

- (-)-epicatechin-3-gallate and its inhibition of Cr(VI)-induced DNA damage and Cr(IV)- or TPA-stimulated NF-kappa B activation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 206(1-2): 125-132.
- [21] Yang G Y, Liao J, Li C, *et al*. Effect of black and green tea polyphenols on c-jun phosphorylation and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production in transformed and non-transformed human bronchial cell lines: possible mechanism of cell growth inhibition and apoptosis induction [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(11): 2035-2039.
- [22] Guo Q, Zhao B, Shen B, *et al*. ESR study on the structure-antioxidant activity relationship of tea catechins and their epimers [J]. *Arch Biochem Biophys Acta*, 1999, 1427(1): 13-23.
- [23] Rice-Evans C A, Miller N J, Bolwell P G, *et al*. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids [J]. *Free Radic Res*, 1995, 22(4): 375-383.
- [24] Stojanovic S, Sprinz H, Brede O. Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2001, 391(1): 79-89.
- [25] Zhao J, Wang J, Chen Y, *et al*. Anti-tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent [J]. *Carcinogenesis*, 1999, 20(9): 1737-1745.
- [26] Plumb G W, De Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, *et al*. Antioxidant properties of catechins and proanthocyanidins: effect of polymerization, galloylation and glycosylation [J]. *Free Radic Res*, 1998, 29(4): 351-358.

## 几种常用中药与其他药物的相互作用

刘晓琰,王平全

(上海第二医科大学附属仁济医院 临床药理药学研究室,上海 200001)

我国利用植物治疗疾病的历史相当久远,《神农本草经》就记载了 365 种草药方;现代中药的使用越来越广泛。通常,人们认为使用中药比化学合成药物不良反应小,应用更为安全。但实际上,中药也可引起许多不良反应,甚至会给患者带来致命的后果。中药一般是由数种有效成分组成的混和物,在很多情况下,并不知道其中有多少种成分在发挥药理作用。这样,一方面,多种成分明显增加与其他药物发生相互作用的可能性;另一方面,分析这些相互作用也成为一个难题。中药起效慢,因此使用者往往是慢性病患者,常合并使用其他化学合成药物,就更为容易发生药物的相互作用。本文就临床上常用的几种中药与其它药物的相互作用作一综述。

### 1 大蒜素

大蒜素 (garlicin) 提取于百合科葱属植物蒜 *Allium sativum* L. 临床使用大蒜素治疗高血脂、高血压、延缓动脉硬化及改善循环,此外,它还有抗血小板活性等复杂的心血管效应<sup>[1]</sup>。与其他药物合并应用:

1.1 出血:有报道显示<sup>[2]</sup>,合并使用大蒜素与华法令可使国际标准化出血时间 (international normalized ratio, INR) 升高;另有报道提示<sup>[3,4]</sup>,使用大蒜素可提高术后出血的危险。

1.2 降糖作用:动物及临床试验均显示,大蒜素有致低血糖的作用,1979年曾有病例报道,1名巴基斯坦妇女同服氯磺丙脲及含大蒜素的咖喱引发低血糖。

1.3 与解热镇痛药作用:一项临床试验提示<sup>[5]</sup>,在进行 1~3 个月后的治疗后,大蒜素可影响对乙酰氨基酚的药代动力学,但确切机制尚不明。

1.4 影响代谢:离体研究发现<sup>[6]</sup>,大蒜素能够抑制细胞色素 P<sub>450</sub> 2C, 2D 和 3A 的活性,从而影响主要由该系列酶代谢的药物的浓度,如抗癫痫药物非氨酯、托吡酯、卡马西平和苯妥英钠等,此类药物治疗窗窄,与大蒜素合用时,应注意监测血药浓度。

### 2 银杏

我国是银杏的主要产地,近来西方对银杏产生浓厚兴趣。含二十碳的萜烯在自然界仅存于银杏 *Ginkgo biloba* L. 的根及叶,对血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF) 有专一拮抗作用,现认为 PAF 与潜在发炎、内分泌素、气喘、局部贫血、过敏、移植排斥、肾脏疾病等有关。银杏主要用于记忆减退、阿尔茨默病和循环系统疾病<sup>[7]</sup>,其主要成分 (银杏苦内酯、黄酮等) 是血小板激动因子受体拮抗剂,有抗血小板活性的作用。与其他药物合并应用:

2.1 出血:曾有 2 例病例报道<sup>[8,9]</sup>,服用华法令或阿司匹林的患者,另行服用推荐剂量的银杏制剂后导致严重的自发性出血。还有报道<sup>[10]</sup>,长期摄入银杏制剂引起自发性双侧硬膜下血肿 (该患者在此之前服用过对乙酰氨基酚,并短暂服用过麦角胺,但二药并无抗血小板活性及抗凝作用,故该二药不可能是引发出血的原因)。

2.2 血压改变:银杏可使周围血管扩张。但令人奇怪的是,老年人服用银杏制剂后 (期间同服噻嗪类利尿剂),血压却反而升高<sup>[11]</sup>。目前尚无合理的药理机制来解释这一特异的相互作用。

2.3 中枢作用:阿尔茨默病患者合并服用曲唑酮和银杏制

\* 收稿日期: 2002-06-25

作者简介: 刘晓琰 (1971-), 女, 汉族, 辽宁人, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。

Tel (021) 63260930-2129 E-mail: yan63@21cn.com

剂后出现昏迷<sup>[12]</sup>。可能的机制为:银杏黄酮可提高 1-(m-氯苯基)哌嗪(mCPP)的生成,后者是曲唑酮的活性代谢产物,从而通过激活位于 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经末端的 5-HT<sub>2</sub>和 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体,释放 GABA;银杏黄酮还通过作用于苯二氮䓬结合位点,进一步诱导增强 GABA能神经活性,与该假说一致,现已显示出银杏黄酮是苯二氮䓬结合位点的部分激活剂;此外,银杏黄酮还可以提高细胞色素 P<sub>450</sub>(CYP3A4)的活性,CYP3A4将曲唑酮代谢为 mCPP,从而激活受体,导致抑制性递质释放。

2.4 对激素影响:黄体素释放激素和甲状腺素释放激素刺激试验表明,银杏黄酮并不改变血浆激素水平(卵泡刺激激素,黄体素,甲状腺刺激素及催乳素),也不改变安替比林(研究微粒体酶诱导的探针)的半衰期,后者证明银杏对肝脏微粒体药物氧化系统没有作用。

### 3 人参

人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer为五加科人参属植物,根、叶均可入药,众所周知,人参有着非常广泛的作用,可补气、固脱、生津、安神、益智<sup>[13]</sup>。目前也有许多关于人参的药物相互作用的报道。

3.1 中枢作用:有病例报道高度怀疑人参与单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)苯乙肼有相互作用<sup>[14]</sup>,患者表现为失眠、头痛、颤抖及躁狂,3年后,其中 1名患者又服用人参胶囊,再次出现失眠、颤抖和头痛,但与从前躁狂不同,病人虽然服用苯乙肼 45 mg/d,但仍表现为极度抑郁。人参皂苷(ginsenoside)是人参的有效成分之一,它可抑制环腺苷单磷酸(cAMP)二酯酶,从而升高 cAMP水平,这个作用可以部分解释单用或与 MAOI合用影响精神状态的原因,但确切机制仍需进一步研究。

3.2 与酒精作用:人参皂苷通过延迟胃排空从而降低小鼠的血浆酒精浓度<sup>[15]</sup>,这个作用可解释在临床研究中,人参诱导增强血浆酒精的清除。

3.3 与流感疫苗作用:一项临床试验显示<sup>[16]</sup>,志愿者同时服用人参与流感多价疫苗,无不良反应发生。

3.4 抗氧化:离体实验研究证明<sup>[17]</sup>,人参皂苷不仅有直接的抗氧化特性,在低浓度(1~100 mg/mL)与维生素 C合用,亦有抗氧化作用。

3.5 降糖作用:Kimura等对糖尿病小鼠研究发现<sup>[18]</sup>,人参、知母及甘草三药均有降糖作用;但人参、知母合用及人参、甘草合用,其降糖效果均减弱,加入石膏或 CaCl<sub>2</sub>则可部分逆转这种作用。

3.6 出血:Zhu等采用了 HPLC方法<sup>[19]</sup>,测定大鼠体内华法令的血药浓度,以研究人参对大鼠华法令的药代动力学影响。结果发现,人参与华法令合用,对后者的血药浓度无明显影响,但有病例报道 INR降低<sup>[20]</sup>,因患者同时还服用其他药物,故很难确定是否为偶然事件。因此,需要进一步的临床试验来验证。

### 4 卡法根素

本品为胡椒科植物卡瓦胡椒 *Piper methysticum* Forst.

的干燥根提取物。卡法根素源自南太平洋的 Kava,当地土著将其作为镇静剂已使用三千多年。近来西方科学家陆续分离鉴定卡法根素所含的两种活性成分。即 $\alpha$ -吡喃酮与 5,6-二氢- $\alpha$ -吡喃酮。卡法根素具有镇静催眠、抗真菌、抗血栓形成、抗疲劳、减肥、肌肉松弛的作用,是一种良好的抗抑郁药<sup>[21]</sup>。

4.1 中枢作用:1名患者将卡法根素与阿普唑仑合用,导致半昏迷状态<sup>[22]</sup>。卡法根素与苯二氮䓬类药物一样,作用于中枢神经系统相同区域的受体,因此有成瘾性。

卡法根素具有拮抗中枢多巴胺的作用,已有数例报道服用卡法根素出现多巴胺能神经拮抗症状<sup>[23]</sup>,这就可以解释为何使用左旋多巴治疗帕金森病的患者,同时应用卡法根素,他们‘关’的时间和次数均增加。

4.2 与酒精作用:当联合给予小鼠酒精与卡法根素,催眠作用增强<sup>[24]</sup>,因此,不推荐服用卡法根素的同时饮酒。但另有一项临床研究显示<sup>[25]</sup>,同时服用卡法根素与酒类并不影响志愿者与安全有关的行为。

### 5 贯叶连翘

贯叶连翘 *Hypericum perforatum* L.在西方被称为圣约翰草,为金丝桃属植物,很早即被原始民族用以治疗感冒、梅毒、结核、痢疾等疾病,古希腊人即以其提取物治疗轻度忧郁。美、德等科学家发现<sup>[26]</sup>,贯叶连翘除能有效对抗忧郁外,近来亦发现其中两种成分(金丝桃萜酮及假金丝桃素)有杀灭逆转录病毒的能力,而人类艾滋病病毒即为逆转录病毒的一种。单药治疗,该药极为安全。但是大量报道显示,贯叶连翘与其他药物合用有相互作用,尤其是与 CYP单加氧酶系统代谢的药物和选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRIs)。

5.1 影响代谢:多项试验研究了贯叶连翘的酶诱导特性<sup>[27,28]</sup>,但离体实验与临床研究未取得一致结论,临床研究均显示 CYP酶的代谢能力升高或有升高的趋势。

贯叶连翘除了有酶诱导的特性外,还有其他证据提示贯叶连翘可提高 P糖蛋白的活性<sup>[29]</sup>。P糖蛋白可提高药物的灭活,可能就是通过上述机制。贯叶连翘可降低华法令、苯丙羟基香豆素、口服避孕药、环孢素、阿米替林、茶碱及蛋白抑制剂印地那韦等药物的血药浓度,地高辛由于肝脏氧化代谢消除起的作用小,贯叶连翘可能是通过诱导 P糖蛋白降低地高辛的血浆浓度。

5.2 中枢作用:当同时给予 SSRIs(舍曲林、帕罗西丁)或 5-羟色胺(5-HT)、非肾上腺素重摄取抑制剂(奈法唑酮)时,有多例报道贯叶连翘引起中枢 5-HT过多的症状<sup>[30,31]</sup>,这是由于贯叶连翘中的贯叶金丝桃素抑制 5-HT重摄取所导致。5-HT综合症的神经系统表现包括精神状态改变、震颤、肌阵挛、肌痛、静坐不能、植物神经症状、胃肠道功能紊乱以及头痛等,这些症状在老年人中可能非常严重甚至致命。5-HT受体拮抗剂赛庚啶可以有效地逆转这些症状。贯叶连翘可能诱发急性短暂的谵妄发作,这些症状可能是 MAOI诱导的对药物和食物的反应<sup>[32]</sup>。

5.3 与酒精作用:临床试验显示,与酒精合用,贯叶连翘不改变视觉辨别、强迫性注意、听觉反应时间、选择反应时间、

应激耐受力、警觉性及活动协调能力。

6 结语

随着中草药使用的普及,与其他药物合用的机会大大增加,这可能导致许多不为人知的药物相互作用。长期以来,人们对中草药不良反应所持有的乐观态度,使得此类相互作用的后果更为严重。目前,中草药的不良反应及与其他药物的相互作用日益得到重视,研究也取得了一定结果,但仍待于进一步完善。

References

[1] Jepson R G, Kleijnen J, Leng G C. Garlic for peripheral arterial occlusive disease [R]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): CD000095.

[2] Vaes L P, Chyka P A. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence [J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34(12): 1478-1482.

[3] Burnham B E. Garlic as a possible risk for postoperative bleeding [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1995, 95(1): 213.

[4] German K, Kumar U, Blackford H N. Garlic and the risk of TURP bleeding [J]. *Br J Urol*, 1995, 76(4): 518.

[5] Gwilt P R, Lear C L, Tempero M A, et al. The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994, 3(2): 155-160.

[6] Foster B C, Foster M S, Vandenhoeck S, et al. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P<sub>450</sub> 3A4 and P-glycoprotein in inhibition by garlic [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 4(2): 176-184.

[7] Chen W Z, Zhang W Z. Progress in pharmacological and clinical studies on leaves of *Ginkgo biloba* extract [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中国新药与临床杂志), 1999, 18(5): 315-317.

[8] Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(15): 1108.

[9] Matthews M K. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 1998, 50(6): 1933-1934.

[10] Rowin J, Lewis S L. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion [J]. *Neurology*, 1996, 46(6): 1775-1776.

[11] Shaw D, Leon C, Kolev S, et al. Traditional remedies and food supplements [J]. *Drug Saf*, 1997, 17(5): 342-356.

[12] Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and *Ginkgo biloba* [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68(5): 679-680.

[13] Ellis J M, Reddy P. Effects of *Panax ginseng* on quality of life [J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36(3): 375-379.

[14] Boniel T, Dannon P. The safety of herbal medicines in the psychiatric practice [J]. *Harefuah*, 2001, 140(8): 780-783.

[15] Koo M W. Effects of ginseng on ethanol induced sedation in mice [J]. *Life Sci*, 1999, 64(2): 153-160.

[16] Scaglione F, Cattaneo G, Alessandria M, et al. Efficacy and safety of the standardized *Ginseng* extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and protection

against the common cold drugs [J]. *Exp Clin Res*, 1996, 22(2): 65-72.

[17] Li J P, Huang M, Teoh H, et al. Interactions between *Panax quinquefolium* saponins and vitamin C are observed *in vitro* [J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 204(1-2): 77-82.

[18] Kimura I, Nakashima N, Sugihara Y, et al. The antihyperglycaemic blend effect of traditional Chinese medicine byakko-ka-minjin-to on alloxan and diabetic KK-Ca(y) mice [J]. *Phytother Res*, 1999, 13(6): 484-488.

[19] Zhu M, Chan K W, Ng L S, et al. Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(2): 175-180.

[20] Janetzky K, Morreale A P. Probable interaction between warfarin and ginseng [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(6): 692-693.

[21] Pittler M H, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 21(1): 84-89.

[22] Almeida J C, Grimsley E W. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam [J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125(11): 940-941.

[23] Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, et al. Kava and dopamine antagonism [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58(5): 639-640.

[24] Jamieson D D, Duffield P H. Positive interaction of ethanol and kava resin in mice [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1990, 17(7): 509-514.

[25] Herberg K W. Effect of kava-specific extract WS 1490 combined with ethyl alcohol on safety-relevant performance parameters [J]. *Blutalkohol*, 1993, 30(2): 96-105.

[26] Kasper S, Schulz V. St John's wort extract as plant antidepressant [J]. *Schweiz Rundsch Med Pract*, 2000, 89(51-52): 2169-2177.

[27] Roby C A, Anderson G D, Kantor E, et al. St John's wort effect on CYP3A4 activity [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 67(5): 451-457.

[28] Markowitz J S, DeVane C L, Boulton D W, et al. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P<sub>450</sub> 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers [J]. *Life Sci*, 2000, 66(9): 133-139.

[29] Conseil G, Baubichon-Cortay H, Dayan G, et al. Flavonoids: a class of modulators with bifunctional interactions at vicinal ATP- and steroid-binding sites on mouse P-glycoprotein [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1998, 95(17): 9831-9836.

[30] Lantz M S, Buchalter E, Giambanco V. St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly [J]. *J Geriatr Psychol*, 1999, 12(1): 7-10.

[31] Barbenel D M, Yusufi B, O'Shea D, et al. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline [J]. *J Psychopharmacol*, 2000, 14(1): 84-86.

[32] Khawaja I S, Marotta R F, Lippmann S. Herbal medicines as a factor in delirium [J]. *Psychiatr Serv*, 1999, 50(7): 969-970.