

有机阴离子转运肽在药代动力学中的作用

徐丹, 李峰, 张基, 张勉, 梅丹, 刘晓东*

(中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 南京 210009)

摘要 近年来, 药物转运体在药物的吸收及代谢过程中发挥着重要的作用。有机阴离子转运肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs)家族作为摄取转运体中的一员, 由于其在肝、肠、肾等重要组织中的表达而影响着临床药物的药代动力学, 尤其是OATP1B1, OATP1B3和OATP2B1。同时, 众多临床药物被认为是OATP的底物药物(例如许多他汀类药物是OATP1B1的底物)。一些药物可能抑制OATP而导致药物相互作用(例如环孢素A)。此外, 由OATP介导的基因多态性也导致了某些药物显著的个体差异。本文重点评述OATP家族不同成员在人体内的表达及其底物、OATP基因多态性、OATP介导的药物相互作用及其在临床药物的药动学与药效学中的作用。

关键词 有机阴离子转运肽; 药物相互作用; 基因多态性; 药代动力学

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2013)05-0482-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20130519

Pharmacokinetics roles of organic anion transporting polypeptides

XU Dan, LI Feng, ZHANG Ji, ZHANG Mian, MEI Dan, LIU Xiaodong*

Key Laboratory of Drug Metabolism & Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract During the recent years, drug transporters have been known to play an increasingly important role in drug absorption and metabolism. Organic anion transporting polypeptides (OATPs), particularly OATP1B1, OATP1B3 and OATP2B1, are being increasingly recognized as important factors in governing the pharmacokinetics of clinical medicine because of their expression in critical tissues such as the liver, intestine and kidneys. Meanwhile, a variety of clinically used drugs have been identified as substrates of OATP transporters (e.g. many statins are substrates of OATP1B1). Some drugs may inhibit OATP transporters (e.g. cyclosporine A), causing pharmacokinetic drug-drug interactions. Moreover, genetic variability in genes encoding OATP transporters can result in marked inter-individual differences in pharmacokinetics. The aim of our work was to review the expression of OATP transporters in human and their substrates, drug-drug interactions and genetic polymorphisms, as well as their roles in drug pharmacokinetics and pharmacological efficacy.

Key words organic anion transporting polypeptides; drug-drug interactions; genetic polymorphisms; pharmacokinetics

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81273587, 81072693, 81102503)

有机阴离子转运肽(OATP)家族作为最大的摄取转运体家族, 其分布广泛, 底物药物众多, 对临床药物的药代动力学及药效学具有极其重要的意义。

OATP家族按国际人类基因组命名法则属于溶质转运OATP家族(solute carrier OATP, SLCO)

(曾经命名为SLC21)。人类OATP家族已鉴定到11个成员, 分别是OATP1A2, 1B1, 1B3, 1C1, 2A1, 2B1, 3A1, 4A1, 4C1, 5A1和6A1(表1)。其中, OATP1B1, OATP1B3和OATP2B1对于临床许多重要药物的药代动力学行为具有决定性影响。OATP1B1和OATP1B3主要特异性分布在肝, 介导

* 收稿日期 2013-02-03 *通信作者 Tel:025-83271006 E-mail:xdliu@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81273587, 81072693, 81102503)

底物由血入肝,而 OATP2B1 主要调节小肠的吸收和肝脏摄取。已经发现多种 SLCO 基因突变,表现为单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs),这些 OATP 基因多态性所引起的 OATP 表达和功能的改变,通过影响肝脏摄取和肠摄取,从而影响药物的药代动力学及药效学。

1 OATP1A2

OATP1A2 (OATP-A) 主要分布于肠、肝、脑及

肾,其内源性底物包括胆汁酸、甲状腺激素、类固醇激素及其 II 相结合物;其底物药物和抑制剂见表 1。

一些果汁能显著抑制肠 OATP1A2 对底物的摄取,降低其生物利用度。果汁中黄酮类化合物如柚皮苷、橙皮苷等可抑制 OATP1A2 介导的非索非那定的摄取。柚皮苷能使非索非那定的 AUC 降低至 75%,柚子汁和橘子汁使非索非那定的 AUC 降低 40%~70%^[4-5]。

表 1 人类 OATP 转运体的基因位点、组织分布、底物药物和抑制剂^[1-3]

OATP	基因符号	基因位点	组织分布	底物药物	抑制剂
OATP1A2	SLCO1A2	12p12	脑,肾,肝,肠	红霉素,非索非那定,左氧氟沙星,加替沙星,环丙沙星,普伐他汀,匹伐他汀,罗舒伐他汀,甲氨蝶呤,罗库溴铵,沙奎那韦,伊马替尼	葡萄柚汁,柚皮苷,橙皮苷,利福平,沙奎那韦,洛伐他汀,维拉帕米,地塞米松,纳洛酮
OATP1B1	SLCO1B1	12p12	肝	阿托伐他汀,西立伐他汀,罗舒伐他汀,氟伐他汀,匹伐他汀,普伐他汀,青霉素,波生坦,依那普利,非索非那定,甲氨蝶呤,奥美沙坦,利福平,缬沙坦,伊立替康,瑞格列奈,辛伐他汀酸,西罗莫司,沙奎那韦,头孢托伦,头孢哌酮,头孢唑林,托拉塞米	环孢素,吉非贝齐,利福平,罗红霉素,泰利霉素,茚地那韦,利托那韦,沙奎那韦
OATP1B3	SLCO1B3	12p12	肝	波生坦,地高辛,紫杉醇,依那普利,红霉素,非索非那定,氟伐他汀,匹伐他汀,普伐他汀,罗舒伐他汀,利福平,奥美沙坦,替米沙坦,缬沙坦,伊马替尼,甲氨蝶呤,多西他赛	环孢素,利福平,克拉霉素,红霉素,罗红霉素,泰利霉素
OATP1C1	SLCO1C1	12p12	大脑,睾丸	特洛新	
OATP2A1	SLCO2A1	3q21	极广泛分布		
OATP2B1	SLCO2B1	11q13	肝,胎盘,肠,心,皮肤,肺	阿托伐他汀,青霉素,波生坦,非索非那定,氟伐他汀,格列苯脲,普伐他汀,罗舒伐他汀,匹伐他汀,塞利洛尔,孟鲁斯特,阿力吉仑,胺碘酮	环孢素,吉非贝齐
OATP3A1	SLCO3A1	15q26	极广泛分布	青霉素,特洛新	
OATP4A1	SLCO4A1	20q13.1	极广泛分布	青霉素,特洛新	
OATP4C1	SLCO4C1	5q21	肾	地高辛,甲氨蝶呤,特洛新,西他列汀	
OATP5A1	SLCO5A1	8q13.1	不清楚		
OATP6A1	SLCO6A1	5q21	睾丸		

2 OATP1B1

OATP1B1 (也称 OATP2, OATP-C, LST-1) 主要分布在人肝细胞窦状膜,调节底物由血入肝。OATP1B1 的内源性底物有胆红素、胆汁酸、结合型甾类、类花生酸类和甲状腺激素等;其底物药物和抑制剂见表 1。

2.1 OATP1B1 介导的药物相互作用

吉非贝齐为 OATP1B1、CYP2C8 和 CYP2C9 的抑制剂,也是 CYP3A4 的弱抑制剂。西立伐他汀主要由 OATP1B1 摄取入肝并主要经 CYP2C8 代谢。西立伐他汀与吉非贝齐同时服用,西立伐他汀、西立伐他汀内酯、M1 代谢物的 AUC 将分别增加 559%、440% 和 435%;而依赖 CYP2C8 的代谢物 M23 的 AUC 下降至对照的 22%^[6]。这些数据显

示,OATP1B1 介导的西立伐他汀肝摄取和 CYP2C8 介导的代谢被共同抑制引起了西立伐他汀暴露的增加,也解释了为何西立伐他汀与吉非贝齐合用时横纹肌溶解症的发生率较高。瑞格列奈由 CYP2C8 及 CYP3A4 代谢,同时也是 OATP1B1 底物,其 AUC 可被吉非贝齐提高 8 倍^[7]。其他非 CYP2C8 介导代谢但是 OATP1B1 底物的他汀类药物,同样可因 OATP1B1 被抑制而产生药物相互作用。辛伐他汀为无活性前药,在体内经酯酶及非酶类转化成活性药辛伐他汀酸,主要经 CYP3A4 代谢。吉非贝齐可使辛伐他汀及辛伐他汀酸的 AUC 分别提高 35% 和 185%,半衰期分别延长 74% 和 51%。体外微粒体实验显示,吉非贝齐对 CYP3A4 无抑制作用,说明活性药辛伐他汀酸与吉非贝齐可因 OATP1B1 被抑制而产生药物相互作用,同样,二

者合用也极易发生横纹肌溶解症^[8]。吉非贝齐也提高了其他他汀类药物的 AUC: 罗舒伐他汀(2.21 倍), 普伐他汀(1.8 倍)及阿托伐他汀(1.3 倍)^[9]。

免疫抑制剂环孢素也是 OATP1B1 的抑制剂。与吉非贝齐相似, 环孢素也能使瑞格列奈的 AUC 和 c_{max} 分别提高至对照组的 224% 和 175%, 环孢素与瑞格列奈同时服用将会增强瑞格列奈的降血糖作用及加重低血糖症的风险^[10]。同样, 环孢素也提高了他汀类药物的 AUC: 辛伐他汀(6~8 倍), 洛伐他汀(5~20 倍), 阿托伐他汀(6~15 倍), 西立伐他汀(4 倍), 普伐他汀(5~10 倍), 罗舒伐他汀(5~10 倍)和匹伐他汀(约 5 倍)^[1]。环孢素除了抑制 OATP1B1 介导的肝脏摄取, 也同样抑制 OATP2B1、OATP1B3 和 NTCP, 以及外排转运体 P-gp、MRP2 和代谢酶 CYP3A4。尽管环孢素对 CYP3A4 的抑制作用可以解释辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀和西立伐他汀的动力学行为改变, 但是无法解释体内不被代谢的罗舒伐他汀、普伐他汀和匹伐他汀, 因此环孢素与他汀类药物的合用将会增加横纹肌溶解症的风险。

利福平为药物代谢酶的强诱导剂及 OATP1B1 和 OATP1B3 的抑制剂。利福平对波生坦血药浓度的影响存在时间依赖性, 首次合用增加波生坦的血药浓度, 随后显著降低其血药浓度^[11]。该现象可被解释为, 起初利福平通过抑制 OATP1B1 使得肝脏摄取降低而升高其血药浓度, 随后通过诱导 CYP3A4 使得代谢加快而降低其血药浓度。

2.2 OATP1B1 基因多态性

OATP1B1 基因的两个单核苷酸多态性位点, c. 521T > C (p. Val174Ala) 和 c. 388A > G (p. Asn130Asp), 一起组成了 4 种功能有差异的单倍型: SLC01B1 * 1A (c. 388A-c. 521T, 野生型), * 1B (c. 388G-c. 521T), * 5 (c. 388A-c. 521C) 和 * 15 (c. 388G-c. 521C)。

不同人种中, 具有一个或者两个 SLC01B1 c. 521C 等位基因的人群中其普伐他汀的血药浓度显著升高^[12]。SLC01B1 c. 521CC 携带者普伐他汀的 AUC 比 c. 521TT 和 c. 521TC 基因型携带者高出 91% 和 74%^[13]。辛伐他汀酸、匹伐他汀、阿托伐他汀和罗舒伐他汀在 SLC01B1 c. 521CC 携带者中的血药浓度比 SLC01B1 c. 521TT 携带者分别高出 221%、162%、144% 和 65%^[12]。

SNP 位点 c. 388A > G (p. Asn130Asp) 同样影响临床药物的药代动力学行为。一些药物如缬沙坦、替莫普利和普伐他汀的口服生物利用度在 SLC01B1 * 1B 携带者中显著低于 SLC01B1 * 1A (OATP1B1 野生型) 携带者^[14]。

瑞格列奈和那格列奈由于用于 2 型糖尿病的治疗而备受关注。瑞格列奈在 SLC01B1 c. 521CC 携带者中 AUC 比 SLC01B1 * 1A/* 1A 高 70%, 而在 SLC01B1 * 1B/* 1B 携带者中 AUC 比 SLC01B1 * 1A/* 1A 低 30%^[15]。在服用瑞格列奈的人群中, c. 521CC 基因型表现出较低的血糖水平, 而 SLC01B1 * 1B/* 1B 基因型则恰恰相反。

全基因组研究发现, OATP1B1 多态性与他汀类药物所引起的横纹肌溶解症也密切相关, c. 521T > C 是其唯一的强标志物, 他汀类药物所引起的横纹肌溶解症超过 60% 与此 SNP 相关联, c. 521C 等位基因携带者患有该不良反应的概率是其他人的 4.5 倍^[16]。

由此可见 c. 388A > G 突变可降低底物药物的生物利用度, 相反 c. 521T > C 突变可显著升高底物药物的血药浓度, 二者对于底物药物具有截然相反的药代动力学作用。由于 SLC01B1 * 15 单倍型(同时包含两个 SNP 位点)转运功能减弱, 单核苷酸多态性位点 c. 521T > C 的功能似乎强于 c. 388A > G。

3 OATP1B3

OATP1B3 (OATP8、Ist-2) 与 OATP1B1 相似 (80% 氨基酸相似度), 主要分布在人肝细胞的窦状膜。不同于 OATP1B1 广泛分布于肝小叶, OATP1B3 更多地分布在静脉周围。其内源性底物与 OATP1B1 相似, 但是胃肠肽胆囊收缩素仅由 OATP1B3 转运, 同时 OATP1B3 是地高辛、多西他赛和紫杉醇的唯一 OATP 转运体^[9] (表 1)。

多西他赛在 699G > A 的纯合子 699AA 基因型鼻咽癌患者中 c_{max} 及 AUC 略高^[17]。另一 SNP 位点 IVS12-5676A > G (rs11045585) 似乎与 OATP1B3 的活性降低有关。基因型 GG 的受试者服用多西他赛后的 AUC 比基因型 AA 的受试者高 1.6 倍, 同时清除率降低 60%^[18]。因此基因型 GG 被认为与多西他赛引起的白细胞减少症和嗜中性白细胞减少症有关。

4 OATP2B1

OATP2B1 (OATP-B) 分布在人体多个组织,如肝、肠、胎盘、心和皮肤。其内源性底物有 3-脱氢表雄酮硫酸盐、3-雌酮硫酸盐、前列腺素 E2。底物药物及抑制剂见表 1。

4.1 OATP2B1 介导的药物相互作用

阿力吉仑是 OATP2B1 的底物。由于肝摄取被抑制, OATP 抑制剂环孢素能显著提高阿力吉仑的 AUC (4.28 倍) 和 c_{max} (2.49 倍)^[19]。同样, 由于肠摄取被抑制, 葡萄柚汁能降低阿力吉仑的 AUC (61%) 和 c_{max} (81%) 从而降低其药效, 因此, 葡萄柚汁和阿力吉仑应尽量避免同时服用^[20]。

选择性 CysLT1 受体抑制剂孟鲁司特被认为是 OATP2B1 的底物, 其在小肠吸收良好, 生物利用度为 60% ~ 70%, 经 CYP3A4 和 CYP2C9 代谢。SNP 位点 SLCO2B1c. 935A > G 可显著影响其血药浓度, 由此认为 OATP2B1 介导的肠吸收可影响孟鲁司特药代动力学行为^[21]。

除了孟鲁司特, 格列苯脲也是 OATP2B1 特异性转运的药物之一。单剂量静脉注射利福平将显著升高格列苯脲及其代谢物的 AUC, 同时血糖水平与格列苯脲单用组相比显著降低, OATP2B1 介导的肝脏摄取抑制可能是格列苯脲药代动力学及药效学改变的决定性因素。

胺碘酮也是 OATP2B1 的底物^[22]。胺碘酮易于在多个组织中蓄积而造成较大的表观分布容积, 较长的半衰期及药物不良反应, 其在肺上皮细胞的蓄积能造成“胺碘酮诱导的肺毒性”。在药物相互作用方面, 绝大多数研究集中在 CYP3A4 的诱导/抑制对胺碘酮药代动力学的影响。尽管 OATP2B1 在胺碘酮的药物相互作用中起不到决定性作用, 但会影响心、肺上皮细胞对胺碘酮的摄取和蓄积, 从而影响其有效性和毒性。

他汀类药物为 OATP2B1 的底物。他汀类药物诱导的横纹肌溶解症与 OATP2B1 密切相关^[23], OATP2B1 与外排转运体在人类肌肉中共同表达, 决定了其胞内浓度。对于 OATP2B1 介导的阿托伐他汀和罗舒伐他汀的骨骼肌摄取与他汀类药物的肌毒性, 建立了一种关联, 因此, OATP2B1 介导的肌肉摄取决定了他汀类药物的肌毒性。

4.2 OATP2B1 基因多态性

SLCO2B1 * 3 (1457C > T) 改变了非索非那定和塞利洛尔的药代动力学行为。口服非索非那定 60 mg, 基因型 CC、CT 和 TT 的 AUC 分别为 1 762, 1 088, 1 136 ng · h/mL, c_{max} 分别为 343, 224 和 179 ng/mL, 清除率分别为 0.6, 1.0 和 0.8 L · h⁻¹ · kg⁻¹^[24]。口服塞利洛尔 100 mg, 基因型 CC 的 AUC_{0-24h} 最高 (1 547 ng · h/mL), 基因型 CT 次之 (1 097 ng · h/mL), 而基因型 TT 仅为 775 ng · h/mL。以上数据显示 SLCO2B1 * 3 (1457C > T) 似乎降低了底物药物的生物利用度^[25]。

5 其他 OATP

OATP1C1 (OATP-F) 分布在人脑部和睾丸, 对于甲状腺激素显示出极高的亲和力。OATP2A1 (hPGT) 为前列腺素转运体, 具有广泛的组织分布, 目前尚未发现该转运体介导转运的药物。OATP3A1 (OATP-D) 转运前列腺素类、甲状腺激素、苄青霉素和加压素。OATP3A1 有两种基因型, 较短的基因型只分布在睾丸和大脑, 另一个则广泛分布。OATP4A1 (OATP-E) 广泛分布并转运前列腺素类、甲状腺激素和苄青霉素。OATP4C1 (OATP-H) 分布在人近端小管细胞的底外侧膜, 调节底物由血入肾。OATP5A1 (OATP-J) 的 DNA 序列已存于数据库, 但其表达部位和底物特异性不清楚。OATP6A1 (OATP-I) 的 mRNA 已在睾丸中检测出, 但底物特异性也不清楚。

参 考 文 献

- [1] Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs [J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(7): 787 ~ 802.
- [2] Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, et al. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2013, 34(1): 45 ~ 78.
- [3] Kim R. Organic anion-transporting polypeptide (OATP) transporter family and drug disposition [J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33 (S2): 1 ~ 5.
- [4] Dresser GK, Kim RB, Bailey DG. Effect of grapefruit juice volume on the reduction of fexofenadine bioavailability: possible role of organic anion transporting polypeptides [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(3): 170 ~ 177.
- [5] Bailey D, Dresser G, Leake B, et al. Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypep-

- tide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, **81**(4):495–502.
- [6] Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, et al. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, **72**(6):685–691.
- [7] Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide [J]. *Diabetologia*, 2003, **46**(3):347–351.
- [8] Backman JT, Kyrklund C, Kivistö KT, et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, **68**(2):122–129.
- [9] Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, **158**(3):693–705.
- [10] Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M, et al. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, **78**(4):388–399.
- [11] van Giersbergen P, Treiber A, Schneiter R, et al. Inhibitory and inductive effects of rifampin on the pharmacokinetics of bosentan in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, **81**(3):414–419.
- [12] Deng JW, Song IS, Shin HJ, et al. The effect of SLCO1B1*15 on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by SLCO1B1*15 [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, **18**(5):424–433.
- [13] Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **80**(4):356–366.
- [14] Maeda K, Ieiri I, Yasuda K, et al. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **79**(5):427–439.
- [15] Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, **48**(3):311–321.
- [16] Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study [J]. *N Engl J Med*, 2008, **359**(8):789–799.
- [17] Chew SC, Singh O, Chen X, et al. The effects of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, ABCC2, ABCG2 and SLCO1B3 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Cancer Chemother Pharm*, 2011, **67**(6):1471–1478.
- [18] Kiyotani K, Mushirosa T, Kubo M, et al. Association of genetic polymorphisms in SLCO1B3 and ABCC2 with docetaxel-induced leukopenia [J]. *Cancer Sci*, 2008, **99**(5):967–972.
- [19] Rebello S, Compain S, Feng A, et al. Effect of cyclosporine on the pharmacokinetics of aliskiren in healthy subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, **51**(11):1549–1560.
- [20] Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Orange and apple juice greatly reduce the plasma concentrations of the OATP2B1 substrate aliskiren [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, **71**(5):718–726.
- [21] Mougey EB, Lang JE, Wen X, et al. Effect of citrus juice and SLCO2B1 genotype on the pharmacokinetics of montelukast [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, **51**(5):751–760.
- [22] Seki S, Kobayashi M, Itagaki S, et al. Contribution of organic anion transporting polypeptide OATP2B1 to amiodarone accumulation in lung epithelial cells [J]. *BBA-Biomembranes*, 2009, **1788**(5):911–917.
- [23] Knauer MJ, Urquhart BL, zu Schwabedissen HEM, et al. Human skeletal muscle drug transporters determine local exposure and toxicity of statins [J]. *Circ Res*, 2010, **106**(2):297–306.
- [24] Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, et al. The effects of the SLCO2B1 c. 1457C > T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans [J]. *Pharmacogenet Genom*, 2011, **21**(2):84–93.
- [25] Ieiri I, Doi Y, Maeda K, et al. Microdosing clinical study pharmacokinetic, pharmacogenomic (SLCO2B1), and interaction (grapefruit juice) profiles of celiprolol following the oral microdose and therapeutic dose [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, **52**(7):1078–1089.