

热毒宁注射液临床联用及药物相互作用的研究进展[△]

康丹瑜^{1,2*}, 耿婷¹, 丁岗¹, 李艳静¹, 黄文哲¹, 萧伟¹, 王振中¹, 马世平^{2#} (1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001; 2. 中国药科大学中药学院, 南京 210009)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0276-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.37

摘要 目的:了解热毒宁注射液的临床联用情况及药物相互作用的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就热毒宁注射液临床联用及药物相互作用的研究进行归纳和总结。结果与结论:热毒宁注射液常与青霉素类、头孢霉素类、大环内酯类、林可霉素类和喹诺酮类等药物联用,多用于治疗社区获得性肺炎、急性肺炎、支原体肺炎和小儿支气管炎等疾病,联用时需用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液冲洗输液管。热毒宁注射液及其有效成分(有机酸类、环烯醚萜类和黄酮类)对不同的细胞色素P₄₅₀酶具有不同程度的抑制或诱导作用,故热毒宁注射液与经相关酶代谢的药物联用时需考虑其给药剂量的调整,充分考虑可能出现的药物相互作用或潜在风险,以避免引起不良反应。

关键词 热毒宁注射液;联合用药;药物相互作用;细胞色素P₄₅₀

热毒宁注射液是在经验方的基础上开发研制的纯中药制剂,由青蒿、金银花、栀子经现代工艺技术分离、提取、纯化、精制而成,具有清热、疏风和解毒等功效^[1-2],临床多用于治疗上呼吸道感染所致的高热、微恶风寒、头身痛、咳嗽和痰黄等证^[3]。近年来,药学工作者不仅围绕热毒宁注射液的药效成分、药理作用和临床应用开展研究,还从安全用药角度对其临床联用、配伍禁忌和不良反应等进行了探索。笔者查阅近年来国内外相关文献,对热毒宁注射液临床联用情况及药物相互作用的研究进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

1 热毒宁注射液的临床联用

热毒宁注射液处方由青蒿、金银花、栀子3味中药材组成,均性寒,青蒿具有抗菌、抗病毒和杀虫等功效,金银花和栀子则具有抑菌、抗病毒、解热、抗炎和保肝等功效,3味药材药效有协同作用,故热毒宁注射液具有明显的抗菌和抗病毒功效^[4-6]。热毒宁注射液临床使用常与抗菌药物和抗病毒药物等联用,可提高疗效、缩短病程。此外,热毒宁注射液还与糖皮质激素、肾上腺素、注射用盐酸氨溴索等药物联用,用于治疗婴幼儿喘憋性肺炎、小儿毛细支气管炎等疾病^[7-8]。

1.1 与抗菌药物联用

热毒宁注射液与抗菌药物联用频率较高,其中主要包括青霉素类、头孢霉素类、大环内酯类、林可霉素类和喹诺酮类等药物,多用于治疗社区获得性肺炎、急性肺炎、支原体肺炎和小儿支气管炎等疾病。

1.1.1 青霉素类药物 甘玉凤^[9]的研究比较了给予扁桃体周围炎患者注射用青霉素单用和联用热毒宁注射液

的疗效,结果显示联用组患者总有效率(94.00%)明显高于单药组(78.67%),且联用组患者退热、脓点消失、白细胞下降和住院时间均明显短于对照组。范勇等^[10]的研究比较了给予支气管肺炎患儿阿莫西林克拉维酸钾片单用和联用热毒宁注射液的疗效,结果显示联用组患儿总有效率(96.00%)明显高于对照组(86.00%)。此外,热毒宁注射液与注射用派拉西林钠联用治疗细菌性社区获得性肺炎疗效显著,且可有效缩短疗程^[11]。

1.1.2 头孢霉素类药物 热毒宁注射液联合头孢曲松钠^[12]、头孢唑肟^[13]治疗急性重症肺炎效果显著。刘疆豪等^[12]的研究显示,热毒宁注射液+注射用头孢曲松钠组患者咳嗽咳痰缓解、退热和住院时间分别为(5.23 ± 2.14)、(3.45 ± 1.36)、(9.34 ± 1.22)d,明显短于单用注射用头孢曲松钠组[(6.89 ± 2.54)、(5.78 ± 1.67)、(13.16 ± 1.67)d]。邓学灵^[14]的研究评估了注射用头孢替唑钠单用和联用热毒宁注射液治疗儿童急性支气管炎的疗效,结果显示联用组患者退热时间[(12.18 ± 8.65)h]明显短于单药组[(20.34 ± 10.23)h]。

1.1.3 大环内酯类药物 陆惠兰^[15]的研究比较了给予小儿支原体肺炎患儿阿奇霉素注射液单用和联用热毒宁注射液的疗效,结果显示联用组患者总有效率(95.0%)明显高于单药组(86.0%),患者退热、咳嗽消失、啰音消失和X线显示肺部阴影消失时间均明显短于单药组,且联用组患者的住院时间[(9.23 ± 2.83)d]明显短于单药组[(12.05 ± 4.10)d]。

1.1.4 林可霉素类药物 皮丹^[16]的研究考察了注射用克林霉素单用和联用热毒宁注射液治疗小儿急性支气管肺炎患儿的疗效与安全性,结果显示联用组患儿的退热、止咳止泻时间较单药组缩短约2d,联用组患儿的总有效率(95.0%)明显高于单药组(75.0%),且治疗过程未见明显的药品不良反应发生。

[△] 基金项目:“重大新药创制”科技重大专项“十二五”第三批课题(No.2013ZX09402203)

* 硕士研究生。研究方向:中药学。电话:025-86185232。E-mail: cpudanyukang@163.com

通信作者:教授,博士生导师,硕士。研究方向:中药药理学。电话:025-86185232。E-mail: spma@cpu.edu.cn

1.1.5 喹诺酮类药物 热毒宁注射液联用喹诺酮类药物(如盐酸左氧氟沙星、盐酸洛美沙星、莫西沙星等)可用于治疗社区获得性肺炎、尿路感染、成人肺炎支原体肺炎等疾病,且联用疗效明显优于单用喹诺酮类药物,可明显改善患者的不适症状,降低药品不良反应的发生率^[17-18]。

1.2 与抗病毒药物联用

热毒宁注射液常与干扰素类和核苷类抗病毒药物联用治疗咽峡炎、疱疹和小儿手足口病等,疗效显著,且安全性高。

1.2.1 干扰素类药物 热毒宁注射液联用干扰素(雾化吸入)可治疗小儿病毒性咽炎,联合干扰素(灌肠)可治疗小儿秋季腹泻,联合 α -干扰素(压缩雾化)可治疗疱疹性咽峡炎,联合干扰素(肌肉注射)可治疗小儿病毒性肺炎、小儿轮状病毒性肠炎和小儿手足口病等疾病,且相比于单用干扰素类药物的治疗方案,联用方案可提高疗效、缩短病程^[19-21]。

1.2.2 核苷类药物 万春喜^[22]的研究证实,热毒宁注射液联用阿昔洛韦可治疗小儿水痘、带状疱疹,联用组患儿疱疹、疼痛缓解并结痂时间 $[(12.00 \pm 2.97)d]$ 明显短于单用阿昔洛韦组 $[17.96 \pm 4.06)d]$ 。万琦等^[23]的研究比较了给予传染性单核细胞增多症患儿更昔洛韦单用和联用热毒宁注射液的疗效,联用组患儿的总有效率(93.48%)明显优于对照组(77.78%)。此外,热毒宁注射液还可与磷酸阿糖腺苷联用治疗小儿疱疹性口腔炎,联用的有效率达95.35%,明显优于单用磷酸阿糖腺苷(73.26%)^[24]。

1.2.3 其他抗病毒药物 热毒宁注射液还可联合利巴韦林用于治疗小儿疱疹性咽炎,可提高临床疗效,有效缩短患儿病程^[25]。

2 热毒宁注射液的药物相互作用

热毒宁注射液的药品不良反应中发生在皮肤及其附件的约占70%,全身性不良反应约占10%,神经系统、呼吸系统和消化系统等不良反应约占20%^[26-28]。李继友等^[29]的研究纳入热毒宁注射液致不良反应病例1 098例,就其性别、年龄、适应证、给药剂量和联合用药等因素对热毒宁注射液使用风险的影响进行评估,结果显示联合用药致药物相互作用可能是其主要的风险因素。

2.1 基于体外配伍的药物相互作用

目前,国内有关热毒宁注射液的药品不良反应报道中联合用药占29%左右^[29]。任亮等^[30]的研究考察了热毒宁注射液的稳定性及与头孢菌素类药物的相互作用,结果显示热毒宁注射液分别与5%葡萄糖注射液(GS)、0.9%氯化钠注射液(NS)配伍后pH值和栀子苷含量均无明显差异,而与头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松和头孢哌酮配伍后均可见不同程度的外观变化,可见热毒宁注射液与头孢菌素类药物存在一定的配伍禁忌。段广瑾

等^[31]的研究探讨了热毒宁注射液与左氧氟沙星、加替沙星、盐酸莫西沙星的配伍稳定性,结果显示热毒宁注射液与这3种喹诺酮类药物均存在配伍禁忌。此外,热毒宁注射液与阿昔洛韦、氨溴索和甲硝唑等药物配伍时可见不同程度的微粒生成物,存在配伍禁忌^[32]。因此,热毒宁注射液的临床使用,建议单独将其溶于稀释液中静脉滴注,在与其他药物联用时则需用5%GS或NS冲洗输液管。

2.2 基于肝药酶的代谢性药物相互作用

热毒宁与其他药物联用时可能会产生代谢性药物相互作用,主要由细胞色素P₄₅₀(CYP)酶的抑制和诱导作用产生,其中诱导作用会加速目标药物代谢,使药理活性降低;而抑制作用则导致酶活性下降,使药物代谢减慢并在体内蓄积,从而可能发生严重的不良反应^[33]。

目前已知的热毒宁注射液的化学成分主要分为有机酸类(绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸、咖啡酸、阿魏酸和齐墩果酸等)、环烯醚萜类(栀子苷、京尼平、京尼平苷、山栀子苷和断氧化马钱子苷等)、黄酮类(槲皮素、木犀草素和芦丁等)和香豆素类等^[34-36]。其中,某些成分对相应的CYP亚型有不同程度的影响,在联用其他药物时应考虑给药剂量的调整。

2.2.1 有机酸类成分与CYP酶 热毒宁注射液中的绿原酸成分主要来源于金银花,是热毒宁注射液主要的活性成分之一^[37],具有较广泛的抗菌、抗病毒功效。研究发现,绿原酸对CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1^[38]和CYP2D6^[39]等酶活性几乎无抑制作用,高浓度的绿原酸对CYP1A2、CYP2B1^[40]具有轻微的抑制作用,但均不足以引起药物的相互作用。另有研究表明,绿原酸对CYP3A4具有不可逆性的抑制作用^[41]。此外,绿原酸还对CYP1A1、CYP3A1表现出诱导作用,其中CYP3A1 mRNA的表达随绿原酸浓度的增加和作用时间延长而呈上升趋势^[42]。齐墩果酸属于肝病辅助药物,具有明显的降低丙氨酸转氨酶和退黄效果。汤浩等^[42]的研究表明,高、中、低3种质量浓度的齐墩果酸均能诱导CYP1A1和CYP3A4 mRNA的表达。Kim KA等^[43]的研究发现,齐墩果酸与CYP1A2的底物非那西丁、CYP3A4的底物咪达唑仑均具有竞争性的抑制作用。咖啡酸具有良好抗菌、抗病毒作用,是热毒宁注射液的主要活性成分之一。Rastogi H等^[44]的研究发现,咖啡酸是CYP2D6强有力的竞争性抑制剂,但对CYP2C9和CYP3A4酶活性则几乎无抑制作用。

2.2.2 环烯醚萜类成分与CYP酶 Gao LN等^[45]的体外研究发现,京尼平可抑制CYP2C19和CYP3A4的活性,对CYP2D6则表现出诱导作用,此类作用在相应代谢酶的mRNA、蛋白质表达和酶活性上均可体现。京尼平苷是栀子的主要药效成分之一,京尼平苷可抑制CYP3A4的活性,但几乎不会抑制CYP1A1和CYP2E1活性^[46]。

栀子苷是热毒宁注射液中的主要活性成分和质控成分,具有较好的镇痛、抗炎、抗病毒的功效,对人肝微粒体CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4等亚型的酶活性均无明显的抑制作用,热毒宁注射液正常剂量(20 mL/d)下的栀子苷并不会引起体内药物相互作用^[47]。

2.2.3 黄酮类成分与CYP酶 热毒宁注射液中还含有微量的黄酮类成分,包括槲皮素、芦丁和异鼠李素等。黄酮类成分对不同的CYP亚型表现出不同的作用。槲皮素对CYP2C8、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6和CYP3A2等亚型的酶活性均具有一定的抑制作用^[44],且可诱导CYP1A2、CYP2E1的基因和蛋白的表达^[48];芦丁对CYP3A4亚型的酶活性具有不可逆性抑制作用^[41],而对CYP1A2和CYP2C11亚型的酶活性具有诱导作用^[48];异鼠李素则对CYP3A4 mRNA的表达呈现剂量依赖性诱导作用,但对CYP3A4酶活性并无影响^[49]。

2.2.4 热毒宁注射液与CYP酶 Geng T等^[50]的研究考察了热毒宁注射液对大鼠CYP酶的影响,结果显示热毒宁注射液对大鼠体内CYP2C11、CYP2D1和CYP3A1/2的酶活性具有抑制作用,且在低、中剂量下即可诱导CYP1A2的酶活性,高剂量下则抑制CYP1A2的酶活性。张云燕等^[51]的研究显示,热毒宁注射液对CYP3A1的酶活性和mRNA表达水平均具有显著的诱导作用,而对CYP2B1、CYP2C12、CYP2C13和CYP2D2亚型的酶活性均具有抑制作用。司海红等^[52]的研究表明,热毒宁注射液对大鼠CYP1A2、CYP2C9和CYP2C19有一定的诱导作用,对CYP3A1/2和CYP2D6则无明显作用。

可见,热毒宁注射液及其相关成分对不同的CYP酶亚型具有诱导或抑制作用,故热毒宁注射液与经相关酶代谢的药物联用时需考虑其给药剂量的调整,充分考虑可能出现的药物相互作用或潜在风险,以避免引起不良反应。

3 结语

目前,中药注射剂的安全性问题主要集中在药品质量和体外配伍,对中药注射剂与其他药物联用产生体内代谢性药物相互作用的研究相对较少。我国上市的中药注射剂药品说明书中较少标注代谢性药物相互作用。热毒宁注射液作为一种治疗上呼吸道感染的纯中药注射剂,在临床上常与抗菌药物、抗病毒药物等联用,联用时需用5%GS或NS冲洗输液管。热毒宁注射液及其有效成分(有机酸类、环烯醚萜类和黄酮类)对不同的CYP酶具有不同程度的抑制或诱导作用,故热毒宁注射液与经相关酶代谢的药物联用时需考虑其给药剂量的调整。有关热毒宁注射液的药物相互作用研究多以大鼠作为研究模型,其研究结果仅能为指导临床用药提供一定的数据支持,并不能作为指导临床用药的直接依

据,有待更深入的临床研究加以验证。

参考文献

- [1] 陈健,常秀娟,陈春苗,等.热毒宁注射液解热镇痛作用研究[J].世界科学技术:中医药现代化,2014,16(9):1912-1915.
- [2] 庞立健,臧凝子,刘创,等.热毒宁注射液在慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热阻肺证中的抗炎与免疫作用[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(6):1225-1229.
- [3] 吴彩霞,张娟娟,顾雪竹,等.热毒宁注射液的临床应用概况[J].中国药房,2014,25(7):666-669.
- [4] 冯肝珠,周锋,黄茂,等.热毒宁抗呼吸道合胞病毒(RSV, Long株)作用体外实验研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2007,27(9):1009-1012.
- [5] 冯肝珠,周锋,黄茂,等.热毒宁注射液对腺病毒-3的体外抑制作用[J].中国新药与临床杂志,2007,26(8):573-577.
- [6] 刘涛,萧伟,王振中,等.热毒宁注射液中细菌内毒素的测定研究[J].中草药,2009,40(10):1585-1587.
- [7] 杨春丽,刘金辉,蔡旗.热毒宁注射液联合盐酸氨溴索注射液佐治婴幼儿毛细支气管炎的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(33):199-200.
- [8] 陈飞.热毒宁注射液联合肾上腺素雾化吸入佐治小儿毛细支气管炎63例[J].中医儿科杂志,2013,9(6):25-28.
- [9] 甘玉凤.热毒宁注射液联合注射用青霉素治疗扁桃体周围炎疗效分析300例[J].中国社区医师,2014,30(9):65-67.
- [10] 范勇,杨永莲,宋雷.热毒宁注射液联合阿莫西林克拉维酸钾治疗小儿支气管肺炎的临床观察[J].中国社区医师,2014,30(25):94-95.
- [11] 邱彬,陈宪明.热毒宁注射液联合哌拉西林钠治疗细菌性社区获得性肺炎临床观察[J].中国中医急症,2013,21(12):2141-2142.
- [12] 刘疆豪,刘艳梅.热毒宁注射液联合头孢曲松治疗急性重症肺炎临床观察[J].中国中医急症,2014,22(3):503-504.
- [13] 马继涛.热毒宁注射液联合头孢唑肟治疗小儿肺炎60例疗效观察[J].现代诊断与治疗,2014,25(13):2924.
- [14] 邓学灵.热毒宁注射液联合头孢唑肟钠治疗儿童急性支气管炎疗效观察[J].医学信息,2011,24(8):4002-4003.
- [15] 陆惠兰.热毒宁联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效观察[J].现代预防医学,2008,35(15):3007-3009.
- [16] 皮丹.热毒宁注射液联合克林霉素治疗小儿急性支气管炎的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2012,5(30):59-60.
- [17] 吴耀东.热毒宁联合盐酸洛美沙星治疗尿路感染49例的疗效观察[J].中医临床研究,2014,6(2):89-90.
- [18] 黄霖.热毒宁注射液联合莫西沙星治疗成人肺炎支原体肺炎疗效观察[J].中国医药指南,2010,8(28):126-127.
- [19] 袁玉肖,姜凯,马占敏.热毒宁注射液联合 α -干扰素治疗疱疹性咽峡炎临床观察[J].新乡医学院学报,2014,31

- (5):403-404.
- [20] 马晓红,李霞,杨栋.热毒宁注射液联合干扰素治疗小儿秋季腹泻疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(18):216.
- [21] 李明勇.热毒宁注射液联合干扰素治疗小儿病毒性咽炎疗效观察[J].浙江中医杂志,2009,44(2):100.
- [22] 万春喜.热毒宁注射液联合阿昔洛韦治疗带状疱疹62例疗效观察[J].广东医学院学报,2012,30(5):533-534.
- [23] 万琦,鄢素琪,邓玉萍,等.热毒宁注射液联合更昔洛韦治疗儿童传染性单核细胞增多症疗效观察[J].中国医院药学杂志,2013,33(16):1349-1354.
- [24] 陈军红.热毒宁注射液联合阿糖腺苷治疗小儿疱疹性口腔炎疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2013,15(9):208.
- [25] 曹兴丽.热毒宁注射液联合利巴韦林气雾剂治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2011,10(21):1705-1706.
- [26] 林茵,伍俊妍,李国成,等.47例热毒宁注射液引发不良反应文献复习及分析[J].中国现代药物应用,2013,7(11):137-138.
- [27] 邵艳.我院热毒宁注射液致不良反应65例分析[J].中国药房,2015,26(8):1096-1098.
- [28] 王强.热毒宁注射液致不良反应40例分析[J].临床合理用药杂志,2012,5(20):69.
- [29] 李继友,孙骏,周静,等.热毒宁注射液相关风险因素分析[J].中国药物警戒,2013,10(10):627-634.
- [30] 任亮,马菲,张印坡.热毒宁注射液的稳定性及与头孢菌素类药物的配伍研究[J].中国新药杂志,2011,20(9):813-816.
- [31] 段广瑾,马淑娟.热毒宁注射液与盐酸莫西沙星氯化钠注射液存在配伍禁忌[J].中国误诊学杂志,2011,11(26):6382.
- [32] 刘会茹,卢学军,王艳清.热毒宁注射剂与阿昔洛韦配伍的稳定性研究[J].现代药物与临床,2012,27(4):393-395.
- [33] Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P₄₅₀ and the clinical implications[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1998,35(5):361-390.
- [34] 李海波.热毒宁注射液药效物质基础研究[D].南京:南京中医药大学,2013.
- [35] Li L, Wang Z, Peng Y, et al. Screening and identification of multi-components in Reduning injections using LC/TOF-MS coupled with UV-irradiation[J]. *J Chromatogr Sci*, 2015,53(5):778-786.
- [36] Li YJ, Wang ZZ, Bi YA, et al. The evaluation and implementation of direct analysis in real time quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry for characterization and quantification of geniposide in Reduning Injections[J]. *RCM*, 2012,26(11):1377-1384.
- [37] 李海波,于洋,王振中,等.热毒宁注射液抗病毒活性成分研究: I [J]. *中草药*, 2014,45(12):1682-1688.
- [38] 李夏寅,任斌,徐小平,等. Cocktail法评价绿原酸对人肝S9中P₄₅₀酶不同亚型体外活性的影响[C]//第16届中国南方国际心血管病学术会议论文汇编.广州:岭南心血管病杂志社,2014:17-19.
- [39] Obach RS. Inhibition of human cytochrome P₄₅₀ enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression[J]. *JPET*, 2000, 294(1):88-95.
- [40] Huynh HT, Teel RW. Effects of plant-derived phenols on rat liver cytochrome P₄₅₀ 2B1 activity[J]. *Anticancer Res*, 2002,22(3):1699-1703.
- [41] 徐文,孙术红,刘涛,等.金银花提取物及主要成分对药物代谢酶CYP3A4的活性抑制作用研究[J].中国执业药师,2012,9(2):3-5.
- [42] 汤浩,刘晓莉,王锐,等.齐墩果酸和绿原酸对HepG2细胞及P₄₅₀酶的影响[J].中成药,2013,35(12):2576-2580.
- [43] Kim KA, Lee JS, Park HJ, et al. Inhibition of cytochrome P₄₅₀ activities by oleanolic acid and ursolic acid in human liver microsomes[J]. *Life Sci*, 2004,74(22):2769-2779.
- [44] Rastogi H, Jana S. Evaluation of inhibitory effects of caffeic acid and quercetin on human liver cytochrome P₄₅₀ activities[J]. *PTR*, 2014,28(12):1873-1878.
- [45] Gao LN, Zhang Y, Cui YL, et al. Evaluation of genipin on human cytochrome P₄₅₀ isoenzymes and P-glycoprotein in vitro[J]. *Fitoterapia*, 2014, doi: 10.1016/j.fitote.2014.07.018.
- [46] Kang JJ, Wang HW, Liu TY, et al. Modulation of cytochrome P₄₅₀-dependent monooxygenases, glutathione and glutathione S-transferase in rat liver by geniposide from *Gardenia jasminoides*[J]. *FCT*, 1997,35(10/11):957-965.
- [47] 韩永龙,孟祥乐,李丹,等.清开灵注射液及其主要成分黄芩苷和栀子苷对人肝微粒体CYP酶6种亚型的体外抑制作用研究[J].中国药学杂志,2011,46(19):1486-1490.
- [48] 和凡,钟国平,赵立子,等.槲皮素、山奈酚、芦丁对大鼠肝微粒体细胞色素P₄₅₀酶的诱导作用[J].中国医院药学杂志,2010,30(9):728-731.
- [49] 丁丽丽,张晶晶,窦薇.异鼠李素对CYP3A4的调节及药物相互作用分析[J].药学学报,2012,47(8):1006-1010.
- [50] Geng T, Si H, Kang D, et al. Influences of Reduning Injection, a traditional Chinese medicine injection, on the CYP activities in rats using a cocktail method[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi:10.1016/j.jep.2015.08.035.
- [51] 张云燕,徐王彦君,汤响林,等.热毒宁注射液对大鼠肝脏CYP酶的影响[J].中国中药杂志,2015,40(14):2737-2742.
- [52] 司海红,耿婷,马铮,等.热毒宁注射液对大鼠肝微粒体CYP酶的诱导作用研究[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(7):1438-1443.

(收稿日期:2016-03-14 修回日期:2016-11-16)

(编辑:陶婷婷)