

# 植物化学物对细胞色素P450的影响

朱心强

(浙江大学医学营养学与食品卫生研究所, 浙江 杭州 310031)

**[摘要]** 近年来植物化学物已被广泛用作保健食品和临床药物,它们可抑制或诱导细胞色素P450,从而可能影响治疗药物的药理作用和毒副反应。因此,全面认识植物化学物对细胞色素P450的作用及其调节机制,有助于临床合理用药和减少药物的不良反应。

**[关键词]** 植物化学物;植物提取物;植物,药用;细胞色素P450;药物相互作用

**[中图分类号]** R 285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2006)01-0001-07

植物化学物(phytochemicals)是指植物来源的、具有生理或药理活性的小分子化合物,不包括淀粉、蛋白质、一般脂肪酸、维生素和基本矿物质。根据其结构和功能,大致可分为植物雌激素、类胡萝卜素、植物固醇、吡啶类化合物、含硫化合物、蛋白酶抑制剂、香辛料、萜类及其衍生物、植酸、皂甙等<sup>[1]</sup>。研究发现,它们具有抗癌、抗微生物、抗氧化、抗血栓、免疫调节、抑制炎症反应、调节血脂、血糖、血压、促消化等作用,因此,被广泛用作保健食品和药品<sup>[2]</sup>。过去认为,天然植物来源的药物和食物都很安全,近年来国内外相继报道一些植物药的毒副作用甚至致死事件,使人们认识到应该重新评价天然植物化学物及其产品的安全性,包括一些植物化学物对主要代谢酶的影响。

药物代谢酶的诱导或抑制是药物相互作用的主要机制之一。一些重要代谢酶含量和活性的改变,可以影响某些药物、食物或毒物的代谢动力学特征,引起药物-药物或食物-药物之间的相互作用。许多植物化学物可作用于药物代谢酶系统,包括对某些同工酶的诱导、活化或抑制,以改变其他药物的代谢过程,影响药物疗效或引起药物的不良反应。例如,小柴胡汤与泼尼松合用,可导致后者的血药浓度降低;当归、丹参、银杏与华法令合用,有加重出血的倾向;人参与抗抑郁药合用,可诱发躁狂症状等<sup>[3]</sup>。因此,就目前我国保健食品和药品中常用的植物

化学物,很有必要对它们影响药物代谢酶的作用进行深入系统的研究。细胞色素P450(CYPs)是重要的I相代谢酶,参与许多外源性和内源性化学物的代谢或生物合成。它是一个超基因家族,编码500多种酶蛋白,根据其氨基酸序列的相同程度,分为不同的基因家族和亚族。目前已知人类有57种CYP基因和33种假基因,分属18个家族和42个亚族,与药物和外源性物质代谢有关的主要是家族1-4以及家族19,近90%的药物经它们代谢<sup>[4-5]</sup>,其中CYP3A4是最重要的亚族之一,主要在肝脏和小肠表达,介导50%~60%的临床药物、一些内源性化学物和许多环境致癌物的生物转化<sup>[6]</sup>。现主要介绍一些常见的植物化学物对CYPs的影响及其作用机制和研究方法。

## 1 植物化学物对CYPs的抑制作用

酶的抑制是指酶的灭活,或与底物相互竞争同一个催化部位而降低药物代谢速率,可延长受影响药物的半衰期并增强药效,但也会增加药物毒副作用的发生率。一个典型的例子是葡萄柚汁(grapefruit juice)和酸桔汁(seville

收稿日期:2005-12-02 修回日期:2005-12-10

基金项目:国家自然科学基金(30471472);浙江省自然科学基金(M303870)。

作者简介:朱心强(1956-),男,博士,教授,研究方向:生殖毒理学;E-mail:zhuxq@zju.edu.cn

orange juice) 抑制 CYP3A4 活性, 延缓作为 CYP3A4 底物的临床药物的代谢消除, 提高其生物利用率, 增强疗效, 同时增加其毒性。如高血脂患者用一杯柚子汁吞服 1 片洛伐他汀, 相当于用一杯水吞服该药 12~15 片的效力。市售葡萄柚汁、葡萄柚及其提取物均可抑制非洛地平的氧化代谢, 使其 AUC 平均增加 2.4 倍, 血药浓度平均升高 3 倍, 降压幅度增加 1 倍<sup>[7]</sup>。葡萄柚汁对环孢素、二氢吡啶类钙拮抗剂(尼莫地平、硝苯地平、氨氯地平、尼索地平等)和苯烷胺类钙拮抗剂(维拉帕米等)的代谢, 也有抑制作用, 可以增加这些药物的不良反应发生率<sup>[8]</sup>。世界各地曾有多起服用心血管系统药物、抗过敏药物和其它药物的同时, 饮用葡萄柚汁而引起严重药物不良反应的报道。国内也有过敏性鼻炎患者在服用特非那定期间饮用大量柚汁, 导致中毒死亡的报道, 其原因可能是葡萄柚汁抑制特非那定的代谢, 使患者体内的特非那定血药浓度达到中毒水平, 引起致死性心律失常<sup>[9]</sup>。葡萄柚汁的半衰期长达 12 h, 因此即使在服药前几小时饮用, 也可以影响作为 CYP3A4 底物的一些临床药物的代谢, 应引起警惕。葡萄柚汁抑制 CYP3A4 的确切机制仍未完全明了, 可能与其中多种植物化学物有关。一些研究发现, 葡萄柚汁中黄酮类的柚皮苷和柚皮素, 呋喃香豆素类衍生物佛手柑内酯、香柠素、6', 7'-双羟香柠素、6', 7'-环氧香柠素等, 能选择性抑制肠道和肝脏中的 CYP3A4, 减少一些药物的首过效应, 增加它们的血药浓度<sup>[10]</sup>。但也有研究认为, 它们可能并不是葡萄柚汁与药物在人体内发生相互作用的主要因素<sup>[8]</sup>。

还有很多植物化学物对 CYPs 具有抑制作用, 其中以黄酮类为主, 包括查耳酮、黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、黄烷醇、青花素、异黄酮等。如大豆异黄酮中的染料木黄酮和大豆黄素、水飞蓟宾、甘草黄酮、杨梅酮和槲皮素可以抑制 CYP3A4 活性; 金合欢素、橙皮素可以降低 CYP1A1 活性; 2'-羟基查耳酮可降低 CYP1A1 的 mRNA 表达和酶活性; 茶黄素可降低小肠的 CYP1A1 活性; 高良姜素和啤酒花中的 8-异戊二烯基三羟黄烷酮、异蛇麻素、香叶木素、金合欢素、桔皮素、柚皮苷、雌马酚、大豆黄素可抑制 CYP1A2 活性。

双芹菜甙元可同时抑制 CYP1A2 和 CYP3A4; 香叶木素、金合欢素、橙皮素、大豆黄素、芒柄花素都可以抑制 CYP1B1 活性; 异蛇麻素可同时抑制 CYP1A1 和 CYP1B1 的活性; 鹰嘴豆芽素 A、芒柄花素、雌马酚、白杨素、柚皮素、黄酮、芹菜素、黄芩素和高良姜素都可以抑制 CYP19 的酶活性; 黄酮可以同时抑制 CYP1A1、CYP1A2 和 CYP19 的酶活性; 染料木黄酮、雌马酚、茶黄素、水飞蓟宾都可抑制 CYP2E1 活性; 丹参酮 A 可抑制 CYP11B2 mRNA; 乙酰丹酚酸 A 可抑制 CYP5; 新鲜大蒜和无味大蒜、大蒜油等大蒜制品均能抑制 CYP2C9 \*1、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 和 CYP3A7 等<sup>[11-12]</sup>。

## 2 植物化学物对 CYPs 的诱导作用

植物化学物对 CYP 酶的诱导, 主要是增加酶的合成或减缓其降解, 从而加速药物的代谢, 导致血浆底物浓度降低及其药效减弱, 若药物代谢形成活性代谢物, 则可增加药物的毒性。例如, 金丝桃属植物贯叶连翘 (hypericum perforatum extract, St. John's Wort) 是欧美国家常用的植物药之一, 其提取物主要用于治疗抑郁症。最初发现其不良反应少而轻微, 因此作为非处方药销售。最近发现它可诱导 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6, 从而加速人体内阿米替林、茶碱、环磷酰胺、地高辛、华法令、抗病毒药茚地那韦 (indinavir) 等药物的代谢, 使常规剂量达不到治疗效果<sup>[13]</sup>; 还可使一些口服避孕药的代谢加快、药效减弱, 甚至导致意外怀孕。贯叶连翘与选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI) 合用后, 常出现轻度血清素综合征, 表现为困倦、思维模糊、恶心、下肢颤抖等症状。已报道合用贯叶连翘后有这种反应的 SSRI 有帕罗西汀、舍曲林、曲唑酮、文法拉辛及萘发唑酮等。与治疗偏头痛的曲坦类药物 (如舒马曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦和佐米曲坦等) 合用也有可能引起上述症状<sup>[13]</sup>。贯叶连翘中含有金丝桃苷、金丝桃素、贯叶金丝桃素、黄酮、双黄酮等多种组分, 它们对药物代谢酶的影响规律尚未完全明了。

此外, 研究发现还有很多膳食植物化学物或植物药物成分能够诱导各种 CYP 同工

酶<sup>[11,14-15]</sup>。如绿茶提取物能诱导CYP1A1(体内)和CYP1A2的活性;黄酮类的白杨黄素可以诱导CYP1A1的活性;香叶木苷可诱导CYP1A1的mRNA表达;从抗癌中药藤黄中分离出的双黄酮化合物Kolaviron可上调CYP3A4,促进黄曲霉毒素(AFB1)的代谢失活,降低其细胞毒性和基因毒性;黄芩可使小鼠肝微粒体CYP含量显著增加,并选择性诱导CYP1A1、CYP2B1及CYP2C11;给予复方丹参片1周,即可诱导人体CYP1A2活性显著增加;甘草和五味子也可使CYP的含量和活性增加,能改变某些药物的动力学特性,从而使其血药浓度发生变化。甘草和五味子均具有保护肝损伤作用,鉴于肝药物代谢酶活性的增加可以加快某些有毒物质的代谢,其护肝作用是否与它们对肝药酶的诱导作用相关,还需进一步研究。

### 3 植物化学物对CYPs的综合作用

CYPs同工酶具有基因多态性,存在着种族、年龄及性别的差异,人群中存在有强(快)代谢型(extensive metabolizers, EMs)和弱(慢)代谢型(poor metabolizers, PMs)之分。植物化学物对CYPs的综合作用也非常复杂,与植物化学物的种类、摄入量、个体的敏感性和特异性等因素有关。一种植物化学物可以诱导或抑制多种CYP同工酶,一种同工酶也可能被多种植物化学物所诱导或抑制,一种植物化学物可以诱导某几种同工酶,却可以抑制另外几种同工酶。有的植物化学物能刺激某种同工酶基因的转录,却不一定能促进其酶蛋白的表达,对酶的活性也可以有不同的影响,包括增强、抑制或无作用。不同种属之间通常存在明显的差异,体外试验和体内试验的结果也可能不一致。例如,槲皮素可以诱导CYP1A1酶活性并促进mRNA表达,却降低CYP1A2、CYP3A4的活性;水飞蓟宾在低浓度时诱导CYP3A4酶活性,高浓度时却降低CYP3A4酶活性。高良姜素和香叶木素能促进CYP1A1 mRNA的表达,却降低其酶活性,而且能降低TCDD或DMBA诱导的CYP1A1转录;贯叶金丝桃素在体外可以抑制CYP3A4的酶活性,但是可以促进其mRNA的表达,在体内则可诱导CYP3A4的酶活性<sup>[11]</sup>。

葛根素可诱导CYP1A1/1A2、CYP2A1、CYP2C11,同时又会抑制CYP3A、CYP2E1、CYP2B1酶活性。Wistar大鼠口服葛根素或葛根粗提物,24 h后取出肝脏测定酶活性,结果两者均能提高总CYP含量和NADPH-细胞色素C还原酶活性,对CYP同功酶的调节作用则较复杂,葛根素使CYP2A1、CYP1A1/2、CYP3A1、CYP2C11活性增加,其粗提物则使CYP1A2、CYP3A1、CYP2B1活性增加,而两者均能降低CYP3A、CYP2E1、CYP2B1的酶活性<sup>[16]</sup>。茶碱经CYP3A4、CYP1A2代谢,故CYP3A4的抑制剂红霉素,CYP1A2的抑制剂西咪替丁、环丙沙星等均可抑制茶碱的代谢,使其血药浓度上升。当CYP3A4被抑制后,茶碱主要经CYP1A2代谢,而CYP1A2的个体差异很大,其慢代谢型个体则更易出现茶碱中毒。地尔硫草主要由CYP3A4代谢,但其活性代谢产物去乙酰基地尔硫草则主要由CYP2D6代谢。因此,地尔硫草在临床的药理活性又与个体CYP2D6的活性相关<sup>[16]</sup>。大鼠给予含20%洋葱粉的饲料喂养9 d,发现洋葱可诱导CYP1A和CYP2B活性而降低CYP2E1活性。可能起作用的成分为洋葱中的链烯基多硫化物或黄酮苷类<sup>[17]</sup>。大鼠灌胃给予非洲药用植物Thonningia sanguinea(TS)的提取物,3 d后发现可提高CYP3A1活性,CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/2则活性分别下降18%、40%和19%。通过3-甲基胆蒎(3-MC)诱导CYP活性分析,TS抑制CYP1A1和CYP1A2的活性分别为非竞争性和竞争性机制<sup>[18-19]</sup>。

### 4 植物化学物对CYPs影响的作用机制

CYPs基因的表达受转录因子的调节,这些转录调控因子往往是一些核受体,如甾体激素受体(steroid receptor)、类视黄醇受体(retinoid receptor)和一些所谓的孤儿受体(orphan receptor)。后者是指一些结构上与核受体超家族成员相似,但其配体暂时不明的受体,在人类已经发现有40多种不同基因编码的孤儿核受体,近年来发现它们中间有几种是参与调节CYP同工酶基因表达的关键因子。这些核受体的共同特点是其分子结构中至少包括3

个区域,即配体结合区、DNA 结合区和转录激活区。当受体与配体(诱导物)结合后,受体蛋白发生构象改变,形成二聚体,并与一些活化蛋白相互作用,最后与 *CYP<sub>s</sub>* 同工酶基因启动子上的反应元件结合,调节 *CYP<sub>s</sub>* 同工酶基因的转录及其酶蛋白的表达。因此,这些核受体也叫配体依赖性转录活化因子(ligand dependent transcriptional activator)。

目前发现调节 *CYP* 水平的常见方式至少包括以下 6 种类型<sup>[20-21]</sup>:①芳香烃受体(AhR)介导型,主要介导 *CYP1A1*、*CYP1A2* 的诱导;②过氧化物酶体增殖剂激动受体(PPAR)介导型,主要诱导 *CYP3A*;③组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)介导型,主要配体是苯巴比妥类药物和一些外源性化学物,主要上调 *CYP2B6*、*CYP2C*、*CYP4A10* 和 *CYP4A14* 亚型;④法尼醇 X 受体(farnesol X receptor, FXR)介导型,FXR 属于核受体,配基主要为胆酸,可调节 *CYP7A1* 和 *CYP8B1*,近来显示 FXR 对 *CYP7A* 的抑制作用是由肝受体同类物-1(LRH-1)和小异二聚体伴侣(SHP)介导的;⑤肝脏 X 受体(LXR)介导型,LXR 的配基主要为氧甾醇,可上调 *CYP7A1*;⑥孕烷 X 受体(pregnan-20-one X receptor, PXR)介导型,配基主要是外源性物质和类固醇类,主要诱导 *CYP3A4* 和 *CYP2B6*,抑制 *CYP7A1*。此外,还有肝脏中的肝细胞核因子(HNF)1 $\alpha$  型,属于含亚铁血红素的转录因子,主要调节 *CYP2E1*、*CYP7A1*、*CYP4A* 和 *CYP1A2*;HNF4 也属于核受体,可调节 *CYP2C9* 和 *CYP2D6*;白蛋白 D-位点结合蛋白(DBP)是 TFs 中富含脯氨酸和酸性氨基酸的家族,可调节 *CYP2A4* 和 *CYP2A5*;CCAAT/促进-结合蛋白(C/EBP 异构体  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ )是 bZIP 结构模序,可调节 *CYP2B1* 和 *CYP2B10*<sup>[20]</sup>。

一些含氮的植物化学物在经 *CYP3A4* 代谢时,形成抑制性 *CYP-Fe(II)* 代谢复合物,从而抑制 *CYP3A4* 介导的代谢。在 *CYP* 依赖的药物代谢中,3,4-亚甲基二氧苯基-2-丙酮(MDP)复合物的形成通常会抑制 *CYP3A4*,显示出复杂的动力学抑制特征,其复杂性与 MDPs 中的甲基碳氧化成碳烯的能力有关。MDPs 又能和 *CYP* 的亚铁血红素铁相互作用产生一个稳定的亚铁

血红素-加合物,称为 *CYP* 代谢中间产物(MI)复合物。如,从胡椒粉(*P. cubeba*)中分离的(-)-clusin、(-)-dihydroclusin、(-)-yatein、(-)-hinokinin 和(-)-dihydrocubebin 5 种成分抑制 *CYP3A4* 的潜在机制就是 MI 复合物的形成<sup>[22]</sup>。

孕烷 X 受体(PXR)又称甾体激素和外源性化学物受体(steroid and xenobiotics receptor, SXR),是近年来发现的 *CYP3A4* 基因表达的主要转录活化因子,药物、食物和一些环境化学物对 *CYP3A4* 的诱导作用主要通过 PXR 的调节。如 St. John Wort 的主要成分贯叶金丝桃素为 PXR 极好的配体,可以通过活化 PXR,上调 *CYP3A4* 的表达。由于 50% 以上的药物、部分食物、胆汁酸以及部分甾体激素都经 *CYP3A4* 所代谢,还参与一些环境致癌物的活化。因此,金丝桃提取物可能跟很多药物会发生相互作用,并可能影响内源性物质的代谢,或增强某些致癌物的活性<sup>[23]</sup>。PXR 的调节机制是诱导物与 PXR 结合使之活化,活化后的受体-配体复合物与视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体,并与类固醇激素活化蛋白 1(steroid hormone receptor coactivator-1)、受体相关蛋白 140(receptor interacting protein 140)和 gall 抑制因子(suppressor for gall)等活化因子相互作用,最后 PXR-RXR 异二聚体与 *CYP3A4* 基因启动子上的外源性化学物反应元件结合,促进 *CYP3A4* 的转录和酶蛋白的表达,并使其对底物的代谢能力增强<sup>[24]</sup>。

根据上述诱导机制,人们设计了共同转染人 PXR 序列质粒和 *CYP3A4* 反应元件报告基因质粒的报告基因试验(reporter gene assay),根据受试物对 PXR 的转录活化作用,可以筛选药物、植物化学物和环境污染物中的 *CYP3A4* 诱导物<sup>[25]</sup>。我们应用该报告基因试验观察了十多种植物化学物对 PXR 的转录活化作用,包括植物性雌激素染料木黄酮、大豆黄酮、拟雌内酯,真菌性雌激素玉米赤霉烯酮,山奈酚、槲皮素、异鼠李素、木犀草素等银杏黄酮,以及姜黄素、芦丁素、 $\beta$ -胡萝卜素、叶绿素等<sup>[26-29]</sup>。近年来,银杏叶提取物(Ginkgo biloba leaf extract, GBE)在国内外被广泛用于保健食品和心脑血管

管保护药品,其主要成分为银杏黄酮和银杏内酯,黄酮类主要以甙的形式存在,有槲皮素、山奈酚、异鼠李素、杨梅素、芹菜素、木犀草素和三粒小麦黄酮等 7 种甙元,数量上以前 3 种为主。我们发现山奈酚、槲皮素和木犀草素对人 PXR 有转录活化作用,而异鼠李素则没有明显的诱导作用<sup>[26,29]</sup>。其中山奈酚的转录活化作用最强,诱导浓度远远低于公认的人 CYP3A4 诱导物利福平<sup>[27]</sup>。为此,我们观察了山奈酚对原代培养的大鼠肝细胞 CYP3A4 活性的影响,结果发现山奈酚对红霉素 N-脱甲基酶(ENRD)有显著抑制作用,说明山奈酚能抑制大鼠 CYP3A4 活性<sup>[30]</sup>。再则,大鼠同时口服山奈酚和钙离子拮抗剂硝苯地平,山奈酚能提高硝苯地平的血药峰浓度( $C_{max}$ )、峰浓度曲线下面积( $AUC_{0-8}$ )和平均滞留时间( $MRT_{0-8}$ ),且有明显的剂量-效应关系,提示同时口服山奈酚可能抑制大鼠体内硝苯地平的代谢。但是,CYP3A4 存在明显的种属和个体差异,目前大鼠实验的结果尚不能直接推导到人。因此,我们正在进行人肝细胞原代培养,分别用 RT-PCR、Western blot 和 Nash 试验,从 mRNA 转录、酶蛋白表达和酶活性水平观察山奈酚对人肝细胞 CYP3A4 的影响。当然,体外试验和体内情况仍可能存在差异,最后还需要通过人群临床观察加以证实。最近研究发现 CYP3A4 种属差异的机制和分子基础可能与 PXR 有关,PXR 的种属差异和基因多态性决定 CYP3A4 的差异<sup>[25-26,32]</sup>。我们的项目合作者美国匹茨堡大学的谢文教授等用转基因技术建立了敲除小鼠自身 PXR 基因,转入人 PXR 基因的人源化转基因小鼠,其对 CYP3A4 的调节作用与人相似,可以更好地用来筛选 CYP3A4 的调节物<sup>[33]</sup>。

## 5 结 语

植物化学物对 CYPs 的作用与其浓度有关。一般情况下,人们从水果、蔬菜和植物源性饮料(茶、咖啡、葡萄酒)中摄取的植物化学物,由于其生物利用率很低,血中浓度很难达到有效水平;另一方面,从膳食中往往同时摄入多种不同的植物化学物,它们共同产生的综合作用往往不像单一植物化学物那么明显。因此在一

般情况下,膳食来源的植物化学物可能不会对药物代谢酶产生显著的影响。但是,从保健食品或植物源性药品中摄入植物化学物的情况就不一样。因为反复大量摄入单一或少数几种植物化学物,其血浆浓度可能达到有效水平,因此其可能对一些重要的药物代谢酶产生影响,引起食物-药物或药物-药物之间的相互作用,甚至出现不良反应。我国中、西药合并使用非常普遍,深入研究植物化学物对药物代谢酶系统影响的规律,有助于阐明植物化学物与药物相互作用的机制,为临床安全、合理地使用植物化学物提供理论基础,具有重要的理论意义和现实意义。

## References:

- [1] WINSTON J C, PHD R D. Phytochemicals: guardians of our health [J]. *J Am Diet Assoc*, 1997,97(2):199-204.
- [2] WU Kun(吴 坤). *Nutrition and Food Hygiene* (营养与食品卫生学) [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2003: 85-91. (in Chinese)
- [3] ADRIANE F B. Herb-drug interactions [J]. *Lancet*, 2000,355(9198):134-138.
- [4] NEBERT D W, RUSSELL D. Clinical importance of the cytochrome P450 [J]. *Lancet*, 2002, 360(9340):1 155-1 162.
- [5] NELSON D R, KOYMANS L, KAMATAKI T, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, assession numbers and nomenclature [J]. *Pharmacogenetics*, 1996, 6 (1):1-42.
- [6] PARK B K. Cytochrome P450 enzymes in the heart [J]. *Lancet*, 2000,355(9208):945-947.
- [7] WILLIAM K C, LOC T N, VAUGH P, et al. Mechanism based inactivation of human CYP450 by grapefruit juice and red wine [J]. *Life Sci*, 1998,62(10):135-142.
- [8] TIRILLINI B. Grapefruit: the last decade acquisitions [J]. *Fitoterapia*, 2000,71(suppl 11): S29-S37.
- [9] WICHITTRA T, GOU L Q, Fukuda K, et al. Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochromes P450 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000,378(2):356-363.

- [10] HO P C, SAVILLE D J, COVILLE P F, et al. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products [J]. **Pharm Acta Helv**, 2000, 74(4):379—385.
- [11] MOON Y J, WANG X D, MORRIS M E. Dietary flavonoids; effects on xenobiotic and carcinogen metabolism [J]. **Toxicol In Vitro**, 2005, [Epub ahead of print]
- [12] GIULIA D C, FRANCESCA B, EDZARD E, et al. St John's wort; prozac from the plant kingdom. [J]. **Trends Pharmacol Sci**, 2001, 22(6):256—258.
- [13] WANG Ren-yun(王仁云). Interaction of St John's Wort and the drug [J]. **Chinese Traditional Patent Medicine(中成药)**, 2002, 24(11):875—877. (in Chinese)
- [14] FUGH-BEMAN A. Herb-drug interactions [J]. **Lancet**, 2000, 355(9198):134—138.
- [15] BENG Wen-xing, LI Huan-de, ZHOU Hong-hao(彭文兴, 李焕德, 周宏灏). Effect of plant drug, vegetable and fruit on the activity of the cytochrome P450 [J]. **Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)**, 2003, 19(2):145—148. (in Chinese)
- [16] PETR H A, PAVEL T B, MARIE S. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450 [J]. **Chemico-Biological Interactions**, 2002, 139(1):1—21.
- [17] DE GROOT M J, EKINS S. Pharmacophore modeling of cytochromes P450 [J]. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2002, 54(3):367—383.
- [18] GYAMFI M A, HOKAMA N, OPPONG B K, et al. Inhibitory effects of the medicinal herb, *thonningia sanguinea*, on liver drug metabolizing enzymes of rats [J]. **Hum EXP Toxicol**, 2000, 19(11):623—631.
- [19] KIRTON S B, BAXTER C A, SUTCLIFFE M J. Comparative modelling of cytochromes P450 [J]. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2002, 54(3):385—406.
- [20] AKIYAMA T E, GONZALEZ F J. Regulation of P450 genes by liver-enriched transcription factors and nuclear receptors [J]. **Biophys Acta**, 2003, 1619(3):223—234.
- [21] GIBSON G G, EL-SANKARY W, PLANT N J. Receptor-dependent regulation of the CYP3A4 gene [J]. **Toxicology**, 2002, 181-182:199—202.
- [22] USIA T, WATABE T, KADOTA S. Metabolite-cytochrome P450 complex formation by methylenedioxyphenyl lignans of *Piper cubeba*; mechanism-based inhibition [J]. **Life Sci**, 2005, 76(20):2381—2391.
- [23] BRAY B J, BRENNAN N J, PERRY N B, et al. Short term treatment with St. John's wort, hypericin or hyperforin fails to induce CYP450 isoforms in the Swiss Webster mouse [J]. **Life Sci**, 2002, 70(11):1325—1335.
- [24] SUN Jian-han, ZHU Xin-qiang(孙剑寒, 朱心强). Progresses of researches on the correlation between pregnane X receptor and CYP3A [J]. **Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志)**, 2003, 17(3):235—240. (in Chinese)
- [25] LUO G, CUNNINGHAM M, KIM S, et al. CYP3A4 induction by drugs: correlation between a pregnane X receptor gene assay and CYP3A4 expression in human hepatocytes [J]. **Dru Metab Dispo**, 2002, 30(7):795—840.
- [26] SUN Jian-han, ZHENG Yi-fan, ZHU Hui-juan, et al(孙剑寒, 郑一凡, 祝慧娟, 等). Genistein, coumestrol and quercetin activate pregnane X receptor-mediated transcription of CYP3A4 [J]. **Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志)**, 2004, 18(3):219—223. (in Chinese)
- [27] SUN Jian-han, ZHU Hui-juan, ZHENG Yi-fan, et al(孙剑寒, 祝慧娟, 郑一凡, 等). Study on the transcriptional modulation of cytochrome P450 3A4 expression by zearalenone [J]. **Chin J Prev Med(中华预防医学杂志)**, 2004, 38(6):411—414. (in Chinese)
- [28] LIU Dong-ying, YANG Min, ZHU Hui-juan, et al(刘冬英, 杨敏, 祝慧娟, 等). Human pregnane X receptor-mediated transcriptional regulation of cytochrome P450 3A4 by some phytochemicals [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences(浙江大学学报:医学版)**, 2006, 35(1):8—13. (in Chinese)
- [29] LIU Dong-ying, ZHU Hui-juan, ZHENG Yi-fan, et al(刘冬英, 祝慧娟, 郑一凡, 等). Kaempferol activates human steroid and

xenobiotic receptor-mediated cytochrome P450 3A4 transcription [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2006, 35(1): 14—17. (in Chinese)

[30] ZHANG Fang-fang, ZHENG Yi-fan, ZHU Hui-juan, et al (张芳芳, 郑一凡, 祝慧娟, 等). Effects of kaempferol and quercetin on cytochrome 450 activities in primarily cultured rat hepatocytes [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2006, 35(1): 18—21. (in Chinese)

[31] XU Mei, YANG Min, ZHENG Yi-fan, et al (徐玫, 杨敏, 郑一凡, 等). Effect of kaempferol on the pharmacokinetics of nifedipine in rats [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical**

**Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2006, 35(1): 23—28. (in Chinese)

[32] LIU Dong-ying, ZHU Xin-qiang (刘冬英, 朱心强). Pregnane X receptor and the methods to detect its single nucleotide polymorphism [J]. **Foreign Medical Sciences: Section Hygiene** (国外医学卫生学分册), 2004, 31(9): 272—277. (in Chinese)

[33] XIE W, BARWICK J L, DOWNES M, et al. Humanized xenobiotic response in mice expressing nuclear receptor SXR [J]. **Nature**, 2000, 406(6794): 435—439.

[责任编辑 黄晓花]

## 我校特聘教授麻生明当选中科院院士

浙江大学理学院“长江学者奖励计划”特聘教授麻生明增选为 2005 年中国科学院院士。

麻生明 1986 年毕业于杭州大学化学系, 1988 年获中科院上海有机化学研究所硕士学位, 1990 年获该所博士学位, 随后出国深造。主要从事联烯及其类似物化学方面的研究, 发现了立体化学控制开关、碳-碳双键的长距离“移走”和催化剂中金属对碳-碳断裂的完美调控。

麻生明是国家 973 项目“创造新物质的分子工程学”的首席科学家, 陆续主持了基金委重点项目、优秀实验室项目、杰出青年基金项目和中科院“创新方向性项目”、“九五”重大基础研究等项目。先后在国际一流杂志上发表了近百篇论文。1997 年获得中科院自然科学一等奖, 1999 年获中科院青年科学家奖一等奖、中国化学会青年化学奖等。1997 年以来他 12 次受邀在国际会议上作学术报告。