

心血管类中成药代谢性药物相互作用的研究进展[△]

刘丽雅^{1,2*}, 韩永龙², 杨全军², 郭澄^{2#}(1.上海中医药大学,上海 201203;2.上海交通大学附属第六人民医院药剂科,上海 200233)

中图分类号 R283;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)19-1809-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.19.29

摘要 目的:为心血管类中成药临床合理应用提供参考。方法:检索近年来相关文献,对常用的心血管类中成药对细胞色素P₄₅₀(CYP₄₅₀)的影响及其可能引发的代谢性药物相互作用进行分析、归纳和总结。结果与结论:多种常用的心血管类中成药对CYP₄₅₀有抑制或诱导作用,联合用药时可能发生代谢性药物相互作用,因此对其研究具有重要的临床意义。

关键词 心血管系统;中成药;代谢;药物相互作用;细胞色素P₄₅₀

心血管类中成药临床应用广泛,已占到心血管系统药物销售总金额的1/3以上^[1]。这类药物临床上常与多种其他药物联合使用,由此引发的药物相互作用值得关注。药物对细胞色素P₄₅₀(Cytochrome P₄₅₀, CYP₄₅₀)的抑制或诱导作用,可引起临床的代谢性药物相互作用,导致药物产生不可预测的副作用或疗效失败。CYP₄₅₀是由许多同工酶组成的超家族,90%的药物通过CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4和CYP3A5这6个亚型代谢^[2]。CYP₄₅₀的底物可在其相对应的酶诱导剂作用下产生增加生物转化率、降低药物浓度及疗效的现象,在相应的酶抑制剂作用下产生增加药物浓度、延长药理作用时间、增加药物不良反应的现象^[3]。本文从研究方法、种属、体内外作用和给药时间等方面分析了心血管类中成药对总CYP₄₅₀和CYP1A2、CYP2B1、CYP2B2、CYP2C9、CYP2C11、CYP2C19、CYP2D1、CYP2D4、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A、CYP3A1、CYP3A2、CYP3A4影响的文献,期望了解心血管类中成药代谢性药物相互作用,指导临床合理用药。结果,常用的研究方法有肝微粒体法、探针法、HPLC法等;多种常用心血管类中成药对CYP₄₅₀可产生抑制或诱导作用以及多重作用。常用心血管类中成药对CYP₄₅₀及其亚型的调控作用见表1(表中CYP1表示CYP₄₅₀的第1个亚型,1A2表示第1个亚型下的

A2亚型);常用心血管类中成药对CYP₄₅₀及其亚型调控作用的研究方向见表2。

1 心血管类中成药对CYP₄₅₀的作用

1.1 心血管类中成药对CYP₄₅₀的诱导作用

麝香保心丸由麝香、人参提取物、牛黄、肉桂、苏合香、蟾酥、冰片组成,有芳香温通、益气强心之功效,用于冠心病的治疗等。Jiang B等^[6]在不同种属体系中利用反转录-聚合酶链式扩增(RT-PCR)法、Western blot法及探针法进行研究,发现在人的HepG2细胞内在麝香保心丸作用下不仅提高了CYP3A4的mRNA水平及蛋白表达,而且使酶活性也提高了,其含有的蟾毒灵、华蟾蜍毒素及蟾力苏是CYP3A4的诱导剂。在大鼠体内麝香保心丸提高了CYP3A1、CYP3A2的mRNA表达水平及CYP3A的酶活性。

金纳多注射液的主要成分为银杏叶提取物,常用于治疗脑部及其周边等血液循环障碍。王常松^[9]通过CO还原差示光谱法测定出在大鼠体内随着剂量的增加,金纳多注射液对CYP1A具有选择性诱导作用。

1.2 心血管类中成药对CYP₄₅₀的抑制作用

刺五加注射液为刺五加茎叶提取物,有扩张血管和改善血液循环等作用,主要用于治疗脑血栓与冠心病等。曾超等^[10]



marins with affinity to brain benzodiazepine receptors in vitro[J]. *Phytochemistry*, 1997, 44(6):1 121.
[5] Dekermendjian K, Ai J, Nielsen M, et al. Characterisation of the furanocoumarin phellopterin as a rat brain benzodiazepine receptor partial agonist in vitro[J]. *Neurosci Lett*, 1996, 219(3): 151.
[6] Kimura Y, Ohminami H, Arichi H, et al. Effects of various coumarins from roots of *Angelica dahurica* on actions of adrenaline, ACTH and insulin in fat cells[J]. *Planta*

Med, 1982, 45(7):183.
[7] 王萌,陈建伟,李祥.明党参根皮中5种呋喃香豆素类成分的体外活性研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(6):203.
[8] 顾源远,陈建伟.紫外分光光度法测定明党参中总香豆素类成分的含量[J]. *现代中药研究与实践*, 2010, 24(2):58.
[9] 张家菁,于元杰.伞形科药用植物组织培养的研究进展[J]. *特产研究*, 2011(1):63.
[10] 刘叶蔓,赵碧清,曾婷.凹叶厚朴愈伤组织的诱导及其有效成分含量的比较[J]. *中国药房*, 2008, 19(18):1 393.
[11] 段志富.明党参活性成分及其累积分布与定量分析研究[D].南京:南京中医药大学,2008.
[12] 陈化,陈竹,梁斌.紫外-可见分光光度法测定环草石斛中石斛多糖的含量[J]. *中国药房*, 2011, 22(39):3 690.

△ 基金项目:上海市医院协会科研基金资助(No.201002029)
* 药师。研究方向:中药学及药动学。电话:021-24058789。
E-mail:liuliya6h@126.com
通信作者:教授,主任药师,博士研究生导师。研究方向:中药学与临床药理学。电话:021-24058098。E-mail:gboass@sina.com

(收稿日期:2012-08-23 修回日期:2012-11-26)

表1 常用心血管类中成药对CYP₄₅₀及其亚型的调控作用

作用类别	药品名称	CYP ₄₅₀ 类型			
		CYP ₄₅₀	CYP1	CYP2	CYP3
诱导作用	复方丹参滴丸 ^[6]	▲P ₄₅₀ *	▲1A2*	▲2B1/2↑、▲2E1*	▲3A*
	复方丹参滴丸 ^[6]	☆▲P ₄₅₀ ↑			
	麝香保心丸 ^[6]				▲3A↑
	通心络胶囊 ^[7]	☆▲P ₄₅₀ *	☆▲1A2↑	☆▲2E1↑	☆▲3A*
	益气复脉注射液 ^[8]		☆▲1A2↑		
	金纳多注射液 ^[9]		▲1A2↑		▲3A*
抑制作用	刺五加注射液 ^[10]			△2C9↓、△2D6*、△2E1↓	
	丹参片 ^[11]		○1A2↓	○2C9*、○2C19*、○2D6*	○3A4*
	灯盏花素注射液 ^[12]		△1A2*	△2C9*、△2D6*、△2E1*	△3A1/2↓
	灯盏花素注射液 ^[12]			☆▲2D6↓	
	灯盏细辛注射液 ^[14]				△3A↓
	灯盏细辛注射液 ^[15]			☆■2E1*	☆■3A↓
	灯盏细辛注射液 ^[16]		☆▲1A2*	☆▲2E1*、☆▲2C11*、☆▲2D4↓	☆▲3A2↓
	红花注射液 ^[17]			☆▲2D6↓	
	脉络宁注射液 ^[18]			☆■2E1↓	☆■3A↓
	参麦注射液 ^[19]				△3A↓
多重作用	参麦注射液 ^[19]	☆▲P ₄₅₀ *	☆▲1A2*	☆▲2C11*、☆▲2E1↑	
	血塞通注射液 ^[21]			△2D1↓	
	血塞通注射液 ^[20]	☆▲P ₄₅₀ *	☆▲1A2↑	☆▲2C11↑、☆▲2E1↑	☆▲3A↑
	血塞通注射液 ^[22]			☆▲2D1↓	
	血塞通注射液 ^[23]				△3A↓
	血塞通注射液 ^[23]				△3A↓

注:△大鼠体外试验结果;▲大鼠体内实验结果;□小鼠体外试验结果;■小鼠体内实验结果;○人体外试验结果;●人体内实验结果;☆用药时间≥7d的实验结果;↑有诱导作用;↓有抑制作用;★无显著影响

表2 常用心血管类中成药对CYP₄₅₀及其亚型调控作用的研究方法

作用类别	药品名称	研究方法
诱导作用	复方丹参滴丸 ^[6]	肝微粒体法、荧光比色法、化学比色法
	复方丹参滴丸 ^[6]	肝微粒体法、CO还原差示光谱法
	麝香保心丸 ^[6]	肝微粒体法、液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)法、探针法
	通心络胶囊 ^[7]	肝微粒体法、Omura法、Western blotting法
	益气复脉注射液 ^[8]	肝微粒体法、高效液相色谱(HPLC)法、探针法
	金纳多注射液 ^[9]	肝微粒体法、CO还原差示光谱法
抑制作用	刺五加注射液 ^[10]	肝微粒体法、HPLC法、探针法
	丹参片 ^[11]	肝微粒体法、LC-MS、探针法
	灯盏花素注射液 ^[12]	肝微粒体法、HPLC法、探针法
	灯盏花素注射液 ^[12]	HPLC法、探针法
	灯盏细辛注射液 ^[14]	肝微粒体法、HPLC法、探针法
	灯盏细辛注射液 ^[15]	肝微粒体法、CO还原差示光谱法
	灯盏细辛注射液 ^[16]	HPLC法、探针法
	红花注射液 ^[17]	HPLC法、探针法
	脉络宁注射液 ^[18]	肝微粒体法、CO还原差示光谱法
	参麦注射液 ^[19]	肝微粒体法、HPLC法、探针法
多重作用	参麦注射液 ^[19]	肝微粒体法、CO还原差示光谱法、蛋白免疫印迹法
	血塞通注射液 ^[21]	肝微粒体法、HPLC-紫外分光光度(UV)法、探针法
	血塞通注射液 ^[20]	肝微粒体法、CO还原差示光谱法、蛋白免疫印迹法
	血塞通注射液 ^[22]	自身对照法、HPLC法、探针法
	血塞通注射液 ^[23]	肝微粒体法、HPLC法、探针法
	血塞通注射液 ^[23]	肝微粒体法、HPLC法、探针法

采用探针法研究不同剂量刺五加注射液对大鼠CYP₄₅₀酶活性的影响,HPLC法测定探针药物浓度,结果显示刺五加注射液高剂量组对CYP2C9有抑制作用。

灯盏细辛注射液有活血祛瘀、通络止痛之功效,用于缺血性脑卒中、冠心病等的治疗。许黎君等^[15]研究给药14d后灯盏细辛注射液对小鼠肝脏CYP₄₅₀含量的影响,结果显示药物高低

剂量组的CYP₄₅₀含量增高,且灯盏细辛注射液对CYP3A有抑制作用。Han YL等^[16]在大鼠体内通过HPLC法测定5种混合探针的代谢率,结果灯盏细辛注射液给药3d组中,高低剂量灯盏细辛注射液均对CYP2D4有抑制作用并呈剂量依赖性增长,给药14d高剂量灯盏细辛注射液对CYP3A2抑制作用要大于给药3d,其中大鼠的CYP2D4、CYP3A2亚型分别对应人的CYP2D6、CYP3A4亚型。上述结果表明,灯盏细辛注射液对于CYP3A亚型抑制作用的趋势是一致的。

1.3 心血管类中成药对CYP₄₅₀的多重作用

卜明华等^[20]给予大鼠注射用血塞通10d后,用CO还原差示光谱法、蛋白免疫印迹法测定CYP₄₅₀及CYP₄₅₀各亚型的变化。结果,其对CYP₄₅₀总量无影响,但其显著诱导大鼠肝微粒体CYP1A2、CYP2E1、CYP2C11、CYP3A蛋白表达,抑制小肠CYP3A的表达,由此可能引发的药物相互作用不容忽视。洪雪姣等^[22]采用大鼠自身对照法,先后单用探针药物氢溴酸右美沙芬以及合用血塞通注射液7d,HPLC法测定血浆中探针的浓度,结果血塞通注射液对CYP2D1有明显抑制作用。有研究发现,右美沙芬在人体内经CYP2D6代谢而在大鼠体内经CYP2D1代谢^[24],这一结果为探针法对人CYP2D6的研究具有重要的参考价值。上述结果显示,血塞通注射液对CYP₄₅₀各亚型的活性有抑制作用也有诱导作用,但对CYP₄₅₀总量无显著影响,对不同部位的影响也有差异,表明其对CYP₄₅₀的调节具有选择性。

2 心血管类中成药对CYP₄₅₀作用影响的临床意义

近年来,国内对于CYP₄₅₀酶介导的中成药研究有不少报道,但多为基础研究,而将基础研究理论与临床治疗相结合的报道较少。心血管类中成药,多数对CYP₄₅₀有诱导或抑制作用,且临床应用广泛,与其他药物合用的可能性极大。

2.1 影响临床疗效

已有的研究表明^[25],金纳多注射液、通心络胶囊、益气复脉注射液可诱导CYP1A与作为CYP1A底物的β受体阻滞剂普萘洛尔合用,可能加快普萘洛尔的代谢,使其血药浓度降低,导致降压失败。美托洛尔、卡维地洛通过CYP2D6代谢^[26],若与对CYP2D6有抑制作用的红花注射液合用,有可能降低这2种降压药的清除率。麝香保心丸对CYP3A有诱导作用,若与作为CYP3A4底物的抗高血压药非洛地平、考尼伐坦、托伐普坦、尼索地平合用^[27],可能引起这些降压药的血药浓度降低,影响降压效果。与此同时,灯盏细辛注射液、脉络宁注射液、参麦注射液对CYP3A有抑制作用,与上述降压药合用,可能会使这些抗高血压药物的清除率降低。由于β受体阻滞剂类降压药的治疗指数较大,因此其安全性相对高于其他类降压药^[26]。

2.2 增加药品不良反应出现的风险

香豆素类抗凝血药华法林为CYP2C9的底物^[27],且治疗窗窄,若与对CYP2C9有抑制作用的刺五加注射液合用,后者可能会使华法林的代谢减慢,导致严重出血反应。降血脂药物辛伐他汀、洛伐他汀也是CYP3A4的底物^[26],若与灯盏细辛注射液、脉络宁注射液、参麦注射液合用,这些降血脂药物代谢可能会被抑制,这加大了因血药浓度升高而引起横纹肌溶解症的风险。

除了上述提及的多种心血管类化学药外,很多临床常用药物均为CYP₄₅₀的底物,如解热镇痛药物塞来昔布为CYP2C9的底物、抗酸药奥美拉唑为CYP2C19的底物、镇静催眠类药物咪达唑仑为CYP3A的底物^[26]。在临床治疗中,若要与具有潜

在抑制或诱导作用的心血管类中成药合用,应关注受这些酶特异代谢的药物的治疗效果,并及时调整剂量或避免合用,以保证用药的安全与有效性。故研究心血管类中成药对CYP₄₅₀酶的作用对临床合理用药有重要指导意义。

3 结语

心血管类中成药是一种复杂制剂,产生药理作用的除了受各味药材中的多种有效成分的综合作用、配伍变化等因素影响外,还受部分药用辅料的影响,例如聚乙二醇(PEG)类辅料可能会改变CYP₄₅₀活性^[28]。心血管类中成药对CYP₄₅₀影响的结果,因研究方法、种属、给药时间的不同,存在一定的差异。虽然药物对CYP₄₅₀的抑制或诱导作用,可引起代谢性药物相互作用,但并非所有的作用都具有显著的临床意义,需满足底物药物治疗指数窄、单一酶介导的代谢途径在药物的总代谢清除率中至少占70%的份额、抑制剂的血药浓度大大超过其K_i值^[29]这3个条件才会对临床治疗产生影响。与此同时,文献中具有指导意义的临床试验结果也较少,今后需注重基础研究及临床科研的结合,这样可为进一步做好用药监护工作,保证临床用药安全有效,避免药物不良反应的发生提供依据。

参考文献

[1] 冯琳,侯孝云,孟玲,等. 2005年长江流域157家医院心血管系统药物利用分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(3):175.

[2] Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects [J]. *Am Fam Physician*, 2007, 76(3):392.

[3] 朱大岭,韩维娜,张荣. 细胞色素P450酶系在药物代谢中的作用[J]. 医药导报, 2004, 7(23):440.

[4] 施畅,吴纯启,马华智,等. 复方丹参滴丸对大鼠肝CYP₄₅₀酶系诱导作用的研究[J]. 解放军药学报, 2003, 19(5):344.

[5] 韦炳华,王明军,邝翠仪,等. 复方丹参滴丸对大鼠肝微粒体细胞色素P450含量的影响[J]. 中药材, 2006, 29(12):1340.

[6] Jiang B, Cai F, Gao SH, *et al.* Induction of cytochrome P450 3A by Shexiang Baoxin pill and its main components [J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 195(2):105.

[7] 卜明华,郑咏秋,张颖,等. 心血管药物速效救心丸和通心络胶囊对大鼠细胞色素P450酶的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(6):601.

[8] 于初楚,胡冰,褚扬,等. 注射用益气复脉对大鼠肝微粒体CYP1A2, CYP3A4活性的影响研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10):1378.

[9] 王常松. 金纳多对大鼠肝脏细胞色素P450酶活性的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(40):6.

[10] 曾超,刘艳,刘高峰,等. 刺五加注射液对大鼠肝微粒体四种CYP₄₅₀亚型酶活性的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(2):164.

[11] 徐斌,赵刚,位华,等. 20味中成药对5个人肝微粒体酶活性的影响[J]. 药学实践杂志, 2009, 27(5):353.

[12] 秦梦楠,刘蕊,刘高峰,等. 灯盏花素注射液对大鼠体外肝微粒体细胞色素P450酶活性的影响[J]. 中国药师, 2012, 15(2):147.

[13] 韩晓文,李芹,阎静,等. 注射用灯盏花素对大鼠CYP2D6体内代谢活性的影响[J]. 中国药房, 2011, 22(7):584.

[14] 韩永龙,余奇,孟祥乐,等. 灯盏细辛注射液对大鼠肝微粒体CYP3A的抑制作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(8):891.

[15] 许黎君,居文政,陈为烤,等. 灯盏细辛注射液对小鼠肝微粒体细胞色素P450含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(10):1122.

[16] Han YL, Li D, Ren B, *et al.* Evaluation of impact of herba erigerontis injection, a Chinese herbal prescription, on rat hepatic cytochrome P450 enzymes by cocktail probe drugs[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139:104.

[17] 刘高峰,郭兴蕾,黄丽军,等. 红花注射液对大鼠细胞色素P₄₅₀ 2D6亚型的抑制作用[J]. 中草药, 2008, 39(12):1829.

[18] 陈为烤,居文政,许黎君,等. 脉络宁注射液对小鼠肝药酶活性的影响[J]. 药学与临床研究, 2008, 16(5):351.

[19] 韩永龙,孟祥乐,李丹,等. 清开灵注射剂等5种中药注射剂对大鼠肝微粒体CYP3A的体外抑制作用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(4):492.

[20] 卜明华,郑咏秋,张颖,等. 参麦注射液和注射用血塞通对大鼠肝脏及肠道药物代谢酶CYP₄₅₀的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(1):49.

[21] 赵慧娟,郝娜,乔海灵,等. 血塞通注射液等36种中药对大鼠CYP2D1的作用[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4):26.

[22] 洪雪皎,高孟哲,乔海灵,等. 血塞通注射液对大鼠体内CYP2D1的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(12):987.

[23] 韩永龙,孟祥乐,李丹,等. 血塞通注射液对鼠肝CYP3A体外抑制作用研究[J]. 中国药师, 2010, 13(5):642.

[24] Bochner F, Somogyi AA, Chen ZR. Dextromethorphan metabolism in rat: interstrain differences and the fate of individually administered oxidative metabolites[J]. *Xenobiotica*, 1994, 24(6):543.

[25] Wang B, Zhou SF. Synthetic and natural compounds that interact with human cytochrome P450 1A2 and implications in drug development[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(31):4066.

[26] Brodde OE, Kroemer HK. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers[J]. *Arzneimittelforschung*, 2003, 3(12):814.

[27] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry-drug interaction studies-study design, data Analysis, implications for dosing, and labeling Recommendations*[S]. 2012:44.

[28] Ren XH, Mao XL, Si LQ, *et al.* Pharmaceutical excipients inhibit cytochrome P450 activity in cell free systems and after systemic administration[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(1):279.

[29] 曾苏主编. 药物代谢学[M]. 1版. 杭州:浙江大学出版社, 2008:27.

(收稿日期:2012-12-04 修回日期:2013-03-25)