·综　述·

中西药物并用对细胞色素 P450 酶系的影响

夏　芳[1]　陈孝银[2]

当前,随着中西医结合的深入发展,中西药物并用,在诊疗过程中发挥着日益重要作用。细胞色素 P450 (cytochrome P450,CYP)酶系是药物生物氧化中的一个重要系统,该系统可被多种机制诱导或抑制,且有显著个体差异,从而导致许多重要临床药物相互作用的发生。中西药物并用时,其各种化学成分对细胞色素 P450 酶系的不同影响,将可能改变单纯使用某种中、西药物的治疗作用。研究中西药物并用对细胞色素 P450 酶系的影响对临床合理用药具有一定的指导意义,是临床药理学研究的新课题。

细胞色素 P450 酶系

CYP 是微粒体混合功能氧化酶系中最重要的一族氧化酶,主要分布于肝脏,还原状态下可与一氧化碳(CO)结合,在波长 450nm 处有一最大吸收峰,故名之。CYP 是一个超家族,分为多个基因/亚基因家族,同一家族的酶具有相似的功能。目前已知哺乳动物体内有 14 个 CYP 家族(包含 26 个亚族),参与外源物质代谢的主要是 CYP1～CYP4 家族中的同功酶。

1　CYP1 家族　CYP1 家族包括 CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1 3 种同功酶蛋白。CYP1A1 广泛分布于肺、皮肤、喉、胎盘及脑等肝外组织,参与烃类致癌物的代谢。CYP1A2 在肝组织中有特异性表达。芳胺、杂环胺及一些含卤烃化物均是 CYP1A2 的重要底物。CYP1A2 还是代谢某些黄嘌呤类药物的重要同功酶。

2　CYP2 家族　CYP2 家族是目前已知的细胞色素 P450 同功酶中最大、最复杂的家族,包含着 CYP2A、CYP2B、CYP2C、CYP2D、CYP2E、CYP2F 等众多的亚族。CYP2C 亚族至少由 5 个同功酶蛋白组成。它们对华法林、甲苯磺丁脲、美芬妥英等药物的代谢起重要作用。CYP2E1 参与一些低分子量化合物的代谢,其中许多是致癌物质,因此在致癌机理研究时倍受重视。CYP2E1 的生理意义主要是将丙酮转化为糖异生的前体。CYP2E1 参与代谢的药物有安氟醚、氟烷、异烟肼、氯唑沙宗、对乙酰氨基酚、茶碱。

3　CYP3 家族　CYP3 家族是人肝脏中含量最丰富的 P450 形式。该亚族主要有 CYP3A3/3A4、CYP3A5、CYP3A7 4 种同功酶。CYP3A3 和 CYP3A4 是 CYP3A 亚族最主要的组成形式,两者氨基序列和催化活性都极为相似,故通常写作 CYP3A3/3A4,肝脏中尤以 CYP3A4 为主,它通过 C－或 N－脱烃、C－羟化等反应来代谢药物。CYP3A 的底物覆盖面极广,大多数临床口服用药的生物转化,都有 CYP3A 的参与。因此,一般认为它是参与口服药物首过效应的主要酶系,也是造成药物间相互作用的重要原因。

4　CYP4 家族　CYP4B11 是通过 cDNA 克隆在人肾脏中发现的 CYP 同功酶,可经 ω 及 ω－1－羟化代谢脂肪酸,可能还参与某些化学致癌物的代谢。

中西药物并用对 CYP 酶系的影响

目前关于中西药物并用对 CYP 影响的研究已取得一定进展。王建刚等[1]报道银杏叶醇提取物(ethanol extracts of ginkgo biloba leaves)能对抗异烟肼和利福平增加细胞色素 P450 含量的作用。孙晓青等[2]报道山莨菪碱(anisodamine)可减轻环孢素 A 引起的细胞色素 P450 含量下降。徐艳霞等[3]报道甘草(liquorice)和五味子(schisandra)具有 CYP 诱导作用,可使大鼠丙咪嗪的体内代谢速率加快。夏雪雁等[4]报道当归总多糖(Angelica sinensis Polysaccharides)可使泼尼松龙引起的 CYP 的升高作用降低。

以上都是有关联合用药对 CYP 总量影响的报道,然而 CYP 酶系包括多种同功酶,各种同功酶可受不同药物的诱导或抑制,所以在某种情况下,CYP 总量的变化,不能反应特异的同功酶的功能状态。因此,研究中西药物并用对 CYP 各亚家族的影响意义重大。

1　呋喃香豆素类衍生物与西药的相互作用对 CYP 亚家族的影响　白芷中富含呋喃香豆素化合物。Inhihara 报道[5]白芷提取物可以抑制大鼠肝微粒体 CYP2C,CYP3A,CYP2D1 的活性,抑制甲苯磺丁脲、地西泮、硝苯地平在体内的代谢。除白芷外,伞形科中的当归、前胡、柴胡、防风、川芎、独活等均含有呋喃香豆素成分,该类中药对人体内药物代谢的影响有待深入研究。

葡萄柚汁(grapefruit juice)中亦含有呋喃香豆素类衍生物,它们可通过'机理性灭活'和'竞争性抑制'这两种作用机制选择性抑制肠壁组织上的 CYP3A4,减少一些药物的首过效应,使其曲线下面积(area under the curve, AUC)或最大浓度(maximum concentration, Cmax)得以成倍增加[6,7]。Bailey 等[6]研究证实,市售葡萄柚汁、葡萄柚及其提取物均可对非洛地平的氧化代谢产生抑制作用。Kane 等[8]报道葡萄柚汁对环孢素、1,4-二氢吡啶类钙拮抗剂等的抑制作用十分显著,且这种相互作用提高了剂量依赖性不良反应的发生率。Kupferschmidt 等[9]从试验中证实葡萄柚汁可以提高口服沙奎那韦的生物利用度。曾有过敏性鼻炎患者服用特非那定期间同时饮用葡萄柚汁导致特非那定中毒死亡的报道,发生中毒的原因正是由于葡萄柚汁抑制特非那定的代谢,使患者体内的特非那定血药浓度达到致死性心率失常的中毒范围[10]。

2　多酚类物质与西药的相互作用对 CYP 亚家族的影响

作者单位:1. 暨南大学医学院临床医学系(广州 510632);2. 暨南大学医学院中医系

通讯作者:夏　芳,Tel:020－86305450,E-mail:xiafang7116570@126.com

万方数据

白藜芦醇(resveratrol)为多酚类物质,是葡萄属植物产生的一种植物抗毒素。Piver 等[11]报道了白藜芦醇对芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)功能以及细胞色素 CYP1 A1 转录的影响。CYP1A1 的转录活化是由 AhR 途径介导的。不同的多环芳香烃,如 7,12-二甲基苯丙蒽(7,12-dimethylben-zanthracene,DMBA)、苯并芘对不同类型细胞的 AhR 均有作用,而白藜芦醇能拮抗 AhR 调控的基因转录。目前,在其是否为 AhR 的竞争性抑制剂的问题上还存在着争议。有人认为,白藜芦醇是通过阻止配体结合的胞浆 AhR 转变为能与胞核 DNA 结合的形式而抑制 CYP1A1 的转录;但也有研究发现,白藜芦醇的抑制活性出现在 AhR 与转录子复合物相互之间作用时。因此确切的作用机制尚待进一步阐明。

绿茶(geen tea)对于化学因素诱导的癌症具有抑制作用。Williams 等[12]报道绿茶的提取物多酚 100(Polyphenon 100, P 100)可抑制四氯二苯并 - P - 二恶英(tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD)的致癌作用。TCDD 为多环芳烃类物质,是 AhR 的配体。TCDD 与 AhR 结合后形成复合体,与胞核 DNA 结合而引起基因突变。P100 可阻断 TCDD-AhR 复合体与胞核 DNA 的结合并抑制 CYP1A1 mRNA 及蛋白质在细胞内的积聚,从而防止癌症的发生。

3 人参(ginseng)皂甙与西药的相互作用对 CYP 亚家族的影响 Henderson 等[13]研究人参皂甙 Rb1、Rb2、Rc、Rd、Re、Rf、Rg1,刺五加甙 B 和 E 对探针药代谢的影响。结果,3 种人参皂甙(Rd、Rc 和 Rf)对 CYP 酶活性有影响,人参皂甙 Rd 对 CYP3A4 和 CYP2D6 有弱抑制作用,对 CYP2C19 和 CYP2C9 作用更弱,人参皂甙 Rc 可以增加 CYP2C9 的活性(浓度为 200μmol/L 时增加 70%)而人参皂甙 Rf 增加 CYP3A4 的活性(浓度为 200μmol/L 时增加 54%)。研究提示,人参皂甙和刺五加甙对酶的抑制作用较低,与 CYP 代谢的药物合用时不会因为抑制药物代谢酶而影响药物的疗效和不良反应,但是,CYP2C9 和 CYP3A4 代谢的药物合用时,可能会由于酶诱导作用而影响药物的疗效和不良反应。体内研究人参皂甙对药物代谢酶的诱导作用值得进一步深入。

4 贯叶连翘提取物(St. John 's Wort)与西药的相互作用对 CYP 亚家族的影响 St. John 's Wort 具有良好的抗抑郁作用,广泛用于抑郁症的治疗。用 HPLC 对提取物进行分离,研究各主要成分对 CYP 的抑制作用。分离得到贯叶金丝桃素(抗抑郁主要成分)、13,Ⅱ8 - 双芹菜甙元、金丝桃蒽酮等。结果,13,Ⅱ8 - 双芹菜甙元对 CYP2C9、CYP3A4 和 CYP1A2 的活性均有较强的抑制作用。贯叶金丝桃素非竞争性抑制 CYP2D6,竞争性抑制 CYP2C9 和 CYP3A4。金丝桃蒽酮对多种细胞色素酶均有抑制作用。St. John 's Wort 可加速人体内阿米替林、茶碱、环磷酰胺、地高辛、口服避孕药、华法令、抗病毒药 indinavir 等药物的代谢,使常规剂量达不到治疗效果[14-16]。

5 黄酮及黄酮衍生物与西药的相互作用对 CYP 亚家族的影响 黄酮及黄酮衍生物有多种,广泛存在于中药和多种植物中,尤以银杏叶中含量最丰富。黄酮及黄酮衍生物对 CYP 的影响尚处于动物实验和人体肝微粒体体外实验阶段。Nwankwod 等[17]报道从抗癌中药藤黄(gamboges)中分离出的双黄酮化合物 koolaviron 可上调 CYP3A4,促进黄曲霉毒素 B1(aflatoxin B1, AFB1)的代谢失活,降低其细胞毒性和基因毒性。临床流行病学研究发现若饮食中富含含槲皮素的洋葱和苹果、含柚皮苷的白葡萄,则可以降低肺癌发生率,这可能与槲皮素、柚皮苷抑制肝微粒体 CYP1A、抑制前致癌物的激活有关[18]。银杏树能在日本广岛原子弹爆炸中心存活下来,可能与其富含黄酮及黄酮衍生物有关[19]。

中西药物并用影响 CYP 的机理

CYP 是体内一种重要的生物氧化代谢酶类。中西药物并用可通过对 CYP 酶系相应亚家族选择性地诱导和抑制,从而改变单纯使用某种中、西药物的疗效和毒性反应。酶的诱导或抑制数量有个体差异,诱导剂的剂量、具体的年龄、基因型、合用的诱导或抑制剂以及肝脏功能都对其有影响。酶的诱导可增加生物转化率,从而降低药物的浓度,通常表现为药物的作用降低;若代谢形成活性药物则可增加药物的毒性。而酶的抑制可增加药物浓度,延长药理作用时间,药物引起毒性反应的发生率也会增加。

1 诱导机制 CYP 超家族内不同形式的 CYP 同功酶含量不一,或多或少,有的可为某些物质诱导,称诱导型。用了诱导剂后,CYP 对药物的代谢加速,经典的诱导剂是苯巴比妥,可诱导 CYP3A4。另一些不能被诱导的称为构成型,可诱导的 CYP 也有一部分是构成型的。

1.1 DNA 转录水平增强 肝细胞胞浆中的 Ah 受体由两个亚单位组成,能以较高的亲和力与多环芳烃 PAH 等结合,形成复合物后转移至细胞核内,以某种方式激活位于核内的编码特定 CYP 的结构基因。通过 Ah 受体或其他途径能激活结构基因或是使阻抑因素解除,使转录生成的 mRNA 增多从而翻译出更多的相应 CYP。

1.2 引起变构效应 通过触发 CYP 的调节亚基使其空间构象发生改变,从而对酶的活性进行调节。

1.3 双向诱导作用 许多 CYP 诱导剂的作用往往是双向的,CYP 活性先受到抑制,随之出现诱导。多次给药后抑制与诱导偶联发生,最后的净效应是 CYP 浓度明显高于正常。这种现象的原因是 CYP 活性部位先被诱导剂占据一个相当长的时间,受到竞争性抑制的机体由于缺少可利用的 CYP,基因阻抑被解除,因而促进转录增强,从而翻译出更多的 CYP。

2 抑制机制

2.1 可逆的竞争性抑制 同一种酶的两种底物竞争相同活性部位,互为抑制。这是由底物重叠性的特点所决定的。

2.2 可逆的非竞争性抑制 某一物质本身可能无抑制作用,但代谢中间产物与酶的亲和力较高,从而抑制原物质的进一步代谢。随着代谢中间产物的消除,这种抑制作用也随之消除。

2.3 不可逆的抑制 如果 CYP 结构被破坏或蛋白质修饰会造成永久性失活,只有通过 CYP 的再生才能恢复酶的代谢活性。

万方数据

2.4　**干扰蛋白质合成**　机体若营养不良、有肝脏疾病或使用某种药物,可抑制蛋白质 CYP 的合成,从而抑制 CYP 对相应底物的代谢活性。

展望

目前,越来越多的临床和药理实验证明,中西药物合理并用或组方制剂具有提高疗效、降低毒副作用、标本兼治等特点;并能发挥比单独使用中药、西药更佳的治疗作用,显示了合理并用药物的优越性。相反,不合理的中西药物并用,可使药效降低或消失,毒副反应增加或引起药源性疾病,甚至死亡。因此,研究中西药物之间的相互作用,合理并用中西药物,最大限度地避免盲目并用所产生的不良后果,以保证患者的用药安全,无疑有着重要的临床意义。由于中药的作用机理较复杂,多数中药的药物动力参数、药物代谢机制、作用机理均不清楚,因此要预测中药与西药的相互作用远比预测西药间的相互作用难。今后的任务是要更深入探讨中西药物对 CYP 的影响以及 CYP 对各类药物或化学物质的作用机理,从而全面揭示中西药物并用在临床上对人体代谢、药效及毒副反应的规律。

参 考 文 献

1 王建刚,周海梅,侯湘波,等. 银杏叶醇提取物对异烟肼和利福平肝毒性保护作用的实验研究. 中国现代应用药学杂志 2000;17(3):178—180.
Wang JG, Zhou HM, Hou XB, et al. Protective effect of ethanol extracts of ginkgo biloba leaves on mice hepatic toxic injury induced by isoniazid and rifampicin. Chin J Modern Applied Pharm 2000;17(3):178—180.

2 孙晓青,谢　桐. 山莨菪碱防治环孢素 A 肝毒性的机制研究. 徐州医学院学报 2000;20(6):435—438.
Sun XQ, Xie T. The mechanism of prophylactico-therapeutic effect of anisodamine on cyclosporine A hepatotoxicity. Acta Acad Med Xuzhou 2000;20(6):435—438.

3 徐艳霞,张锦楠,闫淑莲. 甘草和五味子对大鼠丙咪嗪药代动力学的影响. 首都医科大学学报 2003;2(2):121—123.
Xu YX, Zhang JN, Yan SL. Effects of glycyrrhiza uralensis Fisch and schisandra chinensis Baill on cytochrome P450 in rats. J Capital Univ Med Sci 2003;2(2):121—123.

4 夏雪雁,彭仁　,孔　锐,等. 当归总多糖对小鼠肝脏药物代谢酶活性具有调节作用. 中国中药杂志 2003;28(2):149—151.
Xia XY, Peng RX, Kong R, et al. Effects of angelica sinensis polysaccharides on hepatic drug metabolism enzymes activities in mice. China J Chin Materia Medica 2003;28(2):149—151.

5 Inhihara K, Kushida H, Yuzurihara M, et al. Interaction of drugs and Chinese herbs: Pharmaco - kinetic changes of Tolbutamide and Diazepam caused by extract of Angelica dahurica. J Phar Pharmacol 2000;52(8):1023.

6 Bailey DG, Dresser DK, Kreeft JH, et al. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. Chin Pharmacol Ther 2000;68:468—477.

7 Fukuda K, Ohta T, Oshima Y, et al. Specific CYP3A4 inhibitors in grapefruit juice: furocoumarin dimmers as components of drug interaction. Pharmacogenetics 1997;7:391—396.

8 Kane GC, Liplky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. Mayo Clin Proc 2000;75:933—942.

9 Kupferschmidt HH, Fattnger KE, Ha HK, et al. Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. Br J Clin Pharmacol 1998;45:355—359.

10 Spence JD. Drug interactions with grapefruit: Whose responsibility is it to warn the public? Clin Pharmacol Ther 1997;61:397—401.

11 Piver B, Berthou F, Dreano Y, et al. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. Toxicol Lett 2001;125(1—3):83—91.

12 Williams SN. Green tea extract and individual green tea flavonoids: Interactions with the aryl hydrocarbon receptor and effects on human hepatic cytochrome P4501A expression. Dissertation Abstracts Int 2002;63(3):1333.

13 Henderson GL, Har key MR, Gershwin ME, et al. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed bytochrome P450 enzyme catalytic activity. Life Sci 1999;65:209—241.

14 Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, a herbal preparation used in the treatment of depression. J Pharmacol Exp Ther 2000;294:88—95.

15 Friedman DG, Woodcock J, Lumpkin MM. The safety of newly approved medicines "Do recent market removals mean there is a problem?" JAMA 1999;281:1728—1730.

16 Kosuge K, Nesjimoto M, Kimura M, et al. Enhanced effect of triazolam with diltiazem. Br J Clin Pharmacol 1997;43:367—372.

17 Nwankwod JO, Tahnteng JG, Emerole GO. Inhibition of aflatoxin B1 genotoxicity in human liver-derived hep G2 cell by kolaviron biflavonoids and molecular mechanisms of action. Eur J Cancer Prev 2000;9(5):351.

18 Le ML, Murphy SP, Haukin JH, et al. Intake of flavonoid and lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(2):154.

19 Jacobs BP, Browner WS. Ginkgo biloba: a living fossil. Am J Med 2000;108(3):341.

(收稿:2004-01-16　修回:2004-06-25)

万方数据