

· 方药研究 ·

基于CAR/CYP450探讨钩吻配伍玉叶金花的减毒机制[※]

高汉云^{1,2} 张程¹ 王英豪¹ 苑述刚^{1▲}

摘要 目的:探讨钩吻配伍玉叶金花是否通过调控组成型雄甾烷受体(CAR)/细胞色素P450(CYP450)通路发挥减毒作用。**方法:**体内实验将C57BL/6小鼠随机分为空白对照组、钩吻组、钩吻+玉叶金花组、CAR激动剂TCPOBOP(TCP)组、钩吻+TCP组及钩吻+玉叶金花+TCP组(n=10),连续给药9天,记录小鼠生存率;采用RT-qPCR和Western blot检测肝组织Bcl-2/Bax比值及CAR、Cyp3a11、Cyp2b10的mRNA与蛋白表达水平。体外实验选用人结肠腺癌细胞LS174T,通过MTT法检测细胞活力,免疫荧光法检测CAR蛋白亚细胞定位。实验分为空白对照组、钩吻组、钩吻+玉叶金花组、CAR抑制剂(Androstenol, And)组,采用RT-qPCR和Western blot检测CAR、CYP3A4、CYP2B6的表达水平。**结果:**与钩吻组比较,钩吻+玉叶金花组小鼠生存率显著提高,肝组织Bcl-2/Bax比值升高($P<0.05$),CAR、Cyp3a11、Cyp2b10的mRNA及蛋白表达均显著上调($P<0.05$ 或 $P<0.01$);CAR激动剂TCP与玉叶金花呈现协同作用。在LS174T细胞中,配伍玉叶金花显著提高细胞存活率,促进CAR核转位,并上调CAR、CYP3A4、CYP2B6的表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$);其中,玉叶金花的作用与CAR抑制剂Androstenol相反。**结论:**钩吻配伍玉叶金花通过激活关键受体CAR及其下游CYP450酶,促进毒性成分的代谢清除,从而发挥减毒作用。本研究为中药“相畏相杀”配伍理论提供了分子机制层面的解释,并为钩吻此类毒性中药的临床安全应用提供了新思路。

关键词 钩吻;玉叶金花;减毒;CAR;CYP450

钩吻(*Gelsemium elegans* Benth.)具有消肿、祛风、杀虫止痒等功效。现代药理学研究显示,其具有显著的镇痛抗炎活性^[1],但其强烈的肝毒性严重制约了临床应用^[2]。鉴于此,探寻钩吻减毒存效的合理应用方法,对拓展其临床价值具有重要意义。据《广东中草药》《福建中草药》《福建药物志》记载,玉叶金花(*Mussaenda pubescens* Ait.f.)可解钩吻之毒^[3-5]。笔者前期研究已证实,两者配伍可具有减毒存效作用^[6],但其具体分子机制尚待进一步阐明。

肝脏作为机体主要的解毒器官,其药物代谢酶系统是抵御外源性物质毒性的核心屏障。其中,细胞色素P450(CYP450)酶家族作为I相代谢的关键成员,在外源性物质转化与清除过程中发挥核心作用^[7]。组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor,

CAR)作为调控CYP450酶系统的关键核受体,可通过激活CYP3A、CYP2B等亚型的转录表达,促进外源性物质的代谢清除,在解毒反应中具有重要作用^[8-9]。前期研究表明,钩吻可诱导多器官损伤,而配伍玉叶金花后其损伤程度显著减轻^[6,10],但其具体分子机制尚不明确。鉴于肝脏是钩吻毒性的主要靶器官之一,笔者推测钩吻可能通过抑制CAR/CYP450介导的代谢功能,进而加剧肝损伤的发生。

因此,本研究旨在探讨钩吻与玉叶金花配伍在体内外的减毒作用,并基于CAR/CYP450阐明该配伍的分子机制,以期为钩吻的临床安全用药及含毒性成分中药的合理配伍提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 SPF级C57BL/6雄性小鼠,6~8周龄,体重(22±2)g,由福建中医药大学实验动物中心提供,购自浙江省杭州医学院[实验动物生产许可证号:SCXK(浙)2019-0002];饲养于实验动物中心SPF级实验室[实验动物使用许可证号:SCXK(闽)

※基金项目 国家自然科学基金(No.81773921);福建省自然科学基金资助项目(No.2022J01865)

▲通信作者 苑述刚,男,副教授,硕士研究生导师。研究方向:方剂配伍规律与现代研究。E-mail:108456300@qq.com

•作者单位 1.福建中医药大学(福建福州350122);2.莆田市第一医院药学部(福建莆田351100)

2019-0007], 动物饲养环境温度(24±0.5) °C, 昼夜明暗交替时间为12 h/12 h, 相对湿度45%~50%, 标准饲料和水供动物自由饮食。

将60只6~8周龄雄性C57BL/6小鼠随机分为6组(n=10): 空白对照组、钩吻组(0.25 g/kg)、钩吻+玉叶金花组(0.25 g/kg+10 g/kg)、CAR激动剂TCPOBOP(TCP)组(0.50 mg/kg, 腹腔注射)、钩吻+TCP组、钩吻+玉叶金花+TCP组。钩吻、钩吻+玉叶金花均按10 mL/kg体积灌胃给药, TCP提前1 h腹腔注射给药。连续给药9天, 观察小鼠中毒表现, 并记录各组小鼠的存活率。末次给药1 h后处死小鼠, 迅速摘取肝脏, 生理盐水漂洗后用滤纸吸干。剪取肝脏的同一部位小块组织, 用4%多聚甲醛溶液固定, 剩余组织迅速置于液氮冷冻后转移至-80 °C冰箱保存备用。

1.2 主要试剂、药材与仪器 钩吻采自云南文山, 经福建中医药大学药学院范世明高级实验师鉴定为马钱科植物钩吻 *Gelsemium elegans* Benth. 的干燥根; 玉叶金花采自福州市郊, 经福建中医药大学药学院王河山实验师鉴定为茜草科玉叶金花属植物玉叶金花 *Mussaenda pubescens* Ait.f. 的干燥茎叶。

主要试剂包括: Bcl-2 抗体(12789-1-AP, Proteintech)、Bax 抗体(50599-2-Ig, Proteintech)、 β -actin 抗体(66009-1-Ig, Proteintech)、CAR 抗体(ab186869, Abcam)、CYP3A4 抗体(ab3572, Abcam)、CYP2B6 抗体(ab223511, Abcam)。主要仪器包括: 实时荧光定量PCR仪(7900HT fast, 美国应用系统公司)、PCR 扩增仪(C1000 Touch, 美国Bio-rad公司)、台式大容量离心机(5804 R, 德国Eppendorf公司)、酶标仪(Infinite M200 Pro, 瑞士Tecan公司)、凝胶成像分析仪(ChemiDoc XRS+, 美国Bio-rad公司)、电泳仪(PowerPac Basic, 美国Bio-rad公司)、光学显微镜(DM4000 B, 德国Leica公司)、紫外可见分光光度计(ND2000C, 美国Thermo-Scientific公司)、二氧化碳培养箱(3111, 美国Thermo Electron公司)。主要试剂盒包括: RevertAid First-Strand cDNA Synthesis Kit(00906776, ThermoScientific)、ChamQ SYBR qPCR MasterMix(7E421H0, 南京诺唯赞公司)、超敏化学发光检测试剂盒(HS0906, USE-verbright), MTT(137051, 南京诺唯赞公司)、DMEM 培养基(8118118, Gibico公司)、胎牛血清(42G8286K, Gibico公司)、Androstenol(127M4081V, Sigma-Aldrich)公司。

1.3 RT-qPCR 检测 总 mRNA 提取与定量: 采用

TRIzol 法提取。取肝组织或细胞样本, 经匀浆处理后室温静置5 min, 离心取上清。加入氯仿振荡混匀, 离心后取上层水相, 加异丙醇沉淀RNA, 75%乙醇洗涤沉淀, 溶于DEPC水。使用NanoDrop 2000C检测RNA浓度与纯度。逆转录反应: 按RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit说明书, 在冰上配制20 μ L反应体系, 依次加入模板RNA、Oligo(dT)18引物、dNTP Mix、反应缓冲液、RNase抑制剂及逆转录酶, 轻轻混匀。反应条件: 25 °C 5 min, 42 °C 60 min, 70 °C 5 min, 随后置于4 °C保存。所得cDNA于-20 °C冻存备用。qPCR反应: 采用ChamQ SYBR qPCR Master Mix, 在冰上配制20 μ L反应体系, 包括SYBR Master Mix、正反向引物、ROX参比染料及cDNA模板。反应程序: 95 °C预变性30 s; 95 °C变性10 s, 60 °C退火/延伸30 s, 共40个循环; 最后进行熔解曲线分析。以 β -actin为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因mRNA相对表达量。每个样本设3个复孔。

1.4 Western blot 检测 总蛋白提取: 使用含PMSF裂解液(每1 mL裂解液加10 μ L PMSF)研磨组织, 4 °C、14000 \times g离心20 min, 取上清。蛋白浓度测定(BCA法): 取蛋白标准品液(0、1、2、4、8、12、16、20 μ L)及2 μ L样品于96孔板, 每孔用dH₂O补足至20 μ L。加200 μ L BCA工作液(A:B=50:1), 37 °C孵育40 min。用酶标仪在570 nm测OD值, 根据标准曲线计算蛋白浓度。蛋白含量测定: 蛋白样品加5 \times 上样缓冲液(4:1比例)混匀, 调浓度一致, 100 °C加热10 min。进行电泳(预染Maker 4 μ L), 转膜至PVDF, 5% BSA封闭2 h。加入相应一抗和内参抗体溶液中, 4 °C过夜。TBST洗4次(每次5 min), 对应二抗室温孵育1 h, TBST洗3次(每次10 min)。ECL显色、成像, 以 β -actin为内参计算指标相对表达量。

1.5 免疫荧光检测小鼠肝组织CAR蛋白表达 (1)切片经脱蜡及水化处理。(2)柠檬酸钠抗原修复液煮沸, 随后将切片浸入烧杯, 加热15 min。(3)自然冷却后, 采用磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗3次(每次10 min)。于小鼠肝组织切片外围以疏水笔绘制封闭区域, 滴加5%牛血清白蛋白(BSA)溶液完全覆盖组织, 室温条件下封闭2 h。加入CAR抗体(稀释比例1:100)于4 °C孵育过夜。次日经PBS漂洗3次(每次10 min)后, 加入二抗(稀释比例1:200)室温避光孵育1 h。PBS漂洗后, 避光条件下滴加DAPI染核15 min, 再次经PBS

漂洗,最终使用抗荧光淬灭封片剂封片。(4)于荧光倒置显微镜下观察并采集图像。

1.6 细胞培养 人结直肠腺癌细胞 LS174T 来源于上海细胞库,购自上海富衡生物科技有限公司。用含 10% 胎牛血清、1% 青链霉素的 DMEM 培养基,于 37 °C、5% CO₂ 恒温培养箱中培养。

预先设定空白组、钩吻组、钩吻+玉叶金花组、CAR 抑制剂 (Androstenol, And) 组,每组均设 3 个复孔。

1.7 MTT 法测定钩吻及其配伍对 LS174T 细胞毒作用 细胞以 1×10⁵ 个/mL 密度接种于 96 孔细胞培养板中,置于恒温培养箱中培养。24 h 后吸弃原培养基,按实验分组每孔加入 180 μL 相应溶液,继续培养 24 h、36 h 或 48 h。随后吸弃旧培养基,于避光条件下每孔加入 0.5 mg/mL MTT 溶液 200 μL,继续培养 4 h。吸弃 MTT 溶液后,每孔加入 DMSO 150 μL。使用酶标仪测定吸光度值(OD 值),设置振荡时间为 1 min,检测波长为 492 nm,并按公式计算细胞存活率:细胞存活率=[(OD 实验组-OD 空白组)/(OD 对照组-OD 空白组)]×100%。选择细胞存活率为 90% 时的药物浓度作为安全给药浓度,用

于后续实验。

1.8 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较时,若数据服从正态分布且方差齐,采用单因素方差分析;若不符合正态分布或方差齐性条件,采用独立样本非参数检验法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异具有极显著性。

2 结果

2.1 钩吻配伍玉叶金花对小鼠体内毒性的影响

2.1.1 对小鼠中毒症状及存活率的影响 为评估钩吻配伍玉叶金花的减毒作用,对各组小鼠连续给药 9 天,每次给药后连续观察 1 h 并记录。结果显示:钩吻组小鼠在给药后出现肢体颤抖、运动失调等典型中毒表现,30 min 内部分小鼠症状缓解,但仍有部分发展为强直性抽搐并死亡,9 天存活率为 40%;钩吻+玉叶金花组小鼠仅表现为短暂活动减少,20 min 内即恢复正常,且死亡发生时间延迟至给药后 60 min,9 天存活率为 80%,提示玉叶金花可有效缓解钩吻急性毒性并提高生存率;CAR 激动剂 TCP 各实验组小鼠活动正常,均无死亡。见表 1。

表 1 各组小鼠 9 天内存活率统计

组别	小鼠 9 天内存活数(只)									存活率(%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
空白对照组	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100
钩吻组	10	10	10	9	6	5	5	4	4	40
钩吻+玉叶金花组	10	10	9	9	9	9	8	8	8	80
TCP 组	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100
钩吻+TCP 组	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100
钩吻+玉叶金花+TCP 组	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100

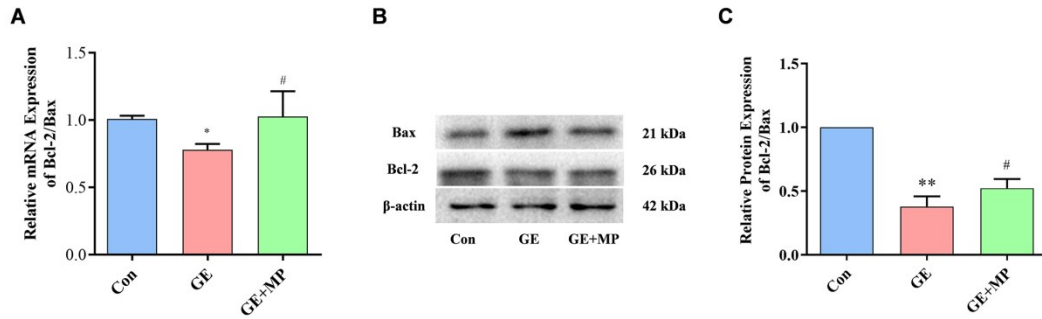
2.1.2 对肝细胞凋亡相关蛋白表达的影响 肝组织中凋亡相关蛋白 Bcl-2/Bax 的检测结果显示,与空白对照组比较,钩吻组小鼠肝组织 Bcl-2/Bax 比值显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示肝细胞凋亡加剧;而钩吻+玉叶金花组的 Bcl-2/Bax 比值较钩吻组显著回升($P < 0.05$),表明玉叶金花可通过调控凋亡相关蛋白的表达减轻肝细胞损伤。基于上述结果,本研究进一步聚焦于 CAR/CYP450 代谢通路在这一过程中的调控作用。结果详见图 1。

2.2 玉叶金花通过激活 CAR 通路调控下游 CYP450 代谢酶表达 为探究减毒机制是否与 CAR 通路相关,本研究检测了小鼠肝组织中 CAR 及其下游 CYP450

酶(Cyp3a11、Cyp2b10)的 mRNA 和蛋白表达水平。

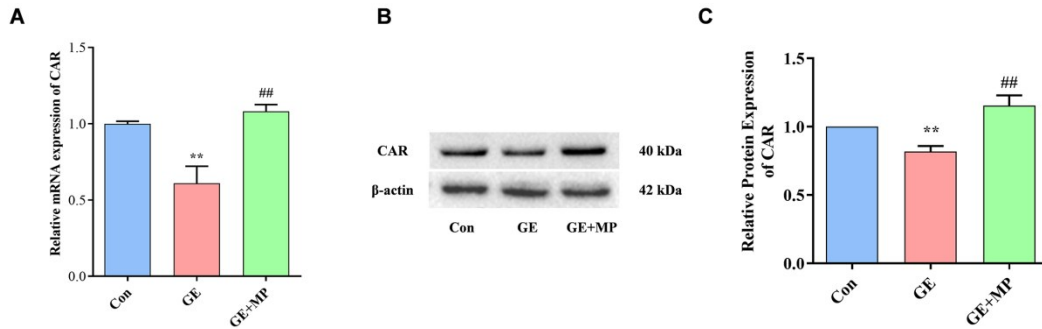
2.2.1 玉叶金花对钩吻抑制 CAR 表达的逆转作用 RT-qPCR 与 Western blot 结果显示,与空白对照组比较,钩吻组小鼠肝组织 CAR mRNA 及蛋白表达均显著下调($P < 0.01$);而钩吻+玉叶金花组可显著逆转该抑制作用($P < 0.01$)。结果见图 2。免疫荧光染色进一步证实,钩吻组肝细胞 CAR 蛋白荧光强度明显减弱($P < 0.05$),而钩吻+玉叶金花组荧光强度显著增强($P < 0.01$)。结果见图 3。

2.2.2 CAR 通路激活介导下游 CYP450 酶表达的恢复 鉴于 CAR 是调控 CYP450 酶的关键转录因子,本研究进一步检测了其下游 Cyp3a11 与 Cyp2b10 的表



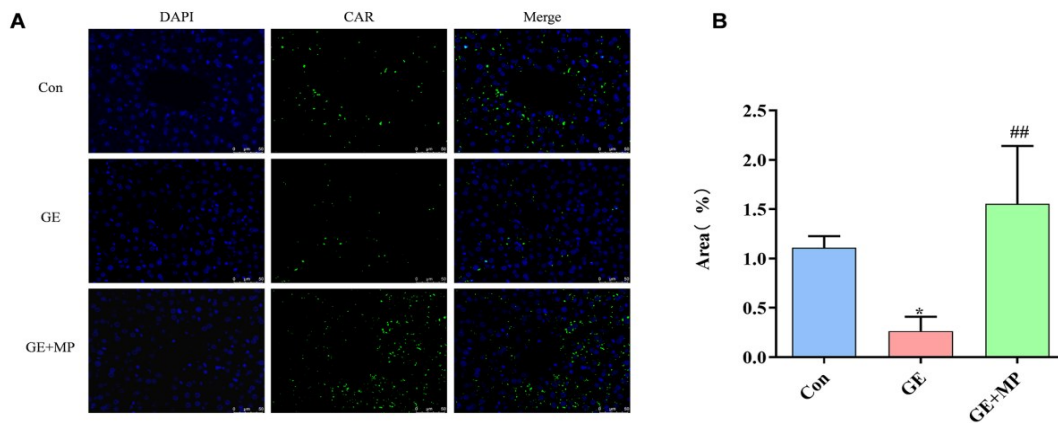
Con: 空白对照组; GE: 钩吻组; GE+MP: 钩吻+玉叶金花组; (A) Bcl-2/Bax mRNA 相对表达量; (B-C) Bel-2/Bax 蛋白免疫印迹条带及其相对表达量统计图; 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与钩吻组比较, # $P < 0.05$

图1 小鼠肝脏组织 Bcl-2/Bax mRNA 和蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=3$)



Con: 空白对照组; GE: 钩吻组; GE+MP: 钩吻+玉叶金花组; (A) CAR mRNA 相对表达量; (B-C) CAR 蛋白免疫印迹条带及其相对表达量统计图; 与空白组比较, ** $P < 0.01$; 与钩吻组比较, ## $P < 0.01$

图2 小鼠肝脏组织 CAR mRNA 和蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=3$)

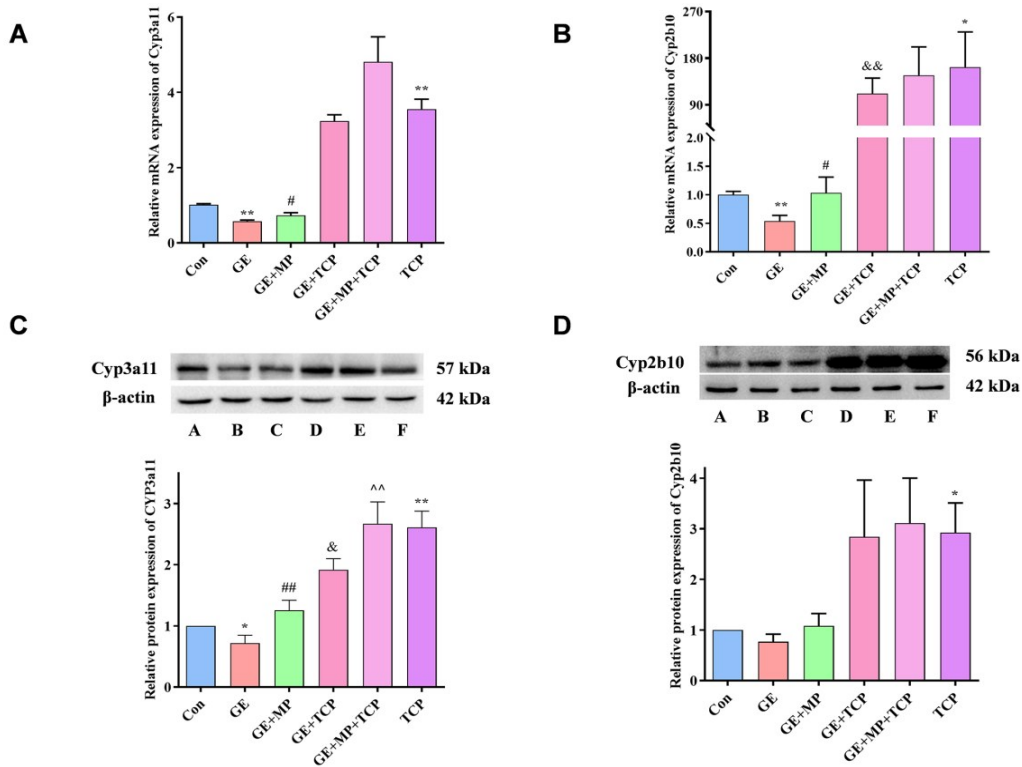


Con: 空白对照组; GE: 钩吻组; GE+MP: 钩吻+玉叶金花组; (A) IF 法检测小鼠肝脏组织 CAR 蛋白的表达($\times 400$); (B) Area% (CAR 阳性染色面积/统计场总面积); 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与钩吻组比较, ## $P < 0.01$

图3 免疫荧光检测小鼠肝脏组织 CAR 表达($\bar{x} \pm s, n=3$)

达。结果显示,与空白对照组比较,钩吻显著抑制了 Cyp3a11 与 Cyp2b10 的 mRNA 及蛋白表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而配伍玉叶金花后,二者表达均显著上调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。为验证该效应是否由 CAR 介导,采用 TCP 进行干预^[11]。结果显示, TCP 单独处理可显著上调 Cyp3a11 与 Cyp2b10 的表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);

但与 TCP 组比较,钩吻+TCP 组中的 Cyp3a11 与 Cyp2b10 表达显著降低 ($P < 0.05$),提示钩吻可拮抗 TCP 对 CAR 的激活;而钩吻+玉叶金花+TCP 联合处理组中,二者表达显著回升 ($P < 0.01$),表明玉叶金花可协同甚至增强 TCP 对 CAR 通路的激活作用,有效逆转钩吻对 CAR/CYP450 的抑制。见图 4。



Con(A):空白对照组;GE(B):钩吻组;GE+MP(C):钩吻+玉叶金花组;GE+TCP(D):钩吻+TCP组;GE+MP+TCP(E):钩吻+玉叶金花+TCP组;TCP(F):TCP组;(A-B) CYP3A11、CYP2B10 mRNA 相对表达量;(C-D) CYP3A11、CYP2B10 蛋白免疫印迹条带及其相对表达量统计图;与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与钩吻组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与 TCP 组比较,§ $P < 0.05$,§§ $P < 0.01$;与钩吻+TCP 组比较,~ $P < 0.01$

图4 小鼠肝脏组织 CYP3A11、CYP2B10 mRNA 和蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

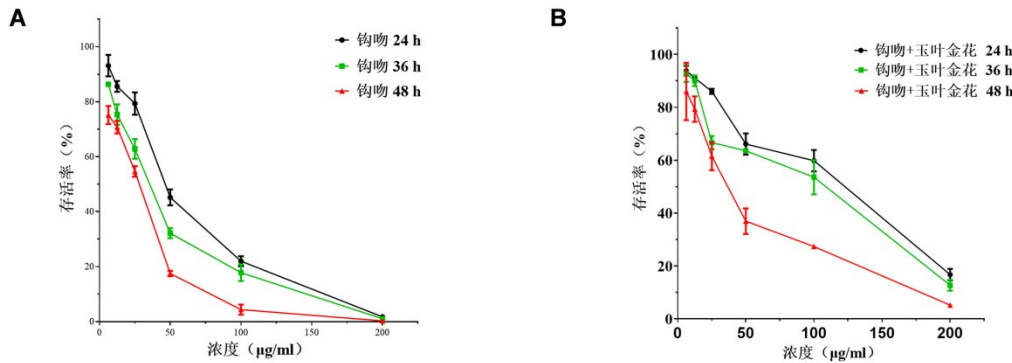
2.3 LS174T 细胞实验验证 CAR/CYP450 通路的激活

为验证上述体内结果的适用性,本研究选用人源结肠直肠癌细胞 LS174T 进行体外实验,并采用 CAR 抑制剂 Androsthenol(And)进一步验证 CAR 在该通路中的关键作用^[12]。

2.3.1 细胞活力及形态学变化 MTT 检测结果显示,钩吻处理能以浓度依赖性的方式显著降低 LS174T 细胞的存活率 ($P < 0.01$)。而与钩吻单独处理组比较,配伍玉叶金花后,各浓度下细胞存活率均显著提高 ($P < 0.01$),表明玉叶金花在细胞水平同样具有拮抗钩吻毒性的作用。见图 5。

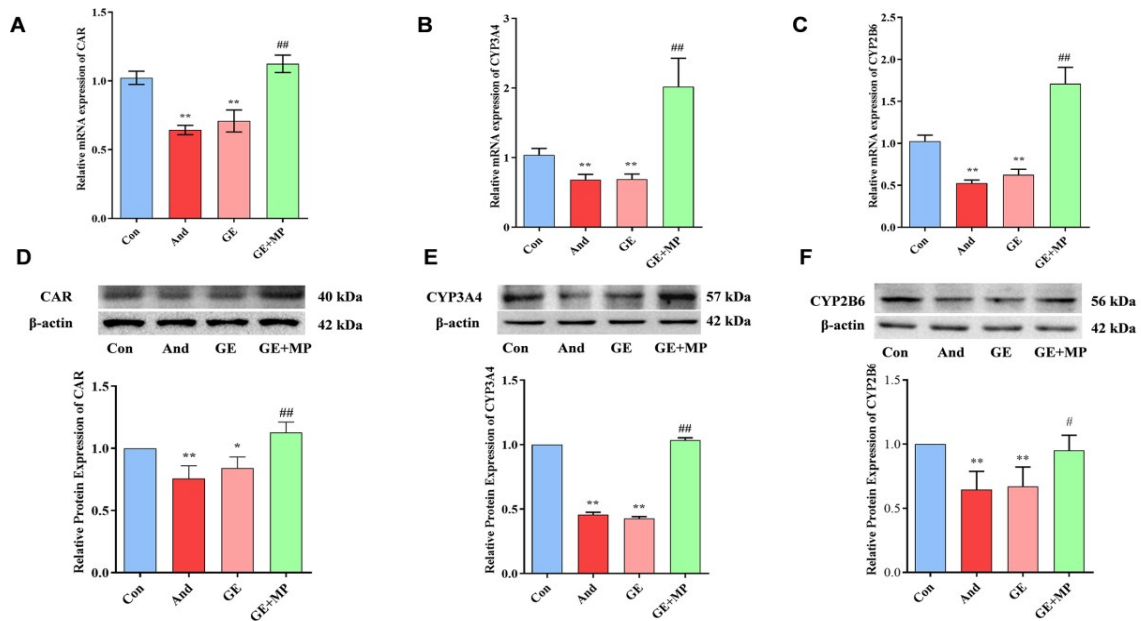
2.3.2 CAR、CYP3A4 及 CYP2B6 表达的上调 为明

确 CAR 的关键作用,本部分采用 CAR 抑制剂 Androsthenol(And)进一步验证。RT-qPCR 与 Western blot 结果显示,钩吻组 CAR、CYP3A4 与 CYP2B6 的 mRNA 及蛋白表达较空白对照组均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而配伍玉叶金花后,三者表达较钩吻组显著回升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与钩吻组趋势一致,抑制剂 And 组中 CAR、CYP3A4 与 CYP2B6 的 mRNA 及蛋白表达均显著降低 ($P < 0.01$),表明 CAR 活性被有效抑制。以上结果与小鼠肝组织实验结果相符,进一步支持玉叶金花通过激活 CAR/CYP450 通路发挥减毒作用,且该机制在不同物种间具有保守性。见图 6。



(A) 钩吻 24、36、48 h 不同时间给药存活率; (B) 钩吻+玉叶金花 24、36、48 h 不同时间给药存活率

图5 LS174T 细胞在不同时间、不同给药浓度下的存活率($\bar{x} \pm s, n=3$)



Con: 空白对照组; And: Androstenol 组; GE: 钩吻组; GE+MP: 钩吻+玉叶金花组; (A-C) CAR, CYP3A4, CYP2B6 mRNA 相对表达量; (D-F) CAR, CYP3A4, CYP2B6 蛋白免疫印迹条带及其相对表达量统计图

图6 LS174T 细胞 CAR, CYP3A4, CYP2B6 mRNA 和蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=3$)

3 讨论

本研究通过体内外实验证实, 钩吻配伍玉叶金花的减毒效应与 CAR/CYP450 代谢通路的激活密切相关。钩吻可能通过抑制 CAR 及其下游关键代谢酶的表达, 导致解毒功能障碍及肝细胞凋亡; 而配伍玉叶金花可有效逆转该抑制作用, 恢复 CAR 介导的解毒反应。

中医“相畏相杀”配伍理论源于“七情配伍”理论体系, 本研究从现代药理学角度阐释了这一传统理论, 并首次揭示钩吻-玉叶金花药对的减毒机制与宿

主肝脏 CAR/CYP450 药物代谢通路的功能性关联。

CAR 作为调控肝脏外源性物质代谢的核心转录因子, 其表达水平与转录活性直接影响毒性物质的代谢清除效率^[13]。在未激活状态下, CAR 主要定位于细胞质; 被外源性配体激活后, CAR 发生核转位, 在核内与视黄醇 X 受体形成异源二聚体, 识别并结合下游靶基因启动子区的特定反应元件, 进而启动 CYP3A4、CYP2B6 等药物代谢酶及转运体的转录表达^[14]。本研究发现, 钩吻的肝毒性机制与其抑制剂 Andrographolide (And) 作用相似, 均通过抑制 CAR 蛋白的核转

位及其转录激活功能,导致CAR无法有效启动下游基因转录,从而显著下调代谢酶CYP3A4/CYP2B6的表达。该抑制过程可能削弱肝脏对钩吻毒性成分的生物转化能力,致使毒性成分蓄积,进而加剧肝损伤^[10]。

值得注意的是,配伍玉叶金花并未通过成分间的直接互作发挥减毒效应,而是通过激活宿主内源性防御系统实现。其中,玉叶金花可能与TCP诱导的CAR构象激活产生协同或互补作用,加速钩吻毒性成分的I相代谢清除。这提示玉叶金花中可能含有能够模拟或增强CAR配体作用的活性成分。

不同于既往研究多关注毒性成分与减毒成分的直接相互作用^[15-16],本研究从宿主防御系统激活的视角阐释了中药配伍的减毒机制。这不仅从理论上拓展了传统配伍理论的生物学内涵,亦在实践中为毒性中药的安全应用提供了实验依据。此外,本研究证实该调控机制具有跨物种保守性,提示靶向调控宿主代谢通路可能是实现毒性中药安全应用的有效策略。

尽管本研究取得了一系列发现,但仍存在一定局限性:首先,玉叶金花激活CAR的活性成分尚未明确,需通过多学科方法筛选并鉴定其关键效应化合物;其次,CAR通路激活的具体分子调控机制仍需深入解析,以期钩吻等毒效并存中药的安全应用提供理论依据。

4 结论

本研究阐明,钩吻配伍玉叶金花可通过调控CAR/CYP450通路发挥减毒作用,证实玉叶金花可有效减轻钩吻的毒性。该发现为钩吻的临床安全应用及其中毒救治提供了理论依据。

参考文献

[1]宋恩峰,张彩蝶.钩吻现代功效研究进展[J].现代中药研究与实践,

2017,31(5):74-77.

[2]白贞芳,王宁,吴菲,等.常见有毒药材的毒性差异分析[J].中国药物警戒,2022,19(4):353-356.

[3]广东中草药选编小组.广东中草药[M].广州:广东中草药选编小组,1969:248.

[4]福建省医药研究所.福建中草药:第一册[M].福州:福建省医药研究所,1970:160.

[5]福建省医药研究所.福建药物志:第一册[M].福州:福建科学技术出版社,1979:447.

[6]王英豪,吴水生,李德森,等.基于均匀设计法的钩吻配伍玉叶金花的毒性作用规律研究[J].中国现代应用药学,2016,33(2):150-154.

[7]宁晨青,孟强,刘克辛.肝脏转运体和代谢酶在化学性肝损伤中的作用[J].药物评价研究,2017,40(9):1203-1209.

[8]PARK S, CHENG L S, CUI Y J.Characterizing drug-metabolizing enzymes and transporters that are bona fide CAR-target genes in mouse intestine[J].Acta Pharmaceutica Sinica B,2016,6(5):475-491.

[9]YAN J, XIE W.A brief history of the discovery of PXR and CAR as xenobiotic receptors[J].Acta Pharmaceutica Sinica B,2016,6(5):450-452.

[10]朱翠萍,高汉云,赵茜茜,等.钩吻配伍玉叶金花对外排转运蛋白BCRP和药物代谢酶CYP3A11的影响[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(1):58-64.

[11]GAO Y, FAN S, LI H, et al.Constitutive androstane receptor induced-hepatomegaly and liver regeneration is partially via yes-associated protein activation[J].Acta Pharmaceutica Sinica B,2021,11(3):727-737.

[12]QATANANI M, MOORE D D.CAR, the continuously advancing receptor, in drug metabolism and disease[J].Current Drug Metabolism,2005,6(4):329-339.

[13]徐德祥,魏伟.孕烷X受体对CYP3A基因表达的调控作用及其在药物代谢中的意义[J].中国药理学通报,2006,22(6):646-650.

[14]姜婷婷,汪南平,校蕾.组成型雄甾烷受体的生物学功能及其病理生理学意义[J].中国病理生理杂志,2025,41(8):1605-1610.

[15]越皓,皮子凤,宋凤瑞,等.附子不同配伍药对中生物碱成分的电喷雾质谱分析[J].药学学报,2007,42(2):201-205.

[16]魏旭雅,邱子栋,陈金龙,等.有毒乌头类中药炮制与配伍减毒机制的研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(17):3695-3704.

(收稿日期:2025-12-20)

(本文编辑:蒋艺芬)

悦读《中医药通报》

感受中医药文化

欢迎订阅(邮发代号:34-95)