

药物转运体介导的中药及单体药物相互作用的研究进展

杨世磊¹, 刘克辛^{2*}

1. 大连医科大学附属第一医院药学部, 辽宁 大连 116011

2. 大连医科大学药学院临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

摘要: 药物转运体在中药及单体成分的体内吸收、分布和排泄过程中发挥着重要的作用。中药及单体对药物转运体的功能和表达可产生诱导或抑制作用, 从而影响这些转运体底物的体内处置过程。随着中药药理学的发展, 基于转运体介导的中药及单体体内处置研究越来越受到重视。该文对药物转运体介导的中药及单体药理学研究进行综述。

关键词: 药物转运体; 中药; 单体; 药物相互作用

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 01-0197-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.032

Development of research on drug transporters mediated interaction between Chinese medicine and monomers

YANG Shilei¹, LIU Kexin²

1. The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

2. College Pharmacy in Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Drug transporters play an important role in the absorption, distribution and excretion of traditional Chinese medicine (TCM) and monomers in vivo. TCM and monomers can induce or inhibit the function and expression of drug transporters, thus affecting the disposal of substrates in vivo. With the development of pharmacokinetics of TCM, drug transporters mediated TCM and monomer disposal in vivo have been more and more reported. In this review, we reviewed the research on drug transporters mediated pharmacokinetics of TCM and monomers.

Key words: drug transporters; traditional Chinese medicine; monomers; drug interaction

中药是千百年来经过不断实践、试验形成的产物, 是我国传统文化的瑰宝。随着循证医学的深入发展, 临床实践过程中涌现出一系列中西药联用的治疗方法, 尤其在治疗慢性疾病, 如高血压、糖尿病、高血脂等疾病中取得了令人瞩目的效果, 并越来越多的受到国内外的认可^[1]。中西药联用在丰富了临床治疗手段的同时, 也带来了药物的相互作用。一方面中西药联用可以带来临床获益, 即协同作用或减弱相应药物的毒性和不良反应。同时一些研究也提供了关于中药在现有治疗方案上进一步改善生存质量、提高生存率方面的证据^[2]。另一方面中西药联用也会增加不利的临床后果, 即增加

毒性或降低药效。与化学药物不同, 中药提取物及方剂具有多成分、多治疗靶点、多调节位点等特点, 导致了中西药之间药物相互作用 (drug - drug interactions, DDIs) 的复杂性。而对 DDIs 研究的不够深入, 使我们往往低估和忽视了中西药联用所带来的用药风险和临床获益^[3]。因此, 研究和评估中药及单体 DDIs 机制对于临床用药实践具有重要指导意义。

体内 DDIs 机制往往涉及到改变药物的药动力学和/或药效学过程。目前, 关于 DDIs 的研究大部分是关于药动力学机制的研究。通过影响药物转运体或药物代谢酶的活性, 改变合用药物及其代谢物的

收稿日期: 2018-11-15

第一作者: 杨世磊(1985—), 男, 新疆人, 主管药师, 博士在读, 研究方向为药物转运体与药代动力学。

Tel: (0413)86110415 E-mail: yangshi_lei@163.com

*通信作者: 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物转运体与药代动力学。Tel: (0411)86110407 E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

体内处置过程,进而改变药物在血浆与各组织中的浓度。除了众所周知的CYP450酶系以及二相代谢酶是DDIs发生的重要靶点,药物转运体在中药相互作用中的作用也越来越被研究者所重视^[4-5]。已有研究表明许多中药及单体是药物转运体的底物或抑制剂,或者可调控转运体的蛋白表达,从而在其他药物联用时表现出有临床意义的DDIs。本文概述了中药及单体成分与药物转运体间的相互作用,同时着重对药物转运体介导的DDIs作一综述。

1 药物转运体在中药及单体药动学中的作用

药物转运体是位于细胞膜上的功能蛋白,特异性表达于各组织器官细胞中,如小肠、肝脏、肾脏、脑、肾上腺、睾丸及胎盘,影响药物的吸收、分布和排泄。涉及到中西药相互作用的转运体主要包括溶质转运体(solute carrier, SLC)和ATP结合盒转运体(ATP binding cassette, ABC)。目前已发现360种溶质转运体基因和49种ATP结合盒转运体基因^[6]。溶质转运体参与对药物的摄取过程,主要包括有机阴离子转运体(organic anion transporters, OATs)、有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptides, OATPs)、有机阳离子转运体(organic cation transporters, OCTs)、寡肽转运体(peptide transporters, PEPTs)、钠依赖性继发性主动转运体(sodium dependent secondary active transporters, SGLTs)、钠离子非依赖性异化扩散转运体(sodium dependent facilitated diffusion transporters, GLUTs)以及一元羧酸转运体(monocarboxylate transporter, MCT)。ATP结合盒转运体介导细胞外排药物,主要包括P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance associated proteins, MRPs)以及胆酸盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)^[7-8]。这些转运体特异表达于各组织和器官中,药物性质的不同导致与各转运体亲和力的不同,决定着药物体内过程。目前研究表明,中药及方剂中的一些成分或是这些转运体的底物或抑制剂,或可调控转运体的表达,使得这些转运体的功能发生变化,从而改变与之合用药物的体内药动学过程。

1.1 药物转运体在药物吸收过程中的作用

胃肠道是口服药物吸收的主要部位,肠道上皮细胞分布表达多种药物转运体,负责药物的吸收与外排。在肠道中,OATP家族的亚型在上皮细胞的细胞膜顶端表达,其中OATP1A2和OATP2B1是肠

道细胞膜上表达的两种摄取型转运体,它们可以将药物从肠道中摄取转运体至血液中,其对多种药物的吸收发挥着重要的作用,如甲氨蝶呤、他汀类药物、非索非那定及非甾体抗炎药等^[9-12]。有文献报道,西柚汁可以抑制OATP1A2的功能,显著降低阿利吉仑在健康受试者体内的口服生物利用度^[13]。氯喹和羟化氯喹是OATP1A2的抑制剂,可减少OATP1A2底物的摄取^[14]。同时,黄酮类化合物中有许多与药物转运体密切相关的单体成分,可以通过调控OATP1A2和OATP2B1的蛋白表达,与临床常用药物发生有临床意义的相互作用^[15-16]。

除了摄取型转运体,肠道上皮细胞基膜侧膜处也表达外排型转运体,如MRP2、BCRP和P-gp,外排转运体是药物进入体内的第一道屏障,可以将进入上皮细胞的药物或毒物重新泵出到肠腔,对机体起到重要的保护作用。中药成分可以通过抑制或者诱导这些外排转运体,从而增加或减少这些转运体底物药物的口服生物利用度。通过抑制肠道P-gp来增加口服药物的生物利用度,已经得到了临床实践的证实。器官移植患者往往服用免疫抑制剂他克莫司与五酯胶囊,五酯胶囊中五味子醇乙、五味子甲素和五味子酯甲等化学成分可显著抑制P-gp功能,从而大大提高了他克莫司的口服生物利用度,五酯胶囊作为“节约剂”为长期服用他克莫司的患者节约了治疗费用^[17-18]。有研究表明,人参皂苷是P-gp的底物,联用P-gp抑制剂(维拉帕米和环孢素A)可以显著抑制人参皂苷在Caco-2细胞中的外排,同时在MDR1a/b^{-/-}基因敲除小鼠中人参皂苷的口服生物利用度得到了显著提高^[19],表明肠道药物转运体对中药有效成分的吸收起到重要的作用。这种协同提高生物利用度的方式也发生在中药-中药之间,如丹参酮通过抑制P-gp从而减少隐丹参酮的细胞外排^[20]。相反,长期服用丹参提取物可诱导P-gp的表达,从而降低健康受试者体内非索非那定的血浆暴露量^[21]。苦参提取物则可诱导P-gp降低大鼠体内茚地那韦的血浆暴露量^[22]。另外,BCRP发挥着阻止外源性毒性物质进入体内的生理作用。而抑制BCRP也可增加底物药物的生物利用度。已有报道显示山姜素可以显著抑制肠道BCRP的活性^[23]。黄酮类化合物^[24]和萜类化合物^[25]可以抑制肠道BCRP。Tamaki等^[26]发现大豆、匙羹藤、黑升麻、西番莲、芦丁等的提取物显著抑制BCRP对甲氨蝶呤的转运,并发现抑制活性与化合物结构是否含有5-羟基和6-甲基结构有关。由于大部分中药都是

以口服途径使用,发生在药物的吸收环节的DDIs的概率相对较大,中药成分通过抑制、诱导肠道摄取和外排转运体来改变底物药物的吸收行为,进而减弱或增强药物效应。

1.2 药物转运体在药物分布和排泄过程中的作用

肝脏和肾脏是药物代谢排泄的重要脏器,胆管细胞及肾小管上皮细胞基顶侧分布着多种外排型转运体,如P-gp、BCRP和MRPs等;而肝细胞基底侧和肾小管上皮细胞基底侧分布着多种摄取型转运体,如OATs、OCTs和OATPs等^[27]。中药成分可以通过抑制肝脏中外排型转运体,导致底物药物肝脏排泄减少,体内暴露量增多。有文献报道,黄酮类化合物槲皮素通过抑制大鼠肝脏中P-gp,减少抗癌药物伊立替康的肝脏排泄,导致伊立替康体内暴露量显著升高^[11]。而黄连素则通过抑制肾脏OCT2,减少了底物二甲双胍的肾脏排泄,增强了二甲双胍降糖作用^[28]。另外,大黄有效成分大黄酸可以抑制肾脏OAT1/3^[29]。

血液屏障保护着机体器官免受外源性毒物或药物的危害,而转运体在屏障作用中起到重要作用。血脑屏障中广泛分布P-gp、MRP4/5、BCRP和OCTs等,许多中药单体均是外排型转运体的底物,因此很难透过血脑屏障,如丹参酮IIA和丹参酮IIB,而当与P-gp或MRPs抑制剂维拉帕米合用后,脑组织中丹参酮IIA和丹参酮IIB的分布显著增加^[30]。黄连解毒汤可明显增加大鼠脑内尼莫地平的组织分布,体外实验显示其可降低P-gp蛋白的表达^[31]。姜黄素通过抑制血脑屏障中BCRP,增加底物药物在脑组织中的分布^[32]。这些研究表明药物转运体在中药及单体体内处置过程中起到关键作用,决定着药物的排泄速度和组织分布,与药物的毒性和有效性息息相关。

2 药物转运体介导的中药及单体体内过程

中药及单体在体内的处置过程是了解其安全性及制定合理用药方案的理论依据,但由于中药成分的复杂性,给相关研究带来了较大的挑战。

2.1 中药及方剂

中医理论指导下的中药制剂往往是多成分的方剂,除了中药饮片需要进行炮制外,最为常见的就是由提取物或复方制成的中成药。随着中药药动学的发展,越来越多的学者关注药物转运体与中药及其单体相互作用的研究。丹参、甘草、大黄、五味子、水飞蓟和人参等中药及单体成分与药物转运体相互作用的研究相对比较全面。

2.1.1 外排型转运体介导的药物相互作用 外排型转运体介导的DDIs研究比较常见,而机制往往是中药及方剂对转运体的抑制或者诱导。丹参具有心脑血管保护作用,健康受试者长期服用丹参提取物,由于诱导P-gp的作用可以使非索非那定的AUC显著增高37%^[21]。紫苏提取物通过PPAR γ -LXR α 通路激活ABC转运体家族的表达,从而在降血脂等方面发挥作用^[33]。而相对于诱导P-gp的表达,中药提取物更多的是抑制P-gp的功能,在提高生物利用度中发挥着作用。大鼠给予黄芩提取物(2 g/kg),通过抑制MRP2和BCRP可使甲氨蝶呤的 C_{max} 和AUC分别提高0.5倍和5倍^[34]。银杏叶提取物可以显著抑制P-gp,健康受试者连续服用银杏叶提取物,可以使雷特格韦的AUC和 C_{max} 分别提高0.2倍和0.4倍^[35]。粉防己碱在K562细胞中可逆转阿霉素诱导的P-gp上调,从而发挥逆转多药耐药的作用^[36]。另外,也有研究表明中药方剂也对P-gp有抑制作用,如黄连解毒汤,其包括黄连、黄芩、黄柏和栀子,该汤剂可以使尼莫地平AUC和 C_{max} 分别提高37%和19%。虽然很多中药及方剂显示出抑制外排转运体的作用,但若确定是哪些中药单体发挥着作用还是比较困难。

由于转运体表达的种属差异,有些DDIs在不同种属中表现出不同结果。有研究表明给予大鼠人参提取物[150 mg/(kg·d)]可以抑制P-gp,从而提高非索非那定的口服生物利用度^[37]。而在健康受试者体内,人参提取物对非索非那定的药动学过程无显著影响。另外,DDIs与底物和转运体的亲和力有关,即影响相同的转运体并不对所有的底物产生影响。如银杏叶提取物可抑制P-gp提高雷特格韦的生物利用度,但不影响其他的P-gp底物(如地高辛和噻氯匹定)^[38]。这表明药物浓度和对转运体的亲和力决定着DDIs的结果。

2.1.2 摄取型转运体介导的药物相互作用 相对于对外排型转运体介导的DDIs研究,关于摄取型转运体的研究相对较少,但其在DDIs机制中也起到重要的作用。给予大鼠大黄提取物(5 g/kg)可以显著升高呋塞米体内暴露量,其机制可能是抑制了肾脏OAT1和OAT3转运体,使得呋塞米肾脏排泄减慢^[29]。另外,已发现的很多OATs、OATPs和OCTs抑制剂来自中药,如丹参^[39]、甘草^[40]和黄芩^[41]等。

2.2 中药单体与药物转运体

2.2.1 黄酮类化合物 黄酮类化合物是一系列多酚类化合物,广泛存在于食物和中药中。由于黄酮

类化合物具有多种药理活性,近些年对其研究越来越深入,使得黄酮类化合物与西药的相互作用得到了进一步的认识。黄酮类化合物一般含有多个羟基,这些化合物往往是OATs和OATPs的底物或者抑制剂,同时也对外排型转运体P-gp、MRPs和BCRP具有调节作用。天然黄酮类化合物结构中含有苯并吡喃酮结构,往往被认为是无毒性的P-gp抑制剂。近年,经结构优化的黄酮类化合物,如FD18被体内外实验证明具有显著调节P-gp发挥逆转多药耐药的作用^[42]。YU等^[43]研究表明槲皮素作为银杏叶中主要的黄酮类化合物通过诱导P-gp表达显著降低大鼠体内环孢素的口服生物利用度。同时槲皮素还可降低他林洛尔的 $C_{\max}$ 和AUC^[44]。而与之相反的结果表明槲皮素可抑制P-gp,增高了一些药物(依托泊苷、缬沙坦和阿霉素)的生物利用度^[45-47]。健康受试者连续给予槲皮素(500 mg, 3次/d) 7 d,通过抑制P-gp使非索非那定的 $C_{\max}$ 和AUC分别升高1.68倍和1.55倍^[48]。为了揭示槲皮素对P-gp的作用,有学者在细胞中验证了槲皮素对P-gp的作用,发现当槲皮素浓度大于50 $\mu\text{mol/L}$ 时才会对P-gp产生抑制作用^[49]。对于槲皮素与P-gp相互作用研究中所产生的争议,可能与实验设计、P-gp底物选择以及其他转运体的参与有关。其他黄酮类化合物如黄芩素^[50]和表没食子儿茶素^[51]也是P-gp的抑制剂。研究表明表没食子儿茶素有很强的P-gp抑制作用,其可以显著提高他莫昔芬、地尔硫卓和伊立替康在大鼠体内的生物利用度^[52-54]。甘草中的甘草黄酮经体内外实验证明是P-gp的底物^[55]。有些黄酮类化合物也是BCRP和MRPs的底物或者抑制剂,有学者用转染细胞HEK293/BCRP和K562/ADR细胞验证了槲皮素是BCRP和MRP1的抑制剂^[56-57],黄芩素是BCRP的底物^[58]。芦丁苷非选择性地抑制P-gp和BCRP,有效地逆转人乳腺癌细胞对环磷酰胺的多药耐药,恢复对环磷酰胺的敏感性^[59]。这些研究表明,黄酮类化合物由于其结构的特点往往是外排型转运体的抑制剂,其在逆转多药耐药中的潜力巨大。

摄取型转运体也参与黄酮类化合物体内处置过程,同时多数文献表明摄取型转运体的功能往往受到黄酮类化合物的抑制。Kalapos等^[60]发现OATP2B1和OATP1B3介导黄芩苷的肝脏转运。Navratilova等^[61]实验表明5,7-二氢黄酮、高良姜素和乔松素可显著抑制OATP2B1和OATP1A2。WU等^[62]应用转染细胞HEK293/OATP1B1,验证槲皮素

可抑制OATP1B1对雌酮-3-硫酸盐及普伐他汀的摄取,而健康受试者给予槲皮素(500 mg/d)连续14 d后,通过抑制OATP1B1使普伐他汀的 $C_{\max}$ 和AUC分别提高1.31倍和1.24倍^[62]。另有研究表明黄芩苷可显著抑制OAT3、OAT4、OATP1B3和OATP2B1^[41]在临床实验中,健康受试者连续给予黄芩苷(50 mg, 3次/d) 14 d,其可以诱导肝脏OATP1B1增加肝脏对瑞舒伐他汀的摄取^[63]。

黄酮类化合物具有多样的结构,通过分析其特殊的结构可以预判其与药物发生潜在的相互作用。有学者用P-gp过表达的多药耐药细胞KB-C2研究黄酮类化合物结构与P-gp抑制的关系,发现黄酮类化合物疏水性及平面结构是其能够抑制P-gp的重要性质^[64]。2D和3D构效关系分析表明黄酮类化合物骨架不同取代基在转染细胞MDCK/ABCG2中表现对ABCG2不同的作用^[65],含有5位羟基、3位甲氧基的黄酮类化合物,均表现出对ABCG2显著的抑制,同时表明化合物的LogD和化合物极性属性也决定着对ABCG2的抑制作用^[66]。而结构中甲氧基和羟基的数量则与MRP1/2的抑制能力相关^[67]。

2.2.2 生物碱 生物碱是中药材中重要的成分,其表现出多样的药理活性和毒性。目前据研究报道生物碱类化合物可与多种药物发生DDIs,其机制较多涉及P-gp和MRPs,由于大部分生物碱在生理条件下以有机阳离子形式存在,所以也涉及OCTs介导的相互作用。黄连素是最常见的生物碱类化合物,研究者对其进行了充分的研究。多项研究表明黄连素是P-gp的底物和抑制剂,在大鼠体内P-gp抑制剂奎尼丁可抑制黄连素的胆汁排泄^[68],同时黄连素也可以显著降低地高辛和环孢素的生物利用度^[69]。临床研究中,肾移植患者连续口服黄连素12 d,提高环孢素A的AUC并延长 $t_{1/2}$,降低肾脏清除速率^[70]。但最新研究表明,在胃肠道炎症治疗过程中,黄连素激活Nrf2使P-gp上调,可能是黄连素治疗胃肠道炎症的新靶点^[71-72]。另一方面,OCTs介导黄连素体内的处置过程。有研究应用转染细胞MDCK/OCT1和MDCK/OCT2验证黄连素是OCT1和OCT2的底物^[73]。同时,应用转染细胞HEK293/OCT1和HEK293/OCT2证明黄连素也是OCT1和OCT2的抑制剂。当给予大鼠黄连素合用二甲双胍后,二甲双胍的 $C_{\max}$ 和AUC均被提高3倍,而肾脏清除率降低2倍多^[28]。除了黄连素,有文献报道其他生物碱类化合物,如黄藤素、药根碱、小檗胺、乌头碱等均可与P-gp和OCTs发生相互作用,但发生与

西药之间相互作用的体内研究或临床研究较少^[74]。

生物碱类化合物在逆转多药耐药研究中也有报道,其展现出可以抑制耐药细胞P-gp而使抗肿瘤药物摄取增多的作用。川芎嗪在P-gp过表达的耐药细胞MCF/DOX中表现出较强的P-gp抑制作用,增强了抗肿瘤药物的活性^[75]。这些研究表明有益的DDIs可能成为逆转多药耐药的策略,而丰富的中药资源也为这一治疗策略提供了物质资源。

2.2.3 三萜类化合物 三萜类化合物主要存在于五加科、豆科和葫芦科等植物中,具有抗菌、镇静、抗肿瘤等活性。三萜类化合物在体内生理环境以有机阴离子形式存在,研究表明其对外排型和摄取型转运体表现出抑制作用。人参皂苷是人参和三七中的有效成分,多项研究表明这类化合物具有抗肿瘤作用。Rh2是研究最为深入的人参皂苷,研究表明Rh2可抑制P-gp显著提高大鼠体内地高辛、非索非那定和依托泊苷的 C_{max} 和AUC^[76]。另外,在 $mdr1a/b^{-/-}$ 的基因敲除鼠中,验证了Rh2也是P-gp的底物。而柴胡皂苷^[77]和扁蒴藤素^[78]同样表现出抑制P-gp逆转多药耐药的作用。表明三萜类化合物在逆转P-gp介导的多药耐药机制中具有很大的潜力。甘草和黄芪等中药材中也都含有三萜类化合物,其中包含很多P-gp的抑制剂,如甘草次酸^[79-80]、黄芪甲苷IV和II^[81-82]等。另外,三萜类化合物也可与OATs和OATPs发生相互作用。体外实验验证了梓木素是OATP1B1/3和OATP1B2的抑制剂,体内实验梓木素可显著提高阿托伐他汀的体内暴露量^[83]。应用转染细胞CHO/hOAT1,验证甘草次酸是OAT1的抑制剂,其 ki 为 $(2.5 \pm 0.2) \mu\text{mol/L}$ ^[84]。转运体介导的三萜类化合物相互作用的研究主要集中在体外和动物实验中,临床研究很少,因此还需要加强临床实验对三萜类化合物相互作用的评价。

2.2.4 醌类化合物 醌类化合物存在于常用的中药材中,其往往会与OATs、P-gp和MRPs等发生相互作用。大黄素和大黄酸是大黄中的有效成分,是醌类化合物的代表。研究表明,经转染细胞验证,大黄素和大黄酸可抑制P-gp。同时醌类化合物结构往往存在羟基,因此常与OATs发生相互作用。大鼠ig给予大黄酸100 mg/kg,可显著升高OATs底物药物的血浆暴露量,其机制与大黄酸抑制肾脏OAT1/3导致OATs底物药物肾脏排泄减少有关^[29]。

丹参酮也是重要的醌类化合物,目前研究显示这类化合物具抗氧化、抗肿瘤、保护心脑血管等作用。丹参酮I和IIA研究较多,研究表明二者均是P-

gp和MRP1的底物^[85]。另外,体外实验提示,丹参酮I和IIA可剂量相关的减少Caco-2细胞对地高辛的外排,而增加抗肿瘤药物在耐药细胞SW620/Ad300中的蓄积^[86]。醌类化合物的相互作用研究多数集中在体外实验和动物实验,临床实践过程中醌类化合物与药物之间是否会发生有意义的DDIs,还需要进一步研究。

3 药物转运体介导的中药及单体相互作用研究展望

中药是中医的精髓,其在预防和治疗疾病中发挥着重要的作用。随着对中药研究的不断深入,应用现代化技术评价中药使我们对中药药效物质基础有了更深刻的认识。而在医疗实践中也涌现出了很多中药和西药联合治疗的方法,如何评价药物联用的安全性和有效性就成为摆在科研人员面前的问题。DDIs关系到治疗失败或不良反应的风险,所以对DDIs的预测就显得至关重要。但由于中药成分复杂、考察模型欠缺,评价中药及单体DDIs则显得比较困难。

临床常用的中药饮片或者中成药包含多种中药单体成分,这些复方制剂往往是中医实践过程中长期累积出的方剂,表现出较好的治疗效果。虽然现代分析技术已应用在中药有效成分分析中,但中药药效物质基础还有很多是未知的。因此,目前大部分研究均是探讨中药单体与药物转运体之间的作用。有的中药单体在中药中所含成分非常高,但生物利用度非常低,很难表现出影响其他药物药动学的特性。另外,一些单体化合物原型不会发生DDIs,但其代谢产物会与临床常用药物发生DDIs。DDIs体外研究往往会得到与体内结果矛盾的结果,可能的原因是体外研究没有考虑到机体对这些化合物的处置过程。因此,揭示中药及单体DDIs的机制,首先要仔细评价中药单体成分的药动学过程。

中药单体往往存在多种类似物,它们有类似的结构,所以均能够表现出对转运体相同的作用,只是由于亲和力不同作用有强弱之分。因此,在DDIs研究中需要找出对DDIs做出主要贡献的成分。

现有的DDIs研究方法主要有体内和体外方法。实验动物(大鼠、小鼠、兔、狗和猴等)、基因敲除动物等体内方法已应用在DDIs的研究中。体外方法包括Caco-2细胞、转染细胞和组织切片摄取等均可以对DDIs进行评估。近些年基于体内和体外数据的生理药动学模型(PBPK)也用在预测DDIs中^[87]。这些临床前评估方法在评估潜在的DDIs中起到了重要作用。

目前DDIs的研究从体外或者动物实验中获得大量的结果,但往往很难进行临床指导或应用,原因在于很多结果存在矛盾。在体外或动物体内出现的相互作用未必在人体内出现。比如黄连素可诱导许多肿瘤细胞中P-gp的表达^[88],但在人体内,长期使用黄连素可抑制P-gp的功能^[70]。究其原因可能是研究方法的局限性,比如肿瘤细胞系中转录因子的表达可能与正常原代细胞不同,因此如果调控机制在转录因子就会得到有误差的结果^[89]。如前所述,人参提取物在动物和健康人体内对P-gp的功能表现出截然相反的结果。

因此,临床研究是评价DDIs最有效的方法,其减少了种属差异,所得到的结果可以直接指导临床实践。但在临床研究中也要考虑到代谢酶和转运体的基因多态性对中药及单体DDIs的影响。槲皮素通过抑制P-gp提高他林洛尔的AUC和 $C_{\max}$,但在MDR1 3435 TT基因型的患者体内他林洛尔的AUC和 $C_{\max}$ 升高的幅度更明显。另外,在OATP1B1*1b/*1b基因型患者体内,黄芩苷可使瑞舒伐他汀的AUC_{0-72h}升高(47±11)%;在OATP1B1*1b/*15基因型患者体内,瑞舒伐他汀的AUC_{0-72h}升高(21±20)%;在OATP1B1*15/*15基因型患者体内,瑞舒伐他汀的AUC_{0-72h}升高(9±11)%。

DDIs的机制往往包括药物代谢酶介导、转运体介导或代谢酶和转运体同时参与。如果相互作用既有代谢酶参与也有转运体参与,将会给DDIs研究带来挑战。研究表明槲皮素既是P-gp的抑制剂^[62],也是CYP3A4的抑制剂^[90]。因此,在研究槲皮素与其他DDIs时,很难解释两种作用机制孰轻孰重。他克莫司同是P-gp和CYP3A4的底物,与南五味子提取物合用后,使他克莫司的AUC和 $C_{\max}$ 分别提高164%和227%,但是很难解释哪种机制对他克莫司的药动学影响更大。因此需要找到更好的评价方法来综合评价药物的相互作用。

4 结语

由于中药应用的普遍性,临床实践中同时服用西药、中药饮片或中成药的现象非常常见,因此研究中药及单体药相互作用对减少用药风险及寻找增强药效的方法具有重要的作用。DDIs可发生在药物的吸收、分布、代谢、排泄环节,可造成治疗失败、不良反应增多或协同增强药效。除药物代谢酶以外,药物转运体在中药及单体DDIs中也起到了重要的作用。目前研究显示,中药及单体DDIs主要涉及外排型转运体(P-gp、MRPs和BCRP)以及摄取型

转运体(OCTs、OATPs和OATs)。由于中药成分复杂、研究方法不统一以及代谢酶和转运体共同参与等原因,给中药及单体DDIs研究带来了诸多困难。因此,在开展中药及单体DDIs研究前,首先需要做好研究目标药物的质量控制工作,选择质谱、毛细管电泳和核磁共振等多成分分析方法,才能准确得到中药及单体成分体内和体外的数据。对中药单体成分药动学的深入研究是进行中药及单体DDIs研究的基础,只有获得准确详实的中药单体药动学数据,才能预测相互作用以及设计研究方案。体外实验和动物实验可以快速的预测中药及单体DDIs,PBPK模型可以用来预测一些体内的相互作用,但临床实验始终是评价DDIs的最有效方法。对中药及单体DDIs机制的研究可以对治疗方案的有效性和安全性有更深刻的认识,进一步加强对其的研究,对促进合理用药、推动中药发展具有重要的意义。

参考文献

- [1] 高利臣,张伟,刘昭前,等. 药物代谢相关基因介导的中药药物相互作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(3): 346-351.
- [2] Molassiotis A, Potrata B, Cheng K K F. A systematic review of the effectiveness of Chinese herbal medication in symptom management and improvement of quality of life in adult cancer patients [J]. Complement Ther Med, 2009, 17(2): 92-120.
- [4] Choi Y H, Chin Y W, Kim Y G. Herb-drug interactions: Focus on metabolic enzymes and transporters [J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(11): 1843-1863.
- [5] de Lima Toccafondo Vieira M, Huang S M. Botanical-drug interactions: a scientific perspective [J]. Planta Med, 2012, 78(13): 1400-1415.
- [6] 黄亚男,刘克辛. 转运体介导的药物相互作用对药物吸收的影响及其临床意义[J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 23-30.
- [7] 王崇,刘克辛. 外排型转运体与CYP450酶所介导的药物相互作用[J]. 药学报, 2014, 49(5): 590-595.
- [8] 冯源,刘克辛. 有机阴离子转运体研究的最新进展[J]. 药学报, 2016, 51(7): 1054-1059.
- [9] van de Steeg E, van Esch A, Wagenaar E, et al. Influence of human OATP_{1B1}, OATP_{1B3}, and OATP_{1A2} on the pharmacokinetics of methotrexate and paclitaxel in humanized transgenic mice [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(4): 821-832.
- [10] Shirasaka Y, Suzuki K, Nakanishi T, et al. Intestinal absorption of HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin

- mediated by organic anion transporting polypeptide [J]. Pharm Res, 2010, 27(10): 2141-2149.
- [11] Bansal T, Awasthi A, Jaggi M, et al. Pre-clinical evidence for altered absorption and biliary excretion of irinotecan (CPT -11) in combination with quercetin: Possible contribution of P-glycoprotein [J]. Life Sci, 2008, 83(7/8): 250-259.
- [12] Hermann R, Derendorf H, Von Richter O, et al. Core entrustable professional activities in clinical pharmacology: pearls for clinical practice: drug-drug and food-drug interactions [J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(6): 704-716.
- [13] Rebello S, Zhao S, Hariry S, et al. Intestinal OATP_{1A2} inhibition as a potential mechanism for the effect of grapefruit juice on aliskiren pharmacokinetics in healthy subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(5): 697-708.
- [14] Xu C H, Zhu L, Chan T, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are novel inhibitors of human organic anion transporting polypeptide 1A2 [J]. J Pharm Sci, 2016, 105(2): 884-890.
- [15] Mandery K, Bujok K, Schmidt I, et al. Influence of the flavonoids apigenin, kaempferol, and quercetin on the function of organic anion transporting polypeptides 1A2 and 2B₁ [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(11): 1746-1753.
- [16] Wen F J, Shi M Z, Bian J L, et al. Identification of natural products as modulators of OATP_{2B1} using LC-MS/MS to quantify OATP-mediated uptake [J]. Pharm Biol, 2016, 54(2): 293-302.
- [17] Xin H W, Li Q, Wu X C, et al. Effects of Schisandra sphenanthera extract on the blood concentration of tacrolimus in renal transplant recipients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(12): 1309-1311.
- [18] Zhang H, Bu F, Li L, et al. Prediction of drug-drug interaction between tacrolimus and principal ingredients of wuzhi capsule in chinese healthy volunteers using physiologically-based pharmacokinetic modelling [J]. Basic Clin Pharmacol, 2017, 122(3): 331-340.
- [19] Yang Z, Wang J R, Niu T, et al. Inhibition of P-glycoprotein leads to improved oral bioavailability of compound K, an anticancer metabolite of red ginseng extract produced by gut microflora [J]. Drug Metab Disp, 2012, 40(8): 1538-1544.
- [20] Dai H X, Li X R, Li X L, et al. Coexisted components of *Salvia miltiorrhiza* enhance intestinal absorption of cryptotanshinone via inhibition of the intestinal P-gp [J]. Phytomedicine, 2012, 19(14): 1256-1262.
- [21] Qiu F, Zeng J, Liu S, et al. Effects of danshen ethanol extract on the pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers [J]. Evid-Based Complem Altern Med, 2014, 2014(12): 473213.
- [22] Yang J M, Ip S P, Xian Y, et al. Impact of the herbal medicine *sophora flavescens* on the oral pharmacokinetics of indinavir in rats: The involvement of CYP3A and P-glycoprotein [J]. Plos One, 2012, 7(2): e31312.
- [23] Qi C L, Fu J N, Zhao H N, et al. Identification of UGTs and BCRP as potential pharmacokinetic determinants of the natural flavonoid alpinetin [J]. Xenobiotica, 2018: 1-8.
- [24] Imai Y, Tsukahara S, Asada S, et al. Phytoestrogens / flavonoids reverse breast cancer resistance protein / ABCG2-mediated multidrug resistance [J]. Cancer Res, 2004, 64(12): 4346-4352.
- [25] Yoshida N, Takada T, Yamamura Y, et al. Inhibitory effects of terpenoids on multidrug resistance-associated protein 2- and breast cancer resistance protein-mediated transport [J]. Drug Metab Disp, 2008, 36(7): 1206-1211.
- [26] Ni Z L, Bikadi Z, Rosenberg M F, et al. Structure and function of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) [J]. CDM, 2010, 11(7): 603-617.
- [27] Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC_{22A} gene superfamilies [J]. Brit J Pharmacol, 2012, 165(5): 1260-1287.
- [28] Kwon M, Choi Y A, Choi M K, et al. Organic cation transporter-mediated drug - drug interaction potential between berberine and metformin [J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(5): 849-856.
- [29] Ma L, Zhao L, Hu H, et al. Interaction of five anthraquinones from rhubarb with human organic anion transporter 1 (SLC_{22A6}) and 3 (SLC_{22A8}) and drug-drug interaction in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(3): 864-871.
- [30] Chen X, Zhou Z W, Xue C C, et al. Role of P-glycoprotein in restricting the brain penetration of tanshinone IIA, a major active constituent from the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, across the blood-brain barrier [J]. Xenobiotica, 2007, 37(6): 635.
- [31] Zhang D M, He Z W, Liu X D, et al. In-vivo and in-vitro studies on the effect of Huang-Lian-Jie-Du-Tang on nimodipine transport across rat blood-brain barrier [J]. J Pharm Pharmacol, 2007, 59(12): 1733-1738.
- [32] Shukla S, Zaher H, Hartz A, et al. Curcumin inhibits the activity of ABCG2/BCRP₁, a multidrug resistance-linked ABC drug transporter in mice [J]. Pharm Res, 2009, 26(2): 480-487.
- [33] Park S H, Paek J H, Shin D, et al. Purple perilla extracts with alpha-asarone enhance cholesterol efflux from

- oxidized LDL-exposed macrophages [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(4): 957-965.
- [34] Yu C P, Hsieh Y C, Chi-Sheng S A, et al. Increased systemic exposure of methotrexate by a polyphenol-rich herb via modulation on efflux transporters multidrug Resistance - Associated protein 2 and breast cancer resistance protein [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1): 343-349.
- [35] 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.
- [36] Shen H L, Xu W L, Chen Q Y, et al. Tetrandrine prevents acquired drug resistance of K₅₆₂ cells through inhibition of *mdr1* gene transcription [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(5): 659-665.
- [37] Zhang R H, Jie J J, Zhou Y A, et al. Long-term effects of panax ginseng on disposition of fexofenadine in rats in vivo [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(4): 657-667.
- [38] Lu W J, Huang J D, Lai M L. The effects of ergoloid mesylates and ginkgo biloba on the pharmacokinetics of ticlopidine [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 46(6): 628-634.
- [39] Wang L, Sweet D H. Active hydrophilic components of the medicinal herb *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) potently inhibit organic anion transporters 1 (Slc22a6) and 3 (Slc22a8) [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2012, 2012(2): 872458.
- [40] Ismail M. Interactions of glycyrrhizin with organic anion transporting polypeptides of rat and human liver [J]. *Hepatol Res*, 2003, 26(4): 343-347.
- [41] Xu F, Li Z, Zheng J, et al. The inhibitory effects of the bioactive components isolated from *scutellaria baicalensis* on the cellular uptake mediated by the essential solute carrier transporters [J]. *J Pharm Sci-U.S.*, 2013, 102(11): 4205-4211.
- [42] Cui J H, Liu X Y, Chow L M C. Flavonoids as P-gp inhibitors: a systematic review of SARs [J]. *CMC*, 2018, 25: DOI: 10.2174/0929867325666181001115225
- [43] Yu C P, Wu P P, Hou Y C, et al. Quercetin and rutin reduced the bioavailability of cyclosporine from neoral, an immunosuppressant, through activating P-glycoprotein and CYP 3A4 [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(9): 4644-4648.
- [44] Wang S, Duan K, Li Y, et al. Effect of quercetin on P-glycoprotein transport ability in Chinese healthy subjects [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(4): 390-394.
- [45] Li X G, Junshik C. Effects of quercetin on the pharmacokinetics of etoposide after oral or intravenous administration of etoposide in rats [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(4): 1411-1415.
- [46] Challa V R, Ravindra Babu P, Challa S R, et al. Pharmacokinetic interaction study between quercetin and valsartan in rats and in vitro models [J]. *Drug Devel Ind Pharm*, 2013, 39(6): 865-872.
- [47] Choi J S, Piao Y J, Kang K W. Effects of quercetin on the bioavailability of doxorubicin in rats: role of CYP3A4 and P-gp inhibition by quercetin [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(4): 607-613.
- [48] Kim K A, Park P W, Park J Y. Short-term effect of quercetin on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein, in healthy volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(6): 609-614.
- [49] Mitsunaga Y, Takanaga H, Matsuo H, et al. Effect of bioflavonoids on vincristine transport across blood-brain barrier [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 395(3): 193-201.
- [50] Han Y L, Li D, Yang Q J, et al. In vitro inhibitory effects of scutellarin on six human / rat cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein [J]. *Molecules*, 2014, 19(5): 5748-5760.
- [51] Qian F, Wei D Z, Zhang Q, et al. Modulation of P-glycoprotein function and reversal of multidrug resistance by (-)-epigallocatechin gallate in human cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2005, 59(3): 64-69.
- [52] Shin S C, Choi J S. Effects of epigallocatechin gallate on the oral bioavailability and pharmacokinetics of tamoxifen and its main metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2009, 20(7): 584-588.
- [53] Lin L C, Wang M N, Tsai T H. Food - drug interaction of (-)-epigallocatechin-3-gallate on the pharmacokinetics of irinotecan and the metabolite SN-38 [J]. *Chemico-Biol Interact*, 2008, 174(3): 177-182.
- [54] Li C, Choi J S. Effects of epigallocatechin gallate on the bioavailability and pharmacokinetics of diltiazem in rats [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(11): 815-818.
- [55] Cao J, Chen X, Liang J, et al. Role of P-glycoprotein in the Intestinal Absorption of Glabridin, an Active Flavonoid from the Root of *Glycyrrhiza glabra* [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(4): 539-553.
- [56] Yoshikawa M, Ikegami Y, Sano K, et al. Transport of SN-38 by the wild type of human ABC transporter ABCG2 and its inhibition by quercetin, a natural flavonoid [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2004, 4(1): 25-35.
- [57] Choiprasert W, Dechsupa N, Kothan S, et al. Quercetin, quercetrin except rutin potentially increased pirarubicin cytotoxicity by non-competitively inhibiting the P-glycoprotein-and MRP₁ function in living K₅₆₂ / adr and GLC₄ / adr cells [J]. *Am J Pharmacol Toxicol*, 2010, 5(1): 24-33.
- [58] Scambia G, Ranelletti F O, Panici P B, et al. Quercetin

- potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant MCF-7 human breast-cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1994, 34(6): 459.
- [59] Iriti M, Kubina R, Cochis A, et al. Rutin, a quercetin glycoside, restores chemosensitivity in human breast cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(10): 1529-1538.
- [60] Kalapos-Kovács B, Juhász V, Temesszentandrás-Ambrus C, et al. Baicalin is a substrate of OATP₂B₁ and OATP₁B₃ [J]. *Phytotherapy Research*, 2018, 32(8): 1647-1650.
- [61] Navrátilová L, Ramos Mandíková J, Pávek P, et al. Honey flavonoids inhibit hOATP₂B₁ and hOATP₁A2 transporters and hOATP-mediated rosuvastatin cell uptake in vitro [J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(7): 745-755.
- [62] Wu L X, Guo C X, Chen W Q, et al. Inhibition of the organic anion-transporting polypeptide 1B₁ by quercetin: an in vitro and in vivo assessment [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2012, 73(5): 750-757.
- [63] Fan L, Zhang W, Guo D, et al. The effect of herbal medicine baicalin on pharmacokinetics of rosuvastatin, substrate of organic anion-transporting polypeptide 1B₁ [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3): 471-476.
- [64] Kitagawa S, Nabekura T, Takahashi T, et al. Structure - Activity relationships of the inhibitory effects of flavonoids on P-glycoprotein-mediated transport in KB-C₂ cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(12): 2274-2278.
- [65] Pick A, Müller H, Mayer R, et al. Structure - activity relationships of flavonoids as inhibitors of breast cancer resistance protein (BCRP) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(6): 2090-2102.
- [66] Dai J Y, Yang J L, Li C. Transport and metabolism of flavonoids from Chinese herbal remedy Xiaochaihu-tang across human intestinal Caco-2 cell monolayers [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(9): 1086-1093.
- [67] van Zanden J J, Wortelboer H M, Bijlsma S, et al. Quantative structure activity relationship studies on the flavonoid mediated inhibition of multidrug resistance proteins 1 and 2 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69(4): 699-708.
- [68] Vuddanda P R, Chakraborty S, Singh S. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(10): 1297-1307.
- [69] Qiu W, Jiang X H, Liu C X, et al. Effect of berberine on the pharmacokinetics of substrates of CYP3A and P-gp [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(1): 1553-1558.
- [70] Wu X C, Li Q, Xin H W, et al. Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(8): 567-572.
- [71] Jing W H, Safarpour Y, Zhang T, et al. Berberine upregulates P-glycoprotein in human caco-2 cells and in an experimental model of colitis in the rat via activation of nrf2-dependent mechanisms [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 366(2): 332-340.
- [72] Yu C P, Huang C Y, Lin S P, et al. Activation of P-glycoprotein and CYP 3A by Coptidis Rhizoma in vivo : Using cyclosporine as a probe substrate in rats [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2): S125-S132.
- [73] Sun S Y, Wang K, Lei H M, et al. Inhibition of organic cation transporter 2 and 3 may be involved in the mechanism of the antidepressant-like action of berberine [J]. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psych*, 2014, 49: 1-6.
- [74] Zhang X F, Qiu F R, Jiang J, et al. Intestinal absorption mechanisms of berberine, palmatine, jateorhizine, and coptisine: involvement of P-glycoprotein [J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(4): 290-296.
- [75] Zhang Y X, Liu X M, Zuo T, et al. Tetramethylpyrazine reverses multidrug resistance in breast cancer cells through regulating the expression and function of P-glycoprotein [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 534-538.
- [76] Zhang J, Zhou F, Wu X, et al. 20(S) - ginsenoside Rh₂ noncompetitively inhibits P-glycoprotein in vitro and in vivo: a case for herb-drug interactions [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(12): 2179-2187.
- [77] Ye R P, Chen Z D. Saikosaponin A, an active glycoside from Radix bupleuri, reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in MCF-7/ADR cells and HepG2/ADM cells [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(2): 176-184.
- [78] Yan Y Y, Wang F, Zhao X Q, et al. Degradation of P-glycoprotein by pristimerin contributes to overcoming ABCB₁-mediated chemotherapeutic drug resistance in vitro [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 31-40.
- [79] Yoshida N, Koizumi M, Adachi I, et al. Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by terpenoids contained in herbal medicines and natural products [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(12): 2033-2039.
- [80] Nabekura T, Yamaki T, Ueno K, et al. Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 by dietary phytochemicals [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(5): 867-873.
- [81] Huang C, Xu D J, Xia Q, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of human hepatic cancer cells by Astragaloside II [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(12): 1741-1750.
- [82] Wang P P, Xu D J, Huang C, et al. Astragaloside IV reduces the expression level of P-glycoprotein in

- multidrug-resistant human hepatic cancer cell lines [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6): 2131-2137.
- [83] Oh Y, Jeong Y S, Kim M S, et al. Inhibition of organic anion transporting polypeptide 1B₁ and 1B₃ by betulinic acid: effects of preincubation and albumin in the media [J]. J Pharm Sci, 2018, 107(6): 1713-1723.
- [84] Wang L, Sweet D H. Interaction of natural dietary and herbal anionic compounds and flavonoids with human organic anion transporters 1 (SLC₂₂A6), 3 (SLC₂₂A8), and 4 (SLC22A11) [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 612527.
- [85] Yu X Y, Lin S G, Chen X, et al. Transport of cryptotanshinone, a major active triterpenoid in Salvia miltiorrhiza Bunge widely used in the treatment of stroke and Alzheimer's disease, across the blood-brain barrier [J]. Curr Drug Metab, 2007, 8(4): 365-377.
- [86] Yu X Y, Lin S G, Zhou Z W, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone IIA, a major active ingredient in the root of Salvia miltiorrhiza Bunge [J]. Curr Drug Metab, 2007, 8(4): 325-340.
- [87] Brantley J, Gufford T, Dua R, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling framework for quantitative prediction of an herb-drug interaction [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2015, 3(3): 1-9.
- [88] Nies A T, Herrmann E, Brom M, et al. Vectorial transport of the plant alkaloid berberine by double-transfected cells expressing the human organic cation transporter 1 (OCT1, SLC₂₂A1) and the efflux pump MDR1 P-glycoprotein (ABCB₁) [J]. Naunyn-Schmied Arch Pharmacol, 2008, 376(6): 449-461.
- [89] Wu X, Ma J, Ye Y, et al. Transporter modulation by Chinese herbal medicines and its mediated pharmacokinetic herb-drug interactions [J]. J Chromatogr B, 2016, 1026: 236-253.
- [90] Hsiu S L, Hou Y C, Wang Y H, et al. Quercetin significantly decreased cyclosporin oral bioavailability in pigs and rats [J]. Life Sci, 2002, 72(3): 227-235.