

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1672-8629(2016)12-0705-03

· 基础与临床研究 ·

## 细辛脑注射液对人肝微粒体 P450 酶的体外抑制作用

叶林虎<sup>1</sup> 孔令提<sup>2</sup> 贺梅<sup>1</sup> 王宇奇<sup>1</sup> 何应军<sup>1</sup> 陈翠<sup>1</sup> (<sup>1</sup>毕节市第一人民医院药剂科, 贵州 毕节 551700; <sup>2</sup>蚌埠医学院第一附属医院药剂科, 安徽 蚌埠 23300)

**摘要:** **目的** 研究细辛脑注射液对人肝微粒体 P450 酶 5 种亚型活性的体外抑制作用, 以预测其潜在的代谢性药物相互作用。**方法** 人肝微粒体、细辛脑注射液与 5 种探针底物在 NADPH 还原酶的作用下, 于 37℃ 水浴下共同孵育。采用液质联用技术, 分析各探针底物代谢产物的变化情况, 评价细辛脑注射液对这 5 种酶亚型活性的影响。**结果** 细辛脑注射液对 CYP2D6、CYP3A4、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP2C9 抑制的 IC<sub>50</sub> 值分别为 26.44、36.16、52.00、102.40 和 55.86 μg·mL<sup>-1</sup>。**结论** 细辛脑注射液对 5 种酶亚型的活性均有一定的抑制作用, 在临床使用过程中可能发生潜在药物相互作用, 应注意避免不必要的联合用药。

**关键词:** 细辛脑注射液; 细胞色素 P450 酶; 抑制作用; 药物相互作用

### Inhibitory Effect of Asarone Injection on P450 Enzyme Activities *in Vitro*

YE Lin-hu<sup>1</sup> KONG Ling-ti<sup>2</sup> HE Mei<sup>1</sup> WANG Yu-qi<sup>1</sup> HE Ying-jun<sup>1</sup> CHEN Cui<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Pharmacy, First People's Hospital of Bijie, Guizhou Bijie 551700, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233000, China)

**Abstract: objective** To evaluate inhibitory effect of asarone injection on the activities of human liver microsomes cytochrome P450 (CYP) enzymes including CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2E1 and CYP2C9 *in vitro* for predicting potential metabolic drug interactions. **Methods** Human liver microsomes and five probes were incubated with different concentrations of asarone injection at 37°C in presence of NADPH. The concentrations of produced metabolites in the reaction solution were determined by an LC-MS/MS method, and compared for evaluating the activity of isoenzymes. **Results** The inhibitory effects of asarone injection on the isoenzymes were mainly dependent on the concentrations. The injection inhibited CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2E1 and CYP2C9 activities with IC<sub>50</sub> values of 26.44, 36.16, 52.00, 102.40 and 55.86 μg·mL<sup>-1</sup>, respectively. **Conclusion** Asarone injection was found to have inhibitory effect on P450 activities. Extreme caution should be taken regarding the use of this injection to avoid the potential risks of metabolic drug interactions with conventional drugs in the clinic.

**Key words:** asarone injection; cytochrome P450; inhibitory effect; drug interaction

细辛脑注射液由主成分细辛脑, 即 (E)-2, 4, 5-三甲氧基-1-丙烯基苯, 和辅料乙醇、聚乙二醇 400 和醋酸-醋酸钠缓冲液准备而成; 其在临床主要用于用于肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病伴咳嗽、咯痰、喘息等, 具一定的疗效<sup>[1]</sup>。随着临床使用量的不断增加, 其不良反应报道也逐渐增多<sup>[2]</sup>。然而, 到目前为止, 该注射液产生不良反应的具体原因仍然不清楚。

细胞色素 P450 酶 (CYP450) 是药物发生 I 相代谢的主要代谢酶, 主要分布于肝脏、肠道等。其中, CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP2C9 是其最主要的亚型, 共同参与了市场上大部分药物的代谢<sup>[3]</sup>。在药物

代谢过程中, 药物对 P450 酶的诱导或抑制都可能产生代谢性药物相互作用, 甚至导致药品不良反应<sup>[4]</sup>; 而且, 由酶被抑制所导致的药物相互作用发生率远高于酶诱导的作用<sup>[5]</sup>。因此, 本文将系统研究细辛脑注射液对人肝微粒体 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP2C9 酶亚型的抑制作用, 以预测其在临床联合用药中可能发生的代谢性药物相互作用, 为临床安全、合理用药提供科学依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 药品与试剂

细辛脑注射液 (海南利能康泰制药有限公司, 规格: 每支 5 mL, 批号: 1412256); 混合 (F&M) 人肝微粒体 (M10000) (武汉普莱特公司); 4-羟基甲苯磺丁脲 (OHTB)、6β-羟基睾酮 (OHTS) (加拿大 Toronto Research Chemicals Inc 公司); 奥美拉唑 (OPZ)、右美沙

**基金项目:** 贵州省科学技术基金项目 (黔科合 J 字 [2015]2004 号); 毕节市科技局资助项目 (毕科合 [2015]62 号); 贵州省卫生计生委科学技术基金项目 (2015-1-074)。

**作者简介:** 叶林虎, 男, 博士, 副主任药师, 药代动力学研究。

芬 (DE)、睾酮 (TS)、甲苯磺丁脲 (TB)、氯唑沙宗 (CZX)、右啡烷 (DX)、5-羟基奥美拉唑 (OHOPZ)、6-羟基氯唑沙宗 (OHCZX)、奎尼丁 (QND) 和二乙基二硫代甲酸酯 (DIE) 等 (美国 Sigma-Aldrich 公司); 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸还原酶 (NADPH) (瑞士 Roche 公司); 氟康唑 (FLU)、酮康唑 (KET)、噻氯匹定 (TIC)、普萘洛尔 (PN) 和格列齐特 (GL) (中国食品药品检定研究院); 色谱纯甲醇、乙腈 (美国 Fisher Scientific 公司); 实验用水为超纯水。

## 1.2 仪器

安捷伦 1200 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); QTrap-3200 质谱仪和 Analyst1.4.2 数据处理系统 (美国 Applied Biosystem 公司); METTLER pH 计和 METTLER XS105S 电子分析天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司); Legend Micro 21R 微量冷冻离心机 (美国 Thermo Scientific 公司); SHZ-28A 恒温水浴摇床 (中国江苏金坛市恒丰仪器制造有限公司); Milli-Q II 超纯水器 (美国 Millipore 公司)。

## 2 实验方法

### 2.1 样品溶液配制

分别精密称取 OPZ、TS、DE、CZX、TB、PN 和 GL 对照品各 5 mg, 分别用适量的超纯水或甲醇溶解, 配制成  $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  溶液作为贮备液, 保存于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱备用。细辛脑注射液直接用超纯水稀释, 浓度分别为 2 000、1 000、500、200、100  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液, 实验前新鲜配制。

### 2.2 体外孵育反应体系

人肝微粒体体外孵育反应方法参照本课题组前期建立的方法<sup>[6]</sup>: 即分别以 OPZ、TS、DE、CZX 和 TB 作为 CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP2C9 的探针底物, NADPH 作为孵育反应的启动因子。孵育体系中含有人肝微粒体蛋白的终浓度为  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ; OPZ、TS、DE、CZX 和 TB 的终浓度分别为 50、50、5、50 和  $150 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $\text{MgCl}_2$  和  $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$  缓冲液 (pH 7.4) 的终浓度分别为 3.3 和  $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。反应体系先在  $37^\circ\text{C}$  恒温水浴摇床中预孵育 10 min 后, 再加入 NADPH 启动反应, NADPH 的终浓度为  $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 反应总体积为 100  $\mu\text{L}$ 。在  $37^\circ\text{C}$  恒温水浴摇床中孵育 30 min 后, 加入含内标的冰冷乙腈溶液 100  $\mu\text{L}$  终止反应。

### 2.3 阳性抑制剂对 P450 酶活性的验证

分别以 TIC、QND、KET、DIE 和 FLU 作为 YP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP2E1 和 YP2C9 的阳性抑制剂, 其系列浓度范围分别为 2~50、0.1~25、0.2~5、10~500、0.5~100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。阴性对照组则加入含 0.8% 甲醇的水。每个浓度平行做 3 份, 孵育反应结束后, 于  $16\,000 \times g$  条

件下离心 10 min, 进样 10  $\mu\text{L}$  分析, 分别计算各阳性抑制剂的相应的半数抑制浓度  $\text{IC}_{50}$  值。

### 2.4 细辛脑注射液对 P450 酶活性的影响

细辛脑注射液对 P450 酶的抑制作用按上述孵育方法进行, 使最终的体积浓度分别为含细辛脑注射液 200、100、50、20、10  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液, 空白对照组则相同体积的蒸馏水; 每个浓度平行做 3 份, 孵育反应结束后,  $16\,000 \times g$  离心 10 min, 进样 10  $\mu\text{L}$  分析, 分别计算其对不同酶亚型的半数抑制浓度  $\text{IC}_{50}$  值。

### 2.5 LC-MS/MS 条件

探针底物在酶的作用下生成的代谢产物采用 LC-MS/MS 方法进行分析, 色谱和质谱条件同本课题组前期建立的方法<sup>[6]</sup>。即 Agilent C18 色谱柱 (50 mm $\times$ 20 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 流动相为 A: 乙腈 (含 0.1% 甲酸), 流动相为 B: 水 (含 0.1% 甲酸); 梯度洗脱: 0~0.1 min, A (5%~95%), 0.1~4.1 min, A (95%~95%), 4.1~8 min, A (95%~5%), 流速为  $0.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 柱温:  $30^\circ\text{C}$ 。离子源: 电喷雾离子源, 正、负离子模式分开扫描, 其喷雾电压分别为 5 500 V 和 -4 000 V; 雾化温度:  $450^\circ\text{C}$ ; Cur: 20 psi; GS 1: 60 psi, GS 2: 60 psi; 信号采集方式为多级反应监测, 各代谢产物和内标化合物的质谱参数同文献报道<sup>[6]</sup>。

### 2.6 数据分析

通过 Analyst 1.6.2 软件获取各探针底物代谢产物的峰面积和内标化合物的峰面积, 计算出代谢产物与内标化合物的峰面积之比值。以阴性对照组和空白对照的活性为 100%, 再分别计算加入各浓度的阳性抑制剂和受试注射液后的相应活性。最后采用 Graphpad prism 5.0 软件进行非线性回归分析, 计算各阳性抑制剂和注射液对各酶亚型的半数抑制浓度  $\text{IC}_{50}$  值。

## 3 结果

### 3.1 阳性抑制剂对 P450 酶活性的抑制作用

在实验浓度范围内, 各阳性抑制剂对相应酶亚型的抑制具有浓度依赖性, 抑制作用均很显著。KET、QND、TIC、DIE 和 FLU 对人肝微粒体 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP2C9 酶亚型抑制作用的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 0.31、0.16、6.83、4.17 和  $0.84 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 各值均在文献报道的范围内<sup>[7-9]</sup>。

### 3.2 细辛脑注射液对 P450 酶活性的影响

在人肝微粒体体外孵育反应体系中, 随着细辛脑注射液浓度的增加, 酶活性逐渐降低, 表明在实验范围内, 该注射液对 P450 酶活性的抑制作用存在浓度依赖性。在细辛脑注射液浓度为  $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 其对 5 种酶亚型均有显著的抑制作用, 各酶亚型的活性均低于 30%; 尤其是对 CYP2D6 和 CYP3A4 的作用最强, 其活性均降低至 10% 以下 (图 1)。细辛脑注射液对

CYP2D6、CYP3A4、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP2C9 抑制作用的  $IC_{50}$  值为分别为 26.44、36.16、52.00、102.40 和 55.86  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，其对 CYP2D6 和 CYP3A4 的抑制作用要强于其他 3 种亚型。

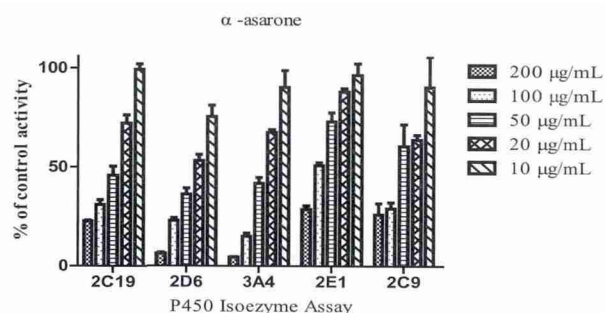


图 1 细辛脑注射液对 P450 酶亚型活性的影响

#### 4 讨论

细辛脑是石菖蒲等的主要活性成分之一，包括  $\alpha$ -细辛脑， $\beta$ -细辛脑和  $\gamma$ -细辛脑<sup>[10]</sup>。目前临床上使用的细辛脑注射液主要是由  $\alpha$ -细辛脑制备而成的。在注射液的制备过程中，由于  $\alpha$ -细辛脑不溶于水，需加入一定量的辅料如乙醇和吐温 -80 等有机溶剂来增加其溶解度。但这些有机溶剂的加入容易导致潜在的安全性问题<sup>[11]</sup>，可能引起药品不良反应的发生<sup>[12-14]</sup>。

Pandit 等<sup>[15]</sup>通过体外孵育方法研究  $\alpha$ -细辛脑对人肝微粒体 CYP3A4 和 CYP2D6 酶亚型的抑制作用，结果发现其对 CYP3A4 和 CYP2D6 均有抑制作用，其  $IC_{50}$  值为分别为 65.16 和 55.17  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；但没有对其他的几种酶亚型进行研究。本研究结果显示，细辛脑注射液除了对人肝微粒体 CYP3A4 和 CYP2D6 有抑制作用外，对 CYP2C19、CYP2E1 和 CYP2C9 酶亚型亦有一定的抑制作用，且其对 CYP3A4 和 CYP2D6 的  $IC_{50}$  值均比文献报道的较小。产生这样结果的原因可能与注射液中所含的辅料吐温 -80 等对 P450 酶活性的影响有关；据报道，吐温 -80 对 CYP3A4 和 CYP2C9 酶亚型均有抑制作用<sup>[16]</sup>。

CYP3A4 和 CYP2D6 参与了市场上大部分药物的代谢，在使用细辛脑注射液的过程中，当其参与的 CYP3A4 的底物如红霉素、硝苯地平、利托那韦等，或 CYP2D6 的底物如美托洛尔、他莫昔芬或右美沙芬等合用时可能发生药物相互作用。此外，CYP2C19 和 CYP2C9 分别介导质子泵抑制剂和磺脲类降糖药等药物的代谢，当细辛脑注射液和这些药物同时使用时也可能发生代谢性药物相互作用。因此，在临床使用细辛脑注射液的过程中，应注意减少不必要的联合用药，尤其是一些治疗窗比较狭窄的药物，以避免发生药物相互作用而增加临床治疗风险。药物代谢性相互作用是产生药品不良反应的主要

原因之一<sup>[4]</sup>，细辛脑注射液在合并用药过程中所发生药品不良反应可能与其对 P450 酶活性的抑制作用有关。课题组的后续工作将进一步进行体内代谢研究，并观察该注射液对酶蛋白或基因表达的影响。

本研究较系统地评价了细辛脑注射液对人肝微粒体 P450 酶活性的影响，发现细辛脑注射液对 5 种主要的 P450 酶亚型都具有一定的抑制作用，这种抑制作用与细辛脑注射液的主成分  $\alpha$ -细辛脑和辅料成分吐温 -80 等有关。

#### 参考文献：

- [1] 张青, 马伟从, 李慧, 等. 细辛脑注射液治疗呼吸系统疾病的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(10):1174-1181.
- [2] 邱志宏, 赵慧智, 赫立恩, 等. 细辛脑注射液不良反应的 Meta 分析 [J]. 中医药导报, 2015, 21(6): 78-82.
- [3] Zhang S, Song N, Li Q, et al. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for simultaneous evaluation of activities of five cytochrome P450s using a five-drug cocktail and application to cytochrome P450 phenotyping studies in rats[J]. Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences, 2008, 871(1): 78-89.
- [4] Zhang L, Reynolds K S, Zhao P, et al. Drug interactions evaluation: an integrated part of risk assessment of therapeutics[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 243(2): 134-145.
- [5] 韩永龙, 孟祥乐, 李丹, 等. 清开灵注射剂等 5 种中药注射剂对大鼠肝微粒体 CYP3A 的体外抑制作用 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(4): 492-495.
- [6] 叶林虎, 孔令提, 肖冰心, 等. LC-MS/MS 同时测定 5 种探针底物代谢产物和快速评价细胞色素 P450 同工酶的活性 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(5): 263-268.
- [7] He F, Bi H C, Xie Z Y, et al. Rapid determination of six metabolites from multiple cytochrome P450 probe substrates in human liver microsome by liquid chromatography/mass spectrometry: application to high-throughput inhibition screening of terpenoids[J]. Rapid communications in mass spectrometry : RCM, 2007, 21(5): 635-643.
- [8] Strandell J, Neil A, Carlin G. An approach to the in vitro evaluation of potential for cytochrome P450 enzyme inhibition from herbals and other natural remedies[J]. Phytomedicine, 2004, 11(2-3): 98-104.
- [9] Turpeinen M, Uusitalo J, Jalonen J, et al. Multiple P450 substrates in a single run: rapid and comprehensive in vitro interaction assay[J]. Eur J Pharm Sci, 2005, 24(1): 123-132.
- [10] 倪刚, 于德泉. 石菖蒲的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(4): 569-573.

下转 (第 711 页)

时,需要这些分子激活线粒体自噬功能,这一过程存在于损伤与修复的各个阶段<sup>[13]</sup>。结果表明,以上 4 种蛋白分子指标在模型组都明显下降了,经治疗只有谷红组在 14 d 后取得了明显的改善。说明乙酰谷酰胺与红花配伍能够明显增强线粒体的自噬功能。

在探讨谷红配方的合理性上,我们参考了施笑晖等<sup>[14]</sup>对谷红注射液羟基红花素 A(hydroxysafflor yellow A, HSYA)在大鼠体内的药动学研究结果。由于红花提取液含有红花苷类和红花黄色素等有效成分,其中 HSYA 是其中最主要的水溶性成分。药动学结果表明,与 HSYA 单体溶液注射组比较,谷红注射液给药组的总体清除率(CL)明显减少( $P<0.05$ );血药浓度-时间曲线下面积(AUC)显著增大( $P<0.01$ ),说明谷红注射液中 HSYA 在缺血大鼠体内的生物利用度大大增加,有利于药物发挥药效。另外,陈俊奎等<sup>[15]</sup>研究发现,谷红注射液中 HSYA 血浆蛋白结合率要比单纯的 HSYA 组有所降低,表明谷红注射液在 MCAO 大鼠中可以增加 HSYA 的生物利用度,提高药物的疗效,增加药物在体内的分布。他们还发现,谷红注射液组与 HGYA 组比较具有更好的抗氧化作用,对大鼠脑缺血再灌注损伤有明显的保护作用。

除此之外,谷红注射液中含量较高的乙酰谷酰胺及红花中的其他成分是否对 HSYA 的药效起到一定的促进作用呢?我们认为这也是今后值得探讨的问题。总之,本实验从谷红注射液明显改善 MCAO 大鼠线粒体功能方面观察到其组方的明显优势,从药动学角度分析探究了其可能的作用机制,为中西药结合治疗脑卒中的合理性提供了一定的理论基础。

参考文献:

[1] 李昕,王建平,刘春岭,等.谷红注射液治疗急性脑梗死 60 例疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(2):19-21.  
 [2] 韩泽蓉.谷红注射液治疗冠心病心绞痛 136 例临床观察[J].中

国现代医药杂志,2006,8(9):78.  
 [3] 尹爱群.分析 34 例老年心血管疾病患者谷红注射液治疗疗效[J].内蒙古中医药,2014,33(19):13-14.  
 [4] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.  
 [5] Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats[J]. Stroke, 2001, 32(4): 1005-1011.  
 [6] 杨晓平,戴丽芬.谷红注射液与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].云南中医中药杂志,2014,35(9):50-51.  
 [7] 陈蓉,陈志斌,王琰,等.谷红注射液对血管性痴呆患者智能的影响[J].中国临床保健杂志,2006,9(5):470-471.  
 [8] 周梦苏.谷红注射液对早期糖尿病肾病患者氧化应激的影响[J].医药卫生,2015,2(7):145.  
 [9] 张蕊,范思远,梁珍,等.谷红注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠运动功能障碍的影响[J].中国康复理论与实践,2015,21(1):12-16.  
 [10] 张蕊,范思远,杨楠,等.谷红注射液对脑缺血再灌注大鼠皮层血管内皮生长因子表达的影响[J].中国康复理论与实践,2015,21(7):770-772.  
 [11] 徐蔚海,崔丽英,左萍萍,等.谷红对抵抗大鼠脑缺血能力影响的研究[J].中国实用内科杂志,2006,26(20):1627-1629.  
 [12] 邹晶晶.谷红注射液对三硝基丙酸致小鼠脑缺氧模型的保护作用观察[J].浙江预防医学,2008,20(5):14-15.  
 [13] Anne Stetler R, Leak R K, Gao Y, et al. The dynamics of the mitochondrial organelle as a potential therapeutic target[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(1): 22-32.  
 [14] 施笑晖,唐映红,陈建真,等.谷红注射液中羟基红花黄色素 A 在大鼠体内的药动学研究[J].中草药,2015,37(11):2387-2391.  
 [15] 陈俊奎,万海同,周惠芬,等.谷红注射液在脑缺血再灌注大鼠体内药动学与抗氧化作用关联性研究[J].中草药,2016,47(3):447-452.

(收稿日期:2016-08-29 编辑:范燕)



上接(第 707 页)

[11] Lu H, Li J, Li M, et al. Systemic delivery of alpha-asarone with Kolliphor HS 15 improves its safety and therapeutic effect on asthma[J]. Drug Delivery, 2015, 22(3): 266-275.  
 [12] 罗霞,王青,周联,等.中药注射剂所含吐温-80 与过敏反应关系的研究[J].药物不良反应杂志,2010,12(3):160-165.  
 [13] 谭乐俊,王萌,朱彦.中药注射剂的不良反应研究进展[J].中国中药杂志,2014,39(20):3889-3898.  
 [14] 马伟从,张青,李慧,等.细辛脑注射液致不良反应文献回顾

与原因分析[J].中国药物警戒,2010,7(4):243-246.  
 [15] Pandit S, Mukherjee P K, Ponnusankar S, et al. Metabolism mediated interaction of alpha-asarone and Acorus calamus with CYP3A4 and CYP2D6[J]. Fitoterapia, 2011, 82(3): 369-374.  
 [16] Christiansen A, Backensfeld T, Denner K, et al. Effects of non-ionic surfactants on cytochrome P450-mediated metabolism in vitro[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 78(1): 166-172.

(收稿日期:2016-08-09 编辑:范燕)