

雷公藤复方配伍对大鼠肝脏代谢酶基因表达的影响

耿姗, 冯哲, 袁呈晨, 陆伟, 朱亚梅, 周学平, 周玲玲*
(南京中医药大学 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 南京 210023)

[摘要] **目的:**从调控代谢酶角度探讨雷公藤复方配伍减轻雷公藤肝脏毒性的作用及分子机制。**方法:**SD 大鼠给药 1 个月筛选雷公藤的肝毒性剂量;雷公藤单药和复方分别 ig 给药大鼠 1 个月,基因芯片检测大鼠肝脏基因表达谱,实时定量聚合酶链式反应(PCR)技术检测核受体组成型雄甾烷受体(CAR),孕烷 X 受体(PXR),过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR),芳香烃受体(AhR)的表达。**结果:**雷公藤肝毒性剂量为 15.6 g 生药/kg;基因芯片结果显示,雷公藤可抑制细胞色素 P450 酶(CYP)2E1,CYP8B1,CYP2B 等表达,诱导 CYP7A1 的表达。雷公藤复方可诱导代谢酶 CYP3A4,CYP2E1,CYP8B1,CYP2B 等表达。实时定量 PCR 结果显示,雷公藤可抑制核受体 CAR,PXR,PPAR 基因表达,雷公藤复方可改善雷公藤对核受体的抑制作用。**结论:**雷公藤复方配伍可影响核受体,调控代谢酶的表达,这可能进而调节内外源代谢过程,从而起到减毒作用。

[关键词] 基因芯片;雷公藤;复方配伍;核受体;细胞色素 P450 酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0140-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060140

Effect of Compound *Tripterygium wilfordii* on Expressions of Metabolic Genes in Rat Livers

GENG Shan, FENG Zhe, YUAN Cheng-chen, LU Wei, ZHU Ya-mei, ZHOU Xue-ping, ZHOU Ling-ling*
(Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica,
Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect and mechanism of compound *Tripterygium wilfordii* (TW) on attenuating hepatotoxicity through regulation of metabolic enzymes. **Method:** Sprague dawley (SD) rats were intragastrically administrated with different doses of TW for one month to screen the dose of hepatotoxicity. TW single drug and compound TW were intragastrically administrated for one month respectively. Gene expression changes in rat liver were detected using gene chip technique, and expressions of constitutive androstane receptor (CAR), pregnane X receptor (PXR), peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs) and aryl hydrocarbon receptor (AhR) were detected using real-time quantitative PCR. **Result:** Hepatotoxicity dose was 15.6 g·kg⁻¹ of raw TW. Gene chip results showed that TW could inhibit expressions of cytochrome P450 enzymes (CYP) 2E1, CYP8B1 and CYP2B, and induce expression of CYP7A1. Compound TW could induce expressions of CYP3A4, CYP2E1, CYP8B1, and CYP2B. Real-time quantitative PCR results showed that TW could inhibit expressions of nuclear receptors CAR, PXR and PPAR, and Compound TW could improve its inhibitory effect on nuclear receptors. **Conclusion:** Compound TW preparations can affect expressions of nuclear receptors and metabolic enzymes, which may regulate endogenous and exogenous metabolic processes and thereby attenuate hepatotoxicity.

[Key words] gene chip; *Tripterygium wilfordii*; nuclear receptor; cytochrome P450 enzymes

[收稿日期] 20150823(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573869);江苏省自然科学基金项目(BK20140960);南京中医药大学国家自然科学基金项目(14XYY01,14XYY10);江苏省中药药效与安全性评价重点实验室-正大天晴联合基金开放课题(JKLPSE201510)

[第一作者] 耿姗,硕士,从事中药毒理学研究,Tel:15251870242,E-mail:595776660@qq.com

[通讯作者] *周玲玲,博士,副教授,从事中药药理学、免疫药理学研究,Tel:13675161207,E-mail:llzhou74@163.com

雷公藤味苦,性寒,具有祛风除湿,舒筋活络,抗炎,免疫抑制等多种药理活性,常用于治疗自身免疫性疾病,临床疗效显著。其主要活性成分为二萜类、三萜类、生物碱,这些活性成分同时也是毒性成分,据文献报道其所致肝损害居单味药之首^[1]。前期研究发现雷公藤肝毒性与代谢过程密切相关^[2-3],其主要毒性成分雷公藤甲素半衰期与药物清除速率发生改变时其肝损伤效应也相应改变,同时雷公藤甲素可诱导细胞色素 P450 酶(CYP450)不同亚型的含量增加。多种代谢酶参与雷公藤代谢过程,而雷公藤自身对代谢酶也具有一定的诱导与抑制作用。因此推断,雷公藤对代谢的诱导与抑制所导致其转化过程的改变是其毒性增减的关键。雷公藤复方(清络通痹方)为国医大师周仲瑛教授临床应用经验方,该方将雷公藤与不同功效的三七(活血化瘀),青风藤(祛风除湿),地黄(滋阴清热),僵蚕(化痰散结)配伍,在增强雷公藤功效的同时,通过“异类相制”减轻雷公藤所致肝脏毒性^[4]。前期研究发现雷公藤复方配伍可明显改变内、外源性代谢过程,影响 CYP450 酶的含量,但其调节机制尚不清楚^[4]。另外,核受体如组成型雄甾烷受体(CAR),孕烷 X 受体(PXR),过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPARs),芳香烃受体(AhR)等作为一类配体依赖性转录因子,可调控 CYP450 酶基因的表达,影响内外源代谢过程^[5],雷公藤复方是否影响了核受体的表达,进而缓解了由雷公藤单药引起的代谢酶的变化,减轻其产生的肝脏毒性,需要进一步探讨。因此,本课题采用基因芯片技术和实时定量 PCR 方法,观察雷公藤复方配伍前后代谢相关核受体和代谢酶的变化,以进一步阐释其减毒的机制。

1 材料

1.1 药品和试剂 雷公藤(产自四川西昌,批号 120620);雷公藤复方中地黄、三七、僵蚕、青风藤购于安徽亳州中药饮片厂(批号均为 111208);Trizol(美国 Ambion 公司,批号 10296010);三氯甲烷(分析纯,南试有限公司,批号 14060711268);焦碳酸二乙酯(DEPC)水(江苏凯基生物技术股份有限公司,批号 20140731);乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na, Sunshine 公司,批号 2J082J08);基因表达谱基因芯片(上海康成生物工程有限公司)。RNeasy kit RNA 提取试剂盒(德国 Qiagen 公司,批号 148042168)。

1.2 主要仪器 NanDorp 型紫外分光仪(美国 Themro Fisher 科技公司),G2505C 型 DNA 微阵列芯片扫描仪(美国 Agilent 公司),Agilent 芯片杂交仪

(美国 Agilent 公司),GenePix 4000B 型生物芯片扫描仪(美国 Axon 公司),SPECTRAmax-PLUS 型酶标仪(美国 Molecular Devices 公司),9700 型 PCR 扩增仪(美国 Applied Biosystems 公司)。

1.3 动物 清洁级雌性 SD 大鼠 70 只,体重 180 ~ 220 g,购自浙江省实验动物中心,合格证号 SCXK(浙)2014-0001,饲养于南京中医药大学实验动物中心,每天人工光照 12 h,室温(23 ± 2) °C,相对湿度 50% ~ 60%。

2 方法

2.1 雷公藤肝毒性剂量 大鼠随机分为 4 组,每组 10 只,即正常组,雷公藤低、中、高剂量(4.7,9.4,15.6 g·kg⁻¹)组。大鼠适应性饲养 1 周后,每日 *ig* 给药 1 次,给药体积均为 10 mL·kg⁻¹,正常组给予等体积生理盐水,持续 *ig* 给药 1 个月。末次给药后 1 h 取血离心获血清,检测血天门冬氨酸氨基转移酶(AST),谷氨酸转氨酶(ALT),乳酸脱氢酶(LDH)水平;处死动物,取部分肝组织以 4% 甲醛固定,切片,苏木素和伊红(HE)染色观察肝脏病理组织学改变;取部分肝组织洗净,-80 °C 保存。

2.2 分组及给药 30 只大鼠随机分为正常组,雷公藤组(15.6 g·kg⁻¹),复方组(20.1 g·kg⁻¹,其中三七、青风藤、地黄、僵蚕均以临床处方人用量换算)。大鼠适应性饲养 1 周后,每日 *ig* 给药 1 次,给药体积均为 10 mL·kg⁻¹,正常组给予等体积生理盐水,*ig* 给药 1 个月,末次给药后 1 h 处死动物,迅速取出肝脏用预冷生理盐水洗净,-80 °C 保存。

2.3 基因芯片技术检测大鼠肝组织中的基因表达

2.3.1 RNA 提取和质量控制 按照说明书使用 Trizol 试剂提取每组样品总 RNA,Nan Dorp 紫外分光仪测定吸光度 A₂₆₀,A₂₈₀ 并计算 RNA 的浓度及纯度,用甲醛变性凝胶电泳检测总 RNA 完整性。

2.3.2 探针标记和芯片杂交 总 RNA 体外扩增为 cRNA,再逆转录生成 cDNA,用 Cy3 荧光标记,将标记好的探针和高密度基因组芯片 65 °C 滚动杂交 17 h,依次用相应的洗涤液洗涤芯片。

2.3.3 芯片扫描及数据分析 用 DNA 微阵列芯片扫描仪扫描基因芯片,以安捷伦 v11.0.1.1 特征提取软件获得芯片图,并读值。使用 Gene Spring GX v12.1 软件对原始数据进行 Quantile 标准化和数据进一步分析。原始数据标准化后经过筛选高质量探针进行进一步分析。两组间具有统计学意义的差异表达基因通过散点图及火山图筛选。两样品间差异表达基因通过 Fold Change 筛选,使用 R 脚本进行层次聚

类,标准富集计算方法进行 Pathway 分析。

2.3.4 实时定量 PCR (Real-time PCR) 实验 分析大鼠肝组织核受体 PXR, CAR, PPAR, AhR 表达。制备各组肝组织匀浆,按照试剂盒说明,抽提组织总 RNA,再逆转录生成 cDNA,将所有 cDNA 样品分别配置 Real-time PCR 反应体系,在 Real-time PCR 仪上进行反应(95 ℃ 10 s,60 ℃ 60 s,40 个循环)。建立 PCR 产物溶解曲线,扩增结束后,从 60 ℃ 缓慢加热到 99 ℃。见表 1。

表 1 实时定量 PCR 引物序列

Table 1 Real-time quantitative PCR primer list

基因	引物序列
PXR	F:5'-GGCAGAAACATCATCCCTCAC-3' R:5'-CTCAGGTCTCATCTCCAGGTT-3'
CAR	F:5'-GCATATCTCACTCAACTACTAG-3' R:5'-GACCGCATCTTCCATCTTGTA-3'
PPAR	F:5'-CTTCACGATGCTGCTCCTCCT-3' R:5'-GATGTCGAGAAATGGCTTCC-3'
AhR	F:5'-GTCAGAGACTGGCAGGACTT-3' R:5'-TGGATACTGGAAGACGCATAGA-3'

2.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 雷公藤对大鼠血清 AST,ALT,LDH 水平的影响 与正常组比较,雷公藤各组大鼠血清中 ALT,AST,LDH 水平均升高($P < 0.05, P < 0.01$),其中高剂量组大鼠 AST,LDH 升高更为显著($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 不同剂量雷公藤对大鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of different doses of TW on biochemical indicators in serum of rats($\bar{x} \pm s, n = 10$) U·L⁻¹

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	ALT	AST	LDH
正常	-	29.31 ± 6.18	104.12 ± 6.23	572.57 ± 141.46
雷公藤	4.7	37.38 ± 7.82 ¹⁾	124.63 ± 17.63 ¹⁾	1 019.13 ± 210.23 ²⁾
	9.4	28.81 ± 5.01	122.43 ± 16.23 ¹⁾	798.25 ± 257.98 ¹⁾
	15.6	30.14 ± 3.76	138.76 ± 13.24 ²⁾	1 213.00 ± 425.49 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05, ^{2)}$ $P < 0.01$ 。

3.2 雷公藤对大鼠肝脏病理组织学改变的影响 正常组大鼠肝小叶结构正常,肝细胞未见明显病理改变。雷公藤低剂量组大鼠肝内未见明显病理改变。雷公藤中剂量组大鼠肝细胞可见浊肿变形,小

叶内无炎性细胞浸润,未见明显异常。雷公藤高剂量组大鼠可见肝细胞轻度脂肪变性,胆管轻度增生,汇管区轻度炎细胞浸润,肝细胞可见浊肿变形。以雷公藤高剂量组动物病理改变更为明显。见图 1。

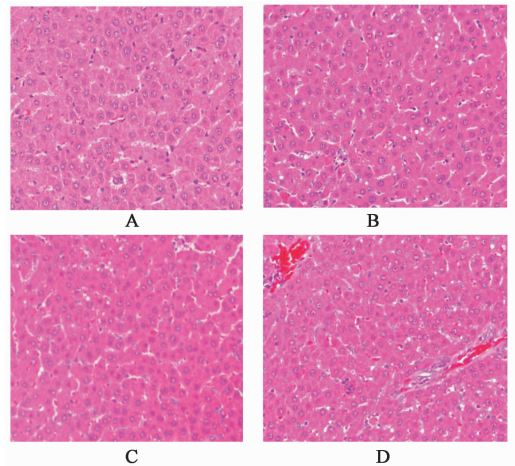


图 1 不同剂量雷公藤对大鼠肝脏病理组织学改变的影响(HE, × 200)

Fig. 1 Effect of different doses of TW on liver histopathological changes in rats(HE, × 200)

3.3 基因芯片总 RNA 抽提 将抽提的 RNA 用分光光度计检测 $A_{260}, A_{280}, A_{260}/A_{280}$ 范围均在 1.8 ~ 2.1, A_{260}/A_{230} 均 > 1.8 ,说明 RNA 纯度良好。见表 3。

表 3 RNA 质量检测

Table 3 RNA quality measuring

组别	A_{260}/A_{280}	A_{260}/A_{230}
正常	2.00	2.37
雷公藤	1.98	2.06
雷公藤复方	1.92	2.39

3.4 雷公藤及其复方对大鼠肝脏中大量基因改变的影响 雷公藤及其复方作用后肝脏差异表达的基因散点图显示,平行线以外左侧数据点为组间比较上调表达的基因,右侧数据点为下调表达的基因,而 3 条平行线之间为无差异表达的基因。雷公藤及其复方组均可使大鼠肝脏中大量基因发生改变。见图 2。

3.5 芯片检测基因表达谱变化情况 根据基因芯片结果,雷公藤组与正常组间共筛选出 22 932 个差异基因,其中雷公藤组较正常组上调 11 614 个,下调 11 318 个,雷公藤组较复方组上调 11 410 个,下调 11 522 个。差异表达基因涉及到 CYP450 酶代谢、脂质代谢、PPAR 信号通路、类固醇激素的生物

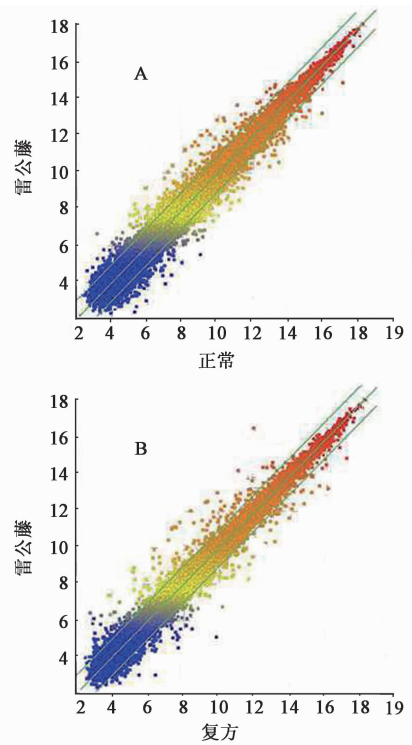
合成,胰岛素信号通路,细胞凋亡等方面。雷公藤组代谢酶 CYP8B1, CYP2E1, CYP2C, CYP2B 等下调,雷公藤复方组代谢酶 CYP3A4, CYP2E1, CYP8B1 等上调。发生改变的基因与细胞色素 P450 酶的外源性代谢、PPAR 信号通路、脂肪酸的延长等通路有关。见表 4。

3.6 雷公藤及其复方对大鼠肝脏核受体 PXR, CAR, PPAR, AhR 表达的影响 雷公藤组大鼠肝组织核受体 PXR, CAR, PPAR, AhR 表达较正常组均显著减少 ($P < 0.01$), 雷公藤复方组 PXR, CAR, PPAR 表达较雷公藤组均明显增加 ($P < 0.05$), 而 AhR 的表达则较雷公藤组进一步减少。见表 5。

4 讨论

雷公藤复方配伍减毒是临床合理用药的重要方法,课题组前期提出了复方配伍“异类相制”减毒的理论,并在诠释该理论的科学内涵方面进行了大量研究。课题首先进行了雷公藤肝毒性剂量的筛选,结果表明雷公藤高剂量组大鼠血清中 AST, LDH 的含量均显著升高,存在明显病理组织学改变,说明雷公藤高剂量长期给药可造成大鼠明显的肝毒性,因此选择雷公藤高剂量继续进行研究。

前期研究发现雷公藤复方配伍前后存在明显内、外源性代谢的改变, CYP450 酶在内、外源性代谢中具有重要作用,而另一方面许多药物对 CYP450



A. 雷公藤组与正常组; B. 雷公藤组与复方组。纵横坐标为荧光信号强度值,每个数据点代表芯片上一个基因的杂交信号

图 2 基因表达谱

Fig. 2 Scatter plot of gene expression profiles

酶也具有诱导或抑制作用,从而进一步影响体内代

表 4 相关通路及差异表达基因筛选

Table 4 Screening of relevant pathways and genes

组别	细胞色素 P450 酶的外源性代谢	PPAR 信号通路	脂肪酸代谢通路	类固醇激素的生物合成	脂肪酸的延长	不饱和脂肪酸的生物合成	脂肪酸的降解	胰岛素信号通路
雷公藤	↑ CYP1A1, CYP26B1, CYP11A1, CYP2B2, CYP1A2, CYP7A1, CYP2D4, CYP2F5 ↓ CYP2E1, CYP2B2, CYP2B3/CYP2B12, CYP8B1, CYP2C2, CYP2C12, CYP2C7	↓ ACAA1B, APOA1, CPT1A, CPT2, FABP7, HMGCS2, CYP4A1, CYP8B1, CYP27A1 ↑ CYP7A1, CYP27, UGT1A6	↓ ACAA1B, ACAA2, CPT1A, CPT2, ELOVL2, HADHA, HADHB, HSD17B12, CYP8B1 ↑ CYP7A1	↓ CYP17A1, CYP2C12, CYP2C7, CYP2D2, CYP2D3, HSD17B12, UGT1A6	↓ ACAA2, ACOT2, ACOT4, ELOVL2, HADHA, HADHB, HSD17B12	↓ ACAA1B, ACOT2, ACOT4, ELOVL2, HADHA, HSD17B12	↓ ACAA1B, ACAA2, CPT1A, CPT2, ECII, HADHA, HADHB	↑ FASN, GCK, PKLR, PPP1R3C, PRKAB1, SREBF1
雷公藤复方	↑ CYP3A4, CYP3A9, CYP2C7, CYP7A1, CYP8B1, CYP2E1, CYP2C79, CYP2A2, CYP2C2, CYP2C24, CYP2C12, CYP2B12 ↓ CYP1A2, CYP1A1, CYP2A3, CYP4A2, CYP3A9, CYP2C13, CYP4A8	↑ ACAA1B, APOA1, CPT2, FABP7, FADS2, HMGCS2, CYP4A1, CYP8B1, CYP7A1, CYP27A1, CYP4A2, ACSBG1 ↓ CYP4A8, ABCA1, ACOX2, FABP5, ME1, AQP7, LPL, UGT1A6	↑ ACAA1B, CPT2, ELOVL2, FADS2, HADHB, CYP8B1, CYP7A1 ↓ ACAT2, FASN	↑ CYP17A1, CYP2C12, CYP2C7, CYP2D2, CYP2D3, HSD17B12, UGT1A6	↑ ACOT1, ACOT2, ACOT3, ACOT4, ELOVL2, HADHB	↑ ACAA1B, ACOT1, ACOT2, ACOT3, ACOT4, ELOVL2, FADS2	↑ ACAA1B, CPT2, ECII, HADHB	↓ FASN, GCK, PKLR, PPP1R3C, SREBF1

注: ↑. 表达升高; ↓. 表达降低。

表 5 各组动物肝组织核受体的表达情况 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 5 Expression of nuclear receptors in liver tissues ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	PXR/2 ^{-ΔΔC_t}	CAR/2 ^{-ΔΔC_t}	PPAR/2 ^{-ΔΔC_t}	AhR/2 ^{-ΔΔC_t}
正常	1.036 ± 0.037	1.127 ± 0.127	1.322 ± 0.292	1.276 ± 0.249
雷公藤	0.266 ± 0.058 ²⁾	0.215 7 ± 0.008 ¹⁾	0.144 ± 0.031 ¹⁾	0.491 ± 0.061 ¹⁾
雷公藤复方	0.443 ± 0.065 ³⁾	2.771 ± 1.130 ²⁾	0.436 ± 0.119 ²⁾	0.240 ± 0.095 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与雷公藤组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

谢过程,这也是药物产生毒性的重要原因^[6-8]。因此本课题采用基因芯片技术研究雷公藤单药和复方对肝脏代谢酶的影响,结果显示雷公藤可引起代谢酶基因 CYP8B1, CYP2E1, CYP2C, CYP2B 等下调,而雷公藤复方可使以上差异基因上调,并诱导 CYP3A4 的表达。其中 CYP3A4 是肝脏中的主要表达酶,在肝脏含量最为丰富,与 50% 以上的药物降解有关^[9],在许多内、外源性化合物氧化与还原代谢中起重要作用,能代谢多种药物和内源性代谢产物。CYP2E1 在肝脏中占 CYP450 酶总量的 7%^[10],对药物代谢起到至关重要作用。有报道雷公藤甲素在大鼠肝微粒体中代谢主要由 CYP3A 介导^[11],其次由 CYP2C 和 CYP2B 介导,因此推测雷公藤复方可能通过调控相关代谢酶的表达,影响体内药物及物质代谢过程,进而起到减毒作用。

CYP450 酶作为核受体的靶基因,其表达情况与核受体密切相关,如核受体 PPAR 对 CYP7A1, CYP8B1 等均具有调控作用^[12-13]。此外,CYP450 酶还受到核受体的交叉影响,如核受体 CAR 与 PXR 可共同调控包括 CYP3A4, CYP2B6, CYP2C 等在内的多个代谢酶^[14]。本课题通过基因芯片研究,结合 KEGG 信号通路分析发现,实验获得的差异表达基因在脂质代谢及核受体相关通路 Fatty acid metabolism, PPAR signaling pathway 中发挥重要作用。进一步检测显示雷公藤可引起大鼠肝脏中核受体 PPAR, CAR, PXR, AhR 的下调,而复方组对雷公藤引起的 PPAR, CAR, PXR 下调有显著改善作用,这与基因芯片检测结果一致,进一步证实了复方配伍对核受体的调控作用。

综上所述,雷公藤复方配伍可能通过影响核受体的表达,进一步干预雷公藤引起的代谢酶变化,调节内外源代谢过程,从而起到配伍减毒作用。但复方中不同功效药物在其中承担的任务与其减毒效应强弱的关系尚有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 童静,马瑶,吴建元,等. 雷公藤长期毒性作用及其时间节律性研究[J]. 中药材,2004,27(12):933-935.
[2] 马小红,彭志红,韩凤梅,等. 雷公藤甲素体外对大鼠

CYP450 酶活性的影响及其与甘草次酸的代谢相互作用[J]. 中华中医药杂志,2013,28(3):691-694.
[3] 赵小梅,刘颖颖,续畅,等. 基于 LC-MS 代谢组学的雷公藤多苷致肝毒性生物标志物的初步筛查[J]. 中国中药杂志,2015,40(19):3851-3858.
[4] 周聪,周玲玲,周学平. 中药配伍雷公藤减肝毒性机制研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(4):1167-1169.
[5] 何芳,曾彩雯,夏春华,等. 核受体对细胞色素 P450 的调控作用研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2012,17(10):1195-1200.
[6] Xu Y Y, Zhang Y, Zhou F, et al. Human pregnane X receptor mediated transcriptional regulation of CYP3A4 by extracts of 7 traditional Chinese medicines [J]. Chin Mater Med,2011,36(11):1524-1527.
[7] Molden E, Skovlund E, Braathen P. Risk management of simvastatin interaction with CYP3A4 inhibitors[J]. Drug Saf,2008,31(7):587-596.
[8] 周涛,王宇光,马增春,等. 银杏内酯 B 通过激活孕烷 X 受体诱导 CYP3A4 的表达[J]. 中国药理学通报,2014,30(7):926-931.
[9] 魏春燕,吴逢波,徐琰. CYP450 与药物相互作用[J]. 中国药业,2014,23(6):17-20.
[10] 夏军,樊宝才,谢文明,等. 雷公藤多苷片对大鼠药物代谢酶 CYP2E1 和 CYP3A4 活性的影响[J]. 中国药师,2012,15(11):1529-1532.
[11] 姚金成,饶健,曾令贵,等. 雷公藤甲素在大鼠肝微粒体中代谢及酶促反应动力学研究[J]. 中国药房,2010,21(7):577-580.
[12] Wang J, Olin M, Rozell B, et al. Differential hepatocellular zonation pattern of cholesterol 7-hydroxylase (Cyp7a1) and sterol 12-hydroxylase (Cyp8b1) in the mouse [J]. Histochem Cell Biol,2007,127(3):253-261.
[13] Marrapodi M, Chiang J Y. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and agonist inhibit cholesterol 7 alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription [J]. J Lipid Res,2000,41(4):514-520.
[14] 胡冰芳,毕惠嫦,黄民. 孕烷 X 受体及组成性雄甾烷受体的研究新进展[J]. 药科学报,2011,46(10):1173-1177.

[责任编辑 张丰丰]