

三磷酸腺苷结合转运蛋白G2与多重耐药及耐药逆转的研究进展

向阳芳^{1,2*}, 徐智^{2#}(1. 中南大学药学院, 长沙 410013; 2. 中南大学湘雅医院药学部, 长沙 410008)

中图分类号 R979.1;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0162-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.23

摘要 目的:为逆转三磷酸腺苷结合转运蛋白G2(ABCG2)介导的肿瘤多重耐药提供理论参考,更好地服务于新药开发及临床合理用药。方法:以“ABCG2”“多重耐药”“耐药逆转”为关键词检索近几年中国知网、万方数据库、PubMed数据库(关键词为相对应的英文),对所获得的文献进行整理、归纳和分析,综述ABCG2对多重耐药的作用及如何逆转耐药。结果与结论:ABCG2表达水平与肿瘤化疗效果有密切关系,其过表达可使多种抗癌药物外排最终导致多重耐药。目前逆转ABCG2介导的多重耐药成为国内外医药工作者热衷研究的方向。

关键词 三磷酸腺苷结合转运蛋白G2;多重耐药;耐药逆转

近年来,肿瘤的化疗有了较大进展,但多重耐药(MDR)目前仍是肿瘤化疗中的一个主要问题。对于MDR的细胞机制及分子机制研究较为广泛:利用选择性耐药细胞株已证实,三磷酸腺苷结合转运蛋白(ABC)超家族的一些成员如ABCG2(或BCRP)、P蛋白(P-gp或ABCB1)或MDR蛋白(MRP1)在耐药细胞中过表达是MDR的主要原因^[1]。ABC超家族在细胞膜上的过表达使得多种抗癌药物外排及在细胞内的累积量减少,最终导致MDR。对于ABCG2转运蛋白来说,其家族里含有一特殊成员ABCG2:只含一个亲水性核酸结合域和一个疏水性的跨膜区,也称半转运蛋白。ABCG2首先在乳腺癌细胞株MCF-7/AdrVp中检测到^[2],主要通过结合和水解三磷酸腺苷(ATP)并利用能量将胞内的药物泵出。基于MDR的现状,寻求ABCG2半转运蛋白的抑制剂符合市场需求。本文以“ABCG2”“多重耐药”“耐药逆转”为关键词检索近几年中国知网、万方数据库、PubMed数据库(关键词为相对应的英文),对所获得的文献进行整理、归纳和分析,通过综述ABCG2对MDR的作用、ABCG2的表达调控及如何耐药逆转,可为新药开发及临床应用提供一定的依据和参考。

1 ABCG2的基因定位及其结构

1.1 ABCG2的基因定位

人类ABCG2基因定位于4q22,跨度超过66 kb,由16个外显子和15个内含子组成,外显子为60~532 bp不等。1号外显子含有大部分5'非翻译区,翻译始点在2号外显子;转录起点上游的312 bp序列为启动子;ABCG2启动子缺少TATA盒,包含一个CAAT盒和几个位于CpG岛下游区域的Sp1位点。启动子上游存在正向和负向cis调控区,其信使核糖核酸(mRNA)为2.4 kb大小,编码655个氨基酸。

1.2 ABCG2的蛋白结构

ABC超家族分子结构较为特殊,具有跨膜区(MSDs,提供结合底物的特异性)和亲水性核酸结合域(NBDs,传递能量以转运底物穿出细胞膜)。根据跨膜区和核酸结合域的位置及数量,可将ABC超家族分为3类:全转运子、半转运子、零转运子。全转运子,如ABCB1,由2个同源部分组成,每个部分含有1个MSDs和1个NBDs,其排列为MSD1-NBD1-MSD2-NBD2。而ABCG2只含1个MSDs和1个NBDs,故也称半转

运蛋白。ABCG2通过TM5-loop-TM6的相互作用以同型寡聚物的形式存在,并不是ABCG2单体以二硫键连接形成同二聚体。零转运子则指ABVE以及ABCF亚族,无MSDs。

2 ABCG2的生理功能

在肿瘤的治疗过程中,ABCG2成为一备受关注的转运体。ABCG2不仅在肿瘤细胞中有高度表达,在许多正常组织和器官中也表达丰富,如胚盘、肝细胞毛细胆管膜、肠道上皮细胞刷状缘、肾近曲小管上皮细胞刷状缘和血脑屏障毛细管内皮细胞。这意味着ABCG2发挥着重要的生理功能,如在血脑屏障中联合ABCB1限制许多外源性物质进入大脑。有数据表明与正常小鼠相比,ABCG2基因敲除的小鼠皮肤易发生光毒性病变^[2]。

临床应用的很多ABCG2的底物可能与ABCG2竞争性结合同一位点,也可能对ABCG2的功能活性或表达水平产生调控作用,在体内可产生复杂的药物相互作用进而影响药物在体内的吸收和处置。Nolin TD等^[3]报道P-gp与CYP3A的协同作用使得药物在胃肠道的吸收大量减少,因此也可推测ABCG2与药物代谢酶之间有存在协同作用,可调节药物的吸收导致药物疗效降低或无效。如今这种推测已得到证实,因此有学者提出肠道外排转运体与代谢酶的协同作用对药物的影响会超过肝首关效应对药物的影响^[4]。

3 ABCG2与肿瘤MDR

ABCG2能将多种化疗药物从细胞内转运至细胞外,造成肿瘤MDR。ABCG2表达水平与肿瘤化疗效果有密切关系,高表达者化疗效果不佳,而低表达则疗效较好。ABCG2的表达及对组织细胞的稳态会决定耐药肿瘤的化疗疗效。

3.1 ABCG2基因调控

3.1.1 ABCG2基因扩增。在耐药肿瘤细胞中ABCG2的过表达可能是由基因扩增所致。第1例关于ABCG2基因扩增的报道是用Southern印迹杂交分析经米托蒽醌选择的过表达ABCG2的MCF-7细胞株^[5]。Knutsen T^[6]采用比较基因杂交法(GCH)和Southern印迹杂交证实了在经米托蒽醌选择的MCF-7/MX细胞株中以及经阿霉素选择的MCF-7/AdVp3000细胞中的ABCG2的过表达。但是,对米托蒽醌敏感的MCF-7的亲代细胞株却没有ABCG2基因的扩增或染色体移位。同样在SN-38(伊立替康的活性代谢产物)选择性耐药的结肠癌细胞中也有ABCG2基因扩增^[7]。

Rao VK等^[8]结合Southern印迹杂交法和荧光原位杂交法(FISH)对逐步筛选出来的选择性米托蒽醌耐药的恶性胶质瘤

* 药师, 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: Xyf5766@163.com

通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话: 0731-84327455。E-mail: Xuzhi927@163.com

进行研究,发现在药物的选择性过程中 ABCG2 基因扩增的机制:在低浓度米托蒽醌(50~100 nmol/L)选择性耐药的 SF395 衍生代细胞株中,双微染色体导致 ABCG2 基因扩增;然而若经高浓度米托蒽醌(250~500 nmol/L)选择性耐药,ABCG2 基因扩增似乎是由于多个染色体重组扩增产生更稳定的基因型。

3.1.2 ABCG2 的表观遗传调控。除了基因扩增外,ABCG2 的表观遗传调控对 MDR 也有影响。Turner JG 等^[9]发现 ABCG2 基因的去甲基化会导致多发性骨髓瘤细胞中 ABCG2 蛋白过表达。在胃癌细胞株中发现甲基化的 ABCG2 基因,当用去甲基化试剂治疗时发现 ABCG2 蛋白的表达增加^[10]。同时,在 PC-6 肺癌细胞中抑制 ABCG2 的脱氧核糖核酸(DNA)甲基化使得 ABCG2 的 mRNA 水平和蛋白水平大大提高^[11]。

3.1.3 ABCG2 基因突变。ABCG2 存在基因突变性,其多态性可影响编码蛋白的表达和功能。Tamura M 等^[12]发现 ABCG2 和 ABCB1 的等位基因突变时应用吉非替尼治疗会出现毒性反应,如皮疹、腹泻、肝损伤、肺间质纤维化。在卵巢癌和小细胞肺癌患者中,若 ABCG2 第 5 外显子 C421A 非同义突变则可提高拓扑替康的血药浓度^[13]。故在肿瘤治疗时要充分考虑到 ABCG2 的基因多态性,注意用药时的个体差异。

3.2 ABCG2 与组织、细胞的稳态

3.2.1 ABCG2 与叶酸。叶酸能够降低肿瘤化疗的毒副作用以及增加化疗的疗效,故经常联合化疗药物使用。Lemos C 等^[14]发现在 Caco-2 结肠癌细胞株中叶酸缺乏时 ABCG2 的表达却上调,同时对 ABCG2 的底物如米托蒽醌出现耐药性。应用免疫荧光技术发现 Caco-2 细胞中米托蒽醌并未被泵出细胞,而是被 ABCG2 转运至储存叶酸的细胞内室中。然而 Ifergani I 等^[15]发现乳腺癌细胞在短期缺乏叶酸的环境中培养时,细胞出现一系列适应低叶酸环境的改变,包括 ABCG2 mRNA 和蛋白表达水平明显下降,细胞对米托蒽醌和甲氨蝶呤的敏感性增高以及聚集 3H-叶酸的能力增强。长期逐步降低叶酸浓度时,ABCG2 表达基本完全丧失。叶酸对上述两种细胞株中 ABCG2 水平调节的差异可能与细胞株的种类有关,因此叶酸对 ABCG2 的调节有待于进一步研究。

3.2.2 ABCG2 与侧群细胞(Slide population cells, SP 细胞)。SP 细胞是一种有着一定程度自我更新和分化能力的细胞,有类似干细胞特性。在各种肿瘤组织和肿瘤细胞株中均存在 SP 细胞,并且所有 SP 细胞均表达 ABCG2 基因^[16],从而产生耐药。胡均等^[17]采用荧光激活细胞分选技术分选出人胆囊癌 SP 细胞、非 SP 细胞分别进行培养,发现在 SP 细胞群中 ABCG2 呈高表达状态,在非 SP 细胞中几乎不表达。Zhou S 等^[18]通过转基因技术人为增加 ABCG2 的表达使小鼠造血干细胞呈 SP 表型,随着细胞的不断分化 ABCG2 蛋白的表达下降,其实验结果显示 ABCG2 是 SP 表型的重要因子,可作为 SP 细胞的标志物。因此,可通过抑制 ABCG2 的表达以除去 SP 细胞的耐药性从而达到治愈癌症的目的。

3.2.3 ABCG2 与表皮生长因子(EGF)。EGF 在繁殖和变异过程中是一个很重要的多功能生长因子。EGF 刺激细胞滋养层导致在胎盘出现多核合胞体,多核合胞体保护胎儿抵抗外源性物质,这一保护机制以 ABCG2 为基础。Meyer zu Schwabedissen HE 等^[19]发现 EGF 通过磷酸化 ERK1/2 途径和 JNK/SAPK 途径增加,ABCG2 的表达且具有专属性,对其他转运体的表达无影响。在人体滋养层、BeWo 细胞株和 MCF7 细胞株中随着耐药性的增加,ABCG2 mRNA 和蛋白质水平增

加。这能够被作用于该通路的酪氨酸激酶抑制剂和甲基乙基酮(MEK)抑制剂所阻滞,逆转耐药现象。张宇飞^[20]报道经 EGF 作用后 ABCG2 表达增加的 A549 和 SPC-A-1 细胞对某些浓度拓扑替康的耐药性与对照组相比明显增加。其认为 EGF 调节肺腺癌细胞 ABCG2 表达,这种调节作用进一步影响这些肺腺癌细胞的耐药特征。因此,EGF 可作为抗肿瘤药物靶点,阻滞表皮生长因子受体(EGFR)信号转导通路从而逆转耐药现象。

4 ABCG2 与耐药逆转

ABCG2 的底物非常广泛,包括拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、葱环类、喜树碱类似物、抗代谢药、葡萄糖醛酸苷共轭物和硫酸盐共轭物、荧光染料、毒素及一些机体产生的内源性物质。但是某些药物特别是抗癌药如果是 ABCG2 的底物,其生物利用度降低,向靶点的分布受到阻碍,应用被限制。因此对 ABCG2 耐药逆转及调节剂的研究成为目前研究的热点之一。

4.1 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)

EGFR TKIs 如吉非替尼、厄罗替尼、拉帕替尼对癌细胞的增殖、生长、存活信号转导通路起阻滞作用,常用来治疗晚期或转移性非小细胞肺癌。Nakamura A 等^[21]发现,10 μmol/L 的吉非替尼可以逆转 MCF-7/MX 和 ABCG2 cDNA 转染的 MCF-7/克隆 8 代细胞对米托蒽醌、拓扑替康和 SN-38 的耐受,其机制可能为吉非替尼不作为 ABCG2 的竞争性底物,直接逆转 ABCG2 介导的耐药。也有研究表明吉非替尼对既往化疗失败的中国局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者有较好的疗效和安全性^[22]。CI1033 是 HER 家族 TKIs,能够逆转 ABCG2 对 SN-38 和拓扑替康的耐药性^[23]。HER TKIs 拉帕替尼以其显著疗效于 2007 年获得 FDA 批准与希罗达联用治疗晚期乳癌。阿西替尼是一多靶点 TKIs,通过靶向作用肿瘤干细胞,调节 ABCG2 功能,逆转 ABCG2 多药耐药,且对由 ABCB-1、肺耐药蛋白(LRP)介导的多药耐药无明显作用^[24]。

4.2 ABCB1 抑制剂

ABCB1 抑制剂能够调节 ABCG2 的表达,这类药物有依克立达、吡啶衍生物、环孢素 A、Tariquidar、多酚类等。Qadir M 等^[25]研究发现环孢素 A 能够调节 P-gp、MRP-1、ABCG2 和 LRP,逆转米托蒽醌、阿霉素耐药以及增加毒性。Tang SC 等^[26]发现依克立达和克唑替尼合并用药可提高克唑替尼(酪氨酸激酶抑制剂)的生物利用度及脑内浓度,使得具有间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因重排的非小型细胞肺癌患者对克唑替尼的获得性耐药有所改善。

4.3 其他抑制剂

两性性光敏剂不是 ABCG2 的底物,但可作为特殊有效细胞毒性药物靶向 ABCG2^[27]。这一重要发现为光化学内化(PCI)技术消除多药耐药细胞和癌干细胞提供依据。真菌霉素 C(FTC)有效逆转过表达 ABCG2 细胞的耐药性,并与细胞内药物蓄积量呈正相关,但 FTC 存在神经毒副作用。Shukla S 等^[28]研究姜黄素对 ABCG2 的影响,发现姜黄素仅需在纳摩尔浓度时就能抑制小鼠血脑屏障中 ABCG2 的活性,使 ABCG2 的底物的达峰浓度 c_{max} 和生物利用度都有所提高。此外姜黄素的主要代谢产物四氢姜黄素对 ABCG2、ABCB1 活性的抑制作用更强^[29]。在 ABCG2 过表达的米托蒽醌选择性耐药的肿瘤细胞中发现,人抗菌肽可增加胞内米托蒽醌的浓度,从而降低细胞对米托蒽醌的耐药性^[30]。

5 结语

肿瘤的耐药是多因素、多水平、多基因参与的复杂过程,提高细胞内药物浓度是克服肿瘤细胞耐药的一个重要方面。ABCG2通过降低细胞内毒性物质的蓄积来使细胞存活率升高,从而在肿瘤复发过程中发挥重要作用。研究ABCG2转运蛋白要以一个全面的角度来思考:研究模型、药物吸收与代谢、结合位点、转运蛋白调控因素、基因多态性等。这可为在新药开发和临床用药中改善药物处置、提高药物生物利用度、降低毒副作用等方面提供理论依据,为临床合理用药提供指导。

参考文献

- [1] Huang Y, Sadee W. Membrane transporters and channels in chemoresistance and sensitivity of tumor cells[J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2): 168.
- [2] Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1998, 95(26): 15 665.
- [3] Nolin TD, Naud J, Leblond FA, et al. Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(6): 898.
- [4] Jonker JW, Buitelarrer M, Wagenaar E, et al. The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(24): 15 649.
- [5] Riordan JR, Deuchars K, Kartner N, et al. Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines [J]. *Nature*, 1985, 316(6 031): 817.
- [6] Knutsen T, Rao VK, Ried T, et al. Amplification of 4q21-q22 and the MXR gene in independently derived mitoxantrone-resistant cell lines[J]. *Genes Chromosomes & Cancer*, 2000, 27(1): 110.
- [7] Candeil L, Gourdiere I, Peyron D, et al. ABCG2 overexpression in colon cancer cells resistant to SN-38 and in irinotecan-treated metastases[J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(6): 848.
- [8] Rao VK, Wangsa D, Robey RW, et al. Characterization of ABCG2 gene amplification manifesting as extra chromosomal DNA in mitoxantrone-selected SF295 human glioblastoma cells [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, 160(2): 126.
- [9] Turner JG, Gump JL, Zhang C, et al. ABCG2 expression, function and promoter methylation in human multiple myeloma [J]. *Blood*, 2006, 108(12): 3 881.
- [10] To KK, Zhan Z, Bates SE. Aberrant promoter methylation of the ABCG2 gene in renal carcinoma[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(22): 8 572.
- [11] Nakano H, Nakamura Y, Soda H, et al. Methylation status of breast cancer resistance protein detected by methylation-specific polymerase chain reaction analysis is correlated inversely with its expression in drug-resistant lung cancer cells[J]. *Cancer*, 2008, 112(5): 1 122.
- [12] Tamura M, Kondo M, Horio M, et al. Genetic polymorphisms of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters (ABCG2, ABCB1) and gefitinib toxicity [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2012, 74(1/2): 133.
- [13] Sparreboom A, Loos WJ, Burger H, et al. Effect of ABCG2 genotype on the oral bioavailability of topotecan [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(6): 650.
- [14] Lemos C, Kathmann I, Giovannetti E, et al. Folate deprivation induces BCRP (ABCG2) expression and mitoxantrone resistance in Caco-2 cells [J]. *Int J Cancer*, 2008(123): 1 712.
- [15] Ifergan I, Jansen G, Assaraf YG. Cytoplasmic confinement of breast cancer resistance protein (BCRP / ABCG2) as a novel mechanism of adaptation to short-term folate deprivation [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(4): 1 349.
- [16] Lechner A, Leech CA, Abraham EJ, et al. Nest inpositive progenitor cells derived from adult human pancreatic islets of Langerhans contain side population (SP) cells defined by expression of the ABCG2 (BCRP1) AT P-binding cassette transporter [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293(2): 670.
- [17] 胡均,李健,刘文松,等.人胆囊癌GBC-SD细胞系中干细胞样SP细胞群的分离及其ABCG2的表达[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2008, 37(2): 200.
- [18] Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, et al. The ABC transporter Bcrp1/ ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype [J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 1 028.
- [19] Meyer zu Schwabedissen HE, Grube M, Dreisbach A, et al. Epidermal growth factor-mediated activation of the map kinase cascade results in altered expression and function of ABCG2 (BCRP) [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(4): 524.
- [20] 张宇飞. ABCG2在肺癌中的表达及EGF、IL-4对肺腺癌细胞ABCG2表达调节的研究[D]. 西安:第四军医大学, 2007.
- [21] Nakamura Y, Oka M, Soda H, et al. Gefitinib (" Iressa", ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, reverses breast cancer resistance protein / ABCG2-mediated drug resistance [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(4): 1 541.
- [22] 管忠震,张力,李龙芸,等.吉非替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌在中国的临床研究[J]. *癌症*, 2005, 24(8): 980.
- [23] Erlichman C, Boerner SA, Hallgren CG, et al. The HER tyrosine kinase inhibitor CI1033 enhances cytotoxicity of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin and topotecan by inhibiting breast cancer resistance protein-mediated drug efflux [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(2): 739.
- [24] Wang F, Mi YJ, Chen XG, et al. Axitinib targeted cancer stem-like cells to enhance efficacy of chemotherapeutic drug via inhibiting the drug transport function of ABCG2 [J]. *Mol Med*, 2012, 18(18): 887.
- [25] Qadir M, O'Loughlin KL, Fricke SM, et al. Cyclosporin A is a broad-spectrum multidrug resistance modulator [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(6): 2 320.

肝移植患者中伏立康唑与他克莫司药物相互作用病例分析[△]

王超^{1*}, 张弋^{2#}(1.天津医科大学一中心临床学院,天津 300070;2.天津市第一中心医院,天津 300192)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0165-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.24

摘要 目的:对伏立康唑(VOZ)在两种不同的给药方式下(口服和静脉滴注)对他克莫司(TAC)药物浓度的影响程度进行比较,探讨两种药物相互作用机制。方法:观察分析1例服用TAC的肝移植术后随访患者,在应用VOZ治疗肺炎前后,TAC体内药物浓度的变化。结果:静脉滴注VOZ时TAC的平均谷浓度(c_0)为18.6 ng/ml(13.1~24 ng/ml), c_0/D 为12.6 ng/(ml·mg)[12~13.1 ng/(ml·mg)],口服VOZ与TAC联合用药时TAC的 c_0 为7.2 ng/ml(5.8~9.4 ng/ml), c_0 /每日剂量(D)为18.5 ng/(ml·mg)[15.6~24.8 ng/(ml·mg)]。与联合用药前相比,静脉滴注VOZ使TAC的 c_0/D 增加了641.2%,口服VOZ则使得TAC的 c_0/D 增高了994.1%;口服VOZ联合应用时TAC的 c_0/D 比静脉滴注VOZ联合应用时增加了47.6%。结论:肝移植术后患者在应用VOZ治疗肺炎后,TAC减少原剂量的1/3给药的方法并不适用,个体化给药很重要;二者相互作用的机制为:VOZ抑制肝脏和肠道中的CYP3A4/CYP3A5,使TAC的药物浓度显著升高;与VOZ静脉给药方式相比,口服VOZ联合用药时TAC具有较高的生物利用度。

关键词 伏立康唑;他克莫司;相互作用;肝移植患者;药物代谢酶

Case Analysis of Drug Interaction of Voriconazole and Tacrolimus in Liver Transplant Patient

WANG Chao¹, ZHANG Yi²(1. First Center Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects of voriconazole (VOZ) in two different modes of administration (oral and intravenous) on the concentration tacrolimus (TAC), in order to investigate the mechanism of the interaction of the two drugs. METHODS: The concentrations of TAC in a patient after liver transplantation before and after taking VOZ. RESULTS: The median trough concentration (c_0) of TAC was 18.6 ng/ml (13.1-24 ng/ml), median c_0/D was 12.6 ng/(ml·mg)[12-13.1 ng/(ml·mg)] after intravenous infusion of VOZ; the median c_0 of TAC was 7.2 ng/ml (5.8-9.4 ng/ml), median c_0/D was 18.5 ng/(ml·mg)[15.6-24.8 ng/(ml·mg)] after oral dose of VOZ combined TAC. Compared with drug combination, c_0/D of TAC increased by 641.2% after intravenous infusion of VOZ; that of TAC increased by 994.1% after oral administration of VOZ. c_0/D of oral dose of VOZ combined with TAC was higher than that of intravenous infusion of VOZ by 47.6%. CONCLUSIONS: The patient after liver transplantation, points out the principles of TAC use: i.e. 1/3 decrease of the original dose isn't suitable to treat pneumonia, and highlight the importance of the individual administration. The mechanism of drug interaction has been also pointed out: i.e. VOZ inhibits CYP3A4/CYP3A5 enzymes in the liver and intestinal so as to increase the concentration of TAC significantly; compared with intravenous administration of VOZ, oral dose of VOZ combined with TAC has high bioavailability.

KEYWORDS Voriconazole; Tacrolimus; Interaction; Liver transplant patients; Drug-metabolizing enzymes

[26] Tang SC, Nguyen LN, Sparidans RW, *et al.* Increased oral availability and brain accumulation of the ALK inhibitor crizotinib by coadministration of the P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) inhibitor elacridar[J]. *Int J Cancer*, 2013(7):28 475.

[27] Pål Kristian Selbo. Strongly amphiphilic photosensitizers are not substrates of the cancer stem cell marker ABCG2 and provides specific and efficient light-triggered drug delivery of an EGFR-targeted cytotoxic drug[J]. *J Control Release*, 2012, 148(1):2.

[28] Shukla S, Zaher H, Hartz A, *et al.* Curcumin inhibits the activity of ABCG2/BCRP1, a multidrug resistance-linked ABC drug transporter in mice[J]. *Pharmaceutical Research*, 2009, 26(2):480.

[29] Limtrakul P, Chearwae W, Shukla S, *et al.* Modulation of function of three ABC drug transporters, P-glycoprotein(ABCB1), mitoxantrone resistance protein (ABCG2) and multidrug resistance protein 1 (ABCC1) by tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin[J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 296(1/2):85.

[30] To KK, Ren SX, Wong CC, *et al.* Reversal of ABCG2 mediated multidrug resistance by human cathelicidin and its analogs in cancer cells[J]. *Peptides*, 2013, 40(1):13.

(收稿日期:2013-04-30 修回日期:2013-09-20)

△基金项目:天津市卫生局科技基金资助项目(No.11KG102)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:moyan19880331@163.com

通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:临床药学。

电话:022-23626485。E-mail:wing_zh1821@sina.com