

## 三七总皂苷与细胞色素 P450 酶相互作用的研究进展

余绪明, 刘艳红, 骆霞, 王佳, 余世荣\*

(湖北医药学院附属人民医院 药学部, 湖北 十堰, 442000)

**【摘要】** 临床上三七总皂苷广泛应用于心脑血管疾病的治疗, 随着其应用范围不断扩大, 不良反应也逐渐增多。三七总皂苷对细胞色素 P450 的诱导或抑制作用, 可引起临床上药物代谢性相互作用, 当联合其他药物使用时, 可能会引起不良反应或者治疗失败。本文就三七总皂苷对肝脏细胞色素 P450 活性的影响做一综述, 以期临床安全、有效、合理的使用三七总皂苷, 减少药物联用时的不良反应提供指导。

**【关键词】** 三七总皂苷; CYPs; 代谢性相互作用; ADR

**【中图分类号】** R969.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)04-0040-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.009

### Progress in the study of the interaction between *panax notoginseng* saponins and cytochrome P450 enzymes

YU Xu-ming, LIU Yan-hong, LUO Xia, WANG Jia, YU Shi-rong\*

(Department of Pharmacy, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China)

**【Abstract】** *Panax notoginseng* saponins (PNS) have been widely used in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases in clinical settings. With the continuous expansion of its application, adverse reactions were gradually increased. The induction or inhibition of cytochrome P450 by PNS can cause clinical drug interactions. When used in combination with other drugs, it may cause adverse reactions or treatment failure. This article reviewed the effects of PNS on the activity of liver cytochrome P450 in order to provide guidance for safe, effective and rational use of PNS, and reduce the adverse reactions in the combination of drugs.

**【Key words】** *panax notoginseng* saponins; CYPs; metabolic interactions; ADR

三七 (*notoginseng radix et rhizonma*) 是来源于五加科植物三七 (田七) *panax notoginseng* (Burk.) F.H.Chen. 的干燥根及根茎。其有效成分包括三七总皂苷 (*panax notoginseng* saponins, PNS)、三七素、黄酮、多糖氨基酸、无机微量元素等<sup>[1]</sup>。PNS 是三七的主要活性成分, 它主要包括二醇型人参皂苷 Rb<sub>1</sub> (ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>1</sub>)、三醇型人参皂苷 Rg<sub>1</sub> (ginsenoside Rg<sub>1</sub>, Rg<sub>1</sub>)、三醇型三七皂苷 R<sub>1</sub> (notoginsenoside R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>)<sup>[2]</sup>, 分别占 PNS 的 30%、20% 和 5% 左右<sup>[3]</sup>, 即 3 者占 PNS 总量约为 55%。药理学研究表明, PNS 在心脑血管系统、免疫系统、神经系统以及血液系统中发挥重要作用<sup>[4-7]</sup>。目前临床上 PNS 的制剂主要包括, 血栓通、血塞通

注射液, 血栓通、血塞通冻干粉针、络泰粉针和血塞通片、分散片等, 广泛用于瘀血阻络<sup>[8]</sup>、视网膜中央静脉阻塞<sup>[9]</sup>、冠心病心绞痛、糖尿病视网膜病变、脑出血、脑梗死及其后遗症、慢性肾炎、胃炎和美尼尔病的治疗<sup>[10-12]</sup>。

细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYPs) 是一种以血红素为辅基的 b 族细胞色素超家族蛋白酶, 属于 I 相药物代谢酶。在人体内, CYPs 是由 12 个编码功能相关蛋白的基因家族组成, 在肝脏、肾脏、胃肠道、皮肤、肺、心脑血管等均有表达。CYPs 功能是参与外源性物质 (环境毒物及药物) 和内源性物质 (花生四烯酸、脂肪酸、维生素、胆固醇及类固醇) 的代谢。研究表明, 在 CYPs 家族

[收稿日期] 2017-09-16

[作者简介] 余绪明, 男, 硕士, 主管药师; 研究方向: 药物代谢与神经药理; Tel: (0719)8637259; E-mail:836038696@qq.com

[通讯作者] \*余世荣, 男, 硕士, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (0719)8637261; E-mail:yushirong69@189.cn

中, 绝大部分药物代谢酶属于 CYP1、2 和 3 家族, 其催化 75% 的外源性物质和药物的生物转化<sup>[13]</sup>。研究显示, 上市的 90% 的药物经过 CYPs 代谢, 其中主要包括 CYP1、CYP2 和 CYP3 家族。肝脏内 CYP3A4 (30%~40%)、CYP1A2 (13%)、CYP2E1 (7%)、CYP2D6 (1.5%)、CYP2C9 (20%) 和 CYP2C19 (7%) 它们占肝脏 CYPs 总量达 88.5%, 是代谢上市药物的主要酶<sup>[14]</sup>。

临床上, 心脑血管疾病的治疗往往需要联合用药, 药物相互作用不可避免。在体内, 药物相互作用可以发生在吸收、代谢、排泄、蛋白质结合等不同环节, 其中 CYPs 主要介导了药物的代谢性相互作用。目前, 随着 PNS 相应制剂在心脑血管疾病中的广泛应用, 其代谢性相互作用诱导的药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 引起人们的关注<sup>[15]</sup>。张旭<sup>[16]</sup>报道了常用治疗心脑血管疾病中药注射剂的 ADR 分析, 其中血塞通针剂的 ADR 占比最高, 高达 21.43%。PNS 与 CYPs 相互作用的研究尚缺乏系统报道, 本文系统阐述了 PNS 与 CYPs 之间的相互作用以及临床上经 CYPs 代谢的代表性药物, 以期预测 PNS 在体内可能引起的药物相互作用, 为减少其 ADR 的发生及临床药物联用的合理应用提供有价值的参考。

## 1 三七总皂苷与 CYPs 相互作用

众多研究显示 PNS 诱导或抑制了 CYPs 的活性, 进而影响其疗效或者产生 ADR。

### 1.1 三七总皂苷与 CYP3A4 相互作用

CYP3A4 是 CYPs 同工酶中最重要的药物代谢酶, 报道显示临床上超过 300 种药物是经 CYP3A4 代谢。CYP3A4 主要在肝脏和小肠丰富表达, 其占肝内 CYPs 总量的 30%~40%, 占肠壁 CYPs 总量的 70%<sup>[17]</sup>。文献报道不同 PNS 制剂对 CYP3A4 产生的效应不同。石杰<sup>[18]</sup>报道了 PNS (血塞通注射剂, 黑龙江珍宝岛制药公司) 对 CYP3A4 活性无影响。韩永龙等<sup>[19]</sup>和李晓宇等<sup>[12]</sup>报道了血塞通注射液 (昆明制药公司) 对大鼠肝 CYP3A4 有抑制作用。崔学艳<sup>[20]</sup>研究提示血栓通注射液显著抑制 CYP3A4 的活性, 而血塞通片增强 CYP3A4 活性。王凌<sup>[21]</sup>研究了 PNS 不同成分对 CYP3A4 的影响, 结果显示,  $R_1$  剂量依赖性抑制 CYP3A4 活性,  $R_{g1}$  不抑制 CYP3A4,  $R_{b1}$  在浓度为  $1\ 000\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时才轻微抑

制 CYP3A4 的活性, 临床上正常剂量下  $R_{g1}$  和  $R_{b1}$  这两种成分对 CYP3A4 活性无影响。沈国林等<sup>[14]</sup>研究显示 PNS (纯度 60%, 北京天利生物化工) 轻微抑制大鼠肝 CYP3A4 的活性。

研究报道 PNS 对 CYP3A 的抑制作用呈浓度依赖性, 且随 PNS 浓度的增加酶失活增加<sup>[19]</sup>, 表明 PNS 对 CYP3A 的抑制作用是非可逆性抑制。可能的原因是, PNS 中的某个成分或者几个成分与 CYP3A 产生了共价结合, 从而导致酶失活。进一步研究发现, PNS 对 CYP3A 游离酶的抑制作用大于对酶底物络合物的抑制。

目前, 上市的药物 50% 经 CYP3A4 代谢。其代谢的代表性药物包括咪唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素、抗病毒药物、钙通道阻滞剂、免疫抑制剂、中草药水飞蓟素等<sup>[22]</sup>。

### 1.2 三七总皂苷与 CYP1A2 相互作用

CYP1A2 占肝 CYPs 总量的 13%, 参与 4% 上市药物的代谢。研究显示, PNS 显著诱导了 CYP1A2 的活性<sup>[12,18,25-26]</sup>。探针法体外实验结果显示 PNS 可以诱导肝 CYP1A2 蛋白的表达<sup>[12]</sup>。研究显示芳胺、杂环胺以及一些含卤烃化合物均是 CYP1A2 的重要底物<sup>[27]</sup>。因此, 临床上 CYP1A2 的底物药物与 PNS 联用发生相互作用的可能原因是, 一方面 PNS 可诱导肝 CYP1A2 蛋白的表达, 另外一方面 PNS 又能诱导其活性的增加, 若必须联用则应密切检测血药浓度的变化。

### 1.3 三七总皂苷与 CYP2E1 相互作用

CYP2E1 占肝脏 CYPs 总量的 7%, 占 CYPs 代谢药物的 2%。陈艳进<sup>[25]</sup>和卜明华<sup>[26]</sup>报道了 PNS 显著诱导了 CYP2E1 的活性。此外, PNS 剂量依赖性诱导了 CYP2E1 蛋白的表达。此外, 研究显示, 在某些病理生理条件下 CYP2E1 可被诱导, 如乙醇、禁食、糖尿病、高脂饮食和肥胖等<sup>[28]</sup>。CYP2E1 的底物主要是致癌物和环境毒物, 而小部分是药物。临床上常见的 CYP2E1 的底物包括, 氯唑沙宗、醋氨酚、氨苯砜、扑热息痛、茶碱及许多小分子有机化合物如乙醇、丙酮和氟烷等。因此, 这些药物与 PNS 联用时, 注意其血浆中的暴露量。

### 1.4 三七总皂苷与 CYP2D6 相互作用

CYP2D6 占肝脏 CYPs 总量的 1.5%。CYP2D6 在大鼠体内的直系同源基因为 CYP2D1, 同源性达 71%。尽管 CYP2D6 在肝脏中分布较少, 但经其代

谢的药物却占总CYPs代谢药物的30%。洪雪姣等<sup>[29]</sup>和赵慧娟等<sup>[30]</sup>研究发现,血塞通注射液剂量依赖性抑制了CYP2D6的活性。临床上CYP2D6主要代谢抗抑郁药、抗高血压药、 $\beta$ -受体阻断剂、镇痛药、抗精神病药、镇静药、抗心律失常药、抗癌药、止吐药以及一些胺类、甾体类和若干生物碱<sup>[31]</sup>。

### 1.5 三七总皂苷与CYP2C9相互作用

CYP2C9占肝脏CYPs总量的20%,占CYPs代谢药物的10%左右。崔学艳<sup>[20]</sup>报道了血塞通注射剂和血塞通片显著诱导了CYP2C9的活性。临床上经CYP2C9代谢的药物主要包括抗菌药磺胺甲基异噁唑;治疗糖尿病药甲苯磺丁脲、格列苯脲、格列美脲;抗惊厥药苯妥英;抗凝药华法林、双香豆素、苯丙香豆素;利尿药托拉塞米;抗高血压药氯沙坦、厄贝沙坦;抗抑郁药阿米替林、氟西汀;性激素药孕酮、睾酮;抗肿瘤药环磷酰胺;非固醇类抗炎药,布洛芬、吡罗昔康等<sup>[32]</sup>。

### 1.6 三七总皂苷与CYP2C19相互作用

CYP2C19占肝脏CYPs总量的7%,它参与市场上12%左右的药物代谢。赵慧娟<sup>[30]</sup>研究显示血塞通注射剂显著抑制了CYP2C19的活性。临床上主要经CYP2C19代谢的药物包括,抗癫痫药S-美芬妥英,苯巴比妥,丙戊酸钠;抗抑郁药丙咪嗪、氯丙咪嗪、阿米替林、西酞普兰;降糖药甲苯磺丁脲;质子泵抑制剂奥美拉唑、雷贝拉唑;抗疟药氯喹;抗真菌药伏立康唑;镇静催眠药地西洋、去甲地西洋;抗肿瘤药环磷酰胺、异环磷酰胺等<sup>[32]</sup>。

## 2 三七总皂苷与CYPs相互作用的临床意义

不同的CYPs代谢的底物、代谢速率以及代谢路径存在差异。药物对CYPs的作用主要包括诱导和抑制,而这正是导致药物代谢性相互作用的主要原因。临床上联合用药时,抑制或诱导CYPs可以影响合并使用的其他药物的药动学,从而影响药物的血浆暴露量,导致药物在药动学之间存在相互作用。然而,因CYPs抑制所致的代谢性相互作用的临床意义远大于其诱导作用,占整个药物相互作用的70%,诱导作用占23%,其余情况占7%。PNS对上市药物的主要6种代谢酶存在抑制或诱导作用,这无疑是其在临床上联合其他药物治疗心脑血管疾病时产生ADR的主要原因之一,提示当PNS与这些药物配伍时,应该考虑到可能的潜在相互作用,

谨慎用药。

### 2.1 影响临床疗效

PNS均显著诱导了肝CYP1A2、CYP2E1和CYP2C9的活性,临床上PNS与这些酶的底物药物合用时可能加快了这些底物药物的代谢,进而降低疗效。如PNS与抗高血压药硝苯地平、尼莫地平(CYP3A4和CYP1A2底物)、氯沙坦、厄贝沙坦(CYP2C9底物)联用,可加快这些药物的代谢速率,血药浓度降低,导致降压失败。李晓宇<sup>[12]</sup>报道,大鼠经PNS长期诱导后再分别给予尼莫地平和华法林,则发现尼莫地平和华法林在大鼠体内的血药浓度显著增加,尼莫地平的这种药动学参数的改变可能是PNS抑制了肝CYP3A4所致,华法林是CYP2C9和CYP1A2的底物,华法林的药动学参数的改变可能是PNS抑制了这两种CYPs。因此,临床上这类药物的联用应密切监测血药浓度的变化。

### 2.2 增加ADR的发生风险

PNS均抑制了肝CYP3A4、CYP2D6和CYP2C19的活性。临床上PNS与这些酶的底物药物联用时,可以引起这些药物的代谢异常,改变其药动学参数,进而增加ADR发生的风险,尤其是某些治疗窗窄的药物更容易诱发ADR。如降血脂药辛伐他汀、洛伐他汀是CYP3A4的底物,PNS抑制了肝CYP3A4,PNS与这些降血脂药物联用,可能导致这些降血脂药物的代谢被抑制,进而其血药浓度增加,由此增加了因血药浓度升高而引起的横纹肌溶解症的发生风险。

## 3 小结

虽然药物对CYPs的诱导或抑制作用,可引起代谢性药物相互作用的发生,然而并非所有的作用都具有显著的临床意义。需满足3个条件才会对临床治疗产生影响:①底物药物的治疗窗窄;②抑制剂的血药浓度大大超过其 $K_i$ 值;③单一酶介导的代谢途径在药物的总代谢清除率中至少占70%的比重<sup>[33]</sup>。尽管如此,我们仍不能忽视PNS联合其他药物在临床上用于心脑血管疾病治疗时潜在的ADR风险。系统阐明PNS与肝脏主要CYPs之间的相互作用,及临床上由这些CYPs代谢的特征性底物药物,为临床预测PNS联用其他药物潜在的ADR风险提供理论依据,以期安全、有效、合理使用PNS。

## 【参考文献】

- [1] 余纯.三七提取物及其配伍的体内药动学研究[D].广州:广州中医药大学,2009.
- [2] 郭元日.三七有效成分的药理学研究进展[J].中国药业,2012,21(4):86-89.
- [3] 冷静,傅超美,万方.三七三醇皂苷化学成分及药理作用的研究进展[J].华西药理学杂志,2011,26(1):83-86.
- [4] 杜淑伟,刘树迎,李朝红,等.三七总皂苷对心血管细胞信号转导影响的研究进展[J].解剖学研究,2008,30(3):220-224.
- [5] 寇幸福,王志方.三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用及机制的实验研究[J].河南中医学院学报,2008,11(6):22-23.
- [6] 韩淑燕,李海霞,文宗曜,等.三七总皂苷对急性血瘀大鼠血液流变学的改善作用[J].中国药理学与毒理学,2009,23(3):183-187.
- [7] 马陆冰,潘西芬,孙泽玲.三七的药理作用研究进展[J].中国药师,2008,11(10):1185-1187.
- [8] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].北京:人民卫生出版社,2003:7321.
- [9] 王林雨,赵筱萍,赵专友,等.基于网络药理学的注射用血塞通抗视网膜静脉阻塞作用机制研究[J].中国中药杂志,2014,39(12):2322.
- [10] 刘群,朱辉,范佳,等.脑出血应用三七总皂苷治疗的临床观察[J].中风与神经疾病杂志,2004,21(2):144-146.
- [11] 杨杰,关心.血塞通治疗糖尿病视网膜病变32例[J].中国中医急症,2005,14(6):557.
- [12] 李晓宇,刘皋林,周佳纯,等.三七总皂苷注射液对大鼠肝 CYP450 酶的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2009,14(8):849-854.
- [13] Nair P C, Mc Kinnon R A, Miners J O. Cytochrome P450 structure-function: insights from molecular dynamics simulations[J].Drug Metab Rev. 2016, 48(3):434-452.
- [14] 张秀平.苦碟子注射液及其倍半萜内酯类成分对大鼠 CYP450 的抑制作用及肝微粒体代谢研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [15] 沈国林,梁爱华,赵雍,等.3种中药成分对大鼠 CYP3A4 酶代谢的影响[J].中国中药杂志,2009,34(13):1705-1711.
- [16] 张旭.常用治疗心脑血管疾病中药注射剂不良反应分析[J].海南医学,2015,26(18):2776-2778.
- [17] 彭华,程泽能.细胞色素 P450-3A4 相关的药物相互作用[J].中国临床药理学杂志,2001,17(05):379-385.
- [18] 石杰,陈安进,张芳,等.三七总皂苷对 CYP450 的影响及药物相互作用预测[J].药物流行病学杂志,2008,17(5):281-284.
- [19] 韩永龙,李丹,孟祥乐,等.血塞通注射液对鼠肝 CYP3A 体外抑制作用研究[J].中国药师,2010,13(5):642-644.
- [20] 崔学艳.Cocktail 探针底物法筛选祛瘀剂对 5 种细胞色素 P450 酶的抑制作用[D].上海:复旦大学,2010.
- [21] 王凌,程能能,毛玉昌.三七总皂苷主要成分对人肝微粒体 CYP3A4 酶的抑制作用研究[J].中国药师,2014,17(3):353-355.
- [22] 李海云.常用中药成分对药物代谢酶 CYP3A4 活性的影响[D].上海:第二军医大学,2009.
- [23] 谷元,司端运,刘昌孝.CYP3A4 酶介导的人类药物代谢性别差异[J].中国药理学通报,2009,25(9):1121-1124.
- [24] 黄伟,胡晓.细胞色素 P450 3A4 代谢机制有关方面的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(2):223-229.
- [25] 陈艳进,王宇光,马增春,等.三七总皂苷对大鼠肝脏药物代谢酶活性、mRNA 及蛋白表达的影响[J].中国中药杂志,2014,39(19):3824-3828.
- [26] 卜明华,郑咏秋,张颖,等.参麦注射液和注射用血塞通对大鼠肝脏及肠道药物代谢酶 CYP450 的影响[J].中国临床药理学杂志,2012,28(1):49.
- [27] 王黎青,王勇,邓勋,等.药物代谢酶细胞色素 P4501A2 的研究[A].广东省药师周大会论文集[C].广州:2010.
- [28] 韩露,陈真.CYP2E1 在酒精性肝病中的作用[J].安徽医药,2014,18(06):997-1001.
- [29] 洪雪姣,高孟哲,乔海灵,等.血塞通注射液对大鼠体内 CYP2D1 的影响[J].中国医院药学杂志,2011,31(12):987-990.
- [30] 赵慧娟,郜娜,乔海灵.血塞通注射液等 36 种中药对大鼠 CYP2D1 的作用[J].中药药理与临床,2011,27(4):26-30.
- [31] 李芹,王睿.细胞色素 P450 2D6 基因多态性和药物相互作用[J].中国临床药理学与治疗学,2006,11(4):369-374.
- [32] 陈琿,蔡泓敏,冯端浩,等.CYP2C9 和 CYP2C19 基因多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展[J].中国药物应用与监测,2014,4(11):240-243.
- [33] 曾苏.药物代谢学[M].杭州:浙江大学出版社,2008:27.