

# CYP2B 和 CYP3A 参与药物代谢的影响因素及对氯胺酮代谢的影响

黄 红<sup>1,2\*</sup>, 廖林川<sup>3#</sup>(1.达州职业技术学院,四川 达州 635001;2.成都地奥集团天府药业股份有限公司,四川 达州 635000;3.四川大学华西基础医学与法医学院,成都 610041)

中图分类号 R965;R966;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3589-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.35

**摘 要** 目的:为进一步研究氯胺酮在成瘾动物体内代谢动力学规律及细胞色素P<sub>450</sub>活性的调控和相关性研究提供参考。方法:以“细胞色素P<sub>450</sub>”“性别”“氯胺酮”“CYP2B”“CYP3A”“Sex”“Ketamine”等为关键词,组合查询1980—2016年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对CYP2B和CYP3A参与药物代谢的诱导、抑制和性别等影响因素及对氯胺酮代谢的影响进行综述。结果与结论:共检索到相关文献256篇,其中有效文献62篇。CYP2B和CYP3A是重要的细胞色素P<sub>450</sub>,二者参与代谢了临床大多数药物,包括氯胺酮。诱导、抑制和性别差异等因素主要是通过改变细胞色素P<sub>450</sub>的基因表达和蛋白表达来影响药物在动物体内代谢的。氯胺酮是一种被广泛滥用的药物,具有成瘾性和个体的耐受差异性。通过研究细胞色素P<sub>450</sub>的基因表达和蛋白表达有利于指导研究氯胺酮在成瘾动物体内的特殊代谢动力学规律,以及为阐释成瘾动物体内的细胞色素P<sub>450</sub>活性的调控机制和相关性研究提供理论支持。

**关键词** 细胞色素P<sub>450</sub>;CYP2B;CYP3A;氯胺酮

细胞色素P<sub>450</sub>参与了多种内源性和外源性物质的代谢、转化,包括药物的代谢和清除<sup>[1-2]</sup>。在人类细胞色素P<sub>450</sub>中,负责代谢大多数药物的同工酶主要是CYP1、CYP2、CYP3<sup>[3]</sup>,其中CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5是人体最重要的药物代谢酶,也有小部分药物由CYP2A6、CYP2C8、CYP2E1代谢<sup>[4-8]</sup>。由于机体自身的防御机制,细胞色素P<sub>450</sub>被许多外来物质诱导表达,目的是加快这些外来物质的清除和进行解毒作用,但有时也会产生毒性更强的代谢物和致癌物<sup>[9]</sup>。大多数细胞色素P<sub>450</sub>的诱导作用通常是通过受体介导完成<sup>[10]</sup>。参与这些诱导剂的诱导机制的核受体及其调控机制已被逐渐认识。Pascussi JM等<sup>[11]</sup>综述了关于这些受体的研究报道,这些受体包括组成型雄甾烷受体(CAR)、视黄醛X受体(RXR)、孕烷X受体(PXR)、维生素D受体(VDR)和糖皮质激素受体(GR)等。这些受体都是通过调控cis控制元件来调控一系列基因表达,从而影响机体对外来物质反应的。

氯胺酮俗称“K粉”,是苯环己哌啶的衍生物,属N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗药,是一种新的非巴比妥类麻醉药。氯胺酮由于具有致幻性和成瘾性被广泛滥

用,因滥用而引发的社会问题日趋严重<sup>[12-13]</sup>。流行病学调查显示,年轻女性较男性更易发生药物滥用<sup>[14-16]</sup>。氯胺酮作为CYP2B和CYP3A的代谢底物,影响CYP2B和CYP3A酶功能的诱导、抑制和性别差异等因素通常也会影响到氯胺酮的代谢。而对细胞色素P<sub>450</sub>酶功能的研究,有助于指导研究氯胺酮在成瘾动物体内的代谢动力学规律、细胞色素P<sub>450</sub>活性的调控和氯胺酮成瘾的相关性研究。

笔者以“细胞色素P<sub>450</sub>”“性别”“氯胺酮”“CYP2B”“CYP3A”“Sex”“Ketamine”等为关键词,组合查询1980—2016年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献256篇,其中有效文献62篇。现对CYP2B和CYP3A参与药物代谢的诱导、抑制和性别等影响因素及对氯胺酮代谢的影响进行综述,以为为进一步研究氯胺酮在成瘾动物体内代谢动力学规律及细胞色素P<sub>450</sub>活性的调控和相关性研究提供参考。

## 1 CYP2B

### 1.1 概述

CYP2B亚型参与包括化疗药、杀虫剂和诱变剂等许

[19] 吕凤芹,李煌,徐伟,等.基于中药醒鼻方的丹冰自微乳化给药系统的制备[J].药学报,2013,48(10):1602-1610.  
[20] 王超,李兆明,苗建武,等.含皂苷的β-榄香烯自微乳制备

\* 工程师,讲师,博士。研究方向:药(毒)物分析。电话:0818-2371672。E-mail:hongmark@126.com

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药(毒)物分析。电话:028-85501636。E-mail:linchuanliao@163.com

工艺的研究[J].中成药,2011,33(3):435-438.

[21] 蔡勤,李燕,黄燕萍.川芎油自微乳化软胶囊大鼠在体肠吸收研究[J].药学报,2009,44(4):425-429.

[22] 袁海建,陈彦,贾晓斌,等.自微乳药物传递系统及其在中药制剂研究中的应用[J].中国药房,2008,19(6):456-459.

(收稿日期:2016-10-31 修回日期:2017-07-14)  
(编辑:余庆华)

多药物的生物转化<sup>[17-19]</sup>。Swales K等<sup>[20]</sup>的研究显示,大鼠肝CYP2B基因转录活性诱导是通过一种具有锌指结构的受体CAR介导的,CAR受体又常被苯巴比妥和克霉唑等药物、毒物和类固醇激活<sup>[21]</sup>。在人体内,CYP2B6广泛存在于多个组织器官中,参与多种内源性和外源性物质的合成和代谢<sup>[22]</sup>,参与了临床约25%的药物代谢<sup>[8-9,23]</sup>。CYP2B6基因定位在19q12-13.2,全长28 kb,由8个内含子将9个外显子分隔开来,编码的蛋白质由491个氨基酸组成,相对分子量为58 268,与大鼠的CYP2B1基因有76%的相似。CYP2B6长期以来被认为在肝代谢药物过程中只起很小一部分作用,而很少被注意。近年来,由于发现CYP2B6在不同种族之间有不同的表达差异,开始引起了人们对其的研究兴趣<sup>[24]</sup>。

## 1.2 诱导因素

CYP2B家族可被苯巴比妥诱导。Pustyl'nyak VO等<sup>[25]</sup>的研究表明,类苯巴比妥物质的诱导作用通过CAR介导。Numazawa S等<sup>[26]</sup>研究发现,肝肿瘤影响CAR的核易位,进一步减弱苯巴比妥对肝CYP2B的诱导作用。苯巴比妥或与苯巴比妥类似的诱导剂使CAR快速转移到细胞核中,激活其目标基因的表达。苯巴比妥通过激活CAR诱导CYP2B,但其并不诱导CAR受体基因;而三苯基二胺(TPD)则能同时诱导大鼠CYP2B基因和CAR基因表达。Mishin VM、Pustyl'nyak VO等<sup>[27-28]</sup>研究发现,TPD对大鼠CYP2B有很高的诱导作用,而对小鼠并无诱导作用,这种种属间的差异是因为其CYP2B基因转录激活途径不同。磷酸酶抑制剂冈田酸(OA)可抑制苯巴比妥和TPD对CYP2B的诱导作用。Pustyl'nyak VO等<sup>[29]</sup>研究还发现,OA分别抑制苯巴比妥和TPD对CYP2B诱导活性的33%和44%,说明苯巴比妥诱导的CAR的核易位过程是一个敏感的磷酸化过程。Roberge C等<sup>[30]</sup>研究发现,以苯巴比妥为配体的 $\gamma$ -氨基丁酸也参与苯巴比妥对CYP2B基因的诱导调控。苯巴比妥对CYP2B的诱导作用,可加速体内物质的清除和增强解毒作用。Laaksonen M等<sup>[31]</sup>研究发现,苯巴比妥对CYP2B诱导能增强对异丙氟磷的解毒作用。Schoedel KA等<sup>[32]</sup>研究发现,乙醇也可诱导肝CYP2B1/2增强对尼古丁的体内代谢。给予大鼠乙醇1周可明显诱导肝CYP2B1/2酶表达,同时CYP2B1/2 mRNA的表达也明显增加,且与给予剂量有明显的依从关系。此外,异源物质对CYP2B的诱导作用和动物的种属也有一定的相关性。Pustyl'nyak VO等<sup>[28]</sup>研究发现,苯巴比妥可诱导大鼠和小鼠CYP2B mRNA表达和蛋白表达以及酶活性,而1,4-双[2-(3,5-二氯吡啶氧)]苯仅能诱导小鼠的CYP2B mRNA表达、蛋白表达以及酶活性,TPD仅能诱导大鼠的CYP2B mRNA表达、蛋白表达以及酶活性。

## 1.3 抑制因素

药物对CYP2B的抑制作用是多方面的,除表现为抑制基因和蛋白的表达外,还抑制其酶活性。Jacobs JM等<sup>[33]</sup>在研究亚砷酸盐对大鼠肝毒性作用时发现,在2.5~

10  $\mu\text{mol/L}$ 浓度时亚砷酸盐并没有毒性,但会降低CYP2B的表达;在25  $\mu\text{mol/L}$ 浓度时亚砷酸盐开始产生毒性;2.5  $\mu\text{mol/L}$ 浓度的亚砷酸盐则可降低苯巴比妥诱导CYP2B酶活性和蛋白表达量约50%,对CYP2B1 mRNA的诱导抑制率为25%;在5  $\mu\text{mol/L}$ 浓度时,亚砷酸盐可降低苯巴比妥诱导CYP2B酶活性和蛋白表达量约80%,对CYP2B1 mRNA的诱导抑制率为50%。

## 1.4 性别的影响

药物的代谢可能会受性别的影响<sup>[34-36]</sup>,表现为同种药物在不同性别动物体内对CYP2B的诱导作用不同,引起CYP2B的表达水平不同,从而呈现不同的代谢规律。Konno Y等<sup>[36]</sup>研究发现,给予大鼠50、100、200、400  $\mu\text{mol/kg}$ 剂量的尼卡地平时,100  $\mu\text{mol/kg}$ 及以上剂量组雄性大鼠CYP2B1和CYP2B2的蛋白水平均升高,而雌性大鼠该水平则没有上升。肝微粒体中CYP2B酶活性显示,给予200  $\mu\text{mol/kg}$ 剂量的利福平处理大鼠后,CYP2B酶活性呈时间依赖关系,在24 h时明显升高,雄鼠与对照组相比升高10倍,雌鼠与对照组相比升高30倍;而给予200  $\mu\text{mol/kg}$ 剂量的尼卡地平处理大鼠后,36 h后雄性大鼠CYP2B酶活性升高大约2倍,雌性大鼠则没有变化。雄性大鼠细胞色素P<sub>450</sub>相关药物代谢酶活性通常要比雌性大鼠高3~5倍<sup>[30]</sup>。Sharma MC等<sup>[37]</sup>报道,苯巴比妥可诱导雄性小鼠2个CYP2B亚型酶表达增加3~4倍,对雌性小鼠却是抑制其表达的75%。Yamada H等<sup>[38]</sup>也报道,小鼠CYP2B9的表达与雌激素密切相关。Jarukamjorn K等<sup>[39]</sup>研究发现,雌性小鼠肾CYP2B mRNA表达水平高于雄性小鼠,而肝组织中雌性小鼠CYP2B9的表达水平高于CYP2B10的表达水平,CYP2B10更多地表达在雄性小鼠肝组织;地塞米松诱导雄性小鼠肾CYP2B10 mRNA表达和蛋白表达水平显著高于对雌性小鼠的诱导。White IN等<sup>[40]</sup>的研究表明,他莫昔芬仅诱导雌性大鼠的CYP2B表达。

## 2 CYP3A

### 2.1 概述

CYP3A参与代谢了临床约50%的药物<sup>[7,23]</sup>,包括许多化疗药、类固醇激素等。CYP3A基因位于人类第7号染色体q21.3-22.1上,在人体内主要有CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP3A43等亚型;在人体肝组织中主要表达形式是CYP3A4,而在肝外组织中的主要表达形式是CYP3A5,在大鼠体内CYP3A1/2为主要表达形式,而在小鼠体内主要的表达形式为CYP3A11。CYP3A能代谢大量的底物,同时这些代谢底物有可能是CYP3A的诱导剂或者抑制剂<sup>[41]</sup>。

### 2.2 诱导因素

临床上的许多药物是CYP3A的诱导剂,其中比较确定的诱导剂主要有利福平、卡马西平、苯妥英、利血平、苯巴比妥,以及大环内酯类、糖皮质激素类等药物和抗心律失常药。有研究表明,CYP3A的诱导是通过PXR介导实现的<sup>[42-44]</sup>,其机制是通过PXR调节CYP3A



的转录活化,影响对潜在有毒化学物质(内源和外源)的代谢。因此,PXR作为CYP3A4转录调控的关键因子会影响药物的代谢过程。有研究证实,地塞米松明显诱导PXR野生型小鼠CYP3A11基因表达,而对PXR基因缺陷型小鼠CYP3A11基因表达无明显诱导作用<sup>[45-47]</sup>。而PXR的调控机制又与视黄醛X受体密切相关,两者通过形成二聚体的方式促进靶基因CYP3A的转录和酶蛋白的表达<sup>[48]</sup>。利福平和地塞米松能诱导人肝CYP3A4,而16 $\alpha$ -氰基孕烯醇酮却没有诱导作用;相反16 $\alpha$ -氰基孕烯醇酮和地塞米松能诱导大鼠肝CYP3A4,利福平却没有诱导作用<sup>[6]</sup>。这表明化学物质对CYP3A4的诱导作用会因种属的不同表现不同。

### 2.3 抑制因素

CYP3A常见的抑制剂包括环孢素、氟康唑、酮康唑、红霉素、伊曲康唑、甲氧咪呱、他莫昔芬、维拉帕米和胺碘酮等。抑制剂的抑制作用一般表现为抑制目的基因表达,部分抑制剂还可抑制相应的核受体基因表达。脂多糖对CYP3A的抑制就表现为既抑制小鼠PXR mRNA表达,并表现出剂量依赖关系,同时也抑制小鼠CYP3A11 mRNA的表达<sup>[49]</sup>。在炎症反应中,C反应蛋白对肝CYP3A基因的抑制,则是通过抑制核受体PXR基因表达来实现的<sup>[50]</sup>。在抑制作用过程中,药物对细胞色素P<sub>450</sub>的抑制,会降低药物的清除率,增加有害物质的毒性作用。但对细胞色素P<sub>450</sub>的抑制作用并不全是负性效果,如槲皮素可抑制CYP3A酶活性,达到提高吡格列酮治疗糖尿病效果的目的<sup>[51]</sup>。因此,在临床用药中可以利用CYP3A抑制剂来提高药物有效成分的生物利用度。

### 2.4 性别的影响

Kedderis GL、Kato R等<sup>[52-53]</sup>研究显示,机体对外来物质的药动学和毒性反应,在不同性别间有明显的不同,这种不同又与部分肝细胞色素P<sub>450</sub>在不同性别动物体内表达的量直接相关。这种相关性在大鼠的肝药酶上比其他动物更为明显。Ribeiro V等<sup>[54]</sup>研究发现,雄性大鼠阉割90 d,会导致肝CYP3A2 mRNA的表达急剧下降80%;在给予雄性激素后,CYP3A2 mRNA的表达很快恢复到正常生理水平,表明大鼠肝CYP3A2的表达与雄性激素有直接的相关性。Liu L等<sup>[55]</sup>在研究雷公藤对大鼠体内的毒性作用时发现,在大鼠肝微粒体的孵育反应中,大鼠对雷公藤的代谢作用有明显性别间差异,这种差异可被抗大鼠CYP3A2抗体抑制。

## 3 氯胺酮的代谢

氯胺酮在体内被N-去甲基化代谢为去甲氯胺酮,去甲氯胺酮进一步被羟化代谢为羟去甲氯胺酮。究竟有哪些细胞色素P<sub>450</sub>参与了氯胺酮的体内代谢,以及在代谢过程中起到的作用如何,目前的研究报道结论并不一致。Yanagihara Y等<sup>[56]</sup>报道,与其他细胞色素P<sub>450</sub>比较,CYP2B6催化氯胺酮N-去甲基化的K<sub>m</sub>最小,而且CYP2B6酶活性特异性抑制剂奥芬那君能同时抑制2种对映体N-去甲基化作用的60%~70%,提示CYP2B6主要催化氯胺酮的N-去甲基化。Hijazi Y等<sup>[57]</sup>研究指出,

代谢高浓度的氯胺酮时,CYP3A4起主要作用;而代谢低浓度氯胺酮时,又是CYP2B6占主要地位。

赵芸慧等<sup>[58]</sup>研究发现,CYP3A4的活性探针硝苯地平能加快氯胺酮的代谢速率,而CYP3A4酶活性特异性抑制剂孕二烯酮能明显抑制氯胺酮的代谢速率。同样,CYP2B6的活性探针丁氨苯丙酮能加快氯胺酮的代谢速率,而CYP2B6酶活性特异性抑制剂奥芬那君也可抑制氯胺酮的代谢速率<sup>[59]</sup>,且氯胺酮代谢速率与性别有相关性。代晶等<sup>[60-61]</sup>研究发现,在雄性大鼠的肝微粒体中氯胺酮消除速率均明显高于雌性大鼠,氯胺酮多次给药后也能显著诱导CYP2B酶活性。

此外,药物间的相互作用也会影响氯胺酮的体内代谢。Hagelberg NM等<sup>[62]</sup>研究发现,CYP3A的抑制剂克拉霉素可明显改变氯胺酮的体内代谢动力学。

## 4 结语

对细胞色素P<sub>450</sub>的诱导和抑制将影响药物在体内的代谢以及其毒性反应。CYP2B和CYP3A是肝药酶中重要的两大酶系,二者参与了代谢临床大多数药物,包括氯胺酮。除了诱导和抑制的影响因素外,性别也会影响CYP2B和CYP3A的功能和表达,而这些影响主要是通过基因表达和蛋白表达来实现的。因此,研究细胞色素P<sub>450</sub>的基因表达和蛋白表达能更好地阐释药物在体内的代谢动力学规律。

氯胺酮是一种被广泛滥用的药物,其作为底物对相应的细胞色素P<sub>450</sub>也有诱导作用,而这些诱导作用与性别也有一定的关系。药物与药物间的相互作用也会影响氯胺酮的体内代谢,同时氯胺酮还具有成瘾性和个体的耐受差异性,而在这方面的相关性研究较少。通过研究成瘾动物体内细胞色素P<sub>450</sub>的基因表达和蛋白表达,有助于阐释氯胺酮在成瘾动物体内的代谢动力学规律,了解成瘾动物体内细胞色素P<sub>450</sub>活性的调控机制,包括与氯胺酮成瘾的相关性研究。

## 参考文献

- [1] Conney AH. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons: G.H.A Clowes Memorial Lecture[J]. *Cancer Res*, 1982, 42(12): 4875-4917.
- [2] Gonzalez FJ. The molecular biology of cytochrome P<sub>450</sub>[J]. *Pharmacol Rev*, 1988, 40(4): 243-288.
- [3] 贺全仁. 人类细胞色素P<sub>450</sub>同工酶与药物代谢[J]. *中国临床药理学与治疗学杂志*, 1997, 2(4): 307-310.
- [4] Hewitt NJ, Lecluyse EL, Ferguson SS. Induction of hepatic cytochrome P<sub>450</sub> enzymes: methods, mechanisms, recommendations, and in vitro-in vivo correlations[J]. *Xenobiotica*, 2007, 37(10/11): 1196-1224.
- [5] Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006, 2(6): 875-894.
- [6] Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, et al. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome

- P<sub>450</sub> enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 199(3): 193–209.
- [ 7 ] Ekins S, Wrighton SA. The role of CYP2B6 in human xenobiotic metabolism[J]. *Drug Metab Rev*, 1999, 31(3): 719–754.
- [ 8 ] 周宏灏. 遗传药理学[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 82–117.
- [ 9 ] Handschin C, Meyer UA. Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 55(4): 649–673.
- [10] Tompkins LM, Wallace AD. Mechanisms of cytochrome P<sub>450</sub> induction[J]. *J Biochem Mol Toxic*, 2007, 21(4): 176–181.
- [11] Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Drocourt L, *et al.* The expression of CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 genes: a tangle of networks of nuclear and steroid receptors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1619(3): 243–253.
- [12] Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: a review of problem use and dependence[J]. *J Psychoactive Drugs*, 2001, 33(2): 151–158.
- [13] Moore KA, Sklerov J, Levine B, *et al.* Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption[J]. *J Anal Toxicol*, 2001, 25(7): 583–588.
- [14] Parsons JT, Kelly BC, Wells BE. Difference in club drug use between heterosexual and lesbian/bisexual females[J]. *Addict Behav*, 2006, 31(12): 2344–2349.
- [15] Topp L, Hando J, Dillon P. Sexual behaviour of ecstasy users in Sydney, Australia[J]. *Culture Health and Sexuality*, 1999, 1(2): 147–159.
- [16] Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA[J]. *Psychopharmacology*, 2001, 154(2): 161–168.
- [17] Chang TKH, Yu L, Maurel P, *et al.* Enhanced cyclophosphamide and ifosfamide activation in primary human hepatocyte cultures: response to cytochrome P<sub>450</sub> inducers and autoinduction by oxazaphosphorines[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(10): 1946–1954.
- [18] Choi HS, Chung M, Tzamelis I, *et al.* Differential transactivation by two isoforms of the orphan nuclear hormone receptor CAR[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(38): 23565–23571.
- [19] Dehal SS, Kupfer D. Metabolism of the proestrogenic pesticide methoxychlor by hepatic P<sub>450</sub> monooxygenases in rats and humans. Dual pathways involving novel ortho ring-hydroxylation by CYP2B[J]. *Drug Metab Dispos*, 1994, 22(6): 937–946.
- [20] Swales K, Negishi M. CAR, driving into the future[J]. *Mol Endocrinol*, 2004, 18(7): 1589–1598.
- [21] Kretschmer XC, Baldwin WS. CAR and PXR: xenosensors of endocrine disruptors?[J]. *Chem Biol Interact*, 2005, 155(3): 111–128.
- [22] Miksys S, Lerman C, Shields PG, *et al.* Smoking, alcoholism and genetic polymorphisms alter CYP2B6 levels in human brain[J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45(1): 122–132.
- [23] Hewitt NJ, Gómez Lechón MJ, Houston JB, *et al.* Primary hepatocytes: current understanding of the regulation of metabolic enzymes and transporter proteins, and pharmaceutical practice for the use of hepatocytes in metabolism, enzyme induction, transporter, clearance, and hepatotoxicity studies[J]. *Drug Metab Rev*, 2007, 39(1): 159–234.
- [24] Ariyoshi N, Miyazaki M, Toide K, *et al.* A single nucleotide polymorphism of CYP2B6 found in Japanese enhances catalytic activity by autoactivation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 281(5): 1256–1260.
- [25] Pustyl'nyak VO, Gulyaeva LF, Lyakhovich VV. CAR expression and inducibility of CYP2B genes in liver of rats treated with PB-like inducers[J]. *Toxicology*, 2005, 216(2/3): 147–153.
- [26] Numazawa S, Shindo S, Maruyama K, *et al.* Impaired nuclear translocation of CAR in hepatic preneoplastic lesions: association with an attenuated CYP2B induction by phenobarbital[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(17): 3560–3564.
- [27] Mishin VM, Gutkina NI, Liakhovich VV, *et al.* Comparison of the inducing effect of triphenyldioxan, bis(dichloropyridyloxy)benzene and phenobarbital on the liver monooxygenase[J]. *Biokhimiia*, 1990, 55(1): 29–36.
- [28] Pustyl'nyak VO, Lebedev AN, Gulyaeva LF, *et al.* Comparative study of CYP2B induction in the liver of rats and mice by different compounds[J]. *Life Sci*, 2007, 80(4): 324–328.
- [29] Pustyl'nyak VO, Zakharova LY, Mikhailova ON, *et al.* In vivo effects of protein kinase and phosphatase inhibitors on CYP2B induction in rat liver[J]. *Toxicology*, 2005, 207(2): 315–322.
- [30] Roberge C, Beaudet MJ, Anderson A. GABA<sub>A</sub>/central benzodiazepine receptor and peripheral benzodiazepine receptor ligands as inducers of phenobarbital-inducible CYP2B and CYP3A[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(7): 1383–1389.
- [31] Laaksonen M, Kaliste-Korhonen E, Karenlampi S, *et al.* P<sub>450</sub> enzyme CYP2B catalyzes the detoxification of diisopropyl fluorophosphate[J]. *Chem Biol Interact*, 1995, 94(3): 197–213.
- [32] Schoedel KA, Sellers EM, Tyndale RF. Induction of CYP2B1/2 and nicotine metabolism by ethanol in rat liver but not rat brain[J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62(8): 1025–1036.
- [33] Jacobs JM, Nichols CE, Andrew AS, *et al.* Effect of arsenite on induction of CYP1A, CYP2B, and CYP3A in primary cultures of rat hepatocytes[J]. *Toxicol Appl Pharm*, 1999, 157(1): 51–59.
- [34] Waxman DJ. Regulation of liver-specific steroid metabolizing cytochromes P<sub>450</sub>: cholesterol 7  $\alpha$ -hydroxylase, bile acid 6 $\beta$ -hydroxylase, and growth hormone-responsive steroid hormone hydroxylases[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992, 43(8): 1055–1072.

- [35] Shapiro BH, Agrawal AK, Pampori NA. Gender differences in drug metabolism regulated by growth hormone[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1995, 27(1):9-20.
- [36] Konno Y, Sekimoto M, Nemoto K, *et al*. Sex difference in induction of hepatic CYP2B and CYP3A subfamily enzymes by nicardipine and nifedipine in rats[J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2004, 196(1):20-28.
- [37] Sharma MC, Agrawal AK, Sharma MR, *et al*. Interactions of gender, growth hormone, and phenobarbital induction on murine CYP2B expression[J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, 56(9):1251-1258.
- [38] Yamada H, Gohyama N, Honda S, *et al*. Estrogen-dependent regulation of the expression of hepatic CYP2B and 3A isoforms: assessment using aromatase-deficient mice [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2002, 180(1):1-10.
- [39] Jarukamjorn K, Sakuma T, Yamamoto M, *et al*. Sex-associated expression of mouse hepatic and renal CYP2B enzymes by glucocorticoid hormones[J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62(2):161-169.
- [40] White IN, Davies A, Smith LL, *et al*. Induction of CYP2B1 and 3A1, and associated monooxygenase activities by tamoxifen and certain analogues in the livers of female rats and mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 1993, 45(1):21-30.
- [41] Plant N. The human cytochrome P<sub>450</sub> sub-family: transcriptional regulation, inter-individual variation and interaction networks[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, doi: 10.1016/j.bbagen.2006.09.024.
- [42] Kliewer SA, Moore JT, Wade L, *et al*. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway[J]. *Cell*, 1998, 92(1):73-82.
- [43] Moore LB, Maglich JM, McKee DD, *et al*. Pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR), and benzoate X receptor (BXR) define three pharmacologically distinct classes of nuclear receptors[J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16(5):977-986.
- [44] Blumberg B, Sabbagh W, Juguilon H, *et al*. SXR, a novel steroid and xenobiotic-sensing nuclear receptor[J]. *Genes Dev*, 1998, 12(20):3195-3205.
- [45] Xie W, Barwick JL, Downes M, *et al*. Humanized xenobiotic response in mice expressing nuclear receptor SXR[J]. *Nature*, 2000, doi:10.1038/35019116.
- [46] Teng S, Piquette-Miller M. The involvement of the pregnane X receptor in hepatic gene regulation during inflammation in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(2):841-848.
- [47] Ma X, Shah Y, Cheung C, *et al*. The pregnane X receptor gene-humanized mouse: a model for investigating drug-drug interactions mediated by cytochromes P<sub>450</sub>3A[J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(2):194-200.
- [48] Xie W, Barwick JL, Simon CM, *et al*. Reciprocal activation of xenobiotic response genes by nuclear receptors SXR/PXR and CAR[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(23):3014-3023.
- [49] Xu DX, Wei W, Sun MF, *et al*. Kupffer cells and reactive oxygen species partially mediate lipopolysaccharide-induced downregulation of nuclear receptor pregnane X receptor and its target gene CYP3A in mouse liver[J]. *Free Radical Bio Med*, 2004, 37(1):10-22.
- [50] Ding X, Staudinger JL. Repression of PXR-mediated induction of hepatic CYP3A gene expression by protein kinase C[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69(5):867-873.
- [51] Umathe SN, Dixit PV, Kumar V, *et al*. Quercetin pretreatment increases the bioavailability of pioglitazone in rats: involvement of CYP3A inhibition[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(8):1670-1676.
- [52] Kedderis GL, Mugford CA. Sex-dependent metabolism of xenobiotics[J]. *Drug Metab Rev*, 1998, 30(3):441-498.
- [53] Kato R, Yamazoe Y. Sex-specific cytochrome P<sub>450</sub> as a cause of sex-and species-related differences in drug toxicity[J]. *Toxicol Lett*, 1992, doi: 10.1016/0378-4274(92)90245-F.
- [54] Ribeiro V, Lechner MC. Cloning and characterization of a novel CYP3A1 allelic variant: analysis of CYP3A1 and CYP3A2 sex-hormone-dependent expression reveals that the CYP3A2 gene is regulated by testosterone[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1992, 293(1):147-152.
- [55] Liu L, Jiang ZZ, Liu J, *et al*. Sex differences in subacute toxicity and hepatic microsomal metabolism of triptolide in rats[J]. *Toxicology*, 2010, 271(1/2):57-63.
- [56] Yanagihara Y, Kariya S, Ohtani M, *et al*. Involvement of CYP2B6 in N-demethylation of ketamine in human liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, 29(6):887-890.
- [57] Hijazi Y, Bouliou R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(7):853-858.
- [58] 赵芸慧, 王晓龙, 田阿勇, 等. 人肝微粒体中 CYP2B6 对氯胺酮代谢的催化作用[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(11):1622-1623.
- [59] 赵芸慧, 田阿勇, 马虹, 等. 人肝微粒体中 CYP3A4 对氯胺酮代谢的催化作用[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(7):986-988.
- [60] 代晶, 杨万清, 廖林川. 氯胺酮多次给药对大鼠肝微粒体内细胞色素 P<sub>450</sub>2B 酶的诱导作用[J]. *成都医学院学报*, 2012, 7(3):383-385.
- [61] 代晶, 杨万清. HPLC 法测定大鼠离体肝微粒体中氯胺酮和去甲氯胺酮的含量及其性别差异研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(21):1957-1959.
- [62] Hagelberg NM, Peltoniemi MA, Saari TI, *et al*. Clarithromycin, a potent inhibitor of CYP3A, greatly increases exposure to oral S-ketamine[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(6):625-629.

(收稿日期:2016-11-03 修回日期:2017-01-21)

(编辑:余庆华)