

混合探针底物法测定五味子成分对大鼠肝脏 细胞色素 P450 同工酶的影响

王宝莲, 扈金萍, 盛 莉, 李 燕*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 研究大鼠多次口服五味子成分和体外对肝脏细胞色素 P450 酶 (CYP450) 6 种同工酶的影响。采用超速离心法制备正常及多次口服五味子醇/水提物的大鼠肝微粒体并与探针药进行体外温孵, 应用液相色谱-串联质谱分析方法测定 CYP450 的 6 种同工酶特异性探针底物非那西丁 (CYP1A2)、右美沙芬 (CYP2D2)、双氯芬酸钠 (CYP2C6)、美芬妥英 (CYP2C11)、氯唑沙宗 (CYP2E1)、咪达唑仑 (CYP3A1/2) 在大鼠肝微粒体的代谢产物生成 (对乙酰氨基酚、右啡烷、4-羟基双氯芬酸钠、4-羟基美芬妥英、6-羟基氯唑沙宗、1-羟基咪达唑仑) 以反映各 CYP450 同工酶活性。五味子醇提物 ($28\sim 120\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 体外对大鼠肝微粒体 CYP450 的 6 个同工酶均有不同程度的抑制作用。大鼠多次口服五味子醇提物 ($1.5\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd $\times$ 7d) 对肝脏 CYP3A1/2 和 CYP2E1 有显著诱导作用, 对 CYP2D2 和 CYP2C11 有明显抑制作用, 而对 CYP2C6 和 CYP1A2 无明显影响。五味子水提物 ($100\sim 500\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 体外对大鼠肝脏 CYP450 同工酶亦有抑制作用; 体内多次给药 ($1.5\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd $\times$ 7d) 对肝脏 CYP2D2 有明显抑制作用, 对 CYP2E1 有显著诱导作用, 但对 CYP2C6、CYP3A1/2、CYP1A2、CYP2C11 无明显影响。提示五味子成分体内对 CYP450 同工酶具有不同程度的诱导或抑制作用, 是否与合用药物产生相互作用可能主要取决于参与药物体内处置的 CYP450 亚型及其比例, 临床应用时应密切注意。

关键词: 五味子; 细胞色素 P450 同工酶; 诱导; 抑制

中图分类号: R968

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 08-0922-06

Effects of *Schisandra chinensis* (Wuweizi) constituents on the activity of hepatic microsomal CYP450 isozymes in rats detected by using a cocktail probe substrates method

WANG Bao-lian, HU Jin-ping, SHENG Li, LI Yan*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Effects of constituents from *Schisandra chinensis* (Wuweizi) on six liver microsomal CYP450 isozymes (CYP1A2, CYP2C6, CYP2C11, CYP2D2, CYP2E1 and CYP3A1/2) were studied in rats *in vivo* and *in vitro*. The *in vitro* incubation was conducted using liver microsomes of rats after multiple dosing of alcoholic/water extract from *Schisandra chinensis*. A HPLC-MS method was applied to determine the metabolites formation of six CYP450s probe substrates (phenacetin-CYP1A2, dextromethorphan-CYP2D2, diclofenac sodium-CYP2C6, mephenytoin-CYP2C11, chlorzoxazone-CYP2E1 and midazolam-CYP3A1/2) in rat liver microsomal incubations. The activity of CYP450 isozymes were represented by the formation of metabolites. Alcoholic extract of *Schisandra chinensis* ($28\sim 120\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) showed significant inhibitory effect on six CYP450 isozymes to a certain extent *in vitro*. Multiple dosing of *Schisandra chinensis* alcoholic extract ($1.5\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd $\times$ 7d) had significant induction on CYP2E1 and CYP3A1/2, inhibition on CYP2D2 and CYP2C11,

收稿日期: 2011-02-22.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81072696).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165172, E-mail: yanli@imm.ac.cn

and no effect on CYP2C6 and CYP1A2. Water extract of *Schisandra chinensis* (100–500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) also exhibited inhibition on the activity of CYP450 isozymes *in vitro*, whereas multiple administrations (1.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd $\times$ 7d) had significant induction of CYP2E1 and inhibition on CYP2D2, no effect on CYP2C6, CYP3A1/2, CYP1A2 or CYP2C11. The results suggested that the constituents from *Schisandra chinensis* exhibited the inhibition and induction on six rat liver microsomal CYP450 isozymes to a certain extent *in vivo* and *in vitro*. The possibility of interaction between *Schisandra chinensis* and coadministrative drugs will be considered base on the levels and subtype of CYP450 involved in the drug metabolism.

Key words: *Schisandra chinensis* (Wuweizi); cytochrome P450 isozyme; induction; inhibition

近年来, 有关植物药和化学药物相互作用而降低疗效和导致毒副反应的报道日益增多, 已引起人们的广泛关注。五味子为木兰科植物五味子 (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill) 或华中五味子 (*S. sphenanthera* Rehd. Et Wils.) 的干燥成熟果实, 具有敛肺滋肾、生津敛汗、涩精止泻、宁心安神的功效。以往研究表明, 五味子具有镇静、催眠、抗惊厥、保肝降酶、降血压、提高免疫力等广泛的药理作用, 临床应用普遍^[1]。

已知 CYP450 酶是参与内、外源物包括药物在体内生物转化的主要代谢酶系, 该酶活性的变化可直接影响外源物体内动力学的改变以及后续生物学效应。近期研究提示, 五味子可诱导大鼠肝微粒体 CYP450, 从而改变利多卡因的药代动力学特征^[2], 五味子木脂素成分还可调节 CYP3A 的活性和表达^[3]等。以往研究结果表明, CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 为参与临床药物代谢的主要 CYP450 同工酶, 可代谢 95% 的临床药物。因此, 本研究拟采用混合探针底物法研究五味子成分对大鼠肝脏 CYP450 的 6 种主要同工酶活性的影响, 为五味子的临床合理应用以及与其他药物的相互作用研究提供一定的参考依据。

材料与方法

药品与试剂 五味子购于北京市同仁堂科技有限公司, 五味子水/醇提取物由本所植化室协助制备 (4 种主要木脂素含量见表 1)^[4, 5]。非那西丁、右美沙芬、双氯芬酸钠、美芬妥英、氯唑沙宗、对乙酰氨基酚、右啡烷、4-羟基双氯芬酸钠、4-羟基美芬妥英、6-羟基氯唑沙宗以及 1-羟基咪达唑仑均购自美国

Sigma 公司; 五味子醇甲、五味子酯甲、五味子甲素、五味子乙素以及咪达唑仑均购自中国药品生物制品检定所。所用试剂甲醇、乙腈等均为色谱纯。

实验动物及仪器 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 体重 (200 $\pm$ 20) g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物合格证号: SCXK (京) 2007-0001。

安捷伦 Agilent LC/MSD Trap XCT 液相色谱质谱联用仪, 配电喷雾 (ESI) 和大气压化学电离 (APCI) 离子源, 以及 Mass Control 和 Data Analysis 数据处理软件。

液相色谱-串联质谱方法^[6-8] 色谱柱: Zorbax SB-C₁₈ (3.5 μm , 2.1 mm $\times$ 100 mm, Agilent, USA), 雾化气压力: 40~60 psi, 干燥气流速: 7~9 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, 离子源电压: 4 000~4 500 V, 离子传输毛细管温度: 350 $^{\circ}\text{C}$; 流动相、离子源以及探针底物相应产物的多级反应监测 (MRM) 见表 2。

五味子提取物和木脂素成分对大鼠肝微粒体 CYP450 同工酶的抑制作用 将五味子提取物/4 种木脂素成分加入到正常大鼠肝微粒体中, 与 CYP450 同工酶探针药共同温孵, 测定探针药代谢产物的生成以反映五味子提取物/木脂素成分对 CYP450 同工酶的抑制作用。五味子提取物浓度 (单位体积中提取物质量) 为醇提物: 120 和 28 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 水提物: 500 和 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 五味子木脂素成分浓度: 50、10 和 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 混合探针底物浓度为: 非那西丁/美芬妥英 50/100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 右美沙芬/双氯芬酸钠 15/20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 氯唑沙宗/咪达唑仑 100/20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。肝微粒体温孵体系还包括微粒体蛋白 (1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), NADPH (1.2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), Tris-HCl 缓冲液 (50 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, pH 7.4), 反应终体积为 500 μL , 有机溶剂含量 $<1\%$ 。各探针药

Table 1 Quantitation of four lignans in extract of *Schisandra chinensis*

Sample	Content/%			
	Schisandrin	Schisantherin A	Deoxyschisandrin	γ -Schisandrin
Alcoholic extract	1.84	1.55	2.42	1.23
Water extract	—	0.04	0.029	—

Table 2 Mobile phase, ion source and multiple reaction monitoring for probe substrates metabolites

Analyte	Mobile phase	Ion source	Precursor (<i>m/z</i>)	Product (<i>m/z</i>)
Acetaminophen	Methanol: water (45 : 55, 0.1% formic acid)	APCI (+)	152	110
4-Hydroxymephenytoin			235	150
Dextrophan	Acetonitrile: water (50 : 50, 0.1% formic acid)	ESI (+)	258	201
4-Hydroxydiclofenac			312	268
6-Hydroxychlorzoxazone	Acetonitrile: water (50 : 50, 0.005% ammonia water)	ESI (-)	184	148
1-Hydroxymidazolam			342	203

温孵时间分别为:非那西丁/美芬妥英、氯唑沙宗/咪达唑仑的温孵时间为 20 min, 右美沙芬/双氯芬酸钠的温孵时间为 10 min, 温孵完成后加入冰乙醇 500 μL 终止反应, 14 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 取上清液 5 μL 进样, 测定探针药特异性代谢产物的生成。

五味子多次给药对大鼠肝脏 CYP450 同工酶活性的影响 大鼠灌胃给予五味子水/醇提取物 1.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每天 1 次, 连续给药 7 天, 对照组给予同体积 0.5% CMC。末次给药后将动物禁食过夜, 断头处死, 超速离心法制备肝微粒体^[9]。采用混合探针底物法测定所制备微粒体的活性, 具体温孵条件同“五味子提取物和木脂素成分对大鼠肝微粒体 CYP450 同工酶的抑制作用”。

统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 Student's *t* 检验进行统计学分析。

结果

1 五味子提取物和木脂素成分体外对 CYP450 同工酶的抑制作用

五味子醇提物/水提物和 4 种有效木脂素成分对 CYP450 的 6 个同工酶的抑制作用见图 1。五味子醇提物 120 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和水提物 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (均为胃肠道及体内可能达到的浓度) 对 CYP450 同工酶有显著的抑制作用: 醇提物对各探针药产物生成的抑制率分别为 80% (对乙酰氨基酚-CYP1A2)、90% (4-羟基双氯芬酸钠-CYP2C6)、90% (4-羟基美芬妥英-CYP2C11)、

80% (右啡烷-CYP2D2)、50% (6-羟基氯唑沙宗-CYP2E1) 和 90% (1-羟基咪达唑仑-CYP3A1/2), 水提物的抑制率分别为 47%、53%、48%、40%、57% 和 70%。当醇提物和水提物浓度分别降低约 5 倍 (28 和 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 时, 两种提取物对 6 种同工酶仍有不同程度的抑制作用: 醇提物对各同工酶抑制率为 39%~73%, 水提物为 18%~59%。

4 种木脂素成分五味子醇甲、五味子酯甲、五味子甲素和五味子乙素的浓度分别为 50 和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 对 CYP450 同工酶显示不同程度的抑制作用, 当浓度降为 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时 4 种成分对 CYP450 同工酶均无明显影响。

2 五味子多次给药对大鼠肝脏 CYP450 各同工酶活性影响

大鼠多次灌胃给予五味子水/醇提取物后对肝脏 CYP450 酶总量和 6 种同工酶的影响见表 3、4 和图 2。结果表明, 五味子水/醇提取物多次给药对 CYP450 总量有明显的诱导作用, 以醇提物的诱导作用更为明显。五味子醇提物多次给药对 CYP3A1/2 和

Table 3 Effect of *Schisandra chinensis* extracts on liver microsomal CYP450 contents in rats. $n = 5$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group

Treatment	CYP450 content/nmol $\cdot\text{mg}^{-1}$ (protein)
Control	0.589 0 $\pm$ 0.089 8
Alcoholic extract	0.895 6 $\pm$ 0.070 4**
Water extract	0.734 1 $\pm$ 0.075 5*

Table 4 Effect of *Schisandra chinensis* extracts on CYP450s activities of rat liver microsomes *in vivo*. $n = 5$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control group

Isoform	Probe metabolite	Metabolites formation/nmol $\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ (protein)		
		Control	Alcoholic extract	Water extract
CYP1A2	Acetaminophen	110.0 $\pm$ 24.4	133.7 $\pm$ 12.0	136.9 $\pm$ 26.3
CYP2C6	4-Hydroxydiclofenac	544.1 $\pm$ 106.0	565.1 $\pm$ 102.7	592.7 $\pm$ 177.9
CYP2C11	4-Hydroxymephenytoin	51.9 $\pm$ 10.1	33.4 $\pm$ 6.5*	38.7 $\pm$ 12.3
CYP2D2	Dextrophan	262.1 $\pm$ 25.3	95.8 $\pm$ 10.8***	123.9 $\pm$ 21.0***
CYP2E1	6-Hydroxychlorzoxazone	354.4 $\pm$ 9.3	1 368.6 $\pm$ 175.3***	653.4 $\pm$ 132.4**
CYP3A1/2	1-Hydroxymidazolam	119.4 $\pm$ 8.4	171.4 $\pm$ 16.5***	121.1 $\pm$ 4.7

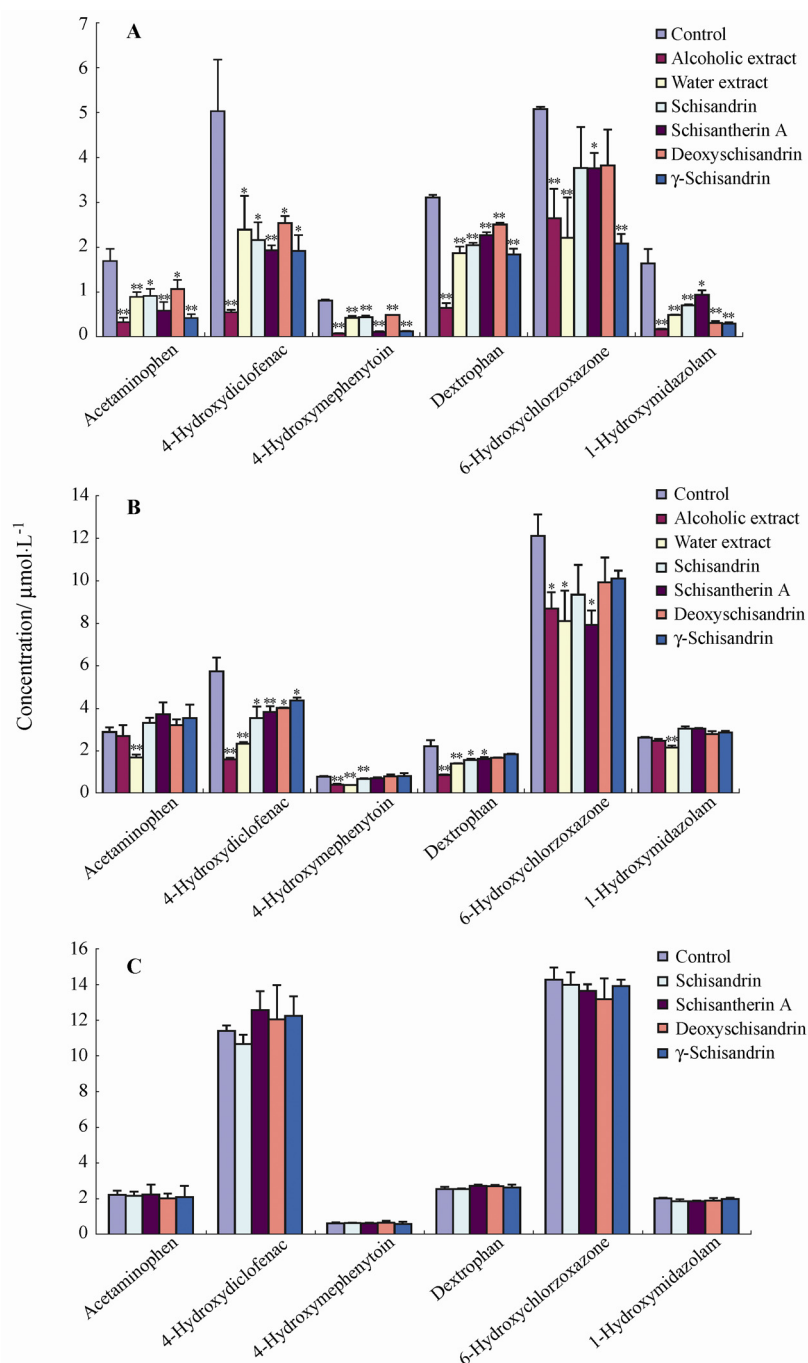


Figure 1 Inhibitory effect of alcoholic/water extracts and four lignans from *Schisandra chinensis* on rat liver microsomal CYP450 isozymes. CYP1A2-acetaminophen; CYP2C6-4-hydroxydiclofenac; CYP2C11-4-hydroxymephenytoin; CYP2D2-dextrophan; CYP2E1-6-hydroxychlorzoxazone; CYP3A1/2-1-hydroxymidazolam (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group, $n = 3$). A: Alcoholic extract ($120 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), water extract ($500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), four lignans ($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$); B: Alcoholic extract ($28 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), water extract ($100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), four lignans ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$); C: four lignans ($5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

CYP2E1 具有显著诱导作用, 对 CYP2D2 和 CYP2C11 显示抑制作用, 对 CYP2C6、CYP1A2 无明显影响。五味子水提物对 CYP2E1 有显著诱导作用, 对 CYP2D2 有显著抑制作用, 而对 CYP2C6、CYP3A1/2、CYP1A2 及 CYP2C11 无显著影响。五味子醇提物对 CYP2D2 的抑制作用和对 CYP2E1 的诱导作用均强于水提物。

讨论

细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 是广泛存在于生物体内含有亚铁血红素的蛋白酶, 可催化体内不同类型的代谢反应, 在外源物的代谢和前致癌物的活化中起着重要作用。CYP450 在体内主要分布于肝脏、肠道、肺脏和肾脏等器官中, 其中以肝脏

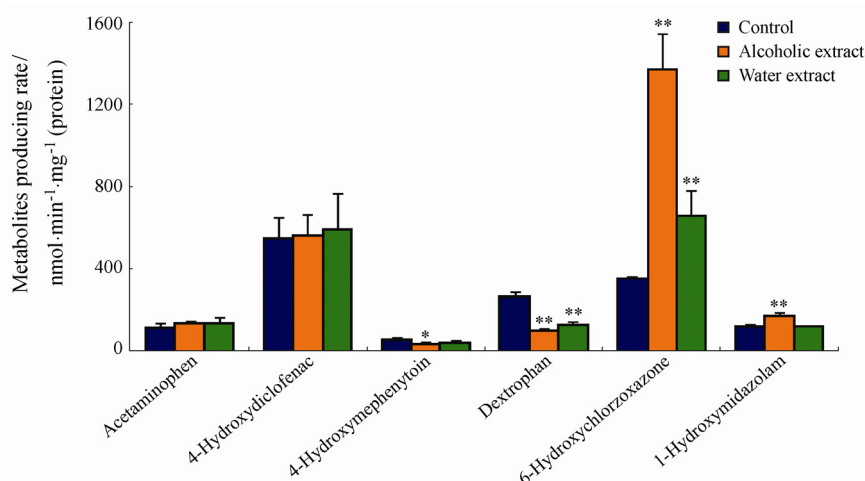


Figure 2 Effect of *Schisandra chinensis* extracts on the activities of liver microsomal CYP450s in rats. CYP1A2-acetaminophen; CYP2C6-4-hydroxydiclofenac; CYP2C11-4-hydroxymephenytoin; CYP2D2-dextrophan; CYP2E1-6-hydroxychlorzoxazone; CYP3A1/2-1-hydroxymidazolam ($n = 5$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group)

的含量最丰富, 目前临床使用的大部分药物均需经肝脏 CYP450 催化代谢。以往研究表明, CYP450 酶可被药物等外源物诱导和抑制, 导致其含量和活性的改变, 从而直接影响药物在体内的血药浓度、动力学过程以及后续生物学效应。因此, 对 CYP450 酶的诱导和抑制已成为目前公认的药物间相互作用的主要机制^[10]。

中草药在我国应用历史悠久且疗效肯定, 在疾病治疗和保健方面具有独特优势。以往大多数使用者认为中草药属于天然植物, 不会像化学药一样易发生药物间相互作用。事实上, 中草药含有多种生物活性成分, 其化学组成与常用化学药类似, 可通过协同或者拮抗作用共同发挥生理调节作用, 也存在与多种类型药物发生相互作用的可能。目前研究认为, 中草药与其他药物发生相互作用的机制主要涉及药物代谢酶和药物外排蛋白的诱导和抑制。因此研究常用中草药对药物代谢酶的作用, 了解其对主要参与药物代谢的 CYP450 同工酶的影响, 对预测中草药与其他药物合用时的相互作用、指导临床合理用药具有非常重要的意义^[11]。

五味子是我国传统中草药, 临床疗效确切, 应用广泛, 目前有多种制剂和相关药物上市。有研究表明, 五味子可诱导 CYP450 总量以及 CYP3A 的活性, 改变其他药物的药代动力学, 但对其他常见 CYP450 同工酶的作用尚未见报道。本研究选取参与临床大部分药物代谢的 6 种 CYP450 同工酶, 考察了五味子成分对它们的诱导或抑制作用。研究中采用目前公认的 CYP450 同工酶特异性探针药物进行肝微粒体温孵,

测定特定代谢产物生成以反映同工酶的活性。与测定底物减少的探针法相比, 此方法更为直观、灵敏、准确。五味子醇提物和水提物多次口服给药的结果表明, 五味子提取物在诱导 CYP450 酶总量的同时, 却对各亚型诱导和抑制作用不一。在本研究中水/醇提物在诱导 CYP2E1 和 CYP3A 的同时, 对 CYP2D2 或 CYP2C11 就表现出显著的抑制作用或趋势, 而对 CYP1A2 和 CYP2C6 无影响, 水/醇提物对 CYP2D2、2C11、1A2 和 2C6 的作用此前未见系统报道。

在药物的代谢性相互作用过程中, 由于药酶抑制引起的药物相互作用约占 70%, 而药酶诱导引起的相互作用约占 23%。由此可见, 研究药物对药物代谢酶的抑制作用, 对于预测体内药物的相互作用具有重要指导意义。本研究评价了五味子醇提物、水提物和 4 种木脂素成分对 CYP450 主要同工酶的抑制作用。结果表明, 基于以往五味子体内药代动力学研究结果, 醇提物和水提物口服后在胃肠道和体内可能达到的浓度范围内 (醇提物 $28 \sim 120 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 水提物 $100 \sim 500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 对 CYP450 各同工酶均有显著的抑制作用^[12]; 4 种木脂素成分浓度为 $10 \sim 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对 CYP450 同工酶存在不同程度抑制作用, 当浓度降为 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对 CYP450 各同工酶则无明显影响。根据口服五味子制剂的体内浓度推断, 五味子 4 种木脂素成分对胃肠道 CYP450 可能有一定抑制作用, 但对肝脏 CYP450 影响较小, 提示五味子提取物中除上述 4 种木脂素外可能还含有其他抑制 CYP450 的成分^[13]。

基于上述结果可知, 五味子成分对 CYP450 同工

酶具有不同程度的诱导或抑制作用, 体外温孵主要表现为对 CYP450 同工酶的抑制作用, 体内多次给药则是对 CYP450 同工酶的诱导或抑制的综合作用, 两者的差异与体外试验时五味子成分与 CYP450s 的直接作用和体内多次给药的诱导和抑制机制相关。五味子成分是否与合用药物产生相互作用可能主要取决于参与药物体内处置的 CYP450 亚型及同工酶水平, 临床应用时应密切注意。

References

- [1] Guo LQ, Zhang P, Huang LL, et al. The advancement of Wuweizi pharmacology research [J]. Acta Chin Med Pharmacol (中医药学报), 2006, 34: 51–53.
- [2] Tang JC, Zhang JN, Li YW. Evaluation of enzyme induction effect of *Schisandra chinensis* and *Glycyrrhiza uralensis* on pharmacokinetics of lidocaine in rats [J]. J Cap Univ Med Sci (首都医科大学学报), 2005, 26: 43.
- [3] Lai L, Hao HP, Wang Q, et al. Effects of short-term and long-term pretreatment of Schisandra lignans on regulating hepatic and intestinal CYP3A in rats [J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37: 2399–2407.
- [4] Gao SK. Studies on extraction process of fructus Schisandrae [J]. HeiLongJiang Med J (黑龙江医药), 2001, 14: 448–449.
- [5] Yuan HL, Tan R, Li XY, et al. Design new method to optimize the extraction process of *Schisandra chinensis* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2002, 27: 355–357.
- [6] Dierks EA, Stams KR, Lim HK, et al. A method for the simultaneous evaluation of the activities of seven major human drug-metabolizing cytochrome P450s using an *in vitro* cocktail of probe substrates and fast gradient liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Drug Metab Dispos, 2001, 29: 23–29.
- [7] Zhang TY, Zhu YX, Gunaratna C. Rapid and quantitative determination of metabolites from multiple cytochrome P450 probe substrates by gradient liquid chromatography-electrospray ionization-ion trap mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2002, 780: 371–379.
- [8] Li XY, Chen XY, Li Q, et al. Validated method for rapid inhibition screening of six cytochrome P450 enzymes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2007, 852: 128–137.
- [9] Ven BC, Groth CG, Jansson H, et al. Drug metabolism in human liver *in vitro*: establishment of a human liver bank [J]. Clin Pharmacol Ther, 1980, 27: 711–725.
- [10] Flockhart DA, Oesterheld JR. Cytochrome P450-mediated drug interactions [J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2000, 9: 43–76.
- [11] Wang BL, Li Y. Progress of pharmacokinetic interactions and possible mechanisms of botanical medicines-chemical drugs [J]. Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学与毒理学杂志), 2008, 22: 237–240.
- [12] Li XG, Gao Q, Weng W, et al. Effective fraction of *Schisandra chinensis* (Wuweizi) and its advancement of pharmacological research [J]. J Chin Mater Med (中药材), 2005, 28: 156–159.
- [13] Wang BL, Hu JP, Tan W, et al. Simultaneous quantification of four active Schisandra lignans from a traditional Chinese medicine *Schisandra chinensis* (Wuweizi) in rat plasma using liquid chromatography/mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2008, 865: 114–120.