

文章编号: 1008-9926(2007)06-0404-04 中图分类号: R965 文献标识码: A

## 甲磺酸加替沙星对大鼠肝微粒体细胞色素 P<sub>450</sub> 酶系的影响

张 沂, 邱秀珍, 任婷麟, 王大鹏

(海军总医院 药剂科 北京 100037)

**摘要:**目的 研究甲磺酸加替沙星对大鼠肝微粒体细胞色素 P<sub>450</sub> 酶系的影响。方法 将 Wistar 大鼠分为空白对照组、甲磺酸加替沙星高、中、低剂量组 (240、160、80mg·kg<sup>-1</sup>), ip, qd, 共 7d。采用差速离心法制备大鼠肝微粒体; BAC 法测定蛋白浓度; 分光光度法检测肝微粒体细胞色素 P<sub>450</sub> 酶含量及活性; 单因素方差分析进行统计。结果 给药组大鼠的肝重、微粒体细胞色素 P<sub>450</sub> 含量均明显降低, 细胞色素 b5 的含量增高, 但增高的趋势随剂量增加有所抑制; 对 NADPH-Cyt<sub>c</sub> 还原酶的影响: 低、中剂量组与对照组比较有显著性差异 (P < 0.01), 高剂量组与对照组比较无显著性差异 (P > 0.05), 组间比较有显著性差异 (P < 0.05); 对氨基比林-N 脱甲基酶和红霉素-N 脱甲基酶的影响: 给药组与对照组比较有显著性差异 (P < 0.01), 组间比较也有显著性差异 (P < 0.05, P < 0.01)。另外, 在中、高剂量组大鼠出现肝硬度增加、腹水等现象。结论 甲磺酸加替沙星对大鼠肝微粒体细胞色素 P<sub>450</sub> 酶系具有一定的影响, 对 NADPH-Cyt<sub>c</sub> 还原酶有诱导作用, 对氨基比林-N 脱甲基酶和红霉素-N 脱甲基酶有抑制作用。可能引起肝药酶对某些药物代谢的改变。

**关键词:** 甲磺酸加替沙星; 大鼠; 肝微粒体; 细胞色素 P<sub>450</sub>; 药物代谢

## The Characteristics Effects of Gatifloxacin on Liver Microsome Cytochrome P<sub>450</sub> in Rats

ZHANG Yi, DIXiu-Zhen, REN Ting-Lin, WANG Da-Peng

(Department of Pharmacy, Naval General Hospital of PLA, Beijing 100037 China)

**ABSTRACT:** **Aim** To investigate the effects of gatifloxacin on liver microsome cytochromes P<sub>450</sub> in rats. **Methods** The Wistar male rats were divided into control group (CG) and gatifloxacin groups. The rats of CG were given saline only and the rats of gatifloxacin groups were administered at 240mg·kg<sup>-1</sup> (high-dosage group, HG), 160mg·kg<sup>-1</sup> (medial-dosage group, MG) and 80mg·kg<sup>-1</sup> (low-dosage group, LG) by peritoneal injection (ip), respectively, qd for seven days. The concentration of protein in liver microsome was determined by the BAC method. The content and activity of cytochrome P<sub>450</sub> (CYP<sub>450</sub>) was detected by spectrophotometer. **Results** The liver weight and content of CYP<sub>450</sub> in rats of gatifloxacin groups were significantly lower than those in CG. The content of cytochrome b5 in rats of treatment groups was increased while the tendency was inhibited by increasing the drug's dosage. Compared with CG, gatifloxacin improved obviously the activity of NADPH-cytochrome C reductase (P < 0.01) except HG (P > 0.05). Moreover, there was statistically significant difference between the three treatment groups (P < 0.05). In terms of the gatifloxacin's effect on erythromycin-N-demethylase and aminopyrine-N-demethylase, the significant difference was exhibited between the treatment groups and control group (P < 0.01) as well as between the three gatifloxacin groups (P < 0.05, P < 0.01). In addition, the hepatic toxicity of gatifloxacin was observed in MG and HG. **Conclusion** Gatifloxacin affected CYP<sub>450</sub> of rats to some extent, and at the same time induced the activity of NADPH-cytochrome C reductase and inhibited that of erythromycin-N-demethylase and aminopyrine-N-demethylase, which could result in the change of metabolism of some medicine by liver drugs enzymes.

**KEY WORDS:** Gatifloxacin; Rat; Liver microsome; Cytochrome P<sub>450</sub>; Drug metabolism

细胞色素 P<sub>450</sub> (Cytochrome P<sub>450</sub>, CYP) 又称功能氧化酶 (Mixed function oxidase) 和单加氧酶 (Monooxygenase), 主要存在于肝微粒体中, 作为最重要的相药物代谢酶系统, 在内源性和外源性物质包括药物和

基金项目: 首都医学发展科研基金, No. 2002-3095

作者简介: 张 沂 (1958-), 女, 北京人, 主任药师。研究方向: 药物代谢与药物动力学研究。Tel: (010) 66958226; E-mail: YZHANG229@163.com

毒物的生物转化中起着十分重要的作用,它的活性决定药物代谢速率,与药物清除率有着直接关系,因而又称为药物代谢酶。许多药物可对 CYP<sub>450</sub>酶系活性有抑制或诱导作用,当与其他需经 CYP<sub>450</sub>代谢的药联合应用时,会影响这类药物的代谢,产生药物的相互作用<sup>[1]</sup>,因此,CYP<sub>450</sub>酶系在药理学和毒理学中及通过评价其活性指导临床合理用药都具有重要的意义。另外,CYP<sub>450</sub>酶还具有广泛的生物学意义,如与疾病、肿瘤易感性及机体耐药性的产生有着密切关系,因而一直是药物代谢研究中的一个热点。

甲磺酸加替沙星(Gatifloxacin)是一种新型喹诺酮类合成抗菌剂,具有抗菌谱广,作用强,口服吸收好,分布广等优点,其对革兰阳性球菌抗菌活性优于司帕沙星和环丙沙星。本研究探讨甲磺酸加替沙星对大鼠肝微粒体 CYP<sub>450</sub>酶系的影响,以便为临床合理应用甲磺酸加替沙星提供实验依据。

## 1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠,体重 180~220g[海军总医院实验动物中心,动物合格证号:SCXK-(军)2002-001号]。

1.2 试剂 甲磺酸加替沙星原料(浙江京新医药股份有限公司,批号 20040422);BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天试剂公司);细胞色素 C(德国 Sigma 公司);NADPH(Roche 公司);氨基比林为化学纯。红霉素(含量 85%,上海化工,批号 2618A35);其它试剂均为分析纯。

1.3 仪器 P3100组织匀浆器(POLYTRON);UV-160A型记录式紫外分光光度计(日本岛津制作所);OptimaTM L-100XP超速离心机(Beckman coulter);Wallac 1420 Workstation多功能酶标仪器(Perkin-Elmer)。

## 2 方法

2.1 分组与给药 将 24 只大鼠随机分为 4 组(每组 6 只),空白对照组(CG)、甲磺酸加替沙星高(LG)、中(MG)、低(MG)3个剂量组(240、160、80mg·kg<sup>-1</sup>),给药体积为 1ml/100g,对照组给等量的注射用水,ip, qd,连续 7d。

2.2 大鼠肝重的测量及肝微粒体的制备 末次给药后 24h 断颈处死动物,迅速取出肝脏,用预冷的 0.15mol·L<sup>-1</sup> KCl-0.2mol·L<sup>-1</sup>蔗糖缓冲液反复冲洗,吸干后称重。计算每 100 克体重的肝脏重量。应用差速离心法制备大鼠肝微粒体,肝脏按 1:3 体积比加 0.15mol·L<sup>-1</sup> KCl-0.2mol·L<sup>-1</sup>蔗糖缓冲液制备组

织匀浆,在 4℃ 下,9 000g 离心 20min,取上清液在 4℃ 下,105 000g 离心 60min,弃去上清液,沉淀即为微粒体,将微粒体用预冷的 0.05mol·L<sup>-1</sup> Tris-0.25mol·L<sup>-1</sup>蔗糖缓冲液(pH7.5)制成微粒体悬液,放入-80℃ 冰箱中保存。

2.3 大鼠肝微粒体蛋白浓度测定 用 BCA 法<sup>[2]</sup>。

2.3.1 标准蛋白标准曲线的制备 吸取 0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05mmol·L<sup>-1</sup>标准蛋白各 20μl 加入到 96 孔板,每个浓度为 2 个复孔,各孔加入 200μl BCA 工作液,37℃ 水浴 30min,572nm 测定吸收度值(A),以系列浓度的标准蛋白为横坐标,A 值为纵坐标进行线性回归,得标准蛋白回归方程。

$$Y = 0.1574X + 0.14356, r = 0.9989$$

该方法的检测范围为 0~500μg·mL<sup>-1</sup>,最低检测限为 25μg·mL<sup>-1</sup>。

2.3.2 肝微粒体蛋白浓度的测定 将制备的肝微粒体悬液用预冷的 0.05mol·L<sup>-1</sup> Tris-0.25mol·L<sup>-1</sup>蔗糖缓冲液(pH7.5)稀释为 100、200 倍,将稀释后的肝微粒体悬液 20μl 加入到 96 孔板,每个组别为 3 个复孔,37℃ 水浴 30min,572nm 测定 A 值,取平均值计算其蛋白含量。

2.4 CYP<sub>450</sub>含量测定 用 CO 还原差示光谱法<sup>[3]</sup>

吸取 5mg·mL<sup>-1</sup>蛋白浓度的微粒体悬液 0.5ml,0.05mol·L<sup>-1</sup> Tris-0.25mol·L<sup>-1</sup>蔗糖溶液 5.5ml,10% 连二亚硫酸钠 0.04ml,立即混匀,将样本等量分装到两个玻璃比色杯中,于杯中充 CO 气体约 1min,测定样本在 450、490nm 处 A 值。计算公式为:

$$\text{蛋白}(\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}) = A(450\text{nm} - 490\text{nm}) \times 1000/91 \times \text{稀释后蛋白浓度}(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$$

2.5 细胞色素 b5 含量测定<sup>[4]</sup> 除不进行 CO 充气外,其余步骤与 2.4 项方法相同 计算公式:

$$\text{蛋白}(\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}) = A(424\text{nm} - 490\text{nm}) \times 1000/171 \times \text{稀释后蛋白浓度}(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$$

2.6 NADPH 细胞色素 C 还原酶活性测定<sup>[4]</sup> 吸取磷酸盐缓冲液 2.8ml,加入微粒体蛋白悬液 0.1ml,5mg·mL<sup>-1</sup>细胞色素 C 0.1ml,样本比色杯中加入 5mg·mL<sup>-1</sup> NADPH 0.02ml 启动反应,立即混匀,550nm 处测定 A 值,1 次/min,连测 3min。计算公式:

$$\text{蛋白}(\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}) = A/\text{min} \times 1000/19.1 \times \text{稀释后蛋白浓度}(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$$

2.7 大鼠肝微粒体氨基比林-N 脱甲基酶活性测定

2.7.1 甲醛标准曲线制备 吸取 0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05mmol·L<sup>-1</sup>甲醛各 1ml,37℃ 水浴 3min,加入 12.5% 三氯乙酸 1.5ml,7 000r/min,离心 10min

后,取上清液,加入 Nash试剂 1ml, 60 水浴 10min 后,测定 412nm 处 A 值。以系列浓度的甲醛为横坐标, A 值为纵坐标进行线性回归,得甲醛回归方程。

$$Y = 0.44951X + 0.00251, r = 0.9996$$

线性范围为 0.05 ~ 0.5mmol·L<sup>-1</sup>,最低检测限为 0.05mmol·L<sup>-1</sup>。

### 2.7.2 肝微粒体氨基比林-N脱甲基酶活性测定<sup>[4]</sup>

吸取待测微粒体 0.5ml, Hepes缓冲液 0.4ml, 20mg·ml<sup>-1</sup>氨基吡啉 0.1ml, 37 水浴 3min, 加入 100mmol·L<sup>-1</sup> NADPH 0.01 ml启动反应, 37 水浴 30min。其余步骤同甲醛标准曲线制备。依据甲醛标准曲线计算酶活性。

### 2.8 大鼠肝微粒体红霉素-N脱甲基酶活性测定<sup>[5]</sup>

除底物应用 4mmol·L<sup>-1</sup>的红霉素外,其余测定步骤同 2.7项。

### 2.9 统计方法 用 SAS6.12 统计软件,用单因素方差分析对测定结果进行统计。

## 3 结果

3.1 大鼠体重及肝重测定结果 各组大鼠的肝重和每 100g 体重肝重测定显示,各组给药前体重经单因素方差分析,无显著性差异 (P > 0.05);给予不同剂量的甲磺酸加替沙星后,大鼠的体重随着给药剂量的增加而减少,各给药组与对照组比较有显著性差异 (P < 0.05),尤其是中、高剂量组与对照组比较有极显著性差异 (P < 0.01)。大鼠肝重测定结果经单因素方差分析显示,给药组与对照组比较有显著性差异 (P < 0.05, P < 0.01),其中高剂量组与低剂量组比较有显著性差异 (P < 0.05),结果见表 1。

表 1 大鼠给药前后体重和肝重测定结果 (n = 6)

Tab 1 The results of body and liver weight of rats in different group (n = 6)

分组	体重 (g)		肝重 (g)	肝重/体重 (g/100g)
	给药前	给药后		
CG组	223.33 ± 8.55	248.85 ± 9.75	11.5 ± 0.74	4.62 ± 0.13
LG组	220.17 ± 8.15	227.68 ± 9.44 <sup>b</sup>	9.41 ± 0.90 <sup>b</sup>	4.13 ± 0.37 <sup>b</sup>
MG组	216.5 ± 9.58	218.61 ± 10.86 <sup>c</sup>	8.69 ± 1.07 <sup>c</sup>	3.97 ± 0.38 <sup>c</sup>
HG组	214.67 ± 4.55	200.33 ± 25.79 <sup>c</sup>	7.78 ± 1.08 <sup>cf</sup>	3.89 ± 0.29 <sup>cf</sup>

注:与 CG组比较,<sup>b</sup>P < 0.05,<sup>c</sup>P < 0.01;与 LG组比较,<sup>g</sup>P < 0.05

3.2 大鼠肝微粒体蛋白质 CYP<sub>450</sub>和细胞色素 b5 含量测定结果 给予甲磺酸加替沙星后,大鼠的微粒体蛋白质含量各组间比较无显著性差异 (P > 0.05);而微粒体 CYP<sub>450</sub>随着给药剂量的增加含量有所降低,给药组与对照组比较有显著性差异 (P

< 0.01, P < 0.05),组间比较有显著性差异 (P < 0.05),具有一定的剂量效应关系。细胞色素 b5 的含量,低、中剂量组与对照组比较有显著性差异 (P < 0.05, P < 0.01),其含量增高;而高剂量组与对照组比较无显著性差异 (P > 0.05),其含量为降低;且组间比较有显著性差异 (P < 0.05, P < 0.01)。结果见表 2。

表 2 大鼠肝微粒体蛋白 细胞色素 P<sub>450</sub>和细胞色素 b5 含量测定结果 (n = 6)

Tab 2 The results of the content of microsome protein cytochrome P<sub>450</sub> and cytochrome b5 of rats (n = 6)

分组	微粒体蛋白浓度 (g·ml <sup>-1</sup> )	CYP <sub>450</sub> 含量 (nmol·mg <sup>-1</sup> prot)	细胞色素 b5 含量 (nmol·mg <sup>-1</sup> prot)
CG组	36.26 ± 4.59	0.34 ± 0.02	0.462 ± 0.018
LG组	35.31 ± 6.84	0.30 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.61 ± 0.08 <sup>b</sup>
MG组	27.97 ± 6.29	0.26 ± 0.01 <sup>cf</sup>	0.54 ± 0.01 <sup>c</sup>
HG组	29.98 ± 7.11	0.25 ± 0.02 <sup>cf</sup>	0.44 ± 0.02 <sup>fk</sup>

注:与 CG组比较,<sup>b</sup>P < 0.05,<sup>c</sup>P < 0.01;与 LG组比较,<sup>f</sup>P < 0.05;与 MG组比较,<sup>k</sup>P < 0.01

3.3 大鼠肝微粒体 CYP<sub>450</sub>酶系的测定结果 给药组大鼠肝微粒体 NADPH-Cytc 还原酶、氨基比林-N-脱甲基酶、红霉素-N-脱甲基酶的活性与空白对照组相比,均有显著性差异 (P < 0.05, P < 0.01),主要为对 NADPH-Cytc 还原酶的影响:低、中剂量组与对照组比较有显著性差异 (P < 0.01),高剂量组与对照组比较无显著性差异 (P > 0.05),组间比较有显著性差异 (P < 0.05);对氨基比林-N-脱甲基酶和红霉素-N-脱甲基酶的影响:低、中、高剂量组与对照组比较有显著性差异 (P < 0.01),组间比较也有显著性差异 (P < 0.05, P < 0.01),见表 3。提示甲磺酸加替沙星对大鼠 NADPH-Cytc 还原酶、氨基比林-N-脱甲基酶有一定的影响,对 NADPH-Cytc 还原酶具有诱导作用,而对氨基比林-N-脱甲基酶、红霉素-N-脱甲基酶活性显示抑制作用,因此,甲磺酸加替沙星对大鼠肝微粒体 CYP<sub>450</sub>酶系有一定的影响。

表 3 大鼠肝微粒体 CYP<sub>450</sub>酶系测定结果 (n = 6)

Tab 3 The results of the activities of the enzymes in hepatic cytochrome P<sub>450</sub> system (n = 6)

分组	NADPH-Cytc 还原酶 (nmol·min <sup>-1</sup> ·mg <sup>-1</sup> prot)	氨基比林-N-脱甲基酶 (μmol·min <sup>-1</sup> ·mg <sup>-1</sup> prot)	红霉素-N-脱甲基酶 (nmol·min <sup>-1</sup> ·mg <sup>-1</sup> prot)
CG组	5.27 ± 0.22	0.039 ± 0.0007	0.053 ± 0.0008
LG组	6.79 ± 0.76 <sup>c</sup>	0.034 ± 0.0003 <sup>c</sup>	0.04 ± 0.0009 <sup>c</sup>
MG组	7.68 ± 0.78 <sup>c</sup>	0.024 ± 0.002 <sup>sg</sup>	0.042 ± 0.006 <sup>b</sup>
HG组	5.88 ± 0.71 <sup>j</sup>	0.026 ± 0.0003 <sup>sgk</sup>	0.042 ± 0.001 <sup>cg</sup>

注:与 CG组比较,<sup>b</sup>P < 0.05,<sup>c</sup>P < 0.01;与 LG组比较,<sup>f</sup>P < 0.05,<sup>g</sup>P < 0.01;与 MG组比较,<sup>j</sup>P < 0.05,<sup>k</sup>P < 0.01

## 4 讨论

滑面内质网中含有丰富的细胞色素,主要为

CYP<sub>450</sub>和细胞色素 b<sub>5</sub>。细胞色素 b<sub>5</sub>能与 CYP<sub>450</sub>紧密结合形成 1:1 的蛋白质复合物,诱导后者自旋状态由低到高的改变,并增加其与底物的亲和力,从而增加其代谢活性。CYP<sub>450</sub>含量与细胞色素 b<sub>5</sub>含量的比值非常重要<sup>[3,4]</sup>,CYP<sub>450</sub>的代谢活性随比值的改变而改变<sup>[6-8]</sup>。肝脏中 CYP<sub>450</sub>的不同类型及不同含量将直接影响药物代谢、转化、药物间相互作用等。同时,外源性化合物也能影响 CYP<sub>450</sub>在肝脏的表达,从而诱导或抑制其活性,这些作用可通过多种途径实现,如降低蛋白合成、降低 CYP<sub>450</sub>含量、影响药物氧化过程中电子传递及辅酶的合成等<sup>[9]</sup>。CYP<sub>450</sub>酶系主要是 CYP1、CYP2和 CYP3 3个家族,承担大量的肝脏药物代谢功能<sup>[10,11]</sup>,因此,研究药物对 CYP<sub>450</sub>酶活性的诱导和抑制作用在确定药物不良反应及药物相互作用中具有重要意义。

本研究结果表明,给予不同剂量的甲磺酸加替沙星后,大鼠的体重、肝重、CYP<sub>450</sub>的含量均明显降低,而且在中、高剂量组显示肝毒性,大鼠肝脏体积明显缩小,硬度增加,肝重降低,有一定量的腹水。

甲磺酸加替沙星对大鼠肝微粒体 CYP<sub>450</sub>酶系有一定程度的影响作用,其中低、中剂量对 NADPH-Cyt<sub>c</sub>还原酶活性的影响显示为活性的增强,剂量增高时,诱导作用降低,这种变化与甲磺酸加替沙星细胞色素 b<sub>5</sub>含量的影响相一致,原因可能是随着剂量的增加,产生了肝毒性的作用,如上述肝重、CYP<sub>450</sub>含量的降低,腹水等。

给药各剂量组显示抑制氨基比林-N-脱甲基酶、红霉素脱甲基酶活性的作用。以上研究结果与国内外的文献报道相一致<sup>[15-17]</sup>,左氧氟沙星、依诺沙星可以影响大鼠肝重和 CYP<sub>450</sub>的含量,对 CYP<sub>450</sub>酶系有抑制作用。

研究结果证实,不同剂量的甲磺酸加替沙星对大鼠肝微粒体 CYP<sub>450</sub>酶系的活性有不同程度的选择性作用,同时,也具有肝脏毒性,如肝重降低、肝硬度增加,腹水形成等。临床提示,该药用于治疗感染性疾病时,除考虑病人肝脏功能外,还要注意合并用药时,由于甲磺酸加替沙星对药酶的影响,可能产生的药物代谢相互作用。根据药物对 CYP<sub>450</sub>诱导或抑制的强弱,适当的增加或减少用药量,避免不良反应的发生或因达不到治疗浓度而导致的治疗失败,指导临床用药个体化。

#### 参考文献:

[1] Iyer KR, Sinz MW. Characterization of Phase I and Phase II hepatic

drug metabolism activities in a panel of human liver preparations [J]. *Chem Biol Interact*, 1999, 118 (2): 151

[2] Bradford M M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding [J]. *Anal Biochem*, 1976, 72: 248

[3] Rushu Qian, Lan Mo, Yanfei Lan, et al. Effects of ciprofloxacin, Ofloxacin and norfloxacin on hepatic mixed-function oxidase in rats [J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 1994, 19 (6): 459

[4] Shuyun Xu, Rulian Jie, Xiu Chen, et al. The technology of pharmacology experiment edition third [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2002: 511

[5] Juntian Zhang editor Modern experimental method of pharmacology Edition first [M]. Beijing: Association publishing house of Peking Medical University and Peking Union Medical College, 1998: 1642

[6] Kadlubar FF, Dooley KI, Teitel CH, et al. Frequency of urination and its effects on metabolism, pharmacokinetics, blood hemoglobin adduct formation, and liver and urinary bladder DNA adduct levels in beagle dogs given the carcinogen 4-aminobiphenyl [J]. *Cancer Res*, 1991, 51 (16): 4371

[7] Jun Dai, Lungen Lu, Min Zeng, et al. Expression of hepatic cytochrome P<sub>450</sub> 2E1 in experimental liver fibrosis [J]. *Chinese hepatology*, 2000, 5 (1): 16

[8] YANG Jing, PENG Ren-xiu, KONG Rui, et al. Effects of 18-glycyrrhizic acid on rat liver Cytochrome P<sub>450</sub> isoenzymes and phase transferase [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2001, 36 (5): 321

[9] Lesca P, Lecoine P, Paloletti C. Formation of Cytochrome P-448 active hydroxylation [J]. *C R Acad Sci Ser D*, 1976, 282 (15): 1457

[10] Vancutsem PM, Babish JG. In vitro and in vivo study the effects of enrofloxacin on hepatic cytochrome P<sub>450</sub>. Potential for drug interactions [J]. *VerHum Toxicol*, 1996, 38 (4): 254-6

[11] Hongquan Zhou, editor Pharmacogenetics Edition first [M]. Beijing: Science publishing house, 2001: 53

[12] Lewis DF, Watson E, Lake BG. Evolution of the cytochrome P<sub>450</sub> superfamily: sequence alignments and pharmacogenetic [J]. *Mutat Res*, 1998, 410 (3): 245

[13] Zangar RC, Benson JM, Bumett VL, et al. Cytochrome P<sub>450</sub> 2E1 is the primary enzyme responsible for low-dose carbon tetrachloride metabolism in human liver microsome [J]. *Chem Biol Interact*, 2000, 125 (3): 233

[14] Cheng JW. Cytochrome P<sub>450</sub> mediated cardiovascular drug interactions [J]. *Heart Dis*, 2000, 2 (3): 254

[15] Yi Zhang, Huaimin Zai, Yanyan Bao, et al. Effects of Levofloxacin on pefloxacin liver weight content of microsomal protein and Cytochrome P<sub>450</sub> of rats [J]. *Pham J Chin PL0A*, 2003, 19 (2): 102

[16] Lan Mo, Rushu Qian, Qinan Wang, et al. The inhibited effect of pefloxacin on liver microsomal enzymes of rats [J]. *New Drug and Clinic*, 1995, 14 (1): 15

[17] Nakanishi S, Okuno H. Comparison of inhibitory effects of new quinolones on drug metabolizing activity in the liver [J]. *Japan Pharmacol*, 1990, 53 (1): 81

(收稿日期: 2007-10-12; 修回日期: 2007-11-09)

(本文编辑 狄亚敏)