

中草药与抗艾滋病病毒化学药物相互作用的研究进展

刘晓茜, 孙涛, 张丽军* (上海市公共卫生临床中心, 上海 201508)

摘要: 目的 HIV 感染者由于免疫力低下导致各种机会性感染, 中草药和化学药物联合用药的现象十分普遍。但是中草药成分复杂, 可能影响抗病毒化学药物的有效性、安全性, 引起 HIV 耐药等问题。本研究综述中草药与抗艾滋病病毒化学药物相互作用的研究进展。方法 从百度(www.baidu.com)和 Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)中搜索有关“中草药(herb)、抗艾滋病病毒药物(anti-HIV drugs)、药物与药物相互作用(drug-drug interaction)”的文献, 然后进行归纳整理。结果 综述了中草药与化学药物联合用药现状, 中草药对抗病毒化学药物的药动学影响以及对 CYP450 代谢酶的作用。结论 系统地综述了中草药与抗艾滋病病毒化学药物的相互作用, 为临床合理用药提供参考。

关键词: 中草药; 抗艾滋病病毒药物; 药动学; CYP450 代谢酶

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)10-1273-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.10.027

Research Progress on the Interaction Between Herb Medicine and Anti-HIV Chemical Drugs

LIU Xiaoqian, SUN Tao, ZHANG Lijun* (*Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE It is common for human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients to use herb medicine due to all kinds of chance infections induced by low immunity. However, herb medicine is very complex, which may affect the clinical efficacy, safety of anti-HIV chemical drugs, even induce HIV resistance. In this work, we summarize the research progress of the interaction between herb and anti-HIV chemical drugs. **METHODS** Searched and summarized the papers with the key words of herb, anti-HIV drugs and drug-drug interaction from the internet of baidu (www.baidu.com) and pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). **RESULTS** We summarized the co-administration status of herb medicine and anti-HIV drugs, the effect of pharmacokinetic and human cytochrome P450 (CYP450) enzymes of herb medicine on the anti-HIV chemical drugs. **CONCLUSION** In this manuscript, we systematically summarized the interaction between herb medicine and anti-HIV drugs, which might offer some clues for clinical therapy.

KEY WORDS: herb medicine; anti-HIV drugs; pharmacokinetics; CYP450 enzyme

艾滋病(AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的病死率极高的严重疾病, 截至 2014 年 10 月底, 报告现存活的 AIDS 病毒感染者和患者已达 49.7 万例(感染者占 60%左右), 死亡 15.4 万例, 经性传播成为主要传播途径。自从 1981 年首次发现 AIDS 以来, 至今医学界仍未成功研究出可以彻底治疗 AIDS 的方法, 亦未成功开发出疫苗以预防 HIV 感染。现有抗 AIDS 病毒化学药物包括核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PIs)、

进入抑制剂(entry inhibitors)、整合酶抑制剂(integrase inhibitors)^[1]。根据病毒复制的不同环节将抗病毒药物联合使用而组成的高效抗病毒疗法(HAART 疗法, 又称“鸡尾酒”疗法), 能够大幅降低病毒载量、减少机会性感染、获得免疫重建、显著降低 AIDS/AIDS 相关疾病的发病率和病死率。然而 HAART 疗法存在 HIV 耐药、不良反应等种种不足。近年来, 中草药因其具有增强机体的免疫能力, 抑制或杀灭病毒等特点, 在一些发展中国家被广泛用于 AIDS 的辅助甚至替代治疗^[2-4]。一项对南非 100 名接受抗病毒治疗的 AIDS 患者的调查研究显示, 16%的患者同时服用了抗病毒药物

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303013); 上海市科学技术委员会科研计划项目(12DZ1970302)

作者简介: 刘晓茜, 女, 硕士, 助理研究员 Tel: (021)37990333-5302 E-mail: liuxiaoqian@shaphc.org *通信作者: 张丽军, 女, 博士, 研究员 Tel: (021)37990333-5368 E-mail: zhanglijun1221@163.com

和传统中草药,79%的患者在确诊 AIDS 前服用了传统中草药。服用传统中草药的患者人群大多来自贫困地区,以女性、老人、未婚者、教育程度低或者 HIV 感染低于 5 年的人群为主^[4]。在乌干达西部的卡巴罗莱地区进行的一项 137 例 AIDS 患者的研究显示,其中 63.5%的患者在确诊 HIV 感染后服用了中草药,大约有 32.8%的患者同时服用抗病毒化学药和中草药^[5]。抗病毒化学药物和中草药联合服用治疗 AIDS 的情况已经十分普遍,但是中草药成分非常复杂,其对化学药物的影响未知,因此探讨中草药与化学药物的相互作用,了解中草药与化学药物相互作用的作用机制,对临床安全用药具有重要意义。本研究从药效学和药物代谢动力学等方面综述中草药的抗病毒作用及其对化学药物的影响及作用机制。

1 中草药抗 AIDS 病毒作用

尽管 HAART 疗法可以有效地抑制 AIDS 病

毒,提高患者 CD4 细胞数量,但也存在不良反应大、部分药品价格昂贵等问题。据文献报道^[6],到目前为止,全世界已有 100 多味中草药用于 HIV 感染者的辅助治疗甚至替代治疗,部分中草药信息见表一。Zhao 等^[7]对 385 位艾滋患者的临床队列(90 年代买血被感染的贫困农民)研究发现,165 位服用 16 位中草药复方(16-herb formula)14 d 到 9 个月的患者中 8 年存活率为 87%;而没有服用者的 8 年存活率只有 34%。服用中草药复方(16-herb formula)者的体质量、CD4 细胞显著提高,病毒载量降低了 74.7%。不需要长期服用中草药也可以提高 AIDS 患者的长期生存率。据美国学者的大样本调查结果显示,50%以上接受过“鸡尾酒”治疗的患者使用替代疗法,即服用中草药或其他传统药物以及使用传统治疗方法,对于缓解症状、提高生活质量和降低不良反应有明显效果^[8]。

表 1 抗 AIDS 病毒中药简表

Tab. 1 The list of anti-HIV herb medicines

中草药名	有效成分或者植物来源	活性	参考文献
非洲中草药	非洲双翼豆(<i>Peltophorum Africanum</i>)	抗-HIV	[9]
非洲中草药	小金梅草(<i>Hypoxis</i>)和萨瑟兰迪亚(<i>Sutherlandia</i>)	抗-HIV	[10]
黄芩(<i>Scutellaria baicalensis</i>)	黄芩素(baicalein)	治疗利托那韦引起的胃肠功能失调	[11]
中国中草药	16 味中药复方(16-herb formula)	抗 HIV	[7]
南非中草药	非洲马铃薯(<i>Hypoxis hemerocallidea</i>), 松果菊(<i>E. purpurea</i>), 小米椒(<i>L. frutescens</i>)	抗 HIV	[12]
非洲中草药	小金梅草的球茎(Corms of <i>Hypoxis</i>)	抗 HIV	[13]
印度中草药	具芒小檗(<i>Berberis aristata</i>)	抗 HIV、抗癌等	[14]
中国中草药	苦参(<i>Sophora flavescens</i>)	AIDS 患者辅助治疗(病毒性肝炎, 胃肠出血等)	[15]
中国中草药	牡丹花(<i>Paeonia suffruticosa</i>), 夏枯草(<i>Prunella vulgaris</i>)	抑制 HIV 整合酶	[16]
益脉康胶囊	红参、炒白术、防风、白蒺、黄芩等 20 多味药物	活血化瘀, 有改善脑血循环, 增加脑血流量, 增加心肌对缺血缺氧的耐受性, 改善微循环的作用	[17]
复方三黄散	黄芪、黄柏、蒲公英、柴胡、防风、白头翁、白花蛇舌草等 16 味中药复方	抑制 AIDS 毒整合酶(HIV-1 IN)	[17]
三归片	龙胆苦苷、小檗胺、腺苷三磷酸酶	具有抗 HIV 活性	[17]
唐草片	金银花、瓜蒌皮、柴胡等	提高免疫力, AIDS 患者辅助用药	[17]
爱可扶正片	人参、黄芪、甘草等	提高机体免疫力及抗病毒	[17]

近年来,国家不断加大中医药治疗 AIDS 研究投入,并取得很大成绩。有大量的抗 HIV 中草药处于临床前、临床试验阶段或已用于临床^[18],包括唐草片、爱可扶正片、克艾特胶囊和中研 I 号、中研 II 号及艾通冲剂等^[19]。

中成药“唐草片”是首个获得国家食品药品监督管理局(CFDA)正式批准用于治疗 AIDS 的中

成药,具有清热解毒、活血益气的功能,较好的羟自由基清除作用。临床结果显示,唐草片有显著提高 CD4 细胞计数的作用,同时能改善 AIDS 患者的临床症状,使患者体质量增加,显示出提高患者免疫的功能,还有抑制 AIDS 病毒复制等作用^[20]。单纯抗病毒治疗≥1 年的存活比例是 87.46%,中西医结合的是 98.29%。单纯西医治疗 2001 例患

者肝功能异常率为 16.59%，中西医结合治疗 560 例患者肝功能异常率为 11.61%，中西医结合后多种不良发生率都低于单纯的西医治疗。

2 中草药对抗病毒化学药物药动学的影响

中草药成分非常复杂，其中的一些成分通过与化学药物相似的途径进行代谢，且有些化学药物本身也是从植物中提取而来，因此中草药-化学药物的潜在相互作用在所难免^[21]。中西药联合用药会因胃肠道酸碱度变化、胃肠蠕动和胃排空时间而改变，胃肠内整合物的形成会影响中西药在胃肠道的吸收过程和吸收速度，从而降低西药疗效，甚至产生不良反应。中草药常常影响抗病毒化学药物，尤其是蛋白质酶抑制剂和非核苷类药物的血药浓度，如 St John's Wort(金丝桃)，Garlic(大蒜)和 Cat's Claw(猫爪草)的提取物会影响 PIs 和 NNRTIs 的代谢^[22]。中草药成分人参通过药物-药物相互作用提高雷特拉韦(raltegravir)的血药浓度，诱导肝损伤，临床上在使用人参时需要注意由 CYP3A4 酶代谢的药物和具有肝损伤药物的联合用药问题^[23]。中草药苦参常用于处理胃肠出血、肌肉疾病和病毒性肝病。Yang 等在大鼠模型中研究了中药苦参与 AIDS 治疗药物蛋白酶抑制剂茚地那韦(indinavir)的相互作用，发现中草药苦参成剂量依赖性地降低茚地那韦的血药浓度、曲线下面积(area under curve, AUC)和最大血药浓度(maximum peak concentration, C_{max})。进一步研究显示，苦参提取物可以提高肠道和肝细胞中 CYP3A1 和 P-糖蛋白的 mRNA 表达^[15]。笔者在研究 AIDS 患者的稳态药动学发现，服用依非韦伦(efavirenz, EFV)1 h 后再服用唐草片，唐草片不会影响 EFV 的血药浓度^[24]，但如果唐草片和 EFV 同时服用(大鼠模型中)，唐草片会显著降低 EFV 的 AUC 和 C_{max} ^[25]，相反唐草片则会提高洛匹那韦(LTV)的 C_{max} 和 AUC^[26]。

3 中药对 CYP450 酶的影响研究

中草药对化学药物的相互作用被认为是由于中草药影响 CYP450 酶、转运体等的表达所致。CYP450 酶是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶，各同工酶代谢的药物不同。Awortwe 等扫描了非洲 HIV 感染者常用抗病毒中草药对 CYP450 酶的影响，发现中草药提取物对 CYP1A2 和 CYP 3A4 抑制效果最显著，其中非洲马铃薯(*Hypoxis hemerocallidea*)提取物对 CYPs

1A2 和 CYP 3A4 的半数抑制浓度(IC_{50})分别为 0.63, 58 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，松果菊(*E. purpurea*)的提取物对 CYPs 1A2 和 CYP 3A4 的 IC_{50} 为 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 12 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。小米椒(*L. frutescens*)和非洲马铃薯(*H. hemerocallidea*)提取物对 CYP3A4 的抑制作用具有明显的浓度依赖性^[12]。Ye 等^[27]对具有抗 HIV 和抗氧化等活性的荷花叶酒精提取物(lotus leaf alcoholic extract, LAE)的研究发现，LAE 能够显著抑制 CYP2D6 的活性，而对其他的同工酶的抑制活性较低。小金梅草(Hypoxis)提取液在非洲国家广泛用于 HIV/AIDS 患者，小金梅草提取液对 CYP450 的几个酶活性均具有抑制作用，对各酶抑制的 IC_{50} 值分别为 CYP1A2(120.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、CYP2A6(210.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、CYP2B6(98.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、CYP2C8(195.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、CYP2C9(156 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和 CYP3A4/5(185.4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[13]。中草药通过影响 CYP450 酶从而影响抗病毒药物的作用获得了临床验证。临床病例中发现银杏提取液与 EFV 联合使用时，银杏叶提取液可能诱导了 CYP450 的表达，且可能由于这种相互作用导致患者的病毒发生突变^[28]。笔者通过蛋白质组研究发现，唐草片不会影响 EFV 的直接代谢酶 CYP2B6 和 3A4 的表达，但上调 CYP2C11 蛋白的表达^[29]。

4 中药影响抗病毒化药的吸收

中草药成分与化学药物都需要通过肠胃的消化与吸收，且可能有共同的作用靶点。Brown 等利用 Caco-2 细胞模型研究了几种植物提取物对抗病毒化学药物那韦拉平(nevirapine, NVP)的抑制作用，发现非洲马铃薯和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)抑制剂(L-Canavanine)显著减低奈韦拉平在 Caco-2 细胞中的透过率，具有提高 NVP 生物利用度的潜在活性^[30]。Patel 等用过表达多耐药基因(Multidrug Resistance gene 1, MDR1)的 MDCK 细胞(表达高水平的 P-糖蛋白)研究洛匹拉韦(ritonavir)的吸收时，发现 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 纯化的中草药成分(蒜辣素(allicin)、山柰酚(kaempferol)、橡黄素(queracetin)和金丝桃素(hypericin))能显著提高洛匹拉韦(ritonavir)的吸收率^[31]。金丝桃和大蒜提取物分别能降低茚地那韦(Indinavir)和沙奎那韦(saquinavir)的血药浓度到 57% 和 51%，从而影响抗病毒治疗效果^[32]。深入研究发现，金丝桃提取物对茚地那韦和沙奎那韦的调控是通过影响 P-糖蛋白和 CYP3A4 的表达所致^[33]。

5 讨论

中草药对 AIDS 的防治有着独特作用和优势,并表现出良好的势头。然而由于中药成分非常复杂,其对抗病毒化学药物的影响在所难免。因此,研究中草药对抗病毒化学药物的影响,深入研究两类药物的作用机制,对提高两类药物抗 AIDS 病毒的疗效,以及减少或降低不良反应发生率有深远的意义。

REFERENCES

- [1] ZHANG Z, VOOTHULURU P, YAMAGUCHI M. Developmental distribution of the plasma membrane-enriched proteome in the maize primary root growth zone [J]. *Front Plant Sci*, 2013(4): 33.
- [2] NAGATA J M, JEW A R, KIMEU J M, et al. Medical pluralism on Mfangano Island: use of medicinal plants among persons living with HIV/AIDS in Suba District, Kenya [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 501-509.
- [3] MOLTO J, MIRANDA C, MALO S, et al. Use of herbal remedies among HIV-infected patients: patterns and correlates [J]. *Med Clin (Barc)*, 2012, 138(3): 93-98.
- [4] HUGHES G D, PUOANE T R, CLARK B L, et al. Prevalence and predictors of traditional medicine utilization among persons living with AIDS (PLWA) on antiretroviral (ARV) and prophylaxis treatment in both rural and urban areas in South Africa [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2012, 9(4): 470-484.
- [5] LANGLOIS-KLASSEN D, KIPP W, JHANGRI G S, et al. Use of traditional herbal medicine by AIDS patients in Kabarole District, western Uganda [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77(4): 757-763.
- [6] CUI M, LI J, LI H, et al. Herbal compatibility of traditional Chinese medical formulas for acquired immunodeficiency syndrome [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(3): 329-334.
- [7] ZHAO H L, SUN C Z, JIANG W P, et al. Eight-year survival of AIDS patients treated with Chinese herbal medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(2): 261-274.
- [8] HSIAO A F, WONG M D, KANOUSE D E, et al. Complementary and alternative medicine use and substitution for conventional therapy by HIV-infected patients [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 33(2): 157-165.
- [9] THEO A, MASEBE T, SUZUKI Y, et al. *Peltophorumafricanum*, a traditional South African medicinal plant, contains an anti HIV-1 constituent, betulonic acid [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 217(2): 93-99.
- [10] MILLS E, COOPER C, SEELY D, et al. African herbal medicines in the treatment of HIV: Hypoxis and Sutherlandia. An overview of evidence and pharmacology [J]. *Nutr J*, 2005(4): 19.
- [11] MEHENDALE S, AUNG H, WANG C Z, et al. *Scutellaria baicalensis* and a constituent flavonoid, baicalein, attenuate ritonavir-induced gastrointestinal side-effects [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(11): 1567-1572.
- [12] AWORTWE C, BOUIC P J, MASIMIREMBWA C M, et al. Inhibition of major drug metabolizing CYPs by common herbal medicines used by HIV/AIDS patients in africa: implications for herb-drug interactions [J]. *Drug Metab Lett*, 2014, 7(2): 83-95.
- [13] FASINU P S, GUTMANN H, SCHILLER H. The potential of *Hypoxis hemerocallidea* for herb-drug interaction [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(12): 1499-1507.
- [14] POTDAR D, HIRWANI R R, DHULAP S. Phyto-chemical and pharmacological applications of *Berberis aristata* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(5): 817-830.
- [15] YANG J M, IP S P, XIAN Y, et al. Impact of the herbal medicine *Sophora flavescens* on the oral pharmacokinetics of indinavir in rats: the involvement of CYP3A and P-glycoprotein [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31312.
- [16] AU T K, LAM T L, NG T B, et al. A comparison of HIV-1 integrase inhibition by aqueous and methanol extracts of Chinese medicinal herbs [J]. *Life Sci*, 2001, 68(14): 1687-1694.
- [17] GAO Y J. Current status and prospects on traditional Chinese medicine compound prescriptions in fight AIDS [J]. *Occup Health (职业与健康)*, 2009, 25(24): 2816-2818.
- [18] CHU Y, LIU H. Advances of research on anti-HIV agents from traditional Chinese herbs [J]. *Adv Dent Res*, 2011, 23(1): 67-75.
- [19] ZHANG D H, TAI L K, WONG L L, et al. Proteomics of breast cancer: enhanced expression of cytokeratin19 in human epidermal growth factor receptor type 2 positive breast tumors [J]. *Proteomics*, 2005, 5(7): 1797-1805.
- [20] ZHANG Z, ZHANG L, HUA Y, et al. Comparative proteomic analysis of plasma membrane proteins between human osteosarcoma and normal osteoblastic cell lines [J]. *BMC Cancer*, 2010(10): 206.
- [21] HU M, FAN L, ZHOU H H, et al. Theranostics meets traditional Chinese medicine: rational prediction of drug-herb interactions [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2012, 12(8): 815-830.
- [22] MULLER A C, KANFER I. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2011, 32(8): 458-470.
- [23] MATEO-CARRASCO H, GALVEZ-CONTRERAS M C, FERNANDEZ-GINES F D, et al. Elevated liver enzymes resulting from an interaction between Raltegravir and Panax ginseng: a case report and brief review [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2012, 27(3): 171-175.
- [24] CHEN J, SUN J, MA Q. CYP2B6 polymorphism and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in Chinese HIV-infected patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(5): 573-578.
- [25] ZHANG L J, YAO Y M, JIA X F. Effects of Tangcao Tablets on the Pharmacokinetics of Efavirenz in Rats [J]. *China Pharm (中国药房)* 2015, 26 (4): 454-457.
- [26] YAO Y M, MU J, SUN J. Effect of the Tang herb on the pharmacokinetics of lopinavir in rats [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2014, 23(1): 28-32.
- [27] YE L H, HE X X, KONG L T, et al. Identification and characterization of potent CYP2D6 inhibitors in lotus leaves [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(1): 190-196.
- [28] NACCARATO M, YOONG D, GOUGH K. A potential drug-herb interaction between Ginkgo biloba and efavirenz [J]. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2012, 11(2): 98-100.
- [29] ZHANG L J, JIA X F, YIN L. Proteomic study on effect of Tangcao pill on microsome CYP450 [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2014, 39(11): 2136-2139.
- [30] BROWN L, HEYNEKE O, BROWN D, et al. Impact of traditional medicinal plant extracts on antiretroviral drug absorption [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(3): 588-592.
- [31] 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.
- [32] PISCITELLI S C, BURSTEIN A H, CHAITT D, et al. Indinavir concentrations and St John's wort [J]. *Lancet*, 2000, 355(9203): 547-548.
- [33] ROBY C A, ANDERSON G D, KANTOR E, et al. St John's Wort: effect on CYP3A4 activity [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 67(5): 451-457.

收稿日期: 2015-04-13