

• 中西药联用合理性与安全性 •

以临床获益-风险为导向的中西药相互作用研究策略与方法

李自强¹, 吕春晓¹, 潘桂湘¹, 樊官伟², 庄朋伟³, 于海洋³, 李遇伯³, 朱立勤⁴, 张铁军⁵, 李川⁶, 谢雁鸣⁷, 张伯礼^{3,8}, 黄宇虹^{1*}

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250
2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300380
3. 天津中医药大学, 天津 301617
4. 天津市第一中心医院, 天津 300192
5. 天津药物研究院, 天津 300462
6. 中国科学院 上海药物研究所, 上海 201203
7. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700
8. 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

摘要: 随着中西医结合模式的推广, 中西药联用的合理性与安全性话题引起医药界乃至社会各界的广泛关注。面对中西药联用的临床获益-风险证据不足、科学内涵尚不明确现状, 探索基于临床实践的中西药相互作用 (Chinese and western medicine interactions, CWI) 研究路径, 有助于回答中西药联用的合理性与安全性。据此提出以临床获益-风险为导向的 CWI 发现和评价的研究策略: (1) 构建以临床获益-风险信号为主、以物质体内暴露信号为辅的 CWI 发现路径; (2) 探索以代谢酶、转运体等药动学靶标及功效靶标为突破点的相互作用评价路径; (3) 形成以临床价值为导向的 CWI 发现及评价的证据体系。旨在优化并推广合理的中西药联用方案, 揭示中西药联用有效性与安全性的科学内涵, 助力提高中西医结合临床水平。

关键词: 中西药联用; 草药-药物相互作用; 临床风险信号; 代谢酶; 转运体; 药物-药物相互作用; 获益-风险评估

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)06-1780-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.001

Strategies and methods for studying interaction between traditional Chinese and western medicine dominated by clinical benefit-risk signals

LI Ziqiang¹, LYU Chuanxiao¹, PAN Guixiang¹, FAN Guanwei², ZHUANG Pengwei², YU Haiyang³, LI Yubo³, ZHU Liqin⁴, ZHANG Tiejun⁵, LI Chuan⁶, XIE Yanming⁷, ZHANG Boli^{3,8}, HUANG Yuhong¹

1. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China
2. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
4. Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China
5. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
6. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China
7. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
8. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

收稿日期: 2023-10-12

基金项目: 国家重大新药创制计划项目 (2018ZX09734-002); 国家自然科学基金资助项目 (8237250); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目; 天津市教委科研计划项目 (2021ZD017, 2021ZD030, 2021KJ159)

作者简介: 李自强, 副研究员, 硕士生导师, 从事中西药相互作用研究。E-mail: lzqpharm@126.com

***通信作者:** 黄宇虹, 研究员, 博士生导师, 从事中药临床评价研究。E-mail: hyh101@126.com

Abstract: With the promotion of the integrated Chinese and western medicine model, the topic of the rationality and safety of the combination of Chinese and western medicine have been drawing broad attention from the pharmaceutical industry and even various sectors of society. We are facing the current situation of the combination of Chinese and western medicine, such as insufficient clinical benefit-risk evidence and unclear scientific connotations. Exploration of a research pathway for the interaction between Chinese and western medicine (CWI) based on clinical practice can help understand the rationality and safety of the combination of Chinese and western medicine. The authors propose strategies to discover and evaluate the CWI dominated by clinical benefit-risk signals. Firstly, establishing the discovery pathways for CWI primarily based on clinical benefit-risk signals and supplemented by *in vivo* exposure signals of substances. Secondly, exploring the evaluation pathways for CWI with breakthroughs in pharmacokinetic targets, such as metabolic enzymes and transporters, as well as efficacy targets. Thirdly, forming a clinical value-oriented evidence system for discovering and evaluating the CWI. The purpose is to optimize and promote a reasonable combination scheme of Chinese and western medicine, and reveal the scientific connotation of the effectiveness and safety of integrative medicine. It will help improve the clinical significance of integrated Chinese and western medicine.

Key words: combination of traditional Chinese and western medicine; herb-drug interaction; clinical risk signals; metabolic enzymes; transporters; drug-drug interaction; benefit-risk assessment

坚持中西医并重，推动中医药和西医药相互补充、协调发展，是我国卫生与健康事业的显著优势。中西药联用在癌症、心脑血管病、糖尿病、感染性疾病等重大疑难疾病、慢性病和传染性疾病的治疗中发挥了重要角色。随着中西医结合模式的广泛应用，中西药联用的合理性与安全性已成为医药界及社会各界的热点话题，并日益引起世界范围内的关注^[1-2]。中西药相互作用（Chinese and western medicine interactions, CWI）研究是回答中西药联用合理性和安全性的必经之路。探索基于临床实践的 CWI 发现和评价路径成为国内外研究的热点和难点。

中药多成分、多靶点、多效应的特殊性，及中西药联合后在药动学或药效学方面相互作用的复杂性，显著增加了 CWI 评价的难度和挑战性^[3]。笔者基于对 CWI 的理解并结合科研实践工作，从中西药联用的人用经验实际出发，提出以临床获益-风险信号为主、以物质体内暴露信号为辅的相互作用发现路径；聚焦代谢酶、转运体等药动靶点及离子通道、通路等药效靶点，开展 CWI 的评价路径研究；助力形成以临床获益-风险为导向的 CWI 研究证据链，揭示中西药联用合理性和安全性的科学内涵，优化并推广合理的中西药联用方案。

1 CWI 研究的现状及问题

CWI 是中药和化学药同时或前后使用引起药物的理化性质、药动学和/或药效学发生改变。因其与中西药联用安全性和有效性的关联，CWI 日益引起我国政、产、医、研、用等各方的高度重视。通常在 *in silico*、*in vitro*、动物和临床开展研究来预测

或确定潜在的 CWI。迄今已报道了大量有临床意义的 CWI，但其中许多来自病例报告和有限的临床观察^[2,4-5]；大多数报道的 CWI 机制尚不完全清楚，其中多涉及药动学机制^[6-9]。本文将聚焦 CWI 临床和基础研究存在的问题，为揭示中西药联用有效性与安全性的科学内涵，助力提高中西医结合临床水平提供依据。

1.1 CWI 的临床获益-风险证据尚不完善

CWI 临床获益-风险证据是医生临床遣方的主要凭据，也是药品说明书关于中西药联用合理性与安全性信息的重要来源。中西药联用获益-风险评估是根据中西药自身的安全性及有效性特性，针对拟定适应证判定其预期获益是否大于风险，并做出决策的过程。然而，当前关于中西药联用的 CWI 对目标人群产生的任何获益影响（如缓解症状、延缓疾病进程、改善生活质量等）和涉及患者临床安全性风险（如药物不良反应、禁忌报告等）等基本信息普遍不明确^[2,4-5]。此外现有的临床相关研究数量相对较少且针对性研究不足，缺乏从一系列中西药联用的有效性和安全性数据中绘制完整的临床证据链^[10]。

1.2 CWI 的科学内涵尚不清晰

探索 CWI 的潜在机制，助力揭示中西药联用安全性和有效性的科学内涵，有助于推广和优化合理的中西药联用方案。药物相互作用可能发生在体外配伍过程，体内吸收、分布、代谢和排泄（absorption、distribution、metabolism and excretion, ADME）环节，或体内受体、离子通道、载体和酶等药效靶点及信号通路，这些因素给 CWI 机制探

索增加了难度和挑战性(图1)。围绕药动学方面的 CWI 机制是当前探索的热点,尤其是代谢酶和转运体介导的相互作用机制^[6-9]。目前大多数中药功效物质基础不清,其体内多成分药动学和药效

学过程不明,及多数体外或动物研究结果的外推预测能力较差且缺乏系统性,给以“物质-暴露-效应-机制”为牵引的 CWI 机制研究带来一定程度的困难和挑战^[11-12]。

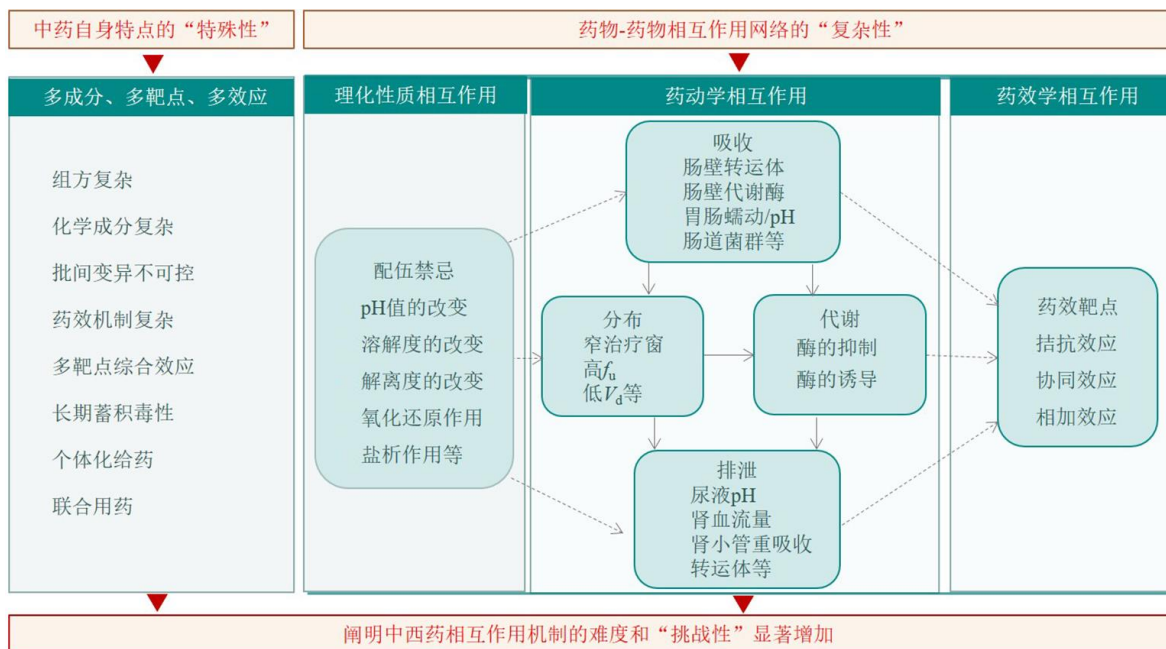


图1 CWI 机制研究的难度及挑战性

Fig. 1 Difficulties and challenges of CWI mechanism study

2 以临床获益-风险为导向的 CWI 研究策略

2.1 临床价值驱动的 CWI 的发现路径

2.1.1 临床获益-风险信号的发现路径 中药丰富的人用经验及其与化学药联用的临床常态化,有助于收集中西药联用的临床试验数据及支持性信息,包括尽早识别合并用药最重要的潜在获益和风险信号等。采用药物安全警戒信号挖掘技术,对临床合并用药所产生的不良反应、疗效或耐受性信息进行有效信号的挖掘和筛选,判断中西药联用和疗效/风险信号的因果逻辑,建立以临床疗效/风险信号为先导的 CWI 发现路径,有助于提高 CWI 发现的靶向性、精准性和及时性。

结合中医药特点,准确收集中西药联用获益和风险的临床信号,并对信号来源进行有效、快速地筛选及确认(图2),关键要素如下。(1) 研究设计:回顾性研究和前瞻性研究;(2) 指标的选择:与患者诊疗有关的获益-风险指标,尤其是不良反应指标及反映中药证候特点的指标;(3) 数据的来源:医院信息系统(hospital information system, HIS)、医保支付数据、登记研究数据、药品安全性主动监测、

自然人群队列、多组学信息、患者报告结局等;(4) 数据的适用性:评估数据与中西药联用合理性和安全性的相关性,通过数据的变异性、完整性、准确性和透明性确证其可靠性,形成真实世界证据;(5) 信号的判定:从临床经验和多维统计出发,分析联用后的有效性、安全性及耐受性等是否超出预期,逐案判定差异的显著性水平。

2.1.2 物质体内暴露信号的发现路径 从“物质-药动-功效”关联的中药创新研发思路出发^[13],物质体内 ADME 过程是中西药联用有效性与安全性表达的物质基础和客观实质,也是关联化学物质组及其生物效应表达的关键纽带。中西药联用后体内化学物质众多,明确回答应该关注哪些化学成分、如何找到并测定这些物质、物质暴露变化是否有临床意义等关键科学问题,找到与获益-风险关联的物质并揭示其体内暴露特征^[11-12]。

物质暴露信号发现路径(图2)关键要素如下。(1) 含药生物样本来源:中西药单用及联用的临床和动物样本、类器官样本、细胞样本等;(2) 找到与疗效/风险关联的物质:发现“类药属性”成分,

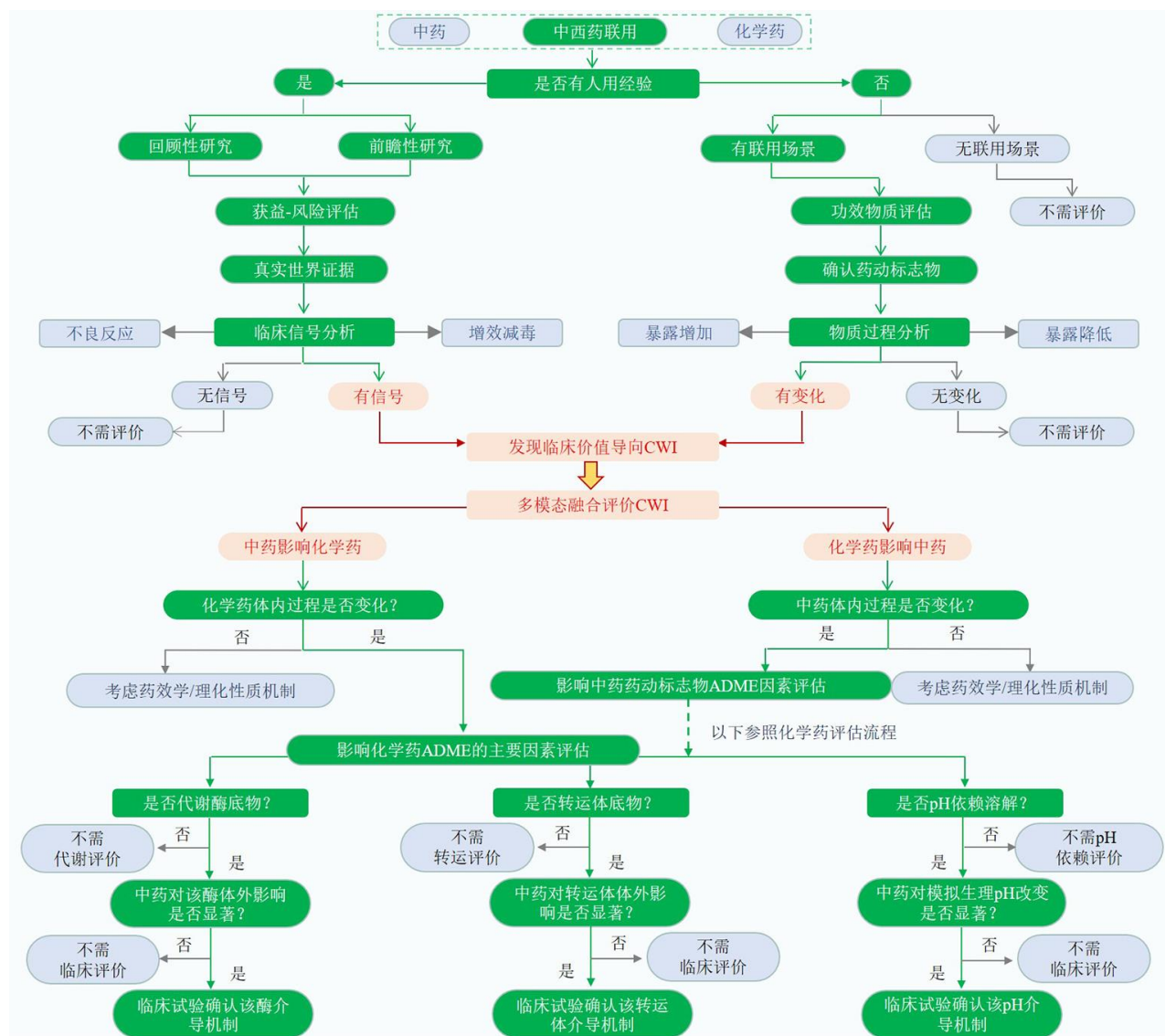


图 2 以临床获益-风险信号为主导的 CWI 研究决策树

Fig. 2 Decision tree of CWI study dominated by clinical benefit-risk signals

按体外物质组→体内物质组→效应物质组→药动/药效 (pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD) 标记物的路径^[12], 优选与中西药联用获益-风险关联的物质为药动标志物 (PK-Markers); (3) 关联物质暴露的测定: 借助多维质谱联用技术, 测定中西药联用前后 PK-Markers 成分在临床或临床前样本中暴露量变化; (4) 物质暴露信号的判定: 将系统暴露变化的临床意义不足以采取临床措施 (如禁用、慎用、剂量调整等) 的边界范围定义为“无效应边界”, 通过剂量-浓度-效应关系和生物等效性标准确定该边界, 判定物质暴露变化的临床意义。

2.2 CWI 的作用机制研究路径

2.2.1 中药影响化学药的评价路径 中药对化学药

的影响, 以中药为促变药、以化学药为受变药, 表现在化学药体内药动力学和/或药效学的变化。如果化学药体内过程发生明显变化, 则可从化学药体内 ADME 及其主要影响因素着手, 开展进一步的药理学机制研究; 如果未发生明显变化, 则可考虑药效学机制的可能性。从药理学机制探讨中药对化学药的影响要点 (图 2) 如下。(1) 化学药体内的命运: 结合物质平衡数据, 评估影响化学药处置的因素及潜在机制, 包括主要消除途径及相关药动靶点对药物处置的贡献; (2) 影响化学药 ADME 的因素: 主要有代谢酶、转运体、pH 值变化、血浆蛋白、胃肠动力变化、螯合作用或络合作用等; (3) 中药多成分加权整合效应分析: 采用多药联用效应计算软件

如 Combosyn software 等, 计算多成分加权整合效应的组合指数, 组合指数 <0.9 、 $0.9 \sim 1.1$ 、 >1.1 分别代表协同、叠加和拮抗^[11-12]; (4) 中药的时间相关性抑制: 针对某一药动靶点, 有些中药成分呈现可逆性抑制, 有些呈现非可逆抑制, 或呈现诱导作用, 增加了时间依赖性抑制的可能性及研究的必要性; (5) 中药的整体观: 中药体内物质组包括原型成分和代谢产物, 每个物质都有影响药动靶点的可能性, 将多成分中药作为一个整体, 评估中药整体对酶和/或转运体的综合效应。

2.2.2 化学药影响中药的评价路径 化学药对中药的影响, 以化学药为促变药、以中药为受变药, 表现在中药体内药动学和/或药效学的变化。如果发现中药成分体内过程发生明显变化, 则从中药成分体内 ADME 的命运及其主要影响因素着手, 聚焦药动学机制探讨化学药对中药的影响要点如下 (图 2)。(1) 确定受变的中药成分: 从与中西药联用有效性和安全性关联的原型或代谢物中选择中药 PK-Markers, 将体内过程变化明显的 PK-Markers 确定为受变的中药成分, 回答重点关注哪个/哪些成分的问题; (2) 揭示受变中药成分的体内过程: 将每个受变中药成分作为一个实体化合物, 逐一评估影响每个受变成分体内处置的因素及潜在的相互作用机制, 包括代谢酶和转运体对其处置的贡献等; (3) 中药多成分间的串扰: 化学药影响中药可以直接导致受变中药成分 ADME 的变化, 同时受变的中药成分因打破初始的多成分间的药动和谐, 可能会间接触发其他某些中药成分处置或转运的变化。

3 以临床获益-风险为导向的 CWI 研究方法

3.1 基于中药药性理论指导的 CWI 发现及评价

中药药性理论是临证治法、遣药组方的重要依据, 为构建符合中医药特点的 CWI 发现及评价体系提供纲要。引经药作为“向导”, 能够引导其他药物入脏腑经络或入靶组织靶部位, 如桔梗增加阿霉素在肺脏聚集、降低在心脏分布^[14], 增加顺铂在裸鼠肺组织分布^[15], 与其“为诸药舟楫、载之上浮”相契合; 怀牛膝改变左氧氟沙星在前列腺大鼠体内药动学, 增加其在前列腺组织的富集^[16], 验证了牛膝“其走而能补、性善下行”科学性。“酸味”中药含有机酸、鞣质等成分, 多与碱性药物发生相互作用而降低疗效^[17], 故保和丸、乌梅丸、五味子丸不宜与碳酸氢钠、胃舒平、氨茶碱等配伍。中药“大毒”“有毒”“小毒”的整体毒性和“禁用”“慎用”

的生殖毒性为中西药联用的安全性风险提供关注点。Xing 等^[18]从细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶代谢抑制角度阐明了九蒸九晒何首乌“解毒”功效。

3.2 基于真实世界证据 CWI 获益-风险信号的发现

真实世界研究是根据研究目的, 通过观察性和/或干预性设计, 在真实环境中收集并汇总与患者诊疗相关的真实数据, 挖掘获得临床潜在获益-风险结局 (真实世界证据) 的过程, 符合中医辨证论治理念^[2]。陈弘东等^[19]采用频数统计及关联规则法处理了 73 775 例 2 型糖尿病住院患者的 HIS 数据, 探讨临床真实世界中该病的中西药联用治疗特征。吴丽娜等^[20]提取 22 691 例结肠恶性肿瘤患者电子医疗数据, 运用 Apriori 算法的关联规则分析真实世界该类患者的中西药物联合使用规律。杨会生等^[21]使用复方苦参注射液治疗 49 597 例肺癌患者的真实世界数据, 分析与化学药联合用药频数分布特征。上述产生的真实世界证据为回答 CWI 的安全性问题, 丰富中西药联用合理性和安全性评价的证据链提供了可靠依据。

3.3 基于功效成分辨析 CWI 物质暴露信号的发现

发现与中西药联用安全性和有效性关联的功效物质并揭示其体内暴露的变化, 该物质暴露信号是识别并确认 CWI 的主要路径之一^[12]。应对中药多成分多靶点、代谢复杂、功效物质浓度低、药效输出广泛的特性, 近年来提出的中药 PK-Markers^[22]、中药质量标志物^[23]等新概念及中药多组分整合药动学^[24]、反向药动学^[25]、中医方证代谢组学^[26]、关联药效的中药多组分药动学 (Poly-PK)^[27]等创新策略为复杂中药的功效物质辨析创造了条件。Xie 等^[27]采用 Poly-PK 研究策略分析了复方中药黄芪汤在健康人体的吸收、代谢过程及其对机体代谢网络的调控作用, 发现黄芪汤有 56 个成分以原型吸收入血并且新产生 292 个外源性代谢产物, 进而调控 166 个内源性物质暴露变化, 其中涉及 10 余条内源性代谢通路。多种高通量、快速、自动化的前处理技术, 色谱、质谱分析及质谱成像等新兴技术推动了中药物质暴露信号的发现效率。

3.4 基于模型引导的 CWI 学习-确证-预测研究

模型引导的 CWI 研究是借助建模和模拟技术

对解剖生理、病理学及药理学等有效信息进行融合和定量分析,通过发现并建立新的规律,助力 CWI 的发现和评价,对中西药联用方案制定和调整具有指导意义^[28]。Lv 等^[29]采用非线性混合效应法建立华法林在冠心病伴有心房颤动患者的群体 PK/PD 模型,考察了复方丹参滴丸华法林长期合用对国际标准化比值稳定性及华法林体内过程影响。Adiwidjaja 等^[30]通过构建生理药动力学模型预测贯叶金丝桃素与 CYP3A、CYP2C9 和 CYP2C19 酶底物(咪达唑仑、卡马西平、伊马替尼、他克莫司、布洛芬、氯吡格雷等)间的相互作用风险;同时预测五味子木脂素、姜黄素、白毛茛碱和小檗碱等多种中药单体成分与伊马替尼和博舒替尼发生的潜在药物相互作用^[31-33]。新兴的机器学习、人工智能与定量药理的融合发展,通过科学合理的建模与模拟为 CWI 提供 stronger 的证据基础。

3.5 基于代谢与转运的 CWI 药动力学机制研究

药动力学相互作用是由于中西药体内暴露的变化所导致的治疗效果的变化及潜在的安全性风险。代谢酶和转运体是介导中西药药动力学相互作用的关键机制,也成为欧美中日等国家及国际协调会药物相互作用指导原则的重点关注对象。代谢酶主要包括 CYP450 酶、葡萄糖醛酸转移酶、磺基转移酶等。此外,肠道菌群作为机体的“隐形器官”可以直接影响药物代谢,也可通过产生途径中间体或引起宿主代谢酶和转运体的基因改变而间接影响药物代谢^[34]。Shen 等^[35]发现人参多糖通过重建菌群平衡,增强人参皂苷 Rb₁ 肠道菌群去糖基化和肠上皮吸收来增加 Rb₁ 的系统暴露。中药代谢呈现由产生新物质的“质变代谢”、改变中药成分比例的“量变代谢”和调控机体内源代谢网络的“内化代谢”组成的“多向代谢”模式^[36-37]。Liu 等^[38]发现参麦注射液通过改善结直肠癌亚细胞分布,提高化疗药物对结直肠癌的细胞毒性。中药“多向代谢”理论和靶细胞药动力学为 CWI 研究提供新思路^[7,36-38],为中西药联用增效减毒的机制研究提供依据。

3.6 基于功效靶点与信号通路的 CWI 药效学机制研究

功效靶点是药理作用起点,是中西药发挥疗效最关键、最直接、最初始的生物学基础^[39]。中药成分通过作用于功效靶点,然后与蛋白级联反应逐级传递给下游通路,进而调控复杂疾病网络,最终发

挥疗效。分子靶点“钩钩”、定量蛋白质组学、点击化学、蛋白质芯片、药物亲和致靶点稳定性、细胞热转变分析等靶点鉴定技术的兴起,为中药靶点鉴定提供技术支持,助力揭示中西药联用 CWI 药效学机制。郭强等^[40]基于靶点“钩钩”策略鉴定首荟通便胶囊发挥润肠通便作用的直接作用靶点 138 个,其机制与三羧酸循环等 8 个信号通路关联。Zhang 等^[41]融合蛋白组芯片和表面等离子体共振技术发现栀子苷通过影响 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88,抑制肝细胞癌血管生成和肺转移中信号传导与转录激活因子 3 依赖性血管内皮生长因子过表达。内源性代谢小分子作为功能多样的信使广泛参与到信号传递网络与器官对话。从代谢调控和药物靶标发现的研究策略,寻找内源性代谢物在体内的直接作用靶标,为阐明中西药联用的药效基础研究提供新视角^[42]。

4 结语与展望

长期以来,中西医融合在常见慢性病治疗、增效减毒方面已取得一定疗效,获得广泛认可。在抗击新冠肺炎疫情中,中西医融合发挥了重要作用,成为中国疫情防控的一大特点,也为世界疫情防控贡献了中国方案和中国智慧。中西医结合模式是我国基本临床诊疗现状,合理的联用可发挥加和/协同作用,或减轻不良反应,体现了中西医结合优势互补的特点;然而不合理的联用,却会出现疗效降低、产生不良反应甚至引发药源性疾病的问题。当前,中西药联用合理性和安全性的生物学机制大多不清晰,且尚缺乏循证研究,临床获益-风险评估证据不足。构建以临床价值为导向的 CWI 研究策略,有助于“讲好中医药科学故事”,推动“说明白、弄清楚”中西药联用合理性的科学内涵,助力提升医院和行业中西医结合救治疾病的能力。

在明确开展中西药联用合理性和安全性研究必要性的基础上,针对 CWI 的特殊性和难点,本文提出以临床获益-风险为导向的 CWI 发现和评价的研究策略(图 3):首先构建以临床获益-风险信号为先导、以物质体内暴露为辅助的 CWI 发现路径;进而以“体外物质组→体内物质组→药效物质组→PK 标记物”模式找到与中西药联用临床获益-风险关联的相互作用物质,聚焦药物代谢酶、转运体等影响相互作用物质 ADME 过程的 PK 靶点及经药效物质“垂钓”到的功效靶点,从中药影响化学药“多对一”和化学药影响中药“一对多”2 个方面开展评价研

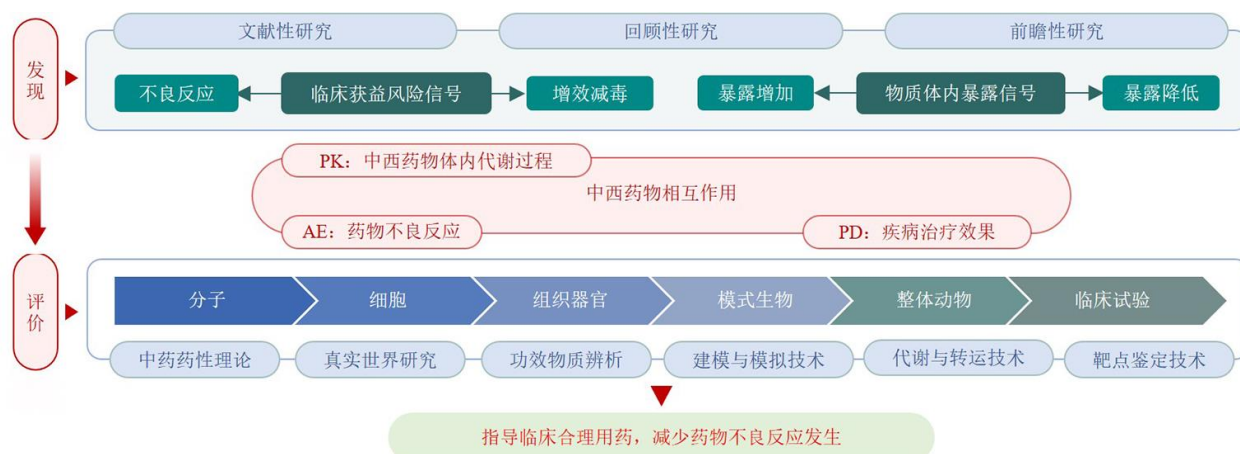


图 3 CWI 发现和评价研究的思路

Fig. 3 Study strategies to discover and evaluate CWI

究; 最终在分子、细胞、类器官、模式生物、整体动物和临床试验多层次, 通过筛选节点性参数指标, 明确各指标参数值范围, 形成以临床获益-风险为导向的 CWI 发现及评价的研究体系, 以期揭示中西药联用合理性与安全性的科学内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张伯礼. 谈中西医结合事业发展的方向、路径和任务 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(11): 1294.
- [2] 胡智超, 葛利达, 柳涛, 等. 真实世界研究中如何关注中西药相互作用的安全性评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1158-1162.
- [3] 刘昌孝. 对中药现代化及中药国际化发展的思考 [J]. 中国药房, 2016, 27(11): 1441-1444.
- [4] Arora G, Arora A, Chaudary V, *et al.* Possible herbal-drug interactions an evidenced base review [J]. *Altern Ther Health Med*, 2022, 28(2): 70-77.
- [5] Lam C S, Koon H K, Ma C T, *et al.* Real-world data on herb-drug interactions in oncology: A scoping review of pharmacoepidemiological studies [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154247.
- [6] Rombolà L, Scuteri D, Marilisa S, *et al.* Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and drugs: Their mechanisms and clinical relevance [J]. *Life*, 2020, 10(7): 106.
- [7] 刘丹晨, 周芳, 张经纬, 等. 基于细胞药代动力学的中西药相互作用研究新思路与新方法 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 325-330.
- [8] Li J, Wang S T, Tian F J, *et al.* Advances in pharmacokinetic mechanisms of transporter-mediated herb-drug interactions [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(9): 1126.
- [9] Cheng W H, Xia K X, Wu S Y, *et al.* Herb-drug interactions and their impact on pharmacokinetics: An update [J]. *Curr Drug Metab*, 2023, 24(1): 28-69.
- [10] 郑蕊, 钟长鸣, 关曼柯, 等. 中药独家品种说明书安全性信息的评价研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2578-2581.
- [11] Li C, Jia W W, Yang J L, *et al.* Multi-compound and drug-combination pharmacokinetic research on Chinese herbal medicines [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(12): 3080-3095.
- [12] 李川, 程晨, 贾伟伟, 等. 中药多成分药代动力学: 发现与中药安全性和有效性关联的物质并揭示其药代特征 [J]. 药理学学报, 2021, 56(9): 2426-2446.
- [13] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 1-7.
- [14] 沈漫. 桔梗联合阿霉素治疗乳腺癌肺转移小鼠增效减毒的作用及药代动力学研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [15] 李杨, 夏琦, 赵瑞芝, 等. 引经药桔梗对顺铂在原位肺癌移植瘤裸鼠体内分布的影响 [J]. 中药药理学与临床, 2018, 34(2): 71-75.
- [16] 马小林. 怀牛膝“引经”对左氧氟沙星在前列腺炎大鼠体内的药动学影响研究 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2008.
- [17] 曹煌, 张静雅, 龚苏晓, 等. 中药酸味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3617-3622.
- [18] Xing Y C, Yu Q, Zhou L, *et al.* Cytochrome P450-mediated herb-drug interaction (HDI) of *Polygonum multiflorum* Thunb. based on pharmacokinetic studies and *in vitro* inhibition assays [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154710.
- [19] 陈弘东, 杨薇, 黎元元, 等. 基于医院信息系统数据的 2 型糖尿病患者中西药联合用药特征分析 [J]. 中华中

- 医药杂志, 2016, 31(2): 653-656.
- [20] 吴丽娜, 谢雁鸣, 刘岷, 等. 基于关联规则 Apriori 算法的真实世界中结肠恶性肿瘤患者的中西药联合应用特征研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 138-143.
- [21] 杨会生, 谢雁鸣, 陈岑, 等. 基于关联规则分析的“真实世界”复方苦参注射液治疗肺癌中西药联合应用特征研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(8): 1708-1713.
- [22] Lu T, Yang J L, Gao X M, *et al.* Plasma and urinary tanshinol from *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) can be used as pharmacokinetic markers for cardioprotective pills, a cardiovascular herbal medicine [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(8): 1578-1586.
- [23] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [24] 郝海平, 郑超涵, 王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索 [J]. 药学学报, 2009, 44(3): 270-275.
- [25] Hao H P, Zheng X, Wang G J. Insights into drug discovery from natural medicines using reverse pharmacokinetics [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(4): 168-177.
- [26] 闫广利, 孙晖, 张爱华, 等. 基于中医方证代谢组学的中药质量标志物发现研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3729-3734.
- [27] Xie G X, Wang S L, Zhang H, *et al.* Poly-pharmacokinetic study of a multicomponent herbal medicine in healthy Chinese volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(4): 692-702.
- [28] Wang Y N, Zhu H, Madabushi R, *et al.* Model-informed drug development: Current US regulatory practice and future considerations [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(4): 899-911.
- [29] Lv C X, Liu C X, Yao Z H, *et al.* The clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin when combined with compound Danshen: A case study for combined treatment of coronary heart diseases with atrial fibrillation [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 826.
- [30] Adiwidjaja J, Boddy A V, McLachlan A J. Physiologically based pharmacokinetic modelling of hyperforin to predict drug interactions with St John's wort [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(7): 911-926.
- [31] Adiwidjaja J, Boddy A V, McLachlan A J. Potential for pharmacokinetic interactions between *Schisandra sphenanthera* and bosutinib, but not imatinib: *In vitro* metabolism study combined with a physiologically-based pharmacokinetic modelling approach [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(10): 2080-2094.
- [32] Adiwidjaja J, Boddy A V, McLachlan A J. Physiologically-based pharmacokinetic predictions of the effect of curcumin on metabolism of imatinib and bosutinib: *in vitro* and *in vivo* disconnect [J]. *Pharm Res*, 2020, 37(7): 128.
- [33] Adiwidjaja J, Boddy A V, McLachlan A J. Physiologically based pharmacokinetic model predictions of natural product-drug interactions between goldenseal, berberine, imatinib and bosutinib [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(4): 597-611.
- [34] 张雅婷, 孙月梅, 张娟红, 等. 肠道菌群与药物相互作用机制的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(12): 1650-1655.
- [35] Shen H, Gao X J, Li T, *et al.* Ginseng polysaccharides enhanced ginsenoside Rb₁ and microbial metabolites exposure through enhancing intestinal absorption and affecting gut microbial metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 216: 47-56.
- [36] 王广基. 中药多组分体内过程与药效关联研究的探索 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 643.
- [37] Zhong C J, Jiang C, Ni S Y, *et al.* Identification of bioactive anti-angiogenic components targeting tumor endothelial cells in Shenmai Injection using multidimensional pharmacokinetics [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1694-1708.
- [38] Liu W Y, Zhang J W, Yao X Q, *et al.* Shenmai injection enhances the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs against colorectal cancers via improving their subcellular distribution [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 264-276.
- [39] 曾克武, 屠鹏飞. 中药作用靶点方法学研究进展 [J]. 中国科学: 化学, 2018, 48(11): 1420-1428.
- [40] 郭强, 姚璐, 刘忠, 等. 基于靶点“钩钓”策略的首荟通便胶囊肠道直接作用靶点鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 505-510.
- [41] Zhang C, Wang N, Tan H Y, *et al.* Direct inhibition of the TLR4/MyD88 pathway by geniposide suppresses HIF-1 α -independent VEGF expression and angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(14): 3240-3257.
- [42] 郝海平. 我国代谢调控与药物靶标发现研究的进展与展望 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(8): 955-963.

[责任编辑 赵慧亮]