

【综述】

细胞色素P450酶介导的中药注射剂代谢性相互作用研究现状及思考

刘凡琪¹, 李楠¹, 王凤颖¹, 李自强^{2*}, 黄宇虹^{2*}, 王保和³

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘要: 中药注射剂因药物相互作用引起的不良反应问题日益凸显, 而细胞色素P450 (CYP450) 酶是影响药物体内处置过程的重要因素, 其表达和功能的改变常常引起药动学的变化, 是代谢性药物相互作用的主要靶点。因此, 开展中药注射剂与化学药的相互作用研究十分必要, 就CYP450酶介导的中药注射剂与化学药相互作用的研究现状以及常见的中药注射剂对CYP450酶影响的研究进行综述, 为中药注射剂的临床应用和相互作用研究提供参考。

关键词: 中药注射剂; 细胞色素P450酶; 药物相互作用; 药物代谢; 药动学

中图分类号: R285.5; R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 05-1116-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.023

Research status and consideration on metabolic interaction of traditional Chinese medicine injection mediated by CYP450 enzyme

LIU Fanqi¹, LI Nan¹, WANG Fengying¹, LI Ziqiang², HUANG Yuhong², WANG Baohe³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

3. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The adverse reactions caused by drug interactions in traditional Chinese medicine injections have become increasingly prominent. However, the herb-drug interaction caused by its combination with western medicine has attracted more and more attention. Cytochrome P450 (CYP450) enzyme is an important factor affecting the drug disposal process *in vivo*, and the change of its expression and function often leads to the change of pharmacokinetics, which is the main target of metabolic drug interaction. Therefore, it is necessary to study the herb-drug interaction of traditional Chinese medicine injections with chemical drugs. The current research status of traditional Chinese medicine injections mediated by CYP450 enzyme on chemotherapeutic drug interaction and the studies on the influence of common traditional Chinese medicine injections on CYP450 enzyme were reviewed, in order to provide reference for the clinical application and interaction research of traditional Chinese medicine injections.

Key words: traditional Chinese medicine injections; cytochrome P450 enzyme; drug interaction; drug metabolism; pharmacokinetics

中药注射剂是中药的创新剂型, 具有药效迅速、生物利用度高、剂量准确等优势。临床上中药注射剂常与化学药联合应用于心脑血管疾病、呼吸系统疾病以及肿瘤的治疗, 中药与化学药并用可增强疗效、减少不良反应、减少用药量、缩短疗程, 但

也可能增加了因相互作用导致的不良反应^[1]。2015年中国药品不良反应监测年度报告显示, 联合用药占有中药注射剂不良反应发生率的43.4%。而当前大多数已上市中药注射剂的药品说明书[药物相互作用]项目的描述是“尚无本品与其他药物相互

收稿日期: 2023-01-29

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2021ZD030)

第一作者: 刘凡琪, 女, 博士在读, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病临床与基础研究。E-mail: 526181159@qq.com

*共同通信作者: 黄宇虹, 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药临床药理评价研究。E-mail: hyh101@126.com

李自强, 男, 博士, 副研究员, 研究方向为中药药动学。E-mail: lzqpharm@126.com

作用的信息”。《中药注射剂安全性再评价临床研究评价技术原则》强调“应根据上市前和上市后临床研究结果,说明可影响中药注射剂安全性和有效性的药物配伍信息”。

细胞色素P450(CYP450)酶是最重要的药物代谢酶,也是引起药物-药物相互作用、中药-化学药相互作用的关键因素。中药注射剂与化学药同时或前后应用时药物的理化性质、药动学或药效学可能发生改变。临床上超过75%的药物由CYP450酶代谢^[2],其介导的代谢性相互作用可显著改变联合用药的药动学、药效及毒性。近年来,美国食品药品监督管理局(FDA)^[3]、欧洲药品管理局(EMA)^[4]、中国国家药品监督管理局(NMPA)^[5]和国际人用药品注册技术协调会(ICH)^[6]陆续出台的药物相互作用研究指导原则都重点关注了CYP450酶介导的相互作用研究。鉴于此,本文总结中药注射剂与化学药相互作用研究现状以及常见的中药注射剂对CYP450酶影响的研究,旨在为临床更安全合理地使用中药注射剂提供依据,同时为规范中药注射剂代谢性药物相互作用研究提供参考。

1 CYP450酶介导中药注射剂与化学药相互作用的研究现状

1.1 体外和体内研究手段

体外实验大多以肝微粒体、重组酶和原代肝细胞等为孵育体系,采用“Cocktail”或单一敏感探针底物法表征CYP酶活性,或采用酶mRNA水平表征CYP酶表达。体内实验多以整体动物(大鼠、小鼠、兔等)为研究对象,不同时间点采集血浆、尿液等生物样本,测定样本中敏感探针底物浓度水平。通常先进行体外研究初步评估,然后再通过动物实验进一步验证。

1.2 中药注射剂实验剂量的设定依据

中药注射液成分复杂,难以表示为浓度单位(如 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),故研究者将中药注射液临床剂量换算为其在血液中的体积分数,以表征其实验浓度。例如,生脉注射液最大临床剂量为 $60\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$,假定人体循环血量为5 L,即理论最大血药浓度为1.2%(体积分数)^[7]。鉴于其肝脏药物浓度高于血药浓度的可能,体外实验的高浓度可提高10倍以上。

1.3 体外抑制/诱导效应判定依据

体外诱导结果采用CYP酶mRNA变化倍数 ≥ 2 倍作为判定依据。体外抑制效应多以半数抑制浓度(IC_{50})是否小于其理论最大血药浓度为界限值^[8-9],但有些研究结果 IC_{50} 值显著大于理论血药浓

度却被认为有抑制作用^[10-11]。

为了规范体外研究的判定依据,参照当前药物相互作用指南中的基础模型 R_1 、 R_2 和 R_3 计算公式,例如:可逆性抑制基础模型 $R_1=1+(f_{\text{up}}\times C_{\text{max}}/K_{\text{i,u}})$,其中最大血药浓度(C_{max})为注射液理论稳态的最大血药浓度、 $K_{\text{i,u}}$ 为体外测定的游离抑制常数(由 IC_{50} 估算)。常见化学药的血浆游离分数(f_{up})中位数为23%,故将多成分中药注射液 f_{up} 设定为23%。如果 $R_1\geq 1.02$,则认为有必要开展进一步的临床相互作用研究。

1.4 体内抑制/诱导程度的界限值

体内抑制/诱导结果以存在和不存在促变药时以探针底物的药时曲线下面积A比值(AUCR)变化为参照,可分为强效抑制剂(升高 >5 倍)、中效抑制剂(升高 $2\sim 5$ 倍)、弱效抑制剂(升高 $1.25\sim 2$ 倍);强效诱导剂(降低 $>4/5$)、中效诱导剂(降低 $1/2\sim 4/5$)、弱效诱导剂(降低 $1/5\sim 1/2$),与当前指南临床研究的评判标准一致。

2 常见中药注射剂对CYP450酶的调控作用

2.1 理血剂

理血类中药注射剂上市品种最多,常与抗凝药、抗血小板聚集药、硝酸酯类等药物合用治疗心脑血管疾病,多由三七、丹参、红花、灯盏细辛等活血化瘀药提取制成,具有保护缺血-再灌注损伤、抗血栓形成、抗氧化等药理作用。

2.1.1 三七类中药注射剂 三七类中药注射剂包含注射用血栓通、血栓通注射液和三七总皂苷注射液,主要成分均为三七总皂苷。注射用血栓通多采用大鼠肝微粒体孵育体系,体外可抑制CYP3A4/5和CYP2D1活性,诱导CYP1A2、CYP2E1、CYP2C11和CYP3A4/5蛋白表达^[12-14]。给正常大鼠体内连续尾iv血栓通注射液14 d后,CYP2E1底物氯唑沙宗药时曲线下面积($\text{AUC}_{0-\infty}$)降低31.73%,而CYP3A4底物氨苯砜和CYP1A2底物茶碱代谢无明显改变^[15];在健康受试者体内对CYP3A4/5无明显抑制或诱导作用,体外采用人肝微粒体及人肝细胞孵育体系确证了该结论^[16]。三七总皂苷注射液连续尾iv 5周对大鼠CYP3A4、CYP1A2和CYP2C9有一定的抑制作用^[17];而连续尾iv 7 d,大鼠CYP1A2活性和蛋白表达均有增加,CYP3A4活性无显著变化^[18]。

2.1.2 丹参类和红花类中药注射剂 丹参类和红花类中药注射剂包括丹参注射液、红花注射液、丹红注射液、复方丹参注射液和冠心宁注射液。丹参注射液在大鼠肝微粒体和家兔体内可抑制

CYP2C19、CYP2C9和CYP2D6活性,而在人肝微粒体中对上述CYP酶无明显影响^[19-21]。红花注射液对人肝微粒体CYP2C8有显著抑制作用,其 IC_{50} 为0.3%^[9]。丹红注射液对人肝微粒体CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4活性具有不同程度抑制作用,其 IC_{50} 范围为0.26%~1.6%^[22-23]。复方丹参注射液高剂量组(3.6 mL·kg⁻¹)对CYP1A2有弱抑制作用,对CYP2E1有弱诱导作用,而低(0.9 mL·kg⁻¹)、中剂量组(1.8 mL·kg⁻¹)对CYP1A2和CYP2E1无明显影响^[24]。连续尾iv冠心宁注射液14 d后可促进咖啡因在大鼠体内的代谢,AUC_{0-∞}降低43.21%,对CYP1A2活性的有一定的诱导作用^[25]。

2.1.3 灯盏细辛类中药注射剂 灯盏细辛类中药注射剂包括灯盏细辛注射液和灯盏花素注射液。灯盏细辛注射液低剂量(1.8 mL·kg⁻¹)和高剂量(7.2 mL·kg⁻¹)连续给药不同疗程(3 d或14 d)后,大鼠体内美托洛尔和咪达唑仑的AUC均显著增加,表明灯盏细辛注射液对大鼠CYP2D4和CYP3A2有抑制作用,但对大鼠CYP1A2、CYP2C11和CYP2E1无明显影响^[26]。灯盏花素注射液以2 mL·kg⁻¹的剂量连续给药7 d后,大鼠体内咪达唑仑AUC_{0-∞}增加2.94倍,咖啡因AUC_{0-∞}降低59.41%,灯盏花素显著抑制CYP3A4活性,诱导CYP1A2活性^[27-28],还抑制CYP3A4 mRNA表达^[29]。

2.1.4 银杏类注射剂 银杏类中药注射剂包括银杏提取物注射液、银杏内酯B注射液和银杏二萜内酯葡胺注射液。给大鼠连续尾iv 10 mg·kg⁻¹银杏内酯B 7 d后,氨苯砜的消除半衰期($t_{1/2}$)明显延长,提示银杏内酯B注射液对大鼠CYP3A4的活性有抑制作用^[30]。银杏二萜内酯葡胺注射液在中国男性健康志愿者连续给药14 d后,咪达唑仑及其代谢产物的药代动力学无明显改变,表明银杏二萜内酯葡胺注射液对CYP3A4活性无明显影响^[31]。银杏叶提取物注射液对大鼠CYP3A4和CYP2C9的 IC_{50} 分别为11.48%、12.91%,提示银杏叶提取物注射液对CYP3A4和CYP2C9具有一定的抑制作用^[32]。

2.1.5 其他类中药注射剂 大鼠连续注射疏血通注射液7 d后,CYP1A2和CYP3A1/2酶活性被显著抑制,而CYP2E1亚型活性被诱导^[33]。脉络宁注射液对大鼠、小鼠体内CYP酶影响无明显种属差异,对CYP2E1和CYP3A活性均有一定抑制作用^[34-35]。瓜蒌皮注射液^[36]和苦碟子注射液^[37]在体外对CYP酶活性无明显抑制作用。

2.2 清热剂

清热类中药注射剂多由穿心莲、金银花、黄芩、栀子等清热解毒药提取制成,具有抗菌、抗病毒、解热消炎等药理作用,临床广泛应用于呼吸系统感染性疾病的治疗,常与抗生素联合使用。喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液已被推荐用于治疗新型冠状病毒肺炎,部分可辅助治疗肿瘤性疾病,且疗效确切,

2.2.1 单味药中药注射剂 单味药清热类中药注射剂有喜炎平注射液和穿心莲注射液。喜炎平注射液和穿心莲注射液均采用体外肝微粒体孵育方法,通过探针药物法考察药物对CYP450酶活性的影响,结果表明喜炎平注射液对CYP3A4和CYP2E1具有较强的抑制作用, IC_{50} 分别为0.52%和0.36%^[38]。穿心莲注射液对CYP1A2呈浓度依赖性抑制作用, IC_{50} 为2.43%^[39]。

2.2.2 复方中药注射剂 清热类中药注射剂多为中药复方组成,包括痰热清注射液、热毒宁注射液、清开灵注射液、双黄连注射液和双黄连粉针。痰热清注射液体外对CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4和CYP2E1均有较强的抑制作用^[40]。有研究发现^[11,41],给大鼠连续注射热毒宁注射液7 d后,甲苯磺丁脲、右美沙芬和氨苯砜代谢减慢,说明热毒宁注射液可抑制CYP2C11、CYP2D1和CYP3A1/2的活性,而在体外肝微粒体孵育体系中,可抑制CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9的活性。清开灵注射液对人肝微粒体CYP1A2有抑制作用,对CYP2D6和CYP3A4无明显影响^[42]。双黄连注射液对CYP2C11活性有诱导作用,对CYP1A2、CYP2D1和CYP3A1/2活性无明显影响^[43],而双黄连粉针对CYP2D和CYP3A活性有抑制作用^[44]。

清热类中药注射剂还可用于肿瘤疾病的辅助治疗,包括艾迪注射液、消癌平注射液和复方苦参注射液。艾迪注射液10 mL·kg⁻¹连续注射2周后,正常大鼠CYP3A2和CYP2E1活性显著降低,而原发性肝癌模型大鼠CYP1A2、CYP2C11、CYP2E1和CYP3A2活性^[45]、mRNA和蛋白表达^[46]明显降低。消癌平注射液抑制CYP2D6、CYP3A4和CYP2C19活性,但消癌平注射液体内诱导CYP2C9活性,对CYP1A2无影响,而体外对这2种酶活性有抑制作用^[9,47-48]。治疗量的复方苦参注射液(临床剂量时体内最大体积分数为0.40%)对CYP1A2(IC_{50} 为0.30%)和CYP2D6(0.21%)具有一定抑制作用,对CYP2C8(0.42%)和CYP2C19(0.42%)抑制作用较

弱,而对 CYP2B6 (1.27%)、CYP2C9 (1.44%) 和 CYP3A4 (1.91%/1.85%) 无明显抑制作用^[49]。

2.3 补益剂

补益类中药注射剂临床广泛应用于休克等危重症的治疗,多为心脑血管疾病、癌症肿瘤晚期,常由人参、黄芪、麦冬等益气养阴药提取制成,具有改善全身器官供血,上调细胞抗氧化防御机制,调节免疫等药理作用。

2.3.1 单味药中药注射剂 单味药类注射剂包括黄芪注射液和刺五加注射液。黄芪注射液体外抑制大鼠肝微粒体 CYP2D6、CYP2C19 和 CYP1A2 的酶活性,而黄芪注射液对正常大鼠体内 CYP1A2 和 CYP3A1 的活性有明显诱导作用,并且明显诱导 CYP3A1 的 mRNA 表达^[50-51]。刺五加注射液抑制大鼠 CYP3A4/5,属于混合型抑制模型,此外对 CYP2C9 和 CYP2E1 的抑制作用较弱,对 CYP2D6 活性无影响^[52]。

2.3.2 复方中药注射剂 复方中药注射剂包括参麦注射液、注射用益气复脉、生脉注射液、参附注射液、康艾注射液和康莱特注射液。参麦注射液体外诱导 CYP2B6 和 CYP2C9 活性,同时诱导 CYP2E1 蛋白表达和 CYP1A2、CYP2B 和 CYP2C 的 mRNA 表达^[53-54]。而参麦注射液在大鼠体内可抑制 CYP1A2、CYP2B1、CYP2C6、CYP2C19 和 CYP3A1/2 活性^[55-56]。生脉注射液和注射用益气复脉均采用人肝微粒体孵育体系,结果发现 2 种注射液对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4/5 的 IC_{50} 值均大于人体内的最大血药浓度^[7,57],但注射用益气复脉体内诱导大鼠 CYP2E1 活性^[58]。参附注射液诱导大鼠体内 CYP2B 和 CYP2C11 活性,抑制 CYP1A2 和 CYP3A4/5 活性,基因水平得到一致的结果^[59]。康艾注射液抑制 CYP2A6、CYP2E1 和 CYP3A4 活性,对 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP2C 无明显抑制作用^[60-61]。康莱特注射液在大鼠体内低剂量 ($5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) 或高剂量 ($10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) 连续注射 7 d 后,诱导 CYP1A2 活性(非那西丁 AUC 降低 42.8%、65.2%),抑制 CYP2B6 (安非他酮 AUC 增加 1.34、1.61 倍)、CYP2C9 (甲苯磺丁脲 AUC 增加 1.60、2.48 倍)、CYP2C19 (奥美拉唑 AUC 增加 1.29、1.39 倍) 和 CYP3A4 (咪达唑仑 AUC 分别增加 1.49、1.34 倍) 活性^[62]。

2.4 开窍剂和祛湿剂

醒脑静注射液属于开窍剂,在临床剂量 (0.4%) 下对 CYP2C19 (IC_{50} 为 0.36%) 有较强的抑制作

用^[63],发生代谢性药物相互作用可能较大。茵栀黄注射液属于祛湿剂,茵栀黄注射液体外可抑制大鼠 CYP1A2 和 CYP2E1 的活性^[64]。

3 研究中存在的问题及相关建议

3.1 研究中存在的问题

近年来,国内外学者在中药注射剂对 CYP450 酶的影响方面做了大量的实验,品种以理血剂、清热剂和补益剂居多。本综述为常见中药注射剂可能存在的代谢性药物相互作用提供了重要的信息。但由于中药成分的复杂性、实验方法的差异性,使得中药注射剂与化学药相互作用的研究发展较为困难,纵观目前的研究现状,主要存在以下 4 方面的问题。

3.1.1 中药注射剂给药剂量设计依据尚不充分 由于中药成分的多样性、复杂性,有些品种的物质基础尚未完全清晰,仅用某个或多个成分作为标志物很难代表中药的整体效应,导致中药注射剂在体内的 $C_{\max}$ 无法获得,继而体外孵育体系中试药高浓度的设计无合理凭据。中药注射剂多以体积分数表示给药剂量,如果给药体积过高,可能会改变孵育体系内环境(例如 pH 值、离子强度等),也会引入溶媒的效应因素,从而增加假阳性或假阴性结果的发生率。

3.1.2 中药注射剂体外抑制效应判定依据尚不统一 理论上,只有游离型药物才能发生转运或代谢性相互作用。与无法获得血浆稳态 $C_{\max}$ 的原因一样,中药在血浆中的游离分数 f_{up} 也无法获取。目前的体外抑制实验结果多数以其 IC_{50} 值是否小于其理论最大血药浓度为判定依据^[8-9],而有些研究结果的 IC_{50} 值显著大于其最大血药浓度仍被认为有抑制作用,如艾迪注射液对 CYP450 酶 7 种亚型的 IC_{50} 值在 4.10%~10.07%,艾迪注射液对 7 种 CYP450 酶存在不同程度的抑制作用^[10]。

3.1.3 该类药物相互作用的临床研究较为缺乏 迄今报道的中药注射剂与化学药的体内相互作用研究,绝大多数选择健康大鼠为研究对象,开展临床研究的项目极少。然而,大多数药物代谢存在种属差异,不同种属代谢酶的差异可以表现在量(不同代谢途径和代谢酶)和质(同一代谢途径,不同代谢程度)的区别。如此导致用动物体内代谢性相互作用结果预测人体发生相互作用可能性的推广性降低。

3.1.4 中药、化学药相互作用研究体系尚不健全 当前各国或区域性的药品监督管理部门出台的

药物相互作用指南,主要适用于化学药品、生物制品(单克隆抗体、抗体-药物偶联物)和天然药物。尽管中国NMPA在指南中提到适用范围包括中药,但是评价复杂的多成分中药制剂尚不完全合适,例如上述提到的 $C_{\max}$ 和 f_{up} 。因此符合中药注射剂自身特点的评价体系仍需进一步完善。

3.2 相关建议

针对当前研究现状凸显的问题,笔者建议相关主体在推动中药化学药相互作用研究过程中的着力点包括但不限于以下3个方面。

3.2.1 形成符合中药多成分特点的中药、化学药相互作用评价体系 在借鉴化学药的药物相互作用研究体系基础上,突出中药自身特点,直面中药成分多而复杂的特性,融合中医理论与现代科学技术方法,规范性研究与创新思维、模式相结合,借助“体外实验-模型预测-临床评价”3个层面的递进式互证方式,突破关键技术瓶颈,解决体外结果难以判定等问题,建立代谢酶和转运体介导的中药化学药相互作用研究关键技术群系,提高中药注射剂的安全合理应用。

3.2.2 注重多方协调联动,助力完善中药、化学药相互作用证据链 目前对中药、化学药相互作用的研究多为体外实验和动物体内实验,而证据级别较高的临床试验较少。对于存在潜在相互作用风险的中药化学药对,通过“政-产-学-研-用”的紧密合作与联动,形成部门工作合力,在I~IV期临床研究阶段的单独或嵌套性相互作用研究中获得更多高级别证据,健全完善中药化学药相互作用证据链全生命周期模式,推进成果转化,满足临床需求。

3.2.3 充分利用并优化“供给型-需求型-环境型”多维度政策工具 优化供给型政策工具的内部组合,增加资金投入工具的应用,重视中药注射剂药物相互作用的系统评价,同时增加对中药化学药相互作用研究的资金投入和人才培养。重视需求型政策工具的应用,鼓励生产企业加大研发投入,完善产品说明书,提高市场竞争力;加强国际合作交流,加快国家标准和国际标准的提升。减轻对环境型政策工具的依赖,改善外部环境,关注环境型政策工具中质量评价和政策宣传的应用,促进中药注射剂的合理使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吕建平, 张晓霞. 中西药联用所致不良反应的临床分析[J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 754-757.
Lv J P, Zhang X X. Clinical analysis of adverse reactions caused by combination of Chinese and western medicines [J]. World Tradit Chin Med, 2019, 14(3): 754-757.
- [2] Zanger U M, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1): 103-141.
- [3] *In vitro* drug interaction studies—cytochrome P450 enzyme-and transporter-mediated drug interactions guidance for industry [S]. 2020.
- [4] Guideline on the investigation of drug interactions [S]. 2013.
- [5] 药物相互作用研究技术指导原则(试行) [S]. 2021.
Technical Guidelines for Drug interaction Research (Trial) [S]. 2021.
- [6] Drug interaction studies M12 [S]. 2022.
- [7] 强婷婷, 李益萍, 王肖龙. 生脉注射液体外对CYP450酶与转运体抑制作用的研究 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3568-3575.
Qiang T T, Li Y P, Wang X L. Effect of Shengmai Injection on the inhibition of CYP450 enzyme and transporter *in vitro* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(12): 3568-3575.
- [8] 刘丽雅, 韩永龙, 余奇, 等. 消癌平注射液等4种抗肿瘤中药注射剂对人肝微粒体中CYP450酶7种亚型的体外抑制作用研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(5): 522-527.
Liu L Y, Han Y L, Yu Q, et al. Effects of Xiaoaiping Injection on CYP450 subtypes of human liver microsomes *in vitro* [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2014, 19(5): 522-527.
- [9] 刘丽雅, 韩永龙, 余奇, 等. 10种心血管类中药注射剂对人细胞色素P₄₅₀7种亚型的体外抑制作用 [J]. 中国药房, 2014, 25(11): 990-993.
Liu L Y, Han Y L, Yu Q, et al. In vitro inhibitory effects of 10 TCM injections on 7 subtypes of human cytochrome P450 [J]. Chin Pharm, 2014, 25(11): 990-993.
- [10] 潘洁, 陆苑, 孙佳, 等. 艾迪注射液对体外人和大鼠肝微粒体中CYP450酶的抑制作用 [J]. 中成药, 2016, 38(11): 2332-2337.
Pan J, Lu Y, Sun J, et al. Effect of Aidi Injection on CYP450 enzyme in human and rat liver microsomes *in vitro* [J]. Chin Patent Med, 2016, 38(11): 2332-2337.
- [11] Kang D, Geng T, Lian Y, et al. Direct inhibition of Re Du

- Ning Injection and its active compounds on human liver cytochrome P450 enzymes by a cocktail method [J]. Biomed Chromatogr, 2017, doi: 10.1002/bmc.3905.
- [12] 韩永龙, 李丹, 孟祥乐, 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): 642-644.
- Han Y L, Li D, Meng X L, et al. Study on the inhibitory effect of Xuesaitong Injection on mouse liver CYP3A *in vitro* [J]. Chin Pharmacists, 2010, 13(5): 642-644.
- [13] 赵慧娟, 郅娜, 乔海灵. 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): 26-30.
- Zhao H J, Gao N, Qiao H L. Effect of Xuesaitong Injection on CYP2D1 in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2011, 27(4): 26-30.
- [14] 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): 49-52.
- Bu M H, Zheng Y Q, Zhang Y, et al. Effects of Shenmai Injection and Xuesaitong for injection on CYP450 in liver and intestinal tract of rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2012, 28(1): 49-52.
- [15] 刘史佳, 居文政, 陈为烤, 等. 血栓通注射液对大鼠体内细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(2): 115-118.
- Liu S J, Ju W Z, Chen W Z, et al. Effect of Xueshuantong Injection on cytochrome P450 enzyme activity in rats [J]. Chin J Med, 2010, 45(2): 115-118.
- [16] Pintusophon S, Niu W, Duan X N, et al. Intravenous formulation of *Panax notoginseng* root extract: Human pharmacokinetics of ginsenosides and potential for perpetrating drug interactions [J]. Acta Pharm Sin, 2019, 40(10): 1351-1363.
- [17] 李晓宇, 刘皋林, 周佳纯, 等. 三七总皂苷注射液对大鼠肝 CYP450 酶的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(8): 849-854.
- Li X Y, Liu G L, Zhou J C, et al. Effect of *Panax notoginseng* total saponin injection on CYP450 enzyme in rat liver [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2009, 14(8): 849-854.
- [18] Liu R, Qin M, Hang P, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on the activities of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 in rats *in vivo* [J]. Phytother Res, 2012, 26(8): 1113-1118.
- [19] 叶娜, 罗红丽, 李容, 等. 丹参注射液对大鼠肝微粒体 CYP450 亚型酶体外抑制作用 [J]. 中成药, 2015, 37(5): 948-953.
- Ye N, Luo H L, Li R, et al. Effects of *Salvia miltiorrhiza* Injection on CYP450 subtype enzymes in rat liver microsomes [J]. Chin Patent Med, 2015, 37(5): 948-953.
- [20] 叶娜, 万丽, 杨秋楠, 等. 丹参注射液对人肝微粒体酶 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 体外抑制作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 502-506.
- Ye N, Wan L, Yang Q N, et al. Effects of *Salvia miltiorrhiza* Injection on CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of human liver microsomal enzyme *in vitro* [J]. Drug Eval Res, 2014, 37(6): 502-506.
- [21] 张云轩, 崔学艳, 陆优丽, 等. Cocktail 探针药物法评价丹参注射液和心可舒片对家兔 CYP450 酶 5 种亚型的作用 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(10): 881-887.
- Zhang Y X, Cui X Y, Lu Y L, et al. Effects of *Salvia miltiorrhiza* Injection and Xinkeshu Tablets on CYP450 isoforms in rabbits [J]. Chin J Pharm, 2015, 50(10): 881-887.
- [22] Ye L H, Zhao X Q, Kong L T, et al. Inhibitory effects of Danhong Injection and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes *in vitro* [J]. Biomed Chromatogr, 2018, 32(8): e4250.
- [23] Zhang J X, Qi M J, Shi M Z, et al. Effects of Danhong Injection, a traditional Chinese medicine, on nine cytochrome P450 isoforms *in vitro* [J]. Biomed Chromatogr, 2019, 33(4): e4454.
- [24] 薛清丹, 鞠爱霞, 王鹏, 等. 复方丹参注射液对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶不同亚型的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 71-76.
- Xue Q D, Ju A X, Wang P, et al. Effects of compound *Salvia miltiorrhiza* Injection on cytochrome P450 enzyme subtypes in rat liver [J]. Chin J Exp Form, 2015, 21(14): 71-76.
- [25] Yu Y, Liu Y, Li Q, et al. Effects of Guanxinling Injection on rat cytochrome P450 isoforms activities *in vivo* and *in vitro* [J]. Xenobiotica, 2015, 45(6): 481-487.
- [26] Han Y L, 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(1): 104-109.
- [27] 李天英, 石迪, 郑岩, 等. 灯盏花素及灯盏乙素对肝细胞色素 P450 酶体内代谢的影响 [J]. 化学工程师, 2020, 34(10): 73-76.
- Li T Y, Shi D, Zheng Y, et al. Effects of Breviscapine and breviscapine on metabolism of cytochrome P450 enzyme *in vivo* [J]. Chem Eng, 2020, 34(10): 73-76.
- [28] Liu Y, Li X, Yang C, et al. UPLC-MS-MS method for simultaneous determination of caffeine, tolbutamide, metoprolol, and dapsone in rat plasma and its application to cytochrome P450 activity study in rats [J]. J Chromatogr Sci, 2013, 51(1): 26-32.

- [29] Ju A, Li Y Y, Qu Z, et al. Impact of the herbal breviscapine on the pharmacokinetics of simvastatin in rats: The involvement of CYP3A4 [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2017, 67(5): 271-274.
- [30] 田义超, 臧程, 周静, 等. 银杏内酯B注射液对大鼠体内CYP酶活性的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(21): 2534-2537.
- Tian Y C, Zang C, Zhou J, et al. Effects of Ginkgolide B Injection on CYP enzyme activity in rats [J]. *Chin J New Medi*, 2013, 22(21): 2534-2537.
- [31] Shao F, Zhang H, Xie L, et al. Pharmacokinetics of ginkgolides A, B and K after single and multiple intravenous infusions and their interactions with midazolam in healthy Chinese male subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(5): 537-546.
- [32] 高森. 五种中药注射液对大鼠体外肝微粒体中CYP1A2、CYP3A4和CYP2C9酶的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- Gao S. Effects of five Chinese herbal injections on CYP1A2, CYP3A4 and CYP2C9 enzymes in rat liver microsomes *in vitro* [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2015.
- [33] 赵文婷, 张波, 李湘晖, 等. 疏血通注射液对大鼠细胞色素P450酶6种亚型活性的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(4): 445-449.
- Zhao W T, Zhang B, Li X H, et al. Effect of Shuxuetong Injection on cytochrome P450 enzyme activity of 6 subtypes in rats [J]. *New Chin Med Clin Pharmacol*, 2012, 23(4): 445-449.
- [34] 陈为烤, 居文政, 许黎君, 等. Cocktail法研究脉络宁注射液对大鼠CYP1A2、CYP2E1和CYP3A4活性的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(4): 386-390.
- Chen W Z, Ju W Z, Xu L J, et al. Study on the effects of Mailuoning Injection on the activity of CYP1A2, CYP2E1 and CYP3A4 in rats [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2009, 14(4): 386-390.
- [35] 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(5): 351-354.
- Chen W Z, Ju W Z, Xu L J, et al. Effect of Mailuoning Injection on enzyme activity of liver drug in mice [J]. *Pharm Clin Res*, 2008(5): 351-354.
- [36] 邹凯杰, 石壬伟, 袁传顺, 等. 瓜蒌皮注射液对人肝微粒体CYP450酶4种亚型的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(11): 2769-2775.
- Zou K J, Shi R W, Yuan C S, et al. Effect of Gualhosanpi Injection on CYP450 enzyme subtypes of human liver microsomes [J]. *Drug Clin*, 2018, 33(11): 2769-2775.
- [37] 姚泓, 张秀平, 李玮婕, 等. 苦碟子注射液对大鼠肝微粒体CYP450酶5个亚型的体外抑制作用 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(6): 1312-1318.
- Yao H, Zhang X P, Li W J, et al. Effect of Kudiao Injection on CYP450 enzyme subtypes in rat liver microsomes *in vitro* [J]. *Drug Clin*, 2018, 33(6): 1312-1318.
- [38] 叶林虎, 贺梅, 常琪, 等. 喜炎平注射液对人肝微粒体P450酶活性的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(9): 797-799.
- Ye L H, He M, Chang Q, et al. Effect of Xiyanping Injection on P450 enzyme activity of human liver microsomes [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2014, 30(9): 797-799.
- [39] 赵慧娟, 郜娜, 罗奇, 等. 茵栀黄注射液等28种中药制剂对大鼠体外CYP1A2的作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(20): 1699-1702.
- Zhao H J, Gao N, Luo Q, et al. Effect of Yinzhihuang Injection on CYP1A2 *in vitro* in rats [J]. *Chin J Hos Pharm*, 2011, 31(20): 1699-1702.
- [40] 孙亮. 痰热清注射液体内代谢与相互作用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- Sun L. Study on Metabolism and Interaction of Tanreqing Injection *in vivo* [D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2013.
- [41] Geng T, Si H, Kang D, et al. Influences of Re Du Ning Injection, a traditional Chinese medicine injection, on the CYP450 activities in rats using a cocktail method [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 1744: 426-36.
- [42] 韩永龙, 孟祥乐, 李丹, 等. 清开灵注射液及其主要成分黄芩苷和栀子苷对人肝微粒体CYP450酶6种亚型的体外抑制作用研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(19): 1486-1490.
- Han Y L, Meng X L, Li D, et al. Effect of Qingkailing Injection and its main components baicalin and gardenoside on CYP450 enzyme subtypes of human liver microsomes *in vitro* [J]. *Chin J Pharm*, 2011, 46(19): 1486-1490.
- [43] Shi Y, Xu J, Qiao Y, et al. Effects of shuanghuanglian injection on the activities of CYP1A2, 2C11, 2D1 and 3A1/2 in rats *in vivo* and *in vitro* [J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(8): 905-911.
- [44] 代晶, 王丽聪, 吴丹, 等. 双黄连粉针及其活性成分对大鼠细胞色素P₄₅₀酶的体外抑制作用 [J]. *医药导报*, 2014, 33(10): 1269-1273.
- Dai J, Wang L C, Wu D, et al. Inhibitory effect of Shuanghuanglian Powder Needle and its active constituents on cytochrome P450 enzyme *in vitro* [J]. *Med Rev*, 2014, 33(10): 1269-1273.
- [45] Lu Y, Wang Y, He Y, et al. Aidi Injection altered the activity of CYP2D4, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A2,

- CYP2E1 and CYP2C11 in normal and diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 286: 114930.
- [46] 朱晓青, 陆苑, 刘亨, 等. 艾迪注射液对DEN诱导型肝癌大鼠体内细胞色素P450酶表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(8): 43-49.
- Zhu X Q, Lu Y, Liu T, et al. Effect of Aidi Injection on cytochrome P450 enzyme expression in rats with DEN induced hepatoma [J]. *Chin J Exp Form*, 2021, 27(8): 43-49.
- [47] 谢丽艳, 徐洁, 戴国梁, 等. 消癌平注射液对大鼠CYP450酶亚型的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(24): 2028-2033.
- Xie L Y, Xu J, Dai G L, et al. Effect of Xiaoaiping Injection on CYP450 subtype in rats [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2013, 33(24): 2028-2033.
- [48] Han S Y, Zhao H Y, Zhou N, et al. Marsdenia tenacissima extract inhibits gefitinib metabolism *in vitro* by interfering with human hepatic CYP3A4 and CYP2D6 enzymes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 210-217.
- [49] 蔡小军, 黄凯, 宋惠珠, 等. 斑蝥酸钠维生素B₆和复方苦参注射液对人肝微粒体细胞色素P450酶活性的抑制作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(21): 2150-2153.
- Cai X J, Huang K, Song H Z, et al. Effects of sodium and vitamin B₆ cantharidate and compound Flavesrin injection on the activity of human liver microparticle somatic pigment P450 enzyme [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2017, 33(21): 2150-2153.
- [50] 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.
- Zhang Y L, Cui Y Q, Wang X S, et al. Effects of *Astragalus* Granule and *Astragalus* Injection on subenzyme activity of CYP1A2, CYP2D and CYP2C [J]. *Chin J Pharmacol*, 2013, 29(4): 512-519.
- [51] Zhang Y, Huang L, Bi H, et al. Study of the upregulation of the activity of cytochrome P450 3A isoforms by *Astragalus* Injection and *Astragalus* Granules in rats and in cells [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 38(2): 105-113.
- [52] 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): 164-170.
- Zeng C, Liu Y, Liu G F, et al. Effects of Ciwujia Injection on the activity of four CYP450 subtypes in rat liver microsomes [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2012, 17(2): 164-170.
- [53] 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): 49-52.
- Bu M H, Zheng Y Q, Zhang Y, et al. Effects of Shenmai Injection and Xuesaitong for Injection on CYP450 in liver and intestinal tract of rats [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2012, 28(1): 49-52.
- [54] 张红曦, 王宇光, 马增春, 等. 参麦注射液对大鼠肝脏CYP450酶的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(21): 2529-2533, 2546.
- Zhang H X, Wang Y G, Ma Z C, et al. Effect of Shenmai Injection on liver CYP450 enzyme in rats [J]. *Chin J New Med*, 2013, 22(21): 2529-2533, 2546.
- [55] Xia C H, Sun J G, Wang G J, et al. Herb-drug interactions: *in vivo* and *in vitro* effect of Shenmai injection, a herbal preparation, on the metabolic activities of hepatic cytochrome P450 3A1/2, 2C6, 1A2, and 2E1 in rats [J]. *Planta Med*, 2010, 76(3): 245-250.
- [56] 张国勇, 王双虎, 张青莲, 等. 参麦注射液对大鼠细胞色素P450酶亚型活性的影响 [J]. *中草药*, 2016, 47(14): 2482-2487.
- Zhang G Y, Wang S G, Zhang Q L, et al. Effect of Shenmai Injection on cytochrome P450 enzyme subtype activity in rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2016, 47(14): 2482-2487.
- [57] 李智, 侯建, 李伟, 等. 注射用益气复脉(冻干)对人肝微粒体CYP450各亚型酶活性的影响 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(7): 1224-1228.
- Li Z, Hou J, Li W, et al. Effects of Yiqi Fumai for Injection on enzyme activity of CYP450 subtypes in human liver microsomes [J]. *Drug Eval Res*, 2018, 41(7): 1224-1228.
- [58] 李挺洋, 李潇, 周鸿杰, 等. Cocktail法考察益气复脉对大鼠CYP450酶亚型活性的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(9): 1046-1051.
- Li T Y, Li X, Zhou H J, et al. Effects of Yiqi Fumai by Cocktail on the activity of CYP450 subtypes in rats [J]. *Chin J New Med*, 2016, 25(9): 1046-1051.
- [59] 李晗, 王宇光, 马增春, 等. 基于临床用量的参附注射液对大鼠肝脏主要药物代谢酶的影响 [J]. *药学报*, 2013, 48(5): 728-733.
- Li H, Wang Y G, Ma Z C, et al. Effects of Shenfu Injection on drug metabolism enzymes in liver of rats [J]. *Acta Pharm Sin*, 2013, 48(5): 728-733.
- [60] 余彬. 9种抗肿瘤中药注射液对大鼠CYP3A4酶代谢的影响及消癌平注射液与多西紫杉醇药动学相互作用的研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
- Yu B. Study on the pharmacokinetic Interaction between Xiaoaiping Injection and docetaxel [D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2017.

- [61] Qin Z, Jia M, Yang J, et al. Multiple circulating alkaloids and saponins from intravenous Kang-Ai Injection inhibit human cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase isozymes: Potential drug-drug interactions [J]. Chin Med, 2020, 15(6): 69.
- [62] Du X, Ye H, Zhang C, et al. Effect of Kanglaite on rat cytochrome P450 [J]. Pharm Biol, 2015, 53(7): 995-1001.
- [63] 叶林虎, 朱丽, 贺梅, 等. 醒脑静注射液对人肝微粒体P450酶5种亚型体外抑制作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(7): 512-517.
- Ye L H, Zhu L, He M, et al. Effect of Xingnaojing Injection on P450 enzyme subtypes of human liver microsomes *in vitro* [J]. Chin J New Drugs Clin, 2016, 35(7): 512-517.
- [64] 赵慧娟, 郜娜, 罗奇, 等. 茵栀黄注射液等28种中药制剂对大鼠体外CYP1A2的作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(20): 1699-1702.
- Zhao H J, Gao N, Luo Q, et al. Effect of Yinzhihuang Injection on CYP1A2 *in vitro* in rats [J]. Chin J Hosp Pharm, 2011, 31(20): 1699-1702.

[责任编辑 李红珠]