

木犀草素对大鼠 CYP450 酶活力和 mRNA 表达的影响

王陈翔, 金辉, 周彬, 周晓洁, 余旭奔, 周子晔, 林观样* (温州医科大学附属第一医院药学部, 浙江 温州 325015)

摘要: 目的 研究木犀草素对大鼠细胞色素 P450(CYP450)酶活力和 mRNA 表达的影响。方法 SD 大鼠随机分为实验组和对照组, 连续灌胃木犀草素或水 14 d 后, 同时给予探针药非那西丁、安非他酮、氯唑沙宗和咪达唑仑, 并用 LC-MS 测定给药后不同时间点的血药浓度, 计算药动学参数并评估 CYP1A2、CYP2B1、CYP2E1 和 CYP3A1 酶活力变化。此外, 实时荧光定量 PCR(RT-PCR)测定 CYP450 的 mRNA 表达水平。结果 实验组大鼠非那西丁、安非他酮、咪达唑仑的药动学参数与对照组相比具有显著性差异, 推测木犀草素能诱导大鼠 CYP1A2、CYP2B1 和 CYP3A1 活力, 而氯唑沙宗的药动学参数 2 组间没有显著性差异。RT-PCR 实验发现, 木犀草素能显著上调大鼠 CYP1A2、CYP2B1 和 CYP3A1 的 mRNA 水平, 对 CYP2E1 没有影响。结论 木犀草素会上调 CYP1A2、CYP2B1 和 CYP3A1 酶活力及 mRNA 表达水平。

关键词: 木犀草素; 细胞色素 P450; 酶活力; mRNA

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2018)08-1189-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.08.016

引用本文: 王陈翔, 金辉, 周彬, 等. 木犀草素对大鼠 CYP450 酶活力和 mRNA 表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(8): 1189-1193.

Effects of Luteolin on Activities and mRNA Expressions of Cytochrome P450 Enzymes in Rats

WANG Chenxiang, JIN Hui, ZHOU Bin, ZHOU Xiaojie, YU Xuben, ZHOU Ziye, LIN Guanyang* (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325015, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of luteolin on activities and mRNA expressions of cytochrome P450 (CYP450) enzymes in rats. **METHODS** SD rats were randomly divided into test group and control group. After treatment with luteolin or water for 14 d, rats of control group and test group were given the mixture of four probes including phenacetin, bupropion, chlorzoxazone and midazolam. The plasma concentration of probes at a series of time-points after dosing were determined by liquid chromatography tandem mass spectrometry. The activities of CYP450s(CYP1A2, CYP2B1, CYP2E1, CYP3A1) were evaluated according to the pharmacokinetic parameters of corresponding probes. Real-time PCR was applied to assess the mRNA levels of CYP450s. **RESULTS** The pharmacokinetic parameters of phenacetin, bupropion and midazolam from test group showed significant differences compared with control group, which indicated that luteolin induced CYP1A2, CYP2B1 and CYP3A1 activities. And no significant difference was found in pharmacokinetic parameters of chlorzoxazone from test group with control group. In addition, treatment with luteolin significantly up-regulated the mRNA expressions of CYP1A2, CYP2B1 and CYP3A1 whereas it had no impact on CYP2E1. **CONCLUSION** Luteolin can up-regulate the activities and mRNA expressions of CYP1A2, CYP2B1 and CYP3A1.

KEY WORDS: luteolin; CYP450; enzyme activity; mRNA

细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)是存在于生物多脏器中的 I 相代谢酶, 主要负责多种内源性和包括药物在内的外源性物质的体内转化, 其活力受干扰时能影响对应底物的代谢环节, 引起生物学效应的改变^[1]。当患者同时或前后序贯使用 2 种以上药物时, 其中一种可能通过影响 CYP450 酶的活力进而改变另一种药物在体内的代谢过程。除化学药物外, 中药单体化合物也能通过对 CYP450 酶的调节间接影响在用药物的血

药浓度和半衰期, 改变其疗效甚至引起不良反应^[2]。

木犀草素是一种天然的黄酮类化合物, 生物活性强, 具有抗炎、抗氧化、抗过敏、预防肿瘤、保护神经等药理作用, 临床应用广泛^[3-5]。木犀草素存在于多种中药植物中, 在忍冬藤、紫苏、野菊花、辣椒、金银花、青兰中含量较高, 是主要的单体活性成分。化合物与 CYP450 酶相互作用的分子基础是其结构, 黄酮类化合物可以通过与 CYP450 的共价结合来改变酶的活性中心构象或

基金项目: 温州市科技计划项目(Y20140741, Y20160528); 温州医科大学附属第一医院青年英才基金(qnyc010); 温州医科大学附属第一医院院级孵化项目(FHY2014042)

作者简介: 王陈翔, 女, 主管药师 Tel: (0577)55579750 E-mail: qiujiuwex@sohu.com *通信作者: 林观样, 男, 主任药师 Tel: (0577)55579750 E-mail: guanyanglinwzm@gmail.com

者占据其他药物的结合位点,使其活力发生变化^[6]。木犀草素属于黄酮类化合物,因此本研究推测木犀草素也能对不同 CYP450 亚型酶产生调控作用,并通过实验进行验证。

文献报道,人 CYP1A2、CYP2B6、CYP2E1、CYP3A4 与大鼠 CYP1A2、CYP2B1、CYP2E1、CYP3A1 mRNA 序列分别具有 70%, 74%, 81%, 73% 同源性^[7]。♀、♂ 大鼠体内 CYP450 酶的亚型之间有较大差异,♀ 大鼠的 CYP450 酶含量较♂ 大鼠低 10%~30%。♂ 大鼠体内的亚型主要是 CYP2B1、CYP3A1、CYP1A2,其中 CYP2B1 含量占比较高,因此选择♂ 大鼠作为实验模型^[8]。CYP450 的酶活力可以通过评估对应底物的药动学参数来获得^[9],本实验运用已建立的 cocktail 探针法,通过酶底物非那西丁、安非他酮、氯唑沙宗和咪达唑仑的药动学改变来评估大鼠 CYP1A2、CYP2B1、CYP2E1、CYP3A1 的活力变化,同时采用 RT-PCR 测定 CYP450 的基因表达水平,综合分析木犀草素对代谢酶的影响,以预测药物与其合用后可能出现的相互作用。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters XEVO TQ-S micro 质谱仪[配备电喷雾离子源(ESI)]、Waters ACQUITY 超高效液相色谱仪(美国 Waters); DU640 核酸和蛋白分析仪(美国 Beckman); MyCycler 热循环仪(美国 Bio-rad); 7500 荧光定量-PCR 仪(美国 Applied Biosystems)。

1.2 试剂与药物

木犀草素(江莱生物科技有限公司,批号: JL160311009; 纯度>98%); 咪达唑仑(批号: 171250-200401; 纯度: 99.8%); 安非他酮(批号: 100671-201001; 纯度: 99.8%) 和地西洋(批号: 171225-200903; 纯度: 99.9%) 均购自中国食品药品检定研究院; 非那西丁(批号: STBB2177M9, 纯度>98%); 氯唑沙宗(批号: SLBD9318V, 纯度>98%) 和 甲 苯 磺 丁 脲 (批 号: 078K0725, 纯度>98%) 均购自美国 Sigma-Aldrich 公司; 咪达唑仑注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批号: 20150607); 乙腈、甲酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

RNA 提取试剂盒(美国罗氏诊断有限公司, 200 mL, 批号: 93956420); RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒(美国 Thermo Scientific

公司, 100 rxns, 批号: 00424956); Power SYBR Green PCR Master Mix 试剂(美国 Applied Biosystems 公司, 批号: 1501480; 规格: 5 mL); 引物由上海生工生物工程有限公司合成。

1.3 动物

8 周♂普通级 SD 大鼠,体质量 210~245 g,购自温州医科大学动物实验中心,动物生产许可证号 SCXK(浙)2015-0001。大鼠饲养于温州医科大学动物实验中心,室温控制在(25±3)℃,常规饲料喂养,自由饮水。

2 方法

2.1 Cocktail 探针法评估木犀草素对大鼠 CYP450 酶活力的影响

2.1.1 动物给药与取样 12 只 SD 大鼠随机分为对照组和实验组,实验组每日灌胃给予木犀草素 5.4 mg·kg⁻¹,对照组灌胃等剂量水,持续 14 d。于第 15 天给予探针药混合液,以非那西丁、安非他酮、氯唑沙宗及咪达唑仑 5 mg·kg⁻¹ 灌胃,并在给予探针药后 10, 20, 30, 45 min, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7 h 于大鼠尾静脉取血 0.3 mL 置于肝素化 EP 管中,8 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离得 100 μL 血浆置于-20℃ 冷冻备用。

2.1.2 血浆样品处理 取 100 μL 血浆样品,加入含有浓度为 100 ng·mL⁻¹ 地西洋和甲苯磺丁脲(内标)的乙腈溶液 200 μL 沉淀血浆蛋白,涡旋 30 s 后 13 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液 200 μL 于进样瓶中,设定 2 μL 进样检测探针药物血药浓度。

2.1.3 检测条件 参照课题组已发表的探针药检测方法并进行优化^[10] CORTECSTMUPLC C₁₈ (2.1 mm×100 mm, 1.6 μm); 流速 0.4 mL·min⁻¹; 柱温 40℃; 流动相 A(0.1%甲酸), B(乙腈), 梯度洗脱: 0~1.5 min(10%→70%B), 1.5~2.2 min(70%B), 2.2~2.5 min(70%→10%B), 2.5~4.0 min(10%B)。ESI(电喷雾离子源),源温度 150℃,脱溶剂气温度 500℃,锥孔气流量 50 L·h⁻¹,脱溶剂气流量 1 000 L·h⁻¹,氩气流量 0.15 mL·min⁻¹。采用多反应离子监测模式(MRM)进行定量,各探针药物和内标的检测参数见表 1。

2.1.4 探针药浓度计算 非那西丁和氯唑沙宗在 5~5 000 ng·mL⁻¹ 血药浓度范围,安非他酮和咪达唑仑在 5~1000 ng·mL⁻¹ 血药浓度范围建立标准曲线并进行方法学考察。血样经“2.1.2”项下方法处理后根据“2.1.3”项下检测方法进样得到峰面

积, 运用建立的标准曲线换算得到探针药的浓度。

表 1 探针药及内标的检测参数

Tab. 1 Detection parameters of probes and IS

分析物	检测方式	母离子	子离子
非那西丁	+	180.1	110.3
安非他酮	+	240.0	184.0
咪达唑仑	+	326.1	291.3
地西洋(IS)	+	285.0	193.0
氯唑沙宗	-	168.1	132.1
甲苯磺丁脲(IS)	-	269.1	170.1

2.2 RT-PCR 法测定木犀草素对大鼠 CYP450 酶 mRNA 表达的影响

2.2.1 动物给药与取样 8 只 SD 大鼠随机分为对照组和实验组, 实验组每日灌胃给予 $5.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 木犀草素, 对照组灌胃等剂量水, 持续 14 d。最后一次给药后 24 h 处死, 迅速取肝脏组织于 -80°C 冰箱保存。

2.2.2 RNA 提取 按 RNA 提取试剂盒说明书提取肝脏总 RNA, 并于 260 nm 和 280 nm 测定吸光度, 两者比值介于 1.8 和 2.0 之间视为提取的 RNA 纯度合格, 同时根据 260 nm 吸光度将 RNA 浓度调整至 $1 \mu\text{g}\cdot\mu\text{L}^{-1}$, 用 cDNA 逆转录试剂盒进行逆转录。

2.2.3 cDNA 合成 取 $1 \mu\text{g}$ 总 RNA, 分别加入 $1 \mu\text{L}$ random hexamer primer, $4 \mu\text{L}$ $5\times$ Reaction buffer, $1 \mu\text{L}$ RiboLock RNase Inhibitor, $2 \mu\text{L}$ dNTP mix, $1 \mu\text{L}$ RebertAid M-MuLV Transcriptase 和 $10 \mu\text{L}$ nuclease-free water 至终体积 $20 \mu\text{L}$ 。逆转录条件为 25°C 5 min, 42°C 60 min, 最后 70°C 5 min 终止反应, 得到的 cDNA 产物用于 PCR 反应或于 -20°C 冰箱保存备用。

2.2.4 RT-PCR 测定 mRNA 表达水平 取 $2 \mu\text{L}$ cDNA 产物, 分别加入 $10 \mu\text{L}$ $2\times$ SYBR Green PCR Master Mix, $20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 上下游引物各 $0.5 \mu\text{L}$, $7 \mu\text{L}$ nuclease-free water, 使反应终体积为 $20 \mu\text{L}$ 。PCR 反应条件为: 50°C 2 min; 95°C 10 min; 95°C

表 2 大鼠 CYP450 酶引物序列

Tab. 2 Primer sequence of rat CYP450

CYP450 酶	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')	产物长度/bp
CYP1A2	CACCTCACTGAATGGCTTCC	TCTCACTCAGGGTCTTGTCG	161
CYP2B1	GGCCTCCTCAATTCCTTC	TGTCTGTCCCACATAGCAT	100
CYP2E1	TCTGCTCCTGTCTGCTATT	GTGGGATACTGCCAAAGC	104
CYP3A1	ATGGAGATCACAGCCCAGTC	TAGGTGGGAGGTGCCTTATT	164
β -actin	AGAGGGAAATCGTGCGTGAC	TTCTCCAGGGAGGAAGAGG	100

15 s ; 60°C 1 min, 运行 40 个循环。测定样本 CT 值后, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算实验组 CYP450 酶基因表达相对于对照组的倍数变化。大鼠 CYP1A2、CYP2B1、CYP2E1、CYP3A1 和 β -actin(内参)引物序列见表 2。

2.3 统计学处理方法

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 药动力学参数使用 DAS 2.0 计算, 组间数据比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

3 结果

3.1 木犀草素对大鼠 CYP450 酶活力的影响

4 种探针药和内标色谱图见图 1, 非那西丁、安非他酮、氯唑沙宗、咪达唑仑与内标地西洋及甲苯磺丁脲的保留时间分别为 1.76, 1.69, 1.88, 1.79, 2.21, 2.09 min。血浆中 4 种探针药检测限均为 $5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 在线性范围内 4 种探针药日内和日间精密度 RSD 均 $< 8\%$, 相对回收率为 $95\% \sim 101\%$, 绝对回收率均 $> 80\%$ 。本方法具有较高专属性, 适用于同时测定大鼠血浆中 4 种探针药的浓度。

采集的血样运用建立的方法进行血药浓度测定, 绘制平均药时曲线图和计算药动力学参数, 见图 2 与表 3。与对照组比较, 实验组大鼠连续灌胃木犀草素 14 d 后, 非那西丁的 $CL_{z/F}$ 提高了 1.24 倍, $AUC_{(0-t)}$ 和 C_{max} 分别减少了 55% 和 44%, $V_{z/F}$ 增加了 91% ($P < 0.05$), 说明木犀草素对 CYP1A2 活力具有显著诱导作用。与对照组比较, 实验组大鼠安非他酮的 $CL_{z/F}$ 提高了 76%, $AUC_{(0-t)}$ 和 C_{max} 本别减少了 45% 和 44%, $V_{z/F}$ 增加了 82% ($P < 0.05$), 说明木犀草素对 CYP2B1 活力也有诱导作用。同时实验组咪达唑仑的 $CL_{z/F}$ 提高了 46%, $AUC_{(0-t)}$ 和 C_{max} 分别为对照组的 65% 和 55%, $V_{z/F}$ 增加了 66% ($P < 0.05$), 说明木犀草素能对 CYP3A1 活力也产生诱导作用。而氯唑沙宗药时曲线图和药动力学参数均提示木犀草素对 CYP2E1 活力无明显影响。

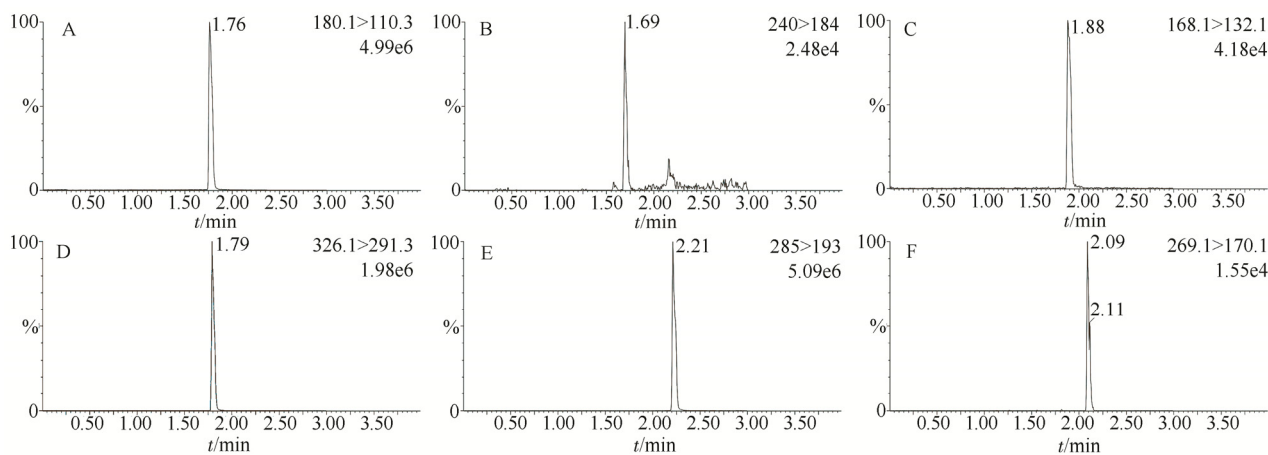


图1 大鼠血浆中探针药和内标的液质检测色谱图

A-非那西丁; B-安非他酮; C-氯唑沙宗; D-咪达唑仑; E-地西洋; F-甲苯磺丁脲。

Fig. 1 LC-MS chromatograms of probes and IS in rat plasma

A-phenacetin; B-bupropion; C-chlorzoxazone; D-midazolam; E-diazepam; F-tolbutamide.

表3 探针药药动学参数($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Pharmacokinetic parameters of probes($n=6, \bar{x} \pm s$)

探针药	组别	$AUC_{(0-t)}$ / $h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	$t_{1/2}$ /h	$CL_{z/F}$ / $L \cdot h \cdot kg^{-1}$	$V_{z/F}$ / $L \cdot kg^{-1}$	C_{max} / $ng \cdot mL^{-1}$
非那西丁	对照组	6 333.378±1 403.178	0.759±0.288	0.785±0.177	0.855±0.340	3 608.169±857.547
	实验组	2 842.157±564.853 ²⁾	0.633±0.253	1.762±0.302 ²⁾	1.636±0.848 ¹⁾	2 020.482±463.173 ²⁾
安非他酮	对照组	863.923±191.949	2.206±0.405	5.273±1.035	16.584±3.277	287.624±71.716
	实验组	471.936±89.783 ²⁾	2.540±1.571	9.267±3.035 ¹⁾	30.214±11.934 ¹⁾	161.741±28.279 ¹⁾
氯唑沙宗	对照组	3 576.880±272.778	0.810±0.211	1.385±0.113	1.598±0.327	1 823.342±202.080
	实验组	4 466.932±1 148.559	1.020±0.197	1.151±0.299	1.702±0.539	1 768.817±365.490
咪达唑仑	对照组	409.356±88.145	0.738±0.125	12.211±2.659	12.878±3.274	282.358±47.996
	实验组	265.776±15.619 ¹⁾	0.835±0.182	17.882±1.178 ²⁾	21.367±4.094 ²⁾	155.306±23.226 ²⁾

注: $AUC_{(0-t)}$ -曲线下面积; $t_{1/2}$ -半衰期; $CL_{z/F}$ -清除率; $V_{z/F}$ -表观分布容积; C_{max} -达峰浓度; 与对照组比较 ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: $AUC_{(0-t)}$ -area under the curve; $t_{1/2}$ -half-time; $CL_{z/F}$ -clearance; $V_{z/F}$ -apparent volume of distribution; C_{max} -peak concentration; compare with the control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

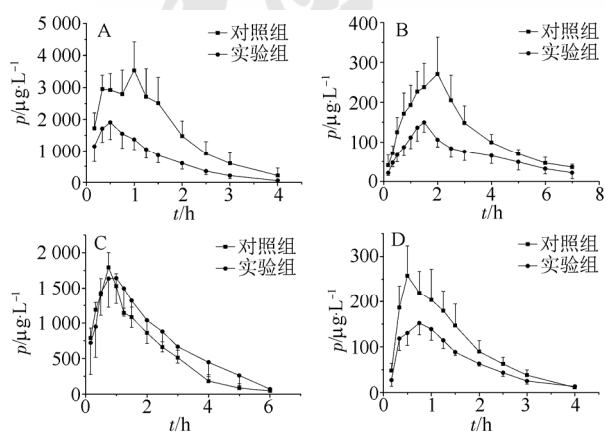


图2 对照组与实验组探针药的平均药时曲线图($n=6$)

A-非那西丁; B-安非他酮; C-氯唑沙宗; D-咪达唑仑。

Fig. 2 The mean concentration-time curves of probes in control group and test group($n=6$)

A-phenacetin; B-bupropion; C-chlorzoxazone; D-midazolam.

3.2 木犀草素对大鼠 CYP450 酶 mRNA 表达的影响 与对照组相比, 实验组大鼠 CYP1A2、CYP2B1

和 CYP3A1 mRNA 表达分别上调了 1.99, 2.10 和 1.93 倍, 而 CYP2E1 mRNA 水平 2 组间数据比较未见显著性差异, 见图 3。

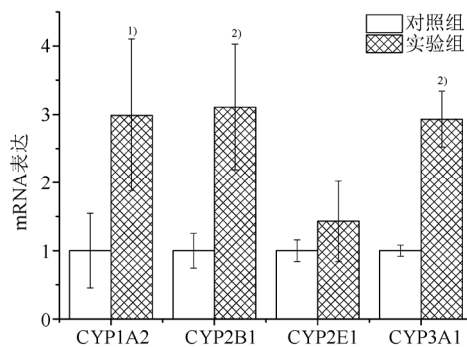


图3 对照组与实验组大鼠 CYP450 酶 mRNA 表达水平($n=4, \bar{x} \pm s$)

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 mRNA expression of CYP450 in control group and test group rats($n=4, \bar{x} \pm s$)

Compare with the control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

4 讨论

芳香烃受体(AhR)、组成型雄烷受体(CAR)和孕烷 X 受体(PXR)分别为诱导 CYP1A、CYP2B、CYP3A 的关键转录因子,当配体结合激活这 3 个核受体,对应的 CYP450 酶的基因表达水平和蛋白质的合成就会上调,从而表现出诱导效应。有文献报道黄酮类成分可以激活 AhR、CAR 和 PXR^[11-13],因此推测木犀草素也是通过激活核受体来诱导 CYP1A2、CYP2B1、CYP3A1 基因水平的表达。

实验发现木犀草素对 CYP1A2、CYP2B1 和 CYP3A1 活力均表现出诱导效应。人体内与 CYP1A2、CYP2B1 和 CYP3A1 对应的酶分别为 CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4。CYP1A2 主要在肝脏分布,约占 CYP450 总量的 12%左右,负责约 20 多种临床常用药物的体内转化,其中包括华法林、茶碱、氯氮平和氟哌啶醇等窄治疗窗药物^[14],这些药物的体内暴露水平过高容易引起严重药害反应。CYP2B6 参与临床上约 7%药物的体内代谢,其中抗癌药环磷酰胺、他莫昔芬,抗 HIV 药依法韦仑,抗抑郁药丙咪嗪,麻醉药异丙酚和氯胺酮,镇痛药哌替啶等均为临床常用药物。同时 CYP2B6 还参与了致癌物和环境毒物的代谢,是重要的外源性物质代谢酶之一^[15]。CYP3A4 在人体内的含量位于 CYP450 亚酶的首位,代谢药物种类繁多,涉及大环内酯类抗菌药物、抗真菌药、HMG-CoA 还原酶抑制剂、苯二氮卓类、质子泵抑制剂、钙通道阻滞剂等约 50%以上临床药物^[16]。当服用以上药物时,如同时服用木犀草素或含有其成分的中药可能会加速其在体内的代谢,导致治疗效果的波动或者代谢产物浓度升高引起不良反应,需要引起密切关注。

与化学药物之间的相互作用相比,天然化合物成分引起的药物代谢改变较容易被忽视,而近年来日益增多的研究表明,中药单体化合物也能使 CYP450 酶活力发生改变,进而影响酶底物(药物)在体内的转化,引起相互作用。本研究探讨了木犀草素对体内药物代谢酶的调控作用,酶活性结果提示木犀草素对大鼠 CYP1A2、CYP2B1 和 CYP3A1 均具有诱导作用,而对 CYP2E1 无影响。此外木犀草素对大鼠 CYP450 的酶活力和基因水平产生的诱导趋势同步,说明木犀草素对酶活力

的调控可能是通过干预 mRNA 表达水平来实现的。

REFERENCES

- [1] NEBERT D W, RUSSELL D W. Clinical importance of the cytochromes P450 [J]. *Lancet*, 2002, 360(9340): 1155-1162.
- [2] LIU C M, ZHI W Q, REN J, et al. *In vitro* inhibitory effects of honokiol, magnolol, geniposide, chlorogenic acid, and astragaloside IV on CYP1A2, CYP3A and CYP2D activity in human and rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2016, 33(7): 871-875.
- [3] SEELINGER G, MERFORT I, SCHEMPP C M. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin [J]. *Planta Med*, 2008, 74(14): 1667-1677.
- [4] LIN Y, SHI R, WANG X, et al. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(7): 634-646.
- [5] NABAVI S F, BRAIDY N, GORTZI O, et al. Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: A brief review [J]. *Brain Res Bull*, 2015, 119(Pt A): 1-11.
- [6] MIRON A, APROTOSOAIE A C, TRIFAN A, et al. Flavonoids as modulators of metabolic enzymes and drug transporters [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1398(1): 152-167.
- [7] LEWIS D F V. P450 substrate specificity and metabolism. in: Lewis. *Cytochrome P450: structure, function and mechanism* [M]. 3rd Ed. Bristol: Taylor&Francis, 1996.
- [8] ZHAO Y, LIU X Q, QIAN Z Y, et al. Sex-dependent metabolism of drugs [J]. *Prog Pharm Sci*(药学进展), 2001, 25(5): 289-293.
- [9] VIDEAU O, PITARQUE S, TRONCALE S, et al. Can a cocktail designed for phenotyping pharmacokinetics and metabolism enzymes in human be used efficiently in rat? [J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(4): 349-354.
- [10] ZHOU Z Y, JIN H, WANG C X, et al. Modulation of green tea extract on activities and mRNA expressions of cytochrome P450 enzymes in rats [J]. *J Wenzhou Med Univ*(温州医科大学学报), 2015, 45(7): 502-506, 511.
- [11] MOHAMMADI-BARDBORI A, BENGTSSON J, RANNUG U, et al. Quercetin, resveratrol, and curcumin are indirect activators of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(9): 1878-1884.
- [12] CARAZO FERNÁNDEZ A, SMUTNY T, HYRSOVÁ L, et al. Chrysin, baicalein and galangin are indirect activators of the human constitutive androstane receptor (CAR) [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 233(2): 68-77.
- [13] GE L L, FAN H, MA K. Role of pregnane X receptor (PXR) in drug metabolism modulation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(12): 1357-1359.
- [14] XIAO P, ZHOU H H. Advance in cytochrome P450 1A2 [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*(中南大学学报 医学版), 2008, 33(5): 456-460.
- [15] WANG Z C, ZHOU H H. The development of CYP2B6-An important member of CYP superfamily [J]. *Med Recap*(医学概论), 2008, 14(4): 483-486.
- [16] ZHOU S F, XUE C C, YU X Q, et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism based inhibition of cytochrome P4503A4 and the role of therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(6): 687-710.

收稿日期: 2017-10-06

(本文责编: 李艳芳)