

• 综述 •

中草药代谢与细胞色素 P450 的关系研究进展

翁小刚, 朱晓新*, 梁日欣, 杨 庆, 李玉洁, 王怡薇, 刘晓霓, 韩 晓
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 阐述中草药代谢与细胞色素 P450 酶(CYP450)的关系。方法: 查阅近年来国内外相关文献 100 余篇, 从 CYP450 概述、CYP450 研究方法、代谢性相互作用以及中草药-药物相互作用与 CYP450 之间关系等方面进行文献归纳。结果: CYP450 研究方法主要包括体外细胞、亚细胞水平研究及体内研究, CYP450 酶活性改变是代谢性相互作用的主要原因, 中草药复杂成分对 CYP450 酶活性影响较大。结论: CYP450 在药物代谢中起重要作用, 由中草药引起药物相互作用屡的原因大多缘于中草药影响了机体 CYP450 活性或机体 CYP450 蛋白表达, 导致由 CYP450 参与代谢的其它药物在机体内代谢特征的改变, 引发不良药物反应。

[关键词] 细胞色素 P450 酶; 中草药代谢; 药物相互作用

[中图分类号] R285.5; R969.1 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2009)12-0104-05

Review on Interaction between Herb Metabolism and Cytochrome P450

WENG Xiao-gang, ZHU Xiao-xin*, LIANG Ri-xin, YANG Qing, LI Yujie, WANG Yi-wei, LIU Xiao-ni, HAN Xiao
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To outlines the interaction between herbs metabolism and CYP450. **Methods:** Refer to more than 100 piece of literatures about CYP450 and sum up the article from conception of CYP450, study methods of CYP450, metabolism interaction and herbs metabolism. **Results:** study methods of CYP450 include methods in vitro and in vivo, and alteration in enzymic activity of CYP450 is reason of metabolism interaction. **Conclusions:** CYP450 plays an important role in drug metabolism; herbs have complicated ingredients and are reported to revoke some drug interaction often. The reason why drug interaction are caused by herbs is because these herbs affect activity or protein expression of CYP450 in organism and result in alteration of metabolism involved CYP450 of drugs thus to cause adverse drug reaction.

[Key words] cytochrome P450; herb metabolism; drug interaction

我国加入 WTO 与中药现代化研究的深入, 使得中药被

越来越多的国家所承认和应用, 但同时也有许多报道指出合并使用某些中药及化学药可能产生危害性作用, 虽然多数人认为中草药药性温和很少产生副作用, 但临床证据显示它们仍可能引起不良反应, 这其中, 代谢性药物相互作用在药品不良反应中占有很大比例。细胞色素 P450 酶系(CYP450)在药物代谢中起重要作用, 中草药成分复杂, 由中草药引起的代谢性药物相互作用, 其原因大多缘于中草药影响了机体 CYP450 活性或者机体 CYP450 蛋白表达, 导致由 CYP450 参与代谢的其它药物在机体内代谢特征的改变, 引发不良药物反应等。

另一方面, 正因为中药复杂的成分影响了 CYP450 酶的功能活性, 导致机体对药物的处置特征改变, 这或许是中药

[收稿日期] 2009-06-23

[基金项目] 国家科技支撑计划“十一五”项目子课题(2006BAI08B04-4); 国家自然科学基金重大研究计划项目——中医药几个关键问题研究(90709017); 国家中医药管理局中医药行业科研专项项目(2008070036); 中国中医科学院自主选题(ZZ2006102)

[通讯作者] * 朱晓新, Tel: (010) 64056154; E-mail: zhuxiaoxin@mail.cintcm.ac.cn

不同配伍配比应用产生不同疗效的机理之一,所以对中药与 CYP450 酶之间关系作深入探讨具有现实意义。

1 CYP450 概述

CYP450 为血红蛋白类酶,是微粒体混合功能氧化酶系中最重要的一族氧化酶,参与机体内大部分外源性、内源性物质的代谢。CYP450 主要存在于生物体肝脏微粒体内,也分布于胃肠道、肾、脑、皮肤、肺及胎盘等组织器官。CYP450 是由 CYP450 基因超家族编码形成的酶蛋白,有许多种同工酶,其命名分家族、亚家族和酶个体三级^[1]。

CYP450 对底物的结构选择性不强,除有种族、年龄、性别等差异外,还有基因多态性^[2],按代谢速度可分为强、弱代谢型,还受激素水平、昼夜节律变化等的影响,特别是易受外源物(药物为主)的诱导与抑制的影响,CYP450 活性受抑制是造成药物代谢性相互作用的主要原因。

与药物代谢关系密切的 CYP450: ①CYP1A2, CYP1A2 是一种由多环芳香烃诱导的 CYP 亚型,主要在肝脏表达,人类 CYP1A2 的含量约占肝脏 CYP450s 总量的 13%; ②CYP2A6, CYP2A6 是 CYP2 家族的主要酶, CYP2A6 约占成人 CYP450s 的 4%; ③CYP2C: CYP2C 是非常复杂的、含有多种基因成分、是比较庞大的家族,包括 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C10、CYP2C19 四个亚型, CYP2C 占成人 CYP450s 总量的 20% 左右; ④CYP2D6, CYP2D6 在肝脏中占 CYP450s 总量的 2%; ⑤CYP2E1, CYP2E1 在肝脏中占 CYP450s 总量的 7%; ⑥CYP3A4, CYP3A4 是成人肝 CYP450s 中最重要的成分,约占 CYP450s 总量的 30%~40%,居第一位^[3,4]。

CYP450 同工酶具有种属差异^[5],以下为人、大鼠和小鼠主要 CYP450 同工酶的比较:人主要有 CYP1A1、1A2, CYP2A6、2A7, CYP2B6, CYP2C8、2C9、2C18、2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4、3A5; 小鼠主要有 CYP1A1、1A2, CYP2A4、2A5, CYP2B9、2B10, CYP2C29, CYP2D22, CYP2E1, CYP3A11、3A13; 大鼠主要有 CYP1A1、1A2, CYP2A1、2A2、2A3, CYP2B1、2B2、2B3, CYP2C6、2C11, CYP2D2, CYP2E1, CYP3A1、3A2。

2 CYP450 研究方法

2.1 体外研究方法 主要包括:制备提取动物或人肝微粒体进行体外孵育研究 CYP450 酶活性,培养原代肝细胞体外孵育,肝切片体外孵育,肝脏灌注技术及基因重组肝 CYP450 酶等;应用酶促动力学、酶抑制剂、特异性底物、酶活性相关等手段来分析某 CYP450 酶在所研究底物代谢中的影响作用。目前最常用的 CYP450 体外研究方法是肝微粒体孵育技术,制备简单,易于重复,可大量操作;在新药筛选中的药物临床前代谢研究应用较为普及,基本可以预测药物在人体内的代谢特征及可能发生的代谢性药物相互作用,从而减少新药上市后因临床出现较严重的药物相互作用而被淘汰的风险。

2.2 体内研究方法 CYP450 体内研究是在实验动物或人体整体用药的基础上进行的,可以直观、准确地反映有生命机体在生理状态下的药物代谢状况,但易受个体机能状态、个

体差异等因素的影响。在体内实验中,可根据待研究 CYP450 探针药的血药浓度、AUC、t_{1/2} 等药动学参数间接反应 CYP450 对某药的代谢情况,以及测定探针药的代谢产物生成量来反映机体 CYP450 酶的活性,还可以用特异的诱导剂或抑制剂判断 CYP450 同工酶在所研究底物代谢中的作用。最近,将几种不经酶代谢的探针药同时给予的方法称为“Cocktail”探药物法^[6],其实用性和有效性得到了初步的证实,对体内药物代谢酶活性的定量测定具有重要的应用价值。

3 代谢性药物相互作用概述

药物在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄统称为药物的体内过程,其中药物的代谢是机体对药物处置的重要环节,可以对药物或灭活、或激活、或转化为其它物质以及产生有毒物质。药物在体内代谢,需要有酶的参与,与药物代谢关系最大的是 CYP450^[7]。

通过对药物代谢的研究可以清楚药物转化的过程,但是药物代谢情况非常复杂,两种或两种以上药物同时或前后序贯用药时,如在代谢环节产生作用干扰,结果使疗效改变或药物毒副作用改变,即为“代谢性相互作用”。

药物相互作用最常见原因是 CYP450 酶的诱导和抑制^[8]。酶的诱导可增加生物转化率,从而降低药物浓度,一般表现为药物作用减弱;酶的抑制可增加药物浓度,延长药理作用时间,引起药物毒性反应的增加。酶的诱导或抑制有个体差异,种族、年龄、疾病、基因,以及肝功能等都对其有影响。诱导,当一种药物通过同一种或不同种酶的途径刺激合用药物的生物转化时即发生诱导,如利福平诱导 CYP3A4、CYP2C9, CYP1A2。诱导剂通常对特定的 CYP450 有专属性。抑制,常见的是竞争性抑制,两种以上药物竞争同一种酶,竞争强度主要由药物的相对浓度和其它特异性因素决定,如西米替丁和环丙沙星都是 CYP1A2 对茶碱代谢的抑制剂,但西米替丁对茶碱代谢的抑制作用比环丙沙星大得多;其次是非竞争性抑制作用,由于作用时间相对较长,这种相互作用具有更大的临床意义,临床发现 CYP3A4 抑制剂环孢素能升高西立伐他汀(主要通过 CYP2C8 和 CYP3A4 酶代谢)的血药浓度,而 CYP3A4 抑制剂红霉素对西立伐他汀没有明显影响,环孢素也能显著升高普伐他汀(非 CYP3A4 酶底物)的血药浓度;Yoshihisa 等人^[9]研究发现,环孢素主要通过抑制药物转运蛋白 OATP2 来减少肝脏对西立伐他汀和普伐他汀的主动摄取和浓集作用,导致血药浓度升高而出现代谢性药物相互作用;再者为不可逆转抑制作用,其机制可能与 P450-M1 络合物形成有关。

1992 年,英国报道息斯敏和特非那定引发患者心脏病并发病的事件,此后,英国药物安全委员会(CSM)反复告诫临床患者使用息斯敏不要超过推荐剂量,并且不要与红霉素和酮康唑合用^[10]。无镇静作用的抗组胺药特非那定(terfenadine)能关闭心肌的钾离子通道并延长其动作电位,使心电图 QT 周期延长,导致室性心律不齐。而实际上在治疗剂量下使用

特非那定时,经过肝脏的首过效应,它已被转化为对心脏没有毒害作用的非佐那定(fexofenadine),当向非佐那定转化的途径被阻滞时特非那定才会导致明显的室性心律不齐,所以特非那定被禁止与 CYP450 的抑制剂一起使用,自非佐那定问世后,各国纷纷禁止特非那定的使用。1992 年 1 月~1996 年 9 月,英国药学家 de Abajo FJ 等人^[11]就“无镇静作用的抗组胺药是否会导致室性心律不齐”进行了实验研究,调查了阿伐斯汀、阿司咪唑、氯雷他定、特非那定、西替利嗪 5 种无镇静作用的抗组胺药与室性心律不齐的关系,并研究了年龄、性别、剂量、用药时间及它们与 P450 抑制剂共同使用时对结果的影响。结果表明,息斯敏诱发心律不齐的相对危险率最高,而且其代谢物对心脏仍有影响。1999 年杨森公司自愿在全球撤消息斯敏。1993 年日本发生了 5-氟尿嘧啶(5-Fu)和索立夫定(Sorivudine)药物相互作用的事件,导致 15 例并发带状疱疹的癌症患者死于 5-Fu 中毒^[12,13]。

以上简要举例西药在临床上因代谢性相互作用造成严重不良后果的事件,以下为部分 CYP450 同工酶常见抑制剂: CYP1A2: 环丙沙星,依诺沙星,左氧氟沙星,洛美沙星,诺氟沙星,氧氟沙星,异烟肼,司来吉兰; CYP2C9: 胺碘酮,苯溴马隆,氟康唑,酮康唑,咪康唑,氟伐他汀,磺吡酮; CYP2C19: 异烟肼,去甲舍曲林,氟伏沙明,米帕明,美芬妥英,氟康唑,利托那韦,地西洋,尼卡地平,华法林,西米替丁,奥美拉唑; CYP2D6: 胺碘酮,美西律,奎尼丁,普罗帕酮,阿米替林,氯丙嗪,氟西汀,舍曲林,氟伏沙明,维拉帕米,苯海拉明,西米替丁,奥美拉唑,利托那韦; CYP3A4: 克拉霉素,红霉素,罗红霉素,西米替丁,环孢素,酮康唑,氟康唑,伊曲康唑,维拉帕米,非洛地平,硝苯地平,氟西汀,氟伏沙明,利托那韦^[14,15]。

4 中草药-药物相互作用与 CYP450

4.1 国内研究现状 国内学者对中药与 CYP450 之间关系的研究报道主要集中在体外实验探讨某种中药(复方)或中药成分对某 CYP450 同工酶的影响作用。近十年国内发现的对 CYP450 有影响作用的中药复方(方剂)主要有: 中药益坤宁方,血塞通,二仙汤,橘荔散结丸,消脂护肝胶囊,清肝调脂饮等; 单味中药: 当归,丹参,苦参,人参,藜芦,瓜蒌,白及,半夏,贝母,乌头,黄芩,甘草,姜黄,五味子,茵陈,银杏叶,青蒿,钩藤,木通,杜仲,柴胡,白术,大青叶,泽泻,陈皮,菟丝子,川芎,贯叶连翘,五倍子,莪术,苍术,白术,茯苓,牛蒡子,桔络,银杏等; 中药成分: 马兜铃酸,葛根素,黄酮类成分,鹿茸多糖,呋喃香豆素,绿原酸,黄芩苷,连翘苷,山萘酚,异鼠李素和槲皮素,等^[16-38]。以上归纳的中药(复方)或中药成分对 CYP450 影响作用有较多不同研究者重复实验均验证了的主要是: 马兜铃酸,含黄酮类中药,当归,丹参,人参,藜芦,瓜蒌,白及,半夏,贝母,乌头,黄芩,甘草,姜黄,五味子,银杏叶,呋喃香豆素化合物,贯叶连翘,黄芩苷,连翘苷。

4.2 中药配伍与 CYP450 之间关系研究 CYP450 酶有可能是中药配伍配比产生不同效用的内在因素之一,国内学者针对中药配伍与 CYP450 酶之间关系的研究也有一定发现,针

对中药“十八反”诸药与 CYP450 关系的研究比较多。

于栋华等人对黄药子配伍当归前后肝毒作用进行研究,研究表明: 黄药子可能通过诱导 CYP1A2 和 CYP2E1 的 mRNA 表达,使其本身的前毒物转化为肝脏毒性物质,导致肝中毒,而当配伍黄药子后抑制 mRNA 表达水平是其拮抗黄药子毒性的作用机制之一^[20]。叶旋等人人在整体动物水平和分子水平研究人参对细胞色素 P450 酶的影响及与藜芦合用后相关 P450 亚型的酶活性变化,研究发现,人参单用及与藜芦合用降低了大鼠肝微粒体中的细胞色素 P450 酶总含量,增加了 CYP1A 的活性,抑制了 CYP3A 的活性,认为 CYP450 表达和活性改变,影响了藜芦的代谢清除和药理毒理作用,造成人参与藜芦间的药物相互作用,产生了配伍禁忌^[26]。肖成荣等人研究中药十八反中半夏、贝母、栝楼、白蔹、白及配伍乌头对大鼠肝 CYP450 酶含量的影响,采用紫外分光光度测定大鼠肝微粒体 CYP450 与细胞色素 b5 含量,结果表明,配伍组与其相应单药组比较可显著降低 CYP450 酶及 b5 含量^[27]。代方国等人^[17]研究甘遂和甘草配伍与大鼠 6 肝脏微粒体 CYP450 的关系,发现配伍前后对肝 CYP1A2 和 CYP3A4 的活性影响差异很大。奚丽君等人^[19]利用探针药物法评价半夏生姜配伍对 CYP450 酶的影响,实验表明,半夏、生姜及半夏-生姜配伍均可诱导 CYP450 酶,同时半夏与生姜配伍运用较单用对 CYP 酶具有更显著的诱导作用,可抵消半夏单用对 CYP 酶的抑制作用。王宇光等人^[30]从肝药酶研究着手探讨中药“十八反”机理,结果显示中药丹参、苦参、人参及其与藜芦合用后均不同程度的抑制了 CYP450 酶含量和主要的药物代谢酶 CYP3A 及 CYP2E1 的酶活性,提示可能正是由于三种中药与藜芦配伍后对药物代谢酶的抑制作用减缓了剧毒中药藜芦中相关物质的代谢,导致毒性增加,产生了不期望的中药相互作用。瓜蒌、白及、半夏、贝母与乌头合用按作用强度顺序对 CYP3A 和 CYP1A2 在基因、蛋白和酶活性水平平均产生不同程度抑制作用。甘草及其与海藻、大戟、甘遂、芫花配伍均对 CYP3A 的 mRNA 表达和酶活性产生了诱导作用,特别是海藻、大戟及芫花与甘草合用。胡锡琴等人^[32]研究何首乌、制何首乌与茯苓配伍对大鼠肝微粒体 CYP450 的影响,研究表明何首乌、何首乌配伍大剂量茯苓能够增加大鼠肝微粒体 CYP450 含量,制何首乌各给药组对其影响不显著。金科涛等人^[25]阐明基于药物代谢酶的乌头、白及配伍产生相互作用的机制,发现乌头、白及合用后抑制 CYP3A1/2 的酶活性,乌头、白及配伍存在基于 CYP3A1/2 的药物相互作用。

4.3 国外研究现状

4.3.1 贯叶连翘 临床上发现,与其它药物合用,贯叶连翘可降低多种药物的稳态血药浓度,包括阿米替林、环孢素、地高辛、非索非那定、茚地那韦、辛伐他汀和华法林等^[39],其分子机制在于贯叶连翘的诸多活性物质可以激活孕烷 X 受体从而诱导人体 CYP450 同工酶 CYP3A4、P-糖蛋白和其它一些酶的活性^[40]。

4.3.2 人参 人类 CYP1A1 基因的转录激活由芳(香)烃受

体介导, 人参皂苷 Rg1 和 Rb1 可以显著增加人 HepG2 细胞中 CYP1A1mRNA 的表达, 原因在于人参皂苷 Rg1 和 Rb1 加强了芳香烃受体结合低聚核苷酸的能力^[41]。

4.3.3 银杏 有研究表明, 银杏与阿司匹林、对乙酰氨基酚、华法林和布洛芬等药物合用有可能引起患者自发性出血, 与抗癫痫药物合用可降低药物疗效^[42]。Etheridge AS 等人研究证实, 银杏提取物在体外能够抑制人肝微粒体内 CYP2C8 的活性^[43]。

4.3.4 水飞蓟 有研究表明, 水飞蓟与茛地那韦合用可使后者在健康志愿者体内的血药浓度降低^[44], 其机理在于水飞蓟可以诱导 CYP2D6 的活性, 表现在临床具有两面性, 一是可以表现出降低药物治疗作用的副反应, 另一面则又可以以一些有毒物质如苯妥英和乙醇等对肝脏的损害^[45]。

4.3.5 灵芝 主要活性物质灵芝多糖对 CYP2E1、CYP1A2 和 CYP3A 酶活性有抑制作用^[46]。

5 结语

中草药由于本身的纯天然性和其它一些优点正在被更广泛地应用, 由于中草药的成分十分复杂, 所以中草药-药物相互作用理应受到更多的重视, 越来越多的临床和药理实验证明, 许多中草药对 CYP450 产生影响, 使得中草药-中草药或中草药-西药并用时或组方制剂具有提高疗效、降低毒副作用等特点, 发挥单药所不具有的作用, 显示合理并用药物的优越性; 相反, 不合理的联合用药物可使药物疗效降低或毒副作用增加。

目前国内对中药与 CYP450 酶之间的关系研究并不系统, 以及受到实验条件等制约, 如大多采用动物体外研究预测中药对 CYP450 酶作用有可能存在假阳性以及基因多源性差异有可能造成结果偏差, 也缺少对单个基因的转录、翻译和酶活性的深入研究。国外学者针对中草药与 CYP450 酶关系的研究也大多限于一些常用植物药, 这些植物药或作为食品添加剂或作为辅助治疗药物。

中草药的作用机理较复杂, 多数中草药的药动学规律尚不清楚, 今后的任务是要更深入探讨中草药对 CYP450 酶的影响以及 CYP450 酶对各类中草药的作用机理, 全面揭示中草药在联合用药时代谢、药效和毒副作用的规律, 预测临床联合用药所致的药物间相互作用、防止配伍用药后的不良反应, 确保临床用药的合理及中草药的推广。

[参考文献]

[1] Nelson DR, Koymans I, Kamataki T, *et al.* P450 superfamily update on new sequences, gene mapping accession numbers and nomenclature[J]. *Pharmacogenetics*, 1996, 6(1): 1-42.

[2] Meyer UA. The molecular basis of genetic polymorphisms of drug metabolism [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1994, 46(11): 409-415.

[3] Wrighton SA, Vanden B M, Ring B J. The human drug

metabolizing cytochromes P450 [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1996, 24(5): 461-473.

- [4] Nasu K, Kubota T, Ishizaki T. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population [J]. *Pharmacogenetics*, 1997, 7(5): 405-409.
- [5] Bathum L, Johansson I, Inglemarr-sundberg M, *et al.* Ultrarapid metabolism of sparteine: frequency of alleles with duplicated CYP2D6 genes in a Danish population as determined by restriction fragment length polymorphism and long polymerase chain reaction [J]. *Pharmacogenetics*, 1998, 8(2): 119-123.
- [6] YIN O Q, LAM S S, LO C M, *et al.* Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography, tandem mass spectrometry: application to cytochrome P450 phenotyping studies [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2004, 18(23): 2921-2933.
- [7] Meyer U A. Overview of enzymes of drug metabolism [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1996, 24(5): 449-459.
- [8] Lin JH, Lu AYH. Inhibition and Induction of Cytochrome P450 and the Clinical Implications [J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 1998, 35(5): 361-390.
- [9] Yoshihisa S, Tomoo I, Hitoshi S, *et al.* Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A [J]. *J of pharmacology and experimental therapeutics*, 2003, 304(2): 610-616.
- [10] Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, *et al.* Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use [J]. *JAMA*, 1990, 264(21): 2788-2790.
- [11] de Abajo FJ, Rodríguez LA. Risk of ventricular arrhythmias associated with non-sedating antihistamine drugs [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 47(3): 307-313.
- [12] Watabe T. Strategic proposals for predicting drug-drug interactions during new drug development: based on sixteen deaths caused by interactions of the new antiviral sorivudine with 5-fluorouracil prodrugs [J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21(5): 299-300.
- [13] Okuda H, Nishiyama T, Ogura K, *et al.* Lethal drug interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(5): 270-273.
- [14] Slobodan Rendic. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data [J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2002, 34(1&2): 83-448.
- [15] Bjornsson T D, Callaghan J T, Einolf H J, *et al.* The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: A PhRMA Perspective [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(5): 443-469.
- [16] 汤喜兰. 细胞色素 P450 同工酶对马兜铃酸肾毒性的影响 [D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 中国中医科学院: 2008.

- [17] 代方国. 基于大鼠肝脏微粒体细胞色素 P450 酶系的甘遂和甘草配伍作用研究[D]. 中国优秀博士学位论文全文数据库, 第一军医大学: 2005.
- [18] 李燕巍. 葛根素对子宫内腺异位症中芳香化酶 P450 调控机制的实验研究[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 第二军医大学: 2008.
- [19] 奚丽君, 陈卫平, 陆兔林, 等. 探针药物法评价半夏生姜配伍对细胞色素 P.(450) 酶的影响[J]. 医药导报, 2009, (1): 15-17.
- [20] 于栋华. 黄药子配伍当归的减毒及机理的研究[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 黑龙江中医药大学: 2007.
- [21] 张哓哓. 中药益坤宁方对调节围绝经期大鼠卵巢细胞色素 P450 芳香化酶的实验研究[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 黑龙江中医药大学: 2008.
- [22] 王 丹. CYP450 组合探针模型的建立及其应用于快速筛选中药对 CYP450 的诱导作用[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 中国人民解放军军事医学科学院: 2008.
- [23] 张 芳. 血塞通及川芎嗪对细胞色素 P450 不同亚型代谢酶影响的研究[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 中国海洋大学: 2008.
- [24] 卢朝霞. 橘荔散结丸对子宫肌瘤组织 P450arom 及雌激素受体 α β 亚型表达的影响[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 广州中医药大学: 2008.
- [25] 金科涛, 王宇光, 石苏英, 等. 乌头、白及配伍存在基于 CYP3A1/2 的相互作用[J]. 中华中医药杂志, 2007, (9): 598-602.
- [26] 叶 旋. 基于药物代谢酶的藜芦与人参配伍禁忌研究[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 中国人民解放军军事医学科学院: 2008.
- [27] 肖成荣, 陈 鹏, 王宇光, 等. 半楼贝莖及配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P450 酶含量的影响[J]. 天津中医药, 2004, (4): 311-314.
- [28] 张广美, 张哓哓, 齐群艳, 等. 中药益坤宁方调节围绝经期大鼠卵巢细胞色素 P450 芳香化酶 mRNA 的实验研究[J]. 中医药信息, 2008, (4): 7-78+ 4.
- [29] 石 杰, 陈安进, 张 芳, 等. 血塞通及川芎嗪对细胞色素 P450 不同亚型代谢酶影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, (6): 342-345.
- [30] 郑 姣, 周宏灏. 黄酮类化合物对细胞色素 P450 CYP1, 2E1, 3A4 和 19 的影响[J]. 药学报, 2007, (1): 8-12.
- [31] 王宇光. 基于药物代谢酶的中药相互作用研究[D]. 中国优秀博士学位论文全文数据库, 中国人民解放军军事医学科学院: 2006.
- [32] 余辉艳, 鲍岩岩, 于卫江, 等. 菟丝子水煎液对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 亚型酶活性的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2007, (2): 105-108.
- [33] 胡锡琴, 林 飞, 李娅琳, 等. 何首乌、制何首乌与茯苓配伍对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 的影响[J]. 陕西中医, 2009, (2): 240-241.
- [34] 姜 蕾. 五倍子对鲤鱼细胞色素 P4503A 的影响和药效研究[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 西南大学: 2006.
- [35] 唐静成, 张锦楠, 李亚伟. 五味子和甘草对大鼠肝药酶的诱导作用导致利多卡因药动学的改变[J]. 首都医科大学学报, 2005, (1): 43.
- [36] 邵敬伟, 董海燕, 王 涛, 等. 中药莪术激活 PXR 及对大鼠肝细胞色素 P4503A 的影响[J]. 中国药理学通报, 2008, (4): 504-509.
- [37] 董海燕, 邵敬伟, 王 涛, 等. 四种抗癌中药提取物对大鼠肝 CYP3A 酶活性及 mRNA 表达的影响[J]. 中药材, 2008, (1): 68-71.
- [38] 张锦楠, 李亚伟, 徐艳霞, 等. 甘草和五味子对大鼠肝微粒体 CYP450 诱导作用的研究[J]. 中国药理学杂志, 2002, (6): 25-27.
- [39] 陶共由, 周宏灏. 银杏叶提取物对细胞色素 P450 影响的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, (9): 1071-1075.
- [40] Zhou S, Chan E, Pan SQ, *et al.* Pharmacokinetic interactions of drugs with St. John's wort [J]. J Psychopharmacol, 2004, 18(2): 262-276.
- [41] Kober M, Pohl K, Efferth T. Molecular mechanisms underlying St. John's wort drug interactions[J]. Curr Drug Metab, 2008, 9(10): 1027-1037.
- [42] Wang Y, Ye X, Ma Z, *et al.* Induction of cytochrome P450 1A1 expression by ginsenoside Rg1 and Rb1 in HepG2 cells [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 601(1-3): 73-78.
- [43] Destro MW, Speranzini MB, Cavaleiro Filho C, *et al.* Bilateral haematoma after rhytidoplasty and blepharoplasty following chronic use of Ginkgo biloba [J]. Br J Plast Surg, 2005, 58 (1): 100-101.
- [44] Etheridge AS, Black SR, Patel PR, *et al.* An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents [J]. Planta Med, 2007(8): 731-741.
- [45] Piscitelli SC, Fomentini E, Burstein AH, *et al.* Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers[J]. Pharmacotherapy, 2002, 22(5): 551-556.
- [46] Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, *et al.* Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea[J]. Mol Nutr Food Res, 2008, 52(7): 755-763.
- [47] Wang X, Zhao X, Li D, *et al.* Effects of Ganoderma lucidum polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A activities in BCG-immune hepatic injury in rats[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(9): 1702-1706.