

# 细胞色素 P450 在药源性肝损伤中的作用

马小超, 屠曾宏

马小超,屠曾宏,中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室 上海市 200031  
项目负责人:屠曾宏,200031,上海市,中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室. zhtu@mail.shcnc.ac.cn  
电话:021-64311833 转 325  
收稿日期:2002-08-10 接受日期:2002-08-31

## 摘要

随着各种新药的广泛应用以及联合用药的增多,药源性肝损伤的发生率逐年增高.药源性肝损伤的发生与肝组织内高表达的细胞色素 P450(CYP450)密不可分.CYP450 是参与药物 I 相代谢的主要酶系,部分药物经 CYP450 代谢产生反应性代谢产物,后者可与肝细胞内大分子物质共价结合,通过诱发免疫反应、引起脂质过氧化等不同的机制造成肝损伤.CYP450 的诱导和抑制以及 CYP450 表达的个体差异都与药源性肝损伤的发生有关.基于 CYP450 在药源性肝损伤中的作用,围绕 CYP450 进行的代谢酶研究和新药分子设计已经开展,这对预防和减少药源性肝损伤的发生有积极意义.

马小超,屠曾宏.细胞色素 P450 在药源性肝损伤中的作用.世界华人消化杂志 2003;11(3):338-341  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/338.htm>

## 0 引言

随着各种新药的广泛应用以及联合用药的增多,药源性肝损伤的发生率逐年增高.最近的报道显示,约 25% 爆发性肝衰竭患者和近 50% 肝功能异常患者与用药有关<sup>[1]</sup>.药源性肝损伤的发生与肝组织内细胞色素 P450 (CYP450) 的高表达密不可分<sup>[2]</sup>.CYP450 由结构和功能相关的基因超家族编码的同工酶组成,是参与药物 I 相代谢的主要酶系.根据这些基因所编码蛋白质的相似程度,可将他们分为不同家族,其中参与药物代谢的主要是 CYP1, 2, 3 家族<sup>[3]</sup>.大部分药物经 CYP450 代谢转化为无活性代谢产物排出体外,部分药物经 CYP450 代谢转化为活性代谢产物和反应性代谢产物,其中反应性代谢产物可与肝细胞内大分子结合,通过不同的机制造成肝损伤<sup>[4]</sup>.本文对 CYP450 在药源性肝损伤中的作用进行综述.

### 1 CYP450 介导药物的免疫毒性

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一组病因不明、伴有明显自身免疫现象、以炎症坏死为主要病理改变的慢性肝脏疾病<sup>[5]</sup>.我国慢性肝病患者以病毒性肝炎为主,但肝炎病毒呈阴性的肝病患者也不为少

见,这其中一部分就是药物引起的 AIH.某些药物在 CYP450 作用下形成反应性代谢产物,后者与肝内蛋白共价结合形成蛋白复合物,如果这些蛋白复合物被有效的递呈到免疫系统,则可能被认为是异己而激发免疫反应,导致 AIH 的发生<sup>[6]</sup>.根据患者血清中自身抗体的差异,AIH 大致分为三型:I 型抗核抗体、抗平滑肌抗体阳性,抗肝肾微粒体抗体、抗可溶性肝抗原抗体阴性;II 型抗肝肾微粒体抗体阳性,抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗可溶性肝抗原抗体阴性;III 型抗可溶性肝抗原抗体阳性,抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗肝肾微粒体抗体阴性<sup>[7]</sup>.

抗核抗体是 AIH 中第一个被测出的自身抗体,与 I 型 AIH 相关<sup>[8]</sup>.抗核抗体有多种,包括抗核仁、抗核内蛋白、抗核膜抗体等.能引起血清中抗核抗体阳性的药物很多,如普鲁卡因酰胺,乙内酰胺,硫脲嘧啶等.抗平滑肌抗体常与抗核抗体同时出现,为 I 型 AIH 血清标志物,有时也是这类肝炎的唯一血清学指标.抗平滑肌抗体的主要靶抗原为 F-肌动蛋白,与肝细胞质膜有密切的关系.抗肝肾微粒体抗体(liver/kidney microsomal autoantibody, LKM)是 II 型 AIH 的标志性抗体<sup>[9]</sup>.LKM 抗体分为三型,LKM-1 型的靶抗原是 CYP2D6,该酶参与阿米替林、派罗西汀、氯丙米嗪、苯乙双胍、氯胆平、噻吗洛尔等药物的代谢.LKM-2 型的靶抗原是 CYP2C9,该酶参与苯妥英、甲苯磺丁脲、S-华法林、布洛芬、丙咪嗪、替尼酸等药物的代谢.LKM-3 型的靶抗原可能是 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶<sup>[10]</sup>.抗可溶性肝抗原抗体是 III 型 AIH 的标志性抗体,其抗原是胞质内一种可溶性的蛋白分子<sup>[11]</sup>.

替尼酸是引起 II 型 AIH 的典型药物,通常患者血清中抗肝肾微粒体 CYP2C9 抗体阳性,抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗可溶性肝抗原抗体阴性.替尼酸经 CYP2C9 代谢产生反应性代谢产物,后者可选择性的与 CYP2C9 共价结合形成新的抗原,触发免疫反应,产生自身抗体.该抗体特异性的识别 CYP2C9,并与之形成抗原抗体复合物,通过抗体介导的细胞毒作用造成肝细胞损伤<sup>[12]</sup>.类似的抗 CYP450 抗体可见于接受双胍屈嗪治疗的患者.CYP1A2 参与双胍屈嗪反应性代谢物的产生,该代谢物与 CYP1A2 共价结合形成新抗原.双胍屈嗪的另一条代谢途径是乙酰化,产生无活性代谢产物.两条代谢通路相互竞争,当乙酰化代谢受阻时,肝损伤的可能性大为增加<sup>[13]</sup>.

除上述抗体外,AIH 患者血清中还可出现抗肝细

胞膜脂蛋白特异性抗体、抗去唾液酸糖蛋白抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、抗线粒体抗体、抗细胞骨架蛋白抗体, 以及其他抗 CYP450 抗体. 氟烷的反应性代谢产物可与多种微粒体蛋白结合, 其中 CYP2E1 是反应性代谢物和最相关自身抗体优先作用的靶分子<sup>[14]</sup>. 氟烷在 CYP2E1 作用下形成三氟乙酰氯化物, 后者与肝细胞内含赖氨酸残基的  $\alpha$ -氨基多肽结合, 形成新的抗原, 从而激起免疫反应. 然而, 抗体水平和损伤程度并不存在直接相关性<sup>[15]</sup>. 同类麻醉剂如恩氟烷, 异氟烷, 七氟烷, 地氟烷等, 由于在肝内代谢极少, 因此肝损伤的发生率较低<sup>[16]</sup>.

## 2 CYP450 介导药物的细胞毒性

某些药物在肝细胞内经 CYP450 代谢产生亲电子物、自由基、氧基等, 他们可与肝细胞内大分子物质共价结合, 引起膜系统脂质过氧化, 破坏膜完整性和膜  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶系, 扰乱细胞内外  $\text{Ca}^{2+}$  稳态, 影响线粒体、内质网等重要细胞器的功能, 并最终导致肝细胞损伤甚至死亡<sup>[17]</sup>.

**2.1 亲电子物** 亲电子物是一类因缺少电子而使整个分子部分或全部带正电的基团, 这类分子可与细胞内含电子的基团(如大分子蛋白的巯基)共享电子而诱发毒性效应. 当亲电子物的产生超过了谷胱甘肽(GSH)等的解毒能力时, 就可能产生细胞毒性. 例如对乙酰氨基酚, 在正常情况下, 绝大部分的对乙酰氨基酚与葡萄糖醛酸和硫酸结合而解毒, 但也有一部分在 CYP1A2, 2E1 和 3A4 的作用下, 转化为反应性代谢产物 NAPQI. 在治疗剂量时, NAPQI 与 GSH 结合形成硫醇尿酸和半胱氨酸衍生物而解毒. 但过量的服用对乙酰氨基酚可耗竭肝细胞内的 GSH, NAPQI 便与细胞内大分子结合, 造成肝细胞损伤<sup>[18]</sup>. CYP450 的诱导剂可加重对乙酰氨基酚引起的肝损伤<sup>[19]</sup>, 而及时使用 GSH 前体乙酰半胱氨酸或硫乙胺处理, 则可减轻肝损伤<sup>[20]</sup>.

**2.2 自由基** 药物经 CYP450 氧化或还原后形成含不成对电子的代谢物称为自由基<sup>[21]</sup>. 自由基可造成膜系统的不饱和脂肪酸过氧化, 改变膜的流动性与通透性, 使膜的  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶失活, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加, 进而激活  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性蛋白激酶和磷脂酶, 促进花生四烯酸的代谢及氧自由基的生成. 自由基损伤肝细胞的典型例子是四氯化碳, 其在 CYP2E1 和 CYP3A4 参与下形成的自由基团( $\text{CCL}_3\cdot$ )作用于膜系统的不饱和脂肪酸的双键, 产生过氧化作用, 影响内质网、线粒体等细胞器的功能. 内质网的损伤使蛋白质的合成减少, 甘油三酯与蛋白质结合形成脂蛋白的过程受阻; 同时线粒体的损伤可使脂肪的代谢降低, 从而引起肝内脂肪积聚和脂肪变性, 进一步则导致肝细胞坏死<sup>[22]</sup>. 齐墩果酸可抑制 CYP2E1, 减少四氯化碳分解和自由基产生, 从而降低肝毒性<sup>[23]</sup>.

药物在氧化还原循环中形成的氧自由基也具有肝

毒性. 阿霉素的代谢物能接受一个不成对电子形成自由基, 后者与氧作用产生一个超氧阴离子, 进而引起脂质过氧化和巯基氧化造成肝细胞损伤<sup>[24]</sup>. 另外氧自由基可影响 CYP450 的活性, 使 GSH 不能维持其还原状态而加重肝细胞损伤. 而胰岛素样生长因子 -1 可增强肝细胞清除自由基的能力, 因此具有肝细胞保护作用<sup>[25]</sup>.

## 3 CYP450 的诱导和抑制与药源性肝损伤

临床治疗过程中患者通常使用多种药物, 而联合用药的患者肝损伤发生率更高, 其主要原因是药物之间存在相互作用. 药物之间相互作用的形式包括影响药物的蛋白结合率, 影响药物的体内再分布, 影响药物的排泄, 而通过诱导或抑制 CYP450 影响药物代谢在药源性肝损伤中往往起决定性作用. 对 CYP450 的诱导与抑制除了可改变药物代谢的速率外, 对反应性代谢物的生成亦有重要影响<sup>[26]</sup>.

**3.1 CYP450 的诱导** CYP450 在进化过程中保守性差, 常可被外源性物质(如某些亲脂性药物)诱导使其含量或活性增加. 诱导的机制包括转录激活(CYP1A, CYP2C9, CYP3A4), mRNA 稳定性增加(CYP2E1, CYP3A4), 酶蛋白稳定性增加(CYP2E1). 目前至少有 200 种药物已被证实具有诱导 CYP450 的作用, 其中包括苯巴比妥、导眠能、酒精、苯妥英钠、利福平、灰黄霉素、安体舒通等<sup>[27]</sup>. CYP450 的诱导对代谢增毒的药物非常危险. 异烟肼和利福平同为抗结核药, 两药单独使用时肝损伤发生率较低. 但临床上往往需要两药联合使用, 此时肝损伤发生率明显增加, 发生时间亦提早<sup>[28]</sup>. 研究证实利福平为 CYP450 诱导剂, 与异烟肼合用时可加速后者代谢, 从而增加肝毒性.

**3.2 CYP450 的抑制** 有些药物则可抑制 CYP450, 使其含量或活性降低<sup>[29]</sup>. 药物抑制 CYP450 有以下几种机制(1)可逆的竞争性抑制: 同一酶的二种底物竞争相同活性部位并互为抑制, 例如 CYP3A 参与环孢素的代谢, 而红霉素和酮康唑能竞争性结合 CYP3A, 使环孢素的血药浓度上升. (2)可逆的非竞争性抑制: 母药对 CYP450 无抑制作用, 但其代谢产物可能与 CYP450 的亲合力较高, 从而抑制母药的进一步代谢. 随着代谢产物的消除, 这种抑制作用将减弱. (3)不可逆的抑制: CYP450 因结构破坏或蛋白质修饰而永久失活, 只有通过 CYP450 再生才能恢复酶的活性, 例如马拉硫磷. (4)干扰蛋白质合成: 金刚烷胺可抑制蛋白质 CYP450 的合成, 从而抑制 CYP450 对相应底物的代谢活性.

与 CYP450 的诱导相比, CYP450 的抑制有更大的危险性, 特别是对 CYP450 代谢依赖程度较高的药物, 如咪拉地尔<sup>[30]</sup>. 因此, FDA 在新药审批时已要求申报者提供该药代谢相关酶的特征以及其对 CYP450 的抑制情况. 对于具有直接肝毒性的药物, 如果其代谢相关 CYP450 被抑制, 那么肝毒性的发生将不可避免. 但近年来由于对新药筛选和评审的严格要求, 此类药物很

难通过临床前实验和临床试验而上市,因此临床上因CYP450抑制而引起肝损伤的发生率较低。

#### 4 CYP450的个体差异与药源性肝损伤

药源性肝损伤并没有发生在所有使用该类药物的个体,这与机体对药物反应的个体差异有关。大多数CYP450表现有临床意义的遗传多态性,其中包括CYP1A1/2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9/19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4/5/7<sup>[31]</sup>。当药物主要由这类酶代谢时,不同患者对同一药物的代谢可能有显著差异<sup>[32]</sup>。曲格列酮是过氧化物酶增生体激活受体

配体,用于治疗II型糖尿病。2%的接受曲格列酮治疗的患者谷丙转氨酶异常升高,大约1/1250的患者出现黄疸,1/40 000-50 000的患者出现不可逆的肝衰竭<sup>[33,34]</sup>。CYP2C8, CYP3A4和CYP2C19介导了曲格列酮代谢为醌的过程,这些酶的多态性可能与其肝毒性有关<sup>[35]</sup>。对CYP450遗传多态性的深入研究有助于了解药源性肝损伤的发生和发展规律。目前研究较为广泛的两个酶是CYP2D6和CYP2C19。根据CYP2D6的基因多态性可将人群分为超快代谢型、高代谢型和低代谢型。在高加索人群中,约有5-10%的人为低代谢型,而在亚洲人群中,只有1-2%的人为低代谢型<sup>[36]</sup>。根据CYP2C19的基因多态性也可将人群分为高代谢型和低代谢型。在高加索人群中,大约有2-6%的人为低代谢型,而在亚洲人群中,约有14-22%的人为低代谢型<sup>[37]</sup>。基因多态性引起CYP450缺陷的分子机制已逐渐明了,例如氨基酸替换改变蛋白质稳定性或催化活性(CYP2C9/19, CYP2D6),剪接位点突变引起外显子跳位(CYP2C19),微卫星核苷酸重复、点突变引起过早终止编码、基因完全缺失(CYP2D6)等。

其他影响CYP450表达的因素有年龄、性别、营养状况以及疾病等。儿童CYP450表达不健全,需要代谢解毒的药物的肝毒性比成人发生率高,而代谢增毒的药物的肝毒性发生率较低,例如儿童服用对乙酰氨基酚过量时产生肝损伤的几率低于成年人。药源性肝损伤在老年人群发病率较高,这并非是CYP450的活性减少,而与肝血流下降和肝体积减少有关,尤其是对高首过消除的药物<sup>[38]</sup>。低蛋白饮食的实验动物,其四氯化碳肝毒性比预期的低,这是因为营养状况较差时四氯化碳代谢酶活力下降,使毒性代谢物生成量减少。原发性肝癌与正常肝组织进行免疫组化分析发现CYP3A在癌组织内表达明显降低,且失去了特征性分布,因此肝癌患者与正常人在药物代谢方面可能存在明显差异。

药源性肝损伤发生与否还与肝脏的耐受力有关。肝组织可分泌细胞因子对抗CYP450介导药物的免疫毒性和细胞毒性,例如IL-4, IL-6, IL-10, IL-13以及前列腺素。GSH有解毒和细胞保护作用,他的含量同样存在个体差异,低水平的还原型GSH将使肝损伤

的危险度增加<sup>[39]</sup>。免疫易感性因素还有待证实。

#### 5 CYP450的检测和药源性肝损伤的预测

目前多种体外代谢模型已用于临床前药物代谢特性的高通量筛选,内容涉及参与代谢的CYP450种类,反应性代谢物的生成,CYP450的诱导和抑制等<sup>[40]</sup>。肝切片是常用的体外模型,他既保留了生理状态下药物进行生物转化时所需的酶和辅助因子,而且与体内的代谢环境较为相似<sup>[41]</sup>。除肝切片外,分离培养的肝细胞、微粒体以及重组的CYP450也经常用来进行体外药物代谢研究。Ishigam et al<sup>[42]</sup>用肝细胞和微粒体研究并得出Ki等参数来定量预测整体联合用药情况下的药代动力学参数的改变,以纠正联合用药时可能产生的不良反应。一种分析人外周粒细胞对药物及其代谢产物反应的方法已经建立,如果代谢产物是可疑的毒素,那么反应的发生必需肝微粒体和NADPH的存在。这种分析方法宿主依赖,在检测个体敏感性差异方面非常有前途<sup>[43]</sup>。

氨基比林呼气试验(ammopyme breath Test, ABT)可作为药物影响肝CYP450的判断指标,用于药源性肝损伤的预测<sup>[44]</sup>。氨基比林的生物转化由肝细胞完成,主要途径为N-去甲基化。催化氨基比林N-去甲基化的P450已知有CYPIA2、CYP2C9、CYP3A4等。由于多种CYP450催化氨基比林N-去甲基化,因此ABT可非选择性反映CYP450的数量与活性。CYP450诱导剂如苯巴比妥可增加ABT值,而CYP450抑制剂如西米替丁可降低ABT值。另外肝损伤时ABT可有下降,尽管整体上不如转氨酶敏感,但若ABT持续异常而转氨酶等指标已恢复,常提示肝损伤不可逆转。

#### 6 基于CYP450的药物设计

药源性肝损伤是药品上市后因安全问题而撤销的重要原因<sup>[45]</sup>,同样,许多体外高活性的化合物由于代谢物具有毒性而失去开发价值。因此,合理的药物设计应考虑到药物代谢途径及相关代谢特征,以增加代谢稳定性和降低毒性。在新药设计阶段,可针对先导化合物代谢过快或生成反应性代谢物的特性进行结构改造以获得安全稳定的候选物,也可合成有效代谢物或模拟有效代谢物的结构以获得新的候选物。这些候选物在体内不代谢或仅经水解酶代谢,避免了CYP450介导的反应性代谢物的产生,从而预防和降低肝毒性。目前临床使用的双磷酸盐和雷米芬太尼是成功的两个例子。基于药物之间的相互作用, Szklarz et al<sup>[46]</sup>采用定点突变的方法研究CYP3A4和CYP2B1的底物特异性,目的是了解CYP450诱导和抑制的分子机制并为靶向药物的分子结构设计提供帮助。

总之,CYP450在药源性肝损伤发生过程中发挥了重要作用。但目前关于CYP450仍有一些问题尚未完全解决,如CYP450三维结构的确定,CYP450的基因

定位及功能分析, CYP450 诱导和抑制的机制研究, CYP450个体差异的检测等. 这些问题的解决将有助于进一步了解药源性肝损伤的发生和发展, 并对药源性肝损伤的预防和治疗起指导作用.

## 7 参考文献

- Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4:73-96
- Pelkonen O, Raunio H. Metabolic activation of toxins: tissue-specific expression and metabolism in target organs. *Environ Health Perspect* 1997;105:767-774
- Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1-42
- Riley RJ. The potential pharmacological and toxicological impact of P450 screening. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001;4:45-54
- Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000; 84:1275-1311
- Van Pelt FN, Straub P, Manns MP. Molecular basis of drug-induced immunological liver injury. *Semin Liver Dis* 1995;15:283-300
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG. International autoimmune hepatitis group report: a review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938
- Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Anti-nuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1688-1696
- Muratori L, Lenzi M, Ma Y, Cataleta M, Mieli-Vergani G, Vergani D, Bianchi FB. Heterogeneity of liver/kidney microsomal antibody type 1 in autoimmune hepatitis and hepatitis C virus related liver disease. *Gut* 1995;37:406-412
- Csepregi A, Nemesanszky E, Luettig B, Obermayer-Straub P, Manns MP. LKM3 autoantibodies in hepatitis C cirrhosis: a further phenomenon of the HCV-induced autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:910-911
- Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355:1510-1515
- Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;32:181-197
- Boitier E, Beaune P. Cytochromes P450 as targets to autoantibodies in immune mediated diseases. *Mol Aspects Med* 1999;20: 84-137
- Eliasson E, Kenna JG. Cytochrome P450 2E1 is a cell surface autoantigen in halothane hepatitis. *Mol Pharmacol* 1996;50:573-582
- Furst SM, Luedke D, Gaw HH, Reich R, Gandolfi AJ. Demonstration of a cellular immune response in halothane-exposed guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;143:245-255
- Kharasch ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996;47:7-14
- Monks TJ, Lau SS. Reactive intermediates and their toxicological significance. *Toxicology* 1988;52:1-53
- Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:3-20
- Sinclair J, Jeffery E, Wrighton S, Kostrubsky V, Szakacs J, Wood S, Sinclair P. Alcohol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity: role of CYP2E and CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1998;55:1557-1565
- Kozer E, Koren G. Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Saf* 2001;24:503-512
- Fujita T. Formation and removal of reactive oxygen species, lipid peroxides and free radicals, and their biological effects. *Yakugaku Zasshi* 2002;122:203-218
- Boll M, Weber LW, Becker E, Stampfl A. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z Naturforsch* 2001;56:649-659
- Jeong HG. Related Articles Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression by oleanolic acid: hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Toxicol Lett* 1999;105: 215-222
- Liu Y, Thurman RG. Potentiation of adriamycin toxicity by ethanol in perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:651-656
- Castilla-Cortazar I, Garcia M, Mugerza B, Quiroga J, Perez R, Santidrian S, Prieto J. Hepatoprotective effects of insulin-like growth factor I in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1682-1691
- Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:361-390
- Schuetz EG. Induction of cytochromes P450. *Curr Drug Metab* 2001;2:139-147
- Campbell IA. Toxicity of isoniazid and rifampicin combination. *Thorax* 1995;50:814
- Pelkonen O, Maenpaa J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 1998;28:1203-1253
- Krayenbühl JC, Vozeh S, Kondo-Oestreicher M, Dayer P. Drug-drug interactions of new active substances: Mibefradil example. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:559-565
- Fujieda M, Yamazaki H, Kamataki T. Genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;29:663-668
- Halpert JR, Domanski TL, Adali O, Biagini CP, Cosme J, Dierks EA, Johnson EF, Jones JP, Ortiz de Montellano P, Philpot RM, Sibbesen O, Wyatt WK, Zheng Z. Structure-function of cytochromes P450 and flavin-containing monooxygenases: implications for drug metabolism. *Drug Metab Dispos* 1998;26:1223-1231
- Murphy EJ, Davern TJ, Shakil AO, Shick L, Masharani U, Chow H, Freise C, Lee WM, Bass NM. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure. Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 2000; 45:549-553
- Kohlroser J, Mathai J, Reichheld J, Banner BF, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol* 2000;95:272-276
- Yamazaki H, Shibata A, Suzuki M, Nakajima M, Shimada N, Guengerich FP, Yokoi T. Oxidation of troglitazone to a quinone-type metabolite catalyzed by cytochrome P-450 2C8 and P-450 3A4 in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1999;27:1260-1266
- Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:111-122
- Hasler JA. Pharmacogenetics of cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 1999;20:12-24
- Callaghan R, Desmond PV, Paull P, Mashford ML. Hepatic enzyme activity is the major factor determining elimination rate of high-clearance drugs in cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:54-60
- Hentze H, Gantner F, Kolb SA, Wendel A. Depletion of hepatic glutathione prevents death receptor-dependent apoptotic and necrotic liver injury in mice. *Am J Pathol* 2000;156:2045-2056
- Rodrigues AD. Preclinical drug metabolism in the age of high-throughput screening: an industrial perspective. *Pharm Res* 1997; 14:1504-1510
- Gronenberg DA, Grosse-Siestrup C, Fischer A. In vitro models to study hepatotoxicity. *Toxicol Pathol* 2002;30:394-399
- Ishigam M, Uchiyama M, Kondo T, Iwabuchi H, Inoue S, Takasaki W, Ikeda T, Komai T, Ito K, Sugiyama Y. Inhibition of in vitro metabolism of simvastatin by itraconazole in humans and prediction of in vivo drug-drug interactions. *Pharm Res* 2001;18:622-631
- Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587-1591
- Rating D, Langhans CD. Breath tests: concepts, applications and limitations. *Eur J Pediatr* 1997;156:18-23
- Lin JH, Lu AY. Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. *Pharmacol Rev* 1997;49:403-449
- Szklarz GD, Halpert JR. Molecular basis of P450 inhibition and activation: implications for drug development and drug therapy. *Drug Metab Dispos* 1998;26:1179-1184