

# 中草药对细胞色素 P450 酶系影响的研究进展

高晓新<sup>1,2</sup>, 梁爱华<sup>1\*</sup>, 郑素勤<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 华北煤炭医学院, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的: 介绍中草药对细胞色素 P450 酶( cytochrome p450, CYP) 系的影响。方法: 查阅国内外近几年来关于中草药对细胞色素 P450 酶系影响的有关文献并进行综述。结果: 多种中草药能够抑制或诱导某个/某些细胞色素 P450 酶, 从而影响合用药物的代谢, 导致药物相互作用的发生。结论: 应重视一些中草药对细胞色素 P450 酶系的影响及所引起的药物相互作用和形成机制的研究, 促进临床合理用药, 提高中草药的有效性和安全性。

[关键词] 细胞色素 P450 酶; 中草药; 药物相互作用; 合理用药

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)09-0064-04

## Review of Chinese Herbal Medicine of Influencing on Cytochrome p450 System

GAO Xiao-xin<sup>1,2</sup>, LIANG Ai-hua<sup>1\*</sup>, ZHANG Su-qin<sup>2</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. North China Coal Medical College, Tangshan Hebei 063000, China)

[收稿日期] 2005-12-30

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7052058)

[通讯作者] \* 梁爱华, Tel: (010) 84035683; E-mail: liangaihua@ sina. com

[ **Abstract** ] **Objective:** To introduce Chinese herbal medicine of influencing on cytochrome p450 system. **Method:** To summarize related literature about Chinese herbal medicine of influencing on cytochrome p450 system in recent years in China and abroad. **Result:** Some Chinese herbal medicine can reduce or induce one or some cytochrome p450. Consequently it affects combined drug metabolism and results in drug interaction. **Conclusion:** We should pay attention to some Chinese herbal medicine of influencing on cytochrome p450 system and corresponding drug interaction and the correlated mechanism, to ensure the efficiency and safety of Chinese herbal medicine.

[ **Key words** ] cytochrome p450(CYP); Chinese herbal medicine; drug interaction; rational use of medicine

中草药的代谢与合成药一样,大多数是通过细胞色素 P450 酶(CYP)代谢同时能够抑制或诱导 CYP 活性发生改变,从而导致了药物间的相互作用。这种酶活性的抑制或诱导影响着合用药物的体内浓度、代谢过程,从而对药物的有效性和安全性产生影响。因此,研究中草药对 CYP 的影响,对预测有关的中草药-西药或中草药-中草药相互作用、提高中草药的有效性和安全性具有重要意义。

## 1 细胞色素 P450 酶系

细胞色素 P450 酶系主要存在于肝脏中,也广泛分布于胃肠道、肾、脑、皮肤、肺及胎盘等肝外组织器官。该酶系是一个基因超家族,研究较多的肝细胞色素 P450 酶系由 3 部分组成:血红素蛋白(即细胞色素 P450),黄素蛋白(NADPH-细胞色素 C 还原酶),以及磷脂(磷脂酰胆碱)。其中细胞色素 P450 酶(CYP)是最重要的一族氧化酶,还原状态下与一氧化碳(CO)结合后在波长为 450nm 处有一最大吸收峰。CYP 有许多同工酶,它们参与药物、致癌物、类固醇激素和脂肪酸的氧化代谢,其中和外源化合物(包括药物)代谢密切相关的主要是 CYP1A、2A、2B、2C、3A 等<sup>[1]</sup>,它们参与氧化、还原、水解等反应,对外源化合物有的起代谢解毒作用有的则起代谢活化作用<sup>[2]</sup>。CYP 对底物的结构选择性不强,一种 CYP 可代谢多类化学结构的化合物,同一种物质也可由不同的 CYP 代谢,即 CYP 具有底物重叠性<sup>[1]</sup>。CYP 有种族、年龄、性别等个体差异<sup>[3-5]</sup>,还有基因多态性,按代谢速度可分为强、弱代谢型<sup>[5-11]</sup>,这是造成药物代谢个体差异的重要原因。另外,CYP 还受激素水平、昼夜节律变化等的影响<sup>[12]</sup>,特别是外源物(药物为主)的诱导与抑制的影响,后者是造成药物代谢性相互作用的主要原因。

## 2 中草药对细胞色素 P450 酶的影响

目前有关中草药对 CYP 影响的研究已经取得一定进展。国外有报道诱导 CYP1A 可能增加马兜

铃酸的毒性<sup>[13]</sup>,从而可增加多环芳烃类物质的活化而增强其致癌性。国外还有报道大蒜汁能降低 CYP2E 的活性<sup>[14]</sup>,所以服药时要注意饮食。国内的夏雪燕等报道当归多糖可使泼尼松龙引起的 CYP 升高作用降低<sup>[15]</sup>。

以上都是有关中草药对 CYP 影响的报道,了解这方面的知识,对临床合理用药以及预测药物相互作用、防止配伍用药后的不良反应具有重要意义。以下介绍对 CYP 影响具有重大意义的几类中草药及成分:

**2.1 含呋喃香豆素类衍生物的药物** 研究显示富含呋喃香豆素成分的胡柚汁选择性抑制肠壁组织的 CYP3A4,而大多数药物经 CYP3A4 代谢并且肠壁组织上的 CYP3A4 是药物发生首过效应主要代谢酶类,所以胡柚汁可以减少许多合用药物首过效应,增加其曲线下面积(area under the curve, AUC)或最大浓度(maximum concentration, Cmax),从而可提高药物疗效或增加药物不良反应,如胡柚汁抑制非洛地平的代谢,增加非洛地平 AUC,提高了此药的口服效力<sup>[16]</sup>,再如有一习惯饮胡柚汁的过敏性鼻炎患者服用特非那定,一日饮完胡柚汁后不适死亡,原因是胡柚汁抑制特非那定的代谢,使特非那定及其代谢物的血药浓度及胃中浓度均达致命性心率失常的量<sup>[17]</sup>。白花前胡中亦含有多种呋喃香豆素成分,它能抑制 CYP1A1、2E、2C11、2B 的活性,当与以上 CYP 同工酶为底物的药物合用时应注意药物间相互作用<sup>[18]</sup>。还有研究显示亦富含呋喃香豆素成分的白芷提取物可以抑制大鼠肝微粒体 CYP2C、3A、2D1 的活性<sup>[19]</sup>。另外当归、柴胡、防风、独活等均含有呋喃香豆素成分,该类物质对 CYP 的影响有待深入研究。

**2.2 含黄酮和黄酮衍生物的药物或化合物** 这类物质对 CYP 的影响以及所引起的药物间相互作用尚处在动物实验和人体肝微粒体体外实验上。在体

外实验研究发现含黄酮和黄酮衍生物的化合物槲皮素可以抑制人肝 L-02 细胞中 CYP1A1 活性并有剂量依赖关系<sup>[20]</sup>, CYP1A1 是多环芳烃类化合物的活化酶, 槲皮素可能减少这些物质的活化而起到减毒作用。含黄酮和黄酮衍生物的菊花提取物抑制大鼠肝微粒体细胞色素 CYP2E1, 当和由 CYP2E1 代谢的药物合用时可增加合用药物的 AUC 或 C<sub>max</sub>, 因此应降低合用药物的剂量<sup>[21]</sup>。多种中草药如银杏叶、黄芩、葛根等都含有黄酮和/或黄酮衍生物, 其中银杏叶中含量最丰富。有研究显示银杏叶提取物可诱导肝中 CYP1A1、1A2、2B1 和 3A 的活性, 高剂量时对 CYP2E1 也有诱导作用<sup>[22]</sup>。

**2.3 多酚类药物** 茶多酚、白藜芦醇等的作用属于此类, 高月等报道了人参、藜芦合用后对 CYP 亚型的调控发生明显的改变, 人参单用抑制 CYP2B、诱导 CYP2C, 但与藜芦合用后表现出对 CYP2B 诱导、对 CYP2C 抑制。从而得出不同中药对 CYP 亚型的调控具有选择性, 揭示了中药间配伍对 CYP 亚型的影响, 可初步探讨 CYP 与中药十八反的关系<sup>[23]</sup>。

**2.4 贯叶连翘提取物** 此类药物主要用于治疗抑郁症, 有研究发现贯叶连翘提取物可能诱导 CYP3A4、2E, 而抑制 CYP1A2、2D6<sup>[14]</sup>, 提示贯叶连翘提取物制剂与以上 CYP 同工酶的底物药合用时可能导致药物间相互作用, 如可引起合用地高辛、华法林等代谢的改变。

**2.5 甘草** 甘草在中草药配方中广泛应用。有研究发现 18 $\alpha$ -甘草酸二铵有抑制多种 CYP1A1、2E1、3A 等同工酶从而减慢合用药物的代谢<sup>[24]</sup>, 但当与五味子配伍时能诱导一些 CYP 同工酶而加快丙米嗪和利多卡因的体内代谢<sup>[24, 25]</sup>。

**2.6 人参** 有关人参皂甙对细胞色素 P450 影响的报道不一, 有研究发现高丽参对 CYP 影响没有临床意义<sup>[14]</sup>, 但有些体外研究发现三种人参皂甙 (Rd、Rf、Rc) 对 CYP 有不同的影响, Rd 对 CYP3A4、2D6、2C19、2C9 有弱抑制作用, Rf、Rc 分别增加 CYP2C9、3A4 的活性, 当与这些 CYP 同工酶代谢的药物合用时, 可能影响药物的疗效或引起不良反应<sup>[26]</sup>。有关人参皂甙体内对 CYP 的影响以及相关的药物相互作用值得进一步深入研究。

**2.7 盐酸小檗碱** 盐酸小檗碱与环孢素 A 合用有抑制 CYP3A4、1A1、2B1、2C11、2E1 的作用<sup>[27]</sup>, 可减慢环孢素 A 的代谢增加有效血药浓度, 降低环孢素 A

的用量从而可减少不良反应的发生。

### 3 与中草药合用影响 CYP 的机理<sup>[28]</sup>

最常见的原因是 CYP 的诱导与抑制, 从而改变药物单独使用所具有的疗效和毒性反应。酶的诱导可增加相应酶底物的生物转化率, 从而起到代谢减毒或活化增毒的作用。某种 CYP 亚型的抑制则增加了该亚型代谢的药物浓度, 延长药理作用时间, 并增加药物的不良反应。诱导剂通常对特定的 CYP 有专属性。多数诱导剂是通过增强 CYP 的 DNA 转录水平、增加 CYP 的 mRNA 或/和蛋白质翻译效率、增加酶蛋白稳定性和双向诱导等机制对 CYP 产生诱导作用。药物对 CYP 的抑制作用占药物相互作用的大部分。抑制作用发生的机制主要有不可逆抑制和可逆抑制。可逆抑制又分竞争性抑制、非竞争性抑制、混合性抑制。另外, 有些药物干扰 CYP 蛋白质合成而产生抑制作用。

### 4 讨论

当今, 中草药在世界范围推广的同时, 越来越多的临床和药理实验证明, 许多中草药对 CYP 产生影响。由此, 使得中草药-中草药或中草药-西药并用时或组方制剂具有提高疗效、降低毒副作用、标本兼治等特点, 发挥单药所不具有的作用, 显示了合理并用药物的优越性; 相反, 不合理的联合用药物可使药物疗效降或毒副反应的增加。因此, 研究中草药对 CYP 的影响及中草药-中草药或中草药-西药并用或组方制剂的药物相互作用及机制, 对促进合理配伍用药并最大限度地避免盲目联合用药所导致的不良后果、保证临床用药的有效性和安全性无疑有着重要意义。由于中草药的作用机理较复杂, 多数中草药的药物动力学参数、药物代谢机制、作用机理均不清楚, 因此预测中草药对 CYP 的影响和由此所导致的药物相互作用比西药要难。今后的任务是要更深入探讨中草药对 CYP 的影响以及 CYP 对各类中草药的作用机理, 全面揭示中草药在联合用药时代谢、药效和毒副反应上的规律, 预测临床联合用药所致的药物间相互作用, 防止配伍用药后的不良反应, 确保临床用药的合理及中草药的推广。

### [参考文献]

- [1] 朱大岭, 韩维娜, 张荣. 细胞色素 P450 酶系在药物代谢中的作用[J]. 医药导报, 2004, 23(7): 440-443.
- [2] Ioannides C, Lewis DF. Cytochromes P450 in the bioactivation of chemicals[J]. Curr Top Med Chem. 2004, 4(16): 176-

- 178.
- [ 3 ] 宣贵达, 朱心强, 郑一凡, 等. 大鼠肝细胞色素 P4503A 的性别差异[J]. 癌变·畸变·突变, 1997, 9( 1 ): 50-52.
- [ 4 ] 董海涛, 吴健敏, 余应年. 细胞色素 P4501A1 基因 mRNA 的化学诱导及在人肝中的基础表达[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10( 4 ): 277-280.
- [ 5 ] 汪保国, 陈思东, 陈阳, 等. 细胞色素 P2E1 和 1A1 多态性与肺癌关系的病理对照研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11( 7 ): 681-685.
- [ 6 ] 许振华, 周宏灏. 细胞色素氧化酶 P450A2 与药物代谢[J]. 中国临床药理学杂志, 1996, 12( 2 ): 115-121.
- [ 7 ] 杨进波, 蒋长征, 柯磊, 等. 苯并芘诱导细胞色素 P4501A1 表达的研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21( 5 ): 362-364.
- [ 8 ] 王军升, 许振华, 周宏灏. 细胞色素 P4503A4 与药物氧化代谢[J]. 中国临床药理学杂志, 1996, 12( 2 ): 231-235.
- [ 9 ] Jürgen Brockoller, MD, Julia Kirchbeiner, MD, Jürgen Schmider, MD, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and in the outcome of haloperidol treatment[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 72( 4 ): 438-452.
- [ 10 ] Henrike Wuttke, MD, Thomas Rau, MD, Roland Heide, BS, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol association adverse effects[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2002, 72( 4 ): 430-437.
- [ 11 ] Julia Kirchbeiner, MD, Jürgen Brockmüller, MD, Ingolf Meineke, PhD, et al. Impact of the CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers[J]. Clin Pharmacol. Ther. 2002, 72( 4 ): 286-295.
- [ 12 ] 李德淳, 朱理瓔. 药物代谢酶昼夜节律的变化观察与中医学“择时用药”原则探讨[J]. 中草药, 1996, 27( 8 ): 479-481.
- [ 13 ] Stiborova M, Frei E, Wiessler M, Schmeiser HH. Human Enzyme Involved in the Metabolic Activation of Carcinogenic Aristolochic Acids: Evidence for Reduction Activated by Cytochromes P4501A1 and 1A2. Chem. Res[J]. Toxicol, 2001, 14( 8 ): 1128-1137.
- [ 14 ] Bill J. Gurley, Stephanie F. Gardner, Martha A. Hubbard, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans[J]. Clin pharmacol ther. 2002, 72( 3 ): 276-287.
- [ 15 ] 夏雪燕, 彭仁琇, 孔锐, 等. 当归多糖小鼠肝脏药物代谢酶活性具有调节作用[J]. 中国中药杂志, 2003, 28( 2 ): 149-152.
- [ 16 ] Kenneth S. Lown. Grapefruit Juice Increases Felodipine Oral Availability in Humans by Decreasing Intestinal CYP3A Protein Expression[J]. J. Clin. Invest, 1997, 99( 10 ): 2545-2553.
- [ 17 ] Spence JD. Drug interaction with Grapefruit: Whose responsibility is it to warn the public? Clin Pharmacol Ther, 1997, 61: 397-401.
- [ 18 ] 王德才, 赵晓民, 李同德, 等. 白花前胡中总香豆素组分对小鼠肝药酶活性的影响[J]. 医药导报, 2004, 8( 23 ): 552-554.
- [ 19 ] Inohara K, Kushida H, Yuzurihara M, et al. Interaction of drugs and Chinese herbs: Pharmacokinetic changes of Tolbutamide and Diazepam caused by extract of Angelica dahurica[J]. J Phar Pharmacol. 2000, 52( 8 ): 1023.
- [ 20 ] 朱燕萍, 金念祖, 周建伟, 等. 槲皮素在人肝微粒体和细胞株中对细胞色素 CYP1A1 的活性影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13( 3 ): 233-234.
- [ 21 ] 侯佩玲, 乔晋萍, 张瑞萍. 菊花提取物对大鼠肝微粒体 CYP 的影响[J]. 中医学报, 2003, 21( 3 ): 47-48.
- [ 22 ] 杨秀芬, 王乃平, 鲁文红, 等. 银杏叶提取物和丹参酮对细胞色素 P-450 和谷胱甘肽转移酶的影响[J]. 中国药理学报, 2003, 10: 13-15.
- [ 23 ] 王光宇, 高月, 柴彪新, 等. 人参、藜芦合用对大鼠肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2004, 29( 4 ): 336-370.
- [ 24 ] 杨静, 彭仁琇, 孔锐, 等. 18 $\alpha$  甘草酸二铵对大鼠 CYP 和 II 相酶的影响[J]. 药学通报, 2001, 36( 5 ): 321-324.
- [ 25 ] 徐艳霞, 张锦楠, 闫淑莲. 甘草和五味子对大鼠丙米嗪药代动力学的影响[J]. 首都医科大学学报, 2003, 24( 2 ): 121-123.
- [ 26 ] Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, et al. Effects of ginseng components on  $\alpha$ -DNA-expressed cytochrome p450 enzyme catalytic activity[J]. Life Sci. 1999, 65( 15 ): 209-241.
- [ 27 ] 吴笑春, 辛华雯, 朱敏, 等. 盐酸小檗碱与环孢素 A 合用对小鼠肝 P450 同工酶的影响[J]. 中国药学杂志, 2002, 37( 7 ): 496-499.
- [ 28 ] 夏芳, 陈孝银. 中西药物并用对细胞色素 P450 酶系的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24( 9 ): 862-864.