

体外系统性评价 79 种中药注射剂对 9 种人细胞色素 P450 酶的抑制作用

姜波¹, 石美智¹, 陈君君¹, 杨姣¹, 张科之², 郭澄^{1*}, 韩永龙^{1*}

(1. 上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2. 科志康医药科技有限公司, 广东 佛山 528000)

摘要: 中药注射剂在临床经常与化学药物联用治疗多种复杂疾病, 但其中药-药物的相互作用还没有得到充分的研究, 有时甚至被临床忽视。本研究经国家食品药品监督管理局批准的 79 种中药注射剂, 评价它们对人体药物代谢酶-细胞色素 P450 (CYP450) 的潜在抑制作用。使用 9 种人 CYP450s (包括 CYP1A、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A)、特异性底物和中药注射剂共同孵育, 使用灵敏度、准确度高的液相串联质谱 (LC-MS/MS) 对探针形成的代谢产物进行定量分析, 评价 79 种中药注射剂对 CYP450 的体外抑制作用。在 79 种中药注射液中, 当在中药注射液 5% (v/v) 和注射用粉针剂 2 倍日最大使用剂量换算浓度 C_{MDD} ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) 筛选时有 37 种中药注射剂对 CYP1A、24 种中药注射剂对 CYP2A6、41 种中药注射剂对 CYP2B6、36 种中药注射剂对 CYP2C9、41 种中药注射剂对 CYP2C19、41 种中药注射剂对 CYP2D6、25 种中药注射剂对 CYP2E1 和 42 种中药注射剂对 CYP3A 表现出 50% 的抑制率或更强的抑制作用。在预孵育或与人肝微粒体共孵育 30 min 后, 观察到 2 种中药注射剂对 CYP1A、5 种中药注射剂对 CYP2A6、5 种中药注射剂对 CYP2B6、6 种中药注射剂对 CYP2C8、1 种中药注射剂对 CYP2D6、6 种中药注射剂对 CYP3A 呈现时间依赖性抑制 (TDI) 作用。结果表明, 中药注射剂存在基于 CYP450 的中药-药物相互作用及时间依赖性的中药-药物相互作用, 需要临床医生用药提高警惕。

关键词: 中药注射剂; 细胞色素 P450; 抑制作用; 中药-药物相互作用

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)01-0274-09

In vitro inhibition by 79 herb injectables of nine human cytochrome P450 isoenzymes: a systematic evaluation of herb-drug interactions

JIANG Bo¹, SHI Mei-zhi¹, CHEN Jun-jun¹, YANG Jiao¹, ZHANG Ke-zhi²,
GUO Cheng^{1*}, HAN Yong-long^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China;
2. KG Pharma Limited, Foshan 528000, China)

Abstract: Seventy-nine injectable herb extractions have been approved by the Chinese Food and Drug Administration (CFDA) and are frequently administered intravenously for various diseases. Unfortunately, herb-drug interactions are under-investigated and sometimes overlooked in the clinic. In the present investigation the *in vitro* inhibition of 9 drug metabolizing enzymes including CYP1A, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A was assessed using an appropriate probe substrate for each enzyme with human liver microsomes. Metabolite formation was quantified using a validated and sensitive high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay. The IC_{50} of each herb extract was estimated using

收稿日期: 2020-08-15; 修回日期: 2020-10-14.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81773949); 上海市浦东新区科技发展基金民生科研专项资金医疗卫生项目 (PKJ2017-Y07、PKJ2019-Y04); 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会科研项目 (PW2017E-2); 上海市卫生和计划生育委员会科研项目 (20174Y0023); 上海健康医学院师资人才百人库项目 (B3-0200-20-311008-02).

*通讯作者 Tel: 86-21-24058098, E-mail: guopharm@126.com;

Tel: 86-21-38297199, E-mail: yonglongh@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1338

a concentration range from 5% to 0.5%, and the time-dependent inhibition of the nine CYP450 isoenzymes was also determined. Of the 79 approved iv herb injectables, 37 inhibited CYP1A, 24 inhibited CYP2A6, 41 inhibited CYP2B6, 36 inhibited CYP2C8, 31 inhibited CYP2C9, 41 inhibited CYP2C19, 13 inhibited CYP2D6, 25 inhibited CYP2E1, and 42 inhibited CYP3A with 50% or greater inhibition at a test concentration of 5% (v/v). IC₅₀ differences were noted between pre-incubation or co-incubation assays with HLM for 30 min, with the time-dependent inhibitory (TDI) effects were observed with 2 injectables on CYP1A, 5 injectables on CYP2A6, 5 injectables on CYP2B6, 6 injectables on CYP2C8, 1 injectable on CYP2D6 and 6 injectables on CYP3A. Collectively, the results demonstrate that potential herb-drug interactions (HDIs) can occur with the concomitant use of herb injectables and prescription drugs that are cleared by CYP450 enzymes, and further investigation is warrant for the clinical relevance of these interactions.

Key words: herb extract injectables; cytochrome P450; inhibition; herb-drug interaction

中药注射剂是在中医理论指导下,从天然草药中提取有效物质并生产为无菌溶液、悬浮液或无菌粉末等制剂^[1]。中药注射剂常被认为药理作用机制具有“多组分、多靶点”的特点,并且在生物利用度和治疗效果上优于传统的口服制剂^[2]。中药注射剂常常与化学药联合使用治疗各种复杂疾病,具有增强或协同的作用。中药注射剂在临床的使用率逐渐增长,到目前为止我国共有 121 种中药注射剂获得国家食品药品监督管理局 (CFDA) 的批准^[3],并有 5 种中药注射剂被列入 2015 年版中国药典。但是中药注射剂药品说明书中关于药物相互作用的内容几近空白,无法预知和预测中药注射剂与其他化学药物联合用药时的安全性和有效性,存在着严重的用药安全隐患,关于药物相互作用的内容亟需完善^[4]。

细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 是人体内主要的代谢酶系统之一,在外源、内源性物质的氧化代谢过程中起着重要作用。I 相代谢酶中 CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、CYP2E1 和 CYP2C9, 代谢约 90% 的市场上的药物^[5,6]。CYP3A 在肝脏中表达最为丰富,约占代谢药物的 34%,其次是 CYP2D6 占 19%, CYP2C8 和 CYP2C9 占 16%, CYP2C19 和 CYP1A2 占 8%。CYP450s 的抑制可能导致严重的药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI), 许多处方药由于对 CYP450 同工酶的显著抑制,导致严重的临床相互作用而退出市场。中药注射剂与处方药同时使用会产生严重的不良中药-药物相互作用 (herb-drug interaction, HDI), 特别是由于 CYP450s 的抑制,这种相互作用也逐渐引起了人们的广泛关注^[7,8]。与其他临床处方药合用时,如果处方药安全窗较宽,相互作用可能在临床上无关紧要,即暴露量的增加不会导致不良的 DDI。相反,如果处方药的安全窗较窄(如华法林^[9]、地高辛),则抑制 CYP450 会增加药物在血液中的暴露量,出现中毒症状甚至导致致命的相互作用。目前关于中药

注射剂对 CYP450s 抑制作用的数据还远远不够,因此阐明中药注射剂与化学药物之间潜在的 HDI,使中药注射剂安全、有效地使用就变得非常重要。

本研究针对人体重要的 9 种药物代谢酶 CYP1A、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A,在体外系统地评价与中药注射剂有关的潜在的 DDI,测定其对药物代谢酶的潜在抑制作用,特别是进行了时间依赖性抑制作用 (TDI) 研究。希望本研究能够为临床医生提供重要的实验数据,在临床药物的使用中避免严重的 DDI。

材料与方法

试剂和材料 人肝微粒体 (HLMs, 美国 XenoTech 公司, 产品编号 1210223); 临床常用的 79 种中药注射剂的批号、生产厂家见表 1; 非那西丁、香豆素、1-氨基苯并三唑 (ABT)、安非他酮、阿莫地喹、双氯芬酸、S-美芬妥英、右美沙芬、氯唑沙宗、睾酮、奎尼丁 (QRT)、 α -萘黄酮、反苯环丙胺 (TLM)、噻氯匹定、7-羟基香豆素、*N*-desethylamodiquine、右啡烷、羟基安非他酮、NADPH、6 β -羟基睾酮、葡萄糖 6-磷酸 (G-6-P) 和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PDH) (美国 Sigma 试剂公司); *N*-3-benzylirivanol (BZV)、4-羟基双氯芬酸、4-羟基美芬妥英和 6-羟基氯唑沙宗 (加拿大多伦多化学研究公司); 双氯芬酸和氟康唑 (日本东京化学工业株式会社); 酮康唑 (上海思域化工科技有限公司); 苯妥英钠和槲皮素 (美国 Aladdin 公司)。Milli-Q 去离子水 (美国 Millipore 公司)。色谱纯乙腈和甲醇 (德国 Merck 公司)。

LC-MS/MS 质谱条件 岛津 Acquity UPLC 液相系统串联 AB Sciex API 4000 三重四极杆质谱仪,配备有电喷雾电离 (ESI) 源,采用多反应监测模式。探针底物及代谢产物色谱分离使用色谱柱 Phenomenex Synergi Hydro-RP C18 (30 mm \times 2 mm, 4 μ m), 柱温设置为 25 $^{\circ}$ C, 流速为 0.4 mL \cdot min⁻¹。流动相由 0.1% 甲酸-

Table 1 The information of the collected 79 herb injections approved by CFDA

No	Name	Abbreviation	Lot Number	Manufacturer
1	Kanglaite injection	KLT	1409233-2	Zhejiang Kanglaite Pharmaceutical Co. Ltd
2	Tianmasu injection	TMS	14070095-005	Taiji Group Southwest Pharmaceutical Co. Ltd
3	Zhengqingfengtongning injection	FTN	1311423-012	Hunan Zhengqing Group Pharmaceutical Co. Ltd
4	Kuhuang injection	KH	1401131	Changshu Leiyunshang Pharmaceutical Co. Ltd
5	Fufangshexiang injection	SX	14022001	Jilin Yisheng Pharmaceutical Co. Ltd
6	Reduning injection	RDN	140433	Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd
7	Wutou injection	WT	20131102	Shanghai Kanto Pharmaceutical Co. Ltd
8	Xuebijing injection	XBJ	1405311	Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co. Ltd
9	Ganyanling injection	GYN	1404101	Changshu Leiyunshang Pharmaceutical Co. Ltd
10	Danshenduofensuan Salt for injection	DSDFSY	131228	Shanghai Green Valley Pharmaceutical Co. Ltd
11	Dazhu Rhodiola injection	DZHJT	10001140507A	Tonghua Yusheng Pharmaceutical Co. Ltd
12	Yinxing Ertieneizhi Pu'an injection	YX	140602	Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd
13	Honghua injection	HH	13121303	Shanxi Huawei Pharmaceutical Co. Ltd
14	Kudiezi injection	KDZ	140604	Tonghua Huaxia Pharmaceutical Co. Ltd
15	Bozhi tangtai injection	BZTT	20140106	Yangzhou Pharmaceutical Co. Ltd
16	Yiqi Fumai injection	YQFM	20140615	Tianjing Tianshili Pharmaceutical Co. Ltd
17	Gualoupi injection	GLP	140703	SPH No.1 Biochemical & Pharmaceutical Co. Ltd
18	Xiangdan injection	XD	1406272	Chiatai Qingchunbao Pharmaceutical Co. Ltd
19	Chaihu injection	CH	14010421	Henan Fusen Pharmaceutical Co. Ltd
20	Xiaoaping injection	XAP	201408221	Nanjing Sanhome Pharmaceutical Co. Ltd
21	Shenqifuzheng injection	SQFZ	1408255	Livzon Pharmaceutical Co. Ltd
22	Xiangguduotang injection	XGDT	14080302	Jinglin Fuzhoumeifeng Pharmaceutical Co. Ltd
23	Xueshuantong injection	XST	14011207	Guangxi Wuzhou Pharmaceutical Co. Ltd
24	Xuelian injection	XL	140219-121	Xinjiang Yinduolan uighur Pharmaceutical Co. Ltd
25	Lawujia injection	LWJ	20140817	Wusuli River Pharmaceutical Co. Ltd
26	Yejuhua injection	YJH	14090501	Jiangxi Tianshikang Pharmaceutical Co. Ltd
27	Danshen injection	DS	1408222	Chiatai Qingchunbao Pharmaceutical Co. Ltd
28	Shenmai injection	SM	1409115	Chiatai Qingchunbao Pharmaceutical Co. Ltd
29	Safflower Yellow injection	SYI	1404221	Zhejiang Yongning Pharmaceutical Co. Ltd
30	Kangai injection	KA	01140933	Changbaishan Pharmaceutical Co. Ltd
31	Aidi injection	AD	20140407	Guzhou Yibai Pharmaceutical Co. Ltd
32	Shenkang injection	SK	201411011	Xian Shijishenkang Pharmaceutical Co. Ltd
33	Brucea javanica Oil Emulsion injection	BOE	0114102221	Shenyang Leiyunshang Pharmaceutical Co. Ltd
34	Danhong injection	DH	14111029	Buchang Tongxin Pharmaceutical Co. Ltd
35	Xiyanping injection	XYP	2014110603	Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co. Ltd
36	Buguzhi injection	BGZ	140616	Hunan Furenhuaiqingtang Pharmaceutical Co. Ltd
37	Yemugua injection	YMG	140603	Guangdong Xinfeng Pharmaceutical Co. Ltd
38	Cervus and Cucumis Polypeptide injection	CCPI	1407304	Heilongjiang Jiangshi Pharmaceutical Co. Ltd
39	Puerarin injection	PRI	14071116	Reyoung Pharmaceutical Co. Ltd
40	Guanxinning injection	GXN	1407271	Shanxi Zhendong Pharmaceutical Co. Ltd
41	Ossotide injection	OSI	141019E1	Haerbin Sanlian Pharmaceutical Co. Ltd
42	Guhong injection	GH	20140704	Tonghua Guhong Pharmaceutical Co. Ltd
43	Shenxiong glucose injection	SXG	20140889	Guizhou Jingfeng Pharmaceutical Co. Ltd
44	Oidium cantharidate vitamin B6 injection	OCVB	2014092102	Guizhou Baiqiang Pharmaceutical Co. Ltd
45	Ginseng polysaccharide injection	GSP	03140901	Shanxi Pude Pharmaceutical Co. Ltd
46	Shuanghuanglian injection powder	SHL	1403609	Harbin Group Pharmaceutical Co. Ltd
47	Shuxuening injection	SXN	130801A2	Shineway Pharmaceutical Co. Ltd
48	Yimucao injection	YMC	140713	Chengdu First Pharmaceutical Co. Ltd
49	Ginkgolides injection	GKL	08140703-095	Chengdu Baiyu Pharmaceutical Co. Ltd
50	Breviscapine injection	BVP	16140707	Hunan Hengsheng Pharmaceutical Co. Ltd
51	Gugua extract injection	GGE	220141008	Helongjiang Dilong Pharmaceutical Co. Ltd
52	Ligustrazine hydrochloride injection	LHI	141110D1	Harbin Sanlian Pharmaceutical Co. Ltd
53	Salvia miltiorrhiza and Ligustrazine injection	SMLI	20141030	Guizhou Tebai Pharmaceutical Co. Ltd
54	Tanreqing injection	TQI	1411201	Shanghai Kaibao Pharmaceutical Co. Ltd
55	Fufang kushen injection	FFKS	20141011	Shanxi Zhendong Pharmaceutical Co. Ltd
56	Huangqi injection	HQ	1409043	Chiatai Qingchunbao Pharmaceutical Co. Ltd
57	Xingnaojing injection	XNJ	1411102	Dali Yaoye Pharmaceutical Co. Ltd
58	Yinxingdamo injection	YXDM	8140921	Shanxi Pude Pharmaceutical Co. Ltd

Continued

No	Name	Abbreviation	Lot Number	Manufacturer
59	Shenfu injection	SF	140910010	Yaan Sanjiu Pharmaceutical Co. Ltd
60	Xinmailong injection	XML	140347	Yunnan Tengyao Pharmaceutical Co. Ltd
61	Chuankezhi injection	CKZ	14053002	Guangzhou Fangzheng Pharmaceutical Co. Ltd
62	Astragalus polysaccharides injection	APCI	140301	Tianjin Sainuo Pharmaceutical Co. Ltd
63	Compound glycyrrhizin injection	CGI	00034	Minophagen Pharmaceutical Co. Ltd
64	Pehydroandrographolide succinate injection	PDSI	20141215	Harbin Sanjing Pharmaceutical Co. Ltd
65	Fufang gutai injection	GT	1579	Nanjiang Xinbai Pharmaceutical Co. Ltd
66	Taipanduotai injection	TPDT	201405044	Guizhou Taibang Pharmaceutical Co. Ltd
67	Qingkailing injection	QKL	14041906	Jilin Yisheng Pharmaceutical Co. Ltd
68	Shengmai injection	SHM	14081505	Jilin Yisheng Pharmaceutical Co. Ltd
69	Shuxuetong injection	SXT	141009-21	Mudanjiang Youbo Pharmaceutical Co. Ltd
70	Xueshuantong for injection	XST	14H13203	Kunming Pharmaceutical Co. Ltd
71	Lanxiangxi injection	LXX	1409181	Daliang Holley Kingkong Pharmaceutical Co. Ltd
72	Mailuoning injection	MLN	20141035	Jinlin Pharmaceutical Co. Ltd
73	Sulfotanshinone sodium injection	SFI	1411312	SPH No.1 Biochemical & Pharmaceutical Co. Ltd
74	Sodium aescinate injection	SAI	15010313	Wuhan Aimin Pharmaceutical Co. Ltd
75	Zushima injection	ZSM	14121021	Lonch Group Wanrong Pharmaceutical Co. Ltd
76	Xiaozhiling injection	XZL	14091501	Jilin Yisheng Pharmaceutical Co. Ltd
77	Huachansu injection	HCS	141031-1	Anhui Huarun Jinchan Pharmaceutical Co. Ltd
78	Extract of Ginkgo biloba leaves injection	EGBL	HC034	Zhonghao Guoji Pharmaceutical Co. Ltd
79	Erigeron breviscapus injection	EBI	20141033	Yunan Biovalley Pharmaceutical Co. Ltd

水和 0.1% 甲酸-乙腈混合组成。液相色谱梯度洗脱程序见表 2, 目标代谢物采用多反应监测模式定量, LC-MS/MS 参数见表 3。在 ESI⁺ 模式下, 质谱仪的参数分别为碰撞气体 (CAD) (10 kPa)、帘气 (CUR) (35 kPa)、雾化气 (GS1) (50 kPa)、涡轮气 (GS2) (60 kPa)、离子喷射电压 (5 500 V)、离子喷射温度 (TEM) (500 °C)、入口电位 (EP) (10 V)、碰撞单元出口电位 (CXP) (14 V)。在 ESI 模式下, 质谱仪的参数分别为 CAD (10 kPa)、CUR (30 kPa)、GS1 (50 kPa)、GS2 (60 kPa)、离子喷射电压 (-4 500 V) 和 TEM (500 °C)、EP (-10 V)、CXP (-14 V)。

Table 2 The gradient elution for the CYP450s inhibition assay

Mobile phase	CYP450 enzyme			
	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1	CYP2A6	CYP2D6	CYP3A4
B% (Time/min)	5 (0)	5 (0)	5 (0)	5 (0)
	90 (0.5)	40 (3)	20 (0.8)	20 (0.8)
	90 (0.7)	90 (4)	35 (2.0)	25 (4.0)
	5 (0.8)	90 (4.5)	35 (2.5)	90 (4.5)
	5 (1.1)	5 (4.6)	5 (2.6)	5 (4.6)
		5 (5.1)	5 (3.1)	5 (5.1)

CYP450s 酶抑制实验 评价 79 种注射剂对 9 种 CYP450 的抑制作用使用体外孵育体系: HLM 溶液 (0.25 mg·mL⁻¹) 40 μL; 受试品 [中药注射液为 50% 和 5% (v/v) 10 μL、注射用粉针剂使用 20 和 2 倍日最大使用剂量换算浓度 (C_{MDD}, mg·mL⁻¹)] 或阳性特异性抑制剂工作溶液 [CYP450s 酶的特定抑制剂 ABT (CYP1A、

Table 3 MS/MS transitions and parameters for the detection of the target metabolites and internal standards

Mode	Compound	MRM	DP/eV	CE/eV
ESI ⁺	Acetaminophen	151.9→110.1	64	21
	7-Hydroxycoumarin	162.9→106.9	86	29
	N-Desethylamodiquine	328.0→283.0	100	50
	4-Hydroxydiclofenac	312.0→231.0	32	29
	Dextroprphan	258.1→157.0	103	60
	Hydroxybupropion	256.1→238.0	61	18
	4-Hydroxymephenytoin	235.1→150.3	74	23
	6β-Hydroxytestosterone	305.2→269.3	80	19
	Tolbutamide (IS)	271.3→155.0	70	26
	ESI ⁻	6-Hydroxychlorzoxazone	184.0→119.7	-56
Tolbutamide (IS)		268.8→169.8	-63	-23

CYP2C8、CYP2C9、CYP2E1 和 CYP3A)、QRT (CYP2D6)、TLM (CYP2A6) 和 BZV (CYP2C19 和 CYP2B6) 10 μL, 使用 DMSO 配置成 10 mg·mL⁻¹ 的溶液, 使用 PBS 稀释成 10 000、1 000、100 和 30 μmol·L⁻¹ 的工作液 (DMSO 的终浓度 < 0.5%); 底物 [非那西汀 (CYP1A2) 60 μmol·L⁻¹、香豆素 (CYP2A6) 10 μmol·L⁻¹、安非他酮 (CYP2B6) 20 μmol·L⁻¹、阿莫地喹 (CYP2C8) 20 μmol·L⁻¹、双氯芬酸 (CYP2C9) 20 μmol·L⁻¹、S-美芬妥英 (CYP2C19) 160 μmol·L⁻¹、右美沙芬 (CYP2D6) 20 μmol·L⁻¹、氯唑沙宗 (CYP2E1) 160 μmol·L⁻¹ 和 鞣酮 (CYP3A4) 40 μmol·L⁻¹] 10 μL, 在 37 °C 预孵育 10 min。最后加入 NADPH 再生系统 (3.0 mmol·L⁻¹ NADPH、6.0 mmol·L⁻¹ G-6-P、3 U·mL⁻¹ G-6-PDH 和 7.2 mmol·L⁻¹ MgCl₂) 40 μL, 配置成混合溶液 100 μL, 启动反应孵育 10 或 20 min (CYP2C19)。最后用含甲苯磺丁酰胺 (内标) 100 ng·mL⁻¹ 的冰乙腈溶液

200 μL 终止反应。然后 14 000 $\times g$ 离心 20 min, 上清液与 2 倍体积的水混合, 吸取 10 μL 进行 LC-MS/MS 分析。检测的代谢产物分别为对乙酰氨基酚、7-羟基香豆素、羟基安非他酮、*N*-脱乙酰基阿莫地嗪、4-羟基双氯芬酸、4-羟基美芬妥英、*O*-去甲右美沙芬、6-羟基氯唑沙宗和 6 β -羟基睾酮。CYP450s 酶活性抑制程度由公式计算: 抑制率% = $(1 - A_{\text{injection}}/A_{\text{vehicle}}) \times 100\%$, 其中 *A* 为测定探针代谢产物与内标的峰面积的比值。

中药注射剂 IC₅₀ 值 中药注射液工作液 50% (v/v) 按照 3 倍, 系列稀释得到 50%、16.67%、5.556%、1.852%、0.617%、0.206%、0.069% 和 0.023%; 注射用粉针剂由 2C_{MDD} 按照 3 倍的稀释倍数系列稀释得到 8 个浓度的中药注射液溶液用于 CYP450s 酶抑制实验, IC₅₀ 值使用 GraphPad Prism 5.0 (San Diego, CA, USA) 进行非线性回归分析计算, 估算 50% 抑制作用的抑制剂浓度 (IC₅₀ 值), 其中 $Y = 100 / [(1 + X^{\text{Hillslope}}) / (IC_{50}^{\text{Hillslope}})]$ 。

TDI 抑制判别实验 采用共孵育与预孵育实验确定中药注射液是否为 TDI 型的抑制剂, 预孵育反应混合物由人肝微粒体 (0.25 mg·mL⁻¹)、NADPH 再生系统组成, 在 0.1 mmol·L⁻¹ 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中, 用中药注射液预培养 30 min, 然后添加特定底物并进一步孵育 10 或 20 min。最后用含甲苯磺丁酰胺 (内标) 100 ng·mL⁻¹ 的冰乙醇溶液 200 μL 终止反应。然后 14 000 $\times g$ 离心 20 min, 上清液与 2 倍体积的水混合, 吸取 10 μL 进行 LC-MS/MS 分析。酶活性 (%) 根据有无活性损失计算: 活性损失率% = $[(A_{\text{injection}}/A_{\text{vehicle}})_{-\text{NADPH}} - (A_{\text{injection}}/A_{\text{vehicle}})_{+\text{NADPH}}] \times 100\%$ 。

数据分析 实验重复 2 次, 所有数值均以 Mean \pm SD 表示。使用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析, 各组数据均为计量资料。对数据进行正态性和方差齐性分析, 然后使用 Dunnett's 检验来确定实验组与对照组的平均值的显著性差异, 显著性标准均为 $P < 0.05$ 。

结果

1 中药注射剂对 CYP450s 的抑制作用

79 种中药注射剂中, 中药注射液选择终浓度为 5% 和 0.5% (v/v)、中药注射用粉针剂使用 2 和 0.2 倍 C_{MDD} (mg·mL⁻¹) 作为 CYP450s 抑制实验的初筛浓度对 9 种 CYP450 活性的抑制作用进行初步研究。初步筛选结果用直方图表示为相对空白组的百分比 (100%), 见图 1。ABT、QRT、TLM 和 BZV 等阳性药物的酶抑制活性均在 85% 及以上。结果显示, 在实验浓度为 5% (v/v) 时, 79 种中药注射液中有 37 种中药注射剂对 CYP1A、24 种中药注射剂对 CYP2A6、41 种中药注射剂对 CYP2B6、36 种中药注射剂对 CYP2C9、41 种中药

注射剂对 CYP2C19、41 种中药注射剂对 CYP2D6、25 种中药注射剂对 CYP2E1 和 42 种中药注射剂对 CYP3A 表现出 50% 或更大的抑制作用。在实验浓度为 0.5% (v/v) 时, 3 种中药注射剂 (SX、BGZ 和 SFI) 对 CYP1A 的抑制率分别为 73.2%、87.5% 和 72.3%; 3 种中药注射剂 (XD、BGZ 和 SFI) 对 CYP2A6 的抑制率分别为 64.4%、52.5% 和 73.2%, 6 种中药注射剂 (SX、XD、YMG、XML、LXX 和 SFI) 对 CYP2B6 的抑制率分别为 55.5%、58.3%、51.1%、72.6%、96.3% 和 91.0%; 5 种中药注射剂 (XD、GXN、XML、MLN 和 SFI) 对 CYP2C8 的抑制率分别为 61.5%、55.3%、56.2%、59.1% 和 94.7%, 1 种中药注射剂 (SFI) 对 CYP2C9 的抑制率为 94.2%; 7 种中药注射剂 (SX、XD、BGZ、GXN、YXDM、LXX、SFI) 对 CYP2C19 的抑制率分别为 51.3%、71.5%、68.2%、59.4%、60.1%、74.0% 和 87.2%; 2 种中药注射剂 (XML、SFI) 对 CYP2D6 的抑制率分别为 70.2% 和 81.5%; 1 种中药注射剂 (GKL) 对 CYP2E1 的抑制率为 56%, 6 种中药注射剂 (GYN、XD、GXN、YXDM、MLN 和 SFI) 对 CYP3A 的抑制率分别为 55.2%、57.3%、60.2%、75.4%、54.3% 和 83.4%。

2 中药注射剂 IC₅₀ 值

在 79 种中药注射剂中, 20 种中药注射剂对 CYP1A、13 种中药注射剂对 CYP2A6、15 种中药注射剂对 CYP2B6、16 种中药注射剂对 CYP2C8、12 种中药注射剂对 CYP2C19、16 种中药注射剂对 CYP2D6、12 种中药注射剂对 CYP2E1、20 种中药注射剂对 CYP3A 抑制率为 50% 的计算浓度低于根据每日最大剂量计算的最大浓度。各中药注射剂的 IC₅₀ 值详见表 4 (注射液剂) 和表 5 (冻干粉针剂)。

3 时间依赖性实验

比较共孵育 30 min 与预孵育实验的 CYP450 各亚型酶的活性, SF、SHM 对 CYP1A 的酶活性损失值在浓度为 5% 时分别为 21.2%、26.5%, 在浓度为 0.5% 时分别为 11.7%、22.1%; CH、BOE、BGZ、SF、SHM 对 CYP2A6 的酶活性损失值在浓度为 5% 时分别为 66.0%、41.6%、11.1%、10.1%、44.9%, 在浓度为 0.5% 时分别为 25.4%、30.5%、37.3%、42.3%、40.5%; XAP、SM、BGZ、SF、BOE 对 CYP2B6 的酶活性损失值在浓度为 5% 时分别为 6.8%、8.4%、4.7%、21.7%、22.9%, 在浓度为 0.5% 时分别为 13.8%、20.5%、31.0%、39.1%、19.7%; FTN、WT、BOE、SF、GT、SHM 对 CYP2C8 的酶活性损失值在浓度为 5% 时分别为 15.6%、28.4%、22.6%、23.1%、33.5%、17.9%, 在浓度为 0.5% 时分别为 37.6%、38.8%、7.1%、8.7%、17.5%、35.5%; BGZ 对 CYP2D6 的酶活性损失值在浓度为 5% 时为 25.1%, 在浓度为 0.5% 时为 33.1%;

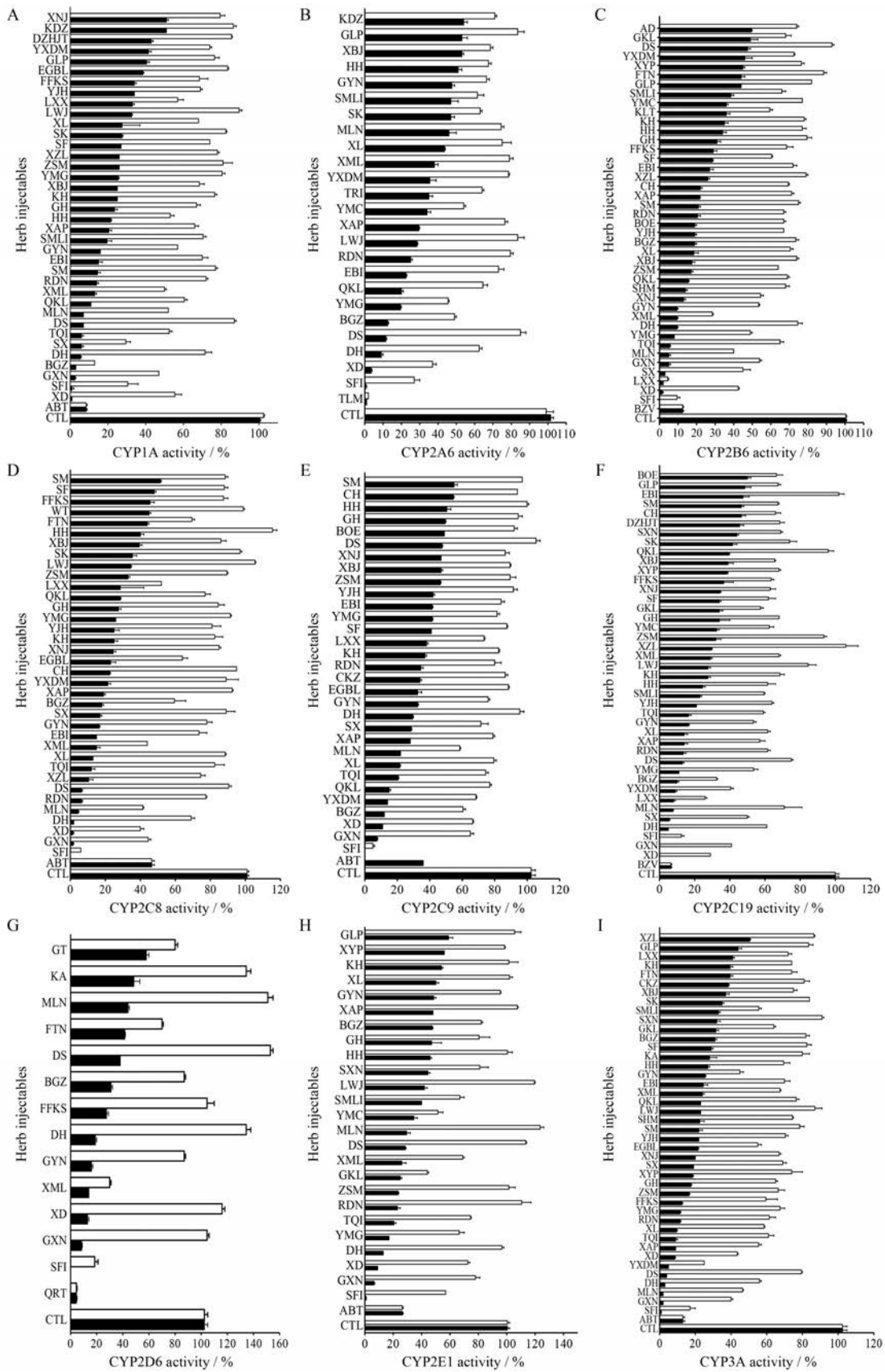


Figure 1 Inhibition activities of 79 herb injectables on nine human liver CYP450 enzymes (A-I) evaluated at 5% and 0.5%. The results of the residual enzyme activity were normalized to vehicle control and expressed as relative percentage ratio. Each histogram is the mean of double values ($n = 2$)

Table 4 IC₅₀ (v/v) values for P450 enzyme inhibition by the liquid injection investigated. The C_{MDD} (v/v) is the concentration of the injection calculated by the maximum daily dose

Name	C _{MDD} /%	IC ₅₀ /%									Name	C _{MDD} /%	IC ₅₀ /%								
		1A2	2A6	2C9	2D6	3A4	2B6	2C8	2E1	2C19			1A2	2A6	2C9	2D6	3A4	2B6	2C8	2E1	2C19
KTL	4.00	>5	>5	>5	>5	2.7	>5	>5	>5	>5	YMG	0.16	0.72	0.5	1.3	3.2	1.0	0.5	1.1	0.3	0.78
TMS	1.20	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	GXN	0.80	0.13	0.14	0.39	0.29	0.17	0.30	0.18	0.31	0.19
FTN	0.08	>5	>5	>5	1.1	1.4	1.0	1.5	>5	>5	GH	0.40	1.3	2.8	1.9	>5	1.2	1.0	0.9	1.8	1.4
KH	1.20	1.1	>5	1.3	2.2	1.7	1.4	1.6	1.6	1.7	SXG	4.00	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
SX	0.40	0.3	5.0	1.0	5.0	0.4	0.4	0.4	>5	0.4	OCVB	1.00	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
RDN	0.40	0.5	0.5	1.3	1.7	0.4	0.6	0.7	1.0	1.2	GSP	0.16	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
WT	0.08	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	SXN	0.40	3.1	>5	>5	>5	2.4	>5	3.5	2.3	0.7
XBJ	4.00	2.2	2.2	1.7	3.7	1.7	1.4	1.4	2.1	1.6	YMC	0.08	3.9	0.9	>5	>5	2.5	1.5	>5	1.2	0.2
GYN	0.08	0.5	1.2	0.6	0.3	0.5	0.9	1.1	1.9	1.1	GKL	0.20	>5	2.6	3.5	3.8	1.3	1.1	4.1	0.6	0.08
DZHJT	0.20	1.2	2.0	>5	>5	2.0	>5	2.1	1.2	2.1	SMLI	0.20	0.4	1.2	>5	>5	1.4	1.2	2.3	0.3	1.0
YX	0.10	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	TQI	0.80	0.2	0.4	0.5	1.4	0.3	0.3	0.5	0.5	0.7
HH	0.40	1.1	2.0	3.0	3.2	1.9	1.7	1.0	0.95	1.01	FFKS	0.24	0.6	>5	1.9	0.4	0.9	1.2	3.0	2.4	1.9
KDZ	0.80	2.4	2.5	>5	>5	>5	>5	3.4	>5	>5	HQ	0.40	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
BZTT	0.08	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	1.9	>5	XNJ	0.40	>5	>5	2.7	>5	1.0	0.3	2.1	>5	1.7
GLP	0.24	2.5	1.6	>5	3.0	1.8	1.6	1.8	1.1	2.8	YXDM	1.00	0.8	0.7	0.4	1.5	0.2	2.2	0.9	3.5	0.2
XD	0.40	0.17	0.14	0.32	0.23	0.15	0.17	0.13	0.17	0.11	SF	2.00	1.4	>5	2.1	>5	2.0	0.9	4.1	>5	1.7
CH	0.16	>5	>5	>5	>5	>5	2.1	2.1	>5	>5	XML	0.12	0.4	0.5	3.2	0.03	0.8	0.03	0.08	0.2	1.0
XAP	0.02	0.026	0.068	0.034	>0.1	0.010	0.020	0.024	0.030	0.019	CKZ	0.16	>5	>5	0.6	>5	>5	>5	>5	>5	>5
SQFZ	5.00	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	CGI	1.20	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
XGDT	0.04	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	GT	0.20	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
XL	0.08	0.48	0.83	0.64	1.2	0.60	0.58	1.0	1.0	0.61	TPDT	0.16	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
LWJ	6.00	1.5	1.4	>5	>5	1.5	>5	3.0	1.9	2.2	QKL	0.80	0.6	0.8	0.7	1.9	0.8	0.9	1.7	>5	>5
YJH	0.16	1.1	1.7	1.0	1.5	0.82	0.55	1.0	1.2	0.66	SHM	1.20	>5	>5	>5	>5	2.1	1.5	>5	>5	2.8
DS	0.40	0.39	0.34	0.84	0.48	0.34	1.0	0.38	0.90	0.65	SXT	0.12	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	3.7	>5
SM	2.00	1.5	>5	1.0	>5	1.6	1.0	>5	>5	1.3	LXX	2.40	>5	>5	>5	>5	2.4	0.009	1.0	2.1	0.11
KA	2.40	1.1	>5	>5	0.69	3.3	>5	>5	>5	>5	MLN	0.40	0.25	0.43	0.18	0.79	0.27	0.13	0.31	0.50	0.34
AD	2.00	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	SFI	0.32	0.08	0.07	0.02	0.03	0.15	0.07	0.05	0.11	0.05
SK	2.00	1.4	1.7	2.6	2.4	1.9	2.2	1.2	1.6	1.6	ZSM	0.08	0.60	-	1.43	1.42	0.72	0.52	0.97	0.42	0.70
BOE	0.60	>5	>5	2.3	>5	>5	1.1	>5	>5	>5	XZL	0.20	1.1	-	>5	>5	>5	1.4	1.3	>5	1.8
DH	1.60	0.29	0.29	0.59	0.42	0.30	0.35	0.29	0.38	0.28	HCS	0.40	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
XYP	0.40	>5	>5	2.5	>5	0.4	3.3	1.3	2.6	1.3	EGBL	1.00	2.2	4.2	1.1	>5	3.3	>5	1.5	0.6	1.5
BGZ	0.08	0.01	0.3	0.6	2.4	2.1	1.1	1.2	2.0	0.53	EBI	1.60	0.7	0.9	1.3	1.9	2.2	1.5	1.0	1.5	0.9

Table 5 IC₅₀ values for P450 enzyme inhibition by the powder injection investigated

Sample name	C _{MDD} /mg·mL ⁻¹	IC ₅₀ /mg·mL ⁻¹								
		1A2	2A6	2C9	2D6	3A4	2B6	2C8	2E1	2C19
DSDFS	0.04	>0.08	>0.08	>0.08	>0.08	>0.08	>0.08	>0.08	>0.08	>0.08
YQFM	1.04	>2.08	>2.08	>2.08	>2.08	>2.08	>2.08	>2.08	>2.08	>2.08
XST	0.10	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20
SYI	0.02	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04
CCPI	0.048	>0.096	>0.096	>0.096	>0.096	>0.096	>0.096	>0.096	>0.096	>0.096
GGs	0.80	>0.80	>0.80	>0.80	>0.80	>0.80	>0.80	>0.80	>0.80	>0.80
OSI	0.02	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04
SHL	0.24	0.049	0.188	0.192	0.445	0.162	0.387	0.157	0.174	0.153
BVP	0.01	>0.02	>0.02	>0.02	>0.02	>0.02	>0.02	>0.02	>0.02	0.004
GGE	0.02	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04	>0.04
LHI	0.016	>0.032	>0.032	>0.032	>0.032	>0.032	>0.032	>0.032	>0.032	>0.032
APCI	0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
PDSI	0.16	>0.32	>0.32	>0.32	>0.32	>0.32	>0.32	>0.32	>0.32	>0.32
XST	0.08	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	0.137	0.121	>0.16	>0.16	>0.16
SAI	0.004	>0.008	>0.008	>0.008	>0.008	>0.008	>0.008	>0.008	>0.008	>0.008

BGZ、SXN、SF、LXX、XZL、EGBL对CYP3A的酶活性损失值在浓度为5%时分别为26.8%、10.4%、21.1%、28.9%、55.7%、24.0%，在浓度为0.5%时为22.1%、29.1%、28.1%、29.0%、17.0%、30.2%。这些中药注射剂酶活性抑制率的测定结果均呈现时间依赖性，见图2。

讨论

中药注射剂多为复方制剂，其成分相对较复杂，如双黄连注射剂^[10]、苦参碱注射液^[11]等。中药注射剂发挥药效的物质基础还是化学单体，这些化学物质的体内过程也是要通过CYP450代谢^[12]、排泄出体外^[13]，对

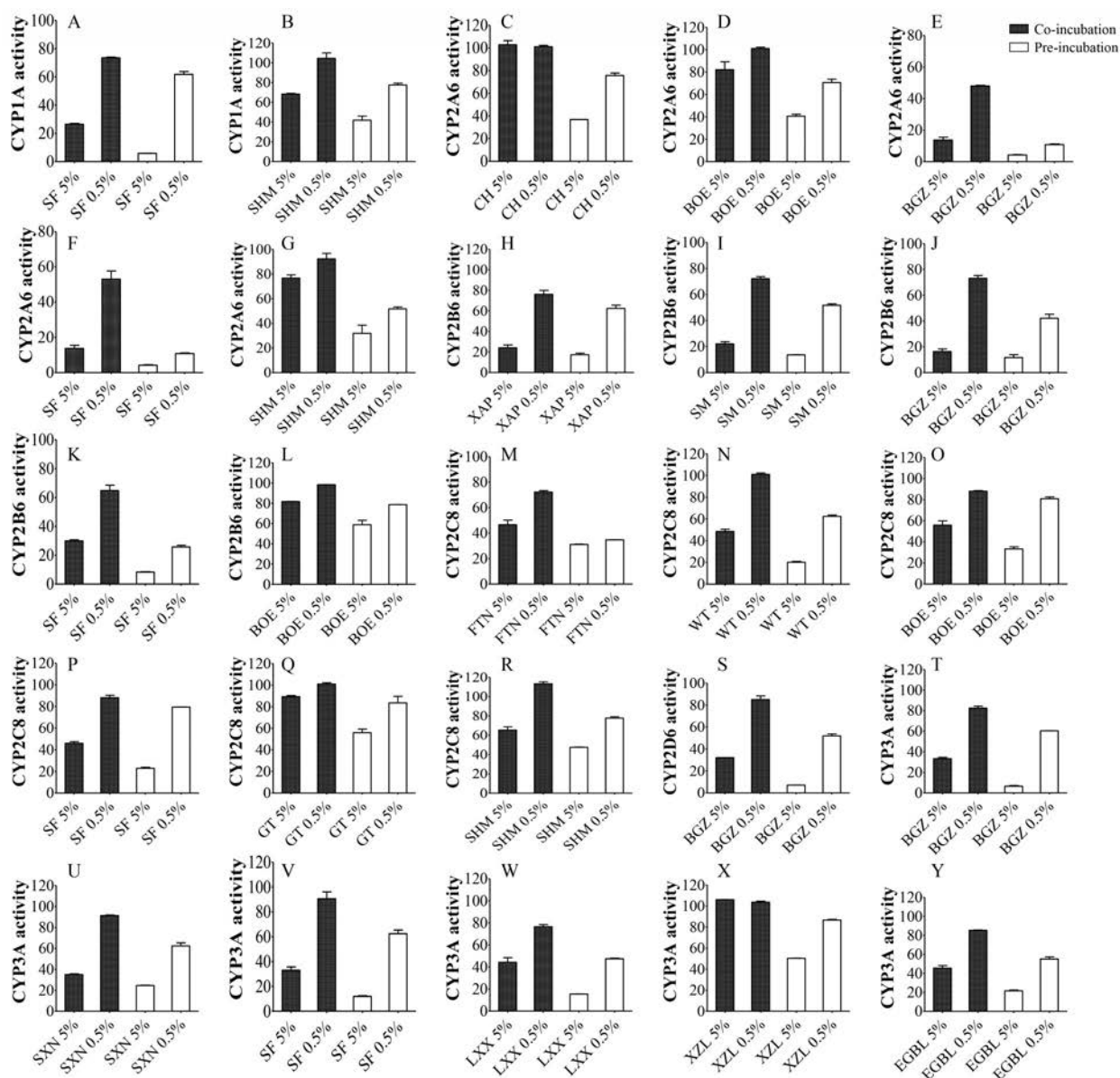


Figure 2 The enzyme activity of CYP450 after the herb injectables pre-incubated or co-incubated with HLM for 30 min. The data are represented as mean \pm SD of 2 independent incubations. A, B: CYP1A; C-G: CYP2A6; H-L: CYP2B6; M-R: CYP2C8; S: CYP2D6, T-Y: CYP3A

CYP450 也存在抑制或诱导的作用^[14]。由 CYP450 的抑制或诱导引起的 HDI, 已成为临床常见的问题。CYP450 是体内外潜在 DDI 研究的热点, CYP450 混合孵育体系常常被用作体外预测 DDI 或 HDI 的常用工具。然而, 实验室间所具备的实验条件、特异性探针底物选择的差异常常会导致室间评估结果的不同。在这项研究中, 在一个孵育体系中系统评估这些中药注射剂对 9 种 CYP450s 的抑制能力, 为平行地比较各注射剂的抑制强度提供实验数据支持。

国内外学者预测中药注射剂对 CYP450 的抑制或诱导作用的研究越来越多, 中药注射剂抑制作用的评价不像单体化合物一样有确切的摩尔质量数, 但是其给药

方式为静脉滴注, 很多学者使用人体的血浆容量 5 L 进行体积比浓度 (v/v) 估算研究, 推动了临床上中药注射液与其他药物联合使用的科学性和合理性^[15,16]。并且在作者前期的研究中发现, 灯盏细辛注射液 (EBI) 体外抑制 CYP3A 的实验结果 IC_{50} 和 K_i 值分别为 0.4% 和 0.24%, 使用最大允许日剂量 (40~80 mL) 进行初步估算为 0.8%~1.6%, 大鼠体内研究进一步证实 EBI 对咪达唑仑药代动力学具有显著的影响^[17]。作者认为在使用临床剂量治疗后, 人体可能会出现抑制。因此, 本研究中药注射液选择终浓度为 5% 和 0.5% (v/v)、中药注射用粉针剂使用 2 和 0.2 倍 C_{MDD} ($mg \cdot mL^{-1}$) 作为 CYP450s 抑制实验的初筛浓度, 尽可能模拟体内血浆药物浓度。

对于评价的79种中药注射剂,按照其对CYP450亚型抑制的 IC_{50} 值与体内预估计的体积比浓度的比值,一些注射剂发生HDI的可能性较高。如血必净注射液、丹红注射液、香丹注射液、冠心宁注射液、丹参酮II注射液、灯盏花素注射液等潜在的抑制作用值得临床警惕,这也与文献报道的相一致^[15]。

TDI类型的DDI预测更具有隐蔽性和挑战性,母体药物必须经历一系列的代谢转化,最终与CYP450作用发挥抑制作用^[18]。在本研究中,5%浓度的几种中药注射剂在共孵体系中的抑制作用不明显,如CH、BOE和SHM对CYP2A6的抑制作用,BOE对CYP2B6的抑制作用,GT对CYP2C8的抑制作用,XZL对CYP3A的抑制作用。但是当分别与HLM预孵育和共孵育30 min后,比较两组CYP450活性,TDI抑制作用就区分出来了。与可逆性抑制相比,TDIs在临床上可引起更严重的药物安全问题,是非常危险的。因此,医生应该更加警惕这些通过代谢抑制CYP450引起临床药物相互作用的中药注射剂。

目前,对于中药注射剂HDI多采用体积百分比浓度的评价方式,由于中药注射剂不能完全阐明化学物质的百分含量,抑制、诱导作用多是综合作用的结果。另外中药注射剂体外的成分在一定程度上,与体内的浓度也存在差异。利用高灵敏度的分析仪器阐明中药注射剂中发挥CYP450酶抑制作用的成分及具有CYP450酶时间依赖性的成分,是当前HDI研究的前沿热点^[19],也是下一步实验研究工作的重要内容。但是,体外预测在一定的研究阶段能起到预警、预测的效果,随着科学技术的发展,基于CYP450s的DDI的信息将会越来越多,评价也将越来越科学。

作者贡献: 韩永龙与郭澄教授为本研究的组织者,姜波、石美智与张科之为本研究内容的实验者,陈君君与杨姣为本文撰写和数据处理提供咨询与帮助。

利益冲突: 本文研究内容不存在任何利益冲突。

References

- [1] Li X, Chen H, Jia W, et al. A metabolomics-based strategy for the quality control of traditional Chinese medicine: shengmai injection as a case study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 836179.
- [2] Xu HM, Wang Y, Liu NF. Safety of an injection with a mixture of extracts from *Herba Artemisiae Annuae*, *Fructus Gardeniae* and *Flos Lonicerae* [J]. *Pharm World Sci*, 2009, 31: 458-463.
- [3] Liu LY. *In vitro* inhibition of 4 anti-tumor traditional Chinese medicine injections on activities of 7 main cytochrome P450s in human liver microsome [J]. *Chin J Clin Pharm Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2014, 19: 522-527.
- [4] Zou L. Advanced in drug-drug interactions among traditional Chinese medicine injections [J]. *Cent South Pharm* (中南药学), 2016, 14: 1183-1187.
- [5] Han YL, Li D, Ren B, et al. Evaluation of impact of *Herba Erigerontis* injection, a Chinese herbal prescription, on rat hepatic cytochrome P450 enzymes by cocktail probe drugs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139: 104-109.
- [6] Ye LH, Zhao XQ, Kong LT, et al. Inhibitory effects of Danhong Injection and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes *in vitro* [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32: e4250.
- [7] Chatterjee P, Franklin MR. Human cytochrome p450 inhibition and metabolic-intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31: 1391-1397.
- [8] Walsky RL, Gaman EA, Obach RS. Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8 [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45: 68-78.
- [9] Zhang F, Huang J, He RJ, et al. Herb-drug interaction between *Styrax* and warfarin: molecular basis and mechanism [J]. *Phyto-medicine*, 2020, 77: 153287.
- [10] Gao XY, Guo MX, Li Q, et al. Plasma metabolomic profiling to reveal antipyretic mechanism of Shuang-huang-lian injection on yeast-induced pyrexia rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e100017.
- [11] Tian J. Determination of matrine, sophoridine and oxymatrine in Compound Kushen Injection by HPLC [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2007, 32: 222-224.
- [12] Ge GB. Deciphering the metabolic fates of herbal constituents and the interactions of herbs with human metabolic system [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17: 801-802.
- [13] Hei H, Zhang Y, Xu DQ, et al. Metabolism of the synthetic cannabinoid PX-2 in human liver microsomes [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2020, 55: 1201-1208.
- [14] Shang FH, Feng S, Chen Q, et al. Effects of Jiawei Foshou San capsule on rat hepatic cytochrome P450 enzymes *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2019, 54: 1101-1107.
- [15] Zhang JX, Qi MJ, Shi MZ, et al. Effects of Danhong injection, a traditional Chinese medicine, on nine cytochrome P450 isoforms *in vitro* [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33: e4454.
- [16] Li Z, Hou J, Li W, et al. Effect of injection of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on activity of CYP450 subtypes in human liver [J]. *Drug Eval Res* (药物评价研究), 2018, 41: 1224-1228.
- [17] Han YL, Dan L, Bin R, et al. Evaluation of impact of *Herba Erigerontis* injection, a Chinese herbal prescription, on rat hepatic cytochrome P450 enzymes by cocktail probe drugs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139: 104-109.
- [18] Xie SS, Wang P, Guo JJ, et al. Research advances of time-dependent inhibition of cytochrome P450 enzymes in drug discovery and development [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2013, 32: 419-426.
- [19] Zhou QH, Zhu YD, Zhang F, et al. Interactions of drug-metabolizing enzymes with the Chinese herb *Psoraleae Fructus* [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17: 858-870.