

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01231

注射用盐酸头孢他美对大鼠肝微粒体 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2E1 活性的影响

礼 嵩^{1,2,3}, 唐原君¹, 何菁宇⁴, 叶晓岚⁵, 杨 鹏⁴, 李 伟^{3*}, 范国荣^{1*}

1. 第二军医大学药学院药物分析学教研室, 上海市药物(中药)代谢产物研究重点实验室, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院泌尿外科 GCP 平台, 上海 200433

3. 沈阳药科大学药学院药物分析学教研室, 沈阳 110016

4. 福建中医药大学药学院, 福州 350122

5. 广东药学院药物分析学教研室, 广州 510000

[摘要] **目的** 研究注射用盐酸头孢他美对大鼠肝微粒体细胞色素 P450(CYP450)酶系 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2E1 活性的影响。**方法** 将 SD 大鼠分成盐酸头孢他美给药组和生理盐水空白组, 每组 6 只, 雌雄各半, 给药组尾静脉注射盐酸头孢他美 50 mg/(kg·d), 连续给药 7 d, 每天 2 次。HPLC 法同时测定 CYP450 的 3 种同工酶特异性探针底物在 SD 大鼠肝微粒体内代谢产物生成量和原型探针底物降解量, 判断酶亚型活性变化。分析柱 Diamonsil C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流速 1.0 mL/min。CYP1A2 代谢样品测定条件为甲醇(0.1%甲酸)(A)-水(0.1%甲酸)(B), 0~5 min; 18%A, 5~10 min; 18%~60%A, 10~15 min; 60%A, 检测波长为 247 nm; CYP3A4 代谢样品测定条件为甲醇(A)-水(0.02%甲酸)(B), 0~11 min; 40%~60%A, 检测波长为 223 nm; CYP2E1 代谢样品测定条件为甲醇(A)-水(B), 0~10 min; 37%~75%A, 检测波长为 287 nm。**结果** 探针底物及其代谢产物在测定浓度范围内线性关系良好($r \geq 0.9997$), 精密度 RSD < 6% ($n=5$), 提取回收率 83.2%~97.5%。SD 大鼠连续注射给予盐酸头孢他美后, CYP3A4 的活性与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 可能存在诱导作用; CYP1A2 和 CYP2E1 的活性与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 静注给予盐酸头孢他美能诱导 SD 大鼠肝微粒体 CYP3A4, 对 CYP1A2 和 CYP2E1 没有诱导或抑制作用。提示经 CYP3A4 代谢的药物在临床上与注射用盐酸头孢他美合用时, 可能存在潜在药物-药物相互作用。

[关键词] 头孢他美; 肝微粒体; 细胞色素 P450 CYP1A2; 细胞色素 P450 CYP3A4; 细胞色素 P450 CYP2E1**[中图分类号]** R 978.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)11-1231-06

Effects of cefetamet hydrochloride injection on activity of CYP1A2, CYP3A4 and CYP2E1 in liver microsomes of rats

LI Song^{1,2,3}, TANG Yuan-jun¹, HE Jing-yu⁴, YE Xiao-lan⁵, YANG Peng⁴, LI Wei^{3*}, FAN Guo-rong^{1*}

1. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University & Key Laboratory of Shanghai Drug (Chinese Materia Medica) Metabolism Research, Shanghai 200433, China

2. Department of Urology GCP Office, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning, China

4. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China

5. Department of Pharmaceutical Analysis, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To study the effect of cefetamet hydrochloride injection on the activity of 3 kinds of cytochrome P450 (CYP450) isoforms (CYP1A2, CYP3A4 and CYP2E1) in rat liver microsomes. **Methods** The SD rats were randomly divided into two groups: control group and cefetamet hydrochloride (CH) group, with each group containing 3 male rats and 3 female rats. The CH group was injected with cefetamet hydrochloride into the tail vein at 50 mg/(kg·d), twice a day for 7

[收稿日期] 2013-03-25 **[接受日期]** 2013-06-06**[基金项目]** 国家“重大新药创新”科技专项(2009ZX09301-011-07, 2012ZX09303-011-002)。Supported by Major Science and Technology Project of “Significant New Drug” of China (2009ZX09301-011-07, 2012ZX09303-011-002)。**[作者简介]** 礼 嵩, 硕士, 药师。E-mail: lisong1218@126.com

* 通信作者(Corresponding authors)。Tel: 024-23986259, E-mail: sybylee@gmail.com; Tel: 021-81871261, E-mail: guofan@outlook.com

days. A HPLC method was used for simultaneous determination of the production of metabolites and the degradation of the prototype probe substrates of 3 kinds of CYP450 isoforms, so as to evaluate the activity of hepatic CYP450. The analytical column was Diamonsil C₁₈ column (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), with the flow rate being 1.0 mL/min. The mobile phase consisted of methanol (0.1% formic acid) (A)-water (0.1% formic acid) (B), 0-5 min; 18%A, 5-10 min; 18%-60%A, 10-15 min; 60%A and detected at 247 nm for determination of CYP1A2 activities; methanol (A)-water (0.02% formic acid) (B), 0-11 min; 40%-60%A and detected at 223 nm for determination of CYP3A4 activities; and methanol (A)-water, 0-10 min; 37%-75%A and detected at 287 nm for determination of CYP2E1 activities. **Results** Probe substrates and their metabolites showed good linearity within the determining range ($r \geq 0.9997$). The precision of the method was $< 6\%$ ($n = 5$) and extraction recoveries were 83.2%-97.5%. After 7-day injection of CH, CYP3A4 activities were significantly different between the two groups ($P < 0.05$); CYP1A2 and CYP2E1 activities were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** CH injection can significantly induce hepatic microsome CYP3A4 expression in SD rats, but has no induction or inhibition effect on CYP1A2 and CYP2E1, indicating that potential drug-drug interaction might occur when CH injection is co-administered with drugs metabolized by CYP3A4.

[Key words] cefetamet; liver microsomes; cytochrome P-450 CYP1A2; cytochrome P-450 CYP3A4; cytochrome P-450 CYP2E1

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(11):1231-1236]

注射用盐酸头孢他美是在第3代口服头孢菌素类药物盐酸头孢他美酯基础上开发的供静脉注射用的创新药物。盐酸头孢他美酯对革兰阳性菌中的肺炎球菌有一定抗菌作用,对革兰阴性菌除柠檬酸杆菌以外亦有一定抗菌作用,临床应用在内起抗菌药理作用的是其活性代谢产物头孢他美^[1-5]。注射用头孢他美通过静脉注射入血直接发挥抗菌作用,相比于口服给药体内药物暴露水平高^[6-9],抗菌活性大大增强,但发生代谢性药物-药物相互作用的潜在危险也有所增加。

细胞色素 P450 酶系 (cytochrome P450, CYP450) 是肝微粒体混合功能氧化酶系的主要成分,是一组由多种同工酶组成的超家族,是药物在体内氧化代谢最主要的酶^[10-11]。研究 CYP 在众多中西药物代谢中的作用,有助于合理解释和预测临床上药物间相互作用、药物不良反应等^[12]。在人肝微粒体中,参与内源性物质和外源性物质(包括药物和环境污染物质)代谢的 CYP450 主要有 CYP1A2、CYP2E1 和 CYP3A4(SD 大鼠为 CYP3A1),它们也是药物毒理学研究中的重要指标,尤其对阐明药物与药物间的相互作用、指导临床合理用药有着非同寻常的意义^[13-14]。

目前,盐酸头孢他美对肝脏药物代谢酶有无影响鲜有报道。为了深入探讨临床用药时可能产生的药物相互作用,本文拟选用非那西丁、咪达唑仑、氯唑沙宗作为大鼠肝微粒体中 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2E1 的特异性探针底物,考察头孢他美对这 3

种 CYP450 活性的影响,进而评价其可能存在的代谢方面的相互作用,为该药在临床联合用药中的安全性提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 仪器 Dionex UltiMate 3000 高效液相色谱仪 [包括 xPG-3x00(RS,SD) 高压泵, WPS-3000 SL 自动进样器, TCC-3x00 柱温箱, Diode Array Detector 紫外检测器, Chromeleon 7.1 工作站; 美国 Dionex 公司]; Varian Cary 50 紫外-可见分光光度计 (美国 Varian 公司); 梅特勒-托利多 XS205DU 电子天平 (梅特勒-托利多仪器上海有限公司); Thermofisher CR3i 台式高速冷冻离心机 and Thermofisher SPD121 减压离心浓缩 (美国 ThermoFisher 公司); DK-S22 电热恒温水浴锅 (上海精宏实验设备有限公司); Vortex Mixer 230V EU 涡旋混合器 (美国 Labnet 公司)。

1.2 药品和试剂 注射用盐酸头孢他美 (纯度 98.9%, 合肥医工医药有限公司提供, 批号: 20081103); 咪达唑仑对照品 (纯度 $> 98\%$, 美国 Cerilliant 公司, 批号 FN031309-01); 1-羟基咪达唑仑对照品 (纯度 $> 98\%$, 美国 Cerilliant 公司, 批号: FN031309-01); 氯唑沙宗对照品 (纯度 $> 98\%$, 中国食品药品检定研究院, 批号: 100364-200301); 6-羟基氯唑沙宗对照品 (纯度 $> 97\%$, 加拿大 TRC 公司, 批号 6-QRY-28-2); 原儿茶酸对照品 (纯度 $> 98\%$, 中国食品药品检定研究院, 批号: 0809-9201); 对乙

酰氨基酚对照品(纯度>98%,中国食品药品检定研究院,批号:100018-200408);氯氮 对照品、非那西丁对照品(纯度>98%,由第二军医大学药学院药物分析学教研室制备并检测);NADPH(含量>98%,瑞士 Roche,批号:10621692001);BSA(2 mg/mL,上海碧云天生物技术有限公司,批号:9048-4648);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:0580582);甲醇(美国 Prompter 公司,色谱纯);甲酸(美国 Tedia 公司,色谱纯);乙酸乙酯(上海强顺化学试剂有限公司,分析纯);HCl、CaCl₂、MgCl₂、KCl、三羟基氨基甲烷(国药集团化学试剂有限公司)。去离子水为 Mili Q 系统(美国 Millipore 公司)自制超纯水。

1.3 动物分组与给药 清洁级 SD 大鼠 12 只,雌雄各半,体质量(200±20) g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,合格证号 SCXK(沪)2007-0005。随机分成空白对照组和给药组,每组 6 只(雌雄各半)。给药组以 50 mg/kg 尾静脉注射给予盐酸头孢他美生理盐水注射液,对照组注射同体积溶媒,每天 2 次,连续 7 d。给药结束后禁食 24 h,断颈处死。

1.4 肝微粒体制备与评价 各组大鼠断颈处死后,迅速剪开腹腔,用注射器吸取预冷的生理盐水从门静脉冲洗肝脏至土黄色,取出肝脏后用滤纸吸干,称质量剪碎,取 1 g 左右的肝碎块,加入 4 倍于肝湿质量的 50 mmol/L (pH 7.4) 的 Tris-HCl 缓冲液,匀浆后 12 000×g、4℃ 离心 20 min,弃沉淀取上清,每毫升上清液加入 0.1 mL 的 88 mmol/L CaCl₂ 溶液,轻轻搅拌数次,冰浴 5 min 后,27 000×g、4℃ 离心 20 min,弃上清取沉淀,得到的粉色沉淀即为所需的肝微粒体^[15-16]。将沉淀重新悬于 1 mL 50 mmol/L (pH 7.4) 的 Tris-HCl 缓冲液中得微粒体悬液,−80℃ 冰箱保存待测。微粒体蛋白质含量用 BCA 法进行测定。

1.5 HPLC 法测定 SD 大鼠肝微粒体 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2E1 活性

1.5.1 微粒体 CYP 酶活性测定体系的建立 总体积为 200 μL 的温孵反应体系中包括肝微粒体蛋白 0.5 mg/mL, NADPH 1.0 mmol/L, MgCl₂ 10.0 mmol/L, KCl 10.0 mmol/L 和特异性探针底物(非那西丁的浓度为 10.0 μg/mL, 咪达唑仑和氯唑沙宗的浓度均为 6.0 μg/mL)^[17], 最终反应体系中有有机溶

剂的含量不超过 1%。反应体系在 37℃ 恒温水浴中预温孵 5 min, 然后加入 NADPH 启动反应, 温孵 30 min 后, 加入 200 μL 冰冷甲醇终止反应。

1.5.2 色谱条件 分析柱为 Diamonsil C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流速 1 mL/min, CYP1A2 代谢样品色谱条件为甲醇(0.1% 甲酸)(A)-水(0.1% 甲酸)(B)梯度洗脱, 0~5 min: 18% A, 5~10 min: 18% A~60% A, 10~15 min: 60% A, 紫外检测波长为 247 nm, 柱温 30℃; CYP3A4 代谢样品色谱条件为甲醇(A)-水(0.02% 甲酸)(B)梯度洗脱, 0~11 min: 40% A~60% A, 紫外检测波长为 223 nm, 柱温 30℃; CYP2E1 代谢样品色谱条件为甲醇(A)-水(B)梯度洗脱, 0~10 min: 37% A~75% A, 紫外检测波长为 287 nm, 柱温 25℃。

1.5.3 活性代谢样品预处理 待孵化反应终止后, 于相应的 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2E1 代谢样品中分别准确加入内标(分别为原儿茶酸、氯氮 和非那西丁)溶液 20 μL 和乙酸乙酯 2 mL 进行液液萃取^[17], 涡旋振荡 3 min, 2 700×g 离心 10 min, 分取上清液 1.8 mL 于 30℃ 水浴下氮气流挥干, 残留物用 50 μL 流动相复溶, 24 200×g 离心 10 min, 取上清液 20 μL 进行 LC-UV 分析, 峰面积内标法定量检测。

1.6 统计学处理 本实验通过同时测定 CYP450 的 3 种同工酶特异性探针底物非那西丁(CYP1A2)、氯唑沙宗(CYP2E1)和咪达唑仑(CYP3A4)在 SD 大鼠肝微粒体的代谢产物生成(对乙酰氨基酚、6-羟基氯唑沙宗、1-羟基咪达唑仑)和原型探针底物降解, 将给药组和对照组的测定值进行比较, 从而判断头孢他美对亚型活性的影响。采用 SPSS 统计软件包, 用独立样本 *t* 检验进行统计分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 HPLC 测定方法的方法学确证

2.1.1 方法专属性 3 种 CYP450 酶探针底物和代谢产物及内标的色谱图见图 1, 可见探针底物和代谢产物及内标完全分离, 各色谱峰形尖锐且对称, 肝微粒体中内源性物质不干扰其测定。

2.1.2 标准曲线和线性范围 以 50 mmol/L (pH 7.4) 的 Tris-HCl 缓冲液将各探针底物及其代谢产

物的储备液分别逐级稀释到一定浓度,配制成系列混合标准工作溶液,取灭活空白孵育反应液适量,加入一定量的上述系列混合标准工作溶液,得系列标准反应液样品,按 1.5.3 项下活性代谢样品预处理

方法操作,进行 LC-UV 分析,记录色谱图,建立标准曲线。以待测物峰面积与内标峰面积的比值(Y)对各待测物的浓度(C, $\mu\text{g}/\text{mL}$)进行加权(1/X)线性回归,求得标准曲线,见表 1。

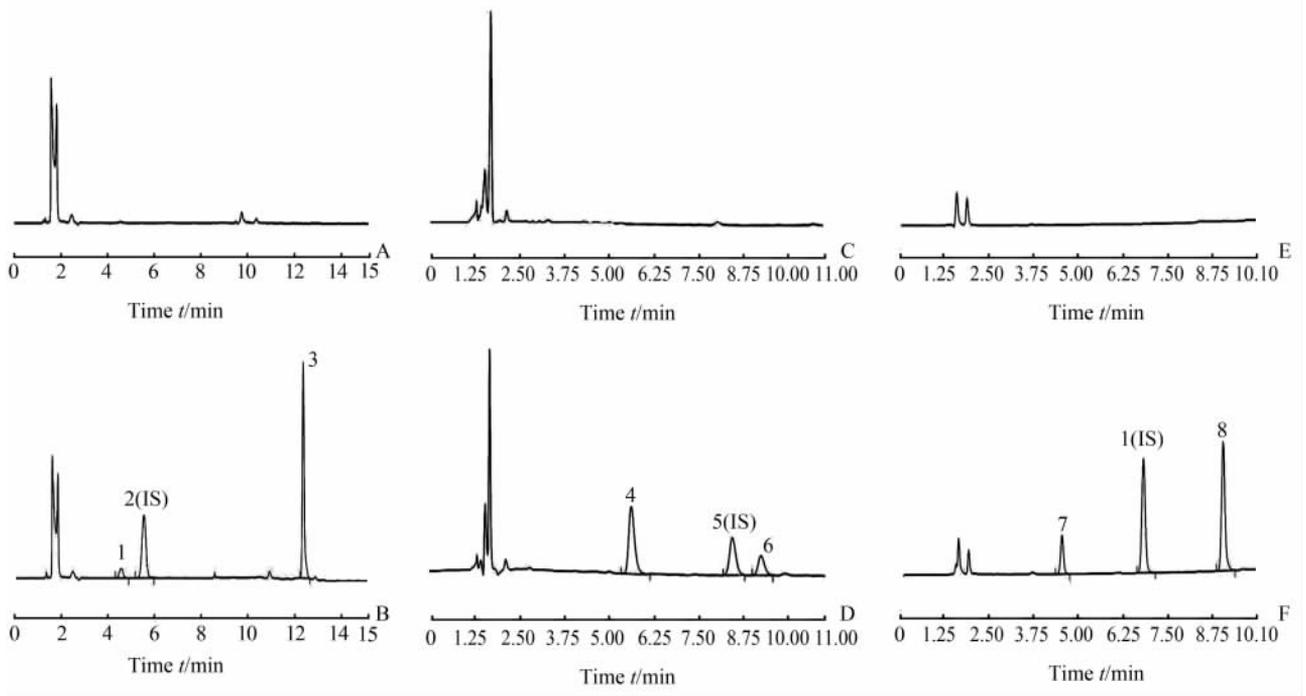


图 1 CYP1A2(A,B),CYP3A4(C,D)和 CYP2E1(E,F)活性测定体系 HPLC 图

Fig 1 HPLC chromatograms of CYP1A2(A, B), CYP3A4(C, D) and CYP2E1(E, F) activity determination

A,C,E: Blank of the system of CYP1A2, CYP3A4 and CYP2E1; B,D,F: Samples of the system of CYP1A2, CYP3A4 and CYP2E1. 1: Phenacetin; 2: Protocatechuic acid; 3: P-acetamidophenol; 4: Midazolam; 5: Chlordiazepoxide; 6: 1'-Hydroxy midazolam; 7: 6'-Hydroxy chlorzoxazone; 8: Chlorzoxazone. IS: Internal standard

表 1 CYP450 探针底物及代谢产物测定标准曲线

Tab 1 Standard curves for determination of CYP450 probe substrates and metabolites

| CYP450 | Analyte | Equation | Linear $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ | r |
|--------|--------------------------|----------------------|--|---------|
| CYP1A2 | Phenacetin | $Y=0.812 1C+0.099 6$ | 2.061-103.1 | 0.999 9 |
| | p-Acetamidophenol | $Y=0.676 0C-0.015 5$ | 0.203 0-10.15 | 0.999 7 |
| CYP3A4 | Midazolam | $Y=0.802 5C+0.062 4$ | 0.202 8-10.14 | 0.999 9 |
| | 1'-Hydroxy midazolam | $Y=0.517 6C+0.023 2$ | 0.102 5-5.125 | 0.999 8 |
| CYP2E1 | Chlorzoxazone | $Y=0.558 0C+0.000 2$ | 0.203 4-10.17 | 0.999 9 |
| | 6'-Hydroxy chlorzoxazone | $Y=0.295 4C-0.005 5$ | 0.102 2-5.110 | 0.999 8 |

2.1.3 精密度和准确度 配制含探针底物和代谢产物的低、中、高 3 种不同浓度的标准孵育反应液质控样品,非那西丁(5.07、20.28 和 81.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$);对乙酰氨基酚(0.506、2.024 和 8.096 $\mu\text{g}/\text{mL}$);咪达唑仑(0.508、2.032 和 8.128 $\mu\text{g}/\text{mL}$),1-羟基咪达唑仑(0.204、1.020 和 4.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$);氯唑沙宗(0.507、2.028 和 8.112 $\mu\text{g}/\text{mL}$);6-羟基氯唑沙宗

(0.200 6、1.003 和 4.012 $\mu\text{g}/\text{mL}$),按 1.5.3 项下活性代谢样品预处理方法操作,每个浓度平行配制 5 份,连续测定 3 d,考察日内及日间精密度和准确度。结果显示,各探针底物及其产物的准确度在 85.0%~115.0%之间,日内及日间精密度的 RSD 均在 6.0%以内,提取回收率在 83.2%~97.5%之间。

2.2 头孢他美对 SD 大鼠肝微粒体 CYP1A2、

CYP3A4 和 CYP2E1 活性的影响 数据列于表 2。单因素方差分析表明,头孢他美给药组 1-羟基咪达唑仑的生成量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明头孢他美可诱导肝微粒体 CYP3A4,使其活性增加。而对乙酰氨基酚和 6-羟基氯唑沙宗生成量在两组间差异无统计学意义,提示头孢他美对

肝微粒体 CYP1A2 和 CYP2E1 活性没有显著影响。另外,头孢他美给药组雌雄 SD 大鼠肝微粒体中对乙酰氨基酚、1-羟基咪达唑仑和 6-羟基氯唑沙宗生成量间差异无统计学意义,表明其对 SD 大鼠肝微粒体 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2E1 活性的影响无性别差异。

表 2 SD 大鼠肝微粒体中各亚型的活性数据

Tab 2 CYP1A2, CYP3A4 and CYP2E1 activities in rat liver microsomes

| Group | Probe substrate | | | Metabolites | | |
|--------------|-----------------|--------------|---------------|-------------------|----------------------|--------------------------|
| | Phenacetin | Midazolam | Chlorzoxazone | p-Acetamidophenol | 1'-Hydroxy midazolam | 6'-Hydroxy chlorzoxazone |
| Control | | | | | | |
| Male | 6.740±0.963 | 4.593±0.402 | 5.047±0.506 | 0.394±0.245 | 0.245±0.054 | 0.309±0.116 |
| Female | 6.581±0.755 | 3.717±0.674 | 4.845±0.252 | 0.408±0.092 | 0.260±0.054 | 0.320±0.074 |
| Experimental | | | | | | |
| Male | 7.452±0.901 | 2.801±0.955* | 4.884±0.270 | 0.357±0.055 | 0.709±0.075* | 0.310±0.053 |
| Female | 6.700±0.882 | 2.771±0.560* | 4.945±0.229 | 0.337±0.054 | 0.686±0.112* | 0.360±0.055 |

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

经静脉注射方式给药的盐酸头孢他美对 CYP450 代谢酶的影响目前尚未见文献报道。在评价某一药物对肝微粒体 CYP450 代谢酶是否存在诱导或抑制作用时,国内外目前多采用药物与肝微粒体体外共孵育的方法^[18-21]。本研究采用 SD 大鼠给药诱导 7 d 的模型来考察 CYP450 酶有无抑制或诱导作用,使测定结果更加真实合理。Cocktail 法是一种可以同时检测多种 CYP450 代谢亚型的新型评价方法,较传统方法省时省力,但各探针之间是否存在相互影响有待考察^[22-24]。本研究通过各个亚型单独温孵的方法,可以有效避免这一问题。而通过同时测定代谢产物生成量和原型药物降解量的方法,一定程度上确保实验结果可靠性。结果表明特异性探针底物及其代谢产物的实验结果趋于一致。

研究表明,在临床上约有 60% 的药物经由 CYP3A 代谢,CPY3 亚族中 CYP3A4 的含量最丰富,而且是人类药物代谢酶中最重要的酶^[12]。本实验观察静脉注射盐酸头孢他美对 SD 大鼠肝微粒体 CYP450 酶系中 3 种亚型 CYP1A2、CYP3A4、CYP2E1 活性的影响,结果表明 CYP3A4 的活性有所增加。故可以推断,盐酸头孢他美如与一些经

CYP3A4 催化代谢的药物(如红霉素等大环内酯类抗生素、特非那定、胺碘酮等)合用,可能发生药物相互作用,使这些药物的代谢速率增加、血药浓度降低,在临床用药时应加以注意。

药物对 CYP450 酶的抑制或诱导作用存在一定的种属差异^[25],因此人与 SD 大鼠的实验结果是否一致还需用人肝微粒体或与人体合并用药等实验进一步验证。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 钱元恕,刘鸿渝,郑行萍,蒋玉富. 头孢他美和头孢他美酯体外抗菌作用研究[J]. 中国抗生素杂志,1999,24: 187-191.
- [2] 俞绍鑫,吴朝倩. 盐酸头孢他美酯的药理与临床应用[J]. 中国抗生素杂志,2001,26:153-159.
- [3] 徐丽娜,李丽娅. 盐酸头孢他美酯的性质及其在临床上的应用[J]. 内蒙古中医药,2009,28:44.
- [4] 张淑华,欧真蓉,陈蜀,刘家健. 国产头孢他美酯、头孢他美体内抗菌作用研究[J]. 中国抗生素杂志,2001,26:145-150.

- [5] 李 芬,柯 薇,雷岩风. 头孢他美酯治疗下呼吸道感染疗效观察[J]. 中国药师,2007,10:1119-1120.
- [6] 李焕德,彭文兴,李 阳,邓 航. 头孢他美酯人体内药动学研究[J]. 中国药学杂志,2001,36:467-469.
- [7] 强 荣. 盐酸头孢他美酯片在 Beagle 犬体内的药代动力学研究[J]. 中国药业,2011,20:11-12.
- [8] 阮邹荣,袁 虹,孙 凌,王选锭. 盐酸头孢他美酯的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志,2000,16:301-303.
- [9] 毛旭东,孙文霞,张 云,刘 昆,程 强. 用蒙特卡罗模型探索头孢他美钠的给药方案[J]. 中国抗生素杂志,2013,38:73-77.
- [10] Youdim K A, Tyman C A, Jones B C, Hyland R. Induction of cytochrome P450; assessment in an immortalized human hepatocyte cell line (Fa₂N₄) using a novel higher throughput cocktail assay [J]. Drug Metab Dispos,2007,35:275-282.
- [11] Frye R F. Probing the world of cytochrome P450 enzymes [J]. Mol Interv,2004,4:157-162.
- [12] 朱立勤,娄建石. 细胞色素 P450 与药物代谢的研究现状[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9:1081-1086.
- [13] 齐双岩,金若敏,梅彩霞,盛云华,刘兆明. 川楝子对大鼠肝细胞色素 P450 诱导作用的研究[J]. 中药药理与临床,2011,27:62-64.
- [14] 郭海方,邹晓丽,许 卉,刘 珂. 丹参酚酸 A 对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 酶系的影响[J]. 中国中药杂志,2010,35:384-351.
- [15] 何益军,石苏英,金科涛,高 月. 甘草与大戟甘遂芫花配伍对大鼠肝脏细胞色素 P450 1A2 酶活性的影响[J]. 中国药物与临床,2007,7:278-280.
- [16] 孙严彤,高 峰,张梦亮,崔相勇,王中华,顾景凯. 川丁特罗对大鼠细胞色素 P450 酶的影响[J]. 吉林大学学报,2010,48:1061-1064.
- [17] 于初楚,冯 锋,叶正良,胡 冰,褚 扬,周大铮,等. 注射用益气复脉(冻干)对大鼠肝微粒体 CYP1A2, CYP3A4 活性的影响研究[J]. 中国中药杂志,2011,36:1378-1381.
- [18] 曾 超,刘 艳,刘高峰,李 想. 刺五加注射液对大鼠肝微粒体四种 CYP450 亚型酶活性的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2012,17:164-170.
- [19] 杨艳辉,于 超,郭延奎,张有金,杨 竹,王应雄. 高效液相色谱法测定鼠肝微粒体中 CYP1A2 酶的活性及动力学考察[J]. 药物分析杂志,2012,32:189-193.
- [20] 和 凡,钟国平,赵立子,毕惠嫦,黄 民. LC-MS/MS 法研究黄酮类化合物对人肝微粒体细胞色素 P450 酶 6 种亚型的体外抑制作用[J]. 中国新药杂志,2009,18:2340-2348.
- [21] Alison E M V, Markus Z, Robert D, Ronald T, Francis H, Volker F. *In vitro* metabolism of tegaserod in human liver and intestine; assessment of drug interactions [J]. Drug Metab Dispos,2001,29:1269-1276.
- [22] 候丛颂,杨志宏,孙晓波. “Cocktail”探针药物法及其在研究中药对细胞色素 P450 影响中的应用进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27:445-450.
- [23] Palmer J L, Scon R J, Gibson A, Dickins M, Pleasance S. An interaction between the cytochrome P450 probe substrates chlorzoxazone (CYP2E1) and midazolam (CYP3A) [J]. Br J Clin Pharmacol,2001,52:555-561.
- [24] 王 亮,郭 姣,石中锋,江 涛. “Cocktail”探针药物法的研究思路与应用[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12:30-34.
- [25] Graham M J, Lake B C. Induction of drug metabolism; species differences and toxicological relevance[J]. Toxicology,2008,254:184-191.

[本文编辑] 尹 茶