

The Influence of the Different Doses of Niacin Norfloxacin on the Enzyme Activity of Hepatic Microsome in *Channa argus*

Mengli Zuo^{1,2}, Jiayun Yao¹, Jinyu Sehn^{1,2*}, Wenlin Yin²

¹Key Laboratory of Fish Health and Nutrition of Zhejiang Province, Zhejiang Institute of Freshwater Fisheries, Huzhou Zhejiang

²College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai
Email: 1053194473@qq.com, *sjinyu@126.com

Received: Dec. 2nd, 2016; accepted: Dec. 25th, 2016; published: Dec. 28th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The present study was conducted to evaluate the effects of niacin norfloxacin on the activity of CYP450 enzyme in liver of *Channa argus*. The aim of the study was to provide security guidance for rational use of niacin norfloxacin in aquaculture. *C. argus* were fed with different concentrations (0 mg/ml, 5 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg) of niacin norfloxacin by oral administration for 5 days. The activities of enzyme of NCCR, AH, AND and ERND were determined. Our results demonstrated that microsomal protein content in niacin norfloxacin groups were decreased significantly as compared with control group, and the activities of NCCR, AH, AND and ERND were significantly increased in a dose-dependent model which indicated that niacin norfloxacin could promote the activity of those enzyme.

Keywords

Channa argus, Niacin Norfloxacin, Hepatic Microsome, Enzyme Activity

烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒酶活性的影响

左梦丽^{1,2}, 姚嘉赞¹, 沈锦玉^{1,2*}, 尹文林²

*通讯作者。

¹浙江省淡水水产研究所, 浙江省鱼类健康与营养重点实验室, 浙江 湖州

²上海海洋大学水产与生命学院, 上海

Email: 1053194473@qq.com, *sjinyu@126.com

收稿日期: 2016年12月2日; 录用日期: 2016年12月25日; 发布日期: 2016年12月28日

摘要

目的: 研究不同浓度烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒体细胞色素P450酶系的影响, 旨在为水产养殖合理用药提供安全指导。方法: 健康乌鳢60尾, 体重 200 ± 20.0 g, 随机分为空白对照组、低剂量(5 mg/kg)、中剂量(20 mg/kg)、高剂量(40 mg/kg)烟酸诺氟沙星浓度组, 每组15尾, 连续口灌给药5天。采用差速离心法提取肝微粒体, 利用底物代谢法联合紫外分光光度计测定NADPH-细胞色素C还原酶(NCCR)、苯胺-4-羟化酶(AH)、氨基比林-N-去甲基酶(AND)、红霉素-N-脱甲基酶(ERND) 4种酶的含量。结果试验结果表明, 与对照组相比, 烟酸诺氟沙星组微粒体蛋白的含量明显减少($p < 0.05$), 而NCCR、AH、AND、ERND 4种酶的活性则显著提高($p < 0.05$)。且随着药物浓度的升高, 表现出活性增强的趋势。结论: 烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒体细胞色素P450酶系活性具有诱导作用。

关键词

乌鳢, 烟酸诺氟沙星, 肝微粒体, 酶活性

1. 引言

随着水产品在日常生活中的广泛普及, 水产品中药物的残留问题已成为人们关注的焦点, 如何促进药物在水产动物体内中的吸收与转化、减少药物在体内的残留已成为迫切需要解决的问题。细胞色素P450 是重要的一类肝脏药物代谢酶, 对药物在体内的代谢起着至关重要的作用, 与药物的毒理研究也密切相关[1]-[10], P450 酶系包括 CYP1A、CYP2B、CYP2E1 等亚家族, 其中细胞色素 CYP1A 与药物的相互作用有关, 占肝脏总氧化酶含量的 13%, 代谢临床上 5%~10%的常规应用药物[11]。目前, 已知可被 CYP1A 催化代谢的药物有非那西丁、咖啡因、茶碱、三环类抗抑郁药、氯氮平、普萘洛尔和美西律等。CYP1A 还与癌症、炎症、心肌梗死等疾病的发病易感性也相关[12][13][14]。有学者报道, 食用残留大量烟酸诺氟沙星药物的水产动物可能导致肝代谢干扰作用, 破坏和减少体内红细胞、白细胞等毒副效应[15], 因此深入研究不同浓度烟酸诺氟沙星对 CYP1A 的活性影响具有重要的意义, 为有效地预防药物等外源化合物引起的疾病提供一定的临床指导。CYP2B 是 CYP450 酶中参与口服药物首过效应的主要酶系[16], 与药物代谢的去甲基化也密切相关, 参与临床上约 60%药物的代谢, 具有催化底物形成非活性易于排泄的代谢产物而具有解毒作用, 因此研究该酶, 对药物在体内代谢与排除具有指导作用。CYP2E1 在药物和人们经常接触的溶剂与环境污染物的代谢中具有重要作用, 在体内承担 6 大类、70 余种低分子化学物质的代谢[17], 如乙醇、葱氟烷、氟烷、氯唑沙宗、对乙酰氨基酚及烟草中的许多成分等均通过 CYP2E1 在体内进行生物转化, CYP2E1 不仅参与了药物的代谢, 而且还能催化多种前致癌物和前毒物的活化。迄今发现所有 CYP2E1 的底物在人和动物中都是相同的, 因此研究动物的 CYP2E1 对人具有重要参考意义[18]。氨基比林、红霉素、盐酸苯胺分别是 CYP1A、CYP2B、CYP2E1 的特异性底物, 通过测定苯胺-4-羟化酶(AH)催化盐酸苯胺生成 4-氨基酚、以及氨基比林-N-脱甲基酶(AND)催化氨基比林和红霉素-N-脱甲基酶(ERND)催化红霉素生成甲醛的速度, 可以间接地测定细胞色素 P450 酶系 CYP1A、CYP2B、CYP2E1 的活性。

P450 酶系的活性能被许多化合物诱导或抑制, 从而引起药物代谢的改变, 进而引起由药物蓄积或药物相互作用引发的毒性或药效降低反应。目前关于烟酸诺氟沙星对水产品药物代谢酶的研究尚不多见, 对食用鱼体内的 CYP 酶的情况还不清楚。本文通过主要养殖鱼类乌鳢(*Channa argus*)为研究对象, 提取其肝微粒体, 研究不同浓度烟酸诺氟沙星对肝微粒体 P450 酶系的活性影响, 有助于研究乌鳢对烟酸诺氟沙星代谢的速率及该药与其他药物的相互作用, 为进一步探讨烟酸诺氟沙星对乌鳢的合理用药奠定基础。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料

2.1.1. 试验动物

乌鳢(*Channa argus*, 200 ± 20.0 g), 由浙江菱湖某水产养殖场提供, 饲养于浙江省淡水水产研究所动物房恒温循环式水槽中。试验前对乌鳢进行适应性饲养 1 周, 水温(26 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 正常充氧并投喂饲料。

2.1.2. 试验药物及试剂

烟酸诺氟沙星(原料药)购于中国兽医药品监察所, 批号兽药字 HO150904; BCA 蛋白浓度测定试剂盒购于碧云天; 盐酸苯胺、三氯乙酸、红霉素、细胞色素 C、EDTA、氨基比林、 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 、NADPH、醋酸铵、乙酰丙酮、Tris 均购于阿拉丁。实验所需试剂均由双重去离子水配置。

2.1.3. 仪器与设备

酶标仪; 紫外分光光度计; 恒温水浴锅; 高速离心机; 超高速离心机。

2.2. 试验分组、给药与采样

分别称取烟酸诺氟沙星 1.5 g、6 g、12 g, 与一定量粉碎均匀的乌鳢饲料充分拌匀, 加入适量的纯净水, 将其溶解形成糊状饲料, 直到糊状药饵体积为 30 mL, 制备的药饵中烟酸诺氟沙星的理论含量分别为 50 mg/mL、200 mg/mL、400 mg/mL, 按 100 g 鱼体重给药 1 mL。

将试验乌鳢随机分为 4 组, 每组 15 尾, 各实验组分别给予烟酸诺氟沙星 5 mg/kg (低剂量组)、20 mg/kg (中剂量组)和 40 mg/kg (高剂量组), 空白对照组喂食不添加药物的饲料, 实验组每天上午 10 点按药的剂量口灌给药 1 次, 连续处理 5 天, 无回吐者保留试验, 最后一次给药后 1 h 采集肝脏, 测定各组乌鳢肝微粒体的蛋白含量、肝细胞色素 P450 酶系[NADPH-细胞色素 C 还原酶、氨基比林-N-脱甲基酶(AND)、红霉素-N-脱甲基酶(ERND)、苯胺-4-羟化酶(AH)]的活性。

2.3. 肝微粒体的制备

取出肝脏用预冷的生理盐水冲去血渍, 用差速离心法制备肝微粒体, 即称取肝脏 4 g, 放入小烧杯中剪碎后按 1:3(W:V)的比例加入预冷的匀浆缓冲液(0.05 mol/L Tris-HCl, 0.2 mol/L 蔗糖, 3 mol/L MgCl_2 , pH = 7.4), 用电动匀浆器在冰水浴中匀浆。匀浆液 4°C 、12,000 rpm 高速离心 20 min, 上清液 4°C 、50,000 rpm 超速离心 60 min, 红色沉淀即为肝细胞微粒体组份。将微粒体沉淀取出后用含 250 mL/L 甘油的 KCl-磷酸盐缓冲液定容到 4 mL, 将肝微粒体充分混匀配成微粒体悬液, 分装于冻存管中, 标记后于 -80°C 存放。

2.4. 肝微粒体蛋白含量的测定

参照 BCA 蛋白浓度测定试剂盒说明书操作。

2.5. NADPH-细胞色素 C 还原酶(NCCR)活性的测定

取解冻好的微粒体悬液 0.2 mL、0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(含 0.1 mmol/L EDTA) 5.6 mL、5 mg/mL 细胞色素 C 溶液 0.2 mL 于试管中, 混匀, 等量分装于对照杯和样品杯, 样品杯内加 5 mg/mL NADPH 溶液 20 μ L, 立即混匀于 550 nm 处测定吸光度, 秒表计时, 每 30 s 测定 1 次 D_{550} 值连续测 5 min, 按下式计算结果: 还原型细胞色素 C 活性[nmol/(mg·min)] = $\Delta D_{550nm}/t \times 1000 \div (19.1 \times \text{稀释后的蛋白浓度})$ (mg/mL), 式中 t 为时间。

2.6. AND 活性的测定

2.6.1. 甲醛标准曲线的制备

取 0、0.1、0.2、0.4、0.8 和 1.0 mL 浓度为 0.1 μ mol/L 甲醛工作液, 各管用超纯水补足至 2.0 mL, 加入 Nash 试剂 2.0 mL, 60 $^{\circ}$ C 水浴 10 min, 自来水冷却, 以空白管调零, 420 nm 处测定各管的吸光度, 以 D_{420nm} 值为纵坐标, 甲醛浓度为横坐标, 绘制甲醛标准曲线。

2.6.2. AND 活性测定

取含 250 mL/L 甘油的 KCL-磷酸盐缓冲液 1.7 mL, 加微粒体蛋白悬液 0.1 mL, 20 mg/mL 氨基比林溶液 0.1 mL, 于 37 $^{\circ}$ C 水浴温孵 2 min 后, 测定管加 10 mmol/L NADPH 溶液 0.1 mL, 空白管加蒸馏水 0.1 mL 于 37 $^{\circ}$ C 水浴 30 min, 各管均加 150 g/L $ZnSO_4$ 0.35 mL, 混匀, 冰浴 5 min, 加饱和 $Ba(OH)_2$ 0.35 mL 混匀放置 5 min 后 3000 r/min 离心 5 min, 取上清液 2 mL 加 Nash 试剂 2.0 mL, 以后操作同甲醛标准曲线制备, 根据标准曲线计算酶活性, 以甲醛的产生速度表示 AND 的活性。甲醛 [nmol/(mg·min)] = $\Delta A_{420nm} \times K \times 4 \div t$ (K 从标准曲线上获得, 式中 t 为时间)。

2.7. ERND 活性的测定

反应体系中, 20 mg/mL 氨基比林溶液换成浓度为 0.4 mmol/L 的红霉素, 其余步骤同 AND 活性的测定。

2.8. AH 活性的测定

2.8.1. 4-氨基酚标准曲线的制备

取 5 μ mol/mL 4-氨基酚 0、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL, 用 60 g/L 的 TCA 补足至 1 mL, 加 1 mL 碳酸钠溶液(1 mol/L), 混匀, 室温放置 30 min, 空白管调零, 630 nm 处测吸光度。以 D_{630nm} 值为纵坐标, 4-氨基酚浓度为横坐标, 绘制氨基酚的标准曲线。

2.8.2. AH 活性的测定

取 1 mL NADPH 溶液(1 mmol/L)和 0.5 mL 盐酸苯胺溶液, 置于 10 mL 试管内混匀, 对照管加 0.1 mol/L 磷酸缓冲液(pH7.4) 1.0 mL 取代 NADPH 溶液, 37 $^{\circ}$ C 水浴 2 min。各管加 0.5 mL 微粒体悬液, 37 $^{\circ}$ C 水浴再温孵 30 min, 加 1 mL 冰冷的 200 g/L TCA, 冰浴 5 min 终止酶反应。然后, 11000 r/min 离心 10 min, 取 1 mL 上清液于另一试管, 以后操作同 4-氨基酚标准曲线的制备, 根据 D_{630nm} 值和标准曲线计算酶活性, 以 4-氨基酚的生成速度表示 AH 的活性[nmol/(mg·min)]。4-氨基酚[nmol/(mg·min)] = $\Delta A_{420nm} \times K \times 4 \div t$ (K 从标准曲线上获得, 式中 t 为时间)。

2.9. 数据处理

将试验所得各组数据采用 Microsoft Excel 软件进行统计分析, 结果应用标准差(mean \pm SD)形式表示, 用 t 检验进行平均数间的差异显著性分析, 用 SPSS 软件进行组间多重显著性分析, 研究比较各浓度药物

对酶活性的影响差异。

3. 实验结果

3.1. 肝微粒体总蛋白质含量的测定

3.1.1. BCA 蛋白标准曲线绘制

以系列浓度的牛血清白蛋白(BCA)为横坐标, A = 562 nm 值为纵坐标得到的标准曲线见图 1, 其线性回归方程为 $y = 0.0514x + 0.0082$, $r^2 = 0.9988$ 。

3.1.2. 烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒体总蛋白质含量的影响

根据牛血清白蛋白标准曲线, 计算乌鳢肝微粒体总蛋白质含量, 结果见表 1, 由表可知: 给予不同剂量烟酸诺氟沙星后, 与对照组相比, 低剂量组肝微粒体蛋白含量无显著变化($p > 0.05$), 中、高剂量组肝微粒体总蛋白质含量均显著降低($p < 0.05$)。

3.2. 烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒体 NCCR、AND、AH、ERND 活性的影响

3.2.1. 甲醛标准曲线

以系列浓度的甲醛为横坐标, A = 420 nm 值为纵坐标得到的标准曲线见图 2, 其线性回归方程为 $y = 0.0887x + 0.0011$, $r^2 = 0.9996$ 。

3.2.2. 4-氨基酚标准曲线

以系列浓度的 4-氨基酚为横坐标, A = 630 nm 值为纵坐标的标准曲线见图 3, 其线性回归方程为 $Y = 0.0288x + 0.0004$, $r^2 = 0.9997$ 。

3.2.3. 烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒体细胞色素 P450 酶系活性的影响

利用紫外分光光度法测定细胞色素 P450 酶系的活性, 结果见表 2。给予不同剂量烟酸诺氟沙星后, 与空白对照组相比, 各剂量组对各酶活性的影响上存在着差异。低剂量(5 mg/mL)对各酶活性都无显著影响($p > 0.05$), 中剂量(20 mg/mL)对 AND 和 AH 活性产生显著促进作用($P < 0.05$), 高剂量(40 mg/mL)对 NCCR、AND、ERND、AH 活性均产生显著促进作用($P < 0.05$)。结果提示, 随着药物浓度的升高, NCCR、AND、ERND、AH 活性也相应的提高, 烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒体细胞色素 P450 酶系活性具有促进作用。

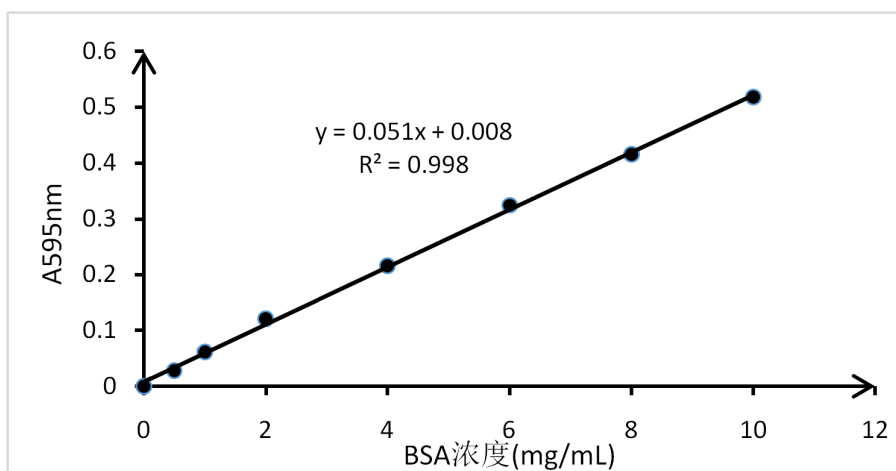


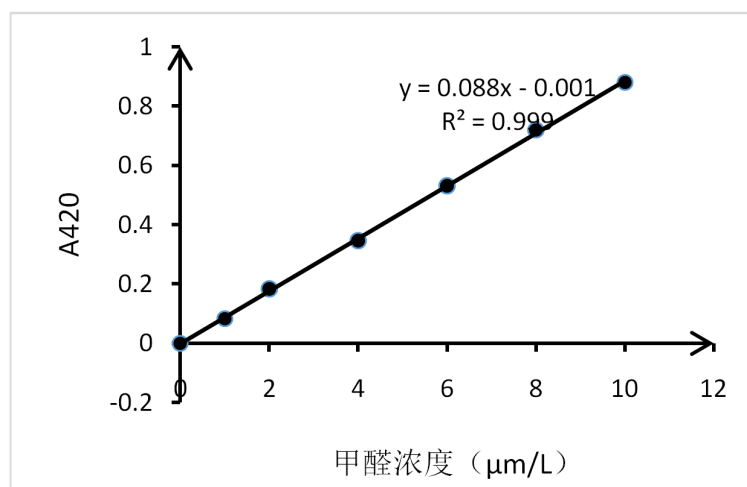
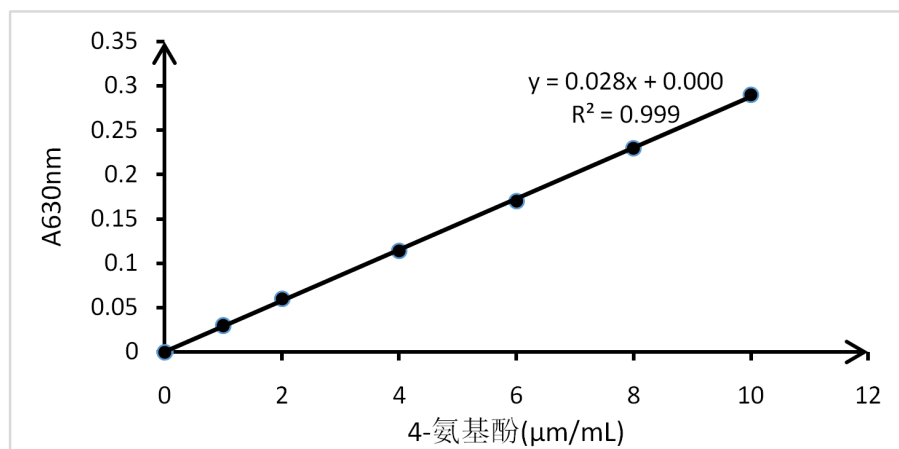
Figure 1. Standard curve of bovine serum albumin

图 1. BSA 标准曲线

Table 1. Effect of niacin norfloxacin on *Channa argus* hepatic microsomes proteins**表 1.** 烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒体总蛋白含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	烟酸诺氟沙星剂量(mg/kg)	肝微粒体总蛋白质含量(mg/mL)
对照组	0	33.778 ± 2.43
低剂量组	10	30.278 ± 0.88
中剂量组	20	24.461 ± 2.44*
高剂量组	40	12.404 ± 1.708*

与对照相比: *P < 0.05。

**Figure 2.** Standard curve of methanol**图 2.** 甲醛标准曲线**Figure 3.** Standard curve of 4-aminophenol**图 3.** 氨基酚标准曲线

4. 讨论

4.1. 烟酸诺氟沙星对乌鳢 CYP450 酶活性产生诱导作用

烟酸诺氟沙星具有杀菌力强、抗菌谱广、安全性高、无交叉耐药性、价格低廉等优点,因此被广泛应用于治疗鱼、虾、蟹、鳖等水产养殖动物由于细菌感染引起的出血病、肠炎、赤皮病、烂鳃病、体表

Table 2. Effect of niacin norfloxacin on activities of CYP450 in *Channa argus* hepatic microsome
表 2. 烟酸诺氟沙星对乌鳢肝微粒体细胞色素 P450 酶系活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	酶活性(nmol/mg/min)			
	NCCR	AND	ERND	AH
对照组	17.039 ± 2.90	4.165 ± 0.494	3.554 ± 0.315	13.7 ± 0.870
低剂量组	17.000 ± 1.267	7.282 ± 1.131	4.968 ± 0.230	15.53 ± 0.735
中剂量组	21.69 ± 5.969	9.440 ± 1.318*	6.481 ± 0.547	19.07 ± 0.709*
高剂量组	40.25 ± 2.921*	12.056 ± 1.175*	11.382 ± 1.624*	40.40 ± 2.680*

与对照相比: *P < 0.05。

溃疡病、竖鳞病、白云病等疾病的治疗与防治[19]。烟酸诺氟沙星属于第三代氟喹诺酮类抗菌药,目前对于该类药物对细胞色素 P450 酶系影响的研究已有报道。HU (2010 年) [20]等以鲤鱼作为研究对象,研究恩诺沙星(EF)对鲤鱼肝微粒体 CYP1A 和 CYP3A 的影响,其结果表明 EF 对蛋白浓度有抑制作用,对 CYP1A 和 CYP3A 活性和 mRNA 的表达也表现抑制作用。戴静(2009) [21]通过体外探针法研究 8 种氟喹诺酮类药物(FQ, 环丙沙星、二氟沙星、沙拉沙星、洛美沙星、达氟沙星、氧氟沙星、恩诺沙星和诺氟沙星)对鸡和猪肝微粒体中 CYP1A2 的影响和作用机制。结果表明 8 种 FQs 均可抑制 CYP1A 的活性。Mayeauc (1998) [22]和陈大健(2006) [23]研究发现 EF 对美国鳄鱼和鲤鱼肝微粒体 CYP450 含量有显著抑制作用。贾娴(2009) [24]研究发现 EF 对异育银鲫肝微粒体细胞色素 P450 酶系中 CYP1A 和 CYP3A 活性和蛋白质的表达均具有抑制作用等。而本文研究以乌鳢作为研究对象,研究烟酸诺氟沙星对 NCCR、AH、AND、ERND4 种酶活性的影响,结果表明随着药物浓度的增加, NCCR、AH、AND、ERND 几种酶的活性也逐渐增加。表明烟酸诺氟沙星对该酶系具有诱导作用。产生这种差异可能与药物的种类有关,抑或是具有种属的差异[21] [25]-[29],另外剂量的不同也会对药物代谢参数产生影响。本文的给药剂量是参考文献 [30] [31] [32],中剂量是按烟酸诺氟沙星的国标渔药使用说明(20 mg/kg)选择,高剂量是中剂量的两倍,低剂量是中剂量的四分之一。

4.2. 检测指标的选择

细胞色素 P450 是一组主要存在于肝脏的酶系,在外源物质的代谢中,尤其是药物和毒物的代谢,具有重要作用[33]-[40]。NCCR 作为 P450 酶系的重要一员,主要负责催化氧化型细胞色素 P450 还原再生。NCCR 催化 NADPH 还原成氧化型的细胞色素 C,还原型细胞色素 C 在 550 nm 处有特征吸收峰,通过测定 550 nm 吸光度的增加速率,来计算 NCCR 的活性;AH 在 P450 酶系中相当于 CYP2E 亚型, CYP2E 不仅参与了药物的代谢,而且还能催化多种前致癌物和前毒物的活化过程。AH 催化盐酸苯胺羟化后产生 4-氨基酚,4-氨基酚进一步转变为酚-吡啶化合物,在 630 nm 处有特征吸收峰,通过测定 630 吸光度增加速度即可计算 AH 活性;AND 作为 P450 酶系的重要一员,相当于 CYP1A 亚型,与药物的去甲基化反应密切相关,AND 催化氨基比林释放甲醛,通过 Nash 比色法测定甲醛的含量,即可计算 AND 的活性;ERND 在 P450 酶系中相当于 CYP2B 亚型,与药物代谢的去甲基化密切相关。CYP2B 具有催化底物形成非活性易于排泄的代谢产物而具有解毒作用,也可使某些药物经 CYP2B 代谢。ERND 催化红霉素释放甲醛,通过 Nash 比色法测定甲醛的含量,即可计算出 ERND 的活性。通过测定 NCCR、AH、AND、ERND 的活性,可以间接地测定肝细胞色素 P450 酶系细胞色素 C 还原、CYP1A、CYP2B、CYP2E1 的活性的变化[37],有助于阐明药物的代谢及毒副作用,且可用于评价药物的安全性,指导临床合理用药,减少药物不良反应的发生,并对药物相互作用的预测奠定了一定的研究基础。

4.3. 烟酸诺氟沙星对乌鳢的合理用药指导

细胞色素 P450 诱导或抑制是引起药物间相互作用的主要因素。药物相互作用是指两种或两种以上的药物同时或先后顺序联合用药时, 在药物代谢过程中产生的相互干扰作用, 导致药效增强甚至产生毒副作用, 或药效减弱甚至治疗失败。一些活化剂对细胞色素 P450 某一亚型的诱导或抑制作用导致该亚型代谢的药物的药效或药动发生明显变化, 从而引起药物间的相互作用。药物间潜在的相互作用是国外新药临床使用前, 评价其安全性的重要指标。通过预测候选药可能存在的相互作用, 上市后尽量避免或减少可与该类药产生代谢性相互作用的药物联合应用, 就可减少因代谢相互作用产生副作用[22]。药物在体内代谢一般会引引起肝微粒体代谢酶活性的激活或抑制, 通过 CYP450 的诱导可增加生物的转化率, 从而降低药物的浓度, 使药物作用降低, 而抑制 CYP450 则可增加其代谢的药物浓度, 延长药物作用时间, 也可增加药物的不良反应[20]。本研究结果发现随着药物浓度的增加, NCCR、AH、AND、ERND 几种酶的活性表现出明显的上升趋势, 说明 NCCR、AH、AND、ERND 参与烟酸诺氟沙星在乌鳢体内的代谢, 且对乌鳢肝微粒体主要药酶具有诱导作用, 并有随着药物剂量增加酶活性表现增强的趋势, 提示烟酸诺氟沙星在乌鳢体内的使用风险系数较低。该药与其他药物联合使用时, 应根据监测的血药浓度的结果适当增加药物的用量, 以防药效降低, 达不到治疗效果或是治疗失败。

基金项目

国家公益性行业(农业)科研专项(201203085)。

参考文献 (References)

- [1] Nebert, D.W. and Russell, D. (2002) Clinical Importance of the Cytochrome P450. *The Lancet*, **360**, 1155-1160. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11203-7)
- [2] 邹文. 药物代谢性相互作用[J]. 食品与药品, 2007, 9(12A): 46-51.
- [3] 杨宝峰. 药理学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 11.
- [4] 付鹏, 李宏, 中药对药物代谢酶的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2007, 35(2): 51-58.
- [5] 赵润英, 王玮, 赵丽妮. 肉豆蔻挥发油对小鼠肝微粒体细胞色素 P450 的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(4): 447.
- [6] Tang, J.C., Zhang, J.N., Wu, Y.T., *et al.* (2006) Effect of the Water Extract and Ethanol Extract from Traditional Chinese Medicines Angel & Asinens~(Oliv.) Diels, Ligusticum Chuanxiang Hort. and Rheum Palmatum Lon Rat Diver Cytochrome P450 Activity. *Phytotherapy Research*, **20**, 1046-1056. <https://doi.org/10.1002/ptr.1974>
- [7] 许黎君, 居文政, 陈为烤. 灯盏细辛注射液对小鼠肝微粒体细胞色素 P450 含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(10): 1122-1131.
- [8] 韦锦斌, 臧林泉, 宁宗. 薤白水提物对小鼠肝微粒体 CytP450 的影响[J]. 蛇志, 2006, 18(3): 187-195.
- [9] 况晓东, 李新华, 熊玉卿. 川芎嗪在大鼠肝微粒体系统中的代谢研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23): 1971-1984.
- [10] 肖鹏, 周宏灏. 细胞色素氧化酶 CYP1A2 的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(5): 456-460.
- [11] 周宏灏. 遗传药理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 53-54.
- [12] Butler, M.A., Wasaki, M., Guengefich, F.P. and Kadlubar, F. (1989) Human Cytochrome P-450PA (P-450IA2), the Phenacetin O-deethylase Is Primarily Responsible for the Hepatic 3 Demethylation of Caffeine and Noxidation of Carcinogenic Arylamines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **86**, 7696-7700. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.7696>
- [13] Eaton, D.L., Gallagher, E.P., Bammler, T.K. and Kunze, K.L. (1995) Role of Cytochrome P4501A2 in Chemical Carcinogenesis: Implications for Human Variability in Expression and Enzyme Activity. *Pharmacogenetics*, **5**, 259-274.
- [14] Guengerich, F.P., Parikh, A., Turesky, R.J. and David Josephy, P. (1999) Inter Individual Differences in the Metabolism of Environmental Toxicants: Cytochrome P450 1A2 as a Prototype. *Mutation Research*, **428**, 115-121. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(99\)00039-3](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(99)00039-3)
- [15] 廖碧权. 诺氟沙星在奥尼罗非鱼体内的药代动力学及残留研究[J]. 福建农业学报, 2011, 26(6): 930-934.

- [16] 武佰玲, 刘萍, 高月. 天王补心丸中生地黄, 玄参, 天冬和麦冬水提液对大鼠肝 CYP450 酶含量及其亚型 CYP3A, CYP2E 1 和 CYP1 A2 活性的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2710-2714.
- [17] Koop, D.R. (1992) Oxidative and Reductive Metabolism by Eytochrome P4502E1. *FASEB Journal*, **6**, 724-730.
- [18] 石杰, 王本坚, 杨旭. 体内代谢法研究新药对细胞色素 P4501A2 和 2E1 的影响[J]. 肝脏, 2008, 13(5): 387-389.
- [19] 曲晓蓉, 王印庚, 李胜忠, 等. 诺氟沙星在大菱鲆体内药代动力学及残留消除规律[J]. 海洋水产研究, 2007, 28(5): 25-29.
- [20] Hu, X., Li, X.-C., Sun, B.-B., Fang, W.-H., Zhou, S., Hu, L.-L. and Zhou, J.-F. (2011) Effects of Enrofloxacin on Cytochromes P4501A and P4503A in *Carassius auratus gibelio* (Crucian Carp). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **35**, 216-223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01318.x>
- [21] 戴静. 氟喹诺酮类对猪和鸡肝微粒体 CYP1A2 活性影响研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中农业大学, 2011.
- [22] Mayeaux, M.H. and Winston, G.W. (1998) Antibiotic Effects on Cytochromes P450 Content and Mixed-Function Oxygenase (MFO) Activities in the American Alligator, *Alligator mississippiensis*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **21**, 274-281. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1998.00134.x>
- [23] 陈大健. 鲫鱼肝微粒体细胞色素 P450 酶系的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京农业大学, 2006.
- [24] 贾婧. 恩诺沙星在异育银鲫肝微粒体中代谢及对 P450 主要亚酶影响的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 四川农业大学, 2009.
- [25] Silverlight, J., Coldham, N., Thorne, L., Thorne, L. and Jackman, R. (2003) Antibodies to the Quinolones and Fluoroquinolones for the Development of Generic and Specific Immunoassays for Detection of These Residues in Animals Products. *Food Additives & Contami*, **20**, 221-228. <https://doi.org/10.1080/0265203021000055388>
- [26] McLellan, R., Drobitch, R., Monshouwer, M. and Renton, K. (1996) Fluoroquinolone Antibiotics Inhibit Cytochrome P450-Mediated Microsomal Drug Metabolism in Rat and Human. *Drug Metabolism and Disposition*, **24**, 1134-1138.
- [27] 王睿, 朱曼, 张永青, 等. 加替沙星和环丙沙星对大鼠肝细胞色素 P450 酶系的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(6): 433-436.
- [28] 莫岚, 钱元怒, 王其南, 等. 氟喹诺酮类对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 酶系的影响[J]. 重庆医科大学学报, 1994, 19(4): 274-276.
- [29] 胡红芳. 恩诺沙星对鸡细胞色素 P450 酶系的影响[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国人名解放军军事医学科科学院, 2009.
- [30] 刘萍, 黄颖, 胡本容, 等. 甲基莲心碱对大鼠肝 CYP450 酶含量及 CYP2D1, CYP3A1, CYP2E1 mRNA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 161-164.
- [31] 姜敏. 甲基莲心碱在大鼠肝微粒体内的代谢与 CYP450 关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西医学院, 2003.
- [32] 黄红兵, 刘韬, 邓多, 等. 紫杉烷类药物对 SD 大鼠 CYP3A1 作用效应的研究[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(9): 670-673.
- [33] Zhou, H. (2003) *Pharmacogenetics*. People's Military Medical Press, Beijing, 53-54.
- [34] 瞿颖, 张永旺. P450 酶的研究进展[J]. 中国新技术新产品, 2009(16): 7-8.
- [35] 卢红丽. 恩诺沙星对小鼠肝微粒体细胞色素 P450 酶系的影响[M]. 成都: 四川农业大学, 2013.
- [36] 刘萍, 边强. 细胞色素 P450 酶系对药物生物转化的作用[J]. 国外医药合成药生化药制剂分册, 2002, 21(5): 305-306.
- [37] Fuhr, U. (2000) Induction of Drug Metabolizing Enzymes: Pharmacokinetic and Toxicological Consequences in Humans. *Clinical Pharmacokinetics*, **38**, 493-504. <https://doi.org/10.2165/00003088-200038060-00003>
- [38] 魏春燕, 吴逢波, 徐珽. CYP450 与药物相互作用[J]. 中国药业, 2014, 23(6): 17-19.
- [39] 胡红芳. 恩诺沙星对鸡细胞色素 P450 酶系的影响[M]. 上海: 中国人民解放军军事医学科科学院, 2009.
- [40] 翁小刚, 等. 中草药代谢与细胞色素 P450 的关系研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(12): 104-108.

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：ojfr@hanspub.org