

# 高原环境影响药物代谢细胞色素 P450 酶活性的研究进展

郝颖<sup>1,2</sup>, 王荣<sup>1,2,3</sup>, 谢华<sup>2</sup>, 孙玉环<sup>2,3</sup>, 李文斌<sup>2</sup>, 贾正平<sup>1,2,3</sup>

(兰州大学 1. 生命科学学院, 3. 药学院, 甘肃 兰州, 730000; 2. 兰州军区兰州总医院  
全军高原损伤防治重点实验室, 甘肃 兰州 730050)

**摘要:** 细胞色素 P450 酶是参与人体药物代谢的主要酶类。高原环境具有氧分压降低、气候寒冷和紫外线强的特点。氧分压低会造成机体各器官缺氧, 出现各种不适症状。同时, 大量研究认为在高原环境下, 缺氧等因素使细胞色素 P450 酶的代谢活性以及同工酶的表达发生变化, 从而导致相关药物代谢及动力学的变化。另外, 一些细胞因子和表达通路的改变也与高原环境下 P450 酶代谢活性的改变相关。目前, 高原适应性人群与平原世居人群的 P450 酶代谢活性不同, 其差异已有报道, 且相关分子机制的研究已成为新的热点。本文介绍了高原环境的特点和细胞色素 P450 的研究进展, 并综述了高原缺氧环境下对该酶作用机制的研究进展。

**关键词:** 细胞色素 P450 酶系统; 高原; 代谢

**中图分类号:** Q55 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)05-0898-05

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.05.024

高原具有独特的环境特征, 其中低氧和低压是影响人体正常生命活动的主要因素。随着高原医学和药理学的发展, 高原疾病的防治工作, 以及高原环境对药物代谢的影响等方面的研究已经取得了一定进展。但是, 高原环境如何影响药物代谢, 以及相关机制方面的研究仍处于探索阶段, 本文对近年来高原环境对影响药物代谢的主要酶系—细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶活性的研究现状做一综述。

## 1 高原环境的特殊性

高原是指海拔高度一般在 1000 m 以上、面积广大、地形开阔、周边以明显的陡坡为界以及比较完整的大面积隆起地区<sup>[1]</sup>。高原有其独特的环境特征, 首先大气压低、含氧量和氧分压低。在平原地区, 大气压为 760 mmHg (1 mmHg = 133.3 Pa), 氧分压为 159 mmHg, 氧分压大约占大气压的 20.93%。当海拔达到 3500 m 时, 大气压和氧分压分别下降到 493 mmHg 和 103 mmHg, 氧分压与平原地区相比降低了 35%, 而海拔达到 4500 m 时, 氧分压降低 40% (91 mmHg)。氧分压的降低使进入气管和肺泡的氧气减少, 造成了机体各组织器官的缺氧<sup>[2]</sup>。其次, 高原地区气候寒冷和紫外线强。这种特殊的环境因素容易引起人体一系列的不适反应, 如头疼、气短、恶心、呼吸急促、心跳加快、呕吐和失眠等<sup>[3]</sup>。

近些年来, 随着西北大开发、高原旅游业的兴起及高原

突发事件的增加, 使得高原活动日益频繁, 高原急救、治疗及高原防护用药迫在眉睫, 高原治疗用药逐渐成为医学和药学研究人员关注的重点, 相关高原环境下的药物代谢研究逐渐被重视。另外, 鉴于高原的特殊环境, 关注高原居住人群的个体化用药, 以及高原地区驻防和救灾官兵的用药成为药学工作者责无旁贷的任务。

## 2 与药物代谢相关的细胞色素 P450 酶

### 2.1 细胞色素 P450 酶的分类

在人体各个器官中, 肝是药物代谢的主要器官。而在代谢药物中起关键作用的酶是位于肝微粒体的 CYP 酶系。该酶系是由一个庞大的基因家族编码调控的混合功能氧化酶系统。CYP 酶因自身在还原状态下能与 CO 结合, 在波长为 450 nm 处有一最大吸收峰而得名。CYP 酶参与大部分药物和外源物的生物氧化, 其中包括烷基的羟基化、烷基的环氧化、羟基的氧化、CYP 氨基部位上的羟基化和氧化等。涉及大多数药物代谢的酶系主要有 CYP1, CYP2 和 CYP3 3 个家族, 相关的 7 种重要的亚基包括: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1 和 CYP3A, 它们分别占 CYP 总量的 13%, 4%, 0.2%, 20%, 1%~2%, 7% 和 30%<sup>[4]</sup>。各基因尚存在着大量等位基因, 大量等位基因的存在是引起 CYP 药物氧化代谢个体差异和种族差异的生化基础<sup>[4-5]</sup>。其中 CYP3A4 是成人肝 CYP 中最重要的成分, 大约 50% 的药物是通过 CYP3A4 代谢的。此外, 该酶还参与了部分前致癌物质的活化, 与之相关的药物相互作用亦十分多见。

### 2.2 细胞色素 P450 酶的检测方法

#### 2.2.1 肝微粒体酶蛋白的制备与测定

肝微粒体酶蛋白的制备关键取决于酶活性不被降解。目前常用差速离心与超高速 (105 000 × g) 离心沉淀联用的方法制备肝微粒体, 并保证缓冲液接近生理状态。制备肝微粒体后, 进行微粒体蛋白浓度和 CYP 含量的测定以便为 CYP 酶活性进一步研究提供可靠依据。目前常用于肝微粒

**基金项目:** 国家科技重大项目 (2008ZXJ09014-010); 全军医药科研“十二五”重点项目 (BWS12J012); 全军医药科研“十二五”项目 (CWS11C231)

**作者简介:** 郝颖 (1987-), 女, 硕士, 主要从事高原药物代谢动力学研究, E-mail: haoy11@lzu.edu.cn; 贾正平 (1957-), 男, 博士生导师, 教授, 主要从事临床药物分析研究; 王荣 (1969-), 男, 教授, 主要从事药物分析及药代动力学研究。

**通讯作者:** 贾正平, E-mail: jiazp166@sina.com, Tel: (0931) 8994652; 王荣, E-mail: wangrong-69@163.com, Tel: (0931) 8994675

体总蛋白浓度测定法有 Folin-酚试剂法 (Lowry 法)、紫外吸收法、考马斯亮蓝法,还有近年来广为应用的 BCA 法; CYP 酶含量的测定常用 CO 差示光谱法<sup>[6-8]</sup>。

### 2.2.2 细胞色素 P450 酶活性的检测方法

药物代谢是由具有催化活性的 CYP 酶进行的。目前,国外已将 CYP 及其相关亚型的测定列入新药的筛选及代谢研究的必须项目,但我国还处于探索阶段,尤其在高原等特殊环境下的对 CYP 酶与药物相互作用的研究还较少,所以应倡导该方面的研究,为高原药物的研发和筛选提供依据。

分析检测 CYP 酶活性的方法简述如下。

(1) 基因分析法 即采用基因分型的方法直接测定特定的 DNA 变异来评价药物代谢酶<sup>[9]</sup>。CYP 酶的遗传多样性是该方法的理论基础。Özdemir 等<sup>[10]</sup>认为, CYP3A 活性在个体之间的差异,其差异 60%~90% 是由于基因突变造成的。遗传多态性改变酶的表达型可能导致药物代谢在不同个体间的差异。但是由于个体代谢酶基因的变异发生频率较低,而且很多变异是非特征性的且基因型检测费用高,只能定性不能定量等原因都限制了该方法的实际应用。

(2) 免疫印迹法 蛋白免疫印迹法是分子生物学中常用的检测蛋白质表达活性的方法。Fradette 等<sup>[11]</sup>用该方法比较了在中度缺氧和空白组中 CYP 亚型蛋白的表达活性。免疫印迹法需要制备各个亚型的蛋白单体和该蛋白单体的单克隆抗体。该方法只能定性或半定量地说明酶活性蛋白表达的变化,而不能定量说明酶活性的改变程度,可以作为检测 P450 酶活性的辅助方法。

(3) 探针药物法 (表 1) 即某些经 CYP 代谢的药物,以其代谢物和原型药的比例或速率衡量代谢能力变化的方法。探针药物法直接考察了药物代谢的酶活性 (表现型),不仅考虑了基因而且还考虑了环境等其他因素对代谢酶活性的影响。但是,单一探针只能用于一种同工酶的测定,而且个体间变异较大。所以,为此“鸡尾酒”(Cocktail) 探针药物法逐渐兴起。该方法通过同时给予多种相对低剂量的探针药物,测定样本中每个探针药物的代谢率或产物的生成量等指标,以期获得多个代谢酶的表达信息<sup>[12]</sup>。“Cocktail”法最重要的优点在于可以在一次实验中完成多个代谢酶的评价,并且可以评价多种药物在体内的相互作用。如 Schellens 等<sup>[13]</sup>的研究中使用尼非地平、美芬妥英和司巴丁构成的“Cocktail”探针,结果发现,服用奎尼丁后司巴丁和尼非地平的代谢被明显地抑制,推断这种抑制作用主要是由于共同的药物代谢酶参与而引起的。

表 1 细胞色素 P450 (CYP) 酶主要亚型的常用探针药物及其代谢产物

CYP	探针药物	代谢产物
CYP1A2	非那西丁	对乙酰基酚
CYP2C9	甲苯磺丁脲	4-羟基甲苯磺丁脲
CYP2C19	S-美芬妥英	4-羟基美芬妥英
CYP2D6	丁洛洛尔	羟基丁洛洛尔
CYP3A4	咪达唑仑	1-羟基咪达唑仑

探针药物法的有效应用需要借助高通量和精确的分析手段,目前常用的是高效液相色谱-质谱联用 (high perform-

ance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS) 等方法检测哺乳动物探针药物在血清中的代谢率或清除率。王丹等<sup>[14]</sup>用 HPLC-MS/MS 的方法同时测定了 6 种探针药物的代谢率并建立了快速评价 CYP 同工酶活性的方法。HPLC-MS/MS 方法稳定,具有较高的灵敏度和分辨率,在探针药物的检测方面具有很大的应用潜力。

## 3 高原环境对细胞色素 P450 酶系的影响

### 3.1 急性缺氧对肝生物转化外源物能力的影响

目前已有多种方法考察了急性缺氧对肝生物转化外源物能力的影响。当动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>) 降低时,大鼠肝中环己巴比妥代谢率下降。PaO<sub>2</sub> 的急性降低造成了环己巴比妥代谢的急剧减少,相当于吸入一氧化碳后血红蛋白脱饱和。小鼠连续 5 d 暴露在 5500 m 的高海拔环境下,脑中的环己巴比妥水平和环己巴比妥睡眠时间减少。这些动物表现出微粒体部分催化能力的增加,氯苯唑胺 (zoxazolamine) 和巴比妥的在体研究也得出类似的结果<sup>[15]</sup>。相反,模拟 5500 m 海拔高原低氧环境,饲养大鼠 3 个月,其 CYP 的总量减少,肝组织匀浆的抗氧化酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶同样减少<sup>[16]</sup>。这些实验表明,缺氧改变了一些外源性物质的动力学,但没有给出足够证据说明其改变的原因。

### 3.2 缺氧环境下通过细胞色素 P450 酶催化的药物代谢动力学的变化

近期研究通过动物体内模型阐明血氧不足对 CYP 活性的影响。将家兔置于低浓度氧环境中 9.5 h,使 PaO<sub>2</sub> 稳定于 50 mmHg 附近,茶碱的清除率从  $1.57 \pm 0.05$  下降到  $(1.16 \pm 0.09) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $P < 0.05$ )。有趣的是,高碳酸血症中毒 (PaCO<sub>2</sub> ≈ 57 mmHg, pH ≈ 7.25) 使茶碱的清除率降低为  $(1.21 \pm 0.12) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,但代谢性酸中毒 (pH ≈ 7.26) 没有这种现象。低氧血症和高碳酸血症结合可进一步降低茶碱的清除率达到  $(1.13 \pm 0.05) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。大鼠间歇性缺氧也降低了茶碱的清除率<sup>[17]</sup>。

在体实验中,以呼吸室内空气的家兔作为对照组,急性中度低氧血症 [PaO<sub>2</sub> = (51 ± 1) mmHg], 高碳酸血症 [PaCO<sub>2</sub> = (68 ± 1) mmHg], 或低氧血症和高碳酸血症相结合 [PaO<sub>2</sub> = (53 ± 1) 和 PaCO<sub>2</sub> = (61 ± 1) mmHg] 组没有改变注射利多卡因的清除率。此外,清醒的比格犬在 8% FiO<sub>2</sub> 的环境中生存 6 d,保持 PaO<sub>2</sub> 为 45 mmHg,虽然引起血浆中单乙基甘油二甲基苯胺和甘氨酸二甲代苯胺浓度增加,但利多卡因的清除率没有改变。利多卡因通过 CYP3A4, CYP1A2, 和 CYP2C9 进行 N-脱乙基形成单乙基甘油二甲基苯胺,3-羟基化生成 3-OH-利多卡因催化几乎完全由 CYP1A2 完成, CYP3A4 只有极少部分参与<sup>[18-19]</sup>。

### 3.3 缺氧环境对细胞色素 CYP450 酶活性的影响

用家兔进行在体实验,评价急性中度低氧血症 (PaO<sub>2</sub> = 48 mmHg), 高碳酸血症 (PaCO<sub>2</sub> = 65 mmHg) 或低氧血症和高碳酸血症相结合 (PaO<sub>2</sub> = 51 mmHg 和 PaCO<sub>2</sub> = 72 mmHg) 对苯妥英动力学的的影响。虽然其他实验条件并没有改变苯妥英药代动力学,但低氧血症使苯妥英的清除率减少了 50%<sup>[20]</sup>。苯妥英的生物转化主要由 CYP2C9 和较大部分的 CYP2C19 催化<sup>[21]</sup>。

家兔急性中度缺氧 ( $\text{PaO}_2 = 50 \text{ mmHg}$ ) 减少了丙泊酚 (异丙酚) 的清除率。值得注意的是, 在离体实验中, 低氧血症影响肝组织匀浆中丙泊酚的生物转化, 但在肺组织匀浆中没有影响<sup>[22]</sup>。丙泊酚生物转化的主要途径是经尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶 LA9 亚型转化成葡萄糖醛酸。丙泊酚也会由一些 CYP 亚型催化进行环羟化反应, 例如: CYP2B6 催化生成 4-羟基-异丙酚的能力类似于 CYP2C9, 比 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 的催化能力大 4 至 10 倍<sup>[23-24]</sup>。

目前关于高原环境的动物实验主要是在高压氧舱中模拟高原缺氧的条件下进行的。Proulx 等<sup>[25]</sup>在 1995 年报道了家兔急性缺氧 8 h 后, CYP 酶的含量降低而 CYP 酶的活性没有变化, 24 h 后酶的含量和活性都降低, 提示高原低氧环境可能降低 CYP 酶的代谢活性, 但是与时间有关, 在较短时间内酶的活性没有明显变化可能因为动物体内存在代偿性反应。在高海拔慢性缺氧状态下, CYP2C9 和 CYP2C19 的蛋白表达无影响, 而高海拔急性缺氧使 CYP2C19 活性显著升高<sup>[26]</sup>。在中度缺氧的条件下, 雄兔肝微粒体酶的代谢活性也发生改变。实验表明, CYP1A1、CYP1A2、CYP2B4、CYP2C5 和 CYP2C16 的活性降低, CYP3A6 的活性增强。由于肝 CYP 酶对药物进行生物转化是一个耗氧的过程, 所以, 有研究人员推断在缺氧期间, 肝代谢转化药物的能力是受到抑制。动物实验结果显示, 缺氧对 CYP 酶的催化活性和水平结果有争议。有些研究表明降低活性, 而有些报道称增加或保持不变, 甚至一些其他动物实验显示了双向结果, 提示对 CYP 酶的影响依赖于缺氧时间或缺氧程度。2002 年, Jürgens 等<sup>[27]</sup>第一次做了关于高原对药物介导的 CYP 酶活性的影响的人体试验, 通过高效液相色谱法测定探针药物的清除率考察了人体重要的几种 CYP 酶亚型。其中 CYP2D6 和 CYP3A4 的活性稍有减少, 回到平原后活性升高, 而 CYP1A2 和 CYP2C19 可能有所增加, 但变化无统计学意义。2009 年, 李向阳等<sup>[28-29]</sup>报道了有关中国人急进高原的药代动力学, 由平原急进高原 (3780 m) 的志愿者和常驻高原的志愿者之间磺胺甲噁唑的药代动力学有明显差异。磺胺甲噁唑是 CYP2C8 的探针药物, 可以为 CYP2C8 活性的研究提供参考。De Bock 等<sup>[30]</sup>首次在体外将探针药物与大鼠肝微粒体细胞共孵育, 并用 HPLC-MS/MS 的方法定量检测了 CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP2C9 的活性:  $0.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的微粒体蛋白, 孵育 15 min 后, CYP1A2、CYP2E1 和 CYP2C9 的催化活性分别为 776.22, 1290.18, 725.59 和  $381.48 \text{ nmol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

综合考虑, 动物研究表明, 急性中度缺氧 ( $\text{PaO}_2 \approx 45 \text{ mmHg}$ ) 通过 CYP1A、CYP2A、CYP2B、CYP2C 和 CYP2E 亚型对外源性化学物质的生物转化清除率产生影响。外源性化学物质生物转化主要由 CYP2D 和 CYP3A 催化可能不会受到缺氧影响。人体试验观察到, 实验性低氧血症中葡萄糖醛酸基转移酶, 磺基转移酶和 N-乙酰基转移酶的活性不会降低。

### 3.4 高原环境对 P450 酶的调节作用的机制

对于高原环境对 CYP 酶的调节作用的机制研究, 现在还处于探索阶段, 尚无明确的根据。有报道称<sup>[31]</sup>血浆介质中对 CYP 亚基起下调作用的是干扰素- $\gamma$ , 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  和 IL-2。促红细胞生成素也参与增加

CYP 酶的活性和增强 CYP3A4 的表达。低氧诱导因子-1 是目前研究较多的关于高原低氧的细胞调节因子。低氧诱导因子-1 作为低氧应答时基因表达和恢复细胞内环境稳定的调节中心, 可以稳定地表达并调控一系列低氧相关基因, 低氧诱导因子-1 可以与 CYP3A6 的启动子结合, 反式激活 CYP3A6 的基因并诱导基因表达<sup>[32]</sup>。胎儿在母体内类似于缺氧环境, 有研究证明, 低氧诱导因子-1 $\alpha$  在胎儿体内对 CYP3A 基因的表达机制与成年人不同<sup>[33]</sup>。目前, 已知的高原低氧适应人群有 3 类: ① 南美安第斯山的印第安人; ② 喜马拉雅山的藏族人; ③ 非洲埃塞俄比亚人。我国科学家与国外研究机构联合对世居藏族人群的基因组进行测序。结果表明, 藏族人群存在高原适应相关的候选基因。该研究成果在基因水平上阐明了人体在高原环境长期适应过程中的调控结果, 其中有关 CYP17A1 及 CYP2E1 等与 CYP 酶的相关基因的适应性突变可能成为藏族人群对高原环境适应性的基因凭证<sup>[34-35]</sup>。但相关基因单核苷酸多态性的改变与基因表达的联系, 以及表达调控的机制研究尚不多见, 尤其是突变基因的表达是否会对药物代谢的相关酶系产生影响未见报道, 具有较大的研究空间。

## 4 展望

20 世纪 70 年代以后, 高原医学和药理学开始发展起来, 前期主要集中在高原反应和高原疾病起因的描述, 随着对高原环境的了解加深, 高原低氧对药物代谢的影响等方面的研究逐渐展开。虽然在高原 CYP 和代谢机制方面的研究取得了一定的进展, 但仍有着很大的研究前景: ① 前期的研究主要集中在大鼠、家兔等哺乳动物在低压氧舱下的模拟实验, 而动物与人的药物代谢仍有较大区别, 低压氧舱也缺乏考虑高原寒冷、辐射、昼夜温差大等自然环境因素, 近些年来人们已经开始重视以世居高原人群和急进高原人群作为研究对象, 但仍缺乏有力实验支持。② 目前酶活性的检测方法多采用高效液相色谱和质谱联用等, 定量考察探针药物经过某种酶代谢后的代谢产物, 但该方法对仪器水平要求较高, 有文献报道可以采用多种 CYP 酶特异性底物与微粒体蛋白共孵育的方法同时检测多个底物的代谢产物, 该方法虽然条件并不完善, 但简单, 可靠, 具有较好的推广价值。③ 前期的研究工作主要集中在生理学和药理学水平上, 综合细胞生物学和分子生物学的发展, 可以在细胞传导和基因调控水平上, 深入探讨 CYP 酶在高原环境下的代谢机制。

### 参考文献:

- [1] Jiang WJ, Shi L, Huang H, Zhao SJ. Plateau environment on drug metabolism effect[J]. *Guangdong Med J* (广东医学), 2010, 31(10):1361-1363.
- [2] Frisncho AR. Functional adaptation to high altitude hypoxia[J]. *Science*, 1975, 187(4174):313-319.
- [3] Rodway GW, Hoffman LA, Sanders MH. High-altitude-related disorders - Part I: Pathophysiology, differential diagnosis, and treatment[J]. *Heart Lung*, 2003, 32(6):353-359.
- [4] Hua ZT, Guo YH, Meng C, Liu XN. Genetic polymorphism of cytochrome P450 and drug metabolism[J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2007, 16(7):510-515.
- [5] Cui Y, Zhang YW. P450 advances in enzyme[J]. *China New*

- Technol Prod*(中国新技术新产品), 2009, (16):7-8.
- [6] Jian TY, Xu F, Liao CL, Xu GL. Comparison of three methods for determining rat liver microsomal protein content[J]. *China Pharm* (中国药师), 2011, **14**(3):342-345.
- [7] Li ZZ, Chen XX, Chen YR, Yan R, Meng JH, Ma HX, et al. Effect of propofol on liver microsomal cytochrome P450 in rats[J]. *J Pract Med* (实用医学杂志), 2011, **27**(3):393-395.
- [8] Bai Y, Zhang LF, Feng XE, Li QS. Effects of halophenol LM49 on microsomal CYP450 in rats[J]. *Chin Remed Clin* (中国药物与临床), 2012, **12**(5):574-576.
- [9] Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, **25**(4):193-200.
- [10] Ozdemir V, Kalow W, Tang BK, Paterson AD, Walker SE, Endrenyi L, et al. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method[J]. *Pharmacogenetics*, 2000, **10**(5):373-388.
- [11] Fradette C, Bleau AM, Pichette V, Charet N, Du Souich P. Hypoxia-induced down-regulation of CYP1A1/1A2 and up-regulation of CYP3A6 involves serum mediators[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, **137**(6):881-891.
- [12] Breimer DD, Schellens JH. A "cocktail" strategy to assess *in vivo* oxidative drug metabolism in humans[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1990, **11**(6):223-225.
- [13] Schellens JH, Ghabrial H, van der Wart HH, Bakker EN, Wilkinson GR, Breimer DD. Differential effects of quinidine on the disposition of nifedipine, sparteine, and mephenytoin in humans[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, **50**(5 Pt 1):520-528.
- [14] Wang D, Liu PX, Zhang ZQ, Ruan JX. Phenotyping of six main CYP450 probe drugs in mice by an *in vivo* cocktail and liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Bull Acad Mil Med Sci* (军事医学科学院院刊), 2008, **32**(6):545-549.
- [15] Medina MA, Merritt JH. Drug metabolism and pharmacologic action in mice exposed to reduced barometric pressure[J]. *Biochem Pharmacol*, 1970, **19**(10):2812-2816.
- [16] Costa LE. Hepatic cytochrome P-450 in rats submitted to chronic hypobaric hypoxia[J]. *Am J Physiol*, 1990, **259**(4 Pt 1):C654-C659.
- [17] Chen XY, Zeng YM, Zhang YX, Wang WY, Wu RH. Effect of chronic intermittent hypoxia on theophylline metabolism in mouse liver[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2013, **126**(1):118-123.
- [18] Marleau S, Ong H, Gariépy L, du Souich P. Lidocaine and indocyanine green kinetics: effect of hypoxemia and/or hypercapnia[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, **242**(1):338-343.
- [19] Wang JS, Backman JT, Taavitsainen P, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, **28**(8):959-965.
- [20] du Souich P, Varin F, Courteau H. Effect of hypercapnia and/or hypoxemia and metabolic acidosis on kinetics and concentrations of phenytoin in the cerebrospinal fluid of conscious rabbits[J]. *Neuropharmacology*, 1986, **25**(8):857-862.
- [21] Giancarlo GM, Venkatakrishnan K, Granda BW, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Relative contributions of CYP2C9 and 2C19 to phenytoin 4-hydroxylation *in vitro*: inhibition by sulfaphenazole, omeprazole, and ticlopidine[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, **57**(1):31-36.
- [22] Audibert G, Saunier CG, du Souich P. *In vivo* and *in vitro* effect of cimetidine, inflammation, and hypoxia on propofol kinetics[J]. *Drug Metab Dispos*, 1993, **21**(1):7-12.
- [23] Guitton J, Buronfosse T, Desage M, Flinois JP, Perdrix JP, Brazier JL, et al. Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol[J]. *Br J Anaesth*, 1998, **80**(6):788-795.
- [24] Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes[J]. *Anesthesiology*, 2001, **94**(1):110-119.
- [25] Proulx M, Du Souich P. Acute moderate hypoxia in conscious rabbits: effect on hepatic cytochrome P450 and on reactive oxygen species[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1995, **47**(5):392-397.
- [26] Li XY, Liu YN, Yuan M, Li YP, Yang YZ, Zhu JB. Effect of high altitude hypoxia on the activity and protein expression of CYP2C9 and CYP2C19[J]. *Acta Pharm Sin*(药理学报), 2012, **47**(2):188-193.
- [27] Jürgens G, Christensen HR, Brøsen K, Sonne J, Loft S, Olsen NV. Acute hypoxia and cytochrome P450-mediated hepatic drug metabolism in humans[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, **71**(4):214-220.
- [28] Li XY, Liu GL. Research advance on the characteristics and application of CYP450 metabolic enzymes[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2008, **13**(8):942-946.
- [29] Li XY, Gao F, Li ZQ, Guan W, Feng WL, Ge RL. Comparison of the pharmacokinetics of sulfamethoxazole in male Chinese volunteers at low altitude and acute exposure to high altitude versus subjects living chronically at high altitude: an open-label, controlled, prospective study[J]. *Clin Ther*, 2009, **31**(11):2744-2754.
- [30] De Bock L, Vande Casteele SR, Mulliez SM, Boussey K, Van Bocxlaer JF. *In vitro* cytochrome P450 activity: development and validation of a sensitive high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantification of six probe metabolites after derivatization with pyridine-3-sulfonyl chloride in an aqueous environment[J]. *J Chromatogr A*, 2011, **1218**(6):793-801.
- [31] Morgan ET, Li-Masters T, Cheng PY. Mechanisms of cytochrome P450 regulation by inflammatory mediators[J]. *Toxicology*, 2002, **181-182**:207-210.
- [32] Fradette C, Du Souich P. Effect of hypoxia on cytochrome P450 activity and expression[J]. *Curr Drug Metab*, 2004, **5**(3):257-271.
- [33] Suzuki E, Matsunaga T, Aonuma A, Sasaki T, Nagata K, Ohmori S. Effects of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  chemical stabilizer, CoCl<sub>2</sub> and hypoxia on gene expression of CYP3As in human fetal liver cells[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, **27**(4):398-404.
- [34] Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet[J]. *Science*, 2010, **329**(5987):72-75.
- [35] Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZX, Pool JE, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude[J]. *Science*, 2010, **329**(5987):75-78.

## Influence of plateau environment on enzyme activity of cytochrome-P450 in drug metabolism and its progress

HAO Ying<sup>1,2</sup>, WANG Rong<sup>1,2,3</sup>, XIE Hua<sup>2</sup>, SUN Yu-huan<sup>2,3</sup>, LI Wen-bing<sup>2</sup>, JIA Zheng-ping<sup>1,2,3</sup>  
(1. School of Life Sciences, 3. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;  
2. PLA Key Laboratory of Plateau Environmental Damage Control, General Hospital  
of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, China)

**Abstract:** Cytochrome P450 is a large family of enzymes responsible for metabolism of many drugs. At high altitude, many factors, such as hypoxia, modify the catalytic activity and expression of certain isoenzymes of cytochrome P450 (CYP), leading to changes in relative drug metabolism and pharmacokinetics. On the other hand, it is proved that the effect of hypoxia on hepatic CYP is delivered by cytokine and expression pathway. Additionally, the metabolic activity of CYP between adaptation and non-adaptation humans is diverse. The genetic evidence for high-altitude adaptation has been reported recently, and reserach on the molecular mechanism is becoming a new hot spot. This article summarized the achievements in the past ten years and introduced the characteristics of high altitude environments and CYP. Furthermore, the mechanisms of action underlying hypoxia-induced regulation of CYP enzymes are discussed in this review.

**Key words:** cytochrome P-450 enzyme system; high altitude; metabolism

**Foundation item:** The project supported by Major Project of the Ministry of Science and Technology (2008ZXJ09014-010); Key Project of "Twelfth Five-Year Plan" of Military Medical Research(BWS12J012); and Project of "Twelfth Five-Year Plan" of Military Medical Research(CWS11C231)

**Corresponding authors:** JIA Ping-zheng, E-mail: jiazp166@sina.com, Tel: (0931)8994652; WANG Rong, E-mail: wangrong-69@163.com, Tel: (0931)8994675

(收稿日期: 2012-12-18 接受日期: 2013-05-13)

(本文编辑: 付良青)

## 欢迎订阅 2014 年《中国药理学与毒理学杂志》

《中国药理学与毒理学杂志》是由中国药理学学会、中国毒理学会和军事医学科学院毒物药物研究所共同主办的高级学术性刊物,1986 年创刊,双月刊。被北大图书馆评为药学专业中文核心期刊(中文核心期刊要目总览),同时还是中国核心科技期刊、中国学术核心期刊和中国生物医学核心期刊等。本刊被美国《生物学文摘(预评)》(BAP)和美国《化学文摘》(CA)等十余家数据库收录。

《中国药理学与毒理学杂志》设有前言论坛、论著、实验方法和综述栏目。读者对象主要为从事药理学、毒理学、药学、医学和生物基础科学研究的工作者。本刊中英文稿件兼收,更欢迎投英文稿件。本刊全年 6 期,每期定价 20.00 元。国内外公开发行,国内邮发代号:82-140,国外邮发代号:BM-1051。本刊主要通过邮局订阅,也可以联系编辑部商谈杂志订阅事宜。

地址:北京市海淀区太平路 27 号六所《中国药理学与毒理学杂志》编辑部

邮编:100850

电话:(010)68276743, (010)66931617

E-mail: cjpt@nic.bmi.ac.cn

杂志网址: <http://www.cjpt.ac.cn>