

HIV 感染者中唐草片对洛匹那韦药动学的影响

孙涛¹, 王江蓉², 陈军², 尹林², 贾小芳², 卢洪洲^{2,3}, 张丽军^{1*} (1.温州医科大学检验医学院、生命科学学院, 浙江 温州 325035; 2.上海市公共卫生临床中心, 上海 201508; 3.复旦大学附属华山医院, 上海 200040)

摘要: 目的 探讨唐草片对洛匹那韦在 HIV 感染者中的药动学的影响。方法 入组单纯服用含洛匹那韦的高效抗逆(反)转录病毒治疗方案的患者, 达稳态后采血, 然后联合服用唐草片 2 周后采血。采血时间点为: 服用洛匹那韦前(0 h)、后 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 和 12.0 h 的样本, 液相色谱串联质谱检测血浆中洛匹那韦浓度, 并采用 DAS 2.1.1 软件计算药动学参数。结果 入组 16 例 HIV 感染者, 单纯服用洛匹那韦组合者中的洛匹那韦 AUC_{0-t} 为(100.12±57.72)mg·L⁻¹·h⁻¹, C_{max} 为(13.24±8.35)mg·L⁻¹, T_{max} 为(4.16±2.39)h, T_{1/2} 为(9.62±7.57)h; 同时服用唐草片后, 洛匹那韦的 AUC_{0-t} 为(95.55±58.50)mg·L⁻¹·h⁻¹, C_{max} 为(12.36±7.26)mg·L⁻¹, T_{max} 为(4.06±3.06)h, T_{1/2} 为(9.20±7.18)h。2 组之间各参数均无显著差异。结论 唐草片对 HIV 感染者中洛匹那韦的药动学参数无影响。

关键词: 唐草片; 艾滋病; 洛匹那韦; 药动学; 相互作用

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1119-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.006

Study the Pharmacokinetic Effect of Tangcao Tablet on Lopinavir in HIV-infected Patients

SUN Tao¹, WANG Jiangrong², CHEN Jun², YIN Lin², JIA Xiaofang², LU Hongzhou^{2,3}, ZHANG Lijun^{1*} (1.School of Laboratory Medicine and Life Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 2.Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China; 3.Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the pharmacokinetic effect of Tangcao tablet on lopinavir in HIV-infected patients. **METHODS** Enrolling HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy(HAART) including lopinavir up to steady state. Blood samples were obtained at 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 and 12.0 h, respectively after treating with lopinavir. The patients were given Tangcao tablet together with HAART thereafter for 2 weeks. Blood samples were obtained again and analyzed. The drug concentration was detected by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS). The statistic analysis was performed by DAS2.1.1 software. **RESULTS** Sixteen eligible HIV-infected patients were enrolled. The AUC, C_{max}, T_{max} and T_{1/2} of lopinavir were (100.12±57.72)mg·L⁻¹·h⁻¹, (13.24±8.35)mg·L⁻¹, (4.16±2.39)h, (9.62±7.57)h before taking Tangcao tablet and were (95.55±58.50)mg·L⁻¹·h⁻¹, (12.36±7.26)mg·L⁻¹, (4.06±3.06)h, (9.20±7.18)h after combination with Tangcao tablet, respectively. No significant difference was found between the two groups. **CONCLUSION** Tangcao tablet has no impact on the pharmacokinetics parameters of lopinavir in HIV-infected patients.

KEY WORDS: Tang Herb; HIV; lopinavir; pharmacokinetics; drug interactions

蛋白酶抑制剂是高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的重要组成部分, 其中洛匹那韦应用最为广泛。洛匹那韦是一种新的 HIV 蛋白酶抑制剂, 2000 年被美国食品和药物管理局(FDA)批准与利托那韦组成一种复合制剂——克力芝(Kaletra)^[1], 其结构式见图 1。洛匹那韦具有很高的抗逆转录病毒活性, 对未经抗病毒治疗或接受过抗病毒治疗的对象均有效。然而, 由于其口服生物利用度低, 经细胞色素 P450 同功酶(CYP3A4)广泛代谢, 洛匹那韦需与

低剂量利托那韦合用来提高其生物利用度以达到抑制病毒复制的效果^[2-4]。目前克力芝是我国艾滋病免费治疗二线方案中唯一的蛋白酶抑制剂类药物。

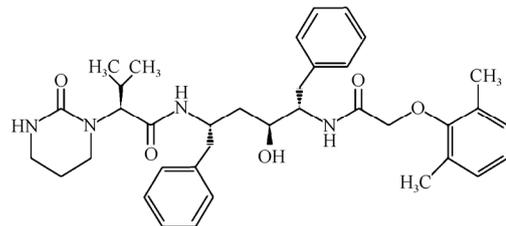


图 1 洛匹那韦的结构式

Fig. 1 The molecular formula of lopinavir

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项(2012ZX09303013); 国家自然科学基金(81271834); 国家高技术研究发展计划(863 计划)(2014AA 021403); 上海市科学技术委员会科研计划项目(15DZ2290200, 13ZR1460100)

作者简介: 孙涛, 男, 硕士生 Tel: 18721773979 E-mail: taos110915@163.com

通信作者: 张丽军, 女, 博士, 研究员 Tel: (021)37990333-5368 E-mail: zhanglijun1221@163.com

唐草片(上海百岁行药业有限公司)是目前我国唯一 1 种经批准用于治疗艾滋病的中成药,成分包括老鹳草、金银花、柴胡、香薷、甘草和黄芪等。临床研究显示,唐草片可提高患者 CD4 细胞计数,同时改善患者临床症状,使患者体质量增加,CD4/CD8 比值升高,并有可能延缓 HIV 复制^[5]。因此,目前临床上患者同时服用 HAART 药物及唐草片。然而,2 者是否存在相互作用尚不明确。若唐草片能够影响 HAART 药物代谢,则将会对临床治疗产生较大影响。因此,本研究旨在研究 HIV 感染者中唐草片对洛匹那韦的药动学的影响,从而指导临床合理用药。

1 对象与方法

1.1 对象

上海市公共卫生临床中心接受抗逆转录病毒治疗的 16 例患者,经过上海市公共卫生临床中心伦理委员会研究,符合伦理学要求。入选标准:①确诊 HIV 感染;②年龄 18~60 岁;③自愿签署《受试者知情同意书》,并能保证接受随访;④已接受含克力芝的高效抗反转录病毒治疗达 2 周以上。

排除标准:①孕妇或哺乳期妇女;②合并有严重的重要脏器疾病未经控制或精神病;③合并机会性感染、肿瘤;④肝肾功能异常;⑤酗酒或滥用药物不能保证药物依从性;⑥同时服用可能影响本研究结果的药物;⑦经研究者判定受试者缺乏依从性或存在潜在失访因素者。

1.2 方法

1.2.1 给药方法及采血时间 患者入组前查肝肾功能、血常规、CD4 细胞计数等。入组当天(0 d)入住 I 期病房,禁食 10 h 后,于洛匹那韦服药前(0 h)及其后 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h 采集 2 mL EDTA 抗凝全血。从入组第 2 天开始服用唐草片,每次 3 片,每 8 h 1 次,与克力芝间隔 2 h 服用。入组 2 周后,患者再次入住 I 期病房,禁食 10 h 后,于洛匹那韦服药前(0 h)及其后 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h 采集 2 mL EDTA 抗凝全血。

全血标本在采集后 2 h 内离心(4 °C 下以 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min)并收集血浆,存于-80 °C 冰箱待检。血浆洛匹那韦浓度通过高效液相色谱串联质谱法检测^[6]。

1.2.2 对照品的配制 精密称取洛匹那韦(PI chemicals 公司,纯度:98%,批号:20080801)和

内标替米沙坦(北京柏雅方舟医药科技有限公司,纯度:99.5%,批号:040511)分别用甲醇溶解得到储备液,然后用 50%甲醇溶液稀释得到系列标准溶液和内标工作液。

1.2.3 空白血浆样品制备 采用液-液萃取法提取,即取血浆 200 μL,置于 2 mL 离心管中,精密加入 20 μL 洛匹那韦系列对照品溶液(浓度为 300, 1 500, 3 000, 15 000, 37 500, 75 000, 150 000 和 300 000 ng·mL⁻¹),内标(替米沙坦 10 μg·mL⁻¹) 20 μL 和有机溶剂[50 mmol·L⁻¹ 醋酸铵-乙腈(1:6)]200 μL,混悬振荡 5 min,加入甲基叔丁基醚 1 mL,混悬振荡 5 min,12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液 0.8 mL 于 1.5 mL 离心管中,氮气吹干后用 200 μL 流动相[甲醇-0.1%甲酸水溶液(80:20)]溶解,进样 20 μL LC-MS/MS 分析。

1.2.4 临床样品制备 取血浆 200 μL,内标(替米沙坦 10 μg·mL⁻¹)20 μL 和 50%甲醇 20 μL,其他按“1.2.3”项下方法制备。

1.3 统计学方法

药物浓度和时间数据采用 DAS 2.1.1 软件分析,通过统计矩法分析获得药代动力学参数。

2 结果

2.1 患者一般资料

16 例患者平均年龄(35±7.9)岁,其中男性占 93.8%。62.5%的患者服用齐多夫定和拉米夫定联合克力芝治疗方案,37.5%患者采用替诺福韦和拉米夫定联合克力芝治疗方案。身体质量指数为(23.0±3.7)。

2.2 分析方法验证

采用液-液萃取的方法提取血浆中洛匹那韦和内标替米沙坦后,进行高效液相色谱分离,质谱检测。

2.2.1 质谱结果 在选定的质谱条件下,洛匹那韦和替米沙坦主要生成[M+H]⁺准分子离子峰,分别为 *m/z* 629.4 和 515.4。选择性对[M+H]⁺进行 MS² 产物离子全扫描质谱分析,洛匹那韦和替米沙坦主要碎片离子分别为 *m/z* 155.2 和 274.4,将其作为多反应监测(MRM)扫描时监测的产物离子,见图 2。

2.2.2 方法专属性 精密量取 6 个不同来源的空白血浆 200 μL,除不加洛匹那韦和内标溶液外,其余按“1.2.3”项下方法操作,进行 LC-MS/MS 分析获得色谱图,结果见图 3A。

将 37 500 ng·mL⁻¹ 的洛匹那韦对照品溶液和

10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标溶液加入空白血浆中, 按“1.2.3”项下方法操作, 进行 LC-MS/MS 分析获得色谱图, 结果见图 3B。取 5 号受试者第 1 周期口服给药 4 h 后的血浆样品, 按“1.2.3”项下方法

操作, 进行 LC-MS/MS 分析获得相应的色谱图, 见图 3C。

结果表明各样品峰具有很好的分辨率, 内源性杂质无干扰, 内标响应稳定。

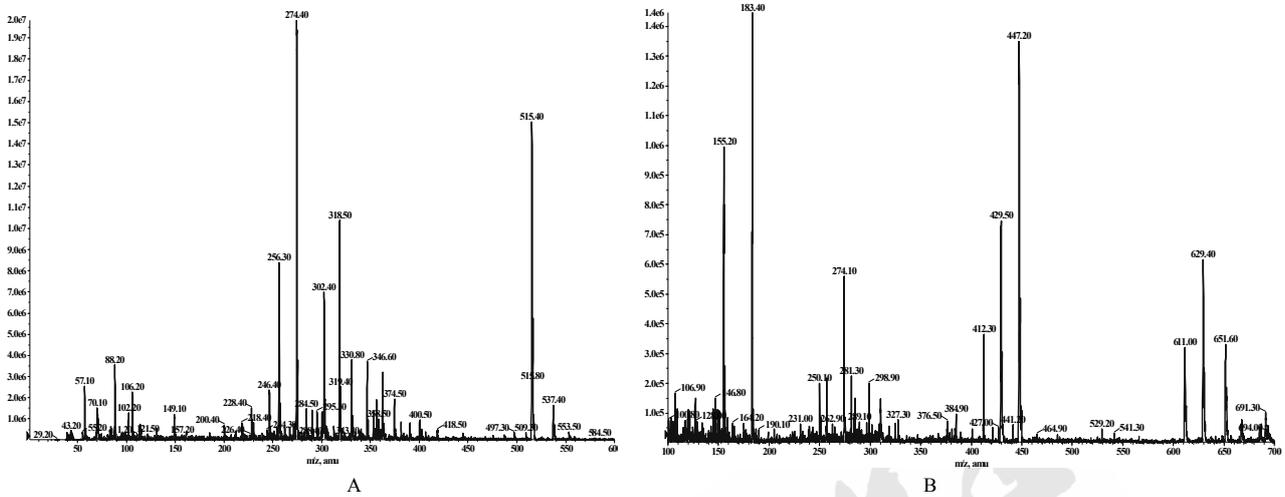


图 2 洛匹那韦(A)与内标替米沙坦(B)的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的二级质谱图($1.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Fig. 2 MS2 spectra of $[\text{M}+\text{H}]^+$ for lopinavir(A) and the internal standard telmisartan (B)($1.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

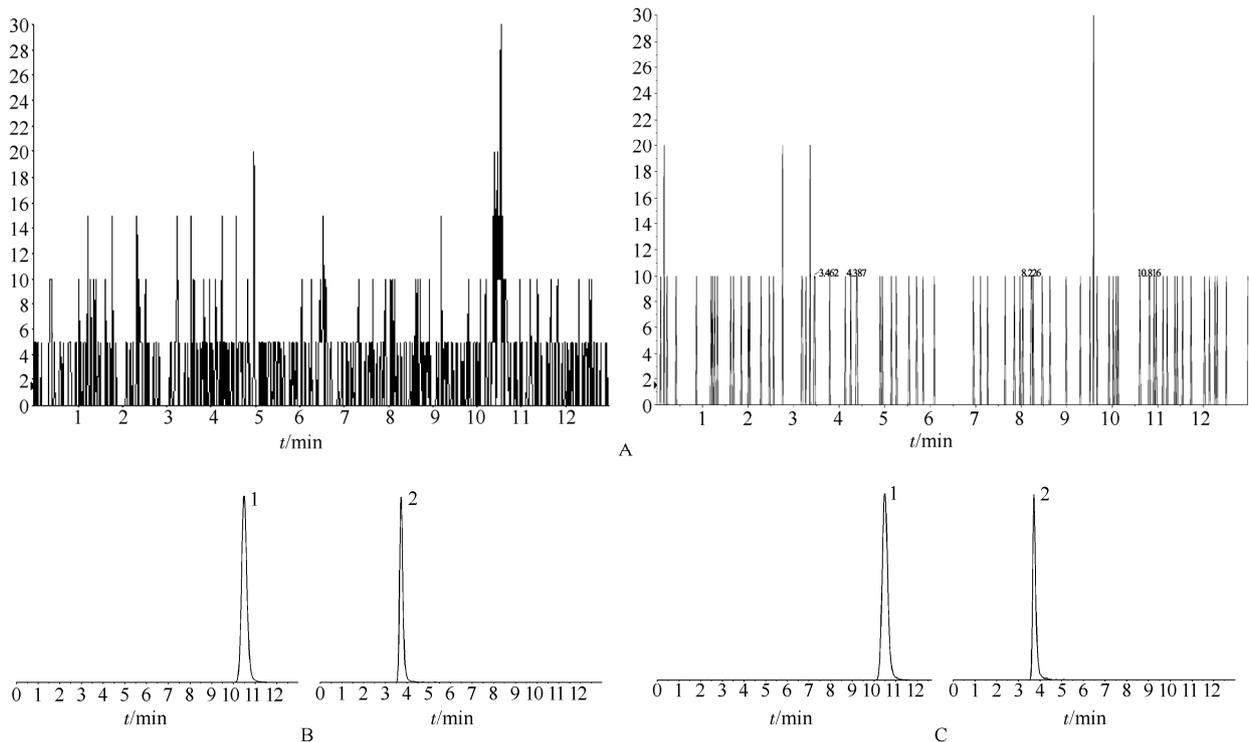


图 3 LC-MS/MS 测定血浆中洛匹那韦的典型色谱图

A-空白血浆; B-空白血浆加入洛匹那韦($37\ 500 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)和内标($10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 1-洛匹那韦, 2-内标; C-受试者口服给药 4 h 后的血浆样品, 1-洛匹那韦, 2-替米沙坦。

Fig. 3 LC-MS/MS chromatograms of lopinavir in plasma

A-blank plasma; B-blank plasma spiked with lopinavir($37\ 500 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) and IS($10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 1-lopinavir, 2-IS; C-plasma sample at 4 h after a single dose of lopinavir, 1-lopinavir, 2-telmisartan.

2.2.3 线性范围和校正曲线 取空白血浆 200 μL , 分别加入洛匹那韦系列对照品溶液 20 μL , 配制成相当于血浆中洛匹那韦浓度为 30, 150, 300, 1 500, 3 750, 7 500, 15 000, 30 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的血浆样品, 制备洛匹那韦的标准曲线。以待测物浓度为横坐标(X), 待测物与内标物的峰面积比值为纵坐标, 用加权最小二乘法(权重系数: $1/X^2$)进行线性回归运算。结果显示, 洛匹那韦在 30~30 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.2.4 方法准确度和精密度 日内精密度和准确度: 由一个分析批中的低、中、高每个质控样品浓度点的 6 个平行样计算求得, 结果见表 1。

日间准确度和精密度: 由 3 个连续的分析批中的每个质控样品浓度点的 18 个平行样计算得到, 结果见表 1。

结果表明: 本方法日内和日间准确度和精密度均达到 CFDA 要求(每个浓度至少 5 个样本的准确浓度在 85%~115%之间, 精密度在 15%以内)。

2.3 患者药动学参数及药物浓度-时间曲线

采用 LC-MS 的方法对 16 名受试者单独用含洛匹那韦的 HAART 和联合唐草片各 10 个浓度点进行了血药浓度的测定。对药-时数据采用 DAS 2.1.1 进行统计分析, 主要药动学参数经对数转换后进行方差分析, 并进一步采用单双侧 t 检验, [1-2 α]置信区间法, 群体等效分析法进行生物等效性评价, 其中 T_{max} 采用非参数检验法。结果显示, ①双向单侧 t 检验法: 与单纯抗病毒用药相比, 联合用药中洛匹那韦的 AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$ 以及 C_{max} 的 P 值均 <0.01 ; ②联合用药中洛匹那韦的 AUC_{0-t} 的 90% 置信区间为单独用药的 95.2%~104.1%, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间为单独用药的 94.6%~104.4%, C_{max} 的 90% 置信区间为单独用药的 94.4%~105.0%。AUC 和 C_{max} 的 90% 置信区间均包含于预先设定的等效标准区间内部, 符合等效性的标准; ③对终点指标参数 T_{max} 做基于配对

Wilcoxon 法的非参数检验, 所得检验结果 $P>0.05(P=0.817)$, 即在 5% 检验水平上, 无显著差异。结果见表 2 和图 4。

表 2 单纯用 HAART 及联合用唐草片时患者血浆中洛匹那韦药动学参数的比较

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of lopinavir in the patients under HAART treatment with and without Tangcao tablet

| 药动学参数 | HAART | HAART+唐草片 | P |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| $\text{AUC}_{0-t}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ | 100.12 \pm 57.72 | 95.55 \pm 58.50 | 0.825 |
| $T_{1/2}/\text{h}$ | 9.62 \pm 7.57 | 9.20 \pm 7.18 | 0.873 |
| T_{max}/h | 4.16 \pm 2.39 | 4.06 \pm 3.06 | 0.932 |
| $C_{\text{max}}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ | 13.24 \pm 8.35 | 12.36 \pm 7.26 | 0.753 |
| AUC_{0-t} [1-2 α]区间 | | 95.2%~104.1% | |
| $\text{AUC}_{0-\infty}$ [1-2 α]区间 | | 94.6%~104.4% | |
| C_{max} [1-2 α]区间 | | 94.4%~105.0% | |
| T_{max} | | $P>0.05$ | |

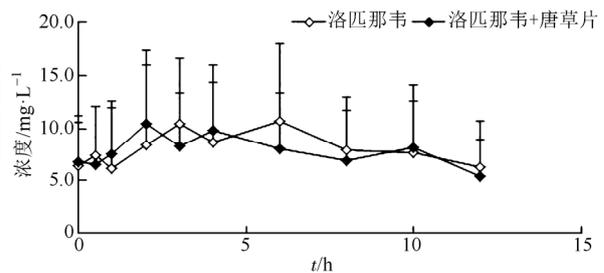


图 4 HAART 和 HAART 联合唐草片时患者洛匹那韦的平均药-时曲线($n=16$)

Fig. 4 Mean plasma concentration-time curve of lopinavir in patients under HAART with and without Tangcao tablet($n=16$)

3 讨论

自 2000 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准克力芝上市以来, 国际上众多临床研究表明, 克力芝与其他抗逆转录病毒药物合用或单用, 均可有效抑制血浆中 HIV 病毒复制^[7-9]。

表 1 血浆中洛匹那韦的日内、日间准确度和精密度

Tab. 1 Intra-day and inter-day accuracy and precision of lopinavir in plasma

| 血浆浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 日内($n=6$) | | | 日间($n=18$) | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|-----------|--------------------------------------|--------|-----------|
| | 测得浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 准确度/% | 精密度 RSD/% | 测得浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 准确度/% | 精密度 RSD/% |
| 75 | 83.13 \pm 1.35 | 110.84 | 1.62 | 81.40 \pm 3.61 | 108.53 | 4.44 |
| 7 500 | 8 153.33 \pm 261.51 | 108.71 | 3.21 | 8 236.67 \pm 221.25 | 109.82 | 2.69 |
| 24 000 | 22 733.33 \pm 1 134.31 | 94.72 | 4.99 | 24 422.22 \pm 1 553.57 | 101.76 | 6.36 |

国内外研究显示洛匹那韦药动学参数存在差异。张笑影等^[10]报道洛匹那韦单用(200 mg/50 mg, 单剂量)的药动学参数: C_{\max} 为 $10.36 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 为 $70.66 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 为 $116.22 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。Lamorde 等^[11]报道洛匹那韦单用(400 mg/100 mg, 每天 2 次)禁食状态下 C_{\max} 为 $10.16 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 为 $90.28 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 进食适度脂肪食物状态下 C_{\max} 为 $9.91 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 为 $89.05 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 进食高脂肪食物时 C_{\max} 为 $8.75 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 为 $77.20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。Jackson 等^[12]的研究发现, HIV 抗体阴性的志愿者体内洛匹那韦单用(400 mg/100 mg, 每天 2 次)时的药动学参数 C_{\max} 和 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 分别为 $12.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $99.6 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。本研究中 AUC 和 C_{\max} 国内外药动学参数基本一致。

尽管多数医师或患者认为中成药是相对安全的可以与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染, 但是尚缺乏临床数据支持, 本研究为此提供了临床依据。已有报道一些中草药或某些植物比如贯叶连翘的提取物以及银杏等能影响依非韦伦、拉替拉韦等 HAART 药物的血药浓度^[13-16]。本研究中, 唐草片并不影响洛匹那韦的血药浓度。因而可将这 2 种药物联合应用, 值得注意的是, 本研究中的患者均在服用 HAART 药物 2 h 以后才开始服用唐草片^[5,17]。如两者同时服用是否会对 HAART 药物有影响则不甚明确。因而建议临床使用时, 唐草片在服用 HAART 药物 2 h 以后再服。

综上, 本研究表明, 在间隔 2 h 以后服用唐草片, 不影响 HIV 感染者洛匹那韦的药代动力学。

REFERENCES

[1] MANGUM E M, GRAHAM K K. Lopinavir-ritonavir: a new protease inhibitor [J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(11): 1352-1363.

[2] SHAM H L, KEMPF D J, MOLLA A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(12): 3218-3224.

[3] HICKS C, KING M S, GULICK R M, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study [J]. *AIDS*,

2004, 18(5): 775-779.

[4] VON HENTIG N. Lopinavir/ritonavir: appraisal of its use in HIV therapy [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2007, 43(4): 221-247.

[5] 陈军, 张丽军, 姚亚敏, 等. 唐草片对 HIV 感染者中依非韦伦药代动力学无显著影响[J]. *中国艾滋病性病*, 2012(10): 645-647.

[6] YAO Y M, SUN J J, CHEN J, et al. LC-MS/MS method for simultaneous quantification of lopinavir and ritonavir in human plasma [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2010, 45(2): 279-282.

[7] LOPEZ A E, SANTOS B D, CABRERA F S, et al. Population pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(5): 573-582.

[8] HAN Y, LI Y, XIE J, et al. Week 120 efficacy of tenofovir, lamivudine and lopinavir/r-based second-line antiretroviral therapy in treatment-experienced HIV patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e120705.

[9] HUANG X, XU Y, YANG Q, et al. Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2015(5): 8528. Doi: 10.1038/srep08528.

[10] ZHANG X Y, LIU Z Y, DU X L, et al. Pharmacokinetic profiles of lopinavir(LPV) in Chinese HIV-infected patients [J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2015, 54(5): 431-433.

[11] LAMORDE M, BYAKIKA-KIBWIKA P, BOFFITO M, et al. Steady-state pharmacokinetics of lopinavir plus ritonavir when administered under different meal conditions in HIV-infected Ugandan adults [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 60(3): 295-298.

[12] JACKSON A, HILL A, PULS R, et al. Pharmacokinetics of plasma lopinavir/ritonavir following the administration of 400/100 mg, 200/150 mg and 200/50 mg twice daily in HIV-negative volunteers [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(3): 635-640.

[13] BLONK M, COLBERS A, POIRTERS A, et al. Effect of ginkgo biloba on the pharmacokinetics of raltegravir in healthy volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(10): 5070-5075.

[14] FASINU P S, GURLEY B J, WALKER L A. Clinically Relevant Pharmacokinetic Herb-drug Interactions in Antiretroviral Therapy [J]. *Curr Drug Metab*, 2015, 17(1): 52-64.

[15] FABBRICIANI G, DE SOCIO G V. Efavirenz and bone health [J]. *AIDS*, 2009, 23(9): 1181.

[16] LIU X Q, SUN T, ZHANG L J. Research Progress on the Interaction Between Herb Medicine and Anti-HIV Chemical Drugs [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2015(10): 1273-1276.

[17] ZHANG L J, YAO Y M, JIA X F, et al. Effects of Tangcao tablet on the pharmacokinetics of efavirenz in rats [J]. *Chin Pharm(中国药房)*, 2015, 26(4): 454-457.

收稿日期: 2015-12-29