

# 普伐他汀在健康受试者中的群体药动学研究

王 慧<sup>1,2\*</sup>, 朱立勤<sup>3#</sup>, 章 袁<sup>1</sup>, 杨建伟<sup>1</sup>(1.天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2.天津市第四医院, 天津 300222; 3.天津市第一中心医院, 天津 300192)

中图分类号 R969.1;R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3973-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.14

**摘要** 目的:考察口服普伐他汀在健康受试者体内的群体药动学模型。方法:利用万方医药数据库、维普中文科技期刊数据库、中国知网(CNKI)、PubMed、ScienceDirect 电子检索系统收集与普伐他汀药动学相关的文献共 19 篇,以文中涉及到的 350 名健康受试者为研究对象,运用非线性混合效应模型(NONMEM)建立普伐他汀的药动学模型。考察年龄、体质量、身高对药动学参数的影响,并以 Bootstrap 法进行模型验证。结果:本研究建立了健康人群口服普伐他汀一级吸收和消除的一房室药动学模型。体内的普伐他汀表观清除率(CL/F)、表观分布容积(V/F)和口服吸收系数( $K_a$ )的群体典型值分别为 252 L/h、305 L、5.49 h<sup>-1</sup>;年龄、体质量、身高因素加入模型之后,基本模型并未有明显改善( $P>0.05$ )。结论:本次研究范围内的健康受试者体内的普伐他汀主要药动学参数与其他文献报道接近。

**关键词** 普伐他汀;健康受试者;群体药动学;非线性混合效应模型

## Population Pharmacokinetics Research of Pravastatin in Healthy Volunteers

WANG Hui<sup>1,2</sup>, ZHU Li-qin<sup>3</sup>, ZHANG Yuan<sup>1</sup>, YANG Jian-wei<sup>1</sup>(1. The First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2. Tianjin Fourth Hospital, Tianjin 300222, China; 3. Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the population pharmacokinetics (PPK) model of oral administration of pravastatin in healthy volunteers. METHODS: Retrieved from Wanfang database, VIP, CNKI, PubMed and ScienceDirect, 350 healthy volunteers in 19 pravastatin literatures were chosen as research subject. Nonlinear mixed effect modeling(NONMEM)was employed to establish the PPK model of pravastatin. The effects of age, body weight and height on pharmacokinetic parameters were estimated and final PPK model was validated by Bootstrap method. RESULTS: One-compartment models with first-order absorption and elimination were established in the study. The typical population values of CL/F, V/F and  $K_a$  were 252 L/h, 305 L and 5.49 h<sup>-1</sup>. The fixed effects, such as age, weight, height, had no significant impact on the model parameters( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: The main pharmacokinetic parameters of pravastatin in healthy volunteers during the range of this study are similar to those in the reported literature.

**KEY WORDS** Pravastatin; Healthy volunteers; Population pharmacokinetics; Nonlinear mixed effect modeling

普伐他汀(Pravastatin)为 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂<sup>[1]</sup>,系对洛伐他汀的化学结构进行

改进而得的半合成品<sup>[2]</sup>。它是亲水性较强的酸性化合物,血浆蛋白结合率相对较低,口服吸收速率和生物利用度分别为

杂,可能存在其他药物或存在药物间的代谢作用,影响原始药物 CsA 的浓度,直接影响特异性较差的 FPIA 法测定的结果;而质控全血中的成分单一,不存在药物间的交叉反应,显著性差异较小。

血样的保存及处理同样会影响检测结果,采集的血样如不能及时检测则应冰箱冷藏保存,避免影响其稳定性。不同抗凝剂也会影响测定结果,本试验均采用 EDTA<sub>K<sub>2</sub></sub>,排除了抗凝剂对试验结果的干扰。对比两种检测方法的检测原理,CMIA 法的检测原理为两步免疫反应,灵敏度高,最低检测限为 0 ng/ml,最高检测浓度为 1 500 ng/ml,检测范围大于 FPIA 法(0~800 ng/ml)。作为全军移植中心,我院移植患者数量较多,且门诊检测 CsA 浓度的患者数量约占 65% 以上,因此 CMIA 法的检测范围大,比较适合我院使用。建议我院医师采用 CMIA 法检测 CsA 的浓度,并根据患者所用检测方法的不同

调整用药。另建议门诊患者在检测时尽量在同一家医院采用同一种方法,从而避免方法不同造成检测结果的差异。

综上所述,临床上用 FPIA 法和 CMIA 法检测 CsA 浓度同样可用,但结果存在显著性差异,FPIA 法的测定结果明显大于 CMIA 法。因此在临床诊断和用药的过程中,应根据所用方法的不同调整用药方案以保证用药安全。

## 参考文献

- [1] 黄焱.环孢素 A 在器官移植中的应用[J].中国市场,2011(14):131.
- [2] 张静,王羽,王璐璐,等.测定环孢素全血浓度的 2 种方法对比及临床应用[J].中国新药与临床杂志,2011,30(5):374.
- [3] 李海菊,平卫伟.器官移植后环孢素 A 谷浓度和服药后 2 h 浓度监测有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(31):5 756.
- [4] 孙云川,王昕,战寒秋,等.荧光偏振免疫法测定环孢素 A 的影响因素[J].中国医院药学杂志,2008,28(8):629.

(收稿日期:2013-06-14 修回日期:2013-08-26)

\* 硕士研究生,药师。研究方向:临床药学。电话:022-28182114。E-mail:wanghui\_1019@sina.com

#通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:zyz0713@gmail.com

30%和20%<sup>[3]</sup>,口服吸收后对肝脏有高度选择性,不通过细胞色素P<sub>450</sub>代谢,临床常用于高胆固醇血症的治疗<sup>[2-5]</sup>。目前,普伐他汀在健康受试者中的经典药动学研究国内、外已有报道<sup>[6-9]</sup>。本研究采用非线性混合效应模型(NONMEM)法,建立健康受试群体中普伐他汀药动学模型,旨在为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

从万方医药数据库、维普中文科技期刊数据库、中国知网(CNKI)、PubMed、ScienceDirect电子检索系统筛选出符合要求的19篇文献中共350例健康受试者作为受试群体药动学研究对象。

### 1.2 软件

运用NONMEM软件Version VI, Level 1.1 (Globomax Corp MD, USA);中文Win 2007操作系统。

### 1.3 研究方法

1.3.1 文献数据获取方法。(1)文献检索方法。以普伐他汀、药动学、生物利用度、生物等效性等为检索词,检索1989年1月—2013年6月万方医药数据库、维普中文科技期刊数据库、CNKI;以Pravastatin、Pharmacokinetic等为检索词,检索PubMed、ScienceDirect电子检索系统。文献检索语种限制为中文或英文。(2)文献纳入标准及排除标准。符合下列全部条件的文献纳入研究:①研究对象为口服普伐他汀的健康受试者;②文献包含普伐他汀的血药浓度或药-时曲线数据;③文献包含用药人群的人口统计学资料等。符合下列任一条件的文献从研究中排除:①非人体临床研究试验;②药动学数据或人口统计学资料严重缺失;③重复发表的文献和普通综述性文献。(3)文献数据提取方法。将文献中药-时曲线部分截图,用GetData软件打开,设定标尺刻度,选择点捕捉模式手动读出相关的矢量坐标点。

1.3.2 群体药动学模型的建立方法。以NONMEM法对健康受试群体普伐他汀血药浓度数据进行处理,拟合模型。采用逐步回归法考察年龄(Age)、性别(Gend)、体质量(Weight)等固定效应对药动学参数的影响。若将某一个相关因素引入模型后目标函数(OFV)的下降值>3.8,表示该因素的加入使模型拟合优度显著改善( $\chi^2$ , df=1,  $P<0.05$ ),模型中保留该因素;再在此基础上引入下一因素,以此类推。将有显著性影响者保留在模型中,建立全量回归模型。从全量回归模型中每次剔除一个固定效应因素,以考察因素存在的必要性。此时用更严格的统计学标准进行检验( $\chi^2$ , df=1,  $P<0.01$ ),若OFV增加值>7.88,那么该因素的存在具有极显著意义,应该留在模型中,否则应从模型中剔除,得到最终回归模型。个体间变异模型和残差模型分别用加法模型、乘法模型和指数模型进行拟合,取OFV和变异值最小的模型为最终统计学模型。残差指个体间变异以外的变异,包括取样、分析方法、模型等造成的误差。Bootstrap是一种数据重采样技术,1999年被美国FDA推荐作为群体药动学模型的验证方法<sup>[10]</sup>。一次Bootstrap的基本过程是从n个观察值中有放回地随机抽样n个观察值,组成一个新样本,然后求算模型的参数值<sup>[11]</sup>。本研究采用500次Bootstrap对最终模型进行验证,对验证成功所得的参数进行统计学计算,得到的最终模型参数平均值(Mean)和95%的置信区间(CI)与最终模型的群体参数进行比较。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

按照筛选标准从文献中筛选出文献19篇。其中中文6篇,这些文献来自2005—2009年发表的5种杂志,涉及《中国药理学杂志》、《中国医院药学杂志》、《药物分析杂志》、《中南药学》、《世界临床药物》;外文13篇,来自1991—2009年发表的杂志,涉及Current Therapeutic Research、Clinical Therapeutics、British Journal of Clinical Pharmacology、Pharmacogenetics and Genomics、Journal of Chromatography B、Biomedical Sciences and Applications、Pharmacogenetics、Biomedical Chromatography、Clinical Pharmacology & Therapeutics。健康受试群体的年龄(Age)、体质量(WT)、身高(HT)、性别(Gend)等人口学资料见表1。

表1 健康受试群体人口学资料( $\bar{x} \pm s$ , n=350)

Tab 1 Demographic data of healthy population ( $\bar{x} \pm s$ , n=350)

项目	数据
Age,岁	24.87 ± 4.42
WT,kg	66.41 ± 6.89
HT,cm	172.4 ± 4.5
Gend(男性/女性)	285/65

### 2.2 群体药动学模型的建立

2.2.1 基础模型。由于健康受试者的数据比较富集,在基础模型建立过程中同时考察一房室和二房室模型对数据的拟合状况,获得两种模型的目标函数最小值(OFVmin),比较其差值,判断增加房室是否有显著意义。通过对OFV值和总体拟合优度进行比较,确定药动学基础模型。本研究最终选用一房室模型进行拟合。健康人群药动学基础模型和残差模型分别为指数型(见式1)和加和型(见式2)。

$$\theta_j = \theta \cdot e^{\eta_j} \dots \dots \dots \text{式1}$$

$$c_{\text{obs}} = c_{\text{pred}} + \varepsilon_1 \dots \dots \dots \text{式2}$$

$\theta_j$ 是该参数的个体值与群体值之间的差异,即参数的个体间变异,符合以0为中心、方差为 $\omega^2$ 的正态分布。 $c_{\text{obs}}$ 为观测值, $c_{\text{pred}}$ 为模型预测值。 $\varepsilon_1$ 为残留随机效应中的加和型误差,符合均值为0、方差为 $\sigma_1^2$ 的正态分布。

2.2.2 固定效应模型。由于健康人的数据中的Age、WT、HT 3个协变量引入基础模型后,各效应因素对清除率(CL)及分布容积(V)均无影响( $P>0.05$ ),模型无明显改善,因此将基础模型作为最终模型。

2.2.3 模型评价。绘制健康受试群体个体 $c_{\text{pred}}$ 与 $c_{\text{obs}}$ 间的散点图(图1)以及加权残差数(WRES)分别对个体 $c_{\text{pred}}$ 、群体 $c_{\text{pred}}$ 的散点图(图2、图3)。由图1可知,健康受试群体个体 $c_{\text{pred}}$ 对 $c_{\text{obs}}$ 有较好的相关性,趋势线同对角线接近, $c_{\text{pred}}$ 在 $c_{\text{obs}}$ 上下分布均匀,因此模型能很好地拟合 $c_{\text{obs}}$ 。由图2可知,WRES值分布于横轴上下,且绝大部分分布于 $\pm 2$ 之间,并且WRES的分布无明显趋势,模型拟合效果较好。

2.2.4 模型验证。对健康受试群体最终模型进行Bootstrap验证,500次Bootstrap验证中,成功486次,成功率为97.2%,最终模型的群体参数值和Bootstrap验证结果见表2(表中, $\omega$ 示个体间变异, $\sigma$ 示个体内变异)。由表2可知,健康受试群体最终模型得到的主要药动学参数的估计值均在Bootstrap所得到的5%~95%分位数之间,与最终模型参数比较差异无显著性,证明模型稳定、可靠,所得参数符合实际意义,个体间变异、个体内变异均在允许的误差范围之内,模型的最终拟合优度良好。

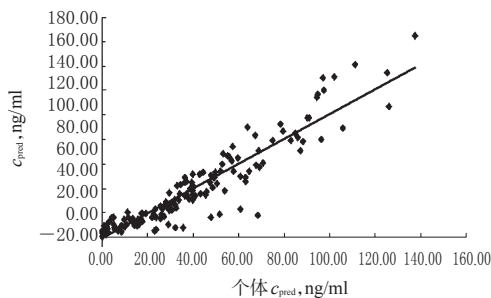


图1 健康受试群体个体  $c_{pred}$  对  $c_{obs}$  的散点图

Fig 1 Scatter plots of individual prediction concentration vs. observed concentration in healthy population

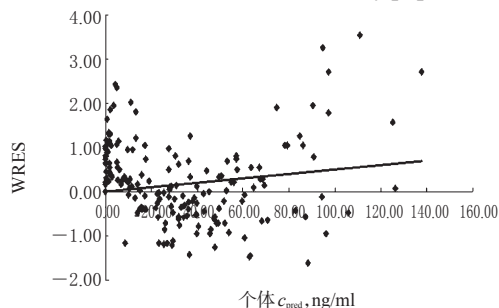


图2 WRES对个体  $c_{pred}$  散点图

Fig 2 Scatter plots of WRES vs. individual prediction concentration

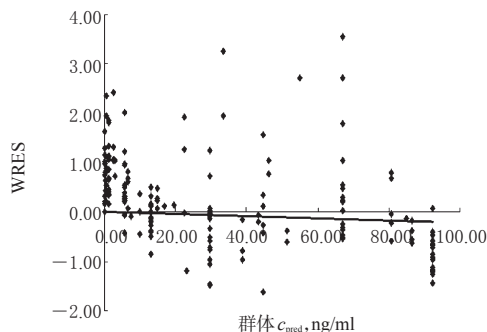


图3 WRES对群体  $c_{pred}$  散点图

Fig 3 Scatter plots of WRES vs. population prediction concentration

表2 健康受试群体普伐他汀药动学参数与 Bootstrap 验证结果

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of pravastatin in healthy population and results of Bootstrap validation

名称	参数值	误差标准差 (RSE)%	Bootstrap 验证	
			平均值	95% CI
CL/F, L/h	252.00	15.6	244.00	(186.8, 154 950)
V/F, L	305.00	15.1	319.00	(39.85, 119 425)
$K_a, h^{-1}$	5.49	5.3	5.46	(0.65, 7.58)
$\omega_{CL/F}, \%$	0.553	30.4	0.66	(0.27, 865.42)
$\omega_{V/F}, \%$	0.581	19.1	0.83	(0.56, 124.31)
$\omega_{Ka/F}, \%$	9.01	30.2	2.93	(0.06, 565.93)
$\sigma_1, \%$	9.8	24.3	5.03	(3.88, 10.57)

### 3 讨论

临床药动学研究表明,不同人群对于药物的体内处置过程存在很大差异,临床用药中需要全面了解这些特征才能保证药物的安全、有效。普伐他汀广泛应用于以胆固醇升高为

主的高血脂患者,本研究针对健康受试者探讨药物在体内的处置规律,为临床用药过程中较好地预测给药剂量和降压效应提供合理依据,减少药品不良反应的发生。

本研究结果显示,普伐他汀在健康受试者体内的CL/F群体典型值为252.00 L/h。查看文献,温爱萍等<sup>[6]</sup>报道9名汉族健康受试者体内的CL/F为221 L/h;Fukazawa I等<sup>[12]</sup>报道10名日本健康受试者CL/F为287 L/h;van Luin M等<sup>[13]</sup>报道2名西班牙和22名白种健康受试者体内的CL/F为255 L/h。本研究结果与这些报道中的结论相比均较为接近。本研究中健康受试者V/F群体典型值为305.00 L,表明普伐他汀有较强的组织亲和力,在体内存留时间长,有利于发挥降低血脂的作用。

普伐他汀口服吸收后在胃肠道能迅速溶解,通过主动转运进入肝细胞。该药不经过细胞色素P<sub>450</sub>代谢,因此不发生与代谢相关的药物的相互作用。体内药物大部分以原型随胆汁排入肠腔,形成肝肠循环;尚有部分以原型形式从肾脏排泄。这种双排泄方式有利于肝或肾功能不全患者的代偿性排泄。

需要说明的是,本文中血药浓度数据取自发表文献中的药-时曲线图,本研究应用GetData软件提取图表中矢量坐标点,尽可能得出准确的血药浓度数据。

### 参考文献

- [1] 李勇,钟明康,文玉慧,等.普伐他汀钠片人体生物等效性研究[J].世界临床药物,2009,30(3):166.
- [2] 陈碧珊,苏丽华.他汀类药物的研究进展[J].中国药房,2005,16(7):545.
- [3] Shirasaka Y, Suzuki K, Nakanishi T, et al. Intestinal absorption of HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin mediated by organic anion transporting polypeptide[J]. *Pharm Res*, 2010, 27(10): 2 141.
- [4] Wu LX, Guo CX, Chen WQ, et al. Inhibition of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 by quercetin: an in vitro and in vivo assessment[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(5): 750.
- [5] 温文冰,成伙清,刘治军.他汀类药物与其他药物的相互作用[J].中国医院药学杂志,2008,28(4):298.
- [6] 温爱萍,徐小微,严晓伟.有机阴离子转运多肽1B1遗传多态性对普伐他汀药动学的影响[J].中国药理学杂志,2008,43(22):1 735.
- [7] 杨俊毅,何丽,周静,等.普伐他汀钠片和胶囊的人体生物等效性[J].中国医院药学杂志,2008,28(13):1 088.
- [8] Keskitalo JE, Pasanen MK, Neuvonen PJ, et al. Different effects of the ABCG2c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(10): 1 617.
- [9] Deng S, Chen XP, Cao D, et al. Effects of a concomitant single oral dose of rifampicin on the pharmacokinetics of pravastatin in a two-phase, randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy Chinese male subjects[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(6): 1 256.
- [10] 郁莉斐,丁俊杰,石珩,等.中国癫痫患儿丙戊酸群体药动学模型的建立[J].中国循证儿科杂志,2009,3(6):509.
- [11] 焦正,张明,梁惠琪,等.肾移植患者麦考酚酸的群体药动学研究[J].中国药理学杂志,2007,42(1):57.
- [12] Fukazawa I, Uchida N, Uchida E, et al. Effects of grape-



# 复方左炔诺孕酮片在健康人体中的药动学及生物等效性研究

夏 伟\*,朱长虹<sup>#</sup>(华中科技大学同济医学院计划生育研究所,武汉 430030)

中图分类号 R969.1;R984 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3976-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.15

**摘要** 目的:比较两种复方左炔诺孕酮片的人体生物等效性。方法:20例健康受试者随机交叉单剂量口服复方左炔诺孕酮片[含左炔诺孕酮(LNG)0.15 mg,炔雌醇(EE)0.03 mg]受试制剂或参比制剂1片。采用放射免疫法测定血浆中LNG和EE的浓度,并计算药动学参数,考察生物等效性。结果:LNG受试制剂与参比制剂的主要药动学参数分别为: $t_{\max}$ ( $1.40 \pm 0.13$ )、( $1.45 \pm 0.50$ )h, $c_{\max}$ ( $11.35 \pm 0.71$ )、( $11.18 \pm 0.75$ )nmol/L, $t_{1/2}$ ( $15.85 \pm 0.90$ )、( $15.53 \pm 1.18$ )h, $AUC_{0-72h}$ ( $102.50 \pm 16.00$ )、( $104.27 \pm 18.19$ )nmol·h/L,人体相对生物利用度为( $101.1 \pm 24.0$ )%;EE受试制剂与参比制剂的主要药动学参数分别为: $t_{\max}$ ( $1.400 \pm 0.170$ )、( $1.425 \pm 0.118$ )h, $c_{\max}$ ( $0.088 \pm 0.005$ )、( $0.087 \pm 0.004$ )ng/ml, $t_{1/2}$ ( $5.646 \pm 0.740$ )、( $5.583 \pm 0.426$ )h, $AUC_{0-72h}$ ( $0.445 \pm 0.021$ )、( $0.444 \pm 0.019$ )ng·h/ml,人体相对生物利用度为( $100.5 \pm 5.9$ )%。受试制剂的 $AUC_{0-72h}$ 、 $c_{\max}$ 和 $t_{\max}$ 与参比制剂比较无显著差异。结论:LNG和EE的人体相对生物利用度在正常范围内,两种复方左炔诺孕酮片生物等效。

**关键词** 左炔诺孕酮;炔雌醇;药动学;生物等效性

## Pharmacokinetics and Bioequivalence of Compound Levonorgestrel Tablets in Healthy Subjects

XIA Wei, ZHU Chang-hong (Family Planning Research Institute, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the bioequivalence between two kinds of Compound levonorgestrel tablets. METHODS: A single dose of test tablet or reference tablet of 0.15 mg Compound levonorgestrel (LNG) tablet and 0.03 mg ethinylestradiol (EE) were administered by randomized crossover way in 20 healthy volunteers. The plasma concentrations of LNG and EE were determined by radioimmunoassay. The pharmacokinetic parameters were calculated and bioequivalability was investigated. RESULTS: Main pharmacokinetic parameters of test tablet vs. reference tablet of LNG were as follows:  $t_{\max}$  were ( $1.40 \pm 0.13$ )h vs. ( $1.45 \pm 0.50$ )h;  $c_{\max}$  were ( $11.35 \pm 0.71$ )nmol/L vs. ( $11.18 \pm 0.75$ ) nmol/L;  $t_{1/2}$  were ( $15.85 \pm 0.90$ )h vs. ( $15.53 \pm 1.18$ ) h;  $AUC_{0-72h}$  were ( $102.50 \pm 16.00$ ) nmol·h/L vs. ( $104.27 \pm 18.19$ ) nmol·h/L. The relative bioavailability of LNG was ( $101.1 \pm 24.0$ )%. Main pharmacokinetic parameters of test tablet vs. reference tablet of EE were as follows:  $t_{\max}$  were ( $1.400 \pm 0.170$ )h vs. ( $1.425 \pm 0.118$ )h;  $c_{\max}$  were ( $0.088 \pm 0.005$ )ng/ml vs. ( $0.087 \pm 0.004$ )ng/ml;  $t_{1/2}$  were ( $5.646 \pm 0.740$ )h vs. ( $5.583 \pm 0.426$ )h;  $AUC_{0-72h}$  were ( $0.445 \pm 0.021$ ) ng·h/ml vs. ( $0.444 \pm 0.019$ ) ng·h/ml. The relative bioavailability of EE was ( $100.5 \pm 5.9$ )%. There was no significant difference in  $AUC_{0-72h}$ ,  $c_{\max}$  and  $t_{\max}$  of test tablet and reference tablet. CONCLUSIONS: In normal range of relative bioavailability of LNG and EE, 2 kinds of Compound levonorgestrel tablet are bioequivalent.

**KEY WORDS** Levonorgestrel; Ethinylestradiol; Pharmacokinetics; Bioequivalence

复方左炔诺孕酮片是女性短效口服避孕非处方药品,用于女性口服避孕。复方组分之一左炔诺孕酮(Levonorgestrel, LNG)能阻止孕卵着床,并使宫颈黏液稠度增加,阻止精子穿透;另一主要成分炔雌醇(Ethinylestradiol, EE)能抑制促性腺激素分泌,从而抑制卵巢排卵。两种成分配伍,既增强避孕作用,又可减少不良反应<sup>[1]</sup>。本试验采用放射免疫法检测血浆中LNG和EE浓度,研究复方左炔诺孕酮片在我国健康志愿者体内的药动学和相对生物利用度,评价生物等效性,同时为临床应用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

放射免疫分析法使用仪器为1450MicroBeta计数仪(美国

Perkin Elmer公司)法。

### 1.2 药品与试剂

受试制剂(T):复方左炔诺孕酮片(湖北葛店人福药业有限责任公司,规格:每片含LNG 0.15 mg,EE 0.03 mg,批号:100601);参比药物(R):复方左炔诺孕酮片(北京紫竹药业有限公司产品,规格:每片含LNG 0.15 mg,EE 0.03 mg,批号:20100415);LNG和EE放射免疫试剂盒(英国Immunometrics公司),内含抗血清、标准品、示踪剂、活性炭、明胶、右旋糖酐以及质量控制标准品。无水乙醚(上海喜润化学工业有限公司),临用前经蒸馏处理,以除去残留过氧化物。

## 2 方法与结果

### 2.1 受试对象及给药方案

448.

[13] van Luin M, Colbers A, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, et al. Drug-drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(1):82.

(收稿日期:2013-06-18 修回日期:2013-08-13)

fruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(4):

\* 讲师,博士。研究方向:生殖医学。电话:027-83650607。E-mail:tjxiawei@126.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:生殖医学。电话:027-83693057。E-mail:reprodcentre@163.com