

基于细胞色素 P450 酶的新型冠状病毒肺炎治疗用中药注射剂与心血管病常用化学药潜在相互作用分析

安会杰¹, 邹江冰¹, 黄雪峰¹, 杨 琰², 萧伟斌¹, 季 波¹, 袁 进^{1,2*}

1. 南部战区总医院, 广东 广州 510010

2. 南方医科大学, 广东 广州 510515

摘要: 中药注射剂作为中药科技化创新制剂, 在新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 重症患者救治中发挥着独特优势。流行病学研究发现相当数量的 COVID-19 重症患者合并有高血压、冠心病等心血管疾病, 在治疗的同时需进行基础疾病的控制, 导致中药注射剂和西药联用的药物相互作用问题日益突出。通过查阅文献, 总结归纳《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第八版)》推荐的 8 种常用中药注射剂对细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450 enzyme, CYP450) 的影响, 并分析其与心血管病常用西药间的代谢性药物相互作用, 以期为合并心血管病的 COVID-19 患者的临床合理用药提供参考和借鉴, 更好发扬中医药抗疫优势。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 中药注射剂; 心血管病; 化学药; 细胞色素 P450 酶; 药物相互作用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)07-2178-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.07.034

Potential drug interactions of traditional Chinese medicine injections in treatment of COVID-19 and western medicine commonly used for cardiovascular diseases base on cytochrome P450 enzyme

AN Hui-jie¹, ZOU Jiang-bing¹, HUANG Xue-feng¹, YANG Yan², XIAO Wei-bin¹, JI Bo¹, YUAN Jin^{1,2}

1. General Hospital of Southern Theatre Command, Guangzhou 510010, China

2. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Traditional Chinese medicine injection, a scientific and technological innovation of traditional Chinese medicine, plays a unique advantage in the treatment of severe patients with new corona virus pneumonia (COVID-19). Epidemiological studies have found that a considerable number of severe patients with COVID-19 have cardiovascular diseases such as hypertension and coronary heart disease, which need to be controlled during anti-virus treatment, resulting in the increasingly prevalence of drug interactions between traditional Chinese medicine injections and chemical medicines. By consulting the literatures, we summarized the effects of eight commonly used traditional Chinese medicine injections in *Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19* (Trial Version 8) on cytochrome P450 enzyme (CYP450), and analyzed their interaction with commonly used chemical medicines for cardiovascular diseases, so as to provide references for clinical rational administration and promote the advantages of traditional Chinese medicine against the epidemic disease.

Key words: COVID-19; traditional Chinese medicine injections; cardiovascular diseases; chemical medicines; cytochrome P450 enzymes; potential drug interactions

全球新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 疫情爆发以来, 我国各地医疗机构在无特效治疗药物的困境下, 积极发挥中医药抗疫优势, 建立中西医联合会诊制度, 以中医药早期

介入、中西医结合治疗为特点的治疗模式取得了优异的临床救治成果, 有效遏制了疫情发展。临床调查发现, 中西药联用能够显著缩短病程, 提高 COVID-19 临床治愈率^[1]。国家卫生健康委员会颁

收稿日期: 2020-09-11

作者简介: 安会杰, 主管药师, 博士, 主要从事医院药学工作。Tel: (020)88686898 E-mail: an-huijie@qq.com

*通信作者: 袁 进, 副主任药师, 硕士生导师。Tel: (020)88654464 E-mail: yuanjin-888@163.com

布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》和《新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案》等均设有专门的中医治疗方案。其中，中药注射剂作为中药新型制剂，改变了中药的传统给药途径，具有起效迅速、生物利用度高的特点，在临床治疗尤其是重症和危重症救治中发挥独特优势。

众多回顾性研究指出，半数以上 COVID-19 患者合并有糖尿病、高血压、高血脂等基础疾病，其机体耐受能力差，病情进展迅速，易发展为重型、危重型的高危患者^[2-3]。我国流行病学数据显示，约 30% COVID-19 的重症患者合并有高血压、冠心病等心血管疾病^[2]。此类患者在治疗 COVID-19 的同时需要对心血管疾病进行控制，用药方案复杂。不可避免的中药注射剂与化学药联用带来的药物相互作用问题日益突出。药物在体内的生物转化主要经历 2 个步骤，即 I 相代谢和 II 相代谢。其中，细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450 enzyme, CYP450) 参与了超过 80% 药物的 I 相代谢过程^[4-5]，药物对 CYP450 的诱导或抑制都可能诱发药物间相互作用，导致临床治疗失败或产生毒性。而中药注射剂作为中药不良反应报告中的高发类别，在联合用药时可能诱发代谢性药物相互作用，增加患者的治疗

风险，甚至危及生命^[6-7]。且中药注射剂说明书中没有列出明确的药物相互作用关系，亟需加强相关工作以帮助临床合理用药的开展。

为了更好地推广中西药临床联合应用，本文检索中国知网、维普、万方和 PubMed 数据库收录文献，对《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版）》（以下简称《第八版方案》）推荐的 8 种中药注射剂影响 CYP450 活性的情况进行总结归纳，并讨论了其与心血管病常用化学药如抗高血压药、调血脂药、抗心律失常药、抗凝药间的潜在药物相互作用，以期为 COVID-19 治疗的临床合理用药提供参考依据。

1 COVID-19 治疗常用中药注射剂概述

经过多次临床实践以及调整优化，《第八版方案》推荐了 8 种中药注射剂用于重型和危重型 COVID-19 患者治疗，并明确规范了用法。此 8 种中药注射剂分别为清热解毒类热毒宁注射液、喜炎平注射液、痰热清注射液，开窍醒脑类醒脑静注射液，活血化瘀类血必净注射液，益气养阴类生脉注射液、参麦注射液以及回阳救逆类参附注射液。这 8 种中药注射剂的药物组成复杂，功效主要涵盖清热解毒、止咳止痢的抗病毒作用，同时包括益气固脱、回阳救逆等提高机体耐受能力的支持治疗（表 1）。

表 1 《第八版方案》推荐中药注射剂

Table 1 Traditional Chinese medicine injections in Trial Version 8

药名	药物组成	功能	推荐适应症
喜炎平注射液	穿心莲内酯总磺化物	清热解毒、止咳止痢	病毒或合并细菌轻度感染
热毒宁注射液	青蒿、金银花、栀子	清热、疏风、解毒	病毒或合并细菌轻度感染
痰热清注射液	黄芪、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘	清热、化痰、解毒	病毒或合并细菌轻度感染
醒脑静注射液	人工麝香、栀子、郁金、冰片	清热解毒、凉血活血、开窍醒脑	高热伴意识障碍
血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归	化瘀解毒	全身炎症反应综合征/和多器官功能衰竭
参麦注射液	红参、麦冬	益气固脱、养阴生津、生脉	免疫抑制
生脉注射液	红参、麦冬、五味子	益气养阴、复脉固脱	免疫抑制
参附注射液	红参、附片（黑顺片）	回阳救逆、益气固脱	休克

2 COVID-19 治疗常用中药注射剂对 CYP450 活性的调节作用

2.1 喜炎平注射液

喜炎平注射液的主要活性成分为穿心莲内酯总磺化物，具有抗感染、抗病毒、保肝利胆等药理活性，适用于因感染诱发的全身炎症反应综合征以及多器官功能失常综合征。通过 LC-MS/MS

法测定探针药物代谢产物的生成量发现，喜炎平注射液对 CYP450 亚型 CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4 和 CYP2E1 活性的半数抑制浓度 (median inhibitory concentration, IC₅₀) 分别为 4.10、1.89、1.44、0.13 和 0.09 mg/mL^[8]。按人血浆容量为 5000 mL，喜炎平注射液最大使用量 500 mg 计算，其人体最高血药浓度为 0.1 mg/mL，提

示喜炎平注射液对 CYP2E1 和 CYP3A4 活性具有较强的抑制作用。

2.2 热毒宁注射液

热毒宁注射液主要成分包括有机酸、环烯醚萜苷、黄酮类、香豆素类等^[9]，现代药理学研究显示其具有解热、抗菌、抗病毒、提高机体免疫力等作用，临床上常用于治疗外感风热所致的感冒、咳嗽，上呼吸道感染、急性支气管炎等。目前关于热毒宁注射液对 CYP450 作用的研究多基于大鼠模型，且对 CYP450 各亚型的影响呈现一定的浓度相关性^[10-11]。研究表明当热毒宁注射液给药剂量为 2 mL/kg（相当于临床用剂量）时，其对大鼠肝脏 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A1 具有诱导作用，对 CYP2B1、CYP2C12、CYP2C13 和 CYP2A6 有抑制作用，此外可抑制大鼠血浆中 CYP2C11、CYP2D1 和 CYP3A1/2 的活性^[9-12]。基于人肝微粒体研究发现，热毒宁注射液对 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2B6 有抑制作用，IC₅₀ 分别为 0.19、0.66、0.72 mg/mL，相应的 K_i 值为 0.26、0.64、0.65 mg/mL（K_i 即抑制常数，是酶-抑制剂复合物解离的平衡常数），其抑制能力主要来源于隐绿原酸、绿原酸等有机酸类^[13]。不同研究小组对 CYP2C9 的研究结果存在差异，这可能是与实验所采用的研究体系、种属差异相关^[10,12-13]。

2.3 痰热清注射液

痰热清注射液化学成分包括氨基酸类、环烯醚萜类、黄酮类、酚酸类、苯乙醇苷类以及甾体类等，具有抗炎、抗病毒、免疫调节等作用^[14]。痰热清注射液多用于早期肺炎、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作以及上呼吸道感染的风温肺热病痰热阻肺证。人肝代谢酶实验研究表明，痰热清注射液对人肝微粒体中 CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP3A4、CYP2E1、CYP2C19 有抑制作用，其 IC₅₀ 分别为 1.07%、1.07%、1.15%、1.86%、3.56%、7.24%（表示原注射液稀释倍数），且其 5 种主要成分（绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸）对以上 6 种 CYP450 亚型抑制作用微弱^[15]。按人体一次最大使用量为 40 mL 计算，其最高血药浓度为 0.8%，提示痰热清注射液对以上 CYP450 亚型活性影响较小。龙爽等^[16]考察了痰热清注射液对四氯化碳致急性肝损伤大鼠的保护作用，发现其可上调 CYP3A11

的表达以发挥护肝作用。

2.4 醒脑静注射液

醒脑静注射液的主药为人工麝香、冰片、郁金、栀子，具有清热利湿、理气活血、开窍醒神功效，常用于气血逆乱、脑脉瘀阻所致的各类病症。利用人肝微粒体体外探针孵育法研究发现，醒脑静注射液抑制 CYP2C19、CYP2E1、CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2D6 活性的 IC₅₀ 分别为 0.36%、2.50%、3.62%、7.03% 和 7.37%，且存在一定的浓度相关性^[17]。按照说明书用量计算，其在人体的最高血药浓度为 0.4%，提示醒脑静注射液能抑制 CYP2C19 活性而引起相应的药物相互作用。

2.5 参麦注射液

参麦注射液是由等量的人参和麦冬提纯制成，其有效成分主要有人参皂苷、麦冬黄酮、麦冬皂苷及微量人参多糖等，具有益气固脱、养阴生津、生脉的功效，可用于治疗气阴两虚病症。目前关于参麦注射液的研究是基于大鼠模型，诱导剂量、时长和检测部位等实验设计不同可能导致研究结果有所差异，如以 6.2 mL/kg 参麦注射液通过 iv 方式连续诱导 10 d 后，可一定程度升高大鼠肝脏 CYP1A2 表达^[18]；而连续 7 d ip 10 mL/kg 参麦注射液后，大鼠血浆中 CYP1A2 活性被明显抑制^[19]。总结各项研究发现，参麦注射液可抑制 CYP3A、CYP2C19、CYP2C6 的活性^[18-21]，诱导 CYP2E1、CYP2C9、CYP2B6 和 CYP2J3 的活性^[18,20,22-24]。

2.6 生脉注射液

生脉注射液是在参麦注射液的基础上加了一味五味子，加强了收敛固涩、益气生津的作用，多用于气阴两亏、脉虚欲脱导致的各类证候者。研究发现生脉注射液可增加小鼠肝脏系数，提升 CYP450 总量，但未对 CYP450 的具体亚型进行研究^[25]。

2.7 参附注射液

参附注射液源于经典名方参附汤（人参、附子），主要化学成分为人参皂苷 Rb₁、乌头生物碱，有回阳救逆、益气固脱之功，主要用于阳气暴脱的厥脱症以及阳虚所致的惊悸、怔忡、喘咳、痹症等^[26]。采用 Cocktail 混合探针法体外考察参附注射液对大鼠肝微粒体的影响发现，参附注射液可诱导 CYP2B、CYP2C11 的表达和酶活性，抑制 CYP1A2 和 CYP3A 的表达和酶活性^[27]；对 CYP1A2、CYP2C9 和 CYP3A4 产生抑制作用的 IC₅₀ 分别为 4.27%、5.23% 和 6.65%^[28]。按照参附注射液最高用量为 100

mL 计算,其在人体的最高血药浓度为 2%,提示参附注射液对 CYP450 的抑制作用较弱。另外,参附注射液可上调大鼠心肌细胞 CYP2J3 表达,对心肌细胞具有保护作用^[29]。

2.8 小结

目前尚无血必净注射液影响 CYP450 活性的相关研究报道。中药注射剂为多种中药配伍所得,有效成分复杂,存在多目标效应;且经配伍组合后中药注射剂药效可能会较单味药或单一活性成分产生新变化,如栀子苷作为栀子的主要活性成分,在体外对人和大鼠肝 CYP1A2 活性没有显著影响^[30],而含栀子的热毒宁注射液能显著诱导大鼠 CYP1A2 活性,且呈剂量相关性^[10],故本文均选取以中药注射剂为研究对象的文献进行分析。不同研究对同种注射剂的结果也不尽一致,这可能与选取的研究方法、研究对象、考察指标等各方面因素有关。但大部分研究均发现中药注射剂对 CYP450 的影响具有时间和剂量相关性,提示长期大剂量或超剂量使用中药注射剂时,应格外注意肝药酶活性改变带来的药物相互作用。

3 与心血管病常用化学药的潜在相互作用

心血管药物既有针对心血管疾病发病机制的药物,也有用于缓解临床症候的药物。按照临床用途分类,有抗高血压药物、调血脂药物、抗心律失常药物、抗凝药物等。根据相关说明书和文献报道^[31-35],本文调研了心血管病常用化学药与 CYP450 亚型间的关系,并总结了与中药注射剂潜在的代谢性药物作用途径(表 2),提示联用时应注意优化给药方案,加强药学监护,尤其是针对一些治疗窗窄的药物,应避免血糖、血压等指标的大幅波动,加速病情进展。

3.1 与抗高血压药物联用

血管紧张素 II 受体阻断剂主要经 CYP3A4 和 CYP2C9 转化为活性羧酸代谢产物,因此与喜炎平注射液和参麦注射液联用时需适时监测血压变化。脂溶性 β 受体阻断剂如普萘洛尔、美托洛尔等主要经肝脏 CYP2D6 代谢。虽然痰热清注射液对 CYP2D6 抑制性较弱,但大剂量长期应用时需多加监护。钙通道阻滞剂既是 CYP3A4 的底物,亦是其抑制剂。喜炎平注射液作为 CYP3A4 抑制剂,可能会增强两者治疗效应,诱发低血压、心动过速的可能性。另外,非二氢吡啶类钙通道阻滞剂维拉帕米、地尔硫草均是 CYP1A2 抑制剂,与热毒宁注射液、痰热清注射液和参附注射液联用时,需注意血压变

化。其他的一线降压药如利尿剂类、血管紧张素转化酶抑制剂和水溶性 β 受体阻断药,由于不在体内代谢或体内代谢几乎不依赖于肝药酶,不需要考虑因 CYP450 引发的潜在药物相互作用。

3.2 与调血脂药物联用

他汀类作为目前临床最常用的调血脂药,大部分药物主要是通过 CYP2C9 和 CYP3A4 代谢,与具有抑制 CYP3A4 活性的喜炎平注射液、诱导 CYP2C9 活性的参麦注射液联用时,可能会出现代谢减慢、血药浓度上升的现象,有增加低血糖或横纹肌溶解发生的风险。另外,少数他汀类药物普伐他汀和匹伐他汀、烟酸酯类药物如阿昔莫司、胆固醇吸收抑制剂如依折麦布、抗氧化药物如普罗布考的代谢不通过或极少通过 CYP450 代谢。

3.3 与抗心律失常药物联用

抗心律失常药物的选择性和特异性较差,临床安全治疗范围窄。常用的钠通道阻滞类抗心律失常药物如奎尼丁、丙吡胺、利多卡因是 CYP3A4 的底物,普罗帕酮为 CYP1A2 和 CYP2D6 的底物,延长动作电位时程的胺碘酮是 CYP2C9 和 CYP3A4 的底物,选择性钾离子通道激动剂多菲利特需经 CYP3A4 代谢失活,因此与相应的中药注射剂联用时需充分考虑代谢性药物相互作用影响。 β 受体阻断剂和钙离子通道阻断剂类抗心律失常药与中药注射剂联用的注意事项需参考“与抗高血压药物联用”的情况。

3.4 与抗凝药物联用

抗凝药是治疗合并心脑血管栓塞疾病的常用药。香豆素类抗凝药华法林的 R 型光学异构体主要经 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢,抗凝效率高 5 倍的 S 型光学异构体主要经 CYP2C9 代谢。华法林的血液浓度与疗效存在明显的个体差异,临床治疗安全范围窄,尤其是老年患者易发生出血等不良反应。因此,在与热毒宁注射液、参附注射液、喜炎平注射液、参麦注射液、痰热清注射液联用时,应加强对患者的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)的监测,及时调整药物剂量或停药。另外,抗凝药氯吡格雷需经 CYP2C19、CYP3A4 代谢活化发挥作用,利伐沙班则需通过 CYP3A4 代谢灭活,与抑制 CYP3A4 的喜炎平注射液联用时可能会出现相反的临床症状。

4 结语

目前全球 COVID-19 防控形势仍然严峻,COVID-19

表 2 COVID-19 治疗常用中药注射剂与心血管病常用化学药间潜在相互作用

Table 2 Potential drug interactions of traditional Chinese medicine injections in treatment of COVID-19 and western medicine commonly used for cardiovascular diseases

药物	CYP450s 代谢亚型	中药注射剂	
		抑制作用	诱导作用
抗高血压药	氯沙坦钾、厄贝沙坦、地平类、维拉帕米、地尔硫草	CYP3A4	喜炎平注射液
	氯沙坦钾、厄贝沙坦	CYP2C9	参麦注射液
	普萘洛尔、噻吗洛尔、美托洛尔	CYP2D6	痰热清注射液
	维拉帕米	CYP1A2	参附注射液、痰热清注射液 热毒宁注射液
调血脂药	利尿剂类、普利类、索他洛尔、阿替洛尔、纳多洛尔、倍他洛尔	不在体内代谢或体内代谢, 几乎不依赖于肝药酶	
	阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀	CYP3A4	喜炎平注射液
	氟伐他汀	CYP2C9	参麦注射液
	普伐他汀、匹伐他汀、阿昔莫司、依折麦布、普罗布考	不通过或极少通过 CYP450 代谢	
抗心律失常药	奎尼丁、丙吡胺、利多卡因、胺碘酮、多菲利特	CYP3A4	喜炎平注射液
	普罗帕酮	CYP1A2	参附注射液、痰热清注射液 热毒宁注射液
	胺碘酮	CYP2C9	参麦注射液
	普罗帕酮	CYP2D6	痰热清注射液
抗凝药	利伐沙班、氯吡格雷、华法林	CYP3A4	喜炎平注射液
	华法林	CYP1A2	参附注射液、痰热清注射液 热毒宁注射液
	华法林	CYP2C9	参麦注射液
	氯吡格雷	CYP2C19	醒脑静注射液、参麦注射液 热毒宁注射液

防治已经成为一项长期的工作, 因此对前一阶段取得的成果进行有效的整理讨论, 有助于更好地应对接下来的状况。中药注射剂作为传统中医药理论与现代生产工艺的结晶, 在中国抗击 COVID-19 疫情中表现优秀。其中, 血必净注射液的疗效和安全性得到国家层面的中西医专家的认可, 入选中国方案的“三药三方”向世界推广。同时, 基于中药注射剂在治疗 COVID-19 中的出色表现, 各单位积极开展相关临床试验研究, 以进一步验证中药注射剂的有效性和安全性, 通过现代循证医学方法获得更大范围的认可^[36]。

基于中药注射剂用于 COVID-19 治疗时普遍存在与心血管疾病常用化学药的联合使用的现象, 本文深入总结了《第八版方案》推荐的中药注射剂对 CYP450 活性的影响, 并讨论了与心血管疾病常用化学药的代谢性药物相互作用, 为提高中西药联用

的治疗安全性和有效性提供参考, 以促进中药注射剂在更大空间发挥治疗作用。但这些研究大多是基于体外、鼠源研究体系得到的中药注射剂对 CYP450 的影响结果, 临床实用性大打折扣。建议相关实验尽可能的选用体内或人源性研究体系, 严格操作规范并重复实验, 以保证结果的重现性和可靠性。另外, 实验方法的不断更新以及大规模的临床研究开展, 将大大推动中药注射剂研究的现代化进程, 有利于其临床应用的合理化和国际认可度的提高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 375-382.
- [2] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*,

- 2020, 382(18): 1708-1720.
- [3] Chen N S, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [4] Zanger U M, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(1): 103-141.
- [5] 魏春燕, 吴逢波, 徐珽. CYP450 与药物相互作用 [J]. *中国药业*, 2014(6): 17-20.
- [6] 曹铭晨, 黄欣, 方孟香. 中药注射剂对 CYP450 酶的影响研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(20): 2097-2102.
- [7] 孔雪云, 陈琦, 吴祥, 等. 中西药联用相互作用研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(1): 5-11.
- [8] 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(09): 797-799.
- [9] 葛雯, 李海波, 王振中, 等. 热毒宁注射液解热抗炎活性成分研究 (V) [J]. *中草药*, 2019, 50(17): 4189-4199.
- [10] 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.
- [11] Geng T, Si H H, Kang D Y, *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.
- [12] 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.
- [13] Kang D Y, Geng T, Lian Y P, *et al.* Direct inhibition of Re Du Ning Injection and its active compounds on human liver cytochrome P450 enzymes by a cocktail method [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(31): e3905.
- [14] 王亮, 陶玉龙, 陈万生. 痰热清注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(12): 3318-3328.
- [15] 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.
- [16] 龙爽, 刘绍勇, 徐英. 痰热清注射液及 5 种中间体对四氯化碳致急性肝损伤大鼠的保护作用探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11): 73-80.
- [17] 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.
- [18] 卜明华, 郑咏秋, 张颖, 等. 参麦注射液和注射用血塞通对大鼠肝脏及肠道药物代谢酶 CYP450 的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(1): 49-52.
- [19] 张国勇, 王双虎, 张青莲, 等. 参麦注射液对大鼠细胞色素 P450 酶亚型活性的影响 [J]. *中草药*, 2016, 47(14): 2482-2487.
- [20] Xia C H, Sun J G, Wang G J, *et al.* Herb-drug interactions: *In vivo* and *in vitro* effect of Shenmai injection, a herbal preparation, on the metabolic activities of hepatic cytochrome P450 3A1/2, 2C6, 1A2, and 2E1 in rats [J]. *Planta Med*, 2010, 76(3): 245-250.
- [21] 韩永龙, 孟祥乐, 李丹, 等. 清开灵注射剂等 5 种中药注射剂对大鼠肝微粒体 CYP3A 的体外抑制作用 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(4): 492-495.
- [22] 张红曦, 王宇光, 马增春, 等. 参麦注射对大鼠肝脏 CYP450 酶的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(21): 2529-2533.
- [23] 张红曦, 董志. 参麦注射液对心肌细胞中细胞色素 P450 酶的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(10): 1400-1403.
- [24] 张红曦, 王宇光, 马增春, 等. 参麦注射液对大鼠心脏细胞色素 P450 酶的调节作用 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(4): 484-490.
- [25] 王德才, 马健, 徐晓燕, 等. 生脉注射液对小鼠肝药酶的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2004, 24(10): 621-622.
- [26] 张圆, 任长虹, 吴晓丹, 等. 参附注射液的临床应用及药理机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(6): 1141-1146.
- [27] 李晗, 王宇光, 马增春, 等. 基于临床用量的参附注射液对大鼠肝脏主要药物代谢酶的影响 [J]. *药学学报*, 2013, 48(5): 728-733.
- [28] 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.
- [29] Xiao Y, Ma Z C, Wang Y G, *et al.* Cardioprotection of Shenfu preparata on cardiac myocytes through cytochrome P450 2J3 [J]. *J Integr Med*, 2013, 11(5): 327-336.
- [30] 刘澄铭, 职文倩, 任静, 等. 和厚朴酚、厚朴酚、栀子苷、绿原酸和黄芪甲苷对人和大鼠体外 CYP1A2、CYP3A 和 CYP2D 的抑制作用 [J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(7): 871-875.
- [31] 张莉, 汪龙, 邢亚群, 等. 口服降糖药处方中代谢酶和转运体介导的药物相互作用的调查分析 [J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(02): 147-151.
- [32] 苍爱军, 李立, 王雨. 西咪替丁与降压药的相互作用 [J]. *中国药房*, 2010, 21(46): 4399-4400.
- [33] 李小丝, 杜淑贤, 陈林. CYP450 介导的他汀类药物相互作用及其药学监护 [J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(12): 755-758.
- [34] 黄建飞, 张冬梅, 何振伟, 等. 细胞色素 P450 酶系介导的抗心律失常药物相互作用及其临床意义 [J]. *交通医学*, 2009(3): 314-315, 319.
- [35] 乔艳, 秦梦楠, 郭兴蕾, 等. 中药注射剂对华法林抗凝作用的影响及相关机制的研究进展 [J]. *医药导报*, 2019, 38(6): 765-769.
- [36] 孙梦华, 谢雁鸣. 针对目前已注册的上市中成药治疗新型冠状病毒肺炎临床研究分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020(3): 612-621.

[责任编辑 潘明佳]