

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.05.0558

· 综 述 ·

新型口服抗凝药的药物基因组学研究进展

陈安妮^{1,2}, 范成龙¹, 范国荣¹, 李 琴^{1*}

1. 上海交通大学附属第一人民医院临床药理学, 上海 200080

2. 海军军医大学(第二军医大学)东方肝胆外科医院药理科, 上海 200438

[摘要] 新型口服抗凝药(NOAC)在心脑血管血栓疾病的防治中发挥了重要作用。由于参与NOAC体内过程的转运体和代谢酶的基因多态性,不同个体口服相同剂量的NOAC后,其体内药代动力学参数存在差异。相对于药物转运体,药物代谢酶的基因多态性对NOAC的药代动力学性质影响较大,但目前相关研究较少。本文分析总结了基因多态性对NOAC药代动力学性质的影响。

[关键词] 新型口服抗凝药; 药物基因组学; 转运系统; 代谢酶类; 药代动力学; 基因多态性

[中图分类号] R 973.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)05-0558-06

Advances in pharmacogenomics of new oral anticoagulants

CHEN An-ni^{1,2}, FAN Cheng-long¹, FAN Guo-rong¹, LI Qin^{1*}

1. Department of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

2. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

[Abstract] Novel oral anticoagulants (NOACs) play an important role in the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular thrombosis. Different individuals have different pharmacokinetic parameters *in vivo* after taking the same dose of NOACs, which may be related to gene polymorphisms of transporters and metabolic enzymes involved in the *in vivo* process of NOACs. Compared with drug transporters, gene polymorphisms of drug metabolizing enzymes have a greater impact on the pharmacokinetic properties of NOACs, but there have been few related studies up to now. In this paper we summarized the effects of gene polymorphisms on the pharmacokinetic properties of NOACs.

[Key words] new oral anticoagulants; pharmacogenomics; transport system; metabolic enzymes; pharmacokinetics; gene polymorphisms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(5): 558-563]

目前,国内乃至全世界应用最广泛、最成熟的口服抗凝药物是以华法林为代表的香豆素类抗凝药物,但华法林有许多缺点,如治疗窗窄、出血风险大、需常规监测抗凝指标国际标准化比值(international normalized ratio, INR)调整剂量等,这无形中增加了治疗成本。新型口服抗凝药(new oral anticoagulant, NOAC)包括直接凝血酶(Ⅱ因子)抑制剂和Xa因子抑制剂,前者代表药物为达比加群酯(dabigatran etexilate, DABE),后者代表药物为利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班等。与华法林相比,这些NOAC用药剂量固定,且无需常规

监测凝血指标^[1]。研究发现,不同个体在同时服用相同种类和相同剂量的NOAC后,体内药代动力学参数存在差异,这可能与参与NOAC体内过程的转运体和代谢酶的基因多态性有关^[2-6]。本文就近年NOAC的药物基因组学研究进展进行综述,为NOAC的药物基因组学研究及临床制定个体化抗凝方案提供参考。

1 NOAC药物基因组学研究的意义

在临床上,不同患者间华法林用量差异很大,这主要归结于每例患者参与华法林代谢的基因型

[收稿日期] 2019-09-16

[接受日期] 2019-10-25

[基金项目] 上海交通大学医工交叉研究基金面上项目(YG2017MS29)。Supported by General Program of Medical-Engineering Interdisciplinary Research Fund of Shanghai Jiao Tong University (YG2017MS29)。

[作者简介] 陈安妮,硕士,主管药师。E-mail: 15902165325@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-63240090-4203, E-mail: liqin0626@hotmail.com

不同^[1], NOAC 也存在此类问题, 这种差异在种族间体现得更为明显。在 J-ROCKET AF (Japanese Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) 研究中发现, 服用利伐沙班的日本健康受试者的体内药物暴露量较服用同等剂量利伐沙班的高加索人高 20%~40%; 而在给予日本受试者利伐沙班 15 mg 后, 利伐沙班的有效性 & 体内药物暴露量与给予高加索人利伐沙班 20 mg 的结果相似^[7]。因此对于不同种族来源的患者, 临床上使用利伐沙班时需要慎重考虑利伐沙班的剂量。

临床研究发现, DABE 血浆药物谷浓度升高与出血风险升高有关, 其中 DABE 血浆药物谷浓度与临床结局及血栓性出血事件发生率呈线性关系^[2]。RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) 研究显示, DABE 给药剂量与脑卒中发生风险相关, 给予 DABE 110 mg 患者的重大缺血性脑卒中发生率高于给予 150 mg 的患者 ($P=0.005$)^[8]。个体间基因型的差异可能对 NOAC 的药代动力学性质产生很大影响, 这势必影响 NOAC 的抗凝作用, 从而导致严重的出血或栓塞, 对高危患者可能带来致命后果。因此, NOAC 药物基因组学研究具有非常重大的意义。

2 NOAC 的药代动力学

NOAC 的药代动力学性质总体较好^[9-12]。在药物吸收方面, DABE 的生物利用度较低 (约 6.5%)^[9], 其余 NOAC 的生物利用度均在 50% 以上^[10-12]。在药物体内转运方面, 目前研究发现 NOAC 为 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的底物, 其中利伐沙班、阿哌沙班的转运还由乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 介导^[13]。在药物代谢方面, DABE 为一种前体药物, 不经细胞色素 P₄₅₀ (cytochrome P₄₅₀, CYP₄₅₀) 酶代谢, 主要经过分布于肠道及肝脏的羧酸酯酶 (carboxylesterase, CES) 代谢, 产生活性代谢形式达比加群^[14]; 利伐沙班主要经 CYP₄₅₀ 酶代谢, 其中主要的代谢酶为 CYP3A4、CYP2J2; 阿哌沙班主要经 CYP3A4/5 代谢, 少量经 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及 CYP2J2 代谢;

依度沙班主要以原型存在于血浆中, 部分依度沙班可经 CES1 水解、CYP3A4 代谢^[15]。在药物排泄方面, 80% 的 DABE 以原型经肾脏排泄, 其余经葡萄糖醛酸化形成乙酰葡萄糖醛酸苷共轭产物, 或经胆汁排泄^[9]; 利伐沙班约 1/3 以原型经肾脏排泄^[10]; 阿哌沙班约 25% 经肾脏排泄, 75% 经胆汁排泄^[11]; 依度沙班约 50% 以原型经肾脏排泄, 其余主要经肠道及胆汁排泄^[12]。NOAC 均部分经肾脏清除, 轻度肾功能不全者无需调整剂量, 除 DABE 不受 CYP₄₅₀ 酶代谢的影响, 其他 NOAC 与 CYP₄₅₀ 酶强诱导剂和强抑制剂联合使用时应谨慎。

3 药物转运体的基因多态性与 NOAC

P-gp 与 BCRP 是参与 NOAC 转运的主要转运体^[13], 二者同属药物外排泵, 广泛存在于各组织和器官中, 起着抑制药物进入组织器官的作用^[12]。如果转运蛋白的活性受到抑制, 药物排出减少, 体内药物的药理活性相对增强, 进而导致一系列不良反应。目前, 药物基因组学主要研究参与编码 P-gp 的 ATP 结合盒 B 亚家族成员 1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1, *ABCB1*) 基因及参与编码 BCRP 的 ATP 结合盒 G 超家族成员 2 (ATP-binding cassette superfamily G member 2, *ABCG2*) 基因。*ABCB1* 基因定位于人染色体 7q21.1, 基因全长超过 100 kb, 含有 29 个外显子和 28 个内含子, mRNA 总长 4.7 kb; *ABCG2* 基因定位于人染色体 4q22, 长度约为 66 kb, 包含 16 个外显子和 15 个内含子, 由多药抗性蛋白基因和多药抗性相关蛋白基因编码^[16]。日本一项探讨阿哌沙班与 *ABCB1*、*ABCG2*、*CYP3A5* 基因多态性关系的研究结果显示, *ABCG2* 421A/A 基因型、*CYP3A5**3 基因型及肾功能是阿哌沙班谷浓度的重要预测因素, 为阿哌沙班的剂量调整提供了有用信息^[5]。有研究显示 P-gp 和 CYP3A4 抑制剂与 DABE 或利伐沙班联合用药可能会导致药物暴露量增多^[2]。因此, 可通过检测基因多态性来调整 NOAC 剂量, 进而减少 NOAC 不良反应的发生。

3.1 P-gp 的基因多态性与 NOAC Paré 等^[2]对来源于 RE-LY 研究的 2 944 例受试者全基因相关性分析发现, *ABCB1* 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) rs4148738 的每个等位基因均与 DABE 血浆药物峰浓度上升有关, 但与临床

结局无关。Dimatteo 等^[4]开展的 DABE 药物基因组学研究中,对于 *ABCB1* SNP rs4148738,带有 1 个或 2 个突变等位基因 A 的患者的 DABE 血浆药物谷浓度较等位基因 G 纯合子患者仅低 5%,且 3 种基因型表现出的血浆药物峰浓度差异无统计学意义;进一步采用多元线性回归模型分析后,未找到 DABE 的血浆药物峰浓度与 *ABCB1* SNP rs4148738 的等位基因及基因型分布频率间有重要关联的证据。结果认为 *ABCB1* SNP rs4148738 对 DABE 的药代动力学性质影响很小或几乎没有影响。

与 DABE 相同,利伐沙班也是 P-gp 的底物之一。Gouin-Thibault 等^[3]研究发现,在相同试验条件下,健康受试者每天服用利伐沙班 40 mg 表现出的结果与 DABE 相似,即 *ABCB1* SNP rs2032582 对利伐沙班药代动力学性质的影响没有统计学意义。有趣的是,Ing Lorenzini 等^[16]报道,1 例携带 *ABCB1* 2677G>T、*ABCB1* 3435C>T 变异型纯合子基因型(TT)的老年患者在服用利伐沙班(20 mg,每天 1 次)3 个月后出现了因胃肠道出血导致的严重贫血事件(血红蛋白<70 g/L)。该老年患者患有中度肾功能不全,但鉴于该患者体内利伐沙班清除时间及停药后血药浓度远超过同等利伐沙班剂量下的其他老年患者,因此不能排除变异型 *ABCB1* 基因使利伐沙班血药浓度大幅升高的可能性,需进一步研究证实。

Ueshima 等^[5]在日本人群中开展了一项与阿哌沙班药物基因组学有关的研究,在成年心房颤动患者中,携带 *ABCB1* 2677G/G 基因型患者的血浆药物谷浓度与给药剂量的比值(C/D 值)仅稍高于携带 *ABCB1* 2677G/T 或 *ABCB1* 2677G/A 基因型的患者,差异无统计学意义,因此不能认定 *ABCB1* 2677G/T 及 *ABCB1* 2677G/A 基因型是影响阿哌沙班药代动力学性质的影响因素。

目前尚没有依度沙班基因组学的研究报道,但综合上述的研究结果,我们推测 *ABCB1* SNP 基因型对包括依度沙班在内的 NOAC 药代动力学及药效学影响很小,但该推测需要更多的临床数据支持。此外,*ABCB1* 基因的其他位点是否对 NOAC 的药代动力学及药效学有显著影响需要开展更多、更深层次的研究。

3.2 BCRP 的基因多态性与 NOAC 目前研究发现,由 BCRP 介导转运的 NOAC 只有利伐沙班与

阿哌沙班^[13]。BCRP 介导利伐沙班的肾脏排泄,BCRP 的活性水平对利伐沙班的体内作用有着重要影响,作为编码 BCRP 的 *ABCG2* 基因越来越受到学者们的重视。有研究发现其变异基因型能够影响其他可作为 BCRP 底物的药物的转运水平,且 Q141K 突变体可显著减少 *ABCG2* 总蛋白含量、减弱相关转运蛋白活性^[17]。Q141K 突变导致蛋白质表达和功能的下降似乎部分是由 Q141K 突变体对蛋白酶体降解的敏感性增强引起的,也有证据表明 Q141K 突变的 *ABCG2* 蛋白中有相当一部分在降解前在核周侵袭体中积累^[17]。关于 *ABCG2* 的基因多态性对利伐沙班的影响目前研究较少,需进一步临床研究揭示。

Ueshima 等^[5]研究发现,携带 *ABCG2* 421A/A 基因型的患者 C/D 值较携带 *ABCG2* 421C/C 基因型的患者高约 1.55 倍,认为 *ABCG2* 421A/A 基因型可能是增加阿哌沙班血浆药物谷浓度的主要因素。*ABCG2* 421A/A 基因型可显著提高阿哌沙班血浆药物谷浓度,这可能导致阿哌沙班的抗凝效应增强,患者的出血风险增加,故临床上对于携带 *ABCG2* 421A/A 基因型的患者应考虑适当减少剂量或换用其他不受此基因型影响的 NOAC。

4 药物代谢酶的基因多态性与 NOAC

根据 NOAC 的药代动力学性质可知,DABE 及很少一部分依度沙班是经 CES 代谢,而其余的 NOAC 主要以原型存在于血浆中或经 CYP₄₅₀ 酶代谢^[14-15]。目前已发现 CES 至少存在 6 种同工酶:CES1~CES6,其中 CES1 是参与 DABE 生物转化的主要酯酶^[18]。DABE 是一种前药,DABE 在体内转化为有活性的达比加群过程中会产生中间代谢体,即去乙达比加群酯(desethyl dabigatran etexilate, M1)及达比加群乙酯(dabigatran ethyl ester, M2)^[14]。CES1 主要作用是在肝脏中将 M2 转化为活性产物达比加群,其还参与部分依度沙班的代谢;CES2 在肠道中参与将 DABE 代谢为 M2 的过程^[14]。CYP₄₅₀ 酶是一类参与包括药物在内的众多物质的生物转化酶系,主要存在于肝脏,其活性可被部分具有特殊性质的物质诱导或抑制,参与 NOAC 代谢的主要 CYP₄₅₀ 酶有 CYP3A4/5、CYP2J2、CYP1A2、CYP2C19 等^[5]。日本一项关于 NOAC 基因多态性对心房颤动患者抗凝作用的

研究发现, *CYP3A5**1/*3 和 *CYP3A5**3/*3 基因型患者阿哌沙班的 C/D 值分别为 *CYP3A5**1/*1 基因型患者的 1.67 倍和 1.60 倍, 说明 *CYP3A5* 基因型可影响阿哌沙班的血浆药物谷浓度, 从而影响抗凝效果^[5]。

4.1 *CES* 的基因多态性与 NOAC Paré 等^[2] 对与 DABE 有关的 *CES1* SNP 研究发现, *CES1* SNP rs8192935 与 DABE 的血浆药物峰浓度下降有关, 但对临床结局几乎没有影响; *CES* SNP 与 DABE 的血浆药物谷浓度下降显著相关, 其中 *CES1* SNP rs2244613 对血浆药物谷浓度的影响最大, 携带 1 个突变基因能使血浆药物谷浓度下降 15%, 而且携带 *CES1* SNP rs2244613 突变基因者出血风险降低, 同时大出血风险也有降低趋势。Dimatteo 等^[4] 的研究与 Paré 等^[2] 的研究侧重点不同, 认为 *CES1* SNP rs8192935 不同基因型对 DABE 血浆药物谷浓度影响较大。在 92 例受试者中, 携带 *CES1* SNP rs8192935 CC 基因型者血浆药物谷浓度 (854 ng/L) 高于 *CES1* SNP rs8192935 CT (620 ng/L) 和 *CES1* SNP rs8192935 TT (535 ng/L) 基因型 ($P=0.055$ 、 0.033)。同时, 该研究还发现 *CES1* SNP rs2244613 对 DABE 血浆药物谷浓度的影响差异有统计学意义 ($P=0.04$), 与 Paré 等^[2] 的研究结果一致。Shi 等^[6] 采用体外培养方法在关于 DABE 的 *CES1* 基因多态性的研究中发现, *CES1* 可以同时代谢 M1、M2 及 DABE, 但 *CES1* 水解 M1 的效率远低于水解 M2, *CES2* 只水解 M1 而不水解 M2。在全基因组相关性分析中, 与 DABE 暴露量有关的 *CES1* SNP rs71647871 (G143E)、*CES1* SNP rs2244613、*CES1* SNP rs8192935 与 *CES1* 在肝脏中的表达均无关; 另外, *CES1* SNP rs2244613 及 *CES1* SNP rs8192935 与 DABE、M1、M2 在人类肝脏中的代谢无关^[6]。研究者发现 *CES1* SNP rs71647871 是一类失去活化 DABE、M1、M2 能力的变异基因型, 携带 143G/E 杂合子基因型的患者 DABE、M1 及 M2 平均活化率与携带 143G/G 纯合子基因型的患者及未携带 143G/E 基因型的患者相比, 均有不同程度的下降, 为活化受损状态, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。另外, 研究者还发现, 女性肝脏 *CES1* 蛋白的平均绝对表达水平高于男性, 与 *CES1* 的表达一致; 女性的平均 M2 水解率高于男性, DABE 和 M1 的活化率也高于男性, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 无临床实用价值。

目前, *CES* 的基因多态性对依度沙班的影响尚

未见临床试验报道。由于依度沙班的代谢过程有 *CES* 参与, 部分研究者可能认为 *CES* 的基因多态性对依度沙班有着不可忽视的影响, 但笔者认为, 虽然全基因组相关性分析研究表明 *CES1* 的基因多态性会影响血浆中 DABE 暴露量^[3], 但该结论并不一定适用于依度沙班; 同时, *CES1* 的基因多态性可能与 DABE 的相关性更大, 因为 DABE 需由 *CES1* 介导活化, 而依度沙班只有少部分 (<4%) 会经 *CES1* 代谢^[15]。

综合上述分析, 各研究从不同角度探讨了羧酸酯酶 (*CES1*、*CES2*) 的基因多态性对 DABE 药代动力学的影响, 但结论各异。目前研究均主要集中于 *CES1* SNP rs8192935、*CES1* SNP rs2244613、*CES1* SNP rs71647871, 但由于是体外模拟试验, 对 DABE 药代动力学及临床的具体影响尚无明确结论。虽然 *CES1* rs8192935、*CES1* rs2244613 对 DABE 的药代动力学影响结论不一, 但总体来看, 上述 3 种基因型在不同研究中表现出的性质均与 DABE 血浆药物谷浓度下降有关, 而血浆药物谷浓度不达标将直接影响 DABE 的抗凝效果, 因此需要进一步开展规模更大、涉及面更广的临床研究来确定这些结论的可靠性。目前, 对于携带上述几种变异型 *CES1* 基因的患者, 临床上应用抗凝药物时应考虑是否有必要加大 DABE 的剂量或换用其他类型的抗凝药物。

4.2 *CYP*₄₅₀ 酶的基因多态性与 NOAC 利伐沙班在体内可通过 *CYP*₄₅₀ 酶系统代谢失活, 主要代谢酶包括 *CYP3A4/3A5* (18%) 和 *CYP2J2* (14%)^[19]。迄今为止, 被发现的与 *CYP3A4* 活性水平有关的 *CYP3A4* 变异型基因型有 44 种^[20-21], *CYP2J2* 也有 10 种变异型基因型被发现^[21-23], 但涉及 *CYP3A4* 与 *CYP2J2* 的基因多态性对利伐沙班影响的研究较少。

目前, *CYP*₄₅₀ 酶的基因多态性与阿哌沙班的相关性研究少见。Ueshima 等^[5] 的研究显示, 在受试的成年心房颤动患者中, 携带 *CYP3A5**1/*3 基因型及 *CYP3A5**3/*3 基因型患者的 C/D 值高于携带 *CYP3A5**1/*1 基因型患者 ($P<0.05$), 认为 *CYP3A5**3 基因型可使阿哌沙班血浆药物谷浓度显著升高。因此, 临床上应用抗凝药物时应考虑减少阿哌沙班剂量或换用其他类型的抗凝药物。

进入体内的依度沙班只有很少一部分经 *CYP*₄₅₀

酶系统代谢 (<4%)^[24],而这部分依度沙班的代谢产物中,最主要的是M4,其次为M1,再次为M6^[15]。M4和M1是依度沙班经CES1介导的水解代谢产生,M6由依度沙班经CYP3A4/5介导的生物转化产生。由于经过CYP₄₅₀酶代谢的依度沙班比例极低 (<4%)^[24],笔者认为CYP₄₅₀酶的基因多态性对依度沙班的药代动力学或药效学影响很小,临床实用价值低,应将这方面的研究重点放在药物相互作用对依度沙班的药代动力学及药效学的影响上(主要是CYP₄₅₀酶的诱导或抑制,进而影响依度沙班的体内代谢),经过药物诱导或抑制,CYP₄₅₀酶的作用可被放大^[25]。

其余NOAC在CYP₄₅₀酶系的基因多态性方面的研究较少,相关文献以推测和假说居多,期待更多此方面的研究。

5 小结

虽然多项大型临床试验表明NOAC相对于华法林有着较大的优势,但NOAC在个体间存在着药代动力学及药效学方面的差异。依据目前研究结果,P-gp转运体系中*ABCB1*的基因多态性对NOAC影响很小,不是导致NOAC产生个体间差异的主要因素;BCRP转运体系中*ABCG2*的基因多态性可明显影响阿哌沙班的血浆药物谷浓度,在其他NOAC中也存在研究的潜力。药物代谢酶的基因多态性对NOAC的影响比较重要,研究结果显示CES系的基因多态性(主要为*CES1* SNP rs8192935、*CES1* SNP rs2244613、*CES1* SNP rs71647871)可能导致DABE的血浆药物谷浓度下降,甚至可能对常规剂量下的有效性产生影响,而携带CYP3A5*3基因型的患者可使阿哌沙班血浆药物谷浓度升高,可能导致出血事件的发生。利伐沙班与代谢酶基因多态性的关系目前缺乏的临床试验支持,但可以推测CYP₄₅₀酶系,尤其是CYP3A4的基因多态性可能对利伐沙班的药代动力学或药效学产生较大影响。根据依度沙班的药代动力学性质及其他NOAC的研究结果推测,依度沙班可能是受药物转运体系及药物代谢体系的基因多态性影响最小的药物,药代动力学性质比较稳定。

除上述已经进行临床试验的基因型外,可能还有其他与NOAC体内过程有关的基因型存在,需要广大科研工作者深入探究。

[参考文献]

- [1] VERDECCHIA P, ANGELI F, AITA A, BARTOLINI C, REBOLDI G. Why switch from warfarin to NOACs?[J]. Intern Emerg Med, 2016, 11: 289-293.
- [2] PARÉ G, ERIKSSON N, LEHR T, CONNOLLY S, EIKELBOOM J, EZEKOWITZ M D, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding[J]. Circulation, 2013, 127: 1404-1412.
- [3] GOUIN-THIBAUT I, DELAVENNE X, BLANCHARD A, SIGURET V, SALEM J E, NARJOZ C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of *ABCB1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15: 273-283.
- [4] DIMATTEO C, D'ANDREA G, VECCHIONE G, PAOLETTI O, CAPPUCCI F, TISCIA G L, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability[J]. Thromb Res, 2016, 144: 1-5.
- [5] UESHIMA S, HIRA D, FUJII R, KIMURA Y, TOMITSUKA C, YAMANE T, et al. Impact of *ABCB1*, *ABCG2*, and *CYP3A5* polymorphisms on plasma trough concentrations of edoxaban in Japanese patients with atrial fibrillation[J]. Pharmacogenet Genomics, 2017, 27: 329-336.
- [6] SHI J, WANG X, NGUYEN J H, BLESKE B E, LIANG Y, LIU L, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the *CES1* genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender[J]. Biochem Pharmacol, 2016, 119: 76-84.
- [7] HORI M, MATSUMOTO M, TANAHASHI N, MOMOMURA S, UCHIYAMA S, GOTO S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study[J]. Circ J, 2012, 76: 2104-2111.
- [8] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDGREN J, PAREKH A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1139-1151.
- [9] STANGIER J, STÄHLE H, RATHGEN K, ROTH W, SHAKERI-NEJAD K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment[J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48: 1411-1419.
- [10] KREUTZ R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. Curr Clin Pharmacol, 2014, 9: 75-83.
- [11] FROST C, WANG J, NEPAL S, SCHUSTER A, BARRETT Y C, MOSQUEDA-GARCIA R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose

- safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75: 476-487.
- [12] PARASRAMPURIA D A, TRUITT K E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55: 641-655.
- [13] PATEL K K, MEHDIRAD A A, LIM M J, FERREIRA S W, MIKOLAJCZAK P C, STOLKER J M. Beyond warfarin: a patient-centered approach to selecting novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *J Hosp Med*, 2014, 9: 400-406.
- [14] LAIZURE S C, PARKER R B, HERRING V L, HU Z Y. Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42: 201-206.
- [15] BATHALA M S, MASUMOTO H, OGUMA T, HE L, LOWRIE C, MENDELL J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40: 2250-2255.
- [16] ING LORENZINI K, DAALI Y, FONTANA P, DESMEULES J, SAMER C. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with *ABCB1* genetic defect [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494.
- [17] WOODWARD O M, TUKAYE D N, CUI J, GREENWELL P, CONSTANTOULAKIS L M, PARKER B S, et al. Gout-causing Q141K mutation in *ABCG2* leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 5223-5228.
- [18] SATOH T, TAYLOR P, BOSRON W F, SANGHANI S P, HOSOKAWA M, LA DU B N. Current progress on esterases: from molecular structure to function[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30: 488-493.
- [19] MUECK W, KUBITZA D, BECKA M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76: 455-466.
- [20] SIM S C, INGELMAN-SUNDBERG M. Update on allele nomenclature for human cytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 987: 251-259.
- [21] SOLUS J F, ARIETTA B J, HARRIS J R, SEXTON D P, STEWARD J Q, MCMUNN C, et al. Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population[J]. *Pharmacogenomics*, 2004, 5: 895-931.
- [22] KING L M, GAINER J V, DAVID G L, DAI D, GOLDSTEIN J A, BROWN N J, et al. Single nucleotide polymorphisms in the *CYP2J2* and *CYP2C8* genes and the risk of hypertension[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15: 7-13.
- [23] WU S N, ZHANG Y, GARDNER C O, CHEN Q, LI Y, WANG G L, et al. Evidence for association of polymorphisms in *CYP2J2* and susceptibility to essential hypertension[J]. *Ann Hum Genet*, 2007, 71(Pt 4): 519-525.
- [24] BOUNAMEAUX H, CAMM A J. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor[J]. *Drugs*, 2014, 74: 1209-1231.
- [25] MENDELL J, ZAHIR H, MATSUSHIMA N, NOVECK R, LEE F, CHEN A, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13: 331-342.

[本文编辑] 商素芳