

中药对细胞色素 P450 2E1 影响的研究进展

马瑞芳, 韩国柱*

(大连医科大学 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044)

摘要:细胞色素 P450 2E1(CYP2E1)不仅参与药物代谢,还能催化许多前毒物和前致癌物的活化过程。近年发现许多中药能抑制或诱导 CYP2E1 活性,从而导致有益的和不利的药物相互作用。以近年国内外文献报道以及相关研究为依据,综述了中药有效成分、提取物和单方对 CYP2E1 的影响,以及 CYP2E1 介导的中药药物相互作用,并对其影响机制进行简要介绍。以期对中药的临床合理使用,提高其有效性和安全性提供参考。

关键词:中药;细胞色素 P450;CYP2E1

中图分类号:R284;R285

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)11-1841-04

Advances in studies on effect of Chinese materia medica on cytochrome P450 2E1

MA Rui-fang, HAN Guo-zhu

(Department of Clinical Pharmacology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Key words: Chinese materia medica; cytochrome P450; CYP2E1

近年来,对细胞色素 P450(cytochrome P450,CYP450)亚型的研究已经成为药物代谢研究的热点之一。中药作为天然药物对 CYP450 及其亚型调控作用的研究更为引人注目。研究表明 CYP450 超家族中部分成员酶能催化许多前致癌物(procarcinogen)和前毒物(protoxin)转化为致癌物和毒物,对机体造成伤害而具有毒理学意义。细胞色素氧化酶 P450 2E1(CYP2E1)即是这部分成员中十分重要的一种。

CYP2E1 在体内负责 6 大类、70 余种低分子化学物质的代谢^[1],包括苯胺、丙酮、乙醇、茶碱、氯唑沙宗、氟烷、醋氨酚、氨苯砜以及亚硝胺类化合物等,其中大部分为前致癌物和前毒物,小部分为临床药物^[2]。有关 CYP2E1 的相对分子质量、主要分布、基因序列及其上下游的碱基顺序都已清楚^[3]。CYP2E1 虽只占 CYP450 总量的 7%^[4],但对药物及毒物的活性转化至关重要。CYP2E1 的诱导或抑制,必然导致对药物代谢的影响,由此导致不良反应的产生和药物毒性的加重,亦可产生有益的治疗作用和器官保护作用。迄今,国内外对 CYP450 调控的研究已有大量文献报道,但对 CYP2E1,特别是中药对 CYP2E1 的影响的综述报道尚未见到。本文简要介绍中药有效成分、提取物和单方对 CYP2E1 活性及表达影响的研究进展。对预测中药-合成药或中药-中药相互作用,提高中药使用的有效性和安全性具有重要意义。

1 中药有效成分对 CYP2E1 酶的影响

1.1 黄酮类:该类化合物在植物界广泛分布,是很多中药的重要活性成分。黄酮类化合物的药理特性已有相当多的研究,是天然药物中影响 CYP 2E1 活性报道最多的一类物质^[5]。

1.1.1 水飞蓟宾(silibinin):是药用菊科植物水飞蓟中的主

要成分,其与同分异构体水飞蓟宁、水飞蓟丁组成的混合物称之为水飞蓟素,能和细胞中的一些组分结合,稳定肝细胞膜^[6],具有较强的保肝作用。研究显示水飞蓟素能降低 CYP450 水平,抑制 CYP2E1 的活性,与损伤组相比其抑制率>50%^[7]。

1.1.2 异甘草素(isoliquiritigenin, ISL):是从甘草中提取出的一种有效单体。有研究表明,采用“胶原蛋白凝胶三明治”培养原代大鼠肝细胞与甘草中 ISL 成分温孵后,可抑制 CYP2E1 活性及其 mRNA 表达,从而对醋氨酚诱发的大鼠肝细胞损伤具有保护作用^[8]。

1.1.3 葛根素(puerarin):为豆科植物葛根中异黄酮类化合物,为葛根中扩张冠状动脉的有效成分。利用不同 CYP 同工酶的特异性底物作为探针进行不同亚型同工酶的活性测定显示,葛根素能降低 CYP2E1 的量,抑制 CYP2E1 活性^[9],从而影响合用药物的代谢。

1.1.4 金雀异黄酮(genistein)和牛尿酚(equol):是来源于豆类植物和齿状植物的异黄酮类化合物,能抑制丙酮诱导的小鼠肝微粒体中对硝基苯酚(CYP2E1 的底物)的代谢,异黄酮 B 环上的 5-羟基、2,3 双键及多羟基结构对于抑制 CYP2E1 介导的芳香基羟化很重要^[10]。

1.2 生物碱类:生物碱是一类十分重要的天然活性化合物。近几年国内外对生物碱类影响 CYP450 的报道较多,使其成为继黄酮类化合物之后又一大类影响 CYP450 活性的重要化合物。

1.2.1 盐酸小檗碱(berberine hydrochloride, BBH):即盐酸黄连素,是祖国医学宝库中一传统药物,疗效确实、不良反应轻微。BBH 单独使用或与环孢素 A(CsA)合用对大鼠肝

脏 CYP2E1 的基因表达均有明显的抑制作用^[11], BBH 与 CsA 的组合是 CYP2E1 的强抑制剂。两药合用可减慢 CsA 的代谢, 增加有效血药浓度, 降低 CsA 的用量从而可减少不良反应的发生。

1.2.2 吴茱萸次碱(rutaecarpine): 是从吴茱萸中提取的喹啉类生物碱。在人肝细胞体外试验中, 50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸次碱能显著抑制 CYP2E1 酶活性^[12], 与对照组相比, 吴茱萸次碱可使 CYP2E1 活性降低 86%。

1.3 萜类: 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。

1.3.1 齐墩果酸(oleanolic acid): 存在于木犀科齐墩果、女贞等植物中, 有降低转氨酶作用, 用于治疗急性黄疸型肝炎。齐墩果酸可显著降低 CYP2E1 活性及其蛋白表达水平, 对 CYP2E1 呈抑制作用^[13]。

1.3.2 甘草酸(glycyrrhizic acid): 是从甘草中提取的三萜类有效成分, 有显著的解毒功效。有研究显示 18 α -甘草酸二铵(18 α -glycyrrhizic acid, 18 α -GL)能明显抑制 CYP2E1 酶活性, 并呈时间和剂量依赖性关系^[14]。给雄性大鼠每天 ig 18 α -GL 12.5 mg/kg 和 50 mg/kg, 给药 3、6、12 d 后发现, 低剂量组 12 d 时 CYP2E1 活性明显低于对照组, 其抑制率分别较对照组降低 7.5%、8.1% 和 44.0%; 高剂量组各时间点 CYP2E1 活性均明显低于对照组, 其抑制率分别较对照组降低 30.0%、53.2% 和 48.0%。

1.4 其他类

1.4.1 阿魏酸钠(sodium ferulate): 是从当归、川芎、木贼、升麻和梓白皮等多种中药提得的有效单体成分。研究显示在异烟肼和利福平所致肝损伤小鼠实验中, 阿魏酸钠各剂量(0.5%、1.0%、2.0%) ig 10 d 后均能明显降低 CYP450 水平, 并抑制 CYP2E1 酶活性, 且有剂量依赖关系^[15], 从而降低异烟肼代谢产生的毒性物质对肝细胞膜的损害。

1.4.2 金丝桃素(hypericin): 是自贯叶连翘中提得的主要活性物质, 存在于藤黄科金丝桃属某些植物中, 具有抑制中枢神经及抗病毒作用。有研究发现金丝桃素可能诱导 CYP2E1 活性^[16,17], 而抑制 CYP1A、2D6 活性, 提示贯叶连翘提取物制剂与以上 CYP 同工酶的底物药合用时可能导致药物间相互作用。

2 中药提取物对 CYP2E1 酶的影响

2.1 银杏叶提取物(*Ginkgo biloba* extract, GBE): GBE 含有 160 多种成分, 主要成分为黄酮苷、萜内酯及有机酸等, 其中黄酮类 24%, 萜内酯 6%, 有机酸 0.5%~1%。给雄性大鼠 ig GBE 100 mg/kg 和 200 mg/kg 10 d, 可诱导大鼠肝中 CYP1A1、1A2、2B1 和 3A 的活性; 高剂量时对 CYP2E1 也有诱导作用, 与正常组相比酶活性增加 1.4 倍, 其诱导率为 45.3%^[18]。同时有研究显示经 GBE 干预后, 可降低乙醇和鱼油诱导的人肝癌细胞 CYP2E1 蛋白表达量及活性, 减少 MDA 水平, 升高 SOD 活性。说明 GBE 从蛋白水平抑制了 CYP2E1 的表达, 同时还降低了 CYP2E1 的活性, 从而促使氧化-抗氧化机制恢复平衡^[19], 为 GBE 用于临床治疗酒精性

肝病和脂肪肝提供了理论支持。Gurley 等^[17] 在健康志愿者体内用单一时间点的代谢表型分型来测定 GBE 对 CYP2E1 及有关同工酶活性的影响。结果在人体内 GBE 对 CYP2E1 有诱导作用, CYP2E1 的底物氯唑沙宗的 6-羟化率增加 23%, 增加了氯唑沙宗的代谢。在大鼠体内和人体内、外这些研究中, GBE 对药物代谢酶的影响有差异; GBE 对 CYP 作用的不一致很可能与 GBE 商品的组成成分以及给予的剂量和用药时间的长短有关^[20]。

2.2 菊花提取物(chrysanthemum extract): 菊花的有效成分主要为挥发油和黄酮类化合物。给大鼠 ig 菊花提取物 2 g/kg 和 10 g/kg, 连续 15 d, 均能明显降低 CYP450 的量, 并抑制大鼠 CYP2E1 酶活性^[21]。

2.3 三七总苷(total saponins of *Panax notoginseng*, TSPN): 为从我国传统药材三七中提得的有效组分, 其主要成分有人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁、三七皂苷 R₁, 具有显著的降脂、抗脂质过氧化、抗纤维化、改善微循环、保肝等作用^[22]。实验结果显示, TSPN (200 mg/kg) 能够有效抑制 CYP2E1 非酒精性脂肪肝大鼠肝脏的表达^[23], 减轻脂质过氧化反应及降低 FFA 水平, 促使氧化和抗氧化机制恢复平衡, 减轻肝脏的炎症损伤和脂肪变程度。由此推测, TSPN 抑制肝 CYP2E1 的表达和脂质过氧化反应是其有效防治非酒精性脂肪肝的机制之一。

2.4 茶多酚(tea polyphenols, TPs): 是自绿茶中提得的一类多酚类化合物总称, 具强大抗氧化活性, 主要活性成分为表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、表没食子儿茶素(EGC)、表儿茶素没食子酸酯(ECG)和表儿茶素(EC)等儿茶素类化合物。在扑热息痛诱发的小鼠肝损伤保护实验中, 通过免疫组化方法发现 ip TPs 能明显抑制小鼠肝脏 CYP2E1 的蛋白表达; 应用 RT-PCR 技术, 发现 TPs 使小鼠肝脏 CYP2E1 mRNA 表达明显低于损伤组(抑制率 > 70%)^[24]。

茶黄素(theaflavin): 是存在于红茶中的一类金黄色色素, 是多酚物质氧化形成的一类能溶于醋酸乙酯的、具有苯骈萘醌的化合物的总称。采用免疫印迹分析方法显示, 茶黄素能降低大鼠小肠微粒体中 CYP2E1 的蛋白表达, 与正常组相比, 其抑制率为 74%^[25]。

2.5 葡萄籽提取物(grape seed extract, GSE): 是从葡萄籽中提取出的多酚类物质, 其主要活性成分为原花青素(proanthocyanidin), 是迄今发现的植物来源的最高效的抗氧化剂之一, 其抗氧化活性是维生素 C 和维生素 E 的 20~50 倍, 并具有抗辐射、抗肿瘤、抗衰老、增强免疫力等多种生物学功效。研究显示小鼠 ig GSE 100 mg/kg 连续 4 周, 苯胺羟化酶(ANH, CYP2E1 的标志酶)活性与对照组相比降低 40%^[26]。经丙酮诱导和未诱导的大鼠肝微粒体在体外经 GSE(100 $\mu\text{g/mL}$) 孵育后, ANH 活性明显降低, 其抑制率分别为 25% 和 40%。

2.6 枸杞多糖(*Lycium barbarum* polysaccharide, LBP): 是宁夏枸杞的重要抗氧化成分。研究显示经乙醇诱导的大鼠

ig LBP5周和10周后,能明显抑制 CYP2E1 的基因和蛋白表达,且呈时间依赖性,可降低 MDA 水平,提高谷胱甘肽(GSH)水平,减轻脂质过氧化反应,使肝细胞结构、功能逐渐恢复,能明显改善酒精所致的大鼠肝脏脂肪性病理变化。LBP 在转录水平上有效抑制 CYP2E1 的蛋白表达是其治疗酒精性脂肪肝的重要机制之一^[27,28]。

3 中药单复方对 CYP2E1 酶的影响

3.1 大青叶:大青叶水煎液 ig 给予小鼠,测定 ANH 反映 CYP2E1 酶活性;运用反转录 PCR 技术检测 CYP2E1 转录水平。发现大青叶能使小鼠肝微粒体 CYP2E1 酶活性增强,于第3天达高峰,诱导率在 4.96%~84.27%^[29]。

3.2 白花前胡:为伞形科前胡属多年生草本植物,具有散风清热、止咳化痰的功效。从白花前胡水煎剂及其石油醚提取物中提取的总香豆素(TCP)能抑制 CYP2E1 的活性^[30]。TCP 50 和 100 mg/kg 分别使小鼠肝微粒体 ANH 活性降低 25.9%和 35.2%,表明 TCP 对小鼠肝药酶呈剂量依赖性抑制效应。

3.3 甘草:研究显示单用甘草能显著诱导 CYP2E1 的活性,单用芫花和大戟也能诱导 CYP2E1 的活性,芫花与甘草合用能诱导 CYP2E1 酶活性,并增加 mRNA 蛋白表达^[31];但大戟与甘草合用却不能诱导 CYP2E1 酶活性,可见,甘草与大戟合用后消除了甘草对 CYP2E1 酶活性的诱导作用。

3.4 乌头:为毛茛科多年生草本植物,为中医散寒止痛要药。研究表明乌头水提取液 0.25 g/kg 大鼠连续 ig 7 d 能降低肝微粒体 CYP2E1 酶活性,0.75 g/kg 贝母水提取液 ig 给药对 CYP2E1 酶活性影响很小。乌头与贝母合用则能显著抑制大鼠肝微粒体 CYP2E1 酶活性及蛋白表达水平,对 CYP2E1 的 mRNA 表达也略有抑制作用^[32],为乌头、贝母配伍禁忌机制提供可能的实验依据。

3.5 二陈汤:该方剂由橘红、半夏、茯苓和甘草组成。研究表明二陈汤能提高脂肪肝大鼠肝微粒体蛋白水平,抑制肝细胞 CYP2E1 酶活性,与对照组相比,其抑制率为 45.6%^[33]。可见,二陈汤不仅能够改善高脂血症状态,也能降低 CYP2E1 活性,防治由此而导致的过氧化损伤过程,从多方面对非酒精性脂肪肝产生治疗作用。

3.6 复方甘正浸膏:该方剂由柴胡、丹参、泽泻、制半夏和生山楂组成,对高脂饮食引起的非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型的研究发现^[34],模型组 CYP2E1 在肝组织中央静脉周围腺泡区肝细胞浆表达阳性率为 70%,正常组几乎无表达,复方甘正浸膏治疗组 CYP2E1 的表达阳性率为 20%,较模型组明显减少,与正常组比较无显著性差异。说明抑制 CYP2E1 的表达与 CYP2E1 介导的脂质过氧化是复方甘正浸膏有效干预大鼠非酒精性脂肪性肝炎的主要作用机制之一。

4 CYP2E1 介导的中药药物相互作用

CYP2E1 参与药物、毒物及致癌物的生物活性转化,对 CYP2E1 酶活性的抑制或诱导,将影响这些物质在体内的代谢,从而对机体产生有益以及有害的影响。

4.1 甘遂:为大戟科植物,其中含有多种萜醇和萜酯类毒性

物质。有研究显示,甘遂可能通过诱导肝脏 CYP2E1 的表达,促使其所含的前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物,导致对机体的毒性作用。甘遂甘草配伍使用时,甘草对 CYP2E1 活性的诱导能力更强,故而甘草可促进甘遂所含前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物的过程,并导致对机体毒性作用的增强,从而表现出“十八反”中药配伍禁忌的特征^[35]。

4.2 人参:有显示单用人参能显著降低 CYP450 的量,而藜芦对 CYP450 的量没有影响,但两药合用对 CYP450 酶活性的抑制作用增强^[36],为进一步探讨“十八反”的作用机制及可能产生的药物相互作用提供实验依据。

4.3 水飞蓟宾:文献报道水飞蓟宾能降低 CYP450 的量,抑制 CYP2E1 的活性。一项关于异烟肼和利福平合用致小鼠肝损伤的保护实验表明,水飞蓟宾能减弱利福平对 CYP2E1 酶的诱导作用,使异烟肼代谢减慢,肝毒性代谢物减少,从而减轻异烟肼和利福平合用对肝细胞的损伤^[7]。

4.4 茶多酚(TPs):已有研究表明小鼠 ip TPs 25、50 和 100 mg/kg 连续 3 d 后,肝微粒体 CYP2E1 mRNA 和蛋白表达量减少,从而使扑热息痛经由 CYP2E1 的代谢降低, CYP2E1 介导的毒性产物 N-乙酰-P-苯醌亚胺(NAPQI)生成减少,表现出明显的保护作用,并呈剂量依赖性^[24]。

5 中药对 CYP2E1 调控的作用机制

5.1 下调 mRNA 基因转录和酶蛋白表达:有文献报道,异甘草素能抑制 NF- κ B 参与的 CYP2E1 mRNA 表达,从而对醋氨酚引起的肝损伤起保护作用。其作用机制可能是异甘草素通过抑制 NF- κ B 激活,下调 CYP2E1 基因转录和功能蛋白表达,使 CYP2E1 活性降低,从而对醋氨酚诱发的大鼠肝细胞损伤具有保护作用^[8]。

5.2 抑制 CYP2E1 的降解,稳定 CYP2E1 酶蛋白:文献报道对 CYP450 的诱导方式共分为芳香烃受体介导型、乙醇型、过氧化物酶体增殖剂激活受体介导型等 5 类,而 CYP2E1 是一种受乙醇诱导的 CYP450 亚族^[37]。对 CYP2E1 的诱导不是通过核受体介导,而是诱导剂对 CYP2E1 酶蛋白具有稳定作用。研究显示大青叶可诱导 CYP2E1 的酶活性,但不呈剂量、时间依赖性,而且对其转录水平不产生影响。推测其诱导机制是通过稳定 CYP2E1 酶蛋白,减少 CYP2E1 的降解和代谢,延长其作用而起诱导作用^[29]。

6 结语和展望

中药对 CYP2E1 影响的研究尽管滞后于合成药物,但已取得令人瞩目的进展。对其深入研究有助于阐明中药药理和毒理作用机制,预测中药临床应用中可能发生的有益和不利的甚至有害的药物相互作用,从而为中药的临床合理应用及中药新药的开发提供依据。特别应强调的是 CYP2E1 的主要底物为人们常接触的前毒物和前致癌物,而中药中不少就是这样的前毒物和前致癌物。因而研究中药对 CYP2E1 活性的调控作用具有特别重要的意义。与 CYP450 其他同功酶的研究相比,中药对 CYP2E1 影响的研究亟待加强。另

外,目前的研究大多数局限于动物的甚至是体外的研究,缺乏人的整体研究。中药的多组分、多靶点作用机制使这方面的研究难度更大,是必须面对的艰巨而迫切的任务。

参考文献:

- [1] Koop D R. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1 [J]. *FASEB J*, 1992, 6(2): 724-730.
- [2] 伍忠奎, 谢红光, 周宏源. 细胞色素 P4502E1 的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 1997, 13(1): 57-62.
- [3] Umeno M, McBride O W, Yang C S, *et al.* Human ethanol-inducible P4502E1: complete gene sequence, promoter characterization, chromosome mapping, and cDNA directed expression [J]. *Biochemistry*, 1988, 27(25): 9006-9013.
- [4] Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, *et al.* Interindividual variations human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 270: 414-423.
- [5] 郑 姣, 周宏源. 黄酮类化合物对细胞色素 P450 CYP1, 2E1, 3A4 和 19 的影响 [J]. 药学学报, 2007, 42(1): 8-12.
- [6] 于乐成, 顾长海. 水飞蓟素与酒精性肝病 [J]. 肝脏, 2000, 53: 182-183.
- [7] 薛洪源, 侯艳宁, 刘会臣, 等. 水飞蓟素胶囊对异烟肼和利福平肝损害小鼠的保护作用 [J]. 中成药, 2003, 25(4): 307-310.
- [8] 章道华, 叶岚岚, 程 昊, 等. 异甘草素对醋氨酚诱导的急性肝细胞损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(3): 293-298.
- [9] Guerra M C, Speroni E, Broccoli M, *et al.* Comparison between Chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin antioxidant properties and effect on rat liver CYP-catalysed metabolism [J]. *Life Sci*, 2000, 67(24): 2997-3006.
- [10] Helsby N A, Chipman J K, Gescher A, *et al.* Inhibition of mouse and human CYP 1 A-and 2E1-dependent substrate metabolism by the isoflavonoids genistein and equol [J]. *Food Chem Toxicol*, 1998, 36: 375-382.
- [11] 吴笑春, 辛华雯, 朱 敏, 等. 盐酸小檗碱与环孢素 A 合用对小鼠肝 P450 同工酶的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(7): 496-499.
- [12] 曹亚杰, 曹 伟, 余 奇, 等. 吴茱萸次碱在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.
- [13] Gwang J. Inhibition of cytochrome P4502E1 expression by oleanolic acid hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury [J]. *Toxicol Lett*, 1999, 105(3): 215-222.
- [14] 杨 静, 彭仁磅, 孔 锐, 等. 18 α -甘草酸二铵对大鼠 CYP 和 II 相酶的影响 [J]. 药学通报, 2001, 36(5): 321-324.
- [15] 薛洪源, 侯艳宁, 刘会臣, 等. 阿魏酸钠对异烟肼和利福平肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(10): 584-586.
- [16] Bray B J, Perry N B, Menkes D B, *et al.* St. John's Wort extract induced CYP3A4 and CYP2E1 in the Swiss Webster mouse [J]. *Toxicol Sci*, 2002, 66(1): 27-33.
- [17] Gurley B J, Gardner S F, Hubbard M A, *et al.* Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 72(3): 276-287.
- [18] 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 rat [J]. *Pharmacol Sin*, 2003, 24(10): 1033-1038.
- [19] 陈宏超, 徐 芸. 银杏叶提取物对乙醇、鱼油诱导的 E47 细胞内细胞色素 P4502E1 表达的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2008, 43(2): 315-317.
- [20] 左笑丛, 刘玉兰, 吴翠芳, 等. 银杏叶提取物对 CYP 酶的影响及与其他药物的相互作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(1): 64-69.
- [21] 侯佩玲, 乔晋萍, 张瑞萍. 菊花提取物对大鼠肝微粒体 CYP 的影响 [J]. 中医学报, 2003, 21(3): 47-48.
- [22] Cicero A F, Vitale G, Savion G, *et al.* Panax notoginseng burk effects fibrinogen and lipid plasma lever in rats fed on a high-fat diet [J]. *Phytother Res*, 2003, 1: 174-178.
- [23] 纳青青, 谢 华. 三七总苷对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织细胞色素 P4502E1 表达的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(4): 233-235.
- [24] Chen X, Han G Z, Sun H J, *et al.* Effects of tea polyphenols on cytochrome P450 and b5 in mice [J]. *Asian J Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 6(3): 203-205.
- [25] Catterall F, Mcardle N J, Mitchell L, *et al.* Hepatic and intestinal cytochrome P450 and conjugase activities in rats treated with black tean theafulvins and theaflavins [J]. *Food Chem Toxicol*, 2003, 41: 1141-1147.
- [26] Debisis B, Manashi B, Sidney J, *et al.* Cellular protection with proanthocyanidins derived from grape seeds [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 957: 260-270.
- [27] 刘高峰, 郭兴蕾. 中药对细胞色素 P450 调控作用的研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 139-143.
- [28] 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 P4502E1 基因及蛋白表达的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2006, 31(5): 688-693.
- [29] 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.
- [30] 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, 8(23): 552-554.
- [31] 徐芝秀, 石苏英, 金科涛, 等. 甘草与海藻、大戟、芫花配伍对大鼠肝脏 CYP2E1 酶活性及 mRNA 表达的影响 [J]. 中国药物与临床, 2007, 7(7): 493-495.
- [32] 石苏英, 金科涛, 沈建幸, 等. 贝母、乌头合用对大鼠肝脏 CYP450 的调控作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8): 1013-1016.
- [33] 刘树军, 黄静娟. 二陈汤及桃红四物汤对非酒精性脂肪肝 CYP2E1 活性影响的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(8): 729-731.
- [34] 李玉中, 王朝晖, 应 力. 复方甘正浸膏对非酒精性脂肪性肝炎 CYP2E1 表达的干预 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(3): 364-369.
- [35] 代方国, 罗 仁, 王宇光, 等. 甘脐配伍甘草对大鼠肝脏 CYP2E1 表达及活性的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(8): 742-744.
- [36] 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.
- [37] 王青秀. 细胞色素 P450 表达的诱导机制及其筛选方法的研究进展 [J]. 国外医学药学分册, 2003, 30(1): 43-46.