

# 酸枣仁、远志和桔梗水提液对大鼠肝 CYP450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用

武佰玲<sup>1</sup>, 刘萍<sup>1\*</sup>, 高月<sup>2</sup>, 王宇光<sup>2</sup>

(1. 中国人民解放军总医院药品保障中心中药房, 北京 100853;

2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

**[摘要]** 目的: 研究中药酸枣仁、远志和桔梗水提液对 P450 同工酶在酶活性及 mRNA 水平的调控作用。方法: 大鼠 ig 给予酸枣仁、远志和桔梗水提液 7 d 后取肝脏称重并制备肝微粒体, 采用紫外分光光度法测定大鼠肝微粒体细胞色素 b5 (Cytb5), P450 的含量及红霉素 N-脱甲基酶 (ERD) 的活性, 高效液相色谱法测定非那西汀 O-脱乙酰基酶 (PHD) 的活性和对硝基苯酚羟化酶 (pNPH), 采用 RT-PCR 技术检测大鼠肝中 5 种 P450 同工酶 CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1 及 CYP3A2 mRNA 的表达。结果: 与对照组比较, 各给药组大鼠肝指数无显著变化; 酸枣仁组显著降低 Cytb5 含量和 ERD 活性, 增加 pNPH 活性, 远志组显著升高 pNPH, 极显著降低 ERD 活性, 桔梗组显著降低 CYP450 含量, 并明显升高 PHD 和 pNPH 活性; 在 mRNA 水平上, 各组的 CYP1A1 基因均未能检出; 酸枣仁组诱导 CYP2E1, CYP3A1 和 CYP3A2 基因表达, 远志组抑制 CYP3A1, 诱导 CYP3A2 的 mRNA 表达, 桔梗组诱导 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A2 的 mRNA 表达; 酸枣仁的 CYP2E1、桔梗的 CYP1A2 和 CYP2E1 mRNA 水平基本与酶活性水平相平行。结论: 酸枣仁、远志水提液诱导 CYP2E1 的活性; 桔梗水提液诱导 CYP1A2, CYP2E1 的活性, 酶活性变化可能主要通过影响基因转录来实现。提示若酸枣仁和远志与经 CYP2E1 和 CYP3A 代谢的药物同用, 桔梗若与经 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A 代谢的药物同服, 有可能会影响这些药物的临床疗效, 临床用药时应慎重考虑。

**[关键词]** 酸枣仁; 远志; 桔梗; 细胞色素 P450; 酶活性; 逆转录聚合酶链式反应; 药物相互作用

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0235-05

## Modulation Effects of Water Extract from *Ziziphus jujaba*, *Polygala tenuifolia* and *Platycodon grandiflorum* on the Activity and mRNA Expression of Cytochrome P450 Isoenzymes in Rat Liver

WU Bai-ling<sup>1</sup>, LIU Ping<sup>1\*</sup>, GAO Yue<sup>2</sup>, WANG Yu-guang<sup>2</sup>

(1. Traditional Chinese Medicines Pharmacy of People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China;

2. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the modulatory effect of the water extract of *Ziziphus jujaba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou (SZR), *Polygala tenuifolia* Willd. (YZ) and *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. (JG) on the activity and mRNA expression of cytochrome P450 isoenzymes in rat liver. **Method:** The rats were killed after the animals were administered medicines once daily for consecutive 7 days, the livers were removed rapidly and weighed, and then, liver microsomes were prepared with ultra-centrifuge method, the contents of liver microsomal cytochrome P450 (CYP450), cytochrome b5 (Cytb5) and the activities of erythromycin N-demethylase (ERD) were examined by ultraviolet spectrophotometry, the activities of phenacetin O-deethylase (PHD) and p-

**[收稿日期]** 20110113(011)

**[第一作者]** 武佰玲, 从事中药药理学研究, E-mail: zhongguo2008-888@163.com

**[通讯作者]** \* 刘萍, 主任药师, 从事中药临床药学研究, Tel: 13601203271; E-mail: liuping0707@yahoo.com.cn

nitrophenol-hydroxylase (*p*NPH) were determined by high performance liquid chromatography (HPLC). The mRNA expression level of five CYP isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1 and CYP3A2 were detected by semi-quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Result:** All groups were no difference in the levels of liver index compared with the blank control. SZR obviously decreased the b5 contents and CYP3A activity of liver microsomes, markedly increased the activity of *p*NPH. YZ obviously increased *p*NPH, and significantly decreased ERD activity, JG obviously decreased the b5 contents of liver microsomes, and significantly increased the activity of PHD and *p*NPH. At the mRNA level. The CYP1A1 gene was not detected in these groups. SZR induced the expression of CYP2E1, CYP3A1 and CYP3A2. YZ inhibited the expression of CYP3A1, induced the expression of CYP3A2. JG induced the expression of CYP1A2, CYP2E1 and CYP3A2. The mRNA level of CYP2E1 in SZR group, and the mRNA level of CYP1A2 and CYP2E1 in JG group were largely consistent with the results of the enzyme activity. **Conclusion:** The water extract of SZR induced the activity of CYP2E1, the water extract of JG could induce the activity of CYP1A2 and CYP2E1. The change in enzyme activity might be attributed to the increase in mRNA level. It indicates that if drugs metabolized by CYP2E1 and CYP3A are taken simultaneously with SZR and YZ, or drugs metabolized by CYP1A2, CYP2E1 and CYP3A are taken with JG, the efficacy of the above drugs will be influenced. So, the cases should be careful considered in clinical application.

[**Key words**] *Ziziphus jujaba*; *Polygala tenuifolia*; *Platycodon grandiflorum*; cytochrome P450; enzyme activity; RT-PCR; drug-drug interaction

细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 是参与各种外源物 (药物、毒物等) 在体内代谢的重要酶系, 与药物的代谢失活/活化密切相关, 是药物代谢中最重要的酶系, 据估 60% 普通处方药需要通过 CYP450 系统进行生物转化<sup>[1-2]</sup>。在我国, 中西药合并使用非常普遍, 但一些常用中药与西药合用后引发意外的不良反应时有发生, 如当归、丹参、银杏与华法令合用后有加重出血的倾向<sup>[3]</sup>。这些可能和中药诱导或抑制某些 CYP450 亚型有关, 中药的代谢大多数是通过 CYP450 代谢同时能够抑制或诱导 CYP450 活性发生改变, 从而导致了药物间的相互作用。因此, 明确常用中药对 CYP450 亚型的影响是目前中药治疗方面急需解决的重要问题, 对预测有关的中药-西药或中药-中药相互作用、提高中草药的有效性和安全性具有重要意义。

酸枣仁、远志和桔梗为传统中药。三者在中国已有多年的临床历史, 为临床常用药, 且应用广泛。近年, 国内外关于中药及其活性成分对 CYP450 酶的研究逐渐增多<sup>[4-7]</sup>。本实验旨在探讨酸枣仁、远志和桔梗水提液对主要的药物代谢相关的 CYP 同工酶的酶活性及 mRNA 表达的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级 SD 雄性大鼠, 体重 220 ~ 250 g, 军事医学科学院实验动物中心提供, 动物合格证

号 0172036。

**1.2 药品与试剂** 中药饮片均购自北京同仁堂有限责任公司, 经解放军总医院中药房主任药师刘萍鉴定: 酸枣仁为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujaba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子; 远志为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 的干燥根; 桔梗为桔梗科植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. 的根。

牛血清白蛋白 (由 Sigma 公司分装); 连二亚硫酸钠 (天津市丽晶化工厂); 苯巴比妥钠注射液 (天津金耀氨基酸有限公司 批号 H12020381); 还原型辅酶 II 四钠和红霉素 (由北京凯诺春天生物科技有限公司分装); 非那西丁、对硝基酚 (Sigma 公司); 1,2-二羟基-4-硝基苯 (Acros 公司); RNA 提取试剂盒, DL 2000 DNAMarke (天根公司); 逆转录聚合酶链反应试剂盒 (Promega 公司); CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1 和 CYP3A2 及内参照亲环蛋白 (cyclophilin, CYC) 的引物由上海英俊生物技术有限公司合成; 其他无机及有机试剂均为分析纯。

## 2 方法

**2.1 中药提取液的制备** 取干燥的上述中药, 适量粉碎, 准确称量各 300 g, 加水浸泡 30 min, 分别加入 6 倍蒸馏水, 共煎煮 2 次, 过滤, 合并两次滤液, 减压浓缩至 300 mL, 制成水提液质量浓度相当于含 1 g·

mL<sup>-1</sup>生药。置于 4℃ 冰箱中备用。

**2.2 动物分组** 大鼠随机分为 5 组,每组 6 只。空白对照组:生理盐水;阳性对照组苯巴比妥钠注射液 0.08 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;酸枣仁组 1.35 g·kg<sup>-1</sup>;远志组 0.9 g·kg<sup>-1</sup>;桔梗组 0.9 g·kg<sup>-1</sup>。除苯巴比妥钠皮下给药以外,其他均 ig 给药,每日 1 次。

**2.3 大鼠肝微粒体的制备** 大鼠末次给药后开始禁食,16 h 后将大鼠断头处死,剖腹,用注射器吸取冰冷的生理盐水灌流冲洗肝脏并取出,滤纸吸干水分,称重后加入 4 倍于肝重的 TMS(含 0.05 mol·L<sup>-1</sup> Tris, 3 mmol·L<sup>-1</sup> MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 蔗糖)缓冲溶液匀浆后于 10 000 × g, 4℃ 离心 20 min,弃去沉淀,取上清于 100 000 × g, 4℃ 离心 60 min,沉淀即为微粒体。将微粒体沉淀重悬于 Tris-HCl 缓冲液中制成微粒体悬浮液,测定肝微粒体的蛋白浓度。

**2.4 大鼠总 RNA 提取** 按天根公司 RNA 提取试剂盒说明书提取肝脏总 RNA。电泳分析表明 18S 和 28S 条带清晰可见, A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> 在 1.7~1.9,总 RNA 片段完整未降解,可用。

## 2.5 指标测定

**2.5.1 肝指数的测定**<sup>[8]</sup> 各给药组大鼠连续给药 7 d 后于次日处死,取肝脏,称量每只大鼠的体重及肝脏质量,计算肝指数。

$$\text{肝指数} = \text{大鼠肝脏质量} / \text{大鼠体重} \times 100\%$$

**2.5.2 细胞色素 P450 与 b5 含量测定**<sup>[9]</sup> 先用 DU 640 核酸蛋白分析仪扫描稀释到一定浓度的肝微粒体悬液得扫描基线,然后在样品杯中加入数毫克连二亚硫酸钠,于 400~500 nm 内扫描得还原型细胞色素 b5 的吸收光谱曲线,记录 424 nm, 490 nm 处的吸光度,将上述空白管倒入样品管中,加数毫克连二亚硫酸钠,冲 CO 气体 1 min 后于 400~500 nm 内扫描得还原型细胞色素 P450 的吸收光谱曲线,记录 450 nm, 490 nm 处的吸光度,通过朗伯比尔定律计算细胞色素 b5 和 P450 含量。

**2.5.3 CYP1A2 [非那西丁 O-脱乙酰基酶 (PHD) 活**

性]测定<sup>[10]</sup> 采用高效液相测定,反应体系中含 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 的 Tris-HCl (pH 7.4),肝微粒体蛋白 0.2 mg, NADPH 1.0 mmol·L<sup>-1</sup>,代谢底物 Phenacetin 1.0 mmol·L<sup>-1</sup>,反应终体积为 1.0 mL。

**2.5.4 CYP2E1 [对硝基苯酚羟化酶 (pNPH) 活性] 测定**<sup>[11]</sup> 采用高效液相测定,温孵反应体系中含肝微粒体蛋白 0.2 mg, NADPH 1.0 mmol·L<sup>-1</sup>,代谢底物对硝基酚 (P-nitrophenol) 0.15 mmol·L<sup>-1</sup>,维生素 C 1.0 mmol·L<sup>-1</sup>,以 0.1 mmol·L<sup>-1</sup> 的 Tris-HCl pH 7.4 定容至 0.5 mL。

**2.5.5 CYP3A 活性 [红霉素 N-脱甲基酶 (ERD) 活性] 测定**<sup>[12]</sup> 采用分光光度法测定,通过 Nash 比色法测定甲醛生成量的多少来反映 P450A1/2 的活性。

**2.5.6 反转录聚合酶链式反应 (RT-PCR)** 采用 Promaga 公司的 RT-PCR 一步法试剂盒说明书进行。将 CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1, CYP3A2 及 CYC (看家基因) 等体积的 RT-PCR 产物 10 μL 上样,经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳辨认、拍照。检测时以 CYC 基因的 RT-PCR 产物为内参照,以 CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1, CYP3A2 与 CYC 基因扩增条带表达量像素灰度的比值作为 P450 亚酶 mRNA 表达的相对水平。特异性引物序列见表 1。

**2.6 统计学处理** 实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SAS 软件两因素析因设计的方差分析并进行组间比较。P < 0.05 有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对大鼠肝指数、细胞色素 b5 及 P450 含量的影响** 各实验组与空白对照组间肝指数没有显著性差异,说明各中药水提液对大鼠肝脏质量没有影响。与空白对照组比较,酸枣仁组显著降低 Cytb5 含量 (P < 0.05);远志组 Cytb5 和 CYP450 含量均降低,但无统计学差异;阳性对照组显著升高 CYP450 含量 (P < 0.01),桔梗组明显降低 CYP450 含量 (P < 0.05),见表 2。

表 1 用于 RT-PCR 分析的大鼠 P450 亚酶引物序列

P450 同工酶	5'- 正义链引物	3'- 反义链引物	片段长度/bp
CYP1A1	CTGGTCTCGGATACCCAGCTG	CCTAGGGTTFGGTTACCAGG	331
CYP1A2	GTCACCTACGGGAATGCTGTG	GTTGACAATCTTCTCCTGAGG	236
CYP2E1	CTCCTCGTCATATCCATCTG	GCAGCCAATCAGAAATGTGG	473
CYP3A1	ATCCGATATGGAGATCAC	GAAGAAGTCCTTGCTGTC	579
CYP3A2	AGTAGTGACGATTCCAACATAT	TCAGAGGTATCTGTGTTTCCT	252
CYC	CTTCGACATCACGGCTGATGG	CAGGACCTGTATGCTTCAGG	265

表 2 酸枣仁、远志和桔梗水提液对大鼠肝细胞色素 b5 及 P450 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	肝指数/%	Cytb5/ $\mu mol \cdot g^{-1}$	CYP450/ $\mu mol \cdot g^{-1}$
空白对照	-	0.059 ± 0.007	0.27 ± 0.07	0.59 ± 0.08
苯巴比妥钠	0.08	0.065 ± 0.005	0.21 ± 0.04	1.34 ± 0.25 <sup>2)</sup>
酸枣仁	1.35	0.055 ± 0.003	0.14 ± 0.05 <sup>2)</sup>	0.52 ± 0.08
远志	0.90	0.058 ± 0.010	0.23 ± 0.10	0.54 ± 0.07
桔梗	0.90	0.059 ± 0.006	0.28 ± 0.09	0.45 ± 0.08 <sup>1)</sup>

注:与空白对照组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 3~4 同)。

**3.2 对大鼠肝 CYP1A2, CYP2E1 和 CYP3A 活性的影响** 与空白对照组比较,酸枣仁组极显著升高 CYP2E1 ( $P < 0.05$ ),显著降低 CYP3A 活性 ( $P < 0.05$ );远志组

显著升高 CYP2E1 ( $P < 0.05$ ),极显著降低 CYP3A 的活性 ( $P < 0.01$ );桔梗组显著升高 CYP1A2 ( $P < 0.05$ ) 和 CYP2E1 ( $P < 0.05$ ) 的活性,见表 3。

表 3 酸枣仁、远志和桔梗水提液对大鼠肝脏 CYP1A2, CYP2E1 和 CYP3A 酶活性的影响( $\bar{x} \pm s, n = 6$ ) /  $nmol \cdot mg^{-1} \cdot min^{-1}$

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	CYP1A2 活性	CYP2E1 活性	CYP3A 活性
空白对照	-	0.54 ± 0.01	0.18 ± 0.05	1.08 ± 0.10
酸枣仁	1.35	0.66 ± 0.12	0.36 ± 0.06 <sup>2)</sup>	0.91 ± 0.08 <sup>1)</sup>
远志	0.90	0.60 ± 0.05	0.45 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.82 ± 0.12 <sup>2)</sup>
桔梗	0.90	0.75 ± 0.07 <sup>1)</sup>	0.32 ± 0.03 <sup>1)</sup>	1.31 ± 0.23

**3.3 对 CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1 和 CYP3A2 mRNA 表达的影响** 阳性对照苯巴比妥钠组 CYP2E1, CYP3A1 和 CYP3A2 mRNA 表达水平均上升,这些结果与以往文献报道相一致,表明用 RT-PCR 方法分析 P450 相关亚酶 mRNA 的变化水平是可靠的。各给药组对 CYP1A1 基因无表达,与空白组比较,酸枣仁组明显诱导 CYP2E1 ( $P < 0.05$ ),

CYP3A1 ( $P < 0.01$ ) 和 CYP3A2 ( $P < 0.05$ ) 的 mRNA 表达;远志显著抑制 CYP3A1 ( $P < 0.05$ ),诱导 CYP3A2 ( $P < 0.05$ ) 的 mRNA 表达;桔梗组对 CYP1A2 ( $P < 0.01$ ), CYP2E1 ( $P < 0.05$ ) 和 CYP3A2 ( $P < 0.01$ ) 的 mRNA 表达均具有显著的诱导作用,对 CYP3A1 的 mRNA 无表达,见表 4。

表 4 酸枣仁远志和桔梗水提液对大鼠肝脏 P450 亚酶 mRNA 表达水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	CYP1A2/CYC	CYP2E1/CYC	CYP3A1/CYC	CYP3A2/CYC
空白对照	-	1.13 ± 0.01	1.03 ± 0.06	0.45 ± 0.03	1.05 ± 0.03
苯巴比妥钠	0.08	1.11 ± 0.05	1.15 ± 0.07	0.98 ± 0.05 <sup>2)</sup>	1.16 ± 0.12
酸枣仁	1.35	1.30 ± 0.11	1.32 ± 0.14 <sup>1)</sup>	0.60 ± 0.04 <sup>2)</sup>	1.38 ± 0.14 <sup>1)</sup>
远志	0.90	1.18 ± 0.03	1.06 ± 0.08	0.32 ± 0.04 <sup>1)</sup>	1.39 ± 0.15 <sup>1)</sup>
桔梗	0.90	1.74 ± 0.07 <sup>2)</sup>	1.18 ± 0.05 <sup>1)</sup>	0	1.53 ± 0.06 <sup>2)</sup>

#### 4 讨论

P450 总蛋白和 b5 蛋白都是药物代谢途径中的重要电子传递系统,对药物代谢有重要作用,可以由 Cytb5 和 CYP450 含量的变化来推断酶活性是被诱导或抑制。本实验中酸枣仁和远志 Cytb5 和 CYP450 含量都降低,表现出对酶活性整体上的抑制作用;苯巴比妥钠组和桔梗组 Cytb5 与 CYP450 含量变化趋势并不完全一致,说明 Cytb5 间接对 CYP450 含量产生影响。

本研究从酶活性和基因水平对酸枣仁、远志和桔梗水提液进行了探讨。研究结果表明,酸枣仁和桔梗都诱导了 CYP2E1 的酶活性,桔梗还诱导 CYP1A2 和 CYP3A 活性,而且对酶活性的影响与 mRNA 水平相平行,但酸枣仁对 CYP3A 作用在这 2 个水平上的结果并不相关。mRNA 水平研究基因表达似乎是一种比蛋白质更简单而且灵敏的手段,但通过测定 mRNA 浓度得到的基因调控是一种间接的测量,还有很多现象未能检出;在翻译水平的基因表

达调控在多数情况下是起决定作用的,这类调控通过 mRNA 的定量分析检测不到,以上观点或许可成为本次实验中酸枣仁的酶活性测定结果与 mRNA 水平不一致的一种解释。

CYP1A2 可参与咖啡因、非那西丁、普萘洛尔、硝苯地平、丙米嗪等 20 几种药物的代谢<sup>[13]</sup>; CYP2E1 是许多小分子化合物和药物的代谢酶,如乙醇、萘氟烷、氟烷、氯唑沙宗、对乙酰氨基酚及烟草中的许多成分等。实验结果表明桔梗水提液对 CYP1A2 和 CYP2E1,酸枣仁、远志水提液对 CYP2E1 酶活性的作用表现出一定的诱导趋势,故可使经由 CYP1A2, CYP2E1 代谢的药物代谢增强,消除加快,难以达到有效的血药浓度。因此在与由 CYP1A2, CYP2E1 代谢的上述药物合用时,应注意适当增加这些药物的使用剂量或换用其他药物。

CYP3A 是 CYP450 酶中参与口服药物首过效应的主要酶系,在临床上约有 60% 的药物经由 CYP3A 代谢。结果显示,酸枣仁和远志水提液抑制 CYP3A 活性,临床上当 CYP3A 底物类药物如红霉素、他汀类药物、硝苯地平、环孢素等与中药当归和党参联合用药时,应考虑到可能存在潜在的代谢性药物相互作用,应当适当减少用药剂量,必要时进行血药浓度监测。中药与中药、中药与西药合用也可能导致其他主要经肝脏代谢的药物在体内的代谢速度加快或减慢,使药物的作用减弱或增强,故在临床上应给予足够的重视。

#### [参考文献]

- [ 1 ] Nebert D W, Russell D. Clinical importance of the cytochrome P450 [ J ]. The Lancet, 2002, 360 (9340):1155.
- [ 2 ] Venkatakrishnan K, Von Moltke L L, Greenblatt D J. Human drug metabolism and the cytochromes P450: application and relevance of *in vitro* models [ J ]. J Clin Pharmacol, 2001, 41(11):1149.
- [ 3 ] 杨秀芬,王乃平,曾繁典,等. 中药有效成分对药物代

- 谢酶的影响 [ J ]. 中国中药杂志, 2002, 27(5):325.
- [ 4 ] 付鹏,李宏. 中药对药物代谢酶的影响 [ J ]. 中国临床医生杂志, 2007, 35(2):51.
- [ 5 ] 赵润英,王玮,赵丽妮,等. 肉豆蔻挥发油对小鼠肝微粒体细胞色素 P450 的影响 [ J ]. 中国中药杂志, 2009, 34(4):447.
- [ 6 ] Tang Jing cheng, Zhang Jin nan, Wu Ying-ting, et al. Effect of the water extract and ethanol extract from traditional Chinese medicines *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Ligusticum chuanxiong* Hort. and *Rheum palmatum* L. on rat liver cytochrome P450 activity [ J ]. Phytotherapy Research, 2006, 20(12):1046.
- [ 7 ] 况晓东,李新华,熊玉卿,等. 川芎嗪在大鼠肝微粒体系统中的代谢研究 [ J ]. 中国中药杂志, 2006, 31(23):1971.
- [ 8 ] Ma X C, Wang H X, Xin J, et al. Effect of haperzine A on liver cytochrome P450 in rats [ J ]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(8):831.
- [ 9 ] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学 [ M ]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2002:511.
- [ 10 ] Gilbert O, Kokwaro. Effect of malaria infection and endotoxin-induced fever on phenacetin *O*-deethylation by rat liver microsomes [ J ]. Biochem Pharmacol, 1993, 45(6):1235.
- [ 11 ] Wongiwat Tassaneeyakul, Maurice E Veronese, Donald J Birkett, et al. High-performance liquid chromatographic assay for 4-nitrophenol hydroxylation, a putative cytochrome P4502E1 activity, in human liver microsomes [ J ]. J Chromatog, 1993, 616(1):73.
- [ 12 ] Bray B J, Rosengren R J. Retinol potentiates acetaminophen induced hepatotoxicity in the mouse: mechanistic studies [ J ]. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 173(3):129.
- [ 13 ] Ma J, Qian B L. Research advances in human cytochrome P450 and their application in new drug evaluation [ J ]. Chinese J New Drugs, 2002, 11(1):36.

[责任编辑 聂淑琴]