

中药对细胞色素P450 调控作用的研究进展

刘高峰^{1,2}, 郭兴蕾^{2*}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院药学部, 黑龙江 哈尔滨 150086;

2. 哈尔滨医科大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 细胞色素P450 是人体内最重要的药物代谢酶, 多种中药能够抑制或诱导某个或某些细胞色素P450 亚酶, 从而影响合用药物的代谢, 导致药物相互作用发生。对于中药的代谢研究, 可提高中药使用的有效性和安全性, 促进临床合理用药, 同时推动中药研究的现代化进程。介绍中药对细胞色素P450 调控作用的研究进展, 重点归纳了各种中药有效成分、中药提取物及中药配伍对各种细胞色素P450 亚型的影响, 以期系统了解并指导该领域的研究。

关键词: 细胞色素P450 (CYP450); 中药; 调控作用

中图分类号: R 282. 710. 5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)01-0139-05

Advances in studies on regulation of Chinese materia medica on cytochrome P450 system

L U Gao-feng^{1,2}, GUO Xing-lei²

(1. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China;

2. College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Key words: cytochrome P450 (CYP450); Chinese materia medica (CMM); regulation

随着中药在临床上的广泛应用和研究的不断深入, 中药的代谢研究近年来逐渐成为中药研究的热点领域之一, 相关报道越来越多。对中药的代谢研究是中药现代化研究的重要方面, 可为临床安全、有效、合理用药提供科学依据。现将近年来国内外报道的中药对细胞色素P450 酶影响的研究进行全面的分析和归纳整理, 并进行总结。

1 细胞色素P450

细胞色素P450 (cytochrome P450, CYP450) 氧化酶是人体内重要的代谢酶。涉及药物代谢的CYP450 主要为CYP1、CYP2、CYP3 家族中的7 种重要的亚型^[1]。已经确立临床有90% 以上的药物经过CYP 亚酶CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 代谢^[2]。细胞色素P450 可受遗传、年龄、疾病等多种因素的影响, 尤其是药物, 可显著影响药酶的活性, 使其诱导或抑制, 并加速或减缓底物和其他药物代谢。这些构成了药物体内过程和交互作用的物质基础^[1]。抑制或诱导药物代谢酶是药物相互作用的主要机制。

2 中药有效成分对细胞色素P450 的调控作用

2.1 黄酮类化合物对细胞色素P450 的调控作用: 黄酮类化合物是植物界分布较广泛的一大类天然化合物, 是很多中药的重要组分。各类中药有效成分中黄酮类化合物CYP450 影响的研究最为深入, 各种类型的黄酮类化合物对P450 亚型影响的研究均有报道, 见表1。近几年槲皮素研究的进展比较快, 作为银杏、贯叶连翘和人参等的共有活性成分, 槲皮素的研究已发展到人体体外试验阶段, 可抑制CYP1A1、

CYP1B1^[10,11]、CYP2C9 和CYP3A4^[12]活性。银杏和贯叶连翘的各类主要有效成分对P450 亚型的影响近几年研究也比较深入, 如银杏中的黄酮醇类化合物山柰酚、异鼠李素、杨梅树皮素、槲柳黄素, 双黄酮类化合物阿曼托黄素、芝麻素; 贯叶连翘中的黄酮类芹菜素, 双黄酮类阿曼托黄素和二芹菜素都可抑制CYP450 多种亚型。

2.2 香豆素类化合物对细胞色素P450 的调控作用: 国外早有报道胡柚汁含有香豆素类化合物, 能选择性抑制肠壁组织的CYP3A4, 而大多数药物是经CYP3A4 代谢, 并且肠壁组织的CYP3A4 是药物发生首过效应的主要代谢酶, 所以胡柚汁可以减少许多联用药物的首过效应而产生不良反应。伞形科药材中富含香豆素类化合物, 白花前胡与白芷中提取的香豆素在动物实验阶段可分别抑制不同的CYP450 亚型, 白芷、羌活、独活、防风提取物人体体外试验抑制CYP3A 活性, 见表1。

2.3 生物碱类化合物对细胞色素P450 的调控作用: 生物碱是一类重要的天然含氮化合物。近几年国内外对生物碱类影响CYP450 的报道比较多, 使其成为继黄酮类与香豆素类之后比较重要的影响CYP450 活性的一大类化合物。盐酸小檗碱是一种从黄连和黄柏等中药中提取出的小檗碱盐酸盐, 其单独使用或与环孢素A 合用对大鼠肝脏CYP3A1、CYP2E1 基因表达均有明显的抑制作用^[21]。吴茱萸次碱是从吴茱萸中提取的喹啉类生物碱, 体外试验对人肝脏CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 活性有抑制作用, 对CYP2C9、

* 收稿日期: 2007-06-29

作者简介: 刘高峰(1965—), 女, 黑龙江省人, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为中药代谢与药物相互作用。 Tel: (0451) 55969328
E-mail: liugaofengwty@126.com

CYY3A 4 则无明显抑制作用^[22]。吴茱萸次碱的主要代谢物 10-羟基吴茱萸次碱在一定浓度下抑制CYP1A 1、CYP1A 2 和 CYP1B1 的活性,抑制作用发生在吴茱萸次碱的氧化过程中^[23],见表1。

2.4 萜类化合物对细胞色素P450 的调控作用:萜类化合物是由异戊二烯或异戊烷以各种方式连接而成的一类天然化合物。目前只有关于银杏和甘草中的萜类化合物的报道。银杏叶提取物中的银杏内酯和白果内酯对CYP1A 2、2C9、2C19、2D6、3A 有微弱或几乎无抑制作用^[9]。银杏内酯A 能增加大鼠肝细胞中CYP3A 23、CYP3A 2、CYP3A 18 的mRNA 的表达,白果内酯则能增加CYP2B1 表达^[25]。甘草酸是从甘草中提取的三萜类有效成分,有显著的解毒功效,重复给予甘草和甘草酸均能显著诱导雄性大鼠的肝微粒体CYP3A、CYP2B1 和CYP1A 2 的活性^[26],提示这可能是甘草解百药之毒的一个机制。甘草酸对CYP3A 4 无影响,甘草苷却能在一定浓度范围内有效抑制CYP3A 4,见表1。

2.5 皂苷类化合物对细胞色素P450 的调控作用:目前只有人参中的皂苷类化合物对CYP450 的影响有报道。人参皂苷

Rd 对CYP3A 4 和CYP2D6 有弱抑制作用,对CYP2C9 与CYP2C19 作用更弱;人参皂苷Rc 可以增加CYP2C9 的活性;人参皂苷Rf 可增加CYP3A 4 的活性^[27],见表1。

2.6 酚类化合物对细胞色素P450 的调控作用:贯叶连翘中的间苯三酚类化合物贯叶金丝桃素(抗抑郁主要成分)可非竞争性抑制CYP2D6,竞争性抑制CYP2C9 和CYP3A 4^[13]。另有报道从红葡萄酒中分离出来的多酚类化合物白藜芦醇及其二聚物ε-葡萄抗毒素(epsilon-viniferin)均能抑制细胞色素P450 多种亚型的活性,见表1。

2.7 醌类化合物对细胞色素P450 的调控作用:贯叶连翘中提取的醌类化合物金丝桃素对多种细胞色素均有抑制作用^[13],见表1。

2.8 多糖类化合物对细胞色素P450 的调控作用:天然多糖类化合物具有抗肿瘤和免疫增强作用,一部分多糖类化合物已用于临床。当归多糖对CYP450 酶系统有诱导作用,使其活性增强^[28]。枸杞多糖能明显改善酒精所致的大鼠肝脏脂肪性病理变化,抑制CYP2E1 基因及蛋白表达,减轻脂质过氧化作用,有效治疗酒精性脂肪肝^[29],见表1。

表1 中药有效成分对细胞色素P450 的调控作用

有效成分	CYP	实验系统	对CYP 作用	中药来源
黄酮类化合物(flavonoids)				
黄酮类(flavones)				
黄芩素(baicalein)	1A 1、1A 2 ^[3]	小鼠肺、肝微粒体	量、活性升高	黄芩
	2B、2E1、3A ^[3]	小鼠肝微粒体	量、活性降低	
	3A 4 ^[4]	人肝微粒体	活性降低	黄芩
汉黄芩素(wogonin) ^[3]	1A 1、1A 2	小鼠肺微粒体	量、活性升高	黄芩
	1A 1、1A 2、2B、2E1、3A	小鼠肝微粒体	量、活性降低	
黄芩苷(baicalin)	1A 1、2B 1、2C11 ^[5]	小鼠肝微粒体	量、活性升高	黄芩
	3A 2、2D1 ^[5]	小鼠肝微粒体	活性无影响	
	2E1 ^[5]	小鼠肝微粒体	量降低	
	2D6 ^[6]	大鼠肝微粒体	活性降低	对照品
金合欢素(acacetin) ^[7]	1A 1、1A 2、2B 1	人肝微粒体	量降低	
葛根素(puerarin) ^[8]	2A 1、1A 1、1A 2、2C11	大鼠肝微粒体	量、活性升高	葛根
	3A、2E1、2B 1	大鼠肝微粒体	量、活性降低	
芹菜素(apigenin)	1A 2、3A ^[9]	人肝微粒体	活性降低	银杏
	1B1 ^[10]	人重组酶	活性降低	贯叶连翘
黄酮醇类(flavonols)				
槲皮素(querctetin)	2D6 ^[6]	大鼠肝微粒体	活性降低	对照品
	2C9、1A 2、3A ^[9]	人肝微粒体	活性降低	银杏
	1B1、1A1 ^[10]	人重组酶	活性降低	贯叶连翘
	1A 2、1B1、1A1 ^[11]	人肝微粒体、人重组酶	活性降低	银杏
	2C9、3A 4 ^[12]	人肝微粒体	活性降低	人参
山柰酚(kaempferol)	1A 2、3A ^[9]	人肝微粒体	活性降低	银杏
	1A 2、1B1、1A1 ^[11]	人肝微粒体、人重组酶	活性降低	银杏
杨梅树皮素(myricetin)	1A 2、3A、2D6 ^[9]	人肝微粒体	活性降低	银杏
柞柳黄素(tamarixetin)	1A 2、3A ^[9]	人肝微粒体	活性降低	银杏
异鼠李素(isorhamnetin)	1A 2、1B1、1A1 ^[11]	人肝微粒体、人重组酶	活性降低	银杏
双黄酮类(biflavonoids)及双黄酮醇类(biflavonols)				
阿曼托黄素(amentoflavone)	2C9、2C19、2D6、3A ^[9]	人肝微粒体	活性降低	银杏
	1B1 ^[10]	人重组酶	活性降低	贯叶连翘

续表1

有效成分	CYP	实验系统	对CYP 作用	中药来源
白果黄素(bibbetin)、银杏黄素(ginkgetin)、西阿多黄素(sciradopitysin) ^[9]	2C9, 2C19, 2D6, 3A	人肝微粒体	无作用	银杏
芝麻素(sesamin) ^[9]	2C9, 2C19, 3A	人肝微粒体	活性降低	银杏
I 3, II 8-二芹菜素(I 3, II 8-biapigenin) ^[13]	3A 4, 2C9, 1A 2	人体重组酶	活性降低	贯叶连翘
异水飞蓟素(silydianin)、去氢水飞蓟素(dehydro silybin) ^[14]	2D6, 2E1, 3A 4	人肝微粒体	活性降低	水飞蓟
水飞蓟素(silybin)	2D6, 2E1, 3A 4 ^[14]	人肝微粒体	活性降低	水飞蓟
	CYP450, 2E1 ^[15]	大鼠肝微粒体	无显著作用	水飞蓟
	CYP3A 4, UGT1A ^[16]	人体体内试验	无显著作用	水飞蓟
双氢黄酮类(flavonones)				
橙皮素(hesperetin) ^[7]	1A 1, 1A 2, 2B	大鼠肝微粒体	活性降低	橘属
高北美圣草素(homoeridictyol) ^[7]	1B 1	大鼠肝微粒体	活性降低	橘属
香豆素类化合物(coumarins)				
呋喃香豆素类单体(furocoumarin monomers) ^[17]				
佛手柑素(bergamottin)	1A 2, 2A 6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 4	人肝微粒体	活性降低	西柚
6',7'-二羟基佛手柑素(6',7'-dihydroxybergamottin)	1A 2, 2A 6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 4	人肝微粒体	活性降低	西柚
呋喃香豆素类二聚体(furanocoumarin dimers) ^[17]				
paradisins A	1A 2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 4	人肝微粒体	活性降低	
paradisins B	1A 2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 4	人肝微粒体	活性降低	
白花前胡香豆素 ^[18]	1A 1, 2E1, 2C11, 2B 1	小鼠微粒体	活性抑制	白花前胡
绿原酸 ^[19]	2B 1	大鼠肝微粒体	活性抑制	金银花、杜仲
生物碱类化合物(alkaloids)				
小檗碱(berberine)				
	2D6, 2C19, 3A 4 ^[20]	人肝微粒体	活性抑制	白毛茛
	2E1, 3A 1 ^[21]	小鼠、大鼠肝	抑制基因表达	黄连、黄柏等
茱萸次碱(rutacarpine)				
	1A 2, 2C19, 2D6, 2E1 ^[22]	人肝微粒体	活性降低	吴茱萸
	2C9, 3A 4 ^[22]	人肝微粒体	无显著抑制	吴茱萸
	1A 1, 1A 2, 1B1 ^[23]	人肝微粒体、人重组酶	活性降低	吴茱萸
北美黄连碱 ^[20]	3A 4, 2C19, 2D6	人肝微粒体	活性降低	白毛茛
阿吗碱(ajmalicine) ^[24]	2D6	人肝微粒体	活性降低	长春花
蛇根碱(Serpentine) ^[24]	2D6	人肝微粒体	活性降低	长春花
萜类化合物(terpenes)				
银杏内酯A(ginkgolide A)				
	1A 2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 4 ^[9]	人肝微粒体	微弱或无抑制作用	银杏
	3A 23, 3A 2, 3A 18 ^[25]	大鼠肝细胞	mRNA 表达增加	银杏
银杏内酯B、C、J(ginkgolide B、C、J)	1A 2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 4 ^[9]	人肝微粒体	微弱或无抑制作用	银杏
白果内酯(bilobalide)	1A 2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 4 ^[9]	人肝微粒体	微弱或无抑制作用	银杏
	2B1 ^[25]	大鼠肝细胞	mRNA 表达增加	银杏
甘草酸(glycyrrhizin) ^[26]	3A, 2B 1, 1A 2	大鼠肝微粒体	酶蛋白活性升高	甘草
皂苷类化合物(saponins)				
人参皂苷Rd(ginsenoside Rd) ^[27]				
	3A 4, 2D6	人体重组酶	dNA 弱抑制	人参
	2C9, 2C19	人体重组酶	dNA 弱抑制	人参
人参皂苷Rc(ginsenoside Rc) ^[27]	2C9	人体重组酶	dNA 诱导	人参
人参皂苷Rf(ginsenoside Rd) ^[27]	3A 4	人体重组酶	dNA 诱导	人参
酚类化合物(Phenols)				
贯叶金丝桃素(hyperforin) ^[13]	2D6, 2C9, 3A 4	人体重组酶	活性降低	贯叶连翘
醌类化合物(quinones)				
金丝桃蒽酮(hypericin) ^[13]	1A 2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 4	人体重组酶	活性降低	贯叶连翘
多糖类化合物(polyose)				
当归多糖 ^[28]	CYP450	小鼠肝微粒体	活性升高	当归
枸杞多糖 ^[29]	2E1	大鼠肝微粒体	基因及蛋白质表达水平降低	枸杞

3 中药提取物对细胞色素P450 的调控作用

用中药提取物进行CYP450 代谢研究, 近些年也陆续有报道, 见表2。大青叶提取液能使小鼠微粒体CYP2E1 酶活性增加, 但对其转录水平无影响^[33]; 可使CYP1A 1mRNA 表达明显增加, 说明大青叶通过升高CYP1A 1 转录水平而产生诱导作用, 长期使用可能会使前致癌物激活增加^[34]。淫羊藿水提物人体体外试验表明几乎抑制各种CYP450 重要亚型^[35]。中药是由多种成分组成, 其作用有时是各种成分协同作用的结果, 因此对中药的提取物进行研究也有很重要的现实意义。

表2 中药提取物对细胞色素P450的调控作用

Table 2 Regulation of Chinese materia medica extracts on cytochrome P450

中药提取物	CYP	实验系统	对CYP作用	中药来源
白芷、羌活、独活、防风、当归提取物 ^[30]	3A	人体CYP3A酶	活性抑制	白芷、羌活、独活、防风、当归
白芷提取物 ^[31]	2C、3A、2D1	大鼠肝微粒体	活性抑制	白芷
白花蛇舌草水提取物 ^[32]	1A2	大鼠肝微粒体	无作用	白花蛇舌草
大青叶提取物	2E1 ^[33]	小鼠肝微粒体	活性升高	大青叶
	1A1 ^[34]	小鼠肝微粒体	活性升高, mRNA表达增加	大青叶
淫羊藿水提取物 ^[35]	2C19、2E1、2C9、 3A4、2D6、1A2	人肝微粒体	活性降低	淫羊藿
丹参醋酸乙酯提取物 ^[36]	1A、2C、3A	小鼠肝微粒体	活性升高	丹参
肉桂、小茴香、马钱子、印度姜、千里找根甲醇提取物 ^[37]	3A4	人肝微粒体	活性降低	肉桂、小茴香、马钱子、印度姜、千里找根
红豆蔻、胡椒甲醇提取物 ^[37]	2D6	人肝微粒体	活性降低	红豆蔻、胡椒
穿心莲水、乙醇提取物 ^[38]	1A1、2B	小鼠肝微粒体	活性升高	穿心莲
缬草提取物 ^[39]	3A4	人体内试验	活性降低	缬草
	2D6	人体内试验	无作用	缬草
银杏标准提取物(GBE) ^[40]	1A1、1A2、2B1、2E1	大鼠肝微粒体	活性升高	银杏
吴茱萸甲醇提取物 ^[41]	1A1、1A2、2B	小鼠肝微粒体	蛋白质水平增加	吴茱萸
吴茱萸水溶性提取物 ^[41]	1A2	小鼠肝微粒体	蛋白质水平增加	吴茱萸
黄芩水提取物 ^[42]	1A1、1A2	大鼠、人肝微粒体	活性降低	黄芩
	2B1、2C11、3A1/2	大鼠肝微粒体	活性降低	黄芩
姜黄水提取物 ^[43]	1A2	大鼠体内试验	活性降低	姜黄
红景天提取物 ^[6]	2D6	大鼠肝微粒体	活性降低	红景天
厚朴提取物 ^[6]	2D6	大鼠肝微粒体	活性降低	厚朴

4 通过细胞色素P450对中药配伍的研究

中药的配伍多是按传统的中医药理论进行研究和阐述。陈卫平等^[44]设想以药对为切入点,采用cocktail探针药物法通过对CYP450药物代谢酶活性的影响,来研究中药的配伍,从一个全新的角度构建中药的配伍研究模式。甘遂和甘草,人参和藜芦属于传统中医药理论“十八反”中的药对,其本质是成分相互作用,导致毒性增加。通过肝药酶的研究,表明甘遂和甘草合用可以降低大鼠肝脏CYP3A2蛋白表达及酶活性,并且降低其mRNA的表达^[45];藜芦单用增加CYP2C11mRNA表达,人参单用可以降低CYP2B1/2mRNA表达,但是二者合用实验结果相反^[2]。单用甘草可诱导CYP1A2的酶活性,大戟、甘遂、芫花单用抑制CYP1A2的酶活性,甘草与大戟、甘遂、芫花合用后抑制了CYP1A2的酶活性,说明甘草与大戟、甘遂、芫花合用对CYP1A2酶活性的抑制作用主要是由大戟、甘遂、芫花引起的^[46]。大戟和甘草合用对大鼠肝功能损害严重,可能存在基于药物代谢酶机制的相反作用^[47]。黄药子可明显诱导CYP1A2、CYP2E1基因mRNA表达导致肝中毒,黄药子配伍当归后mRNA表达受到抑制,可拮抗肝中毒^[48]。

5 结语与展望

近年来,中药对细胞色素CYP450影响的研究不断深入。一方面,对一种有效成分进行多种亚型研究,另一方面对同一种药材可以通过多种提取方法得到不同成分对CYP450亚型进行研究。中药成分复杂,一旦抑制或诱导CYP450酶一个或多个亚型,则与其同时或前后序贯使用的同一亚型代谢的其他中西药物血药浓度就会改变,使药效降低或不良反应增加。但迄今为止,大多数中药的代谢研究在国内外仍是空白,还需要今后更加深入探讨中药对CYP450的影响和中药与其他药物

的相互作用及作用机制,促进临床合理用药,提高中药使用的有效性和安全性,同时推动中药研究的现代化进程。

参考文献

- [1] 朱大岭, 韩维娜, 张荣. 细胞色素P450系在药物代谢中的作用[J]. 医药导报, 2004, 23(7): 440-443.
- [2] 王宇光, 高月, 柴彪新, 等. 人参、藜芦合用对大鼠肝P450酶活性及mRNA表达的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4): 366-370.
- [3] Ueng Y F, Shyu C C, Lin Y L, et al. Effects of baicalin and wogonin on drug metabolizing enzymes in C57BL/6J mice[J]. *Life Sci*, 2000, 67(18): 2189-2200.
- [4] Kim J Y, Lee S Y, Kim D H. Effects of flavonoids isolated from *Scutellariae Radix* on cytochrome P-450 activities in human liver microsomes[J]. *Toxicol Environ Health A*, 2002, 65(5-6): 373-381.
- [5] 侯艳宁, 朱秀媛, 程桂芳. 黄芩甙对小鼠肝细胞色素P450及其亚家族的诱导[J]. 解放军药理学学报, 2000, 16(2): 68-71.
- [6] 于卫江, 黄丽军, 朱大岭. 应用大鼠肝微粒体筛选对细胞色素P4502D6有抑制作用的中药[J]. 中草药, 2007, 38(3): 398-401.
- [7] Doostdar H, Burke M D, Mayer R T. Bioflavonoids: Selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1[J]. *Toxicology*, 2000, 144(1-3): 31-38.
- [8] Guerra M C, Speroni E, Broccoli M, et al. Comparison of Chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin antioxidant properties and effects on rat liver CYP catalyzed drug metabolism[J]. *Life Sci*, 2000, 67(24): 2997-3006.
- [9] von Moltke L L, Weemhoff J L, Bedir E, et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of *Ginkgo biloba*[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(8): 1039-1044.
- [10] Chaudhary A, Willett K L. Inhibition of human cytochrome CYP1 enzymes by flavonoids of *St. John's wort*[J]. *Toxicology*, 2006, 217(2/3): 194-205.
- [11] Chang T K, Chen J, Yeung E Y. Effect of *Ginkgo biloba* extract on procarcinogen-biotivating human CYP1 enzymes: identification of isorhamnetin, kaempferol, and quercetin as potent inhibitors of CYP1B1[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 213(1): 18-26.

- [12] He N, Edeki T. The inhibitory effects of herbal components on CYP2C9 and CYP3A 4 catalytic activities in human liver microsomes [J]. *Am J Ther*, 2004, 11(3): 206-212.
- [13] Obach R S. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, the herbal preparation used in the treatment of depression [J]. *J Pharmol Exp Ther*, 2000, 294(1): 88-95.
- [14] Zuber R, Modriansky M, Dvorak Z, et al. Effect of silibin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(7): 632-638.
- [15] 常青, 徐辉, 闻勤生, 等. 西米替丁与飞水菊宾对非酒精性脂肪性肝炎大鼠细胞色素P450的作用 [J]. 西南国防医药, 2006, 16(5): 467-469.
- [16] van Erp N P, Baker S D, Zhao M, et al. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) on the pharmacokinetics of irinotecan [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(21): 7800-7806.
- [17] Tassaneyakul W, Guo L Q, Fukuda K, et al. Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochrome P450 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 378(2): 356-363.
- [18] 王德才, 赵晓民, 李同德, 等. 白花前胡中总香豆素组分对小鼠肝药酶活性的影响 [J]. 医药导报, 2004, 23(8): 552-554.
- [19] Huynh H T, Teel R W. Effects of plant-derived phenols on rat liver cytochrome P450 2B1 activity [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(3): 1699-1703.
- [20] Chatterjee P, Franklin M R. Human cytochrome P450 inhibition and metabolic intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(11): 1391-1397.
- [21] 余爱华, 辛华雯, 吴笑春, 等. 环孢素A与小檗碱合用抑制肝CYP3A12、CYP2E1、mdr1基因表达的实验研究 [J]. 医药导报, 2004, 23(1): 366-369.
- [22] 曹亚杰, 曹伟, 余奇, 等. 吴茱萸次碱在人肝微粒体中对细胞色素P450酶的抑制作用 [J]. 中南药学, 2005, 3(4): 243-245.
- [23] Ueng Y F, Don M J, Jan W C, et al. Oxidative metabolism of the alkaloid rutaecarpine by human cytochrome P450 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(5): 821-827.
- [24] Ueng Y F, Watabe T, Kadota S, et al. Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) inhibitory constituents of *Catharanthus roseus* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(6): 1021-1024.
- [25] Chang T K, Chen J, Teng X W. Distinct role of bilobalide and ginkgolide A in the modulation of rat CYP2B1 and CYP3A23 gene expression by *Ginkgo biloba* extract in cultured hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(2): 234-242.
- [26] 彭文兴, 李焕德, 周宏颢. 植物药及果蔬对药物代谢酶P450活性的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19(2): 145-148.
- [27] Henderson G L, Harkey M R, Gershw M E, et al. Effects of ginseng components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity [J]. *Life Sci*, 1999, 65(15): 209-241.
- [28] 夏雪燕, 彭仁秀, 孔锐, 等. 当归多糖对小鼠肝脏药物代谢酶活性具有调节作用 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(2): 149-152.
- [29] 古赛, 王丕龙, 姜荣. 枸杞多糖对酒精性脂肪肝大鼠肝细胞色素P450E1基因及蛋白表达的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2006, 31(5): 688-693.
- [30] Guo L Q, Taniguchi M, Chen Q Y, et al. Inhibitory potential of herbal medicines on human cytochrome P450-mediated oxidation: properties of umbelliferous or citrus crude drugs and their relative prescriptions [J]. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 85(4): 399-408.
- [31] Inohara K, Kushida H, Yuzurihara M, et al. Interaction of drugs and Chinese herbs: pharmacokinetic changes of tolbutamide and diazepam caused by extract of *Angelica dahurica* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(8): 1023-1029.
- [32] 鲍岩岩, 刘艳, 唐小波, 等. 白花蛇舌草水提物对大鼠细胞色素P4501A2亚型的影响 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2007, 41(1): 4-7.
- [33] 雷霆雯, 李红梅, 许庆忠, 等. 大青叶对小鼠肝脏CYP2E1酶活性及信使核糖核酸表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(9): 1905-1907.
- [34] 雷霆雯, 李红梅, 许庆忠, 等. 大青叶对CYP1A1酶活性及转录水平影响 [J]. 中国公共卫生, 2006, 22(10): 1241-1242.
- [35] Liu K H, Kim M J, Jeon B H, et al. Inhibition of human cytochrome P450 isoforms and NADPH-CYP reductase in vitro by 15 herbal medicines, including *Epimedium herba* [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2006, 31(1): 83-91.
- [36] Kuo Y H, Lin Y L, Don M J, et al. Induction of cytochrome P450-dependent monooxygenase by extracts of the medicinal herb *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58(4): 521-527.
- [37] Subehan, U sia T, Wata H, et al. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 by Indonesian medicinal plants [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 105(3): 449-455.
- [38] Jarukamjorn K, Donin K, Makejaruskul C, et al. Impact of *Andropogon paniculata* crude extract on mouse hepatic cytochrome P450 enzymes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 105(3): 464-467.
- [39] Donovan J L, de Vane C L, Chavin K D, et al. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(12): 1333-1336.
- [40] Yang X F, Wang N P, Lu W H, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract and tanshinone on cytochrome P-450 isozymes and glutathione transferase in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(10): 1033-1038.
- [41] Ueng Y F, Ko H C, Chen C F, et al. Modulation of drug-metabolizing enzymes by extracts of a herbal medicine *Evodia rutaecarpa* in C57BL/6J mice [J]. *Life Sci*, 2002, 71(11): 1267-1277.
- [42] Kim B R, Kim D H, Park R, et al. Effect of an extract of the root of *Scutellaria baicalensis* and its flavonoids on aflatoxin B1 oxidizing cytochrome P450 enzymes [J]. *Planta Med*, 2001, 67(5): 396-399.
- [43] 徐艳霞, 扈金萍. 姜黄对肝细胞色素CYP450 1A2的影响 [J]. 武警医学, 2004, 15(5): 348-350.
- [44] 陈卫平, 毕蕾. 药物代谢酶在中药配伍研究中的作用 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(2): 96-98.
- [45] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏CYP3A2的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(10): 951-953.
- [46] 何益军, 石苏英, 金科涛, 等. 甘草与大戟甘遂芫花配伍对大鼠肝脏细胞色素P4501A2酶活性的影响 [J]. 中国药物与临床, 2007, 7(4): 278-280.
- [47] 夏成云, 高月, 周京国, 等. 大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中CYP3A2的影响 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(9): 1013-1016.
- [48] 刘树民, 张琳, 李颖, 等. 黄药子与当归配伍对大鼠肝脏CYP1A2、CYP2E1基因mRNA表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(3/4): 97-98.