

• 综 述 •

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

张小莉¹, 李自强^{2*}, 黄宇虹^{2*}, 刘昌孝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 300150

3. 天津药物研究院, 天津 300462

摘 要: 中西药联合使用在临床上是常见的。环丙沙星是治疗感染性疾病最常用的氟喹诺酮类药物之一, 为提高感染性疾病的治疗效果或应对同时患多种疾病的患者, 环丙沙星与一种或多种中药合并使用的现象较为普遍。中药与环丙沙星联用产生的中药-药物相互作用 (herb-drug interaction, 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。环丙沙星在体内的吸收 (absorption, A)、分布 (distribution, D)、代谢 (metabolism, M)、排泄 (excretion, E) 等过程, 是发生 HDI 的主要环节。药物代谢酶和转运体对环丙沙星 ADME 过程的影响近年来备受关注。因此, 分别从药物代谢酶、转运体角度对常用中药与环丙沙星之间的直接/潜在相互作用及其作用机制进行综述, 以期从药动学方面为环丙沙星与中药的临床合理使用提供依据。

关键词: 代谢酶; 转运体; 中药; 环丙沙星; 药物相互作用

中图分类号: R285.62 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)05-1324-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.032

Advances on metabolizing enzyme and transporter mediated potential interactions between ciprofloxacin and Chinese materia medica

ZHANG Xiao-li¹, LI Zi-qiang², HUANG Yu-hong², LIU Chang-xiao³

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

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: The combination of Chinese and Western medicine is common in clinical practice. Ciprofloxacin is one of the most commonly used fluoroquinolones for the treatment of infectious diseases. In order to improve the therapeutic effect of infectious diseases or cope with patients with multiple diseases at the same time, the combination of ciprofloxacin with one or more traditional Chinese medicines is more common. The herb-drug interactions produced by the combination of Chinese materia medica and ciprofloxacin may play an active role in increasing efficacy and reducing toxicity, and may also lead to treatment failure or adverse reactions. The herb-drug interaction mechanisms will occur in the course of absorption (A), distribution (D), metabolism (M), and excretion (E). The effects of drug-metabolizing enzymes and transporters on the ADME process of ciprofloxacin have received much attention in recent years. Therefore, this paper reviews the potential interaction between common Chinese medicine and ciprofloxacin from the perspective of drug-metabolizing enzymes and transporters. It is expected to provide the basis on the rational use of ciprofloxacin and Chinese materia medica.

Key words: metabolic enzymes; transporters; Chinese materia medica; ciprofloxacin; drug interaction

环丙沙星为第 3 代氟喹诺酮类抗菌药物, 具有抗菌谱广、吸收迅速、半衰期长等优点^[1], 在感染性疾病的治疗中应用广泛, 其临床安全用药问题尤为重要。随着抗生素耐药性问题的日趋严重, 同时

收稿日期: 2019-07-21

基金项目: 天津市科技计划项目 (17ZXXYSY00060); 天津市自然科学基金项目 (18JCQNJC83800); 天津市卫计委项目 (2017144); 国家科技部“十三五”重大新药创制项目 (2018ZX09734-002); 国家自然科学基金资助项目 (81703861)

作者简介: 张小莉 (1991—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药新药研发与临床评价。Tel: 15290357235 E-mail: 1325162874@qq.com

*通信作者 黄宇虹 (1976—), 女, 博士, 研究员, 研究方向为中药新药研发与临床评价。Tel: (022)60637918 E-mail: hyh101@126.com

李自强 (1985—), 男, 博士, 副研究员, 研究方向为中药药动学。Tel: (022)60637919 E-mail: lzqpharm@126.com

患多种疾病的患者日益增多, 中药与抗菌药物联合使用的现象越来越普遍, 突显了对联合用药安全性、有效性评价的必要性。

近年来, 世界各国药监部门陆续发布药物相互作用研究指导原则。FDA 于 2017 年同时发布了《体外代谢酶和转运体介导药物相互作用研究工业指南》^[2]和《临床药物相互作用研究设计、数据分析和临床意义工业指南》^[3]。环丙沙星在体内药物代谢过程受多个细胞色素 P450 (CYP450) 酶和药物转运体的影响。环丙沙星与药物联合使用在提高治疗效果的同时, 也增加了不良反应发生的风险, 如胃肠反应、过敏反应、光敏反应、肌腱断裂等, 也可能增加 QT 间期延长风险, 甚至诱发尖端扭转型室性心动过速, 最终导致死亡^[4-5]。由药动力学相互作用导致环丙沙星与中药联合使用发生不良反应的风险应引起高度重视。

目前, 关于常用中药与环丙沙星合用后导致相互作用的报道尚不多。但是, 多种中药对影响环丙沙星体内过程的 CYP450 酶和转运体有一定程度的抑制或诱导效应, 导致中药-环丙沙星发生药理学相互作用的风险, 进一步影响环丙沙星体内药动力学和药效学特征。本文从 CYP450 酶、转运体角度对常用中药与环丙沙星之间的直接或潜在相互作用及其作用机制进行综述, 以期从药动力学方面为环丙沙星

与中药的临床合理联用提供依据。

1 代谢酶和转运体介导的环丙沙星体内过程

环丙沙星在体内的代谢过程, 受多个 CYP450 酶和转运体影响。体内内源性、外源性物质的变化, 直接/间接地介导相应代谢酶和转运体活性变化, 导致环丙沙星体内药动力学过程发生变化, 从而影响其药效发挥。代谢酶和转运体介导的环丙沙星体内过程见图 1。

1.1 吸收

环丙沙星的体内吸收过程主要由摄入型转运体和外排型转运体介导, 抑制摄入型转运体, 如有机阴离子转运多肽 (OATP1A2、OATP1A5)^[6-9]、有机阴离子转运蛋白 (OAT)^[8,10]、有机阳离子转运蛋白 (OCT) 将减少环丙沙星的吸收^[10]; 抑制外排型转运体, 如肠壁 P-糖蛋白 (P-gp)^[6,10-11]、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)^[6]、多药耐药相关蛋白 MRP2^[12] 将增加环丙沙星的吸收, 口服生物利用度约为 70%。该药的肝脏首关效应约为 10%, 在制剂因素、肠壁外排型转运体因素、肠壁代谢酶因素和小肠分泌因素等综合作用下, 约 15% 环丙沙星未被吸收。

1.2 分布和排泄

环丙沙星的血浆蛋白结合率约为 30%, 在转运体的介导下可以广泛分布于全身组织, 包括脑、前列腺、肺、支气管、输卵管、宫颈、宫底、卵巢等, 如 P-gp 介导环丙沙星分布在肺和前列腺中 (图 1)^[13]。

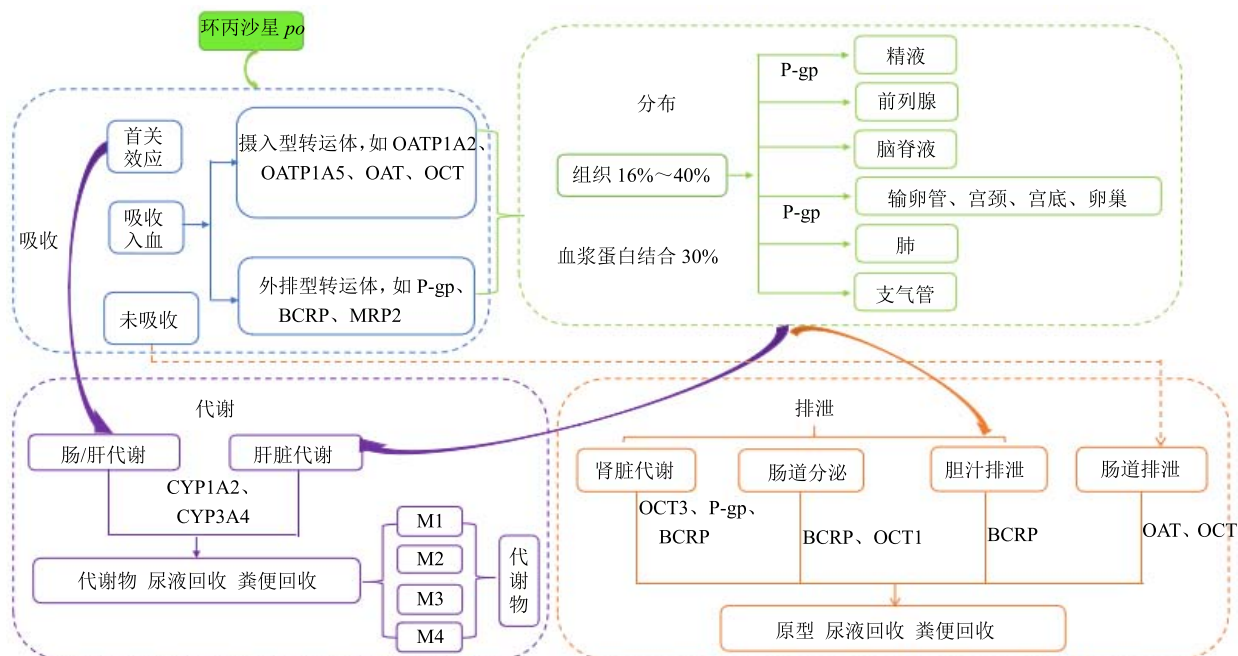


图 1 代谢酶和转运体介导的环丙沙星体内过程

Fig. 1 *In vivo* processes of ciprofloxacin mediated by metabolic enzymes and transporters

在大多数组织中, 环丙沙星浓度高于同时刻血浆中药物浓度, 如人体肺中环丙沙星浓度高于血浆 2~7 倍, 支气管中环丙沙星浓度为血浆的 3 倍, 前列腺中环丙沙星浓度是血浆的 30 倍。该现象与各组织摄入型转运体的分布有着密切关系。在肾脏转运体 OCT3^[14]、BCRP^[15]和 P-gp^[13], 肠道转运体 OAT、OCT^[16-18]和 BCRP^[19], 以及肝脏外排转运体 BCRP^[15,20]的共同作用下, 环丙沙星原型药物从尿液中回收到 40%~50%, 从粪便中回收到 20%~35%, 而从胆汁中回收的环丙沙星原型和代谢产物少于 1%。

1.3 代谢

进入循环系统的环丙沙星在体内的代谢过程主要受肝脏 CYP450 酶的 I 相代谢酶, 如 CYP1A2^[21]、CYP3A4^[22]等的影响。在肝脏 CYP450 代谢酶介导下, 约 15% 的环丙沙星被转化为代谢产物。在尿液中, 环丙沙星 M1、M2、M3、M4 4 种代谢物总和约占环丙沙星给药剂量的 15%, 环丙沙星 M2、M3 约占给药剂量的 5%, 粪便回收 5%。

2 代谢酶或转运体介导的中药-环丙沙星潜在的相互作用

环丙沙星是 CYP1A2、CYP3A4 的底物和抑制剂。与环丙沙星合并使用的中药或中药成分可以通过影响 CYP1A2、CYP3A4 等肝药酶的活性, 从而改变环丙沙星体内药动学过程和生物利用度。环丙沙星的摄取、分布、排泄与多种转运体有关, 包括 P-gp^[6,10-11,13]、MRP^[12]、BCRP^[6,15,19-20]、OAT^[8,10,16-17]、OCT^[10,14,16-18]、OATP^[6-9]等。中药可能通过对转运体的抑制、诱导调节作用, 改变合用药物的血药浓度, 影响药物的疗效或造成各种不良反应。本文对代谢酶或转运体介导的常见中药与环丙沙星的潜在相互作用进行综述。

2.1 中药单体成分

2.1.1 黄芩素 (baicalein) 黄芩素可通过增加环丙沙星肠道吸收, 而增加环丙沙星的抗菌作用。黄芩素对 CYP1A 有中等强度的抑制作用^[23]。含黄芩素中药与环丙沙星联合用药时可能发生 CYP3A4、P-gp 介导的相互作用, 引起环丙沙星峰浓度 ($C_{\max}$) 和药时曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$) 增加^[24]。Hwang 等^[25]连续 5 d ig 给予大鼠黄芩素 (20、40、80 mg/kg), 使得环丙沙星 (20 mg/kg) 的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-8h} 显著降低 ($P<0.05$), 其潜在机制是黄芩素诱导了 P-gp 表达。但结直肠腺癌 Caco-2 细胞和大鼠肠囊实验研

究提示, 黄芩素显著抑制 P-gp 活性, 减少 P-gp 底物肠上皮细胞外排效应, 从而增加环丙沙星等 P-gp 底物生物利用度^[26]。

2.1.2 蟾毒素 (bufotalin) 蟾毒素是一种天然存在的蟾酥内酯, 具有抗炎作用, 可对症治疗感染性疾病, 增强抗菌药物的疗效。Dai 等^[27]研究表明蟾毒素 (200 $\mu\text{mol/L}$) 5 β -羟基化在人肝微粒体和 CYP3A4 中均遵循双相动力学, CYP450 具有高度特异性, 并且 CYP3A 起着显著的作用。研究表明环丙沙星可降低大鼠肝脏 CYP3A 的表达, 该通路可能是环丙沙星与蟾毒素潜在相互作用的机制。

2.1.3 和厚朴酚与厚朴酚 (honokiol and magnolol) 和厚朴酚与厚朴酚具有抗菌、抗炎作用^[28]。Kim 等^[29]研究发现和厚朴酚与厚朴酚 (5 mg/kg, iv) 可抑制 CYP1A 的表达, 和厚朴酚使 CYP1A 底物非那西丁的 AUC 和 $C_{\max}$ 显著增加, 分别为 (1 670 $\pm$ 343) $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ 和 (13.0 $\pm$ 1.7) $\mu\text{g/mL}$, 厚朴酚使非那西丁的 AUC 和 $C_{\max}$ 显著增加, 分别为 (1 460 $\pm$ 100) $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ 和 (10.1 $\pm$ 1.8) $\mu\text{g/mL}$ 。和厚朴酚及厚朴酚与环丙沙星联合用药, 会发生经 CYP1A 介导的相互作用, 增加环丙沙星的 AUC 和 $C_{\max}$ 。

2.1.4 甘草甜素 (glycyrrhizin) Tu 等^[30]在健康受试者中研究发现甘草甜素 (150 mg, 每天 2 次, 连续口服 14 d) 可适度诱导人体肠道中的 CYP3A 表达, 使 CYP3A 底物的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别降低 12%、20%, 与小鼠和大鼠实验结果一致。大鼠实验研究表明 CYP3A4、P-gp 的介导可显著降低其底物环孢素 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$, 甘草甜素可能通过诱导 CYP3A4、P-gp 表达, 降低环丙沙星 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 。

2.1.5 柚皮苷 (naringin) 柚皮苷具有抗菌^[31]、抗炎作用。Arakawa 等^[6]研究发现柚皮苷 (500 $\mu\text{mol/L}$) 与环丙沙星联合用药时发生 OATP1A5 介导的相互作用, 通过抑制 OATP1A5 表达, 降低环丙沙星生物利用度。崔美英等^[32]研究发现柚皮苷通过抑制 P-gp 表达, 可逆转人肺癌 A549/DDP 细胞顺铂耐药性。富含柚皮苷中药与环丙沙星联合用药时, 可发生 OATP1A5、P-gp 介导的相互作用。

2.1.6 氧化苦参碱 (oxymatrine) 氧化苦参碱 (30 mg/kg) 可抑制大鼠 P-gp 的表达, 抑制合用药物耐受性发展^[33]。Pan 等^[34]研究发现氧化苦参碱和苦参碱 (1~5 000 $\mu\text{mol/L}$) 可抑制介导的肝脏摄取和肾脏消除以及 hOCT3 介导的肠道吸收。氧化苦参碱/苦参碱与环丙沙星联合应用时可能产生转运体

OCT1、OCT3 介导的相互作用,降低环丙沙星的肝脏摄取、肾脏消除和肠道吸收。

2.1.7 钩藤碱 (rhynchophylline) 钩藤碱具有抗菌、抗炎活性^[35]。Ma 等^[36]研究发现钩藤碱有增加 P-gp 外排功能的作用。P-gp 诱导剂维拉帕米 (50 $\mu\text{mol/L}$) 显著增加 P-gp 的表达。在 Caco-2 细胞中钩藤碱 (25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 浓度依赖性地增加 P-gp 表达,表明钩藤碱可诱导 P-gp 的表达,钩藤碱与环丙沙星联合用药会产生 P-gp 介导的相互作用,降低环丙沙星的血药浓度。

2.1.8 栀子苷 (geniposide) 栀子苷具有抗菌和抗炎作用^[37]。Huang 等^[38]研究表明栀子苷可竞争性抑制 P-gp 的外排转运,从而增加 P-gp 底物药物的血药浓度。在阿霉素耐药的人骨肉瘤 (MG63/DOX) 细胞中,栀子苷 (50、100 $\mu\text{mol/L}$) 以浓度依赖方式显著降低 P-gp 表达。栀子苷与环丙沙星联合应用时可能发生转运体 P-gp 介导的相互作用,增加环丙沙星血药浓度。

2.1.9 黄芩苷 (baicalin) Fan 等^[39]研究发现黄芩苷 (50 mg, 每天 3 次,口服 14 d) 通过诱导 OATP1B1 的表达,而增加合用药物的肝脏摄取。临床试验显示,黄芩苷可使 OATP1B1 底物瑞舒伐他汀的 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别降低 $(47.0 \pm 11.0)\%$ 和 $(41.90 \pm 7.19)\%$ ($P=0.001$)。黄芩苷增加 OATP1B 介导的肝脏摄取,从而降低合用药物血药暴露水平。黄芩和环丙沙星合用,可经 OATP1B 介导而降低环丙沙星血药浓度。

2.1.10 儿茶素 (catechin) 儿茶素类具有抗菌、抗炎作用^[40]。Roth 等^[41]研究发现绿茶儿茶素 (100 $\mu\text{mol/L}$) 可引起 OATP1A2、OATP1B1、OATP2B1、OATP1B3 介导的不良药物相互作用,可能是由于明显抑制肠细胞和肝细胞中 OATP 的表达,对 OATP1B3 底物的转运呈浓度依赖性。Jaiyen 等^[42]研究认为绿茶提取物和表儿茶素-3-没食子酸酯可对 OCT2 产生抑制作用,改变有机阳离子药物的肾脏清除率。儿茶素通过 OATPs 和 OCT2 介导的相互作用,影响环丙沙星的肝和肠摄取、肾脏清除率。

2.1.11 大黄酸 (rhein) 细胞实验结果表明大黄酸抑制 hOAT1 和/或 hOAT3 的表达可能引起转运体介导的相互作用^[43]。Wang 等^[44]研究发现大黄酸与 hOAT1 和 hOAT3 底物具有潜在的相互作用。大鼠 ig 给予大黄酸 (1 mg/kg) 可使底物甲氨蝶呤 C_{max} 和 AUC 分别提高 2.5 倍和 4.4 倍,清除率 (CL) 降

低 66.7%; 静脉给予大黄酸 (1 mg/kg) 可使甲氨蝶呤 CL_p 降低 57.6%,消除半衰期 ($t_{1/2p}$) 延长 86.7%^[45]。表明大黄酸抑制 hOAT1 和 hOAT3 的表达,其与环丙沙星联合用药时可能发生 hOAT1、hOAT3 介导的相互作用,降低环丙沙星的肾脏清除。

2.1.12 黄芩活性成分 Xu 等^[46]研究发现黄芩 3 种生物活性成分黄芩苷、汉黄芩素和黄芩素可影响 OAT、OCT、OATP 底物药物在体内吸收、消除和排泄。在 HEK293 细胞,黄芩苷 (10 $\mu\text{mol/L}$) 显著抑制 OAT3、OAT4、OATP2B1 及 OATP1B3 的活性;黄芩素 (10 $\mu\text{mol/L}$) 抑制 OAT1、OAT3 及 OATP1B3 的活性;汉黄芩素 (10 $\mu\text{mol/L}$) 抑制 OAT1、OAT3、OATP1B3 及 OCT3 的活性。含黄芩中药与环丙沙星联合应用,可能产生 OAT、OATPs 及 OCT 介导的相互作用,从而影响环丙沙星的吸收、消除、排泄。

2.2 中药单味药

2.2.1 山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. Ebeshi 等^[47]研究表明山茱萸与环丙沙星的药物相互作用潜在机制是抑制代谢酶 CYP3A4 的表达。山茱萸 (500 mg/kg) 通过抑制 CYP3A4 表达使环丙沙星 C_{max} 和 AUC 分别增加 14% 和 79%。临床上联合用药时应考虑药物之间的相互作用,避免不良反应的发生。

2.2.2 苦参 *Sophora flavescens* Ait. 苦参具有抗菌活性,与抗菌药物合用,可以起到一定的抗菌效果。苦参 (10 $\mu\text{mol/L}$) 通过诱导 CYP3A 引起合用药物的相互作用,临床上主要发生在苦参停药后的早期^[48]。苦参提取物显著诱导 CYP1A2 表达^[49],特异性诱导 CYP3A 表达^[50]。Ueng 等^[51]研究表明苦参提取物与 CYP1A2、CYP3A4 底物相互作用机制,可能是诱导代谢酶表达,引起治疗失败或不良反应的风险。给大鼠连续 ig 给药 3 d,苦参 (3 g/kg) 治疗组 CYP1A2 和 CYP3A4 底物茶碱 AUC 降低 23%,CL 增加 31%。推测苦参和环丙沙星联合用会产生 CYP1A2、CYP3A4 介导的药物相互作用,导致环丙沙星 AUC 降低、CL 增加。

2.2.3 甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* 甘草是临床应用价值较高的中药之一^[52],具有抗菌^[53]、抗炎作用。Hou 等^[54]研究发现 CYP3A4、P-gp 介导的环孢素口服生物利用度在甘草诱导作用下显著降低。治疗组甘草提取物 (12.0 mg/kg) 使 CYP3A4 和 P-gp 底物环孢素 C_{max} 和 AUC_{0-t} 显著降低 81.3% 和 78.2%,表明甘草对 CYP3A4 和 P-gp 有显著诱导作用。甘草与环丙沙星联合用药会降低环丙沙星

$C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 。体外研究表明甘草有效成分主要经肝脏 CYP3A4 代谢^[55], 增加了发生代谢酶介导甘草-环丙沙星药物相互作用的风险。

2.2.4 银杏叶提取物 银杏叶提取物 EGB761 具有抗菌活性, 人原代肝细胞实验研究证明 EGB761 (100 $\mu\text{g/mL}$) 诱导 CYP3A4 和 MRP2 的表达^[56], 银杏与环丙沙星联合用药可发生 CYP3A4、MRP2 介导的相互作用。Fan 等^[57]研究发现银杏叶提取物与 P-gp 底物合用, 通过抑制小肠 P-gp 的外排转运, 导致其合用药物的吸收增强。给予男性志愿者重复摄入银杏叶提取物 (360 mg/d) 14 d 后, P-gp 底物他林洛尔 $AUC_{0-24\text{h}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ 分别增加 26%、22% 和 36%, $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 没有显著变化。人体长期服用银杏叶提取物后可能抑制 P-gp 表达, 增加合用药物 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ 。银杏叶提取物与环丙沙星联合用药增加了药物相互作用的可能性。

2.2.5 头花蓼 *Polygonum capitatum* Buch. -Ham. ex D. Don Prodr 头花蓼具有抗菌、抗炎作用。含有头花蓼的热淋清颗粒用于治疗泌尿系统疾病, 可以增强喹诺酮类抗生素的临床疗效^[58]。但 Lu 等^[59]研究发现热淋清颗粒与环丙沙星合用, 可显著诱导 P-gp 的表达。大鼠连续给药 7 d, 热淋清颗粒 (4.0 g/kg) 可使环丙沙星 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ 分别下降 50.0%、29.3%, 环丙沙星的 $t_{1/2z}$ 、 CL_z/F 和 V_z/F 分别增加 1.86、1.89、3.17。热淋清颗粒通过增强 P-gp 的外排功能, 降低环丙沙星的血药浓度, 进而降低其抗菌活性。

2.2.6 黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 黄芩具有抗菌和抗炎的药理活性。Yu 等^[60]研究表明黄芩 (1.0 g/kg) 使 BCRP 底物甲氨蝶呤的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-0.5\text{h}}$ 、 $AUC_{0-48\text{h}}$ 和平均停留时间 (MRT) 分别显著增加 50%、45%、501% 和 347%, 黄芩苷 (2.0 g/kg) $AUC_{0-48\text{h}}$ 和 MRT 分别显著增加 242% 和 293%, 但 $AUC_{0-0.5\text{h}}$ 减少 41%。黄芩可通过抑制 BCRP 活性, 引起环丙沙星生物利用度的改变。

2.2.7 五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill Yoo 等^[61]研究发现五味子 (100 $\mu\text{g/mL}$) 与 P-gp 底物联合用药时发生相互作用。在 Caco-2 细胞中, 五味子果实的二苯并环辛二烯木脂素, 特别是五味子甲素, 显著增加了 P-gp 底物罗丹明-123 的细胞积累以及 P-gp 底物地高辛和罗丹明-123 的转运。五味子抑制 P-gp 介导的外排作用, 引起环丙沙星的暴露增加。

2.3 中药复方

2.3.1 热毒宁注射液 热毒宁注射液具有明显的抗菌、抗炎作用^[62], 是由金银花、栀子、青蒿的提取物组成的一种中药注射剂。Xu 等^[63]研究发现热毒宁注射液能抑制 CYP1A2 活性。鸡尾酒法测定热毒宁注射液 (20 μL) 竞争性抑制大鼠肝微粒体酶 CYP1A2 活性, 抑制常数 (K_i) 值为 0.18%。热毒宁注射液与环丙沙星合用时可能发生 CYP1A2 介导的药物相互作用, 导致环丙沙星血药浓度升高。

2.3.2 茵陈蒿 茵陈蒿是一种由具有广谱抗菌^[64]活性的中药复方, 由茵陈蒿、栀子、金银花、黄芩的提取物精炼而成。Zhang 等^[65]研究发现茵陈蒿能诱导转运体 OATP2、MRP2 表达。胆汁瘀积大鼠连续给予茵陈蒿 (1.5 g/kg), 茵陈蒿治疗可显著降低血清总胆汁酸和直接胆红素水平, 14 d 茵陈蒿组 OATP2 表达增加 46% ($P < 0.05$), 7 d 茵陈蒿组 MRP2 表达增加 45% ($P < 0.05$)。茵陈蒿与环丙沙星联合用药可发生 OATP2 和 MRP2 介导的药物相互作用。

2.3.3 黄连解毒汤 黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成, 用于治疗炎症性疾病, 黄连的组成成分小檗碱可以增加包括环丙沙星在内的常用抗菌药物的抗菌活性。Hwang 等^[66]研究发现, 小檗碱 (50 mg/kg) 和环丙沙星联合使用可显著降低环丙沙星的 $C_{\max}$ ($P < 0.05$); 小檗碱 (50 mg/kg) 和黄连解毒汤 (1.4 g/kg) 与环丙沙星合用显著降低环丙沙星 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ ($P < 0.05$)。小檗碱和黄连解毒汤通过竞争性抑制 P-gp 和 OAT/OCT 的底物环丙沙星, 并上调 P-gp 表达, 降低环丙沙星生物利用度约 40%。

2.4 中药组分

甘草黄酮类化合物具有抗炎^[67]、抗菌作用。彭燕等^[68]研究发现甘草黄酮类成分 (10~400 $\mu\text{g/mL}$) 能够诱导 P-gp 的功能与蛋白表达, 可显著减少 P-gp 底物罗丹明 123 荧光强度, 减少合用药物肠道内吸收。甘草总黄酮组 P-gp 表达显著增加; 甘草苷、异甘草苷、甘草素、芹糖基甘草苷 5~400 $\mu\text{mol/L}$, 异甘草素、芹糖基异甘草苷 10~400 $\mu\text{mol/L}$ 对 P-gp 也有显著诱导作用。富含甘草黄酮类成分的中药能够增加 P-gp 外排功能, 降低环丙沙星的肠道吸收。

2.5 其他

牡丹皮、鸡血藤、黄芪可抑制 CYP3A4 的表达^[69]; 大黄提取物显著抑制肠道和肝脏 CYP3A4 表达, 引起咪唑安定 AUC 和 $C_{\max}$ 增加^[70]; 汉黄芩素显著抑制 CYP1A^[23] 表达, 延胡索^[71]、大黄酸^[72-73]抑制

CYP1A2、CYP3A4 活性, 增加环丙沙星的生物利用度; 银杏内酯 A 和 B 可诱导^[74]CYP3A4、CYP1A2 (1.5、10、30 mg/kg) 的活性, 降低环丙沙星血药浓度; 石膏抑制 CYP1A2 的表达^[75], 但石膏与环丙沙星联合用药时产生其他代谢酶介导的相互作用有待进一步研究。

Najar 等^[76]研究发现穿心莲内酯、小檗碱、甘草甜素对 P-gp 表达有双向调节作用, 引起对环丙沙星耐药的影响(诱导)或生物利用度的增强(抑制)。川芎嗪^[77]、泽泻^[78]、姜黄素^[79]、丹参新酮^[80]、丹参素^[81]、三七皂苷 R₁^[82]、番泻叶^[83]抑制 P-gp 外排转

运, 大黄提取物抑制肠道和肝脏 P-gp、肠道 MRP2 外排转运^[70], 增加环丙沙星血药浓度。人工牛黄^[84]、迷迭香酸(夏枯草)^[85]、乌头碱、苯甲酰乌头原碱、乌头原碱^[86]、槲皮素^[87]诱导 P-gp 或 BRP2 或 BCRP 的表达, 降低环丙沙星血药浓度。

代谢酶和转运体介导的中药与环丙沙星发生的潜在相互作用见表 1、2。

3 结语与展望

本文主要综述了由药物代谢酶和转运体介导的已知的、潜在的中药与环丙沙星的相互作用。中药与环丙沙星也可发生螯合/络合反应, 通过形成中药-

表 1 代谢酶介导的中药与环丙沙星发生的潜在相互作用

Table 1 Metabolic enzyme-mediated potential interaction between Chinese materia medica and ciprofloxacin

药物分类	CYP 亚型	研究对象	作用方向	作用结果/方式	参考文献
中药单体					
黄芩素 0.4、2.0、8.0 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/大鼠	抑制	AUC _{0-∞} 和 C _{max} 增加/潜在	24
	CYP1A2	体外/人	抑制	—	23
蟾毒素 200 μmol·L ⁻¹	CYP3A4	体外/人	诱导/抑制	—	27
和厚朴酚、厚朴酚 5 mg·kg ⁻¹	CYP1A2	体外/大鼠	抑制	AUC 和 C _{max} 增加/潜在	29
甘草甜素 150 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/人、体内/大鼠	诱导	AUC _{0-∞} 和 C _{max} 分别降低 20%和 49.0%/潜在	30,54
汉黄芩素 10 ~ 100 μmol·L ⁻¹	CYP1A2	体外/人	抑制	—	23
大黄酸 0~100 μmol·L ⁻¹	CYP1A2、CYP3A4	体外/大鼠	抑制	—	72-73
银杏内酯 A 1.5~30.0 mg·kg ⁻¹	CYP3A4、CYP1A2	体外/人、人原代肝细胞	诱导	—	56,74
银杏内酯 B 1.5~30.0 mg·kg ⁻¹	CYP3A4、CYP1A2	体外/人、人原代肝细胞	诱导	—	56,74
中药单味药					
山茱萸 500 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/大鼠	诱导	C _{max} 和 AUC 增加 14%和 79%/直接	47
苦参 100 mg·kg ⁻¹ 、3 g·kg ⁻¹	CYP3A4、CYP1A2	DPX2、He-paRG 细胞、体内/大鼠	诱导	AUC 降低 23%、CL 增加 31%/潜在	48-51
甘草提取物 12.0 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/大鼠	诱导	C _{max} 和 AUC _{0-∞} 降低 81.3%和 78.2%/潜在	54
银杏叶提取物 100 μg·mL ⁻¹	CYP3A4	人原代肝细胞	诱导	—	56
黄芩 10 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/外/人	抑制	血药浓度增加	69
牡丹皮 15 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/外/人	抑制	血药浓度增加	69
鸡血藤 10 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/外/人	抑制	血药浓度增加	69
黄芪 15 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/外/人	抑制	血药浓度增加	69
大黄提取物 100 mg·kg ⁻¹	CYP3A4	体内/大鼠	抑制	AUC 和 C _{max} 增加/潜在	70
延胡索 5 mg·kg ⁻¹	CYP1A2、CYP3A4	体内/大鼠	抑制	AUC 和 C _{max} 增加/潜在	71
石膏 20 mg·kg ⁻¹	CYP1A2	体内/大鼠	抑制	—	75
中药复方					
热毒宁注射液 20 μL	CYP1A2	体内/大鼠	抑制	—	63

—代表未见报道, 下同

—representative not reported, same as blew

表 2 转运体介导的中药与环丙沙星发生的潜在相互作用

Table 2 Transporter-mediated potential interaction between Chinese materia medica and ciprofloxacin

药物分类	转运体类型	研究对象	作用方向	作用结果/方式	参考文献
中药单体					
黄芩素 20~80 mg·kg ⁻¹	P-gp	体内/大鼠	诱导	AUC _{0~8} 和 C _{max} 降低/直接	25
黄芩素 0.4~8.0 mg·kg ⁻¹	P-gp	Caco-2 细胞和大鼠肠囊	抑制	AUC _{0~∞} 和 C _{max} 降低/潜在	24,26
柚皮苷 500 μmol·L ⁻¹	OATP1A5	体外/大鼠	抑制	生物利用度降低/直接	6
柚皮苷 0~80 μmol·L ⁻¹		A549/DDP 细胞	抑制	—	32
氧化苦参碱 30 mg·kg ⁻¹	P-gp	体内/大鼠	抑制	—	34
氧化苦参 3 mmol·L ⁻¹	hOCT1、hOCT3	稳定转染的转运蛋白表 达细胞	抑制	干扰肝脏摄取、肾脏消除、肠道吸收/ 潜在	34
苦参碱 6 mmol·L ⁻¹	hOCT3	稳定转染的转运蛋白表 达细胞	抑制	干扰肠道吸收/潜在	34
钩藤碱 25 ~ 100 μmol·L ⁻¹	P-gp	Caco-2 细胞	诱导	—	36
栀子苷 50、100 μmol·L ⁻¹	P-gp	体外/小鼠	抑制	—	38
黄芩苷 50 mg	OATP1B1	体内/人	抑制	AUC _{0~72 h} 和 AUC _{0~∞} 分别降低 47.0% 和 41.9%/潜在	39
绿茶儿茶素 100 μmol·L ⁻¹	OATP1A2	HEK293 细胞	抑制	—	41
	OATP1B1	HEK293 细胞	抑制	—	41
	OAT2B1	HEK293 细胞	抑制	—	41
	OATP1B3	HEK293 细胞	抑制	—	41
	OCT2	大鼠肾皮质切片、S2 稳 定表达大鼠	抑制	—	42
大黄酸 1 mg·kg ⁻¹ po; 1 mg·kg ⁻¹ iv	hOAT1、hOAT3	体内/大鼠、CHO- hOAT1/hOAT3 细胞	抑制	C _{max} 和 AUC 分别增加 2.5 倍和 4.4 倍/ 潜在	43-45
黄芩生物活性成分 10 μmol·L ⁻¹	OAT1	HEK293 细胞	抑制	肾脏排泄减慢/潜在	46
	OAT3	HEK293 细胞	抑制	肾脏排泄减慢/潜在	46
	OAT4	HEK293 细胞	抑制	肾脏排泄减慢/潜在	46
	OCT3	HEK293 细胞	抑制	肾脏排泄减慢/潜在	46
	OAT1B3	HEK293 细胞	抑制	AUC 降低/潜在	46
	OAT2B1	HEK293 细胞	抑制	AUC 降低/潜在	46
小檗碱 5、25 μmol·L ⁻¹	P-gp	体外/大鼠	诱导/抑制	—	76
穿心莲内酯 5~100 μmol·L ⁻¹	P-gp	体外/大鼠	诱导/抑制	—	76
甘草甜素 150 mg·kg ⁻¹	P-gp	体内/大鼠	诱导	AUC _{0~∞} 和 C _{max} 降低 49.0% 和 45.6%	54,76
川芎嗪 100~300 mg·L ⁻¹	P-gp	CF-7/DOX 细胞	抑制	—	77
姜黄素 10~50 μmol·L ⁻¹	P-gp	MNNG/HOS/MTX 细胞	抑制	—	79
丹参新酮 6.25~25.00 μmol·L ⁻¹	P-gp	HePG2 细胞	抑制	—	80
丹参素 15 mg·kg ⁻¹	P-gp	脑缺血再灌注 损伤模型	抑制	—	81
三七皂苷 R ₁ 0.1、0.2 mg·mL ⁻¹	P-gp	外翻大鼠肠囊	抑制	吸收分别增加 1.7 和 1.4 倍/潜在	82

续表 2

药物分类	转运体类型	研究对象	作用方向	作用结果/方式	参考文献
迷迭香酸 20~80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P-gp、MRP2	HePG2-C8 细胞	诱导	—	85
乌头碱 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P-gp	Caco-2 细胞	诱导	—	86
苯甲酰乌头碱 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P-gp	Caco-2 细胞	诱导	—	86
乌头原碱 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P-gp	Caco-2 细胞	诱导	—	86
槲皮素 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BCRP	Caco-2 细胞	诱导	—	87
黄酮 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BCRP	Caco-2 细胞	诱导	—	87
银杏内酯 A 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MRP2	体外/人	诱导	—	56
银杏内酯 B 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MRP2	体外/人	诱导	—	56
中药单味药					
头花蓼 4.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	P-gp	体内/大鼠	诱导	$\text{AUC}_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ 降低 50.0% 和 29.3%/ 直接	59
黄芩 1.0、2.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	MRP2、BCRP	MDCKII-BCRP 细胞	抑制	$C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-0.5}$ 、 AUC_{0-48} 增加 50%、 45%、501%/直接	60
银杏叶提取物 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	MRP2	体外/人	诱导	—	56
银杏叶提取物 360 mg	P-gp	体内/人	抑制	AUC_{0-24} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ 分别增加 26%、22% 和 36%/潜在/文献数据	57
五味子 100 $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$	P-gp	Caco-2 细胞	抑制	生物利用度增加/潜在/文献数据	61
泽泻 5~20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P-gp	Caco-2 细胞	抑制	—	78
番泻叶 10.0 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$	P-gp	体内/大鼠	抑制	—	83
大黄提取物 1 000、300 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	MRP2、P-gp	体内/大鼠	抑制	CL_{exp} 降低/潜在	70
大黄提取物 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	hOCT1、hOCT3	体内/大鼠	抑制	AUC_{0-t} 增加/潜在	44
大黄提取物 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	hOCT1、hOCT3	CHO-hOAT1 细胞、 CHO-hOAT3 细胞	抑制	肾 CL 降低/潜在	45
大黄提取物 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ po	hOCT1、hOCT3	体内/大鼠	抑制	AUC 和 $C_{\max}$ 增加 4.4 和 2.5 倍/潜在	46
大黄提取物 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv	hOCT1、hOCT3	体内/大鼠	抑制	CL_p 降低 57.6%、 $t_{1/2}$ 延长 86.7%/潜在	46
甘草提取物 12.0 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$	P-gp	体内/大鼠	诱导	$C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 降低 81.3% 和 78.2%/ 潜在	54
人工牛黄 50、150 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	P-gp、MRP2、 BCRP	体内/大鼠	诱导	—	84
中药复方					
茵栀黄 1.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	OATP2、MRP2	体内/大鼠	诱导	—	65
黄连解毒汤 1.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	P-gp、OAT/OCT	体内/大鼠	诱导	$\text{AUC}_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ 降低/直接	66
中药组分					
甘草黄酮类成分 10~ 400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	P-gp	Caco-2 细胞	诱导	—	68

环丙沙星螯合物，从而干扰肠道吸收。例如，番木瓜提取物与环丙沙星形成水溶性的、不可吸收的金属阳离子-环丙沙星螯合物^[88]；茴香与环丙沙星形成一种更亲脂的金属阳离子-环丙沙星螯合物；蒲公英与环丙沙星形成金属螯合物；汉方制剂白虎加人参

汤与环丙沙星形成不溶性螯合物^[89]等，导致环丙沙星吸收减少，影响其生物利用度。提示在关注 CYP 酶和转运体介导中西药相互作用的同时，也不可忽略两药在体外或胃肠道内可能发生的物理化学作用。由于中药成分的复杂性，中药及其活性成分以

及中药复方对代谢酶和转运体的调节具有选择性, 从而影响环丙沙星的肠道吸收、肝脏摄取、肾脏消除。一方面可能诱导或抑制代谢酶和抑制转运体起拮抗作用; 另一方面可能同时诱导或抑制代谢酶和转运体起协同作用。中药及其成分呈浓度依赖性对某些代谢酶和转运体具有双向调节作用。

目前关于中西药相互作用的研究主要聚焦在考察合用前后两药血药浓度暴露水平改变, 考察合用前后治疗效果的改变, 考察中药成分对化学药物在细胞水平的吸收或代谢影响等。这些研究有助于更好地理解中西药合用后在体内过程的变化, 对临床合理用药有一定的指导意义。但是, 从目前研究文献看, 关于常用中药与环丙沙星药代-药效结合研究的报道尚少, 单从血药浓度升高或降低的数据未必能证明两药合用后药效增加或降低, 更不能充分证明不良反应的发生。因此, 建议今后的研究在从药动学角度考察中西药相互作用的同时, 兼顾两药合用后药效学的变化, 以便于更好地指导临床合理用药。本文旨在从药物代谢酶、转运体角度对常用中药与环丙沙星之间的潜在相互作用及其作用机制进行综述, 以期从药动学方面为环丙沙星与中药的联用提供实践依据, 并为将来其药动学-药效学研究提供理论依据。

参考文献

- [1] Papich M G. *Ciprofloxacin Hydrochloride* [M]. St. Louis: W. B. Saunders, 2016.
- [2] US Food and Drug Administration. Guidance for industry, *in vitro* metabolism and transporter mediated drug-drug interaction studies [S]. 2017.
- [3] US Food and Drug Administration. Guidance for industry, clinical drug interaction studies—Study design, data analysis, and clinical implications [S]. 2017.
- [4] 李 陆. 喹诺酮类抗菌药致 QT 间期延长影响因素的研究进展 [J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(1): 97-98.
- [5] 李 陆, 文 靓, 房德敏, 等. 喹诺酮类药物致 QT 间期延长的系统性回顾分析 [J]. 天津药学, 2019, 31(2): 15-21.
- [6] Arakawa H, Shirasaka Y, Haga M, *et al.* Active intestinal absorption of fluoroquinolone antibacterial agent ciprofloxacin by organic anion transporting polypeptide, Oatp1a5 [J]. *Biopharm Drug Disp*, 2012, 33(6): 332-341.
- [7] Xiao Y, Deng J, Liu X, *et al.* Different binding sites of bovine organic anion-transporting polypeptide1a2 are involved in the transport of different fluoroquinolones [J]. *Drug Metab Disp*, 2014, 42(8): 1261-1267.
- [8] Degorter M K, Xia C Q, Yang J J, *et al.* Drug transporters in drug efficacy and toxicity [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52(1): 249-273.
- [9] Maeda T, Takahashi K, Ohtsu N, *et al.* Identification of influx transporter for the quinolone antibacterial agent levofloxacin [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(1): 85-94.
- [10] Seral C. Influence of P-glycoprotein and MRP efflux pump inhibitors on the intracellular activity of azithromycin and ciprofloxacin in macrophages infected by *Listeria monocytogenes* or *Staphylococcus aureus* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(5): 1167-1173.
- [11] Park M S, Okochi H, Benet L Z. Is ciprofloxacin a substrate of P-glycoprotein? [J]. *Arch Drug Inf*, 2011, 4(1): 1-9.
- [12] Marquez B, Caceres N E, Mingeot-Leclercq M P, *et al.* Identification of the efflux transporter of the fluoroquinolone antibiotic ciprofloxacin in murine macrophages: Studies with ciprofloxacin-resistant cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(6): 2410-2416.
- [13] Zimmermann E S, de Miranda S C, Neris C, *et al.* Population pharmacokinetic modeling to establish the role of P-glycoprotein on ciprofloxacin distribution to lung and prostate following intravenous and intratracheal administration to Wistar rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 127: 319-329.
- [14] Vanwert A L, Srimaroeng C, Sweet D H. Organic anion transporter 3 (Oat3/Slc22a8) interacts with carboxyfluoroquinolones, and deletion increases systemic exposure to ciprofloxacin [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(1): 122-131.
- [15] Ando T, Kusuhara H, Merino G, *et al.* Involvement of breast cancer resistance protein (ABCG2) in the biliary excretion mechanism of fluoroquinolones [J]. *Drug Metab Disp*, 2007, 35(10): 1873-1879.
- [16] Dautrey S, Felice K, Petiet A, *et al.* Active intestinal elimination of ciprofloxacin in rats: Modulation by different substrates [J]. *British J Pharmacol*, 1999, 127(7): 1728-1734.
- [17] Mulgaonkar A, Venitz J, Gründemann D, *et al.* Human organic cation transporters 1 (SLC22A1), 2 (SLC22A2), and 3 (SLC22A3) as disposition pathways for fluoroquinolone antimicrobials [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2705-2711.
- [18] Zakelj S, Sturm K, Kristl A. Ciprofloxacin permeability and its active secretion through rat small intestine *in vitro* [J]. *Int J Pharm*, 2006, 313(1/2): 175-180.

- [19] Haslam I S, Wright J A, O'Reilly D A, *et al.* Intestinal ciprofloxacin efflux: The role of breast cancer resistance protein (ABCG2) [J]. *Drug Metab Disp: Biol Fate Chem*, 2011, 39(12): 2321-2328.
- [20] Alvarez A I, Perez M, Prieto J G, *et al.* Fluoroquinolone efflux mediated by ABC transporters [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(9): 3483-3493.
- [21] Regmi N L, Abd El Aty A M, Kuroha M, *et al.* Inhibitory effect of several fluoroquinolones on hepatic microsomal cytochrome P-450 1A activities in dogs [J]. *J Veterin Pharmacol Therap*, 2005, 28(6): 553-557.
- [22] Rendic S, Di Carlo F J. Human cytochrome P450 enzymes: A status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors [J]. *Drug Metab Rev*, 1997, 29(1/2): 413-580.
- [23] 涂东珠, 马虹莹, 王亚乔, 等. 黄芩化学成分对人细胞色素 P4501A 的抑制作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(3): 566-573.
- [24] Cho Y A, Choi J S, Burm J P. Effects of the antioxidant baicalein on the pharmacokinetics of nimodipine in rats: A possible role of P-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by baicalein [J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(4): 1066-1073.
- [25] Hwang Y H, Yang H J, Kim D G, *et al.* Inhibitory effects of multiple-dose treatment with baicalein on the pharmacokinetics of ciprofloxacin in rats [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(1): 69-74.
- [26] 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.
- [27] Dai Z R, Ning J, Sun G B, *et al.* Cytochrome P450 3A Enzymes are key contributors for hepatic metabolism of bufotalin, a natural constitute in Chinese medicine chansu [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1-10.
- [28] Chao L K, Liao P C, Ho C L, *et al.* Anti-inflammatory bioactivities of honokiol through inhibition of protein kinase C, mitogen-activated protein kinase, and the NF-kappaB pathway to reduce LPS-induced TNFalpha and NO expression [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(6): 3472-3478.
- [29] Kim S B, Kim K S, Ryu H M, *et al.* Modulation of rat hepatic CYP1A and 2C activity by honokiol and magnolol: Differential effects on phenacetin and diclofenac pharmacokinetics *in vivo* [J]. *Molecules*, 2018, 23(6): 1470-1482.
- [30] Tu J H, He Y J, Chen Y, *et al.* Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(8): 805-810.
- [31] 金元宝, 刘 萍, 刘小根, 等. 柚皮苷的生物活性研究进展 [J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20(3): 92-97.
- [32] 崔美英, 贺红柳, 李 盼, 等. 柚皮苷对人肺癌顺铂耐药株 A549/DDP 细胞的逆转作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(3): 466-472.
- [33] 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 Ther*, 2010, 9(2): 213-218.
- [34] Pan X, Wang L, Grundemann D, *et al.* Inhibition of human organic cation transporters by the alkaloids matrine and oxymatrine [J]. *Fitoterapia*, 2014, 92: 206-210.
- [35] 高晓宇, 丁 茹, 王道平, 等. 钩藤化学成分及药理作用研究进展 [J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(4): 380-382.
- [36] 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.
- [37] Ma T T, Li X F, Li W X, *et al.* Geniposide alleviates inflammation by suppressing MeCP2 in mice with carbon tetrachloride-induced acute liver injury and LPS-treated THP-1 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 739-747.
- [38] 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 Ther Med*, 2017, 13(2): 437-442.
- [39] Fan L, Zhang W, Guo D, *et al.* The effect of herbal medicine baicalin on pharmacokinetics of rosuvastatin, substrate of organic anion-transporting polypeptide 1B1 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3): 471-476.
- [40] 周露露, 高 原, 牛智慧, 等. 茶叶中儿茶素的药理作用及其研究进展 [J]. *辽宁化工*, 2018, 47(4): 316-318.
- [41] Roth M, Timmermann B N, Hagenbuch B. Interactions of green tea catechins with organic anion-transporting polypeptides [J]. *Drug Metab Disp*, 2011, 39(5): 920-926.
- [42] Jaiyen C, Jutabha P, Anzai N, *et al.* Interaction of green tea catechins with renal organic cation transporter 2 [J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(7): 641-650.
- [43] Ma L, Zhao L, Hu H, *et al.* Interaction of five anthraquinones from rhubarb with human organic anion transporter 1 (SLC22A6) and 3 (SLC22A8) and drug-drug interaction in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 864-871.
- [44] 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.
- [45] Liu Z, Jia Y, Wang C, *et al.* Organic anion transporters 1 (OAT1) and OAT3 mediated the protective effect of rhein on methotrexate-induced nephrotoxicity [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(41): 25461-25468.
- [46] Xu F, Li Z, Zheng J, *et al.* The inhibitory effects of the bioactive components isolated from *Scutellaria baicalensis* on the cellular uptake mediated by the essential solute carrier transporters [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(11): 4205-4211.
- [47] Ebeshi B A, Igbo I, Nwidi L. *The Effects of Alchornea Cordifolia on the Pharmacokinetics of Ciprofloxacin* [M]. Bulgaria: World Journal of Pharmaceutical Research, 2015.
- [48] Wang L, Li F, Lu J, *et al.* The Chinese herbal medicine *Sophora flavescens* activates pregnane X receptor [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(12): 2226-2231.
- [49] Ueng Y F, Chen C C, Tsai C C, *et al.* Differential inductive profiles of hepatic cytochrome P450s by the extracts of *Sophora flavescens* in male and female C57BL/6JNarl mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(3): 437-446.
- [50] 刘洁, 赵仁永, 李芹, 等. 苦参对大鼠细胞色素 P4501A2 体内代谢活性的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(10): 773-776.
- [51] Ueng Y F, Tsai C C, Lo W S, *et al.* Induction of hepatic cytochrome P450s by the herbal medicine *Sophora flavescens* extract in rats: Impact on the elimination of theophylline [J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2010, 25(6): 560-567.
- [52] Wang X, Zhang H, Chen L, *et al.* Licorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: A review of its role in drug interactions [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3): 781-790.
- [53] 周杨杨, 程强, 刘昆, 等. 2015 版中国药典清热、解毒类中药的抗菌作用 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1161-1167.
- [54] Hou Y C, Lin S P, Chao P D. Licorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP3A [J]. *Food Chem*, 2012, 135(4): 2307-2312.
- [55] Shi L, Tang X, Dang X, *et al.* Investigating herb-herb interactions: The potential attenuated toxicity mechanism of the combined use of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (Gancao) and *Sophorae Flavescentis Radix* (Kushen) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 165: 243-250.
- [56] Li L, Stanton J D, Tolson A H, *et al.* Bioactive terpenoids and flavonoids from *Ginkgo biloba* extract induce the expression of hepatic drug-metabolizing enzymes through pregnane X receptor, constitutive androstane receptor, and aryl hydrocarbon receptor-mediated pathways [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(4): 872-882.
- [57] 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]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(5): 944-949.
- [58] 丛玉玺, 张艳宁. 热淋清颗粒治疗复杂性尿路感染临床观察 [J]. 中国处方药, 2018, 16(9): 54-55.
- [59] Lu Y, Gong Z, Xie Y, *et al.* Herb-drug interaction: Effects of relinquin (R) granule on the pharmacokinetics of ciprofloxacin, sulfamethoxazole, and trimethoprim in rats [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2016, 2016: 6194206.
- [60] Yu C P, Hsieh Y C, Shia C S, *et al.* Increased systemic exposure of methotrexate by a polyphenol-rich herb via modulation on efflux transporters multidrug resistance-associated protein 2 and breast cancer resistance protein [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1): 343-349.
- [61] Yoo H H, Lee M, Lee M W, *et al.* Effects of *Schisandra* lignans on P-glycoprotein-mediated drug efflux in human intestinal Caco-2 [J]. *Planta Med*, 2007, 73(5): 444-450.
- [62] 黄小民, 柳于介, 何煜舟, 等. 热毒宁注射液治疗急性上呼吸道感染的临床研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 34(4): 470-473.
- [63] Xu X, Geng T, Zhang S, *et al.* Inhibition of Re Du Ning Injection on enzyme activities of rat liver microsomes using cocktail method [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(3): 231-241.
- [64] 刘国华, 韩莹. 茵栀黄口服液体内抗菌作用研究 [J]. 山东医药工业, 1998, 17(6): 25-27.
- [65] Zhang G, Zhou Y, Rao Z, *et al.* Effect of Yin-Zhi-Huang on up-regulation of Oatp2, Ntcp, and Mrp2 proteins in estrogen-induced rat cholestasis [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(3): 319-325.
- [66] Hwang Y, Cho W, Jang D, *et al.* Effects of berberine and Hwangryunhaedok-Tang on oral bioavailability and pharmacokinetics of ciprofloxacin in rats [J]. *Evid-Based Compl Alternat Med*, 2012, 2012: 1-7.
- [67] Siracusa L, Saija A, Cristani M, *et al.* Phytocomplexes from licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) leaves—chemical characterization and evaluation of their antioxidant, anti-genotoxic and anti-inflammatory activity [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(4): 546-556.
- [68] 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.

- [69] 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(1): 57-73.
- [70] Yokooji T, Kida M, Mori M, *et al.* Interaction of *Rhei Rhizoma* extract with cytochrome P450 3A and efflux transporters in rats [J]. *Die Pharmazie*, 2010, 65(5): 367-374.
- [71] Cheng C, Qian J, Wang Z, *et al.* Influences of *Corydalis decumbens* on the activities of CYP450 enzymes in rats with a cocktail approach [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9614781.
- [72] Tang J C, Yang H, Song X Y, *et al.* Inhibition of cytochrome P450 enzymes by rhein in rat liver microsomes [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(2): 159-164.
- [73] 李 丹, 韩永龙, 孟祥乐, 等. 大黄酸对大鼠肝细胞色素 P4503A 酶活性的抑制 [J]. *医药导报*, 2010, 29(3): 282-285.
- [74] Deng Y, Bi H C, Zhao L Z, *et al.* Induction of cytochrome P450s by terpene trilactones and flavonoids of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in rats [J]. *Xenobiotica*, 2008, 38(5): 465-481.
- [75] 孟永海, 史连宏, 王欣慰, 等. 石膏水煎液对肝微粒体细胞色素 P450 酶系中 CYP1A2 和 CYP2E1 的影响 [J]. *中医药信息*, 2015, 32(4): 25-28.
- [76] Najar I A, Sachin B S, Sharma S C, *et al.* Modulation of P-glycoprotein ATPase activity by some phytoconstituents [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(3): 454-458.
- [77] 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.
- [78] 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):183-197.
- [79] 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 (Engl)*, 2013, 126(21): 4116-4123.
- [80] 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.
- [81] 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]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 812-816.
- [82] Chula S, Hang L, Yinying B, *et al.* The effects of notoginsenoside R(1) on the intestinal absorption of geniposide by the everted rat gut sac model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(1): 136-143.
- [83] Peng Y H, Lin S P, Yu C P, *et al.* Serum concentrations of anthraquinones after intake of *Folium sennae* and potential modulation on P-glycoprotein [J]. *Planta Med*, 2014, 80(15): 1291-1297.
- [84] Liu D, Wu T, Zhang C L, *et al.* Beneficial effect of calculus Bovis sativus on 17alpha-ethynylestradiol-induced cholestasis in the rat [J]. *Life Sci*, 2014, 113(1/2): 22-30.
- [85] 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.
- [86] Wu J, Lin N, Li F, *et al.* Induction of P-glycoprotein expression and activity by Aconitum alkaloids: Implication for clinical drug-drug interactions [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 25343-25355.
- [87] Ebert B, Seidel A, Lampen A. Phytochemicals induce breast cancer resistance protein in Caco-2 cells and enhance the transport of benzo [a] pyrene-3-sulfate [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 96(2): 227-236.
- [88] Ukpo G E, Owolabi M A, Imaga N O A, *et al.* Effect of *Carica papaya* (Linn) aqueous leaf extract on pharmacokinetic profile of ciprofloxacin in rabbits [J]. *Trop J Pharm Res*, 2017, 16(1): 127-134.
- [89] Ohnishi M, Hitoshi K, Katoh M, *et al.* Effect of a kampo preparation, byakkokaninjinto, on pharmacokinetics of ciprofloxacin and tetracycline [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(6): 1080-1084.