

转运体和代谢酶介导的中药相互作用研究进展

陈玥雯, 杨紫薇, 田冠芳, 王 泽*, 王晓良

天津药物研究院有限公司, 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301

摘要: 中药方剂配伍理论是指导中药成方和临床合理用药的基本理论, 体现了中药的药性理论和用药法度, 是中药的特色与优势。合理的方剂配伍能影响其所含化学成分的吸收、分布、代谢和排泄的体内药物代谢动力学行为, 能够在增强疗效的同时消除或减弱药物的不良反应。转运体和代谢酶是药物完成生物转化的重要组成部分, 中药配伍引起转运体和代谢酶功能改变是方剂中药效成分体内过程发生变化的重要机制。研究基于转运体及代谢酶的中药相互作用是阐明方剂配伍规律的重要方向之一, 有助于阐明中药方剂配伍规律和中药毒性的科学内涵, 为临床组方用药提供科学依据。从转运体介导和代谢酶介导的中药相互作用两方面展开综述, 旨在阐述方剂配伍与药物代谢的规律, 总结中药配伍规律的内在联系, 探讨中药方剂配伍的科学性, 为阐明中药方剂作用机制的科学内涵及其现代配伍研究提供启示。

关键词: 方剂配伍; 药物相互作用; 转运体; 药物代谢酶; 细胞色素 P450; 药物代谢

中图分类号: R914; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)05 - 1852 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.033

Research progress on transporter and metabolic enzyme mediated interactions of traditional Chinese medicine

CHEN Yuewen, YANG Ziwei, TIAN Guanfang, WANG Ze, WANG Xiaoliang

State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: The compatibility of traditional Chinese medicine (TCM) prescription is the basic theory that guides the formulation of TCM and clinical rational drug use, which embodies the medicinal theory and medication method of TCM, representing the characteristics and advantages of TCM. Reasonable prescription compatibility can affect the absorption, distribution, metabolism and excretion of the chemical components in the pharmacokinetic behavior and enhance the efficacy while eliminating or weakening the toxic side effects. Transporters and metabolic enzymes are important components of drug biotransformation. The function changes of transporters and metabolic enzymes caused by the compatibility of TCM are important mechanisms for the changes in the *in vivo* process of the effective components in the prescriptions. Research on the interaction of TCM based on transporters and metabolic enzymes is one of the important directions to clarify the rules of prescriptions, which helps to show the rules of TCM prescription compatibility and the scientific connotation of TCM toxicity and to provide a scientific basis for the clinical prescription. This article reviews the interaction of TCM mediated by transporters and metabolic enzymes, aiming to elaborate the rules of prescription compatibility and drug metabolism, and summarize the internal relationship in the regulations of TCM prescription compatibility. This article discusses the scientificity of TCM prescription compatibility, so as to provide enlightenment for elucidating the scientific connotation of the mechanism of prescription action and the modern prescription compatibility of TCM.

Key words: prescription compatibility; drug-drug interaction; transporter; drug metabolic enzyme; cytochrome P450; drug metabolism

方剂是临床上中医用药的主要形式, 其核心是中药配伍。配伍是指在中医理论指导下, 结合疾病的需要和中药的特点, 按照一定的组方原则, 将 2

种或 2 种以上的中药配合使用。“君、臣、佐、使”配伍理论对指导中药成方临床合理用药具有重要意义, 是中药的特色和优势。中药合理配伍既要照

收稿日期: 2024-11-17

基金项目: 天津市科技计划项目(24ZXZSS00480); 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室资助项目(712023001, 712023002, 712024001)

作者简介: 陈玥雯, 助理研究员, 研究方向为药动学。E-mail: chen Yuewen@tipr.com.cn

*通信作者: 王 泽, 副研究员, 从事药动学研究。E-mail: wangze@tipr.com.cn

顾到复杂的病情,又需增进疗效,减少不良反应,不是几味药药效的简单相加,体现了中医整体观念和用药原则和药性理论及用药法度。经过几千年发展,中药方剂逐渐形成了临床普遍使用的经方和验方,其有效性已经被长期的临床实践所证实。

方剂配伍的目的是增效减毒,其现代科学内涵主要包括以下几个方面:①通过体外制剂过程中的物理化学反应使药效成分溶出增加、毒性物质减少或生成新的药效物质;②改变药效物质体内药动学过程;③在不同靶点、不同环节发挥药效协同作用。其中,从药动学角度:①配伍引起药效物质药动学行为的变化与方剂配伍的增效减毒目的相一致;②配伍能增加方剂吸收入血药效物质的数目;③配伍能改变方剂中有效成分的代谢路径。总的来说,方剂配伍能影响其所含化学成分的吸收、分布、代谢和排泄的体内药物代谢动力学行为^[1]。然而,配伍导致有效成分药物代谢动力学行为的改变是基于现象上对方剂配伍的规律进行解释,还需要对导致这些变化的本质进行探索。

转运体和代谢酶是决定中药药效成分体内过程的重要因素,中药配伍引起的转运体和代谢酶的变化是引起方剂中药效成分体内过程变化的重要机制。中药方剂活性成分复杂,可能对不同的转运体或代谢酶具有不同的调控效果,而转运体和代谢酶的底物又具有广泛性和重叠性,为转运体和代谢酶介导的中药间相互作用机制研究带来困难。本文从转运体介导和代谢酶介导的中药相互作用两方面展开综述,旨在阐述方剂配伍与药物代谢的规律,总结中药配伍规律的内在联系,探讨中药方剂配伍的科学性,为阐明方剂作用机制的科学内涵及其现代配伍研究提供启示,为临床合理用药提供科学依据。

1 转运体介导的中药相互作用

1.1 药物转运体

药物转运体是位于细胞膜上的功能性膜蛋白。药物成分与转运体作用研究有助于更好地理解细胞渗透性和药物体内过程^[2]。口服药物的全身生物利用度主要受药物肠道吸收、肝脏代谢和肾脏排泄的影响。肠道中多种转运蛋白的表达影响药物的吸收过程。肝脏中丰富的转运蛋白能将药物摄入进而被肝脏多种代谢酶代谢^[3]。此外,肾脏中转运蛋白的存在也有助于口服药物的转运或清除^[4]。另外,高表达外排型转运体的血脑屏障也给中枢神经系

统药物带来了一定挑战。肿瘤组织高表达外排型转运体通常是导致药物疗效不佳,产生耐药性的主要原因^[5]。口服药物有效的先决条件是顺利通过肠、肝和肾的一系列屏障。因此,药物转运体在影响药物通过生物屏障方面的作用越来越受到人们的关注。大量的研究表明转运体在中药药效成分吸收、中药毒性和中药-中药相互作用等方面发挥着重要作用^[6-7]。

1.2 转运体对中药相互作用的影响

转运体是各种物质进出细胞的重要通道^[8],按介导底物的跨膜转运方向可分为摄取型转运体和外排型转运体两大类。介导药物进入细胞的摄取型转运体属于溶质转运体超家族,主要包括有机阴离子转运体(organic anion transporters, OATs)、有机阳离子转运体(organic cation transporters, OCTs)和有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs)^[9]。负责将药物外泵出细胞的外排型转运体属ABC结合盒转运体超家族,主要包括P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和多药耐药相关蛋白(multidrug resistance proteins, MRPs)等。现代研究表明,药物配伍后体内吸收、分布、代谢、排泄与毒性过程是药物发挥疗效或产生毒性的基础^[10]。药物转运体是决定药物体内过程的关键因素,底物对它们的抑制或诱导作用是药物联合使用时产生药动学相互作用的主要机制。中药作为一种各种复杂化学成分组合体,在配伍应用时对转运体的抑制或诱导作用会导致药效物质体内过程发生改变。这种改变可能是中药按照“君、臣、佐、使”配伍后发挥增效减毒作用的重要机制,研究基于转运体的中药相互作用是阐明方剂配伍规律重要方向之一。

1.2.1 外排型转运体介导的中药相互作用 中药及其复方大多以口服途径使用,胃肠道是口服吸收的主要部位,因此中药相互作用发生在肠道吸收环节的概率较大。作为药物或其他物质进入机体的第1道屏障,肠道内多种外排型转运体均具有较高表达,如P-gp、BCRP和MRP2等,负责将进入肠道上皮细胞的药物或毒物转运回肠腔,对保护机体免受外来物质的干扰起到重要作用^[11]。方剂中1种中药可通过抑制或诱导肠道转运体来改变与其配伍的其他中药的吸收行为,从而增加或减少复方中药效物质的口服生物利用度,进而减弱或增强药效作

用^[12]。影响有效成分在肠内的吸收是中药配伍的重要机制,通过体外肠上皮 Caco-2 细胞、外翻肠囊法和原位肠灌注模拟药物吸收是研究中药相互作用的重要方法。基于外排型转运体的肠道吸收研究是阐明中药配伍机制的有效方法之一。

附子和甘草是中医常用的药对,二者配伍能降低附子的毒性^[13-15]。早前对其配伍机制的研究主要集中在配伍后化学成分的含量改变上,结果表明,配伍能通过减少附子中乌头碱等有毒成分的溶出,减轻附子的毒性^[16]。近年来,许多研究者开始关注二者配伍对相关成分吸收的影响^[17]。有研究者使用外翻肠囊法和 Caco-2 细胞法研究表明 P-gp、BCRP 和 MRP2 参与了乌头碱的外排,而甘草中的甘草酸、甘草黄酮等与附子中的乌头碱可发生化学结合,从而提高有效成分的吸收剂量^[13]。韦灵玉等^[18]研究发现,黄连中的小檗碱是 P-gp 的底物,其口服生物利用度很低,而黄芩中的黄酮类化合物黄芩苷、黄芩素等能抑制 P-gp 的作用,显著提高小檗碱在肠道的吸收^[19]。有研究利用大鼠肠外翻模型证明黄连提取物药根碱、黄连碱、小檗碱、巴马汀均为 P-gp 的底物^[20]。葛根芩连汤配伍中的葛根提取物可抑制 P-gp 的功能,其作为君药可显著提高黄连中生物碱类化合物及甘草中黄酮苷和香豆素的吸收^[21]。雄黄可通过抑制 P-gp 的转运活性发挥其药用功效^[22]。有学者通过药动学研究,基于稳定高表达 P-gp 的多药耐药基因 1 (multidrug resistance 1, MDR1) 转染犬肾细胞 (madin-darby canine kidney, MDCK) 细胞系的渗透性研究和 K562 细胞增殖研究表明,与青黛联合用药时,雄黄中的四硫化四砷通过与青黛的活性成分靛玉红形成非共价复合物,提高砷的溶解度,促进了细胞对其的吸收和跨细胞通透性,并显著增加了对 K562 细胞的毒性,生物利用度显著提高^[23]。葛根素和天麻素常联合应用于微循环疾病的治疗,有研究通过 Caco-2 单分子层细胞模型研究葛根素和天麻素的吸收转运机制及相互作用,结果表明当葛根素和天麻素组合使用时,天麻素能促进葛根素的跨膜转运,提高葛根素的吸收,其作用与维拉帕米类似,推测葛根素和天麻素的吸收相互作用可能是 P-gp 介导的^[24]。纪娟等^[25]采用大鼠在体单向肠灌注和离体外翻肠囊研究定志小丸中石菖蒲引药上行的机制,结果表明石菖蒲通过促进益智皂苷类成分的肠道吸收发挥“使药”的功能,且作用机制与调节肠

道 P-gp 有关。白芷和葛根是在中医常用的药对。白芷以香豆素和挥发油为主要活性成分,在与其提取物联合使用时,葛根素的吸收显著增加。有研究分别采用外翻肠囊法和单向肠灌注法,研究了葛根素的吸收机制及白芷中总香豆素和挥发油对葛根素吸收的影响。结果表明,葛根素的肠道吸收机制涉及主动转运过程,P-gp 抑制剂维拉帕米可显著影响葛根素的表观渗透系数 (apparent permeability coefficient, P_{app}) 和吸收速率常数 (K_a),提示葛根素可能是 P-gp 的底物,而白芷香豆素和挥发油存在时,葛根素在空肠中的吸收显著增加^[26]。芍药甘草汤源于张仲景的伤寒学说,由芍药和甘草组成,具有养肝、舒痉、止痛的功效。有学者通过药动学研究验证了芍药、甘草的配伍合理性。麻智祥等^[27]通过离体肠组织和 Caco-2 细胞研究芍药甘草成分体内相互作用的机制,结果表明芍药苷是 P-gp 的底物,甘草酸和甘草次酸可影响 Caco-2 细胞单层中 P-gp 的表达和功能,提示芍药甘草配伍后药物成分肠道吸收变化与 P-gp 介导的相互作用有关。

由于 BCRP 和 MRP2 能阻止许多外源性物质进入体内,抑制 BCRP 和 MRP2 也可增加底物药物的生物利用度。大量报道显示许多黄酮类化合物和萜类化合物可以抑制肠道 BCRP 或 MRP2,发生药物相互作用。胡椒碱通过抑制 Caco-2 和转染的 MDCKII 细胞系中的 MRP2 和 BCRP 等外排型转运体,增强水飞蓟宾的吸收^[28]。有研究报道,槲皮素和山柰酚促进沙棘中异鼠李素的肠道吸收的机制是通过调节 MRP2^[29]。大黄是与黄芩合用最多的中药,配伍能增强清热解毒效果并减轻不良反应。药动学研究表明联合口服大黄酸和黄芩苷后,黄芩苷的系统暴露升高。体外结果表明大黄酸可以通过抑制肠细胞和肝细胞 BCRP 介导的黄芩苷外排转运而提高黄芩苷的生物利用度^[30]。有研究采用体内、体外吸收模型研究白芷提取物对黄芩中黄芩苷的吸收作用及机制。结果表明,白芷香豆素和挥发油均能促进黄芩苷在体内的肠道吸收,对黄芩苷的吸收具有协同作用。但由于 P-gp 抑制剂维拉帕米对黄芩苷的 P_{app} 和 K_a 的影响不显著,因此黄芩苷的外排可能是 BCRP 介导的^[31]。调胃承气汤由大黄、甘草组成。有学者通过 Caco-2 细胞单分子层模型,研究甘草对大黄主要成分大黄酸吸收的影响。结果表明,大黄酸是 BCRP 的底物,配伍甘草提取物能提高大黄酸外排率,表明甘草的有效成分能降低大黄酸的

肠道吸收,减轻大黄的毒性^[32]。有研究采用单道肠灌注原位模型,探讨生地黄汤的配伍机制。通过分析不同浓度、不同 pH、不同肠道段、不同蛋白抑制剂和紧密连接调节因子对生地黄汤吸收的影响,发现梓醇、桃叶皂苷和地黄苷 D 可能是 BCRP 和 MRP2 的底物,而地黄苷 A 和大黄苷可能是 BCRP 的底物,毛蕊花苷和大黄酚可能是 P-gp、BCRP 和 MRP2 的底物。通过比较单味药与配伍后主要有效成分的 P_{app} 值,表明地黄与大黄配伍能显著促进地黄中各成分的吸收,证实生地黄汤中大黄和地黄的吸收协同作用^[33]。有研究发现,钩吻能下调 BCRP 和细胞色素 P450 超家族 3 亚族 A 成员 11 (cytochrome P450 superfamily 3 subfamily A member 11, CYP3A11) 的表达,使毒性成分在体内积累的同时抑制毒性成分的代谢,从而引起中毒。配伍玉叶金花后,BCRP 和 CYP3A11 表达量提高,加速了钩吻的外排及代谢,减少毒性成分的积累,从而达到减毒的效果^[34]。

药物进入体内后,要经过几个生物膜才能到达目标器官或组织,如血脑屏障、胎盘屏障等,而在这些膜上都存在着转运蛋白。外排型转运体不仅对中药吸收、代谢和排泄的过程有重要作用,对中药药效成分透过血脑屏障也具有重要意义。例如,血脑屏障上分布着很多 P-gp 发挥外排功能,改变 P-gp 的活性,会影响药物向靶组织中的分布^[35]。丹参、三七对缺血性脑损伤具有保护作用,但较难透过血脑屏障入脑,使其疗效受限。冰片可抑制脑微血管内皮细胞上的 P-gp 表达,减少外排作用,从而促进丹参、三七的有效成分透过血脑屏障,提高其在脑内的分布^[36]。有研究报道,冰片能通过下调血脑屏障中 P-gp 和 MRPs 的基因表达,增加脑组织中黄芪甲苷和三七总皂苷的含量,进而增强抗缺血性脑损伤的作用^[37]。

1.2.2 摄入型转运体介导的中药相互作用 在肠道中,OATP 家族的 1A2 和 2B1 是肠道上皮细胞膜顶端高表达的 2 种摄入型转运体,负责中药成分从肠道向血液中的转运,对多种药物的吸收发挥着重要的作用^[37]。研究表明,许多中药化合物是 OATP 家族转运体的底物、抑制剂或诱导剂,可以通过使用与其配伍的中药成分调控 OATP1A2 和 OATP2B1 的蛋白表达,影响有效成分的吸收^[38-40]。

肝脏中表达丰富的 OATP 转运体包括 OATP1B1、OATP1B3 和 OATP2B1 等,介导血液中

的中药成分向肝脏的运输。当其功能被抑制或表达被诱导时,底物中药成分的肝脏摄取过程将变慢或变快,导致药物肝脏清除过程被减弱或加强。参麦注射液是由中药复方参东饮衍生而来,广泛用于治疗心血管疾病。麦冬皂苷 D 是参麦注射液的主要药效成分之一。药动学研究表明,与麦冬皂苷 D 单独给药组相比,参麦注射液组的麦冬皂苷 D 血药浓度明显增高,且参麦注射液组麦冬皂苷 D 血浆与肝组织浓度比值是麦冬皂苷 D 组的 5~7 倍。进一步使用大鼠原代肝细胞和 OATP1B1、OATP1B3 过表达的人胚胎肾细胞 (human embryonic kidney 293T, HEK293T) 研究参麦注射液中抑制麦冬皂苷 D 肝脏摄取的有效成分,结果表明麦冬皂苷 D 的肝脏摄取是由 OATPs 介导的,人参二醇型人参皂苷 (人参皂苷 Rb₁ 和 Rd) 对大鼠原代肝细胞和转运体过表达细胞的麦冬皂苷 D 摄取有抑制作用,表明 OATPs 介导的中药成分相互作用可能是参麦注射液的配伍机制^[28]。附子作为一种临床常用的中药,已被广泛应用于治疗类风湿性关节炎和减轻疼痛^[4]。乌头生物碱已被证明是乌头中最有效的成分,但有很高的神经和心血管毒性,长期使用乌头生物碱还会对机体肝脏和肾脏造成损害。研究表明,OATP1B1、OATP1B3、OCT1 和 OAT3 主要介导乌头生物碱肝脏和肾脏的摄取,甘草可能通过抑制摄取型转运体来降低附子在肝脏和肾脏中的暴露,从而降低附子的毒性。体内研究表明,甘草可通过抑制乌头生物碱进入肝脏或肾脏的关键摄取型转运体来缓解其引起的毒性,验证了乌头-甘草药对的配伍合理性^[41]。

肾脏是药物排泄的重要器官,肾小管上皮细胞基底侧分布着多种摄取型转运体^[42],其中以 OATs 和 OCT2 等表达较多。中药成分可以通过调节肾脏中摄取型转运体,减少有毒成分的肾脏蓄积,降低药物肾毒性。据报道,雄黄和朱砂等含砷和汞的中药可能通过抑制有机阴离子转运体 (如 OAT1 和 OAT3) 导致肾脏损伤^[43]。而决明子成分通过对 OAT1 和 OAT3 的竞争性和非竞争性抑制,治疗汞致肾脏损伤,对肾脏有保护作用^[44]。黄芩主要成分汉黄芩素和墨旱莲主要成分蟛蜞菊内酯能抑制 OAT3 介导的马兜铃酸摄取,减轻马兜铃酸诱导肾毒性^[45]。复方玉屏风是临床常用的非处方药,由黄芪、白术和防风 3 味药材所组成,具有益气固表、补脾实胃的功效。研究表明防风水煎液通过抑制

肾脏 OAT1 和 OAT3 的表达, 减缓方中抗炎免疫药效成分黄芪甲苷的肾脏排泄, 从而延长了其作用时间^[46]。参麦注射液五味子乙素可能是 OAT1 的底物, 人参皂苷 Re、人参皂苷 Rd 和甲基麦冬二氢高异黄酮 A 可不同程度地抑制五味子乙素经 OAT1 的摄取转运及其在大鼠体内的排泄过程, 提示参麦注射液主要效应组分间存在基于 OAT1 介导的相互作用及配伍机制^[47]。

2 代谢酶介导的中药相互作用

2.1 药物代谢酶

CYP 主要存在于肝脏胞浆内质网膜上, 在胃肠道、肺、肾和胎盘也有表达。CYP 酶拥有庞大的家族和亚家族, 对外源物质的代谢转化起到主要作用。在 CYP 酶家族中参与多数药物代谢的 P450 同工酶主要有 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4。其中 CYP3A4 含量占人体肝脏 CYP 的 30%~40%; 其次是 CYP2C、CYP1A2 和 CYP2D6, 分别约占 18%、13% 和 1.5%。据统计, CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP1A2 负责代谢的药物分别占全部经 CYP 酶代谢药物的 50%、30%、10% 和 4%^[48-49]。临床使用的绝大多数药物要经由不同的 CYP 亚型在体内完成生物转化, CYP450 在药物相互作用和有害物质代谢方面发挥重要作用^[50]。

2.2 代谢酶对中药代谢相互作用的影响

中医配伍用药的规律早有记载, 我国现存最早的药理学专著《神农本草经》中指出: “有单行者, 有相须者, 有相使者, 有相畏者, 有相恶者, 有相反者, 有相杀者, 凡此七情, 合和时视之”。“七情”中, “相须相使”是指有协同增效作用的中药配伍。“相畏相杀”强调的是运用有毒中药时的配伍方法, “相反”是中药的配伍禁忌。根据配伍后中药药效或毒性的变化, 可以将“七情”归纳为增强疗效、降低毒性、减轻疗效和增强毒性 4 个方面。

中药复方成分对 CYP 酶的调节是中药间发生药物代谢相互作用的重要原因。中药对 CYP 的调控具有双重作用, 中药配伍使用过程中, 一方面对中药药效成分药动学的改变与“君、臣、佐、使”的配伍规律相联系, 另一方面可能由于其代谢特征的改变而使其对机体的毒性发生改变^[49]。当 CYP450 酶亚型的活性被某种中药成分改变后, 由该亚型代谢的其他中药成分的药动学参数将会发生相应的变化, 这种中药配伍间的相互作用是中药

配伍实现增效减毒的重要机制。因此, 从 CYP450 酶的角度对方剂的“君、臣、佐、使”和增效减毒的配伍规律进行研究, 有助于阐明中药方剂配伍规律和中药毒性的科学内涵, 为临床组方用药提供科学依据。

2.2.1 基于影响药物代谢的中药配伍增效研究 “相须”指几味性能功效类似的中药配伍使用后使原有疗效增强。“相使”是以一种中药为主, 另一种中药为辅, 配伍使用后辅药能提高主药的疗效。有些口服吸收差或价格昂贵的中药, 往往需要提高其生物利用度以降低用药的成本, 中药配伍可通过抑制 CYP 介导的药效成分的代谢而达到此目的。梁新丽等^[51]研究表明延胡索总生物碱配伍白芷总香豆素后延胡索镇痛药效成分延胡索乙素在微粒体中的代谢被显著抑制, 提示延胡索白芷配伍可能通过延缓延胡索乙素的肝脏代谢从而提高药效, 从药物代谢的角度阐明了元胡止痛方的配伍合理性。有研究表明补肾益智方中五味子乙酯能有效地抑制 CYP3A4 介导的蛇床子素的代谢, 从而显著提高主要药效成分蛇床子素在大鼠血浆中的生物利用度^[52]。

2.2.2 基于影响药物代谢的配伍减毒研究 有些药物的生物利用度并非越高越好, 特别是药效成分与毒性成分是一类成分的有毒中药, 其安全有效剂量范围较窄, 用药不当会引起严重毒性反应甚至导致死亡。因此, 这些有毒中药常常需要与其他中药配伍后发生相互作用从而降低甚至消除原有毒性^[15], 正如《本经》中所说: “若有毒宜制, 可用相畏相杀者”。

大量研究表明, 部分中药配伍后其辅药的化学成分能够上调药物代谢酶的蛋白表达水平, 提高酶活性, 从而提高毒性成分的代谢速率, 降低药物的毒性作用。缪萍等^[53]采用在体诱导-体外肝微粒体温孵方法研究发现甘草通过诱导大鼠 CYP3A4 的表达, 加速乌头类双酯型生物碱在肝微粒体中的代谢, 从药物代谢酶的角度阐明了甘草配伍附子的减毒机制。郑春雨^[54]探讨了四逆汤中附子与甘草配伍后降低附子毒性的机制, 结果表明甘草可能诱导 CYP1A2 和 CYP3A4 酶活性, 加速代谢乌头类生物碱等毒性成分, 从而降低附子毒性。雷公藤甲素是雷公藤的主要药效成分, 也是造成雷公藤肝毒性的主要成分^[55], 刘建群等^[56]研究发现雷公藤甲素与甘草联合给药后尿液中代谢产物的生成量显著增加, 可能是由于甘草加速雷公藤甲素在体内的代谢所

致。吴桐^[57]研究表明 CYP3A4 是雷公藤甲素主要代谢酶表型,甘草成分可通过孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 诱导 CYP3A 的表达,显著加快雷公藤甲素的体内代谢,减少肝损伤。有研究表明,清络通痹方中雷公藤配伍生地黄和三七后减轻其肝毒性的机制与调节 CYP450 酶含量和调控不同 CYP450 酶亚型的表达有关^[58]。补骨脂主要成分补骨脂酚具有肾脏毒性,其在体内经 CYP 亚型的 3A4、1A2 和 2C9 代谢。甘草能通过抑制这些 CYP 酶,减少补骨脂酚的代谢,进而增加血药浓度和肾脏暴露,导致肾毒性,这可能是导致甘草与补骨脂配伍不良的机制之一^[59]。马钱子是一种主要用于治疗关节炎和风湿类疾病传统的中药,土的宁和马钱子碱是其主要药效成分但具有很强的急性毒性,因此临床常与甘草合用。现代研究表明甘草中甘草次酸能减弱土的宁对 CYP2E1 的诱导作用,使毒物的生成减少。

2.2.3 基于影响药物代谢的配伍增毒减效研究
“相反”是指 2 种中药合用后对机体产生严重毒性或不良反应。中药理论中的“十八反、十九畏”的用药经验即来源于此。“十八反、十九畏”中的药对联合使用后可能产生不良反应,是中医用药的配伍禁忌。临床中药配伍使用时,由于药物对药物代谢酶的抑制或诱导作用,药物体内动力学过程及其作用部位的药物浓度发生变化,导致毒性代谢物的产生或蓄积,最终产生毒性或出现不良反应。近年来,大量学者利用多种现代生物化学分析技术手段从影响药物代谢的层面阐明了中药配伍增毒减效的机制,还从抑制 CYP 的活性方面为“十八反、十九畏”的传统经验提供了科学依据。

于大猛^[60]从 CYP 的基因转录、蛋白表达以及酶活性水平,结合体内毒性成分变化探求了“半蒺藜贝菝菟攻乌”配伍禁忌的科学内涵。研究表明,乌头生物碱体内主要经 CYP3A1 和 CYP1A2 代谢消除,而半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及与乌头合用时抑制了 CYP3A1 和 CYP1A2 介导的乌头碱的代谢,提示配伍会降低乌头碱的消除速率,导致其在体内的暴露量增加,毒性增强,从药物代谢酶的层面阐明了中药“十八反”产生相反作用的机制。为了阐明基于药物代谢酶的“藻戟遂芫俱战草”相反作用的机制,丁选胜等^[61]报道甘草单用能明显诱导 CYP2E1 活性,与海藻合用对 CYP2E1 酶活性的诱导作用明显减弱。夏成云等^[62]经研究发现大戟配伍

甘草后肝毒性增加,其机制可能是甘草抑制了 CYP3A2 介导的大戟的毒性成分代谢,从而导致大戟的毒性反应更加明显,提示大戟和甘草合用存在基于药物代谢酶的中药间相互作用。有研究报道甘草与大戟联用后对 CYP2C9 诱导造成二者的有效成分被代谢,导致药效降低^[63]。肖成荣等^[64]研究发现,芫花与甘草配伍后诱导了 CYP1A2、CYP2E1 和 CYP3A1/2 等 CYP 亚型的表达,这可能导致芫花中有效成分的代谢或毒性成分的活化产生减效增毒的“相反”效应。有学者研究表明甘遂、甘草配伍,甘草对 CYP2E1 的强诱导能力可使甘遂所含前体化合物转化成为有毒物质,进而导致对机体毒性作用^[65]。研究还发现,甘草可以通过抑制 CYP3A2 的活性,减慢甘遂中毒性成分代谢,进而造成蓄积产生毒性,说明甘遂和甘草存在着基于药物代谢酶的药物相互作用^[66]。景欣悦等^[67]通过大鼠微粒体研究表明 CYP2C19 参与了甘遂毒性成分甘遂萜酯 A 和甘遂萜酯 B 的代谢,甘遂与甘草合用能够抑制 CYP2C19 的活性,使毒性成分的代谢减慢,产生蓄积。关于“诸参辛芍叛藜芦”的研究,叶旋^[68]研究证实人参与藜芦合用能使 CYP 酶活性下降,藜芦中有毒成分代谢减慢而造成毒性。有研究报道玄参、苦参与藜芦配伍可明显降低 CYP 蛋白含量,配伍对 CYP 亚型调控使藜芦有毒成分代谢减慢,提示可能存在药物代谢酶介导的相互作用。朱冠秀等^[69]研究表明北沙参与藜芦配伍后可能通过调节 CYP 亚型的酶活性影响藜芦中的毒性成分的体内代谢特征,产生“相反”的中药间相互作用。茯苓主要成分茯苓酸和补骨脂主要成分补骨脂二氢黄酮有抗肿瘤活性,临床上将茯苓酸和补骨脂二氢黄酮合用治疗肺癌,会引起不良相互作用甚至毒性反应。结果表明,茯苓酸通过抑制 CYP2C9 和 P-gp 对补骨脂二氢黄酮代谢和外排,增加了补骨脂二氢黄酮体内暴露,因此与茯苓酸配伍时应考虑其对药物代谢酶及外排型转运体的抑制作用,合理降低补骨脂二氢黄酮的给药剂量以避免不良反应的发生^[70]。

3 结语与展望

配伍理论作为中医药理论的重要组成部分,对中药临床应用具有重要的指导意义,也是中医药现代研究的主要方向之一。探索方剂配伍规律一直以来是古今医家研究的重点,也是中医药现代化的难点。随着现代分析技术和分子生物学的不断进步,

现代中药研究经历了从复方到成分、从体外到体内、从单一方法研究到多学科联合的过程。现代方剂配伍规律研究正朝着微观方向发展,从更深层次揭示了方剂配伍的科学内涵,为中医药现代化注入了新的活力。通过新的技术和方法对方剂配伍机制进行现代研究,阐明中药经典方剂配伍规律,是中医药现代化道路的基石。

国内外对中药配伍机制的研究,主要为比较测定配伍前后体内药效成分变化,为中药药理作用机制探索提供了物质基础,但其与中医理论的关联性针对中药配伍后各成分体内药动学变化的机制研究尚显不足。近年来,中药配伍后体内成分代谢以及成分间相互作用的研究,特别是关于配伍后对转运体和代谢酶的诱导及抑制作用的机制研究日趋深入。但中药方剂药理活性成分复杂,可能对不同的转运体或代谢酶具有不同的调控效果,而转运体和代谢酶的底物又具有广泛性和重叠性,因此转运体和代谢酶介导的中药间相互作用机制仍需进行进一步探究。因此,关于中药方剂配伍规律的研究需结合中药药效学研究首先明确方剂的药效物质基础,在此基础上探究其对药物代谢酶和转运体的诱导或抑制作用,寻找转运体和代谢酶的关键底物,分析配伍对方剂药效成分体内过程影响的机制,并进一步明确代谢表型和代谢途径,结合药动学行为阐明配伍时可能引起的相互作用。整合基于药物代谢酶和转运体的方剂配伍规律,为评估中药之间相互作用提供数据支撑,为中药方剂实现增效减毒提供理论依据,使基于转运体和代谢酶的中药复方配伍研究成为今后中药现代研究发展的方向之一,为合理用药提供参考,降低临床用药的相关风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 谭晓梅,刘昌顺,汤庆发,等.基于功效成分体内过程的中药复方配伍及方证相应研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2021,23(3):655-661.
- [2] Mandal A, Agrahari V, Khurana V, et al. Transporter effects on cell permeability in drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, 14(3): 385-401.
- [3] Jetter A, Kullak-Ublick G A. Drugs and hepatic transporters: A review [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 154: 104234.
- [4] Zhang J H, Wang H X, Fan Y Z, et al. Regulation of organic anion transporters: Role in physiology, pathophysiology, and drug elimination [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107647.
- [5] Juan-Carlos P M, Perla-Lidia P P, Stephanie-Talia M M, et al. ABC transporter superfamily. An updated overview, relevance in cancer multidrug resistance and perspectives with personalized medicine [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(2): 1883-1901.
- [6] Li L P, Tu M J, Yang X, et al. The contribution of human OCT1, OCT3, and CYP3A4 to nitidine chloride-induced hepatocellular toxicity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(7): 1227-1234.
- [7] Manda V K, Ibrahim M A, Dale O R, et al. Modulation of CYPs, P-gp, and PXR by *Eschscholzia californica* (California poppy) and its alkaloids [J]. *Planta Med*, 2016, 82(6): 551-558.
- [8] Bhoopathy S, Bode C, Naageshwaran V, et al. Case study 7: Transporters case studies: *In vitro* solutions for translatable outcomes [A] // *Enzyme Kinetics in Drug Metabolism* [M]. New York: Springer US, 2021: 709-735.
- [9] 伊秀林,司端运,刘昌孝.应用药物转运体的药代动力学评价[J].药物评价研究,2010,33(5):341-346.
- [10] Li X T, Li S C, Wang B, et al. Borneol influences the pharmacokinetics of florfenicol through regulation of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), CYP2C11, CYP3A1, and multidrug resistance 1 (MDR1) mRNA expression levels in rats [J]. *J Vet Med Sci*, 2021, 83(8): 1338-1344.
- [11] Foley S E, Tuohy C, Dunford M, et al. Gut microbiota regulation of P-glycoprotein in the intestinal epithelium in maintenance of homeostasis [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 183.
- [12] Yu C P, Huang C Y, Lin S P, et al. Activation of P-glycoprotein and CYP 3A by *Coptidis Rhizoma* in vivo: Using cyclosporine as a probe substrate in rats [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2S): S125-S132.
- [13] Wu J J, Guo Z Z, Zhu Y F, et al. A systematic review of pharmacokinetic studies on herbal drug Fuzi: Implications for Fuzi as personalized medicine [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 187-203.
- [14] Mi L, Li Y C, Sun M R, et al. A systematic review of pharmacological activities, toxicological mechanisms and pharmacokinetic studies on *Aconitum* alkaloids [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(7): 505-520.
- [15] Li N, Zhou T, Wu F, et al. Pharmacokinetic mechanisms underlying the detoxification effect of *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* (Gancao): Drug metabolizing enzymes, transporters, and beyond [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(2): 167-177.
- [16] Zhang J M, Liao W, He Y X, et al. Study on intestinal absorption and pharmacokinetic characterization of diester diterpenoid alkaloids in precipitation derived from Fuzi-

- Gancao herb-pair decoction for its potential interaction mechanism investigation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 128-135.
- [17] 毛莹莹, 栗焕焕, 任晓亮. 附子-甘草药对配伍研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 119-127.
- [18] 韦灵玉, 李静, 刘晓亚, 等. 黄连黄芩配伍对大鼠肠黏膜 P-gp 活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 141-146.
- [19] 苗青. 基于体外吸收-代谢模型构建黄芩黄连药对多组分体内相互作用评价模式 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [20] 王跃, 安靓, 张艺竹, 等. 葛根芩连汤配伍对黄连生物碱肠吸收特性的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(6): 1170-1175.
- [21] Wang Q, Kuang Y, Song W, *et al*. Permeability through the Caco-2 cell monolayer of 42 bioactive compounds in the TCM formula Gegen-Qinlian Decoction by liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 146: 206-213.
- [22] 余文浩, 奇锦峰, 孙晨, 等. 含砷、汞类矿物中药对小鼠肝/肠 Cyp3a 和肠道 P-gp 的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(1): 68-73.
- [23] Zhang M, Guo L, Lin L F, *et al*. Absorption characteristics of combination medication of *Realgar* and *Indigo Naturalis*: *In vitro* transport across MDCK-MDR1 cells and *in vivo* pharmacokinetics in mice after oral administration [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6493630.
- [24] Jiang L, Xiong Y L, Tu Y, *et al*. Elucidation of the transport mechanism of puerarin and gastrodin and their interaction on the absorption in a caco-2 cell monolayer model [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1230.
- [25] 纪娟. 基于肠吸收角度的复方定志小丸中“使药”石菖蒲引药上行作用机理研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [26] Liao Z G, Liang X L, Zhu J Y, *et al*. Transport properties of puerarin and effect of extract of *Radix Angelicae Dahuricae* on puerarin intestinal absorption using *in situ* and *in vitro* models [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9): 1288-1294.
- [27] 麻智祥, 丁岩, 俞辰亚代, 等. “藻戟遂芫”与甘草合用对肠组织 P 糖蛋白转运功能的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(4): 352-355.
- [28] Liu X P, Chen L, Liu M Y, *et al*. Ginsenoside Rb1 and rd remarkably inhibited the hepatic uptake of ophiopogonin D in Shenmai Injection mediated by OATPs/oatps [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 957.
- [29] Xiao Y, Xin L, Li L J, *et al*. Quercetin and kaempferol increase the intestinal absorption of isorhamnetin coexisting in *Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson (Elaeagnaceae) extracts *via* regulating multidrug resistance-associated protein 2 [J]. *Phytomedicine*, 2019, 53: 154-162.
- [30] Zhang Y Q, Zhang M, Hu G N, *et al*. Elevated system exposures of baicalin after combinatory oral administration of Rhein and baicalin: Mainly related to breast cancer resistance protein (ABCG2), not UDP-glucuronosyltransferases [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250: 112528.
- [31] Liang X L, Liao Z G, Zhu J Y, *et al*. The absorption characterization effects and mechanism of *Radix Angelicae dahuricae* extracts on baicalin in *Radix Scutellariae* using *in vivo* and *in vitro* absorption models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 52-57.
- [32] Peng Y, Fan M, Peng C S, *et al*. Alleviating the intestinal absorption of Rhein in rhubarb through herb compatibility in Tiaowei Chengqi Tang in caco-2 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 7835128.
- [33] Yang H, Hao Q, Cheng J X, *et al*. Exploring the compatibility mechanism of Shengdihuang Decoction based on the *in situ* single-pass intestinal perfusion model [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2020, 41(1/2): 44-53.
- [34] 朱翠萍, 高汉云, 赵茜茜, 等. 钩吻配伍玉叶金花对外排转运蛋白 BCRP 和药物代谢酶 CYP3A11 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 58-64.
- [35] Yang R, Chen Z X, Xie F D, *et al*. (+/-)-borneol reverses mitoxantrone resistance against P-glycoprotein [J]. *J Chem Inf Model*, 2021, 61(1): 252-262.
- [36] Lai X J, Zhang L, Li J S, *et al*. Comparative pharmacokinetic and bioavailability studies of three salvianolic acids after the administration of *Salvia Miltiorrhizae* alone or with synthetical borneol in rats [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(6): 883-888.
- [37] 唐三, 丁煌, 杨筱倩, 等. 冰片配伍黄芪甲苷与三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障转运蛋白的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(18): 4389-4397.
- [38] Kalapos-Kovács B, Juhász V, Temesszentandrás-Ambrus C, *et al*. Baicalin is a substrate of OATP2B1 and OATP1B3 [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(8): 1647-1650.
- [39] Morita T, Akiyoshi T, Tsuchitani T, *et al*. Inhibitory effects of cranberry juice and its components on intestinal OATP1A2 and OATP2B1: Identification of avicularin as a novel inhibitor [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(10): 3310-3320.
- [40] Wen F J, Shi M Z, Bian J L, *et al*. Identification of natural products as modulators of OATP2B1 using LC-MS/MS to quantify OATP-mediated uptake [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(2): 293-302.
- [41] He Y F, Wang Z, Wu W D, *et al*. Identification of key transporters mediating uptake of *Aconitum* alkaloids into

- the liver and kidneys and the potential mechanism of detoxification by active ingredients of liquorice [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(28): 16136-16146.
- [42] Zou W, Shi B R, Zeng T, *et al*. Drug transporters in the kidney: Perspectives on species differences, disease status, and molecular docking [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 746208.
- [43] Yu W H, Zhang N, Qi J F, *et al*. Arsenic and mercury containing traditional Chinese medicine (*Realgar* and *Cinnabar*) strongly inhibit organic anion transporters, Oat1 and Oat3, *in vivo* in mice [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 863971.
- [44] 王雪. 基于跨膜转运蛋白的决明子在汞致肾毒性和胆汁淤积性肝损伤中的药理和毒理研究 [D]. 天津: 天津大学, 2018.
- [45] Xue X, Gong L K, Maeda K, *et al*. Critical role of organic anion transporters 1 and 3 in kidney accumulation and toxicity of aristolochic acid I [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(6): 2183-2192.
- [46] 闻泽强. 肾脏OAT1/3蛋白介导的玉屏风抗炎免疫药效配伍增效的药理学机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [47] 侯锦霞. 生脉方主要效应组分基于 OAT1 介导的相互作用及配伍机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [48] Qiang T T, Li Y P, Wang K Y, *et al*. Evaluation of potential herb-drug interactions based on the effect of Suxiao Jiuxin Pill on CYP450 enzymes and transporters [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114408.
- [49] 赵亚楠, 陈艳昆, 陈茜, 等. 中药中CYP酶抑制成分的发现 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 923-931.
- [50] 马增春, 王宇光, 谭洪玲, 等. 中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(7): 994-1001.
- [51] 梁新丽, 祝婧云, 廖正根, 等. 肠道菌群法研究延胡索、白芷配伍对延胡索乙素代谢的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 92-94.
- [52] Liu J M, Chen J M, Lin M J, *et al*. Screening and verification of CYP3A4 inhibitors from Bushen-Yizhi formula to enhance the bioavailability of osthole in rat plasma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114643.
- [53] 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.
- [54] 郑春雨. 基于肝药代谢酶的四逆汤复方配伍减毒机制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [55] 严银银, 张振强, 曾华辉, 等. 雷公藤甲素的不良反应及减毒研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 139-143.
- [56] 刘建群, 张国华, 余昭芬, 等. 甘草对大鼠体内雷公藤甲素和雷公藤内酯酮代谢物水平的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(28): 3914-3917.
- [57] 吴桐. 雷公藤甲素体内外代谢处置以及与 CYP 酶的相互作用研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事科学院, 2018.
- [58] 张林落, 周学平. 从七情和君臣佐使配伍理论探讨“异类相制” [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 655-658.
- [59] Li A F, Ma N N, Zhao Z J, *et al*. Glycyrrhetic acid might increase the nephrotoxicity of bakuchiol by inhibiting cytochrome P450 isoenzymes [J]. *PeerJ*, 2016, 4: e2723.
- [60] 于大猛. “半蒺藜及攻乌” 同方配伍规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [61] 丁选胜, 阚毓铭, 黄建强, 等. 海藻、甘草及其相伍用对小鼠肝药酶的影响 [J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2002, 18(1): 33-36.
- [62] 夏成云, 高月, 周京国, 等. 大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中 CYP3A2 的影响 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(9): 1013-1015.
- [63] Wang X M, Peng Y R, Jing X Y, *et al*. *In vitro* and *in vivo* assessment of CYP2C9-mediated herb-herb interaction of *Euphorbiae Pekinensis Radix* and *Glycyrrhizae Radix* [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 186.
- [64] 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.
- [65] 王刚, 曾南, 王建, 等. 合成冰片影响血脑屏障开放促槲皮素脑吸收的研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 65-68.
- [66] 陈艳琰. 基于“十八反”的中药配伍禁忌理论基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [67] 景欣悦, 彭蕴茹, 王新敏, 等. 甘遂与甘草合用对甘遂毒性成分甘遂萜酯 A、甘遂萜酯 B 代谢的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1): 136-140.
- [68] 叶旋. 基于药物代谢酶的藜芦与人参配伍禁忌研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2008.
- [69] 朱冠秀, 王宇光, 马增春, 等. 北沙参与藜芦配伍对大鼠体内细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 107-111.
- [70] Zhang J, Liu L, Li H, *et al*. Pharmacokinetic study on the interaction between pachymic acid and bavachin and its potential mechanism [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1256-1259.

[责任编辑 潘明佳]