

# 辛伐他汀和利伐沙班联合给药对大鼠体内利伐沙班药动学的影响<sup>Δ</sup>

李飞高\*, 张学琴, 王好雨, 刘国盛, 王淑梅#, 李德强(河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050000)

中图分类号 R563;R965.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0874-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.03

**摘要** 目的:研究辛伐他汀和利伐沙班联合给药对大鼠体内利伐沙班药动学的影响。方法:将30只大鼠随机分为利伐沙班组(灌胃生理盐水+利伐沙班2.6 mg/kg)和辛伐他汀+利伐沙班组(灌胃辛伐他汀5.3 mg/kg+利伐沙班2.6 mg/kg),每组15只。各组大鼠先连续灌胃生理盐水/辛伐他汀5 d,每天给药1次,第6天再灌胃利伐沙班+生理盐水/辛伐他汀1次,分别于给药前和末次给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、8、12、24 h自眼内眦取血0.5 mL,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定大鼠血浆中利伐沙班的质量浓度,绘制药-时曲线,并用DAS 2.1.1软件拟合药动学参数。结果:利伐沙班组和辛伐他汀+利伐沙班组大鼠血浆中利伐沙班的AUC<sub>0-24h</sub>分别为(2 599.86±791.82)、(2 777.74±989.25) ng·h/mL, AUC<sub>0-∞</sub>分别为(3 053.28±1 116.06)、(3 396.78±1 409.80) ng·h/mL, t<sub>1/2</sub>分别为(8.06±3.52)、(9.25±4.18) h, t<sub>max</sub>分别为(0.65±0.28) h、(0.60±0.13) h, CL<sub>Z</sub>分别为(0.95±0.32)、(0.88±0.34) L/(h·kg), V<sub>d</sub>分别为(10.37±4.43)、(11.07±4.48) L/kg, c<sub>max</sub>分别为(424.93±145.30)、(507.15±132.40) ng/mL;与利伐沙班组比较,辛伐他汀+利伐沙班组AUC<sub>0-24h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、t<sub>1/2</sub>、V<sub>d</sub>、c<sub>max</sub>分别增加了6.40%、10.11%、12.86%、6.32%、16.21%, t<sub>max</sub>、CL<sub>Z</sub>分别降低了8.33%、7.95%,但差异无统计学意义(P>0.05)。结论:辛伐他汀(5.3 mg/kg)与利伐沙班(2.6 mg/kg)联用后,利伐沙班在大鼠体内的药动学参数无显著性变化。

**关键词** 利伐沙班;辛伐他汀;药动学;高效液相色谱-串联质谱法;大鼠

## Effects of Simvastatin Combined with Rivaroxaban on Pharmacokinetics of Rivaroxaban in Rats

LI Feigao, ZHANG Xueqin, WANG Haoyu, LIU Guosheng, WANG Shumei, LI Deqiang (Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of simvastatin combined with rivaroxaban on pharmacokinetics of rivaroxaban in rats. METHODS: Thirty rats were randomly divided into rivaroxaban group (intragastric administration of normal saline + rivaroxaban 2.6 mg/kg), simvastatin + rivaroxaban group (intragastric administration of simvastatin 5.3 mg/kg + rivaroxaban 2.6 mg/kg), with 15 rats in each group. The rats were given normal saline/simvastatin intragastrically for 5 d, once a day, and then given intragastric administration of rivaroxaban+normal saline/simvastatin once. The blood samples were collected from orbital cavity of rats before medication and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24 h after medication. The plasma concentration of rivaroxaban was determined by LC-MS/MS. Plasma concentration-time curves were drawn, and the pharmacokinetic parameters were fitted by DAS 2.1.1 software. RESULTS: The pharmacokinetic parameters of rivaroxaban group and simvastatin+rivaroxaban group in rats included that AUC<sub>0-24 h</sub> were (2 599.86±791.82) and (2 777.74±989.25) ng·h/mL; AUC<sub>0-∞</sub> were (3 053.28±1 116.06) ng·h/mL and (3 396.78±1 409.80) ng·h/mL; t<sub>1/2</sub> were (8.06±3.52) h and (9.25±4.18) h; t<sub>max</sub> were (0.65±0.28) h and (0.60±0.13) h; CL<sub>Z</sub> were (0.95±0.32) L/(h·kg) and (0.88±0.34) L/(h·kg); V<sub>d</sub> were (10.37±4.43) L/kg and (11.07±4.48) L/kg; c<sub>max</sub> were (424.93±145.30) ng/mL and (507.15±132.40) ng/mL. Compared with rivaroxaban group, AUC<sub>0-24 h</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>1/2</sub>, V<sub>d</sub> and c<sub>max</sub> of simvastatin+rivaroxaban group increased by 6.40%, 10.11%, 12.86%, 6.32%, 16.21%; t<sub>max</sub> and CL<sub>Z</sub> decreased by 8.33% and 7.95%. There was no significant difference (P>0.05). CONCLUSIONS: There is no significant change in pharmacokinetic parameters of rivaroxaban in rats after combination of simvastatin (5.3 mg/kg) and rivaroxaban (2.6 mg/kg).

**KEYWORDS** Rivaroxaban; Simvastatin; Pharmacokinetics; LC-MS/MS; Rats

利伐沙班(Rivaroxaban)是一种可直接抑制凝血因

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603066);河北省2017年度医学科学研究重点课题(No.20170572)

\* 主管药师, 硕士。研究方向:体内药物分析和药物相互作用。电话:0311-66002089。E-mail:sbnuiym@126.com

# 通信作者:主任药师, 硕士生导师。研究方向:体内药物分析和药物相互作用。电话:0311-66002089。E-mail:shumei-wang@163.com

子Xa的新型小分子口服制剂。由于其对凝血因子Xa有高度的选择性,且具有显著的抗凝效果、良好的患者依从性和较少的不良反应而受到广泛关注<sup>[1-3]</sup>。在预防心房颤动患者的卒中发生方面也取得了突破性的进展<sup>[4]</sup>。临床研究表明<sup>[5-7]</sup>,利伐沙班能够有效降低静脉血栓栓塞和肺栓塞事件的发生率,且不增加大出血风险。与传统抗凝药物(华法林)相比,利伐沙班不必频繁监测

凝血功能,生物利用度更高、效果更好<sup>[8-9]</sup>。肺栓塞(PE)是一种涉及心肺循环的临床急危重症,2012年美国FDA已批准利伐沙班用于治疗PE。但PE发病机制较为复杂,包括血液粘稠度增加、多种炎症介质释放等<sup>[10]</sup>。他汀类药物具有降血脂、抗炎作用,能有效预防深静脉血栓的发生。相关研究<sup>[10-11]</sup>发现,利伐沙班联合他汀类药物可显著改善急性肺栓塞患者的临床症状,且治疗效果优于单纯溶栓抗凝治疗。辛伐他汀与利伐沙班均为细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4酶的底物<sup>[12-14]</sup>,理论推测两者在体内可竞争CYP3A4酶,可能会导致利伐沙班代谢减慢、药动学参数改变、血药浓度升高、出血风险增加等。但目前,尚无辛伐他汀与利伐沙班联用后利伐沙班药动学特性的相关研究。因此,本研究建立液相色谱-串联质谱法,考察辛伐他汀和利伐沙班联用后对大鼠体内利伐沙班血药浓度和药动学参数的影响,为两者在临床上的联合应用提供实验支持。

## 1 材料

### 1.1 仪器

ABAPI4000 三重四极杆串联质谱仪(美国 AB SCIEX 公司);CBM-20A 高效液相色谱仪(日本岛津公司);高速离心机(德国 ABBOTT 公司);XW-80 A 涡旋混合器(上海医科大学仪器厂);CPA225D 电子分析天平(德国 Sartorius 公司);KQ-300B 超声波清洗器(昆山仪器有限公司);KL 512J 氮吹仪(北京康林科技有限责任公司)。

### 1.2 药品与试剂

利伐沙班对照品(批号:274693-27-5,纯度:99.94%)、替格瑞洛对照品(内标,批号:366789-02-8,纯度:99.6%)均购自成都思天德生物科技有限公司;利伐沙班片(拜尔医药保健有限公司,批号:BXHTT1,规格:10 mg);辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司,批号:N023876,规格:20 mg);甲酸、甲醇、乙腈、乙酸乙酯均为色谱纯,水为实验室自制纯化水。

### 1.3 动物

健康清洁级 Wistar 大鼠 30 只,♂,体质量 150~200 g,购自河北省动物实验中心,动物生产许可证号:SCXK-(冀)2013-1-003。实验前大鼠禁食 12 h,自由饮水。

## 2 方法与结果

### 2.1 分组与给药

将 30 只大鼠随机分为利伐沙班组(灌胃生理盐水+利伐沙班 2.6 mg/kg,按人临床用药剂量换算而得,下同)和辛伐他汀+利伐沙班组[灌胃辛伐他汀 5.3 mg/kg(按人临床用药剂量换算而得)+利伐沙班 2.6 mg/kg],每组 15 只。各组大鼠先连续灌胃生理盐水/辛伐他汀 5 d,每日 1 次;第 6 天再灌胃利伐沙班+生理盐水/辛伐他汀 1 次。

### 2.2 血浆样品的处理

将血浆样品置于 1.5 mL 肝素化的离心管中,混匀,10 900 r/min 离心(离心半径为 7.9 cm,下同)5 min,取上

清液,-40 ℃冰箱中保存。于 1.5 mL 离心管中加入 20 μL 0.5 μg/mL 内标溶液,50 ℃氮气吹干,加入自然解冻的血浆样品 200 μL,涡旋 30 s,使内标与血浆混合均匀。加入 1 mL 乙酸乙酯提取剂,涡旋 2 min,10 900 r/min 离心 2 min,取上清液,50 ℃氮气吹干,加入 500 μL 流动相复溶,涡旋 30 s,10 900 r/min 离心 1 min,取上清液进样测定。

### 2.3 大鼠血浆中利伐沙班方法学考察

2.3.1 色谱条件 色谱柱:Diamondsil C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水(含 0.1% 甲酸)(60:40, V/V);柱温:35 ℃;流速:0.8 mL/min;进样量:10 μL。

2.3.2 质谱条件 离子源:电喷雾(ESI);检测模式:多反应监测方式(MRM);离子源温度:550 ℃;离子喷射电压:5 500 v;气帘气(CUR)压力:40 psi;源内气体 1(GS1,氮气)压力:55 psi;源内气体 2(GS2,氮气)压力:60 psi;碰撞气(CAD)压力:4 psi。利伐沙班解簇电压(DP):120 V,碰撞能量(CE):30 eV;替格瑞洛 DP:152.9 V,CE:54.2 eV;扫描时间:100 ms;定量离子:利伐沙班质荷比(*m/z*)436.3→145.0 和替格瑞洛(*m/z*)523.3→153.2。

2.3.3 溶液的制备 (1)利伐沙班对照品溶液:精密称取利伐沙班对照品适量,乙腈溶解,配制成质量浓度为 1 mg/mL 的标准储备液,于-40 ℃条件下保存待用。精密量取利伐沙班储备液适量置于不同量瓶中,用乙腈稀释并定容成质量浓度为 0.1、0.2、0.5、1、2、4、8 μg/mL 的系列溶液。(2)内标溶液:精密称取替格瑞洛对照品适量,乙腈溶解,配制成质量浓度为 0.5 mg/mL 的标准储备液。精密量取替格瑞洛储备液适量,用乙腈稀释成质量浓度为 0.5 μg/mL 的标准工作溶液。

2.3.4 专属性考察 分别取空白血浆、空白血浆+利伐沙班对照品(100 ng/mL)、给药后 1 h 大鼠血浆样品适量,按“2.2”项下方法处理样品后,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样测定。结果表明,血浆中内源性物质以及利伐沙班的可能代谢产物不干扰利伐沙班和内标的测定。液相色谱-串联质谱图见图 1。

2.3.5 线性关系考察 分别取 0.1、0.2、0.5、1、2、4、8 μg/mL 的系列利伐沙班对照品溶液 20 μL,50 ℃氮气吹干,加入空白血浆样品 200 μL,制备成利伐沙班血浆质量浓度分别为 10、20、50、100、200、400、800 ng/mL 的系列溶液,按“2.2”项下方法处理后,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样测定。以利伐沙班的质量浓度为横坐标(*x*)、利伐沙班与内标峰面积的比值为纵坐标(*y*)进行线性回归,得回归方程为  $y=0.011 4x+0.009 9$  ( $r=0.997 0$ ),利伐沙班检测质量浓度的线性范围为 10~800 ng/mL。

2.3.6 精密度试验 分别制备低、中、高(20、100、640 ng/mL)3 个质量浓度的利伐沙班血浆样品各 5 份,按“2.2”项下方法处理后,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱、质谱

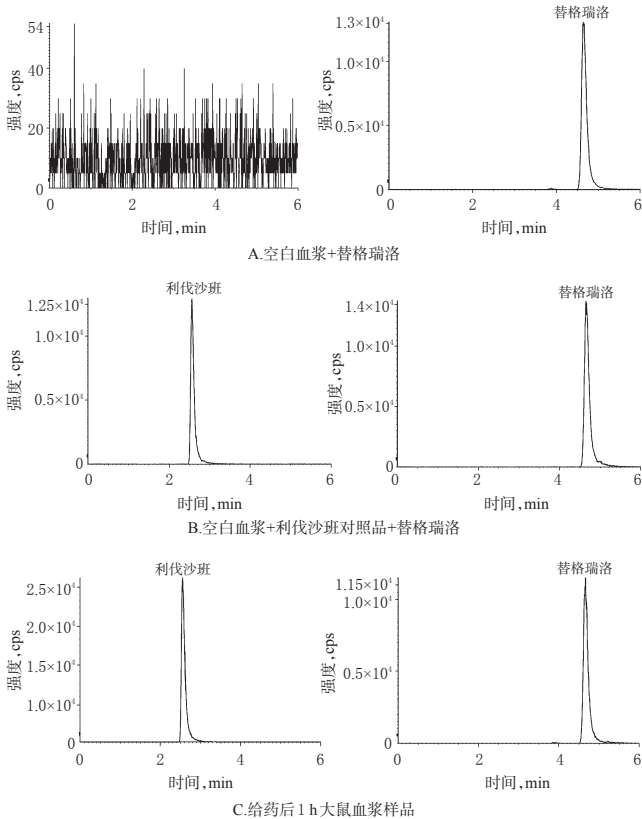


图1 高效液相色谱-串联质谱图

Fig 1 HPLC-MS/MS chromatograms

条件进样测定。每个质量浓度同日内连续测定3次,考察日内精密性;另每天测定1次,连续测定5 d,考察日间精密性。结果,利伐沙班的低、中、高3个质量浓度样品日内精密性RSD分别为4.5%、8.5%、8.0% ( $n=5$ ), 日间精密性RSD分别为5.5%、4.5%、4.3% ( $n=5$ )。

2.3.7 稳定性试验 取空白血浆9份,按“2.3.5”项下方法制成利伐沙班质量浓度为100 ng/mL的质控(QC)样品。按“2.2”项下方法处理后,分别对样品进行随即处理、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温保存5 d后处理、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反复冻融3次后处理,考察样品稳定性,每种处理方法制备3个样品。结果,随即处理后的利伐沙班峰面积的RSD为4.1% ( $n=3$ ), 经过 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温保存5 d后的利伐沙班峰面积的RSD为1.3% ( $n=3$ ), 经过 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反复冻融3次后的利伐沙班峰面积的RSD为2.1% ( $n=3$ )。

2.3.8 准确度试验 取空白血浆200  $\mu\text{L}$ ,按“2.3.5”项下处理方法制备低、中、高不同质量浓度的QC样品,按“2.2”项下方法处理,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样测定,记录色谱图。以利伐沙班的峰面积计算的相应质量浓度与真实质量浓度的比值计算回收率。结果,利伐沙班低、中、高质量浓度的回收率分别为97.0%、105.0%、113.0%,RSD分别为8.0%、4.5%、8.5% ( $n=3$ )。

2.3.9 基质效应 取15份空白血浆200  $\mu\text{L}$ ,氮气吹干后,加入20  $\mu\text{L}$ 低、中、高质量浓度为200、1 000、6 400 ng/mL的利伐沙班对照品溶液和20  $\mu\text{L}$ 内标溶液(每组5

份),加入460  $\mu\text{L}$ 流动相,涡旋,离心,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样测定,记录峰面积,并计算利伐沙班峰面积与内标峰面积的比值 $A_1$ ;另取200  $\mu\text{L}$ 流动相代替空白血浆,同上述操作,得利伐沙班峰面积与内标峰面积的比值 $A_2$ 。基质效应公式为 $A_1/A_2 \times 100\%$ 。结果,利伐沙班低、中、高质量浓度的基质效应为90.8%~98.3% ( $n=5$ )。

## 2.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,若服从正态分布,则采用 $t$ 检验;若不服从正态分布,则采用Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2.5 药动力学实验

利伐沙班组与辛伐他汀+利伐沙班组均于给药前和给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、8、12、24 h自大鼠眼内眦取血0.5 mL(每次取血后给大鼠灌胃0.5 mL生理盐水),分离血浆,按“2.2”项下方法处理后,按“2.3.1”“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样测定。利用回归方程计算各时间点对应的利伐沙班血药浓度。利用DAS 2.1.1软件处理数据,自动拟合统计矩,分别计算两组大鼠的药动力学参数。结果,与利伐沙班组比较,辛伐他汀+利伐沙班组 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $V_d$ 、 $c_{\text{max}}$ 分别增加6.40%、10.11%、12.86%、6.32%、16.21%, $t_{\text{max}}$ 、 $CL_z$ 分别降低8.33%、7.95%,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。大鼠体内利伐沙班的药-时曲线见图2,利伐沙班在各组大鼠血浆中的药动力学参数见表1。

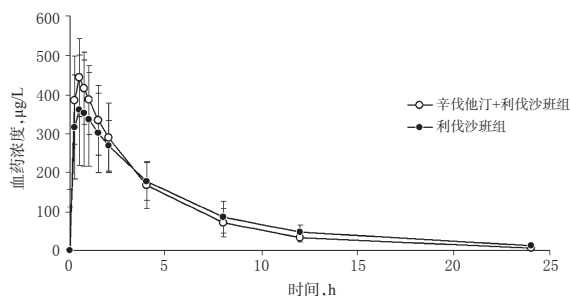


图2 大鼠体内利伐沙班的药-时曲线

Fig 2 Average plasma concentration-time curves of rivaroxaban in rats

表1 利伐沙班在各组大鼠血浆中的药动力学参数( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=15$ )

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of rivaroxaban of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=15$ )

药动力学参数	辛伐他汀+利伐沙班组	利伐沙班组
$AUC_{0-24\text{ h}}$ , $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$	$2\ 777.74 \pm 989.25$	$2\ 599.86 \pm 791.82$
$AUC_{0-\infty}$ , $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$	$3\ 396.78 \pm 1\ 409.80$	$3\ 053.28 \pm 1\ 116.06$
$t_{1/2}$ , h	$9.25 \pm 4.18$	$8.06 \pm 3.52$
$t_{\text{max}}$ , h	$0.60 \pm 0.13$	$0.65 \pm 0.28$
$CL_z$ , $\text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg})$	$0.88 \pm 0.34$	$0.95 \pm 0.32$
$V_d$ , $\text{L/kg}$	$11.07 \pm 4.48$	$10.37 \pm 4.43$
$c_{\text{max}}$ , $\text{ng/mL}$	$507.15 \pm 132.40$	$424.93 \pm 145.30$

### 3 讨论

CYP3A4酶是存在于人体肝脏中CYP酶(约占其总量的25%)的一种亚型,可以被多种药物竞争性诱导或抑制,而且可能受某些蛋白受体的调控影响,从而改变药物在体内的代谢,影响药效,这也是产生药物相互作用的重要原因<sup>[15]</sup>。

利伐沙班有多种代谢途径,包括以CYP3A4酶、CYP2J2酶参与的代谢途径,以及非依赖CYP酶参与的代谢途径,但主要代谢途径为CYP3A4酶参与的代谢途径<sup>[16-17]</sup>。辛伐他汀作为调血脂类药物,是常用的3-羟-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,辛伐他汀本无活性,但在体内可水解为活性代谢产物辛伐他汀酸,从而发挥药效,且辛伐他汀酸是CYP3A4酶的底物<sup>[18]</sup>。

本文探究辛伐他汀与利伐沙班合用后是否存在药物相互作用,是否导致利伐沙班药动学改变。因此,笔者建立了测定大鼠血浆中利伐沙班的LC-MS/MS法。结果,利伐沙班+辛伐他汀组与单用利伐沙班组的药动学特征比较,主要药动学参数( $AUC_{0-24h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{max}$ 、 $c_{max}$ )差异无统计学意义。虽然辛伐他汀与利伐沙班均为CYP3A4酶的底物,但本研究结果证实单次联合应用辛伐他汀与利伐沙班2种药物未发现明显的相互竞争或抑制作用。

综上所述,本研究结果表明,辛伐他汀(5.3 mg/kg)与利伐沙班(2.6 mg/kg)在治疗剂量范围内联合应用后对利伐沙班在大鼠体内的药动学参数无显著性影响,提示两者可以联合应用。由于药物间的相互作用受多种因素影响,因此,本研究结果具有一定的局限性;另外,人与大鼠在吸收、代谢方面存在种属差异,在人体内单次或多次给药后辛伐他汀对利伐沙班药动学是否有影响还需进一步研究。

### 参考文献

[1] 朱愿超,赵紫楠,梁良,等.北京医院786例患者利伐沙班的应用分析[J].临床药物治疗杂志,2018,16(4):58-61.

[2] 宫明莲.分析利伐沙班治疗房颤合并稳定性冠心病患者的临床疗效[J].中国现代药物应用,2018,12(1):92-93.

[3] 刘晓,崔一民.新型抗凝血药物:利伐沙班[J].中国药房,2010,21(1):83-86.

[4] 李焰生.预防心源性卒中的新型抗凝药物[J].中国新药杂志,2011,20(11):981-984.

[5] 李楠,赵庆春,党大胜.利伐沙班与传统抗凝方案对冠脉事件影响Meta分析[J].临床军医杂志,2018,46(3):258-262.

[6] 付鸿江,裴效瑞.利伐沙班不同疗程防治全髋关节置换术后深静脉血栓的效果及安全性观察[J].中国药房,2017,

28(11):1506-1509.

[7] 邢贞武,余德涛,邢祯全,等.利伐沙班与低分子肝素钙预防全髋关节置换术后深静脉血栓的效果比较[J].中国药房,2017,28(23):3247-3250.

[8] 车志,宋华锋,邹月柳,等.利伐沙班与华法林治疗中国人血栓性疾病的疗效及安全性对比的Meta分析[J].循证医学,2018,18(1):48-54.

[9] HUANG HY, LIN SY, CHENG SH, et al. Effectiveness and safety of different rivaroxaban dosage regimens in patients with non-valvular atrial fibrillation: a nationwide, population-based cohort study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3451-3459.

[10] 许坤,赵弘卿,冯金萍,等.低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀对急性肺栓塞患者相关指标的影响[J].中国药房,2017,28(21):2940-2943.

[11] 曾惠权,霍焱荣,潘春予.阿托伐他汀在急性肺动脉栓塞患者中的应用[J].中国医药指南,2015,13(4):126-126.

[12] 王清理,王晓慧,卫永丽.某三甲医院心内科CYP3A4抑制剂与阿托伐他汀或辛伐他汀联用情况分析[J].中国药房,2015,26(33):4634-4637.

[13] BELLOSTA S, PAOLETTI R, CORSINI A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions[J]. *Circulation*, 2004.DOI: 10.1161/01.CIR.000013-1519.15067.1f.

[14] KUBITZA D, BECKA M, ROTH A, et al. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban an oral, direct factor X a inhibitor and digoxin or atorvastatin in healthy subjects[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(5): 1688-1707.

[15] VRANCKX P, VALGIMIGLI M, HEIDBUHEL H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2018,7(1):55-61.

[16] MUECK W, STAMPFUSS J, KUBITZA D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014,53(1):1-16.

[17] WILLMANN S, ZHANG L, FREDE M, et al. Integrated population pharmacokinetic analysis of rivaroxaban across multiple patient populations[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018,7(5):309-320.

[18] VICKERS S, DUNCAN CA, VYAS KP, et al. In vitro and in vivo biotransformation of simvastatin, an inhibitor of HMG CoA reductase[J]. *Drug Metab Dispos*, 1990, 18(4):476-483.

(收稿日期:2018-10-08 修回日期:2019-01-24)

(编辑:唐晓莲)