

“健脾和胃祛湿方”对大鼠肝组织CYP450酶作用和初步机制

吕雪幼, 郭利华

■背景资料

代谢性药物相互作用是指两种或两种以上的药物在同时或前后序贯用药时,在代谢环节产生作用的干扰,结果使疗效增强或者产生不良反应,或疗效减弱甚至治疗失败。“健脾和胃祛湿方”常作为肿瘤化/放疗间期治疗胃肠道和造血系统不良反应的抗肿瘤药物续贯用药的辅助药物使用。研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响,有助于了解药物代谢性药物相互作用。

吕雪幼, 郭利华, 宁波大学医学院附属医院消化内科 浙江省宁波市 315020

吕雪幼, 主治医师, 主要从事慢性胃炎的治疗方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由吕雪幼设计; 研究过程、数据分析及论文写作由吕雪幼与郭利华完成。

通讯作者: 吕雪幼, 主治医师, 315020, 浙江省宁波市江北区人民路247号, 宁波大学医学院附属医院消化内科。

lvxueyoumed@163.com

电话: 0574-87035513

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-06-28

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

Effect of Jianpi Hewei Qushi Fang on activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats

Xue-You Lv, Li-Hua Guo

Xue-You Lv, Li-Hua Guo, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-You Lv, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, 247 Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. lvxueyoumed@163.com

Received: 2017-06-12

Revised: 2017-06-28

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of Jianpi Hewei Qushi Fang (JPHWQSF), a traditional Chinese medicine recipe, on the activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats.

METHODS

The activity and protein and mRNA expression of CYP450 enzyme subtypes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C6, CYP2E1, CYP3A4) in liver tissue of rats were determined by liquid chromatography-mass spectrometry, Western blot and RT-PCR, respectively.

RESULTS

JPHWQSF treatment had on significant effect on the activity and protein and mRNA expression of CYP2C9, CYP2C19, CYP2C6, CYP2E1, and CYP3A4 in liver tissue of rats, but significantly decreased the activity and protein and mRNA expression of CYP1A2 in a dose-dependent manner.

CONCLUSION

JPHWQSF treatment alters the activity and protein and mRNA expression of CYP1A2, but has no effect on other subtypes of CYP450.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jianpi Hewei Qushi Fang; CYP450; CYP1A2

Lv XY, Guo LH. Effect of Jianpi Hewei Qushi Fang on

■同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学医学院; 吴焕淦, 教授, 上海市针灸经络研究所中医针灸

activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(22): 2022-2027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2022>

摘要

目的

从分子水平探讨“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450的作用。

方法

采用液质联用分析、Western blot及RT-PCR方法测定大鼠肝微粒体及肝脏组织中CYP450酶系6种亚型(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)的活性、蛋白及mRNA表达水平的影响。

结果

“健脾和胃祛湿方”对CYP450亚型CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的酶活性、蛋白及mRNA表达水平没有显著性影响;而呈剂量依赖性地降低CYP1A2酶活性、蛋白及mRNA表达水平。

结论

“健脾和胃祛湿方”作用于药物代谢酶CYP450亚型CYP1A2酶活性、蛋白及mRNA表达水平,对CYP450酶其他亚型没有影响。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 健脾和胃祛湿方; CYP450; CYP1A2

核心提要: 从分子水平探讨“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450的作用,发现“健脾和胃祛湿方”作用于药物代谢酶CYP450亚型CYP1A2酶活性、蛋白及mRNA表达水平,对CYP450酶其他亚型没有影响。

吕雪幼, 郭利华. “健脾和胃祛湿方”对大鼠肝组织CYP450酶作用和初步机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2022-2027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2022>

0 引言

许多中药的活性成分对药物代谢酶CYP450具有影响,产生代谢性药物相互作用。代谢性药

物相互作用是指两种或两种以上的药物在同时或先后序贯用药时,在代谢环节产生作用的干扰,结果使疗效增强或者产生不良反应,或疗效减弱甚至治疗失败^[1]。“健脾和胃祛湿方”常作为肿瘤化/放疗间期治疗胃肠道和造血系统不良反应的辅助药物使用^[1,2],且能增加与其他抗肿瘤药物序贯用药。研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响,有助于了解药物代谢性药物相互作用和增加与其他抗肿瘤药物序贯用药的机制。本研究采用“Cocktail”探针模型,选择大鼠肝微粒体CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 6种亚型的特异性底物非那西丁、甲苯磺丁脲、奥美拉唑、右美沙芬、氯唑沙宗和硝苯地平作为探针药物,以扑热息痛、羟基甲苯磺丁脲、羟基奥美拉唑、氧去甲基右美沙芬、羟基氯唑沙宗和氢化硝苯地平代谢产物的活性代表上述6种亚型的活性,研究“健脾和胃祛湿方”对这6种亚型活性的影响。同时应用Western blot、RT-PCR法测定该组方对大鼠肝脏上述6种亚型蛋白及基因表达水平的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 “健脾和胃祛湿方”由《古今医鉴》记载古方基础上加减并适当修改,组成:党参10 g,白术10 g,茯苓10 g,黄芪30 g,陈皮6 g,法半夏9 g,佛手10 g,鸡内金10 g,麦芽30 g,布渣叶10 g,山楂10 g,甘草6 g组成。药材均购自大连药材集团公司。水煎剂制成浓浸膏,参照人体用量,按系数折算出大鼠用量,加蒸馏水稀释成灌胃溶液(含生药0.21 g/mL)。SD大鼠购自南京君科生物工程公司;CYP1A2、CYP2E1抗体购自美国Santa cruz公司,CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19抗体购自美国Abcam公司;其余试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 大鼠给药: SD大鼠分为空白对照组、药物高剂量组、药物中剂量组、药物低剂量组、苯巴比妥阳性对照组,共5组,每组10只大鼠。空白对照组:灌胃生理盐水20 mL/(kg·d);药物高、中、低剂量组:分别灌胃“健脾和胃祛湿方”溶液20、10、5 mL/(kg·d);苯巴比妥阳性对照组:腹腔注射苯巴比妥注射液50 mg/(kg·d)。实验第7天处死大鼠,摘取肝脏组织。

■ 研发前沿

CYP450为药物代谢过程中的关键酶,两种或两种以上的药物在同时或先后序贯用药时,CYP450发挥着重要作用。本文通过研究“健脾和胃祛湿方”对CYP4506种亚型的影响,有助于了解“健脾和胃祛湿方”在序贯用药的作用。

■ 相关报道

许多中药的活性成分对药物代谢酶CYP450具有影响,产生代谢性药物相互作用。而代谢性药物相互作用影响药物的同时或者前后序贯用药。

■ 创新盘点

本研究采用“Cocktail”探针模型研究“健脾和胃祛湿方”对大鼠肝微粒体CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性的影响;同时应用Western blot, RT-PCR法测定组方对大鼠肝脏中上述六种亚型蛋白及基因表达水平的作用。

表 1 不同CYP450亚型的特异探针浓度

亚型	探针	浓度(μmol/L)
CYP1A2	非那西丁	10
CYP2C9	甲苯磺丁脲	100
CYP2C19	奥美拉唑	5
CYP2D6	右美沙芬	2.5
CYP2E1	氯唑沙宗	20
CYP3A4	硝苯地平	5

表 2 用于PCR的引物

亚型名称	引物(5'-3')
CYP1A2	上游: 5'-CTTTGACAAGAACAGTGTCCG-3' 下游: 5'-AGTGTCAGCTCCTTCTGGAT-3'
CYP2C9	上游: 5'-GGACAGAGACGACAAGCACA-3' 下游: 5'-AGTGAAAGATGGATAATGCCCC-3'
CYP2C19	上游: 5'-TACCTCATCCCCAAGGGCAC-3' 下游: 5'-GATAGTGAAATTTGGACCAGAGGA-3'
CYP2D6	上游: 5'-TGATGAGAACCTGCGCATAG-3' 下游: 5'-ACCGATGACAGGTTGGTGAT-3'
CYP2E1	上游: 5'-AAACAGGGTAATGAGGCCCG-3' 下游: 5'-TCATGCACCACAGCATCCAT-3'
CYP3A4	上游: 5'-CCGGGCTTCTGGGGTGTTCC-3' 下游: 5'-GGCGAGGTGATGGCGAGGTAGC-3'
β-actin	上游: 5'-TCCGGAAGATCTGTGCTCT-3' 下游: 5'-AGGGAGATCTGGTCCTCGAT-3'

1.2.2 Cocktail法测定大鼠肝微粒体CYP450的酶活性: (1)肝脏于4℃冰浴中剪碎, 用冰冷的蔗糖溶液洗涤数次至没有血色后按1:2体积比制成匀浆, 在16000g, 4℃离心20min; (2)取上清液, 10⁵g, 4℃离心60min; 取沉淀用焦磷酸钾溶液洗涤1次, 混悬均匀, 再次10⁵g, 4℃离心60min。弃上清, 沉淀用2倍的含20%甘油的Tris-HCl缓冲液重悬, 加入适量磷酸盐缓冲液, 建立孵育体系。按表1所列的混合探针底物浓度, 置于10mL具塞棕色离心管中, 37℃水浴预孵育5min, 加入还原型辅酶II(1mmol/L)启动反应, 20min后, 加冰乙酸乙酯2mL终止反应, 同时加入内标工作液10μL。漩涡振荡2min, 静置10min, 3500r/min离心10min, 转移上层有机相至另一棕色离心管中, 于真空干燥器中挥干, 残渣用甲醇:超纯水(80:20, v/v)500mL复溶, 涡旋混合1min, 15000r/min离心5min, 取上清, 进样10μL, 平行操作3次。

1.2.3 色谱条件: Agilent 6540 Q-TOF液相色谱-质谱联用仪, 色谱柱Hypersil ODS(C18)(4.6mm

×250mm, 5μm); 流动相正离子: 甲醇/1%甲酸水溶液=70/30(v/v); 负离子: 甲醇/0.1%甲酸水溶液=90/10(v/v); 流速: 0.3mL/min。电喷雾离子源: 正、负离子模式分开扫描, 除羟基氯唑沙宗用负离子方式扫描, 其余为正离子方式。离子源电压: 4500V和-3000V, 离子源温度: 450℃。

1.2.4 Western blot法测定肝组织中CYP450的蛋白表达: 提取肝脏组织蛋白, 取少量做蛋白定量后, 调整蛋白量作Western blot蛋白质检测。取适量裂解产物, 加入1/4体积5×上样缓冲液进行SDS-PAGE电泳。完成电泳后, 将蛋白转移至PVDF膜, 使用脱脂牛奶封闭1h, 加入一抗孵育1h或者过夜, 4℃, TBST液洗涤3次, 加入相对应的二抗室温孵育1h, TBST液洗涤3次, 进行荧光显色10min。

1.2.5 RT-PCR测定肝细胞中CYP450的mRNA表达: 取适量肝脏组织, 按照TRIzol使用说明书提取大鼠肝组织的总RNA, 通过测定各组RNA样品的A_{260nm}和A_{280nm}值进行定量。建立逆转录反应, 用0.1%DEPC-dd H₂O补足总体积25μL, 70℃水浴3min, 立即置于冰上, 加MMLV逆转录酶(200U/μL) 1μL, 37℃水浴60min; 95℃灭活5min。按下列反应参数进行PCR扩增: 变性94℃ 30s, 退火63℃ 30s, 延伸72℃ 1min, 共30个循环, 各亚型引物如表2。各组取5μL扩增产物, 加1μL 6×上样缓冲液, 进行1%琼脂糖凝胶80V电压电泳30min, 于凝胶成像系统上自动成像。应用凝胶成像系统进行定量分析。将所得目的基因的cDNA A值与内参PXR的A值进行比较, 所得比值即是目的基因mRNA表达的相对值。

统计学处理 采用SPSS19.0软件包进行统计, 各实验结果以mean±SD表示。数据采用方差分析, 组内数据两两比较采用矫正Bonferoni-t法进行比较, P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型酶活性的影响 采用“Cocktail”体外探针通过液质联用分析大鼠肝微粒体CYP450各亚型的酶活性, 结果显示, “健脾和胃祛湿方”对CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4酶活性没有显著性影响, 但剂量依赖

表 3 大鼠肝微粒体CYP450各亚型6种探针药物浓度值 ($\mu\text{mol/L}$)

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	9.768 \pm 0.12	99.862 \pm 5.03	4.869 \pm 0.56	2.467 \pm 0.02	19.798 \pm 2.98	4.893 \pm 0.51
中药组(高)	5.243 \pm 0.91 ^b	97.452 \pm 2.35	4.872 \pm 0.36	2.032 \pm 0.11	18.365 \pm 3.51	4.654 \pm 0.24
中药组(中)	6.661 \pm 0.89 ^b	98.528 \pm 1.36	4.798 \pm 0.42	2.124 \pm 0.23	18.698 \pm 2.52	4.963 \pm 0.69
中药组(低)	8.231 \pm 0.88 ^a	98.823 \pm 1.68	4.920 \pm 0.13	2.212 \pm 0.32	18.823 \pm 2.92	4.698 \pm 0.10
苯巴比妥组	4.755 \pm 0.46 ^b	44.987 \pm 2.21 ^b	2.15 \pm 0.09 ^b	1.267 \pm 0.17 ^b	8.965 \pm 0.75 ^b	2.086 \pm 0.21 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组.

应用要点

“健脾和胃祛湿方”中所含的中药活性抑制CYP450亚型CYP1A2的活性,因此当与抗肿瘤药物合用的时候,应避免与经由CYP1A2代谢的肿瘤药物合用,以免影响患者的临床疗效.

表 4 中药组(高、中、低浓度)对CYP450各亚型蛋白表达水平的影响 ($n = 4$, mean \pm SD)

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00
中药组(高)	0.34 \pm 0.03 ^b	1.02 \pm 0.15	1.04 \pm 0.06	0.92 \pm 0.11	1.05 \pm 0.11	1.04 \pm 0.10
中药组(中)	0.51 \pm 0.09 ^b	1.10 \pm 0.12	0.96 \pm 0.04	1.09 \pm 0.13	0.98 \pm 0.12	1.08 \pm 0.09
中药组(低)	0.84 \pm 0.12 ^a	0.93 \pm 0.08	0.97 \pm 0.13	0.92 \pm 1.02	0.94 \pm 0.07	0.99 \pm 0.11
苯巴比妥组	0.41 \pm 0.06 ^b	0.46 \pm 0.07 ^b	0.68 \pm 0.09 ^b	0.41 \pm 0.03 ^b	0.51 \pm 0.08 ^b	0.61 \pm 0.07 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组.表 5 中药组(高、中、低浓度)对CYP450各亚型mRNA水平的影响 ($n = 4$, mean \pm SD)

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00
中药组(高)	0.24 \pm 0.11 ^b	0.92 \pm 0.05	0.92 \pm 0.06	0.92 \pm 0.11	0.95 \pm 0.08	0.94 \pm 0.04
中药组(中)	0.31 \pm 0.09 ^b	0.95 \pm 0.06	0.98 \pm 0.02	0.94 \pm 0.03	0.98 \pm 0.02	0.93 \pm 0.09
中药组(低)	0.51 \pm 0.08 ^b	0.93 \pm 0.08	0.96 \pm 0.07	0.92 \pm 0.02	0.92 \pm 0.12	0.98 \pm 0.01
苯巴比妥组	0.39 \pm 0.06 ^b	0.42 \pm 0.07 ^b	0.49 \pm 0.09 ^b	0.59 \pm 0.10 ^b	0.64 \pm 0.09 ^b	0.24 \pm 0.03 ^b

^b $P < 0.01$ vs 空白组.

性抑制CYP1A2酶活性,其低剂量已经能明显抑制CYP1A2酶活性,与空白组比较具有统计学差异($P < 0.05$,表3).

2.2 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型蛋白表达水平的影响 Western blotting结果显示,分别对大鼠胃部灌注高、中、低剂量“健脾和胃祛湿方”后,CYP450亚型CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的蛋白表达水平与空白组相比没有显著性差异;而“健脾和胃祛湿方”则呈剂量依赖性抑制亚型CYP1A2的蛋白表达水平(图1,表4).

2.3 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型mRNA水平的影响 “健脾和胃祛湿方”高、中、低剂量对CYP450亚型CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的mRNA水平均没有显著影响,而呈剂量依赖性

地降低亚型CYP1A2的mRNA水平(图2,表5).

3 讨论

“健脾和胃祛湿方”作为肿瘤在化/放疗间期长期使用的辅助用药,增加了与其他抗肿瘤药物同时或续贯用药,能够缓解肿瘤患者在接受放疗治疗后脾胃受损、气血不足(胃肠道和造血系统不良反应)现象.研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响,有助于了解药物代谢性药物相互作用.而CYP450为药物代谢过程中的关键酶,两种或两种以上的药物在同时或前后序贯用药时,CYP450发挥着重要作用.并且大部分的抗肿瘤药物经过体内CYP450代谢^[3],CYP450活性的改变可以通过影响抗肿瘤药物在机体的清除从而影响其体内药物浓度.由于抗肿瘤药物多属细胞内毒性

名词解释

药物代谢酶(CYP450): 为一类亚铁血红素-硫醇盐蛋白的超家族, 主要分布在内质网和线粒体内膜上, 是一种药物代谢过程中的关键酶, 他参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。

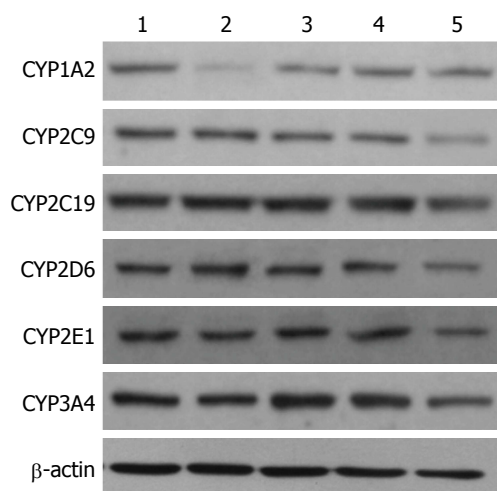


图 1 CYP450各亚型在中药组(高、中、低浓度)中的蛋白表达。1: 空白组; 2: 健脾和胃祛湿方-高浓度组; 3: 健脾和胃祛湿方-中浓度组; 4: 健脾和胃祛湿方-低浓度组; 5: 苯巴比妥组。

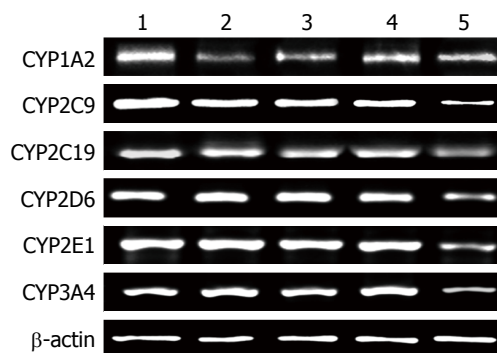


图 2 CYP450各亚型在中药组(高、中、低浓度)中的mRNA表达。1: 空白组; 2: 健脾和胃祛湿方-高浓度组; 3: 健脾和胃祛湿方-中浓度组; 4: 健脾和胃祛湿方-低浓度组; 5: 苯巴比妥组。

药物, 具有治疗指数窄、剂量-效应曲线陡峭的药效学特征^[4,5], 这类药物的临床疗效极易受体内药物浓度变化的影响。Chang等^[6]通过临床研究发现合用抗惊厥类药物苯妥英钠、苯巴比妥后患者对紫杉类药物的最大耐受剂量增加, 同时不良事件的发生降低, 这是由于抗惊厥药物通过诱导CYP3A增加紫杉类药物的体内清除率, 从而降低其体内药物浓度。

“健脾和胃祛湿方”组方包括“黄芪、党参、白术、茯苓、陈皮、甘草”等十三味中药, 所含化学组分非常复杂, 包括黄酮类、萜类、异黄酮类、香豆素类、生物碱、多糖类、有机酸、内酯类、氨基酸等^[7,8]。文献报道^[9,10]这些中药活性成分对CYP450有诱导或抑制的作用。如: 甘草的主要成分甘草酸可以显著诱导肝脏代谢酶CYP3A、CYP2B

与CYP1A2等亚型, 导致经上述酶代谢的药物与甘草合用后体内的代谢增加, 从而使其体内药物浓度下降、疗效降低^[11-13]; Mu等^[14]研究发现甘草可以通过诱导CYP450酶降低华法林的疗效; 此外, 构成“健脾和胃祛湿方”组方的其他味药物也含有已报道的对CYP酶产生影响的中药活性成分, 具体如下: 党参中含有黄酮类化合物汉黄芩素, 可以抑制肝脏代谢酶CYP3A、CYP2C、CYP2B、CYP1A与CYP2E^[15]; 黄芪中含槲皮素, 可以降低CYP1A、2B、3A^[5]; 黄芪中还含有异鼠李素, 可以抑制CYP1A、1B、3A^[16]。本研究采用“Cocktail”体外探针, 结合Western blot、RT-PCR技术系统地研究探讨中药组方“健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型的活性、蛋白表达及基因表达的影响。研究发现“健脾和胃祛湿方”对亚型CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的蛋白表达和基因表达没有显著性影响, 而对亚型CYP1A2则有较显著的抑制作用。

“健脾和胃祛湿方”与抗肿瘤药物合用的现象不可避免。因此, 我们推测, “健脾和胃祛湿方”中所含的中药活性抑制CYP450亚型CYP1A2的活性, 因此当与抗肿瘤药物合用的时候, 应避免与经由CYP1A2代谢的肿瘤药物合用, 以免影响患者的临床疗效。

参考文献

- 高敏, 符思, 张喆, 王微. 健脾和胃、益气养血法在干预化疗导致的毒副反应中的应用. 北京中医药 2011; 30: 444-445
- 马剑, 韩正祥. 化疗引起的恶心呕吐机制研究进展及其对策. 徐州医学院学报 2010; 3: 627-630
- 刘高峰, 郭兴蕾. 中药对细胞色素P450调控作用的研究进展. 中草药 2008; 39: 139-143
- Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489-496 [PMID: 15288238 DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01528-1]
- Fujita T, Kawase A, Niwa T, Tomohiro N, Masuda M, Matsuda H, Iwaki M. Comparative evaluation of 12 immature citrus fruit extracts for the inhibition of cytochrome P450 isoform activities. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 925-930 [PMID: 18451520 DOI: 10.1248/bpb.31.925]
- Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, Schold SC Jr, Spence AM, Berger MS, Mehta M, Pollack IF, Rankin C, Prados MD. A Phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma using different doses depending upon the concomitant use of anticonvulsants: a North American Brain Tumor Consortium report. *Cancer* 2001; 91: 417-422 [PMID: 11180089 DOI: 10.1002/1097-0142(20010115)91:2<417::AID-

- 7 CNCR1016>3.0.CO;2-9]
- 汪小莉, 刘晓, 夏春燕, 祝婷婷, 朱慧, 蔡宝昌. 防己黄芪汤药理作用及各单味药化学成分研究进展. 中草药 2016; 47: 3527-3534
- 8 徐硕, 徐文峰, 金鹏飞, 姜文清. 甘草对药物代谢酶以及化学药物体内代谢的影响. 中南药学 2017; 15: 329-334
- 9 修琳琳, 于雪, 刘殿娜, 王思睿, 柳海艳, 陈绍红, 陈丰, 高洁, 李娜, 张晨, 钟毓生. 含反药组合的海藻玉壶汤中海藻不同品种与甘草加碱应用对甲状腺肿大大鼠肝组织CYP450酶基因与蛋白表达的影响. 中华中医药杂志 2017; 19: 329-334
- 10 何薇, 宁静, 吴敬敏, 辛红, 徐巍, 葛广波, 杨凌. 甘草化学成分与细胞色素P450酶间的相互作用研究进展. 中草药 2016; 6: 1974-1981
- 11 Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12: 664-673 [PMID: 17706549 DOI: 10.1016/j.drudis.2007.06.004]
- 12 彭励, 胡正海. 甘草生物学及化学成分的研究进展. 中草药 2005; 36: 1744-1747
- 13 彭文兴, 李焕德, 周宏灏. 植物药及果蔬对药物代谢酶P450活性的影响. 中国临床药理学杂志 2003; 19: 145-148
- 14 Mu Y, Zhang J, Zhang S, Zhou HH, Toma D, Ren S, Huang L, Yaramus M, Baum A, Venkataramanan R, Xie W. Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (*Schisandra chinensis* Baill) and Gan Cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1369-1377 [PMID: 16267138 DOI: 10.1124/jpet.105.094342]
- 15 He N, Edeki T. The inhibitory effects of herbal components on CYP2C9 and CYP3A4 catalytic activities in human liver microsomes. *Am J Ther* 2004; 11: 206-212 [PMID: 15133536 DOI: 10.1097/00045391-200405000-00009]
- 16 Ueng YF, Shyu CC, Lin YL, Park SS, Liao JF, Chen CF. Effects of baicalin and wogonin on drug-metabolizing enzymes in C57BL/6J mice. *Life Sci* 2000; 67: 2189-2200 [PMID: 11045600 DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00809-2]

■同行评价

本文通过给大鼠不同剂量“健脾和胃祛湿方”，采用液质联用分析、免疫印迹杂交及逆转录聚合酶链反应方法测定大鼠肝微粒体及肝脏组织中CYP450酶系6种亚型的活性、蛋白及mRNA表达水平的影响，具有较高的创新性，行文结构规范。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

