

甘草与抗菌药物药代动力学研究进展

杨锐^{1,2}, 李旭廷^{1,2}, 李金良^{1,2}, 李思聪^{1,2}, 张敏^{1,2}, 涂腾^{1,2}, 刘爱华³

(1.四川省畜牧科学研究院, 四川成都 610066; 2.动物遗传育种四川省重点实验室, 四川成都 610066;
3.利津县畜牧业发展服务中心盐窝动物疫病防治监控所, 山东利津 257445)

摘要:甘草是传统常用中药, 药理作用多样, 临床用途广泛, 对细胞色素 P450 酶和 P-糖蛋白活性具有双重调节作用, 合用时可对一些化学药物如咪达唑仑、环孢素、安替比林、氯沙坦、洛伐他汀、格列美脲、阿米替林、左氧氟沙星、氟苯尼考等的体内代谢产生影响, 发生药物代谢动力学特征的改变, 引起疗效改变和不良反应。了解甘草在体内作用机制以及可能引起的潜在中西药药动学相互作用, 对于保障临床用药安全具有重要意义。论文总结近年来甘草与其他化学药物药动学相互作用研究, 促进对甘草的全面认识, 推动中西药结合理论的发展。

关键词:甘草; 药物相互作用; 药动学

DOI:10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.10.019

中图分类号: S859.7; S859.79

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)10-0096-04

甘草为豆科植物甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) 或同属植物胀果甘草 (*G. inflata* Bata) 和光果甘草 (*G. Glabra* L) 等的干燥根或根状茎, 别名“国老”。甘草的化学成分众多, 主要包括三萜类、黄酮类、香豆素类及生物碱等, 具有补脾益气、祛痰止咳、和中缓急、解毒、调和诸药及缓解药物毒性等功效。现代药理研究表明, 甘草具有抗病毒、免疫调节、镇咳祛痰、防治肝损害、抗心律失常、皮质激素样等多种药理作用^[1]。在畜牧兽医方面, 由于甘草成本低廉、药理作用多样, 广泛应用于动物保健领域^[2]。伴随着甘草在行业中长期和大剂量的使用, 很可能存在与其他化学药物合用的普遍性问题。当前, 医药界对中草药与化学药物的相互作用日益引起重视, 进行了一些临床研究和探索。甘草作为临床最常用的传统中药, 了解其可能引起的药物相互作用, 对于保障临床用药安全具有重要意义。本文着重于药代动力学方面, 总结并综述了甘草与不同化学药物药动学相互作用的影响, 以增进对甘草更全面的认识。

1 甘草与化学药物相互作用及其机制

中西药相互作用是指中药(单味、复方制剂、中成药或汤剂)与西药合用或先后序贯使用时, 所引起的药物作用与效应的变化。而代谢酶和转运体是影响药物体内处置过程的重要因素, 其表达和功能的改变常常引起药代动力学的变化, 是药物相互作用

的主要靶点。

Zhao X 等^[3]探讨了甘草酸对大鼠扁蒴藤素药代动力学的影响及其机制, 指出甘草酸可能对细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 和 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 活性均有作用, 进而降低扁蒴藤素的吸收, 提高其肝脏清除率。Guo L 等^[4]以积雪草酸为代谢对象, 同样认为甘草酸诱导了 P-gp 或 CYP450 酶的活性, 以致降低了积雪草酸在大鼠体内的吸收。Qiao X 等^[5]通过监测分析甘草及其活性成分黄酮、查尔酮、皂苷、香豆素等 9 个不同结构类型在大鼠体内代谢物药动学特征, 揭示了甘草及其活性成分之间存在显著的相互作用, 反映出多组分的甘草对 CYP450 活性影响并不是单一的, 往往具有复杂性和双重性, 但相比诱导作用, 抑制作用更为常见。Kent U M 等^[6]研究发现, 光甘草定可使 CYP3A4 和 CYP2B6 发生机制性失活, 依赖于浓度和时间因素, 会产生不同程度的抑制。但对 CYP2C9 则表现为可逆的竞争性抑制。He W 等^[7]采用人肝脏微粒体孵育探针药物的方法, 发现甘草查尔酮 A 能显著抑制 CYP1A2、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP3A4 的活性。Chen H 等^[8]从 mRNA 表达水平研究表明, 25 $\mu\text{mol/L}$ 甘草素、异甘草素、甘草酸能明显诱导 CYP1A2 的表达, 而 50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度则显著降低其表达水平。

收稿日期: 2018-09-10

基金项目: 四川省基本科研项目 (SASA2017A06); 四川省财政运行专项 (SASA2014CZYX010); 国家农业产业技术体系四川兽药创新团队专项 (CARS-SVDIP)

作者简介: 杨锐 (1982-), 男, 四川成都人, 副研究员, 硕士, 主要从事新兽药的开发与应用工作。

转运体 P-糖蛋白的功能与表达也有可能甘草活性成分具有关联性作用,但依其不同化学成分或者相同成分不同浓度在消化道会产生不同影响。Najar I A 等^[9]体外试验发现,甘草酸对 P-gp 既有抑制,又有诱导作用,表现为 5 $\mu\text{mol/mL}$ 低浓度时增强 P-gp 的功能,25 $\mu\text{mol/mL}$ 高浓度则抑制其功能。近年来,我国学者以“十八反”中的甘草与反药作为研究模型,试图探讨甘草对肠黏膜 P-gp 活性的影响,但结论也是不尽相同。麻智祥等^[10]从离体肠组织 P-糖蛋白(P-gp)活性的角度,发现甘草能明显促进指示剂 R123 的分泌,说明甘草可诱导 P-gp 活性,但该诱导作用可被海藻、大戟、芫花所拮抗,提示有毒中药与甘草合用后,肠组织 P-gp 活性的改变可能引起减效或增毒的相反效应。黄蓓蓓等^[11]通过 R123D 在大鼠空肠黏膜透过性的比较,证明甘草和芫花对 P-gp 均有抑制作用,而且合用后对抑制作用增强,提示二者具有协同作用。孙亚彬等^[12-13]利用相同的方法研究甘草与海藻、甘草与甘遂配伍,结果显示甘草与海藻合用后对肠黏膜 P-gp 起到了一定抑制作用,但海藻单独抑制作用并不明显,而甘草与甘遂配伍所产生的抑制作用,却发现甘草对 R123 的分泌方向和 CF 转运影响不大。

2 甘草与化学药物体内药理学相互作用的影响

中西药药理学相互作用是指中药能使西药在体内吸收、分布、代谢和排泄过程可能发生药物相互作用,从而影响药物在作用靶位的浓度,导致药效增强或减弱。细胞色素 P450 酶系和 P-糖蛋白介导的药物相互作用,是中西药联用发生药理学相互作用最主要的因素,也是最常见的原因。但体外研究表明,甘草并非为单纯肝药酶或 P-gp 的诱导剂或抑制剂,因而可以预见在机体内发生的药理学相互作用可能会是极其复杂,甚至矛盾。有学者尝试以甘草次酸或甘草酸的体内浓度为指标进行药理学探讨,通过研究甘草所含指标成分的各项药理学参数及其变化来阐述甘草与其他药物合用的物质基础,进而预判在体内的代谢过程^[14-15]。从已有研究表明的甘草与其他化学药物合用时的药理学特征参数变化来看,化学药物在机体内的代谢出现加快、延缓以及无明显影响的情况均有存在。

2.1 加快代谢

药理学参数可直观反应药物的体内过程特点,研究发现以甘草提取物、甘草提取液、甘草酸或甘草次酸等引起的药物相互作用,能加快咪达唑仑、环孢素 A、安替比林、氟苯尼考等的体内代谢,提示

临床合用中可适当增加药物剂量,维持有效治疗浓度。

Tu J H 等^[16]进行了甘草酸与咪达唑仑合用的药理学试验,连续服用 14 d 甘草酸单钾片、咪达唑仑的血药浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)和最大血药浓度(maximum plasma concentration, C_{max})分别减少了 20% 和 12%,依据生物等效性分析,CYP3A 被甘草酸中等强度诱导,从而加速了咪达唑仑代谢。Hou YC 等^[17]报道,甘草提取物及其主要成分甘草甜素与免疫抑制剂环孢素 A(ciclosporin A, CsA)合用后,能显著降低大鼠体内的 CsA 血药浓度和曲线下面积,主要机制是甘草甜素主要代谢产物甘草次酸显著激活 P-gp 和 CYP3A4 的功能,从而显著降低了 CsA 的口服生物利用度。

此外,甘草的剂量或不同的剂型对加快药物代谢水平也具有相关性和差异性。徐君辉等^[18]考察了在小鼠内甘草酸(100 mg/kg)、甘草提取液(含等量甘草酸)分别与安替比林联用的药理学影响,结果显示,甘草酸组和甘草提取液组的安替比林血浆消除半衰期(plasma elimination half-life, $T_{1/2}$)分别缩短了 30.1% 和 45.0%,AUC 降低 29.8% 和 43.5%,清除率(clearance, CL)增加 42.5% 和 77.0%,相比甘草酸,甘草提取液使安替比林代谢速率更快,说明其对肝药酶诱导作用更强。周天政等^[19]对鸡连续给予 7 d 的甘草酸和甘草提取液后灌服氟苯尼考,发现甘草酸组和甘草提取液组的氟苯尼考消除半衰期分别缩短了 3.28% 和 24.82%,表观清除率分别增加 3.79% 和 36.08%,提示二者均能加快氟苯尼考代谢,但显然甘草提取液组作用更为显著。

另外,基于药理学视野下的相互作用角度出发,表明甘草对其他药物的减毒机制可能是其加快药物在体内的代谢。张敏等^[20]将大鼠腹腔注射 40 mg/kg 马钱子碱后分别给予高中低 3 个剂量甘草提取物,结果发现,甘草高、中剂量能显著降低马钱子碱的 C_{max} 和 $t_{1/2}$,证实甘草可以加快体内代谢过程,降低马钱子碱的毒性。邓艳平等^[21]也报道,甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)与雷公藤内酯醇(triptolide, TPL)的质量比为 1:1 联合给药时,比单用 TPL,SD 大鼠的血浆中有较低的 C_{max} 及较大的 $\text{AUC}_{0-180 \text{ min}}$,且平均驻留时间(mean residence time, MRT)延长,这可能与 GA 改变了 TPL 在体内的代谢过程有关。

2.2 延缓代谢

相较于甘草对化药在体内的加快代谢作用,延

缓作用似乎更为常见,表现出合用药物在体内的总吸收程度增加,清除率降低等特点,因此提示甘草与临床治疗窗口狭窄的药物共用时,有必要监测药物血药浓度并作相应给药剂量的调整。

Choi J S 等^[22]研究了甘草查耳酮 A 对氯沙坦在大鼠体内的药代动力学的影响,氯沙坦的药代动力学参数在与甘草查耳酮 A (2.5 mg/kg 或 10 mg/kg)合用后显著改变,AUC_{0-∞} 比率增加了 33.4%~63.2%,C_{max} 增加 34.0%~62.8%,Cl/F 显著降低,体内生物利用度明显增加,表明甘草查耳酮 A 可抑制氯沙坦代谢,这种药动学改变可能是由于甘草查耳酮 A 强烈抑制了肠道中 CYP3A4、CYP2C9 和 P-gp 的作用。

在高脂血症大鼠治疗模型中,张瑛瑛等^[23]发现长期给予甘草颗粒会导致洛伐他汀代谢产物洛伐他汀酸在血浆中的暴露水平显著升高,较单独给药组,联合给药组 C_{max} 升高约 80%($P < 0.05$),而 AUC₀₋₁ 和 AUC_{0-∞} 分别升高 115%和 109%,表明甘草降低了洛伐他汀的体内代谢,该机制可能与其对大鼠 CYP3A4 酶活性的抑制有关,提示在临床上应避免洛伐他汀与甘草联合应用,若二者联合则应监测肌酸激酶、谷草转氨酶及谷丙转氨酶水平,及时调整用量。

基于糖尿病合并肝病联合应用磺酰脲类降糖药物与甘草酸类保肝药物的临床特点和护理,韩刚等^[24]研究了甘草酸和格列美脲合用后在大鼠体内药动学的影响,结果显示联用组的格列美脲的 ρ_{max} 、AUC、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 值较单用时显著增加($P < 0.05$),该机制可能是甘草酸抑制了介导格列美脲代谢的主要肝药酶 CYP2C9 活性,导致甘草酸对格列美脲的消除产生抑制作用,引起格列美脲的血药浓度升高,提示联合使用时,减少格列美脲给药剂量,防止出现低血糖等不良反应。

抗抑郁药阿米替林由于治疗浓度范围较窄、个体差异大,需要长期服药,陈江飞等^[25]着手研究甘草对抗抑郁药阿米替林药动学的影响,将大鼠连续 8 d 灌服甘草提取物(0.5 g/kg)后单剂量口服给予阿米替林,结果发现阿米替林仅 $t_{1/2}$ 延长约 1.5 倍($P < 0.05$),而 C_{max}、AUC 等药动学参数并未产生统计学意义的变化,提示合用后阿米替林的体内代谢仍有抑制,但这种影响是温和的,还需有待对稳态血药浓度和动力学过程产生的影响进行深入研究。

从抗感染性疾病的甘草-化药合用的药动学分析,甘草引起的延缓代谢作用将有助于提高药物疗效,在临床治疗中发挥积极意义。杨锐等^[26]研究表

明,将鸡序贯给予甘草提取物(0.3 g/kg)和左氧氟沙星(LVLX)(10 mg/kg)后,HPLC 法测定血药浓度,结果显示,联用后 LVLX 主要药动学参数 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、MRT_{0-36h} 均极显著增大($P < 0.01$),C_{max} 有所降低($P > 0.05$),提示甘草提取物能减慢 LVLX 在体内的吸收和消除速度,延长药物在体内的作用时间。

2.3 不影响代谢

然而,甘草与其他药物合用并不总是产生药代动力学特征的明显改变。报道显示,大鼠在连续每天给予生理盐水和甘草提取物(0.5 g/kg)7 d 后,灌胃口服胺碘酮、卡马西平,结果甘草对化药的主要药动学参数并无显著性差异($P > 0.05$),原因是否为甘草使用剂量或使用时间不足而未明显产生药物在体内处置的影响,有待进一步研究^[27-28]。

3 展望

基于甘草与化学药物药动学体内产生的相互作用,主要涉及机体代谢酶和转运体等作用机制,但也受到其他诸多因素的影响,包括产地来源、提取方法、提取成分含量差异、活性成分浓度、给药剂型、给药剂量、给药时间等。在未来研究中,需要更多结合动物模型和临床研究,拟合甘草与化药在体外-体内代谢模型参数,进而来全面评估和推导甘草与其他药物相互作用的预警,促进临床合理用药。可以预见,系统化的中西药药物相互作用的药动学研究,必将进一步推动中西药结合理论的发展。

参考文献:

- [1] 李银燕.甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J].医药,2017(1):122.
- [2] 孙克年.甘草及其制剂在动物保健中研究与应用[J].中国动物保健,2017,19(2):24-25.
- [3] Zhao X, Wu Y, Wang D. Effects of glycyrrhizic acid on the pharmacokinetics of pristimerin in rats and its potential mechanism [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2018, 43(1): 63-68.
- [4] Guo L, Cui Y, Hao K. Effects of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of asiatic acid in rats and its potential mechanism [J]. Pharm Biol, 2018, 56(1): 119-123.
- [5] Qiao X, Ye M, Xiang C, et al. Analytical strategy to reveal the *in vivo* process of multi-component herbal medicine: a pharmacokinetic study of licorice using liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. J Chromatogr A, 2012, 5: 1258: 84-93.
- [6] Kent U M, Aviram M, Rosenblat M, et al. The licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9 [J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(6): 709-715.
- [7] He W, Wu J J, Ning J, et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by licochalcone A, a naturally occurring constitu-

- ent of licorice[J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(7):1569-1576.
- [8] Chen H, Zhang X, Feng Y, et al. Bioactive components of *Glycyrrhiza uralensis* mediate drug functions and properties through regulation of CYP450 enzymes [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3):1355-1362.
- [9] Najjar I A, Sachin B S, Sharma S C, et al. Modulation of P-glycoprotein ATPase activity by some phytoconstituents [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(3):454-458.
- [10] 麻智祥, 丁 岩, 俞辰亚代, 等. “藻戟遂芫”与甘草合用对肠组织 P 糖蛋白转运功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 32(4):353-355.
- [11] 黄蓓蓓, 李国锋, 任 非, 等. 甘草与芫花对 P-糖蛋白底物罗丹明 123 经空肠粘膜透性的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(21):2521-2526.
- [12] 孙亚彬, 李国锋, 刘思佳, 等. 应用 Ussing Chamber 技术评价甘草与海藻的配伍对大鼠肠黏膜 P-gp 的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 45(8):585-589.
- [13] 孙亚彬, 李国锋, 唐中昆, 等. 甘草与甘遂的配伍对大鼠肠黏膜 P-gp 的影响 [J]. *药科学报*, 2010(4):510-516.
- [14] Lin S P, Tsai S Y, Hou Y C, et al. Glycyrrhizin and licorice significantly affect the pharmacokinetics of methotrexate in rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(5):1854-1859.
- [15] Mizuhara Y, Takizawa Y, Ishihara K, et al. The influence of the sennosides on absorption of glycyrrhetic acid in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10):1897-1902.
- [16] 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.
- [17] Hou Y C, Lin S P, Chao P D. Licorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A [J]. *Food Chem*, 2012, 135(4):2307-2312.
- [18] 徐君辉, 李士敏. 甘草提取液与甘草酸对小鼠安替比林代谢影响的比较研究 [J]. *中成药*, 2007, 29(11):1673-1675.
- [19] 周天政, 赵 政, 莫文湛, 等. 甘草对氟苯尼考在三黄鸡体内代谢动力学的影响 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2016(9):196-199.
- [20] 张 敏, 王 超, 温 菁, 等. 甘草提取物对中毒剂量马钱子碱的药代动力学影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(22):2282-2286.
- [21] 邓艳平, 戴雅彬, 陈开杰, 等. 雷公藤内酯醇联用甘草酸的药代动力学研究 [J]. *福建医科大学学报*, 2017, 51(3):150-154.
- [22] Choi J S, Choi J S, Choi D H. Effects of licochalcon A on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite, EXP-3174, in rats [J]. *Pharmazie*, 2013, 68(11):882-888.
- [23] 张瑛瑛, 李季泓. 甘草对高脂血症大鼠模型洛伐他汀药代动力学的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(4):342-348.
- [24] 韩 刚, 王成强, 范 颖, 等. 18 β -甘草酸对格列美脲在大鼠体内药动学的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2010(7):528-531.
- [25] 陈江飞, 朱素燕, 胡毅坚. 甘草提取物对阿米替林药动学的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(5):420-422.
- [26] 杨 锐, 袁定胜, 李旭廷, 等. 甘草提取物对左氧氟沙星在鸡体内药动学的影响 [J]. *中国兽医学报*, 2016, 36(7):1197-1200.
- [27] 陈江飞, 朱素燕, 徐 萍, 等. 甘草提取物对胺碘酮在大鼠体内药动学的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2011(4):216-219.
- [28] 陈江飞, 徐 萍, 朱素燕, 等. 甘草对大鼠体内卡马西平药代动力学的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15(9):1046-1050.

Progress on Pharmacokinetic Interaction between Licorice and Chemical Drugs

YANG Rui^{1,2}, LI Xu-ting^{1,2}, LI Jin-liang^{1,2}, LI Si-cong^{1,2}, ZHANG Min^{1,2}, TU Teng^{1,2}, LIU Ai-hua³

(1. Sichuan Academy of Animal Sciences, Chengdu, Sichuan, 610066, China;

2. Sichuan Key Laboratory of Animal Genetics and Breeding, Chengdu, Sichuan, 610066, China; 3. Yanwo Animal Disease

Prevention and Control Monitoring Office of Lijin County Animal Husbandry Bureau, Lijin, Shandong, 257445, China)

Abstract: Licorice, as a commonly used traditional Chinese herb, has diversity of pharmacological effects and wide range of clinical applications. Licorice has double regulation effect on the activity of cytochrome P450 and P-glycoprotein, and exerts influences on the *in vivo* metabolism of chemical drugs such as midazolam, cyclosporine A, antipyrine, losartan, lovastatin, glimepiride, amitriptyline, levofloxacin, florfenicol, thus leading to curative effect change and adverse effect. Knowing licorice's action mechanism *in vivo* and *in vitro* as well as the potential pharmacokinetic interaction between licorice and western drugs is of great significance to guarantee clinical drug safety. In this paper, we comprehensively reviewed researches in recent years on the pharmacokinetic interaction between licorice and chemical drugs, in the hope of promoting comprehensive understanding of licorice and the development of integrated theory of traditional and western medicine.

Key words: licorice; drug-herb interaction; pharmacokinetics