

雷公藤多苷与利福布汀联用致白细胞减少1例及文献回顾

邢亚君^{1,2}, 孔旭东¹, 崔晓敬³, 柳芳^{1*}

(1. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 2. 太原市中心医院药剂科, 山西太原 030009; 3. 中日友好医院呼吸中心呼吸与危重症医学科二部临床微生物与感染实验室, 北京 100029)

摘要: **目的** 分析1例雷公藤多苷联合利福布汀致白细胞减少的病例, 并进行文献回顾, 为临床雷公藤联合用药安全性提供参考。**方法** 临床药师通过药学问诊、用药重整, 并根据国家ADR监测中心药品不良反应关联性评价方法分析药物关联性。查询PubMed、Embase、OVID、Medline、Cochrane图书馆、CNKI、万方、CBM、VIP数据库, 时间截至2021年6月, 整理利福布汀剂量、合并用药、白细胞减少例数(占比)和处理等方面内容。**结果** 白细胞减少可能与雷公藤多苷联合利福布汀有关, 前者可抑制CYP 3A4, 影响后者体内代谢, 从而导致上述不良反应发生。利福布汀白细胞减少的发生率随着剂量增大, 以及相互作用导致血药浓度增加而升高。**结论** 中西药联合使用时应加强监护, 临床药师可参与分析药物之间的相互作用, 避免不适用用药并作尽早调整, 从而保障患者安全。

关键词: 雷公藤多苷; 利福布汀; 白细胞减少; 文献回顾

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)10-3404-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.10.066

雷公藤多苷是从雷公藤根中分离提取出的活性成分混合物, 具有抗炎、抑制免疫作用, 在类风湿性关节炎和肾病综合征等治疗中广泛应用^[1-2]。利福布汀是一种含有螺哌嗪基的半合成抗生素, 其作用机制与利福平相同, 可阻碍细菌mRNA合成, 用于治疗非结核分枝杆菌、结核分枝杆菌及幽门螺杆菌感染^[3], 相较于利福平, 其蛋白结合率较低, 细胞内浓度更高, 分布容积更大, 组织/血浆浓度比更高, 同时是较弱的肝药酶CYP 3A4诱导剂, 被认为与其他药物联用时的相互作用更小, 可作为替代药物^[4-6], 但它可造成骨髓抑制、葡萄膜炎、多关节痛等严重不良反应^[7]。目前, 国内尚无雷公藤多苷联合利福布汀引起不良反应的报道, 故本研究对1例雷公藤多苷联合利福布汀致白细胞减少的病例进行分析, 以期临床相关用药方案的调整提供参考。

1 资料与方法

1.1 药学问诊 患者女, 60岁, 2021年6月11日就诊, 血象检查结果显示白细胞 $1.50 \times 10^9/L$, 医师咨询是否与用药相关, 药师通过药学问诊得知其病情及用药信息, 诊断为类风湿性关节炎(难治活动)、肺非结核分枝杆菌病, 目前进行抗风湿、抗非结核分枝杆菌、保肝治疗。患者使用醋酸泼尼松、来氟米特、雷公藤多苷片进行抗风湿治疗已有二年余, 其间血象检查结果指标正常, 2020年11月因肺部非结核分枝杆菌感染入院, 后使用大环内酯类、利福平、乙胺丁醇的三联治疗, 血常规检测未见异常。2021

年6月1日, 因患者主诉胳膊疼痛, 曾考虑利福平作为强肝药酶CYP 3A4诱导剂, 可能会影响抗风湿效果, 故调整为利福布汀。经药师分析, 白细胞减少可能与雷公藤多苷与利福布汀合用相关, 故建议停用雷公藤多苷片, 同时将利福布汀改为利福平。2021年6月17日, 患者停用来氟米特、雷公藤多苷片, 使用盐酸小檗胺、利可君片对症治疗, 复查血象显示白细胞 $2.32 \times 10^9/L$ 。2021年6月23日, 停用利福布汀, 延续利福平, 并调整三联治疗频次为隔天1次, 3d后复查血象显示白细胞 $6.08 \times 10^9/L$ 。

1.2 用药重整 发生不良反应前1个月, 患者治疗过程见表1。

1.3 文献回顾 查询PubMed、Embase、OVID、Medline、Cochrane图书馆、CNKI、万方、CBM、VIP数据库, 时间截至2021年6月, 关键词“Rifabutin”“Leukopenia”“Leucopenia”“White Blood Cell”“利福布汀”“白细胞减少”“白细胞”, 将题目、摘要或全文包含关键词的文献进行整理, 纳入所有关于利福布汀引起白细胞减少的病例报道, 排除动物、细胞等基础实验, 提取相关信息, 进行统计分析。

2 讨论

2.1 白细胞减少关联分析 药物相互作用会影响体内代谢, 不良反应发生率也会因合用药物而改变。目前, 尚无针对联合用药的不良反应评价标准, 交互作用的不良反应大多是靠数据挖掘, 故本研究中不良反应关联分析是从单药入手, 再分析合用药物产生的影响。

收稿日期: 2021-09-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(81603383)

作者简介: 邢亚君(1990—), 女, 硕士, 中药师, 研究方向为中药临床药学。E-mail: yajunxing@outlook.com

* 通信作者: 柳芳(1985—), 女, 博士, 主管中药师, 研究方向为中药临床药学。Tel: (010) 84205382, E-mail: liufang117117@

表1 患者发生不良反应期间治疗过程

时间	抗非结核分枝杆菌治疗	抗风湿治疗	保肝治疗	止咳祛痰治疗	补血药	检测指标
2021年5月20日至2021年6月1日	阿奇霉素片 0.5 g, 每天1次, 口服; 盐酸乙胺丁醇片 0.75 g, 每天1次, 口服; 利福平胶囊 0.45 g, 每天1次, 口服	醋酸泼尼松片 5 mg, 每天1次, 口服; 来氟米特片 20 mg, 每天1次, 口服; 雷公藤多苷片 20 mg, 每天3次, 口服	水飞蓟宾葡甲胺 0.1 g, 每天3次, 口服	—	—	—
2021年6月1日至2021年6月16日	阿奇霉素片 0.5 g, 每天1次, 口服; 盐酸乙胺丁醇片 0.75 g, 每天1次, 口服; 利福布汀胶囊 0.3 g, 每天1次, 口服	同上	同上	复方甘草片 8 mg, 每天3次, 口服	—	WBC 1.50×10 ⁹ /L, RBC 4.26×10 ¹² /L, PLT 1.57×10 ¹¹ /L, ALT 18 IU/L, AST 31 IU/L (6月11日)
2021年6月17日至2021年6月22日	同上	醋酸泼尼松片 5 mg, 每天1次, 口服	同上	—	盐酸小檗胺 112 mg, 每天3次, 口服; 利可君 40 mg, 每天3次, 口服	WBC 2.32×10 ⁹ /L, RBC 4.26×10 ¹² /L, PLT 1.21×10 ¹¹ /L (6月17日)
2021年6月23日至2021年6月28日	阿奇霉素片 0.5 g, 隔天1次, 口服; 盐酸乙胺丁醇片 0.75 g, 隔天1次, 口服; 利福平胶囊 0.45 g, 隔天1次, 口服	同上	同上	—	同上	WBC 6.08×10 ⁹ /L, RBC 3.70×10 ¹² /L, PLT 1.54×10 ¹¹ /L (6月26日)

本研究推断, 白细胞减少可能由雷公藤多苷与利福布汀合用所致。从利福布汀入手, 根据国家 ADR 监测中心关联性评价方法, 结合患者血常规指标及用药情况, 包括 (1) 用药与不良反应事件的出现有无合理的时间关系? 有, 在使用利福布汀 10 d 后血常规检查显示白细胞减少; (2) 反应是否符合该药已知的不良反应类型? 符合, 白细胞减少是利福布汀已知的不良反应, 其说明书明确发生概率约为 10%, 为常见; (3) 停药或减量后, 反应是否消失或减轻? 是, 在停用利福布汀 3 d 后白细胞总数恢复正常; (4) 再次使用药品是否还会出现同样反应事件? 否, 停药后未再服用; (5) 反应事件是否可用合并用药作用、患者病情进展、其他治疗的影响来解释。在发生白细胞减少的之前的半个月里, 患者未使用其他疗法, 治疗方案唯一的调整是将利福平改为利福布汀。

回顾患者合用的药物, 发现阿奇霉素、乙胺丁醇、来氟米特、醋酸泼尼松均不影响利福布汀代谢。雷公藤多苷片对 CYP 3A4 酶存在强抑制作用^[8-9], 而利福布汀经 CYP 3A4 酶代谢, 同时也是较弱的肝药酶 CYP 3A4 诱导剂, 两者合用时利福布汀会出现血药浓度升高、药理作用、毒性增强的现象, 而雷公藤多苷会降低, 导致患者白细胞减少发生率及抗风湿治疗失败率增加。另外, 停用雷公藤多苷 6 d 后再停用利福布汀, 发现 9 d 后患者血象恢复正常, 考虑白细胞减少可能是由二药合用所致。

2.2 雷公藤多苷片对血液系统影响和药物相互作用 雷公藤多苷片对血液系统的损害主要表现为红细胞、白细胞、血小板减少, 严重者可发生粒细胞缺乏、贫血、再生障碍性贫血^[10], 同时该成分经肝脏代谢, 当与 CYP 3A 诱导剂合用时不良反应发生率降低^[11]。雷公藤甲素、雷公藤内酯甲是雷公藤多苷片活性成分, 其中前者大剂量下在体外、动物实验中均表现出强效的 CYP 3A4 抑制作用^[12]。因此, 当雷公藤多苷片在与其他经 CYP 3A4 代谢药物合用时, 可能会引起体内蓄积, 导致不良反应发生率增加。

2.3 利福布汀对血液系统影响和药物相互作用 利福布汀导致白细胞减少的文献有 29 篇, 其中英文 20 篇, 中文 9 篇^[13-41], 根据文献作者、发表年份、利福布汀剂量、合并用药、白细胞减少例数 (占比) 和处理方面进行总结, 结果见表 2。由此可知, 2 篇文献包括利福布汀单独使用数据, 白细胞减少占比分别为 7%、3%^[14,18]; 3 篇文献使用大剂量利福布汀 (600 mg/d), 其中 1 篇为个案报道, 另外 2 篇不良反应占比分别为 43%、31%, 若 600 mg 利福布汀给药频次为每周一、三、五, 则不良反应占比为 14%^[15-16,24]。利福布汀可造成溶血、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、全血细胞减少、粒细胞缺乏、淋巴细胞减少、粒细胞减少、嗜酸粒细胞增多等, 文献 [16] 报道, 其服用剂量越大, 给药间隔越短, 发生白细胞降低的概率越大, 与其相关的白细胞减少存在 2 种模

式, 发生较快, 且持续较久, 以及逐渐下降, 若停药处理, 血象均能恢复至正常范围^[15,32]。

利福布汀较少单独使用, 大多数与其他药物联用, 29 篇文献中 1 篇合用唑类抗真菌药^[14], 7 篇合用大环内酯类抗生素^[15-17,21-22,24,40], 6 篇合用质子泵抑制剂^[23,25-26,29,32-33], 1 篇合用大环内酯类免疫抑制药^[35], 1 篇合用炔雌醇^[20], 均可发生相互作用。利福布汀是 CYP 3A4 酶的底物, 其代谢受细胞色素 P₄₅₀ 诱导剂或抑制剂的影响, 故与相关抑制剂联用时需要适当减少剂量, 反之则根据情况增加剂量, 如 300 mg/d 利福布汀与 200 mg/d 氟康唑合用时, 后者作为

CYP 3A4 抑制剂, 可使前者 AUC、C_{max} 分别升高 82%、88%^[42]; 与 1 g/d 克拉霉素合用时, 后者作为 CYP 3A4 酶抑制剂和底物, 可使后者 AUC 降低 50%, 自身 AUC 升高 75%。

利福布汀作为利福菌素中的弱 CYP 3A4 诱导剂, 对其他药物产生的影响较小, 相对而言更有优势, 但它主要经 CYP 3A4 代谢, 受其他药物的影响较大, 故白细胞减少等常见不良反应应引起重视。因此, 当选用利福布汀治疗时可根据临床疗效适当调整用量, 同时监测相关不良反应指标, 从而保证用药安全有效。

表 2 利福布汀引起白细胞减少的文献报道

剂量/(mg·d ⁻¹)	合并用药	白细胞减少/[例/(%)]	处理	文献
5~7(每 1 kg 体质量)	乙胺丁醇、异烟肼、氧氟沙星或培氟沙星	3(8.5)	—	[13]
300	无	19(7.0)	—	[14]
300	氟康唑	46(17.0)	—	[14]
600	乙胺丁醇、克拉霉素或阿奇霉素	11(43.0)	继续/减量/停药	[15]
	阿奇霉素或克拉霉素	21(26.6)	继续/减量/停药	[16]
600	阿奇霉素或克拉霉素	8(31.0)	继续/减量/停药	[16]
300	阿奇霉素或克拉霉素	10(36.0)	继续/减量/停药	[16]
600 MWF	阿奇霉素或克拉霉素	2(14.0)	继续/减量/停药	[16]
300 MWF	阿奇霉素或克拉霉素	1(9.0)	继续/减量/停药	[16]
300	阿奇霉素或克拉霉素	14(77.8)	停药/治疗	[17]
300	无	21(3.0)	停药	[18]
300	异烟肼、乙胺丁醇	1(0.9)	继续	[19]
300	炔雌醇	4(28.6)	停药	[20]
300	克拉霉素	1(2.9)	停药	[21]
5~10(每 1 kg 体质量)	克拉霉素、丙硫异烟胺	1(25.0)	停药	[22]
300	奥美拉唑、阿莫西林	1(10.0)	停药	[23]
600	乙胺丁醇、克拉霉素	1	停药	[24]
300	雷贝拉唑、左氧氟沙星	1(5.0)	对症治疗	[25]
300	阿莫西林、PPI	1(3.3)	—	[26]
300	帕司烟肼、左氧氟沙星、乙胺丁醇、丙硫异烟胺、阿米卡星	2(3.1)	—	[27]
300	左氧氟沙星	5(20.0)	停药	[28]
300	艾司奥美拉唑、莫西沙星	1(3.2)	—	[29]
300	帕司烟肼、左氧氟沙星、乙胺丁醇、丙硫异烟胺、阿米卡星	3(6.0)	对症治疗	[30]
300	对氨基水杨酸、左氧氟沙星、卡那霉素	7(31.8)	—	[31]
300	阿莫西林、PPI	2(2.0)	—	[32]
300	雷贝拉唑、左氧氟沙星	1(20.8)	—	[33]
300	帕司烟肼、左氧氟沙星、乙胺丁醇、丙硫异烟胺、阿米卡星	6(11.76)	停药	[34]
300	他克莫司、醋酸泼尼松、异烟肼、乙胺丁醇	1	—	[35]
300	异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星	2(3.3)	—	[36]
300	莫西沙星、丙硫异烟胺、吡嗪酰胺、阿米卡星	1(2.5)	—	[37]
300	丙硫异烟胺、乙胺丁醇、左氧氟沙星	1(2.2)	—	[38]
300	对氨基水杨酸	7(5.4)	停药	[39]
300	阿奇霉素	1	停药	[40]
450	异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	2(5.71)	—	[41]

注: —表示文献未提及, MWF 表示周一、周三、周五。

2.4 可能影响利福布汀代谢的中药

苏木、大黄、五味子、羌活、白芷、肉桂、丁香、牡丹皮醇提物对 CYP3A4 活性的抑制作用较强^[43]，而人参皂苷 R_g、槲皮素（银杏、贯叶连翘和人参）、栀子苷、金丝桃苷、半枝莲提取物、吴茱萸提取物、牛蒡子提取物、止咳橘红颗粒可抑制其活性^[44-47]，当它们与利福布汀合用时均会增加血药浓度，故需密切监护相关指标，从而保证相关药物治疗的安全有效。由于对中药药动学方面的研究较少，通常在说明书中没有明确，导致在发生药物相互作用时较难厘清，故需查阅相关文献来做出判断，视情况调整药物用量。

综上所述，中西药联合使用时应加强监护，临床药师可参与其中来保障患者用药安全。

参考文献：

[1] 姚骥如, 孙莹, 罗顺葵, 等. 雷公藤多苷的临床应用进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(3): 179-182.

[2] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.

[3] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(11): 918-946.

[4] Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): CD005159.

[5] Skinner M H, Blaschke T F. Clinical pharmacokinetics of rifabutin [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 28(2): 115-125.

[6] 彭华, 程泽能. 细胞色素 P450-3A4 相关的药物相互作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 73(5): 379-385.

[7] Griffith D E, Aksamit T, Brown-Elliott B A, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(4): 367-416.

[8] 夏军, 夏宗玲. 雷公藤多苷对大鼠与人肝微粒体 CYP3A 酶活性的体外抑制作用 [J]. 中国药房, 2015, 26(4): 473-476.

[9] 侯健, 孙娥, 宋捷, 等. 肝脏药物代谢酶 CYP450 与中药肝毒性的关系 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2774-2780.

[10] 郭雪红. 雷公藤多苷的药理作用及临床应用概述 [J]. 中成药, 2010, 32(7): 1199-1202.

[11] 刘星雨, 吴娜, 张娇, 等. 生、炙甘草对小鼠 CYP3As 及对雷公藤内酯醇解毒的比较 [J]. 中成药, 2014, 36(12): 2451-2457.

[12] 周锦屏, 张蕊, 师少军, 等. 雷公藤对药物代谢酶和转运体的调控作用研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(14): 1595-1599.

[13] Dautzenberg B, Durieux P, Grosset J, et al. La rifabutine dans le traitement des infections à mycobactéries résistantes à la rifampicine: résultats préliminaires [J]. *Revue des maladies respiratoires*, 1989, 6(4): 335-342.

[14] Narang P K, Trapnell C B, Schoenfelder J R, et al. Fluconazole and enhanced effect of rifabutin prophylaxis [J]. *New Engl J Med*, 1994, 330(18): 1316-1317.

[15] Griffith D E, Brown B A, Girard W M, et al. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 21(3): 594-598.

[16] Griffith D E, Brown B A, Wallace R J Jr. Varying dosages of rifabutin affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus--negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease [J]. *Clin Infect Dis*, 1996, 23(6): 1321-1322.

[17] Apseloff G, Fluids G, LaBoy-Goral L, et al. Severe neutropenia caused by recommended prophylactic doses of rifabutin [J]. *Lancet*, 1996, 348(9028): 685.

[18] Havlir D V, Dubé M P, Sattler F R, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group [J]. *New Engl J Med*, 1996, 335(6): 392-398.

[19] McGregor M M, Olliaro P, Wolmarans L, et al. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(5): 1462-1467.

[20] LeBel M, Masson E, Guilbert E, et al. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone [J]. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38(11): 1042-1050.

[21] Hafner R, Bethel J, Power M, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(3): 631-639.

[22] Jäckel M C, Witt O, Eber S W, et al. Die postoperative antibiotische Therapie von zervikalen Lymphadenitiden durch nichttuberkulöse, atypische Mykobakterien [J]. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 1999, 78(8): 450-454.

[23] Canducci F, Ojetti V, Pola P, et al. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy' [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(1): 143.

[24] Chitre M M, Berenson C S. Idiosyncratic rifabutin-induced leukopenia and SIADH: case report and review [J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(4): 493-497.

[25] Wong W M, Gu Q, Lam S K, et al. Randomized controlled study of rabeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(4): 553-560.

[26] Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(1): 91-96.

[27] 朱莉贞, 傅瑜, 初乃惠, 等. 利福类联合多种药物长疗程

- 方案治疗耐多药肺结核[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(8): 520-523.
- [28] Gisbert J P, Gisbert J L, Marcos S, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(10): 1469-1474.
- [29] Miehke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin [J]. *Helicobacter*, 2008, 13(1): 69-74.
- [30] 刘朋冲, 李志惠, 赵 杰, 等. 含利福布汀联用方案治疗耐多药肺结核的临床研究[J]. 河北医药, 2012, 34(11): 1645-1646.
- [31] 陈永忠, 潘洪秋. 利福布汀联用罗红霉素对耐多药结核患者的疗效观察[J]. 临床医学工程, 2012, 19(10): 1716-1718.
- [32] Gisbert J P, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(8): 941-947.
- [33] 沈艳平, 张建成. 利福布汀治疗幽门螺杆菌感染患者效果初探[J]. 中外医疗, 2012, 31(20): 105.
- [34] 赵 勇. 利福布汀治疗耐多药肺结核病的临床应用观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(3): 436-438.
- [35] Chang J Y, Jeong E G, Yu J H, et al. Recurrent neutropenia induced by rifabutin in a renal transplant recipient[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(4): 532-534.
- [36] 李淑云. 补金片辅助治疗复治涂阳肺结核的疗效研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [37] 徐志强, 赖晓宇, 江桂忠. 利福布汀联合莫西沙星治疗耐多药肺结核的临床应用[J]. 现代医院, 2016, 16(6): 818-820.
- [38] 任淑君. 利福布汀联合多种药物长效治疗耐多药肺结核的有效性分析[J]. 中外医疗, 2016, 35(21): 119-120.
- [39] Zhang Q, Wu Z Y, Zhang Z R, et al. Efficacy and effect of free treatment on multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 777-782.
- [40] Britt R S, Mahoney M V, McCoy C. Successful rifampin administration after rifabutin-induced leukopenia [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(1): 82-83.
- [41] 徐爱华. 改良 2HRZE/4HR 化疗方案联合抗病毒治疗艾滋病合并肺结核患者的效果[J]. 中国民康医学, 2020, 32(17): 43-45.
- [42] Narang P K, Trapnell C B, Schoenfelder J R, et al. Fluconazole and enhanced effect of rifabutin prophylaxis [J]. *New Engl J Med*, 1994, 330(18): 1316-1317.
- [43] 吴小红. 78 种生药提取物对人肝脏微粒体 CYP3A4 和 CYP2D6 的抑制作用[J]. 国外医学 (中医中药分册), 2005, 27(6): 33-34.
- [44] 郑 姣, 周宏灏. 黄酮类化合物对细胞色素 P450 CYP1, 2E1, 3A4 和 19 的影响[J]. 药学报, 2007, 42(1): 8-12.
- [45] 华碧春, 黄智锋, 刘 娇, 等. 黄药子与甘草配伍对大鼠肝 CYP450 酶活性及 mRNA 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(4): 79-81.
- [46] 杨秀芬, 王乃平, 曾繁典. 中药有效成分对药物代谢酶的影响[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 8-11.
- [47] 叶林虎. 荷叶代谢性药物相互作用及体内成分研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.