

# 中药对核受体介导的CYP450酶转录调节机制的研究进展

刘文凤, 夏玉凤\*

中国药科大学中药学院生药学系, 江苏 南京

收稿日期: 2024年2月9日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月15日

## 摘要

近年来中药在临床上的应用日益广泛, 但其成分复杂, 易导致药物相互作用和不良反应的发生。细胞色素P450酶(Cytochrome P450, CYP450)家族作为最重要的I期代谢酶, 负责众多内源性及外源性物质的氧化代谢。核受体(Nuclear Receptors, NRs)是CYP450酶的关键转录调节因子。本文将阐述常见中药及其相关成分通过NRs介导CYP450酶转录调节机制的研究进展。

## 关键词

细胞色素P450酶, 核受体, 中药

## Advances on the Effects of Traditional Chinese Medicine to the Regulation Mechanism of Nuclear Receptors-Mediated CYP450 Transcription

Wenfeng Liu, Yufeng Xia\*

Department of Pharmacognosy, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 8<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 15<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Traditional Chinese Medicine (TCM) can be a viable supplement for clinical applications. Unlike**  
\*通讯作者。

文章引用: 刘文凤, 夏玉凤. 中药对核受体介导的 CYP450 酶转录调节机制的研究进展[J]. 药物资讯, 2024, 13(2): 73-81. DOI: 10.12677/pi.2024.132010

conventional drug substances, TCM is composed of a complex of biologically active compounds, which can easily lead to drug-drug interaction and adverse reactions. Cytochrome P450 (CYP450), the most important phase I metabolic enzymes, exert pivotal roles in the oxidative metabolism of endogenous and exogenous substances. The metabolic activity of CYP450 is regulated by varieties of nuclear receptors (NRs). In this review, we provide an overview of previous research on the NRs-mediated transcriptional regulation mechanism of CYP450 by TCM and its components.

## Keywords

Cytochrome P450, Nuclear Receptors, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

细胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP450)酶是广泛存在于动物、植物及微生物等不同生物体内的一类亚铁血红素蛋白的超家族酶系[1], 在机体解毒、细胞代谢和体内稳态平衡中发挥着关键作用[2]。由于该酶被还原后与一氧化碳结合形成复合物, 且在 450 nm 波长处呈现最大吸收峰, 故称为 CYP450 酶[3]。当 CYP450 酶的活性受到抑制或者诱导时, 易产生药物药物相互作用, 对药物的安全性和有效性造成很大威胁。中药中含有许多天然活性成分, 具有丰富的生理功能, 临床应用广泛。但是中药成分和药理作用十分复杂, 长期使用可能对肝脏和肠道等中 CYP450 酶的活性或者表达产生影响, 进而影响其他联合应用药物的转运和代谢[4]。近年来在对 CYP450 酶机制研究过程中发现, 核受体在编码 CYP450 酶的转录调控中起着重要的作用。由核受体介导的 CYP450 酶活性的改变是影响中药临床联用的重要因素之一。深入了解中药对核受体调控 CYP450 酶活性的机制, 有助于指导临床合理用药, 减轻或避免发生中药相关的药物相互作用引起的不良反应。本综述即重点介绍此方面的研究进展。

## 2. CYP450 酶

CYP450 酶是最重要的 I 期代谢酶, 主要存在于生物体肝脏内质网内, 同时在小肠、肾脏等器官也有表达[5]。其作用是介导各种内源性物质, 如甾体激素、维生素及类花生四烯酸类化合物等以及包括药物、化学品在内的外源性物质的代谢。主要方式有羟基化、硫氧化、环氧化、N-, O-和 S-脱烷基化、氧化芳香羟基化、脱硫、脱氮和脱卤反应等[6]。临床上超过 75% 的药物由 CYP450 酶代谢[7], 其介导的代谢性相互作用可显著改变联合用药的药动力学、药效及毒性。

CYP450 酶根据其基因序列的氨基酸同源性被分为 18 个家族和 42 个亚家族。在 P450 酶系统中, CYP1, CYP2 和 CYP3 至少占人体肝脏 P450 酶总量的 70%, 这三个家族主要参与外源化合物的 I 相代谢, 而其他家族则主要发挥内源性作用[8]。人体主要代谢酶有 11 种, 包括 1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 和 3A5 [6], 参与大部分外源性物质的生物转化过程[9]。

## 3. 核受体

### 3.1. 核受体家族及分类

核受体(Nuclear Receptors, NRs)是一类脂溶性配体依赖的转录因子。它们可以作为细胞外和细胞内信

号的传感器, 在调控生物发育、细胞分化、维持代谢平衡和抵御外源性应激方面发挥着关键作用[10]。核受体调控的基因与人类重大疾病密切相关, 如糖尿病[11], 肿瘤[12], 心血管疾病[13], 炎症[14]等等。此外, 核受体还参与多种物质如药物, 致癌物, 污染物, 食品添加剂及内源性物质的代谢过程。因此, 核受体是药物研发的重要靶标。

核受体广泛存在于脊椎动物, 节肢动物和线虫类动物中, 是多细胞生物体内含量最丰富的转录因子超家族成员之一[15]。目前在人体中共发现了 48 种核受体, 包括经典核受体和非经典核受体[16]。经典核受体, 即其能与特定内源性配体(如激素和类固醇)产生高亲和力的结合。相比之下, 非经典性核受体通常缺乏已鉴定的高亲和力内源性配体, 而是被丰富且低亲和力的代谢物或外源性物质激活[17], 因此也称为孤儿核受体。

### 3.2. 核受体的结构和功能

在结构上, 所有核受体都具有较高的序列同一性和保守的结构域。经典的核受体主要包括四个功能结构域: N 端转录激活域(N-terminal, NTD)、DNA 结合域(DNA binding domain, DBD)、配体结合域(Ligand binding domain, LBD)以及连接 DBD 和 LBD 的铰链区(Hinge domain, H) [18]。NTD 含 N 端的激活功能区 1 (Activation function-1, AF1), AF1 可不依赖配体独立发挥转录激活作用[19], 但受配体结合的影响。DBD 高度保守, 各种核受体的 DBD 具有很高的同源性。在结构上 DBD 含两个锌指结构, 能与 9-顺式视黄酸类受体(9-cis Retinoid Acid X Receptor, RXR)形成异二聚体, 结合特异的 DNA 反应元件。LBD 保守性较高, 含配体结合袋。LBD 通过与配体结合, 调控配体的转录激活。其 C 端还包含一个激活功能区 2 (Activation function-2, AF2), 可以调节依赖配体的转录激活以及辅调节因子的募集。但并非所有的核受体都含有经典的四个结构域。例如 NR0 亚家族, 其成员的结构中常不具有 DBD 或 LBD。如 Dax-1 和 SHP 两个核受体都只包含 LBD 结构, 不具备 DBD, 但它们仍然可以与其他转录因子结合调控下游基因的表达[20]。

### 3.3. 核受体的作用机制

核受体家族成员的作用机制大致相同。当处于未激活状态时, 核受体有两种形态。一种是与热休克蛋白和亲免疫蛋白陪伴分子形成复合物, 在细胞质中维持稳态。另一种形态是在细胞核中与辅阻遏物如组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylase, HDCA)结合形成抑制复合体。当配体结合到 LBD 中的配体结合口袋时, AF-2 的构象发生变化, 促进核受体和阻遏物的解离, 招募共激活蛋白如甾体激素受体辅激活物(Steroid receptor coactivator, SRC/p160), 反应结合蛋白(CREB binding protein/p300, CBP/p300)和反应结合蛋白联合因子(p300/CBP associated factor, P/CAF) [21], 同时细胞质中的核受体移位至细胞核中。

核受体入核后, 可采用三种不同的模式(核受体单体, 同源二聚或者异源二聚)与 DNA 结合发挥转录调控作用。具体采用哪种模式与核受体的类型有关, 如维甲酸受体相关孤儿受体  $\gamma$  (Retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\gamma$ , ROR $\gamma$ )通过单体形式与靶基因调控区的激素响应元件相互结合调控基因的转录和表达[22]。

### 3.4. 核受体与 CYP450

CYP450 是人体最重要的药物代谢酶, 对药物代谢和药物之间的相互作用具有重要影响。酶抑制或酶诱导作用的发生就是由于一种药物通过诱导或抑制特定的 CYP450, 从而改变另一种药物的代谢清除特性, 此情况很容易导致药物相互作用的发生。

CYP450 酶的表达受核受体家族调控, 相关的核受体包括孕烷 X 受体(Pregnane X receptor, PXR), 雄甾烷受体(Constitutive androstane receptor, CAR), 芳烃受体(Aryl hydrocarbon receptor, AhR)等。这些核受

体作为关键的核转录因子调节 CYP450 酶的表达, 保护机体免受外源化合物或内源性毒性物质的损伤。以下将对两种与 CYP450 酶密切相关的核受体 PXR 和 CAR 进行介绍。

### 3.4.1. PXR

#### 1) PXR 的概述

PXR 是 1998 年于小鼠体内发现的 NR 超家族 1 亚家族成员[23], 最初发现该受体以内源性孕烷为配体而称为孕烷 X 受体, 同时因其能被类固醇类激素和外源性物质激活, 故又被称为类固醇和外源性物质受体(Steroid and xenobiotic receptor, SXR) [24]。随后狗、兔、大鼠以及人类等陆续被发现和克隆出 PXR [25]。

PXR 的结构与典型的 NRs 结构基本一致, 但其 LBD 的可变性与其他 NRs 相比要大很多。对其 LBD 的三维结构的解析表明, 它有一个巨大的球形配体结合腔, 里面含有的极性基团数量较少[26], 这种特殊的结构特征使其可作为一种广义传感器, 发挥保护机体免受外源性化学损伤的重要作用。

PXR 存在种属差异。人和大鼠 PXR 的 LBD 仅有 76%氨基酸序列相同, 提示不同种属的 PXR 可以调控相同或类似的靶基因表达, 但对配体的结合活性却具有很大的差别。例如 SR12813 是迄今为止鉴定的最有效的人类 PXR 激活剂之一, 但其仅仅是啮齿类动物 PXR 的弱激活剂[27]。这种特异性的配体结合性能可能和特定的氨基酸序列有关。

PXR 调控着广泛的药物代谢酶, 包括 I 相代谢酶如 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 等[26], II 相代谢酶如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶、谷胱甘肽-S-转移酶和硫酸基转移酶等[28]。

#### 2) PXR 对 CYP3A4 的转录调控作用

研究表明 PXR 对 CYP3A4 的表达具有重要的调控作用。其一, PXR 和 CYP3A4 均选择性高表达于肝脏和肠道; 其二, PXR 能与目前已知的 CYP3A4 基因启动子上的激素响应元件结合, 如直接重复序列 3 (Directed repeat 3, DR3)或逆向重复序列 6 (Reverted repeat 6, ER6)元件, PXR 可与其结合诱导 CYP3A4 的表达从而调节外源性化学物的代谢; 其三, PXR 激动剂几乎均为 CYP3A4 的诱导剂, 如利福平、苯巴比妥等[27]。

PXR-CYP3A4 途径受到多种因素影响。首先, PXR 基因调控区域除了激素响应元件外, 还包含了特异性蛋白 1 (Sp1), CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ), 肝细胞核因子 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ )等多种转录因子结合位点[29]。上述转录因子结合位点大多位于转录起始位点上游的 250 bp 内, PXR 受这些转录因子的影响, 对 CYP3A4 的基础和诱导表达产生影响。研究证实, PXR 可与 HNF4 $\alpha$  和 Sp1 等多个因子相互作用, 从而显著增强利福平对 CYP3A4 基因的转录激活[30]。

其次, 细胞信号转导途径对 PXR-CYP3A4 途径也有调控作用[26]。据报道, 被炎症激活的 NF- $\kappa$ B 通过与 PXR 启动子区结合抑制 PXR 的活性下调 CYP3A4 的表达[31]。另有研究发现 cAMP-PKA 通路激动剂 8-Br-cAMP 通过显著上调 cAMP-PKA 通路, 增强 PXR 表达, 从而使 CYP3A 活性增强。使用 cAMP-PKA 通路的抑制剂 H-89 对细胞中 PXR 表达、CYP3A4 的活性影响不大。说明 cAMP-PKA 信号通路可以调控 CYP3A4 的表达, 但当 cAMP-PKA 信号通路受到抑制时, 可能存在其他途径诱导 PXR 介导的 CYP3A4 的表达, 导致 PXR 和 CYP3A4 活性无明显变化[32]。

最后, 核受体间的相互串扰。在 CYP3A4 的基因启动子区内, CAR 能与 PXR 的反应元件和共激活剂竞争性结合。有研究表明, 人参三醇主要通过 PXR 来调节 CYP3A4 的表达。但人参三醇对 PXR 激活以及 CYP3A4 的诱导会被高表达的 CAR 所拮抗[33]。研究学者证实这种情况的产生与 CAR 和 PXR 竞争性与 SRC-1 以及响应元件 ER-6 和 DR-3 的结合有关[34]。此外, Bwayi 等人报道 PXR 和 CAR 可在物理上相互作用, 导致它们相互抑制。细胞和生物物理结果表明, 相互作用发生在每个受体 LBD 上的 RXR 二聚化界面, 并且 PXR-CAR 异二聚体可以通过 RXR 的共表达被破坏, 从而恢复 PXR 和 CAR 活性[35]。

### 3.4.2. CAR

#### 1) CAR 的概述

CAR 也是核受体超家族中的一员, 结构与 PXR 比较接近但其配体结合腔较小。与 PXR 相似, CAR 作为一种化学传感器广泛调节位于肝肠的代谢酶和转运体。CAR 与 PXR 在对外源性物质的应答存在交叉性, 即识别相似的反应元件, 共享多个靶基因[36]。由于 CAR 诱导靶基因的表达不依赖配体结合, 所以 CAR 调节异物代谢的方式与 PXR 存在差异。

CAR 可以通过两种途径激活, 一种是基于配体的直接途径, 另一种是间接的、不依赖配体的途径[37]。在配体依赖性激活途径中, 配体直接与细胞质中的 CAR 结合。配体结合后, 蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 被募集, 使 CAR 去磷酸化, 从而引发 CAR 与热休克蛋白 90 (HSP90) 和细胞质 CAR 保留蛋白 (CCRP) 等伴侣蛋白解离。这导致它易位到细胞核内, 与 RXR 异二聚化[17]。

CAR 的非配体或间接激活是通过表皮生长因子受体 (EGFR) 进行的。如果没有配体, 表皮生长因子 (EGF) 将与 EGFR 结合, 从而通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (MEK) 和 SRC 激酶引发信号级联反应。MEK 的激活导致细胞外信号调节激酶 (ERK) 的激活。随后, 该激酶抑制 CAR 易位到细胞核中。活化 C 激酶受体 (RACK-1) 介导 PP2A 的募集以磷酸化 CAR, 从而使其伴侣蛋白解离。SRC 激酶在 EGFR 信号转导下具有活性, 可抑制 RACK-1, 从而阻止其与 CAR 的相互作用[37]。总而言之, EGFR 下游的两个信号分支 MEK-ERK 和 SRC-RACK1 在细胞质 CAR 上整合以抑制其核易位[38]。然而, 在 CAR 配体存在的情况下, CAR 激活剂会与 EGF 竞争与细胞表面的 EGFR 结合, 并拮抗其下游途径的后续激活。例如, CAR 配体苯巴比妥与 EGFR 结合, 并通过负调节 MEK/ERK 和 SRC 激酶活性来促进 CAR 信号通路。随后, SRC 激酶的抑制负向调节 RACK-1, 从而允许 PP2A 募集以进行 CAR 的核易位[39]。

CAR 调控着多种 CYP 酶的表达, 如 CYP3A4, CYP2C, CYP2A6, CYP1A1 以及 CYP1A2。另外, CAR 也可以调控 II 相酶的表达, 如磷酸尿苷葡萄糖苷基转移酶 UGT 的亚型 (UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9)、谷胱甘肽-S-转移酶和硫酸基转移酶等。

#### 2) CAR 对 CYP2B6 的转录调控作用

CAR 是 CYP2B6 基因转录的主要调控途径。人 CYP2B6 基因的上游有两个反应增强元件, 苯巴比妥反应增强元件 PBREM 和外源物反应增强元件 XREM [40], 研究发现在 hCAR 转染的 HepG2 细胞中, CYP2B6 基因可以被苯巴比妥诱导, 并且通过 CYP2B6 基因 PBREM 的 NR1 和 NR2 起作用[41]。有实验证明[42], 在原代培养的肝细胞内, CAR 存在于胞浆中, 在苯巴比妥的作用下 CAR 从胞浆转移至细胞核, 与 RXR 形成异二聚体, 同时招募 SRC-1 等共激活因子, 结合到 PBREM 上, 调节 CYP2B6 的转录。转染 CAR 表达载体的细胞, 未用苯巴比妥作用时, CAR 自发向细胞核移动并聚集, 激活基因的 NR1 位点; 相反, 在体内肝细胞, CAR 对基因的激活依赖于苯巴比妥等诱导剂的作用。在 CAR 基因敲除小鼠中, 苯巴比妥或苯巴比妥类诱导剂均不能诱导 CYP2B6 基因的表达。不同于 PXR, CAR 活化的关键步骤不是配体的激活, 而是受体从细胞浆到细胞核的迁移, 该过程受磷酸化调控[43]。

## 4. 常见中药及其活性成分通过核受体对 CYP450 酶的调节作用

### 4.1. 青蒿

青蒿素为菊科植物黄花蒿的主要活性单体, 具有多种药理作用, 临床上主要用于治疗恶性疟疾。在 HepG2 细胞中通过双荧光报告基因考察青蒿素和双氢青蒿素对 hPXR 和 hCAR 介导的 CYP3A4 和 CYP2B6 的转录调节作用。结果表明青蒿素和双氢青蒿素均可通过 hCAR 来调节 CYP3A4 和 CYP2B6 的转录[44]。在 LS174T 细胞中通过双荧光素酶报告基因检测系统检测青蒿素、双氢青蒿素和蒿甲醚 3 种活性单体激

活 hPXR 和 hCAR 的能力, 以及对 CYP2B6 和 CYP3A4 的诱导作用。结果表明青蒿素能通过 hPXR 和 hCAR 诱导 CYP2B6 和 CYP3A4 的表达[45]。此外, 青蒿素衍生物及其代谢产物也在不同程度上影响 PXR 和 CAR 的部分异构体, 比如, 蒿甲醚以及青蒿素的脱氧代谢物是 CAR1 和 CAR3 的激动剂[46]。

#### 4.2. 甘草

甘草是临床最常用的中药材, 甘草酸及甘草次酸是其主要的活性成分, 具有抗炎、止痒、抗菌、抗病毒等药理作用。甘草水溶性提取物能够通过激动 hPXR, 使 CYP3A4 的荧光素酶表达呈 5 倍增加。对小鼠给药甘草提取物, 发现小鼠体内的华法林代谢增加, 证实甘草通过激活 PXR, 诱导 CYP3A4 酶活性, 导致药物药物相互作用的产生[47]。Manal Alhusban 等人对甘草中的 518 种成分与 PXR 进行分子对接, 找到对接分数最高 53 种候选成分, 在体外对其进行报告基因检测, 发现光甘草定是活性最强的 PXR 激动剂[48]。Mona 等人研究五种甘草提取物的药物相互作用潜力, 结果显示所有提取物均可上调 PXR 和 AhR 的转录活性, 并增加 CYP3A4 和 CYP1A2 的酶活性[49]。

#### 4.3. 黄芩

黄芩为唇形科黄芩属的植物。黄芩根的有效成分主要是黄酮类化合物, 如黄芩素, 黄芩苷等, 具有清热解毒、抗癌、抗菌、抗病毒、抗心律失常等药理作用。在 HepG2 和 Caco2 细胞中通过瞬时转染 hPXR 和 hCAR, 结果显示在转染 hPXR 的 HepG2 细胞中, 给药黄芩苷后能够显著增加 CYP3A4, CYP2C19 和 MDR1 启动子活性[50]。同时, 黄芩素能显著上调 LS174T 细胞中 CYP3A4 的 mRNA 和蛋白表达水平。进一步对其机制进行研究发现黄芩素激活 PXR 和 CAR 介导的 CYP3A4 的荧光素酶水平[51]。

#### 4.4. 前胡

前胡为伞形科植物白花前胡的干燥根。前胡中有效成分为白花前胡素 A、C、D、E, 具有抗心肌缺血, 抗氧化, 抗菌, 抗肿瘤等药理作用。白花前胡素 A, C, D 在不同浓度下能通过刺激 CAR 通路显著增加 CYP3A4 的催化活性[52]。同时白花前胡素 A、C 亦能通过 PXR 通路诱导 CYP3A4 荧光素酶活性[53]。另有学者发现白花前胡素 E 能通过促进氨茶碱对 NF- $\kappa$ B 的抑制, 从而增加 PXR 及其主要靶基因 CYP3A4 的表达[31]。

#### 4.5. 丹参

丹参是唇形科鼠尾草属植物, 主要化学成分为脂溶性和水溶性两部分, 前者为丹参酮类, 主要有丹参酮 I、丹参酮 IIA、丹参酮 IIB、隐丹参酮等; 后者主要为酚酸类, 包括丹参素、原儿茶醛和丹参酸等。对 12 名健康志愿者进行试验, 发现多剂量给药丹参片明显降低 CYP3A4 的底物咪达唑仑的口服生物利用度, 证明了丹参片能够增加人体内 CYP3A4 的活性[54]。使用 PXR 表达质粒 HepG2 细胞进行瞬时转染, 发现丹参的脂溶性成分丹参酮 IIA 和隐丹参酮剂量依赖性激活 PXR, 诱导 CYP3A4 的转录。同时 CAR 也参与丹参酮介导的 CYP3A4 诱导, 但其贡献程度不如 PXR [55]。

### 5. 总结与展望

核受体作为生物体的外源感受器调控 CYP450 酶的表达以及其他的复杂的生物过程, 如脂肪代谢, 糖代谢, 胆汁酸代谢和炎症等等。它们在外源性的物质代谢中起着尤为重要的作用。大量临床使用的药物都是核受体的配体或者激活剂。中草药、中药活性成分及中药复方制剂对 CYP450 酶的调控是复杂而多样的。其调控主要由核受体来完成的。本文主要对中药对核受体介导的 CYP450 酶的调控作用进行总结和梳理, 一方面 CYP 酶活性的诱导和抑制是临床上产生中药相关的代谢性药物相互作用的重要原因之

一, 通过对 CYP 酶调控机制的研究, 希望对促进临床合理用药、提高中药使用的安全性有所帮助。另一方面, 中药及其活性成分是核受体配体的重要来源, 核受体作为中药的作用靶点对揭示中药理论物质基础并诠释中药理论的现代科学内涵至关重要。

## 参考文献

- [1] Nebert, D.W. and Russell, D.W. (2002) Clinical Importance of the Cytochromes P450. *The Lancet (London, England)*, **360**, 1155-1162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11203-7)
- [2] Zhang, L., Xu, X., Badawy, S., et al. (2020) A Review: Effects of Macrolides on CYP450 Enzymes. *Current Drug Metabolism*, **21**, 928-937. <https://doi.org/10.2174/1389200221666200817113920>
- [3] Omura, T. and Sato, R. (1962) A New Cytochrome in Liver Microsomes. *The Journal of Biological Chemistry*, **237**, 1375-1376. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)60338-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)60338-2)
- [4] Hu, Y., Xie, S., Xia, H., et al. (2024) The Effect of Shikonin on the Metabolism of Lapatinib *in Vitro*, and *in Vivo*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **482**, Article ID: 116797. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116797>
- [5] Bièche, I., Narjoz, C., Asselah, T., et al. (2007) Reverse Transcriptase-PCR Quantification of mRNA Levels from Cytochrome CYP1, CYP2 and CYP3 Families in 22 Different Human Tissues. *Pharmacogenetics and Genomics*, **17**, 731-742. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32810f2e58>
- [6] Burkina, V., Rasmussen, M.K., Pilipenko, N., et al. (2017) Comparison of Xenobiotic-Metabolising Human, Porcine, Rodent, and Piscine Cytochrome P450. *Toxicology*, **375**, 10-27. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.11.014>
- [7] Zanger, U.M. and Schwab, M. (2013) Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism: Regulation of Gene Expression, Enzyme Activities, and Impact of Genetic Variation. *Pharmacology & Therapeutics*, **138**, 103-141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- [8] Lewis, D.F. (2004) 57 Varieties: The Human Cytochromes P450. *Pharmacogenomics*, **5**, 305-318. <https://doi.org/10.1517/phgs.5.3.305.29827>
- [9] Ingelman-Sundberg, M. (2004) Pharmacogenetics of Cytochrome P450 and Its Applications in Drug Therapy: The Past, Present and Future. *Trends in Pharmacological Sciences*, **25**, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.02.007>
- [10] Li, H. and Wang, H. (2010) Activation of Xenobiotic Receptors: Driving into the Nucleus. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **6**, 409-426. <https://doi.org/10.1517/17425251003598886>
- [11] 易文杰, 于彤, 樊雪飞, 等. NR4A1 与糖尿病的相关性研究[J]. 沈阳医学院学报, 2022, 24(2): 174-177.
- [12] 刘嘉慧, 黄玲, 孙朝晖, 等. 核受体转录因子  $ERR\alpha$  在肿瘤发生发展中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(4): 477-481.
- [13] 徐良, 陶覃龙, 袁杰. 过氧化物酶体增殖物激活型受体  $\alpha$  对心血管疾病作用的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(10): 1081-1084.
- [14] 董月美, 张方, 赵美华, 等. 核受体家族在炎症性肠病中的作用机制[J]. 医学综述, 2019, 25(22): 4369-4373.
- [15] Borges, L. and Cosman, D. (2000) LIRs/ILTs/MIRs, Inhibitory and Stimulatory Ig-Superfamily Receptors Expressed in Myeloid and Lymphoid Cells. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **11**, 209-217. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(00\)00007-1](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(00)00007-1)
- [16] Evans, R.M. and Mangelsdorf, D.J. (2014) Nuclear Receptors, RXR, and the Big Bang. *Cell*, **157**, 255-266. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.012>
- [17] Rakateli, L., Huchzermeier, R. and Van Der Vorst, E.P.C. (2023) AhR, PXR and CAR: from Xenobiotic Receptors to Metabolic Sensors. *Cells*, **12**, Article No. 2752. <https://doi.org/10.3390/cells12232752>
- [18] Weikum, E.R., Liu, X. and Ortlund, E.A. (2018) The Nuclear Receptor Superfamily: A Structural Perspective. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, **27**, 1876-1892. <https://doi.org/10.1002/pro.3496>
- [19] Dahlman-Wright, K., Baumann, H., McEwan, I.J., et al. (1995) Structural Characterization of a Minimal Functional Transactivation Domain from the Human Glucocorticoid Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 1699-1703. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.5.1699>
- [20] Goodwin, B., Jones, S.A., Price, R.R., et al. (2000) A Regulatory Cascade of the Nuclear Receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 Represses Bile Acid Biosynthesis. *Molecular Cell*, **6**, 517-526. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)00051-4](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00051-4)
- [21] Sonoda, J., Pei, L. and Evans, R.M. (2008) Nuclear Receptors: Decoding Metabolic Disease. *FEBS Letters*, **582**, 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.016>
- [22] Solt, L.A. and Burris, T.P. (2012) Action of RORs and Their Ligands in (Patho)Physiology. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, **23**, 619-627. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.012>

- [23] Kliewer, S.A., Moore, J.T., Wade, L., *et al.* (1998) An Orphan Nuclear Receptor Activated by Pregnanes Defines a Novel Steroid Signaling Pathway. *Cell*, **92**, 73-82. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80900-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80900-9)
- [24] Blumberg, B., Sabbagh, W., Juguilon, H., *et al.* (1998) SXR, a Novel Steroid and Xenobiotic-Sensing Nuclear Receptor. *Genes & Development*, **12**, 3195-3205. <https://doi.org/10.1101/gad.12.20.3195>
- [25] Moore, J.T. and Kliewer, S.A. (2000) Use of the Nuclear Receptor PXR to Predict Drug Interactions. *Toxicology*, **153**, 1-10. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00300-0](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00300-0)
- [26] Pondugula, S.R., Dong, H. and Chen, T. (2009) Phosphorylation and Protein-Protein Interactions in PXR-Mediated CYP3A Repression. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **5**, 861-873. <https://doi.org/10.1517/17425250903012360>
- [27] Kliewer, S.A., Goodwin, B. and Willson, T.M. (2002) The Nuclear Pregnane X Receptor: A Key Regulator of Xenobiotic Metabolism. *Endocrine Reviews*, **23**, 687-702. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0038>
- [28] Chen, C., Staudinger, J.L. and Klaassen, C.D. (2003) Nuclear Receptor, Pregnane X Receptor, Is Required for Induction of UDP-Glucuronosyltransferases in Mouse Liver by Pregnenolone-16 Alpha-Carbonitrile. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, **31**, 908-915. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.7.908>
- [29] Pavek, P. (2016) Pregnane X Receptor (PXR)-Mediated Gene Repression and Cross-Talk of PXR with Other Nuclear Receptors via Coactivator Interactions. *Frontiers in Pharmacology*, **7**, Article No. 456. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00456>
- [30] Dong, L., Chen, Q., Liu, X., *et al.* (2015) Role of Specificity Protein 1, Hepatocyte Nuclear Factor 1 $\alpha$ , and Pregnane X Receptor in the Basal and Rifampicin-Induced Transcriptional Regulation of Porcine Cytochrome P450 3A46. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, **43**, 1458-1467. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.065565>
- [31] Xu, R., Deng, H., Gan, L., *et al.* (2022) Chinese Herbal Component, Praeruptorin E, Enhances Anti-Asthma Efficacy and Prevents Toxicity of Aminophylline by Targeting the NF- $\kappa$ B/PXR/CYP3A4 Pathway. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 225. <https://doi.org/10.21037/atm-22-386>
- [32] 李敏, 张冰, 刘小青. CAMP-PKA 信号通路对 L02 细胞药物代谢酶 CYP3A 的调控作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(4): 354-357.
- [33] Zhang, L., Yan, J., Liu, J., *et al.* (2022) Panaxytriol Upregulates CYP3A4 Expression Based on the Interaction of PXR, CAR, HSP90 $\alpha$ , and RXR $\alpha$ . *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, **101**, Article ID: 154097. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154097>
- [34] Yan, J., Gu, Q., Meng, C., *et al.* (2023) Panaxytriol Upregulates CYP3A4 Expression through the Interaction between Nuclear Regulators and DNA Response Elements. *Journal of Ethnopharmacology*, **310**, Article ID: 116398. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116398>
- [35] Bwayi, M.N., Garcia-Maldonado, E., Chai, S.C., *et al.* (2022) Molecular Basis of Crosstalk in Nuclear Receptors: Heterodimerization between PXR and CAR and the Implication in Gene Regulation. *Nucleic Acids Research*, **50**, 3254-3275. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac133>
- [36] Xu, C., Huang, M. and Bi, H. (2016) PXR- and CAR-Mediated Herbal Effect on Human Diseases. *Biochimica Et Biophysica Acta*, **1859**, 1121-1129. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.02.009>
- [37] Yang, H. and Wang, H. (2014) Signaling Control of the Constitutive Androstane Receptor (CAR). *Protein & Cell*, **5**, 113-123. <https://doi.org/10.1007/s13238-013-0013-0>
- [38] Yan, J., Chen, B., Lu, J., *et al.* (2015) Deciphering the Roles of the Constitutive Androstane Receptor in Energy Metabolism. *Acta Pharmacologica Sinica*, **36**, 62-70. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.102>
- [39] Bae, S.D.W., Nguyen, R., Qiao, L., *et al.* (2021) Role of the Constitutive Androstane Receptor (CAR) in Human Liver Cancer. *Biochimica Et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188516. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188516>
- [40] Hedrich, W.D., Hassan, H.E. and Wang, H. (2016) Insights into CYP2B6-Mediated Drug-Drug Interactions. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **6**, 413-425. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.016>
- [41] Sueyoshi, T. and Negishi, M. (2001) Phenobarbital Response Elements of Cytochrome P450 Genes and Nuclear Receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **41**, 123-143. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.123>
- [42] Zelko, I. and Negishi, M. (2000) Phenobarbital-Elicited Activation of Nuclear Receptor CAR in Induction of Cytochrome P450 Genes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **277**, 1-6. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3557>
- [43] Negishi, M., Kobayashi, K., Sakuma, T., *et al.* (2020) Nuclear Receptor Phosphorylation in Xenobiotic Signal Transduction. *The Journal of Biological Chemistry*, **295**, 15210-15225. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.007933>



- [44] 关志男, 李赞, 王燕, 等. 青蒿素对孕烷 X 受体和组成型雄烷受体介导的 CYP3A4 和 CYP2B6 转录调节作用[C]// 中国药理学学会药物代谢专业委员会(CSSX). 第十届全国药物和化学异物代谢学术会议暨第三届国际 ISSX/CSSX 联合学术会议论文集. 中国药理学学会药物代谢专业委员会(CSSX): 中国药理学学会, 2012: 2.
- [45] 王燕. 青蒿素类药物通过 HPXR 和 HCAR 对 CYP3A4 和 CYP2B6 转录调节作用的体外研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2013.
- [46] Burk, O., Piedade, R., Ghebregiorghis, L., *et al.* (2012) Differential Effects of Clinically Used Derivatives and Metabolites of Artemisinin in the Activation of Constitutive Androstane Receptor Isoforms. *British Journal of Pharmacology*, **167**, 666-681. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02033.x>
- [47] Mu, Y., Zhang, J., Zhang, S., *et al.* (2006) Traditional Chinese Medicines Wu Wei Zi (*Schisandra chinensis* Baill) and Gan Cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) Activate Pregnane X Receptor and Increase Warfarin Clearance in Rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **316**, 1369-1377. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.094342>
- [48] Alhusban, M., Pandey, P., Ahn, J., *et al.* (2022) Computational Tools to Expedite the Identification of Potential PXR Modulators in Complex Natural Product Mixtures: A Case Study with Five Closely Related Licorice Species. *ACS Omega*, **7**, 26824-26843. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03240>
- [49] Haron, M.H., Avula, B., Ali, Z., *et al.* (2023) Assessment of Herb-Drug Interaction Potential of Five Common Species of Licorice and Their Phytochemical Constituents. *Journal of Dietary Supplements*, **20**, 582-601. <https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2050875>
- [50] 范岚. 黄芩苷对 CYP450 代谢酶和药物转运体影响的研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2008.
- [51] Li, Y., Wang, Q., Yao, X., *et al.* (2010) Induction of CYP3A4 and MDR1 Gene Expression by Baicalin, Baicalein, Chlorogenic Acid, and Ginsenoside Rf through Constitutive Androstane Receptor- and Pregnane X Receptor-Mediated Pathways. *European Journal of Pharmacology*, **640**, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.017>
- [52] Huang, L., Bi, H.C., Liu, Y.H., *et al.* (2011) CAR-Mediated Up-Regulation of CYP3A4 Expression in LS174T Cells by Chinese Herbal Compounds. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **26**, 331-340. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RG-115>
- [53] Liu, Y.H., Mo, S.L., Bi, H.C., *et al.* (2011) Regulation of Human Pregnane X Receptor and Its Target Gene Cytochrome P450 3A4 by Chinese Herbal Compounds and a Molecular Docking Study. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, **41**, 259-280. <https://doi.org/10.3109/00498254.2010.537395>
- [54] Qiu, F., Jiang, J., Ma, Y., *et al.* (2013) Opposite Effects of Single-Dose and Multidose Administration of the Ethanol Extract of Danshen on CYP3A in Healthy Volunteers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, **2013**, 730-734. <https://doi.org/10.1155/2013/730734>
- [55] Yu, C., Ye, S., Sun, H., *et al.* (2009) PXR-Mediated Transcriptional Activation of CYP3A4 by Cryptotanshinone and Tanshinone IIA. *Chemico-Biological Interactions*, **177**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.08.013>