

· 论著 ·

在体单向灌流法研究阿哌沙班肾衰大鼠肠吸收特性

张 欢^{1a}, 汪 丽^{1a}, 张 优^{1a}, 谢 沛^{1b}, 李 娜², 丁家荣^{1a}, 王 雷^{1b} (1. 海军军医大学第一附属医院: a. 肾脏病科, b. 消化内科, 上海 200433; 2. 上海大学转化医学研究院, 上海 200444)

[摘要] **目的** 研究阿哌沙班在肾衰大鼠体内的肠吸收特性, 并考察 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 抑制剂对阿哌沙班吸收行为的影响。**方法** 选择肾衰大鼠在体单向灌流法进行肠吸收实验, 建立大鼠阿哌沙班肠灌流液 HPLC 分析方法, 以考察大鼠在体肠吸收影响因素。**结果** 阿哌沙班在各肠段的吸收速率常数 (K_a) 存在显著性差异 ($P < 0.05$), 但表观吸收系数 (P_{app}) 未见明显差异 ($P > 0.05$); 大鼠回肠段的 K_a 和 P_{app} 值随药物浓度的增加而降低; 加入 P-gp 抑制剂盐酸维拉帕米 (0.1 mmol/L) 后, 阿哌沙班在空肠和回肠段的 K_a 和 P_{app} 值均明显增加。**结论** 阿哌沙班在各肠段均有吸收; P-gp 抑制剂对阿哌沙班在空肠和回肠段的吸收均有明显的促进作用, 表明阿哌沙班为 P-gp 底物, 推测其吸收机制为主动转运。

[关键词] 阿哌沙班; 慢性肾衰竭; 在体单向肠灌流; 肠吸收特征

[中图分类号] R97 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-2024(2022)06-0515-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202112012

Study on intestinal absorption characteristics of apixaban by in vivo one-way perfusion in rats with renal failure

ZHANG Huan^{1a}, WANG Li^{1a}, ZHANG You^{1a}, XIE Pei^{1b}, LI Na², DING Jiarong^{1a}, WANG Lei^{1b} (1. The First Affiliated Hospital of Naval Medical University: a. Department of Nephrology, b. Department of Gastroenterology and Hepatology, Shanghai 200433, China; 2. Institute of Translational Medicine of Shanghai University, Shanghai 200444, China)

[Abstract] **Objective** To study the intestinal absorption characteristics of apixaban in rats with renal failure, and the effect of P-glycoprotein (P-gp) inhibitors on its absorption behavior. **Methods** The in vivo absorption experiment was performed in CRF rats by one-way perfusion method and the absorption factors was investigated by establishing the HPLC analysis method. **Results** The absorption rate constant (K_a) of apixaban in each intestinal segment was significantly different ($P < 0.05$) with no significant difference in apparent absorption coefficient (P_{app}) ($P > 0.05$). The K_a and P_{app} values in the rat ileum decreased with the increasing of drug concentration. After addition of P-gp inhibitor verapamil hydrochloride (0.1 mmol/L), the K_a and P_{app} values of apixaban in the jejunum and ileum were significantly increased. **Conclusion** Apixaban is absorbed in all intestinal segments. P-gp inhibitors can significantly promote the absorption of apixaban in jejunum and ileum, suggesting that apixaban is P-gp substrate and its absorption mechanism is supposed to be active transport.

[Key words] apixaban; renal failure; one-way perfusion; intestinal absorption characteristics

临床流行病学显示, 终末期肾脏病患者发生房颤的风险是一般人群的 10 倍^[1]。口服抗凝剂是预防房颤血栓形成的重要治疗方法, 但现有口服抗凝剂缺乏针对终末期肾脏病患者的临床研究, 其安全性和有效性并不确切^[2-3]。阿哌沙班是一种新型口服 Xa 因子的抑制剂, 广泛应用于预防和治疗血栓形成。研究显示, 阿哌沙班可降低肾病合并房颤患者的大出血、血栓栓塞和死亡风险, 为此类患者提

供新的抗凝药物选择^[3]。但阿哌沙班缺少在终末期肾脏病患者(血肌酐清除率 <15 ml/min)中使用的临床资料, 且目前阿哌沙班肠道吸收部位尚不明确, 其吸收的影响因素也不清楚, 因而, 一定程度上限制了其应用。本实验拟通过探究阿哌沙班在肾衰大鼠肠道内的吸收部位、吸收机制以及 P 糖蛋白抑制剂对其肠道吸收的影响, 以便为阿哌沙班在终末期肾脏病患者中使用提供一定的参考依据。

[作者简介] 张 欢, 主治医师, Email: braadcate@163.com

[通信作者] 丁家荣, 主治医师, 研究方向: 急慢性肾脏病诊治, Email: djr567@163.com; 王雷, 副教授, 研究方向: 消化疾病诊治, Email: onerain@126.com

1 实验材料

1.1 实验仪器

岛津 LC-2030 Plus 高效液相色谱仪、AUW120D

电子天平(日本岛津公司);UVF 超纯水器(上海和泰仪器有限公司);超声清洗仪(深圳市洁盟清洗设备有限公司);Hei-Tec 磁力搅拌器(德国海道尔夫);SHZ-D 循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂)。

1.2 实验试剂

阿哌沙班原料药(武汉嘉叶生物科技有限公司);十二烷基硫酸钠(南京化学试剂有限公司);氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、二水合盐酸二氢钠、氯化镁、氯化钙、葡萄糖、乙酸铵(上海国药集团);甲醇(上海星可高纯溶剂有限公司);纯净水(杭州娃哈哈股份有限公司)。

1.3 实验动物

SD 雄性大鼠, 230 ~ 250 g, 购自上海斯莱克实验动物有限公司, 动物许可证号: SCXK(沪)2017-0005。动物自由饮水、进食, 环境温度 22 ~ 25 °C, 相对湿度 60%, 光照时间 8:00—18:00。所有动物实验均符合实验动物伦理学要求。

2 实验方法和结果

2.1 实验溶液配制

2.1.1 Kreb-Ringer's 营养液(K-R 氏液)

精确称取 NaCl 7.8 g、KCl 0.35 g、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.02 g、 NaH_2PO_4 0.32 g、 $NaHCO_3$ 1.37 g, 用超纯水溶解后加入 0.37 g $CaCl_2$ 至溶解完全, 临用前加入葡萄糖 1.4 g, 转移至 1000 ml 容量瓶中定容至刻度, 调节 pH 至 7.4。

2.1.2 阿哌沙班储备液

精确称取 9 mg 阿哌沙班原料药置于容量瓶中, 加入 3 % SDS, 定容至 100ml, 作为阿哌沙班储备液备用。

2.1.3 不同浓度的阿哌沙班肠循环液

分别取 0.5、1.0、4.0ml 阿哌沙班储备液至 100 ml 容量瓶中, 加入 K-R 营养液, 超声溶解后定容至 100ml, 配置成的阿哌沙班溶液浓度分别为 0.45、0.90、3.60 $\mu g/ml$ 。

2.1.4 含 P 糖蛋白抑制剂的阿哌沙班供试液

精确称取 0.5g 的盐酸维拉帕米置于 100 ml 容量瓶中, 加入超纯水溶解配制成浓度为 5 mg/ml 的盐酸维拉帕米储备溶液。分别取 1 ml 盐酸维拉帕米储备溶液和 1 ml 阿哌沙班储备溶液置 100ml 容量瓶, 配制成含盐酸维拉帕米浓度为 50 $\mu g/ml$ 、阿哌沙班浓度为 0.9 $\mu g/ml$ 的供试品溶液。

2.2 高效液相色谱检测

2.2.1 色谱条件

色谱柱: Gemini 5u C_{18} 110A 色谱柱(4.6 mm×

250 mm, 5 μm); 流动相: A 相为甲醇, B 相为 10 mmol/L 醋酸铵溶液; 柱温: 30 °C; 流速: 1.0 ml/min; 进样量: 10 μl 。

2.2.2 专属性实验

分别取空白 K-R 溶液、阿哌沙班 K-R 溶液以及阿哌沙班 K-R 回流收集液, 2000 r/min 离心 5 min 后取上清液 10 μl , 按照“2.2.1”项下色谱条件进样分析^[4-5]。结果见图 1。实验结果表明, 肠灌流液中阿哌沙班峰形良好, 保留时间约为 7 min, 空白 K-R 溶液及空白肠灌流液对其无干扰, 专属性良好。

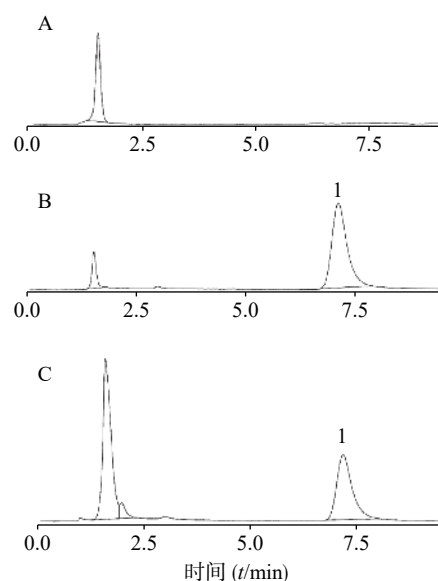


图 1 阿哌沙班的 HPLC 色谱图

A. 空白 K-R 溶液; B. 阿哌沙班 K-R 溶液;
C. 阿哌沙班 K-R 回流收集液; 1. 阿哌沙班

2.2.3 阿哌沙班的线性关系

精密量取阿哌沙班标准储备液用 K-R 溶液配制系列标准溶液, 各取 1 ml 加入 0.5 ml 甲醇, 离心后取上清液, 按照“2.2.1”项下方法进样分析。线性回归分析结果表明阿哌沙班在 0.36-4.5 $\mu g/ml$ 范围内线性关系良好。

2.2.4 阿哌沙班的回收率试验

精密量取阿哌沙班标准储备液用 K-R 溶液配制浓度呈 0.45、0.9、3.6 $\mu g/ml$ 的阿哌沙班供试品溶液, 各取 1 ml 加入 0.5 ml 甲醇, 离心后取上清液, 按照“2.2.1”项下方法进样分析, 计算阿哌沙班在低、中、高浓度溶液中的回收率。低、中、高浓度溶液中阿哌沙班平均回收率分别为 97.39 %、98.91 %、99.92 %, RSD 分别为 1.94 %、1.88 %、1.25 %, 结果表明本方法准确度良好。

2.2.5 阿哌沙班的稳定性考察

精密量取阿哌沙班标准储备液用 K-R 溶液配

制浓度为 0.45、0.9、3.6 μg/ml 的阿哌沙班供试品溶液,置于 37 °C 水浴 3 h,考察药物在 K-R 液中的稳定性。结果 0.45、0.9、3.6 μg/ml 的阿哌沙班供试液的 RSD 分别为 0.51 %、1.65 %、0.50%,表明 3 h 内阿哌沙班的稳定性良好。

2.3 阿哌沙班大鼠肠吸收特性的研究

2.3.1 大鼠慢性肾功能衰竭模型建立

雄性 SD 大鼠适应性饲养 1 周后按剂量 40 mg/kg 腹腔注射 1%戊巴比妥钠,待麻醉成功后,取仰卧位固定,常规消毒,沿左腹旁肾脏位置切开皮肤并逐层分离皮下组织进入腹腔,暴露左侧肾脏,切开后、下极的包膜,采用针形电烧灼器分别在左肾上、下极电凝肾脏表面,逐层缝合肌层和皮肤,关闭腹腔。2 周后,沿右腹旁肾脏位置处切口切开皮肤,逐层分离皮下组织进入腹腔,暴露右侧肾脏,用丝线结扎右肾肾门,切除右肾。

2.3.2 肾衰大鼠单向肠灌注模型的建立

取慢性肾功能衰竭大鼠,禁食 12 h,期间自由饮水,按剂量 40 mg/kg 腹腔注射 1%戊巴比妥钠,待麻醉成功后,取仰卧位固定,常规消毒皮肤。沿腹中线取长约 3 cm 纵行手术切口,分别在十二指肠、空肠、回肠、结肠处各取间距约为 10 cm 两个微小切口,分别在两切口处置入无菌引流管,并用丝线固定。取预热至 37 °C 的生理盐水冲洗肠道内容物,直至澄清液体,引流管连接恒流泵,以 2.0 ml/min 的起始流速将浓度为 0.9 μg/ml 的阿哌沙班溶液泵入肠段,待肠段内药液充满后将流速降低至 0.2 ml/min,此后按 15 min/次的频率收集肠回流液,计算肠回流液的质量减少量及 15 min 内收集到的流出液体的质量,并测定收集液中药物浓度。实验持续时间 2 h。样品采集完后处死大鼠,剪下所研究的肠段,将其平铺,测量其长度以及横截面半径。

2.3.3 肠吸收参数的计算

采用质量法对回流液流入和流出体积进行校正。按下式计算吸收速率常数(K_a)和表观渗透系数(P_{app}):

$$K_a = (1 - C_{out}V_{out}/C_{in}V_{in})v/\pi r^2 L$$

$$P_{app} = -v \ln(C_{out}V_{out}/C_{in}V_{in})/2\pi r L$$

式中 V_{in} 和 V_{out} 分别为灌入和收集的回流液体积 (ml), C_{in} 、 C_{out} 分别为进口和出口处回流液中药物的质量浓度(μg/ml), v 为灌注速度(ml/min), r 为被灌流肠段的横截面半径(cm), L 为被灌流肠段的长度(cm)。

2.3.4 阿哌沙班在慢性肾衰大鼠各肠段吸收情况测定

根据测定收集液中阿哌沙班浓度,计算不同肠段中阿哌沙班 K_a 和 P_{app} ,结果发现空肠对阿哌沙班的吸收速率最快,结肠段最慢,结果具有统计学意义。各肠段间的阿哌沙班表观吸收系数未见明显异常。如表 1 所示。

表 1 不同肠段药物吸收速率常数和表观吸收系数 ($n=6$)

肠段	$K_a \times 10^{-2}/\text{min}$	$P_{app} \times 10^{-4}(\text{cm/s})$
十二指肠	1.43±0.18 [#]	0.17±0.6
空肠	1.80±0.27 [#]	0.24±0.03
回肠	1.35±0.24 [#]	0.16±0.03
结肠	0.87±0.18	0.14±0.05

注: [#] $P<0.05$,与结肠比较; * $P<0.05$,与回肠比较

2.3.5 阿哌沙班浓度对其吸收特性测定

配制浓度分别为 0.45、0.9、3.6 μg/ml 的阿哌沙班灌流液,按“2.3.2”项下操作流程选取肾衰大鼠回肠进行灌流,测定灌流液中阿哌沙班的浓度,计算药物 K_a 和 P_{app} 。结果显示,在回肠段,阿哌沙班药物浓度越高,肠道对其吸收速率和表观吸收系数越低($P<0.05$),如表 2 所示。

表 2 回肠不同浓度药物吸收速率常数和表观吸收系数 ($n=6$)

浓度(μg/ml)	$K_a \times 10^{-2}/\text{min}$	$P_{app} \times 10^{-4}(\text{cm/s})$
0.45	1.67±0.38 [#]	0.27±0.05 [#]
0.90	1.35±0.24	0.16±0.03
3.60	0.81±0.18	0.13±0.03

注: [#] $P<0.05$,与高浓度组比较

2.3.6 P-gp 抑制剂对阿哌沙班吸收特性的影响

按“2.1.4”项下方法配制含盐酸维拉帕米的阿哌沙班灌流液,按“2.3.2”项下操作流程选取大鼠空肠及回肠进行灌流,测定灌流液中阿哌沙班的浓度,计算药物 K_a 和 P_{app} ,研究 P-gp 外排作用对阿哌沙班在空肠和回肠段的吸收特性影响。结果显示,加入维拉帕米后,阿哌沙班的 K_a 和 P_{app} 的值均增加,提示阿哌沙班是 P-gp 的底物, P-gp 抑制剂显著促进阿哌沙班的肠吸收,如表 3 所示。

3 讨论

阿哌沙班是新型口服、高效、高选择性的 Xa 因子抑制剂,自 2013 年上市以来,随着应用的推广,阿哌沙班适应证由早期的关节置换术后预防静脉血栓形成逐渐拓展为广泛的预防和治疗血栓的

表 3 P-gp 抑制剂对阿哌沙班在空肠和回肠段吸收特性的影响 ($n=6$)

药物组别	空肠		回肠	
	$K_a \times 10^{-2}$ /min	$P_{app} \times 10^{-4}$ (cm/s)	$K_a \times 10^{-2}$ /min	$P_{app} \times 10^{-4}$ (cm/s)
阿哌沙班	1.80±0.27	0.24±0.03	1.35±0.24	0.16±0.03
阿哌沙班+维拉帕米	2.97±0.44 [#]	0.53±0.12 [#]	1.89±0.51 [*]	0.31±0.04

注: [#] $P<0.05$, 空肠段与阿哌沙班单药组比较; ^{*} $P<0.05$, 回肠段与阿哌沙班单药组比较

形成^[6-10]。慢性肾脏病是临床常见病和多发病^[11]。研究显示,相对于健康人群,终末期肾脏病患者发生房颤的风险增加 10 倍,严重危及终末期肾脏病患者的生命安全^[1]。房颤是临床最常见的心律失常疾病,其极易诱发血栓形成,抗凝治疗是房颤病人预防血栓形成及栓塞的必要治疗手段^[12]。但目前临床上常见的口服抗凝剂均缺乏针对肾脏病患者的临床研究,其安全性和有效性存疑^[3,8,13]。在一项和华法林的对比中发现,相对于华法林,阿哌沙班可降低终末期肾脏病合并房颤患者的大出血、血栓栓塞和死亡风险^[3]。此外有研究发现,肾功能损伤对阿哌沙班血浆浓度与抗 FXa 活性的关系无明显影响^[14]。这也给这部分患者带来了新抗凝剂的选择。然而,对于其肠道主要吸收部位及吸收机制了解欠缺也在一定程度上限制了其临床的应用。

本研究通过比较肾衰大鼠不同肠段药物浓度的测定来推测阿哌沙班在肠道内的吸收部位及吸收机制,并通过给予 P 糖蛋白抑制剂来研究其对肠道吸收阿哌沙班的影响。目前研究胃肠道对药物吸收情况的方法主要分为在体实验、体外实验和体内实验三种^[15]。其中在体实验又分为两种:循环灌流法和单向灌流法^[15-17]。单向灌流法具有通用性好、耗时少及流速低的特点,同时显著减少了对肠道生理环境的影响,最终实验准确性高^[16,18]。在本实验所测定的阿哌沙班因其溶解性低、渗透性差及难以被吸收的限制,导致肠道对酚红吸收增加,对实验结果测算校正影响大,故选用单向肠灌流法进行试验以及重量法进行校正计算^[19]。

有文献报道^[20],当药物的 P_{app} 小于 0.03×10^{-4} cm/s 时表明该药物吸收较差; P_{app} 大于 0.2×10^{-4} cm/s 时表明该药物吸收完全;而介于两者之间则为中等吸收。阿哌沙班在十二指肠、空肠、回肠、结肠的 P_{app} 值均保持约 0.2×10^{-4} cm/s,说明阿哌沙班在各肠段均有良好吸收行为。此外,高血压是慢性肾衰患者最常见的并发症,常需使用多种降压药物联合治疗, P-gp 抑制剂维拉帕米作为经典的钙通道拮抗

剂广泛应用于临床降压治疗。既往研究显示,阿哌沙班和利伐沙班可被细胞色素 P450 3A 和 P-gp 所消除^[21]。为进一步明确 P-gp 对阿哌沙班的吸收影响,本研究观察了 P-gp 抑制剂盐酸维拉帕米对阿哌沙班肠道吸收的影响,结果表明加入 P-gp 抑制剂后,阿哌沙班在空肠和回肠段 K_a 和 P_{app} 值均有不同程度的增加,推测阿哌沙班是 P-gp 的底物, P-gp 抑制剂的加入有利于增加阿哌沙班的吸收程度,从而提高阿哌沙班口服生物利用度。不同浓度的阿哌沙班溶液在回肠的吸收情况不同,低浓度与高浓度之间存在显著性差异,且高浓度的 K_a 及 P_{app} 的值最小,表明阿哌沙班的吸收存在自身浓度抑制,其吸收机制应为主动转运。

综上所述,阿哌沙班在各肠段均有吸收; P-gp 抑制剂对阿哌沙班在空肠和回肠段的吸收均有明显的促进作用,表明阿哌沙班为 P-gp 底物,推测其吸收机制为主动转运。本文拟通过探究阿哌沙班在肠道内的吸收部位、吸收机制以及 P 糖蛋白抑制剂对其肠道吸收的影响,为今后阿哌沙班的使用提供一定的参考依据。

【参考文献】

- [1] STANIFER J W, POKORNEY S D, CHERTOW G M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2020, 141(17): 1384-1392.
- [2] YAO X X, TANGRI N, GERSH B J, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(21): 2621-2632.
- [3] SIONTIS K C, ZHANG X S, ECKARD A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States[J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1519-1529.
- [4] 张震, 孙燕. HPLC法测定阿哌沙班中的有关物质[J]. *天津药学*, 2014, 26(6): 9-11.
- [5] 孙媛媛, 赵云丽, 段蒙蒙, 等. 高效液相色谱法测定阿哌沙班中的有关物质[J]. *沈阳药科大学学报*, 2017, 34(1): 37-42.
- [6] 周建光, 周颖奇. 新型口服抗凝药的特点和临床研究[J]. *临床药物治疗杂志*, 2013, 11(5): 8-14.
- [7] 赵伟, 许海燕. 房颤患者脑卒中的预防: 新型抗凝药依度沙班与达比加群、利伐沙班、阿哌沙班疗效与安全性的比较[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(33): 2601.
- [8] KIMACHI M, FURUKAWA T A, KIMACHI K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11: CD011373.

(下转第 531 页)

- AVILA M, et al. Clinical applications of coenzyme Q₁₀[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014, 19: 619-633.
- [2] ZOZINA V I, COVANTEV S, GOROSHKO O A, et al. Coenzyme Q₁₀ in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14(3): 164-174.
- [3] YANG Y K, WANG L P, CHEN L, et al. Coenzyme Q₁₀ treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 450: 83-89.
- [4] FAROUGH S, KARAA A, WALKER M A, et al. Coenzyme Q₁₀ and immunity: a case report and new implications for treatment of recurrent infections in metabolic diseases[J]. *Clin Immunol*, 2014, 155(2): 209-212.
- [5] 陈帅, 高彦祥. 基于生物大分子的辅酶Q₁₀纳米传递载体的研究进展[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(1): 361-369.
- [6] 温跃兰, 周卫, 陈宁. 辅酶Q₁₀静脉注射乳的制备及其体外释放研究[J]. *华西药理学杂志*, 2015, 30(2): 157-159.
- [7] 俞发, 张永昕. 姜黄素脂肪乳剂的制备工艺研究[J]. *中药材*, 2015, 38(4): 838-840.
- [8] SMYRNIOTIS V E, KOSTOPANAGIOTOU G G, ARKADPOULOS N F, et al. Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange[J]. *Clin Nutr*, 2001, 20(2): 139-143.
- [9] WANG Y, WANG C L, DENG Y H, et al. A new application of monosialotetrahexosylganglioside in pharmaceuticals: preparation of freeze-thaw-resistant coenzyme Q₁₀ emulsions[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 159: 105701.
- [10] 邹佳, 于彬, 宋阳, 等. 粒径和质量浓度对辅酶Q₁₀脂质体光解动力学的影响[J]. *沈阳药科大学学报*, 2010, 27(1): 24-27, 33.
- [11] 邓意辉, 赵静, 董晓辉, 等. 一种复合型乳化剂及其制备的乳剂及其制备方法: CN101091890A[P]. 2007-12-26.
- [12] ZHANG T, ZHOU S L, KANG L, et al. The effect of monosialylganglioside mix modifying the PEGylated liposomal epirubicin on the accelerated blood clearance phenomenon[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2017, 12(2): 134-142.
- [13] 王旭玲, 苏钰清, 宋艳志, 等. 不同密度单唾液酸四己糖神经节苷脂修饰乳剂比格犬体内药动学[J]. *沈阳药科大学学报*, 2017, 34(4): 338-344.
- [14] LEONHARD V, ALASINO R V, BIANCO I D, et al. Self-assembled micelles of monosialogangliosides as nanodelivery vehicles for taxanes[J]. *J Control Release*, 2012, 162(3): 619-627.
- [收稿日期] 2021-06-23 [修回日期] 2021-10-30
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 518 页)

- [9] SU X L, YAN B J, WANG L H, et al. Oral anticoagulant agents in patients with atrial fibrillation and CKD: a systematic review and pairwise network meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(5): 678-689.e1.
- [10] 陆璐, 张洁, 阎昭. 阿哌沙班治疗肿瘤相关性血栓栓塞的获益与风险[J]. *天津医科大学学报*, 2021, 27(3): 322-325.
- [11] 陈崑, 张望, 余学清. 中国肾脏病临床研究现状与展望[J]. *临床肾脏病杂志*, 2013, 13(1): 7-9.
- [12] LABOVITZ A J, ROSE D Z, FRADLEY M G, et al. Early apixaban use following stroke in patients with atrial fibrillation: results of the AREST trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(4): 1164-1171.
- [13] HAREL Z, MCARTHUR E, JEYAKUMAR N, et al. The risk of acute kidney injury with oral anticoagulants in elderly adults with atrial fibrillation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(10): 1470-1479.
- [14] GUREVITZ C, GILADI E, BARSHESET A, et al. Comparison of low and full dose apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction (from a national registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 159: 87-93.
- [15] 张晓雷, 周明眉, 贾伟, 等. 在体肠灌注模型及其在中药研究中的应用[J]. *上海中医药大学学报*, 2010, 24(3): 87-92.
- [16] 莫李立, 王素军. 口服药物吸收模型的研究进展[J]. *广东药学院学报*, 2011, 27(1): 104-107.
- [17] 张燕, 朱华旭, 郭立玮. 在体单向肠灌注模型研究小檗碱及其在复方配伍环境中的大鼠肠吸收特性[J]. *药学学报*, 2012, 47(2): 233-238.
- [18] 沈凯, 王景田. 药物肠吸收实验研究方法进展[J]. *中国新药杂志*, 2003, 12(12): 988-991.
- [19] 王辉, 褚倩倩, 哈婧, 等. 阿哌沙班的合成新工艺[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(11): 1290-1294.
- [20] FAGERHOLM U, JOHANSSON M, LENNERNÄS H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum[J]. *Pharm Res*, 1996, 13(9): 1336-1342.
- [21] OTSUKA Y, CHOULES M P, BONATE P L, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling for the prediction of a drug-drug interaction of combined effects on P-glycoprotein and cytochrome P450 3A[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2020, 9(11): 659-669.
- [收稿日期] 2021-12-06 [修回日期] 2022-06-29
[本文编辑] 陈盛新