

基于药动学的甘草配伍减毒机制研究进展

李志华^{1,3}, 颜苗^{1,2}, 张毕奎^{1,2*}, 李焕德^{1,2}, 方平飞^{1,2}

1. 中南大学湘雅二医院药学部, 湖南 长沙 410011

2. 中南大学临床药学研究所, 湖南 长沙 410011

3. 中南大学药学院, 湖南 长沙 410013

摘要: 甘草在中药方剂中使用相当普遍, 通常作为佐药和使药, 起着制约主药毒性、调和诸药的作用; 甘草作为“和诸药, 解百毒”药物, 常与有毒中药配伍使用, 但其中的配伍原理还未明确。研究甘草对有毒中药主要成分体内过程的影响, 能够更加深入地认识方剂配伍使用的原理和规律, 以及该过程与其配伍减毒的关系。主要总结近年来关于甘草配伍对有毒中药体内过程的影响及其药动学减毒机制的研究进展。

关键词: 甘草; 药动学; 减毒机制; 药物代谢酶; 外排转运体

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)23-3611-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.23.026

Advances in study on compatibility of licorice and its mechanism of detoxification based on pharmacokinetics

LI Zhi-hua^{1,3}, YAN Miao^{1,2}, ZHANG Bi-kui^{1,2}, LI Huan-de^{1,2}, FANG Ping-fei^{1,2}

1. Department of Pharmacy, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

2. Institute of Clinical Pharmacy, Central South University, Changsha 410011, China

3. School of Pharmaceutical Science, Central South University, Changsha 410013, China

Abstract: Licorice is one of Chinese materia medica (CMM) widely used in Chinese medicinal formulae as assistant and guiding medicines, it plays a role in restricting the main drug's toxicity and moderating the property of herbs. Licorice is regarded as a herb that can moderate the property of each herb and remove the hundreds of toxicants. Based on the above characteristics, toxic CMM is always used with licorice. However, the mechanism of the compatibility of licorice is not very clear. It is a good way for us to understand the principle and law of the compatibility of licorice, and to know the relationship between the process and compatibility detoxifying mechanism of licorice through studying on how the licorice has an effect on intracorporal process of the main components in the toxic CMM. The paper mainly summarizes the study on the pharmacokinetics of toxic CMM by compatibility of licorice and its mechanism of pharmacokinetic detoxification.

Key words: licorice; pharmacokinetics; mechanism of detoxification; drug metabolic enzymes; efflux transporters

甘草 *Glycyrrhiza Radix* 为豆科 (Leguminosae) 植物甘草 *G. uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 和光果甘草 *G. glabra* L. 干燥根或根茎入药, 性甘、味平, 中医理论认为其入脾、胃、肺经, 具有清热解毒、润肺止咳、调和诸药的作用; 甘草多用于脾胃虚弱, 倦怠乏力, 心悸气短, 咳嗽痰多, 脘腹、四肢挛急疼痛, 痈肿疮毒, 缓解药物毒性、烈性。

《千金方》言其“解百药毒, 如汤沃雪, 有人中乌头、巴豆毒, 甘草入腹即定, 验如反掌”。基于甘草“解百药毒”的特性, 在中药方剂中使用相当普遍, 素有“十方九草”之说。甘草在这些方剂中通常作为佐药和使药使用, 起着制约主药毒性和调和诸药的作用, 但其配伍机制还不十分明确, 随着对这一问题的关注, 越来越多的研究结果显示, 与甘草配伍

收稿日期: 2015-03-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202985, 81473411)

作者简介: 李志华 (1990—), 男, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。Tel: (0731)85292098 E-mail: li_zh13@163.com

*通信作者 张毕奎, 男, 博士, 教授/主任药师, 硕士研究生导师, 研究方向为体内药物分析及新制剂体内评价研究。

Tel: (0731)85292098 E-mail: zhb68@163.com

使用确实能够减轻有毒中药的毒性, 主要体现在减轻毒性药物的器官损伤^[1]、改善毒性损伤指标^[2-3]、减少毒性药物不良反应^[4]等, 通过进一步的深入研究发现, 甘草能够通过影响吸收、代谢和排泄几个环节从而影响药物的体内过程, 可能是甘草配伍减毒机制之一。现代研究发现, 甘草中含有多种活性成分, 不同成分的药理作用各异, 田庆来等^[5]对甘草有效成分及其药理作用进行了综述, 其中甘草主要成分有黄酮类成分, 包括甘草素 (liquiritigenin)、甘草苷 (liquiritin)、异甘草素 (isoliquiritigenin) 等; 三萜类成分包括甘草酸 (glycyrrhizic acid)、甘草甜素 (glycyrrhizin)、甘草次酸 (glycyrrhetic acid) 等; 此外还有多糖、生物碱等成分。甘草减毒机制与其活性成分密切相关, 本文总结近年来甘草配伍对药物体内过程的影响及其减毒机制。

1 甘草配伍对药动学的影响

中药方剂中的有毒中药常与甘草配伍使用以缓解其药性, 常见与甘草配伍使用的有毒中药有附子、雷公藤和马钱子等。研究发现甘草配伍附子、雷公藤和马钱子使用时可以增加附子^[6-7]的半数致死量 (LD_{50}) 和半数中毒量 (TD_{50}), 以及雷公藤^[8]和马钱子^[9]的 LD_{50} , 说明甘草配伍确实能够缓解有毒中药的毒性。但甘草的配伍机制还不十分明确, 可从药动学的角度探讨甘草配伍组方规律及其物质基础^[10]。王志琪等^[11]研究附子甘草配伍对乌头碱在大鼠体内药动学的影响, 通过 ig 给予大鼠附子、甘草单煎液和合煎液, 结果显示甘草配伍使用后附子的毒性成分乌头碱在大鼠体内的 t_{max} 推迟, C_{max} 和 AUC 降低, $t_{1/2}$ 缩短, 表明附子配伍甘草后乌头碱的吸收受到抑制, 吸收速度变慢, 吸收量减少, 消除加快。但有研究结果与之不同, 章津铭等^[12]借助 LC-MS/MS 检测分析方法考察附子甘草配伍后次乌头碱在大鼠体内药动学的变化, 分别 ig 给予大鼠附子单煎液和附子甘草合煎液, 发现次乌头碱在大鼠体内 t_{max} 显著延长, 清除率 (CL) 显著减小, AUC 显著增大。导致研究结果差异的因素有许多, 如实验大鼠的数量、甘草的产地及配伍比例等。

刘建群等^[13]、张锐等^[14]分别研究了甘草对雷公藤主要成分雷公藤甲素和雷公藤内酯酮药动学和组织分布、排泄的影响, 通过先给大鼠 ig 甘草提取物, 然后尾 iv 雷公藤甲素或雷公藤内酯酮, 与单独给药组比, 联合给药组雷公藤甲素的 AUC 与 C_{max} 减小约 1 倍, 而 CL 增大约 1 倍, 但两者的 $t_{1/2}$ 差别不大,

同时还发现联合给药组尿液和粪便排出总量比单独给药组多近 1 倍; 合用甘草组雷公藤内酯酮 AUC 与 $t_{1/2}$ 明显小于单独给药组, 而 CL 则增大, 排泄总量也较单独给药组多约 1 倍, 推测甘草配伍雷公藤的减毒机制可能通过加速雷公藤甲素和雷公藤内酯酮的代谢和排泄, 减少组织分布浓度, 从而降低其对组织的损伤。Gu 等^[15]研究甘草提取物对马钱子成分土的宁和马钱子碱在大鼠体内毒代动力学的影响, 实验先给予大鼠甘草提取物 7 d, 第 8 天给予马钱子提取物, 与空白组比较, 甘草组中土的宁药动学参数 t_{max} 增大, AUC 和 C_{max} 均减小, 而马钱子碱的 C_{max} 减小。土的宁在马钱子主要成分中所占比例大, 且毒性也比马钱子碱大, 甘草对马钱子中土的宁的影响或许是其减毒的机制。基于目前研究结果, 甘草配伍有毒中药对药动学的影响主要特点是延长 t_{max} , 减少毒性成分 AUC 和 C_{max} , $t_{1/2}$ 缩短, 即一方面延缓药物吸收、减少吸收量, 另一方面加快药物代谢排泄, 但由于中药的活性成分往往也是其毒性成分, 甘草的这种配伍减毒是否降低药物的药效依然是关注的重点。张广平等^[7]的研究结果显示, 附子配伍甘草后对附子抗炎和镇痛药效没有明显影响, 因此甘草配伍附子在减轻附子毒性的同时不影响附子的药效。马哲^[8]进行雷公藤甘草配伍减毒增效研究, 结果表明甘草与雷公藤配伍后增大 LD_{50} 值, 同时增加雷公藤抗炎、镇痛的疗效。

2 甘草配伍的药动学减毒机制

相关文献报道甘草配伍可改变有毒中药毒性成分的体内药动学, 但甘草通过影响体内过程的哪些环节发挥减毒作用值得深入研究, 近年关于甘草体内减毒机制成为甘草研究热点之一。

2.1 对药物吸收、分布的影响

吸收和分布是药物进入机体到达作用部位的重要过程, 药物吸收的多少及快慢直接影响到药物在体内发挥的作用。Caco-2 细胞模型是模拟药物在小肠吸收的经典体外模型, 广泛用于研究药物体外吸收过程。何丹等^[16]研究显示甘草提取物及其主要成分甘草甜素、甘草次酸和甘草苷能增强 Caco-2 细胞膜上 P-糖蛋白 (P-gp) 的功能和表达。彭燕等^[17-18]的研究结果也进一步验证了甘草调控 P-gp 的作用。甘草配伍减毒的一个特征是延缓和减少药物吸收, 而甘草减少药物吸收是否与 P-gp 有关? 叶敏^[19]通过 Caco-2 细胞模型研究了甘草苷对马钱子碱、次乌头碱体外吸收的影响, 发现甘草苷与马钱子碱合

用时,能够显著抑制马钱子碱的转运,说明甘草苷对马钱子碱的吸收有抑制作用;甘草苷与次乌头碱合用后,能增强 P-gp 对次乌头碱的外排作用。但有些体外研究结果与体内实验结果不一致,王俊俊等^[20]研究甘草苷对土的宁在 Caco-2 细胞中吸收的影响,结果显示与空白组相比,甘草苷能促进土的宁的表观渗透系数 (P_{app}),即甘草苷促进土的宁的吸收,这与动物实验结果^[14]不一致,甘草含有多种活性成分,可能单一成分的作用与甘草的作用存在差异。

改变药物的分布在某种程度上可以减少非靶部位的药量,从而减少药物的暴露和毒副作用。刘艳文等^[21]研究甘草酸对中毒剂量下马钱子碱药动力学的影响,结果表明持续给予甘草酸可使脑/血浓度比值曲线下面积较对照组减少 37.6%,同时发现其可诱导小鼠脑组织多药耐药基因 (MDR1a) mRNA 的表达,因此认为甘草酸可能通过 P-gp 加速马钱子碱的脑部转运,减少其在脑内的分布,而维拉帕米可能通过抑制 P-gp 进而阻断了马钱子碱从脑部的排出。

甘草配伍对药物吸收、分布的影响可能与 P-gp 有关,但这方面的研究目前报道的文献不多,且 P-gp 介导甘草对有毒中药毒性成分的影响研究还存在空白,因此甘草配伍对药物吸收、分布的影响还需深入研究和验证。

2.2 对药物代谢、排泄的影响

甘草配伍减毒一直是关注的热点,其减毒机制的研究也越来越多,文献报道,与甘草配伍可以加速有毒中药毒性成分的代谢和排泄。刘建群等^[22]研究甘草对雷公藤甲素和雷公藤内酯酮体内代谢的影响,发现雷公藤甲素、雷公藤内酯酮单独给药和与甘草合用给药后,大部分代谢产物相同,但与单独给药组相比,合用甘草组各代谢产物的量增多,说明甘草可以加速雷公藤甲素和雷公藤内酯酮的体内代谢。进一步研究发现,甘草体内可以诱导药物代谢酶,包括 I 相和 II 相药物代谢酶;甘草可以逆转有毒中药对药物代谢酶的诱导作用。在研究马钱子与甘草配伍减毒机制中,高倩^[23]研究马钱子主要成分土的宁与甘草主要成分甘草次酸、甘草苷配伍对大鼠肝脏细胞色素 P450 (CYP450) 酶表达和酶活性的影响,结果显示甘草次酸、甘草苷可以减弱土的宁对 CYP2E1 酶活性的诱导作用,推测这可能是降低土的宁诱导的由前致癌物质和前毒物向致癌物和毒物的转化几率的原因,同时还发现甘草酸可以减弱土的宁对 CYP2C 的抑制作用,从而减少土的

宁引起的不良反应。邢盼盼^[24]研究了马钱子碱与甘草酸、甘草苷配伍对大鼠肝脏 CYP450 酶表达和酶活性的影响,结果表明马钱子碱和甘草次酸、甘草苷配伍后,可以一定程度上影响 CYP450 酶表达和酶活性,因此推测配伍甘草苷对马钱子碱所致 CYP450 酶异常变化的拮抗作用,以及甘草次酸对 CYP2E1 和 CYP1A2 活性的抑制作用,可能是甘草降低马钱子毒性的重要作用机制之一。

甘草配伍使用还可以诱导 CYP3A 酶表达,加速有毒中药的代谢,缪萍等^[25]研究甘草对大鼠肝脏药物代谢酶 CYP3A 活性和表达的影响,评价甘草对双酯型乌头类生物碱在大鼠肝微粒体中的体外代谢情况,实验结果表明甘草与附子配伍后能加快乌头碱、新乌头碱和次乌头碱在肝脏中的代谢速率。Chen 等^[26]较为深入地研究甘草各主要生物活性成分对药物代谢酶 CYP450 的影响,发现大部分活性成分可以抑制 CYP2D6 和 CYP2A4 的表达。然而也有不同的研究报道,杨静等^[27]研究发现 18 α -甘草酸二铵对 I 相代谢酶 (CYP2E1、CYP1A1 和 CYP3A) 主要是抑制作用,程建峰等^[28]研究显示甘草酸对小鼠肝脏 CYP3A 酶活性、蛋白及 mRNA 表达无明显影响。甘草中的不同活性成分对 I 相药物代谢酶各亚型的影响各异,其对药物代谢酶影响的减毒机制可以概括为一方面诱导毒性成分代谢为无毒成分的药物代谢酶,加快有毒成分代谢;一方面抑制诱导产生毒性代谢物的药物代谢酶,从而减少毒性代谢物对机体的损伤。

药物体内代谢过程分为 I 相代谢和 II 相代谢,II 相药物代谢反应主要是结合反应,为内源性物质葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽、甘氨酸等与 I 相代谢产物结合生成亲水性结合物,从而易于经肾脏排泄,催化结合反应的酶主要有尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferases, UGTs)、谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione S-transferases, GSTs)、磺基转移酶 (sulfotransferases, SULTs) 等。杨静等^[27]研究甘草主要成分 18 α -甘草酸二铵对 CYP450 和 II 相酶的影响,结果显示 18 α -甘草酸二铵对 II 相酶 UGTs 和 GSTs 都有诱导作用。Kim 等^[29]研究发现甘草中的黄酮类成分甘草素具有诱导肝外排转运体和 II 相酶的作用,同时还有促胆汁排泄的作用,推测这可能是其保肝的作用机制。龚慧等^[30]研究发现甘草提取物可诱导小鼠肝脏中 II 相解毒酶 UGT1A1、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ -

glutamylcysteine synthase, γ GCS) 和转运体 MRP1、MRP2, 进一步研究发现其机制可能与上调 Nrf2 转录因子的表达, 激活 Nrf2 细胞信号转导通路有关。Seo 等^[31]在甘草中分离出 dehydroglyasperin C (DGC), 研究结果显示, 其可诱导 II 相解毒酶 NAD(P)H 苯醌氧化还原酶 [NAD(P)H: oxidoquinone reductase, NQO1], 此外还可以诱导其他 II 相抗氧化解毒酶, 如谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione S-transferase, GST)、 γ GCS、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase) 和血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 等, 作用机制研究发现其对 II 相解毒酶的诱导作用可能与 Nrf2 通路有关。谭亲友^[32]研究甘草酸 18H 差向异构体及其水解产物对 II 相解毒酶的影响, 发现甘草提取物、18 α / β -甘草酸和 18 α / β -甘草次酸可能通过诱导核受体 CAR 或 PXR, 从而进一步诱导下游 UGT1A1 和 UGT1A6 等一系列解毒靶基因的表达, 进而加快药物代谢排泄, 减少药物蓄积。药物代谢过程中的 I 相代谢使药物产生或失去 1 个基团, 从而使 II 相代谢易于进行, 生成无活性代谢产物从机体排出, 因此 II 相代谢常被认为是真正的解毒过程。甘草可以诱导 II 相代谢酶, 从而加速有毒药物代谢排出, 发挥解毒作用。

3 结语

通过诱导药物代谢酶和外排转运体表达, 加快药物代谢和排泄, 减少有毒药物在某个器官的分布, 从而减少有毒药物的蓄积和暴露, 进而减弱有毒药物对机体的影响, 这是药理学解毒新思路, 卫平^[33]对麻黄-甘草药对血浆药理学进行研究, 大鼠 ig 麻黄、甘草单煎液及不同比例麻黄-甘草合煎液, 与麻黄单煎液组相比, 麻黄-甘草 (12:3) 组缩短了去甲麻黄碱和去甲伪麻黄碱的体内滞留时间, 降低了伪麻黄碱的体内分布, 说明麻黄与甘草配伍使用后, 减少了伪麻黄碱从血浆向组织分布, 加快了去甲麻黄碱和去甲伪麻黄碱的体内消除, 从而减少了它们在体内的蓄积, 进而起到减毒作用。本文从药理学角度总结了近年来甘草配伍减毒机制的研究进展, 甘草配伍减毒主要通过影响药物代谢酶, 包括 I 相、II 相代谢酶, 以及 III 相转运体, 进而影响药物吸收, 加速有毒药物代谢和排泄从而减毒。本课题组前期进行了甘草影响 II 相代谢酶和 III 相转运体的研究, 发现甘草及其主要成分可以诱导 II 相代谢酶和 P-gp 表达^[16,32,34-35], 随后研究发现 Nrf2/ARE 信号通路介导了甘草对 II 相代谢酶和 III 相转运体的影响^[36-37]。

但由于甘草配伍对药物体内过程的影响复杂, 有些研究结果甚至是矛盾的。对于甘草^[25]可以诱导 CYP3A 的表达, 杨静等^[27]和程建峰等^[28]的研究显示甘草酸二铵、甘草酸对 CYP3A 表现为抑制作用或无明显影响。导致研究结果存在差异的因素有很多, 可能是研究方法的不同、动物种属和数量不同、甘草的种类和产地不同、药物的配伍比例不同等。此外, 中药配伍减毒是一个复杂的过程, 甘草中单一成分的作用与甘草整体的作用存在差异, 这也说明对甘草配伍减毒的认识还不够深入具体。

基于药动学的甘草配伍减毒机制的研究报道还不是很多, 还有许多问题需进行深入研究, 如甘草配伍有毒中药, P-gp 对中药毒性成分吸收的影响如何? 其对毒性成分药理学影响如何? I 相、II 相药物代谢酶和 III 相转运体在甘草配伍对有毒中药毒性成分的药理学影响如何? 此外, 还需注意这种配伍减毒作用是否会引起“减效”的问题。

基于药理学研究甘草配伍减毒机制及其组方规律, 研究报道较多的是甘草与附子的配伍, 黄洁^[38]研究甘草对乌头 (附子) 的解毒作用, 通过乌头、甘草分煎混合及合煎, 经 ip 给药, 探讨乌头和甘草合煎对乌头药理学参数的影响, 其中乌头单煎液的药理学参数为 $K=0.585\ 2\ \text{h}^{-1}$, $t_{1/2}=1.18\ \text{h}$, 表观分布容积 (V_d) = 1.088 L/kg, $\text{AUC}=5.81\ \text{mg}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $\text{CL}=0.637\ \text{kg}/\text{h}$; 合煎液药理学参数 $K=0.752\ 6\ \text{h}^{-1}$, $t_{1/2}=0.92\ \text{h}$, $V_d=1.587\ \text{L}/\text{kg}$, $\text{AUC}=6.11\ \text{mg}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $\text{CL}=1.194\ \text{kg}/\text{h}$; 与单煎液相比, 合煎液的 K 、 AUC 、 V_d 、 CL 增大, $t_{1/2}$ 减小, 说明乌头与甘草配伍使其体内分布更广, 消除加快。除了进行甘草两药配伍研究, 研究者们还结合中医临床甘草配伍使用的特点, 对其配伍的方剂进行研究, 探讨甘草在方剂中的作用及其对方剂中成分药理学的影响, 通过 ig 给予附子单煎液、附子甘草合煎液以及四逆汤全方煎液, 结果显示附子配伍甘草合煎液急性毒性 LD_{50} 和心脏毒性 TD_{50} 均高于单用附子及四逆汤全方, 说明甘草在附子配伍中起到减毒作用^[39-40]。李莹^[41]从生物药剂学角度研究四逆汤中附子甘草合煎的减毒增效机制, 通过给大鼠 ig 四逆汤及缺甘草四逆汤溶液, 结果显示四逆汤中次乌头碱体内的 t_{max} 和 AUC_{0-t} 显著高于缺甘草四逆汤, 说明与甘草配伍可以延缓次乌头碱的吸收, 使其达峰时间延长, 体现了甘草配伍附子所起的“缓急而减毒”作用。对甘草配伍的方剂药理学研究更切合中医临床应用特

点,更能反映其在方剂中的作用,目前基于甘草配伍方剂药动学减毒的研究报道并不多,且较为集中在甘草与附子的配伍,甘草与其他有毒中药配伍的方剂药动学研究还有许多工作可以开展。更为深入的机制研究,可以进一步认识甘草的减毒作用,基于甘草配伍的药动学减毒机制研究还存在许多空缺,需要更多的研究进行阐释。

基于药动学研究中中药复方的组方规律是中药现代化研究的重要部分,甘草作为一味常用中药,研究其配伍减毒机制对于更好地认识甘草的配伍规律和应用具有重要意义。

参考文献

- [1] 董晔,赵世萍,刘岩,等.甘草苷对乌头碱致心肌细胞损伤的保护作用[J].中华中医药杂志,2009,24(2):163-166.
- [2] 孔维钢,夏素霞,包玉龙,等.雷公藤提取物配伍甘草提取物对正常大鼠血液生化学指标的影响[J].中国医药指南,2012,10(27):79-80.
- [3] 夏素霞,董晓茜,杨瑞,等.雷公藤提取物与甘草提取物配伍对肾病模型大鼠血液学指标的影响[J].中华中医药学刊,2013,31(10):2282-2284.
- [4] 李涯松,童培建,马红珍,等.甘草对雷公藤治疗类风湿关节炎的减毒增效作用[J].中国中西医结合杂志,2006,26(12):1117-1119.
- [5] 田庆来,官月平,张波,等.甘草有效成分的药理作用研究进展[J].天然产物研究与开发,2006,18(2):343-347.
- [6] 解素花,张广平,孙桂波,等.附子与甘草不同配伍比例配伍减毒的实验研究[J].中国中药杂志,2012,37(15):2210-2214.
- [7] 张广平,解素花,朱晓光,等.附子甘草配伍减毒增效/存效实验研究[J].中国中医药信息杂志,2012,19(6):31-34.
- [8] 马哲.雷公藤配伍甘草减毒增效研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2011.
- [9] 娄玉铃,成广超,李朝阳,等.配伍甘草对制马钱子毒性影响的实验研究[J].风湿病与关节炎,2012,1(2):40-43.
- [10] 郭珊珊,王谦,白立川,等.芍药-甘草配伍的研究进展[J].中草药,2014,45(10):1481-1485.
- [11] 王志琪,曾嵘,谭志荣,等.附子与甘草配伍前后乌头碱和甘草次酸在大鼠体内的药动学比较[J].中成药,2012,34(12):2305-2309.
- [12] 章津铭,傅超美,秦素红,等.LC-MS/MS比较研究附子配伍甘草对大鼠体内次乌头碱药动学影响[J].世界科学技术—中医药现代化,2011,13(6):1048-1053.
- [13] 刘建群,李青,张锐,等.LC-MS/MS法研究甘草对雷公藤甲素药代动力学及组织分布与排泄的影响[J].药物分析杂志,2010,30(9):1664-1671.
- [14] 张锐,李青,刘芳,等.LC-MS/MS法研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):151-156.
- [15] Gu LQ, Wang X F, Liu Z Z, et al. A study of Semen Strychni-induced renal injury and herb-herb interaction of *Radix Glycyrrhizae* extract and/or *Rhizoma Ligustici* extract on the comparative toxicokinetics of strychnine and brucine in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 68: 226-233.
- [16] 何丹,颜苗,李焕德,等.甘草提取物及其主要成分对Caco-2细胞膜上P-gp功能和表达的影响[J].中国药理学杂志,2010,45(10):751-755.
- [17] 彭燕,谭晓斌,贾晓斌.甘草黄酮类成分对Caco-2细胞P-糖蛋白功能和表达的影响[J].中草药,2013,44(19):2703-2709.
- [18] 彭燕,谭晓斌,贾晓斌.甘草总皂苷及甘草酸对Caco-2细胞P-gp功能和表达的影响[J].中成药,2013,35(9):1846-1851.
- [19] 叶敏.马钱子碱、次乌头碱的体外吸收机制及其他分别与甘草苷的转运相互作用研究[D].武汉:湖北大学,2012.
- [20] 王俊俊,廖晓欢,叶敏,等.Caco-2单层细胞模型上土的宁的体外吸收机制及其与甘草苷的转运相互作用[J].药学学报,2010,45(9):1160-1164.
- [21] 刘艳文,颜苗,李焕德,等.甘草酸对马钱子碱毒代动力学影响及解毒机制探讨[J].中国医院药学杂志,2012,36(16):1239-1243.
- [22] 刘建群,刘一文,王雪梅,等.甘草对雷公藤甲素与雷公藤内酯酮体内代谢成分的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(13):160-173.
- [23] 高倩.盐酸土的宁及其与甘草次酸、甘草苷配伍对大鼠肝脏CYP450酶的mRNA表达和酶活性的影响[D].武汉:湖北大学,2011.
- [24] 邢盼盼.盐酸土的宁及其与甘草次酸、甘草苷配伍对大鼠肝脏CYP450酶的mRNA表达和酶活性的影响[D].武汉:湖北大学,2011.
- [25] 缪萍,裘福荣,曾金,等.甘草诱导CYP3A促进附子代谢的减毒配伍机制[J].中华中医药杂志,2014,29(9):2813-2817.
- [26] Chen H, Zhang X M, Feng Y F, et al. Bioactive components of *Glycyrrhiza uralensis* mediate drug functions and properties through regulation of CYP450 enzymes [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3): 1355-1362.
- [27] 杨静,彭仁琇,孔锐,等.18 α -甘草酸二铵对大鼠肝脏细胞色素P450和II相酶的影响[J].药学学报,

- 2001, 36(5): 321-324.
- [28] 程建峰, 滕树保, 陈东鸿, 等. 甘草酸和苯巴比妥钠对小鼠肝 P450 3A 酶的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(8): 968-970.
- [29] Kim Y W, Kang H E, Lee M G, *et al.* Liquiritigenin, a flavonoid aglycone from licorice, has a choleric effect and the ability to induce hepatic transporters and phase-II enzymes [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(2): G372-G381.
- [30] 龚慧, 颜苗, 李焕德, 等. 甘草提取物对小鼠肝脏核因子 E2 相关因子 2 及其下游基因表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(2): 135-138.
- [31] Seo J Y, Lee Y S, Kim H J, *et al.* Dehydroglyasperin C isolated from licorice caused Nrf2-mediated induction of detoxifying enzymes [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(3): 1603-1608.
- [32] 谭亲友. 甘草酸 18H 差向异构体及其水解产物对 II 相解毒酶的影响及其机制的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [33] 卫平. 麻黄类药物对组成规律的基础研究——麻黄甘草及麻黄桂枝药对血浆药动学、组织分布及排泄的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [34] 颜苗, 李兰芳, 李焕德, 等. 甘草次酸 18 位差向异构体对 Caco-2 细胞 P-糖蛋白功能和表达的影响 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(1): 8-12.
- [35] 颜苗, 方平飞, 李焕德, 等. 甘草次酸 18 位差向异构体对 P-gp 底物罗丹明 123 在 Caco-2 细胞上跨膜转运的影响 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(10): 1552-1558.
- [36] Gong H, Li H D, Yan M, *et al.* Effect of licorice on the induction of phase II metabolizing enzymes and phase III transporters and its possible mechanism [J]. *Pharmazie*, 2014, 69(12): 894-897.
- [37] Gong H, Zhang B K, Yan M, *et al.* A Protective mechanism of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*): isoliquiritigenin stimulates detoxification system via Nrf2 activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 134-139.
- [38] 黄洁. 甘草对乌头解毒作用的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2007.
- [39] 张广平, 朱晓光, 孟贺, 等. 四逆汤组方配伍减毒实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(8): 29-31.
- [40] 杨海润, 孙建宁, 张广平, 等. 四逆汤组方不同配伍毒效关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 266-269.
- [41] 李莹. 基于生物药剂学研究四逆汤中附子与甘草合煎减毒增效机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.