

# 绞股蓝总苷对正常与高脂血症大鼠体内 CYP3A2 酶活性影响的差异性研究

尹卫红, 李娇, 王思雯, 于超, 崔明宇\*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘要** 目的: 利用探针药物法评价绞股蓝总苷(Gyps)对正常和高脂血症大鼠体内 CYP3A2 酶活性的影响。方法: 实验动物分为正常大鼠对照组、正常大鼠 Gyps 组、高脂大鼠对照组、高脂大鼠 Gyps 组。对照组及 Gyps 组分别连续给予空白溶剂及 Gyps 7 d。第 8 天, 各组大鼠均灌胃给予探针药物氨苯砒 1 次。采用 HPLC 法测定各组探针药物的血药浓度并计算其药动学参数, 分析 Gyps 对正常和高脂血症大鼠体内 CYP3A2 酶活性的影响。结果: 与正常大鼠对照组和高脂大鼠对照组相比, 给予 Gyps 干预后, 正常大鼠 Gyps 组和高脂大鼠 Gyps 组中氨苯砒的  $AUC$ 、 $C_{max}$  显著升高,  $t_{1/2}$  显著延长,  $CL_z/F$  显著降低( $P < 0.01$ )。高脂大鼠对照组与正常大鼠对照组相比, 氨苯砒的  $AUC$  显著升高,  $CL_z/F$  显著下降( $P < 0.01$ )。在给予 Gyps 后, 与正常大鼠 Gyps 组相比, 高脂大鼠 Gyps 组中氨苯砒  $AUC$  的升高及  $CL_z/F$  的下降程度更为显著( $P < 0.01$ )。结论: Gyps 可抑制大鼠体内 CYP3A2 酶的活性, 提示临床中 Gyps 与经人体 CYP3A4 代谢药物联用时, 应注意调整药物剂量以规避潜在的药物相互作用风险, 在高脂血症状态下更应引起注意。

**关键词** 绞股蓝总苷; 高脂血症; CYP3A2 酶; 探针药物法; 药物相互作用

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2026)04-0039-06

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260073

细胞色素 P450 酶家族(CYP450)在肝脏中主要负责 I 相药物代谢, 据报道 CYP450 参与 90% 以上的酶促反应, CYP3A 亚家族是人体内最重要的药物代谢酶系之一<sup>[1-2]</sup>, 其中 CYP3A4 酶(大鼠 CYP3A2 为其同源酶)占肝内代谢酶总量的 30% ~ 40%; 在临床药物代谢中, 约 50% 的药物需经其催化完成代谢转化, 它也是人体中含量最丰富的代谢酶, 在药物、毒物及内源性物质的代谢中均发挥关键作用<sup>[3-5]</sup>。然而, 近年研究<sup>[6-8]</sup>发现, CYP3A4 酶活性不仅受遗传多态性调控, 更易受疾病状态及外源性物质的影响。高脂血症作为典型的代谢紊乱性疾病, 可改变肝脏的微环境和氧化应激水平<sup>[9-10]</sup>, 从而可能对 CYP3A4 酶的表达和活性产生影响, 增加药物相互作用的风险, 影响临床用药的安全性。

绞股蓝总苷(Gypenosides, Gyps)为绞股蓝的主要活性成分, 其含有的三萜皂苷类物质具有良好的降脂、保肝及抗肿瘤等作用<sup>[11-13]</sup>。部分患者因单一用药无法实现降脂目标, 临床将 Gyps 与经 CYP3A4 代谢的他汀类药物(如阿托伐他汀、辛伐他汀)联合用于高脂血症及相关心血管疾病的协同治疗<sup>[14-15]</sup>。现有研究<sup>[16]</sup>表明 Gyps 在体外环境下对 CYP3A4 酶的活性具有抑制作用, 但目前尚未见 Gyps 对体内及高脂血症状态下 CYP3A4 酶活性影响的相关研究, 由于 CYP3A4 酶参与众多药物代谢过程, 可能引发的药物相互作用风险有待确证。

因此, 本实验通过构建高脂血症大鼠模型, 利用体内探针药物法系统评估 Gyps 在正常及高脂血症大鼠体内对 CYP3A2 酶活性的影响, 旨在为 Gyps 的中药联用配伍的合理性研究提供科学依据。

## 1 材料

### 1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠, 雄性, 体质量( $200 \pm 20$ ) g, 购自黑龙江中医药大学实验动物中心, 许可证号: SCXK(黑)2023-001。大鼠饲养条件: 温度( $24 \pm 2$ )℃, 湿度( $56 \pm 2$ )%, 光照时间明暗各 12 h, 通风, 自由摄食和饮水。动物实验经黑龙江中医药大学实验动物伦理

收稿日期: 2025-04-27 修回日期: 2025-12-12

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZHY-2022-117); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2023YJSCX031)

作者简介: 尹卫红(1998-), 男, 硕士研究生, 从事药物动力学及临床药学研究。

\* 通信作者: 崔明宇(1971-), 女, 博士, 副教授, 从事中药活性成分及药物动力学研究。

委员会批准(批号 2024053107)。

### 1.2 药品与试剂

氨苯砒(纯度 98%,批号 BD22662)购自上海毕得医药科技股份有限公司;绞股蓝总苷胶囊(含量 60 mg/粒,批号 20220202)购自安康北医大制药股份有限公司;萘普生钠标准品(纯度 ≥ 98%,批号 140101-202412)购自青岛捷士康生物科技有限公司;氨苯砒标准品(纯度 99.2%,批号 100114)购自中国食品药品检定研究院;色谱纯乙腈(批号 E2230120)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;分析纯甲醇(批号 20240902)购自天津市天力化学试剂有限公司;冰醋酸(批号 20240504)购自天津市大茂化学试剂合伙企业。

### 1.3 主要仪器

BT25S 型电子天平(德国 Sartorius 公司);ZGDCY-12S 型氮吹仪(上海梓桂仪器有限公司);80-2 型台式离心机(天津市赛得利斯实验分析仪器制造厂);KQ-500DB 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);XW-80A 型漩涡振荡器(上海医用仪器厂);LC-2010A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);Diamonsil C18 色谱柱(北京迪科马科技有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C18 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>;检测波长: 246 nm;柱温: 30 ℃;进样量: 20 μL;流动相: 乙腈-0.2% 乙酸水溶液梯度洗脱,洗脱顺序见表 1。

表 1 梯度洗脱顺序

| $t_R/\text{min}$ | 乙腈/%    | 0.2% 乙酸水/% |
|------------------|---------|------------|
| 0.01 ~ 11.00     | 25      | 75         |
| 11.01 ~ 15.00    | 25 ~ 47 | 75 ~ 53    |
| 15.01 ~ 30.00    | 47      | 53         |

### 2.2 药液的配制

#### 2.2.1 探针药物标准储备液、标准工作液及质控样品工作液的配制

精密称取 10.00 mg 氨苯砒标准品,置于 10 mL 容量瓶中,加入甲醇充分摇匀,配制成 1.00 mg·mL<sup>-1</sup>的氨苯砒标准储备液,于-4 ℃冰箱储存备用。准确移取氨苯砒标准储备液适量,用甲醇逐级稀释成 0.05、0.1、0.5、1、3、5、10、15 μg·mL<sup>-1</sup>的系列标准工作液。另同法配制 1.00 mg·mL<sup>-1</sup>的氨苯砒标准储备液并准确移取适量,稀释成 0.1、2、10 μg·mL<sup>-1</sup>的质控样品工作液,临用现配。

#### 2.2.2 内标储备液及工作液的配制

精密称取萘普生钠标准品 10.00 mg,置于 10 mL 容量瓶中,加入适量甲醇充分摇匀得到 1.00 mg·mL<sup>-1</sup>的内标储备液,于-4 ℃冰箱储存备用。准确移取 100 μL 的内标储备液于 10 mL 容量瓶中,加入甲醇充分摇匀得到 10 μg·mL<sup>-1</sup>内标工作溶液。

#### 2.2.3 探针药物氨苯砒溶液配制

取氨苯砒原料药适量于烧杯中,加入 0.5% CMC-Na 溶液后超声混匀得 5 mg·mL<sup>-1</sup>灌胃液,临用现配。

#### 2.2.4 绞股蓝总苷溶液配制

取绞股蓝总苷胶囊适量,加入 0.5% CMC-Na 溶液超声混匀得 5 mg·mL<sup>-1</sup>的灌胃液,临用现配。

### 2.3 动物造模

实验动物随机分为正常组及模型组。模型组喂食高脂饮食,用于建立高脂血症模型;正常组喂食普通饮食,用于健康大鼠的日常喂养以维持其正常生理状态。6 周后,采集血液样本检测血脂水平,以确定高脂血症模型是否建立成功。

### 2.4 动物分组及给药

将大鼠随机分为 4 组,每组 6 只。按照模型和给药方式的不同分组如下:正常大鼠对照组、正常大鼠 Gyps 组、高脂大鼠对照组和高脂大鼠 Gyps 组。正常大鼠 Gyps 组和高脂大鼠 Gyps 组每日灌胃给予 19 mg·kg<sup>-1</sup> Gyps(按照人常用的临床剂量换算),正常大鼠对照组和高脂大鼠对照组每日给予 0.5% CMC-Na 溶液,连续给药 7 d。在第 8 天,所有大鼠均灌胃给予 20 mg·kg<sup>-1</sup> 氨苯砒 1 次。

### 2.5 血浆样品的采集

各组大鼠给药前禁食(自由饮水)12 h。在次日于氨苯砒给药前及给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48 h,通过眼眶静脉丛采集全血样本,置含肝素钠抗凝剂的离心管中,经 3 500 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,分离获得上层血浆,置于-20 ℃冰箱保存待测。

### 2.6 血浆样品的处理

血浆样本前处理采用蛋白沉淀法,在 100 μL 血浆样品加入 50 μL 内标液和 1 mL 乙腈,涡旋混匀 2 min,离心 10 min(3 500 r·min<sup>-1</sup>),吸取 1 mL 上清液置氮气流下吹干。用 100 μL 初始流动相比比例溶液进行复溶,涡旋后过滤,进样分析测定。

### 2.7 统计与分析

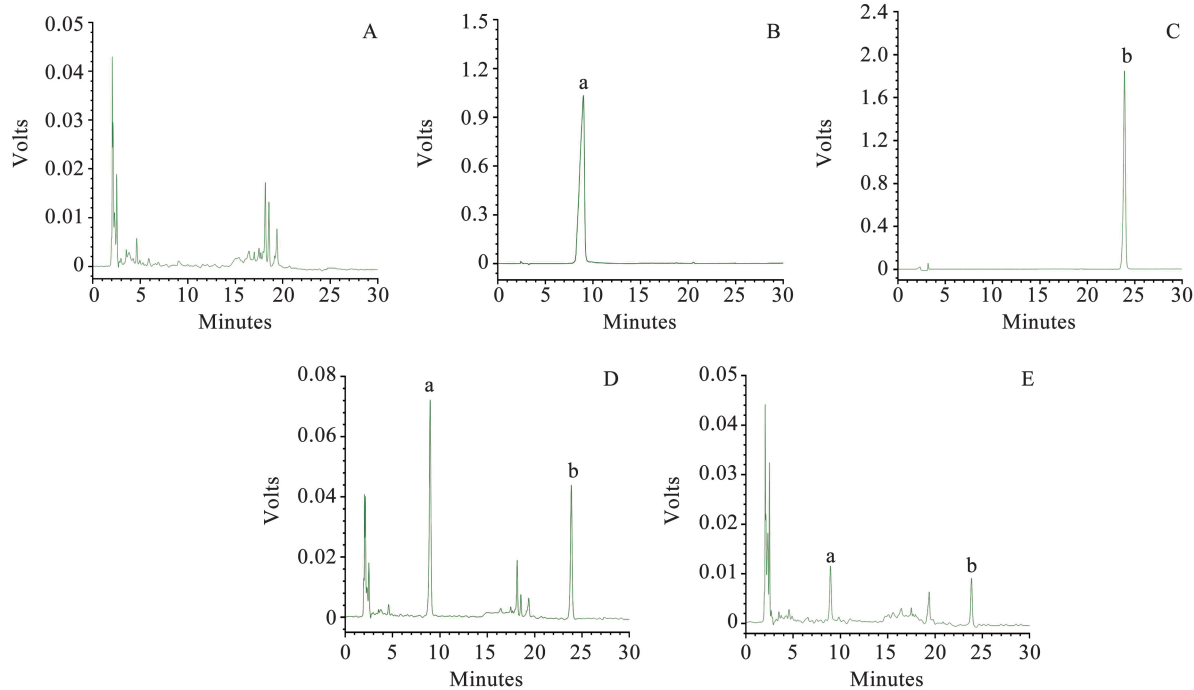
采用 DAS2.0 软件分析计算药动学参数,参数结果以平均值 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述。并运用 SPSS Statistics 27.0 软件分析进行统计分析,选用单因素方差分析(One-way ANOVA)处理, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

2.8 方法学考察

2.8.1 专属性考察

采用所建立的分析方法分别检测大鼠空白血浆、氨苯砜标准品溶液、萘普生钠标准溶液、空白血浆 + 氨

苯砜标准溶液 + 萘普生钠标准溶液、给药 2 h 后血浆样品 + 萘普生钠标准溶液。结果如图 1 所示,氨苯砜及内标的保留时间分别为 8.96 min 和 23.87 min,峰型良好、分离度符合要求,专属性强。



注:A. 大鼠空白血浆;B. 氨苯砜标准品;C. 内标;D. 空白血浆 + 氨苯砜标准品 + 内标;E. 给药(2 h)血浆 + 内标。a. 氨苯砜;b. 萘普生钠。

图 1 专属性色谱图

2.8.2 线性范围

精密吸取“2. 2. 1”项下的氨苯砜工作溶液 100  $\mu\text{L}$ ,氮气吹干后,加入 100  $\mu\text{L}$  大鼠空白血浆,制得浓度分别为 0.05、0.1、0.5、1、3、5、10、15  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的标准血浆样品,按照“2. 6”项下的方法进行生物样品处理,“2. 1”项下的色谱条件进行测定。以氨苯砜的色谱峰面积与内标物的峰面积的比值对氨苯砜浓度进行线性回归分析,标准曲线为  $Y = 0.278X + 0.0361$  ( $R^2 = 0.9991$ )。结果表明氨苯砜血浆浓度在 0.05 ~ 15  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内线性关系良好,定量下限为 0.05  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.8.3 精密度、准确度、提取回收率及稳定性

精密吸取“2. 2. 1”项下的质控样品工作液

100  $\mu\text{L}$ ,氮气吹干后,加入 100  $\mu\text{L}$  大鼠空白血浆,制得 0.1、2、10  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的低、中、高 3 个浓度的质控样品溶液各 5 份,按照“2. 6”项下方法处理,“2. 1”项下的色谱条件进行测定。3 种浓度于同日内分别测定 5 次,考察日内精密度及准确度;连续测定 5 d,考察日间精密度及准确度。另取大鼠空白血浆,照质控样品同法处理后,加入氨苯砜纯溶液,同法获得相同的低、中、高 3 个浓度的回收率对照品,同法测定,考察提取回收率。在进行稳定性考察时,将质控样品分别在室温放置 24 h、进样器 24 h、反复冻融 3 个循环、冷冻 30 d 后,同法处理及测定。上述结果均符合生物样品测定要求,见表 2。

表 2 精密度、准确度、提取回收率及稳定性结果 (%)

| 探针药物 | 浓度/( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 精密度(RSD) |      | 准确度    |        | 提取回收率 | 稳定性(RE) |       |      |       |
|------|-------------------------------------------|----------|------|--------|--------|-------|---------|-------|------|-------|
|      |                                           | 日内       | 日间   | 日内     | 日间     |       | 室温      | 进样器   | 冻融循环 | 冷冻    |
| 氨苯砜  | 0.1                                       | 4.75     | 4.79 | 106.11 | 107.82 | 81.88 | 6.41    | -1.45 | 7.84 | 5.84  |
|      | 2                                         | 1.04     | 1.65 | 99.89  | 102.29 | 86.94 | /       | /     | /    | /     |
|      | 10                                        | 1.24     | 1.28 | 101.04 | 99.00  | 76.59 | 1.32    | 2.29  | 3.11 | -1.40 |

3 结果

3.1 平均血药浓度 - 时间曲线

测定各组大鼠体内氨苯砜的血药浓度,并绘制平均血药浓度 - 时间曲线,结果见表 3、图 2。

表 3 氨苯砜在大鼠体内不同时间点的血药浓度( $\bar{x} \pm s, n=6, \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

| 组别          | 0.083 h     | 0.25 h      | 0.5 h       | 1 h         | 2 h         | 3 h         | 4 h         |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 正常大鼠对照组     | 0.92 ± 0.02 | 2.73 ± 0.03 | 3.84 ± 0.02 | 4.62 ± 0.24 | 5.11 ± 0.13 | 4.22 ± 0.29 | 3.82 ± 0.10 |
| 正常大鼠 Gyps 组 | 1.80 ± 0.03 | 3.84 ± 0.09 | 4.68 ± 0.22 | 5.89 ± 0.40 | 6.54 ± 0.34 | 6.08 ± 0.20 | 5.74 ± 0.12 |
| 高脂大鼠对照组     | 0.80 ± 0.05 | 2.75 ± 0.12 | 3.83 ± 0.09 | 4.86 ± 0.22 | 4.97 ± 0.40 | 4.18 ± 0.12 | 3.63 ± 0.11 |
| 高脂大鼠 Gyps 组 | 1.81 ± 0.04 | 3.93 ± 0.16 | 4.80 ± 0.33 | 7.42 ± 0.79 | 8.41 ± 1.44 | 6.95 ± 0.10 | 6.08 ± 0.45 |
|             | 6 h         | 8 h         | 12 h        | 24 h        | 36 h        | 48 h        |             |
| 正常大鼠对照组     | 2.90 ± 0.10 | 1.92 ± 0.09 | 1.20 ± 0.07 | 0.84 ± 0.02 | 0.57 ± 0.05 | 0.22 ± 0.01 |             |
| 正常大鼠 Gyps 组 | 4.89 ± 0.14 | 3.73 ± 0.10 | 2.63 ± 0.09 | 2.04 ± 0.08 | 1.14 ± 0.09 | 0.66 ± 0.05 |             |
| 高脂大鼠对照组     | 3.03 ± 0.11 | 2.27 ± 0.09 | 1.27 ± 0.13 | 0.87 ± 0.09 | 0.60 ± 0.01 | 0.30 ± 0.03 |             |
| 高脂大鼠 Gyps 组 | 5.37 ± 0.30 | 4.28 ± 0.42 | 3.17 ± 0.11 | 2.69 ± 0.17 | 1.72 ± 0.06 | 0.84 ± 0.12 |             |

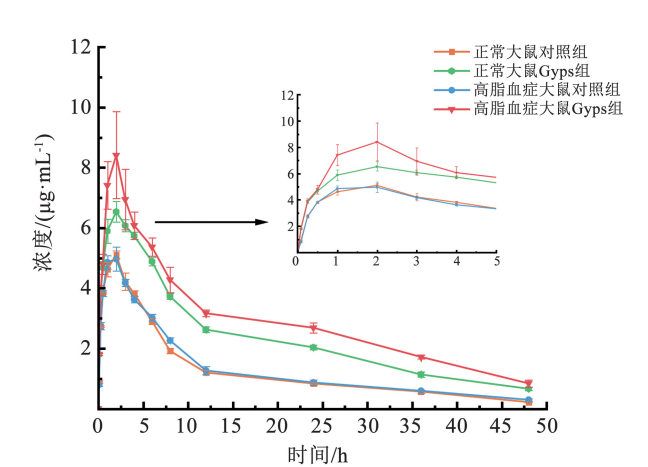


图 2 氨苯砜在大鼠体内平均血药浓度 - 时间曲线( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

3.2 药动学参数

经 DAS2.0 药动学软件计算氨苯砜的药动学参数见表 4。与正常和高脂大鼠对照组相比,经过给予 Gyps 干预后,正常大鼠 Gyps 组和高脂大鼠 Gyps 组中氨苯砜的  $CL_z/F$  分别降低 48.39%, 58.62%;  $AUC_{(0-1)}$  分别升高 87.41%, 122.55%;  $AUC_{(0-\infty)}$  分别升高 99.88%, 140.70%;  $C_{max}$  分别升高 27.71%, 69.50%;  $t_{1/2}$  分别延长 24.96%, 31.54% ( $P < 0.01$ )。

此外,高脂大鼠对照组与正常大鼠对照组相比,氨苯砜的  $AUC_{(0-1)}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$  分别升高 4.63% 和 6.79%,  $CL_z/F$  下降 6.45% ( $P < 0.01$ )。在给予 Gyps 后,与正常大鼠 Gyps 组相比,高脂大鼠 Gyps 组中氨苯砜的  $AUC_{(0-1)}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$  分别升高 24.25%, 28.60%;  $CL_z/F$  下降 25% ( $P < 0.01$ )。

表 4 氨苯砜在大鼠体内药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

| 组别          | $AUC_{(0-1)}/$<br>(mg/L · h) | $AUC_{(0-\infty)}/$<br>(mg/L · h) | $t_{1/2}/h$     | $T_{max}/h$ | $C_{max}/$ (mg/L) | $CL_z/F/$<br>(L · h <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> ) |
|-------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-------------|-------------------|--------------------------------------------------------|
| 正常大鼠对照组     | 60.05 ± 1.53                 | 64.52 ± 1.60                      | 13.14 ± 1.09    | 1.83 ± 0.41 | 5.16 ± 0.04       | 0.31 ± 0.01                                            |
| 正常大鼠 Gyps 组 | 112.54 ± 2.05 **             | 128.96 ± 5.06 **                  | 16.42 ± 1.16 ** | 1.83 ± 0.41 | 6.59 ± 0.34 **    | 0.16 ± 0.01 **                                         |
| 高脂大鼠对照组     | 62.83 ± 0.93 ##              | 68.90 ± 1.67 ##                   | 13.95 ± 0.46    | 1.67 ± 0.52 | 5.18 ± 0.08       | 0.29 ± 0.01 ##                                         |
| 高脂大鼠 Gyps 组 | 139.83 ± 2.27 * ##           | 165.84 ± 10.45 * ##               | 18.35 ± 2.56 ** | 1.50 ± 0.55 | 8.78 ± 1.14 * ##  | 0.12 ± 0.01 * ##                                       |

注:与对照组相比, \*\*  $P < 0.01$ ;与正常大鼠相比, ##  $P < 0.01$ 。

4 讨论

绞股蓝作为药食同源植物的典型代表,其核心活性成分 Gyps 已被证实可通过多靶点机制发挥神经保护、骨代谢调节及肝脏修复等功能。临床证据表明,绞股蓝总苷在帕金森、骨质疏松,以及代谢性疾病(如非酒精性脂肪肝、高脂血、动脉粥样硬化)等方面具有明确的治疗价值<sup>[17-19]</sup>。然而,随着其在慢性疾病中的广泛应用,当该类提取物与化学药物联合应用时,其复杂的代谢调控特性可能引发潜在的中西药物相互作用。

目前,CYP450 酶系所介导的药物代谢已成为中西药联用的核心风险因素<sup>[20]</sup>。研究证实,临床上所发生的药物相互作用,约 70% 源于酶抑制,23% 源于酶诱导<sup>[21]</sup>。由于中药所含的活性成分复杂,可能会通过调控 CYP450 酶活性,显著改变联用化学药物的代谢<sup>[20]</sup>。研究表明临床上人参与阿托伐他汀联用时,导致阿托伐他汀血药浓度升高,患者出现肝损伤和肌炎

的不良反应,其与人参对 CYP3A4 酶的抑制作用有关<sup>[22-23]</sup>。此外, SCHOLZ 等<sup>[24]</sup> 在健康志愿者中开展的临床研究表明,作为 CYP3A4 酶强效诱导剂的圣约翰草,在与 CYP3A4 酶介导的利伐沙班联用时,可通过诱导酶活性加速药物代谢,导致利伐沙班的  $C_{\max}$  与 AUC 降低进而使其体内抗凝效应减弱。这种双向调节特性使得中药与西药的联合应用存在不可忽视的临床风险,尤其在长期用药的慢性病患者群体中更需谨慎评估。

体内探针药物法是研究代谢酶活性的经典方法,通过给予机体特定剂量的探针药物,通过药动力学参数的变化来考察代谢酶活性的变化<sup>[25]</sup>。因此,为明确 Gyps 对 CYP3A2 代谢酶活性的影响,本研究基于该经典方法,在文献研究基础上<sup>[26]</sup>,选用氨苯砜作为 CYP3A2 特异性探针药物,以正常大鼠和高脂血症大鼠为研究模型,首次系统探究 Gyps 对体内 CYP3A2 酶活性的影响。结果显示,与正常大鼠和高脂大鼠对照组相比, Gyps 干预后,正常大鼠和高脂大鼠 Gyps 组中均呈现氨苯砜的  $AUC_{(0-1)}$ 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 、 $C_{\max}$  显著升高,  $t_{1/2}$  显著延长,  $CL_z/F$  显著降低 ( $P < 0.01$ )。这一结果说明 Gyps 可通过抑制该酶介导的 I 相代谢反应,减缓氨苯砜的体内代谢过程,使氨苯砜清除速率降低、增加血浆暴露量。

此外,高脂大鼠对照组与正常大鼠对照组相比,氨苯砜的 AUC 显著升高,  $CL_z/F$  显著下降,说明高脂血症可能导致大鼠体内 CYP3A2 酶活性降低,药物清除减慢,这一差异可能与高脂血症导致的肝脏微环境改变密切相关。文献报道,长期高脂饮食诱导肥胖和血脂异常状态下,可通过双重机制损伤 CYP450 酶系统,一方面通过氧化应激诱导 CYP3A 亚家族基因转录下调,使酶蛋白表达量减少<sup>[27]</sup>;另一方面通过干扰核受体(如 PXR、LXR $\alpha$  等)介导的药物代谢酶及转运体功能受损而减慢代谢<sup>[28]</sup>。

在给予 Gyps 后,与正常大鼠 Gyps 组相比,高脂大鼠 Gyps 组中氨苯砜的 AUC 显著升高、 $CL_z/F$  显著下降,且该变化幅度较未给予 Gyps 时更为显著。这可能是 Gyps 对 CYP3A2 酶的直接抑制作用与高脂血症的病理状况产生了叠加效应,从而对 CYP3A2 酶活性产生双重抑制,最终导致其体内药动力学变化更为显著。

依据大鼠 CYP3A2 与人 CYP3A4 具有高度的氨基酸序列同源性,从临床用药安全角度考虑,在肝功能未受损的正常人群中, Gyps 也可能抑制 CYP3A4 活性,提示其与环孢素、胺碘酮、利伐沙班等 CYP3A4 底物药物联用时,常规剂量可能导致血药浓度超出安全范围,

增加肾毒性、心律失常及出血等风险;而在代谢功能受损的高脂血症患者中,高脂血症本身已降低了 CYP3A4 的活性, Gyps 干预后进一步加强对代谢酶活性的抑制,这种叠加效应一方面可能通过提高他汀的血浆暴露量而增强降脂作用,但也可能增加他汀类药物肝损伤、肌痛等不良反应风险,建议应在医生指导下,依据个人情况调整用法与用量。

综上,本研究揭示了在高脂血症的病理状态下, Gyps 对大鼠 CYP3A2 酶活性的抑制作用会明显增强。研究结果不仅为临床 Gyps 与 CYP3A 底物药物联用的合理性提供了参考,更提示在肝受损患者的个体化用药中,需综合考量疾病状态及药物对代谢酶活性影响的双重调控作用。由于大鼠和人类在肝脏表达模式、底物结合特异性及核受体调控通路等方面存在种属差异,未来仍需在分子机制解析和临床转化验证层面持续研究,为基于病理状态的精准药物相互作用预测及中西药联用的配伍的合理性研究奠定科学基础。

## 参考文献:

- [1] WEI Y, PALAZZOLO L, BEN MARIEM O, et al. Investigation of *in silico* studies for cytochrome P450 isoforms specificity [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2024, 23: 3090 - 3103.
- [2] 何晓峰, 卢元媛, 陈剑涛, 等. 艾可清对药物代谢酶活性及对洛匹那韦与利托那韦的大鼠血浆药代动力学参数的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(7): 1046 - 1054.
- [3] 陈玥雯, 杨紫薇, 田冠芳, 等. 转运体和代谢酶介导的中药相互作用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1852 - 1860.
- [4] 刘兆悦, 彭勃, 任常英, 等. 血府逐瘀汤功效配伍对大鼠 CYP450 代谢酶的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(12): 52 - 57, 293 - 297.
- [5] 陈鑫. 细胞色素 P4503A4 酶的研究进展 [J]. 医学食疗与健康, 2019, 17(16): 202, 206.
- [6] 刘蕴星, 东庆, 姚瑶, 等. 环孢素代谢相关酶基因多态性对其药动力学及药效学的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(10): 1007 - 1012, 1031.
- [7] 陈玮钰, 舒发明, 王涵, 等. 细胞色素 P450 家族在肝脏代谢相关疾病中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 2182 - 2187.
- [8] 盛晨鸣, 施晓艳, 丁泽贤, 等. 桑叶提取物对大鼠体内细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(2): 55 - 60.
- [9] 戴天艺, 刘冬恋, 秦灵敏, 等. 基于氧化应激反应探讨绞股蓝皂苷对高脂血症豚鼠肝脏损伤的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2025, 46(2): 349 - 357.
- [10] 刘洁, 王雨婷, 李正龙, 等. 瓜蒌薤白对高脂血症小鼠肝脏三酰甘油合成及 SIRT1/AMPK 通路的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(6): 59 - 65.
- [11] 张瑶丹, 姜新宇, 操兰洁, 等. 绞股蓝总苷颗粒改善高脂血症 C57BL/6J 小鼠脂代谢的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(6): 713 - 720.
- [12] 习晓丽, 叶美玲. 绞股蓝总苷胶囊对非酒精性脂肪性肝病病人糖脂代谢、氧化应激水平及肝纤维化指标的影响 [J]. 安徽医药,

- 2022, 26(4):824–828.
- [13] 高浩, 赵佼, 陈威言, 等. 绞股蓝总苷介导 METTL3 调控 m6A 甲基化对卵巢癌细胞糖酵解的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(22):3264–3269.
- [14] 邢雁伟, 腾菲, 高永红, 等. 绞股蓝总甙片联合阿托伐他汀钙片治疗对冠心病合并高脂血症患者血脂以及炎症指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(6):655–657.
- [15] 吴柳松, 钱民章. 绞股蓝总苷对 PCSK9 基因表达及辛伐他汀降血脂作用的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(1):79–85.
- [16] HE M, JIANG J, QIU F R, et al. Inhibitory effects of gypenosides on seven human cytochrome P450 enzymes in vitro[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 57:262–265.
- [17] 李倩, 陈雨萌, 王煦焱, 等. 绞股蓝化学成分及其药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(3):104–112.
- [18] 葛锦蓉, 张子仪, 张兴明, 等. 绞股蓝资源分布、化学成分、检测方法及其药理作用研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(3):1050–1063.
- [19] 刘剑波, 毕小玲, 王世华, 等. 绞股蓝皂苷药理作用研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(10):3358–3363.
- [20] 凌霄, 陈玉欢, 王盼盼, 等. 代谢酶和转运体介导的药食同源中药中黄酮类成分对其他药物的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(18):2287–2293.
- [21] 张颖, 杨琳, 李军梅, 等. 心血管疾病治疗中的中西药物相互作用[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19):5121–5130.
- [22] MALATI C Y, ROBERTSON S M, HUNT J D, et al. Influence of *Panax ginseng* on cytochrome P450 (CYP) 3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants[J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(6):932–939.
- [23] LAUBE R, LIU K. An unwanted complement: Rare case of potential liver injury induced by an interaction between ginseng and atorvastatin[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(7):1612–1613.
- [24] SCHOLZ I, LIAKONI E, HAMMANN F, et al. Effects of *Hypericum perforatum* (St John's wort) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in humans[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(3):1466–1474.
- [25] 张雯雯, 刘鑫, 温成铭, 等. 体外代谢体系中中药及其成分对肝脏 CYP450 代谢酶抑制作用的研究进展[J]. 药科学报, 2022, 57(2):303–312.
- [26] 程再兴, 蔡真真, 林丽虹, 等. 3 味中药经不同比例甘草炮制后对氨苯砜在大鼠体内药代动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(8):148–155.
- [27] XU Y, LU J, GUO Y Q, et al. Hypercholesterolemia reduces the expression and function of hepatic drug metabolizing enzymes and transporters in rats[J]. Toxicol Lett, 2022, 364:1–11.
- [28] ZHANG L, XU P P, CHENG Y, et al. Diet-induced obese alters the expression and function of hepatic drug-metabolizing enzymes and transporters in rats[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 164:368–376.

## Study on the Differences in the Effects of Gypenosides on CYP3A2 Enzyme Activity in Normal and Hyperlipidemic Rats

YIN Weihong, LI Jiao, WANG Siwen, YU Chao, CUI Mingyu

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract** To evaluate the effect of gypenosides (Gyps) on CYP3A2 enzyme activity in normal and hyperlipidemia rats by probe drug method. **Methods:** The experimental animals were divided into normal rats control group, normal rats Gyps group, hyperlipidemia rats control group, and hyperlipidemia rats Gyps group. The animals in control and Gyps groups were given blank solvent and Gyps for 7 days respectively. On the 8th day, the rats in each group were given the probe drug (aminopterin). The effect of Gyps on CYP3A2 activity in normal and hyperlipidemic rats was analyzed by detecting blood concentration of probe drug using HPLC method and calculating pharmacokinetic parameters. **Results:** Compared with normal rats control group and hyperlipidemia rats control group,  $AUC$ ,  $C_{max}$  of dapsone increased,  $t_{1/2}$  was significantly prolonged, and  $CL_z/F$  significantly decreased both in normal rats Gyps group and hyperlipidemia rats Gyps group ( $P < 0.01$ ). Compared with normal rats control group,  $AUC$  of dapsone in hyperlipidemia rats control group significantly increased and the  $CL_z/F$  significantly decreased ( $P < 0.01$ ). After administration of Gyps, compared with normal rats Gyps group, the increase of  $AUC$  and decrease of  $CL_z/F$  of dapsone in hyperlipidemia rats Gyps group were more significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The activity of CYP3A2 enzyme in rats can be inhibited by Gyps. The results suggest that the dosage of drug should be adjusted to avoid the potential risk of herb-drug interactions when Gyps is combined with drugs metabolized by CYP3A4, especially in hyperlipidemia.

**Key words** Gypenosides; Hyperlipidemia; CYP3A2 Enzyme; Probe drug method; Drug-drug interactions