

抗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）药物潜在相互作用研究进展

叶林虎^{1,2}, 徐永寿³, 邓艳¹, 刘洪¹, 赵欣黔¹, 李炼¹, 谢军¹, 贺梅¹, 王婷婷¹, 王森^{1,2*}

1. 毕节市第一人民医院, 贵州 毕节 551700

2. 遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000

3. 贵阳市第四人民医院, 贵州 贵阳 550000

摘要: 自2019年12月以来, 国内外暴发了新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。在COVID-19的患者中, 除了抗病毒治疗外, 还要治疗并发症, 临床需要采取联合用药的方式进行治疗。虽然在近期发布的指南中多次强调注意抗COVID-19药物间的相互作用, 但却无相应的详述。主要对治疗COVID-19药物的潜在相互作用进行综述, 以期对COVID-19的临床安全、合理用药提供参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 药物相互作用; 细胞色素P450酶; P-糖蛋白; 药物不良反应; 中药注射剂

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)04-0607-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.002

Research progress on potential drug interactions of anti-coronavirus disease 2019 drugs

YE Lin-hu^{1,2}, XU Yong-shou³, DENG Yan¹, LIU Hong¹, ZHAO Xin-qian¹, LI Lian¹, XIE Jun¹, HE Mei¹, WANG Ting-ting¹, WANG Sen^{1,2}

1. The First People's Hospital of Bijie, Bijie 551700, China

2. Department of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

3. The Fourth People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550000, China

Abstract: From the December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) was outbreak at home and abroad. Besides antiviral therapy, patients should be treated for complications, therefore a combination of drugs for treatment in clinic need to be taken. Although recently published guidelines have repeatedly highlighted the drug interactions between the anti-COVID-19 medicines, it has not been detailed. The potential drug - drug interactions were reviewed of the anti-COVID-19 drugs, and in order to provide references for the clinical safety and rational use of the anti-COVID-19 drugs.

Key words: COVID-19; drug interactions; cytochrome P450; P-glycoprotein; adverse drug reaction; traditional Chinese medicine injection

自2019年12月以来, 国内外暴发了因严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。在感染SARS-CoV-2的患者中, 部分患者都出现多种并发症(包括原有基础疾病), 病情相对较重。在治疗过程中, 除了抗病毒治疗外, 还要治疗并发症, 临床需要采取联合用药的方式进行治疗, 联合用药过程中可能会引起药物-药物相互作用。

药物-药物相互作用从机制上主要分理化相互作用、药动学相互作用和药效学相互作用。药动学相互作用可发生在吸收、分布、代谢、排泄多个阶段, 发生率较高, 且在临床上不易觉察, 是导致临床药物治疗失败, 或发生毒副作用等严重不良反应的重要因素^[1-2]。美国食品药品监督管理局(FDA)和国家食品药品监督管理局(CFDA)都非常重视药物相互作用, 并将多个容易发生严重相互作用

收稿日期: 2020-03-23

基金项目: 贵州省科技支撑项目(黔科合支撑[2020]4Y118号); 贵州省毕节市第一人民医院院士工作站项目(黔科合平台人才[2018]55621-7); 毕节市科技局重点实验室项目(毕科合字[2019]1号); 毕节市医学重点学科项目(毕卫合字[2016]1)

作者简介: 叶林虎, 男, 博士, 副主任药师, 主要从事药物相互作用研究。Tel: (0857)8226687 E-mail: yelinhu@126.com

*通信作者 王森, 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事药剂学研究。Tel: (0857)8298856 E-mail: wangsen912912@126.com

的药品撤出市场,如西立伐他汀和特非那定^[3]。细胞色素 P450 (CYP450) 酶是机体重要的代谢酶,参与了市场上 80%左右药物的代谢^[4]。当药物对 CYP450 酶产生抑制或受诱导作用时,都可能会影响合用药物的代谢而发生代谢性的药物相互作用,引起合用药物的血药浓度急剧升高或下降,导致临床疗效增强甚至产生毒副作用,或临床疗效减弱导致治疗失败。由 CYP450 酶介导的药物相互作用发生率较高,占药动学相互作用的 40%左右^[3]。

P-糖蛋白 (P-gp) 是一个能量相关性的外排转运蛋白,主要通过三磷酸腺苷 (ATP) 水解所释放的能量将细胞内的药物泵出细胞外,从而降低细胞内药物浓度^[5]。P-gp 分布于全身多个重要脏器中,其在药物的吸收、分布和排泄等药动学过程中发挥

着重要作用。同 CYP450 酶一样,药物对 P-gp 功能的诱导或抑制同样也可以导致药物相互作用的发生。此外,药物对 II 相代谢酶活性的影响,如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 和磺酰基转移酶 (SULT) 等,也会引起药物相互作用的发生^[6]。

到目前为止,全球范围内尚无治疗 COVID-19 的特效药物。在我国《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》中推荐治疗 COVID-19 的西药包括洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔、干扰素和磷酸氯喹等;中药主要包括连花清瘟胶囊、热毒宁注射液、醒脑静注射液和喜炎平注射液等。在推荐的这些药物中,有多种药物对药物代谢酶或/和药物转运体均有较强的抑制作用^[7-16],其与主要代谢酶和转运体之间的关系见表 1。

表 1 抗 COVID-19 药物与主要代谢酶和转运体之间的关系

Table 1 Relationship between anti-COVID-19 drugs and major metabolic enzymes and transporters

药物名称	代谢酶	转运体	抑制代谢酶	抑制转运体
洛匹那韦/利托那韦	CYP3A4、CYP2D6	—	CYP3A4	OATP1B1、OATP1B3、P-gp
阿比多尔	CYP3A4、UGT1A9	—	UGT1A9、UGT2B7	—
磷酸氯喹	CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4/5	—	CYP2D6	OATP1B1
喜炎平注射液	—	—	CYP3A4、CYP2E1	—
醒脑静注射液	—	—	CYP2C19	—
热毒宁注射液	—	—	CYP2D1、CYP3A1/2	—

—: 未见报道

—: no reported

据流行病学数据显示,有超过 30%的药物不良反应是由药物相互作用所引起的^[17]。虽然在近期发布的相关指南中多次强调注意抗 COVID-19 药物间的相互作用,但却无相应的详述。因此,本文将重点从药物代谢酶和转运体等方面对抗 COVID-19 药物的潜在相互作用进行综述,以期对 COVID-19 的临床安全、合理用药提供参考。

1 洛匹那韦/利托那韦的潜在相互作用

洛匹那韦/利托那韦是在我国相关诊疗指南中最早被推荐的抗 COVID-19 化学药物。洛匹那韦/利托那韦 (4:1) 为复方制剂,其中洛匹那韦主要由 CYP3A4 酶介导代谢,即为 CYP3A 的底物;而利托那韦既是 CYP3A4 和 CYP2D6 的底物,也是 CYP3A4 的强抑制剂^[11]。该复方就是利用利托那韦抑制洛匹那韦的代谢,从而提高血浆中洛匹那韦的药物浓度以达治疗效果。此外,利托那韦还是

OATP1B1、OATP1B3 和 P-gp 的强抑制剂^[4, 18]。因此,其与多种药物联用都可能引发药物相互作用而导致临床治疗失败或增加毒副作用^[12, 18-24],见表 2。

王延涛等^[21]的回顾性分析研究显示,患者在连续使用洛匹那韦/利托那韦与硼替佐米 (CYP450 酶的底物,同时也是 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 的弱抑制剂)联合治疗 2 周时,发生了药物性的肝损伤。因此,临床上应尽可能避免同时使用洛匹那韦/利托那韦和硼替佐米进行治疗。如果必须使用时,应定期监测肝功能或调整硼替佐米 (不良反应与其给药剂量及累积剂量呈正相关) 的剂量。

据报道,洛匹那韦/利托那韦与他汀类药物如阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀等联合使用会通过抑制 CYP3A4 酶或转运体蛋白的活性使他汀类药物代谢和转运减慢,导致血药浓度急剧升高,引起肌

表 2 在 COVID-19 治疗中与洛匹那韦/利托那韦合用可能会发生相互作用的药物

Table 2 Drugs that may interact with lopinavir/ritonavir in treatment of COVID-19

潜在合用药物	性质	药物相互作用效应
硼替佐米	抑制 CYP3A4	硼替佐米代谢减慢, 血药浓度升高, 出现肝毒性
伊马替尼	抑制 CYP3A4	代谢减慢, 酪氨酸激酶抑制剂与洛匹那韦血药浓度均可能升高, 可能出现毒副反应
吉非替尼	抑制 CYP3A4	代谢减慢, 酪氨酸激酶抑制剂与洛匹那韦血药浓度均可能升高, 可能出现毒副反应
尼洛替尼	抑制 CYP3A4	代谢减慢, 酪氨酸激酶抑制剂与洛匹那韦血药浓度均可能升高, 可能出现毒副反应
伯舒替尼	抑制 CYP3A4	代谢减慢, 酪氨酸激酶抑制剂与洛匹那韦血药浓度均可能升高, 可能出现毒副反应
咪达唑仑	抑制 CYP3A4	咪达唑仑代谢减慢, 血药浓度升高, 出现毒副反应
右美沙芬	抑制 CYP2D6	右美沙芬代谢减慢, 血药浓度升高, 出现毒副反应
地高辛	抑制 P-gp	地高辛外排减少, 血药浓度升高, 出现毒副反应
克拉霉素	抑制 CYP3A4	克拉霉素和洛匹那韦的血药浓度升高, 半衰期延长, 出现毒副反应
红霉素	抑制 CYP3A4	红霉素和洛匹那韦的血药浓度升高, 半衰期延长, 出现毒副反应
利伐沙班	抑制 CYP3A4、P-gp	利伐沙班代谢减慢, 外排减少, 血药浓度升高, 出现毒副反应
阿哌沙班	抑制 CYP3A4、P-gp	阿哌沙班代谢减慢, 外排减少, 血药浓度升高, 出现毒副反应
酮康唑	抑制 CYP3A4	合用药物血药浓度升高, 出现毒副反应
伊曲康唑	抑制 CYP3A4	合用药物血药浓度升高, 出现毒副反应
伏立康唑	抑制 CYP3A4	合用药物血药浓度升高, 出现毒副反应
沙美特罗	抑制 CYP3A4	沙美特罗代谢减慢, 血药浓度升高, 出现毒副反应
非洛地平	抑制 CYP3A4	非洛地平代谢减慢, 血药浓度升高, 出现低血压不良反应
硝苯地平	抑制 CYP3A4	硝苯地平代谢减慢, 血药浓度升高, 出现低血压不良反应
阿托伐他汀	抑制 CYP3A4、OATP1B	他汀类药物代谢减慢, 外排量减少, 血药浓度升高, 出现肌痛等不良反应
洛伐他汀	抑制 CYP3A4、OATP1B	他汀类药物代谢减慢, 外排量减少, 血药浓度升高, 出现肌痛等不良反应
辛伐他汀	抑制 CYP3A4、OATP1B	他汀类药物代谢减慢, 外排量减少, 血药浓度升高, 出现肌痛等不良反应
地塞米松	诱导 CYP3A4	诱导洛匹那韦代谢加快, 导致洛匹那韦治疗失败
氟替卡松	抑制 CYP3A4	糖皮质激素类药物血药浓度升高, 出现库欣综合征, 或导致肾上腺抑制
曲安奈德	抑制 CYP3A4	糖皮质激素类药物血药浓度升高, 出现库欣综合征, 或导致肾上腺抑制
布地奈德	抑制 CYP3A4	糖皮质激素类药物血药浓度升高, 出现库欣综合征, 或导致肾上腺抑制
利福平	诱导 CYP3A4	诱导洛匹那韦代谢加快, 导致洛匹那韦治疗失败
银杏提取物	诱导 CYP3A4	诱导洛匹那韦代谢加快, 导致洛匹那韦治疗失败
圣约翰草	诱导 CYP3A4	诱导洛匹那韦代谢加快, 导致洛匹那韦治疗失败

病的发生。Mah 等^[11]报道 1 例患者同时使用洛匹那韦/利托那韦、阿托伐他汀和克拉霉素等药物治疗后, 出现丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总胆红素升高, 1 周后出现了持续的剧烈肌肉疼痛, 严重时下肢出现短暂的感觉和运动能力丧失。在停用阿托伐他汀和克拉霉素后肌痛逐渐减轻并恢复。因此, 不建议洛匹那韦/利托那韦与阿托伐他汀或辛伐他汀联合使用。如必须使用他汀类降脂药时, 可以使用其他非 CYP3A4 酶代谢药物如氟伐他汀或普伐他汀。

大环内酯类抗生素中多种药物如红霉素、克拉霉素和阿奇霉素等主要由 CYP3A4 介导代谢, 同时

也是 CYP3A4 的抑制剂, 这两类药物合用时也可能发生药物相互作用。Ouellet 等^[22]观察患者合用利托那韦与克拉霉素后的药动学变化情况, 结果发现利托那韦显著抑制克拉霉素的代谢, 两药合用后克拉霉素血药浓度曲线下面积 (AUC) 增加 77%, 平均半衰期由 5 h 增加到 14 h; 利托那韦药的 AUC 增加了 12.5%, 峰值血药浓度增加了 15.3%, 终末半衰期由 3.47 h 增加到 3.87 h。

利托那韦可通过影响 CYP3A4/5 酶活性抑制氟替卡松丙酸酯在体内的代谢, 两药合用可显著增加氟替卡松丙酸酯的血浆浓度, 从而引起库欣综合征

并导致肾上腺抑制^[23]。当这两种药物合用时,应注意密切观察患者用药后的情况。可能发生类似不良反应的药物包括布地奈德和曲安奈德等。地塞米松则可诱导 CYP3A 酶表达,两药合用可能会导致洛匹那韦/利托那韦血药浓度降低。

圣约翰草和银杏提取物可诱导机体 CYP3A4 的表达,使洛匹那韦/利托那韦的血药浓度降低,因此,不推荐同时使用圣约翰草提取物或银杏提取物与洛匹那韦/利托那韦同时使用。Robertson 等^[24]通过健康志愿者观察银杏提取物对洛匹那韦/利托那韦在人体暴露的影响。研究结果显示与银杏提取物合用后,虽然洛匹那韦/利托那韦的暴露未受显著影响,但受试者出现包括头痛、头晕、口渴、腹泻、食欲不振和胃不舒服等临床症状;实验室检查发现部分受试者出现肝酶、胆固醇和三酰甘油有轻度升高,总胆红素轻度至中度升高。

2 阿比多尔的潜在相互作用

阿比多尔是由苏联药物化学研究中心开发的一种具有免疫增强作用的非核苷类广谱抗病毒药物,其作用机制是通过激活体内的抗病毒蛋白,特异性的阻断病毒包膜和宿主细胞膜的融合,对 DNA 和 RNA 病毒均有抑制作用,且对 RNA 病毒的抑制作用强于 DNA 病毒^[25]。此外,阿比多尔还可诱导机体产生干扰素,间接发挥抗病毒作用^[26]。李兰娟院士团队研究发现阿比多尔在 10~30 $\mu\text{mol/L}$ 下能有效抑制 SARS-CoV-2。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,阿比多尔的推荐剂量为 200 mg/次,3 次/d,疗程不超过 10 d。

阿比多尔在人体内主要经肝代谢,通过粪便和尿液排出体外。在阿比多尔的 I 相代谢过程中,CYP3A4 酶是其主要的代谢酶,即阿比多尔是 CYP3A4 酶的底物^[27]。因此,当阿比多尔与 CYP3A4 酶抑制剂如利托那韦、环孢素及酮康唑合用时,可能会引发药物相互作用^[27]。因此,在 COVID-19 患者的治疗过程中,应注意避免洛匹那韦/利托那韦与阿比多尔联合使用。此外,UGT 酶参与了阿比多尔的 II 相代谢,其中 UGT1A9 是其 II 相代谢的主要代谢酶^[11]。近年来研究发现阿比多尔还是 UGT1A9 和 UGT2B7 的强阳性抑制剂,提示当其与 UGT1A9 和 UGT2B7 的底物药物合用时可能发生药物相互作用^[8]。

3 干扰素的潜在相互作用

干扰素(INF)是机体受到刺激时产生的一种

糖蛋白,可干扰病毒的基因转录或蛋白组分的翻译发挥抗病毒作用,但缺乏特异性。根据其基因序列、染色体定位和受体特异性分为 3 型,即 I 型、II 型和 III 型干扰素, I 型干扰素的抗病毒活性优于 II 型干扰素, II 型抗肿瘤和免疫调节活性强。IFN- α 是目前常用的抗病毒药物,属于 I 型干扰素,其给药途径包括雾化吸入和肌注等。研究显示雾化吸入给药后干扰素在肺组织中的浓度和滞留时间比肌肉注射的更高和更长^[28],且雾化吸入的不良反应相对较少^[29]。目前关于干扰素的药物相互作用研究报道较少,仅有少量文献报道家蚕细胞基因工程人 $\alpha 1$ 干扰素(rhINF- $\alpha 1$)与氟尿嘧啶合用存在拮抗作用^[30]。

4 磷酸氯喹的潜在相互作用

作为一种经典的抗疟药物,氯喹除了具有治疗类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮的作用外,近期研究发现磷酸氯喹对新冠病毒有较好的抑制作用^[31]。考虑到氯喹的药动力学性质及毒副作用,相关诊疗方案及专家共识对其用法用量进行了调整。

氯喹在人体内主要由 P450 通过 N-脱烷基途径生成脱乙基氯喹和双脱乙基氯喹; CYP1A2、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4/5 亚型都参与这一代谢过程,其中 CYP2C8、CYP2D6 和 CYP3A4/5 是氯喹脱乙基化的主要酶^[9-10]。此外,氯喹在人体内还能抑制 CYP2D6 的活性^[32]。上述研究提示当氯喹与 CYP2C8、CYP2D6 和 CYP3A4/5 强抑制剂药物联合给药时,发生药物-药物相互作用的可能性很大,如大环内酯类抗菌药物红霉素、克拉霉素和阿奇霉素等,抗真菌药物酮康唑、氟康唑和伊曲康唑及利托那韦等可通过抑制 CYP3A4 或/和 CYP2C8 酶的活性使氯喹代谢减速,使其血药浓度升高而增加发生毒副作用的风险^[33]。奎尼丁、胺碘酮、普罗帕酮、美托洛尔、他莫昔芬和地昔帕明等均可通过抑制 CYP2D6 活性而增加氯喹发生毒副作用的风险。文献报道西咪替丁和奎尼丁等 P450 酶抑制剂可增加氯喹对肝细胞毒性作用,导致肝细胞死亡^[34]。此外,氯喹还可通过溶酶体下调 OATP1B1 的转运活性引起 OATP 介导的药物相互作用,增加他汀类药物如匹伐他汀、瑞舒伐他汀和普伐他汀血药浓度,导致增加肌病发生的风险^[35]。

5 抗 COVID-19 中药注射剂的潜在相互作用

在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,推荐用于重型和危重型 COVID-19 的中药注射液包括喜炎平注射液、痰热清注射液和热毒宁注射

液等。由于多种原因,我国几乎所有的中药(包括中药注射剂)在研发过程中均未系统开展过中药-药物相互作用研究,其说明书中药物相互作用部分多标注为“尚无本品与其他药物相互作用的信息”和“尚缺乏临床研究资料”等。而相关研究显示,中药注射剂的不良反应与合并用药密切相关^[36]。多种中药也可通过严重影响代谢酶或转运体活性引起中药-药物相互作用^[37]。

中药注射剂与西药注射剂联合使用过程中,理化因素方面的药物相互作用(配伍禁忌)不可忽视。研究显示热毒宁注射液与多种头孢菌素类药物(如头孢唑林、头孢呋辛和头孢哌酮等)、喹诺酮类药物及核苷类抗病毒药物注射剂之间存在配伍禁忌^[38-40]。药动学与药效学相互作用是引起中药-药物相互作用的主要因素,其中由药物对代谢酶和转运体活性影响引起的药动学相互作用最为常见。在有关热毒宁注射液的药物不良反应报道中,联合用药占29%左右。Geng等^[41]通过大鼠体内实验研究发现,热毒宁注射液对大鼠CYP2C11、CYP2D1和CYP3A1/2的酶活性具有显著抑制作用;同时,在高剂量下对CYP1A2酶有抑制作用,而在低、中剂量下则对CYP1A2起诱导作用。司海红等^[42]研究显示,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则无明显诱导作用。

王春雪^[43]通过大鼠体内研究热毒宁注射液与利巴韦林联合用药后的药动学变化情况,结果发现热毒宁注射液能改变利巴韦林的药动学,使利巴韦林在各脏器中分布量增加,其中肝脏仍分布最多,且在尿液和胆汁排泄量减少。两药多次合用后使利巴韦林的血药浓度大幅增高,消除滞缓,药物蓄积在肝脏,可能会增加利巴韦林的毒副作用。因此,在抗COVID-19治疗过程中,不建议这两药联合使用。

除了热毒宁注射液外,叶林虎等^[14]通过人肝微粒体研究发现醒脑静注射液对CYP2C19有较强的抑制作用,对CYP2D6、CYP3A4、CYP2E1和CYP2C9有微弱的抑制作用,提示该药与质子泵抑制或氯吡格雷等CYP2C19底物合用可能会发生中药-药物相互作用。孙亮^[12]通过大鼠体内药动学研究发现痰热清注射液可通过抑制P450酶活性从而抑制西罗莫司的代谢使其生物利用度升高。高森^[15]采用大鼠肝微粒体研究发现参麦注射液对CYP2C9有抑制作用,参附注射液对大鼠CYP1A2、CYP3A4

和CYP2C9均有抑制作用;临床应尽量避免这两种中药注射剂与CYP2C9的底物如氟伐他汀、格列齐特及罗格列酮等药物合用,以免发生肌痛或低血糖等不良反应。叶林虎等^[13]报道喜炎平注射液对人肝微粒体CYP3A4和CYP2E1酶有显著抑制作用;以上提示在COVID-19的治疗过程中,应尽量避免参附、喜炎平注射液与CYP3A4酶的底物药物如洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔及硫酸奎宁等药物合用,以免发生药物相互作用增加治疗药物的毒副作用。

6 结语

随着人类疾病谱的不断变化,联合用药几乎覆盖了临床所有的治疗领域。在缺乏特效治疗药物的情况下,中药在COVID-19的治疗过程中发挥重要的作用,中西药联用是我国独具特色的治疗模式。科学合理的药物联用能够实现药效上的优势互补,达到西药或中药单独给药无法达到的治疗效果;而不合理的联合用药往往会导致药物相互作用出现,引起药物不良反应发生,加重患者的病情,严重者甚至危及生命。因此,在临床治疗过程中,应尽量避免具有潜在相互作用的药物联合使用。同时,抗COVID-19中药-药物相互作用值得进一步的深入研究。

参考文献

- [1] Patel O, Muller C, Joubert E, et al. Pharmacokinetic interaction of green rooibos extract with atorvastatin and metformin in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1243.
- [2] Lu C, Di L. *In vitro* and *in vivo* methods to assess pharmacokinetic drug-drug interactions in drug discovery and development [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2019, 28: 1-29.
- [3] 刘彦卿,洪燕君,曾 苏. 代谢性药物-药物相互作用的研究进展 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2009, 38(2): 215-224.
- [4] Um Z, M S. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. *Pharmacol Therapeut*, 2013, 138(1): 103-141.
- [5] Tournier N, Declèves X, Saubamé B, et al. Opioid transport by ATP-binding cassette transporters at the blood-brain barrier: implications for neuropsychopharmacology [J]. *Curr Pharm Design*, 2011, 17(26): 2829-2842.
- [6] Rowland A, Miners J O, Mackenzie P I. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2013, 45(6): 1121-1132.

- [7] Liu X, Huang T, Chen J X, *et al.* Arbidol exhibits strong inhibition towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 and 2B7 [J]. *Pharmazie*, 2013, 68(12): 945-950.
- [8] Kim K A, Park J Y, Lee J S, *et al.* Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(8): 631-637.
- [9] Projean D, Baune B, Farinotti R, *et al.* *In vitro* metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing *N*-desethylchloroquine formation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(6): 748-754.
- [10] Wyen C, Fuhr U, Frank D, *et al.* Effect of an antiretroviral regimen containing ritonavir boosted lopinavir on intestinal and hepatic CYP3A, CYP2D6 and P-glycoprotein in HIV-infected patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(1): 75-82.
- [11] Mah Ming J B, Gill M J. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and lopinavir/ritonavir in a patient with HIV [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2003, 17(5): 207-210.
- [12] 孙 亮. 痰热清注射液体内代谢与相互作用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [13] 叶林虎, 贺 梅, 常 琪, 等. 喜炎平注射液对人肝微粒体 P450 酶活性的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 797-799.
- [14] 叶林虎, 朱 丽, 贺 梅, 等. 醒脑静注射液对人肝微粒体 P450 酶 5 种亚型体外抑制作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(7): 512-517.
- [15] 高 森. 五种中药注射液对大鼠体外肝微粒体中 CYP1A2, CYP3A4 和 CYP2C9 酶的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [16] Song J H, Fang Z Z, Zhu L L, *et al.* Glucuronidation of the broad-spectrum antiviral drug arbidol by UGT isoforms [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(4): 521-527.
- [17] Obreli-Neto P R, Nobili A, De Oliveira Baldoni A, *et al.* Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(12): 1667-1676.
- [18] Kaufmann P, Niglis S, Bruderer S, *et al.* Effect of lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of selexipag an oral prostacyclin receptor agonist and its active metabolite in healthy subjects [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2015, 80(4): 670-677.
- [19] 边 原, 王玥媛, 杨 勇, 等. 新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护 [J]. 医药导报, 2020(3), DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.03.00.
- [20] Pal D, Mitra A K. MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions [J]. *Life Sci*, 2006, 78(18): 2131-2145.
- [21] 王延涛, 夏玉朝, 余孝东, 等. 洛匹那韦-利托那韦与硼替佐米合用导致肝损伤的回顾性研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(11): 1968-1962.
- [22] Ouellet D, Hsu A, Granneman G R, *et al.* Pharmacokinetic interaction between ritonavir and clarithromycin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 64(4): 355-362.
- [23] 温晓雪, 王 林. 氟替卡松和利托那韦相互作用的警告 [J]. 国外医学: 药学分册, 2004, 31(4): 31.
- [24] Robertson S M, Davey R T, Voell J, *et al.* Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(2): 591-599.
- [25] Boriskin Y, Leneva I, Pecheur E I, *et al.* Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(10): 997-1005.
- [26] 李 洋, 赵 立. 阿比多尔抗呼吸道病毒的药理作用与体外和体内疗效研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1964-1968.
- [27] Deng P, Zhong D, Yu K, *et al.* Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1743-1755.
- [28] 刘鉴峰, 刘金剑, 褚丽萍, 等. 雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 在兔体内的分布及代谢途径 [J]. 医药导报, 2013, 32(1): 1-5.
- [29] 靳秀红, 汤 昱, 梁利红, 等. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 不同给药方式治疗儿童病毒性肺炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2014, 25(28): 2607-2610.
- [30] 王秋娟, 李 放, 王 旻, 等. 家蚕细胞基因工程人 $\alpha 1$ 干扰素在离体培养的 HL60, KB 细胞上与其它化疗药物间 [J]. 中国药师, 1999, 2(1): 2-4.
- [31] Wang M, Cao R, Zhang L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* [J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269-271.
- [32] Adedoyin A, Frye R F, Mauro K, *et al.* Chloroquine modulation of specific metabolizing enzymes activities: investigation with selective five drug cocktail [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 1998, 46(3): 215-219.
- [33] 董 杰, 奚 鑫, 杜 倩, 等. 氯喹抗病毒作用及其临床应用研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(4): 1-6.
- [34] Jamshidzadeh A, Niknahad H, Kashafi H. Cytotoxicity of chloroquine in isolated rat hepatocytes [J]. *J Appl Toxicol*, 2007, 27(4): 322-326.
- [35] Alam K, Pahwa S, Wang X, *et al.* Downregulation of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1

- transport function by lysosomotropic drug chloroquine: implication in OATP-mediated drug-drug interactions [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(3): 839-851.
- [36] 邹莉, 石园, 刘高峰. 中药注射剂的药物相互作用研究进展 [J]. 中南药学, 2016, 14(11): 1183-1187.
- [37] Izzo A A. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19(1): 1-16.
- [38] 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.
- [39] 任亮, 马菲, 张印坡. 热毒宁注射液的安全性及与头孢菌素类药物的配伍研究 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(09): 813-816.
- [40] 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.
- [41] Geng T, Si H, Kang D, et al. Influences of Re Du Ning Injection, a traditional Chinese medicine injection, on the CYP450 activities in rats using a cocktail method [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 174: 426-436.
- [42] 司海红, 耿婷, 马铮, 等. 热毒宁注射液对大鼠肝微粒体 CYP450 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.
- [43] 王春雪. 联合用药对热毒宁注射液体内过程影响研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.