

小柴胡汤与化学药联合应用及两者相互作用的研究概况^Δ

汤云燕*, 兰 雪, 尚德翠, 唐富山[#](遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563006)

中图分类号 R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0846-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.26

摘要 目的:了解小柴胡汤与化学药联合应用及两者相互作用的研究现状,为其临床应用及深入研究提供参考。方法:以“小柴胡汤”“化学药”“药-药相互作用”“药物代谢酶”“细胞色素”“药动学”“药效学”“Xiaochaihu decoction”“Xiaochaihu Tang”“Sho-saiko-to”“Chemical drugs”“Herb-drug interactions”“Drug-metabolizing enzymes”“Cytochrome”“Pharmacokinetics”“Pharmacodynamics”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询1998年1月—2018年7月发表的相关文献,对小柴胡汤联合化学药治疗消化系统疾病、心脑血管系统疾病、免疫相关疾病以及其他疾病的用药情况及其对联用化学药吸收及代谢的影响进行论述。结果:共检索到相关文献7 337篇,其中有效文献49篇。其中,关于小柴胡汤与化学药联合用药的临床疗效观察较多,且小柴胡汤分别与雷贝拉唑、单硝酸异山梨酯、恩替卡韦等化学药联用在消化、心脑血管、免疫等系统疾病中均可取得较好的临床效果。而有关两者相互作用机制的研究则较为有限,只有少量文献报道小柴胡汤可通过影响联用化学药的吸收与代谢等体内过程而发生药物相互作用。结论:临床上小柴胡汤与化学药联用广泛,大多联用的治疗效果优于化学药的单用,两药联用存在潜在的药物相互作用而影响药效,今后可以从小柴胡汤对肝药酶的影响等方面入手加强相互作用机制研究。

关键词 小柴胡汤;化学药;相互作用;联合用药

小柴胡汤出自东汉名医张仲景的《伤寒论》,由柴胡、黄芩、人参(现多用党参代替)、半夏、甘草、生姜、大枣等7味药材组成,用于治疗伤寒少阳证,具解表散热、疏肝和胃的功效^[1-2]。在长期的医疗实践中,小柴胡汤被广泛用于15类262种疾病或病症,如消化系统疾病、呼吸系统疾病、神经系统疾病以及肿瘤等的治疗^[3]。其以“一方多治”的优势在日本汉方药中占一席之地,成为日本汉方医疗中使用最为广泛的处方之一^[4]。为了方便使用,研究者开发了多种小柴胡汤剂型,2015年版《中国药典》(一部)中收录的包括小柴胡颗粒、小柴胡胶囊、小柴胡泡腾片、小柴胡片^[5]。随着对疾病机制的不断探

索,小柴胡汤作为辅助治疗药物,在消化系统、心脑血管系统、免疫系统等疾病中与雷贝拉唑、单硝酸异山梨酯、恩替卡韦等多种化学药的联合应用越来越普遍。而联合用药往往会产生药物相互作用,如小柴胡汤与甲磺丁脲^[6]、卡马西平^[7]、环孢素A^[8]联合应用时,可能会因影响了后者的体内过程而影响药效。药物相互作用被认为是发生药品不良事件的常见原因^[9],因此小柴胡汤在临床联合用药中药物间产生的相互作用是值得基础和临床研究者关注的问题。笔者以“小柴胡汤”“化学药”“药-药相互作用”“药物代谢酶”“细胞色素”“药动学”“药效学”“Xiaochaihu decoction”“Xiaochaihu Tang”

- [43] CORPECHOT C, BARBU V, WENDUM D, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(5): 1010-1021.
- [44] 潘澎. 芪术颗粒对肝纤维化形成过程中PI3K/Akt信号转导通路的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [45] LIN X, BAI F, NIE J, et al. Didymin alleviates hepatic fi-

brosis through inhibiting ERK and PI3K/Akt pathways via regulation of raf kinase inhibitor protein[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 40(6): 1422.

- [46] 李晚霞. 橙皮素衍生物对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的治疗作用及部分机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [47] GUO C, XU L, HE Q, et al. Anti-fibrotic effects of puerarin on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats possibly through the regulation of PPAR- γ expression and inhibition of PI3K/Akt pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 56(19): 436-442.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31460246);贵州省科学技术基金(No.黔科合J字[2013]2323号);贵州省省市科技合作专项(No.省市科合[2015]53号);遵义医学院重点学科(临床药学)(No.4009403-0000014)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0851-28642337。E-mail:1543500724@qq.com

[#] 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:0851-28642337。E-mail:fstang@vip.163.com

(收稿日期:2018-08-06 修回日期:2018-12-21)

(编辑:余庆华)

“Sho-saiko-to”“Chemical drugs”“Herb-drug interactions”“Drug-metabolizing enzymes”“Cytochrome”“Pharmacokinetics”“Pharmacodynamics”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询1998年1月—2018年7月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献7 337篇,其中有效文献49篇。现就小柴胡汤联合化学药治疗消化系统疾病、心脑血管系统疾病、免疫相关疾病以及其他疾病的应用情况及其对联用化学药吸收及代谢的影响进行论述,以了解小柴胡汤联合用药及相互作用的研究概况,为其临床用药及深入研究提供参考。

1 小柴胡汤与化学药的联用

小柴胡汤在临床上多领域的联合用药越来越普遍,其联用概率呈上升趋势,且逐渐成为临床用药的优势与特色,拓展了临床用药的治疗思路^[10]。笔者搜集了关于小柴胡汤在临床上联用的实例,通过梳理分类发现,小柴胡汤联合化学药主要用以治疗消化系统疾病、心脑血管系统疾病、免疫相关疾病,现将相关联合用药情况进行以下总结。

1.1 消化系统疾病

小柴胡汤为治疗少阳病的代表方,消化系统疾病与少阳病有诸多联系,例如二者都有本虚标实、虚实夹杂的特点,因此小柴胡汤在消化系统疾病中的应用逐渐增多。如小柴胡汤联合雷贝拉唑或兰索拉唑等治疗反流性食管炎^[11],联合多潘立酮或西沙必利等治疗功能性消化不良^[12],联合奥美拉唑或法莫替丁(或奥美拉唑)+硫酸铝+阿莫西林+甲硝唑等治疗消化性溃疡^[13],联合甲硝唑+熊去氧胆酸、头孢氨苄+头孢噻肟钠+丁胺卡那霉素+左氧氟沙星等治疗胆囊炎^[14],联合阿莫西林+奥美拉唑+胶体果胶铋、阿莫西林+奥美拉唑+克拉霉素+铝碳酸镁或替普瑞酮等治疗慢性浅表性胃炎^[15]。以上研究均指出,小柴胡汤联合化学药治疗消化系统疾病疗效好。

老年慢性浅表性胃炎是由多种病因引起的胃黏膜慢性炎症病变,是目前消化系统的常见病和多发病之一。临床上主要是采用抑制胃酸分泌的方式治疗,如常规选择替普瑞酮,该药可改善胃黏膜的分泌功能和周围组织的血流分布,具有一定的治疗效果^[16]。但由于老年患者机体功能衰退,胃酸的分泌较少,单用替普瑞酮治疗的临床效果不是很理想^[17]。而小柴胡汤中的柴胡有拟胆碱作用,可调节消化道系统功能;黄芩能减轻机体的炎症反应;人参(或党参)能保护胃黏膜;甘草能解除胃部平滑肌痉挛;半夏与生姜能促进胃黏膜的修复;大枣能抗炎、安神,该药联合共同发挥保护胃黏膜、增加胃肠道平滑肌收缩、促进胃排空等作用^[18],其联用化学药

可以在老年慢性浅表性胃炎治疗中发挥独特的综合疗效^[17-18]。曾向忠^[19]研究发现,小柴胡汤加减方联合替普瑞酮能明显改善老年慢性浅表性胃炎患者的生活质量,且疗效优于替普瑞酮单用。还有研究提示,小柴胡汤联合替普瑞酮对慢性浅表性胃炎具有良好的疗效,可能与降低患者T淋巴细胞亚群和胃黏膜环氧化酶2的表达有关,但其机制有待深入研究^[20]。

1.2 心脑血管系统疾病

小柴胡汤多领域的联合用药,特别是在心脑血管疾病治疗领域中具有调治、缓解的作用,常有成功的临床案例报道。如小柴胡汤联合抗病毒、营养心肌及增强免疫等常规西医疗法治疗心肌炎^[21],联合地芬尼多等常规治疗法治疗中风后眩晕^[22],联合单硝酸异山梨酯治疗心绞痛^[23]。由此可见,小柴胡汤联合化学药对临床常见心脑血管疾病均有一定的预防和治疗作用。心绞痛是由于冠状动脉粥样硬化管腔变狭窄导致供血不足而引起的心肌缺血缺氧。临床常用硝酸酯类以释放一氧化氮、增加平滑肌细胞内环鸟苷酸、扩张冠状动脉,使心肌细胞的血液和氧的供应量增加、心脏负荷降低,从而缓解心绞痛,但长期使用该类药物会产生耐药性,不利于心绞痛的有效治疗^[24]。心脑血管疾病多为气滞血瘀型。小柴胡汤可理气、和血、祛瘀,因此以加减小柴胡汤辅助治疗心脑血管系统疾病,可获得较好的疗效^[25]。黎文杰^[23]研究发现,小柴胡汤加减联合单硝酸异山梨酯片治疗不稳定型心绞痛效果优于单用单硝酸异山梨酯片。

1.3 免疫相关疾病

药理学研究表明,小柴胡汤具有双向免疫调节作用,可通过影响机体激素的分泌在免疫相关疾病中发挥有效的作用。如小柴胡汤联合非甾体抗炎药+糖皮质激素+抗生素等常规治疗法治疗类风湿关节炎^[10],联合环磷酰胺或醋酸泼尼松等治疗系统性红斑狼疮^[26],联合泼尼松等治疗自身免疫性肝炎^[27],联合恩替卡韦、拉米夫定、五灵肝复胶囊等治疗乙型肝炎^[28],联合降压、纠正电解质紊乱、酸碱平衡、低盐优质蛋白饮食等常规治疗法治疗慢性肾小球肾炎^[29],联合拉米夫定、齐多夫定或依非韦仑等治疗获得性免疫缺陷综合征等临床常见的免疫相关疾病^[30]。恩替卡韦是慢性乙型肝炎患者常用的抗病毒药物,其能阻止内源性核苷酸参与乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸的复制,从而快速缓解患者症状,避免病情持续发展。但该药并不能完全清除患者体内的乙肝病毒,且长期应用的药品不良反应发生率较高,导致患者预后较差^[31]。而小柴胡汤可通过调节T淋巴细胞亚群、增强巨噬细胞和自然杀伤细胞杀伤活性等作用来增强机体的免疫功能,推测两者联用更有利于免疫相关疾病

的治疗^[25]。林金宝等^[28]研究发现,小柴胡汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的效果及患者肝功能的恢复情况均优于恩替卡韦单用。

1.4 其他疾病

小柴胡汤与化学药也联合应用于其他疾病的治疗。如小柴胡汤联合新癬片或吡喹酮等治疗发热^[32],联合艾司西酞普兰、帕罗西汀等治疗抑郁症^[33],联合阿普唑仑或艾司唑仑等治疗失眠^[34],联合西比灵或盐酸氟桂利嗪等治疗头痛或偏头疼^[35]等。

综上所述,当使用替普瑞酮治疗老年慢性浅表性胃炎、单硝酸异山梨酯片治疗不稳定型心绞痛、恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎时,虽然化学药的作用机制明确,针对性强,但难免有不能兼顾的地方,而小柴胡汤的联用可在一定程度上弥补化学药的缺陷。两药合用,发挥各自的优势,可扬长避短、标本兼顾、增强疗效、减少不良反应等。

2 小柴胡汤与联用化学药的相互作用

联合用药发生药物相互作用的原因有很多,其中影响联用药物的体内过程是其中一个可能的主要原因^[36]。相互作用可发生于药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄的一个或多个环节,引起药物或其代谢产物药动学参数的改变,从而影响药物的治疗效果^[37]。笔者对检索到的文献进行梳理后发现,小柴胡汤与联用化学药相互作用的报道主要集中在小柴胡汤对后者吸收及代谢的影响。现就这两方面作以下总结。

2.1 小柴胡汤对联用化学药吸收的影响

联合用药会影响药物在体内的吸收,引起药物或其代谢产物在血液或组织中浓度增加或减少,改变其体内过程进而影响药效^[38]。Nishimura N等^[6,39-42]发现,小柴胡汤与甲苯磺丁脲联用能抑制胃排空速率和甲苯磺丁脲溶解度,且后者的吸收速率会随着胃排空速率的降低而降低;两药联用还能促进小肠内甲苯磺丁脲的膜渗透清除率,能在初期使甲苯磺丁脲在小肠的吸收增加,能抑制甲苯磺丁脲载体的非介导性转运,促进载体介导性转运。从以上研究总结出小柴胡汤与甲苯磺丁脲联用的初期可促进甲苯磺丁脲的消化道吸收,并推测这种相互作用可能与小柴胡汤增强了甲苯磺丁脲膜渗透性载体介导转运有关。Ohnishi N等^[7]研究发现,小柴胡汤与卡马西平联用能减少后者在大鼠胃肠道中的吸收。

2.2 小柴胡汤对联用化学药代谢的影响

药动学和药效学改变的机制中,代谢性相互作用约占40%^[43]。代谢性相互作用主要与参与药物代谢的酶有关,其中以细胞色素P₄₅₀(CYP)为主。CYP是一组参与内源性和外源性化合物代谢的混合功能氧化酶,作为

I相代谢酶,其是影响药物代谢的关键因素^[43]。许多药物可作为CYP的底物、诱导剂或抑制剂,其含量或活性的改变是导致临床上药物相互作用的主要机制之一^[43]。可见,研究药物对CYP的影响是阐明联合用药产生的相互作用的重要途径之一。Nishimura N等^[44]发现,小柴胡汤能降低甲苯磺丁脲的生物利用度,这可能与小柴胡汤诱导了小肠代谢酶有关。周燕等^[8]研究发现,环孢素A与小柴胡冲剂联合治疗肾移植术后患者,其体内环孢素A血药浓度的明显升高,可能是由小柴胡冲剂影响CYP活性所致^[45]。Nose M等^[46]发现,分别给予雌性SD大鼠和雌性ICR小鼠小柴胡汤2周或4周后,其戊巴比妥诱导的睡眠时间均明显缩短,说明小柴胡汤可能有诱导CYP的作用;然后,通过定量聚合酶链式反应(PCR)测定雌性SD大鼠CYP编码基因的表达发现,与对照组比较,小柴胡汤诱导了雌性SD大鼠CYP2B、CYP3A1、CYP2E1和CYP4A1基因的表达,这进一步提示其对CYP有诱导作用。Saruwatari J等^[47]通过探针药物法研究小柴胡汤对咖啡因(CYP1A的代谢底物)代谢率的影响,结果发现小柴胡汤对人的CYP1A活性有不明显的抑制作用。

综上所述,小柴胡汤与化学药联用可能会影响后者的体内过程。如当前收集到的小柴胡汤可影响甲苯磺丁脲、环孢素A、卡马西平在体内的血药浓度。其中,甲苯磺丁脲、环孢素A血药浓度的改变可能是由于小柴胡汤对其吸收产生了影响,也可能是因为小柴胡汤对肝药酶的影响。相关文献报道很少,具体机制有待进一步研究。

若能明确小柴胡汤对联用药物吸收可能的促进或抑制作用以及对联用药物代谢酶可能的诱导或抑制作用,就可预测联用药物血药浓度的变化,从而就可针对性地优化用药方案或筛选其他替代药物,这一方面可避免化学药血药浓度过高或过低导致毒副作用或治疗失败,保障患者用药安全、有效;另一方面可避免医疗资源的浪费,减轻患者的医疗费用。

此外,以上研究从底物药物药效学、分子生物学、探针药物代谢动力学等途径研究了小柴胡汤对CYP基因、蛋白及活性水平的影响。其中,在Nose M等^[46]和李晋等^[48]关于小柴胡汤对CYP2E1基因调节作用的研究结果存在分歧,李晋等^[48]发现小柴胡汤对肝纤维化雄性SD大鼠CYP2E1基因和蛋白的表达均有抑制作用,而Nose M等^[46]发现小柴胡汤诱导了雌性SD大鼠CYP2E1基因的表达。这可能是由于实验设计不同,CYP会因实验对象的种属、性别、年龄、健康状况等多种因素的不同而差异化表达^[49],但这种相互作用的真实结果和具体机制还有

待进一步证实。另外, Nose M等^[46]在分子水平用定量PCR法探究小柴胡汤对CYP基因的影响,也许可进一步探究小柴胡汤对CYP蛋白的影响。从多个角度分析,多种研究方法相互验证,或可使得小柴胡对肝药酶影响的研究结果更具临床用药参考价值。

3 结语

小柴胡汤与化学药联用在临床上使用广泛,当前对其联合用药的研究主要集中在临床药效学研究上,且小柴胡汤分别与雷贝拉唑、单硝酸异山梨酯、恩替卡韦等化学药联用在消化、心脑血管、免疫等系统疾病中均可取得较好的效果。临床运用小柴胡汤联合其他药物治疗疾病时,除注意观察治疗效果外,还要充分注意小柴胡汤对联用药物药动学及对药物代谢酶的影响;当与可能发生相互作用的药物联用时,应密切监测患者的情况,必要时进行药物剂量调整或换用其他药物从而有效地趋利避害。

有限的相互作用机制方面的研究表明,小柴胡汤可通过影响联用化学药的吸收与代谢等体内过程而产生药物间相互作用。但总体而言,目前综合药效学与药动学尤其是侧重于代谢酶的分子生物学来研究药物相互作用机制的报道相对较少。已报道的小柴胡汤联合少数品种化学药相互作用的研究相对简单、片面,还有待进一步的深入研究;小柴胡汤联合大量其他化学药相互作用的普适机制研究鲜见报道。由此可见,加强小柴胡汤与其他联用化学药相互作用机制的研究很有必要,可以从小柴胡汤对肝药酶影响等方面入手。

参考文献

[1] 唐富山, 张晓慧, 兰雪, 等. 不同厂家小柴胡汤丸的溶出度研究[J]. 中国药房, 2016, 27(30): 4272-4274.

[2] 兰雪, 唐富山, 陈曾妮, 等. HPLC法测定小柴胡汤剂中黄芩苷的含量[J]. 遵义医学院学报, 2015, 38(4): 435-438.

[3] 李佳莘, 曹云, 张耀巍, 等. 小柴胡汤疾病病谱分析[J]. 中国处方药, 2018, 16(4): 102-103.

[4] 徐睿瑶, 李宏远. 小柴胡汤在日本的应用与发展概况[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(7): 1021-1023.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 574-576.

[6] NISHIMURA N, NAORA K, HIRANO H, et al. Effects of sho-saiko-to on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(2): 231-236.

[7] OHNISHI N, OKADA K, YOSHIOKA M, et al. Studies on interactions between traditional herbal and western medicines. V. effects of Sho-saiko-to (Xiao Cai Hu Tang) on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats[J]. *Biol*

Pharm Bull, 2002, 25(11): 1461-1466.

[8] 周燕, 储小曼, 凌树森, 等. 口服小柴胡冲剂对肾移植病人环孢素A血药浓度的影响[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(12): 713-714.

[9] 廖朝峰, 张吕钊, 刘莹珍. 我院心血管内科老年患者潜在药物相互作用导致药物不良事件的影响因素分析[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1924-1927.

[10] 李延萍, 谢微香. 小柴胡加味汤治疗类风湿关节炎活动期100例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 920-921.

[11] 刘川贵, 杜德宏. 小柴胡汤联合兰索拉唑治疗对反流性食管炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2015, 21(23): 157-158.

[12] 随志化. 小柴胡汤加味治疗肝郁脾虚型功能性消化不良临床研究[J]. 河南中医, 2014, 34(9): 1662-1663.

[13] 苏玉凤, 林忠军, 宣翔虎, 等. 小柴胡汤加减治疗消化性溃疡临床疗效观察[J]. 淮海医药, 2016, 34(4): 484-485.

[14] 沙开彩. 小柴胡汤联合西药治疗慢性胆囊炎临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(13): 103-104.

[15] 赵红磊. 加味小柴胡汤治疗肝胃不和型慢性浅表性胃炎的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(1): 80-81.

[16] 刘祥. 小柴胡汤加减治疗消化性溃疡60例临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(2): 54-55.

[17] 严海桑. 小柴胡汤加减联合替普瑞酮治疗老年慢性浅表性胃炎62例临床分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(35): 108-109.

[18] 阳力. 小柴胡汤加减联合替普瑞酮治疗老年慢性浅表性胃炎44例临床观察[J]. 中医药导报, 2013, 19(2): 69-70.

[19] 曾向忠. 小柴胡汤加减联合替普瑞酮治疗老年慢性浅表性胃炎56例[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(11): 52-53.

[20] 楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 等. 小柴胡汤联合替普瑞酮对慢性浅表性胃炎T淋巴细胞亚群及胃黏膜COX-2表达的影响[J]. 中药材, 2016, 39(12): 2891-2893.

[21] 郭莉娟. 小柴胡汤加味治疗急性病毒性心肌炎的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(28): 179-180.

[22] 齐才晓. 小柴胡汤加减治疗中风后眩晕临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(24): 189-190.

[23] 黎文杰. 心病治肝发微兼谈小柴胡汤加减治疗心绞痛的疗效评价[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(1): 41-42.

[24] 谢永花, 白雪, 杨思进. 硝酸酯类药物耐药机制及临床应对策略研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(7): 47-50.

[25] 曹秋梅, 许周洁, 聂源, 等. 浅析小柴胡汤近十年药理研究与临床应用[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(2): 76-77.

[26] 党静, 廖迪思, 谭瑞兴, 等. 泼尼松联合小柴胡汤治疗系统性红斑狼疮的临床效果研究[J]. 中医临床研究, 2015, 7

- (36):97-99.
- [27] 甘霞,赵新芳,杨百京.小柴胡汤加减治疗肝郁脾虚型自身免疫性肝炎的临床疗效分析[J].中国医药指南,2016,14(21):198-199.
- [28] 林金宝,张一耕,林培坚.分析小柴胡汤与恩替卡韦联合用药对慢性乙型肝炎的临床疗效[J].中国医药指南,2017,15(20):204-205.
- [29] 尹洁.小柴胡汤改善慢性肾小球肾炎患者炎症及减轻蛋白尿的作用探讨[J].中国医药指南,2018,16(13):229-230.
- [30] 徐焕新,魏继童.小柴胡汤联合西药治疗艾滋病45例[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(19):55-56.
- [31] 石晓峰.小柴胡汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效分析[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(24):203-204.
- [32] 朱兆承,宗登伟.加味小柴胡汤联合新癍片治疗原发性肝癌癌性发热临床观察[J].实用中医药杂志,2017,33(7):749-750.
- [33] 潘中瑛,高炎超.小柴胡汤加减联合艾司西酞普兰治疗老年抑郁症疗效观察[J].四川中医,2017,35(7):187-189.
- [34] 刘磊,高静.小柴胡汤加减用于肝郁化火型失眠治疗的临床研究[J].中国医药指南,2013,11(36):195-196.
- [35] 黄蓓.小柴胡汤加减方联合西比灵治疗头痛的临床观察[J].湖北中医杂志,2014,36(11):6-7.
- [36] 杨洋,曾卉,李方园,等.药代动力学过程中的中西药配伍禁忌[J].中药与临床,2018,9(5):45-49.
- [37] 韩伯杨,姚玉红.中西药物合用的药代动力学相互作用及机制[J].医学综述,2014,20(16):2996-2998.
- [38] 赫记超,周芳,张经纬,等.中西药相互作用的药代动力学机制研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(4):470-476.
- [39] NISHIMURA N. Effects of Chinese herbal medicines on intestinal drug absorption[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2005, 125(4):363-369.
- [40] NISHIMURA N, UEMURA T, IWAMOTO K, et al. Change in tolbutamide permeability in rat jejunum and Caco-2 cells by Sho-saiko-to (Xiao Chai Hu Tang), a Chinese traditional medicine[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(5):651-657.
- [41] NISHIMURA N, NAORA K, HIRANO H, et al. Effects of Sho-saiko-to (Xiao Chai Hu Tang), a Chinese traditional medicine, on the gastric function and absorption of tolbutamide in rats[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2001, 121(2):153-159.
- [42] NISHIMURA N, NAORA K, HIRANO H, et al. Changes in the dissolution of tolbutamide by a traditional Chinese medicine, Sho-saiko-to (Xiao Chai Hu Tang)[J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(4):409-413.
- [43] 王琤,赵仁永,李芹.细胞色素P₄₅₀2C9基因多态性与药物相互作用[J].中国药房,2011,22(38):3610-3613.
- [44] NISHIMURA N, NAORA K, HIRANO H, et al. A Chinese traditional medicine, Sho-saiko-to (Xiao Chai Hu Tang), reduces the bioavailability of tolbutamide after oral administration in rats[J]. *Am J Chin Med*, 1999, 27(3/4):355-363.
- [45] 万元胜,师少军,吴伶,等.环孢素A血药浓度影响因素综述[J].药物流行病学杂志,2006,15(3):152-155.
- [46] NOSE M, TAMURA M, RYU N, et al. Sho-saiko-to and Saiko-keisi-to, the traditional Chinese and Japanese herbal medicines, altered hepatic drug-metabolizing enzymes in mice and rats when administered orally for a long time[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(10):1419-1426.
- [47] SARUWATARI J, NAKAGAWA K, SHINDO J, et al. The in-vivo effects of sho-saiko-to, a traditional Chinese herbal medicine, on two cytochrome P₄₅₀ enzymes (1A2 and 3A) and xanthine oxidase in man[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(11):1553-1559.
- [48] 李晋,徐尚福,张晓洁,等.小柴胡汤对肝纤维化大鼠肝脏CYP2E1表达的影响[J].遵义医学院学报,2014,37(4):393-396.
- [49] 杨然,马晓慧,郭嘉华,等.药物代谢酶的特性[J].中国新药杂志,2016,25(7):751-759.

(收稿日期:2018-08-13 修回日期:2018-12-04)

(编辑:余庆华)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅