

中西药药动学相互作用研究方法回顾与展望

祝颖¹, 张洒洒², 胡子晗¹, 林慧², 孙嘉奇², 郝琨², 杜军³, 陈亮³, 杨抒雨³, 郑剑恒^{3*}, 何华^{1*}

1. 中国药科大学药物代谢动力学研究中心, 江苏 南京 211198

2. 中国药科大学药物科学研究院, 药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

3. 安利(中国)研发中心有限公司, 上海 201203

摘要: 中药与化学药的联用可能改变药物的吸收、分布、代谢、排泄过程, 引起中西药药动学相互作用, 导致药物的药效和不良反应的改变。当前中药的药物相互作用研究方法主要参考了化学药的研究体系, 但这些方法是否适用于具有多组分多靶点作用特征的中药仍未可知。通过对化学药的药物相互作用研究方法及其适用条件进行总结, 收集并分析现有中西药药物相互作用的临床试验研究结果, 探讨了中药药物相互作用体内外不相关的原因, 提出了中药的药物相互作用体外研究方法需根据其多组分多靶点的作用特征进行构建, 并在此基础上对中药药物相互作用研究方法进行了展望。

关键词: 中西药联用; 药动学; 药物相互作用; 药效; 不良反应

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)06-1788-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.002

Retrospect and prospect of research methodology for pharmacokinetic interactions between traditional Chinese and western medicine

ZHU Ying¹, ZHANG Sasa², HU Zihan¹, LIN Hui², SUN Jiaqi², HAO Kun², DU Jun³, CHEN Liang³, YANG Shuyu³, ZHENG Jianheng³, HE Hua¹

1. Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Key Laboratory of Drug Metabolism & Pharmacokinetics, Institute of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

3. Amway (China) R & D Center Co., Ltd., Shanghai 201203, China

Abstract: The combination of Chinese medicine and western medicine may alter the absorption, distribution, metabolism, and excretion processes of drugs, leading to pharmacokinetic interactions between Chinese and western medicine, causing changes in drug efficacy and adverse reactions. Current approaches to indentifying drug interactions in traditional Chinese medicine mainly refer to the research methods of western medicine. However, it remains unclear whether these methods are suitable for Chinese medicine with multiple-components and targets. In this review, we summarized the research methods and applicable conditions of drug interactions of western medicine, collected and analyzed the existing clinical trial study results of drug interactions between Chinese medicine and western medicine, explored the underlying reasons for the irrelevant *in vitro* to *in vivo* correlation in drug interactions of Chinese medicine. It was suggested the *in vitro* research methods of Chinese medicine interaction should be constructed according to the multi-component and multi-target characteristics, and the research methods of Chinese medicine interaction were prospected on this basis.

Key words: combination of traditional Chinese and western medicine; pharmacokinetics; drug interactions; efficacy; adverse reactions

患者在临床疾病治疗过程中可能同时使用多种药物, 若某一药物对机体代谢酶或转运体等生理生化因素产生影响, 则可能导致其他联用药物的吸收、分布、代谢或排泄 (absorption、distribution、

收稿日期: 2023-09-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973391)

作者简介: 祝颖, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: 3222010283@stu.cpu.edu.cn

*通信作者: 何华, 女, 副教授, 硕士生导师, 从事药物代谢动力学与定量药理学研究。E-mail: huahe_cpupk@cpu.edu.cn

郑剑恒, 女, 博士, 副研究员, 从事产品安全评估及研究。E-mail: jennie.zheng@amway.com

metabolism and excretion, ADME) 过程改变, 药物的暴露水平乃至药效和毒性产生变化, 这一现象称为药物的药动学相互作用^[1]。联用药物间产生的药动学相互作用具有双面性: 一方面可能引起药物效应减弱或不良反应发生, 如贯叶连翘(圣约翰草)通过诱导细胞色素 P450 3A (cytochrome P450 3A, CYP3A) 加快奈玛特韦的消除, 因此禁止与奈玛特韦联用; 另一方面合适的药动学相互作用也可能对药物产生增效减毒的作用, 如利托那韦通过抑制 CYP3A 减少奈玛特韦的代谢, 解决了后者消除过快的问题, 因而临床将利托那韦与奈玛特韦联用以增强后者的抗病毒疗效^[2]。因此, 在创新药物研发过程中, 往往需要对药物与代谢酶和转运体的相互作用进行研究, 评估药物的临床药动学相互作用风险, 并在说明书中对药物联用方案给出建议。目前化学药的药动学相互作用研究已有成熟的研究体系和方法, 世界各国监管机构也发布了相应的指导原则^[3]。

中药是我国长期医疗实践过程的文化瑰宝, 在临床实践中常与化学药联合共同用于疾病的治疗。研究表明, 中药成分的处置也涉及代谢酶和转运体, 同时对代谢酶和转运体的表达和活性也具有调节作用, 中药-化学药或中药-中药间的联用也可能产生药动学相互作用^[4]。因此需要建立合适的研究方法评估中药的药动学相互作用, 从药动学角度进行合理的中西药联用及中药处方优化, 不仅有助于提高中药用药的安全性和有效性, 也是中药现代化发展的客观要求。本文将从药动学角度对中药相互作用研究的现状进行回顾, 并对适用于中药相互作用研究的方法进行展望。

1 药物药动学相互作用研究方法回顾

药物在体内的处置过程主要受到代谢酶和转运体的影响, 当介导药物处置的代谢酶和转运体发生改变, 药物的暴露水平可能发生改变, 进而影响药物的药效或毒性, 这是药动学相互作用的作用基础。当药物对代谢酶或转运体具有诱导或抑制作用时, 需要将药物作为促变药进行研究, 考察促变药对联用受变药的影响。当代谢酶或转运体对药物的处置具有重要作用时, 需要将药物作为受变药进行研究, 考察药物受到联用促变药的影响^[5]。针对药物与代谢酶和转运体的相互作用, 目前已构建了成熟的研究体系评估药物的临床相互作用风险, 包括体外定性和定量研究药物与代谢酶和转运体的相互作用、

体外-体内转化模型评估体内相互作用发生的可能性及临床试验确证药物的相互作用风险^[6]。

1.1 体外相互作用研究方法

药物在体内主要经过 I 相代谢酶进行消除, 此外 II 相代谢酶在部分药物的消除中也具有重要作用, 如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[7]。研究药物与代谢酶相互作用的体外体系主要包括肝微粒体、重组酶及肝细胞。在体外研究中, 通常选用微粒体或重组酶进行代谢表型研究, 鉴定参与药物消除的代谢酶并计算相应的代谢分数。当某一特定代谢酶对药物总消除的贡献 $\geq 25\%$ 时, 则认为该酶对药物的清除有显著贡献, 此时需要考虑这一代谢酶的变化是否会引起药物临床暴露水平的改变。在代谢表型鉴定的同时, 也需要在微粒体或重组酶体系中考察药物对代谢酶的抑制作用及其抑制类型。如果确证药物对某一代谢酶具有抑制作用时, 需要进一步进行酶促动力学研究, 计算相应的抑制参数以评估药物的抑制效力。在考察药物对代谢酶的诱导作用时, 主要采用肝细胞进行实验。将药物加入肝细胞体系中孵育 48~72 h, 通过检测 mRNA 水平及酶活性评估药物对代谢酶是否存在诱导作用^[8-9]。

转运体在人体各组织器官中广泛分布, 介导了药物在各组织细胞中的分布。在药物处置过程中, 药物主要在肠道中吸收, 在肝脏中代谢, 在肾脏中排泄。当这 3 类组织器官中转运体的表达与活性受到影响时, 转运体底物药物的吸收、代谢和排泄过程将受到影响, 从而导致药物的药动学特征发生改变^[10]。对于口服给药的药物, 通常需要研究药物与 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白的相互作用^[11]。当药物的肝代谢或胆汁排泄率超过药物总清除率的 25% 或肝脏是药物的效应靶点时, 需要考虑肝脏组织转运体对药物消除的影响, 如有机阴离子转运多肽 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) 和 OATP1B3。当药物具有肾毒性或肾主动分泌介导的药物消除超过总清除率的 25% 时, 需要进行体外实验考察肾脏组织转运体对药物处置的影响, 如肾脏有机阴离子转运体 1/3、有机阳离子转运体 2、多药及毒性化合物外排转运蛋白 1/2^[12]。目前考察药物与转运体间的相互作用主要是基于细胞的转运实验系统, 该方法基于人结直肠腺癌 Caco-2 细胞、犬肾 MDCK 细胞、猪肾 LLC-PK1 细胞等测定药物摄取和外排的表现渗透性系数及药物的外排比, 该体系也可用于评估药物对转

运体的抑制作用^[13]。

1.2 药物相互作用体外-体内转化方法

药物体外相互作用研究获得的结果可进一步通过多种预测模型评估药物的临床相互作用风险,包括基础模型、静态机制模型、动态机制模型[生理药动学 (physiologically based pharmacokinetic model, PBPK) 模型]。其中,基础模型是根据药物体内游离浓度及对酶作用的参数估算药物对代谢通路的作用,当计算结果显示药物对代谢酶或转运体的作用可能会引起临床相互作用风险时,则进一步采用静态或动态机制模型进行评估^[14-15]。静态机制模型在基础模型基础上纳入代谢酶的特征底物信息,且同时考虑药物对酶的不同作用机制,在此基础上定量评估药物对酶特征底物暴露的影响。当药物主要经某一代谢酶作用时,静态机制模型也可以评估代谢酶的诱导剂或抑制剂对药物暴露水平的影响。当药物对代谢酶同时存在诱导和抑制作用、药物经过转运体转运或药物存在明显的肝外清除途径时,静态机制模型无法准确评估药物的临床相互作用风险,此时可以采用 PBPK 模型进行药物相互作用研究。PBPK 模型是建立在机体生理学、解剖学、药物理化性质、代谢和转运特性,及药物与机体相互作用基础上的预测药物体内处置的数学模型。在建立药物 PBPK 模型的基础上,根据体外研究获得的药物与代谢酶和转运体相互作用的动力学参数,PBPK 模型可用于预测药物的临床相互作用风险。以基础模型、静态及动态机制模型构成的化学药相互作用体外-体内转化方法确保了体外相互作用研究结果能够快速准确地排除药物的临床相互作用风险。此外,基于 PBPK 模型的模拟也可作为临床相互作用研究的试验设计提供依据,经过验证的 PBPK 模型甚至可以代替临床试验预测药物的临床相互作用风险^[16]。

1.3 药物相互作用临床研究

考虑到代谢酶和转运体在不同种属体内的表型及表达水平的差异,药物相互作用研究通常需要进行临床试验。在体外相互作用研究基础上,经过相互作用风险体外-体内转化体系中多种模型评估后,如果药物的临床相互作用风险无法排除,则需要进行临床试验考察药物的相互作用风险。当药物的暴露水平可能随着某一代谢酶或转运体表达或活性的改变而发生变化,药物将作为受变药进行临床试验,此时主要是考察代谢酶或转运体的诱导剂和抑制剂

是否会改变药物的暴露水平。当药物影响代谢酶与转运体的表达或活性,药物将作为促变药进行临床试验,此时主要考察药物对代谢酶或转运体特征底物暴露水平的影响^[17-18]。在临床相互作用研究过程中,通常在保证安全的前提下尽可能选择能观察到相互作用的最高剂量及最短给药间隔。如当药物作为 CYP3A 底物进行临床相互作用研究,通常选用 CYP3A 强效抑制剂依曲康唑和强效诱导剂利福平考察 CYP3A 促变药对药物暴露水平的影响以评估药物的相互作用风险。为了达到最强的抑制和诱导作用,依曲康唑通常采用 200 mg/d 连续给药 4~5 d^[19],利福平通常采用 600 mg/d 连续给药 7 d^[20]。如果在研药物是多个代谢酶或转运体的促变药,在符合一定要求的情况下,可以选择“鸡尾酒底物研究法”进行临床研究,以多个底物的变化评估药物对不同代谢酶和转运体的影响^[21-22]。

2 中西药相互作用研究回顾性分析

由于中药常常与化学药联用于疾病治疗,且中药也可能通过影响代谢酶和转运体改变化学药的暴露水平,中西药联用可能存在药物相互作用风险,因此中药的药物相互作用研究也逐渐受到重视^[23]。当前中药的药物相互作用研究主要是借鉴了化学药的研究方法和思路,通过肝微粒体、重组酶、肝细胞及 Caco-2 细胞等体外体系考察中药与代谢酶和转运体的相互作用,在获得体外研究结果的基础上进一步进行体内研究,确证中药的体内相互作用风险^[24-25]。与化学药不同的是,中药相互作用研究更多是从基础研究的角度出发而非监管的要求,因此中药相互作用的体内研究以动物模型为主,临床试验并不常见。化学药相互作用研究体系经过大量的临床前和临床相关性研究,已建立了成熟的体外-体内转化方法,基于体外研究结果对临床相互作用风险的预测能力较好。而对中药而言,由于临床试验的缺乏,基于体外的相互作用研究结果能否反映中药的临床药物相互作用风险仍未可知。

针对临床前研究是否能够反映中药临床药物相互作用风险的问题,笔者以“traditional Chinese medicine、drug interaction、pharmacokinetics”为关键词,在 PubMed 数据库中检索了中药的临床相互作用研究,并对检索出的文献进行人工筛选,筛选出临床中药相互作用研究案例用于上述问题的分析。本研究共收集了 50 项中药临床相互作用研究。其中研究最多的是贯叶连翘(圣约翰草),共计 16

项^[26-41]，其次为银杏叶及其提取物，共计 9 项^[42-50]，西洋参^[51-52]和松果菊^[53-54]各 2 项。此外，中药单体成分姜黄素^[55]、小檗碱^[56]、黄芩苷^[57]，单味中药芍药^[58]、甘草^[59]、人参^[59]、山楂^[60]、黄芪^[61]，中药复方丹参多酚酸盐注射液^[62]、茵栀黄^[63]、六味地黄丸^[64]、复方左金丸^[65]、丹参三七复方^[66]等也有研究。

根据化学药药物相互作用研究的标准，当抑制剂或诱导剂导致代谢酶底物的血药浓度时间曲线下面积（area under curve, AUC）改变超过 0.80~1.25 倍时认为相互作用的发生具有临床意义^[67]。依据这一标准，在排除 16 项 CYP3A 诱导剂贯叶连翘后剩余的 34 项临床试验中，仅 9 项研究^[42,44,49,52,54,56-57,63,65]发现中药与化学药联用发生了显著药动学改变（表 1），在这 9 项研究中有 7 项发现中药与化学药联用发生了具有临床意义的相互作用^[42,49,52,56-57,63,65]。其中，茵栀黄和复方左金丸在部分人群中对化学药暴露水平的改变为 2~5 倍，相当于化学药的中效促变药。茵栀黄对奥美拉唑的暴露水平在不同基因表型人群中不同，在 CYP2C19*1/*1 和 CYP2C19*1/*2、

CYP2C19*1/*3 人群中改变为 2~5 倍，在 CYP2C19*2/*2 人群中的改变为 1.25~2.00 倍。复方左金丸对右美沙芬暴露水平的改变在 CYP2D6*1/*1 人群中为 3 倍，在 CYP2D6*1/*10 人群中为 1.7 倍，在 CYP2D6*10/*10 人群中为 1.10 倍。在余下的 5 项研究中化学药的 AUC 改变为 1.25~2.00 倍，相当于弱效促变药的作用。在不具有临床意义相互作用的 27 项研究中，中药对联用化学药暴露水平没有显著改变的占 24 项^[43,45-46,48-51,53,55,58-62,64,66,68-70]，中药显著改变了化学药的暴露水平，但没有超过 0.80~1.25 倍的占 3 项^[44,47,54]。从上述结果来看，基于文献检索分析，发现中药确实可以改变联用化学药的暴露水平，但从现有的临床研究结果来看，一方面与化学药发生药物相互作用的中药并不多，另一方面中药对联用化学药暴露水平的改变普遍较弱，AUC 改变主要为 1.25~2.00 倍，相当于化学药的弱效促变药。由于目前开展的中西药相互作用临床研究极为有限，这一结论仍有待更多的临床药物相互作用研究进行验证。

表 1 发生显著药动学改变的中西药药物相互作用临床研究汇总

Table 1 Summary of clinical studies of drug interactions between traditional Chinese and western medicine with significant pharmacokinetic changes

中药/成分/复方	作用机制	化学药	AUCR*	文献
松果菊	抑制 CYP2C9	华法林	0.91	54
甘蔗原素	抑制 CYP2C9	华法林	0.96	54
银杏叶提取物	诱导 OATP1B1	阿托伐他汀	0.86	44
银杏叶提取物	抑制 P-糖蛋白	他林洛尔	1.26	42
小檗碱	抑制 CYP3A4	环孢素 A	1.35	56
银杏叶提取物	诱导 CYP3A	辛伐他汀	0.68	49
西洋参	诱导 CYP450	华法林	0.64	52
黄芩苷	诱导 OATP1B1	瑞舒伐他汀	OATP1B1*1b/*1b: 0.58; OATP1B1*1b/*15: 0.76; OATP1B1*15/*15: 0.98	57
茵栀黄	诱导 CYP3A4	奥美拉唑	CYP2C19*1/*1: 0.35; CYP2C19*1/*2: 0.42; CYP2C19*1/*3: 0.42; CYP2C19*2/*2: 0.62	63
茵栀黄	诱导 CYP2C19	奥美拉唑	CYP2C19*1/*1: 0.37; CYP2C19*1/*2: 0.45; CYP2C19*1/*3: 0.45; CYP2C19*2/*2: 0.55	63
复方左金丸	抑制 CYP2D6	右美沙芬	CYP2D6*1/*1: 3.00; CYP2D6*1/*10: 1.71; CYP2D6*10/*10: 1.10	65

AUCR* = AUC_{中西药联用}/AUC_{化学药单用}。

AUCR* = AUC_{combination}/AUC_{monotherapy}。

为了分析中西药药物相互作用研究的体内外相关性，笔者根据现有的临床试验方案收集了相应的体外中西药相互作用研究。共计 19 项中西药相互作用研究同时具有体外和临床研究结果，其中 7 项临床试验结果与体外研究结果一致，6 项提示体内

外均有相互作用风险^[42,49,52,56,63,65]，1 项提示体内外均无相互作用风险^[66]；12 项临床研究结果与体外研究结果不一致，体外研究提示有相互作用风险，但临床研究未观察到相互作用^[45-48,50-51,53-55,59,61,64]。如体外肝微粒体温孵实验中六味地黄丸中的熊果酸可

以抑制 CYP2C19 的代谢,另一成分齐墩果酸可以抑制 CYP3A4 的代谢,而在一项 12 名中国健康志愿者中进行的单中心、对照、非盲双交叉临床试验中,六味地黄丸(给药剂量为 0.2 g/片,每天 2 片,给药 14 d)并未改变 CYP2C19 及 CYP3A4 底物的暴露水平^[64]。六味地黄丸相互作用体外研究与临床研究的不一方面可能是因为熊果酸和齐墩果酸的含量低,另一方面也可能由于熊果酸和齐墩果酸的水溶性较差限制了其在体内的生物利用度^[71]。上述分析结果表明,当前中药相互作用的体外研究结果与体内结果仍然存在不一致性,虽然体外研究提示药物具有相互作用风险,但体内研究却并未观察到这一风险。因此,在中西药的药动学相互作用研究中,根据体外研究结果预测中西药临床相互作用风险的方法仍有待进一步优化。

3 中西药相互作用研究体内外转化难点

从化学药相互作用研究方法的成功经验来看,准确预测药物临床相互作用风险的关键在于定量描述药物在体内浓度随时间的变化,及采用合适的体外实验方法和体内转化模型准确描述药物与代谢酶或转运体间相互作用的参数。然而,这对于具有多组分多靶点作用特征的中药而言较为困难。

3.1 中药体内暴露水平难以量化

化学药来源于人工合成的产物或天然化合物中的单一成分,通常是单一活性成分或有限的几个活性成分的混合物。在药物开发过程中,化学药所含的每一种活性成分都经过充分的药动学研究,药物的 ADME 过程清晰^[72]。化学药在给药后不同时间点采集血样可测定该成分在人体内浓度随时间的变化,这种变化规律也可通过传统药动学模型或 PBPK 模型进行定量描述,甚至可以预测药物在肝脏等组织器官中的浓度^[73]。然而对于大多数中药而言,虽然可以定量其主要活性成分,但对于一些微量成分的定量仍较为困难。首先,中药含有各种不同的成分,且大部分成分进入血液循环的量并不多,导致血浆中含有多种复杂的低浓度的药物成分,虽然现有的分析技术及仪器都有了很大的发展,能够检测浓度较低的物质,但对于血浆中复杂的低浓度的中药成分的定量分析仍是一项极大的挑战^[74]。其次,某些中药成分虽然不易被吸收进入血液循环,但其可能对肠道的代谢酶和转运体产生作用,这类成分对肠道代谢酶和转运体的影响难以通过其体内暴露水平进行评估^[75]。如银杏叶提取物中槲皮素由

于水溶性差很难被肠道吸收,但该成分能抑制肠道中 P-糖蛋白转运体的活性从而减少该转运体底物的外排^[76]。槲皮素在人体中的生物利用度仅为 1%^[77-78],难以通过其体内浓度评估该成分对肠道中 P-糖蛋白转运体的抑制作用。因此,体内暴露水平难以定量是导致大多数中药难以通过体外相互作用研究预测临床相互作用风险的一个重要原因。

3.2 体外研究的物质基础与体内不相关

中药来源于植物、动物及矿物的提取物,为多种物质的混合物,其组成成分复杂。此外,中药在应用过程中通常以复方的形式使用,进一步增加了中药组成成分的复杂性。目前中药体外相互作用研究的对象可分为中药单体、中药单方提取物和中药复方提取物。中药单体主要是以提纯的中药活性成分作为研究对象,后者则以从中药提取的混合物为研究对象^[79]。事实上,不论是单独的还是混合的中药活性成分均无法代表中药在人体内对代谢酶和转运体发挥作用的物质基础^[80]。中药提取物中仅部分成分可经过肠道的生理屏障被吸收入血,被吸收的成分在肠上皮细胞和肝细胞中与代谢酶和转运体相互作用^[81]。中药不同成分可能对代谢酶和转运体表现出不同的作用,如甘草提取物中甘草酸对 CYP3A 具有诱导作用^[82],而甘草查耳酮 A 对 CYP3A 则具有抑制作用^[83];银杏叶提取物中银杏萜内酯对 CYP3A4 具有诱导作用^[46],而银杏酸对 CYP3A4 则具有抑制作用^[50]。当进入细胞的不同成分对代谢酶和转运体表现出不同的抑制或诱导作用时,中药对代谢酶和转运体的作用将由这些进入细胞的物质对代谢酶和转运体的诱导和抑制净作用共同决定。因此,体外研究中不论是采用中药单体还是中药提取物均无法反映中药在体内对代谢酶和转运体的真实作用。

3.3 中药与代谢酶和转运体的相互作用关系不清

在化学药的相互作用研究中,药物与代谢酶和转运体的相互作用机制及定量关系是预测药物体内相互作用风险的关键所在。根据化学药的相互作用研究经验,针对药物的每一个成分进行代谢酶和转运体的相互作用研究有可能预测药物的临床相互作用风险^[84-85]。然而由于中药组成成分复杂,针对每一个组分进行代谢和转运研究无疑是不现实的。在无法分离单一成分进行体外研究的情况下,代谢酶和转运体表达或活性的改变对中药体内暴露水平的影响将难以估算^[81]。因此,当前的中西药相互作用

研究主要考虑中药对化学药的影响,而化学药对中药或中药间的相互作用研究较少。

3.4 中药批间差异大

由于中药来源于植物、动物及矿物的提取物,不同产地、不同制备方法甚至不同批次的药材在活性物质的种类和含量上均可能存在差异^[86]。目前中药主要是根据一种或有限的几种活性成分含量进行质量监控,而中药的药效或对代谢酶、转运体的作用是在多种物质的共同作用下产生的^[87]。如果非质控成分通过作用于代谢酶和转运体导致中药相互作用产生,此时该成分的批间差异将导致相互作用的批间差异,可能导致中药临床相互作用风险无法预测。

4 中药药动学相互作用研究展望

多组分、多靶点是中药相对于化学药最主要的一个差异。多组分的特点决定了难以在体内对大多数中药的暴露水平进行定量分析,多靶点的特点决定了中药对代谢酶和转运体的作用机制难以明确^[88]。然而,化学药相互作用研究体系构建的 2 个关键前提则是药物在体内暴露水平能够量化,药物与代谢酶和转运体间的相互作用机制明确且可量化^[89]。显然,中药并不能满足化学药相互作用研究体系的要求,化学药相互作用研究体系不适用于中药的相互作用研究。针对中药多组分多靶点特点,开发适用于中药的体外相互作用研究体系及合适的体外-体内转化方法是提高中药相互作用预测准确性的关键。

4.1 基于器官芯片的体外相互作用研究体系

器官芯片是模拟人体器官生理生化特点的微流体细胞培养设备,包含用于细胞培养的连续灌注腔室和持续提供新鲜培养基的微流体装置,可根据需要将不同的细胞或组织培养于其中以模拟人体器官的生理功能^[90]。相对于微粒体、重组酶及肝细胞等静态研究体系,器官芯片提供了一种与人体真实生理情况更加接近的动态相互作用研究体系。这一方法可改善中药体外研究的物质基础与体内不相关的问题。将肠上皮细胞与肝细胞分别接种在不同腔室中建立肠-肝器官芯片,通过微流控控制中药提取物首先经过肠细胞吸收后再进入另一循环体系与肝细胞相互作用。这一模拟体系可以模拟人体的肠道屏障作用,将人体内不能吸收的中药成分排除在与肝细胞的相互作用过程之外^[91]。如采用传统的肝微粒体或肝细胞进行中药的体外相互作用研究时,中药

中所有成分均参与了对代谢酶的作用;而采用“肠-肝”器官芯片进行中药相互作用研究时,肠上皮细胞的存在可阻止体内难以吸收的中药成分进入肝细胞对代谢酶产生影响,此时只有体内可被吸收的中药成分能够与肝细胞中的代谢酶产生作用。相对于肝微粒体或肝细胞,器官芯片能够更加准确地反映中药对人体代谢酶的诱导或抑制作用。因此,器官芯片的应用将有助于改善中药体外相互作用研究与体内不相关的问题。

4.2 基于生物标记物的中药暴露水平评估

由于大多数中药体内暴露水平难以定量,当前的中药相互作用研究主要是考察中药对化学药的影响,而化学药如何影响中药,中药间的相互作用是否会改变中药的药效和安全性则难以研究。从药物效应发生的机制来看,药物暴露水平的改变是驱动药效和毒性变化的原因。反之,当药效和毒性改变时,药物的暴露水平也极有可能发生了变化^[92]。因此,通过定量中药药效或毒性指标的改变也可间接评估中药暴露水平的改变。川乌的不合理用药能够产生严重的心脏毒性,Zhou 等^[93]发现了血浆中莽草酸、*L*-乙酰基肉碱、LysoPC (22:5)、缬氨酸与川乌中 6 种毒性成分在体内的暴露表现出较好的量-效关系,这几个内源性物质可作为生物标记物反映川乌毒性成分在体内的暴露^[94]。在进行川乌的相互作用研究时,若上述毒性成分难以定量,也可根据上述生物标记物的变化评估毒性成分在体内暴露水平的改变。相对于中药大量的活性成分,反映其药效或毒性的指标通常较少,因此,以中药药效和毒性指标评估中药暴露水平的变化将有助于研究其他药物对中药药动学的影响。这一方法不仅适用于体内研究,在体外研究体系中也是适用的。如在器官芯片体系中加入中药疾病治疗相关的靶细胞并选择合适的生物标记物,在加入代谢酶或转运体的促变药后通过药效相关的生物标记物变化以评估其他药物对中药暴露水平的影响^[95]。

4.3 中药相互作用预测模型

体外研究与临床研究结果间的差异可通过数学模型进行消除。如化学药的药物相互作用体外研究结果可根据静态机制模型与临床结果进行关联,预测体内药物相互作用的风险。采用器官芯片或药效/毒性生物标记物评估中药相互作用时,研究结果与中药的临床相互作用的关联也需要借助数学模型实现。如对于器官芯片而言,中药以一定体积

流量流经肠上皮细胞后,吸收进入体内的物质可能与肝细胞作用对代谢酶产生诱导或抑制作用。通过整合体外实验中药物流经肠上皮细胞或肝细胞的体积流量等参数,建立数学模型描述中药与肠上皮细胞和肝细胞的相互作用,定量中药对代谢酶表达/活性的变化。在此基础上可引入人体肠道蠕动速率、肝/肠血流速率等生理参数,结合体外测定的中药对代谢酶表达/活性的影响预测中药的体内相互作用^[96-97]。在应用生物标记物定量中药体内暴露时,可建立相应的药动学-药效学模型构建中药活性成分暴露与生物标记物的定量关系,在测定生物标记物变化后反推中药活性成分暴露水平的改变。因此,体内外转化模型也将是中药相互作用研究的一个重点和难点。

4.4 基于中药相互作用的增效减毒

由于当前的相互作用研究方法无法评估代谢酶和转运体的改变如何影响中药的暴露水平,因此目前的中药相互作用研究主要考虑了中药对化学药的影响,而化学药对中药及中药之间的相互作用研究较少。有研究表明,甘草酸可以通过自组装的方式增强联用药物的溶解度,提高联用药物的生物利用度,这对于某些吸收较差的中药而言无疑是有利的,与甘草联用有助于通过改善其吸收发挥增效作用^[98-99]。中药的相互作用也可能是其增效减毒的一种作用机制。因此,在中药的相互作用研究中不仅考虑中药对化学药的作用,同时也可以考虑其他药物对中药的影响,从药动学相互作用出发探索中药的增效减毒配伍。

5 结语

随着中药现代化的发展,中药与化学药及中药与中药间的相互作用越来越引起重视。当前中药相互作用风险的评估主要是借鉴了化学药的评价方法,通过体外研究考察中药单体或提取物对代谢酶和转运体的作用,在此基础上推断中药的临床相互作用风险。然而,药物对代谢酶和转运体的作用具有剂量相关性,中药成分在体内的暴露水平只有在达到起效浓度才可能对代谢酶和转运体产生影响。此外,当中药提取物中多种成分均产生影响时,代谢酶和转运体的表观活性是多种成分共同作用的结果。由于中药组成成分的复杂性,各成分在体内的暴露水平难以准确定量,各组分与代谢酶和转运体间的相互作用也难以定量描述,导致体外相互作用研究结果难以准确转化为临床相互作用风险。从这

一角度来看,化学药的相互作用评价方法是无法满足中药相互作用评价的需求。从中药多组分多靶点的作用特征来看,采用与人体更加接近的体外评价体系、根据体内外差异构建合适的转化模型、合理应用生物标记物定量中药体内暴露等方式可能有助于提高中药相互作用风险预测的准确性。此外,当前的研究更多的关注于中药对其他药物的影响,联用的药物是否通过改变中药的暴露水平进而影响其药效则缺乏关注。根据中药复方新药“药效协同、毒性拮抗、代谢有益、靶标互补”的目标^[100],探索中药-中药间的相互作用,优化中药配伍也是中药现代化和中药创新的客观要求。因此,针对中药多组分多靶点的特点,结合新的技术手段构建合理的中药相互作用研究体系对于中药合理用药及中药现代化发展具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dannenberg L, Erschoff V, Bönner F, *et al.* Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 87: 66-69.
- [2] Reis S, Metzendorf M I, Kuehn R, *et al.* Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19 [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 9(9): CD015395.
- [3] Sudsakorn S, Bahadduri P, Fretland J, *et al.* 2020 FDA Drug-drug Interaction Guidance: A comparison analysis and action plan by pharmaceutical industrial scientists [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(6): 403-426.
- [4] 袁红昌, 王德健, 邱相君, 等. 中药-药物相互作用研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(24): 2332-2336.
- [5] Prueksaritanont T, Chu X Y, Gibson C, *et al.* Drug-drug interaction studies: Regulatory guidance and an industry perspective [J]. *AAPS J*, 2013, 15(3): 629-645.
- [6] Tornio A, Filppula A M, Niemi M, *et al.* Clinical studies on drug-drug interactions involving metabolism and transport: Methodology, pitfalls, and interpretation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(6): 1345-1361.
- [7] Alqahtani S, Mohamed L A, Kaddoumi A. Experimental models for predicting drug absorption and metabolism [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(10): 1241-1254.
- [8] Chen Z H, Zhang S X, Long N, *et al.* An improved substrate cocktail for assessing direct inhibition and time-dependent inhibition of multiple cytochrome P450s [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(5): 708-718.

- [9] Li G N, Huang K, Nikolic D, *et al.* High-throughput cytochrome P450 cocktail inhibition assay for assessing drug-drug and drug-botanical interactions [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(11): 1670-1678.
- [10] Zhang L, Huang S M, Lesko L J. Transporter-mediated drug-drug interactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(4): 481-484.
- [11] Consortium I T, Giacomini K M, Huang S M, *et al.* Membrane transporters in drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(3): 215-236.
- [12] Lin K X, Kong X R, Tao X F, *et al.* Research methods and new advances in drug-drug interactions mediated by renal transporters [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5252.
- [13] Lee S C, Arya V, Yang X N, *et al.* Evaluation of transporters in drug development: Current status and contemporary issues [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 116: 100-118.
- [14] Boulenc X, Barberan O. Metabolic-based drug-drug interactions prediction, recent approaches for risk assessment along drug development [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2011, 26(4): 147-168.
- [15] Gomez-Mantilla J D, Huang F L, Peters S A. Can mechanistic static models for drug-drug interactions support regulatory filing for study waivers and label recommendations? [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(3): 457-480.
- [16] Yeo K R, Jamei M, Rostami-Hodjegan A. Predicting drug-drug interactions: Application of physiologically based pharmacokinetic models under a systems biology approach [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013, 6(2): 143-157.
- [17] Barton H A, Lai Y R, Goosen T C, *et al.* Model-based approaches to predict drug-drug interactions associated with hepatic uptake transporters: Preclinical, clinical and beyond [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(4): 459-472.
- [18] Williamson B, Riley R J. Hepatic transporter drug-drug interactions: An evaluation of approaches and methodologies [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(12): 1237-1250.
- [19] Neuvonen P J, Jalava K M. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 60(1): 54-61.
- [20] Swaisland H C, Ranson M, Smith R P, *et al.* Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(10): 1067-1081.
- [21] Frye R F, Matzke G R, Adedoyin A, *et al.* Validation of the five-drug “Pittsburgh cocktail” approach for assessment of selective regulation of drug-metabolizing enzymes [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 62(4): 365-376.
- [22] Nguyen J T, Tian D D, Tanna R S, *et al.* Assessing transporter-mediated natural product-drug interactions via *in vitro-in vivo* extrapolation: Clinical evaluation with a probe cocktail [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(5): 1342-1352.
- [23] 赫记超, 周芳, 张经纬, 等. 中西药相互作用的药代动力学机制研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(4): 470-476.
- [24] Wu J J, Ai C Z, Liu Y, *et al.* Interactions between phytochemicals from traditional Chinese medicines and human cytochrome P450 enzymes [J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(5): 599-614.
- [25] Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving *Ginkgo biloba* [J]. *Drug Metab Rev*, 2013, 45(3): 353-385.
- [26] Loughren M J, Kharasch E D, Kelton-Rehkopf M C, *et al.* Influence of St. John’s wort on intravenous fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical effects: A randomized clinical trial [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(3): 491-503.
- [27] Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, *et al.* Drug interaction between St John’s wort and zolpidem in healthy subjects [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2011, 36(6): 711-715.
- [28] Murphy P A, Kern S E, Stanczyk F Z, *et al.* Interaction of St. John’s Wort with oral contraceptives: Effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding [J]. *Contraception*, 2005, 71(6): 402-408.
- [29] Jackson A, D’Avolio A, Moyle G, *et al.* Pharmacokinetics of the co-administration of boceprevir and St John’s wort to male and female healthy volunteers [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(7): 1911-1915.
- [30] Johne A, Brockmöller J, Bauer S, *et al.* Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John’s wort (*Hypericum perforatum*) [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 66(4): 338-345.
- [31] Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, *et al.* Different effects of St John’s wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 70(6): 518-524.
- [32] Nieminen T H, Hagelberg N M, Saari T I, *et al.* St John’s wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone [J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(8): 854-859.
- [33] Goey A K, Meijerman I, Rosing H, *et al.* The effect of St John’s wort on the pharmacokinetics of docetaxel [J]. *Clin*

- Pharmacokinet*, 2014, 53(1): 103-110.
- [34] Peltoniemi M A, Saari T I, Hagelberg N M, *et al.* St John's wort greatly decreases the plasma concentrations of oral *S*-ketamine [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(6): 743-750.
- [35] Bell E C, Ravis W R, Lloyd K B, *et al.* Effects of St. John's wort supplementation on ibuprofen pharmacokinetics [J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(2): 229-234.
- [36] Hebert M F, Park J M, Chen Y L, *et al.* Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(1): 89-94.
- [37] Fan L, Zhou G, Guo D, *et al.* The pregnane X receptor agonist St John's Wort has no effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(9): 605-611.
- [38] Mathijssen R H, Verweij J, de Bruijn P, *et al.* Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(16): 1247-1249.
- [39] Wang Z Q, Hamman M A, Huang S M, *et al.* Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(6): 414-420.
- [40] Wang L S, Zhou G, Zhu B, *et al.* St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75(3): 191-197.
- [41] Will-Shahab L, Bauer S, Kunter U, *et al.* St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(3): 287-294.
- [42] 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.
- [43] Zhao Q, Jiang J, Hu P. Effects of four traditional Chinese medicines on the pharmacokinetics of simvastatin [J]. *Xenobiotica*, 2015, 45(9): 803-810.
- [44] Guo C X, Pei Q, Yin J Y, *et al.* Effects of *Ginkgo biloba* extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices [J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(8): 784-790.
- [45] Shao F, Zhang H W, Xie L J, *et al.* Pharmacokinetics of ginkgolides A, B and K after single and multiple intravenous infusions and their interactions with midazolam in healthy Chinese male subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(5): 537-546.
- [46] Blonk M, Colbers A, Poirters A, *et al.* Effect of *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of raltegravir in healthy volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(10): 5070-5075.
- [47] Mauro V F, Mauro L S, Kleshinski J F, *et al.* Impact of *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of digoxin [J]. *Am J Ther*, 2003, 10(4): 247-251.
- [48] Lei H P, Wang G, Wang L S, *et al.* Lack of effect of *Ginkgo biloba* on voriconazole pharmacokinetics in Chinese volunteers identified as CYP2C19 poor and extensive metabolizers [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(4): 726-731.
- [49] Dai L L, Fan L, Wu H Z, *et al.* Assessment of a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between simvastatin and *Ginkgo biloba* extracts in healthy subjects [J]. *Xenobiotica*, 2013, 43(10): 862-867.
- [50] Jiang X M, Williams K M, Liauw W S, *et al.* Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59(4): 425-432.
- [51] Lee L S, Wise S D, Chan C, *et al.* Possible differential induction of phase 2 enzyme and antioxidant pathways by American ginseng, *Panax quinquefolius* [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(5): 599-609.
- [52] Yuan C S, Wei G, Dey L, *et al.* Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: A randomized, controlled Trial [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1): 23-27.
- [53] Goey A K, Meijerman I, Rosing H, *et al.* The effect of *Echinacea purpurea* on the pharmacokinetics of docetaxel [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(3): 467-474.
- [54] Abdul M I, Jiang X M, Williams K M, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of echinacea and policosanol with warfarin in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(5): 508-515.
- [55] Volak L P, Hanley M J, Masse G, *et al.* Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(2): 450-462.
- [56] Wu X C, Li Q, Xin H W, *et al.* Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: Clinical and pharmacokinetic study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(8): 567-572.
- [57] 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.
- [58] Chen L C, Chou M H, Lin M F, *et al.* Lack of pharmacokinetic interaction between valproic acid and a

- traditional Chinese medicine, *Paeoniae Radix*, in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2000, 25(6): 453-459.
- [59] Kim H, Bae S K, Park S J, *et al.* Effects of woohwangcheongsimwon suspension on the pharmacokinetics of bupropion and its active metabolite, 4-hydroxybupropion, in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(1): 126-131.
- [60] Tankanow R, Tamer H R, Streetman D S, *et al.* Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(6): 637-642.
- [61] Cassileth B R, Rizvi N, Deng G, *et al.* Safety and pharmacokinetic trial of docetaxel plus an *Astragalus*-based herbal formula for non-small cell lung cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 65(1): 67-71.
- [62] Cao W Y, Yang Q N, Zhang W T, *et al.* Drug-drug interactions between salvianolate injection and aspirin based on their metabolic enzymes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111203.
- [63] Fan L, Wang G, Wang L S, *et al.* Herbal medicine Yin Zhi Huang induces CYP3A4-mediated sulfoxidation and CYP2C19-dependent hydroxylation of omeprazole [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(10): 1685-1692.
- [64] Chen Y, Ouyang D S, Kang Z, *et al.* Effect of a traditional Chinese medicine Liu Wei Di Huang Wan on the activities of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in healthy volunteers [J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(6): 596-602.
- [65] Qiu F R, Liu S C, Miao P, *et al.* Effects of the Chinese herbal formula “Zuojin Pill” on the pharmacokinetics of dextromethorphan in healthy Chinese volunteers with CYP2D6*10 genotype [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(6): 689-695.
- [66] Wang P, Sun H, Yang L, *et al.* Absence of an effect of T89 on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(2): 234-239.
- [67] Yoo H, Kim Y, Jang I J, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions between evogliptin and glimepiride in healthy male subjects [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5179-5187.
- [68] Markowitz J S, Donovan J L, Devane C L, *et al.* Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(6): 536-542.
- [69] Mohammed Abdul M I, Jiang X, Williams K M, *et al.* Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(8): 1691-1700.
- [70] Hasegawa T, Yamaki K, Nadai M, *et al.* Lack of effect of Chinese medicines on bioavailability of ofloxacin in healthy volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1994, 32(2): 57-61.
- [71] Liu J. Oleanolic acid and ursolic acid: Research perspectives [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 100(1/2): 92-94.
- [72] 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.
- [73] Zhuang X M, Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 430-440.
- [74] Parvez M K, Rishi V. Herb-drug interactions and hepatotoxicity [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(4): 275-282.
- [75] Gong X, Li X, Bo A, *et al.* The interactions between gut microbiota and bioactive ingredients of traditional Chinese medicines: A review [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104824.
- [76] Limtrakul P, Khantamat O, Pintha K. Inhibition of P-glycoprotein function and expression by kaempferol and quercetin [J]. *J Chemother*, 2005, 17(1): 86-95.
- [77] Gugler R, Leschik M, Dengler H J. Disposition of quercetin in man after single oral and intravenous doses [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1975, 9(2/3): 229-234.
- [78] Li H L, Zhao X B, Ma Y K, *et al.* Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2009, 133(3): 238-244.
- [79] 孙浠哲, 吴倩倩, 马文保, 等. 中药药代动力学研究进展 [J]. 河北中医药学报, 2018, 33(5): 52-55.
- [80] 顾俊菲, 封亮, 张明华, 等. 中药组分结构特征对多成分/组分药代动力学影响的新探索 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2782-2786.
- [81] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药学报, 2005, 40(5): 395-401.
- [82] 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.
- [83] He W, Wu J J, Ning J, *et al.* Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by licochalcone A, a naturally occurring constituent of licorice [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(7): 1569-1576.
- [84] Yoshida K, Zhao P, Zhang L, *et al.* In vitro-in vivo extrapolation of metabolism- and transporter-mediated

- drug-drug interactions-overview of basic prediction methods [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2209-2213.
- [85] 苏布达, 李晓萌, 刘慧, 等. 生理药代动力学模型用于中药风险评估的思考及认识 [J]. *中草药*, 2022, 53(15): 4593-4603.
- [86] Goldman P. Herbal medicines today and the roots of modern pharmacology [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(8 Pt 1): 594-600.
- [87] Hu Z P, Yang X X, Ho P C L, *et al.* Herb-drug interactions [J]. *Drugs*, 2005, 65(9): 1239-1282.
- [88] Hlengwa N, Masilela C, T r M, *et al.* *In vitro* hepatic models to assess herb-drug interactions: Approaches and challenges [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(3): 409.
- [89] Lu C, Di L. *In vitro* and *in vivo* methods to assess pharmacokinetic drug-drug interactions in drug discovery and development [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2020, 41(1/2): 3-31.
- [90] Saorin G, Caligiuri I, Rizzolio F. Microfluidic organoids-on-a-chip: The future of human models [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 144: 41-54.
- [91] Boeri L, Izzo L, Sardelli L, *et al.* Advanced organ-on-a-chip devices to investigate liver multi-organ communication: Focus on gut, microbiota and brain [J]. *Bioengineering*, 2019, 6(4): 91.
- [92] 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.
- [93] Zhou H N, Zhang P J, Hou Z G, *et al.* Research on the relationships between endogenous biomarkers and exogenous toxic substances of acute toxicity in *Radix Aconiti* [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1623.
- [94] Li Y B, Hou Z G, Wang Y M, *et al.* Screening and verification of linearly dependent biomarkers with acute toxicity induced by *Aconiti Radix* based on liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolite profiling [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(126): 103915-103924.
- [95] Chu X Y, Prasad B, Neuhoﬀ S, *et al.* Clinical implications of altered drug transporter abundance/function and PBPK modeling in specific populations: An ITC perspective [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(3): 501-526.
- [96] Liu D D, Jiao S M, Wei J H, *et al.* Investigation of absorption, metabolism and toxicity of ginsenosides compound K based on human organ chips [J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119669.
- [97] Keuper-Navis M, Walles M, Poller B, *et al.* The application of organ-on-chip models for the prediction of human pharmacokinetic profiles during drug development [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 195: 106853.
- [98] 鲁冰, 杨璇, 王宝华, 等. 甘草酸对黄芩苷增溶作用的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(9): 620-624.
- [99] 罗子宸, 张雯, 杨瑞, 等. 甘草“调和诸药”生物药剂学机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(1): 267-277.
- [100] 陈凯先, 张卫东. 中药现代化与中药创新 [J]. *中国食品药品监管*, 2022(8): 4-13.

[责任编辑 赵慧亮]