

• 综述 •

植物成分与细胞色素 P450 相互作用的研究进展

孙 敏^{1,2}, 刘 鹏², 付晓丽², 徐为人^{1,2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘 要: 细胞色素 P450 (CYP450) 是体内参与药物代谢的重要酶系, 其活性在受到诱导或抑制后将干扰药物的作用。植物成分普遍存在于食物与药物中, 与 CYP450 的相互作用将产生广泛影响。总结近年来植物成分与细胞色素 P450 的 7 个亚型 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 相互作用的研究结果, 为临床上合理用药提供参考。

关键词: 细胞色素 P450; 植物成分; 相互作用

中图分类号: R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2012)06-0465-04

Study on interaction between cytochrome P450 and phytochemicals

SUN Min^{1,2}, LIU Peng², FU Xiao-li², XU Wei-ren^{1,2*}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Cytochrome P450 is a kind of important enzyme for the metabolism of drugs and could interfere the effects of drugs after the activity is inhibited or induced. The phytochemicals are widespread in food and drugs, and have a lot of chances to interact with drugs on cytochrome P450. This kind of interaction has wide-ranging impacts. Therefore, this article reviews the interaction between phytochemicals and seven major isoforms of cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4) and provides the valuable information for the rational use of related medicines in clinic.

Key words: cytochrome P450 (CYP450); phytochemicals; interaction

细胞色素 P450 (CYP450) 是体内参与药物代谢的重要酶系, 由于食物和植物来源的药物与日常生活密切相关, 植物成分对 CYP450 系统的影响将对药物的作用产生广泛的影响, 因此近年来关于 CYP450 与植物成分相互作用的研究越来越多^[1], CYP450 最主要的 7 种亚型 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4 的约占肝脏 CYP450 总量的 80% 以上。据统计, 目前的上市药物中约有 90% 以上是由这 7 种亚型代谢的^[2], 其活性在受到诱导或抑制后将干扰药物的作用^[3], 植物中存在着较多与 CYP450 相互作用的成分 (表 1), 是药物相互作用的重要来源。本文初步总结了 CYP450 与植物成分相互作用的相关研究结果。

1 与 CYP1A2 相互作用的植物成分

CYP1A2 约占肝脏 CYP450 总量的 13%, 由其参与代谢的药物约占 CYP450 代谢药物总量的 4%。CYP1A2 能催化芳胺类和杂环胺类化合物, 参与咖啡因 (约 90% 的咖啡因清除由该酶介导)、茶碱等药物代谢, 并且在十几种前致癌物的激活或灭活中起到重要作用。

黄酮类化合物中高良姜素和芹菜素对 CYP1A2 有强抑制作用, 黄芩素^[4]、山柰酚、异鼠李素和槲皮素对 CYP1A2 有中等抑制作用, 桑黄素、染料木素、橙皮素和柚皮素对 CYP1A2 有较弱的抑制作用^[5], 葛根素在 0.1 mmol/L 时对 CYP1A2 有中等抑制作用, 且随葛根素浓度的增高, 对 CYP1A2 的

收稿日期: 2012-09-11

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009; 2010ZX09401-307-1-1)

作者简介: 孙 敏 (1986—), 女, 硕士研究生, 主要从事药物分析研究。E-mail: minsun2009@126.com

*通讯作者 徐为人, 男, 研究员, 博士生导师, 主要研究方向为药物设计与发现、新药药理学。Tel: (022)23006862 E-mail: xuwr@tjipr.com

表1 与 CYP450 亚型存在中强程度相互作用的植物成分表

Table 1 Phytochemicals in moderate and strong interactions with CYP450 isoforms

CYP450	底物	抑制剂	诱导剂
CYP1A2	大豆苷元、小檗碱、藜本内酯、川陈皮素	高良姜素、芹菜素、黄芩素、山柰酚、异鼠李素、槲皮素、伪麻黄碱、葛根素、吴茱萸次碱、隐丹参酮、大黄酸、半枝莲水提取物和乙醇提取物	麻黄碱、三七总皂苷提取物、丹参酮Ⅱ _A 、淫羊藿提取物、桔梗水提液
CYP2A6		紫杉醇	
CYP2C9	甘草次酸、藜本内酯	高良姜素、黄芩素、芹菜素、山柰酚、槲皮素和染料木素、喜树碱、金雀花碱、小檗碱、齐墩果酸、鬼臼毒素	黄芩水提液和淫羊藿提取物
CYP2C19	丹参酮Ⅱ _A	异鼠李素、吴茱萸次碱、喜树碱、齐墩果酸	丹参酮Ⅱ _A
CYP2D6	丹参酮Ⅱ _A 、小檗碱	葛根素、吴茱萸次碱、小檗碱、清开灵注射液和盐酸川芎嗪注射液	
CYP2E1		高良姜素、黄芩素、芹菜素、山柰酚和槲皮素、山楂	丹参酮Ⅱ _A 、藤黄酸、酸枣仁、远志和桔梗的水提液、淫羊藿提取物
CYP3A4	藜本内酯、青蒿素和雷公藤甲素、小檗碱	柑桔素、大黄酸、鬼臼毒素	淫羊藿提取物和注射用益气复脉

抑制作用也增强^[6]。生物碱类化合物中喜树碱是 CYP1A2 的弱抑制剂^[7]，辣椒素和二氢辣椒素能够抑制 CYP1A2 的活性^[8]。蒽醌类化合物中隐丹参酮对 CYP1A2 有较强的抑制作用^[9]，大黄酸为 CYP1A2 的中等抑制剂^[7]。三萜类化合物齐墩果酸服用 7 d 后对 CYP1A2 体内活性有弱抑制作用^[10]。另外，具体植物成分不明确的半枝莲水提取物和乙醇提取物^[11]对 CYP1A2 有中等强度抑制作用。

对 CYP1A2 酶活性有诱导作用的有：生物碱类化合物麻黄碱^[7]；蒽醌类化合物丹参酮Ⅱ_A 在 7 mg/(kg·d) 时对 CYP1A2 有弱的诱导作用，在 20、60、80 mg/(kg·d) 时对 CYP1A2 有强诱导作用^[13]；萜类化合物莪术油对 CYP1A2 有弱的诱导作用^[14]；另外还有淫羊藿提取物^[15]。

CYP1A2 的底物有：挥发油成分藜本内酯^[16]、生物碱类化合物小檗碱^[17]和黄酮类化合物川陈皮素^[18]。

2 与 CYP2A6 相互作用的植物成分

CYP2A6 约占肝脏 CYP450 总量的 4%，由其参与代谢的药物约占 CYP450 代谢药物总量的 2%。CYP2A6 可催化香豆素的羟化反应，主要参与尼古丁、氟烷等药物的代谢。

研究发现对 CYP2A6 活性有抑制作用的植物成分有 2 个：呋喃香豆素类化合物 8-甲氧补骨脂素^[19]、木脂素类化合物鬼臼毒素^[20]。

3 与 CYP2C9 相互作用的植物成分

CYP2C9 约占肝脏 CYP450 总量的 20%，其参与

代谢的药物约占 CYP450 代谢药物总量的 10%。CYP2C9 参与许多不同药物的代谢，包括一些治疗指数比较窄的药物，如华法林、甲苯磺丁脲和苯妥因等，还参与一些前致癌物、前毒物和致突变剂的活化。

目前研究发现对 CYP2C9 有抑制作用的植物成分有：黄酮类化合物中高良姜素、黄芩素、芹菜素、山柰酚、槲皮素和染料木素有中等抑制作用，异鼠李素、桑黄素、橙皮素和柚皮素有较弱抑制作用^[5]；生物碱类化合物喜树碱、金雀花碱、小檗碱有中等抑制作用^[7]；三萜类化合物齐墩果酸有中等抑制作用^[9]；木脂素类化合物鬼臼毒素对 CYP2C9 有强抑制作用^[20]。另外，成分不明确的半枝莲水提取物和乙醇提取物是 CYP2C9 的弱抑制剂^[11]。

对 CYP2C9 有诱导作用的是淫羊藿提取物^[15]。

CYP2C9 的底物有：挥发油成分藜本内酯^[16]和甘草次酸^[21]。

4 与 CYP2C19 相互作用的植物成分

CYP2C19 参与代谢的药物约占 CYP450 代谢药物总量的 2%，参与氯吡格雷、奥美拉唑、美芬妥英等药物的代谢，其活性存在显著的个体差异，表现为遗传多样性，从而表现为血药的个体差异。

黄酮类化合物中黄芩素、槲皮素、橙皮素和柚皮素对 CYP2C19 有较弱的抑制作用^[5]，异鼠李素对 CYP2C19 有中等抑制作用^[7]。生物碱类化合物中喜树碱对 CYP2C19 有中等抑制作用^[7]，金雀花碱和盐酸小檗碱对 CYP2C19 有较弱的抑制作用^[10]。蒽醌类

化合物大黄酸对 CYP2C19 有弱的抑制作用^[7]。三萜类化合物齐墩果酸对 CYP2C19 有中等抑制作用^[7]。

另外, 蒽醌类化合物丹参酮 II_A 在 60、80 mg/(kg·d) 时对 CYP1A2 有弱的诱导作用^[13]。

CYP2C19 的底物有蒽醌类化合物丹参酮 II_A^[22]。

5 与 CYP2D6 相互作用的植物成分

CYP2D6 约占肝脏 CYP450 总量的 2%, 其参与代谢的药物约占 CYP450 代谢药物总量的 30%。CYP2D6 参与许多药物的氧化代谢, 还参与某些环境中毒性化合物的代谢。

黄酮类化合物中槲皮素、黄芩苷^[23]和柚皮素^[7]对 CYP2D6 有较弱的抑制作用, 葛根素在 0.1 mmol/L 时对 CYP2D6 有中等的抑制作用^[6], 且随葛根素浓度的增高, 对 CYP2D6 活性的抑制作用也增强。生物碱类化合物中盐酸小檗碱对 CYP2D6 有中等抑制作用^[7]。蒽醌类化合物大黄酸对 CYP2D6 有较弱的抑制作用^[7]。木脂素类化合物鬼臼毒素对 CYP2D6 有弱的抑制作用^[20]。皂苷类化合物甲基原薯蓣皂苷在 1~10 mol/L 时对 CYP2D6 无明显抑制作用, 在 100 mol/L 时对 CYP2D6 的活性有抑制趋势^[24]。另外, 中药复方红花注射液对大鼠 CYP2D6 有弱的抑制作用^[25], 清开灵注射液和盐酸川芎嗪注射液对 CYP2D6 有中等抑制作用^[23]。

CYP2D6 参与生物碱类化合物小檗碱^[17]和蒽醌类化合物丹参酮 II_A^[22]的代谢。

6 与 CYP2E1 相互作用的植物成分

CYP2E1 约占肝脏 CYP450 总量的 7%, 其参与代谢的药物约占 CYP450 代谢药物总量的 2%。CYP2E1 能够代谢一些低分子有机化合物及药物, 如乙醇、氟烷、氯唑沙宗、氟烷及烟草中的许多成分, 还能催化许多前致癌物和前毒物的活化过程。

黄酮类化合物中高良姜素对 CYP2E1 有强抑制作用, 黄芩素、芹菜素、山柰酚和槲皮素对 CYP2E1 有中等抑制作用^[5]。生物碱类化合物中伪麻黄碱^[12]对 CYP2E1 有弱的抑制作用。木脂素类化合物鬼臼毒素对 CYP2E1 有弱的抑制作用^[20], 三萜类化合物齐墩果酸服用 7 d 后对 CYP2E1 体内活性有轻微抑制作用^[10]。山楂提取物高剂量和低剂量均能不同程度的抑制 CYP2E1 的活性^[26]。

对 CYP2E1 有诱导作用的有: 蒽醌类化合物丹参酮 II_A 在 7 mg/(kg·d) 时对 CYP2E1 有中等的诱导作用, 在 20、60、80 mg/(kg·d) 时对 CYP1A2 有强诱导作用^[9]。藤黄酸对 CYP1E2 有诱导作用^[27]。另外,

植物成分不确切的淫羊藿提取物^[15]、高剂量的五味子水提取物及醇提取物^[28]能诱导 CYP1E2 的活性。

7 与 CYP3A4 相互作用的植物成分

CYP3A4 占肝脏 CYP450 总量的 30%~40%, 是 CYP 酶系中最重要的亚型, 其参与代谢的药物约占 CYP450 代谢药物总量的 50%。CYP3A4 参与许多外源性化合物的代谢, 还参与活化部分前致癌物。

黄酮类化合物中黄芩素、槲皮素、染料木素和柚皮素对 CYP3A4 有弱抑制作用^[5], 柑桔素对 CYP3A4 有弱的抑制作用^[29]。蒽醌类化合物大黄酸对 CYP3A4 有中等抑制作用^[9]。呋喃香豆素类对 CYP3A4 有抑制作用^[30-32]。木脂素类化合物鬼臼毒素对 CYP3A4 有强抑制作用^[20]。另外, 半枝莲水提取物和乙醇提取物是 CYP3A4 的弱抑制剂^[11]。

对 CYP3A4 有诱导作用的有: 淫羊藿提取物^[15]。

CYP3A4 参与挥发油成分藁本内酯^[16]和生物碱类化合物小檗碱^[17]的代谢。

8 结语

目前已经认识的植物成分与 CYP450 相互作用结果, 一方面可以为临床上合理使用相关中西药物提供有力的指导依据, 另一方面也为认识中药作用提供新的视角, 中药含有的复杂成分不可避免存在基于 CYP450 的相互作用, 这种相互作用可能也是中药配伍合理性的重要因素之一, 因此, 阐明植物成分与 CYP450 相互作用具有重要意义。

植物成分种类繁多, 含量千差万别, 在人类的食物与药物中广泛存在, 目前的研究只涉及了一小部分的植物成分。另外, CYP450 酶是一个超大的家族, 包含丰富的亚族, 植物成分与 CYP450 之间的相互作用是一个非常复杂过程, 目前的结果与比较系统阐明植物成分参与相互作用的规律还有相当长的距离, 还需要更加广泛而深入的研究。

参考文献

- [1] Izzo A A, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs [J]. *Drugs*, 2009, 69(13): 1777-1798.
- [2] Wienkers L C, Heath T G. Predicting *in vivo* drug interactions from *in vitro* drug discovery data [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(10): 825-833.
- [3] Isoherranen N, Hachad H, Yeung C K. Qualitative analysis of the role of metabolites in inhibitory drug-drug interactions literature evaluation based on the metabolism and transport drug interaction database [J]. *Chem Res Toxicol*, 2009, 22(2): 294-298.
- [4] Jian T Y, He J C, He G H, *et al.* Scutellarin inhibits

- cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) in rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(8):1226-1230.
- [5] 和凡, 钟国平, 黄民, 等. LC-MS/MS 法研究黄酮类化合物对人肝微粒体细胞色素 P450 酶 6 种亚型的抑制作用 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(24): 2340-2348.
- [6] 王启斌, 狄伟, 涂自良, 等. 葛根素对细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 医药导报, 2008, 27(5): 500-504.
- [7] 艾常虹, 孙汉雄, 李桦, 等. 中药有效成分对细胞色素 P450 酶的抑制活性评价 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(4): 519-523.
- [8] Zhang Q H, Hu J P, Wang B L, *et al.* Effects of capsaicin and dihydrocapsaicin on human and rat liver microsomal CYP450 enzyme activities *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(4): 382-95.
- [9] 潘莹, 邓颖, 黄民, 等. 隐丹参酮对大鼠微粒体 CYP 酶的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(4): 331-334.
- [10] 杜瑜, 朱荣华, 李焕德, 等. 齐墩果酸对健康人体 CYP1A2, CYP2E1 及 CYP3A4 抑制作用的研究 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(4): 300-303.
- [11] 李卓, 李燕华, 王海云, 等. 半枝莲粗提物对人肝脏细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中南药学, 2008, 6(1): 53-55.
- [12] 吴文华, 刘丽, 陈勇, 等. 伪麻黄碱与麻黄碱对大鼠细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1804-1807.
- [13] 和凡, 钟国平, 黄民, 等. 丹参酮 II_A 对大鼠细胞色素 P450 酶的诱导作用 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 938-942.
- [14] 曹高忠, 郑仰明, 叶晓兰, 等. 莪术油对大鼠肝微粒体 CYP1A2 酶活性的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5): 1036-1038.
- [15] 胡道德, 顾磊, 刘皋林, 等. Cocktail 探针药物评价淫羊藿提取物对大鼠 CYP450 酶的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(5): 337-341.
- [16] 钱敏, 石力夫, 胡晋红. 藜本内酯在大鼠肝微粒体中代谢的酶动力学 [J]. 药学报, 2009, 44(4): 395-400.
- [17] Li Y, Ren G, Wang Y X, *et al.* Bioactivities of berberine metabolites after transformation through CYP450 isoenzymes [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 62.
- [18] Koga N, Matsuo M, Ohta C, *et al.* Comparative study on nobiletin metabolism with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters and rat cytochrome P450 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(12): 2317-2323.
- [19] Visoni S, Meireles N, Monteiro L, *et al.* Different modes of inhibition of mouse Cyp2a5 and rat CYP2A3 by the food derived 8-methoxypsoralen [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(3): 1190-1195.
- [20] Song J H, Sun D X, Chen B, *et al.* Inhibition of CYP3A4 and CYP2C9 by podophyllotoxin: implication for clinical drug-drug interactions [J]. *J Biosci*, 2011, 36(5): 879-885.
- [21] 高凯, 余伟, 杨静, 等. 大鼠肝微粒体 CYP3A1/2 和 CYP2C9/10 参与甘草次酸羟化代谢 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(11): 1255-1260.
- [22] 毕惠嫦, 和凡, 黄民, 等. 丹参酮 II_A 在大鼠肝微粒体酶中的代谢动力学 [J]. 中草药, 2007, 38(6): 882-886.
- [23] 于卫江, 黄丽军, 朱大岭, 等. 应用大鼠肝微粒体筛选对细胞色素 P450_{2D6} 有抑制作用的中药 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 397-401.
- [24] 曹秀珍, 张伟, 姚新生, 等. 甲基原薯蓣皂苷对人肝微粒体中 7 种 CYP450 酶活性的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(11): 914-918.
- [25] 刘高峰, 郭兴蕾, 黄丽军, 等. 红花注射液对大鼠细胞色素 CYP450_{2D6} 亚型的抑制作用 [J]. 中草药, 2008, 39(12): 1829-1832.
- [26] 肖婷. 山楂对正常大鼠肝脏 CYP2E1 活性的影响 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27(12): 1764-1765.
- [27] 熊海伟, 王欣之, 文红梅, 等. 探针药物评价藤黄酸对细胞色素 P450 亚型的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(1): 40-43.
- [28] 王宝莲, 扈金萍, 李燕, 等. 混合探针底物法测定五味子成分对大鼠肝脏细胞色素 P450 同工酶的影响 [J]. 药学报, 2011, 46(8): 922-927.
- [29] 张志华, 候艳宁, 郭丁妮, 等. 柑桔素抑制 CYP450_{3A4} 的活性并减轻异烟肼和利福平合用的肝细胞毒性 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(12): 1619-1622.
- [30] Uesawa Y, Mohri K. Quantitative structure activity relationship (QSAR) analysis of the inhibitory effects of furanocoumarin derivatives on cytochrome P450_{3A} activities [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(1): 41-46.
- [31] Fenneteau F, Poulin P, Nekka F. Physiologically based predictions of the impact of inhibition of intestinal and hepatic metabolism on human pharmacokinetics of CYP3A substrates [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(1): 486-514.
- [32] Iwanaga K, Hayashi M, Hamahata Y, *et al.* Furanocoumarin derivatives in Kampo extract medicines inhibit cytochrome P450_{3A4} and P-glycoprotein [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(8): 1286-1294.