

大黄酸对药物转运体和代谢酶影响的研究进展

卜天赐, 刘志浩, 刘克辛*

大连医科大学药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

摘要: 药物转运体和药物代谢酶是影响药物体内处置过程中至关重要的因素。大黄酸作为传统中药大黄的主要活性成分, 具有广泛药理活性。研究发现, 大黄酸与药物转运体和代谢酶密切相关, 能够直接激活或抑制多种转运体的功能及其蛋白表达。而且大黄酸对药物代谢酶细胞色素 P450 (CYP450) 的功能及其蛋白表达同样有抑制作用。因此, 大黄酸与其他药物合用时, 可能发生基于药动学的药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI)。从药物转运体和代谢酶的体内分布、大黄酸对转运体及代谢酶的影响等方面进行综述。

关键词: 转运体; 代谢酶; 大黄酸; 药物相互作用

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 09- 1223 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.006

Progress in effects of rhein on drug transporters and metabolic enzymes

BU Tian-ci, LIU Zhi-hao, LIU Ke-xin

Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Drug transporters and drug metabolic enzymes are crucial factors in the process of drug treatment. Rhein, as the main active component of traditional Chinese medicine rhubarb, has a wide range of pharmacological activities. Previous studies have shown that rhein is closely related to drug transporters and metabolic enzymes, and can directly activate or inhibit the functions of a variety of transporters and their protein expression. Furthermore, rhein can inhibit the function and protein expression of cytochrome P450 (CYP450), a drug metabolizing enzyme. Thus, when rhein is combined with other drugs, the drug-drug interaction (DDI) may occur based on pharmacokinetic. This paper focuses on the distribution of drug transporters, metabolic enzymes, and the effects of rhein on transporters and metabolic enzymes.

Keywords: transporter; metabolic enzyme; rhein; drug-drug interaction

大黄酸是一种广泛存在于药用植物掌叶大黄、决明子、何首乌、库拉索芦荟中的亲脂性蒽醌。具有抗肿瘤、抗菌、免疫抑制、利尿、泻下、抗炎的作用^[1]。其抗肿瘤的主要机制为抑制 RNA 的表达, 抑制细胞增殖和诱导肿瘤细胞的凋亡^[2-3]。研究发现, 大黄酸能够降低药物所致肾毒性, 主要原因是能够抑制转运体和代谢酶的活性^[4-5]。因此大黄酸与其他转运体及代谢酶相关药物合用时可能存在潜在的药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI)。本文主要对药物转运体和代谢酶在体内的分布、大黄酸对转运体和代谢酶的影响以及可能发生的 DDI 等方面进行综述。

1 转运体与代谢酶在体内的分布

1.1 药物转运体

药物转运体是位于细胞膜上的功能性蛋白, 参与药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程, 其功能的缺失或抑制是引起药物相互作用及其某些疾病的重要原因^[5]。药物的跨膜转运方式主要分为被动转运、主动转运和膜动转运, 而药物经转运体的转运是主动转运过程。一般地, 习惯用大写字母表示人类转运体, 而用小写字母来表示相应的啮齿类动物转运体^[6]。按照转运机制和转运方向的不同, 转运体分为两种类型, 分别为摄取型转运体和外排型转运体。药物转运体属于跨膜转运体, 是药物载

收稿日期: 2017-06-05

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81473280, 81603186)

作者简介: 卜天赐 (1993—), 男, 贵州人, 硕士研究生, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: (0413)86110415 E-mail: 2274225095@qq.com

*通信作者 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: (0411)86110407 E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

体的一种。在机体的肝脏、肾脏、肠道、脑等重要器官均有广泛分布,参与药物的吸收、分布、代谢以及排泄过程^[7]。这些器官上的转运体在介导药物体内处置和 DDI 方面发挥着必不可少的作用。此外,存在于细胞膜屏障如血脑屏障、胎盘屏障以及血眼屏障中的转运体在药物的体内处置过程中也发挥着不可忽视的作用。

摄取型转运体和外排型转运体在肝脏均有分布,前者位于肝细胞血窦侧膜,后者位于肝细胞胆管侧膜,其中摄取型转运体包括有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs)、OATP1B1 (SLCO1B1)、OATP1B3 (SLCO1B3) 和有机阳离子转运体(organic cation transporters, OCTs)等,外排型转运体主要有 P-糖蛋白(MDR1、P-gp、ABCB1)、多药耐药相关蛋白 2 (MRP2)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)、多药耐药毒素外排蛋白 1 (multidrug and toxin extrusion protein1, MATE1)等^[8]。这些转运体参与药物转运、代谢以及胆汁排泄过程。

肾清除是许多药物,代谢产物和内源性化合物的主要消除途径。肾单位的消除过程是肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收的结果。在肾小管上皮细胞的基底和顶侧的许多转运体参与主动分泌或重吸收。其中位于近端肾小管的摄取型转运体主要有 OAT1 (SLC22A6)、OAT2 (SLC22A7) 和 OAT3 (SLC22A8),这些转运体介导有机阴离子的摄取,参与很多治疗药物的吸收,而位于近端小管细胞基底膜的转运体 OCT2、OCT3 (SLC22A3)、OATP4C1 (SLCO4C1) 以及位于管腔侧的 MATE1 和 MATE2-K,参与阳离子药物的肾脏消除过程^[9]。

口服药物通过毛细血管进入门静脉之前必须通过肠壁黏膜,而且转运体在肠道的分布较多,因此肠道转运体对于药物代谢动力学至关重要^[10]。目前在肠道内已发现的转运体主要有摄取型转运体和外排型转运体^[11]。摄取型转运体有 PEPT1、OCT1、OCT2、OCTNs、OATPs、PMAT 和 MCT1,外排型转运体有 P-gp、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、MRP5 和 BCRP^[12]。其中,研究最多的是小肠外排转运体 P-gp、MRP2 和 BCRP。这些转运体在肠上皮细胞高度表达,限制很多临床常用的药物如他汀类药物、抗生素、HIV 蛋白酶抑制剂、免疫抑制剂、抗肿瘤和心血管药物的肠道吸收^[13]。抑制这些转运体的功能可增加底物药物的肠道吸收。研究发现,

部分药物能够调节药物转运体的表达,因此与其他药物合用时也有潜在发生 DDI 的可能,探究药物的相互作用对于指导临床用药具有重要意义。

1.2 药物代谢酶

药物代谢酶是药物完成生物转化必不可少的元素,对口服药物的生物利用度产生重要影响。药物代谢过程由一系列酶促反应来完成,参与的酶有两大类:微粒体酶和非微粒体酶。药物代谢酶是微粒体酶,主要存在于肝脏、肾脏、小肠、肺、脑组织等部位,以 CYPs 活性最高,主要是催化药物等外源性物质的代谢,其含量多少、活性高低可反映混合功能氧化酶代谢转化能力的高低。

药物在体内的代谢通常分为两相反应: I 相反应和 II 相反应。I 相反应包括氧化、还原、水解过程,主要由 CYPs 及存在于细胞质、线粒体、血浆、肠道菌丛中的非微粒体酶催化,在该过程中,药物化学结构发生改变,被引入或暴露出极性基团。大多数药物通过 I 相反应生物转化代谢^[14]。II 相反应为结合反应,该反应中药物分子结构中暴露出来的极性基团与体内的化学成分(葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸、谷胱甘肽等)发生共价结合。通过 II 相结合反应,外源性药物转化为水溶性化合物,可以通过尿液或胆汁排泄^[15]。

2 大黄酸对转运体的影响

2.1 大黄酸对 OATs 的影响

有机阴离子通过肾小管滤过作用而进行排泄的第一步是通过基底膜侧表达的 OAT1 转运体摄入到肾小管细胞内的, OAT1 转运体在肾脏功能中扮演重要角色^[16]。OAT3 是肾脏特异性表达的摄取型转运体,其转运底物包括硫酸雌酮、布美他尼、头抱克洛和呋塞米等^[17]。

有研究报道,大黄酸能够有效地被肠道吸收,其为肾脏 OAT1/3 的强抑制剂,当大黄酸与具有肾毒性的 OAT1/3 底物药物合用时,可以产生增效减毒的作用^[18]。有文献报道,大黄酸和甲氨蝶呤的相互作用有可能通过 OAT1/3 介导^[19]。本研究组发现,甲氨蝶呤在 hOAT1/3-HEK293 细胞中的摄取可被大黄酸浓度依赖性抑制,其 IC₅₀ 值分别为 2 和 0.77 μmol/L^[4]。大黄酸可以通过抑制 Oat1/3 减少甲氨蝶呤在肾脏的蓄积,从而减轻甲氨蝶呤在体内的肾毒性^[4]。在体内实验中,当两者合用时,甲氨蝶呤的半衰期延长, AUC 增大,尿排泄显著减低,同时,在 hOAT1/3-HEK293 细胞毒性实验中,合用组的细

胞生存率显著增加^[4]。此外,大黄酸对 OAT3 的亲力和力较 OAT1 强^[19]。因此,当大黄酸与 OAT1/3 转运体的底物合用时应该考虑其潜在发生 DDI 的可能。

2.2 大黄酸对 P-gp 的影响

P-gp 参与维持人体正常生理机能,是肿瘤多药耐药的重要功能分子,在肿瘤细胞中高表达,在体内分布最为广泛,在脑、肝、肾、肠、子宫以及睾丸等器官均有表达,因此也是目前研究最多的药物外排转运体^[20]。P-gp 的底物广泛,除了高相对分子质量的疏水性分子、两亲性分子和中性分子外,带有正电荷或含有碱性氮原子者也受其外排^[21]。有文献报道,在大鼠肠灌流实验中,大黄酸能显著抑制 P-gp 介导的罗丹明 123 (Rho123) 的外排转运^[22]。亦有文献报道,在 LS180 细胞模型中,以 P-gp 的经典抑制剂维拉帕米作为阳性对照,Rho123 在细胞中的积累随大黄酸浓度的增加而增多^[23]。但是,在 Yang 等^[24]的研究中发现,大黄酸(3.1 和 6.3 $\mu\text{mol/L}$)能够减少 LS180 细胞内 Rho123 积累的 13%~15%。有研究表明,大黄酸可逆转耐 cDDP 的 A549/cDDP 细胞株的耐药性,其作用机制可能与下调 P-gp 蛋白表达有关^[25]。此外,在治疗脑部肿瘤时,长春新碱、多柔比星、柔红霉素和紫杉醇等抗癌药物难以在脑内肿瘤细胞内达到有效的浓度,而通过调节 P-gp 水平,如合用大黄酸,则可显著提高治疗药物的脑内血药浓度^[26]。同时,细胞毒性抗肿瘤药物与大黄酸合用可以增加耐药细胞的敏感性,显著增加化疗药物在耐药肿瘤细胞中的量、增强药物的细胞毒性,从而逆转肿瘤细胞的多药耐药^[27]。

2.3 大黄酸对 MRPs 的影响

MRP 是一类在人体内组成型表达的亲脂性膜蛋白。MRP 家族包括 9 个 MRP 蛋白(MRP1~MRP9)。MRP1~MRP6 在人体内广泛分布,而 MRP7~MRP9 的研究尚不足。MRP 是消耗 ATP 的外排泵,具有广泛的底物类型,一般为相对分子质量(300~1 000)的有机阴离子,另外也包括一部分与还原型谷胱甘肽形成共轭物的阳离子^[28]。同时,MRP 具有解毒作用,参与转运内源性或外源性毒素。而且 MRP 可将药物排出细胞,降低药物对细胞的杀伤作用^[29]。MRP 与抗肿瘤药物和抗生素耐药关系紧密,过表达时可产生多药耐药现象,故称多药耐药蛋白。目前,对于 MRP1、MRP2 和 MRP3 的研究较为广泛,三者的转运底物不尽相同,但是

有很大的重叠性。其中 MRP2 和 MRP3 在肝脏、肾脏、肠道中均有表达,MRP1 表达于各种实体肿瘤和血液肿瘤,介导多种抗肿瘤及急性白血病临床常用药物的转运,如阿霉素、甲氨蝶呤、长春碱、长春新碱、依托泊苷、伊达比星以及环磷酰胺等^[30]。大黄酸属蒽醌类化合物,在蓼科植物大黄、掌叶大黄、何首乌、虎杖等多种传统中药中含量丰富。据报道^[31-32],大黄酸具有抗肿瘤活性及逆转多药耐药的作用。研究发现,高、低浓度的大黄酸均可上调 Caco-2 细胞 MRP3 的 mRNA 的表达,同时低浓度的大黄酸可下调 MRP5 的 mRNA 的表达,从而影响其口服药物的生物利用度^[33]。研究表明,大黄酸可逆转耐 cDDP 的 A549/cDDP 细胞株的耐药性,其作用机制可能与下调 MRP1 的蛋白表达有关^[25]。大黄对 MRP2 也有一定程度的影响,与甲氨蝶呤合用时,大黄通过抑制 MRP2 介导的排泄,增加甲氨蝶呤在大鼠体内的血药浓度,而大黄酸为大黄的主要成分,亦有可能抑制 MRP2 介导的外排^[34]。本课题组发现,在大鼠体内药理学实验中,大黄酸能够引起甲氨蝶呤的吸收相增加^[4]。众所周知,甲氨蝶呤是 MRP2 的底物,说明大黄酸很有可能通过 MRP2 介导甲氨蝶呤的吸收过程^[4]。同时,在 Ye 等^[35]的研究中,大黄酸在大鼠十二指肠内的通透性随着灌流浓度的增加而显著增加,而在 MRP2 的抑制剂存在的情况下,大黄酸从基底(B)到顶端(A)方向的渗透率显著降低,说明 MRP2 参与了大黄酸的转运^[35]。一些临床常用药物,如甲氨蝶呤、美法仑和他汀类药物等,均是 MRP2 的底物^[36]。因此,当大黄酸与之合用时,应该考虑可能发生的 DDI。大黄酸对 MRP4-MRP9 转运体的研究鲜有报道。

2.4 大黄酸对 BCRP 的影响

BCRP 介导肿瘤细胞耐药的一种重要蛋白,在肿瘤细胞多药耐药的形成中起关键作用,分布脑、乳腺、肝、肠、胎盘和癌细胞中,是 ABCG 家族的一员。研究发现,BCRP 的底物谱广泛,临床很多常用药物如瑞舒伐他汀、环丙沙星、甲氨蝶呤、吉非替尼、阿昔洛韦等均是其底物^[37]。研究表明,在 MDCK2-BCRP 细胞转运实验中,大黄酸从 B 到 A 的渗透性高于 A 到 B 的渗透性,表明 BCRP 参与了大黄酸的转运^[35]。但是大黄酸是否对 BCRP 存在抑制或诱导作用,目前尚无报道。

3 大黄酸对药物代谢酶的影响

药物生物转化的主要部位是肝脏,细胞色素

P450 (CYP 肝药酶) 是参与药物代谢的最主要的酶系统, 涉及许多内源性 (如类固醇、维生素 D、胆酸等) 和外源性化合物 (药物、化合物、致癌物等) 的氧化、还原反应, 负责药物体内代谢的 I 相反应^[38]。根据药物对代谢酶的作用结果, 可以将代谢性 DDI 分为酶抑制和酶诱导作用^[39]。一般来说, 酶抑制作用的临床意义远远大于酶的诱导作用。代谢性 DDI 中, 酶抑制作用约占 70%, 酶诱导作用占 23%^[40]。有些药物本身是酶底物、诱导剂或抑制剂, 因此, 这些药物合用时, 常可导致 DDI, 发生药物不良反应, 甚至引发毒性反应。

3.1 大黄酸对 CYP3A 的影响

CYP3A 在肠上皮细胞和肝细胞中大量表达, 负责药物代谢的 I 相反应, 参与超过 50% 的治疗药物代谢, 如免疫抑制剂、类固醇等^[41]。大黄酸能在体内和体外显著抑制 CYP3A 的活性。在体内, 通过给予大黄酸可显著增加咪达唑仑、依托咪酯及芬太尼林的 $C_{\max}$ 和 AUC。在体外, 大黄酸通过 Cyp3a 对睾酮的 6 β -羟基化的抑制作用程度, 与 Cyp3a 的经典底物酮康唑的抑制作用程度接近^[22]。有文献报道, 在大鼠肝微粒体孵育体系中, 大黄酸对 Cyp3a 酶活性有抑制作用, IC_{50} 和 K_i 值分别为 36.74 和 20.73 $\mu\text{mol/L}$ ^[42]。其数值与 Tang 等^[43]报道的 K_i 值接近。同时, 亦有文献报道, 大黄酸能够通过 Cyp3a 抑制睾酮的 6 β -羟基化^[44]。可以看出, 大黄酸对 CYP3A 的抑制程度很明显。

3.2 大黄酸对 CYP1A1 和 CYP1B1 的影响

研究发现, 大黄酸可诱导 CL5 细胞 (人肺腺癌细胞系) CYP1A1、CYP1B1 的 mRNA 和蛋白表达升高^[44]。Yan 等^[45]利用 DNA 微阵列技术研究发现大黄酸给药 13 周, 可致 SD 大鼠肾组织中 Cyp1a1 的基因表达上调 3 倍。同样地, 在另外一项研究中发现, 大黄酸可以上调 HepG2 细胞 CYP1A1 和 CYP1B1 的基因和蛋白表达^[46]。临床上有为数不多的药物是 CYP1A1 和 CYP1B1 的底物, 如氟伐他汀、格列本脲、利福平和奥美沙坦等^[47]。当它们与大黄酸合用时, 应该对于可能发生的 DDI 而带来的毒副反应引起注意。

3.3 大黄酸对其他酶亚型的影响

有研究报道, Cocktail 体外抑制筛选实验, 大黄酸对 CYP2D6 有中等强度抑制作用, 其 IC_{50} 值为 2.56 $\mu\text{mol/L}$ ^[48]。亦有研究报道, 在大鼠肝微粒体孵育实验中, 大黄酸对 Cyp2e1、Cyp2c9、Cyp1a2、

Cyp2d6 均有不同程度的抑制作用, 其 K_i 值分别为 10、38、62、74 $\mu\text{mol/L}$ ^[43]。同时, 在基于探针底物茶碱、甲苯磺丁脲、氯唑沙宗和氨苯砜的药代动力实验中发现, 大黄酸能够抑制 Cyp1a2、Cyp2c6、Cyp2e1 以及 Cyp3a1 的活性^[49]。临床上使用含大黄酸的药物或制剂时, 服用量过小则可能达不到疗效, 过大时则有可能抑制酶亚型活性, 所以通过这些酶亚型代谢的药物与大黄酸合用时可能会出现代谢减慢、血药浓度升高、药效增强乃至产生毒性作用^[50]。因此, 在大黄酸用药时, 需注意大黄酸用药量以及与其他药物联用时可能发生的 DDI。

4 结语

近年的研究发现, 大黄酸对转运体和代谢酶的功能及表达均有影响。本文讨论了大黄酸对转运体和代谢酶功能及表达的影响。大黄酸对转运体及代谢酶的诱导和抑制, 可能使得大黄酸与其相应的转运体及代谢酶的底物药物合用时产生 DDI, 甚至导致毒性反应的发生。目前, 大黄酸的前药双醋瑞因已广泛应用于临床, 因此当其与相应的底物药物合用时, 应合理调节给药方案, 从而达到降低毒性, 增加疗效的治疗目的。

参考文献

- [1] Hui G, Lu X, Shen Y, et al. Rhein functionalized magnetic chitosan as a selective solid phase extraction for determination isoflavones in soymilk [J]. Carbohydr Polym, 2017, 165: 96-102.
- [2] Wei W T, Lin S Z, Liu D L, et al. The distinct mechanisms of the antitumor activity of emodin in different types of cancer (Review) [J]. Oncol Rep, 2013, 30(6): 2555-2562.
- [3] Chen Y Y, Chiang S Y, Lin J G, et al. Emodin, aloe-emodin and rhein inhibit migration and invasion in human tongue cancer SCC-4 cells through the inhibition of gene expression of matrix metalloproteinase-9 [J]. Int J Onco, 2010, 36(5): 1113-1120.
- [4] Liu Z, Jia Y, Wang C, et al. Organic anion transporters 1(OAT1) and OAT3 mediated the protective effect of rhein on methotrexate-induced nephrotoxicity [J]. Rsc Adv, 2017, 7, 25461-25468.
- [5] Hewitt N J, Lecluyse E L, Ferguson S S. Induction of hepatic cytochrome P450 enzymes: methods, mechanisms, recommendations, and in vitro-in vivo correlations [J]. Xenobiotica, 2007, 37(10-11): 1196-1224.
- [6] 曾 行, 毕惠嫦, 黄 民. 炎症反应过程中药物转运体

- 调控的研究进展 [J]. 药学报, 2011(7): 773-779.
- [7] 王 丽, 刘克辛. 常见肠、肝、肾疾病以及糖尿病状态下相关药物转运体的变化及其应用意义 [J]. 药学报, 2015(2): 127-132.
- [8] Chu X, Chan G H, Evers R. Identification of endogenous biomarkers to predict the propensity of drug candidates to cause hepatic or renal transporter-mediated DDIs [J]. J Pharm Sci. 2017: 1-11.
- [9] Morrissey K M, Stocker S L, Wittwer M B, et al. Renal transporters in drug development [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53: 503-529.
- [10] Estudante M, Morais J G, Soveral G, et al. Intestinal drug transporters: an overview [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(10): 1340-1356.
- [11] Varma M V, Ambler C M, Ullah M, et al. Targeting intestinal transporters for optimizing oral drug absorption [J]. Curr Drug Meta, 2010, 11(9): 730-742.
- [12] Tucker T G, Milne A M, Fournelgileux S, et al. Absolute immunquantification of the expression of ABC transporters P-glycoprotein, breast cancer resistance protein and multidrug resistance-associated protein 2 in human liver and duodenum [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(2): 279-285.
- [13] Cheng X, Gu J, Klaassen C D. Adaptive hepatic and intestinal alterations in mice after deletion of NADPH-cytochrome P450 Oxidoreductase(Cpr) in hepatocytes [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(11): 1826-1833.
- [14] Zhang Y, den BraverSewradj S P, Vos J C, et al. Human Glutathione S-transferases- and NAD(P) H:quinone oxidoreductase 1-catalyzed inactivation of reactive Quinoneimines of Amodiaquine and N-Desethylamodiaquine: Possible implications for susceptibility to amodiaquine-induced liver toxicity [J]. Toxicol Lett, 2017, 275: 83-91.
- [15] Liska D J. The detoxification enzyme systems [J]. Altern Med Rev, 1998, 3(3): 187-189.
- [16] Burckhardt G, Wolff N A, Bahn A. Molecular characterization of the renal organic anion transporter 1 [J]. Cell Biochem, 2002, 36(2): 169-174.
- [17] Giacomini K M, Shiew-Mei H, Tweedie D J, et al. Membrane transporters in drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(3): 215-236.
- [18] Ma L, Zhao L, Hu H, et al. Interaction of five anthraquinones from rhubarb with human organic anion transporter 1(SLC22A6) and 3(SLC22A8) and drug-drug interaction in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(3): 864-871.
- [19] Wang L, Pan X, Sweet D H. The anthraquinone drug rhein potently interferes with organic anion transporter-mediated renal elimination [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 86(7): 991-996.
- [20] Silva R, Vilas-Boas V, Carmo H, et al. Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy [J]. Pharmacol Ther. 2015, 149: 1-123.
- [21] 岑 娟, 张 峰, 姬沛生. 以P-糖蛋白为调控靶点的天然产物研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(7): 905-909.
- [22] Yokooji T, Kida M, Mori M, et al. Interaction of Rhei Rhizoma extract with cytochrome P450 3A and efflux transporters in rats [J]. Pharmazie, 2010, 65(5): 367-374.
- [23] Peng Y H, Lin S P, Yu C P, et al. Serum concentrations of anthraquinones after intake of *Folium Sennae* and potential modulation on P-glycoprotein [J]. Planta Med, 2014, 80(15): 1291-1297.
- [24] Yang M S, Yu C P, Huang C Y, et al. Aloe activated P-glycoprotein and CYP 3A: a study on the serum kinetics of aloe and its interaction with cyclosporine in rats [J]. Food Funct, 2017, 8(1): 315-322.
- [25] Wei Y, Wu S, Xu W, et al. Depleted aldehyde dehydrogenase 1A1(ALDH1A1) reverses cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cell A549/DDP [J]. Thorac Cancer, 2017, 8(1): 26-32.
- [26] Zhang S, Morris M E. Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 304(3): 1258-1267.
- [27] Chung S Y, Min K S, Na H K, et al. Inhibition of P-glycoprotein by natural products in human breast cancer cells [J]. Arch Pharm Res, 2005, 28(7): 823-828.
- [28] Keppler D. Multidrug Resistance Proteins (MRPs, ABCs): Importance for pathophysiology and drug therapy [J]. Handb of Exp Pharmacol, 2011(201): 299-323.
- [29] Yang A K, Zhou Z W, Wei M Q, et al. Modulators of multidrug resistance associated proteins in the management of anticancer and antimicrobial drug resistance and the treatment of inflammatory diseases [J]. Curr Top Med Chem, 2010, 10(17): 1732-1756.
- [30] He S M, Li R, Kanwar J R, et al. Structural and functional properties of human multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) [J]. Curr Med Chem, 2011, 18(3): 439-481.
- [31] Aviello G, Rowland I, Gill C I, et al. Anti-proliferative effect of rhein, an anthraquinone isolated from Cassia species, on Caco-2 human adenocarcinoma cells [J]. JCell

- Med, 2010, 14(7): 2006-2014.
- [32] Chen Y Y, Chiang S Y, Lin J G, et al. Emodin, aloe-emodin and rhein induced DNA damage and inhibited DNA repair gene expression in SCC-4 human tongue cancer cells [J]. Anticancer Res, 2010, 30(3): 945-951.
- [33] 杨娜, 隋峰, 李沧海, 等. 大黄酸对 Caco-2 细胞多药耐药蛋白转运体表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 133-136.
- [34] Shia C S, Juang S H, Tsai S Y, et al. Interaction of rhubarb and methotrexate in rats: *in vivo* and *ex vivo* approaches [J]. Am J Med, 2013, 41(6): 1427-1438.
- [35] Ye L, Lu L, Li Y, et al. Potential role of ATP-binding cassette transporters in the intestinal transport of rhein [J]. Food Chem Toxicol, 2013, 58: 301-305.
- [36] Masuda M, Iizuka Y, Yamazaki M, et al. Methotrexate is excreted into the bile by canalicular multispecific organic anion transporter in rats [J]. Cancer Res, 1997, 57(16): 3506-3510.
- [37] Gameiro M, Silva R, Rocha-Pereira C, et al. Cellular models and *in vitro* assays for the screening of modulators of P-gp, MRP1 and BCRP [J]. Molecules, 2017, 22(4) doi: 10.3390/molecules22040600
- [38] 王崇, 刘克辛. 外排型转运体与 CYP450 酶所介导的药物相互作用 [J]. 药学学报, 2014, 49(5): 590-595.
- [39] Pelkonen O, Mäenpää J, Taavitsainen P, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes [J]. Xenobiotica, 1998, 28(12): 1203-1253.
- [40] Juliano R L, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants [J]. Biochim Biophys Acta, 1976, 455(1): 152-162.
- [41] Guengerich F P. Characterization of human cytochrome P450 enzymes [J]. FASEB J, 1992, 6(2): 745-748.
- [42] 李丹, 韩永龙, 孟祥乐, 等. 大黄酸对大鼠肝细胞色素 P450 3A 酶活性的抑制 [J]. 医药导报, 2010, 29(3): 282-285.
- [43] Tang J C, Yang H, Song X Y, et al. Inhibition of cytochrome P450 enzymes by rhein in rat liver microsomes [J]. Phytother Res: PTR, 2009, 23(2): 159-164.
- [44] Roth M D, Marques-Magallanes J A, Yuan M, et al. Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and Δ^9 -tetrahydrocannabinol [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 24(3): 339-344.
- [45] Yan M, Zhang L L, Jiang Z Z, et al. Nephrotoxicity study of total rhubarb anthraquinones on Sprague Dawley rats using DNA microarrays [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 107(2): 308-311.
- [46] Hsu C M, Hsu Y A, Tsai Y, et al. Emodin inhibits the growth of hepatoma cells: finding the common anti-cancer pathway using Huh7, Hep3B, and HepG2 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 392(4): 473-478.
- [47] Liu Z, Liu K. Application of model-based approaches to evaluate hepatic transporter-mediated drug clearance: *in vitro*, *in vivo*, and *in vitro-in vivo* extrapolation [J]. Curr Drug Metab, 2016, 17(5): 456-468.
- [48] Wang W, Tian D D, Zhang Z J. *In vitro* effects of concomitant use of herbal preparations on cytochrome P450s involved in clozapine metabolism [J]. Molecules, 2016, 21(5) doi: 10.3390/molecules21050597
- [49] Gao J, Shi Z, Zhu S, et al. Influences of processed rhubarbs on the activities of four CYP isozymes and the metabolism of saxagliptin in rats based on probe cocktail and pharmacokinetics approaches [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(2): 566-572.
- [50] He L N, Yang A H, Cui T Y, et al. Reactive metabolite activation by CYP2C19-mediated rhein hepatotoxicity [J]. Xenobiotica, 2015, 45(4): 361-372.