或转运的药物众多，药物相互作用可能是导致伊马替尼血药浓度变化的主要原因之一[4-5]。

伊马替尼的不良反应发生率较高，以胃肠道不良反

Δ **基金项目**　山东省自然科学基金资助项目（No.ZR2017MH045）；山东省医学会治疗药物监测科研基金项目（No.YXH2020ZX042）

＊ **第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：药理学。电话：0532-82919359。E-mail：zhaozhenhuan@qdu.edu.cn

通信作者　主任药师，博士。研究方向：药物代谢与个体化给药。电话：0532-82911767。E-mail：xuwen78@qdu.edu.cn

应较为常见，50%～60%的患者会发生不同程度的恶心、呕吐等反应（详见甲磺酸伊马替尼胶囊药品说明书），因此很多患者会服用质子泵抑制剂、中药等缓解上述不良反应，但目前关于此类药物对伊马替尼体内代谢的影响说法不一。一般认为，与中性/碱性环境相比，伊马替尼在酸性条件下更易游离而被机体吸收，故提高体内环境的pH值可有助于减少伊马替尼的吸收[6]。

有研究表明，氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸钙、西甲硅油的复方制剂不会影响伊马替尼及其代谢产物*N*-去甲基伊马替尼在健康志愿者体内的药动学参数[7－8]。质子泵抑制剂对伊马替尼口服吸收影响的报道较少，仅有1篇文献指出奥美拉唑不会影响伊马替尼在健康志愿者体内的药动学行为[9]。鉴于现有证据有限，临床只能尽量避免二者联用，但为了防治伊马替尼的不良反应，很多患者不得不服用质子泵抑制剂等药物。奥美拉唑是临床广泛应用的口服质子泵抑制剂，与伊马替尼联合使用的可能性较大。基于此，本研究拟采用高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）法测定大鼠血浆中伊马替尼及其代谢产物*N*-去甲基伊马替尼的浓度，考察奥美拉唑对伊马替尼及其代谢产物药动学行为的影响，为临床安全合理用药提供参考。

1　材料

1.1　主要仪器

本研究所用主要仪器有API 4000+™型三重四极杆串联质谱系统（美国AB公司）、1290 Ⅱ型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）、V6型漩涡混合器（美国Essen-scien公司）、Allegra 64R Centrifuge型低温高速台式离心机（美国Beckman Coulter公司）等。

1.2　主要药品与试剂

伊马替尼对照品（批号S102608，纯度≥99%）购自美国Selleck Chemicals公司；*N*-去甲基伊马替尼（批号404844-02-6，纯度＞90%）购自上海易恩化学技术有限公司；伊马替尼-d_3对照品（内标，批号2020011901，纯度＞97%）购自青岛英纳维生物科技有限公司；奥美拉唑对照品（批号100367-201305，纯度99.9%）购自中国食品药品检定研究院；色谱级乙腈和甲醇均购自德国Merck公司；色谱级甲酸购自美国Tedia公司；其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

1.3　实验动物

SPF级雄性Wistar大鼠，体质量为230～250 g，由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供，实验动物生产许可证号为SCXK（鲁）2019 0003。所有大鼠均饲养于室温（25±1）℃、相对湿度60%的动物房内，并自由摄食、饮水。本研究方案通过青岛大学附属医院伦理委员会批准，批件号为QYFYWZLL27364。

2　方法与结果

2.1　色谱与质谱条件

2.1.1　色谱条件　以ChromCore™ C_{18}（50 mm×2.1 mm，3.0 μm）为色谱柱，0.1%甲酸甲醇溶液（A）-0.1%甲酸溶液（B）为流动相进行梯度洗脱（0～0.5 min，32%A；0.5～2.0 min，32%A→75%A；2.0～4.0 min，75%A）；流速为0.3 mL/min；柱温为40 ℃；进样量为5 μL。

2.1.2　质谱条件　离子源为电喷雾离子源，以多反应监测模式进行正离子扫描；碰撞气压力为6.00×10^4 Pa，气帘气压力为2.00×10^5 Pa，雾化气压力为4.48×10^5 Pa，辅助气压力为4.48×10^5 Pa；喷雾电压为5 500 V；雾化温度为550 ℃；用于定量分析的离子对分别为*m/z* 494.5→394.4（伊马替尼，去簇电压为62 V，碰撞能为36 eV）、*m/z* 480.5→394.4（*N*-去甲基伊马替尼，去簇电压为60 V，碰撞能为35 eV）、*m/z* 497.6→394.1（内标，去簇电压为63 V，碰撞能为33 eV）。

2.2　溶液的制备

2.2.1　标准溶液　精密称取伊马替尼和*N*-去甲基伊马替尼对照品各10 mg，分别置于50 mL容量瓶中，以甲醇溶解并定容，制得伊马替尼和*N*-去甲基伊马替尼质量浓度均为200 μg/mL的储备液。取上述各成分储备液适量，分别用甲醇稀释，制得质量浓度均为2、5、20、200、1 000、2 000、3 750、5 000 ng/mL的系列标准溶液。取上述系列标准溶液各20 μL至试管中，于60 ℃下以氮气流吹干，残渣加大鼠空白血浆20 μL，涡旋混合，制得伊马替尼和*N*-去甲基伊马替尼质量浓度分别均为2、5、20、200、1 000、2 000、3 750、5 000 ng/mL的标准血浆样品。同法另行配制伊马替尼和*N*-去甲基伊马替尼质量浓度分别均为2、5、1 000、3 750 ng/mL的血浆质控样品。

2.2.2　内标溶液　精密称取内标对照品10 mg，置于100 mL容量瓶中，加入甲醇溶解并定容，制得内标母液。取上述母液适量，用甲醇稀释，制得质量浓度为300 ng/mL的内标溶液。

2.3　血浆样品预处理

精密量取血浆样品20 μL于试管中，加入内标溶液60 μL，涡旋混合2 min，再以12 000 r/min离心10 min，取上清液进样测定。

2.4　分析方法的验证

按照2020年版《中国药典》（四部）通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求对方法的专属性、线性、精密度、准确度、提取回收率、基质效应和稳定性等进行考察[10]。结果表明，内源性杂质不干扰伊马替尼、*N*-去甲基伊马替尼和内标的测定（色谱图略）。以待测成分质量浓度（*x*）为横坐标、待测成分与内标峰面积比值（*y*）为纵坐标进行线性回归，得伊马替尼的回归方程为$y=8.32\times10^{-3}x-1.53\times10^{-3}$（$r=0.999\ 5$），*N*-去甲基

伊马替尼的回归方程为$y=7.11\times10^{-3}x+2.65\times10^{-3}$（$r=0.999\ 2$），二者检测质量浓度的线性范围均为2～5 000 ng/mL，定量下限均为2 ng/mL。精密度与准确度试验结果显示，伊马替尼定量下限质量浓度（2 ng/mL）和低、中、高质量浓度（5、1 000、3 750 ng/mL，下同）质控样品的日内、日间精密度RSD均不高于12.7%（$n=5$），准确度RE为－10.8%～9.32%（$n=5$）；*N*-去甲基伊马替尼定量下限质量浓度（2 ng/mL）和低、中、高质量浓度（5、1 000、3 750 ng/mL，下同）质控样品的日内、日间精密度RSD均不高于13.2%（$n=5$），准确度RE为－12.6%～13.5%（$n=5$）。伊马替尼低、高质量浓度质控样品在室温下放置24 h、－20 ℃放置30 d、反复冻融（－20 ℃至室温）3次后，所得稳定性RE为－6.81%～5.77%（$n=5$）；*N*-去甲基伊马替尼低、高质量浓度质控样品在室温下放置24 h、－20 ℃放置30 d、反复冻融（－20 ℃至室温）3次后，所得稳定性RE为－9.24%～10.6%（$n=5$）。伊马替尼定量下限和低、中、高质量浓度质控样品的平均提取回收率为93.6%～98.5%（RSD≤6.48%，$n=5$），平均基质效应为95.3%～98.7%（RSD≤4.19%，$n=5$）；*N*-去甲基伊马替尼定量下限和低、中、高质量浓度质控样品的平均提取回收率为91.6%～96.2%（RSD≤6.83%，$n=5$），平均基质效应为93.2%～97.0%（RSD≤5.09%，$n=5$）；内标的平均提取回收率为97.2%（RSD=3.27%，$n=5$），平均基质效应为98.6%（RSD=2.91%，$n=5$）。

2.5 药动学实验及评价

取24只大鼠按体质量分为4组：伊马替尼+低、中、高剂量奥美拉唑组和伊马替尼组，每组6只。上述各组大鼠分别按1.8、3.6、7.2 g/kg的剂量灌胃奥美拉唑混悬液（以0.5%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂，现用现配）或0.5%羧甲基纤维素钠溶液；1 h后，各组大鼠再按10 mg/kg的剂量灌胃伊马替尼混悬液（以0.5%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂，现用现配）；灌胃体积均小于0.5 mL。分别于灌胃前及灌胃后0.5、1、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、36 h时于眼眶取血100 μL，置于含肝素的抗凝试管中，以12 000 r/min离心5 min，取血浆，于－20 ℃保存，待测。取血浆样品，按“2.3”项下方法处理（部分样品需稀释后进样），再按“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积，代入随行标准曲线计算各样品中伊马替尼和*N*-去甲基伊马替尼的质量浓度，再用Excel软件分别绘制上述两个成分的平均药-时曲线，详见图1。

采用DAS 2.0软件，利用非隔室模型分别计算伊马替尼和*N*-去甲基伊马替尼的药动学参数，包括达峰时间（t_{max}）、峰浓度（c_{max}）、消除半衰期（$t_{1/2}$）、药-时曲线下面积（$AUC_{0-\infty}$）、一阶矩药-时曲线下面积（$AUMC_{0-\infty}$）、平均滞留时间（MRT）。各药动学参数均以$\bar{x}\pm s$表示，以Excel软件采用*t*检验比较伊马替尼+低、中、高剂量奥美拉唑组与伊马替尼组大鼠药动学参数的差异，检验水准$\alpha=0.05$。结果见表1、表2。

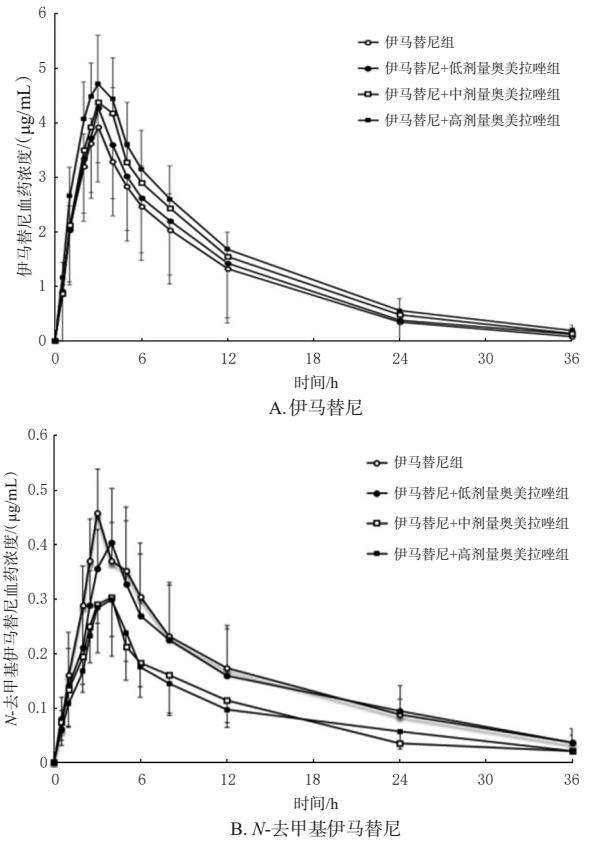


图1 各组大鼠体内伊马替尼和*N*-去甲基伊马替尼的平均药-时曲线（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

表1 奥美拉唑预处理后各组大鼠体内伊马替尼的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	t_{max}/h	c_{max}/（μg/mL）	$t_{1/2}$/h	$AUC_{0-\infty}$/（μg·h/mL）	$AUMC_{0-\infty}$/（μg·h²/mL）	MRT/h
伊马替尼组	2.92±0.19	4.04±0.44	5.81±0.66	40.76±5.75	417.81±64.25	10.38±1.88
伊马替尼+低剂量奥美拉唑组	3.17±0.37	4.27±0.41	6.46±0.88	44.42±6.53	492.86±109.72	11.10±2.08
伊马替尼+中剂量奥美拉唑组	3.17±0.37	4.41±0.34	6.65±1.19	49.26±4.54[a]	559.42±92.59[a]	11.38±1.84
伊马替尼+高剂量奥美拉唑组	3.17±0.37	4.92±0.61[a]	7.29±1.14[a]	55.16±11.12[a]	646.47±164.66[a]	11.71±1.93

a：与伊马替尼组比较，$P<0.05$

表2 奥美拉唑预处理后各组大鼠体内*N*-去甲基伊马替尼的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	t_{max}/h	c_{max}/（μg/mL）	$t_{1/2}$/h	$AUC_{0-\infty}$/（μg·h/mL）	$AUMC_{0-\infty}$/（μg·h²/mL）	MRT/h
伊马替尼组	3.33±0.47	0.46±0.07	10.52±1.62	6.01±1.88	90.39±36.59	14.74±1.91
伊马替尼+低剂量奥美拉唑组	3.50±0.50	0.42±0.07	12.11±3.59	5.79±1.65	97.64±31.35	16.90±3.97
伊马替尼+中剂量奥美拉唑组	2.50±0.50	0.33±0.04	9.88±2.79	3.63±0.55[a]	50.23±8.39[a]	14.00±2.35
伊马替尼+高剂量奥美拉唑组	3.33±0.47	0.34±0.09[a]	11.11±2.44	3.72±0.38[a]	52.78±14.11	14.12±3.24

a：与伊马替尼组比较，$P<0.05$

由表1可知，与伊马替尼组比较，伊马替尼+中剂量奥美拉唑组大鼠血浆中伊马替尼的$AUC_{0-\infty}$、$AUMC_{0-\infty}$均显著升高（$P<0.05$），伊马替尼+高剂量奥美拉唑组大鼠血浆中伊马替尼的c_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、$AUMC_{0-\infty}$均显著升高或延长（$P<0.05$）。由表2可知，与伊马替尼组比较，伊马替尼+中剂量奥美拉唑组大鼠血浆中*N*-去甲基伊马替尼的$AUC_{0-\infty}$、$AUMC_{0-\infty}$均显著降低（$P<0.05$），伊马替尼+高剂量奥美拉唑组大鼠血浆中*N*-去甲基伊马替

尼的c_{max}、$AUC_{0-\infty}$均显著降低（$P<0.05$）。联用奥美拉唑后，*N*-去甲基伊马替尼的$t_{1/2}$和MRT并无明显变化，表明*N*-去甲基伊马替尼血药浓度的下降可能与伊马替尼代谢过程受到抑制有关。

3 讨论

奥美拉唑可抑制胃酸分泌，降低多个酪氨酸酶抑制剂在胃液中的溶解度，延缓其释放，进而减少其口服吸收[11]。本研究结果显示，各剂量的奥美拉唑均未能显著降低伊马替尼的血药浓度，原因可能是不同酪氨酸酶抑制剂的化学结构不同而导致其溶解度受pH值的影响也有所差异，如吉非替尼受pH值的影响较大，而伊马替尼受pH值的影响略小[11]。同时，伊马替尼+高剂量奥美拉唑组大鼠伊马替尼血药浓度明显升高也可能与伊马替尼的体内代谢途径有关。伊马替尼在体内主要在肝脏代谢生成*N*-去甲基伊马替尼，参与代谢的主要酶是CYP3A4和CYP3A5，还包括CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6等[12-13]；而奥美拉唑既是CYP2C19的底物，同时又可竞争性地抑制该酶的活性，从而可能延缓伊马替尼的代谢，使其血药浓度升高[14]。本研究结果显示，联用高剂量奥美拉唑后，大鼠体内*N*-去甲基伊马替尼的血药浓度明显降低，初步验证了上述推测。

本研究中，大鼠灌胃奥美拉唑的剂量分别为1.8、3.6、7.2 g/kg，根据体表面积换算相当于成人剂量20、40、80 mg。大鼠灌胃伊马替尼的剂量由预实验确定的，在此剂量下伊马替尼的血药浓度与临床患者的血药浓度接近。本研究结果显示，联用高剂量奥美拉唑可明显提高伊马替尼的血药浓度，这样的奥美拉唑剂量水平在现实中可能存在：一方面，奥美拉唑的常用剂量为20 mg/次，但临床也有使用较高剂量（如40 mg/次）的情况；另一方面，药物的体内代谢受代谢酶、转运体编码基因多态性的影响，奥美拉唑的主要代谢酶为CYP2C19，其编码基因突变会改变酶活性，从而影响奥美拉唑的血药浓度。有研究指出，与快代谢型患者相比，*CYP2C19*中间代谢型和慢代谢基因型可能使奥美拉唑的$AUC_{0-\infty}$增加3～14倍，c_{max}提高2～6倍[15]。这种代谢酶的突变会加剧奥美拉唑和伊马替尼的相互作用，临床应予以关注。

综上所述，奥美拉唑可导致伊马替尼血药浓度升高，*N*-去甲基伊马替尼血药浓度下降，这种现象可能与伊马替尼代谢过程受到抑制有关。

参考文献

[1] ZUIDEMA S，DESAR I M E，VAN ERP N P，et al. Optimizing the dose in patients treated with imatinib as first line treatment for gastrointestinal stromal tumours：a cost-effectiveness study[J]. Br J Clin Pharmacol，2019，85(9)：1994-2001.

[2] LANKHEET N A G，DESAR I M E，MULDER S F，et al. Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib，sunitinib and pazopanib[J]. Br J Clin Pharmacol，2017，83(10)：2195-2204.

[3] 张玉，缪丽燕. 胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(20)：2041-2049.

[4] YIN Y，XIANG J，TANG S M，et al. A lower dosage of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors with toxicity of the treatment[J]. Medicine，2016，95(49)：e5488.

[5] SECRÉTAN，P H，KAROUI M，SADOU-YAYE H，et al. Imatinib：major photocatalytic degradation pathways in aqueous media and the relative toxicity of its transformation products[J]. Sci Total Environ，2019，655：547-556.

[6] PATEL D，BERTZ R，REN S，et al. A systematic review of gastric acid-reducing agent-mediated drug-drug interactions with orally administered medications[J]. Clin Pharmacokinet，2020，59(4)：447-462.

[7] SPARANO B A，EGORIN M J，PARISE R A，et al. Effect of antacid on imatinib absorption[J]. Cancer Chemother Pharmacol，2009，63(3)：525-528.

[8] TAWBI H，CHRISTNER S M，LIN Y，et al. Calcium carbonate does not affect imatinib pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. Cancer Chemother Pharmacol，2014，73(1)：207-211.

[9] EGORIN M J，SHAH D D，CHRISTNER S M，et al. Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib[J]. Br J Clin Pharmacol，2009，68(3)：370-374.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：466-472.

[11] VAN LEEUWEN R W F，JANSMAN F G A，HUNFELD N G，et al. Tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors：an evaluation of treatment options[J]. Clin Pharmacokinet，2017，56(7)：683-688.

[12] 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)：1059-1069.

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

[14] ELBE A，FOERSTER K I，BLANK A，et al. Evaluation of CYP2C19 activity using microdosed oral omeprazole in humans[J]. Eur J Clin Pharmacol，2022，78(6)：975-987.

[15] LIMA J J，THOMAS C D，BARBARINO J，et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium（CPIC）guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing[J]. Clin Pharmacol Ther，2021，109(6)：1417-1423.

（收稿日期：2022-09-22　修回日期：2022-11-04）

（编辑：曾海蓉）