

表木栓醇对人结肠腺癌细胞 LS174T 中 P-糖蛋白基因表达的影响

Effects of epifriedelanol on gene expression of P-glycoprotein in human colorectal adenocarcinoma cell line LS174T

江洁¹, 张小丽², 向施佳²,
姚丽华², 钟国平³, 黄民³,
黎玉华²

(1. 南昌大学第一附属医院 高新医院 药剂科, 江西 南昌 330012; 2. 江西科技师范大学 生命科学学院, 江西 南昌 330013; 3. 中山大学 药学院, 广东 广州 510006)

JIANG Jie¹, ZHANG Xiao-li²,
XIANG Shi-jia², YAO Li-hua²,
ZHONG Guo-ping³, HUANG Min³,
LI Yu-hua²

(1. Department of Pharmacy, Gaoxin Hospital of The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330012, Jiangxi Province, China; 2. School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, Jiangxi Province, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China)

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(82104285);江西省卫生健康委科技计划基金资助项目(202140141);江西省中医药科技计划基金资助项目(2023B1382)

作者简介:江洁(1986-),女,主管药师,主要从事临床药理的相关研究

通信作者:黎玉华,教授,硕士生导师
MP:13755755853

E-mail:yuhuali030@163.com

摘要:目的 研究表木栓醇(Epi)对人结肠腺癌细胞 LS174T 中 P-糖蛋白(P-gp)基因表达的影响及机制。方法 将 LS174T 细胞分为对照组和低、中、高剂量实验组。低、中、高剂量实验组分别用 5、10、20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Epi 处理细胞;对照组用 0.1% 二甲基亚砜处理细胞。用聚合酶链反应检测 Epi 对 LS174T 细胞中 P-gp mRNA 表达水平的影响,用孕烷 X 受体(PXR)-多药耐药蛋白 1(MDR1/P-gp)双荧光报告基因实验检测 Epi 对 LS174T 细胞中 MDR1(P-gp)荧光素酶活性的影响,用蛋白质印迹法检测 Epi 对 LS174T 细胞中 P-gp 及核因子- κB (NF- κB)通路相关蛋白表达水平的影响。结果 中、高剂量实验组和对照组的 P-gp mRNA 相对表达水平分别为 52.24 ± 5.19 、 23.00 ± 3.52 和 100.00 ± 9.00 , P-gp 蛋白相对表达水平分别为 86.37 ± 9.96 、 74.85 ± 15.92 和 100.00 ± 12.91 , 荧光素酶相对活性分别为 230.19 ± 41.32 、 203.10 ± 52.84 和 279.67 ± 19.20 , 细胞核内 p65(RelA/p65)相对表达水平分别为 132.36 ± 23.93 、 145.96 ± 25.15 和 100.00 ± 10.88 , 细胞质中磷酸化 NF- κB 抑制蛋白激酶 α/β (p-IKK α/β)相对表达水平分别为 184.00 ± 54.82 、 290.10 ± 49.59 和 100.00 ± 15.34 , 磷酸化 NF- κB 抑制蛋白 α (p-I $\kappa\text{B}\alpha$)相对表达水平分别为 125.73 ± 18.77 、 133.69 ± 20.25 和 100.00 ± 8.12 , I $\kappa\text{B}\alpha$ 相对表达水平分别为 78.36 ± 14.83 、 70.44 ± 14.57 和 100.00 ± 22.82 。中、高剂量实验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。结论 Epi 可以抑制人结肠腺癌细胞 LS174T 中 P-gp 的基因表达,其机制可能与激活 NF- κB 通路和抑制 PXR 途径有关。

关键词:表木栓醇;P-糖蛋白;LS174T 细胞;核因子- κB ;孕烷 X 受体

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.011

中图分类号:R28 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)01-0050-05

Abstract: Objective To investigate the effect of epifriedelanol (Epi) on gene expression of P-glycoprotein (P-gp) in human colorectal adenocarcinoma cell line LS174T and its mechanism. **Methods** LS174T cells were divided into control group and experimental -L, -M, -H groups. Experimental -L, -M, -H groups were treated with 5, 10, 20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Epi, respectively. Control group was treated with 0.1% dimethyl sulfoxide. Polymerase chain reaction was used to detect the mRNA expression level of P-gp. The effect of Epi on multidrug resistance protein 1 (MDR1/P-gp) luciferase activity was investigated by pregnane X receptor (PXR)-MDR1/P-gp dual luciferase reporter gene assay. In addition, Western Blot was used to detect the protein

expression level of P - gp and the nuclear factor - κ B (NF - κ B) pathway related proteins. **Results** The relative expression levels of P - gp mRNA in experimental - M, - H groups and control group were 52.24 ± 5.19 , 23.00 ± 3.52 and 100.00 ± 9.00 ; the relative expression levels of P - gp protein were 86.37 ± 9.96 , 74.85 ± 15.92 and 100.00 ± 12.91 ; the relative activities P - gp luciferase were 230.19 ± 41.32 , 203.10 ± 52.84 and 279.67 ± 19.20 ; the relative expression levels of p65 (RelA/p65) in nucleus were 132.36 ± 23.93 , 145.96 ± 25.15 and 100.00 ± 10.88 ; the relative expression levels of phosphorylation NF - κ B inhibits protein kinase α/β (p - IKK α/β) in cytoplasm were 184.00 ± 54.82 , 290.10 ± 49.59 and 100.00 ± 15.34 ; the relative expression levels of phosphorylated NF - κ B inhibitory protein α (p - I κ B α) in cytoplasm were 125.73 ± 18.77 , 133.69 ± 20.25 and 100.00 ± 8.12 ; the relative expression levels of I κ B α in cytoplasm were 78.36 ± 14.83 , 70.44 ± 14.57 and 100.00 ± 22.82 , respectively. The above indexes of experimental - M and experimental - H groups were compared with control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). **Conclusion** Epi can down - regulate the gene expression of P - gp in human colorectal adenocarcinoma cell line LS174T, and the mechanism may be related to activation of NF - κ B and suppression of PXR.

Key words: epifriedelanol; P - glycoprotein; LS174T cell; nuclear factor - kappa B; pregnane X receptor

P - 糖蛋白 (P - glycoprotein, P - gp) 是许多药物在机体内运输和转运的重要载体,其负责将药物或外来异物从细胞质排出细胞^[1]。P - gp 表达和活性的改变可以显著影响其底物的吸收或疗效,甚至产生药物不良反应^[2-3]。因此,通过研究鉴定 P - gp 的诱导药或抑制药,对减少或避免药物不良反应具有重要的临床意义。此外,研究显示,孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 和核因子 - κ B (nuclear factor - κ B, NF - κ B) 通路在调控药物转运体 P - gp 的表达和功能中具有潜在的重要作用^[4-5]。表木栓醇是传统中药材春榆的榆皮中一种主要的三萜类活性成分。本研究拟探讨表木栓醇对人结肠腺癌 LS174T 细胞中 P - gp 基因表达的影响,及其可能的作用机制。

材料与方法

1 材料

细胞 人结肠腺癌 LS174T 细胞,购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。

药品与试剂 表木栓醇,规格:每支 20 mg,纯度: $\geq 99\%$,批号:100147 - 200302,购自上海佰世凯化学科技有限公司;利福平 (rifampicin, Rif),规格:每支 250 mg,纯度: $\geq 95\%$,批号:R3501,购自美国 Sigma - Aldrich 公司。双荧光素酶报告基因检测试剂盒,购自美国 Promega 公司;PRL - TK 质粒,购自日本 TaKaRa 公司;TK - MDR1 - luc 报告质粒,由美国匹兹堡大学谢文教授惠赠;pSG5 - hPXR 表达质粒,由美国得克萨斯大学 Dr. Steven A. Kliewer 惠赠;逆转录 - 聚合酶链反应 (reverse transcription - polymerase chain reac-

tion, RT - PCR) 试剂盒、SYBR Premix Ex Taq™ 试剂盒、P - gp 上下游引物,均购自日本 Takara Bio 公司;P - gp 一抗,购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司;V - Rel 网状内皮病毒癌基因同源物 A (V - rel reticuloendothelial hyperplasia virus oncogene homolog A, RelA/p65) 一抗,购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

仪器 XSZ - D2 显微镜,重庆光学仪器厂产品;Lumat3 LB 9508 超灵敏管式发光仪,德国 Berthold 公司产品;SpectraMax M2 多功能酶标仪,美国 Molecular Devices 公司产品;Nanodrop 2000 微量紫外分光光度计,美国 Thermo Fisher 公司产品;ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪,美国 Applied Biosystems 公司产品;Mini - PROTEAN 3 电泳仪和转移仪,均为美国 Bio - Rad 公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养

LS174T 细胞培养于含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素双抗溶液的 RPMI - 1640 培养基中,置于 37 °C, 5% CO₂ 的细胞培养箱中培养,每 2 ~ 3 d 更换培养基 1 次,取对数生长期细胞进行后续实验。

2.2 细胞分组与处理方法^[6-7]

将 LS174T 细胞分为对照组和低、中、高剂量实验组。低、中、高剂量实验组分别用 5、10、20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 表木栓醇处理细胞;对照组用溶媒 (0.1% 二甲基亚砜) 处理细胞。

质粒转染 LS174T 细胞用含 10% 胎牛血清 (活性炭/葡聚糖处理) 的无酚红 RPMI - 1640 培养基制成单细胞悬液,以每孔 2×10^4 个细胞的密度接种于 96 孔板,培养 24 h。待细胞贴壁完全后,用 Lipofectamine

2000 进行质粒转染,每孔中各质粒的量分别为 pRL-TK 10 ng、pSG5-hPXR 80 ng、tk-MDR1-luc 80 ng。pSG5-Empty 空载体对照组中各质粒的量分别为 pRL-TK 10 ng、pSG5-empty vectors 80 ng、tk-MDR1-luc 80 ng。待细胞与质粒共同孵育 6 h 后,将细胞继续分别与 10 μmol·L⁻¹ Rif + 5、10、20 μmol·L⁻¹ 表木栓醇孵育 24 h。

siRNA 转染 LS174T 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基制成单细胞悬液,以 2 × 10⁵ cell·cm⁻² 的密度接种于 12 孔板,培养 24 h。待细胞贴壁完全后,用 Lipofectamine 2000 进行 hRelA siRNA 或 PXR siRNA 转染,浓度为 50 nmol·L⁻¹。待细胞与 siRNA 共同孵育 5 h 后,按照低、中、高剂量实验组及对照组给药继续孵育 48 h。

2.3 RT-PCR 法检测 P-gp mRNA 的表达水平^[8]

LS174T 细胞经给药处理后,按照操作说明书用 Trizol 试剂提取各组总 RNA 并定量。用 PremeScript RT Reagent Kit 试剂盒进行逆转录得到 cDNA,用实时荧光定量 PCR 法检测细胞中 P-gp 的基因表达水平。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参,用 2^{-ΔΔCt} 法计算 P-gp 基因的表达水平。

2.4 蛋白质印迹法检测 P-gp 和 NF-κB 通路相关蛋白的表达水平

LS174T 细胞经给药处理后,收集各组细胞并裂解,在 4℃ 下,以 1.6 × 10⁴ r·min⁻¹ 离心 30 min,得蛋白溶液;按照细胞质/核蛋白抽提试剂盒说明书提取各组细胞质蛋白与核蛋白。按照 BCA protein assay Kit 试剂盒的操作说明书测定蛋白溶液浓度。按照文献^[9]的方法进行操作,以 GAPDH 为内参,用 Image J 1.38 软件半定量分析蛋白的相对表达水平。

2.5 双荧光报告基因实验检测 P-gp(MDR1) 荧光素酶活性^[10]

LS174T 细胞经质粒转染和给药处理后,用化学发光仪进行萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶荧光数

值测定,其中溶媒为空白对照,Rif 为阳性对照。每孔的荧光素酶活性值用海肾荧光素酶的活性进行校正,每个样品孔校正后的荧光素酶活性值 = 萤火虫荧光素酶的活性值/海肾荧光素酶的活性值。用空白对照组的荧光素酶活性值作为基础表达,其他给药组的荧光素酶活性与空白组荧光素酶活性值相比,以倍数表示荧光素酶表达量的高低。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析(One-way ANOVA),各组间比较用 Dunnett's 两两比较法。

结 果

1 表木栓醇对 LS174T 细胞内 P-gp mRNA 和蛋白表达的影响

低、中、高剂量实验组分别用 5、10、20 μmol·L⁻¹ 表木栓醇处理;对照组用 0.1% 二甲基亚砷处理。

表木栓醇能显著降低 LS174T 细胞中 P-gp mRNA 的表达,且随着表木栓醇浓度的增加,P-gp mRNA 表达的下调作用逐步增强,呈现剂量依赖性。低、中、高剂量实验组与对照组相比,可分别使 P-gp mRNA 相对表达水平显著下降 29.15%、47.76% 和 77.00%,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。同时,本研究考察了干扰 RelA(p65) 或 PXR 后表木栓醇对 LS174T 细胞中 P-gp mRNA 表达的影响,结果表明,RelA siRNA 或 PXR siRNA 干扰均可以显著削弱表木栓醇对 P-gp mRNA 表达的下调作用,见表 1。

中、高剂量实验组与对照组相比,可分别使 P-gp 蛋白相对表达水平显著下降 13.63% 和 25.15%,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。同时,本研究结果还发现,RelA siRNA 或 PXR siRNA 干扰也可以显著削弱表木栓醇对 LS174T 细胞中 P-gp 蛋白表达的下调作用,见表 1 和图 1。

表 1 表木栓醇(Epi)对 LS174T 细胞中 P-糖蛋白(P-gp) mRNA 和蛋白表达水平的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of epifriedelanol (Epi) on the mRNA and protein expression of P-glycoprotein (P-gp) in LS174T cells($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose (μmol·L ⁻¹)	n	P-gp mRNA			P-gp protein		
			No siRNA	PXR siRNA	RelA siRNA	No siRNA	PXR siRNA	RelA siRNA
Control	-	9	100.00 ± 9.00	100.00 ± 9.00	100.00 ± 9.00	100.00 ± 12.91	100.00 ± 12.91	100.00 ± 12.91
Experimental - L	5	9	70.85 ± 8.30 *	103.54 ± 9.46	99.63 ± 7.87	91.82 ± 9.64	109.71 ± 7.39	100.71 ± 9.36
Experimental - M	10	9	52.24 ± 5.19 **	105.76 ± 5.62	95.90 ± 8.21	86.37 ± 9.96 *	106.75 ± 10.23	103.22 ± 9.72
Experimental - H	20	9	23.00 ± 3.52 ***	98.48 ± 11.28	92.90 ± 13.36	74.85 ± 15.92 **	101.46 ± 8.52	98.72 ± 9.08

PXR: Pregnane X receptor; RelA: V-rel reticuloendothelial hyperplasia virus oncogene homolog A; Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

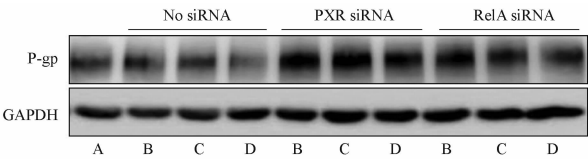


图 1 Epi 对 LS174T 细胞中 P - gp 蛋白表达水平的影响

Figure 1 Effect of Epi on the protein expression of P - gp in LS174T cells

A: Control group; B, C, D: Experimental - L, - M, - H groups, respectively.

2 表木栓醇对 LS174T 细胞内 PXR 介导的 P - gp (MDR1) 荧光素酶活性的影响

报告基因质粒转染后的 LS174T 细胞与 PXR 的阳性诱导药物 Rif 共同孵育 24 h 后, Rif 能够显著增加 P - gp (MDR1) 荧光素酶表达约 2.75 倍, 证明 PXR - MDR1 报告基因检测体系成功建立。表木栓醇能够明显抑制 LS174T 细胞中 PXR 介导的 MDR1 荧光素酶活性。低、中、高剂量实验组与 Rif 共同给药至转染质粒的 LS174T 细胞孵育 24 h 后, 可分别使细胞中的 P - gp (MDR1) 荧光素酶活性显著下降约 10.81%、17.69% 和 27.38%, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。中、高剂量实验组单独给药至转染质粒的 LS174T 细胞孵育 24 h 后, 可分别使细胞中的 P - gp (MDR1) 荧光素酶活性显著下降约 20.74% 和 27.42%, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结果见表 2。

3 表木栓醇对 LS174T 细胞内 NF - κB 通路相关蛋白表达的影响

低、中、高剂量实验组与对照组比较, p65 (RelA) 蛋白的核转位均明显增强 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), 且呈浓度依赖性, 提示表木栓醇可以激活 NF - κB 通路; 同时, 研究发现, 细胞质中磷酸化 NF - κB 抑制蛋白 α (phosphorylated NF - κB inhibitory protein α, p - IκBα) 蛋白相对表达水平均明显增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), 而 IκBα 蛋白相对表达水平呈浓度依赖性下降。实验进一步检测了表木栓醇对 NF - κB

通路上游蛋白磷酸化 NF - κB 抑制蛋白激酶 α/β (phosphorylation NF - κB inhibits protein kinase α/β, p - IKKα/β) 的影响, 结果发现, 低、中、高剂量实验组与对照组比较, 可以显著升高细胞质中 p - IKKα/β 蛋白相对表达水平, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。结果见图 2 和表 3。

表 2 Epi 对 LS174T 细胞中孕烷 X 受体 (PXR) 介导的 P - gp (MDR1) 荧光素酶活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Epi on pregnane X receptor (PXR) mediated P - gp (MDR1) luciferase activity in LS174T cells ($\bar{x} \pm s$)

Group	Dimethyl sulfoxide	Rifampicin
Empty plasmid	16.17 ± 2.52	19.17 ± 3.46
Control	100.00 ± 17.79	279.67 ± 19.20
Experimental - L	83.89 ± 18.54	249.44 ± 28.31 *
Experimental - M	79.26 ± 17.26 *	230.19 ± 41.32 **
Experimental - H	72.58 ± 25.15 *	203.10 ± 52.84 ***

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

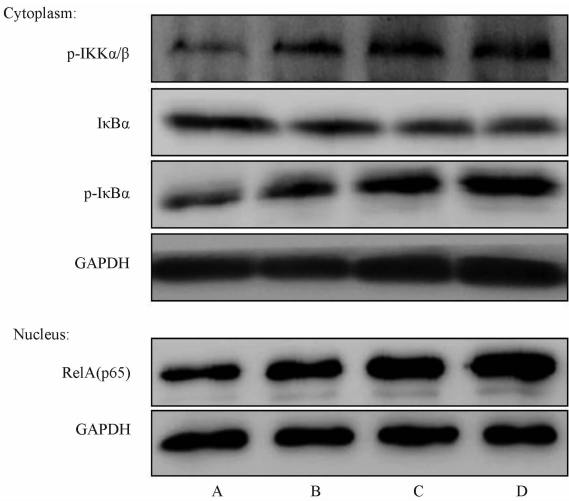


图 2 Epi 对 LS174T 细胞内核因子 - κB (NF - κB) 通路相关蛋白表达的影响

Figure 2 Effect of Epi on the nuclear factor - kappa B (NF - κB) signaling pathway in LS174T cells

A - D refer to figure 1; p - IKKα/β: Phosphorylation NF - κB inhibits protein kinase α/β; p - IκBα: Phosphorylated - inhibitor of NF - κB protein α.

表 3 Epi 对 LS174T 细胞内 NF - κB 通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of Epi on the NF - κB signaling pathway in LS174T cells ($\bar{x} \pm s$)

Group	RelA (p65)	p - IKKα/β	p - IκBα	IκBα
Control	100.00 ± 10.88	100.00 ± 15.34	100.00 ± 8.12	100.00 ± 22.82
Experimental - L	113.77 ± 11.03 *	127.65 ± 23.38 **	114.87 ± 14.31 *	84.61 ± 17.04
Experimental - M	132.36 ± 23.93 **	184.00 ± 54.82 ***	125.73 ± 18.77 **	78.36 ± 14.83 *
Experimental - H	145.96 ± 25.15 ***	290.10 ± 49.59 ***	133.69 ± 20.25 ***	70.44 ± 14.57 **

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

讨 论

表木栓醇存在于治疗乳腺炎、水肿和淋病的许多中医处方中,其主要功效是利尿通淋、安神健脾和消肿解毒等。近年来,国内外关于表木栓醇的科学研究逐渐增加,研究发现,表木栓醇具有抑制细胞衰老^[11]、抗破骨细胞活性^[12]和抗肿瘤活性^[13]等方面药理作用。

本研究以人结肠腺癌细胞株 LS174T 为载体,首先考察表木栓醇对 LS174T 细胞中 *P-gp* 基因表达的影响,结果表明,表木栓醇可以显著下调 LS174T 中 *P-gp* mRNA 和蛋白的表达水平,且下调作用呈现浓度依赖性。在此基础上,进一步探究表木栓醇下调 LS174T 细胞中 *P-gp* 基因表达的潜在作用机制,结果发现,表木栓醇不论是否与 PXR 激动药 Rif 联合给药均可以显著抑制 LS174T 细胞中 *P-gp* 的荧光素酶活性,提示 PXR 通路可能参与了表木栓醇所致的 *P-gp* 基因表达的下调作用。此外,本研究结果显示,表木栓醇可以显著增加细胞中 p65 (RelA) 蛋白的核转位,同时发现细胞质中 p-I κ B α 和 p-IKK α / β 蛋白相对表达水平均明显增加,而 I κ B α 蛋白相对表达水平呈浓度依赖性地降低,上述结果提示 NF- κ B 通路激活也可能参与了表木栓醇所致的 *P-gp* 基因表达的下调作用。本研究还用 siRNA 干扰技术确证核受体 PXR 和 NF- κ B 通路在表木栓醇抑制 *P-gp* 基因表达作用中的重要角色,结果表明,干扰 p65 (RelA) 或 PXR 均可以显著削弱表木栓醇对 LS174T 细胞中 *P-gp* mRNA 和蛋白表达的下调作用,提示 p65 (RelA) 和 PXR 在表木栓醇对 *P-gp* 基因表达的下调作用中发挥至关重要的作用。

本研究证实激活 NF- κ B 通路和抑制 PXR 途径均参与了表木栓醇所致的 *P-gp* 表达的下调,然而表木栓醇抑制 *P-gp* 的确切机制仍不清晰,值得进一步探索,尤其是 NF- κ B 和 PXR 之间的调控关系尚待探明。既往研究报道,激活 NF- κ B 可以通过与 PXR-类视黄醇 X 受体复合物结合,进而抑制其下游药物转运体的基因表达^[5]。与此相反的是,另有研究表明,PXR 可以与细胞质中 NF- κ B 的 p65 (RelA) 结合,阻碍 p65 (RelA) 蛋白的核转位及其对下游基因的调控^[14]。因此,推测 NF- κ B 和 PXR 之间可能存在相互抑制的调控关系。

本研究提示,表木栓醇可以抑制人结肠腺癌细胞 LS174T 中 *P-gp* 基因的表达,其机制可能与激活 NF- κ B 通路和抑制 PXR 途径有关。

参考文献:

- [1] MIYAKE T, TSUTSUI H, HARAYA K, et al. Quantitative prediction of P-glycoprotein-mediated drug-drug interactions and intestinal absorption using humanized mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178 (21): 4335—4351.
- [2] AKAMINE Y, YASUI F, FURUKORI N, UNO T. Drug-drug interactions of P-gp substrates unrelated to CYP metabolism [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20 (2): 124—129.
- [3] 李晓晖, 白如冰, 王艳霞, 等. 脑缺血急性期神经元上 P-糖蛋白的过表达调控机制的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39 (9): 1242—1246.
- [4] XING Y Q, YAN J, NIU Y D. PXR: A center of transcriptional regulation in cancer [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10 (2): 197—206.
- [5] GU X S, KE S, LIU D, et al. Role of NF-kappa B in regulation of PXR-mediated gene expression: A mechanism for the suppression of cytochrome P-450 3A4 by proinflammatory agents [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (26): 17882—17889.
- [6] HUANG L, BI H C, LI Y H, et al. Regulation of human pregnane X receptor and its target gene cytochrome P450 3A by praeurptorin A isolated from the herbal medicine Peucedanum praeruptorum [J]. *Planta Med*, 2013, 79 (16): 1509—1515.
- [7] LIU C L, LIM Y P, HU M L. Fucoxanthin attenuates rifampin-induced cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and multiple drug resistance 1 (MDR1) gene expression through pregnane X receptor (PXR)-mediated pathways in human hepatoma HepG2 and colon adenocarcinoma LS174T cells [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10 (1): 242—257.
- [8] LI Y H, BI H C, ZHONG G P, et al. Effect of phorbol 12-myristate 13-acetate on function and gene expression of P-glycoprotein in adriamycin-resistant K562/ADM cells [J]. *Pharmacology*, 2013, 92 (3—4): 121—130.
- [9] HUANG L, HUANG M, LI Y H, et al. Up-regulation of CYP3A expression through pregnant X receptor by praeurptorin D isolated from Peucedanum praeruptorum Dunn [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148 (2): 596—602.
- [10] LIU Y H, MO S L, BI H C, et al. Regulation of human pregnane X receptor and its target gene cytochrome P450 3A4 by Chinese herbal compounds and a molecular docking study [J]. *Xenobiotica*, 2011, 41 (4): 259—280.
- [11] YANG H H, SON J K, JUNG B, et al. Epifriedelanol from the root bark of Ulmus davidiana inhibits cellular senescence in human primary cells [J]. *Planta Med*, 2011, 77 (5): 441—449.
- [12] KIM E H, JO C S, RYU S Y, et al. Anti-osteoclastogenic diacetylenic components of Dendropanax moribifera [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41 (5): 506—512.
- [13] KUNDU J K, ROUF A S, HOSSAIN M N, et al. Antitumor activity of epifriedelanol from Vitis trifolia [J]. *Fitoterapia*, 2000, 71 (5): 577—579.
- [14] ZHANG J, CAO L J, WANG H, et al. Ginsenosides regulate PXR/NF-kappa B signaling and attenuate dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43 (8): 1181—1189.

(收稿日期 2024-05-26; 本文编辑 戴荣源)