

无梗五加果实提取物对大鼠 CYP450 活性的影响

刘育含, 才 谦*

辽宁中医药大学 药学院, 辽宁 大连 116600

摘要:目的 研究无梗五加果实提取物对大鼠 CYP450 亚型 CYP1A2、CYP2C19、CYP2E1、CYP3A4 活性的影响。方法 以咖啡因、奥美拉唑、氯唑沙宗和咪达唑仑作为 CYP1A2、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP3A4 特异性探针药物, 配制 cocktail 混合探针溶液, 建立同时测定 4 种探针药物血药浓度的高效液相色谱法。将 SD 大鼠随机分为无梗五加果实 70%乙醇提取物组、水提取物组和对照组, 每天分别 ig 无梗五加果实 70%乙醇提取物溶液、水提取物溶液和溶剂 10 mL/kg, 连续给药 1 周, 于第 8 天 ip 混合探针药物 10 mL/kg, 分别在给药 0、0.083、0.25、0.417、0.583、0.833、1、2、3、5、8、11、12 h 于大鼠眼眶静脉丛采血, 采用 HPLC 法对血浆样品进行分析, 对给药组和对照组探针药物的药动学参数生物半衰期 ($t_{1/2}$) 进行比较。结果 与对照组比较, 无梗五加果实水提取物组和水 70%乙醇提取物组咖啡因、咪达唑仑的 $t_{1/2}$ 显著降低, 奥美拉唑、氯唑沙宗的 $t_{1/2}$ 显著增加, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结论 无梗五加果实 70%乙醇提取物和水提取物对大鼠的 CYP2C19、CYP2E1 有抑制作用, 对大鼠的 CYP1A2、CYP3A4 有诱导作用。

关键词: 无梗五加果实; CYP450; cocktail; 探针药物

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)08-1410-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.004

Effect of *Acanthopanax sessiliflorus* fruit extract on rat CYP450 enzyme activity

LIU Yu-han, CAI Qian

College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China

Objective: Objective To study effects of *Acanthopanax sessiliflorus* fruit extract on four isoforms of CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, and CYP3A4 activities of CYP450 of rats. **Methods** Using caffeine, omeprazole, chlorzaxazone, and midazolam as the specific probe drugs to make the cocktail probe solution for CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, and CYP3A4, respectively. An HPLC method was established to simultaneously determinate the concentrate of four probe drugs in plasma. Rats were randomly divided into two medicine groups and a control group. They were administrated of 70% ethanol and water extracts of *A. sessiliflorus* fruit and blank solvent 10 mL/kg for one week. And then they were injected the cocktail solution by abdominal cavity at the eighth day, the blood samples were obtained through the eyeballs extirpating at a series of time-points 0, 0.083, 0.25, 0.417, 0.583, 0.833, 1, 2, 3, 5, 8, 11, and 12 h. The plasma samples were analyzed by HPLC method. The pharmacokinetic parameters half-life ($t_{1/2}$) of the probe drugs were compared between the control group and medicine groups. **Results** Compared with the control group, $t_{1/2}$ of caffeine and midazolam in *A. sessiliflorus* fruit extract water and 70% ethanol extracts groups were notably shorten, while omeprazole and chlorzoxazone were prominently prolonged, with significant difference between two groups ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** The activities of *A. sessiliflorus* fruit extract water and 70% ethanol extracts on CYP1A2 and CYP3A4 of rats are induced, but on CYP2C29 and CYP2E1 of rats are inhibited.

Key words: *Acanthopanax sessiliflorus* (Ruqr. et Maxim) Seem fruit; CYP450; cocktail; probe drugs

无梗五加 *Acanthopanax sessiliflorus* (Ruqr. et Maxim) Seem 又称短梗五加、刺拐棒, 为五加科五加属多年生药食两用植物。《名医别录》中记载: 疗

男子阴痿, 囊下湿, 小便余沥, 女人阴痒及腰脊痛, 两脚疼痹风弱, 五缓虚羸, 补中益精, 坚筋骨, 强意志。传统中医药理论中无梗五加多以根皮部位入

收稿日期: 2017-03-26

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目 (20102147; 辽宁中医药大学优秀青年药理学人才基金项目 (yxrc0902)

作者简介: 刘育含 (1990—), 女, 辽宁葫芦岛人, 硕士生, 研究方向: 中药化学方向。Tel: 18742262838 E-mail: lyhown@163.com

*通信作者 才 谦, 女, 辽宁沈阳人, 教授, 主要从事中药化学的教学和科研工作。Tel: 15998541866 E-mail: caiqianmail@sina.com

药。随着现代中药研究技术的发展,发现无梗五加果实中含有多种化学成分,主要包括多糖类、香豆素类、黄酮类、萜类以及甾体类等,且均具有一定的药理活性,对于扩大五加属药用植物资源方面潜力巨大。现代药理研究表明,无梗五加果实具有抗肿瘤、抗氧化、抗血小板聚集、抗菌抗炎、抗疲劳、增强免疫力以及镇静催眠的作用^[1-9]。

细胞色素 P450 (CYP450) 是一种重要的药物 I 相代谢酶,主要分布在肝脏中,又称为肝药酶。CYP450 可参与多种药物的代谢转化,人体内约 75% 的药物代谢通过 CYP450 酶进行^[10],同时药物也会诱导或抑制其表达,影响其同工酶活性^[11-13]。为明确药物代谢与酶代谢的相互关系,一般采用酶活性作为指标,通过 CYP450 酶活性的增强或降低来判断药物对酶的诱导或抑制作用。目前对 CYP450 亚型酶活性的研究主要采用混合探针底物法(即 cocktail 法),该方法具有高效、准确、灵敏、高通量的特点,通过对探针药物及其代谢产物的变化来判断药物对其代谢的诱导或抑制作用,并且可同时进行多个代谢途径的研究,准确反映药物在体内的代谢过程。因此本实验采用 cocktail 探针药物法,以咪达唑仑、奥美拉唑、咖啡因、氯唑沙宗为底物,结合其药动学参数半衰期 ($t_{1/2}$) 考察无梗五加果实提取物对 CYP1A2、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP3A4 种亚型酶活性的影响,为无梗五加果实临床用药提供依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1100 series 高效液相色谱仪(四元泵, VWD 紫外检测器,美国安捷伦科技有限公司); KH-300B 型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司); CP225D 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); UV-3010 型紫外可见分光光度计(日本东芝公司); Finnpiptette F3 移液器(20~200 μ L; 10~1 000 μ L,赛默飞世尔(上海)仪器有限公司); Tigerkin C₁₈ 色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m); Fresco 台式离心机(美国热电公司); X96-B 快速混匀器(姜堰市新康医疗器械有限公司); MTN-2800D 型氮吹浓缩仪(天津奥特塞恩斯仪器有限公司); 4-H 数显恒温水浴锅(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司)。

1.2 试剂

咖啡因(上海化学试剂二厂产品,批号 20101103,

质量分数>99%); 奥美拉唑(珠海威尔凯化工有限公司,批号 20090803,质量分数>99%); 氯唑沙宗(山东鲁南贝特制药有限公司提供,批号: 20100720,质量分数>99%); 咪达唑仑(宜昌人福药业有限责任公司,批号 20101121,质量分数>99%); 替硝唑(湖北拓楚慷元医药化工有限公司,批号 20100222,质量分数>99%); 磷酸氢二钾(沈阳新城化工厂); 乙腈(色谱纯), 甲醇、冰醋酸、磷酸(分析纯)(天津市科密欧化学试剂有限公司); 纯净水(杭州娃哈哈集团有限公司)。

无梗五加果实购于辽宁省丹东农业科学院,经辽宁中医药大学鉴定教研室李峰教授鉴定为无梗五加 *Acanthopanax sessiliflorus* (Ruqr. et Maxim) Seem 果实。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 无梗五加果实提取物的制备 精密称取干燥无梗五加果实粉末 10 g, 用 10 倍量 70% 乙醇浸泡 30 min, 回流提取 3 次, 每次 30 min, 合并滤液并回收溶剂, 用水复溶至 25 mL, 得 0.4 g/mL 无梗五加果实 70% 乙醇提取液, 冷藏待用。另以水为溶剂, 同法制得 0.4 g/mL 无梗五加果实水提液, 冷藏待用。

2.1.2 对照品及内标溶液的配制 精密称取咖啡因 5.43 mg、奥美拉唑 10.62 mg、咪达唑仑 10 mg、氯唑沙宗 10.06 mg 置 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇至刻度; 另取 4 mg 替硝唑置 100 mL 棕色量瓶中, 加甲醇至刻度, 作为内标溶液, 摇匀, 冷藏待用。

2.1.3 cocktail 探针药物溶液的配制 精密称取咖啡因 10 mg、奥美拉唑 25 mg、咪达唑仑 10 mg、氯唑沙宗 10 mg 置 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇至刻度, 即得。临用现配, 大鼠腹腔注射时使用。

2.2 动物分组和给药

SPF 级 SD 雌性大鼠 15 只, 体质量 (200 \pm 20) g, 购于大连医科大学 SPF 实验动物中心, 生产许可证号 SCXK(辽) 2013-0004。随机分为无梗五加果实 70% 乙醇提取物组、水提取物组和对照组, 每组各 5 只。各组每天分别 ig 无梗五加果实 70% 乙醇提取物溶液、水提取物溶液和溶剂 10 mL/kg (折合成原药为 4 g/kg), 连续给药 1 周。

2.3 血浆样品的采集和处理

2.3.1 血浆样品的采集 第 7 天给药后禁食不禁水, 于第 8 天 ip 混合探针药物 10 mL/kg, 分别在给

药 0、0.083、0.25、0.417、0.583、0.833、1、2、3、5、8、11、12 h 于大鼠眼眶静脉丛采血 0.3 mL，置肝素处理过的 EP 管中，8 000 r/min 离心 5 min 后分离血浆，-20 °C 保存备用。

2.3.2 血浆样品处理 准确吸取血浆样品 100 μL、内标溶液 10 μL、饱和磷酸氢二钾溶液 10 μL 于 5 mL EP 管，涡旋混合 3 min，再加入氯仿 1 mL，涡旋混合 3 min，10 000 r/min 离心 3 min，精密吸取氯仿层溶液 900 μL，转移至新 EP 管中，同法萃取 2 次，合并氯仿层后通氮气流吹干 (40 °C)，残渣加入 100 μL 甲醇溶解，涡旋 1 min，10 000 r/min 离心 3 min，取上清液，即得。

2.4 色谱条件及方法学考察

2.4.1 色谱条件 Tigerkin C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈 (A) - 0.1%磷酸溶液 (B), 梯度洗脱: 0~8 min, 10%~20%A; 8~18 min, 20%~50%A; 18~25 min, 50%A; 25~26 min, 50%~10%A; 体积流量: 1.0 mL/min; 检测波长: 210 nm; 柱温: 30 °C; 进样量: 20 μL。

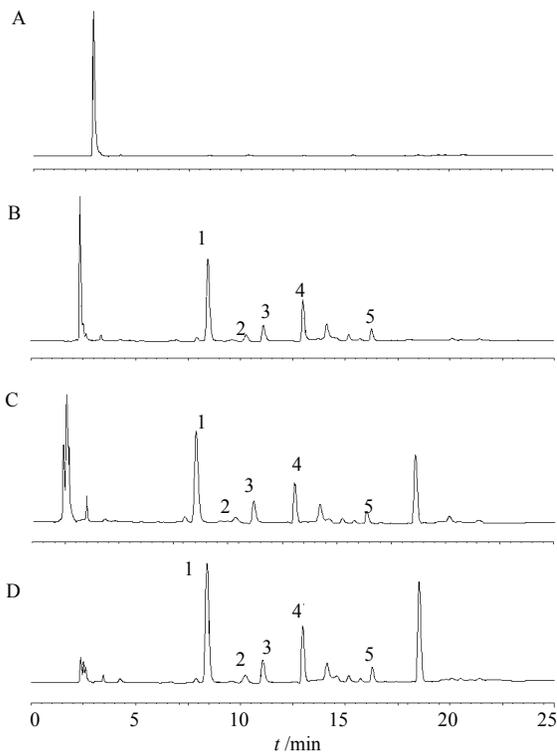
2.4.2 标准曲线的制备 取大鼠空白血浆 100 μL, 分别加入系列质量浓度的混合对照品溶液 10 μL, 内标溶液 (替硝唑) 10 μL, 使血浆中各化合物的系列浓度分别为咖啡因 5.430、2.715、1.357 5、0.543、0.271 5、0.135 75、0.054 3、0.027 15 μg/mL; 奥美拉唑 5.310、2.655、1.062、0.531、0.265 5、0.106 2、0.053 1、0.026 55 μg/mL; 咪达唑仑 5、2.5、1.0、0.5、0.25、0.1、0.05、0.025 μg/mL; 氯唑沙宗 5.030、2.515、1.006、0.503、0.251 5、0.100 6、0.050 3、0.025 15 μg/mL, 按 2.3.2 项下进行操作, 进样分析, 记录实验结果数据, 分别以咖啡因、奥美拉唑、咪达唑仑、氯唑沙宗与内标物 (替硝唑) 的峰面积比值为纵坐标, 各成分在待测血浆样品中的质量浓度为横坐标, 以加权最小二乘法进行回归, 计算得直线回归方程, 见表 1。

表 1 4 种探针药物的标准曲线方程及线性范围

Table 1 Standard curve equation and linear range

探针药	曲线方程	r	线性范围/ (μg·mL ⁻¹)
咖啡因	$Y=7.5104X+0.1177$	0.9917	0.027~5.430
奥美拉唑	$Y=3.0126X+0.0836$	0.9910	0.027~5.310
咪达唑仑	$Y=5.5870X+0.5209$	0.9910	0.025~5.000
氯唑沙宗	$Y=5.3567X+0.2361$	0.9927	0.025~5.030

2.4.3 方法专属性 取大鼠空白血浆 100 μL, 加入 10 μL 溶剂甲醇溶液, 其余按 2.3.2 项下方法操作, 进样分析, 得到空白血浆色谱图; 取大鼠空白血浆 100 μL, 加入 10 μL 混合对照品溶液和内标溶液, 其余按 2.3.2 项下方法操作, 进样分析, 得到空白血浆加探针药物和内标色谱图; 取 ip 混合探针药物后大鼠血浆样品 100 μL, 按 2.3.2 项下方法操作, 进样分析, 得到混合探针药物给药后大鼠血浆加内标色谱图。由图 1 可知, 咖啡因、奥美拉唑、咪达唑仑、氯唑沙宗及内标的保留时间分别为 8.4、11.1、13、16.3、10.3 min, 4 种探针药物的保留时间适中、峰形及分离度良好, 且不受大鼠血浆中内源性物质的干扰, 满足测定要求。



1-咖啡因 2-内标 (替硝唑) 3-奥美拉唑 4-咪达唑仑 5-氯唑沙宗
1-caffine 2-internal standerd (tinidazole) 3-omeprazole 4-midazolam
5-chlorzaxazone

图 1 空白血浆 (A)、空白血浆+探针药+内标 (B)、水提取物大鼠血浆样品+内标 (C)、70%乙醇提取物大鼠血浆样品+内标 (D) 的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC Chromatograms of blank plasma (A), blank plasma + probe drugs + internal standard (B), plasma of water extract group + internal standard (C), and plasma of 70% ethanol extract group + internal standard (D)

2.4.4 提取回收率 取大鼠空白血浆制成含咖啡因 2.715 0、0.543 0、0.135 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 血浆样品各 5 份, 除不加内标外, 按 2.3.2 项下进行处理, 进样分析, 记录咖啡因峰面积 (A_i)。另取甲醇溶液制成同等质量浓度的咖啡因甲醇样品, 进样分析, 记录色谱峰面积 (A_r)。用二者比值作为提取回收率。同种方法计算奥美拉唑、咪达唑仑和氯唑沙宗的提取回收率。内标物替硝唑只考察单一质量浓度 40.000 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的提取回收率。结果见表 2。

2.4.5 精密度试验 取大鼠空白血浆制成含咖啡因 2.715 0、0.543 0、0.135 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 血浆样品各 5 份, 按 2.3.2 项下方法操作, 进样分析, 记录咖啡因峰面积, 计算日内精密度; 连续测定 3 d, 计算日间精密度。同法计算奥美拉唑、咪达唑仑和氯唑沙宗的日内、日间精密度。结果见表 3。结果表明, 4 种探针药物在不同质量浓度下的日内、日间精密度 RSD 置值均小于 15%, 符合生物样品分析方法的规定。

表 2 各探针药物和内标物提取回收率结果

Table 2 Extraction recovery results of probe drugs and internal standard

成分	加入量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	平均回收率/%	RSD/%
咖啡因	2.715 0	81.1 \pm 0.89	1.1
	0.543 0	83.7 \pm 1.34	1.6
	0.135 75	86.5 \pm 1.73	2.0
奥美拉唑	2.655 0	96.3 \pm 1.34	1.4
	0.531 0	93.4 \pm 1.77	1.9
	0.053 1	94.2 \pm 1.10	1.2
咪达唑仑	1.000 0	72.8 \pm 1.16	1.6
	0.250 0	78.5 \pm 2.20	2.8
	0.050 0	77.8 \pm 2.10	2.7
氯唑沙宗	2.515 0	75.0 \pm 0.83	1.1
	0.503 0	76.0 \pm 0.68	0.9
	0.050 3	74.9 \pm 1.20	1.6
替硝唑	40.000 0	91.9 \pm 1.10	1.2

表 3 各探针药物日内、日间精密度试验结果

Table 3 Inter- and intra-day precision results of probe drugs and internal standard

成分	加入质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	日内精密度		日间精密度	
		测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%
咖啡因	2.715 0	2.349 6 \pm 0.070 5	3.0	2.169 7 \pm 0.130 2	6.0
	0.543 0	0.468 8 \pm 0.031 4	6.7	0.508 6 \pm 0.021 9	4.3
	0.135 75	0.122 0 \pm 0.004 9	4.0	0.128 1 \pm 0.001 5	1.2
奥美拉唑	2.655 0	2.541 8 \pm 0.132 2	5.2	2.506 8 \pm 0.070 2	2.8
	0.531 0	0.504 7 \pm 0.019 7	3.9	0.488 0 \pm 0.016 1	3.3
	0.053 1	0.050 5 \pm 0.001 5	2.9	0.049 2 \pm 0.000 8	1.7
咪达唑仑	1.000 0	0.965 7 \pm 0.018 3	1.9	0.944 7 \pm 0.035 0	3.7
	0.250 0	0.238 9 \pm 0.008 8	3.7	0.233 4 \pm 0.009 8	4.2
	0.050 0	0.048 8 \pm 0.001 2	2.4	0.047 2 \pm 0.001 2	2.5
氯唑沙宗	2.515 0	2.410 1 \pm 0.077 1	3.2	2.354 6 \pm 0.110 7	4.7
	0.503 0	0.472 8 \pm 0.017 2	3.6	0.464 8 \pm 0.017 2	3.7
	0.050 3	0.047 6 \pm 0.001 4	3.0	0.048 4 \pm 0.001 4	2.9

2.4.6 稳定性试验 取大鼠空白血浆制成含咖啡因 2.715 0、0.543 0、0.135 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 血浆样品各 3 份, 按 2.3.2 项下方法进行处理, 分别于 12 h (室温)、30 d ($-20\text{ }^\circ\text{C}$)、3 次冻融后进样分析, 记录咖啡因

峰面积, 考察稳定性。同法考察奥美拉唑、咪达唑仑和氯唑沙宗的稳定性。结果见表 4。结果表明, 4 种探针药物在各样品质量浓度下的稳定性 RSD 值均小于 15%, 符合生物样品分析方法的规定。

表 4 各探针药物稳定性结果
Table 4 Stability results of probe drugs

成分	加入质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	12 h (室温)		30 d ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$)		3 次冻融	
		测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%
咖啡因	2.715 0	2.222 ± 0.009	0.4	2.326 ± 0.060	2.6	2.300 ± 0.112	5.6
	0.543 0	0.476 ± 0.014	2.9	0.487 ± 0.007	1.5	0.460 ± 0.033	7.1
	0.135 75	0.120 ± 0.006	5.0	0.119 ± 0.004	3.7	0.106 ± 0.003	2.4
奥美拉唑	2.655 0	2.381 ± 0.067	2.8	2.316 ± 0.044	1.9	2.342 ± 0.061	2.6
	0.531 0	0.449 ± 0.008	1.8	0.461 ± 0.008	1.7	0.451 ± 0.002	0.5
	0.053 1	0.047 ± 0.001	1.1	0.045 ± 0.001	2.2	0.619 ± 0.018	2.9
咪达唑仑	1.000 0	0.793 ± 0.059	7.4	0.823 ± 0.064	7.8	0.727 ± 0.027	3.7
	0.250 0	0.203 ± 0.004	1.8	0.211 ± 0.011	5.0	0.170 ± 0.008	4.9
	0.050 0	0.041 ± 0.003	6.4	0.041 ± 0.001	2.8	0.252 ± 0.006	2.2
氯唑沙宗	2.515 0	2.061 ± 0.132	7.9	2.061 ± 0.173	8.4	1.649 ± 0.115	7.0
	0.503 0	0.415 ± 0.027	6.5	0.405 ± 0.030	7.5	0.310 ± 0.027	8.6
	0.050 3	0.042 ± 0.002	5.1	0.038 ± 0.001	3.8	0.037 ± 0.002	4.2

2.5 结果

取各时间点对应的生物样品，室温解冻后，按 2.3.2 项下方法制备生物样品，进样分析，记录峰面积，测得各个探针药的量，使用 DAS 2.0 药理学处理软件和 SPSS 17.0 软件进行单因素方差分析，通过数据差异性来说明酶底物代谢情况。4 种探针药

物的药时曲线见图 2，药理学参数见表 5。与对照组比较，水提取物组和 70%乙醇提取物组咖啡因的 $t_{1/2}$ 分别降低了 23.4%、31.7%；奥美拉唑的 $t_{1/2}$ 分别升高了 444.4%、592.1%；氯唑沙宗的 $t_{1/2}$ 分别升高了 70.2%、95.4%；咪达唑仑的 $t_{1/2}$ 分别降低了 21.3%、27.7%，差异均具有统计学意义 ($P<0.05$ 、 0.01)。

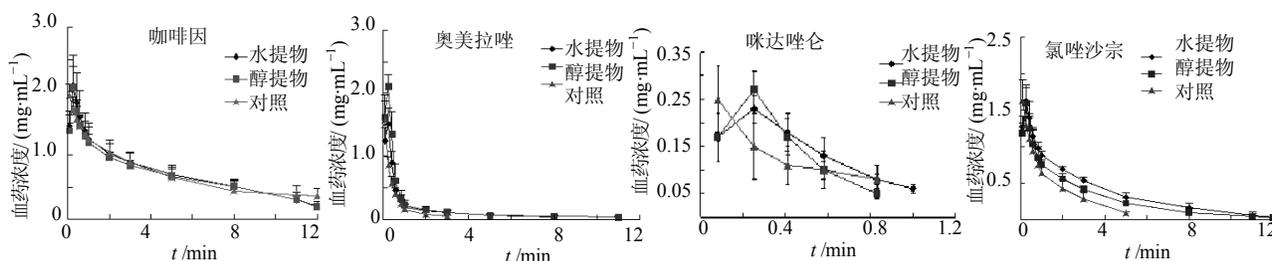


图 2 大鼠腹腔注射探针药物的药时曲线 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Fig. 2 Mean plasma concentration - time profiles of probe drugs ($\bar{x}\pm s, n=5$)

表 5 探针药物的药理学参数 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 5 Pharmacokinetic parameters of probe drugs ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	$t_{1/2}/\text{h}$			
	咖啡因	奥美拉唑	氯唑沙宗	咪达唑仑
对照	7.17 ± 1.61	0.63 ± 0.53	1.51 ± 0.22	0.47 ± 0.06
水提取物	$5.49\pm 0.73^*$	$3.43\pm 2.17^*$	$2.57\pm 0.57^{**}$	$0.37\pm 0.03^*$
70%乙醇提取物	$4.89\pm 1.27^*$	$4.36\pm 2.78^*$	$2.95\pm 1.35^*$	$0.34\pm 0.07^{**}$

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

3 讨论

本实验采用 cocktail 探针药物法考察无梗五加果实水提取物和 70%乙醇提取物对大鼠 CYP450 亚型酶活性的影响。实验选择了大鼠与人同一性较高的 4 种亚型酶 CYP1A2、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP3A4 作为研究对象并对其活性进行了探索。CYP3A4 是肝脏中表达量最大的同工酶, 约占肝脏中同工酶总量的 30%~40%, 且有将近一半的药物通过该酶进行代谢; CYP1A2 在肝脏中也有较高的表达, 约占同工酶总量的 13%; CYP2C 亚族中包含多种亚型, 共参与约 16%药物的代谢, 本实验中主要考察其中 1 种代表亚型 2C19 的活性; CYP2E1 是 2E 亚族中唯一的亚型, 约占同工酶总量的 6%, 参与约 2%药物在体内的代谢, 其中 CYP1A2、CYP2E1 在大鼠与人体内表现出大于 80%的同一性, 对其活性进行考察更具有实际意义^[14-15]。本实验分别以咖啡因、奥美拉唑、氯唑沙宗和咪达唑仑作为 CYP1A2、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP3A4 特异性探针药物配制 cocktail 混合探针溶液, 结果得到 4 种探针药物的血药浓度-时间曲线和 $t_{1/2}$, 由结果可知, 两种无梗五加果实提取物对 CYP2C19、CYP2E1 的活性均具有抑制作用; 同时对 CYP1A2、CYP3A4 的活性均具有诱导作用。且与水提取物组比较, 70%乙醇提取物组对咖啡因的诱导作用以及奥美拉唑的抑制作用更强, 差异结果具有统计学意义 ($P < 0.05$), 该差异可能与无梗五加果实中难溶于水成分的作用有关。无梗五加果实目前在临床上应用较少, 本实验对无梗五加果实提取物对代谢酶活性的作用进行了探讨, 为无梗五加果实临床合理用药提供依据, 调整中药配伍, 降低毒副作用, 从而保证临床用药的安全性和有效性。

参考文献

[1] Lee S J, Hong S, Yoo S H, et al. Cyanidin-3-O-sambubioside from *Acanthopanax sessiliflorus* fruit inhibits

metastasis by downregulating MMP-9 in breast cancer cells MDA-MB-231 [J]. *Planta Med*, 2013, 79(17): 1636-1640.

- [2] Song Y, Yang CJ, Yu K, et al. *In vivo* antithrombotic and antiplatelet activities of a quantified *Acanthopanax sessiliflorus* fruit extract [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(2): 141-145.
- [3] 王晶晶, 冯颖, 孟宪军. 无梗五加果实多糖抗氧化活性研究 [J]. *安徽农业科学*, 2009, 37(31): 15405-15406, 15409.
- [4] 王莉飞, 侯微, 孟庆福, 等. 无梗五加果肉及其叶清除 DPPH 自由基能力初探 [J]. *特产研究*, 2010, 32(2): 40-42.
- [5] 冯颖, 王建国, 孟宪军, 等. 无梗五加果黄酮类化合物生物活性研究 [J]. *食品研究与开发*, 2008, 29(1): 30-33.
- [6] 管美玉, 刘玉强, 才谦, 等. 无梗五加果实抗疲劳活性研究 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(19): 10-12.
- [7] 贺小露, 张蕊, 孙明亮, 等. 短梗五加果镇静催眠作用实验研究 [J]. *中药材*, 2013, 36(8): 1329-1331.
- [8] 董宇, 王阶, 杨庆, 等. CYP450 酶与中药代谢相互作用关系研究概况 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(1): 100-103.
- [9] Wienkers L C, Heath T G. Predicting *in vivo* drug interactions from *in vitro* drug discovery data [J]. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4(10): 825-833.
- [10] Guengerich F P. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity [J]. *APPS J*, 2006, 8(1): E101-111.
- [11] Izzo A A, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review [J]. *Drugs*, 2009, 69(13): 1777-1798.
- [12] 陆兔林, 苏联麟, 季德, 等. CYP450 酶与中药代谢相互作用及酶活性测定的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(18): 3524-3529.
- [13] 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.