

胆红素代谢酶 UGT1A1 介导的中药不良反应研究进展

刘新豫^{1,2}, 吕 侠³, 吴敬敬¹, 唐 辉², 葛广波^{1*}, 杨 凌¹

1. 上海中医药大学交叉科学研究院, 上海 201203

2. 新疆植物药资源利用教育部重点实验室, 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832000

3. 生物技术与资源利用教育部重点实验室, 大连民族大学生命科学学院, 辽宁 大连 116023

摘 要: 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 是哺乳动物体内分布的一种重要的 II 相代谢酶, 其不仅介导了大量临床药物、毒物的代谢清除, 还是机体参与内源性毒性物质胆红素代谢清除的唯一代谢酶。药物或食品中的化学成分对 UGT1A1 的强烈抑制会引发多种不良反应, 如药物/草药-药物相互作用、高胆红素血症、肝功能异常及神经毒性等。近年来, 研究发现许多草药提取物及其化学成分可通过强效抑制 UGT1A1 引发药物-草药相互作用等不良反应。结合药物代谢及药物毒理学相关领域的新近研究进展, 系统总结了 UGT1A1 抑制剂筛选与评价常用方法, 以及中草药化学成分对 UGT1A1 抑制作用的研究进展。上述信息对于临床安全合理的使用中草药, 尤其是在中西药联用或中药方剂使用过程中尽可能避免因 UGT1A1 抑制引发的不良反应, 具有重要指导意义。

关键词: UGT1A1; 中草药; 草药-药物相互作用; 抑制

中图分类号: R73-051 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 05 - 0716 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.002

Advances on bilirubin-conjugating enzyme UGT1A1 associated adverse reaction of traditional Chinese medicine

LIU Xinyu^{1,2}, LÜ Xia³, WU Jingjing¹, TANG Hui², GE Guangbo¹, YANG Lin¹

1. Institute of Interdisciplinary Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China.

2. Key Laboratory of Xinjiang Phytomedicine Resource and Utilization, Ministry of Education, Pharmacy School of Shihezi University, Xinjiang 832000, China.

3. Key Laboratory of Biotechnology and Bioresources Utilization, Educational of Minister, College of Life Science, Dalian Minzu University, Dalian 116600, China

Abstract: UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is a key conjugative enzyme distributed in mammalian tissues. UGT1A1 is crucial for the detoxification of many clinical drugs and toxins, and is also the sole physiologically relevant enzyme participating in the metabolic elimination of bilirubin, an endogenous toxic metabolite. Strong inhibition on the catalytic activity of UGT1A1 by therapeutic drugs or chemical constituents in herb or foods could trigger clinical adverse reactions, such as drug/herb-drug interactions, hyperbilirubinemia, hepatotoxicity and neurotoxicity. Recently, herb extracts and their chemical ingredients have been reported to exhibit strong inhibitory effects on UGT1A1 and may cause several adverse reactions. This review systemically summarizes the currently used methods for the screening and characterization of UGT1A1 inhibitors, and the inhibitory effects of herb extracts and their constituents on UGT1A1, on the basis of the recent advances in the fields of drug metabolism and drug toxicology. All information and knowledge presented in this review will be very helpful for the reasonable and safety usage of Chinese Herbal Medicines in clinic, especially for avoiding the occurrence of adverse reactions via UGT1A1 inhibition when herb medicines were used combined with clinical drugs.

Key words: UGT1A1; Chinese Herbal Medicine; Herb-drug interactions; Inhibition

收稿日期: 2018-1-17

基金项目: 国家自然科学基金 (81773687, 81703606, 81573501, 81473181); 国家重点研发计划 (2017YFC1700200, 2017YFC1702000); 国家科技重大专项 (2017ZX09101004); 新疆生产建设兵团科技攻关与成果转化项目 (2016AD008)

第一作者: 刘新豫, 硕士研究生, 主要研究方向为药物-草药相互作用。

*通信作者: 葛广波, 博士, 教授, 主要研究方向为药物筛选与评价新方法。Email: geguangbo@shutcm.edu.cn

中草药引发不良反应的原因和机制相对复杂,但对药物代谢酶表达/功能的调控是引发草药-药物相互作用等不良反应的常见机制之一^[1-3]。目前已发现多种中草药(如人参、甘草、银杏叶等)的提取物及其化学成分可通过抑制人体重要的药物代谢酶(如细胞色素 P450 酶)导致共服药物的代谢速率减缓,其中部分治疗窗狭窄的药物在体内蓄积后会引发严重的不良反应^[4-6]。但在过去的几十年里,国内外对草药-药物相互作用的研究主要集中在中草药化学成分对细胞色素 P450 酶等 I 相代谢酶的表达/功能调控上,而对 II 相代谢酶介导的中草药-药物相互作用的研究则相对较少。值得注意的是,部分 II 相代谢酶(如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶, UGT 酶)在内源性毒物(如胆红素)及治疗窗狭窄药物的代谢清除中也发挥着至关重要的作用^[7];而中草药中富含酚类化合物,这些化合物多为 II 相代谢酶(如 UGT 酶)的底物,其极有可能通过竞争 UGT 酶干扰其解毒过程,进而引发潜在的草药-药物相互作用^[8]。

在众多的 II 相代谢酶中,尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1, 又称胆红素代谢酶)无疑是最受关注的一个。UGT1A1 在维系内源物代谢平衡和外源物代谢清除中均扮演着非常重要的角色^[9-10]。UGT1A1 是机体负责代谢内源性毒物胆红素(血红素降解产物)的唯一代谢酶,人体每天会产生 250~350 mg 的胆红素,这些胆红素需先被 UGT1A1 转化成其葡萄糖醛酸化产物(又称间接胆红素),之后方可被胆管上皮细胞上的转运体识别进而通过胆汁排泄至肠道中^[8]。UGT1A1 表达/功能的异常偏低可导致胆红素代谢障碍进而引发高胆红素血症(俗称黄疸);持续性的胆红素代谢障碍可引发胆红素脑病及肝功能异常等症状,严重者会致死^[9]。除参与内源性代谢外,UGT1A1 还参与众多外源物的代谢清除,其底物包括抗癌药物依托泊苷及伊立替康的活性代谢产物 SN38、抗艾滋病药物雷特格韦、抗菌药物曲氟沙星等临床药物^[11],黄酮类、香豆素类等天然产物,以及己烯雌酚、双酚 A 等环境毒物。对 UGT1A1 的强效抑制作用会导致上述药物体内代谢速率的减缓,进而增大临床发生药物-药物相互作用的风险。由此可见,中草药对 UGT1A1 的强效抑制作用可能引发胆红素代谢障碍及药物/草药-药物相互作用,因此在中西药联用及中药方剂使用过程中需密切关注。

1 UGT1A1 抑制剂筛选与评价方法学研究进展

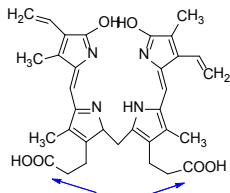
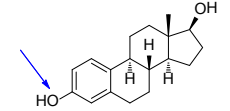
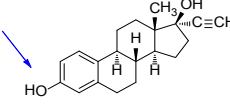
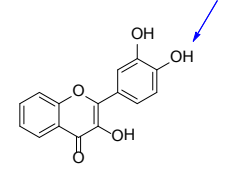
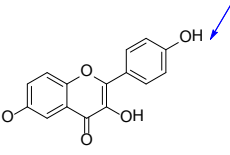
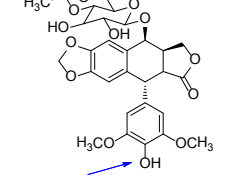
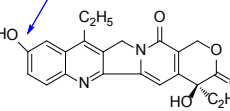
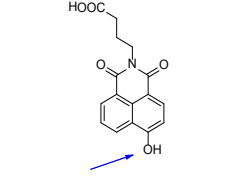
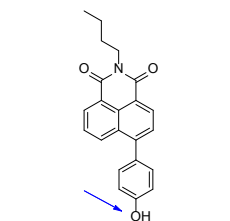
UGT1A1 抑制剂的筛选与评价需借助相应的探针底物来实现。但由于 UGT1A1 与其他 UGT1A 亚型的底物谱高度交叉,其特异性探针底物严重匮乏。长期以来,雌二醇-3-O-葡萄糖醛酸化、胆红素-O-葡萄糖醛酸化和炔雌醇-3-O-葡萄糖醛酸化反应一直作为 UGT1A1 的特异性探针反应,并用于 UGT1A1 抑制剂的筛选和评价^[12-14]。然而,上述底物在使用过程中存在分析流程繁琐、测试通量低、成本高等缺陷。因此,业界迫切需要构建能够高效评估内源性和外源性化合物对 UGT1A1 催化活性抑制作用的方法。

近年来,国内外多个研究团队结合荧光检测在灵敏度和检测通量上的优势,开展了对 UGT1A1 特异性荧光探针的设计研发与应用研究。与传统 UGT1A1 酶活检测方法(多为液质联用等)相比,荧光检测具有灵敏度高(可达皮摩尔级)、时空分辨率高、可实现复杂生物体系中目标酶的实时监测及高通量检测等优势^[15-23]。2013 年 Terai 等^[24]基于荧光素母核首次设计合成了 UGT1A1 ON-OFF 型荧光探针,通过监测产物荧光强度的改变达到了 UGT1A1 酶快速、特异、灵敏的检测。2015 年 Lv 等^[25-28]理性设计了首个 UGT1A1 比率型荧光探针分子(NCHN),利用该探针分子实现了不同生物样品中人源 UGT1A1 酶活的高通量及超灵敏检测,以及 UGT1A1 抑制剂的高通量筛选与表征。但后续研究发现 UGT1A1 具有多个配体结合位点,NCHN 与胆红素的结合位点不同,因此 NCHN 无法完全替代胆红素用于 UGT1A1 介导的药物/草药-药物之间的相互作用等研究。2017 年 Lv 等^[29]在前期研究基础上,采用新的设计策略设计研发了一个全新的 OFF-ON 型 UGT1A1 特异性探针底物(NHPN)。该探针分子与 UGT1A 有很高的亲和力且可替代胆红素,用于复杂生物样品中目标酶活性的精确检测,以及用于 UGT1A1 抑制剂的高通量筛选与表征。表 1 列出了目前已报道的 UGT1A1 的特异性探针底物及其代谢位点,以及探针反应的酶动力学参数等信息。

2 中草药及其化学成分对 UGT1A1 活性的抑制作用

近年来国内外已有大量文献报道了临床药物、中草药及其化学成分可通过抑制 UGT1A1 的活性引发高胆红素血症及 UGT1A1 代谢药物(如伊立替康水解产物 SN38 等)的蓄积进而引发毒副作用^[34-35]。本文着重总结了近年来报道对 UGT1A1 有

表1 UGT1A1 的特异性探针底物及其酶动力学参数
Table 1 Specific probes for UGT1A1 and their kinetic parameters

探针底物	酶源	酶动力学参数		结构及反应位点	参考文献
		$S_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	$V_{\text{max}}/(\text{pmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1})$		
胆红素	UGT1A1	0.1	70		[13]
β -雌二醇	UGT1A1	13	1300		[13]
炔雌醇	UGT1A1	9.7	600		[30]
3,3',4'-三羟基黄酮	UGT1A1	1.53	1920		[31]
3,6,4'-三羟基黄酮	UGT1A1	0.76	340		[31]
依托泊苷	UGT1A1	285	124		[32]
7-乙基-10-羟基喜树碱	UGT1A1	7.5	33		[28]
NCHN	UGT1A1	126.7	1303		[33]
NHPN	UGT1A1	0.7	561		[29]

抑制作用的中药提取物及其化学成分, 以期为临床合理用药提供指导和警示作用。

2.1 中药提取物对 UGT1A1 的抑制作用

由于中草药成分极其复杂, 直接开展中药提取物对 UGT1A1 酶抑制作用的报道并不多。表 2 呈现了多种中药提取物对 UGT1A1 酶的抑制作用。从中可以看出, 何首乌、石斛、穿心莲、补骨脂等中药的提取物均可强效抑制 UGT1A1。值得注意的是, 近年来, 随着 UGT1A1 特异性荧光探针底物的出现, 研究者可借助高通量荧光检测手段开展中药提取物不同馏分对 UGT1A1 酶的抑制作用研究。Wang 等^[36]借助 NCHN-4-*O*-葡萄糖醛酸化作为 UGT1A1 的荧光探针反应, 采用化学指纹谱-抑制效应谱相结合的研究策略, 以人肝微粒体 (HLM) 为酶源系统研究补骨脂粗提物对 UGT1A1 的抑制作用。研究显

示补骨脂提取物对 NCHN-4-*O*-葡萄糖醛酸化表现出剂量相关抑制, 其半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 。由于采用了谱效结合的策略, 作者快速发现并鉴定出补骨脂提取物中的 5 个化学成分是 UGT1A1 酶的天然抑制剂, 并对上述化合物抑制 UGT1A1 的作用强度和抑制机制进行了深入研究 (图 1)。上述研究不仅揭示了中药补骨脂抑制 UGT1A1 的效应物质基础, 还为从中药复杂成分中快速发现 UGT1A1 的抑制剂进而评价其不良反应发生的风险等提供了研究示范。

2.2 中药单体成分对 UGT1A1 的抑制作用

2.2.1 甘草

甘草 (*Glycyrrhiza Radix*) 为豆科 (*Leguminosae*) 植物甘草属的根茎, 具有保肝、抗炎、抗病毒、镇咳等多种活性, 在临床广泛应用^[41-42]。Guo 等^[43]发现甘草主要成分甘草素可竞争性抑制

表 2 中草药提取物对 UGT1A1 酶的抑制作用

Table 2 The inhibitory effects of herbal extracts on UGT1A1

中草药	底物	酶源	IC_{50} 或 $K_i/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	抑制类型	参考文献
<i>Psoralea</i> (补骨脂)	NCHN	HLM	12.5	-	[36]
<i>Stauntonia chinensis</i> (野木瓜)	4-MU	UGT1A1	16.3	-	[37]
<i>Orthosiphon stamineus</i> (肾茶)	4-MU	UGT1A1	5.0	-	[38]
<i>Andrographis paniculata</i> (穿心莲)	4-MU	UGT1A1	5.0	-	[38]
<i>Milk Thistle</i> (水飞蓟)	雌二醇	UGT1A1	30.4	-	[39]
<i>Saw Palmetto</i> (锯矮棕榈)	雌二醇	UGT1A1	55.2	-	[39]
<i>Echinacea</i> (紫锥菊)	雌二醇	UGT1A1	211.7	-	[39]
<i>Epigallocatechingallate</i> (绿茶)	雌二醇	UGT1A1	7.8	-	[39]
<i>Polygonum multiflorum</i> (何首乌)	胆红素	HLM	1.6	竞争性	[40]
	胆红素	RLM	0.3	非竞争性	

“-”: 未检测或未报道; 4-MU: 4-甲基伞形酮; HLM: 人肝微粒体; RLM: 鼠肝微粒体

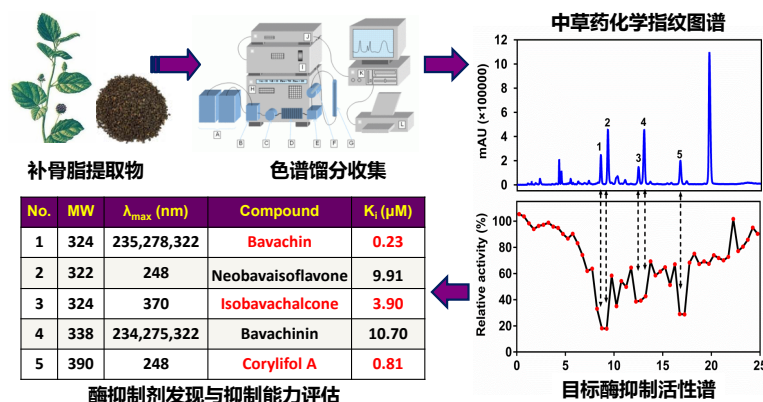


图 1 谱效结合导向下的天然 UGT1A1 抑制剂发现策略

Fig.1 The strategy for discovery of natural UGT1A1 inhibitors guided by chemical fingerprinting combined with enzymatic inhibition profiles

UGT1A1 催化 4-甲基伞形酮 (4-MU) 的活性, 抑制常数 (K_i) 为 $9.10 \mu\text{mol/L}$ 。Ge 等^[44-45]发现甘草查尔酮 A 对 12 种 UGT 酶表现出了较强的抑制作用, 且该化合物可竞争性抑制 UGT1A1 介导的 4-MU 葡萄糖醛酸反应 (K_i 为 $0.78 \mu\text{mol/L}$), 但其对 UGT1A1 介导的 NCHN-*O*-葡萄糖醛酸反应表现为非竞争性抑制 (K_i 为 $0.23 \mu\text{mol/L}$)。该研究提示 UGT1A1 至少有两个不同的配体结合位点, 而 4-MU 和 NCHN 与 UGT1A1 的配体结合位点完全不同。此外, 还有实验研究证实异甘草素可竞争性抑制 UGT1A1 催化的 4-MU 葡萄糖醛酸化反应, 其 K_i 为 $0.70 \mu\text{mol/L}$ ^[46]。

2.2.2 补骨脂 补骨脂为豆科植物补骨脂 (*Psoealea corylifolia* L.) 的干燥成熟果实, 主要成分包括补骨脂素、补骨脂酚、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂异黄酮、补骨脂查耳酮等^[47-48]。Shan 等^[49]以 4-MU 为底物考察了补骨脂查尔酮及补骨脂异黄酮对不同 UGT 酶的抑制作用, 研究发现补骨脂查尔酮对多种 UGT 酶的抑制作用强于补骨脂异黄酮。其中, 补骨脂查尔酮对 UGT1A1 抑制作用最强, K_i 为 $5.41 \mu\text{mol/L}$ 。Wang 等^[36]借助 UGT1A1 的荧光探针底物 NCHN, 采用谱效结合的研究策略, 发现了补骨脂中的 5 种化学成分 (补骨脂甲素、新补骨脂异黄酮、异补骨脂查尔酮、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂甲素 A) 对 UGT1A1 表现出了强烈的抑制作用。作者分别以 4-MU 和 NCHN 为底物, 从 UGT1A1 单酶和 HLM 两个层面评价了上述 5 种补骨脂成分对 UGT1A1 的抑制作用。研究发现, 上述 5 种补骨脂成分可竞争性抑制 UGT1A1 催化的 4-MU-*O*-葡萄糖醛酸反应 (K_i 值分别为 1.08 、 11.96 、 10.93 、 2.22 、 $0.47 \mu\text{mol/L}$), 但对 UGT1A1 催化的 NCHN-*O*-葡萄糖醛酸反应则表现出非竞争性抑制, K_i 值分别为 0.04 、 3.95 、 4.09 、 4.09 、 $0.79 \mu\text{mol/L}$)。以上研究提示补骨脂含有多种 UGT1A1 的天然抑制剂, 该中药大剂量使用时或与 UGT1A1 底物药物合用时, 需格外关注因 UGT1A1 抑制引发的药物不良反应。

2.2.3 水飞蓟 水飞蓟 (*Silybum marianum* (L) Gaertn) 为菊科水飞蓟干燥成熟果实, 其具有保肝、抗肿瘤、降血脂等药理活性^[50-51]。水飞蓟素主要由水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭 4 种同分异构体组成^[52]。D' Andrea 等^[53]以胆红素为底物, 以大鼠肝微粒体 (RLM) 为酶源, 研究了水飞蓟宾及水飞蓟宾葡萄糖苷酸苷 (水飞蓟宾的葡萄糖

醛酸化产物, SB-G) 对 UGT1A1 酶的抑制作用, 研究证明水飞蓟素和水飞蓟宾的葡萄糖醛酸化产物均可竞争性抑制 RLM 催化的胆红素葡萄糖醛酸化反应, K_i 分别为 51.0 、 $16.0 \mu\text{mol/L}$ 。SB-G 抑制常数相比水飞蓟素更小, 究其原因可能是由于其与酶的亲和力较高, 使其更加容易和底物竞争与酶的结合位点。此外, Sridar 等^[54]研究表明水飞蓟宾可抑制 UGT1A1 催化的 7-羟基-4-三氟甲基香豆素-*O*-葡萄糖醛酸化, IC_{50} 为 $1.40 \mu\text{mol/L}$; Gufford 等^[55]以 4-MU 为底物, 发现水飞蓟宾可抑制 UGT1A1 催化 4-MU 的葡萄糖醛酸化, 其 IC_{50} 为 $11.10 \mu\text{mol/L}$ 。

2.2.4 人参 人参皂苷根据苷元结构的不同可分为以下 3 类: 20(*S*)-原人参二醇型[20(*S*)-protopanaxadiol, ppd]类, 主要包括人参皂苷 Rb₁、Rc、Rd、Rh₂ 等; 20(*S*)-原人参三醇[20(*S*)-protopanaxatriol, ppt]类, 包括人参皂苷 Re、Rf、Rg₁、Rh₁ 等; 齐墩果酸型 (oleanolic acid, OA), 包括人参皂苷 Ro、Rh₃、Ri、F₄ 等^[56]。He 等^[57]以 4-MU 为底物从单酶层面考察了 ppt 对 UGT1A1 的抑制作用, 结果表明 ppt 对 UGT1A1 酶呈非竞争性抑制作用且 K_i 为 $8.80 \mu\text{mol/L}$ 。这说明人参皂苷对 UGT1A1 表现出一定的抑制作用, 可能会在用药过程中产生一些副作用。Fang 等^[58]开展了系列人参皂苷类成分对 UGT 酶的抑制作用研究, 结果发现 CK 和 ppt 对 UGT1A1 具有中等强度的抑制作用, 其他人参皂苷类成分对 UGT1A1 酶活的抑制作用并不显著 (表 3)。

2.2.5 黄芩 黄芩是黄芩属 (*Scutellaria* Linn.) 植物的干燥根, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎的功效, 临床上经常和其他药物合用。黄芩含多种黄酮类化合物, 主要为黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等^[59]。Teng 等^[60]以 4-MU 为底物考察黄芩素和黄芩苷对 UGT 酶的抑制情况, 其中黄芩苷在人体内的水解产物黄芩素对 UGT1A1 的活性表现了较强的抑制, IC_{50} 为 $1.20 \mu\text{mol/L}$, 结果表明黄芩素可竞争性抑制 UGT1A1 介导的 4-MU 葡萄糖醛酸化反应, K_i 为 $1.2 \mu\text{mol/L}$ 。Ma 等^[61]以 4-MU 为底物对野黄芩苷和野黄芩素对 UGT1A1 酶活性的抑制作用进行了评价, 结果表明野黄芩素对 UGT1A1 酶活的抑制作用强于野黄芩苷, 且可竞争性抑制 UGT1A1 催化 4-MU 葡萄糖醛酸化 (K_i 为 $0.02 \mu\text{mol/L}$)。Shan 等^[62]以 4-MU 为底物考察汉黄芩素 UGT 酶介导的 4-MU 葡萄糖醛酸化的抑制情况, 结果表明汉黄芩素可竞争性抑制 UGT1A1 催化 4-MU

表 3 中草药化学成分对 UGT1A1 的抑制
Table 3 The inhibitory effects of herb constituents on UGT1A1

中药	化合物	底物	酶源	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)	K _i /(μmol·L ⁻¹)	抑制类型	参考文献
甘草	甘草素	4-MU	UGT1A1	-	9.10	竞争性	[44-45]
	甘草查尔酮 A	4-MU	UGT1A1	1.37	0.78	竞争性	
		NCHN	UGT1A1	0.13	0.23	非竞争性	
		NCHN	HLM	0.84	0.54	非竞争性	
补骨脂	异甘草素	4-MU	UGT1A1	-	0.70	竞争性	[46]
	补骨脂查尔酮	4-MU	UGT1A1	11.10	5.41	竞争性	
		4-MU	UGT1A1	1.79	1.08	竞争性	
		NCHN	UGT1A1	0.75	0.04	非竞争性	
	新补骨脂异黄酮	NCHN	HLM	1.85	1.18	非竞争性	[36, 49]
		4-MU	UGT1A1	1.80	11.96	竞争性	
		NCHN	UGT1A1	2.25	3.95	非竞争性	
	异补骨脂查尔酮	NCHN	HLM	2.42	9.86	非竞争性	
		4-MU	UGT1A1	13.04	10.93	竞争性	
		NCHN	UGT1A1	3.40	4.09	非竞争性	
	补骨脂二氢黄酮甲醚	NCHN	HLM	4.43	4.13	非竞争性	
		4-MU	UGT1A1	1.48	1.46	竞争性	
		NCHN	UGT1A1	1.27	4.09	非竞争性	
	补骨脂甲素 A	NCHN	HLM	4.16	7.89	非竞争性	
		4-MU	UGT1A1	1.48	0.47	竞争性	
		NCHN	UGT1A1	0.65	0.79	非竞争性	
		NCHN	HLM	1.99	2.22	非竞争性	
水飞蓟	水飞蓟素	胆红素	RLM	-	51.0	竞争性	[53]
	水飞蓟宾葡萄糖苷酸苷	胆红素	RLM	-	16.0	竞争性	
	水飞蓟宾	4-MU	UGT1A1	11.10	-	-	[55]
人参	20(S)-原人参三醇	4-MU	UGT1A1	-	8.80	非竞争性	[57]
	20(S)-原人参二醇	4-MU	UGT1A1	10~100	-	-	
	人参皂苷 Rg ₃	4-MU	UGT1A1	10~100	-	-	[58]
	Compound K	4-MU	UGT1A1	≈10	-	-	
	人参皂苷 Rh ₁	4-MU	UGT1A1	10~100	-	-	
	人参皂苷 F ₂	4-MU	UGT1A1	10~100	-	-	
黄芩	黄芩素	4-MU	UGT1A1	-	1.20	竞争性	[60]
	野黄芩素	4-MU	UGT1A1	-	0.02	竞争性	[61]
	汉黄芩素	4-Mu	UGT1A1	-	1.40	竞争性	[62]
大黄	芦荟大黄素	4-MU	UGT1A1	-	22.0	竞争性	[65]
何首乌	顺式大黄素二聚体	胆红素	RLM	-	0.86	竞争性	[66]
	反式大黄素二聚体	胆红素	RLM	-	1.01	竞争性	
	大黄素-8-O-葡萄糖苷	胆红素	RLM	-	3.43	竞争性	
	大黄素	胆红素	RLM	-	10.01	竞争性	
	6-羟基芦荟大黄素	胆红素	RLM	-	18.56	混合型	
柑橘属	橙皮素	4-MU	UGT1A1	4.75	9.62	混合性	[67]
	柚皮素	4-MU	UGT1A1	8.58	7.41	非竞争性	
	隐黄素	雌二醇	UGT1A1	18.80	12.20	竞争性	[68]

(续表3)

中药	化合物	底物	酶源	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)	K _i /(μmol·L ⁻¹)	抑制类型	参考文献
丹参	丹参酮 I	4-Mu	UGT1A1	77.2	-	-	[69]
	丹参酮 IIA	4-Mu	UGT1A1	69.8	-	-	
	隐丹参酮	4-Mu	UGT1A1	43.5	-	-	
	二氢丹参酮 I	4-Mu	UGT1A1	67.3	-	-	
	丹酚酸 A	胆红素	UGT1A1	1.21	0.23	混合型	[70]
	丹酚酸 B	胆红素	UGT1A1	11.34	4.91	混合型	
鬼臼类植物	鬼臼毒素	4-Mu	UGT1A1	-	4.00	竞争性	[71]
草豆蔻	山姜素	4-Mu	UGT1A1	-	3.00	竞争性	[72]
雷公藤	去甲泽拉木醛	4-Mu	UGT1A1	-	21.70	非竞争性	[73]
芫花	芫花素	胆红素	HLM	23.21	16.47	竞争性	[74]
	芹菜素	胆红素	HLM	12.40	4.08	竞争性	
棉籽	棉酚	雌二醇	UGT1A1	23.50	34.20	非竞争性	[75]

“-”: 未检测或未报道; 4-MU: 4-甲基伞形酮; HLM: 人肝微粒体; RLM: 大鼠肝微粒体

葡萄糖醛酸化 (K_i 为 1.40 μmol/L)。

2.2.6 大黄 大黄是我国传统中药材之一, 具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒之功效^[63]。大黄主要效应成分以蒽醌类化合物为主, 如大黄酸、大黄素和大黄酚等^[64], 其中芦荟大黄素是其有效成分之一。Cheng 等^[65]利用体外人重组单酶体系考察了芦荟大黄素对 10 种 UGT 单酶的抑制作用, 结果表明芦荟大黄素可竞争性抑制 UGT1A1 介导的 4-MU 葡萄糖醛酸化反应 (K_i 为 22.0 μmol/L)。提示芦荟大黄素对 UGT1A1 活性表现出一定的抑制作用。

2.2.7 何首乌 何首乌是临床常用中药, 其炮制品具有补肝肾、乌发、降脂等功效, Wang 等^[66]研究其提取物和它所含有的蒽醌类化合物等 10 种化合物对大鼠肝微粒体中 UGT1A1 酶活性的体外抑制作用, 其研究结果表明何首乌提取物、顺式大黄素二聚体、反式大黄素二聚体、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄素均可竞争性抑制 UGT1A1 介导的胆红素葡萄糖醛酸化 (K_i 分别为 0.3 μg/mL、0.86、1.01、3.43、10.01 μmol/L), 6-羟基芦荟大黄素可混合性竞争抑制 UGT1A1 介导的胆红素葡萄糖醛酸化 (K_i 为 18.56 μmol/L)。而其他化合物对 UGT1A1 介导的胆红素葡萄糖醛酸化的抑制作用并不显著。

2.2.8 柑橘属 柑橘属作为临床常用理气类的中药材, 具有理气健脾、消积化滞、破气除痞、宽中行气等功效, 其中橙皮素和柚皮素是从柑橘属植物柑橘和枳橙中发现的黄烷酮类化合物, 据报道两者具有抗炎、抗高血压、抗糖尿病等作用。Liu 等^[67]以 4-MU 为底物研究了橙皮素和柚皮素对 UGT1A1 的

抑制潜力, 研究显示橙皮素和柚皮素都对 UGT1A1 表现出明显的抑制作用 (K_i 分别为 9.62、7.61 μmol/L); 隐黄素是橙皮中存在的一种天然的类胡萝卜素, Yu 等^[68]以雌二醇为底物, 研究了包括隐黄素在内的 5 种膳食成分对 UGT 的抑制研究, 结果发现隐黄素对 UGT1A1 有竞争性轻微抑制 (K_i 为 18.80 μmol/L)。

2.2.9 丹参 丹参是临床常用的中药材, 具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈之功效。丹参主要化学成分包括脂溶性的二萜丹参酮类和水溶性的酚性酸两大类, Zhang 等^[69]以 4-Mu 为底物, 考察了丹参酮类化合物对多种 UGT 酶的抑制作用, 发现丹参酮 I、丹参酮 IIA、隐丹参酮及二氢丹参酮 I 对 UGT1A1 有轻微的抑制作用 ($IC_{50} > 40$ μmol/L)。Guo 等^[70]发现丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸对 UGT1A1 介导的胆红素葡萄糖醛酸化反应表现出不同程度的抑制作用, 其中丹酚酸 A 和丹酚酸 B 对 UGT1A1 表现出了较强的抑制作用 (K_i 分别为 0.23、4.91 μmol/L), 且抑制类型为混合型。

2.2.10 其他 鬼臼类植物中的鬼臼毒素是一种天然活性的木脂素类化合物, 鬼臼毒素及其衍生物具有很强的抗肿瘤活性及抗病毒活性, Qi 等^[71]以 4-Mu 为底物考察了鬼臼毒素及其衍生物对 UGT1A1 的抑制作用, 结果发现鬼臼毒素可竞争性抑制 UGT1A1 介导的 4-MU 葡萄糖醛酸化反应 (K_i 为 4.00 μmol/L)。Gao 等^[72]以 4-Mu 为底物研究了山姜素对 UGT 酶的抑制作用, 发现山姜素可竞争性抑制 UGT1A1 介导的 4-MU 葡萄糖醛酸化反应 (K_i

为 3.00 $\mu\text{mol/L}$)。雷公藤具有祛风除湿、活血通络等功效,去甲泽拉木醛是其主要的活性成分, Yu 等^[73]以 4-MU 为底物研究了其与 UGT1A1 的抑制作用关系,结果发现去甲泽拉木醛可非竞争性抑制 UGT1A1 介导的 4-MU 葡萄糖醛酸化过程的活性(K_i 为 21.70 $\mu\text{mol/L}$)。芫花是中国特有的中药,芫花素和芹菜素是其主要的黄酮类代表性成分,陈红影等^[74]以胆红素为底物研究了两者对 UGT1A1 的抑制作用,结果发现两者可竞争性抑制作用 UGT1A1 介导的胆红素葡萄糖醛酸化过程(K_i 分别为 16.47、4.08 $\mu\text{mol/L}$)。棉籽主要成分棉酚对 UGT1A1 介导的雌二醇-3-葡萄糖醛酸化表现出非竞争性抑制, IC_{50} 为 23.50 $\mu\text{mol/L}$ ^[75]。延胡索是临床常用的具有镇痛和抗溃疡作用的草药, Hye 等^[76]发现延胡索甲素可轻微抑制 UGT1A1 介导的雌二醇 3-葡萄糖醛酸化(IC_{50} 为 137.1 $\mu\text{mol/L}$, K_i 为 57.60 $\mu\text{mol/L}$)。刚果草澄茄脂素(Aschantin)是木兰花中具有生物活性的新木酚素(neolignan), Kwon 等^[77]以人肝微粒体为酶源,评价了该化合物对 UGT 酶的抑制作用,发现其对 UGT1A1 催化的 SN-38 葡萄糖醛酸化反应表现出了轻微的抑制作用(IC_{50} 为 131.7 $\mu\text{mol/L}$)。

3 展望

近年来,随着中草药的广泛应用,因调控药物代谢酶表达/功能引发的中草药-药物相互作用等不良反应受到越来越多的关注。胆红素代谢酶 UGT1A1 活性的抑制不仅能够引起临床上不良药物/草药-药物相互作用,还可引发高胆红素血症、肝毒性及神经毒性等毒副作用。本文结合国内外新近研究进展,系统综述了中草药提取物及其主要化学成分对 UGT1A1 的抑制作用研究,其一方面有助于避免中草药使用过程中因强效抑制 UGT1A1 引发不良反应的发生,进而指导中草药的合理使用。另一方面,还可为阐明中草药引发不良反应的物质基础和作用机制等提供新思路和新方法。此外,基于荧光的 UGT1A1 酶活检测方法还可用于中药方剂的质量控制,以及中药复方的配伍优化及源于中药的天然药物研发等,未来可通过严格控制中草药中 UGT1A1 的强效抑制剂或减少富含 UGT1A1 抑制剂的中草药用量等来确保中草药的安全性。

中草药成分极其复杂且其体内药代动力学研究相对匮乏。由于缺少中草药化学成分的人体内血浆药物浓度数据,研究者很难基于体外抑制动力学参数,开展体外向体内的中草药-药物相互作用预测研

究。随着药物分析技术、代谢组学以及各种前沿分析技术的发展,中药多成分的体内药代参数以及效应参数(包括药学和毒性)有望被逐一获取,并为 UGT1A1 介导的中药不良反应相关研究提供关键数据和技术支撑。此外,UGT1A1 介导的中药不良反应研究还需要考虑中草药多种成分对 UGT1A1 酶的协同抑制或多成分别构效应对整体抑制效应的影响、以及中草药多成分对 UGT1A1 酶表达调控的影响等。

参考文献

- [1] Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 9: 515-525.
- [2] Lam W, Bussom S, Guan F, et al. The Four-Herb Chinese Medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. Sci Transl Med, 2010, 2: 45-59.
- [3] Chen X W, Sneed K B, Pan S Y, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations [J]. Curr Drug Metab, 2012, 13: 640-651.
- [4] Fasinu P S, Bouic P J, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb - drug interactions [J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 69.
- [5] Sprouse A A, van Breemen R B. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements [J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44: 162-71.
- [6] Ma H Y, Sun D X, Cao Y F, et al., Herb-drug interaction prediction based on the high specific inhibition of andrographolide derivatives towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 277(1): 86.
- [7] Stingl J C, Bartels H, Viviani R, et al. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review [J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(1): 92-116.
- [8] Li L, Hu H, Xu S, et al. Roles of UDP-glucuronosyltransferases in phytochemical metabolism of herbal medicines and the associated herb-drug interactions [J]. Curr Drug Metab, 2012, 13: 615-623.
- [9] Tukey R H, Strassburg C P. Human UDP-glucuronosyltransferases: Metabolism, expression, and disease [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2000, 40: 581-616.
- [10] Fujiwara R, Nguyen N, Chen S, et al. Developmental hyperbilirubinemia and CNS toxicity in mice humanized

- with the UDP glucuronosyltransferase 1 (UGT1) locus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 5024-5029.
- [11] Wen Z, Tallman M N, Ali S Y, et al., UDP-glucuronosyltransferase 1A1 is the principal enzyme responsible for etoposide glucuronidation in human liver and intestinal microsomes: structural characterization of phenolic and alcoholic glucuronides of etoposide and estimation of enzyme kinetics [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35: 371-380.
- [12] Putluru S P, Matta M K, Ahire D, et al. A novel liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the estimation of bilirubin glucuronides and its application to *in vitro* enzyme assays [J]. *Drug Metab Lett*, 2016, 10: 264-269.
- [13] Zhou J, Tracy T S, Rimmel R P. Correlation between bilirubin glucuronidation and estradiol-3-glucuronidation in the presence of model UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 substrates/inhibitors [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39: 322-329.
- [14] Zhou J, Tracy T S, Rimmel R P. Bilirubin glucuronidation revisited: Proper assay conditions to estimate enzyme kinetics with recombinant UGT1A1 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38: 1907-1911.
- [15] Zou L W, Wang P, Qian X K, et al. A highly specific ratiometric two-photon fluorescent probe to detect dipeptidyl peptidase IV in plasma and living systems [J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 90: 283-289.
- [16] Wang P, Xia Y L, Zou L W, et al. An optimized two-photon fluorescent probe for biological sensing and imaging of catechol-O-methyltransferase [J]. *Chem Eur J*, 2017, 23: 10800-10807.
- [17] Dai Z R, Feng L, Jin Q, et al. A practical strategy to design and develop an isoform-specific fluorescent probe for a target enzyme: CYP1A1 as a case study [J]. *Chem Sci*, 2017, 8: 2795-2803.
- [18] Jin Q, Feng L, Wang D D, et al. A highly selective near-infrared fluorescent probe for carboxylesterase 2 and its bioimaging applications in living cells and animals [J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 83: 193-199.
- [19] Jin Q, Feng L, Wang D D, et al. A two-photon ratiometric fluorescent probe for imaging carboxylesterase 2 in living cells and tissues [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 28474-28481.
- [20] Feng L, Liu Z M, Hou J, et al. A highly selective fluorescent ES IPT probe for the detection of Human carboxylesterase 2 and its biological applications [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 65: 9-15.
- [21] Dai Z R, Ge G B, Feng L, et al. A highly selective ratiometric two-photon fluorescent probe for human cytochrome P450 1A [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 14488-14495.
- [22] Liu Z M, Feng L, Ge G B, et al. A highly selective ratiometric fluorescent probe for *in vitro* monitoring and cellular imaging of human carboxylesterase 1 [J]. *Biosens Bioelectron*, 2014, 57: 30-35.
- [23] Feng L, Liu Z M, Xu L, et al. A highly selective long-wavelength fluorescent probe for the detection of human carboxylesterase 2 and its biomedical applications [J]. *Chem Commun*, 2014, 50: 14519-14522.
- [24] Terai T, Tomiyasu R, Ota T, et al. TokyoGreen derivatives as specific and practical fluorescent probes for UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 [J]. *Chem Commun*, 2013, 49: 3101-3103.
- [25] Cheng X, Lv X, Qu H, et al. Comparison of the inhibition potentials of icotinib and erlotinib against human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2017, 7: 657-664.
- [26] Lv X, Wang X X, Hou J, et al. Comparison of the inhibitory effects of tolcapone and entacapone against human UDP-glucuronosyltransferases [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 301: 42-49.
- [27] Wang X X, Lv X, Li S Y, et al. Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in *Fructus Psoraleae* (Bu-gu-zhi) [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289: 70-78.
- [28] Lv X, Ge G B, Feng L, et al. An optimized ratiometric fluorescent probe for sensing human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 and its biological applications [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 72: 261-267.
- [29] Lv X, Feng L, Ai C Z, et al. A practical and high-affinity fluorescent probe for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1: a good surrogate for bilirubin [J]. *J Med Chem*, 2017, 60: 9664-9675.
- [30] Senafi S B, Clarke D J, Burchell B. Investigation of the substrate specificity of a cloned expressed human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase: UDP-sugar specificity and involvement in steroid and xenobiotic glucuronidation [J]. *Biochem J*, 1994, 303: 233-240.
- [31] Wu B, Zhang S, Hu M. Evaluation of 3,3',4'-trihydroxyflavone and 3,6,4'-trihydroxyflavone (4'-O-glucuronidation) as the *in vitro* functional markers for hepatic UGT1A1 [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8: 2379-2389.
- [32] Wen Z, Tallman M N, Ali S Y, et al. UDP-glucuronosyltransferase 1A1 is the principal enzyme responsible for etoposide glucuronidation in

- human liver and intestinal microsomes: structural characterization of phenolic and alcoholic glucuronides of etoposide and estimation of enzyme kinetics [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35: 371-380.
- [33] Zhang D L, Zhang D X, Cui D, et al. Characterization of the UDP glucuronosyltransferase activity of human liver Microsomes genotyped for the UGT1A1*28 polymorphism [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35: 2270-2280.
- [34] Guillemette C, Levesque E, Rouleau M. Pharmacogenomics of human uridine diphospho-glucuronosyltransferases and clinical implications [J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 96(3): 324-339.
- [35] Zucker S D, Qin X, Rouster S D, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(22): 12671-12676.
- [36] Wang X X, Lv X, Li S Y, et al. Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in *Fructus Psoraleae* (Bu-gu-zhi) [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 289(1): 70-78.
- [37] Liu D, Li S, Qi J Q, et al. The inhibitory effects of nor-oleanane triterpenoid saponins from *Stauntonia brachyanthera*, towards UDP-glucuronosyltransferases [J]. Fitoterapia, 2016, 112: 56.
- [38] Ismail S, Hanapi N A, Ab Halim M R, et al. Effects of *Andrographis paniculata* and *Orthosiphon stamineus* extracts on the glucuronidation of 4-methylumbelliferone in human UGT isoforms [J]. Molecules, 2010, 15: 3578-3592.
- [39] Mohamed M F, Tseng T, Frye R F. Inhibitory effects of commonly used herbal extracts on UGT1A1 enzyme activity [J]. Xenobiotica, 2010, 40(10): 663-669.
- [40] 汪 祺, 戴 忠, 张玉杰, 等. 基于二相代谢酶介导的胆红素代谢考察何首乌体内肝毒性 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(22): 1929-1933.
- [41] Asl M N, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds [J]. Phytother Res Ptr, 2008, 22(6): 709-724.
- [42] 田庆来, 官月平, 张 波, 等. 甘草有效成分的药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(2): 343-347.
- [43] Guo B, Fan X R, Fang Z Z, et al., Deglycosylation of liquiritin strongly enhances its inhibitory potential towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms [J]. Phytother Res, 2013, 27 (8): 1232-1236.
- [44] Lu H, Fang Z Z, Cao Y F, et al. Isoliquiritigenin showed strong inhibitory effects towards multiple UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoform-catalyzed 4-methylumbelliferone (4-MU) glucuronidation [J]. Fitoterapia, 2013, 84: 208-212.
- [45] Xin H, Qi X Y, Wu J J, et al. Assessment of the inhibition potential of Licochalcone A against human UDP-glucuronosyltransferases [J]. Food Chem Toxicol, 2016, 90: 112.
- [46] Lv X, Ge G B, Feng L, et al. An optimized ratiometric fluorescent probe for sensing human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 and its biological applications [J]. Biosens Bioelectron, 2015, 72: 261-267.
- [47] 林 清, 李劲平, 栗会敏, 等. 补骨脂的研究进展 [J]. 湖北科技学报(医学版), 2012, 26(2): 175-177.
- [48] 吴 疆, 魏 巍, 袁永兵. 补骨脂的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 217-219.
- [49] Shang L, Yang S, Zhang G, et al., Comparison of the inhibitory potential of bavachalcone and corylin against UDP-glucuronosyltransferases [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014(1): 958937.
- [50] 郭彦聪. 水飞蓟素肾脏保护作用的研究近况 [J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(11): 695-698.
- [51] 郑巨约. 水飞蓟中有效成分的分离制备及其抗氧化活性 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2009.
- [52] 郭斯敏, 谢 青. 水飞蓟素在慢性肝炎治疗中的新认识及研究进展 [J]. 肝脏, 2013, 18(6): 423-426.
- [53] D'Andrea V, Pe'rez L M, Sánchez Pozzi. Inhibition of rat liver UDP-glucuronosyltransferase by silymarin and the metabolite silibinin-glucuronide [J]. Life Sci, 2005, 77 (6): 683-692.
- [54] Sridar C, Goosen T C, Kent U M, et al. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases [J]. Drug Metabolism & Disposition the Biological Fate of Chemicals, 2004, 32(6): 587.
- [55] Gufford B T, Chen G, Lazarus P, et al., Identification of diet-derived constituents as potent inhibitors of intestinal glucuronidation.[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(10): 1675.
- [56] 韩 冬, 张铁军, 唐 钺, 等. 人参皂苷的药动学研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 2124 - 2127.
- [57] He Y J, Fang Z Z, Ge G B, et al., The inhibitory effect of 20(S)-protopanaxatriol (ppt) towards UGT1A1 and UGT2B7 [J]. Phytother Res, 2013, 27 (4): 628 - 632.
- [58] Fang Z Z, Cao Y F, Hu C M, et al. Structure - inhibition relationship of ginsenosides towards UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 267(2): 149-154.
- [59] 徐杨璐, 赵胜男, 刘素丽, 等. 液质联用法测定不同贮

- 存期黄芩中 6 种黄酮类化合物含量 [J]. 医药导报, 2015, 34(7): 955-958.
- [60] Teng Y, Nian H, Zhao H, et al. Biotransformation of baicalin to baicalein significantly strengthens the inhibition potential towards UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) isoforms [J]. Pharmazie, 2013, 68 (9): 763-767.
- [61] Ma G Y, Cao Y F, Hu C M, et al. Comparison of inhibition capability of scutellarein and scutellarin towards important liver UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms[J]. Phytother Res, 2014, 28(3): 382.
- [62] Shan L N, Shi X B. Strong inhibition capability of wogonin towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and 1A3 [J]. Lat Am J Pharm, 2013, 32(5):741-744.
- [63] 张喜平, 李宗芳. 大黄素的药理作用研究概况 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19 (8): 851-854.
- [64] 熊兴富. 中药大黄主要有效成分药理学研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014(10): 143-146.
- [65] Cheng W C, Gong H Y, Wan Y, et al. *In vitro* risk evaluation of the inhibitory effects of aloe emodin towards UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) [J]. Lat Am J Pharm, 2012, 31 (8): 1207-1209.
- [66] Wang Q, Wang Y, Li Y, et al. Identification and characterization of the structure-activity relationships involved in UGT1A1 inhibition by anthraquinone and dianthrone constituents of *Polygonum multiflorum* [J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 17952.
- [67] Liu D, Wu J, Xie H, et al., Inhibitory effect of hesperetin and naringenin on human UDP-Glucuronosyltransferase enzymes: implications for herb-drug interactions [J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(12): 2052-2059.
- [68] Zheng Y F, Min J S, Kim D, et al. *In vitro* inhibition of human UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) isoforms by astaxanthin, β -cryptoxanthin, canthaxanthin, lutein, and zeaxanthin: prediction of *in vivo* dietary supplement-drug interactions [J]. Molecules, 2016, 21: 1052.
- [69] Zhang X X, Cao Y F, Wang L X, et al. Inhibitory effects of tanshinones towards the catalytic activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) [J]. Pharm Biol, 2017, 55(1): 1703-1709.
- [70] Ma G, Zhang Y, Chen W, et al. Inhibition of human UGT1A1-mediated bilirubin glucuronidation by polyphenolic acids impact safety of popular salvianolic acid A/B-containing drugs and herbal products [J]. Mol Pharm, 2017, 14(9): 2952.
- [71] Qi J Q, Cao Y F, Hong M, et al. Structure-inhibition relationship of podophyllotoxin (PT) analogues towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms [J]. Pharmazie, 2015, 70 (4): 239-243.
- [72] Gao C C, Cao Y, Gao X C, et al. Significant inhibition of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by plant flavonoid alpinetin [J]. Lat Am J Pharm, 2012, 31 (9): 1360-1362.
- [73] Yu M L, Lin J J, Yang Y, et al. Evaluation of inhibition of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by demethylzeylasteral [J]. Lat Am J Pharm, 2012, 31(7): 1067-1070.
- [74] 陈红影, 苗培培, 郭嫦娥, 等. 芫花主要黄酮成分对肝微粒体 UGTs 及 UGT1A1 活性的体外抑制作用 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 305-310.
- [75] Zhang Y S, Yuan J, Fang Z Z, et al. Gossypol exhibits a strong influence towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1, 1A9 and 2B7-mediated metabolism of xenobiotics and endogenous substances [J]. Molecules, 2012, 17(5): 4896-4903.
- [76] Ji H Y, Liu K H, Lee H, et al. Corydaline inhibits multiple cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes [J]. Molecules, 2011, 16(8): 6591-6602.
- [77] Kwon S S, Kim J H, Jeong H U, et al., Inhibitory effects of aschantin on Cytochrome P450 and uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes [J]. Molecules, 2016, 21(5): 554.