

# 奥氮平联合舍曲林对于奥氮平血药浓度的影响研究<sup>△</sup>

胡晋卿<sup>1\*</sup>, 肖桃<sup>1,2</sup>, 朱秀清<sup>1</sup>, 王占璋<sup>1</sup>, 邓书华<sup>1</sup>, 温预关<sup>1</sup>, 尚德为<sup>1#</sup> (1. 广州医科大学附属脑科医院药学部, 广州 510370; 2. 广东省第二人民医院临床研究部, 广州 510317)

中图分类号 R971

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)03-0264-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.002



**摘要** 目的:研究奥氮平与舍曲林联合应用是否会对奥氮平的体内血药浓度产生影响。方法:回顾性查阅2020—2021年某院住院患者的奥氮平治疗药物监测结果,按照是否联合应用舍曲林分为联合用药组(68例)与对照组(117例),比较两组间的奥氮平血药浓度。结果:联合用药组、对照组患者的奥氮平血药浓度分别为 $(31.68 \pm 18.58)$ 、 $(49.86 \pm 25.63)$  ng/mL,剂量校正血药浓度分别为 $(2.08 \pm 0.88)$ 、 $(2.69 \pm 1.21)$  ng·d/(mL·mg),联合用药组显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合用药组、对照组患者低于治疗窗下限的病例数占比分别为32.35%(22/68)和7.69%(9/117),联合用药组显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:奥氮平与舍曲林联合应用可使奥氮平的血药浓度显著降低,当两药合用时,建议关注患者奥氮平血药浓度的变化,必要时可能需要视临床情况适当增加剂量。

**关键词** 奥氮平;舍曲林;药物-药物相互作用;治疗药物监测

## Effects of Olanzapine Combined with Sertraline on Blood Concentration of Olanzapine<sup>△</sup>

HU Jinqing<sup>1</sup>, XIAO Tao<sup>1,2</sup>, ZHU Xiuqing<sup>1</sup>, WANG Zhazhang<sup>1</sup>, DENG Shuhua<sup>1</sup>, WEN Yuguan<sup>1</sup>, SHANG Dewei<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China; 2. Dept. of Clinical Research, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate whether olanzapine combined with sertraline can affect the blood concentration of olanzapine in vivo. **METHODS:** Drug monitoring results of olanzapine in a hospital from 2020 to 2021 were retrospectively reviewed. According to whether sertraline was used or not, all patients were divided into the combined group (68 cases) and control group (117 cases), and the blood concentration of olanzapine was compared between two groups. **RESULTS:** The blood concentrations of olanzapine in the combined group and control group were respectively  $(31.68 \pm 18.58)$  ng/mL and  $(49.86 \pm 25.63)$  ng/mL, the dose-adjusted blood concentrations were respectively  $(2.08 \pm 0.88)$  ng·d/(mL·mg) and  $(2.69 \pm 1.21)$  ng·d/(mL·mg), the combined group was significantly lower than the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The ratio of concentrations below the lower limit of the therapeutic range in the combined group and control group were respectively 32.35% (22/68) and 7.69% (9/117), the combined group was significantly higher than the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Olanzapine combined with sertraline can decrease the blood concentration of olanzapine. When the two drugs are combined, it is recommended to monitor the changes in the blood concentration of olanzapine, and it may be necessary to increase the dose appropriately according to the clinical situation.

**KEYWORDS** Olanzapine; Sertraline; Drug-drug interaction; Therapeutic drug monitoring

非典型抗精神病药奥氮平在临床上被广泛用于各类精神障碍的治疗。由于精神障碍治疗的复杂性,临床诊疗中常见抗精神病药与抗抑郁药、心境稳定剂或另一种抗精神病药等联合应用的情况。基于与临床疗效及不良反应的相关性,奥

氮平的血药浓度监测对于其合理应用具有重要意义。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂舍曲林与奥氮平是临床上多见的用药组合,本研究拟通过探讨舍曲林与奥氮平联合应用是否会对奥氮平的血药浓度产生影响,以期对奥氮平的临床合理应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集2020—2021年于广州医科大学附属脑科医院

△ 基金项目:广东省自然科学基金项目(No. 2018A0303130074)

\* 副主任药师。研究方向:精神科临床药学。E-mail: huiiaiphar@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:定量药理学与精神药理学。E-mail: shang\_dewei@163.com

(以下简称“我院”)住院服用奥氮平并进行治疗药物监测的患者信息。纳入标准:(1)服用奥氮平进行治疗的住院患者,年龄 $\geq 18$ 岁;(2)所收集的奥氮平的治疗药物监测结果均为稳态血药浓度,即固定服药剂量与方案至少5个半衰期后进行治疗药物监测;(3)患者在相同的服药剂量与方案下于不同时间点测得的治疗药物监测结果,考虑到其趋于稳态的结果,仅纳入最后1个时间点测得的浓度;(4)纳入联合用药组的患者需要满足治疗药物监测前舍曲林与奥氮平至少联合应用1周,期间2种药物的给药方案固定。排除标准:(1)治疗药物监测结果非稳态浓度者;(2)测定值为零或超出定量范围者;(3)联合应用其他可明确影响奥氮平体内药动学的药物(如氟伏沙明、卡马西平、环丙沙星、丙戊酸和利福平等)者;(4)合并严重的躯体疾病者。共纳入185例患者,按照是否联合应用舍曲林分为联合用药组与对照组。其中,联合用药组68例,对照组117例。联合用药组患者中,男性23例,女性45例;平均年龄为(37.26 $\pm$ 14.56)岁。对照组患者中,男性50例,女性67例;平均年龄为(34.07 $\pm$ 10.60)岁。两组患者性别分布及年龄等一般资料具有可比性。

1.2 方法

联合用药组患者采用奥氮平与舍曲林联合治疗;对照组患者采用奥氮平治疗,且未联合应用舍曲林及其他明确可能影响奥氮平药动学的药物。患者使用的奥氮平包括奥氮平片(规格:5、10 mg)、奥氮平口崩片(规格:5 mg)和奥氮平口溶膜(规格:10 mg);患者使用的舍曲林包括盐酸舍曲林片(规格:50 mg)、舍曲林分散片(规格:50 mg)。

1.3 血药浓度测定

本研究中,奥氮平血药浓度均来源于我院治疗药物监测结果,纳入结果均为患者固定奥氮平给药方案,连续给药至少5个半衰期后得到的稳态血药浓度。血药浓度测定方法采用倪晓佳等<sup>[1]</sup>此前建立的奥氮平血药浓度高效液相色谱串联质谱法。

1.4 观察指标

观察指标包括患者一般资料(性别、年龄)、用药信息(奥氮平与舍曲林的给药方案和剂量)、奥氮平的稳态浓度。分别记录联合用药组与对照组患者的奥氮平血药浓度及给药日剂量,计算浓度/剂量比(C/D)。

1.5 统计学方法

采用SPSS软件进行统计分析,对计量资料进行正态性检验,采用*t*检验分析比较符合正态分布的数据,若不符合正态分布则采用非参数检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

1.6 非线性混合效应模型(NONMEM)模拟舍曲林对于奥氮平血药浓度的影响

近年来奥氮平群体药动学的相关研究报道中<sup>[2-5]</sup>,Zang等<sup>[2]</sup>建立了我国精神障碍患者中奥氮平的群体药动学模型,该模型中将合用舍曲林列为可影响奥氮平血药浓度的协变量之一。本研究中采用NONMEM软件(version 7.3.0,美国Icon Development Solutions公司),将文献报道中的群体药动学模型参数代入,模拟在奥氮平日常剂量为2.5、5、7.5、10、12.5、15、

17.5及20 mg的情况下,排除吸烟、感染或同时合用丙戊酸及其他可能影响奥氮平血药浓度的药物,联合应用舍曲林后奥氮平的血药浓度。每种模拟条件均区分男性与女性,均运行1 000次,根据不同的2个给药时间得到每种模拟条件下的2 000个奥氮平稳态血药浓度结果。

2 结果

2.1 合用舍曲林对患者奥氮平血药浓度及剂量校正血药浓度的影响

联合用药组患者的奥氮平日常剂量显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);联合用药组患者的奥氮平血药浓度显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);为考察差异是否源于给药剂量的不同,对两组患者的剂量校正血药浓度(C/D)进行比较,结果显示,联合用药组患者的C/D显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表1。

表1 两组患者奥氮平血药浓度比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Tab 1 Comparison of blood concentration of olanzapine between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目                                            | 联合用药组( <i>n</i> =68) | 对照组( <i>n</i> =117) |
|-----------------------------------------------|----------------------|---------------------|
| 奥氮平日常剂量/ ( $\bar{x}\pm s$ ,mg)                | 14.83 $\pm$ 5.48     | 18.46 $\pm$ 3.62    |
| 奥氮平血药浓度/ ( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL)             | 31.68 $\pm$ 18.58    | 49.86 $\pm$ 25.63   |
| 剂量校正后的奥氮平血药浓度/[ $\bar{x}\pm s$ ,ng·d/(mL·mg)] | 2.08 $\pm$ 0.88      | 2.69 $\pm$ 1.21     |
| 舍曲林日常剂量/ ( $\bar{x}\pm s$ ,mg)                | 133.82 $\pm$ 55.68   | —                   |

注:“—”表示未使用舍曲林  
Note:“—” indicates that sertraline is not used

2.2 奥氮平血药浓度分布情况

联合用药组、对照组中低于指南中推荐的奥氮平血药浓度治疗窗(20~80 ng/mL)的病例数占比分别为32.35%、7.69%,联合用药组显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);此外,联合用药组无超警戒浓度值(>100 ng/mL)者,而对照组有4例,见表2。

表2 奥氮平血药浓度分布范围[例(%)]  
Tab 2 Distribution range of blood concentration of olanzapine [cases (%) ]

| 组别                   | 奥氮平血药浓度/(ng/mL) |            |          |
|----------------------|-----------------|------------|----------|
|                      | <20             | 20~80      | >100     |
| 联合用药组( <i>n</i> =68) | 22 (32.35)      | 46 (67.65) | 0 (0)    |
| 对照组( <i>n</i> =117)  | 9 (7.69)        | 99 (84.62) | 9 (7.69) |

2.3 舍曲林对奥氮平血药浓度影响的模型预测结果与实际结果

68例联合应用奥氮平与舍曲林的患者,其奥氮平日常剂量主要包括5、10、15和20 mg 4种情况,NONMEM法模型预测结果与本研究中的实际结果见图1。

3 讨论

作为一种非典型抗精神病药,奥氮平的疗效确切,锥体外系反应等不良反应发生率相对较低,常被用于精神分裂症与双相情感障碍等精神障碍的治疗<sup>[6-10]</sup>。舍曲林常被用于抑郁障碍、焦虑障碍及强迫障碍的治疗<sup>[11]</sup>。奥氮平与舍曲林联合应用多见于治疗精神分裂症的阴性症状及情感症状、双相情感障碍与抑郁障碍或焦虑障碍的增效治疗<sup>[12]</sup>。奥氮平在体内主要经肝脏代谢,其中较为重要的代谢途径包括肝药酶

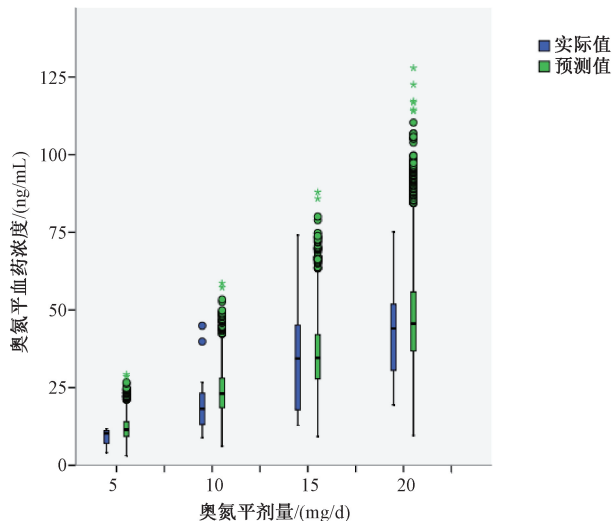


图1 合用舍曲林对于不同剂量奥氮平血药浓度影响的预测结果与实际结果

Fig 1 Predicted and actual results of effect of olanzapine at different doses combined sertraline on blood concentration of olanzapine

CYP1A2 和 CYP2D6 催化的 N-去甲基和 2-羟甲基代谢物的形成<sup>[13]</sup>。既往研究多关注可影响 CYP1A2 活性的因素,如吸烟或合用氟伏沙明等对奥氮平体内浓度的影响<sup>[11]</sup>。近年来研究结果发现,其他精神科常用药物如丙戊酸等也可对奥氮平的血药浓度产生显著影响<sup>[2,14]</sup>。

本研究通过回顾性分析发现,服用奥氮平治疗且同时合用舍曲林的患者,其体内奥氮平稳态血药浓度及剂量校正血药浓度均显著低于不合用舍曲林的患者(对照组)。根据 2017 年欧洲神经精神药理学与药物精神病学协会发布的《神经精神药理学中的治疗药物监测共识指南》<sup>[15]</sup>,奥氮平的治疗浓度参考范围为 20~80 ng/mL,警戒值为 100 ng/mL。本研究结果中,联合用药组患者奥氮平血药浓度低于治疗浓度参考范围的概率显著高于对照组。

本研究结果提示,舍曲林对奥氮平体内浓度存在影响,与近年来相关研究报道相符<sup>[2,16]</sup>。但另有研究结果则提示,合用舍曲林对奥氮平的血药浓度并无显著影响<sup>[17-18]</sup>。此外,还有研究结果提示,合用舍曲林对于与奥氮平类型相近的抗精神病药氯氮平的药动学并无显著影响<sup>[19]</sup>。舍曲林与奥氮平的药物-药物相互作用的可能机制尚不明确,Davies 等<sup>[16]</sup>认为可能与舍曲林对 P 糖蛋白外排作用的抑制,使奥氮平(P 糖蛋白参与其在体内的转运<sup>[20]</sup>)在肝细胞内的代谢增加有关。但该假设并不能完全解释这一现象。Wang 等<sup>[21]</sup>报道,舍曲林可抑制内向性转运体有机阳离子转运体(OCT),舍曲林对奥氮平体内浓度的影响是否与舍曲林对内向性转运体的作用有关,尚需进一步探讨。

Zang 等<sup>[2]</sup>的研究结果表明,在我国患者中,合用舍曲林可使奥氮平的清除率升高 16%;Davies 等<sup>[16]</sup>的研究结果提示,在美国和加拿大患者中,合用舍曲林可使奥氮平的清除率升高 25%~33%。通过应用 Zang 等<sup>[2]</sup>报道的奥氮平群体药动学模型参数模拟得到合用舍曲林患者服用不同剂量奥

氮平的血药浓度模拟值,与其相比,本研究中联合用药组的结果提示存在更为明显的影响趋势,尤其是奥氮平剂量为 10 mg/d 时。

综上所述,作为精神科临床上多见的一种联合用药,奥氮平与舍曲林联合应用,可使奥氮平体内浓度显著降低,因而可能影响奥氮平的临床疗效。当两药合用时,建议关注患者的奥氮平血药浓度变化,必要时可能需要视临床情况适当增加剂量。上述药物-药物相互作用的临床相关性与确切机制尚需进一步研究。

## 参考文献

- [1] 倪晓佳,王占璋,卢浩扬,等. HPLC-MS/MS 法同时测定人血清中利培酮与帕利哌酮及奥氮平和喹硫平的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 53-56.
- [2] ZANG Y N, DONG F, LI A N, et al. The impact of smoking, sex, infection, and comedication administration on oral olanzapine: a population pharmacokinetic model in Chinese psychiatric patients[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 46(3): 353-371.
- [3] MAHARAJ A R, WU H L, ZIMMERMAN K O, et al. Population pharmacokinetics of olanzapine in children[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(2): 542-554.
- [4] SUN L, MILLS R, SADLER B M, et al. Population pharmacokinetics of olanzapine and samidorphan when administered in combination in healthy subjects and patients with schizophrenia[J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(11): 1430-1441.
- [5] XIAO T, WANG Z H, LI G L, et al. What to do about missed doses? A retrospective study of olanzapine in the elderly[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3411-3423.
- [6] KEEPERS G A, FOCHTMANN L J, ANZIA J M, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(9): 868-872.
- [7] YATHAM L N, KENNEDY S H, PARIKH S V, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and international society for bipolar disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2018, 20(2): 97-170.
- [8] KISHI T, IKUTA T, MATSUDA Y, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(8): 4146-4157.
- [9] LEUCHT S, CRIPPA A, SIAFIS S, et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(4): 342-353.
- [10] KISHI T, IKUTA T, MATSUDA Y, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(2): 1136-1144.
- [11] KENNEDY S H, LAM R W, MCINTYRE R S, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments[J]. Can J Psychiatry, 2016, 61(9): 540-560.

- [12] FLINT A J, ROTHSCILD A J, WHYTE E M, et al. Effect of older vs younger age on anthropometric and metabolic variables during treatment of psychotic depression with sertraline plus olanzapine; the STOP-PD II study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2021, 29(7): 645-654.
- [13] ZUBIAUR P, SORIA-CHACARTAGUI P, VILLAPALOS-GARCÍA G, et al. The pharmacogenetics of treatment with olanzapine[J]. Pharmacogenomics, 2021, 22(14): 939-958.
- [14] DENG S H, WANG Z Z, LU H Y, et al. A retrospective analysis of steady-state olanzapine concentrations in Chinese patients using therapeutic drug monitoring: effects of valproate and other factors[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(4): 636-642.
- [15] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): 9-62.
- [16] DAVIES S J C, Mulsant B H, Flint A J, et al. The impact of sertraline co-administration on the pharmacokinetics of olanzapine: a population pharmacokinetic analysis of the STOP-PD[J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(11): 1161-1168.
- [17] WEIGMANN H, GEREK S, ZEISIG A, et al. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service[J]. Ther Drug Monit, 2001, 23(4): 410-413.
- [18] SPINA E, DE LEON J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014, 10(5): 721-746.
- [19] KUZIN M, SCHORETSANITIS G, HAEN E, et al. Pharmacokinetic interactions between clozapine and sertraline in smokers and non-smokers[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 127(4): 303-308.
- [20] HATTORI S, SUDA A, MIYAUCHI M, et al. The association of genetic polymorphisms in CYP1A2, UGT1A4, and ABCB1 with autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia patients treated with olanzapine[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 72.
- [21] WANG K, SUN S Y, LI L P, et al. Involvement of organic cation transporter 2 inhibition in potential mechanisms of antidepressant action[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 53: 90-98.

(收稿日期:2022-09-05 修回日期:2022-11-08)

(上接第 263 页)

- [8] WALTERS W P, MURCKO M A. Prediction of ‘drug-likeness’[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(3): 255-271.
- [9] 赖思佳, 王达洋, 李天力, 等. 基于分子对接和网络药理学的手指毛桃-贯叶金丝桃治疗微血管性心绞痛的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24): 6474-6483.
- [10] 张潇文, 刘爱民, 赵晶晶, 等. 采用网络药理学和分子对接技术研究麻黄连翘赤小豆汤治疗湿疹的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 894-901.
- [11] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等.  $\beta$ -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [12] CHOI J N, CHOI Y H, LEE J M, et al. Anti-inflammatory effects of  $\beta$ -sitosterol- $\beta$ -D-glucoside from *Trachelospermum jasminoides* (Apocynaceae) in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophages[J]. Nat Prod Res, 2012, 26(24): 2340-2343.
- [13] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆腐醇的研究及开发进展[J]. 中国当代医药, 2015, 22(24): 15-17.
- [14] 龚文婧, 邵超, 黄胜男. 基于网络药理学探讨加味二陈汤治疗多囊卵巢综合征作用机制[J]. 河南中医, 2022, 42(4): 553-562.
- [15] 洪岭, 伍园园, 唐传玲, 等. IL-6 促进胰岛细胞胰岛素分泌在 PCOS 发病机制中的作用[J]. 同济大学学报(医学版), 2017, 38(1): 40-43.
- [16] 陈艳辉. 盆腔炎患者的血清 IL-6、GM-CSF 测定分析[J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(1): 425-426.
- [17] 程庆, 郑定容, 张杨华. 黄芪注射液穴位注射治疗慢性盆腔炎患者对 IL-2 和 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 中国医药导报, 2009, 6(11): 62-63.
- [18] 王玉阁, 姚宏波, 文丽波, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征模型小鼠卵巢组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  及白介素-6 影响的研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(79): 15563, 15566.
- [19] MOHAMMADI S, KAYEDPOOR P, KARIMZADEH-BARDEI L, et al. The effect of curcumin on TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP expression in a model of polycystic ovary syndrome as an inflammation state[J]. J Reprod Infertil, 2017, 18(4): 352-360.
- [20] 龙泳伶, 杨芳, 张瑶, 等. 加减苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的网络药理学机制[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(7): 1432-1439.
- [21] 刘智豪, 刘叔文, 余乐. COX-2 抑制剂联合抗肿瘤的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(12): 1651-1654.
- [22] 黄小华, 孙永, 沈能, 等. 双亲姜黄素衍生物减轻大鼠肝纤维化与抗炎抗氧化作用的研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(4): 470-474, 475.
- [23] 马堃, 宫林娟, 陈燕霞, 等. 基于网络药理学和分子对接研究补肾促卵方治疗多囊卵巢综合征不孕的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2650-2659.
- [24] ORÓSTICA L, ASTORGA I, PLAZA-PARROCHIA F, et al. Proinflammatory environment and role of TNF- $\alpha$  in endometrial function of obese women having polycystic ovarian syndrome[J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40(11): 1715-1722.
- [25] 陈国铭, 汤顺莉, 邝梓君, 等. 基于系统药理学的茵陈作用机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1312-1319.
- [26] QIAN Y C, LIU C N, HARTUPEE J, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease[J]. Nat Immunol, 2007, 8(3): 247-256.
- [27] 王紫璇, 薛晓鸥, 孙璐. 裸花紫珠治疗慢性盆腔炎的网络药理学研究[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(17): 1837-1842.

(收稿日期:2022-06-09 修回日期:2022-11-07)