

양격산화탕과 태음조위탕 추출물의 *in vitro* CYP450 효소 활성 억제 효과

하혜경 · 진성은 · 신현규*

한국한의학연구원 한약기초연구그룹

In vitro inhibitory effects of *Yangguksanhwa-tang* and *Taeumjowi-tang* on CYP450 isozymes

Hye-Kyung Ha, Seong-Eun Jin & Hyeun-Kyoo Shin*

Basic Herbal Medicine Research Group, Herbal Medicine Research Division,
Korea Institute of Oriental Medicine

Abstract

Objective : Herb-drug interactions have become an important issue because of the consumption of herbal remedies has increased in the world. *Yangguksanhwa-tang* (*Liang ge san huo-tang*) and *Taeumjowi-tang* (*Tai yin tiao wei-tang*) are typical herbal formulas on Sasang constitution medicine (four-constitution medicine). This study was aimed at evaluating the effects of *Yangguksanhwa-tang* and *Taeumjowi-tang* on drug metabolizing enzymes, cytochrome P450 (CYP450) isozymes.

Methods : Vivid® CYP450 Screening Kits were used to measure of CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 and CYP2E1 activities. This method is based on the use of fluorescent CYP450 substrates that are efficiently metabolized by specific CYP450 isozymes to yield a product with altered fluorescent properties. The percent inhibitions of CYP450s by herbal formulas were calculated.

Results : *Yangguksanhwa-tang* inhibited CYP2C19 and CYP2E1 activities higher than that other CYP450 isozymes. The IC₅₀ values of CYP2C19 and CYP2E1 were 159.83 µg/mL and 261.40 µg/mL, respectively. The CYP2E1 activity was inhibited (IC₅₀=215.17 µg/mL) higher than that other CYP450 isozymes by *Taeumjowi-tang*.

Conclusions : These results suggest that *Yangguksanhwa-tang* may inhibit the metabolism of co-administered drugs whose primary route of metabolism is via CYP2C19 or CYP2E1. *Taeumjowi-tang* could

· 접수: 2012년 9월 27일 · 수정접수: 2012년 12월 28일 · 채택: 2012년 12월 29일

* 교신저자: 신현규, 대전 유성구 유성대로 1672, 한국한의학연구원 한약기초연구그룹
전화: 042-868-9464, 팩스: 042-864-2120, 전자우편: hkshin@kiom.re.kr

inhibit the metabolism of co-administered drugs, which are substrates for CYP2E1. Therefore, co-administration of the herbal formulas and other conventional drugs should be undertaken with care.

Key words : *Yangguksanhwa-tang* (*Liang ge san hwa-tang*), *Taeumjowi-tang* (*Tai yin tiao wei-tang*), Cytochrome P450, herb-drug interactions

I. 서론

환자의 체질 특성에 따른 맞춤형의학(personalized medicine)에 대한 관심이 고조되고 있는 가운데 한의학에서는 이미 사상체질에 따라 차별화된 주요 처방들이 분류되어 있는 상태이다. 최근에는 세계적으로 보완대체의학(complementary alternative medicine, CAM)의 인지도가 높아지면서 천연약물의 사용이 꾸준히 증가되고 있으며, 기존 합성의약품들과 함께 사용되는 경우도 증가되고 있다. 한약과 양약의 병용투여는 질병의 치료에 대한 효과 증진을 기대할 수 있지만 herb-drug interaction으로 인한 부작용의 위험성도 상승시킬 우려가 있다.^{1,2)} 이러한 약물 상호작용은 약물이 주로 대사되는 간에서의 대사관련 효소들의 활성변화에 기인하며 특히 약물간 주요 약동력학적 상호작용의 대부분은 hepatic cytochrome P450 (CYP450) 효소들에 의해 나타나고 동시에 투여 시 일부는 효소활성 유도제로, 일부는 활성 저해제로 융합으로써 서로의 약물 대사에 영향을 준다.³⁾

세계적으로 건강식품이나 기능성 식품으로 많이 사용되고 있는 천연물 중 St. John's wort (*Hypericum perforatum*), 은행(*Ginkgo biloba*), 생강(*Zingiber officinale*), 인삼(*Panax ginseng*), 마늘(*Allium sativum*) 등의 herb-drug interaction에 대한 연구 결과들이 발표되고 있으며,¹⁾ 일본의 경우 Kampo medicine에서 주로 사용되는 22개의 처방에 대해 human liver microsome의

CYP450 isozyme들의 활성에 미치는 영향을 연구하여 발표한 바 있으나⁴⁾ 국내에서 주로 사용되는 한약의 형태인 한약 처방에 대한 간대사 효소 활성에 대한 연구는 부족한 실정이다.

이에 본 연구에서는 대표적인 사상체질 처방 중 소양인의 上消, 纏喉風, 脣腫之輕證 치료 목적으로 사용되는 양격산화탕⁵⁾과 태음인의 黃疸, 傷寒, 時氣頭痛, 身痛, 無汗, 食滯痞滿, 腿脚無力 치료에 사용되는 태음조위탕⁶⁾이 사람의 주요 간대사 효소인 CYP3A4, CYP2C19, CYP2C6 및 CYP2E1의 활성에 미치는 영향을 *in vitro* 시스템에서 평가하였다.

II. 재료 및 방법

1. 한약처방 추출물의 제조

양격산화탕과 태음조위탕에 대한 구성약재들은 (주)옴니허브(Yeongcheon, Korea)와 (주)HMAX (Jecheon, Korea)에서 구입하였으며 각 처방에 따른 약재의 구성비는 Table 1과 같다. 사용한 모든 약재는 이제현 교수(동국대, 한국)의 감별을 거쳐 사용하였으며 한약재 표본은 한국한의학연구원 한약기초연구그룹에 보관하였다. 이들 처방 구성 약재를 각 구성비로 배합한 후 추출 전 약재를 흐르는 물에서 10초 이내로 세척하여 사용하였다. 약재 무게의 10배의 물을 가한 후 100°C에서 2시간 동안 무압 환류 추출법(추출기: 경서메디텍 COSMOS660)을 이용하여 추출하였고 추출액은 sieve를 사용하여 거르고 동결건조

Table 1. Combination of Crude Drugs in Herbal Formulas

Ratin name	Contents of <i>Yanggyuksanhwa-tang</i> (g)	Ratin name	Contents of <i>Taeumjowi-tang</i> (g)
생지황 Rehmanniae Radix	7.5	의이인 Cocicis Semen	11.25
인동등 Lonicerae Flos	7.5	견울 Castaneae Semen	11.25
연교 Forsythiae Frucus	7.5	나복자 Raphani Semen	7.5
산치자 Gardeniae Fructus	3.75	길경 Platycodonis Radix	3.75
박하 Menthae Herba	3.75	맥문동 Liriois Tuber	3.75
지모 Anemarrhenae Rhizoma	3.75	석창포 Acori Graminei Rhizoma	3.75
석고 Gypsum	3.75	오미자 Schizandrae Fructus	3.75
방풍 Saposhnikoviae Radix	3.75	마황 Ephedrae Herba	3.75
형개 Schizonepetae Spica	3.75		
Total (g)	45.00	Total (g)	48.75
Extraction yield (%)	16.2	Extraction yield (%)	19.9

기(일신 동결건조기 PVTFD100R)를 사용하여 각 처방 추출물 분말을 얻었다. 양격산화탕과 태음조위탕의 추출수율은 각각 16.2%와 19.9%였으며(Table 1) 4℃에 보관하여 사용하였다.

2. Cytochrome P450 (CYP450) isozyme의 활성 평가

양격산화탕과 태음조위탕이 간대사 효소인 CYP450 isozyme 활성에 미치는 영향을 평가하기 위하여 human CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1의 활성을 각각 Vivid® CYP3A4 Green Screening Kit, Vivid® CYP2C19 Blue Screening Kit, Vivid® CYP2D6 Blue Screening Kit 및 Vivid® CYP2E1 Blue Screening Kit(Invitrogen Co., CA, USA)를 사용하여 제조사의 방법에 따라 측정하였다.

양격산화탕과 태음조위탕 추출물은 phosphate buffered saline (PBS; Invitrogen Co., CA, USA)에 용해시킨 후 0.2 µm membrane syringe filter를 사용하여 거른 후 Vivid® CYP450 Reaction buffer에 농도별로 희석하여 사용하였다. CYP3A4, CYP2C19 및 CYP2D6 활성 억제에 대해 각각의

positive control로 사용한 ketoconazole, miconazole 및 quinidine (Sigma Chemical Co., MO, USA)은 각 isozyme의 활성에 영향을 미치지 않는 acetonitrile(ACN)에 용해시켜 최종 농도 0.02% ACN를 포함하는 Vivid® CYP450 Reaction buffer가 되도록 농도별로 희석하여 사용하였다. CYP2E1의 positive control인 sodium diethyldithiocarbamate trihydrate (Sigma Chemical Co., MO, USA)는 PBS에 용해시켜 Vivid® CYP450 Reaction buffer에 농도별로 희석하여 사용하였다.

96 well black plate에 각 처방 추출물(62.5–1000 µg/mL) 및 양성 대조군의 농도별 시료를 40 µL/well로 분주하고, P450 BACULOSOMES®와 Regeneration System(glucose-6-phosphate와 glucose-6-phosphate dehydrogenase 포함)을 섞은 Master Pre-Mix를 50 µL/well 씩 첨가하여 20분간 실온에서 반응시켰다. 이후 각 well에 10 µL Vivid® Substrate와 NADP⁺를 첨가함으로써 반응을 시작시켰으며 EnVision 2103 Multilabel Reader(Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA)를 이용하여 형광강도를 측정하였다. CYP3A4는 excitation 485 nm, emission 535 nm으로 15분간, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP2E1는 excitation

Table 2. IC₅₀ Values of Herbal Formula Extract on CYP450s Activities.

CYP450 isozymes	Positive control	<i>Yanggyuksanhwa</i> -tang	Positive control	<i>Taeumjowi</i> -tang
CYP3A4	3.02 nM	877.09 µg/mL	1.30 nM	> 1000 µg/mL
CYP2C19	3.05 µM	159.83 µg/mL	1.93 µM	> 1000 µg/mL
CYP2D6	6.99 nM	> 1000 µg/mL	11.72 nM	> 1000 µg/mL
CYP2E1	7.76 µM	261.40 µg/mL	9.52 µM	215.17 µg/mL

Ketoconazole, miconazole, quinidine and sodium diethyldithiocarbamatetrihydrate used as positive controls for CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 and CYP2E1, respectively.

405 nm, emission 450 nm으로 60분간의 형광강도 변화를 측정하였다. 각 isozyme들의 억제율은 형광도가 직선성을 나타내는 구간에서 다음과 같이 계산하였으며 결과 값은 3 반복 실험의 mean±SEM으로 표현하였다.

$$\%inhibition = \left[1 - \frac{(S_1 - S_0)}{(C_1 - C_0)} \right] \times 100$$

(C₁: 반응 후 대조군의 형광도, C₀: 초기 대조군의 형광도, S₁: 반응 후 시료군의 형광도, S₀: 초기 시료군의 형광도)

III. 결 과

1. 한약처방 추출물의 제조

양격산화탕과 태음조위탕 열수추출물의 추출수율은 각각 16.2%와 19.9%였으며(Table 1) 4℃에 보관하여 사용하였다.

2. CYP450 isozyme의 활성 평가

1) 양격산화탕

양격산화탕 추출물에 의한 CYP450 isozyme들의 활성 변화를 검색한 결과, 최고 농도 1000 µg/mL까지 CYP3A4, 2C19, 2D6, 2E1 모두 농

도 의존적으로 활성이 억제되는 것으로 나타났다(Fig. 1). 각 isozyme들에 대해 50% 억제농도인 IC₅₀ 값을 계산한 결과 CYP2C19, 2E1, 3A4의 순으로 높아지고 CYP2D6에 대해서는 IC₅₀ 값이 1000 µg/mL 이상으로 나타나(Table 2) 양격산화탕은 CYP2C19 활성을 가장 많이 억제시키는 것으로 나타났다.

2) 태음조위탕

태음조위탕 추출물에 의한 CYP450 isozyme들의 활성 변화를 검색한 결과, 최고 농도 1000 µg/mL까지 CYP3A4, 2C19, 2D6, 2E1 모두 농도 의존적으로 활성이 억제되는 것으로 나타났다(Fig. 2). 각 isozyme들에 대해 50% 억제농도인 IC₅₀ 값을 계산한 결과 CYP2E1에 대해서는 215.17 µg/mL로 나타났으나 CYP3A4, 2C19 및 2D6에 대해서는 IC₅₀ 값이 모두 1000 µg/mL 이상으로 나타나(Table 2) 태음조위탕은 CYP2E1 활성을 가장 많이 억제시키는 것으로 나타났다.

IV. 고 찰

양격산화탕은 소양인 처방으로 동물 실험 결과 면역반응 활성화,⁷⁾ 우울과 불안반응을 감소시키는 항스트레스⁸⁾ 활성이 있고 임상적으로 중풍으로 유발된 배뇨, 배변 장애 증상을 호전시키

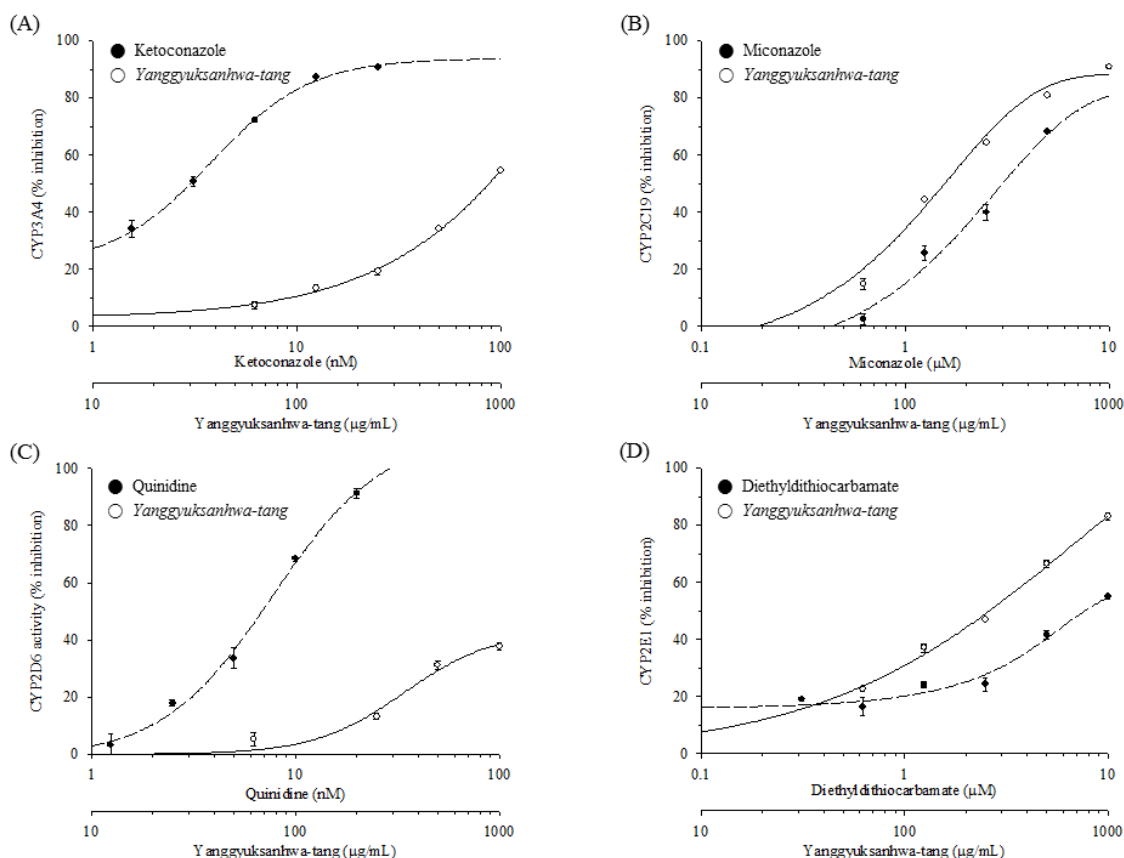


Figure 1. Concentration-dependent inhibition of CYP3A4 (A), CYP2C19 (B), CYP2D6 (C) and CYP2E1 (D) activities by *Yanggyuksanhwa-tang*. The fluorescence-based enzyme assays on CYP450 isozymes were established *in vitro*. The positive controls are ketoconazole, miconazole, quinidine and diethyldithiocarbamate, respectively. Values are represented as mean±SEM (n=3).

고,⁹⁾ 중풍환자의 말초혈액단핵세포에서 LPS에 의한 사이토카인 생성을 억제시키는 것으로 보고되었으며,¹⁰⁾ 태음인 처방인 태음조위탕은 동물 실험 및 임상적으로 비만에 효과적이라는 보고가 있다.^{11, 12)} 따라서 양격산화탕은 항우울제, 태음조위탕은 항비만제와 병용 투여될 가능성이 있으며 투여 시 이러한 약물들과의 상호작용을 고려할 필요가 있다.

최근에는 신약 연구에서도 개발 초기 단계에서 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설(absorption, disposition, metabolism 및 excretion; ADME)과

관련된 약물의 대사 및 기존 약물간의 상호작용에 대한 *in vitro* 연구가 약물의 효능 및 독성 문제와 함께 중요한 과정 중의 하나로 포함된다.¹³⁾ 약물, 환경오염 물질, 스테로이드 등 광범위한 물질들의 대사에 관여하는 약물대사 효소들은 기질 분자를 산화시켜 대사시키는 CYP450, flavin monooxygenase (FMO)와 같은 산화적 약물대사 효소 계열(oxidative drug metabolizing enzyme)과 2차 대사 효소인 UDP-glycosyltransferase (UGT), glutathione transferase (GST)과 같은 접합적 약물대사 효소(conjugative drug metabo-

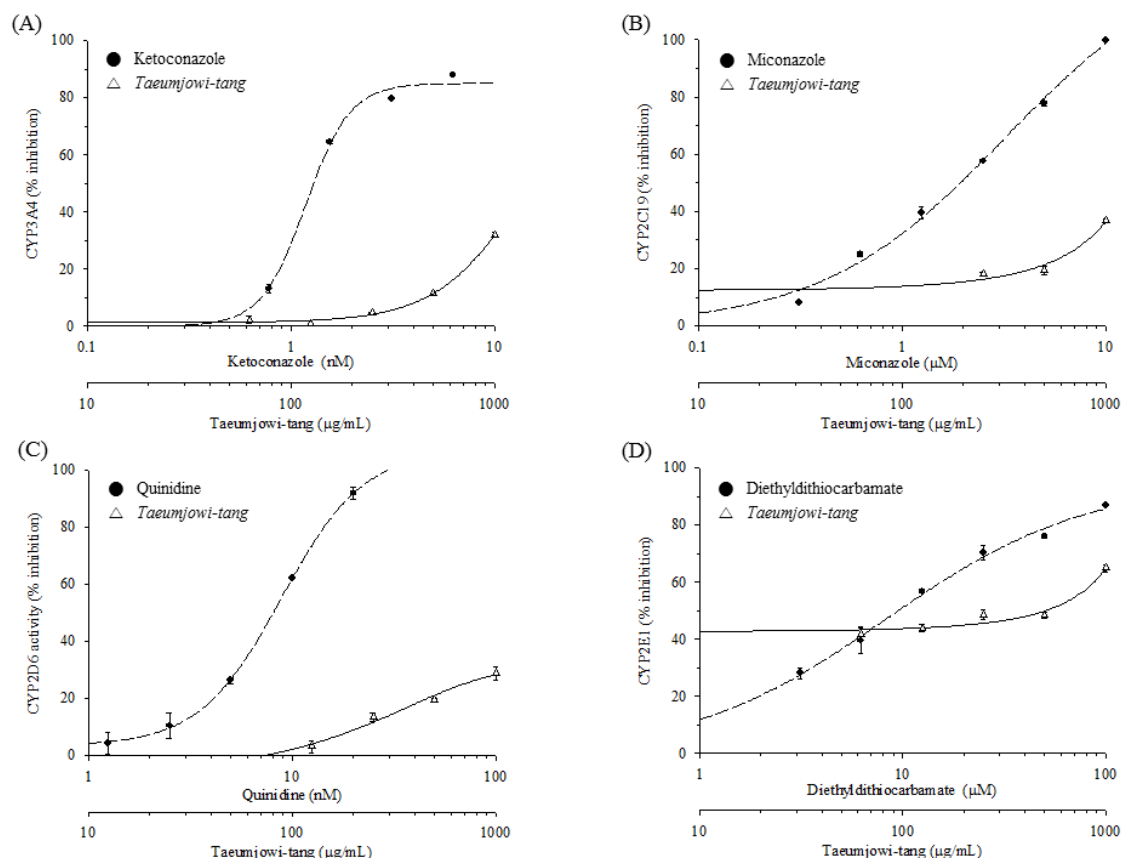


Figure 2. Concentration-dependent inhibition of CYP3A4 (A), CYP2C19 (B), CYP2D6 (C) and CYP2E1 (D) activities by *Taeumjowi-tang*. The fluorescence-based enzyme assays on CYP450 isozymes were established in vitro. The positive controls are ketoconazole, miconazole, quinidine and diethylthiocarbonate, respectively. Values are represented as mean ± SEM (n=3).

lizing enzyme) 계열로 크게 나눌 수 있다.¹⁴⁾ 간에서는 대부분의 물질들이 대사되며, 신체 중 간에 CYP450 효소 농도가 가장 높게 분포되어 있다. 인체에서는 수많은 CYP450 isozyme들 중 간에서의 농도가 가장 높은 것은 CYP2C 계열, CYP1A2, CYP2E1, CYP2A6, CYP2D6 등의 순서지만 실제로 약물 대사에 관여하는 순위는 CYP3A 계열, CYP2D6, CYP2C 계열, CYP2E1 등의 순서이다.^{15, 16)} CYP450 isozyme들의 활성 측정법으로는 방사선 표지된 대사체를 분리하여 측정하는 radiometric assay, 발색 또는 형광 시약을 이용

하여 CYP450-의존적 demethylation 반응으로 생성된 formaldehyde를 정량하는 방법, HPLC를 이용하여 대사체를 정량하는 방법 등이 사용된다. 이중 형광 시약을 이용한 방법은 감도가 좋고 단시간 내에 high-throughput screening이 가능하다.¹⁷⁾

본 연구에서 형광 시약을 이용한 recombinant human CYP450 isozyme assay kit를 사용하여 사상체질 처방 중 소양인의 양격산화당이 CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP2E1의 활성에 미치는 영향을 *in vitro* 시스템에서 평가한 결과, 위

4종의 isozyme들 중 CYP2C19과 CYP2E1의 활성을 상대적으로 많이 억제시키는 것으로 나타났다. 양격산화당의 구성 약제 7종 중 16.7%를 차지하는 인동등은 물추출물과 메탄올추출물의 비교에서 메탄올 추출물이 human hepatoma cell line인 HepG2에서 CYP3A4 gene promotor인 pregnane X receptor (PXR)의 발현을 활성화시켜 CYP3A4의 inducer로 작용할 것이라고 보고되었으나¹⁸⁾ 다른 구성 약제들에 대해서는 보고된 바 없다. 인동등의 메탄올 추출물과는 달리 양격산화당 물추출물은 낮지만 CYP3A4 활성을 억제시키는 것으로 나타났는데(IC₅₀ = 877.90 µg/mL) 이는 인동등 외에 다른 구성약제들의 영향으로 판단된다.

태음인 처방인 태음조위탕이 4종의 human CYP450 isozyme들의 활성에 미치는 영향을 평가한 결과 CYP2E1을 상대적으로 많이 억제시키는 것으로 나타났다. 이는 의이인의 에탄올 추출물을 투여한 rat의 간조직 내 CYP450 isozyme들의 발현 변화를 확인한 결과 rat CYP1A1, 1A2, 2C6, 2C11, 2D1, 2E1, 3A1 및 3A2의 발현이 감소했다는 보고가 있어¹⁹⁾ 태음조위탕의 구성약제 6종 중 23.1%를 차지하는 의이인에 의한 영향이 컸을 것으로 예상된다.

CYP2C19에 의해 대사되는 약물로는 신경안정제인 benzodiazepine 계열의 diazepam, 케양치로제인 proton pump inhibitor 계열의 omeprazole, 고혈압 치료제로 사용되는 propanolol과 항우울제인 amitriptyline 등이 포함되는데,³⁾ 이들 약물을 양격산화당과 함께 복용할 경우 약물의 대사가 억제되어 체내에서 존재하는 기간이 길어지게 되고 약효를 나타내는 형태가 대사 전의 약물형태일 경우 약효의 지속과 증대를 기대할 수 있으나 대사 전 물질이 독성을 나타낼 경우 독소가 대사되지 않음에 따른 부작용이 발생될 수 있으며, 대사체가 약효를 나타낼 경우 약효의 감소가 나타날 수 있으므로 복용에 주의해야 할 것으로 판단된다. 항혈소판제제인 clopidogrel은 CYP2C19

에 의해 대사되어 활성형이 되어 약효를 나타내는데²⁰⁾ 양격산화당과 함께 투여될 경우 활성형으로 대사가 되지 않아 그 약효를 나타내지 못할 수 있다.

CYP2E1은 알코올과 사염화탄소와 같은 유기저분자 물질의 대사에 관여하는 효소로 마취제인 halothane, enflurane, diethyl ether, trichloroethylene, chloroform, isoflurane, methoxyflurane을 대사시키고 benzene, styrene, acetone, vinyl chloride, N-nitrosamines과 같은 저분자량의 독소와 발암물질의 대사에 관여한다.³⁾ 이들 유기 용매들은 공장이나 드라이클리닝에도 사용되어 다른 약물들과 비교하여 인체가 노출될 가능성도 높다. 특히 이들 중 일부는 발암전구체로서 CYP2E1에 의해 활성화되어 그 위험성이 더 높아진다. 양격산화당과 태음조위탕은 다른 CYP450 isozyme과 비교하여 높은 CYP2E1 활성 억제 효과를 나타냈고 이에 따라 체내에서의 유기용매 등의 저분자 물질의 대사를 낮출 것으로 판단된다.

결과적으로 양격산화당은 CYP2C19과 CYP2E6, 태음조위탕은 CYP2E1 활성을 상대적으로 많이 억제시키는 하지만 IC₅₀ 값이 positive control로 사용한 약물들과 비교하여 매우 높은 수준이므로 이들 효소를 억제시킴으로 인한 심각한 부작용을 유발하지 않을 것으로 판단된다.

V. 결 론

약물대사효소 중 약물대사에 가장 많이 관련되어 있는 CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1의 활성에 미치는 양격산화당과 태음조위탕의 영향을 평가한 결과 소양인 처방인 양격산화당은 CYP2C19과 CYP2E1의 활성을 상대적으로 많이 억제시키고, 태음인 처방인 태음조위탕은 CYP2E1의 활성을 상대적으로 많이 억제시키는 것으로 나타났다. 이들 효소 활성 억제에 대한 IC₅₀ 값이

모두 150 µg/mL 이상의 높은 값을 나타내므로 이들 처방의 투여로 인한 약물대사의 심각한 부작용을 유발하지는 않을 것으로 판단되나 이들 효소의 기질로 사용되는 의약품과의 병용 투여 시에는 약물 상호 작용을 고려하여 투여되어야 할 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 한국한의학연구원에서 지원하는 ‘표준한방처방 EBM 구축사업(K12031)’에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, Zhou SF. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab.* 2012; 13(5): 640-51.
- Lin CC, Fan HY, Kuo CW, Pao LH. Evaluation of chinese-herbal-medicine-induced herb-drug interactions: focusing on organic anion transporter 1. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012: 967182.
- Bibi Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. *Nutr. Metab.* 2008; 5: 27.
- Takahashi K, Uejima E, Morisaki T, Takahashi K, Kurokawa N, Azuma J. *In vitro* inhibitory effects of Kampo medicines on metabolic reactions catalyzed by human liver microsomes. *J Clin Pharm Ther.* 2003; 28(4): 319-27.
- 전국한 의과대학 사상의학교실 엮음. 개정증보 사상의학. 서울: 집문당. 2004: 397-8.
- 전국한 의과대학 사상의학교실 엮음. 개정증보 사상의학. 서울: 집문당. 2004: 415.
- Jung DY, Ha H, Lee HY, Lee JA, Lee NH, Lee JK, Huang DS, Shin HK. Stimulation of the immune response by Yangguksanhwa-tang. *J. Sasang Constitut. Med.* 2010; 22(4): 77-84.
- Lee SY, Choi AR, Ha JH, Lee JH, Kim PJ, Goo DM. An experimental study on the anti-stress effect by Soyangin Hyeongbangdojeok-san and Yanggyeoksanhwa-tang. *J. Sasang Constitut. Med.* 2008; 20(3): 151-63.
- Kim SJ, Kim MS, Seo BI, Gu DM, Seo HG, An HD. One case report of urinary and bowel dysfunction treated with Yangkyuksanhwa-tang in cerebrovascular accident patient. *Kor. J. Herbology.* 2003; 18(3): 1-8.
- Lo HS, Lee SM, Bae YC, Park HS, Lee JH, Song SY, Yoo KS, Joo JC. The effect of Yangkyuk-Sanhwa-tang on cytokine production in the patients with cerebral infarction. *J. Sasang Constitut. Med.* 2004; 16(1): 120-9.
- Lee GJ, Kim KY, Jeon BH. Effects of Taeyeumjowee-tang on the obesity of mouse and induced adipocyte 3T3-L1. *Kor. J. Orient. Med. Pathol.* 1996; 10(1): 88-98.
- Kim HJ, Ahn HS, Oh E, Kim YL. Effect of Taeumjowee-tang on the body composition, serum lipid level and antioxidant enzyme activity of obese female college students. *J. Sasang Constitut. Med.* 2011; 23(3): 391-401.
- Atterwill CK, Wing MG. *In vitro* preclinical lead optimisation technologies (PLOTs) in pharmaceutical development. *Toxicol. Lett.* 2002; 127: 143-151.
- Iyanagi T. Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification. *Int Rev*

- Cytol. 2007 ; 260 : 35-112.
15. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals : studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. J Pharmacol Exp Ther. 1994 ; 270 : 414-23.
16. Snawder JE, Lipscomb JC. Interindividual variance of cytochrome P450 forms in human hepatic microsomes : correlation of individual forms with xenobiotic metabolism and implications in risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol. 2000 ; 32 (2) : 200-9.
17. Trubetskoy OV, Gibson JR, Marks BD. Highly Miniaturized Formats for In Vitro Drug Metabolism Assays Using Vivid® Fluorescent Substrates and Recombinant Human Cytochrome P450 Enzymes. J. Biomol. Screen. 2005 ; 10(1) : 56-66.
18. Xu Y, Zhang Y, Zhou F, Zheng Y, Zhu X. Human pregnane X receptor-mediated transcriptional regulation of CYP3A4 by extracts of 7 traditional Chinese medicines. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2011 ; 36(11) : 1524-7.
19. Yao HT, Lin JH, Chiang MT, Chiang W, Luo MN, Lii CK. Suppressive effect of the ethanolic extract of adlay bran on cytochrome P-450 enzymes in rat liver and lungs. J. Agric. Food Chem. 2011 ; 59(8) : 4306-14.
20. Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli O, Savi P, Pascal M, Herbert JM, Maffrand JP, Picard C. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. Drug Metab. Dispos. 2002 ; 30(11) : 1288-95.