

·学术探讨·

基于药物代谢酶探讨中药“十八反”配伍致毒/增毒机制

景欣悦, 彭蕴茹, 王新敏, 段金廛*

(南京中医药大学 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 南京 210046)

[摘要] 查阅国内外近年来有关中药“十八反”、药物代谢酶方面的文献 37 篇,对中药十八反配伍药物组合对细胞色素 P450 的影响研究现状进行分析归纳。提出中药十八反配伍对细胞色素 P450 影响的体内、体外研究方法思路及现有研究方法的局限性,如体外实验不能全面反映体内实验和临床试验的结果,通过代谢酶 mRNA 浓度的测定不能全面反映其活性的变化等,并对今后的研究进行了展望,提出考察十八反药物对代谢酶的影响,应从体内、体外实验两方面来进行,还应结合毒性成分的代谢变化对毒性产生或增强的影响及其关联规律,进而从药物代谢酶的角度探讨十八反可能的致毒/增毒机制,为十八反配伍禁忌机制研究提供思考和借鉴。

[关键词] 中药十八反; 细胞色素 P450; 毒性机制

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0281-05

Exploration on Mechanisms of Toxicity Caused and Enhanced by ‘Eighteen Incompatible Medicaments’ of Chinese Herbs based on Drug Metabolizing Enzymes

JING Xin-yue, PENG Yun-ru, WANG Xin-min, DUAN Jin-ao*

(Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] Retrieved and inspected the 37 published articles of recent years on ‘Eighteen Incompatible Medicaments’ of Chinese herbs and CYP450 and analyzed the current situation on the impact of ‘Eighteen Incompatible Medicaments’ of Chinese herbs based on the CYP450. The methods *in vivo* and *in vitro* for studying the impact of ‘Eighteen Incompatible Medicaments’ on the CYP450 were put forward and the limitations of present research in methods. The *in vitro* study can not completely reflect *in vivo* and clinical research and concentration determination of mRNA of CYP450 can not overall reflect its activity were proposed. Some prospects in the study were given in order to discuss the scientific nature of ‘Eighteen Incompatible Medicaments’ based on the CYP450. Both *in vivo* and *in vitro* experiments should be conducted and the effect of toxic ingredients metabolism on the production and enhancement of toxicity should be considered. These data may supply some references for research of the mechanisms of ‘Eighteen Incompatible Medicaments’.

[Key words] eighteen incompatible medicaments; cytochrome P450 enzymes; toxicity mechanism

“十八反”属配伍禁忌,历代医药学家遵信者多,但持异议者亦复不少。有的学者甚至认为,相反药同用能相反相

[收稿日期] 20111117(003)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2011CB505300-03);江苏省博士后科研计划(1002022C)

[第一作者] 景欣悦,博士,从事中药药代动力学研究,Tel:13675146969,E-mail:jing-xinyue@163.com

[通讯作者] *段金廛,教授,博士生导师,Tel:025-85811116,E-mail:dja@njutcm.edu.cn

成,产生较强的功效。对于沉痾痼疾,只要运用得当,往往可收奇效。“十八反”中反药是否反,如何反,怎样反,一直未有明确界定,众说纷纭。由于行业内对此问题研究有限和薄弱,不能回答是与非,因此给临床实际用药带来了混乱与尴尬。随着人类社会的进步和对医疗健康需求的不断提高,中药配伍禁忌日益受到社会广泛关注,因此揭示“十八反”配伍的关键基础问题、阐明其科学内涵、指导和保障临床安全有效用药,成为中医药现代化中迫切需要解决的重大科学问题。

回顾相关研究,众多医家学者从十八反的临床应用、历史沿革、药品种考证、药效毒理等方面进行了一些探索和研讨^[1-3]。随着科学技术的进步及生物学、药理学、毒理学、药物分析等学科的快速发展,探求十八反的禁忌特点与条件、致毒/增毒的效应物质基础和体内外过程等揭示其科学实质的研究工作将更加深入,阐释十八反的科学内涵成为必然趋势。当两种或两种以上的药物同时或先后序用时,有的药物能够诱导 CYP450 酶的活性,结果使其他由 CYP450 酶代谢的药物疗效增强甚至产生毒副作用,或者产生了原本不具有的作用;而有的药物能够抑制 CYP450 酶的活性,结果使其他由 CYP450 酶代谢的药物疗效减弱甚至失效的过程被称为“药物代谢相互作用”。中药虽然成分复杂,但药效的物质基础大多数仍要通过药物代谢酶代谢,或对药物代谢酶产生抑制或诱导,从而影响其他药物的代谢或产生药物相互作用,对药物的有效性和安全性产生影响。十八反也是基于药物间相互作用而导致毒性增强。因而药物代谢酶活性的变化可能是使某些十八反药物有毒化学成分代谢发生变化以及产生毒性代谢产物进而导致毒性增强的重要原因。本文针对十八反各药组对药物代谢酶可能的影响进行分析讨论,以期为进一步阐明十八反的科学性、合理性和必要性提供参考。

药物进入机体后,其原形及代谢产物对机体多种吸收转运蛋白及代谢酶产生影响。临床联合用药时,由于对药物代谢酶和转运蛋白的抑制或诱导作用,使药物体内动力学过程及其作用部位的浓度发生变化,导致毒性代谢物的产生或蓄积,最终产生毒副作用。近年来,国内学者从药物代谢酶的角度对十八反的毒性配伍机制进行了初步研究(表 1)。

1 甘遂、芫花、海藻、大戟与甘草配伍对 P450 酶的影响

P450 酶是二萜及三萜类成分体内代谢的主要酶系。甘草化学成分主要为三萜皂苷类和黄酮类化合物,据报道黄酮类化合物可调节相关代谢酶(P450, COMT, SULT)的活力^[4];代方国、王宇光等^[5-6]研究表明,甘遂可诱导肝脏 CYP2E1 表达与活性上升,可能促使其所含前毒物转化成为毒物,产生毒性。甘遂甘草配伍,甘草对 CYP2E1 活性的诱导能力更强,而使甘遂所含前毒物转化成为毒物的速度加快,进而导致对机体毒性作用增强。此外,夏成云等^[7]发现大戟和甘草合用存在药物间相互作用,且这种作用与 CYP3A2 的表达和活性相关,大戟使 CYP3A2 mRNA 水平、蛋白表达及酶活性最高,而配伍甘草后明显下降,提示大戟可能通过抑制 CYP3A2 使大戟的毒性成分代谢减慢,蓄积而使毒性反应表

现明显,从药物代谢酶的角度为中药“十八反”理论提供了证据。代方国等^[6]发现甘遂单用使 CYP3A2 mRNA 水平、蛋白表达及酶活性最高,而合用甘草后均明显下降,提示甘草可以通过抑制 CYP3A2 使有毒中药甘遂的毒性成分代谢减慢,容易蓄积而导致毒性反应表现明显,说明甘遂和甘草存在着基于药物代谢酶的药物相互作用。肖成荣、王宇光等^[8-9]发现芫花与甘草配伍后与芫花组比较, CYP1A2, 2E1, 3A1/2 等 3 种 P450 亚酶活性均有不同程度升高,配伍后对酶活性诱导效应可能加速芫花中有效成分代谢,而使效应降低或毒性成分代谢活化产生毒性。丁选胜等^[10]报道甘草单用能明显诱导 CYP2E1 酶活性,与海藻合用对 CYP2E1 酶活性的诱导作用明显减弱。何益军等^[11]研究表明,甘草对 CYP1A2 表现出明显的诱导作用,而大戟、甘遂、芫花则明显表现出抑制作用,而且这种抑制作用在与甘草合用后强于甘草对 CYP1A2 的诱导作用而最终表现为抑制作用。大戟、甘遂、芫花单用及与甘草合用后表现出的对 CYP1A2 酶活性影响的一致性也提示着这些药物存在药物相互作用的潜在可能。徐芝秀等^[9,12]研究表明从酶活性和基因水平对甘草与海藻、大戟、芫花合用对 CYP2E1 的作用进行了探讨。研究结果表明,海藻、芫花与甘草合用诱导了 CYP2E1 的酶活性。甘草与海藻同时服用尤其是长期服用时,由于对 CYP3A 有诱导作用而可能改变某些药物和内源性物质的代谢和生理功能进而影响其中某些成分的代谢,产生药物相互作用甚至产生不良反应。

2 半夏、贝母、白敛与乌头配伍对 P450 酶的影响

参与大鼠体内乌头碱代谢的主要是肝微粒体细胞色素 P450 单氧化酶系的 3A 和 1A1/2 亚型。高月、王宇光等^[13-17]研究证实乌头、半夏合用可抑制大鼠肝微粒体 CYP1A2, CYP3A1/2 酶活性及 CYP1A2 蛋白质表达水平,对 CYP2E1 酶活性却呈现明显诱导作用。乌头、贝母合用后可抑制大鼠肝微粒体 CYP1A2, CYP2E1 的酶活性。推测乌头、贝母合用抑制了代谢乌头中毒性成分乌头碱的亚型酶 CYP1A2 的活性,致使乌头碱被 P450 酶代谢的速度减慢,而产生乌头碱毒性增加的相互作用。乌头、白敛配伍后抑制 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1/2 的酶活性及基因表达水平,推测白敛与乌头合用抑制了代谢乌头中毒性成分乌头碱的亚型酶 CYP1A2, CYP3A1/2 的活性,致使乌头碱代谢速度减慢。

3 人参、玄参与藜芦配伍对 P450 酶的影响

叶旋、王宇光等^[18]证实人参与藜芦合用可明显降低细胞色素 P450 酶含量,提示配伍应用导致 P450 活性下降,对藜芦中有毒成分代谢减慢而造成毒性。王宇光等^[19]报道玄参与藜芦合用可明显降低 P450 蛋白含量,表明玄参与藜芦配伍后对 CYP3A1/2 亚型调控作用发生明显变化,二者可能存在药物代谢酶相互作用而导致毒性产生。

4 中药十八反配伍对代谢酶影响研究的方法与思路

目前用于研究 CYP450 的方法主要分体外研究和体内研究两大类。

体外实验主要包括制备动物或人肝微粒体进行体外孵

表1 十八反中药配伍与代谢酶的相互作用

代谢酶	受试对象	诱导/抑制	药物	文献来源
CYP1A2	大鼠肝微粒体	抑制	甘草合用大戟、甘草合用甘遂、甘草合用芫花、乌头合用半夏、乌头合用贝母、乌头合用白蔹	11,13-17
CYP3A1/2	大鼠肝脏 mRNA 水平、蛋白表达、酶活性方面	诱导	大戟合用甘草、甘草合用海藻、甘草合用芫花、乌头合用半夏	7,9,8,13-17
		抑制	乌头合用白蔹	
CYP2E1	大鼠肝脏 mRNA 水平、酶活性方面、蛋白表达	诱导	甘草合用大戟、甘草合用海藻、甘草合用芫花、甘草合用甘遂、乌头合用半夏	9,6,13-17
		抑制	乌头合用白蔹	

育实验、原代肝细胞体外孵育技术、肝脏切片体外孵育技术、肝脏灌注技术及基因重组肝 CYP450 酶系统体外实验等。肝微粒体孵育技术是目前最常用的研究 CYP450 酶活性的体外实验,其制备简单,易于重复,可大量操作。它以肝微粒体为载体进行体外孵育,针对不同的 CYP450 同工酶选择合适的已知化合物作为底物(又称探针药物),测定受试药物的 IC₅₀ 或抑制常数 KI,从而判定药物对 CYP450 同工酶的影响。最常用的体外探针药物是^[20]:双氯芬酸/甲苯磺丁脲(2C9)、右美沙芬(2D6)、美芬妥英(2C19)、氯唑沙宗(2E1)、咪达唑仑(3A4)、非那西丁(1A2)。体外实验的优点是方法简单,操作方便,代谢时间短,易于重复和大量实验,可排除其他生理因素的干扰,能够直观的展现药物对酶的抑制或诱导作用以及酶对底物的选择性代谢;它适合于所有经 CYP450 酶代谢的化学物质的代谢研究,尤其针对那些对人体有较大损害的化学物质,很好的避免了体内实验中可能造成的人身伤害。体外实验的缺点主要是很难完全真实的模拟体内复杂的代谢环境,最好能结合一定的体内实验,才更具可信性。体外代谢研究不仅可以基本预测药物在人体内代谢的特征以及可能发生的药物间的相互作用,还可探讨药物的代谢是否受酶的遗传多态性的影响^[21],作为药物研发早期阶段的必要实验方法能够为后期的体内研究提供大量重要信息,节约实验费用,缩短实验周期,大大减少新药上市后因临床出现较严重的药物相互作用而被淘汰的巨大风险^[22],对新药研发具有非常重要的意义。

体内实验可分为动物体内实验和人体探针药物实验,前者通过动物单次或多次给药后收集肝微粒体或血液,应用化学比色法或探针药物法测定药物对 CYP450 酶活性的影响。后者由于受试者的限制难以广泛开展,最常见的方法是观察健康志愿者用药前后探针药物的药动学参数或代谢分型比有无显著性差异,来评价所研究的药物对 CYP450 酶活性的影响程度^[23]。另外一种方法是通过测定单个时间点血样或单个时间段尿样的代谢分型比,从而考察药物对体内肝 CYP450 同工酶活性的影响,此方法简便快速^[24]。当几种药物合用时,根据药物对 CYP450 酶的诱导和抑制作用的强弱,适当增加或减少用药量,以达到疗效可靠副作用小的目

的^[25]。常用的体内探针药物有^[20]茶碱/咖啡因(1A2)、安非他酮(2B6)、法华林/甲苯磺丁脲/苯妥英(2C9)、奥美拉唑(2C19)、地昔帕明/右美沙芬(2D6)、氯唑沙宗(2E1)、咪达唑仑/辛伐他汀(3A)等。体内实验的优点在于实验是在动物或人体整体用药的基础上进行的,可以直观、准确地反映生命机体在生理状态下的药物代谢状况,但易受个体机能状态、个体差异、用药耐受量、合并用药有无干扰等因素的影响及伦理道德的限制,实验规模往往较小,重复性差。

5 中药十八反配伍对代谢酶影响研究的思考与展望

5.1 体外实验不能全面反映体内试验和临床试验的结果
日本学者 Kimura 等^[26]从体外实验得出小青龙汤能强烈抑制大鼠 CYP3A 的活性;日本学者 Makino 等^[27]也通过体外实验证明小青龙汤强烈抑制大鼠 CYP3A 的活性,但大鼠的体内实验却证明其对 CYP3A 无影响;而 Nakao 等^[28]在 37 个健康受试者的实验中发现小青龙汤正常剂量下对 CYP1A2, CYP2D6, CYP3A 均无显著影响。Makino 等^[29]采用大鼠微粒体研究了加味逍遥散和当归芍药散对细胞色素 P450 酶的影响,发现它们能抑制 CYP3A 的活性,但大鼠体内试验发现加味逍遥散和当归芍药散的常用剂量并未改变其探针药物依替唑仑的药代动力学参数。以上表明,体外实验的结果不一定与体内实验和临床实验的结果相一致。考察十八反药物对代谢酶的影响,也应从体内、体外实验两个角度来进行。

5.2 通过代谢酶 mRNA 浓度的测定不能全面反映其活性的变化
徐芝秀等^[9]研究发现,芫花与甘草合用对酶活性的影响与 mRNA 水平相平行,但海藻、大戟与甘草合用后在这两个水平上的结果并不相关。在 mRNA 水平研究基因表达,通过 mRNA 浓度的测定得到的基因调控研究是间接的,仅能代表一种间接的测量,还有很多现象未能检出;在翻译水平的基因表达调控在多数情况下是起决定作用的,这类调控通过 mRNA 的定量分析检测不到。所以,不能仅通过检测代谢酶 mRNA 浓度的变化来判断其活性和表达的变化,还应结合酶活性实验和蛋白表达实验做进一步的验证。

5.3 十八反药物配伍前后毒性物质代谢变化及毒性代谢物的生成
结合代谢酶的变化阐明中药十八反致毒/增毒机制目前虽有不少中药十八反毒效的研究报道,但大多数集中

在毒效观察,是十八反作用于机体后产生的综合效应,而对十八反作用于机体产生毒性的机制探讨较少。同时由于十八反产生毒性物质基础研究较少,限制了对十八反毒性作用机制更深层次研究^[30]。从物质基础角度来看,药物配伍导致毒性或是增强毒性,可能是新的有毒物质产生,或是配伍煎煮后提高了毒性物质的浸出率,或是影响了药物在体内的 ADME 过程,改变了药物的代谢特点、消除速率等,引起致毒或增毒效应。观察十八反药物中毒性成分的代谢特征,鉴定毒性成分的代谢物结构,寻找受调控的 P450 酶亚型,分析十八反药物配伍前后有毒成分的代谢变化情况以及代谢物的成情况及其与毒性效应的关系,从 P450 酶与药物相互作用角度进行阐明。乌头生物碱与浙贝母总生物碱配伍应用后使乌头生物碱在动物体内滞留时间延长和效用时间延长,说明两药配伍后药物有毒成分在体内代谢过程确实发生了变化,从毒性成分的体内代谢变化角度验证了“乌头反贝母”理论的科学性^[31]。于大猛等^[32]对近 30 年来芫花、甘草同方配伍文献进行了回顾性调查与分析,发现芫花甘草配伍临床应用较少,实验研究较多。金恩波等^[33]采用腹腔注射芫花或海藻煎剂,皮下注射甘草煎剂,发现随着甘草剂量增加,芫花的毒性随之增加,提示毒性的增加不是由于混煎过程中的理化性质的变化,而可能是药物进入动物机体后产生相互作用的结果。进而在 mRNA 水平、蛋白表达、酶活性水平上验证了甘草、甘草可能存在基于药物代谢酶机制的药物间相互作用^[6]。

十八反药味配伍后毒性成分不是简单的加合,有可能发生一定的化学变化导致毒效的变化。毒性成分对机体的作用特点以及不同病理生理条件下机体对毒性成分的反应也至关重要^[34]。如丹参、苦参、人参与藜芦配伍后某些成分对药物代谢酶 P450 酶的抑制作用减缓了藜芦中毒性成分的代谢而使毒性增加^[19]。瓜蒌、白及、半夏、贝母与乌头配伍后由于对 CYP3A 和 CYP1A2 的抑制作用减缓了毒性成分乌头碱的代谢速率并提高其血药浓度,产生心脏和神经系统的毒性^[35]。海藻、大戟、甘遂、芫花与甘草配伍后甘草甜素通过核受体 PXR 产生对 CYP3A 的诱导,受 PKC 途径调节,诱导 CYP3A 的 mRNA 表达和酶活力^[7,36]。附子与浙贝母合并煎煮后,有毒成分乌头碱、次乌头碱及新乌头碱的含量显著提高^[37]。因此,相关研究必须考虑配伍过程对代谢酶影响的因素外,还应考察配伍前后由于代谢酶的变化而导致的毒性成分的代谢变化对毒性产生或增强的影响及其关联规律,将有助于对十八反实质的揭示。

[参考文献]

[1] 游琴,钟赣生. 近 30 年“十九畏”实验研究分析及展望[J]. 科技导报, 2008, 26 (7): 84.
[2] 李同琴,郭秋红. 对中药配伍禁忌十八反十九畏的思考[J]. 陕西中医, 2003, 24 (3): 262.
[3] 高晓山,陈馥馨. 十八反十九畏实验研究工作的设想与展望[J]. 中医杂志, 1986(5): 61.

[4] Moon Y J, Wang X, Morris M E. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism [J]. *Toxicol in vitro*, 2006, 20(2): 187.
[5] 代方国. 基于大鼠肝脏微粒体细胞色素 P450 酶系的甘遂和甘草配伍作用研究[D]. 广州:第一军医大学,2005.
[6] 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 (10): 951.
[7] 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): 113.
[8] 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, 2007, 12 (12): 48.
[9] 徐芝秀,石苏英,金科涛,等. 甘草与海藻、大戟、芫花配伍对大鼠肝脏 CYP2E1 酶活性及 mRNA 表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2007 (7): 493.
[10] 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, 2002 (1): 33.
[11] 何益军,石苏英,金科涛,等. 甘草与大戟、甘遂、芫花、配伍对大鼠肝脏细胞色素 P4501A2 酶活性的影响[J]. 中国药物与临床, 2007, 7(4): 278.
[12] 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.
[13] Zhang H G, Sun Y, Duan M Y, et al. Separation and identification of aconitum alkaloids and their metabolites in human urine[J]. *Toxicol*, 2005, 46(5):500.
[14] 金科涛,石苏英,沈建幸,等. 半夏乌头合用对大鼠肝脏 CYP450 的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2007(7): 1358.
[15] Wang Yuguang, Ye Xuan, Ma Zengchun, et al. Induction of cytochrome P450 1A1 expression by ginsenoside Rg₁ and Rb₁ in HepG2 cells [J]. *Eur J Pharm*, 2008, 601: 73.
[16] WANG Yuguang, WANG Shengqi, LIU Yongxue, et al. Identification of metabolites and P450 isozymes involved in the microsomal metabolism of aconitine [J]. *J Chromatography B*, 2006, 844: 292.
[17] 高月. 基于药物代谢酶的中药毒性研究[J]. 毒理学杂志, 2007,12(4): 282.
[18] Ye X, Wang Y, Yang M, et al. Investigating the *in vitro* metabolism of veratridine: characterizat ion of metabolites and involved cytochrome P450 isoforms [J]. *J Chromatography B*, 2009,877: 141.
[19] 王宇光,高月,柴彪新,等. 人参、藜芦合用对大鼠

- 肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4): 366.
- [20] Zhou H H, Zeen T, James F. Cocktail approaches and strategies in drug development: valuable tool or flawed science? [J]. J Clin Pharmacol, 2004, 44: 120.
- [21] Huang S M, Honig P, Lesko L J, et al. Williams R: An integrated approach to assessing drug-drug interactions: a regulatory perspective // Rodrigues AD (ed.), Drug-Drug Interaction [M]. New York: Marcel Dekker, 2002.
- [22] 李焕德, 李坤艳. 药物代谢性相互作用体外研究的重要性 [J]. 中南药学, 2005, 3(3): 179.
- [23] 程泽能, 张毕奎, 李菲, 等. 中药止咳橘红颗粒对 CYP3A4 和 CYP1A2 抑制作用的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18(3): 215.
- [24] 陈敏玲, 张顺国, 郭伟剑. 人细胞色素 P450 3A 活性测定 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(4): 430.
- [25] 樊慧蓉, 和凡, 刘昌孝. Cocktail 探针药物法用于评价细胞色素 P450 同工酶影响的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(14): 1045.
- [26] Kimura M, Hasegawa A, Nakamura H, et al. The effects of Japanese herbal medicines on drug oxidations in rat liver microsomes *in vitro* [J]. Jpn J Pharm Health Care Sci, 2002, 28(4): 360.
- [27] Makino T, Mizuno F, Mizukami H. Does a kampo medicine containing schisandra fruit affect pharmacokinetics of nifedipine like grapefruit juice [J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(10): 2065.
- [28] Nakao M, Muramoto Y, Hisadome M, et al. The effect of Shoseiryuto, a traditional Japanese medicine, on cytochrome P450s, N-acetyltransferase 2 and xanthine oxidase, in extensive or intermediate metabolizers of CYP2D6 [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 63(4): 345.
- [29] Makino T, Inagaki T, Komatsu K, et al. Pharmacokinetic interactions between Japanese traditional Kampo medicine and modern medicine (IV). Effect of kamisyoyosan and tokisyakyakusan on the pharmacokinetics of etizolam in rats [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(2): 280.
- [30] 王宇光, 高月. 中药十八反药理毒理研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(3): 60.
- [31] 翁小刚, 聂淑琴, 杨庆, 等. 浙贝母总生物碱对乌头生物碱在兔体内药动学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(5): 24.
- [32] 于大猛, 瞿融. 羌花甘草配伍研究概述与基层医院应用现状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 296.
- [33] 金恩波, 姜名璜, 黄启福, 等. 中药十八反的药理研究 [J]. 中成药, 1982, 2: 28.
- [34] 宿树兰, 段金殿, 李文林, 等. 基于物质基础探讨中药“十八反”配伍致毒/增毒机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1): 123.
- [35] 肖成荣, 陈鹏, 王宇光, 等. 半蒺贝薮及配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P450 酶含量的影响 [J]. 天津中医药, 2004, 21(4): 311.
- [36] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 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.
- [37] 边宝林, 司南, 王宏洁, 等. 新乌头碱等有毒成分的含量变化研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(4): 9.

[责任编辑 邹晓翠]