

甘草吸收代谢特征与机制及其配伍用药相互影响研究与思考

刘 卉^{1,2,3}, 陈乐天^{1,2,3}, 恽 菲^{1,2,3}, 狄留庆^{1,2,3*}, 单进军^{1,2,3}, 赵晓莉^{1,2,3}, 蔡宝昌¹

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

2. 南京市中药微丸产业化工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

3. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

摘 要: 甘草配伍应用减毒增效、调和诸药的作用不仅表现在多组分物质基础体外相互影响以及药效学/毒效学方面, 而且表现在对药物体内过程的相互影响上。通过对国内外文献研究、分析与总结, 针对甘草皂苷、甘草黄酮两类主要活性成分, 探究甘草吸收和代谢的特征, 及其在复方配伍时对其他活性成分吸收与代谢的影响, 揭示甘草复方配伍的合理性和科学内涵, 为甘草配伍研究提供生物药剂学及药物动力学依据。

关键词: 甘草; 甘草皂苷; 甘草黄酮; 吸收代谢; 配伍机制

中图分类号: R283.21

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)07-1443-05

Research and thinking on characteristics and mechanisms of absorption and metabolism of *Glycyrrhiza Radix et Rhizoma* and its compatible interactions with other herbs

LIU Hui^{1,2,3}, CHEN Le-tian^{1,2,3}, YUN Fei^{1,2,3}, DI Liu-qing^{1,2,3}, SHAN Jin-jun^{1,2,3}, ZHAO Xiao-li^{1,2,3}, CAI Bao-chang¹

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Nanjing Engineering Research Center for Industrialization of Chinese Medicine Pellets, Nanjing 210046, China

3. Jiangsu Provincial TCM High Efficient Drug Delivery System (DDS) Engineering Technology Research Center, Nanjing 210046, China

Key words: *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; glycyrrhizin; licoflavone; absorption and metabolism; compatible mechanism

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 或光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根和根茎。性平, 味甘, 具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药之功效^[1]。甘草解百药毒, 能够制约药物毒性和峻烈之性, 有“十方九草”之说^[2]。甘草配伍应用减毒增效、调和诸药的作用不仅表现在多组分物质基础体外相互影响以及药效学/毒效学方面, 而且表现在对药物体内过程的相互影响上。本文通过对国内外文献研究、分析与总结, 针对甘草皂苷、甘草黄酮两类主要活性成分, 探究甘草吸收和代谢的特征, 及其在复方配伍时对其他活性成分吸收与代谢的影响, 揭示甘草复方配伍的合理性和科学内涵, 为甘草配伍研究提供生物药剂学及药物动力学依据。

1 甘草主要活性成分的吸收与代谢特征研究

1.1 吸收特征

1.1.1 皂苷类成分的吸收特征 甘草酸 (glycyrrhizic acid) 又名甘草甜素 (glycyrrhizin), 是甘草中量最高、生物活性较强的有效成分^[3-4]。甘草酸因相对分子质量大、极性大, 口服后很难以原形状被吸收, 需经胃肠道细菌水解成甘草次酸 (glycyrrhetic acid) 后吸收入血。甘草酸注射给药后, 迅速从胆汁排入肠道, 血浆甘草酸水平迅速下降, 排入肠道的甘草酸被肠道细菌水解成甘草次酸后吸收, 形成肠肝循环。所以甘草酸注射或口服给药后, 血液中大量持续存在的主要是甘草次酸。静脉注射甘草酸后, 随着血浆甘草酸水平迅速下降, 血浆甘草次酸浓度呈缓慢上升和下降过程, 甘草次

收稿日期: 2011-12-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81001499, 81073071); 教育部重点研究项目 (208051); 江苏省“青蓝工程”科技创新团队支持计划 (2008) 30 号; 江苏省优势学科支持计划 (ysxk-2010)

作者简介: 刘 卉 (1987—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型、新技术应用与评价。

*通讯作者 狄留庆 Tel: (025)86798226 E-mail: diliuqing@yahoo.com.cn

酸的血药浓度-时间曲线呈双峰现象;口服甘草酸和甘草次酸则更易见到双峰现象,肠肝循环对其吸收的影响明显。甘草酸、甘草次酸能够影响 Caco-2 细胞膜 P 糖蛋白 (P-gp) 功能^[5],调控 P-gp 介导的药物外排^[6-7],其中甘草次酸能够抑制蛋白 ATP 酶的活性,影响其外排功能。甘草酸、甘草次酸自身吸收过程中同样可能受到 P-gp 外排作用的影响。

1.1.2 黄酮类成分的吸收特征 甘草苷是甘草中最重要的黄酮类物质,在体内葡萄糖水解酶的作用下生成甘草素,具有抗过敏、抗氧化、防止皮肤衰老、有效清除超氧阴离子等多种作用;在体外对神经系统具有显著的保护作用^[1]。异甘草素作为甘草黄酮类化合物,具有较强的抗肿瘤、抗氧化活性,可降低抗肿瘤药物的毒性,具有较大的应用潜力。

最新研究表明,甘草总黄酮经大鼠小肠有不同程度的吸收^[8]。甘草苷在体内吸收较差,在空肠和回肠段吸收略有提高,但改善程度有限,P-gp 可能不参与转运过程;甘草苷在大肠部分转化为苷元后吸收显著增加,以被动转运为主^[9]。光果甘草中的黄酮类成分——光甘草定是 P-gp 的底物,受到 P-gp/MDR1 介导的外排作用导致其生物利用度下降^[10]。大鼠单向肠灌注实验表明,甘草素在空肠处的有效渗透系数 (P_{eff}) 为 $(101.1 \pm 4.7) \times 10^{-6} \text{ cm/s}$,肠壁通透性较好^[11]。苏红等^[12]测定在体肠灌流液中异甘草素的浓度变化,研究异甘草素的吸收部位和吸收动力学特征,发现异甘草素在肠道均有不同程度的吸收,其中结肠部位吸收最好,药物浓度对异甘草素的表现吸收系数 (P_{app}) 和 K_a 值无影响,其吸收机制可能为被动扩散。

1.2 代谢特征

甘草及其主要成分甘草酸对细胞色素 P450 (CYP) 1、CYP2 部分同工酶的 mRNA 的表达水平有影响,可改变 CYP3A 酶的活性^[13-16];甘草次酸对 CYP1、CYP2 部分同工酶的酶活性有影响^[13,17];甘草苷对 CYP3A4 酶活性有调控作用^[18];而在对甘草素^[19]的代谢研究中发现,CYP1A2 酶参与其代谢过程,推测甘草素为 CYP1A2 酶的底物。此外,18 α -甘草酸二铵可抑制 CYP3A4、CYP2E1、CYP1A1 的酶活性,并可诱导 II 相酶 (GT1、GT2 和 GST) 活性^[20]。

1.2.1 皂苷类成分的代谢特征 从啮齿类动物到人体内研究,甘草酸在 mRNA 及蛋白水平可浓度依赖性地诱导 CYP3A 酶的表达,表明甘草酸是甘草对

CYP3A 酶的诱导效应中的主导成分^[13,17,21-22];甘草酸对 CYP3A 酶活性表达的上调作用是通过肝细胞自身固有的细胞内机制实现的,对基因和蛋白诱导效应的一致性表明这种诱导效应发生在转录水平。有文献报道,甘草的主要成分甘草酸是孕烷 X 受体 (PXR) /外源性受体 (SXR) 的配体,能有效激活 PXR/SXR 而上调 CYP3A4 酶的表达,使大鼠体内 CYP3A4 酶底物的代谢增强^[21-23]。

田莉^[24]通过肝微粒体体外孵育液研究了甘草酸、甘草次酸新的代谢途径,确定了参与甘草次酸羟化代谢的 CYP 亚型酶,但未检测到甘草酸的任何代谢产物,首次提供了 CYP 酶、酯酶和肝微粒体 II 相酶 (UGT) 对甘草酸代谢没有影响的直接证据。涂江华^[17]在人体内初步研究了甘草酸对 CYP 酶活性的影响,结果发现对 CYP1A2、CYP2E1 酶活性有抑制作用,对 CYP2D6 酶活性无明显影响;而甘草酸在肝微粒体孵育体系里对 CYP1A2、CYP3A、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6、CYP2E1 酶活性无明显影响。由此可知,不同来源的肝微粒体具有种属和个体差异,不同的模型所测得的结果也有所不同,因此有必要通过多种模型来确定具体代谢酶的亚型。使用市售的重组人源肝微粒体酶 rCYP3A4,可以在排除种属及个体差异的基础上实现快速筛选。

甘草次酸是甘草酸在肠道菌群作用下以及肝脏中的代谢产物,在人体内主要由胆汁排泄^[25]。在大鼠肝微粒体水平,甘草次酸的代谢主要由 CYP3A 酶参与,CYP1A2、CYP2D6 和 CYP2E1 酶未参与其代谢^[24],CYP3A1/2 和 CYP2C9/10 酶抑制甘草次酸单羟化代谢^[26]。研究表明,甘草次酸非竞争性抑制 CYP3A 酶介导的咪达唑仑 1 位羟化活性,对 CYP3A4 酶介导的奥美拉唑磺化和 CYP2C19 酶介导的羟化活性有明显的抑制作用。分子水平研究发现,通过组成型雄甾烷受体 (CAR) 和/或 PXR 途径,甘草次酸主要在肠道提高 CYP3A4 酶的转录活性,而对 CYP2C19 酶没有诱导效应,提示在甘草配伍研究中,需要注意可能发生的与 CYP3A4 酶相关的药物间相互作用^[17-18]。此外,大鼠 UGT 参与甘草次酸的代谢,甘草次酸与葡萄糖醛酸结合后生成 3-单葡萄糖醛酸甘草次酸和甘草酸,此代谢途径国内外鲜有报道^[24]。

1.2.2 黄酮类成分的代谢特征 在人肝微粒体 S9 对甘草素代谢特征的研究中,甘草素在 0~200 $\mu\text{mol/L}$,对 CYP2C9、CYP3A4 有明显的抑制作用;

当浓度大于 200 $\mu\text{mol/L}$ 时,甘草素对 CYP 酶活性的影响无进一步增强的趋势^[9],表现出明显的饱和性,可能是甘草素在此浓度下由竞争性抑制转变为不可逆性抑制或反应体系中活性成分耗竭所致。

甘草素的代谢研究表明,C-5 羟基化是其主要的氧化途径^[27]。CYP1A2 酶是甘草苷元 C-5 羟基化代谢产物的特殊同工酶,*po* 甘草素后,HPLC 检测无代谢产物生成^[9],说明其几乎没有肝脏的 I 相代谢作用,甘草素的二相代谢方式以及潜在的消除途径研究较少,有待进一步探索。

2 甘草配伍应用对药物活性成分吸收代谢的影响研究

甘草配伍后对复方成分的影响不仅表现在体外的成分变化,更多地表现在体内药动学变化。甘草中皂苷类和黄酮类成分的吸收代谢特征,以及在吸收、代谢过程中对转运蛋白和肠道、肝脏代谢酶的调控作用,影响配伍药物的体内过程及药动学特征。目前基于吸收与代谢环节研究甘草配伍机制主要集中在甘草配伍芍药、黄芩、桔梗、桂枝、马钱子、芫花等。从生物药剂学及药动学的角度,研究甘草与其他中药成分相互作用,可以为甘草在中药复方中的配伍机制研究提供新的思路。

2.1 甘草配伍应用对药物活性成分吸收的影响

甘草配伍用药产生协同增效的物质基础依赖于体内活性成分的血药浓度和生物利用度,基于吸收环节研究甘草配伍相互影响机制的报道较少,目前文献研究仅见于芍药-甘草、芫花-甘草、海藻-甘草、马钱子-甘草等配伍研究。

芍药-甘草配伍,甘草酸对芍药苷吸收的影响较为复杂,结论尚不明确。李娜等^[28]采用大鼠肠外翻模型研究表明,甘草酸可抑制芍药苷在各个肠段的吸收。初步推测甘草酸和芍药苷可能受同一转运体调节,甘草酸竞争性抑制了芍药苷的吸收,也可能是甘草酸促进了芍药苷的外排或体内转化。王文萍等^[29]通过比较芍药、甘草单方与芍药甘草汤给药后,芍药苷、甘草次酸的药动学参数,发现甘草促进了芍药中芍药苷的吸收,提高其生物利用度。此外,甘草与海藻配伍能显著提高 CYP 酶的量,甘草苷能促进士的宁的吸收,表明甘草对其配伍药物的吸收有显著影响^[30]。

甘草对配伍药物吸收的影响同样体现在“十八反”药对配伍中,如甘草-芫花^[31]、甘草-甘遂^[32]等,二者配伍后均对 P-gp 抑制作用增强,推断可能是甘

草对单味药物起到协同作用,使芫花或甘遂中某些抑制 P-gp 表达的化学成分作用加强,从而使有毒成分的吸收增加而导致产生毒性;也可能是芫花和甘遂使甘草中 P-gp 底物毒性物质吸收增加。甘草在“十八反”药对中的作用机制需要进一步研究确证^[33]。

2.2 甘草配伍应用对药物活性成分代谢的影响

基于代谢环节研究甘草配伍药物的减毒增效,目前研究较多的是甘草配伍胡椒碱、雷公藤甲素、附子生物碱、五味子甲素等活性成分,也有甘草对海藻、大戟代谢影响的报道。甘草的主要活性成分通过诱导或抑制代谢酶的活性,起到调和诸药、缓和药性、协同增效或配伍解毒的作用。

甘草对 CYP 酶的诱导作用,从药物代谢的角度揭示了甘草缓和药物毒性的机制。甘草酸可以对抗胡椒碱对肝药酶的抑制作用,并且其对抗程度与给药剂量呈一定的相关性^[34]。刘建群等^[35]研究表明,甘草可加速雷公藤甲素体内代谢与排泄,降低组织分布浓度,这可能是甘草对雷公藤甲素的减毒作用机制之一。附子具有抑制 CYP 酶活性的作用,而甘草与附子合用时,对肝药酶的诱导作用起到主导作用,通过加速附子的代谢而缓和其毒性^[36]。与甘草酸单体成分相比,甘草提取液的作用更为显著,可能与甘草提取液所含的其他化学成分共同增强了甘草酸对肝药酶的诱导作用或其中一些成分本身就有对肝药酶的诱导作用有关^[37]。甘草、海藻提取液合用后可增强 CYP3A1、CYP3A2 酶活性,主要通过诱导其 mRNA 水平实现^[38]。甘草与大戟配伍后对 CYP1A2 酶的活性产生抑制作用^[39]。在“十八反”药对的研究中,甘草、芫花合用后 CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1/2 的酶活性增加,使芫花某些毒性成分在体内代谢特征发生改变,对药物的疗效或毒性产生影响,从而产生基于药物代谢酶的药物间相互作用^[31]。甘遂与甘草配伍时,甘草对 CYP2E1 酶活性的诱导能力可促进甘遂所含前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物,增强对机体的毒性作用,从而表现出“十八反”中药物配伍禁忌的特征^[40]。此外,甘草可以通过抑制 CYP3A2 酶活性使甘遂的毒性成分代谢减慢,产生蓄积从而导致毒性反应明显,以上研究说明甘遂和甘草存在着基于药物代谢酶的相互作用^[41]。

3 甘草配伍用药的研究与展望

甘草提取液与不同药物、不同毒性物质产生减毒增效作用的具体成分及其吸收代谢环节尚不明

确。甘草及其配伍药物的主要活性成分的跨膜转运方式、配伍用药后多组分在吸收环节的相互影响关系如何, 均需系统的深入探讨。对于甘草的代谢环节, 国内外大部分研究尚停留在对 CYP 酶总量的测定、甘草单一成分对单一代谢酶亚型 mRNA 水平的调控作用, 有些只涉及宏观的代谢加快, 未深究到机制及具体的代谢酶亚型。药物代谢的机制及途径需进行两种以上的模型佐证, 方可确认其代谢机制。在最新的国内外研究中, 甘草皂苷类成分如甘草酸、甘草次酸的相关报道较多, 甘草黄酮类成分报道较少。因此, 需要从代谢酶活性、代谢酶 mRNA 表达量、蛋白表达量 3 个方面, 系统阐明甘草及其皂苷类和黄酮类成分对代谢酶亚型的调控作用, 尤其是甘草与药物配伍相互作用对代谢酶亚型的调控作用而产生体内过程的相互影响及其机制, 从而为甘草配伍的合理用药提供依据。

参考文献

- [1] 吴宗耀, 牛李义, 梁喜爱. 甘草化学成分及药理作用分析 [J]. 河南中医, 2010, 30(12): 1235-1236.
- [2] Yuan W K, Bai F, Yang B, *et al.* Extraction and purification methods of glycyrrhizic acid [J]. *Chin J Pharm*, 2002, 33(7): 362-364.
- [3] 刘陶世, 赵新慧, 段金廛, 等. 芍药甘草汤总苷抗炎镇痛作用的配伍研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(6): 427-430.
- [4] 于力, 张蕾, 郝志宏, 等. 甘草甜素对大鼠肾小球硬化早期的防护作用 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 250-255.
- [5] 何丹. 甘草提取物及其三种主要有效成分对 Caco-2 细胞膜上 P-gp 功能和表达的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [6] 刘艳文. 甘草酸对中毒剂量下马钱子碱代谢动力学影响及解毒机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [7] Nabekura T, Yamaki T, Ueno K, *et al.* Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 by dietary phytochemicals [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(5): 867-873.
- [8] 卓越, 王新春, 甘永祥, 等. 大鼠在体肠吸收筛选甘草黄酮抗 HIV 活性成分可行性研究 [J]. 中成药, 2009, 31(5): 715-717.
- [9] 吕鹏. 甘草苷及其苷元的透膜转运特征及初步药代动力学评价 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2010.
- [10] Cao J, Chen X, Liang J, *et al.* Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of glabridin, an active flavonoid from the root of *Glycyrrhiza glabra* [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(4): 539-554.
- [11] 吕鹏, 卞广兴, 温利青, 等. 甘草素在体肠吸收及体外血脑屏障通透性研究 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(8): 661-666.
- [12] 苏红, 王新春, 黄志巧, 等. 单向灌流法研究异甘草素在大鼠体肠吸收 [J]. 中成药, 2010, 32(11): 1908-1910.
- [13] Tu J H, Hu D H, Dai L, *et al.* Effect of glycyrrhizin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes [J]. *Xenobiotica*, 2010, 40(6): 393-399.
- [14] Hu W Y, Li Y W, Hou Y N, *et al.* The induction of liver microsomal cytochrome P450 by *Glycyrrhiza uralensis* and glycyrrhizic acid in mice [J]. *Biomed Envir Sci*, 1999, 12(10): 10-14.
- [15] Jiang H, Tu Y J, Yao C, *et al.* Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(8): 805-810.
- [16] Paolini M, Barillari J, Broccoli M, *et al.* Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes [J]. *Cancer Lett*, 1999, 145(1): 35-42.
- [17] 涂江华. 甘草酸对 CYP450 酶的影响及其机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [18] Tsukamoto S, Aburatani M, Yoshida T, *et al.* CYP3A4 inhibitors isolated from *Licorice* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10): 2000-2002.
- [19] 王傲雪. 复方茯苓汤有效成分及其主要成分单体的药理活性研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [20] Yang J, Peng R X, Kong R. Effects of 18 α -glycyrrhizic acid on rat liver cytochrome P450 is enzymes and phase II transferase [J]. *Acta Pharm Sin*, 2001, 36(5): 321-324.
- [21] 王宇光. 基于药物代谢酶的中药相互作用研究 [D]. 北京: 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 2006.
- [22] Paolini M, Pozzetti L, Sapone A, *et al.* Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent mono-oxygenases [J]. *Life Sci*, 1998, 62(2): 571-582.
- [23] Kent U M, Aviram M, Rosenblat M, *et al.* The licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human cytochrome P450 S3A4, 2B6, and 2C9 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(6): 709-715.
- [24] 田莉. 复方甘草酸苷片的研制及体外代谢研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2008.
- [25] Rao S, Singh S K, Ravanan P, *et al.* Chemical modifications of natural triterpenes-glycyrrhetic and boswellic acids: evaluation of their biological activity [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64(51): 11541-11548.
- [26] 高凯, 余伟, 杨静. 大鼠肝微粒体 CYP3A1/2 和

- CYP2C9/10参与甘草次酸羟化代谢 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(11): 1255-1260.
- [27] Wang A X, Hu Y, Liu H X, *et al.* C5-Hydroxylation of liquiritigenin is catalyzed selectively by CYP1A2 [J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(5): 349-357.
- [28] 李娜, 陈西敬, 韩德恩. 甘草酸对大鼠体内芍药苷药代动力学的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(13): 1720-1722.
- [29] 王文萍, 王垂杰, 谷松, 等. 芍药甘草汤配伍意义的药动学研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(3): 382-387.
- [30] Wang J J, Liao X H, Ye M, *et al.* *In vitro* absorption mechanism of strychnine and the transport interaction with liquiritin in Caco-2 cell monolayer model [J]. *Acta Pharm Sin*, 2010, 45(9): 1160-1164.
- [31] 肖成荣, 王宇光, 代方国, 等. 甘草、芫花合用对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 48-50.
- [32] 孙亚彬, 李国锋, 唐中昆, 等. 甘草与甘遂的配伍对大鼠肠黏膜 P-gp 的影响 [J]. 药学报, 2010, 45(4): 510-516.
- [33] 陈夏娟, 徐立, 余果, 等. 海藻、芫花反甘草的研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 1024-1027.
- [34] 唐小海, 宋鑫, 谢萍, 等. 甘草酸对抗胡椒碱对大鼠肝 P450 抑制的研究 [J]. 中医药学报, 2006, 34(3): 19-20.
- [35] 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): 1664-1667.
- [36] 潘英伟, 袁冬平, 陈卫平, 等. 以 HPLC 法测定附子甘草配伍对丙咪嗪血药浓度的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(1): 102-103.
- [37] 徐君辉, 李士敏. 甘草提取液与甘草酸对小鼠安替比林代谢影响的比较研究 [J]. 中成药, 2007, 29(11): 1673-1675.
- [38] 徐芝秀, 石苏英, 金科涛. 甘草与海藻提取液合用对 CYP3A1/2 酶活性及 mRNA 表达的影响 [J]. 中国药师, 2007, 10(6): 515-517.
- [39] He Y J, Shi S Y, Jin K T, *et al.* The modulation effect of Glycyrrhiza in combination with *Euphorbia pekinensis*, *Euphorbia kansui*, and *Daphne genkwa* on the enzyme activity of CYP1A2 in rat livers [J]. *Chin Remed Clin*, 2007, 2(7): 278-280.
- [40] 代方国, 罗仁, 王宇光. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP2E1 表达及活性的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(8): 742-744.
- [41] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP3A2 影响 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(10): 951-953.