

乌头药对配伍研究进展

赫宇霏¹, 慈小燕^{2, 3}, 伊秀林^{2, 3}, 曾 勇^{2, 3}, 刘昌孝^{1, 2, 3*}, 李亚卓^{2, 3}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 天津药物研究院新药评价有限公司, 释药技术与药代国家重点实验室, 天津 300301

3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 乌头汤始记于《金匱要略》, 是东汉时代著名医学家张仲景创制的一首名方, 具有温经祛寒、除湿止痛的功效, 主治寒湿痹证。乌头汤是由乌头、甘草、白芍、黄芪和麻黄5味药组成, 其中乌头既是乌头汤的君药, 又是具有毒性成分的药材, 所以常配伍给药以达到促进乌头疗效和制约乌头毒性的目的, 除乌头汤全方组外, 临床也常采用全方加减味或药对用于治疗。对近年来乌头配伍药材甘草、白芍、黄芪、麻黄及其活性成分对外排转运体和细胞色素P450影响的文献进行回顾, 总结整理了与乌头伍用药材与其活性成分对外排转运体和细胞色素的作用, 以期通过分析药材活性成分对外排转运体和细胞色素P450的调控及作用, 来诠释乌头伍用药材的减毒增效机制, 解析复方配伍规律的科学性。为乌头配伍合理应用和临床药理研究提供了基础, 并对临床上安全、有效用药具有重要的意义。

关键词: 乌头; 配伍; 外排转运体; 药物代谢酶

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 11-2123-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.037

Research progress of aconitum on drug pair compatibility

HE Yufei¹, CI Xiaoyan^{2,3}, YI Xiulin^{2,3}, ZENG Yong^{2,3}, LIU Changxiao^{1,2,3}, LI Yazhuo^{2,3}

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300301, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjing 300193, China

Abstract: Wutou Decoction recorded in *Golden Chamber Guidance and Strategy* is a famous prescription created by famous doctor named Zhang Zhongjing in Dong Han age. This prescription have the efficacy of warm venation so that dispel cold, drive away damp and alleviate pain, it can mainly treat arthralgia syndromes caused by cold and damp. Wutou Decoction is composed of *Radix Aconiti Praeparat*, *Radix glycyrrhizae*, *Radix paeoniae alba*, *Radix Astragali*, *Radix Ephedrae*. *Radix Aconiti Praeparat* is not only sovereign herb, but also the toxic herb. Thus, it is always administrated with other herb in order to reduce the toxicity and improve the pharmaceutical efficacy. Besides the decoction group, the modified group and drug pair are also utilized in the clinical treatment. According to recent article about the effect of *Radix glycyrrhizae*, *Radix Paeoniae alba*, *Radix Astragali*, *Radix Ephedrae* in Wutou decoction and their activity components impact on the efflux transporter and cytochrome P450. Summarizing the results of effectiveness, and exploring the opinion of further research. Hoping interpreting the mechanism of attenuating toxi and fortifying consequence, explaining the scientificity of compound compatibility though the effect of the efflux transporter and cytochrome P450. Those provide a basis for the rational application of Wutou compatibility and clinical pharmacological research and are great significance for clinical safety and effective drug use.

Key words: Wutou; compatibility; efflux transporter; cytochrome P450

收稿日期: 2018-03-08

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFE0121400); 国家自然科学基金重点项目(81430096)

第一作者: 赫宇霏(1988—), 博士生, Tel: (022)84845243 E-mail: 52986548@qq.com

*通信作者: 李亚卓(1983—), 副研究员。Tel: (022)84845243 E-mail: liyz8@tjipr.com

刘昌孝(1942—), 中国工程院院士。Tel: (022)23006863 E-mail: liuchangxiao@163.com

乌头汤是古代治疗寒湿痹证的经典方剂之一,方中乌头驱寒逐湿、散寒止痛,麻黄辛温宣散、通阳行痹,二者相配可通经络利关节;芍药、甘草开痹而通血脉,又可缓急止痛,以利关节之屈伸;黄芪补虚蠲痹,扶正祛邪;白蜜甘缓药力,使寒湿之邪微微汗解且减低乌头毒性,诸药合用,共成散寒祛湿,除痹止痛之剂,全方配伍体现了“温经散寒”“祛风除湿”“缓急止痛”的治疗法则^[1-3]。从众多现代药理研究来看,乌头汤能够抑制人体自身免疫反应,起到抗炎、镇痛、局麻、调节免疫等作用^[4-5]。

乌头作为乌头汤中的君药,是一把双刃剑,既是乌头汤中起抗炎、镇痛主要治疗作用的药材,又是代表性的毒性中药材,如果不适当的运用,会导致不良的临床反应,例如心律不齐和神经性毒性。除乌头汤全方组外,临床常采用全方加减味或药对用于治疗^[6-8],例如乌头汤拆方组治疗寒湿型类风湿关节炎和乌头-黄芪用于治疗坐骨神经痛。乌头与其他药物配伍使用时,配伍药物中成分复杂,其减毒增效的作用机制不仅仅只是作用在某一环节,而是作用于多个环节,从而从总体上起到减毒增效所用。过去对于乌头配伍解毒机制多集中于物质基础研究^[9-13],即乌头单煎液与其配伍药材的共煎液对比,通过化学或物理反应导致乌头碱转化成其他无毒或毒性小的物质,从而减少乌头的毒性。

现阶段的研究更多地关注于药物对外排转运体和细胞色素酶的影响,药物代谢酶及转运体是决定药物体内过程的关键因素,对它们的抑制或诱导会影响药物的吸收和代谢,并且有文献^[14-15]指出乌头中的有效活性成分乌头类生物碱是外排转运体P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药蛋白(MRP)2和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物又是P-gp蛋白的抑制剂,同时还发现这三者会相互影响提高彼此的生物利用度^[16],并且其主要代谢途径是经CYP 3A和CYP 2D6催化^[17-18],并且肠细胞P-gp对药物重复的吸收和外排,可增加细胞色素酶对药物的代谢^[19],为此研究乌头配伍药对中其他配伍成分对P-糖蛋白,和细胞色素P450的作用,可以进一步了解在乌头与单味药材配伍时对乌头碱的吸收和代谢的影响。本文梳理近年来的相关文献,归纳概括甘草、黄芪、白芍、麻黄及其活性化学成分对外排转运体和P450酶作用研究情况,以期从此方向解释与乌头配伍的合理性和减毒增效的作用。

1 外排转运体介导的解毒增效机制

外排转运蛋白(ETs),主要包括P-gp、BCRP、

MRP,可将药物或其它化学物质排出细胞外,使机体免受或减少外来物的侵扰,降低细胞内有毒药物的浓度^[15,20-21]。为了了解配伍药材是如何影响外排转运体而达到减毒增效的作用,查找了近年来甘草、黄芪、白芍、麻黄及其活性成分对外排转运蛋白的影响的相关文章,来阐述药材及其活性成分通过调控外排转运体对乌头吸收的影响。

1.1 甘草

有研究^[20]证明甘草中黄酮类成分是P-gp的底物,而且具有增强Caco-2细胞P-gp的功能,上调P-gp表达的可能,促进细胞内有毒物质的外排,减少有毒物质在肠道的吸收。颜苗^[21]以P-gp底物他林洛尔为探针药物,采用HPLC法测定细胞转运液中他林洛尔的浓度,阐述了甘草中三萜皂苷类成分18 α -甘草次酸、18 β -甘草次酸能诱导P-gp的外向转运,加速了P-gp底物的外排。此外,还有相关文献^[22-23]证明了甘草提取物及其黄酮类成分和三萜皂苷类成分对P-gp有诱导作用,其中何丹指出甘草提取物在1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的质量浓度范围内显著增强Caco-2细胞膜上P-gp外排功能。同时,在实验中发现甘草苷在较低浓度时能抑制P-gp的表达,并且提出甘草酸的短期干预不能显著增强P-gp的功能,但其长期干预能显著上调P-gp表达水平,提示甘草酸给药后,体内的水解产物改变其对P-gp表达水平的作用。

综上,黄酮类和三萜皂苷类成分作为甘草中的主要成分是对P-gp起诱导作用的。但在Sun^[22]的研究中发现不仅在Caco-2细胞模型转运体试验和罗丹明123累积试验中甘草苷呈现出对乌头碱的抑制现象,而且在药动学试验中,甘草苷显著提高了乌头碱的 C_{max} 和 AUC_{0-4} ,下调了口服清除率在Caco-2细胞模型转运体试验和罗丹明123累积试验中甘草苷也呈现出对乌头碱的抑制现象。通过研究发现^[23],五味子木脂素在短期给药下呈现抑制作用,但长期给药由于诱导作用大于抑制作用而呈现诱导作用。由于甘草苷给药时间为24 h,诱导时间较短,所以甘草苷对乌头碱的抑制作用可能也属于相同的情况。

1.2 白芍

董宇^[24]采用肠外翻模型法,以芍药苷为炒白芍提取物的代表成分,用HPLC对其进行检测,当炒白芍提取物与维拉帕米合用时,芍药苷在回肠中吸收显著增加($P < 0.05$),但在肠道其他部位没有显示出明显的增加趋势。连续5 d口服炒白芍提取物后,

回肠对罗丹明 123 的外排量增加。P-gp 的表达量由胃肠道近端向远侧段逐渐增加,在回肠中表达最多,提示炒白芍提取物可能为 P-gp 的底物,并能诱导肠道中 P-gp 的表达。

同时, Fan^[25]做了详尽体内药动学的研究,发现乌头碱和芍药苷联合给药后,乌头碱体内暴露量有所下降,但其具体的机制并不清晰,于是提出由于乌头碱和芍药苷都是 P-gp 的底物,可能是因为两种物质相互竞争 P-gp 位点,或芍药苷对 P-gp 表达产生作用,而影响乌头碱的吸收的假设。

1.3 黄芪

在黄芪多糖对 H22 人肝癌细胞 P-gp 外排功能和蛋白表达的作用研究中^[26]中,采用 Western blot 法,和 RT-PCR 法测定外排转运体的蛋白和 mRNA,发现黄芪多糖增加了罗丹明-123 在细胞内的含量,降低了 P-gp 的外排作用。

有研究发现^[27]黄芪提取物和黄芪中 3 种活性成分黄芪甲苷 IV、毛蕊异黄酮和芒柄花黄素都对外排转运体 P-gp 有诱导作用,但对于其他外排转运体,黄芪提取物和 3 种活性成分对 BCRP、Mrp1、Mrp2 和 Mrp3 的作用不同,黄芪诱导 BCRP、Mrp2、Mrp3 抑制 Mrp1;黄芪甲苷诱导 Mrp1、Mrp3,抑制 BCRP;毛蕊异黄酮诱导 Mrp2 和 Mrp3,抑制 BCRP;芒柄花黄素诱导 Mrp1、Mrp2 和 Mrp3,并且黄芪提取物具有更高的抑制水平,这样的结果说明可能是由于存在潜在的药物药物相互作用而导致增强了对转运体的抑制作用。

1.4 麻黄

人白血病 K562/A02 细胞经麻黄碱处理后,通过 RT-PCR 和 Western blot 检测,结果发现与 K562/A02 细胞未加药组比较,其 Mdr1 基因及 P-gp 的表达有显著下降,提示上述药物可能通过降低多药耐药基因 Mdr1 mRNA 的表达,使细胞膜上 P-gp 的表达量减少,进而降低经 P-gp 介导的细胞内药物的外排能力,使细胞内药物的浓度升高,增强 K562/A02 细胞对药物的敏感性^[28]。

李发荣^[29]以维拉帕米处理后细胞中罗丹明 123 荧光增量 35.97 ± 0.15 为标准,与麻黄提取物处理后细胞中罗丹明 123 荧光增量 99.67 ± 0.38 作比较,发现麻黄有促进 Caco-2 细胞中罗丹明 123 蓄积的作用,说明麻黄是潜在的 P-gp 抑制剂。

此外,在相关的体内药物动力学研究^[30]中发现麻黄和乌头配伍后,虽然合煎液的生物碱的提取效率较单煎液有所降低,但却延长了乌头碱在体内的

滞留时间,滞后了乌头碱的消除代谢,增加了药物蓄积的风险,这个发现再一次认证了麻黄增加了乌头碱致毒的潜在风险。

2 细胞色素 P450 介导的解毒增效机制

药物代谢酶,分为 I 相代谢酶和 II 相代谢酶。在 I 相代谢酶的作用下药物流被氧化、还原或水解,然后在 II 相代谢酶的作用下再与葡萄糖醛酸、甘氨酸、硫酸等内源性的物质结合或经甲基化、乙酰化后,随尿液和粪便排出体外。在肝脏中参与药物代谢的 I 相和 II 相代谢酶中以 P450 酶最为重要^[31-32],并且 P450 酶是催化乌头碱体内生物转归的主要代谢酶,那么总结近年来乌头汤的伍用药材甘草、黄芪、白芍、麻黄及其它们的活性成分对 P450 酶的影响的相关文章,可以进一步了解药材及其活性成分如何影响 P450 酶对乌头碱的代谢作用。

2.1 甘草

廖萍^[33]通过分别测定探针药咪达唑仑的消耗量和其代谢产物的生成量,以及甘草对大鼠肝脏 CYP3A1/2 mRNA 表达,结果表明甘草可以上调大鼠 CYP3A 酶 mRNA 的表达。并且基于药物代谢酶(CYP3A),采用在体诱导-体外肝微粒体温孵方法,对比双酯型乌头类生物碱在各组大鼠肝微粒体系中的代谢稳定性参数($t_{1/2}$ 和 CL_m)变化情况,发现双酯型乌头类生物碱与低、中剂量甘草诱导的肝微粒体共同孵育后,代谢产物的生成量大多数大于阴性对照组。这可能是由于甘草加速双酯型生物碱在体内的代谢,从而加强了高效低毒的代谢产物在体内发挥药效,这可能是甘草配伍附子的减毒增效机制之一。

已有多个实验证实甘草活性成分可影响 CYP450 的活性。甘草中的活性成分对 CYP450 有抑制作用,也有诱导作用,现阶段的文献中,抑制作用较为明显。在得到抑制作用结论的研究中^[34-36],多采用人肝脏微粒体孵育探针药物方法,分别考察了甘草中黄酮类化合物、萜类化合物、香豆素类化合物,并且这些化合物都对 CYP1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4/5 产生不同程度的抑制作用。此外,皂苷类和多数糖苷对 CYP450 酶影响较小,而异黄酮类和香豆素类对酶的影响较大。游离黄酮和芳基香豆素类化合物对上述 5 种 CYP450 表现出强烈的抑制作用,尤其是 CYP1A2 和 CYP2C9。在甘草中主要对 CYP450 酶产生诱导作用的成分是甘草酸及其代谢产物甘草次酸,有研究^[37-39]证实可以观察到甘草酸对 CYP1A1/2、1A2、3A1/2、3A4、2B1 和

2C11的诱导作用,甘草次酸能不同程度地增强小鼠CYP1A2、2E1、3A和2C的活性。

2.2 白芍

川乌的单煎液和白芍川乌单煎液的混合物对CYP亚型酶都具有抑制,但当白芍与川乌配伍使用时,能降低川乌对CYP3A、CYP2D、CYP2C及CYP1A2的抑制作用。说明这种降低作用可能源于白芍与川乌配伍合煎后,乌头碱的煎出量降低,或者合煎液的某些成分抑制了川乌的作用。此外,研究中还发现川乌中毒性较大的双酯型生物碱的代谢主要经过这4种亚型酶的代谢,尤其是CYP3A和CYP2D的代谢^[40]。

大鼠连续灌胃给药芍药苷7 d(低剂量25 mg/kg、中剂量50 mg/kg、高剂量100 mg/kg),在第8天给大鼠口服非那西丁、甲苯磺丁脲、咪达唑仑(CYP450酶1A2、2C11、3A1的探针底物),利用超高效液相检测血浆样本,比较给药组和空白组的药动学参数后,发现芍药苷有抑制CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1的作用,并且RT-PCR测得的CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1的mRNA的表达量结果与体内药动学参数的出的结论是一致的^[41]。

2.3 黄芪

利用人体肝脏微体进行体外探针反应,通过LS-MS/MS测量6 β -羟基甾酮的含量来评价CYP3A4的酶活力,发现黄芪具有抑制CYP3A4的作用,而在其他研究中发现采用Western Blot和RT-PCR法测定黄芪提取物孵育96 h后的HepG2细胞的药物代谢酶的蛋白和mRNA的表达,黄芪是诱导CYP3A4的^[27,42],由于两个实验结论的不同,不能说明黄芪是否是通过影响代谢酶来发挥减毒增效的机制的,但作为黄芪-附子作为常用药对(芪附汤),已有研究^[43]证明黄芪是可以显著降低附子的毒性。可是与黄芪影响CYP3A4或其他代谢酶相关,由于现阶段此类研究较少其机制尚不清楚,具体的原因还需要进一步的实验来证明。此外,关于黄芪的活性成分黄芪甲苷IV对P450酶作用的相关研究^[27,44-45]较多,研究中发现黄芪甲苷IV具有抑制CYP3A4、CYP2B6、CYP1A2、CYP2C9的作用。同时,在上述研究中还考察了黄芪中其他的活性成分毛蕊异黄酮和芒柄花黄素,并得出毛蕊异黄酮诱导CYP3A4,芒柄花黄素诱导CYP3A4、CYP2B6,抑制CYP2E1的结论。

2.4 麻黄

吴文华等^[46]选用非那西丁、甾酮、双氯芬酸、奥

美拉唑、氯唑沙宗作为大鼠肝微粒体中CYP450酶1A1/2、CYP3A、CYP2C6、CYP2E1和CYP2C的探针底物^[47-48],进行体外研究来考察麻黄碱和伪麻黄碱对这些CYP450酶活性的影响,结果表明伪麻黄碱对CYP1A1/2、CYP2E1活性有一定的抑制作用,并且抑制作用随伪麻黄碱浓度的升高而加强;而麻黄碱对所有的被测酶活性有一定促进作用,其中对CYP2C、CYP1A1/2活性的促进作用较为明显,且促进作用随麻黄碱浓度的升高而加强。

研究^[49]中采用液体闪烁计数器检测数据,¹⁴C标记的红霉素和右美沙芬作为CYP3A4和CYP2D6的模式底物,利用人肝微粒体的红霉素的N-脱甲基化和右美沙芬的O-脱甲基化活性可以决定CYP3A4和CYP2D6的活性来评价麻黄对CYP3A4和CYP2D6的活性影响,麻黄对红霉素的N-脱甲基化和右美沙芬的O-脱甲基化活性抑制率均大于70%,与CYP3A4的抑制剂酮康唑和CYP2D6的抑制剂奎宁丁抑制率均大于95%对照,说明麻黄提取物对CYP3A4和CYP2D6具有抑制作用。此外,在探讨提取物的甲醇萃取液和乙醚萃取液的区别时,发现甲醇萃取液的抑制率明显高于乙醚萃取液,说明麻黄中抑制CYP3A4和CYP2D6的成分是相对极性的。

3 结语

药物转运体和代谢酶在药物代谢动力学以及药物相互作用中,扮演着重要角色,并影响着药物的效应和毒性^[50-51]。随着对药物转运体和代谢酶的深入研究,药物转运体和代谢酶已经成为研究药物配伍影响吸收代谢的主流,是对物质基础研究的补充,本文整理了乌头汤伍用及其活性成分对外排转运体和代谢酶的作用,通过认知外排转运体和代谢酶对乌头中有毒生物碱的吸收代谢作用,有助于理解乌头汤的解毒增效机制。本文提示在研究中药配伍机制时,除了物质基础研究外,还可以综合考察药物及其活性成分与转运体和代谢酶的作用。另外,除了外排转运体外,摄入性转运体对于药物分子跨膜转运也具有重要影响,综合考察药物对不同转运体的影响,可以更全面地了解转运体对药物在体转运的机制。同时发现转运体和代谢酶基因多态性可使药物在疗效和毒副作用方面产生显著的个体差异继而影响药物吸收和代谢,提示在乌头药对配伍研究中需要考察转运体和代谢酶的综合作用^[52-53]。综上,本文从“药物配伍、吸收、代谢”关系部分诠释了乌头药对配伍的合理性和科学性,为

中药复方配伍机制的研究提供了一定的借鉴与思路。

参考文献

- [1] 狄舒男, 周妍妍, 王涛, 等. 乌头汤对CIA大鼠血清相关细胞因子水平的影响 [J]. 中医药学报, 2016, 44(5): 50-52.
- [2] 王涛, 林静, 匡海学, 等. 乌头汤及其拆方对60例寒湿型类风湿性关节炎TNF- α 、IL-6的临床疗效观察 [J]. 中医药学报, 2016, 44(1): 85-87.
- [3] 徐峰, 白玉宾, 桑希生, 等. 痛痹贴治疗类风湿性关节炎临床疗效观察 [J]. 中医药信息, 2004, 21(1): 26-27.
- [4] 陈少珍. 乌头汤抗类风湿性关节炎的药效学及作用机制研究[D]. 广州: 中医药大学, 2006.
- [5] 孙艳琴. 乌头汤抗类风湿性关节炎作用及机制探索[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [6] 张光栓, 张桂芳. 乌头黄芪汤治疗坐骨神经痛54例 [J]. 中医研究, 2003, 16(2): 37-38.
- [7] 蔡秀. 自拟黄芪附子汤治疗慢性心力衰竭31例 [J]. 黑龙江中医药, 2014, 43(2): 20-21.
- [8] 王涛, 林静, 狄舒男, 等. 乌头汤及其拆方治疗寒湿型类风湿性关节炎临床观察 [J]. 新中医, 2016(8): 130-132.
- [9] 周思思, 马增春, 梁乾德, 等. 基于UPLC/Q-TOF-MS分析附子半夏配伍相反的物质基础 [J]. 化学学报, 2012, 70(3): 284-290.
- [10] 张帆, 葛亮, 哈木拉提·吾甫尔, 等. 麻黄附子甘草汤的不同配伍方式对其毒性成分的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 16(6): 83-85.
- [11] 张鲁, 李遇伯, 李利新, 等. 制川乌与法半夏不同比例配伍组合对乌头类生物碱的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 681-685.
- [12] 刘帅, 李妍, 李卫飞, 等. 乌头类中药毒性及现代毒理学研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4095-4102.
- [13] 王峰峰, 宋兆辉, 张兰兰, 等. 不同比例制川乌配伍甘草对单酯型生物碱煎出量的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1101-1104.
- [14] 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(2015): 66-72.
- [15] Ye L, Yang X, Yang Z, et al. The role of efflux transporters on the transport of highly toxic aconitine, mesaconitine, hypaconitine, and their hydrolysates, as determined in cultured Caco-2 and transfected MDCKII cells [J]. Toxicol Lett, 2013, 216(2-3): 86.
- [16] Li N, Tsao R, Sui Z, et al. Intestinal transport of pure diester-type alkaloids from an aconite extract across the Caco-2 cell monolayer model [J]. Planta Med, 2012, 78(7): 692.
- [17] Tang L, Ye L, Lv C, et al. Involvement of CYP3A4/5 and CYP2D6 in the metabolism of aconitine using human liver microsomes and recombinant CYP450 enzymes [J]. Toxicol Lett, 2011, 202(1): 47-54.
- [18] Wang Y, Wang S, Liu Y, et al. Characterization of metabolites and cytochrome P450 isoforms involved in the microsomal metabolism of aconitine [J]. J Chromatogr B, 2006, 844(2): 292-300.
- [19] Giacomini K M, Huang S M, Tweedie D J, et al. Membrane transporters in drug development [J]. Nat Rev Drug Disc, 2010, 9(3): 215-236.
- [20] Hoffmaster K A, Turncliff R Z, Lecluyse E L, et al. P-glycoprotein expression, localization, and function in sandwich-cultured primary rat and human hepatocytes: relevance to the hepatobiliary disposition of a model opioid peptide [J]. Pharm Res, 2004, 21(7): 1294-1302.
- [21] Kim W Y, Benet L Z. P-glycoprotein (P-gp/MDR1)-mediated efflux of sex-steroid hormones and modulation of P-gp expression *in vitro* [J]. Pharm Res, 2004, 21(7): 1284.
- [22] Sun S, Chen Q, Ge J, et al. Pharmacokinetic interaction of aconitine, liquiritin and 6-gingerol in a traditional Chinese herbal formula, Sini Decoction [J]. Xenobiotica, 2018, 48(1): 45-52.
- [23] Liang Y, Zhou Y, Zhang J, et al. *In vitro* to *in vivo* evidence of the inhibitor characteristics of Schisandra lignans toward P-glycoprotein [J]. Phytomed Int J Phytother Phytopharmacol, 2013, 20(11): 1030-1038.
- [24] 董宇, 张英凤, 杨庆, 等. 炒白芍提取物在大鼠肠外翻囊实验中的吸收及与P-gp相互作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(7): 884-888.
- [25] Fan Y F, Xie Y, Liu L, et al. Paeoniflorin reduced acute toxicity of aconitine in rats is associated with the pharmacokinetic alteration of aconitine [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(2): 701.
- [26] Tian Q E, De L H, Yan M, et al. Effects of Astragalus polysaccharides on P-glycoprotein efflux pump function and protein expression in H22 hepatoma cells *in vitro* [J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12(1): 94.
- [27] Zhang G, Ou R, Li F, et al. Regulation of drug-metabolizing enzymes and efflux transporters by Astragali radix decoction and its main bioactive compounds: Implication for clinical drug-drug interactions [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 180: 104-113.
- [28] Gao N, Zhang Y, Mao J Q, et al. Effects of some traditional Chinese drugs on Mdr1 gene and its expression product in K562/A02 cells [J]. J Exp Hematol, 2008, 16(4): 785.

- [29] 李发荣. 植物药中肿瘤多耐药逆转剂的筛选及其逆转机制研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2013.
- [30] Ren M, Shuai S, Liang D, et al. Comparative tissue distribution and excretion study of alkaloids from *Herba Ephedrae - Radix Aconiti Lateralis*, extracts in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 134(2017): 137.
- [31] Slaughter R L, Edwards D J. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes [J]. *Ann Pharmacother*, 1995, 29(6): 619.
- [32] Burk O, Wojnowski L. Cytochrome P450 3A and their regulation [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004, 369(1): 105.
- [33] 缪萍, 裘福荣, 曾金, 等. 甘草诱导CYP3A促进附子代谢的减毒配伍机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(9): 2813-2817.
- [34] 刘丽, 肖娟, 彭志红, 等. 甘草次酸在人细胞色素CYP450中体外代谢研究 [J]. *药学学报*, 2011, 46(1): 81-87.
- [35] Qiao X, Ji S, Yu S W, et al. Identification of key licorice constituents which interact with cytochrome P450: evaluation by LC/MS/MS cocktail assay and metabolic profiling [J]. *Aaps J*, 2014, 16(1): 101-113.
- [36] Chen H, Zhang X, Feng Y, et al. Bioactive components of *Glycyrrhiza uralensis* mediate drug functions and properties through regulation of CYP450 enzymes [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3): 1355-1362.
- [37] Paolini M, Barillari J, Broccoli M, et al. Effect of licorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes [J]. *Cancer Lett*, 1999, 145(1-2): 35.
- [38] 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.
- [39] Jeong H G, You H J, Park S J, et al. Hepatoprotective effects of 18beta-glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced liver injury: inhibition of cytochrome P450 2E1 expression [J]. *Pharmacol Res*, 2002, 46(3): 221-230.
- [40] 毕云枫, 郑重, 皮子凤, 等. 川乌与白芍配伍对CYP450酶活性影响及其代谢指纹的研究 [J]. *药学学报*, 2014, 49(12): 1705-1710.
- [41] Li S, Li X, Yuan D, et al. Effects of paeoniflorin on the activities and mRNA expression of rat CYP1A2, CYP2C11 and CYP3A1 enzymes *in vivo* [J]. *Xenobiotica*, 2017, 02 (21):1-26.
- [42] Pao L H, Hu O Y, Fan H Y, et al. Herb-drug interaction of 50 Chinese herbal medicines on CYP3A4 activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(01): 57-73.
- [43] 孔小强, 蒋且英, 罗云, 等. 基于外翻肠囊模型的黄芪-附子配伍对附子6种物碱肠吸收的影响研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(23): 4928-4934.
- [44] 单文雅, 张玉峰, 朱捷强, 等. 黄芪甲苷对大鼠肝微粒体酶活性影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2012, 37(1): 85-88.
- [45] Zhang Y H, Zhang Y J, Guo Y L, et al. Astragaloside IV inhibited the activity of CYP1A2 in liver microsomes and influenced theophylline pharmacokinetics in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(1): 149-155.
- [46] 吴文华, 刘丽, 韩凤梅, 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.
- [47] Bjornsson T D, Callaghan J T, Einolf H J, et al., The conduct of *in vitro* and *in vivo* drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(7): 815-832.
- [48] Blakey G E, Lockton J A, Perrett J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of a five-probe metabolic cocktail for CYPs 1A2, 3A4, 2C9, 2D6 and 2E1 [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2004, 57(2): 162-169.
- [49] Iwata H, Tezuka Y, Usia T, et al. Inhibition of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2D6 by extracts from 78 herbal medicines [J]. *J Trad Med*, 2007, 21: 42-50.
- [50] 朱艳娜, 刘克辛. 药物转运体和代谢酶在抗生素药理学中的作用 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(9): 1197-1202.
- [51] 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]. *药学学报*, 2014, 49(5): 590-595.
- [52] 高纯颖, 陈笑艳, 钟大放. 转运体在药物经肝脏清除过程中的作用 [J]. *药学学报*, 2012, 47(5): 565-572.
- [53] Sezutsu H, Goff G L, Feyereisen R. Origins of P450 diversity [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 368(1612): 20120428.