

中西药联用相互作用研究进展

孔雪云^{1,2}, 陈琦^{1,2}, 吴祥^{1,2}, 卞慧敏^{1,2*}, 李育^{3*}

(1.南京中医药大学药学院,江苏南京 210023;2.江苏省中药药效与安全性评价重点实验室,江苏南京 210023;3.南京中医药大学医学与生命科学学院,江苏南京 210023)

摘要: 临床中西药联用日渐普遍,但联合用药后药物相互作用引起的药效改变及不良反应逐渐引起重视。该文从药物吸收、分布、代谢、排泄 4 个方面,阐述中西药联用时的相互作用。其中,中药的酸碱性、胃肠蠕动和胃排空时间变化、螯合物、络合物、沉淀物形成等影响西药的吸收;中药可改变西药主要活性成分在体内的分布情况;亦可通过作用于肝微粒体酶和非微粒体酶影响西药代谢;通过胆汁与肾脏影响西药排泄;通过 P-糖蛋白改变西药的体内转运过程。全文从药代动力学过程说明中西药联合用药的利弊,为临床指导中西药联合用药提供依据。

关键词: 中西药联用;药代动力学;药酶;药效;不良反应

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2018)01-0005-07

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0005

The Research Progress of Interaction Between Chinese and Western Medicine Combination

KONG Xue-yun^{1,2}, CHEN Qi^{1,2}, WU Xiang^{1,2}, BIAN Hui-min^{1,2*}, LI Yu^{3*}

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Material Medica, Nanjing, 210023, China; 3. School of Medicine and Life Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: The compatibility of Chinese medicine and western medicine is becoming more and more common, but the changes in efficacy and adverse reactions of drug interaction caused by drug interaction has attracted more and more attentions. This article mainly expounds the interaction between Chinese medicine and western medicine in four aspects: absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. Among them, Chinese medicine can affect western medicine absorption by changing the gastrointestinal pH, gastrointestinal motility and gastric emptying time changes, the chelate complexes, and the precipitate formation; it can change the distribution of the main active ingredients in western medicine; it can change liver microsomal enzyme and non-microsomal enzyme to affect western medicine metabolism, the western medicine excretion through the bile and kidney, and western medicine transport process *in vivo* by P-glycoprotein. The article explains the pros and cons of Chinese medicine and western medicine from the pharmacokinetic process, which provides the basis for the clinical guidance for the combination therapy of Chinese medicine and western medicine.

KEY WORDS: combined use of Chinese medicine and western medicine; pharmacokinetics; drug enzyme; efficacy; adverse reaction

在临床上,中西药联合应用的现象日渐普遍,合理的中西药联用可取长补短,提高疗效,有明显的协同作用,但是联合用药引起的不良反应也呈逐渐上升的态势。众多研究证明,中西药联合使用后,因两

者之间存在的相互作用会引起一系列不良反应。因此,为了提高临床用药的安全性,探讨中西药之间的相互作用,对中西药联合用药后的安全性评价具有重要意义。

收稿日期:2017-09-11

基金项目:江苏省药效与安全性评价重点实验室开放课题(JKLPSE201605);江苏省高校中药学优势学科建设工程资助项目(PAPD, yskk-2010);南京中医药大学中药学一级学科开放课题资助(2011zyx4-004);江苏高校品牌专业建设工程资助项目(PPZY2015A070)

作者简介:孔雪云(1993-),女,硕士研究生。*通信作者:卞慧敏,女,研究员,主要从事中药心脑血管药理研究,E-mail:hmbian@sina.com;李育,女,副教授,主要从事中药心脑血管药理研究,E-mail:liyu@njucm.edu.cn

本文将从药物吸收、分布、代谢和排泄 4 个方面,对中西药联合用药引起的不良反应及其相互作用研究现状进行综述。

1 对药物吸收的影响

1.1 胃肠道酸碱度变化带来的影响

被动转运是大多数药物在胃肠道的主要吸收方式,遵循跨膜简单扩散规律,即非解离型易透过生物膜吸收,而解离型则不易吸收。胃肠道的酸碱度又可影响其解离程度。含有机酸的中药(山楂、乌梅、山茱萸、五味子等)或中成药(山楂丸、五味子糖浆、乌梅丸等)不可与红霉素联用,因在强酸性环境中红霉素化学结构会遭到破坏,抗菌作用减弱,从而降低药效^[1];也不可和碱性较强的氨茶碱、胃舒平、乳酸钠等西药联用,因酸性成分与碱性药物合用后会发生中和反应而失去药效。含碱性成分的中药及其制剂(如硼砂、乌贼骨、行军散、槟榔、锻瓦楞子、健胃片等)不宜与酸性西药(如水杨酸钠、胃蛋白酶合剂等)同用,因两者会发生中和反应从而降低药效;亦不宜与四环素等抗菌药配伍,因为在弱碱性条件下其化学结构不稳定,转变成无活性的异构化合物,导致药效不同程度的减弱。

抗酸中药(如陈香白露片、硼砂、乌贼骨等)与弱酸性西药(如阿司匹林、双香豆素、巴比妥等)联合应用后,胃肠道 pH 值升高,上述西药解离度升高,解离型部分增多而吸收减少。大剂量的巴比妥会对心血管产生抑制作用,双香豆素过量则会引起自发性出血,因此减少其吸收有助于减弱其毒副作用。反之,与弱碱性药物如氨茶碱合用,则有利于吸收,但氨茶碱使用时个体差异较大,有效血药浓度和中毒血药浓度较接近,治疗时应实时观测其血药浓度^[2]。

1.2 胃肠蠕动和胃排空时间变化带来的影响

胃肠蠕动的频率及胃排空的时间也会受到中西药物联用的影响,使药物吸收增加或者减少,从而进一步影响疗效。麻黄、颠茄、洋金花、曼陀罗、莨菪等含生物碱的中药,可通过激动 α 、 β 肾上腺素受体和阻断 M 胆碱受体,松弛平滑肌,抑制胃肠道蠕动、延缓胃排空,使药物吸收增加,由于强心苷类药物治疗窗窄,且生物利用度个体差异大,两者合用使强心苷类吸收增加,易引起中毒反应^[3]。

1.3 螯合物、络合物、沉淀物形成带来的影响

含有某些重金属或金属离子的中药或中成药,当与一些具有还原性的西药联合使用时,会生成不溶性的螯合物,影响药物在胃肠道的稳定性,降低药

效,甚至引起毒副反应。

含有钙(石膏、牡蛎、海藻、龙骨、石决明、牛黄解毒片等)、镁(滑石粉等)、铁(自然铜等)、铝(明矾等)金属离子的中药及中成药与四环素类抗生素(四环素、强力霉素等)联合应用,金属离子会与四环素中的酰胺基和多个酚羟基形成络合物,这些络合物溶解度小、不易被胃肠道吸收,从而降低四环素的药效;此外,金属离子会与喹诺酮类抗生素(环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星等)结构中的羰基形成螯合物;与异烟肼结构中的肼类功能团结合形成螯合物;与左旋多巴结构中的游离酚羟基形成络合物,减少药物在胃肠道中的吸收^[4]。含有朱砂(主要成分 HgS)的中成药(人丹、牛黄千金散、保赤散等)在与还原性药物溴化钾(用于神经衰弱、癔症、神经性失眠、精神兴奋状态)、碘化钾(用于地方性甲状腺的预防与治疗)等配伍使用时,汞离子(半衰期约为 60~70 d)可与溴或碘生成溴化汞或碘化汞沉淀物,因其无法吸收并刺激肠壁,从而导致腹痛腹泻。此外,朱砂中含有的游离汞会与血红蛋白的巯基结合,造成蓄积中毒,导致药源性肝炎^[5]。

含有鞣质的中药(如五倍子、茶叶、大黄、石榴皮、地榆、虎杖、合欢皮、桑枝等)和中成药(如六味地黄丸、四神丸、虎杖浸膏片等)及汤剂(如八正散、大承气汤等)不可与胃蛋白酶合剂、淀粉酶、多酶片等消化酶类西药联用,因鞣质极易与蛋白质中的肽键和胺键结合发生化学反应,形成不易被胃肠吸收的氢键络合物,从而引起消化不良、纳呆等症状^[6];也不可和含金属离子的西药(钙剂、铁剂)以及氨基比林、洋地黄、奎宁、土的宁等合用,联用后会在体内形成难以吸收的鞣酸盐沉淀物,从而降低药效。

含有雄黄的中成药(安宫牛黄丸、六神丸、牛黄解毒丸等)与含亚铁盐的西药(如力勃隆等)同服时,会发生化学反应生成不易吸收的硫化砷酸盐,导致其疗效降低;含有雄黄的药物与硫酸盐、硝酸盐(如阿托品、硝酸异山梨酯等)西药同服时,会产生微量的硫酸、硝酸,可将二硫化二砷氧化为硫化砷,增强毒性;且阿托品可抑制胃肠道蠕动,使胃肠道吸收增多而进一步增强毒性。丹参及含丹参的中成药不宜与土的宁、山梗菜碱、麻黄碱、维生素 B1、维生素 B2、细胞色素 C 合用,因为丹参中含有酸性酚羟基的成分(如儿茶酚酸及二羟基苯基乳酸等)具有类似鞣质的性质,与这些药物结合后会产生沉淀,降低疗效;丹参类药物也不宜与抗酸药同服,因其会与抗酸

药中的金属离子发生络合,从而降低丹参的生物利用度,影响疗效^[7]。

1.4 其他

蒲黄炭、荷叶炭等不宜与生物碱、酶制剂同服,因为药物炭会吸附生物碱及酶制剂,抑制其生物活性,影响药物的吸收。含有皂苷的人参、甘草、三七等不能与强酸性药物联用,因为皂苷在酸性作用下会发生双键转位、脱水、构型转化等水解反应而失效^[8]。

2 对药物分布的影响

一些中西药联用后,会改变其主要活性成分在体内的分布情况,有时可增强疗效,但有时也会造成严重的不良反应。如枳实与庆大霉素联合应用治疗胆道感染时,枳实会松弛胆总管括约肌,降低胆道内压力,升高胆道中庆大霉素的浓度,增强其抗胆道感染作用^[9]。而碱性中药(如川乌)、碱性中成药(如陈香白露片)及硼砂和含硼砂的中成药(红灵散和行军散)与氨基糖苷类抗生素(如链霉素、庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星等)联用,可增加脑组织中氨基糖苷类抗生素的药物浓度,增强其对听神经的毒性,易形成暂时性或永久性耳聋,并可增强肾毒性。含有鞣质类化合物的中药(如地榆、五倍子等)与磺胺类药物合用时,会影响磺胺类药物的代谢速度,增加其在肾脏的重吸收,导致磺胺类药物在血及肝脏内的浓度增加,严重者会引起中毒性肝炎^[10]。黄连、黄柏的有效成分小檗碱能竞争性地结合血浆蛋白,如与华法林联用会增加血浆中游离的华法林浓度(华法林与血浆蛋白的结合率高达99%),使其药效或毒性增强,因此在临床上应避免联合用药^[11]。茵陈不可与磺胺甲基异唑(SMZ)同用,因茵陈中的双香豆素成分具有抗凝血作用,能被SMZ竞争性地从血浆蛋白结合处置换,升高其血药浓度而导致出血的危险。银杏叶与地高辛合用可升高主动脉内皮细胞内Ca²⁺水平,使血中游离的地高辛浓度明显升高,导致中毒,因此临床上两者联合使用时应适当降低地高辛剂量,并实时监测其血药浓度^[12]。

3 对药物代谢的影响

代谢是生物维持生命的一系列有序的化学反应的总称。药物代谢过程由一系列酶促反应来完成,参与的酶有两大类:微粒体酶和非微粒体酶。微粒体酶存在于肝细胞微粒体中,特异性低,以细胞色素P450(CYP450)为主,主要为CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4;

非微粒体酶存在于线粒体、血浆及胞液,特异性高,如线粒体内的单胺氧化酶等。

3.1 中药对微粒体酶介导的药物代谢的影响

药酶的诱导和抑制是指促进药酶合成增加或活性增强,或者某些药物可使药酶的合成减少或酶的活性降低。酶诱导剂可使药物的代谢速率提高,减弱药理作用,反之酶抑制剂能抑制肝药酶,减慢药物代谢,延长药物作用时间,增强药物作用,但同时也会伴随着不良反应的发生率升高。因此临床上两种以上药物联用时,应注意对药酶的影响。

CYP1A2是一种由多环芳香烃诱导的CYP亚型,主要在肝脏中表达,参与咖啡因、普罗奈尔、硝苯地平等20多种药物的代谢。苯妥英、吸烟等可诱导其产生,但可被氟伏沙明所抑制。文献表明,黄芪颗粒和黄芪注射液对大鼠CYP1A2活性有诱导作用,黄芪颗粒在32、160、800 mg/(kg·d)下提高CYP1A2酶活性2.13、3.23、2.20倍;黄芪注射液在160、800、4 000 mg/(kg·d)下提高CYP1A2酶活性1.65、2.26、2.89倍^[13]。而黄芪甲苷(3 mg/kg)对大鼠体内CYP1A2酶活性有明显的抑制作用,与茶碱联合用药可使其血药浓度及药物浓度-时间曲线下面积AUC_{0-∞}明显升高,而体内总体清除常数CL/F明显下降($P < 0.05$),临床用药中应尽量避免与CYP1A2所代谢的药物联合应用^[14]。Pan Y^[15]等人探讨8种中药活性成分对CYP1A2活性的潜在的抑制作用,结果表明只有紫茎泽兰素和甜橙黄酮抑制CYP1A2,IC₅₀分别为50.8、40.2 μmol/L,而其他活性成分没有显著影响。

CYP2A6是CYP450酶系亚家族CYP2A中的重要一员,是人肝微粒体中最主要、可能也是唯一参与香豆素7-羟化反应的酶,只在成人肝脏中表达,参与尼古丁等药物的代谢,与吸烟成瘾性关联。芹菜石油醚提取物可抑制人体CYP2A5/2A6酶的活性($K_i = 1.055$ mg/mL),故应避免此类食物与经CYP2A6代谢的药物合用^[16]。冯素香等研究表明大黄苷元可诱导CYP2A6,并且随着大黄苷元剂量(14.4、30.8、61.6 mg/kg)的增加,其对CYP2A6诱导作用增强,且61.6 mg/kg组有明显差异^[17]。菝葜根提取物(1.8 mg/mL)可诱导肝细胞产生CYP2A6,激活尼古丁代谢,抑制肝细胞氧化应激,降低尼古丁的肝毒性^[18]。

CYP2C9主要代谢酸性药物,如巴比妥类,但可被胺碘酮等所抑制。姜黄素是从姜科植物的根茎姜

黄中提取的一种植物多酚,姜黄素(1 g/d)能加速甲苯磺丁脲代谢,增加其代谢产物的产生,人体血样和尿样中代谢产物羟基甲苯磺丁脲与母药甲苯磺丁脲的比值增加,提示姜黄素可诱导 CYP2C9 的活性^[19];受试者血液和尿液中探针药物右美沙芬与其代谢产物去甲右美沙芬的比率增加提示白藜芦醇(1 g/d)能抑制 CYP1A2、CYP2C9 活性,最大抑制率为 91.06% 和 70.68%,因此需注意两者联合用药及与 CYP1A2、CYP2C9 代谢底物的药物联用时的相互作用^[20]。

CYP2C19 作用底物包括美芬妥因、普萘洛尔、瑞舒伐他汀、华法林等,较强抑制剂有酮康唑、奥美拉唑等。CYP2D6 只占肝药酶总量的 2%,但在临床上却参与了 25% 以上的常用药物的代谢活动,是唯一不能被药物诱导的酶^[21],且具有饱和性,药物对其可出现竞争性抑制,主要参与阿米替林、氯丙咪唑、可待因等 80 多种药物的代谢。CYP2D6 作用底物为美西律、尼莫地平、卡托普利等,抑制剂有胺碘酮、奎尼丁、普罗帕酮等。

血塞通注射液(三七总皂苷 166.8 mg/kg)、银黄口服液(金银花提取物(以绿原酸计)7.5 g/kg,黄芩提取物(以黄芩苷计)75 g/kg)连续给药 7 d,在体外对大鼠 CYP2C19、CYP2D6 酶活性有显著抑制作用,IC₅₀ 为三七总皂苷 0.256 mg/mL、金银花提取物 0.134 4 mg/mL、黄芩提取物 1.344 mg/mL,且呈浓度依赖性^[22]。此外,长期应用厚朴提取物(1 g/kg)可有效抑制 CYP2D6 酶的活性,肝微粒体中厚朴提取物组右美沙芬代谢率为(0.010±0.003)mg/(mL·h),显著低于西咪替丁组(0.043±0.015)mg/(mL·h)和对照组(0.069±0.020)mg/(mL·h),因此在使用经 CYP2D6 酶代谢药物时,不宜与含厚朴制剂联用,避免因代谢减慢而引起不良反应^[23]。体外实验表明,柴胡皂苷 a 和柴胡皂苷 d 均能明显抑制 CYP2D6 酶活性,柴胡皂苷 a、d 分别以混合型可逆性抑制和竞争型可逆性抑制 CYP2D6 酶活性,IC₅₀ 分别为 112.8 μmol/L 和 21.7 μmol/L。提示在临床用药中应尽量避免与 CYP2D6 酶代谢底物的联合使用^[24]。荷叶对 P450 酶的活性有抑制作用,尤其是对 CYP2D6 亚型有较强的抑制作用,其半数抑制率 IC₅₀ 为 0.96 μg/mL,总生物碱(50 mg/kg)中的主要成分荷叶碱、N-去甲荷叶碱和 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡通过竞争性抑制方式抑制 CYP2D6 酶的活性^[25]。金丝桃苷是一种强效的选择性的 CYP2D6

抑制剂,IC₅₀ 为 3.87 μmol/L,表明金丝桃苷可能引起药物相互作用^[26]。

CYP3A4 主要参与红霉素、尼莫地平、利多卡因等多种药物的代谢。甘草次酸(10 μmol/L)明显抑制 CYP3A4 介导的奥美拉唑磺化,其 IC₅₀ 值是(32.94±9.51)μmol/L^[27];人参单用及与藜芦合用降低了大鼠肝微粒体中的细胞色素 P450 酶总含量,增加了 CYP1A 的活性,抑制了 CYP3A4 的活性。人参皂苷 Rb1(100 μmol/L)、Rg1(100 μmol/L)诱导了 CYP1A1 的表达,抑制了 CYP3A4 的表达,而藜芦中重要的毒性成分 Veratridine 可能因 CYP3A4 活性下降发生蓄积,也可能因 CYP1A1 活性上升,导致 I 相代谢活性中间体邻二苯酚和邻醌类物质生成增多,藜芦毒性增强,因此人参与藜芦配伍则会增强毒性。我们认为人参引起的 P450 酶的表达和活性改变,影响了藜芦中有毒成分的代谢清除,造成人参与藜芦间的药物相互作用,产生了“诸参辛芍叛藜芦”的配伍禁忌^[28]。银杏叶提取物 0.01、0.1、1 mg/mL 能够呈浓度依赖性上调 CYP3A4 酶的活性,从而加快经 CYP3A4 酶代谢的药物降解。在体内,抗高血压药物氯沙坦是通过 CYP3A4 和 CYP2C9 介导转化成活性代谢物 EXP3174,临床上常与银杏叶制剂配合治疗高血压,改善血管活性,以达到活血通脉及降压目的,但两者联合用药时应注意监测血压及肝肾功能^[29]。蛇床子素在大鼠体内对 CYP3A4 有较强的抑制作用,蛇床子素浓度为 20、40、80 μmol/L 时,右美沙芬代谢量的均数分别降低了 30.8%、34.7%、54.4%^[30]。

参与机体药物代谢的肝药酶功能及作用因底物各有不同,且药物代谢酶和转运体蛋白及其调控因子存在种属差异。中西药联用时,观察中药是否影响肝药酶活性,有利于指导临床中西药的联合应用。

3.2 非微粒体酶介导的药物代谢

药物除了被肝微粒体酶代谢以外,也可被肝和肝外的非微粒体酶通过氧化、还原、水解、结合等方式所催化。其中较常见的如单胺氧化酶(Monoamine oxidase, MAO),它是参与体内单胺类物质代谢的主要酶类。单胺氧化酶分 A、B(Monoamine oxidase -A, B, MAO-A, B)两型,其代谢底物各有不同,使用 B 型酶抑制剂可治疗机体衰老以及帕金森氏病等多种疾病^[31]。甘草素和异甘草素体外可非竞争性抑制单胺氧化酶 A 型,竞争性抑制单胺氧化酶 B 型, K_i 值分别为 164.7 μmol/L 和 62.2 μmol/L^[32];解郁

方(白芍 15 g,萱草花 15 g,郁金 12 g)6.0、12.0 g/kg 生药可能通过抑制 MAO 活性,使突触间隙的单胺类神经递质含量升高,而起到抗抑郁作用^[33];贯叶连翘提取物 0.25 g/kg 对小鼠脑组织内的 MAO-B 活性的抑制率为 12.6%,0.5 g/kg 提取物对 MAO-A 和 MAO-B 活性的抑制率分别为 13.2% 和 18.8%,并可抑制单胺类神经递质的摄取,发挥抗抑郁作用^[34]。

因此,中药对代谢相关酶的抑制与诱导,以及可能为代谢相关酶的底物的成分,有可能存在基于代谢相关酶的药物相互作用,对中西药配伍后的疗效产生较大的影响。

4 对药物排泄的影响

4.1 胆汁排泄

经胆汁排泄的药物多数是分子中具有较多亲水基团,如灯盏花乙素、染料木黄酮、清胆合剂、丹参酮等的葡萄糖醛酸结合物,由于借助载体蛋白,存在中西药物相互作用,进而改变血药浓度。多药耐药相关蛋白(MRP-2)在胆汁排泄过程中可以维持体内谷胱甘肽的浓度稳定,大鼠静脉注射 25 mg/kg 的甘草甜素可以竞争性抑制 MRP-2,与甲氨蝶呤合用抗肿瘤时,可以使甲氨蝶呤的胆汁排泄降低 57%,同时增加肝脏中谷胱甘肽的浓度^[35]。周昆等^[36]在大鼠原代肝细胞中的研究表明,MRP-2 是影响罗苏伐他汀经胆汁排泄的最重要的转运体,给予香豆素类成分异补骨脂素可以抑制 MRP-2 的表达,并使罗苏伐他汀的排出下降 78.9%。

4.2 肾脏排泄

4.2.1 肾脏排泄的改变 药物及其代谢的产物主要经过肾小球滤过、肾小管重吸收和主动排泌环节排出体外。大多数弱酸性或弱碱性药物均以解离型或非解离型两种形式存在于肾小管滤液中。肾小管内尿液的酸碱度对药物的解离有重要影响,而解离程度改变了药物的重吸收进而引起排泄速率的变化^[37]。例如,每日用生山楂 150 g,水煎服与呋喃妥因联合治疗急性肾盂肾炎,疗效优于单用^[38],而这与山楂使尿液中 pH 值降低,增加呋喃妥因在肾小管的重吸收有关。临床研究发现,阿司匹林 0.1 g/d 口服的 126 例老年冠心病患者同时给予益心舒胶囊,可改善阿司匹林引起的尿酸增高,加速尿酸的排泄,且对治疗冠心病、心绞痛有较好疗效^[39]。

4.2.2 肾脏毒性的改变 酸化尿液并不是对所有的酸性药物都有益,乌梅、山萸肉、山楂、五味子、蒲

公英等含有机酸的中药与磺胺类、氨基糖苷类、大环内酯类抗菌药合用时因肾小管内尿液的 pH 值降低,除了增强其重吸收之外,也容易导致其在尿中析出结晶而形成结晶尿或血尿,增加西药的肾毒性;例如:磺胺类药物在体内会部分地转化成乙酰化合物,酸性条件下其溶解度降低,易在肾小管内酸性尿中析出结晶,造成肾及尿路损害,从而进一步产生血尿、结晶尿,引起尿痛、尿闭、肾功能衰竭;而碱性中药与酸性中药作用相反,可防止或减轻上述药物肾毒性的发生^[40]。

5 P-糖蛋白介导的药物体内转运

P-糖蛋白由人类多药耐药基因-1 编码,是一种能量依赖型的外排泵的主动转运机制,可将其作用底物排出细胞外,P-糖蛋白通过外排作用,减少人体对有害物质的吸收,保护一些重要组织和器官的生理功能。其在药物代谢中所起的作用除了在肾脏中的尿液排泄和肝脏中的胆汁排泄外,还包括作用于血脑屏障限制药物在脑组织中的积聚。P-糖蛋白功能受到抑制可提高药物对脑组织的渗透力,增加药物在脑组织中的积聚,改变临床上药物疗效。落新妇苷(10 μmol/L)属于口服吸收利用度较差的化合物,作用于 Caco-2 细胞后发现 P-糖蛋白表达比空白组增加 50% 以上,提示落新妇苷促进 P-糖蛋白的外排转运^[41],因此,落新妇苷与西药合用时会增加西药的外排,应避免两者联合应用。研究显示,柴胡疏肝汤[柴胡 4.5、9、18 g/(kg·d)]给药 8 周有较好的抗癫痫作用,可抑制颞叶 P-糖蛋白功能和表达,临床需要结合中药与 P-糖蛋白的相互作用预测中西药联用时的治疗结果^[42]。

6 展望

临床上,随着中西药联合用药越来越普遍,药物之间的相互作用、不良反应的出现均与药物代谢动力学密切相关,也是临床联合用药前需要慎重考虑的重要因素之一。

由于中药化学成分不明,多数中药药代动力学及药物作用机制均不清楚,中西药配伍后,西药有效成分在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程可能会发生显著变化,若配伍不当,不但会改变疗效,也可能引起毒副反应。若合理配伍,可在避免不良反应的同时增加药效。例如当中药抑制肝药酶后可减慢西药代谢,治疗窗窄的药物会引发不良反应,因此应避免与这类中药联合应用,保障用药安全。

临床上应根据中西药药代动力学的特点,进行

联合用药;当联合用药出现不良反应时,应立即停药,并根据临床症状进行相应的救治,同时,使用肝药酶诱导剂加速药物的代谢。如若有结晶尿形成应及时碱化尿液,增加其溶解度,促进排泄。通过观察中西药配伍后西药疗效的改变可分析中药药理、药物性质及其作用规律,也可利用诱导或抑制肝药酶的工具药来研究中药及其复方对肝药酶的影响,也可在中西药联合应用时观察西药的药代动力学改变,探讨中药以及复方对药物代谢酶的影响。

此外,中药化学成分颇多,其体内过程研究较为困难,在中西药联用时观察西药的药代动力学变化过程,阐明药物相互作用机制,可为中西药合理用药提供依据,促进临床安全用药。

参考文献:

- [1] 夏泉,王中新,刘钢,等.pH对红霉素稳定性及抑菌作用的影响[J].中国医院药学杂志,2008,28(20):1755-1758.
- [2] 黎友伦,罗永艾.氢茶碱的药理作用与临床应用[J].医药导报,2005,24(9):807-809.
- [3] 徐葭,缪小勇,曹建平.东莨菪碱在无痛肠镜检查中抑制肠蠕动的临床观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2015(7):1248-1250.
- [4] 黄艳秋.中西药联用的配伍禁忌[J].中外医疗,2010,29(18):175.
- [5] 徐莉清.朱砂所引起的不良反应及合理应用[J].中国美容医学,2011,20(S4):320-321.
- [6] 赖舒,周岐新,张颖,等.石榴皮鞣质对实验性胃损伤的作用[J].中国中药杂志,2009,34(10):1290-1294.
- [7] 李成,吴俊芳.中药注射剂配伍的安全用药措施[J].中国药业,2010,19(16):6-7.
- [8] 张旭,宋凤瑞,刘志强,等.pH值对人参皂苷溶出影响规律的液质联用研究[J].高等学校化学学报,2006,27(9):1640-1644.
- [9] 黄爱华,迟玉广,曾元儿,等.枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响[J].中药新药与临床药理,2012,23(6):612-615.
- [10] 刘隆棣,徐力.常用抗菌西药与中药合用的毒副反应[J].南京中医药大学学报,1997,13(1):61-62.
- [11] 林桥松.华法林与其他药物的相互作用及其安全性分析[J].海峡药学,2014,26(1):115-116.
- [12] 巫朝伦,韦建军.银杏叶对兔体内地高辛药动学的影响[J].中医药学报,2000,28(4):57.
- [13] 张咏莉,崔玉强,汪向升,等.黄芪颗粒和黄芪注射液对CYP1A2、CYP2D、CYP2C亚酶活性影响的实验研究[J].中国药理学通报,2013,29(4):512-519.
- [14] 张艳辉,于超,郭延奎,等.黄芪甲苷通过抑制大鼠体内CYP1A2酶活性影响药物相互作用[J].第三军医大学学报,2012,34(13):1300-1303.
- [15] PAN Y, TIONG KH, ABD-RASHID BA, et al. In vitro effect of important herbal active constituents on human cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity[J]. Phytomedicine, 2014, 21(12): 1645-1650.
- [16] 王二豪.芹菜提取物对CYP2A6酶活性的影响[D].重庆:重庆医科大学,2014.
- [17] 冯素香,王蒙蒙,吴兆宇,等.大黄苷元对大鼠药物代谢酶CYP2A6、CYP3A4活性的影响[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2014,35(6):513-518.
- [18] KIM KM, SUH JW, YANG SH, et al. Smilax China root extract detoxifies nicotine by reducing reactive oxygen species and inducing CYP2A6[J]. J Food Sci, 2014, 79(10): H2132-H2139.
- [19] 刘文辉.姜黄素对人类细胞色素氧化酶CYP2C9活性的影响[D].长沙:中南大学,2009.
- [20] 陆瑶.白藜芦醇对人体P450酶活性影响及与降压药物相互作用的研究[D].长沙:中南大学,2014.
- [21] 韩璐,刘洁.CYP2D6基因多态性及对药物代谢的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(1):105-110.
- [22] 赵慧娟.中药对大鼠CYP2D6、CYP1A2和CYP2C19的抑制作用[D].郑州:郑州大学,2009.
- [23] 于卫江,张斌,张文周.厚朴提取物对大鼠CYP2D6亚型酶的影响[J].实用临床医药杂志,2013,17(21):1-3.
- [24] 郭延奎.CYP2D6介导的柴胡皂苷与氯苯那敏在大鼠体内、体外相互作用研究[D].重庆:重庆医科大学,2013.
- [25] 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.
- [26] SONG M, HONG M, LEE MY, et al. Selective inhibition of the cytochrome P450 isoform by hyperoside and its potent inhibition of CYP2D6[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 59(8): 549-553.
- [27] 涂江华.甘草酸对CYP450酶的影响及其机制研究[D].长沙:中南大学,2010.
- [28] 叶旋.基于药物代谢酶的藜芦与人参配伍禁忌研究[D].北京:解放军军事医学科学院,2008.
- [29] 袁凤,王蓉,王世明,等.银杏叶提取物及其黄酮类单体对ChangLiver细胞中CYP3A4和CYP2C9的影响[J].中草药,2013,44(11):801-806.
- [30] 梅蕾蕾.蛇床子素对CYP3A、CYP2C9和CYP2D6酶活性影响的研究[D].南昌:南昌大学医学院,2014.
- [31] 曾文晶,张晓莺,李燕云,等.新疆维吾尔族单胺氧化酶B基因多态性与帕金森病的关系[J].临床荟萃,2012,27(9):764-766.
- [32] 潘宣,孔令东,张勇,等.串果藤中甘草素和异甘草素对大鼠单胺氧化酶的体外抑制作用(英文)[J].中国药理学报,2000,21(10):88-92.
- [33] 李义德,贺弋,李翔.解郁方对抑郁模型小鼠脑内单胺类神经递质及单胺氧化酶含量的影响[J].宁夏医科大学学报,2014,36(9):977-979.
- [34] 郑莉,刘国卿.贯叶连翘提取物对单胺氧化酶与单胺递质的影响[J].中国药科大学学报,2002,33(2):138-141.
- [35] 龚慧.甘草对Nrf2/ARE信号通路及其下游解毒相关基因的影响

- 响[D].长沙:中南大学,2014.
- [36] 周昆,毕亚男,史红.异补骨脂素抑制 MRP2、MRP3 所致的 HepG2 细胞内胆汁酸蓄积和毒性[J].中国药理学通报,2015, 31(8):1112-1116.
- [37] AYRTON A, MORGAN P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion[J]. Xenobiotica, 2001, 31(8/9): 469-497.
- [38] 雷震甲,陆福林,党景初,等.山楂煎剂治疗 105 例肾盂肾炎的疗效初步观察[J].陕西新医药,1975, 4(1): 35.
- [39] 赵锋.益心舒胶囊对长期服用阿司匹林的老年冠心病病人临床疗效及肌酐、尿酸的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(15):1777-1780.
- [40] 陈江,周广青.氨基糖苷类药物的不良反应及合理用药[J].临床合理用药杂志,2013, 6(5):65-65.
- [41] 王晓丹.花旗松素和落新妇苷体外转运和大鼠体内药物代谢动力学研究[D].杭州:浙江大学,2009.
- [42] 史国军.柴胡疏肝汤对难治性癫痫大鼠痫性发作及多药耐药蛋白 P-GP、MRP1 表达的影响[D].广州:南方医科大学,2011.

(编辑:董宇)

(上接第 4 页)

参考文献:

- [1] 周礼[M].崔高维,点校.沈阳:辽宁教育出版社,2000:9.
- [2] 黄帝内经素问[M].田代华,整理.北京:人民卫生出版社,2005: 26.
- [3] 巢元方.诸病源候论[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:125.
- [4] 张介宾.类经[M].北京:中国中医药出版社,1997:208.
- [5] 赵冬,李洪璐,刁振瀛,等.141 例药物性肝炎患者的临床分析[J].中华实验和临床感染病杂志,2013,7(2):262-265.
- [6] 滕光菊,孙颖,常彬,等.418 例药物性肝损害临床特征及预后分析[J].肝脏,2013,18(1):11-13.
- [7] OU P, CHEN Y, LI B, et al. Causes, clinical features and outcomes of drug-induced liver injury in hospitalized patients in a Chinese tertiary care hospital[J]. Springer-plus, 2015, 4:802.
- [8] 宋海波,韩玲.中药肝损伤的流行特点、风险因素及评价[J].中国药理学和毒理学杂志,2013,30(4):291-305.
- [9] 朱云,李永纲,王蓼,等.595 例中药导致肝损伤临床特征分析[J].中国中西医结合杂志,2016,36(1):44-48.
- [10] 滕光菊,梁庆升,孙颖,等.165 例中草药导致药物性肝损害临床特征及病理分析[J].中华中医药学刊,2014,32(4):913-916.
- [11] 刘旭东,王炳元.我国药物性肝损害 2003—2008 年文献调查分析[J].临床误诊误治,2010,23(5):487-488.
- [12] 姚飞,汪燕燕.综合分析药物性肝损伤 9 355 例[J].安徽医药, 2011,15(10):1312-1314.
- [13] 杨小平.中药药物成分对肝脏毒性作用的研究概况[J].中医药导报,2017,23(15):11-12.
- [14] 肖小河,李秀惠,朱云,等.中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J].中国中药杂志,2016,41(7):1165.

(编辑:叶亮)