

基于转运体的中药毒性及药物相互作用研究进展

叶倩^{1,2}, 文海若^{2*}, 汪祺^{2*}, 马双成^{1,2}

1. 中国药科大学, 江苏 南京 211198

2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘要: 中药-药物的相互作用已成为药物毒性研究的热点。许多中药的活性成分或其提取物在体内的药效和毒性与转运体相关, 转运体的表达或活性可明显影响中药在体内的药动学和生物活性。其中, 基于转运体的马兜铃酸、雷公藤甲素等中药成分的肝、肾毒性的研究十分广泛, 而中药对转运体的作用也会对其他药物的代谢产生影响从而发生药物的相互作用。主要基于转运体角度来概述中药毒性及对其他药物代谢的影响, 对中药的毒性研究及临床上的合理用药具有指导意义。

关键词: 中药; 转运体; 肝毒性; 肾毒性; 中药-药物相互作用

中图分类号: R285.62 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 08-1800-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.035

Research progress of metabolism and drug interaction of traditional Chinese medicine based on transporter

YE Qian^{1,2}, WEN Hairuo², WANG Qi², MA Shuangcheng^{1,2}

1. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: Herbal-drug interactions have become a hot spot of drug toxicity researches. The potency and toxicity of many active ingredients or extracts of traditional Chinese medicines (TCMs) *in vivo* are related to transporters, and the expression of activity of the transporter could significantly affect the pharmacokinetics and biological activity of TCMs in the body. Among them, studies on the hepatorenal toxicity of aristolochic acid, triptolide and other TCMs ingredients based on transporters have been extensive. The effect of TCMs on transporters will also affect the metabolism of other drugs, resulting in drug interactions. This article summarized the toxicities of TCMs and the effects on metabolism of other drugs from the perspective of transporters, which has guiding significance for toxicity study of TCMs and rational drug use in clinical practice.

Key words: traditional Chinese medicine; transporter; hepatotoxicity; nephrotoxicity; herbal-drug interactions

中药作为临床医学的重要组成部分,已在临床广泛地应用于治疗心脏病、疼痛、高血压和糖尿病等疾病。有研究显示,在美国接受处方药治疗的患者中有16%同时在服用中草药或天然药物^[1]。鉴于中药的广泛应用,中药-药物相互作用(herbal-drug interactions, HDI)日益受到广泛关注。药物间相互作用普遍存在,主要包括药效学和药动学两种相互作用。药效学的相互作用表现为药物之间的协同作用或拮抗作用,如麻黄碱类的交感神经效应可以

拮抗降压药的降压作用;而药动学方面的药物相互作用则表现为药物在体内药动学的改变,其主要机制是转运体(transporter)或代谢酶的表达或活性的改变。

转运体活性的变化可以影响中药在体内吸收、分布、代谢、排泄(absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME)过程,同时也可能引起体内内源性物质紊乱。转运体的这些特性表明其在中药毒性及药物的相互作用之中发挥至关

收稿日期: 2021-03-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503347, 81503068); 国家十三五“重大新药创制”专项(2018ZX09201017)

第一作者: 叶倩, 女, 硕士研究生, 研究方向为药理毒理。Tel: 15871808114 E-mail: 1633487699@qq.com

*共同通信作者: 文海若, 研究员, 研究方向为药理毒理。E-mail: wenhairuo@nifdc.org.cn

汪祺(1982—), 研究员, 研究方向为中药毒理。E-mail: sansan8251@sina.com

重要的作用。研究转运体对于中药毒性的影响对理解中药毒性机制提供了新的角度,也为中药的临床使用及与其他药物的联合应用提供了理论依据。本文就基于转运体对一些中药和中药成分的毒性机制和中药和药物的相互应用进行综述。

1 转运体的分类及分布

转运体是位于细胞膜上的一类功能性跨膜蛋白,可介导内源性物质和外源性药物及其代谢物进出细胞,且特异性表达于各组织器官细胞中,如小肠、肝、肾、脑组织及一些生殖器官中细胞的顶侧膜或基底侧膜上^[2]。大多数药物是通过调控转运体功能来影响药物底物在体内的变化过程,进而改变药物在体内的药动学。根据转运体对底物跨膜转运方向的不同分为摄入型转运体(uptake transporters),如溶质转运体(solute carrier, SLC)和外排型转运体(efflux transporters),如ATP结合盒转运体(ATP binding cassette, ABC)^[3]。

SLC在肝脏或肾脏摄取内源性化合物和药物过程中发挥重要作用,ABC利用水解ATP的能量对药物及内源性物质进行转运^[4]。其中,ABC类转运体包括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)等;SLC类转运体包括有机阳离子转运体(organic cation transporter, OCTs)、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)和寡肽转运体(oligopeptide transporter, PEPTs)等。

2 转运体与中药肝毒性风险

肝脏是药物代谢的重要器官,胆管细胞基底侧分布着多种外排型转运体,如P-gp、BCRP和MRPs等;而肝细胞基底侧分布着多种摄取型转运体,如OATs、OCTs和OATPs等。因此,基于转运体来研究中药成分的肝毒性是重要途径之一。

2.1 生物碱类

目前研究的生物碱类作用机制涉及P-gp和MRPs,且大部分生物碱在生理条件下以有机阳离子形式存在,所以也涉及对OCTs的作用。研究表明不饱和生物碱所导致的肝损伤等毒副作用与转运体功能的改变存在密切联系。乌头碱、中乌头碱和次乌头碱是附子的主要有效成分,也是其毒性成分。利用MRP2-MD-CKII细胞对乌头碱、中乌头碱和次乌头碱进行转运体实验研究,结果表明乌头

碱、中乌头碱在MRP2-MDCKII细胞内含量降低,且两者可通过影响MRP2的功能而改变彼此的生物利用度,MRP2外排能力增强可以减少乌头类生物碱在体内的蓄积,从而降低其毒性^[5]。

临床广泛用于治疗类风湿性关节炎的雷公藤多苷,其主要有效成分二萜类生物碱雷公藤甲素(triptolide)会导致严重肝毒性,并且肝毒性的产生被认为是P-gp与细胞色素P450 3A4酶(CYP3A4)共同介导的,当雷公藤甲素与P-gp抑制剂联合使用时肝毒性显著增强^[6]。同时,雷公藤甲素还可对转运体OATP2和MRP2产生作用,其上调了摄入转运体OATP2以及抑制了外排MRP2表达,破坏了其原有的代谢平衡,致使肝细胞内胆红素等物质蓄积,从而造成肝细胞损伤^[7]。除此之外,其他生物碱类化合物,如黄藤素、药根碱、小檗胺等均有文献报道可与P-gp、MRPs和OCTs等转运体发生相互作用从而影响药物代谢。

2.2 皂苷类

有研究提示商陆、黄药子、木通等中药的毒性可能与其皂苷类成分有关。黄药子中的黄独素B是致其造成肝损伤的主要成分之一,研究人员给予小鼠黄独素B,采血后分离血清测量相应生化指标后发现,血清中总胆红素(TBIL)、血清总胆汁酸(TBA)明显高于空白组,蛋白免疫印迹表明转运体MRP2表达明显低于空白组,结果可以推断因为转运体MRP2的功能失常致使体内胆红素、胆汁酸或其他毒物的蓄积而损害肝细胞^[8]。

2.3 蒽醌类

李红品等^[9]以何首乌干燥藤茎首乌藤及其提取物为研究对象,采用磺溴酞钠作为OATP1A1、OATP1B2和MRP2转运体的底物,结果表明首乌藤及其提取物对转运体OATP1A1、OATP1B2活性产生了明显的抑制作用,肝脏生化指标明显降低,同时首乌藤及提取物组中OATP1A1和OATP1B2 mRNA基因表达明显低于空白组,且提取物组MRP2基因受到明显抑制。研究何首乌4种单体成分对胆汁酸转运体的影响情况,发现4种成分的血清中生化指标TBA、TBIL明显升高,表明这4种成分均造成了不同程度的肝损伤,易产生胆汁淤积^[10]。对不同胆汁外排转运体的研究,可以为临床上何首乌肝毒性机制深入研究及其他制剂联合应用提供新思路。

3 转运体与中药肾毒性风险

肾脏在代谢产物的排泄、酸碱平衡、维持体内

系统稳态中起关键作用,肾小管的分泌和重吸收功能主要由转运体介导,这些转运体主要分布于肾近端小管细胞基底膜和顶端膜。在这些转运体中,OATs负责阴离子和两性离子有机分子(包括内源性物质和许多药物)的跨膜运输,属于两亲性溶质转运蛋白家族,其中OAT1、OAT3主要位于肾脏^[11]。中药、药物-药物相互作用或其他因素均可能引起OATs表达或功能的改变,从而导致药物的肾脏分布改变,诱导有毒代谢产物的积累,最终导致肾脏毒性。

3.1 马兜铃酸

文献提示,马兜铃酸(aristolochic acids, AAs)的主要成分马兜铃酸I具有典型的肾毒性,能够被代谢激活损伤DNA,导致肾小管上皮细胞凋亡、肾小管间质纤维化及尿路上皮癌^[12]。由于马兜铃酸具有阴离子性质,因此OATs被认为是介导马兜铃酸毒性的关键因素。马兜铃酸I是人和小鼠OAT1和OAT3的高亲和力底物,但对人OAT4亲和力较弱,当OAT1和OAT3被抑制时,马兜铃酸I的肾脏积累和肾脏毒性均降低,故OATs在马兜铃酸I的肾小管累积和马兜铃酸肾病(aristolochic acid nephropathy, AAN)的诱导中起关键作用^[13]。研究人员在分析AAN患者的肾脏活检样本后,证明了OAT1介导马兜铃酸的转运,同时可导致人胚胎肾(human embryonic kidney, HEK)293细胞凋亡,并推断表皮生长因子下调了OAT1的表达。上述研究结果表明,对OATs转运体的作用是马兜铃酸导致肾脏损伤及肾毒性的重要原因之一。

3.2 大黄

研究显示ig给予大鼠大黄总提取物后,肾小管内出现透明液滴和色素沉积,肾毒性随给药时间延长而逐渐增加,但停药后可逆转^[14]。

有研究者应用MDCK-hOAT1和MDCK-hOAT3细胞模型发现,5种大黄蒽醌类化合物对hOAT1和hOAT3均具有抑制作用,但不是OATs的底物;此外,大黄酸100 mg/kg ig给药及大黄提取物5.0 g/kg单次和多次ig给药均可显著增加呋塞米在大鼠体内的血药浓度-时间曲线下面积(AUC),说明大黄酸和大黄提取物对大鼠体内OATs底物产生有效的抑制作用,从而影响OATs底物的药动学^[15]。可见,大黄类中药可作用于OATs转运体从而影响其正常功能,对其与其他药物联用具有指导意义。

3.3 丹参素

大鼠肾转运蛋白与丹参素的相互作用类似于

人转运蛋白。以大鼠单次递增剂量实验评估丹参素全身暴露量和肾脏暴露量的变化,结果丹参素的全身暴露量随剂量(iv给药2~200 mg/kg)的增加而增加;同时,丹参素给药5 min后肾脏浓度和AUC也随剂量增加而增加,大鼠OAT1/OAT3介导的基底外侧摄取可能导致肾小管上皮中丹参素的真实浓度显著高于相关肾匀浆浓度^[16]。静脉注射后丹参素在大鼠体内表现出线性的血浆药动学,并且通过剂量调整可引起丹参素全身暴露量的变化(约增加100倍)^[17]。OAT1/OAT3介导的摄取导致丹参素的肾脏暴露水平明显高于全身暴露水平,因此,丹参素剂量相关的肾毒性风险值得关注。

4 基于转运体的中药-药物相互作用

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)中取得了令人瞩目的效果,并逐渐受到国内外的关注。与化学药不同,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HDI的复杂性。转运体底物具有广泛的重叠性和多样性,如他汀类药物既是BCRP和MRP的底物,也是OATP的底物,这使得药物之间的相互作用可以产生增强药物疗效的可能性,也可能增加联合用药的风险。下文将根据转运体种类来对HDI进行概述。

4.1 基于SLC的药物相互作用

4.1.1 OCTs 二甲双胍是OCTs的底物之一,而中药成分小檗碱可以通过抑制OCT1和OCT2提高二甲双胍的初始血药浓度和AUC,降低二甲双胍体内的分布体积和清除率,可提高二甲双胍的降血糖作用;同时,小檗碱也可抑制肾脏OCT2,减少二甲双胍的排泄,增强二甲双胍降糖作用^[18]。小檗碱与二甲双胍联用可增强其降糖作用,同时在临床使用时也需要考虑是否改变药物剂量以避免不良反应的发生。

4.1.2 OATs 用于治疗支气管性与心源性哮喘的茶碱是OATs的底物,在OAT2介导的肾脏的排泄过程中与同是OATs底物的红霉素有竞争性抑制关系,会改变茶碱的血浆清除率,使茶碱的血液浓度升高,易产生毒性反应^[19]。高丽红参可显著提高OAT1 mRNA的表达水平,增加OAT1和OAT3的蛋白表达,与非索那定联用时会降低后者的AUC^[20]。

4.1.3 OATPs 研究发现水飞蓟素和丹参素可明显抑制肝脏OATP1B1转运体介导的瑞舒伐他汀的摄取,影响舒瑞伐他汀体内的药动学过程。应用转染

细胞 HEK293/OATP1B1, 验证槲皮素可抑制 OATP1B1 对普伐他汀的摄取, 健康受试者给予槲皮素 500 mg/d 连续 14 d 后, 通过抑制 OATP1B1 使普伐他汀的最大血药浓度 ($C_{\max}$) 和 AUC 分别提高 1.31 倍和 1.24 倍^[21]。此外, OATP2B1 和 OATP1B3 可介导黄芩苷的肝脏转运, 黄芩苷可显著抑制 OAT3、OAT4、OATP1B3 和 OATP2B1。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, 可诱导肝脏 OATP1B1 增加肝脏对瑞舒伐他汀的摄取^[22]。梓木素作为 OATP1B1/3 和 OATP1B2 的抑制剂, 可显著提高阿托伐他汀的体内暴露量^[23]。有研究提示, 人参进入体内对代谢酶 CYP2D6 影响较小, 但人参皂苷 Rb₁、Rc 和 Rd 对 OATP1B3 有较强的抑制作用^[24]。当患者需长期大剂量注射人参提取物进行治疗时, 应避免由于其抑制 OATP1B3 而导致与其他药物相互作用引起的药物不良反应。

4.2 基于 ABC 的药物相互作用

4.2.1 P-gp

小檗碱是最常见的生物碱类化合物, 多项研究表明小檗碱是 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小檗碱的胆汁排泄, 同时小檗碱也可以显著降低地高辛和环孢素的生物利用度^[25]。也有试验证实, 原人参二醇 (人参皂苷 Rh₂、Rg₃) 和原人参三醇型皂苷 (人参皂苷 Rg₁) 对 Caco-2 或人乳腺癌耐药细胞 MCF-7/MX 中的 P-gp 和 BCRP 均有抑制作用; 其中, 人参皂苷 Rh₂ 是研究最为深入的, 其可抑制 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^[26]。人参皂苷与 P-gp 抑制剂 (维拉帕米和环孢素 A) 联用可以显著抑制人参皂苷的外排, 使人参皂苷的口服生物利用度显著提高。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, 研究提示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^[27]。槲皮素作为银杏叶中主要的黄酮类化合物, 通过诱导 P-gp 表达而显著降低大鼠体内环孢素的口服生物利用度, 且槲皮素可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^[28]。

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^[29]。粉防己碱在药物诱导和 MDR1 基因转染的癌细胞中

均可通过下调 P-gp 的表达, 进而增加化疗药物的细胞内浓度, 提示粉防己碱与其他抗癌药联合治疗可提高 P-gp 底物药的治疗效率^[30]。

4.2.2 BCRP

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^[31]。姜黄素可通过抑制血脑屏障中 BCRP, 增加底物药物在脑组织中的分布。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^[32]。

4.2.3 MRPs

大黄酸与甲氨蝶呤合用时, 大黄酸通过抑制 MRP2 介导的排泄, 增加甲氨蝶呤在大鼠内的血药浓度^[33]。有些黄酮类化合物同时也是 BCRP 和 MRPs 的底物或者抑制剂, 研究人员用 HEK293/BCRP 转染细胞和 K562/ADR 细胞证明了槲皮素也是 BCRP 和 MRP1 的抑制剂, 黄芩素是 BCRP 的底物^[34]。

以上内容提示有益的 HDI 可以增强药物的治疗作用或减小药物的毒副作用, 而有害的 HDI 可能降低药物的治疗作用, 甚至增加药物的毒副作用。Fasinu 等^[35]研究发现用于治疗获得性免疫缺陷综合征 (acquired immuno deficiency syndrome, AIDS) 的草药苏合兰 *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br 可显著抑制 P-gp、OATP1B1 和 OATP1B3 对底物的摄取, 当 AIDS 患者使用抗病毒类药物时, 应避免选择上述转运体底物。因此, 研究基于转运体的中药作用机制对于中药在临床上的广泛应用提供理论基础, 同时也为中西药联合应用提供指导建议, 避免毒副作用的发生。

5 结语

中药是我国传统药物, 在临床使用方面有着悠久的历史, 而其药性和毒性兼备的特质限制了中药在现代临床中的应用。药物的吸收、分布、代谢和排泄等过程都离不开转运体的转运作用。研究表明大多数中药毒性对肝脏和肾脏造成的损伤被认为与干扰肝肾细胞膜上转运体功能有关。因此, 研究基于转运体的中药的毒性机制, 不仅可以为中药研究提供新的研究方向, 还可为中药在临床的安全使用提供依据。

由于转运体底物具有广泛性和重叠性, 中药成分复杂多样且对不同转运体调控不同, 不同的中药提取物或有效成分对转运体影响可能也不同, 这就使得 HDI 研究起来十分复杂。有人通过药物代谢

酶和转运体对环丙沙星 ADME 过程的影响,结果发现中药与环丙沙星联用产生的 HDI 可能起到增效减毒的积极作用,也可能导致治疗失败或者发生不良反应^[36]。多数研究验证了转运体被抑制或诱导都可能会引起 HDI,甚至会使药物系统暴露量发生不可估量的变化,尤其是对于治疗窗较窄的药物,因此研究基于转运体的中药-药物相互作用是十分必要的,可以增加医护人员对 HDI 的了解,为中药的使用和临床联合用药提供重要依据,以降低临床用药的相关风险。因此,基于转运体角度来研究中药产生毒性的机制,不仅有助于深入理解中药的药理作用机制,更为中药的广泛应用提供了理论依据,也为中医药事业的快速发展打下坚实基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kaufman D W, Kelly J P, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the slone survey [J]. JAMA, 2002, 287(3): 337-344.
- [2] Estudante M, Morais J G, Soveral G, et al. Intestinal Drug Transporters: an Overview [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(10): 1340-1356.
- [3] Zha W. Transporter-mediated natural product-drug interactions for the treatment of cardiovascular diseases [J]. J Food Drug Anal, 2018, 26(2S): S32-S44.
- [4] 刘琦, 刘克辛. 代谢酶和转运体介导的中药-西药相互作用的药动学机制研究进展 [J]. 药学学报, 2015, 50(4): 406-412.
Liu Q, Liu K X. Advances in the study of enzymes and transporters-mediated pharmacokinetic mechanism for herb-drug interaction [J]. Acta Pharm Sin, 2015, 50(4): 406-412.
- [5] Dai P, Zhu L, Yang X, et al. Multidrug resistance-associated protein 2 is involved in the efflux of aconitum alkaloids determined by MRP2-MDCKII cells [J]. Life Sci, 2015, 127: 66-72.
- [6] Zhuang X M, Shen G L, Xiao W B, et al. Assessment of the roles of P-glycoprotein and cytochrome P450 in triptolide-induced liver toxicity in sandwich-cultured rat hepatocyte model [J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(12): 2158-2165.
- [7] 王秀, 朱娜, 李见春, 等. 雷公藤甲素对鼻咽癌细胞 P-gp 表达与功能的影响 [J]. 药学学报, 2018, 53(7): 107-1112.
Wang X, Zhu N, Li J C, et al. Effect of triptolide on the expression and function of P-gp in nasopharyngeal cancer cells [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(7): 107-1112.
- [8] 曲晓宇, 周利婷, 张四喜, 等. 黄独素 B 致小鼠肝损伤过程中对肝外排型转运体 Mrp2 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(19): 1633-1636.
Qu X Y, Zhou L T, Zhang S X, et al. Changes of expression of liver efflux transporter Mrp2 during diosbulbin B induced liver injury in mice [J]. Chin J Hospit Pharm, 2016, 36(19): 1633-1636.
- [9] 李红品, 朱虹宇, 高兴, 等. 基于特异质大鼠胆红素相关转运体功能抑制探讨首乌藤肝损伤机制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3591-3595.
Li H P, Zhu H Y, Gao X, et al. Study on mechanism of hepatotoxicity of *Polygoni Multiflori Caulis* based on function inhibition of bilirubin-associated transporters in idiosyncratic rat [J]. China Chin Mater Med, 2017, 42(18): 3591-3595.
- [10] 宋蕾, 王琴, 毕亚男, 等. 何首乌小 4 种单体成分灌胃 14 天的小鼠肝肾毒性研究 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(9): 513-517.
Song L, Wang Q, Bi Y N, et al. Study on liver and kidney toxicity of 4 components of *Polygoni Multiflori Radix* on mice after intragastric administration for 14 days [J]. Chin J Pharmacovig, 2018, 15(9): 513-517.
- [11] Nigam S K, Bush K T, Martovetsky G, et al. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective [J]. Physiol Rev, 2015, 95(1): 83-123.
- [12] Li J, Zhang L, Jiang Z, et al. Toxicities of aristolochic acid I and aristololactam I in cultured renal epithelial cells [J]. Toxicol In Vitro, 2010, 24(4): 1092-1097.
- [13] 张锐. 肾小管上皮细胞有机阴离子转运蛋白表达和功能变化及其在马兜铃酸肾病中的作用研究 [D]. 广州: 中山大学, 2008.
Zhang R. Expression and function of organic anion transporter in renal tubular epithelial cells and its role in aristolochic acid nephropathy [D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University, 2008.
- [14] Wang J B, Kong W J, Wang H J, et al. Toxic effects caused by rhubarb (*Rheum palmatum* L.) are reversed on immature and aged rats [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 134(2): 216-220.
- [15] Wang L, Pan X, Sweet D H. The anthraquinone drug rhein potently interferes with organic anion transporter-mediated renal elimination [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 86(7): 991-996.
- [16] 孙晨, 奇锦峰, 余文浩, 等. 肉桂等八种中药对小鼠肾脏三种主要有机阴离子转运体的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(9): 985-992.
Sun C, Qi J F, Yu W H, et al. Effects of eight kinds of nephrotoxic Chinese drugs on three major organic anion transporters, Oat1, Oat2 and Oat3 *in vivo* in mice [J].

- Chin J Clin Pharmacol Thera, 2015, 20(9): 985-992.
- [17] 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.
- [18] Wen F, Shi M, Bian J, et al. Identification of natural products as modulators of OATP2B1 using LC-MS/MS to quantify OATP-mediated uptake [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(2): 293-302.
- [19] Kim S J, Choi S, Kim M, et al. Effect of Korean red ginseng extracts on drug-drug interactions [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(3): 370-378.
- [20] Deng J W, Shon J H, Shin H J, et al. Effect of silymarin supplement on the pharmacokinetics of rosuvastatin [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(8): 1807-1814.
- [21] Shirasaka Y, Shichiri M, Murata Y, et al. Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(3): 615-621.
- [22] 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.
- [23] Jiang R, Dong J, Li X, et al. Molecular mechanisms governing different pharmacokinetics of ginsenosides and potential for ginsenoside-perpetrated herb-drug interactions on OATP1B3 [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(4): 1059-1073.
- [24] Vuddanda P R, Chakraborty S, Singh S. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities [J]. *Exp Opin Investig Drugs*, 2010, 19(10): 1297-1307.
- [25] 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.
- [26] Yang Z, Gao S, Wang J, et al. Enhancement of oral bioavailability of 20(S)-ginsenoside Rh₂ through improved understanding of its absorption and efflux mechanisms [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(10): 1866-1872.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Ni Z L, Bikadi Z, Rosenberg M F, et al. Structure and function of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) [J]. *Curr Drug Metab*, 2010, 11(7): 603-617.
- [31] 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.
- [32] Lu L, Li K, Mao Y H, et al. Gold-chrysophanol nanoparticles suppress human prostate cancer progression through inactivating AKT expression and inducing apoptosis and ROS generation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(4): 1089-1103.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Fasinu P S, Gutmann H, Schiller H, et al. The potential of *Sutherlandia frutescens* for herb-drug interaction [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(2): 488-497.
- [36] 张小莉, 李自强, 黄宇虹, 等. 代谢酶和转运体介导的中药-环丙沙星潜在相互作用研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1324-1335.
- Zhang X L, Li Z Q, Huang Y H, et al. Advances on metabolizing enzyme and transporter mediated potential interactions between ciprofloxacin and Chinese medicinal herbs [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(5): 1324-1335.

[责任编辑 李红珠]