

· 综 述 ·

P-糖蛋白介导的中药-化学药相互作用研究进展

杨坤坤, 刘安丽, 周 倩, 单兰兰, 范思邈, 李遇伯*

天津中医药大学, 天津 300193

摘 要: 中西药联合应用是临床治疗疾病的有效手段。中药作用持久温和, 具有多成分、多靶点、多途径、整合调节的特点; 化学药起效迅速, 具有靶点明确、途径单一的特点, 二者联合应用可优势互补、协同增效、降低毒副作用。P-糖蛋白是一种能量依赖型的跨膜转运蛋白, 其介导的外排效应是药物传输的重要靶点。对 P-糖蛋白的诱导或抑制作用是中西药联合应用时产生相互作用的重要因素。从 P-糖蛋白水平对中药与化学药之间的相互作用进行了简要综述, 以揭示 P-糖蛋白在中西药联用中的作用, 为临床中西药联用合理用药提供参考。

关键词: P-糖蛋白; 中药; 化学药; 中药-化学药相互作用; 中西药联合应用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2017)15 - 3189 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.15.027

Advances on Chinese materia medica-chemical drug interactions mediated by P-glycoprotein

YANG Shen-shen, LIU An-li, ZHOU Qian, SHAN Lan-lan, FAN Si-miao, LI Yu-bo

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) in combination with chemical drug is an effective treatment for diseases. CMM sustain moderate effect, including multiple components, multiple targets, multiple pathways and integrated regulation characteristics; While the effect of chemical drug is rapid and shows definite target and single way, the combination of the two can be complementary advantages, synergistic effects and reduce toxicity. P-glycoprotein (P-gp) is a kind of energy dependent transmembrane transport protein; Its mediated efflux effect is one of important targets for drug delivery. The induction or inhibition of P-gp plays a significant factor in the interaction generated when CMM and chemical drug combined application. In this paper, interaction of CMM combined with chemical drug in P-gp level was briefly reviewed, in order to reveal the role of P-gp in joint use Chinese and Western medicine, and to provide reference for the rational use of drugs to integration of Chinese and Western medicine in clinic.

Key words: P-glycoprotein; Chinese materia medica; chemical drug; Chinese materia medica-chemical drug interaction; CMM and chemical drug combined application

近年来, 中西药联合应用越来越被广泛地应用于肿瘤、心血管疾病和神经系统疾病的治疗中, 虽然中西药联合应用可提高疗效, 但也常常会发生很多不良反应, 进而引起了研究人员对中药-化学药相互作用的密切关注。本文从 P-糖蛋白 P-glycoprotein, P-gp) 介导的中药-西药相互作用方面阐述中西药联合用药的合理性与重要性。

1 P-gp 简介

P-gp 是一种能量依赖型膜蛋白, 主要通过水解 ATP 酶, 将细胞内药物 (或细胞毒物) 逆浓度梯度

转运至细胞外, 从而降低细胞内的药物 (或细胞毒物) 浓度, 在体内发挥外排泵作用^[1]。随着分子生物学的快速发展, 大量研究发现, P-gp 广泛分布于体内各组织细胞中, 除在肿瘤细胞高度表达外, 在正常组织如肝脏 (胆小管)、肾脏 (近端肾小管)、肠道 (小肠、结肠柱状黏膜细胞)、胰腺 (胰腺导管细胞)、肾上腺 (上皮细胞)、胎盘、卵巢、血脑屏障 (BBB)、淋巴细胞和心脏内小动脉等部位均有较高水平的表达^[2], 见图 1。在正常生理状态下, P-gp 的主要作用是调节机体对内源性、外源性药物

收稿日期: 2016-12-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81573825); 教育部“创新团队发展计划”项目 (IRT_14R41)

作者简介: 杨坤坤 (1984—), 女, 博士, 讲师, 主要研究方向为中药成分的胃肠转运与剂型设计。Tel: (022)59596221 E-mail: shine2099@163.com

*通信作者 李遇伯 (1984—), 女, 博士, 副教授, 主要研究方向为药物分析、药物代谢组学。Tel: (022)59596221 E-mail: yuboli1@163.com

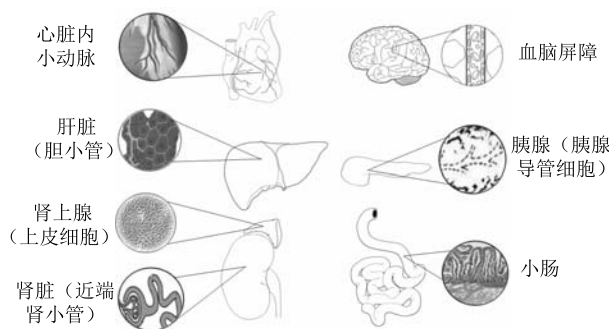


图 1 P-糖蛋白在人体组织的分布

Fig. 1 Distribution of P-gp in human tissues

和毒素的吸收、分布和排泄，从而防御保护机体组织和器官。在胎盘滋养层细胞中的 P-gp 可阻止有毒物质进入，使胎盘对有毒物质外排，起到保护作用，从而减少有毒物质对胎儿的损害。然而，在病理状态下，P-gp 在相应组织中过度表达会导致药物耐药性的产生。因此，P-gp 与药物相互作用关系着药物临床使用的安全性和有效性，其对药物透过血脑屏障研究、解决肿瘤细胞耐药问题，具有非常重要的临床意义。

2 P-gp 介导的中药-化学药的相互作用

中药与化学药联合使用的情况越来越多，中药与化学药之间的相互作用也越来越被关注。随着人们对 P-gp 的研究越来越深入，已有大量研究发现抗肿瘤药物、抗生素、免疫抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、钙通道阻滞剂、类固醇激素、抗心律失常药、抗真菌药、消化道用药、抗惊厥药等均可受到 P-gp 的调节，影响其生物利用度。近年来关于中药对 P-gp 影响的报道日渐增多，很多中药及其有效成分对 P-gp 产生抑制或诱导作用，从而对与其联用的化学药产生影响。本文将对 P-gp 有影响的化学药、中药及其有效成分进行综述。

2.1 化学药对 P-gp 的诱导作用

2.1.1 阿司匹林 (Aspirin) 阿司匹林用于治疗急性心肌梗死、急性缺血性脑卒中、动脉粥样硬化，还可用于预防心血管疾病^[3]。氯吡格雷是一种抗血小板药物，可用于降低高危患者的心肌梗死和脑卒中风险，与阿司匹林联用抗血小板治疗心肌梗死或

不稳定型心绞痛引起的急性冠状动脉综合征。研究报道氯吡格雷的药动学变化受转运蛋白的影响，是 P-gp 底物之一^[4-5]。75 mg 氯吡格雷与每日 1 次 100 mg 阿司匹林合用 2 周和 4 周后，氯吡格雷 AUC_{0-2 h} 几何均值比 (geometric mean ratio, GMR) 均为 0.86，AUC_{0-24 h} GMR 分别为 0.83、0.82，峰浓度 (C_{max}) GMR 分别为 0.82、0.81，P-gp 的 microRNA miR-27a 增加了 7.67 倍 (P=0.004)。对于阿司匹林与氯吡格雷的药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 机制研究发现阿司匹林诱导 P-gp 表达，促进氯吡格雷的外排，但氯吡格雷及其活性代谢产物的 AUC 无显著差异，相关的血小板抑制作用指数 (RPI) 增加 15% (P=0.002)，表明氯吡格雷与小剂量阿司匹林合用可降低生物利用度而不降低其疗效^[5]。此外，阿司匹林能够以时间依赖性和浓度依赖性降低大鼠和人胎盘细胞中罗丹明 123 (R123) 和钙黄绿素累积，增加 P-gp 活性^[6]。

2.1.2 卡马西平 (Carbamazepine) 卡马西平是治疗三叉神经痛的一线药物，还可用于治疗惊厥、神经痛等疾病，但卡马西平有很多副作用，包括恶心、头晕和过敏性皮疹，恰当的剂量是平衡卡马西平疗效与副作用的关键^[7]。剂量为 10、30、50、100 μmol/L 的卡马西平均可显著降低 RBE4 细胞和 hCMEC/D3 细胞中 R123 的摄入，但相同剂量的卡马西平在 RBE4 细胞中作用效果强于 hCMEC/D3 细胞，对于卡马西平诱导的 DDI 机制研究表明，卡马西平可诱导 P-gp 的表达而增强其外排作用，从而降低 P-gp 底物的摄入^[8]。此外，给癫痫模型大鼠 ig 卡马西平后，其 P-gp 表达与癫痫模型大鼠 P-gp 表达规律相似，但给药 7 d 后，其 P-gp 表达水平较癫痫模型大鼠更显著，推测在癫痫的治疗中卡马西平诱导 P-gp 表达是其作用机制之一^[9]。

2.1.3 其他 诱导 P-gp 的其他化学药见表 1。联合用药时，P-gp 是许多药物之间产生相互作用的重要原因。某些化学药可以通过抑制 P-gp 与合用的药物产生 DDI，进而提高疗效或降低毒性，但盲目联用有可能起到相反的作用，因此合理利用 P-gp 介导的 DDI，是临床合理用药的关键之一。

表 1 诱导 P-gp 的化学药及其作用效果

Table 1 Chemical medicine inducing P-gp and their effects

化学药	研究模型	效果	参考文献
托吡酯 (Topiramate)	RBE4 细胞	上调 P-gp 表达	8
神经酰胺-1-磷酸盐 (C1P)	血脑屏障	增加 P-gp 活性	10
斯钙素 2 (STC2)	CRC-OxR 细胞	上调 P-gp 表达	11
1α,25-二羟基维生素 D ₃	RBE4 细胞、hCMEC/D3 细胞	增加 P-gp 活性和基因表达	12

2.2 化学药对 P-gp 的抑制作用

2.2.1 塞来昔布 (celecoxib) 塞来昔布属于非甾体类抗炎药, 是一种选择性环氧合酶-2 抑制剂, 研究发现塞来昔布还具有抗肿瘤活性, 能够抑制慢性粒细胞白血病细胞的生长与增殖, 作为抗肿瘤药物的增敏剂用于治疗肾癌和黑色素瘤^[13]。剂量为 0.05 μg/mL 阿霉素单用 MCF-7 细胞内 R123 蓄积显著下降 ($P < 0.01$), 而与 10 μmol/L 塞来昔布合用后细胞内 R123 蓄积显著增加 ($P < 0.01$), 对塞来昔布与阿霉素的 DDI 机制研究表明, 阿霉素和塞来昔布合用后, 对 P-gp 的表达具有显著的抑制作用; 0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6 μg/mL 阿霉素与 10 μmol/L 塞来昔布合用, 抑制 MCF-7 细胞生长的效果显著增加, IC_{50} 为 (0.38 ± 0.04) μg/mL, 与单用相比下降 43%, 推测塞来昔布和阿霉素具有协同作用^[14]。

2.2.2 洛伐他汀 (lovastatin) 洛伐他汀是来自真菌的代谢物, 广泛用于治疗高胆固醇血症、骨质疏松症、神经退行性疾病、类风湿性关节炎等症, 此外还具有抗真菌、抑制癌细胞增殖等作用^[15-16]。尼卡地平是一种二氢吡啶类钙通道拮抗剂, 用于治疗高血压、心肌缺血、冠状动脉血管痉挛和外周血管痉挛, 研究报道尼卡地平属于 P-gp 底物, 常作为探针用于研究心血管疾病发展风险中交感神经系统活动中钙通道拮抗剂的作用^[17]。剂量为 1 mg/kg 洛伐

他汀与 4 mg/kg 尼卡地平合用后, 尼卡地平 C_{max} 和 AUC 值分别升高 42.9%、67.4% ($P < 0.05$), 对洛伐他汀与尼卡地平的 DDI 机制研究表明, 洛伐他汀能够抑制肠道 P-gp 功能, 从而增加尼卡地平的吸收^[17]。此外, 洛伐他汀以剂量依赖性和时间依赖性诱导人卵巢癌细胞 A2780/ADR 凋亡, 且与阿霉素合用诱导细胞凋亡增加 10 倍, 洛伐他汀能够以剂量依赖性增加阿霉素细胞内累积, 抑制阿霉素的外排, 对 P-gp 具有显著的抑制作用^[18]。

2.2.3 其他 肿瘤细胞对抗肿瘤药的多药耐药性是化疗失败的重要原因, 而肿瘤多药耐药的主要原因是肿瘤细胞 P-gp 过表达, 研究发现某些化学药对 P-gp 具有抑制作用, 与 P-gp 底物产生 DDI, 抑制 P-gp 活性, 从而逆转抗肿瘤药的多药耐药性。磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂 ZSTK474 以剂量依赖性的方式抑制 HL60/ADR 细胞增殖, IC_{50} 为 23.1 μmol/L, 剂量为 0.1、0.5、1、2 μmol/L 的 ZSTK474 与阿霉素合用后, 逆转倍数分别为 1.34、5.31、29.9、30.4, 且 ZSTK474 可剂量依赖性地增加阿霉素和 R123 的细胞内累积, 表明 ZSTK474 通过抑制 P-gp 的外排作用进而促进阿霉素逆转多药耐药^[19]。此外, 有研究报道辛伐他汀、氟伐他汀、丙戊酸、替米沙坦、吲哚美辛、褪黑素等药物均能抑制 P-gp 活性和表达, 从而增加与其联合使用的口服药物的生物利用度和血药浓度, 见表 2。

表 2 抑制 P-gp 的化学药及其作用效果

Table 2 Chemical medicine inhibiting P-gp and their effects

化学药	研究模型	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	效果	参考文献
丙戊酸钠 (valproate)	RBE4 细胞		抑制 P-gp 活性	8
辛伐他汀 (simvastatin)	体内 (大鼠)	3	抑制 P-gp 活性	20
氟伐他汀 (fluvastatin)	MCF-7/ADR 细胞	4.1	浓度依赖性抑制 P-gp 活性	21
替米沙坦 (telmisartan)	Caco-2 细胞	2.19	抑制 P-gp 外排功能	22
吲哚美辛 (indomethacin)	R-HepG 细胞		抑制 P-gp 活性	23
褪黑素 (melatonin)	血脑屏障		抑制 P-gp 外排功能	24

2.3 中药及其有效成分对 P-gp 的诱导作用

2.3.1 甘草 *Glycyrrhizae Radix* 甘草是应用最广泛的中药之一, 据统计 60% 的中成药处方中都含有甘草, 主要用于减少或缓解方中其他中药的毒性或剧烈药性, 也可用于治疗肝炎、肿瘤和心血管系统疾病^[25]。免疫抑制剂环孢霉素被广泛用于移植患者的抗排异反应中, 作为 P-gp 底物的典型代表, 由于本身治疗窗狭窄在临床应用中存在多种药物间的相互

作用。甘草提取物及其有效组分甘草酸与环孢霉素合用后, 甘草提取物组环孢霉素的 C_{max} 和 AUC 值分别下降 81.3%、78.2%, 甘草酸组环孢霉素的 C_{max} 和 AUC 值分别下降 49.0%、45.6%, 对于甘草与环孢霉素的 DDI 机制研究表明, 甘草酸、甘草次酸能够增强 P-gp 功能, 从而增加环孢霉素的外排^[26]。此外, 颜苗等^[27]研究发现甘草酸 C-18 位差向异构体的水解产物 18 α -甘草次酸、18 β -甘草次酸高剂量

(10 μg/mL) 时均对 P-gp 功能表现出一定的诱导作用。甘草黄酮类成分甘草苷、异甘草苷、甘草素、异甘草素、季糖基甘草苷、芹糖基异甘草苷剂量为 10~400 μmol/mL 均使 Caco-2 细胞模型上的 P-gp 的表达显著增加 ($P < 0.01$), 增强 P-gp 功能^[28]。

2.3.2 贯叶连翘 *Hypericum perforatum* L. 贯叶连翘又名贯叶金丝桃, 是用于治疗抑郁的最普遍中药之一。其主要药理活性成分包括苯并二萜酮类(金丝桃素和伪金丝桃素)、黄酮类(芦丁、槲皮素、金丝桃苷、异槲皮苷和槲皮苷)、间苯三酚类(贯叶金丝桃素和加贯叶金丝桃素)、异黄酮类(双芹菜素和穗花杉双黄酮), 其中金丝桃素是其发挥抗抑郁作用的主要成分^[29]。贯叶连翘与多种 P-gp 底物如他林洛尔、地高辛联合应用时能够显著降低上述药物的血药浓度, 对于贯叶连翘诱导的 DDI 机制研究表明, 贯叶连翘可诱导 P-gp 的表达而增强其外排作用, 从而降低合用药物的血药浓度^[30-31]。30 日龄 C57BL/6J-APP/PS1 (+/-) 雄性小鼠连续饲喂贯叶连

翘提取物(槲皮素质量分数为 5%) 60、120 d 后发现, 脑血管内皮细胞中的 P-gp 的表达量显著增加 ($P = 0.000 6, 0.000 1$)^[32]。贯叶连翘提取物作为第 2 代抗抑郁药已经用于缓解癌症患者的沮丧情绪, 但由于贯叶连翘能够诱导 P-gp 的表达而降低多种抗肿瘤药物如伊马替尔、伊立替康和紫杉醇的体内血药浓度, 临床疗效降低, 因此在肿瘤患者的抗抑郁治疗中应避免使用贯叶连翘提取物^[33]。

2.3.3 其他 P-gp 介导多种生理过程, 影响药物的吸收、分布、排泄、代谢等过程, 改变药物在体内的浓度, 从而引起 DDI, 影响药物的药效或毒性。临床研究报道, 部分中西药联合使用后出现了疗效降低、毒副作用增加等现象。因此, 临床上当与对 P-gp 有诱导作用的中药、中成药与化学药联用时, 应该注意避免由于诱导 P-gp 表达致使化学药的疗效降低进而导致治疗的失败, 如果确实有必要两药联合使用, 应当考虑适当增加化学药的剂量。诱导 P-gp 的其他中药见表 3。

表 3 诱导 P-gp 的中药及其有效成分

Table 3 CMM inducing P-gp and their effective constituents

中药	成分	研究模型	效果	参考文献
附子	乌头碱 (AC)、苯甲酰乌头原碱 (BAC)、乌头原碱 (aconine)	Caco-2 细胞	增加 P-gp 基因和蛋白质的表达, 且呈剂量依赖性和时间依赖性	34
夏枯草	迷迭香酸 (RA)	HepG2-C8 细胞	增加 P-gp 基因表达和外排功能, 且呈剂量依赖性	35
人工牛黄		体内 (大鼠)	上调 P-gp 表达	36
钩藤	钩藤碱 (Rhy)	Caco-2 细胞	上调 P-gp 表达	37

2.4 中药及其有效成分对 P-gp 的抑制作用

2.4.1 银杏 *Ginkgo biloba* L. 银杏叶片剂或银杏叶注射剂临床上常用于治疗心血管疾病及老年痴呆等疾病, 临床报道银杏制剂常与其他心血管药物、老年痴呆药物、抗血小板药物、镇静药物、降压和调脂药物联合使用, 临床疗效显著提高。其主要活性成分包括黄酮类(槲皮素和山柰酚)、萜类化合物(银杏内酯)^[38-39]。癫痫是一种常见的神经系统疾病, 有研究表明 P-gp 的过度表达可能介导某些抗癫痫药物的外排, 因此抑制 P-gp, 可以逆转常见抗癫痫药物的耐药性^[40]。苯巴妥钠与维拉帕米、银杏叶提取物联合给药后均能够显著降低戊四唑诱导型癫痫大鼠的发病程度 ($P = 0.000 1$), 且维拉帕米组发病程度大于银杏叶提取物组 ($P = 0.048$), 对于银杏与苯巴妥钠的 DDI 机制研究发现, 银杏提取物组和维

拉帕米组 P-gp 表达无明显差异 ($P = 0.216$), 即银杏叶可抑制 P-gp 的表达, 因此银杏叶可能通过减少脑内 P-gp 的表达量而降低癫痫发作的严重程度^[40]。此外, Fan 等^[41]研究发现银杏叶提取物与治疗高血压和冠心病的他林洛尔合用后, 银杏叶提取物组他林洛尔的 C_{max} 、 $AUC_{0-24 h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 值分别增加 36%、26%、22%, 表明银杏叶提取物能够抑制 P-gp 的表达而增加他林洛尔的血药浓度。

2.4.2 葛根 *Puerariae Radix* 葛根是用于治疗头痛的传统中药, 也可用于治疗发烧和心血管疾病, 其主要活性成分为葛根素, 葛根素能够促进脑血流量、降低缺血再灌注损伤、减轻脑缺血损伤, 临床报道葛根素注射液已广泛用于治疗缺血性脑卒中^[42]。据报道 P-gp 参与了激素的摄取、代谢和排泄, 是影响激素药动学的重要因素, 是导致多种激素治疗失败

和预后不良的重要原因之一，因此降低 P-gp 介导的耐药作用可能是提高激素疗效的关键靶点^[43]。葛根素与激素甲基泼尼松龙联合应用时甲基泼尼松龙对细胞的 IC₅₀ 由 (272.75±38.80) μg/mL 降低至 (178.48±28.96) μg/mL ($P<0.05$)，对激素耐药的逆转倍数为 1.55±0.30，对其 DDI 机制研究发现葛根素使淋巴细胞 P-gp 表达由 (9.74±2.19)% 降低至 (8.10±2.53)% ($P<0.05$)，即葛根素可抑制 P-gp 的表达^[43]。此外，葛根素能显著下调大鼠体外血脑屏障模型上的 *mdrla* mRNA 表达 ($P<0.01$)，在一定程度上抑制血脑屏障 P-gp 表达水平，逆转 P-gp 对药物的外排作用，增强其对血脑屏障损伤的保护作用^[44]。

2.4.3 苦参 *Sophora flavescens* Ait. 现代研究证明苦参主要活性成分是生物碱类成分，包括苦参碱和氧化苦参碱。苦参碱可用于治疗心脏疾病、炎症、肿瘤及睡眠障碍等疾病^[45]。氧化苦参碱高剂量时 (20 或 30 mg/kg) 可显著逆转吗啡的耐药性，其作用效果与 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂美金刚胺 (7.5 mg/kg) 作用相当，且氧化苦参碱能增加吗啡的镇痛作用，对 P-gp 功能表现出显著的抑制作用^[46]。临床研究证明，复方苦参注射液与抗肿瘤药物联合使用，在改善生活质量特别是控制癌痛方面具有明显优势，提高患者生活质量。剂量为 0.5 μg/mL 的奥沙利铂 (Oxaliplatin, OXA) 和 3.0 μg/mL 苦参碱联合应用对结肠癌耐药细胞 HT-29/OXA 的增殖具有显著的抑制作用，且能够通过改变细胞周期从而诱导肿瘤细胞凋亡 ($P<0.05$)，即有效逆转 HT-29/OXA 细胞对 OXA 的耐药性，对于苦参碱与 OXA 的 DDI 机制研究发现，联合用药后 P-gp mRNA 表达水平均显著降低 ($P<0.01$)，下调 P-gp 蛋白表达 ($P<0.01$)，增加 OXA 在 HT-29/OXA 细胞中蓄积水平，从而发挥对人结肠癌细胞株 HT-29/OXA 耐药性的逆转作用^[47]。

2.4.4 其他 近年来，研究发现某些中药或中药的有效成分对 P-gp 具有抑制作用，与 P-gp 底物产生 DDI，即通过抑制 P-gp 活性，减少 P-gp 底物的外排，进而使其生物利用度增加，从而增强药物的治疗作用，逆转抗肿瘤药的多药耐药性。Sipholane 三萜类化合物在 KB-C2 细胞和 KB-V1 细胞中剂量依赖性降低秋水仙碱、长春新碱和紫杉醇 IC₅₀ 值，时间和剂量依赖性增加阿霉素在 R-HepG2 细胞内累积，对 P-gp 具有显著的抑制作用，且抑制效果近似

于维拉帕米，推测 sipholane 三萜类化合物是肿瘤药耐药性的潜在逆转剂^[48]。栀子苷是栀子的主要活性成分，剂量为 25、50、100 μmol/L 的栀子苷与阿霉素合用后，栀子苷对 MG63/DOX 细胞的 IC₅₀ 分别为 (4.527±0.003)、(1.475±0.003)、(0.640±0.004) μmol/L，逆转倍数分别达到 4.48、13.76、31.7，且栀子苷能显著增加阿霉素和 R123 的细胞内累积量，表明栀子苷通过抑制 P-gp 的外排作用进而促进阿霉素逆转多药耐药^[49]。有研究报道直立百部非生物碱成分分别与阿霉素、紫杉醇和长春新碱合用后，对 MCF-7/ADR 细胞株的 IC₅₀ 分别为 (47.30±0.12)、(5.43±0.05)、(12.40±0.12) μmol/L，且显著抑制 P-gp 表达，对阿霉素、紫杉醇和长春新碱 3 种抗肿瘤药耐药性具有逆转作用^[50]。中药泽泻的有效成分 24-乙酰泽泻醇 (alisol F 24-acetate, ALI) 以时间依赖性和浓度依赖性诱导 MCF-7/DOX 细胞凋亡、浓度依赖性增加阿霉素细胞内的累积量，降低 Caco-2 细胞内阿霉素的外排，即 ALI 有效逆转 MCF-7/DOX 细胞对阿霉素的耐药性，且对 P-gp 具有显著的抑制作用^[51]。姜黄的主要活性成分为姜黄素，剂量为 30 μmol/L 的姜黄素在 MNNG/HOS/MTX 细胞系中对甲氨蝶呤、顺铂、阿霉素、异环磷酰胺、表柔比星的 IC₅₀ 分别为 (12.38±2.27)、(10.14±2.02)、(8.47±1.31)、(4.90±1.03)、(7.91±1.65) μg/mL，且姜黄素能抑制 P-gp 的表达和功能，抑制 MNNG/HOS/MTX 细胞增殖，逆转甲氨蝶呤、顺铂、阿霉素、异环磷酰胺、表柔比星耐药性^[52]。除此之外，有研究报道三七、川芎、丹参、当归、黄芪、冰片、郁金、五味子、黄芩、金钱松、粉防己、大黄等中药的有效成分均能抑制 P-gp 活性和表达，从而增加与其联合使用的口服药物的生物利用度和血药浓度，见表 4。

3 结语与展望

本文综述了 P-gp 介导的中药-化学药之间相互作用。根据已有的研究结果显示，很多中西药对 P-gp 均具有不同程度的影响，具体可表现为诱导或者抑制作用。P-gp 被抑制或诱导均可影响药物的生物利用度、肾脑内药物的摄取、肝脏和胆汁的清除等，因此，当对 P-gp 有诱导或抑制作用的药物与 P-gp 底物药联合应用时，应注意可能产生的 P-gp 介导的中药-化学药相互作用。一方面，中西药联合应用对 P-gp 的抑制作用，可增加 P-gp 底物药的疗效，如与某些化疗药物合用时，可抑制肿瘤细胞对

表 4 抑制 P-gp 的中药及其有效成分

Table 4 CMM inhibiting P-gp and their effective constituents

中药	成分	研究模型	IC ₅₀	效果	参考文献		
三七	三七皂苷 R ₁	外翻大鼠肠囊		抑制 P-gp 外排功能	53		
川芎	川芎嗪 (TMP)	MCF-7/DOX 细胞	100 mg/L TMP: (4.235 ± 1.029) μmol/L	抑制 P-gp 外排功能, 且呈剂量依赖性	54		
			200 mg/L TMP: (1.633 ± 0.852) μmol/L				
			300 mg/L TMP: (0.348 ± 0.117) μmol/L				
丹参	丹酚酸 A (SAA)	MCF-7/PTX 细胞	400 μmol/L TMP: (2.01 ± 0.15) μmol/L	下调 P-gp 基因表达, 且呈剂量依赖性	55		
			600 μmol/L TMP: (0.52 ± 0.16) μmol/L				
			3 μmol/L SAA: (794.3 ± 4.2) nmol/L			下调 P-gp 表达	56
			6 μmol/L SAA: (457.1 ± 3.4) nmol/L				
12 μmol/L SAA: (251.2 ± 5.3) nmol/L							
	丹酚酸 B (Sal B)	人 HCT-8/VCR 细胞	(114.79 ± 10.94) μg/mL	下调 P-gp 基因表达	57		
	丹参新酮	HepG2 细胞		抑制 P-gp 外排功能	58		
	隐丹参酮、二氢丹参酮	Caco-2 细胞		下调 P-gp 基因表达	59		
	丹参素	脑缺血再灌注损伤模型		抑制 P-gp 表达	60		
当归	阿魏酸松柏酯 (CF)	B-MD-C1 (ADR+/+) 细胞	0.3 μmol/L	下调 P-gp 表达	61		
黄芪	黄芪多糖	H ₂₂ /ADM 细胞	251.77 mg/L	下调 P-gp 基因活性和表达	62		
	黄芪甲苷 II	Bel-7402/FU 细胞		下调 P-gp 表达	63		
冰片	龙脑、异龙脑	血脑屏障		抑制 P-gp 功能	64		
郁金	β-榄香烯	A549/DDP 细胞	(4.15 ± 0.89) μg/mL	下调 P-gp 表达	65		
五味子	五味子甲素 (Sin A)、 五味子乙素 (Sin B)、 五味子丙素 (Sin C)、 五味子醇甲 (Sol A)、 五味子醇乙 (Sol B)、 五味子酯甲 (SA)	体内 (大鼠)、Caco-2 细胞		抑制 P-gp 外排功能	66		
	Sin A	K562/ADR 细胞	20 μmol/L Sin A: (0.11 ± 0.09) mg/L 50 μmol/L Sin A: (0.09 ± 0.07) mg/L	下调 P-gp 基因表达, 且呈剂量依赖性	67		
黄芩	黄芩素 (baicalein)	Caco-2 细胞	(332 ± 19) μg/mL	下调 P-gp 表达	68		
金钱松	土荆皮乙酸 (PB)	SGC7901/ADR 细胞		下调 P-gp 表达	69		
粉防己	粉防己碱 (TTD)	体内 (大鼠)		下调 P-gp 基因活性和表达	70		
	防己诺林碱	Caco-2 细胞、CEM/ADR 5000 细胞、HCT-116 细胞	Caco-2: (0.14 ± 0.06) μmol/L CEM/ADR5000: (1.25 ± 0.05) μmol/L HCT-116: (0.99 ± 0.41) μmol/L	下调 P-gp 表达, 且呈剂量依赖性	71		
大黄	大黄素、大黄酸、大黄酚、 大黄素甲醚、芦荟大黄素	外翻大鼠肠囊	(81.9 ± 14.0) μg/mL	抑制 P-gp 外排功能	72		

化疗药物的外排, 从而增加化疗药物的细胞内累积量, 提高化疗药物疗效, 对逆转肿瘤细胞耐药性具有极其重要临床意义。另一方面, 对于某些治疗窗较窄的 P-gp 底物药, 如强心药地高辛、化疗药物甲氨蝶呤、免疫抑制剂环孢素、抗癫痫药苯妥英等, 中西药联合应用对 P-gp 的抑制作用, 可使药物的体内蓄积量过高以致产生不良反应。因此, 有必要加强 P-gp 介导的中药-化学物之间相互作用的研究, 充分利用二者间的相互作用, 达到增效减毒的效果, 同时丰富科研资料, 为临床联合用药提供参考。

参考文献

[1] Tournier N, Declèves X, Saubaméa B, *et al.* Opioid transport by ATP-binding cassette transporters at the blood-brain barrier: Implications for neuropsychopharmacology [J]. *Curr Pharm Design*, 2011, 17(26): 2829-2242.

[2] Miller D S. Regulation of P-glycoprotein and other ABC drug transporters at the blood-brain barrier [J]. *Trends Pharm Sci* 2010, 31(6): 246-254.

[3] Bavry A A, Elgendy I Y, Elbez Y, *et al.* Aspirin and the risk of cardiovascular events in atherosclerosis patients

- with and without prior ischemic events [J]. *Clin Cardiol*, 2017, doi: 10.1002/clc.22724.
- [4] Khayata M, Gabra J N, Nasser M F, *et al.* Comparison of clopidogrel with prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: Clinical outcomes from the national cardiovascular database ACTION registry [J]. *Cardiol Res*, 2017, 8(3): 105-110.
- [5] Oh J, Shin D, Lim K S, *et al.* Aspirin decreases systemic exposure to clopidogrel through modulation of P-glycoprotein but does not alter its antithrombotic activity [J]. *Clin Pharm Therap.* 2014, 95(6): 608-616.
- [6] Beghin D, Delongea J L, Claude N, *et al.* Comparative effects of drugs on P-glycoprotein expression and activity using rat and human trophoblast models [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(2): 630-637.
- [7] Ajura A J, Lau S H, Nur Suffia S. An observational study of trigeminal neuralgia patients taking carbamazepine during the fasting month of Ramadan [J]. *Med J Malaysia*, 2016, 71(6): 305-307.
- [8] Alms D, Fedrowitz M, Römermann K, *et al.* Marked differences in the effect of antiepileptic and cytostatic drugs on the functionality of P-glycoprotein in human and rat brain capillary endothelial cell lines [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(6): 1588-1604.
- [9] 吴春春, 丁成赞, 徐群渊, 等. 卡马西平增加癫痫模型大鼠脑内 P-糖蛋白的表达 [J]. *基础医学与临床*, 2007, 27(11): 1208-1213.
- [10] Mesev E V, Miller D S, Cannon R E. Ceramide 1-phosphate increases P-glycoprotein transport activity at the blood-brain barrier via prostaglandin E2 signaling [J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 91(4): 373-382.
- [11] Yuan Q, Zhan L, Zhang L L, *et al.* Stanniocalcin 2 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by upregulating P-glycoprotein [J]. *Canadian J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(9): 929-935.
- [12] Durk M R, Chan G N, Campos C R, *et al.* 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3-liganded vitamin D receptor increases expression and transport activity of P-glycoprotein in isolated rat brain capillaries and human and rat brain microvessel endothelial cells [J]. *J Neurochem*, 2012, 123(6): 945-953.
- [13] Li B, Li X, Xiong H, *et al.* Inhibition of COX2 enhances the chemosensitivity of dichloroacetate in cervical cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.18518.
- [14] Chen C, Shen H L, Yang J, *et al.* Preventing chemoresistance of human breast cancer cell line, MCF-7 with celecoxib [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(1): 9-17.
- [15] Lin R K, Lin Y F, Hsu M J, *et al.* Synthesis and biological evaluation of lovastatin-derived aliphatic hydroxamates that induce reactive oxygen species [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(22): 5528-5533.
- [16] Bhargavi S, Praveen V, Mariam S, *et al.* Purification of lovastatin from *Aspergillus terreus* (KM017963) and evaluation of its anticancer and antioxidant properties [J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2016, 17(8): 3797-3803.
- [17] Chung J W, Yang S H, Choi J S. Effects of lovastatin on the pharmacokinetics of nicardipine in rats [J]. *Biopharm Drug Disposition*, 2010, 31(7): 436-441.
- [18] Martirosyan A, Clendening J W, Goard C A, *et al.* Lovastatin induces apoptosis of ovarian cancer cells and synergizes with doxorubicin: Potential therapeutic relevance [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 1-13.
- [19] Zhou Q, Chen Y, Zhang L, *et al.* Antiproliferative effect of ZSTK474 alone or in combination with chemotherapeutic drugs on HL60 and HL60/ADR cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39064-39076.
- [20] Choi D H, Choi J S, Li C, *et al.* Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, after oral and intravenous administration in rats: Possible role of P-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by simvastatin [J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(6): 1574-1582.
- [21] Lee C K, Choi J S, Bang J S. Effects of fluvastatin on the pharmacokinetics of repaglinide: Possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by fluvastatin [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013, 17(3): 245-251.
- [22] Kamiyama E, Nakai D, Mikkaichi T, *et al.* Interaction of angiotensin II type 1 receptor blockers with P-gp substrates in Caco-2 cells and hMDR1-expressing membranes [J]. *Life Sci*, 2010, 86(1/2): 52-58.
- [23] Ye C G, Wu W K, Yeung J H, *et al.* Indomethacin and SC236 enhance the cytotoxicity of doxorubicin in human hepatocellular carcinoma cells via inhibiting P-glycoprotein and MRP1 expression [J]. *Cancer Lett*, 2011, 304(2): 90-96.
- [24] Jumnonprakhon P, Sivasinprasasn S, Govitrapong P, *et al.* Activation of melatonin receptor (MT1/2) promotes P-gp transporter in methamphetamine-induced toxicity on primary rat brain microvascular endothelial cells [J]. *Toxicology In Vitro*, 2017, 41: 42-48.
- [25] Wang X, Zhang H, Chen L *et al.* Liquorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: A review of its role in drug interactions [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3): 781-790.

- [26] Hou Y C, Lin S P, Chao P D. Liquorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A [J]. *Food Chem*, 2012, 135(4): 2307-2312.
- [27] 颜 苗, 李兰芳, 李焕德, 等. 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸对 Caco-2 细胞 P-gp 功能和表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(1): 99-103.
- [28] 彭 燕, 谭晓斌, 贾晓斌. 甘草黄酮类成分对 Caco-2 细胞 P-糖蛋白功能和表达的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2703-2709.
- [29] Crockett SL. Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae) [J]. *Nat Prod Commun*, 2010, 5(9): 1493-1506.
- [30] Schwarz U I, Hanso H, Oertel R, et al. Induction of intestinal P-glycoprotein by St John's wort reduces the oral bioavailability of talinolol [J]. *Clin Pharmacol*, 2007, 81(5): 669-678.
- [31] Brück S, Strohmeier J, Busch D, et al. Caco-2 cells-expression, regulation and function of drug transporters compared with human jejunal tissue [J]. *Biopharm Drug Disposition*, 2017, 38(2): 115-126.
- [32] Brenn A, Grube M, Jedlitschky G, et al. St. John's Wort reduces beta-amyloid accumulation in a double transgenic Alzheimer's disease mouse model-role of P-glycoprotein [J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(1): 18-24.
- [33] Caraci F, Crupi R, Drago F, et al. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(6): 570-577.
- [34] Wu J, Lin N, Li F1, et al. Induction of P-glycoprotein expression and activity by *Aconitum* alkaloids: Implication for clinical drug-drug interactions [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25343.
- [35] Wu J, Zhu Y, Li F, et al. Spica prunellae and its marker compound rosmarinic acid induced the expression of efflux transporters through activation of Nrf2-mediated signaling pathway in HepG2 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 1-11.
- [36] Liu D, Wu T, Zhang C L, et al. Beneficial effect of *Calculus Bovis Sativus* on 17 α -ethynylestradiol-induced cholestasis in the rat [J]. *Life Sci*, 2014, 113(1/2): 22-30.
- [37] Ma B, Wang J, Sun J, et al. Permeability of rhynchophylline across human intestinal cell *in vitro* [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 1957-1966.
- [38] Ma S, Liu X, Xu Q et al. Transport of ginkgolides with different lipophilicities based on an hCMEC/D3 cell monolayer as a blood-brain barrier cell model [J]. *Life Sci*, 2014, 114(2): 93-101.
- [39] An G, Gallegos J, Morris M E. The bioflavonoid kaempferol is an Abcg2 substrate and inhibits Abcg2-mediated quercetin efflux [J]. *Drug Metab Disp*, 2011, 39(3): 426-432.
- [40] Zhang C, Fan Q, Chen S L, et al. Reversal of P-glycoprotein overexpression by *Ginkgo biloba* extract in the brains of pentylenetetrazole-kindled and phenytoin-treated mice [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(8): 398-404.
- [41] Fan L, Tao G Y, Wang G, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract ingestion on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers [J]. *Annals Pharmacother*, 2009, 43(5): 944-949.
- [42] He H Y, Guo T, Zhang P Y, et al. Puerarin provides a neuroprotection against transient cerebral ischemia by attenuating autophagy at the ischemic penumbra in neurons but not in astrocytes [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 643: 45-51.
- [43] 杨汝春, 鲁 盈, 张华琴, 等. 葛根素对淋巴细胞 P-糖蛋白表达的影响及降低激素耐药的作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(7): 573-576.
- [44] 李金辉, 朱振洪, 葛立军, 等. 体外血脑屏障的构建及川芎嗪与葛根素合用对 P-gp 基因表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2218-2212.
- [45] Lee H J, Lee S Y, Jang D, et al. Sedative effect of *Sophora flavescens* and Matrine [J]. *Biomole Therap*, 2017, 25(4): 390-395.
- [46] Li Y, Yue H, Xing Y, et al. Oxymatrine inhibits development of morphine-induced tolerance associated with decreased expression of P-glycoprotein in rats [J]. *Integr Cancer Therap*, 2010, 9(2): 213-218.
- [47] 张冬梅, 张雅明. 苦参碱逆转人结肠癌细胞株(HT-29)奥沙利铂耐药性的作用及机制研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(11): 22-26.
- [48] Abraham I, Jain S, Wu C P, et al. Marine sponge-derived siphonane triterpenoids reverse P-glycoprotein (ABCB1)-mediated multidrug resistance in cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(10): 1497-1506.
- [49] Huang H, Zhang X, Huang Z, et al. Geniposide reverses multidrug resistance *in vitro* and *in vivo* by inhibiting the efflux function and expression of P-glycoprotein [J]. *Exp Therap Med*, 2017, 13(2): 437-442.
- [50] Han L, Ma Y M, An L et al. Non-alkaloids extract from *Stemona sessilifolia* enhances the activity of chemotherapeutic agents through P-glycoprotein-mediated multidrug-resistant cancer cells [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(10): 1186-1189.
- [51] Pan G, Li T, Zeng Q, et al. Alisol F 24 acetate enhances

- chemosensitivity and apoptosis of MCF-7/DOX cells by inhibiting P-glycoprotein-mediated drug efflux [J]. *Molecules*, 2016, 21(2): 1-14.
- [52] Si M, Zhao J, Li X, *et al.* Reversion effects of curcumin on multidrug resistance of MNNG/HOS human osteosarcoma cells *in vitro* and *in vivo* through regulation of P-glycoprotein [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(21): 4116-4123.
- [53] Sa C L, Lv H, Ba Y Y, *et al.* The effects of notoginsenoside R₁ on the intestinal absorption of geniposide by the everted rat gut sac model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(1): 136-143.
- [54] Zhang Y, Liu X, Zuo T, *et al.* Tetramethylpyrazine reverses multidrug resistance in breast cancer cells through regulating the expression and function of P-glycoprotein [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 534-538.
- [55] Wang X B, Wang S S, Zhang Q F, *et al.* Inhibition of tetramethylpyrazine on P-gp, MRP2, MRP3 and MRP5 in multidrug resistant human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(1): 211-215.
- [56] Cai J, Chen S, Zhang W, *et al.* Salvianolic acid A reverses paclitaxel resistance in human breast cancer MCF-7 cells via targeting the expression of transgelin 2 and attenuating PI3 K/Akt pathway [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(12): 1725-1732.
- [57] Guo P, Wang S, Liang W, *et al.* Salvianolic acid B reverses multidrug resistance in HCT-8/VCR human colorectal cancer cells by increasing ROS levels [J]. *Mole Med Rep*, 2017, 15(2): 724-730.
- [58] Zhou X, Wang Y, Lee W Y, *et al.* Miltirone Is a dual inhibitor of P-glycoprotein and cell growth in doxorubicin-resistant HepG2 Cells [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(9): 2266-2275.
- [59] Hu T, To K K, Wang L, *et al.* Reversal of P-glycoprotein (P-gp) mediated multidrug resistance in colon cancer cells by cryptotanshinone and dihydrotanshinone of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1264-1272.
- [60] Chong Y, Wang T, Wang W, *et al.* Down-regulation of P-glycoprotein expression contributes to an increase in Danshensu accumulation in the cerebral ischemia/reperfusion brain [J]. *Mole Med Rep*, 2012, 5(3): 812-816.
- [61] Chen C, Wu C, Lu X, *et al.* Coniferyl ferulate, a strong inhibitor of glutathione S-transferase isolated from *Radix Angelicae sinensis*, reverses multidrug resistance and downregulates P-glycoprotein [J]. *Evidence-Based Compl Alternat Med*, 2013, 2013(47): 1-10.
- [62] Tian Q E, De Li 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 Compl Alternat Med*, 2012, 12(1): 1-10.
- [63] Huang C, Xu D, Xia Q, *et al.* Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of human hepatic cancer cells by astragaloside II [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(12): 1741-1750.
- [64] Fan X, Chai L, Zhang H, *et al.* Borneol depresses P-glycoprotein function by a NF- κ B signaling mediated mechanism in a blood brain barrier *in vitro* model [J]. *Int J Mole Sci*, 2015, 16(11): 27576-27588.
- [65] Yao C, Jiang J, Tu Y, *et al.* β -elemene reverses the drug resistance of A549/DDP lung cancer cells by activating intracellular redox system, decreasing mitochondrial membrane potential and P-glycoprotein expression, and inducing apoptosis [J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(4): 304-312.
- [66] Qin XL, Chen X, Wang Y, *et al.* *In vivo* to *in vitro* effects of six bioactive lignans of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the CYP3A/P-glycoprotein-mediated absorption and metabolism of tacrolimus [J]. *Drug Metab Disp*, 2014, 42(1): 193-199.
- [67] 秦小清, 梁宇光, 高洪志, 等. 五味子甲素对 K562/ADR、HL60/ADR、MCF-7/ADR 多药耐药逆转机制的研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(3): 329-334.
- [68] Miao Q, Wang Z, Zhang Y, *et al.* *In vitro* potential modulation of baicalin and baicalein on P-glycoprotein activity and expression in Caco-2 cells and rat gut sacs [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1548-1556.
- [69] Yu F, Li K, Chen S, *et al.* Pseudolaric acid B circumvents multidrug resistance phenotype in human gastric cancer SGC7901/ADR cells by down regulating Cox-2 and P-gp expression [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 119-126.
- [70] Chen Y, Xiao X, Wang C, *et al.* Beneficial effect of tetrandrine on refractory epilepsy via suppressing P-glycoprotein [J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(9): 703-710.
- [71] Sun Y F, Wink M. Tetrandrine and fangchinoline, bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Stephania tetrandra* can reverse multidrug resistance by inhibiting P-glycoprotein activity in multidrug resistant human cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(8/9): 1110-1119.
- [72] Yokooji T, Kida M, Mori M, *et al.* Interaction of Rhei Rhizoma extract with cytochrome P450 3A and efflux transporters in rats [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(5): 367-374.