

植物药与化学药相互作用研究现状及发展趋势

刘志锋, 周宏灏

中南大学临床药理研究所, 长沙 410078, 湖南

摘要 植物药即由植物提取精制而得的天然药物, 多来源于俗称本草的中药。近年来, 植物药与化学药联合应用日益增多, 引起诸多药物相互作用和不良反应。与其攸关重要的环节是人体内细胞色素 P450 和 ABC 转运体家族参与的药物四大转运过程, 因此研究其作用机制对降低相互作用发生率及指导临床安全合理用药具有十分重要的意义。本文就临床常见植物药与化学药相互作用及其研究现状作一综述, 旨在为同行研究提供参考。

关键词 植物药; 化学药; P 糖蛋白; CYP450; 药物相互作用

中图分类号: R969.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2009)02-0214-06

当今世界, 植物药应用十分广泛。据估计发达国家有近三分之一的成年人使用植物药来增强体质或辅助治疗一些常见的疾病如感冒、炎症、心脏病、糖尿病以及神经系统等方面的疾病。且多与化学合成药物同时使用, 尤其是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染和癌症患者为改善精神和生理状况服用各种植物药的几率更高。而这一比例在发展中国家超过了 80%。到目前为止, 有超过 11000 种植物药在临

床上使用, 其中有近 500 种在亚洲和其他一些国家中应用十分频繁。然而目前关于这些植物药的作用机制、临床有效性及毒理学方面的研究尚不充分, 因此植物药与化学药的相互作用, 特别是毒性作用时有发生, 引起了医学界的广泛关注^[1]。

由于植物药成分的多样性, 植物药与化学药的相互作用机制也比较复杂, 植物在生长时期通过一系列新陈代谢过程, 形成和积累了各种化学物质, 衍生成植物药的许多重要活性成分, 包括糖类、苷类、醌类、香豆素类、黄酮类、萜类和挥发油、生物碱等。这些活性成分能对人体内的药物代谢酶或转运体产生影响, 从而成为引起临床上植物药与化学药相互作用的重要因素, 目前已经发现许多黄酮类化合物和香豆素类化合物能抑制或诱导相关酶或转运体, 在揭示植物药与化学药相互作用机制的道路上迈出了重要一步。

在这些相互作用中, 某些化学药与植物药的相互作用具有很大的危险性, 尤其是当药物治疗窗比较狭窄时, 如华法令(治疗窗为 2.0 ~ 3.0 ng/mL)与圣·约翰草、大蒜、当归等诸多植物药联合使用时都可发生相互作用, 并导致较严重的不良反应, 如术后出血等^[2]。因此本文对临床常见的植物药与化学药的相互作用进行归纳, 对它们的作用机制研究现状作一综述, 以期能有效预测并预防可能发生的相互作用, 指导临床安全用药。

1 临床常见的植物药—化学药相互作用

1.1 植物药材与化学药物的相互作用

目前临床上应用比较广泛并发现与化学药相互作用的植物药材包括贯叶连翘(Hypericum perforatum L., HPL)、水飞蓟(milk thistle)、大蒜(A. lliamsativum

2008-12-04 收稿 2009-02-02 修回

刘志锋, 男, 硕士研究生, 研究方向: 遗传药理学。

Tel: 0731-4805380 E-mail: fenzyl-914@163.com

周宏灏, 通信作者, 男, 院士, 博士生导师, 研究方向: 遗传药理学和药物基因组学。

Tel: 0731-4805380 E-mail: hhzhou2003@163.com

L.), 银杏 (Ginkgo biloba L.), 人参 (Panax ginseng C. A. Mey.), 灵芝 (Ganoderma lucidum) 等。贯叶连翘: 又称圣. 约翰草 (St. John's wort), 临床上广泛用于治疗抑郁症, 皮肤炎症及外伤等。贯叶连翘的粗提物里包括金丝桃素、槲皮素、异槲皮素、贯叶金丝桃素、原花青素、绿原酸等一系列活性成分, 其中贯叶金丝桃素是主要成分并且具有抗抑郁活性^[3]。临床研究表明, 贯叶连翘能降低多种临床药物的稳态血药浓度, 包括阿米替林、环孢素、地高辛、索非那定、美沙酮、咪达唑仑、奈韦拉平、苯丙香豆素、辛伐他汀、华法林等^[4], 导致疗效降低。贯叶连翘与利托那韦同时服用能使马丁达比犬肾上皮-多药耐药细胞 (MDCK-MDR1) 对利托那韦的吸收增加近 100 倍^[5]。众多临床案例表明移植手术后使用贯叶连翘使血中环孢素浓度低于治疗剂量而导致排斥反应的发生^[6]。此外, 贯叶连翘与口服避孕药同时服用可导致月经期出血及意外妊娠的发生^[7]。

水飞蓟: 主要用于辅助治疗消化不良, 肝脏及胆囊疾病, 活性成分包括三羟(基)黄酮、毛地黄黄酮、山奈酚、延胡索酸、水飞蓟素等。水飞蓟能轻微降低健康受试者血浆中印地那韦的浓度^[8]。水飞蓟化合物能降低顺铂对肾脏的毒副作用而不降低它的抗肿瘤活性^[9]。此外, 水飞蓟素还能很好地预防肝毒性药物像氟烷、酚噻嗪类、对乙酰氨基酚及苯妥英钠等对肝脏的损害^[10]。

大蒜: 临床上用于辅助治疗动脉硬化、高血压、高胆固醇、呼吸道炎症以及关节痛等疾病。活性成分包括大蒜素、果聚糖、皂苷类化合物。化学药与大蒜的相互作用报道不多, 研究发现健康受试者同时服用大蒜与沙奎那韦或利托那韦, 可分别使两种化学药 AUC 下降 51%、17%^[8 11]。此外, 大蒜能改变扑热息痛的药物动力学参数, 与氯磺丙脲同时服用时还可导致低血糖的发生^[12]。由于大蒜对纤维素蛋白原和血小板聚集具有抑制效应, 与抗凝血药物如香豆素、阿司匹林等服用时容易导致出血反应的发生^[13-14]。

银杏: 主要有增强记忆的功能, 此外还有利于功能性脑障碍、间歇性跛行等疾病的症状缓解。提取物主要为黄酮类化合物。研究表明, 银杏与多种药物合用产生不良反应, 包括阿司匹林、扑热

息痛、华法林等^[15]。

人参: 自古便是保健佳品, 能增强体质、补充身体营养, 可用于治疗精力衰竭、心智衰弱、性功能低下等。临床上有关它的药物相互作用报道较少, 仅有研究表明人参与苯乙肼、华法林及酒精同时服用会导致不良反应发生^[16]。

灵芝: 有补益圣品之称, 不仅能增强身体抵抗力, 还有延年益寿的保健功效。与灵芝相关的药物相互作用十分少见, 研究发现灵芝中的主要活性成分灵芝多糖能剂量依赖性地降低小鼠体内硝苯地平的血药浓度^[17]。

1.2 植物药单体成分与化学药物的相互作用

植物药与化学药的相互作用是植物药中众多单体成分与化学药综合作用的结果, 因此, 研究单体成分的作用有助于深入阐明两者相互作用的机制。目前研究表明能与化学药产生相互作用的植物药单体成分包括槲皮(黄)素、金丝桃素、大蒜素、水飞蓟素、盐酸小檗碱、川芎嗪等。

体外研究发现, 槲皮(黄)素、金丝桃素、山奈酚在 COX-2 细胞中能显著抑制 P 糖蛋白 (P-gp) 介导的利托那韦的泵出。而大蒜素在 MDCK-MDR1 表达的细胞中也表现出同样的抑制活性^[18]。

盐酸小檗碱是盐酸黄连素的主要成分, 研究表明它与环孢素 A 合用可使后者达峰时间 (t_{max}) 滞后, 半衰期 ($t_{1/2}$) 延长, 清除率 (CL) 减少, AUC 和生物利用度 (bioavailability) 增加^[19]。

此外, 研究发现抗心绞痛药川芎的主要单体成分川芎嗪能明显提高大鼠体内环孢素 A 的 AUC 和最高血药浓度 (C_{max}), 环孢素 A 是 CYP3A 的底物, 川芎嗪有可能通过抑制大鼠体内 CYP3A 的活性而影响环孢素 A 的药代动力学^[20]。

2 植物药—化学药相互作用导致的不良反应及作用机制

植物药与化学药相互作用带来的临床后果有时危害巨大甚至可能引发生命危险, 因此, 阐明这些相互作用的机制并尽量降低其导致的临床风险具有十分重要的临床意义。表 1 列举了临床上常见植物药与化学药发生相互作用导致的一些不良反应以及它们可能的作用机制。

表 1 临床常见的与植物药发生相互作用的化学药物

化学药物	相互作用的植物药	作用结果	可能的作用机制	参考文献
丙环定	槟榔	严重的锥体外系症状	拮抗作用	21
苯乙肼	贯叶连翘、人参	血清素综合征	累加效应	22
口服避孕药	贯叶连翘	炔诺酮下降 13% ~ 15%，突破性出血	酶诱导作用	23
帕罗西丁	贯叶连翘	恶心、昏睡	酶抑制作用	24
萘法唑酮	贯叶连翘	恶心、呕吐、头疼	酶抑制作用	25
环孢素 A	贯叶连翘	血浆浓度下降, 排斥反应上升	诱导酶, P-gp	26
地高辛	贯叶连翘	AUC 下降 25%	诱导 P-gp	27
	西伯利亚人参	地高辛浓度上升	干扰作用	28
茶碱	胡椒碱	AUC 上升	酶抑制作用	29
洛哌丁胺	贯叶连翘	急性谵妄	酶抑制作用	30
依立替康	贯叶连翘	骨髓抑制作用	调节 P-gp	31
氟茚二酮	大蒜	INR 下降	累加效应	32
氯磺丙脲	大蒜	低血糖	累加效应	33
阿司匹林	银杏	自发性眼前房出血	累加效应	34
扑热息痛	大蒜	硫酸盐化作用增强	诱导酶	35
三唑酮	银杏	昏迷	不确定	36
华法令	贯叶连翘	出血时间下降	诱导酶	37
	大蒜	出血时间和凝血时间上升	累加效应	38
	当归	出血时间和瘀青上升	酶抑制作用	39
	银杏	凝血时间 16.9 min, 凝血酶原时间 35.5 min	累加效应	40
	人参	出血时间下降	拮抗效应	41
舍曲林	贯叶连翘	呕吐、不安、躁狂	酶抑制作用	42

表 1 中大部分药物均为人体内 CYP450 酶的底物, 尤以 CYP3A4 和 CYP2C9 最多。CYP3A4 是肝脏含量最丰富的酶, 占有酶的 40%。参与了临床上将近 50% 的处方药物代谢^[43], 如华法令主要经 CYP3A4 和 CYP2C9 代谢, 任何能影响这两种酶代谢活性的植物药与华法令合用, 都有可能引起华法令血浆药物浓度的改变而导致相互作用的发生。

另有相当一部分药物是肠道转运体 P-gp 的底物, 如地高辛、环孢霉素 A、依立替康等。P-gp 在药物的吸收、转运等方面发挥着重要作用, 植物药或化学药同样可以通过影响 P-gp 功能活性来改变这些药物的血浆浓度引发药物相互作用。

而可能机制中的拮抗效应多因药物之间竞争同一作用靶点引起, 累加效应则很有可能是药物对酶或转运体的影响导致的。

因此, 植物药与化学药物之间的相互作用机制大致可以归为以下三方面:

2.1 调节肝药酶 绝大部分化学药物都是通过肝药酶进行代谢的, 植物药通过抑制或诱导肝脏

CYP450 酶影响药物的代谢, 影响药物血浆浓度使药物疗效发生改变而导致药物相互作用。

2.2 调节转运体蛋白 转运体蛋白在药物的吸收与外排方面发挥了重要的作用, 人体内的药物转运蛋白主要有 P-gp、多药耐药相关蛋白(MRP1)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)等。药物通过对它们的抑制或诱导改变合用药物的动力学参数而影响血浆药物浓度并最终导致药物相互作用的发生。

2.3 调节受体 通过对受体的调节导致相互作用主要包括两方面。一是受体同为植物药和化学药的作用靶点, 两者通过竞争性抑制产生相互作用; 另一种则与基因调控有关, 孕烷 X 受体(PXR)等核受体在其中发挥了重要作用。许多 CYP 酶的基因表达受 PXR 等核受体的调节, 因此化学药和植物药都可以通过调节核受体来影响 CYP 酶的表达, 并引发药物相互作用。

3 潜在相互作用预测

目前临床上许多病人多自主使用植物药, 缺乏相应医疗指导, 药物相互作用发生频率高。因

此,在深入认识和研究相互作用机制的同时,预测并识别潜在的可能产生相互作用的药物对减少不良反应的发生以及新药研发具有十分重要的意义。

3.1 理论预测 与预测化学药物之间的相互作用相比,预测植物药与化学药的相互作用更为复杂。因为:(1)植物药通常含有数量众多的活性成分,它们对 CYP 酶及转运体的单独作用以及联合作用效果很难估测;(2)许多植物药的效应发挥通常都是一个长期过程;(3)植物药活性成分的质量控制比较难。此外,植物药的代谢途径,病人的服用剂量、年龄、性别等因素也从很大程度上影响着相互作用的临床结果。

我们可以从化学药物的药理学特性来粗略估计这一相互作用发生的可能性。当合用的植物药中含有能调节 CYP 酶或 P-gp 的活性成分,而化学药物又是 CYP 酶或者 P-gp 的底物时,产生相互作用的可能性增加。如经 CYP 酶代谢的化学药物与圣·约翰草合用时,由于后者含有能诱导 CYP 酶活性的成分,化学药物的清除率将会增加,生物利用度也会减少。此外,如果化学药物符合下列标准,产生相互作用的可能性也会增加:(1)药物主要经过肝脏代谢($> 80\%$);(2)药物不经 II 相代谢酶或非 CYP 酶代谢途径代谢;(3)药物的物理或化学特性不影响药物的吸收,如水溶性低或不经肠道吸收等。

3.2 实验预测 运用体内或体外的各种实验模型和实验方法能更有效地预测药物相互作用的可能性。

(1)通过计算机模拟实验来研究 CYP 酶, II 相代谢酶和 P-gp 在药物相互作用中发挥的作用。计算机模拟实验通常需构建模型,包括简单模型,三维结构模型及药效基团模型等^[44]。通过构建这些模型可以了解药物的底物特性或对 CYP 酶的调节活性;通过结构-活性关系分析可以探查某些具有特定作用且可能导致相互作用的活性基团。如研究发现从丹参中分离出来的丹参酮中的芳香萘醌结构在对癌细胞的毒性作用中发挥着重要作用^[45]。

(2)通过亚细胞结构模型(肝微粒体、胞质溶胶、组织匀浆),精密肝组织切片,离体培养的肝细

胞和肝细胞株以及 cDNA 表达酶等研究相互作用中的代谢因素^[46-47]。

(3)通过 Caco-2 细胞, MDCKII 细胞,高度表达药物转运体的卵母细胞,膜囊泡结构和 cDNA 表达的转运体等研究药物与转运体之间的关系。

这些实验方法或模型各有自己的优缺点,因此应该加以整合和灵活运用,以便更精确地鉴定药物对 CYP 酶或 P-gp 的作用及可能导致的药物相互作用。如离体培养的肝细胞拥有包含所有酶的整体细胞结构,并可以用来研究 I 相、II 相代谢和转运体,但肝细胞离体后,很多酶活性可能已经降低了^[48]。

4 结语

综上所述,植物药成分可通过调节药物代谢酶或药物转运体的活性改变药物的药效学或药动学,从而导致相互作用甚至不良反应的发生。进一步深入研究植物药与化学药相互作用机制可为减少不良反应的发生、指导临床安全合理用药提供有价值的参考依据。

植物药与化学药相互作用是众多因素共同作用的结果,这些因素包括药物对 CYP 酶或转运体的影响;药物的治疗窗、用法、剂量、给药途径;病人的年龄、性别、身体机能;遗传药理学因素等。其中遗传药理学因素是影响相互作用及个体差异最重要的因素之一。CYP 酶或转运体蛋白的遗传基因多态性对其功能的影响从很大程度上决定着相互作用的大小。因此,未来的实验研究应该从各个角度尤其是遗传药理学的角度全面深入地探讨植物药与化学药之间相互作用的机制。

参考文献

- [1] Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development [J]. Drug Discov Today, 2007, 12(15/16): 664-673.
- [2] Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. Herb-drug interactions: a literature review [J]. Drugs, 2005, 65(9): 1239-1282.
- [3] Moore LB, Goodwin B, Jones SA, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(13): 7500-7502.
- [4] Zhou S, Chan E, Pan SQ, et al. Pharmacokinetic interactions of drugs with St. John's wort [J]. J Psychopharm-

col. 2004, 18(2): 262—276.

[5] Chiba M, Hensleigh M, Nishime JA, et al. Role of cytochrome P450 3A4 in human metabolism of MK-639, a potent human immunodeficiency virus protease inhibitor[J]. *Drug Metab Dispos*. 1996, 24 (3): 307—314.

[6] Breidenbach T, Kliem V, Burg M, et al. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*)[J]. *Transplantation*, 2000, 69(10): 2229—2230.

[7] Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*)[J]. *Lancet*, 2000, 355 (9203): 576—577.

[8] Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir [J]. *Clin Infect Dis*. 2002, 34(2): 234—238.

[9] Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T, et al. Silybinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity[J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(2), 2036—2041.

[10] Brinker F. Complex herbs-complete medicines[J]. *Herb pharmacother*, 2005, 5(4): 63—69.

[11] Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 55(2): 199—202.

[12] Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review [J]. *Drugs*, 2001, 61(15): 2163—2175.

[13] Bondia A, Vema SK, Srivastava KC. Effect of garlic (*Allium sativum*) on blood lipids, blood sugar, fibrinogen and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1998, 58 (4): 257—263.

[14] Legnani C, Frascaro M, Guazzaloca G, et al. Effects of a dried garlic preparation on fibrinolysis and platelet aggregation in healthy subjects[J]. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43(2): 119—122.

[15] Pang Z, Pan F, He S. Ginkgo biloba L: history, current status and future prospects[J]. *Altern Complement Med*, 1996, 2(3): 359—563.

[16] Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(6): 692—693.

[17] 周江泉, 汤致强. 大鼠肝微粒体代谢研究槲皮素对 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A2 活性的影响及抑制机制 [J]. *中国药学: 英文版*, 2005, 14(4): 231—236.

[18] Patel J, Buddha B, Dey S, et al. *In vitro* interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity[J]. *Am J Ther*, 2004, 11(4): 262—277.

[19] 吴笑春, 辛华雯, 朱敏. 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.

[20] Liu KH, Kim MJ, Jeon BH, et al. Inhibition of human cytochrome P450 isoforms and NADPH-CYP reductase *in vitro* by 15 herbal medicines including *Epimedium herba* [J]. *J Clin Pharm and Ther*, 2006, 31(1): 83—91.

[21] Deahl M. Betel nut-induced extrapyramidal syndrome: an unusual drug interaction[J]. *Mov Disord*, 1989, 4(4): 330—332.

[22] Gwilt PR, Lear CL, Tempero MA, et al. The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994, 3(2): 155—160.

[23] Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, 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.

[24] Gordon JB. SSRIs and St. John's Wort: possible toxicity [J]. *Am Fam Physician*, 1998, 57(5): 950—953.

[25] Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly[J]. *J Geriatr Psychiatry Neuro*, 1999, 12(1): 7—10.

[26] Bauer S, Sömmmer E, Johné A, et al. Alterations in cyclosporine A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 55(2): 203—211.

[27] Johné A, Brockmoller 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.

[28] McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng[J]. *CMAJ*, 1996, 155(3): 293—295.

[29] Bano G, Raina RK, Zutshi U, et al. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991, 41(6): 615—617.

[30] Khawaja IS, Marotta RF, Lippmann S, et al. Herbal medicines as a factor in delirium[J]. *Psychiatr Serv*, 1999, 50(7): 969—970.

[31] Mathijssen RH, 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.

[32] Pathak A, Leger P, Baqheri H, et al. Garlic interaction with fluindione: a case report[J]. *Therapies*, 2003, 58 (4): 380—381.

[33] Aslam M, Stockley IH. Interaction between curry ingredi-

- ent (karela) and drug (chlorpromamide) [J]. *Lancet* 1979, 1(8116): 607.
- [34] Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract [J]. *N Engl J Med* 1997, 336(15): 1108.
- [35] Gwilt PR, Lear CL, Temporo MA, et al. The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994, 3(2): 155—160.
- [36] Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and Ginkgo biloba [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68(5): 679—680.
- [37] Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with Matricaria chamomilla [J]. *CMAJ*, 2006, 174(9): 1281—1282.
- [38] Vaes IP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence [J]. *Ann pharmacother*, 2000, 34(12): 1478—1482.
- [39] Page RL 2nd, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai [J]. *Pharmacotherapy*, 1999, 19(7): 870—876.
- [40] Mathews MK jr. Association of Ginkgo biloba with intracerebral haemorrhage [J]. *Neurology*, 1998, 50(6): 1933—1934.
- [41] Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(6): 692—693.
- [42] Barbenel DM, Yusufi B, O' Shea D, et al. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline [J]. *J Psychopharmacol*, 2000, 14(1): 84—86.
- [43] Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, et al. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(5): 1016—1023.
- [44] Ekins S, Wrighton SA. Application of in silico approaches to predicting drug-drug interactions [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2001, 45(1): 65—69.
- [45] Wu WL, Chang WL, Chen CF, et al. Cytotoxic activities of tanshinones against human carcinoma cell lines [J]. *Am J Chin Med*, 1991, 19(3/4): 207—216.
- [46] Streetman DS, Bertino JS Jr, Nafziger AN, et al. Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of *in vivo* cytochrome P450 phenotyping probes [J]. *Pharmacogenetics* 2000, 10(3): 187—216.
- [47] Rodrigues AD. Use of *in vitro* human metabolism studies in drug development. An industrial perspective [J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 48(12): 2147—2156.
- [48] Li AP. *In vitro* approaches to evaluate ADMET drug properties [J]. *Curr Top Med Chem*, 2004, 4(7): 701—706.

Research *status quo* and development of herbs and chemical medicines interactions

LIU Zhi-feng, ZHOU Hong-hao

Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China

ABSTRACT Herbs are naturally occurring drugs which were extracted from plants, generally, they come from traditional Chinese medicine. Recently, there are a drastic growth in the combination use of herbs and chemical medicines, which leads to a large number of drug interactions and adverse effects. The CYP450 enzymes and some ABC transporters in human body play an important role in these interactions. Further and deeper researches in this field would be necessary

and important to decrease such interactions and guide the safe and rational use in clinic. The paper introduces the drug interactions and latest study progress of common herbs and chemical medicines, it will offer a reference for the research.

KEY WORDS herb; chemical medicine; p-glycoprotein; CYP450; drug interaction

本文编辑:钟正灵 李娟