

· 药物代谢 ·

利血平诱导的急性抑郁模型大鼠体内 CYP450 亚酶的活性变化

宗阳, 朱立静, 孙冰婷, 何书芬, 张倩, 居文政*
(南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

[摘要] 目的:运用 Cocktail 探针法测定利血平诱导的急性抑郁模型大鼠体内 6 种细胞色素 P450(CYP450)亚酶活性变化,从药物代谢相互作用的角度探寻抑郁症的发病机制。方法:建立利血平诱导的急性抑郁模型,大鼠随机分为空白组(记为 A 组),模型组(记为 C 组)和西药文拉法辛组(记为 H 组),适应 1 星期后,H 组连续给药 2 周,A 组和 C 组给予清水 2 周,第 21 天 C 组和 H 组按 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 腹腔注射利血平注射剂,A 组注射等体积生理盐水,第 22 天禁食不禁水 12 h,第 23 天各组大鼠按 $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃给予混合探针药物。选取茶碱、氯唑沙宗、甲苯磺丁脲、右美沙芬、奥美拉唑以及咪达唑仑作为大鼠 CYP1A2,CYP2C6,CYP2D1,CYP2D2,CYP2E1 和 CYP3A2 的探针底物,采用 LC-MS/MS 测定大鼠体内 6 种混合探针的血药浓度,计算药动学参数。结果:造模后甲苯磺丁脲在大鼠体内浓度显著升高、代谢减慢;咪达唑仑在大鼠体内浓度显著降低、代谢加快。给予抗抑郁文拉法辛后,茶碱、氯唑沙宗和咪达唑仑在大鼠体内浓度显著升高、代谢减慢。结论:利血平诱导的急性抑郁模型状态对大鼠 CYP2D1 和 CYP2D2 有中强抑制作用,对 CYP3A2 有中强诱导作用;给予文拉法辛后对模型大鼠 CYP1A2,CYP2C6,CYP2E1,CYP3A2 为中强抑制作用。

[关键词] 抑郁症;利血平;急性抑郁模型;Cocktail 探针法;CYP450 亚酶;替硝唑

[中图分类号] R969.1;R285.5;R945;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)06-104-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017060104

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161228.1109.008.html>

[网络出版时间] 2016-12-28 11:09

Activity Change of CYP450 Subunit in Acute Depression Model Rats Induced by Reserpine

ZONG Yang, ZHU Li-jing, SUN Bing-ting, HE Shu-fen, ZHANG Qian, JU Wen-zheng*

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the activity change of six kinds of cytochrome P450 (CYP450) subunit in the acute depression model rats induced by reserpine based on cocktail probe substrates method, in order to explore the pathogenesis of the depression from interaction of drug metabolism. **Method:** Based on the literatures at home and abroad to establish the acute depression model induced by reserpine, rats were randomly divided into the blank group, the model group and the venlafaxine group. Theophylline, chlorzoxazone, tolbutamide, dextromethorphan, omeprazole and midazolam were selected as probe substrates of CYP1A2, CYP2C6, CYP2D1, CYP2D2, CYP2E1 and CYP3A2 in rats, LC-MS/MS was developed for determining concentrations and pharmacokinetic parameters of six kinds of mixed probe in rats. **Result:** The concentration of tolbutamide in the model group rats increased significantly with slow metabolism, the concentration of midazolam in

[收稿日期] 20160709(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573685);国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303009-002)

[第一作者] 宗阳,在读硕士,从事中药化学与分析研究,Tel:025-86617141,E-mail:1181835152@qq.com

[通讯作者] *居文政,博士,主任药师,从事中药临床药理学研究,Tel:025-86617141,E-mail:wzhju333@163.com

rats decreased significantly and metabolism accelerated. After administration of venlafaxine, concentrations of theophylline, chlorzoxazone and midazolam in rats increased significantly with slow metabolism. **Conclusion:** Acute depression model state induced by reserpine has strong inhibition effect on CYP2D1 and CYP2D2 in rats, and has strong induction on CYP3A2. Venlafaxine has strong inhibition effect on CYP1A2, CYP2C6, CYP2E1 and CYP3A2 in the model rats.

[**Key words**] depression; reserpine; acute depression model; Cocktail probe method; CYP450 subunit; tinidazole

抑郁症是一种以显著而持久的情绪低落、言语减少、精神和行动迟缓等为特征,临床表现为各种躯体症状、生理功能障碍的临床综合征,严重病情的患者甚至有自杀的倾向^[1-2]。目前,关于抑郁症的发病原因和机制尚未阐明。研究表明抑郁状态下机体可以通过某些途径来影响肝脏中药物代谢酶的活性,进而引起药物疗效的改变和不良反应的发生^[3]。利血平引起的行为和生理变化的拮抗是最早发展的抑郁动物模型^[4]。Cocktail 探针法由 Breimer 等^[5]首次提出,即同时给予多种相对低剂量的探针底物,测定生物样本中每个探针底物的代谢率或其他代谢分型指标,以获取多个代谢酶的表型信息,该方法具有简便快速的优点。目前,多采用动物或肝微粒体来研究细胞色素 P450 (CYP450) 亚酶,以阐述药物代谢对于机体药效的变化。本实验采用 Cocktail 探针法^[6-8]观察利血平诱导的急性抑郁状态下大鼠体内 CYP450 亚酶的活性,为抑郁症的临床治疗及实验研究提供参考依据。

1 材料

Quattro Micro API 液质联用仪(美国 Waters 公司),CPA225D 型电子天平(德国 Sartorius 公司),Legend Micro 17R 型冷冻离心机(美国 Thermo 公司),Driect-Q5 型超纯水机(美国 Millipore 公司),WH-2 微型旋涡混合仪(上海沪西分析仪器厂),CentriVap 型离心浓缩仪(美国 Labconco 公司)。

盐酸文拉法辛胶囊(成都康弘药业集团股份有限公司,批号 150602,规格 25 mg × 16 粒),利血平

注射剂(天津金耀药业有限公司,批号 1411231,规格 1 mL:1 mg),咪达唑仑注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批号 20151104,规格 1 mL:5 mg),奥美拉唑肠溶胶囊(常州四药,批号 20151122,规格 20 mg × 14 粒),茶碱、甲苯磺丁脲、右美沙芬和氯唑沙宗(美国 Sigma 公司,批号分别为 T1633,017K1025,097K1348,017K1385),奥美拉唑、咪达唑仑和替硝唑(中国食品药品检定研究院,批号分别为 100367-201104,171250-200401,100336-200402),水为超纯水,甲醇、乙腈均为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

雄性 SD 大鼠 24 只,体重(200 ± 10) g,由南通大学提供,合格证号 SCXK-(苏)2014-0001。经南京中医药大学附属医院实验动物伦理委员会批准。

2 方法

2.1 造模方式及给药 将大鼠随机分为空白组(记为 A 组),模型组(记为 C 组)和西药文拉法辛组(记为 H 组),每组 8 只,4 只/笼饲养,正常饮食、饮水。适应 1 星期后,H 组连续给药 2 周,A 组和 C 组给予清水 2 周,第 21 天 C 组和 H 组按 4 mg·kg⁻¹腹腔注射利血平注射剂,A 组注射等体积生理盐水,第 22 天禁食不禁水 12 h,第 23 天各组大鼠按 10 mL·kg⁻¹灌胃给予混合探针药物,于给药前及给药后 5,10,20,40 min,1,1.5,2,2.5,3,5,8,12,24 h 从眼底静脉丛采血约 0.3 mL,置含 10% 肝素抗凝离心管中,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上层血浆置于温度 -20 ℃ 保存。取血过程注意避光。见图 1。

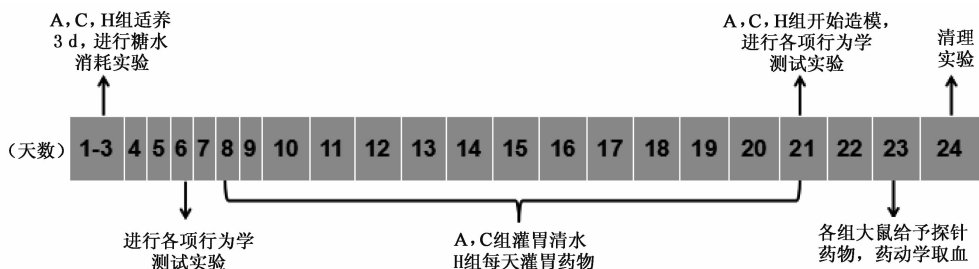


图 1 急性抑郁症的造模流程

Fig. 1 Modeling process of acute depression

2.2 溶液的配制

2.2.1 混合探针 分别称取茶碱 100 mg, 氯唑沙宗 100 mg, 甲苯磺丁脲 50 mg, 右美沙芬 400 mg 和奥美拉唑 400 mg, 用 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 研磨混匀后, 全部转移至 100 mL 棕色量瓶中, 加入咪达唑仑注射液 43 mL, 加生理盐水定容至刻度, 即得。临用前配制。

2.2.2 混合对照品溶液 精密称取茶碱、氯唑沙宗、甲苯磺丁脲、右美沙芬、奥美拉唑、咪达唑仑对照品适量, 分别溶于 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 得质量浓度分别为 2.368, 1.171, 2.919, 1.068, 1.407, 1.000 g·L⁻¹ 的储备液。精密移取各储备液适量, 加甲醇稀释成 7 个不同质量浓度的混合对照品溶液, 于 4 °C 冷藏备用。

2.2.3 内标溶液 精密称取替硝唑对照品适量, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释并定容至刻度, 摇匀, 得 1.36 g·L⁻¹ 内标储备液。精密吸取该储备液适量于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 得 13.60 mg·L⁻¹ 内标液, 于 4 °C 冷藏备用。

2.3 血浆样品处理 精密吸取血浆样品 100 μL, 加内标液 20 μL, 涡旋 30 s, 加乙酸乙酯 800 μL, 涡旋 3 min, 离心 (12 000 r·min⁻¹, 下同) 5 min, 取上清液 750 μL, 40 °C 氮气吹干, 加 75% 乙腈 100 μL 复溶, 涡旋 1 min, 离心 3 min, 取上清液待测。

2.4 检测条件

2.4.1 色谱条件 ZORBAX SB C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm × 150 mm, 5 μm), Eclipse XDB2 C₈ 保护柱 (2.1 mm × 12.5 mm, 5 μm), 流动相乙腈-含 4 mmol·L⁻¹ 甲酸铵的 0.1% 甲酸水溶液 (75:25), 流速 0.2 mL·min⁻¹, 柱温 35 °C, 进样量 5 μL。

2.4.2 质谱条件 多反应监测 (MRM) 模式, 电喷雾离子化, 正负离子同时检测, 检测电压 3.0 kV, 离子源温度 120 °C, 脱溶剂温度 350 °C, 脱溶剂气体流速 450 L·h⁻¹。各成分的检测离子、锥孔电压、碰撞能量, 见表 1。

2.5 数据处理 药动力学参数采用 DAS 1.0 软件计算, 采用 SPSS 15.0 进行组间 *t* 检验比较各探针药物药动力学参数的差异, 统计结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 色谱行为 替硝唑和茶碱、氯唑沙宗、甲苯磺丁脲、右美沙芬、奥美拉唑、咪达唑仑的保留时间分别为 2.03, 1.93, 2.29, 2.40, 2.80, 2.19, 2.97 min。6 种探针药物与内标分离良好, 互不干扰。血浆中内源性杂质不影响分析物的测定, 基线平稳, 见图

表 1 6 种探针药物及内标的质谱参数

Table 1 MS parameters of six probe drugs and internal standard

探针药物	离子模式	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞电压/V	锥孔电压/eV
茶碱	ESI ⁻	179.3	164.3	30	20
氯唑沙宗	ESI ⁻	168.2	168.1	30	5
甲苯磺丁脲	ESI ⁻	269.3	170.2	20	20
替硝唑 (IS)	ESI ⁻	246.5	246.4	25	5
右美沙芬	ESI ⁺	272.1	171.1	25	35
奥美拉唑	ESI ⁺	346.0	198.0	10	10
咪达唑仑	ESI ⁺	326.1	291.2	35	32
替硝唑 (IS)	ESI ⁺	248.5	248.4	30	5

2。本方法具有较好的特异性, 能准确测定血浆中 6 个探针药物的浓度, 重复性良好。

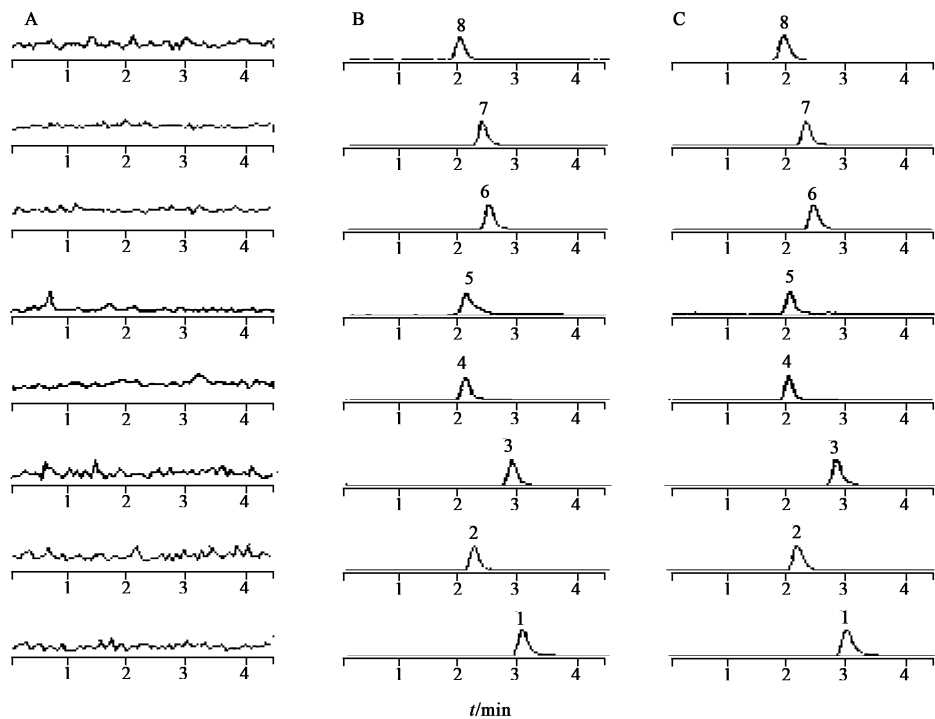
3.2 方法学考察

3.2.1 介质效应 分别精密吸取低、中、高质量浓度的混合对照品溶液 20 μL [茶碱 (0.925, 7.400, 59.20 mg·L⁻¹), 氯唑沙宗 (0.457, 3.659, 29.28 mg·L⁻¹), 甲苯磺丁脲 (1.140, 9.122, 72.98 mg·L⁻¹), 右美沙芬 (0.417, 3.338, 26.70 mg·L⁻¹), 奥美拉唑 (0.550, 4.397, 35.18 mg·L⁻¹), 咪达唑仑 (0.391, 3.125, 31.44 mg·L⁻¹), 下同], 各加入内标溶液 20 μL, 加 75% 乙腈 60 μL, 涡旋 3 min, 离心 5 min, 取上清液进样分析, 记录峰面积 1。除不加内标外, 取空白血浆数管, 挥干后同上操作, 记录峰面积 2。按峰面积 2/峰面积 1 × 100% 计算基质效应 87.14% ~ 104.58%。内标 (13.60 mg·L⁻¹) 在正负离子模式下的介质效应分别为 92.84% 和 102.44%。

3.2.2 血浆标准曲线 吸取空白血浆 100 μL, 加入配制好的混合对照品溶液 20 μL, 加入内标液 20 μL, 按 2.3 项下方法处理, 以各成分的峰面积与相应内标峰面积的比值为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得回归方程, 见表 2。

3.2.3 精密度及准确度 吸取空白大鼠血浆 100 μL, 分别加入低、中、高质量浓度质控溶液 20 μL, 每个质量浓度平行 5 份, 按 2.3 项下方法处理, 按 2.4 项下条件测定, 日内重复测定 6 次, 平行测定 3 d。结果日内精密度 RSD 2.9% ~ 9.2%, 日间精密度 RSD 3.9% ~ 8.1%, 准确度 93.66% ~ 106.87%, 表明仪器精密度良好。

3.2.4 提取回收率 按 2.3 项下方法配制并测定低、中、高质量浓度的血浆质控样品, 每个浓度平行 3 份, 记录各分析物的峰面积。另吸取空白血浆 100 μL, 加入乙酸乙酯 800 μL, 涡旋 3 min, 离心



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 对照品; C. 血浆样品; 1. 咪达唑仑; 2. 奥美拉唑; 3. 右美沙芬; 4. 替硝唑 (正离子模式); 5. 替硝唑 (负离子模式); 6. 甲苯磺丁脲; 7. 氯唑沙宗; 8. 茶碱

图 2 6 种探针药物及内标的 LC-MS/MS

Fig. 2 Representative MRM chromatograms of six probe drugs and internal standard

表 2 6 种探针药物的线性关系和检测限 (n = 6)

Table 2 Linearity and detection limit of six probe drugs (n = 6)

探针药物	线性方程	线性范围/mg·L ⁻¹	R ²	最低检测限/mg·L ⁻¹
茶碱	Y = 1.782X + 1.849	0.155 ~ 188.40	0.997 4	0.155
氯唑沙宗	Y = 45.22X + 20.21	0.076 7 ~ 46.84	0.998 6	0.076 7
甲苯磺丁脲	Y = 5.02X + 7.579	0.191 ~ 291.90	0.999 0	0.191
右美沙芬	Y = 0.021 9X + 0.003 4	0.07 ~ 42.72	0.996 3	0.07
奥美拉唑	Y = 0.026 9X + 0.012 7	0.092 2 ~ 56.28	0.995 8	0.092 2
咪达唑仑	Y = 0.033 8X + 0.011 8	0.065 5 ~ 40.00	0.996 0	0.065 5

10 min, 取上清液 40 °C 氮气吹干, 分别精密加入低、中、高质量浓度的混合对照品溶液 20 μL, 内标 20 μL 和 75% 乙腈 60 μL, 涡旋 3 min, 离心 5 min, 按 2.4 项下条件测定, 记录各分析物的峰面积, 计算各分析物的提取回收率 40.38% ~ 85.11%。内标 (质量浓度 13.60 mg·L⁻¹) 在正负离子模式下的提取回收率分别为 65.77% 和 90.95%。

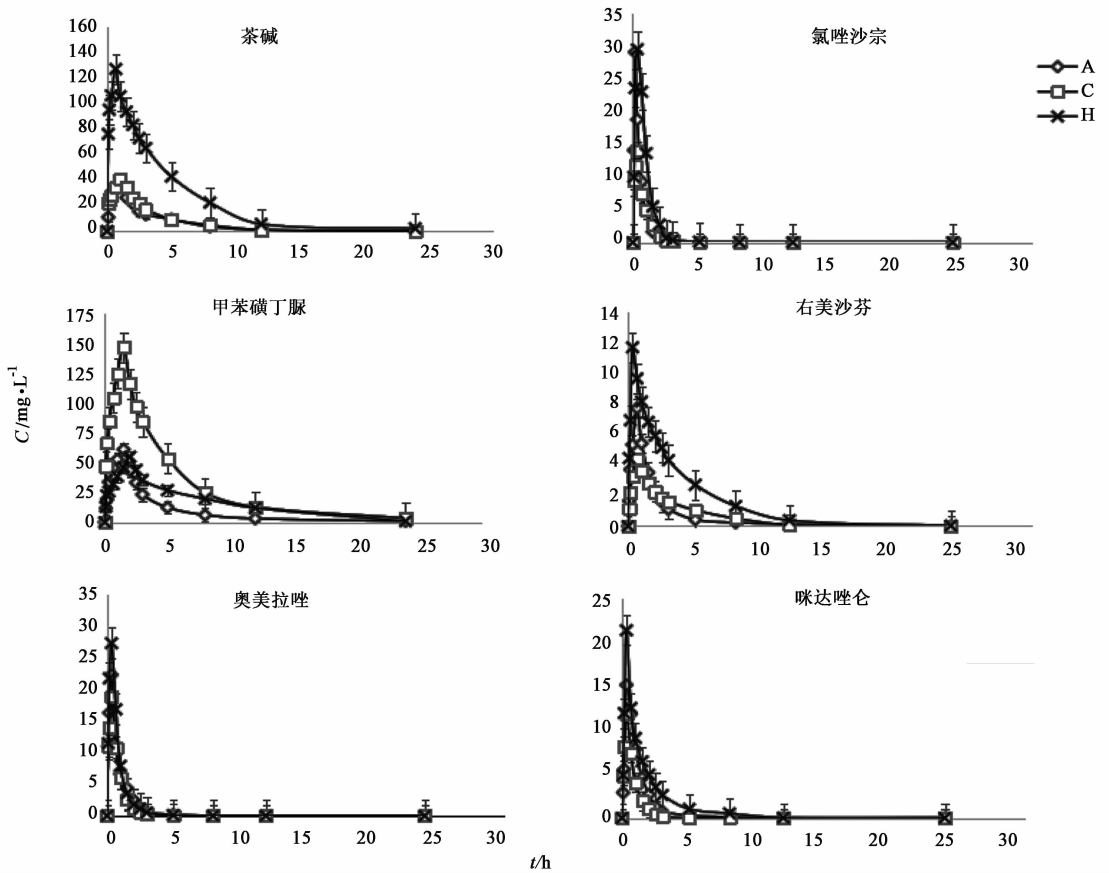
3.2.5 稳定性 考察了 6 种探针药物含药血浆在不同保存条件下的稳定性。血浆样品在室温 (避光保存) 12 h, -20 °C 冷冻保存 10 d, 反复冻融 3 次稳定以及血浆样品经预处理后在进样器放置 24 h 的稳定性, 结果 RSD 均 < 9.4%。

3.2.6 探针药物的药-时曲线和药动学参数 见图

3。各成分的药代动力学数据经 DAS 1.0 软件处理, 以最小二乘法拟合, 结果表明 6 种探针药物均符合一室模型。6 种探针药物的生物半衰期 (t_{1/2}), 表观分布容积/生物利用度 (V_d/F), 达峰时间 (t_{max}), 药峰浓度 (C_{max}) 和药时曲线下面积 (AUC) 等参数见表 3。

4 讨论

本实验采用 Cocktail 探针法考察利血平诱导的急性抑郁模型大鼠体内 6 种 CYP450 亚酶的活性变化, 同时参考文献 [7-9] 排除了 6 种探针药物相互作用的可能性, 实验基本符合 Cocktail 探针法条件。根据美国 FDA 对抑制剂和诱导剂的评价分类 [10], 由药动学参数变化可知, 与空白组相比, 模型组大鼠



A. 空白组; C. 模型组; H. 文拉法辛组(表 3 同)

图 3 6 种探针药物的药-时曲线($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 3 Mean plasma concentration-time curves of six probe drugs in rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

茶碱 C_{max} , AUC_{0-t} 无显著变化。氯唑沙宗 C_{max} 显著降低, AUC_{0-t} 无显著变化。甲苯磺丁脲 C_{max} , AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$, 均显著升高 ($P < 0.01$)。右美沙芬 C_{max} 显著降低, AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高 ($P < 0.01$)。奥美拉唑 C_{max} , AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均无显著变化, V_d/F 和 $t_{1/2}$ 均显著升高 ($P < 0.01$)。咪达唑仑 C_{max} , AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 降低显著 ($P < 0.05$)。结果表明造模后利血平诱导的急性抑郁模型对 CYP2D1 和 CYP2D2 有中强抑制作用, 咪达唑仑在大鼠体内浓度显著降低、代谢加快, 说明该模型对 CYP3A2 有中强诱导作用, 对 CYP1A2, CYP2C6, CYP2E1 的代谢变化不明显。

与模型组相比, 文拉法辛组茶碱、氯唑沙宗的 C_{max} , AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高 ($P < 0.01, P < 0.05$); 甲苯磺丁脲 C_{max} , AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 无显著变化; 右美沙芬 C_{max} 升高 2.69 倍, AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 无显著变化; 奥美拉唑 C_{max} 无显著变化, AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 显著升高 ($P < 0.05$); 咪达唑仑 C_{max} 升高

1.89 倍, AUC_{0-t} 升高 5.62 倍。结果表明给予抗抑郁文拉法辛后, 茶碱、氯唑沙宗和咪达唑仑在大鼠体内浓度显著升高、代谢减慢, 说明文拉法辛对于利血平诱导的急性抑郁模型 CYP1A2, CYP2C6, CYP2E1, CYP3A2 有中强抑制作用, 对 CYP2D1 和 CYP2D2 的代谢变化不明显。

目前治疗抑郁症的药物大多基于单胺类神经递质及其受体假说、炎症反应假说、下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA 轴) 功能失调假说、神经营养因子假说及多因素综合作用假说等^[11]。然而此类西药已被美国 FDA 指出患者在长期服用后会伴有自杀性倾向。本课题组基于 CYP450 亚酶变化角度来探讨抑郁症的发病机制, 从药动学参数可知, 利血平诱导的急性抑郁模型状态下对大鼠 CYP2D1, CYP2D2 和 CYP3A4 会产生影响, 然而西药治疗组却对 CYP1A2, CYP2C6, CYP2E1 和 CYP3A2 产生影响, 说明西药在治疗抑郁症上并不是简单的通过回调 CYP450 亚酶而产生治疗作用, 这为后期评价其他药物疗效起到一定的借鉴作用。

表 3 各组大鼠体内 6 种探针药物的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Main pharmacokinetic parateters of six probe drugs in rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

探针药物	组别	$V_d/F/L \cdot kg^{-1}$	$t_{1/2}/h$	t_{max}/h	$C_{max}/mg \cdot L^{-1}$
茶碱	A	0.002 8 ± 0.000 5	2.47 ± 0.88	0.83 ± 0.71	34.40 ± 11.65
	C	0.33 ± 0.29 ¹⁾	2.04 ± 0.47	0.90 ± 0.71	40.19 ± 15.05
	H	0.028 ± 0.034 ³⁾	2.17 ± 0.75	0.92 ± 0.70	126.30 ± 14.26 ⁴⁾
氯唑沙宗	A	0.286 ± 0.13	0.46 ± 0.30	0.22 ± 0.063	29.79 ± 8.64
	C	3.18 ± 0.70 ²⁾	0.41 ± 0.12	0.22 ± 0.083	14.23 ± 2.40 ²⁾
	H	0.045 ± 0.047 ⁴⁾	0.39 ± 0.25	0.28 ± 0.13	28.56 ± 12.95 ³⁾
甲苯磺丁脲	A	0.73 ± 0.15	3.76 ± 1.12	1.60 ± 0.42	60.04 ± 25.62
	C	0.24 ± 0.30 ²⁾	5.17 ± 2.02	1.83 ± 0.26	146.35 ± 45.87 ²⁾
	H	0.31 ± 0.35 ⁴⁾	5.81 ± 1.46 ³⁾	2.17 ± 1.21	54.33 ± 35.52
右美沙芬	A	29.84 ± 14.00	1.62 ± 0.57	0.63 ± 0.34	7.69 ± 2.60
	C	29.79 ± 4.30	11.36 ± 2.67 ²⁾	0.58 ± 0.47	4.31 ± 1.21 ¹⁾
	H	5.29 ± 1.82 ⁴⁾	2.14 ± 1.48 ⁴⁾	0.33 ± 0.12	11.61 ± 3.82 ⁴⁾
奥美拉唑	A	0.12 ± 0.036	0.291 ± 0.083	0.23 ± 0.088	22.06 ± 6.65
	C	1.90 ± 0.74 ²⁾	0.68 ± 0.24 ²⁾	0.25 ± 0.088	18.85 ± 8.78
	H	6.70 ± 1.54	0.48 ± 0.13	0.25 ± 0.14	27.12 ± 10.58
咪达唑仑	A	0.12 ± 0.088	0.81 ± 0.66	0.29 ± 0.16	15.93 ± 1.79
	C	0.33 ± 0.24	0.44 ± 0.17	0.26 ± 0.15	11.35 ± 3.51 ¹⁾
	H	0.20 ± 0.17	0.87 ± 0.29 ³⁾	0.25 ± 0.14	21.48 ± 6.66 ⁴⁾
探针药物	组别	$AUC_{0-t}/mg \cdot L^{-1} \cdot h$	$AUC_{0-\infty}/mg \cdot L^{-1} \cdot h$	$AUMC_{0-t}/mg \cdot L^{-1} \cdot h^2$	$AUMC_{0-\infty}/mg \cdot L^{-1} \cdot h^2$
茶碱	A	201.81 ± 55.68	197.94 ± 52.50	510.16 ± 93.73	574.02 ± 41.73
	C	222.34 ± 83.97	222.58 ± 84.06	859.23 ± 340.15 ¹⁾	865.61 ± 343.97
	H	1 084.13 ± 120.57 ⁴⁾	1 124.74 ± 187.46 ⁴⁾	2 600.89 ± 221.67 ⁴⁾	2 663.44 ± 161.53 ⁴⁾
氯唑沙宗	A	8.05 ± 2.58	9.15 ± 3.01	3.69 ± 1.40	4.58 ± 0.99
	C	10.53 ± 3.12	10.46 ± 3.19	5.56 ± 2.13	5.86 ± 1.97
	H	28.15 ± 12.95 ⁴⁾	28.27 ± 12.93 ⁴⁾	22.68 ± 13.09 ³⁾	23.08 ± 13.04 ³⁾
甲苯磺丁脲	A	631.38 ± 248.71	664.32 ± 274.06	4 469.01 ± 1 751.26	5 307.17 ± 2 278.45
	C	1 673.19 ± 479.02 ²⁾	1 790.73 ± 448.16 ²⁾	13 329.74 ± 3 111.09 ²⁾	16 859.02 ± 2 478.24 ²⁾
	H	1 324.61 ± 347.10	1 383.85 ± 333.06	9 778.16 ± 1 571.68	9 778.16 ± 1 502.84
右美沙芬	A	17.10 ± 6.55	17.46 ± 6.73	18.41 ± 7.83	19.85 ± 7.10
	C	34.66 ± 3.18 ²⁾	33.28 ± 2.40 ²⁾	331.26 ± 15.22 ²⁾	363.02 ± 26.95 ²⁾
	H	33.71 ± 3.64	35.16 ± 4.72	253.06 ± 26.95 ⁴⁾	253.69 ± 25.48 ⁴⁾
奥美拉唑	A	20.13 ± 10.45	20.60 ± 10.46	18.44 ± 10.03	18.30 ± 9.75
	C	13.93 ± 5.91	14.20 ± 5.90	11.85 ± 6.78	13.77 ± 8.32
	H	29.43 ± 16.48 ³⁾	30.06 ± 16.30 ³⁾	24.62 ± 9.16 ³⁾	21.16 ± 10.20 ³⁾
咪达唑仑	A	24.81 ± 16.27	27.69 ± 17.35	28.67 ± 13.70	30.77 ± 14.29
	C	9.11 ± 2.02 ¹⁾	9.22 ± 2.05 ¹⁾	9.13 ± 1.56	9.10 ± 2.68
	H	51.16 ± 8.39 ⁴⁾	53.98 ± 12.30 ⁴⁾	56.37 ± 13.72 ⁴⁾	55.88 ± 11.68 ⁴⁾

注:与空白组相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组相比³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

[参考文献]

- [1] 和昱辰,张波,瞿玮,等. 血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用[J]. 第三军医大学学报,2014,36(8):806-810.
- [2] 宗阳,何书芬,孙冰婷,等. 甘草抗抑郁作用机制研究及应用概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(10):194-198.
- [3] 臧雨馨,孙冰婷,赵文珠,等. 慢性不可预见性温和应激模型大鼠的肝脏药物代谢酶活性变化研究[J]. 药学学报,2015,50(3):319-325.
- [4] 宗阳,朱立静,孙冰婷,等. 利血平诱导的抑郁模型的研究进展[J]. 中国药房,2016,27(19):2697-2699.
- [5] Breimer D D, Schellens J H. A cocktail strategy to assess *in vivo* oxidative drug metabolism in humans[J]. Trends Pharm Sci,1990, 11(6):223-225.
- [6] 赵文珠,居文政,臧雨馨,等. 毛冬青胶囊对大鼠体内细胞色素 P450 代谢活性的影响[J]. 药学与临床研究,2015,23(3):217-222.
- [7] 孙冰婷,张倩,宗阳,等. 混合探针法评价白香丹胶囊对大鼠体内 CYP450 酶活性的影响[J]. 药学与临床研究,2016,24(1):6-10.
- [8] 武洁,钟荣玲,王大为,等. HPLC-MS-MS 法测定大鼠血浆中 6 种 CYP450 探针药物及甘草对 CYP450 酶活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(23):110-116.
- [9] 孙冰婷,居文政,谈恒山. Cocktail 法研究 CYP450 酶活性影响因素的探讨[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(6):558-562.
- [10] HUANG S M, Temple R, Throckmorton D C, et al. Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling[J]. Clin Pharmacol Ther,2007,81(2):298-304.
- [11] 刘佳莉,苑玉和,陈乃宏. 抑郁症的治疗研究进展[J]. 中国药理学通报,2011,27(9):1193-1196.

[责任编辑 刘德文]

《中国实验方剂学杂志》2016 年度优秀论文获奖名单

题目	作者	单位	刊期
苦参碱凝胶剂的制备及体外释药特性考察	徐和,戴领,沈成英,白金霞,申宝德,袁海龙	成都中医药大学药学院	201401
炎琥宁联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及安全性的 Meta 分析	罗钦宏,梁锦枝,黄艳琼,古子娟	广州中医药大学	201401
肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的变化及柴疏四君子汤的作用	赵荣华,谢鸣,李聪,张敬升,刘进娜,王帮众	北京中医药大学基础医学院	201402
中药联合抗风湿药治疗类风湿性关节炎活动期的临床观察	马进,陈岷,李获,陈璐,卢喆	四川省人民医院	201405
多枝雾水葛化学成分	刘旭阳,谢郁峰,张慧,刘天竹,文畅,郭丽冰	广东药学院中药学院	201406
复方血栓通胶囊抗血栓作用的实验研究	聂勇胜,文思,刘静,黄萍,吴清和,操红缨	广州中医药大学	201408
女贞子化学成分与药理作用研究进展	刘亭亭,王萌	天津中医药大学	201414
柴蝎丹参汤对气滞血瘀型不稳定型心绞痛患者炎症细胞因子的影响	黄柳向,程丑夫,王敏	湖南中医药大学第一附属医院	201501
桃红四物汤对早期闭合性骨折祛瘀生新作用的初步探讨	季兆洁,韩岚,彭代银,陈卫东,李珊珊,周贞贞,朱光宇	安徽中医药大学药学院,等	201503
黄芪药材中黄芪甲苷 UPLC_ELSD 含量测定方法的优化	刘和平,彭招华,张润容,黄静,黄文漳,曹晖	丽珠医药集团国家中药现代化工程技术研究中心	201505

注:2016 年获奖论文产生自 2014—2015 年发表的较高被引论文(年总被引频次前 100 名),经责任编辑推荐,平衡不同栏目,同行编委评选,编委会年会通过并公布。按刊出时间排序。