

罗布麻茶黄酮提取物对小鼠 CYP2E1 的影响

王甜^{1,2}, 王萌¹, 蒋志惠¹, 胡建军², 孙建国³, 张小莺^{1,2*}

(1. 西北农林科技大学动物医学院, 杨凌 712100; 2. 塔里木大学动物科学学院, 阿拉尔 843300;
3. 中国药科大学, 药物代谢动力学重点实验室, 南京 210009)

摘要: **目的** CYP2E1 是肝脏中主要的药物代谢酶, 在肝脏疾病发生及发展中发挥重要的作用。本实验分别通过体内、体外实验, 研究罗布麻茶黄酮提取物对小鼠 CYP2E1 活性和表达的影响, 为评价罗布麻茶对肝脏的保护作用和药物的联合使用提供理论依据。 **方法** 将 30 只昆明小鼠随机分为空白对照组、黄酮提取物低剂量组和高剂量组(50 和 100 mg/kg), 连续灌胃给药 10 天。采用探针药物法测定小鼠肝脏微粒体中 CYP2E1 催化对硝基苯酚代谢的活力。采用 Western Blot 法检测肝脏微粒体中 CYP2E1 蛋白的表达情况。体外抑制实验中, 考察不同浓度的黄酮提取物对 CYP2E1 的抑制作用, 计算半数抑制浓度(IC₅₀)值。 **结果** 灌服高剂量黄酮提取物(100 mg/kg)后, 小鼠体内 CYP2E1 酶活性和表达量均显著降低, 黄酮提取物对 CYP2E1 的 IC₅₀ 值为 128.4 μg/mL。 **结论** 罗布麻茶黄酮提取物对小鼠 CYP2E1 有抑制作用。

关键词: 罗布麻茶; 黄酮提取物; 肝脏微粒体; CYP2E1; 半数抑制浓度(IC₅₀)

Effect of flavonoids extract from *apocynum venetum* tea on CYP2E1 in mice

WANG Tian^{1,2}, WANG Meng¹, JIANG Zhi-Hui¹, HU Jian-Jun², SUN Jian-Guo³, ZHANG Xiao-Ying^{1,2*}

(1. College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling 712100, China; 2. College of Animal Science, Tarim University, Alar 843300, China; 3. Key Laboratory of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: Objective CYP2E1 is one of the major drug metabolic enzymes in the liver. The effect of flavonoids extract from *apocynum venetum* tea (AVE) on CYP2E1 activity and expression in mice were investigated by *in vitro* and *in vivo* experiments. **Methods** The mice were randomly separated to 3 groups, control group, low dose- and high dose AVE (50 and 100 mg/kg, respectively), and the AVE were administered using an intragastric tube once daily for 10 days. Catalytic activity of CYP2E1 in liver microsome was measured by using probe drugs method, and nitrophenol was used as the probe substrate. The expression of CYP2E1 protein in liver microsome was detected using Western blot method. In the *in vitro* inhibition experiments, liver microsome was incubated with different concentrations of flavonoids extract, and the 50% inhibitory concentration (IC₅₀) value of AVE on CYP2E1 was calculated. **Results** After fed with high dose of AVE (100 mg/kg), CYP2E1 activity and expression in mice were significantly reduced comparing to the control group, and IC₅₀ of

基金项目: 新疆生产建设兵团塔里木畜牧科技重点实验室 2013 年度开放课题重点项目(HS201305)、天然药物活性组分与药效国家重点实验室(中国药科大学)2012 年开放课题(SKLNMF201221)、教育部海外名师项目(MS2011XBNL057)

Fund: Supported by Open Project Program of Key Laboratory of Tarim Animal Husbandry Science & Tecnology (HS201305); Open Project Program of State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University (SKLNMF201221) and Ministry of Education and State Administration of Foreign Experts Affairs "Overseas Teacher" Project (MS2011XBNL057)

*通讯作者: 张小莺, 药理学博士, 教授, 博士生导师, 从事药学研究。E-mail: zhang.xy@nwsuaf.edu.cn

*Corresponding author: ZHANG Xiao-Ying, Ph.D., Professor, College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University Xinong Rd.22, Yangling, Shaanxi, 712100, China. E-mail: zhang.xy@nwsuaf.edu.cn

AVE on CYP2E1 was 128.4 $\mu\text{g/mL}$. **Conclusion** Flavonoids extract from *apocynum* tea effectively inhibits CYP2E1 in mice.

KEY WORDS: *apocynum venetum* tea; flavonoids extract; liver microsome; CYP2E1; half maximal inhibitory concentration (IC_{50})

1 引言

罗布麻(*apocynum venetum*)是夹竹桃科多年生宿根性草本植物,自然分布在我国新疆、青海、甘肃、内蒙、宁夏等地区,主要成分为黄酮类物质、强心苷类物质和有机酸等^[1]。罗布麻有广泛的药理活性,包括降压、降脂、强心、保肝、解烟毒、抗抑郁和抗焦虑等,经炮制后可食用或作为茶叶饮用,目前已有多种罗布麻相关保健品上市^[2,3]。罗布麻茶作为一种天然保健茶,具有降压、降脂、抗衰老等功效,日益受到人们的关注,而在其主产地新疆地区,不少人则长期饮用罗布麻茶。研究表明该茶的饮用安全性较好^[4],但长期饮用后潜在的药物间相互作用目前尚不清楚。细胞色素 P450 超家族(CYP450)主要存在于动物肝脏微粒体中,是体内主要的药物代谢酶,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^[5]。多种外源物质能够影响 P450 酶的活性或表达,从而对服用的药物的代谢产生一定的影响^[5],因此考察罗布麻茶对药物代谢酶 P450 的影响具有重要意义。

CYP2E1 是 P450 超家族中的一员,在细胞氧化应激中占重要的地位,很多肝脏疾病中 CYP2E1 过量表达,如酒精肝,脂肪肝,非酒精性脂肪性肝炎等,产生大量的活性氧,引起氧化应激;另一方面 CYP2E1 催化不饱和脂肪酸代谢,后经系列反应生成二羧基脂肪酸,具有细胞毒性^[6,7]。因此,抑制 CYP2E1 的活性以减少活性氧的产生对于相关肝脏疾病的防治有重要意义。研究表明罗布麻茶具有良好的保肝作用^[8-9],但是其作用机制尚不明确。罗布麻的主要有效成分是黄酮类物质,而黄酮及其衍生物能够影响多种 P450 酶的活性及其表达^[10],罗布麻茶中的黄酮类物质是否通过 CYP2E1 途径发挥肝保护作用有待验证。

本研究通过在体与离体的实验方法,探讨罗布麻茶黄酮提取物对小鼠 CYP2E1 酶活性和表达的影响,为安全用茶和研发新药提供理论基础,并为罗

布麻茶的保肝作用提供科学依据。

2 材料与方法

2.1 材料与试剂

罗布麻茶叶(产地为新疆罗布泊地区,由新疆塔里木大学胡建军副教授提供和鉴定);对硝基苯酚(标准品, >99.5%)和二乙基二硫代氨基甲酸钠(标准品, >99.5%)购于阿拉丁化学试剂;对硝基儿茶酚(标准品, >99.9%)购于美国 Alfa Aesar; 6-磷酸葡萄糖(标准品, >99.8%)和 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(标准品, >99.8%)购于美国 Sigma; NADP Na_2 (标准品, >99.5%)购于瑞士 Roche; Anti-CYP2E1 兔多克隆抗体(武汉博士德);生物素标记山羊抗兔 IgG 二抗(天津三箭)。

2.2 仪器与设备

LGJ-12 型冷冻干燥机(北京松源华兴科技发展有限公司); RE-52AA 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); SHB- 型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司); SZ-97A 自动三重水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂); HC-3018R 型高速冷冻离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司); FJ 200-S 型数显高速分散匀质机(上海昂尼仪器有限公司); SPECORD 50 型紫外分光光度计(德国耶拿分析仪器股份公司)。

2.3 实验方法

2.3.1 罗布麻茶黄酮提取物的制备^[11-12]

将罗布麻茶叶粉碎后,称取粉末 50 g,加入 300 mL 的 70%乙醇,加热回流提取两次,每次 1 h,合并提取液,过滤后经大孔树脂 D101 纯化,70%乙醇洗脱,将洗脱液浓缩后冷冻干燥,即得罗布麻茶黄酮提取物(经高效液相色谱法检测,黄酮提取物中金丝桃苷的质量分数约为 2.43%)。

2.3.2 肝脏微粒体制备和蛋白含量测定

将小鼠脱颈椎致死,摘除肝脏,用冰冷生理盐水冲洗、剪碎,洗 4~5 遍直至无血液,用滤纸将肝脏

吸干后称重,加入4倍的TMS缓冲液(20 mmol/L Tris-HCl, 5 mmol/L MgCl₂, 0.25 mol/L 蔗糖)。用组织匀浆机冰浴匀浆,9,000 g条件下4℃离心20 min,取上清,加入88 mmol/L CaCl₂ (10:1, v/v),冰浴振摇5 min,27,000 g条件下4℃离心20 min,弃上清,所得沉淀即为肝脏微粒体,加入400 μL含20%甘油的0.1 mol/L Tris缓冲液重悬,得微粒体悬液,考马斯亮蓝法测微粒体中总蛋白含量^[13]。

2.3.3 肝脏微粒体活性检测

由于还原态的P450酶可以与一氧化碳结合,并在波长450 nm处有吸收峰,因此采用紫外分光光度法测定微粒体P450酶的总体活性。用0.1 mol/L Tris缓冲液将微粒体蛋白稀释至浓度为1 mg/mL,加入数毫克连二亚硫酸钠,立即混匀。等量分装到两个比色杯中,分别作为对照和样本,于样本池中充一氧化碳30 s,紫外分光光度计在400~560 nm波段扫描。

2.3.4 CYP2E1酶活性的测定^[14]

采用探针药物法测定CYP2E1的羟基化反应活性,选用对硝基苯酚作为CYP2E1的特异性探针底物,其代谢产物为对硝基儿茶酚。孵育体系(500 μL)包括:440 μL磷酸钾缓冲液、10 μL对硝基苯酚(5 mmol/L)、25 μL NADPH生成系统(26 mmol/L NADP⁺、66 mmol/L 6-磷酸葡萄糖,66 mmol/L MgCl₂)、5 μL 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(40 U/mL),将该体系37℃温浴5 min,加入20 μL微粒体蛋白(5 mg/mL,空白对照加等量失活微粒体蛋白)启动反应。37℃孵育40 min,反应结束后加入100 μL 20%三氯乙酸(TCA)终止反应,将样品置于冰上,10000 g离心5 min,取500 μL上清液加入250 μL 2 mol/L NaOH混匀显色,于535 nm测样品吸光度。

对硝基儿茶酚标准曲线的建立:将孵育体系中的10 μL对硝基苯酚(5 mmol/L)替换为不同浓度的对硝基儿茶酚(0、0.1、0.2、0.5、1和2 mmol/L),所加微粒体蛋白为失活蛋白,其余步骤如上所述。

CYP2E1的酶活性定义为在37℃,每100 g微粒体蛋白在15 min内氧化1 mmol/L对硝基苯酚为对硝基儿茶酚的速率,以对硝基儿茶酚的生成量表示^[15]。

2.3.5 黄酮提取物对CYP2E1的体外抑制实验

将10 μL不同浓度的罗布麻茶黄酮提取物(0、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 mg/mL)与20 μL微

粒体蛋白在430 μL磷酸钾缓冲液中预孵育10 min,加入10 μL对硝基苯酚(5 mmol/L)、5 μL 6-磷酸葡萄糖脱氢酶,然后加入25 μL NADPH生成系统启动反应,37℃孵育40 min。代谢产物对硝基儿茶酚的检测方法如2.3.3所述,吸光度分别记为A₀~A₆。为了除去黄酮提取物中黄酮类物质的吸光度,另设一对照组,该体系中加入不同浓度提取物但不含对硝基苯酚,其余方法如上所述,吸光度分别记为A₁'~A₆'。CYP2E1相对酶活性按以下公式计算:

$$\text{CYP2E1 相对酶活性(\%)} = \frac{A_n - A_n'}{A_0}$$

使用GraphPad Prism 5.0软件作图并计算IC₅₀值。

2.3.6 黄酮提取物对CYP2E1的体内抑制实验

健康清洁级雄性昆明小鼠30只(体重25~30 g,由第四军医大学实验动物中心提供),随机分为3组:空白组(生理盐水),黄酮提取物低剂量组(50 mg/kg),黄酮提取物高剂量组(100 mg/kg)。每天灌胃一次,连续10天。末次给药12 h后禁食,自由进水,禁食12 h后脱颈致死,取新鲜肝脏制备微粒体,测定CYP2E1酶活性。

将定量的微粒体蛋白与等体积的上样缓冲液混合,100℃水浴10 min,置冰上冷却。蛋白样品(10 μL)采用12% SDS-PAGE垂直电泳进行分离,然后转至硝酸纤维素膜上进行免疫反应。5%脱脂奶粉37℃封闭2 h,然后依次加入兔抗CYP2E1抗体(1:500)4℃孵育过夜, TBST洗涤,生物素标记的二抗(1:3000)37℃孵育1 h, TBST洗涤, ECL液显色后用成像系统进行照相。使用Image J2x软件分析所显示的条带灰度。

2.4 统计学方法

采用GraphPad Prism 5.0软件单因素方差分析进行组间差异的显著性检验,组间比较P<0.05表示差异有统计学意义。

3 结果与分析

3.1 微粒体蛋白含量测定

以考马斯亮蓝法测定微粒体蛋白含量,所得牛血清白蛋白标准曲线为:Y=0.0331X+0.0841(R²=0.9984),如图1所示,该标准曲线测定范围为2~20 μg/mL。计算得所制备的微粒体蛋白含量约为5 mg/mL。

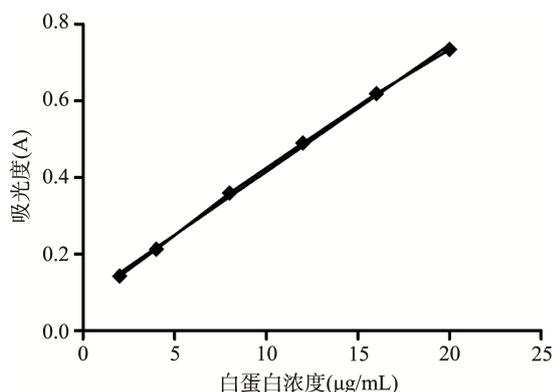


图 1 牛血清白蛋白标准曲线

Fig. 1 Standard curve of bovine serum albumin.

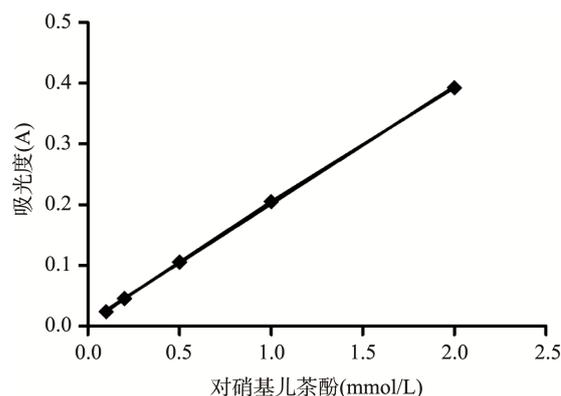


图 3 对硝基儿茶酚标准曲线

Fig. 3 Standard curve of p-nitrocatechol.

3.2 肝脏微粒体活性测定

如图 2 所示, 多数 P450 酶在约为 450 nm 处有吸收峰, 只有小部分在 420 nm 处吸收峰, 说明所制备的微粒体活性满足实验要求。

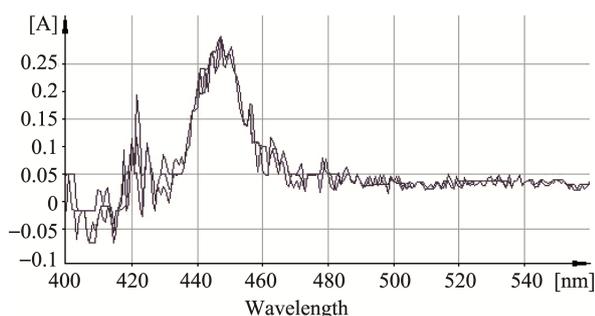


图 2 肝脏微粒体的活性测定

Fig. 2 Activity detection of liver microsomes.

3.3 CYP2E1 酶活性的测定

采用探针药物法测定 CYP2E1 酶活性, 所得代谢产物对硝基儿茶酚 (NC) 的标准曲线为 $Y=0.1938X+0.0773$ ($R^2=0.9997$), 如图 3 所示, 该标准曲线测定范围为 0.1~2 mmol/L。将所得到的样品的吸光度代入该方程得到代谢产物的浓度, 代表 CYP2E1 酶的催化活性。

3.4 罗布麻茶黄酮提取物对小鼠 CYP2E1 的体外抑制作用

与正常对照组相比, 加入不同浓度的黄酮提取物进行干预后, CYP2E1 酶活性有不同程度的降低, 如图 4 所示, 经计算得为 IC_{50} 为 128.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 表明有轻度抑制作用。为考查实验方法的合理性, 在测定

药物对 CYP2E1 酶的抑制作用的同时, 也测定了 CYP2E1 酶的阳性抑制剂二乙基二硫代氨基甲酸钠的抑制作用, 结果表明该抑制剂表现出明显的抑制作用, 其 IC_{50} 为 66.4 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

3.5 罗布麻茶黄酮提取物对小鼠 CYP2E1 酶的体内抑制作用

与空白对照组相比, 黄酮提取物高剂量组 (100 mg/kg) 的 CYP2E1 酶活性降低了约 11% ($P=0.0028$, $P<0.05$), 如图 5 所示, 而低剂量 (50 mg/kg) 没有显著性差异, 表明高剂量黄酮提取物能够抑制小鼠体内 CYP2E1 酶活性。

将 Western blot 检测结果样品条带进行灰度分析, 与空白组相比, 高剂量组 CYP2E1 蛋白量显著降低, 如图 6 所示, 表明高剂量黄酮提取物能够抑制小鼠 CYP2E1 表达。

4 讨论

罗布麻茶作为一种多功能保健茶, 鉴于其良好的保健功能, 研究者对其化学成分与药理的相关方面已经作了相关研究。目前, 罗布麻的肝保护作用已成为研究罗布麻的热点之一。2000 年日本富山大学天然药物研究所进报道了罗布麻叶水提取物对 CCl_4 或 D-半乳糖胺/脂多糖诱导并由 $\alpha\text{-TNF}$ 所介导的小鼠肝损伤有保护效果。自此, 罗布麻的肝保护作用引起了功能性食品界的关注。酒精性肝病是世界性难题, 约 4% 的死亡是由酒精性肝病引起的^[16]。罗布麻茶被日渐广泛的应用于酒精性肝损伤保护, 据报道其主要活性成分为黄酮类物质^[17]。酒精进入体内后, 主要由乙醇脱氢酶和 CYP450 酶代谢, 其中 CYP2E1 在酒

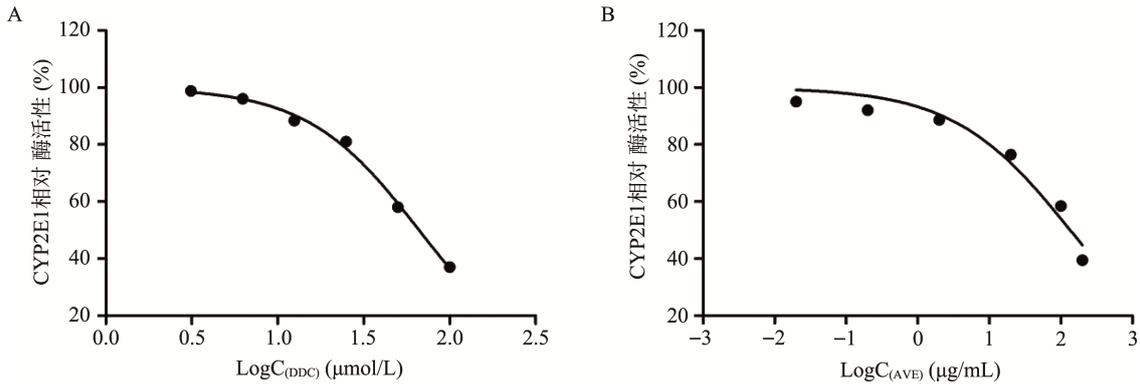


图 4 CYP2E1 阳性抑制剂 DDC(A)和罗布麻茶黄酮提取物 AVE(B)对 CYP2E1 酶活性的体外抑制作用
Fig. 4 Inhibitory effects of DDC (A) and AVE (B) on the CYP2E1 activity *in vitro*

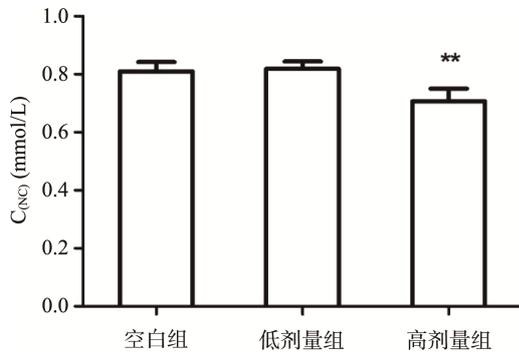


图 5 罗布麻茶黄酮提取物对 CYP2E1 酶活性的体内抑制作用

Fig. 5 Inhibitory effect of AVE on the CYP2E1 activity *in vivo*

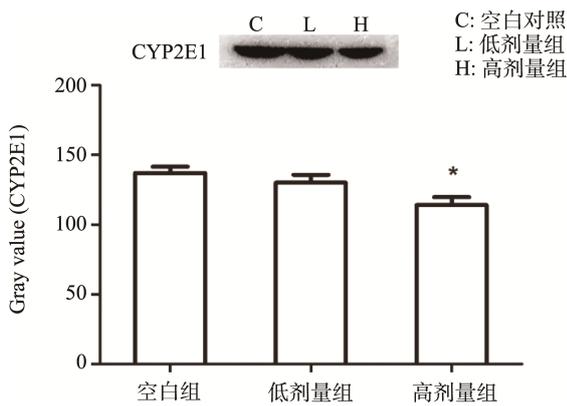


图 6 罗布麻茶黄酮提取物对 CYP2E1 酶表达的影响
Fig. 6 Effect of AVE on the CYP2E1 expression.

精代谢中发挥重要作用^[18]。酒精经 CYP2E1 代谢为活性氧簇,引起肝细胞氧化应激,从而导致肝实质细胞的损伤诱发肝脏疾病^[6]。因此,本实验研究了罗布

麻对 CYP2E1 的作用,以期罗布麻的肝保护作用机制奠定研究基础。

文中采用探针药物法来测定小鼠细胞色素 CYP2E1 酶活性,并考查了已知特异性抑制剂二乙基二硫代氨基甲酸钠对 CYP2E1 的抑制作用,计算得到的 IC₅₀ 为 66.4 μmol/L,与文献报道^[19]基本相符,表明实验中建立的探针药物法适合于研究药物对小鼠 CYP2E1 酶活性的评价。虽然不同物种和个体间的 P450 酶差异较大,但大鼠、小鼠、家兔和人的 CYP2E1 活性非常相似,底物均相同,因而研究动物的 CYP2E1 对人具有重要的参考价值^[20]。

外源性物质进入体内后诱导 CYP2E1,提高 CYP2E1 的活性及蛋白表达水平。CYP2E1 的高表达可引起肝损伤,体内和体外实验结果证明罗布麻茶黄酮提取物对 CYP2E1 酶活性及蛋白水平均有一定的抑制作用。推断罗布麻黄酮类提取物可能通过抑制 CYP2E1 的活性和蛋白表达减缓肝脏损伤。此外,研究表明罗布麻茶有较好的降脂作用^[21],并能抗动脉粥样硬化^[22],高血脂症发生过程中,肝脏中 CYP2E1 酶大量表达导致疾病的恶化^[23-24],而罗布麻茶对 CYP2E1 酶活性的抑制很可能与其降脂功效相关,进一步研究仍需进行。

罗布麻茶作为一种多功能保健茶,长期饮用者在服用其他一些通过 CYP2E1 代谢的药物(如磺胺嘧啶,对乙酰氨基酚,氯唑沙宗等^[25])时也要注意潜在的药物相互作用。此外,罗布麻作为中药在临床上联合用药时,尤其是中-西药联合使用时,需要注意可能会产生代谢性药物相互作用而导致药物不良反应。

参考文献

- [1] 薛华茂, 钱学射, 张卫明, 等. 罗布麻的化学成分研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2005, 24(4): 6-9.
Xue HM, Qian XS, Zhang WM, *et al.* Progress in the chemical composition of *apocynum* [J]. *Chin Wild Plant Res*, 2005, 24(4): 6-9.
- [2] Xie WY, Zhang XY, Wang T, *et al.* Botany, traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *apocynum venetum* L. (luobuma): a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141: 1-8.
- [3] 侯晋军, 韩利文, 杨官娥, 等. 罗布麻叶化学成分和药理活性研究进展[J]. 中草药, 2006, 37(10): 7-9.
Hou JJ, Han WL, Yang GE, *et al.* Research advances in chemical component and pharmacological activity of *apocynum venetum* leaves [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2006, 37(10): 7-9.
- [4] Aubert J, Begriche K, Knockaert L, *et al.* Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role [J]. *Clin Res Hepatol Gas*, 2011, 35: 630-637.
- [5] Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2013, 58: 395-398.
- [6] 王海明, 陈小珍, 唐秀琼, 等. 罗布麻茶饮用安全性研究[J]. 食品科学, 2007, 28(1): 326-329.
Wang HM, Chen XZ, Tang XQ, *et al.* Food safety assessment on concentrated tea of healthful *apocynum venetum* leaf [J]. *Food Sci*, 2007, 28(1): 326-329.
- [7] 冷欣夫, 邱星辉. 细胞色素 P450 酶系的结构、功能与应用前景[M]. 北京: 科学出版社, 2001.
Leng XF, Qiu XH. Structure, function and application prospect of cytochrome P450 enzyme [M]. Beijing: Science Press, 2001.
- [8] Xiong Q, Fan W, Tezuka Y, *et al.* Hepatoprotective effect of *apocynum venetum* and its active constituents [J]. *Planta Med*, 2000, 66: 127-133.
- [9] 杨新波, 吴向起, 杨解人, 等. 罗布麻叶提取物对两肾一夹高糖高脂饮食大鼠脂肪性肝病的保护作用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(2): 135-140.
Yang XB, Wu XQ, Yang JX, *et al.* Hepatoprotective effect of *apocynum venetum* L extract on fatty liver disease of 2K1C rats with high-fat and refined-carbohydrate diet [J]. *World Chin J Digest*, 2009, 17(2): 135-140.
- [10] 宋秋艳, 李宏亮, 徐贵丽. 黄酮及黄酮衍生物对细胞色素 P450 的影响研究进展[J]. 中国药师, 2012, 15(4): 557-570.
Song QY, Li HL, Xu GL. Research advances in effect of flavonoids and flavonoids derivatives on CYP450 [J]. *Chin Pharm*, 2012, 15(4): 557-570.
- [11] Butterweck V, Nishibe S, Sasaki T, *et al.* Antidepressant effects of *apocynum venetum* leaves in a forced swimming test [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(7): 848-851.
- [12] Zheng MZ, Liu CM, Pan FG, *et al.* Protective effects of flavonoid extract from *apocynum venetum* leaves against corticosterone-induced neurotoxicity in pc12 cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(3): 421-428.
- [13] 徐叔云, 汴如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
Xu SY, Bian RL, Chen X. Methodology of Pharmacological Experiment [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001.
- [14] Chang TKH, Crespi CL, Waxman DJ. Spectrophotometric analysis of human CYP2E1 catalyzed p-nitrophenol hydroxylation [J]. *Meth Mol Biol*, 2006, 320: 127-131.
- [15] Lu Y, Cederbaum AI. Enhancement by pyrazole of lipopolysaccharide-induced liver injury in mice: role of cytochrome P450 2E1 and 2A5 [J]. *Hepatology*, 2006, 44: 263-274.
- [16] Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy [J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2011, 8: 491-501.
- [17] 房克慧, 李奇, 刘训红, 等. 不同产地不同采收期罗布麻叶总槲皮素的含量分析[J]. 现代中药研究与实践, 2010, 1: 182-188.
Fang KH, Li Q, Liu XH, *et al.* Analytical studies the total quercetins content in folium *apocyni veneti* from different habitats/harvest time [J]. *Res Pract Chin Med*, 2010, 1: 182-188.
- [18] Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, *et al.* Ethanol-inducible cytochrome p450 2e1: genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease [J]. *Alcohol*, 1993, 10: 447-452.
- [19] Helsby NA, Chipman JK, Gescher A, *et al.* Inhibition of mouse and human cyp1a- and 2e1-dependent substrate metabolism by the isoavonoids genistein and equol [J]. *Food Chem Toxicol*, 1998, 36: 375-382.
- [20] 潘家祜, 江明华. 生化药理学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2004.
Pan JH, Jiang MH. Biochemical Pharmacology [M]. Shanghai: Fudan University Press, 2004.
- [21] 韩彦彬, 杨俊峰, 赵鹏, 等. 罗布麻茶对高脂血症模型大鼠降血脂作用的实验研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(9): 2154-2156.
Han YB, Yang JF, Zhao P, *et al.* Laboratory study of concentrated

- tea of *apocynum* leaf on reducing blood lipid in hyperlipemia model [J]. *Chin J Health Lab Tech*, 2009, 19(9): 2154–2156.
- [22] Yokozawa T, Nakagawa T. Inhibitory effects of luobuma tea and its components against glucose-mediated protein damage [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42: 975–981.
- [23] Gong WH, Zheng WX, Wang J, *et al.* Coexistence of hyperlipidemia and acute cerebral ischemia/reperfusion induces severe liver damage in a rat model [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(35): 4934–4943.
- [24] Sugatani J, Sadamitsu S, Wada T, *et al.* Effects of dietary inulin, statin, and their co-treatment on hyperlipidemia, hepatic steatosis and changes in drug-metabolizing enzymes in rats fed a high-fat and high-sucrose diet [J]. *Nutr Metab*, 2012, 9(1): 23.
- [25] 刘晨晖, 乐江. 细胞色素 P450 CYP2E1 酶构型特征及其表达调控机制的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2010, 24(2): 155–159.

Liu CH, Le J. Research advances in CYP2E1 enzyme structure and expression regulation mechanism [J]. *Chin J Pharm Toxicol*, 2010, 24(2): 155–159.

(责任编辑: 张宏梁)

作者简介



王甜, 硕士研究生, 主要研究方向为药理学。

E-mail: tillen0721@aliyun.com



张小莺, 药理学博士, 教授, 博士生导师, 从事药学研究。

E-mail: zhang.xy@nwsuaf.edu.cn