

## · 基础研究 ·

基于组分配伍探讨黄连 黄芩保肝的物质基础<sup>△</sup>

段玉红, 苏虹霞, 杨红莲\*

(陕西中医药大学附属医院内分泌二科, 陕西 咸阳 712000)

**[摘要]** **目的:** 采用分子 E 对接技术研究黄连、黄芩保肝的物质基础。**方法:** 依据口服利用度、类似药、化合物的分子量等筛选黄连、黄芩的化学成分, 采用 iGEMDOCK 软件对黄连、黄芩中 28 个化学成分与 CYP1A2、CYP2E1、CYP2D6、CYP2C9、CYP3A4 进行能量匹配, 通过 Cytoscape 软件构建黄连、黄芩有效成分-CYP450 网络模型。**结果:** 28 个化合物与 CYP1A2、CYP2E1、CYP2D6、CYP2C9 结合稳定, 与 CYP3A4 结合较不稳定。黄连、黄芩共有 10 个化学成分同时与 CYP1A2 结合, 3 个成分与 CYP2C9 结合, 抑制其活性。而黄芩还可以抑制 CYP2E1、CYP2D6 的活性。配伍比单味用药可能保肝效果更好。**结论:** 发现 CYP450 酶系可能是黄连、黄芩保肝的作用靶点, 尤其是 CYP1A2 和 CYP2C9, 抑制其活性, 减少毒物 N-乙酸-对苯醌亚胺生成, 降低肝细胞损伤, 达到保肝作用, 为进一步研究黄连、黄芩保肝的分子机制提供理论依据。

**[关键词]** 黄连; 黄芩; 化学成分; 保肝; 分子对接; CYP450

**Investigation of Material Basis for Protecting Liver in *Coptis chinensis* and  
*Scutellaria baicalensis* Based on Component Compatibility**

DUAN Yu-hong, SU Hong-xia, YANG Hong-lian\*

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the material basis for protecting liver in *Coptis chinensis* and *Scutellaria baicalensis* based on molecular docking. **Methods:** The chemical constituents of Coptidis Rhizoma and Radix Scutellariae were screened based on oral availability, similar drugs and molecular weight of compounds, energy matching of 28 chemical constituents from Coptidis Rhizoma and Radix Scutellariae with CYP2D6, CYP2C9 and CYP3A4 were carried out by using iGEMDOCK Software, the network model of effective components of Coptidis Rhizoma and Radix Scutellariae was constructed by Cytoscape. **Results:** The combination of 28 compounds was stable with CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9, and unstable with CYP3A4, there were 11 chemical constituents of Coptidis Rhizoma and Radix Scutellariae combined with CYP1A2 at the same time, three constituents of them bound to CYP2C9 to inhibit their activity. Radix Scutellariae also inhibited the activities of CYP2E1 and CYP2D6. **Conclusion:** It was found that the enzyme system of CYP450 might be the target of protecting liver of Coptidis Rhizoma and Radix Scutellariae, especially CYP1A2 and CYP2C9, which inhibited its activity and reduced the production of N-acetic acid-p-benzoquinone imine, reduced the damage of hepatocytes to protect the liver. It provides theoretical basis for further study of the molecular mechanism of Coptidis Rhizoma and Radix Scutellariae.

**[Keywords]** *Coptis chinensis*; *Scutellaria baicalensis*; chemical constituents; liver protection; molecular docking; CYP450

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20180605004

现在随着药物种类的不断增多, 药物性肝病的发生也逐年增加。对乙酰氨基酚 (paracetamol, APAP) 也叫扑热息痛, 为临床常用解热镇痛药, 在大多数国家是非处方药, 为经典的解热镇痛药<sup>[1]</sup>, 在正常剂量服用是安全的, 然而大剂量服用时会导

致肝毒性。APAP 成药规格不同、种类多, 包括多种复方制剂, 在使用和销售过程中都比较随意, 造成大量的不良反应。其中比较严重、不能忽视的是 APAP 对肝脏的损伤。更为严重者会引发肝功能衰竭, 甚至危及生命<sup>[2-3]</sup>。研究者发现人体服用过量的

<sup>△</sup> [基金项目] 国家自然科学基金(81774304)

\* [通信作者] 杨红莲, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中药药性基础和临床研究; E-mail: 465134440@qq.com

APAP, 经过细胞色素 P450 酶代谢, CYP450 是人体重要的 I 相药物代谢酶, 种类繁多, 可分为不同的家族, 能代谢和转化外源性和内源性化合物, 减弱化合物的毒性或者使其毒性丧失。

已有研究报道, 许多中药能保护 APAP 造成的肝损伤<sup>[4-6]</sup>; 而且中药副作用小, 临床应用更广泛<sup>[7]</sup>。黄连(Rhizoma coptidis)是毛茛科植物三角叶黄连或云连的干燥根茎, 中国传统中药, 具有清热燥湿、泻火解毒的功能<sup>[8]</sup>。其主要含有生物碱、小檗碱、黄连碱、黄连宁、巴马汀等化学成分。现在药理学研究表明, 黄连具有降血糖、保肝、抗癌、免疫调节、改善心血管、降血压等药效<sup>[9-10]</sup>。黄连作为清热解毒中药, 不仅药理作用广泛, 还有较高的临床应用价值。黄芩(Scutellaria baicalensis)为唇形科植物黄芩的根部, 其在保肝、抗病毒、抗菌、抗氧化、消除自由基、抗过敏、保护神经元等多方面发挥作用<sup>[11]</sup>。临床上黄芩素胶囊能有效治疗急性肝炎。黄芩、黄连配伍使用在许多经典方剂中都有体现<sup>[12]</sup>, 黄芩、黄连药对始见于唐代王焘《外台秘要》中的黄连解毒汤<sup>[10]</sup>, 方中黄芩与黄连的配伍比例为 1:1, 也出自于《伤寒论》, 目前也已经成为临床上常用的治疗 2 型糖尿病、肠道菌群等疾病的药对之一。CYP450 酶是体内重要的代谢酶, 尤其对毒性化合物在体内代谢发挥重要作用, 但是黄连、黄芩有效化学成分对 CYP450 亚酶活性的影响尚不明确, 所以本实验基于计算机模拟技术研究黄连、黄芩化学成分与 CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 和 CYP2C9 的相关性, 预测可能结合的作用靶点, 进一步从分子水平上探讨黄连、黄芩保肝的作用机理。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 配体库的构建 基于 TCMSp 和 TCM@ taiwan 网络药理学平台筛选黄连-黄芩的化学成分, 参照 Lipinski 五规则的相关指标, 符合 Lipinski 5 个规则更有可能成为口服药物, 多数认为具有较好的 ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) 性质<sup>[13]</sup>。黄连、黄芩化学成分筛选需要同时满足: DL(类药性)  $\geq 0.18$ , MW(分子量)  $\leq 500$ ,  $2 \leq \text{AlogP}$ (脂水分配系数的对数值)  $\leq 5$ , OB(口服生物利用度)  $\geq 40\%$ 。OB 受多种因素的影响, 很多新药

在开发过程中没有达到标准的 OB, 不能开发到临床。一般认为 DL  $\geq 0.18$  的分子具有较好的类药性。通过 Drug Bank 筛选阳性药<sup>[14]</sup>, 谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine)可以解救大剂量对乙酰氨基酚造成的药物性肝损伤。谷胱甘肽在机体内是重要的自由基清除剂, 同时也具有抗氧化能力。可以把机体内有毒的物质转化为无毒物质, 排出体外。N-乙酰半胱氨酸是巯基供体, 能快速解救对乙酰氨基酚引起的肝损害。所有的化合物采用 Open Babel-2.4.1 构建成三维结构, 并对其加电荷、加氢, 保存为 mol2 格式。

1.1.2 CYP450 亚酶晶体结构的准备 CYP450 亚酶晶体结构从 PDB 库(Protein Data Bank)中下载, CYP2E1、CYP3A4、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9 的 PDB ID 分别为 3E6I、4NY4、2HI4、4WNU、4NZ2<sup>[14]</sup>。生物学效应见表 1。

表 1 靶标蛋白的基本信息

| CYP450s | PDB ID | 生物学效应                                               |
|---------|--------|-----------------------------------------------------|
| CYP2E1  | 3E6I   | 能破坏细胞结构, 导致酶活性异常或失活 <sup>[15]</sup>                 |
| CYP3A4  | 4NY4   | 含量较多, 代谢的药物数量最多 <sup>[16]</sup>                     |
| CYP1A2  | 2HI4   | 导致酶活性失活, 抑制基因表达, 加快细胞凋亡 <sup>[16]</sup>             |
| CYP2D6  | 4WNU   | 参与多种药物的代谢, 高浓度时出现毒性作用 <sup>[17]</sup>               |
| CYP2C9  | 4NZ2   | 占 CYP450 蛋白总量的 15% ~ 20%, 参与多种药物的代谢 <sup>[17]</sup> |

### 1.2 基于 iGEMDOCK 进行虚拟筛选

iGEMDOCK 是一个开源的分子对接软件<sup>[18]</sup>, 操作简单, 对接准确度较高, 主要用于初筛和精度对接。小分子和大分子在进行构象匹配时, 通用的标准对接方法为: 子代(Generation) = 70, Number of solution(解的个数) = 2, generic evolutionary method 中群体大小(population size)设为 200。对黄连、黄芩化合物和 CYP450 亚酶的结合腔穴进行对接。让小分子和大分子在几何、能量匹配的原则上相互识别, 寻找与 CYP450 亚酶匹配能量最低的小分子。在构象搜索过程中, 该软件考虑了氢键、范德华力和静电作用进行经验打分。

### 1.3 网络模型的构建

基于 Cytoscape 构建黄连、黄芩和 CYP450 亚酶的网络模型, 现在用于网络分析的工具主要有 Cytoscape、数据可视化工具 Gephi、Wireshark 等, 其中

应用比较广泛的为 Cytoscape，其为一款开源的可视化软件，操作简单、快速，可以系统整合复杂的分子之间的相关性<sup>[19]</sup>。黄连、黄芩 28 个化学成分与 5 个 CYP450 亚酶进行网络互作分析。网络包含有效的化学成分和 CYP450 2 类节点(node)。若 CYP450 为某化学成分的潜在作用靶点，则以边(edge)相连。

2 结果

2.1 黄连、黄芩化学成分

参照 Lipinski 五规则，黄连、黄芩符合条件的化合物一共有 28 个，其中黄连和黄芩有 1 个相同的化学成分，黄芩 19 个化学成分，黄连 9 个化学成分。具体信息详见表 2。

| 表 2 黄连-黄芩化学成分 |                                                                   |         |      |  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------|---------|------|--|
| 编号            | 化合物名称                                                             | OB( % ) | DL   |  |
| 黄芩            | 1 (2 <i>R</i> )-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one         | 55.23   | 0.20 |  |
|               | 2 Dihydrooroxilin                                                 | 66.06   | 0.23 |  |
|               | 3 2, 6, 2', 4'-tetrahydroxy-6'-methoxychalcone                    | 69.04   | 0.22 |  |
|               | 4 Skullcapflavone II                                              | 69.51   | 0.44 |  |
|               | 5 5, 7, 4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone                          | 74.24   | 0.26 |  |
|               | 6 Panicolin                                                       | 76.26   | 0.29 |  |
|               | 7 NEOBAICALEIN                                                    | 104.34  | 0.44 |  |
|               | 8 Moslosoflavone                                                  | 44.09   | 0.25 |  |
|               | 9 Oroxylin a                                                      | 41.37   | 0.23 |  |
|               | 10 5, 2', 6'-Trihydroxy-7, 8-dimethoxyflavone                     | 45.05   | 0.33 |  |
|               | 11 Salvigenin                                                     | 49.07   | 0.33 |  |
|               | 12 Eriodyctiol (flavanone)                                        | 41.35   | 0.24 |  |
|               | 13 Dihydrobaicalin_ qt (糖苷配基)                                     | 40.04   | 0.21 |  |
|               | 14 Carthamidin                                                    | 41.15   | 0.24 |  |
|               | 15 Epiberberine                                                   | 43.09   | 0.78 |  |
|               | 16 Diop                                                           | 43.59   | 0.39 |  |
|               | 17 bis [ ( 2 <i>S</i> )-2-ethylhexyl ] benzene-1, 2-dicarboxylate | 43.59   | 0.76 |  |
|               | 18 Stigmasterol                                                   | 43.83   | 0.76 |  |
|               | 19 ent-Epicatechin                                                | 48.96   | 0.24 |  |
| 黄连            | 1 Magnograndiolide                                                | 63.71   | 0.19 |  |
|               | 2 Moupinamide                                                     | 86.71   | 0.26 |  |
|               | 3 Palmatine                                                       | 64.60   | 0.65 |  |
|               | 4 ( <i>R</i> )-Canadine                                           | 55.37   | 0.77 |  |
|               | 5 Corchoroside A_ qt(糖苷配基)                                        | 104.95  | 0.78 |  |
|               | 6 Quercetin                                                       | 46.43   | 0.28 |  |
|               | 7 Worenine                                                        | 45.83   | 0.87 |  |
|               | 8 Epiberberine                                                    | 43.09   | 0.78 |  |
|               | 9 Obacunone                                                       | 43.29   | 0.77 |  |

2.2 iGEMDOCK 分子对接结果

iGEMDOCK 结果以小分子和大分子匹配能量的多少决定结合的程度。如果匹配能量比较低，说明小分子和大分子结合的构象稳定。匹配能量比较高，说明结合的构象相对不稳定。将黄连、黄芩中 28 个化合物与 CYP450 酶的 5 个亚型进行能量匹配。结果显示：28 个化合物与 CYP1A2、CYP2E1、CYP2D6、CYP2C9 有较好的结合，与 CYP3A4 结合的没有阳性药谷胱甘肽构象稳定。对接结果见图 1 和表 3。

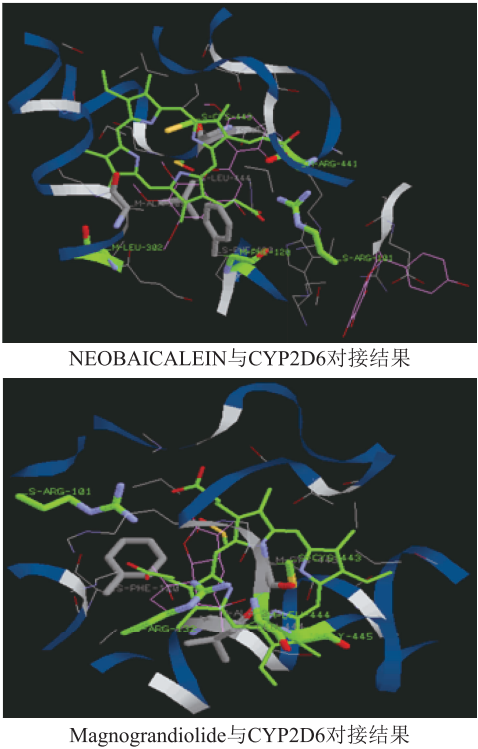


图 1 黄连、黄芩化学成分与 CYP2D6 对接结果

2.3 黄连、黄芩化学成分与 CYP450 亚酶的网络互作分析

黄连、黄芩 28 个化学成分，与 CYP1A2、CYP2E1、CYP2D6、CYP2C9、CYP3A4 进行对接。阳性药谷胱甘肽与 CYP1A2、CYP2E1、CYP2D6、CYP2C9、CYP3A4 对接能量分别为 -121、-130、-132、-126、-142 kcal·mol<sup>-1</sup>。而 *N*-乙酰半胱氨酸整体匹配能量都较高，说明构象不稳定。所以黄连-黄芩主要与阳性药谷胱甘肽进行比较。黄连、黄芩选择 CYP1A2 ≤ -121 kcal·mol<sup>-1</sup>，CYP2E1 ≤ -130 kcal·mol<sup>-1</sup>，CYP2D6 ≤ -132 kcal·mol<sup>-1</sup>，CYP2C9 ≤ -126 kcal·mol<sup>-1</sup>，CYP3A4 ≤ -142 kcal·mol<sup>-1</sup> 进行小分子和大分子关联性分析。发现黄连、黄芩

表 3 黄连-黄芩与 CYP450 亚酶对接得分

| 黄连、黄芩<br>化学成分 |    |                                                             | CYP450/kcal·mol <sup>-1</sup> |      |      |      |      |
|---------------|----|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|------|------|------|------|
|               |    |                                                             | 1A2                           | 2E1  | 2D6  | 2C9  | 3A4  |
| 阳性药           | 1  | 谷胱甘肽                                                        | -121                          | -130 | -132 | -126 | -142 |
|               | 2  | N-乙酰半胱氨酸                                                    | -70                           | -77  | -82  | -80  | -76  |
| 黄芩            | 1  | (2 <i>R</i> )-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one     | -107                          | -116 | -109 | -110 | -105 |
|               | 2  | Dihydrooroxylin                                             | -105                          | -122 | -118 | -116 | -110 |
|               | 3  | 2, 6, 2', 4'-tetrahydroxy-6'-methoxychaleone                | -115                          | -119 | -117 | -115 | -112 |
|               | 4  | Skullcapflavone II                                          | -106                          | -126 | -116 | -115 | -109 |
|               | 5  | 5, 7, 4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone                      | -123                          | -122 | -117 | -115 | -114 |
|               | 6  | Panicolin                                                   | -116                          | -135 | -122 | -115 | -121 |
|               | 7  | NEOBAICALEIN                                                | -132                          | -147 | -134 | -131 | -132 |
|               | 8  | Moslosooflavone                                             | -110                          | -128 | -112 | -112 | -117 |
|               | 9  | Oroxilin a                                                  | -108                          | -121 | -118 | -109 | -107 |
|               | 10 | 5, 2', 6'-Trihydroxy-7, 8-dimethoxyflavone                  | -119                          | -139 | -121 | -123 | -120 |
|               | 11 | Salvigenin                                                  | -119                          | -129 | -134 | -124 | -120 |
|               | 12 | Eriodyctiol (flavanone)                                     | -104                          | -98  | -87  | -90  | -110 |
|               | 13 | Dihydrobaicalin_ qt(糖苷配基)                                   | -107                          | -114 | -111 | -113 | -122 |
|               | 14 | Carthamidin                                                 | -103                          | -112 | -74  | -104 | -108 |
|               | 15 | Epiberberine                                                | -124                          | -122 | -124 | -119 | -122 |
|               | 16 | Diop                                                        | -106                          | -119 | -123 | -137 | -111 |
|               | 17 | bis [(2 <i>S</i> )-2-ethylhexyl] benzene-1, 2-dicarboxylate | -124                          | -107 | -127 | -116 | -133 |
|               | 18 | Stigmasterol                                                | -106                          | -111 | -120 | -102 | -96  |
|               | 19 | ent-Epicatechin                                             | -118                          | -118 | -120 | -110 | -117 |
| 黄连            | 1  | Magnograndiolide                                            | -91                           | -99  | -103 | -92  | -99  |
|               | 2  | Moupinamide                                                 | -122                          | -126 | -126 | -123 | -126 |
|               | 3  | Palmatine                                                   | -126                          | -129 | -126 | -132 | -129 |
|               | 4  | ( <i>R</i> )-Canadine                                       | -132                          | -123 | -130 | -119 | -123 |
|               | 5  | Corchoroside A_ qt(糖苷配基)                                    | -126                          | -113 | -109 | -119 | -113 |
|               | 6  | Quercetin                                                   | -122                          | -125 | -114 | -119 | -125 |
|               | 7  | Worenine                                                    | -122                          | -109 | -123 | -116 | -109 |
|               | 8  | Epiberberine                                                | -124                          | -122 | -124 | -119 | -122 |
|               | 9  | Obacunone                                                   | -100                          | -85  | -101 | -99  | -85  |

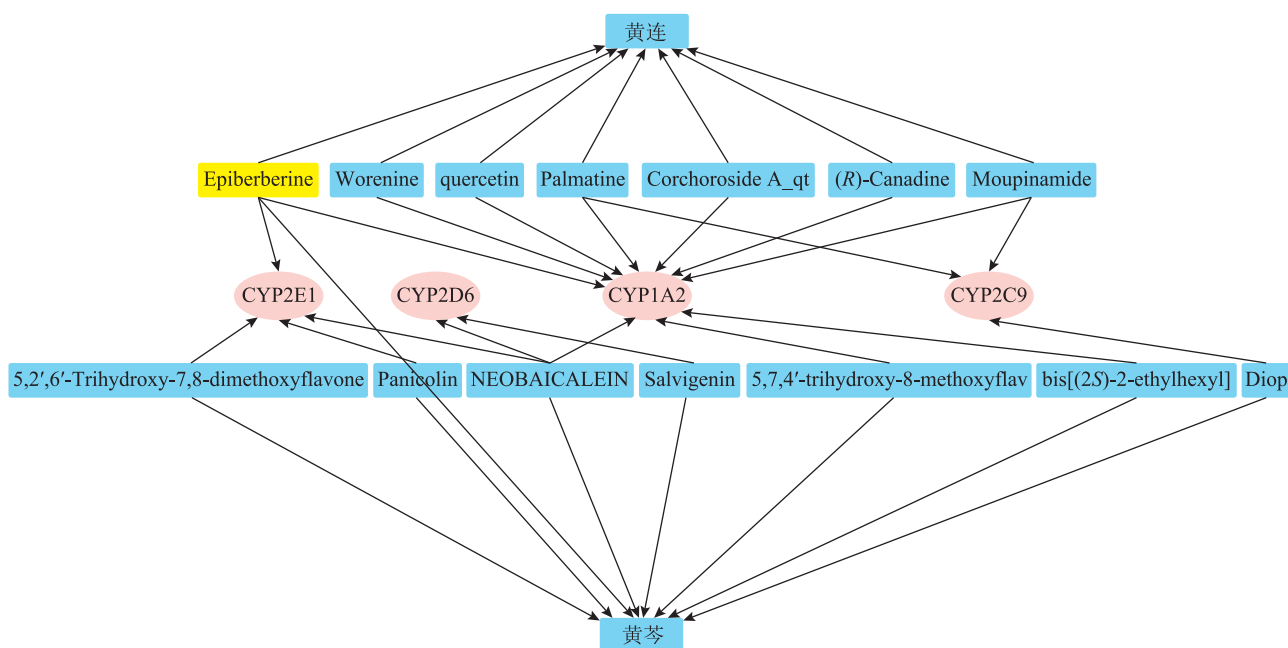
同时能与 CYP1A2 作用，黄连中的 7 个化学成分 (Moupinamide, Palmatine, (*R*)-Canadine, Corchoroside A\_ qt, quercetin, Worenine, Epiberberine) 与 CYP1A2 具有较低的结合能和较强的抑制作用，其中作用最强的是 (*R*)-Canadine。黄芩中的 4 个化学成分 (bis [(2*S*)-2-ethylhexyl], 5, 7, 4'-trihydroxy-8-methoxy flavanone, Epiberberine, NEOBAICALEIN) 对 CYP1A2 有较强的抑制作用，其中作用最强的为 NEOBAICALEIN。黄连、黄芩共有 10 个化学成分同时与 CYP1A2 结合，抑制其活

性。其中 Epiberberine 为黄连、黄芩共有化学成分。同时黄连、黄芩共有 3 个成分同时与 CYP2C9 结合。黄芩中的 3 个化学成分与 CYP2E1 结合, 2 个化学成分与 CYP2D6 结合, 而黄连与 CYP2E1、CYP2D6 的结合没有阳性药结合的稳定。黄连、黄芩通过与 CYP450 亚酶结合, 黄连主要抑制 CYP1A2 和 CYP2C9 的活性, 而黄芩主要抑制 CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1、CYP2D6 的活性。具体结果见图 2。

### 3 讨论

CYP2E1 是一种 I 相毒物代谢酶, 为代谢某些外源性和内源性化合物的重要酶系, 是 CYP450 代谢酶家族中的重要一员。CYP1A2 主要存在于人体的肝脏中, 主要负责杂环胺类、芳香烃类和多数临床药物的代谢。CYP2E1 和 CYP1A2 都具有破坏细胞结构、导致酶活性异常或失活、抑制基因表达甚至导致基因突变、加快细胞凋亡、导致机体疾病的发生或增加患病几率。很多药物的疗效或毒性与 CYP1A2 和 CYP2E1 酶的活性有关, 所以 CYP1A2 和 CYP2E1 一直受到毒理、药理和药物致癌等多个研究领域的关注<sup>[20]</sup>。APAP 在治疗剂量下, 约 5% ~ 10% 的 APAP 被 CYP2E1、CYP3A4 等代谢为具有肝毒性的 *N*-乙酰对苯醌亚胺(NAPQI), 与还原型谷胱甘肽结

合, 消除其毒性。因此, 在治疗剂量下, APAP 不会产生肝毒性。但是在大量服用时, 特别是 CYP2E1、CYP1A2 等酶的诱导下, APAP 产生的毒性代谢产物比较多, 还原型谷胱甘肽无法全部消除, 导致肝毒性。CYP2C9 占 CYP450 蛋白总量的 15% ~ 20%, 在肝脏中表达, 参与多种药物的代谢。CYP3A4 是 CYP3 家族 A 亚家族发现的第四种酶, 主要负责体内 50% 以上的临床用药<sup>[19]</sup>。CYP2D6 参与多种重要药物代谢, APAP 在体内一部分也是通过 CYP2D6 进行代谢, 但其高浓度时出现毒性作用<sup>[21]</sup>。因此可以通过抑制 CYP450 亚酶减弱 APAP 造成的肝损伤, 减少毒性物质 NAPQI 的生成量。黄连、黄芩药理作用都具有保肝作用, 同时又是清热解毒中药, 临床应用广泛, 副作用少, 无毒。黄连、黄芩 10 个化学成分 (Moupinamide, Palmatine, (*R*)-Canadine, Corchoroside A<sub>qt</sub>, quercetin, Worenine, bis[(2*S*)-2-ethylhexyl], NEOBAICALEIN, 5, 7, 4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone, Epiberberine) 共同抑制 CYP1A2 的活性。3 个化学成分共同抑制 CYP2C9 的活性。而且黄芩对 CYP2E1、CYP2D6 的活性也有影响。进一步表明黄连、黄芩配伍使用可能保肝效果更好。同时也发现 CYP450 酶系可能是黄连、黄芩降低药物性肝损伤的作用靶点, 减少肝细胞损伤, 从而达到保肝作用。



注: 黄色表示黄连-黄芩共有化学成分; 蓝色表示化学成分; 红色表示 CYP450 亚酶。

图 2 黄连-黄芩化学成分-CYP450 亚型的网络模型

## 参考文献

- [1] Bunchorntavakul C, Reddy K R. Acetaminophen-related hepatotoxicity[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17: 587-607.
- [2] Vliegenthart A D, Antoine D J, Dear J W. Target biomarker profile for the clinical management of paracetamol overdose[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80: 351-362.
- [3] Jaeschke H. Acetaminophen: Dose-Dependent Drug Hepatotoxicity and Acute Liver Failure in Patients[J]. Dig Dis, 2015, 33: 464-471.
- [4] Pang C, Sheng Y C, Jiang P, et al. Chlorogenic acid prevents acetaminophen-induced liver injury: the involvement of CYP450 metabolic enzymes and some antioxidant signals[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16: 602-610.
- [5] Aba P E, Ozioko I E, Udem N D, et al. Some biochemical and haematological changes in rats pretreated with aqueous stem bark extract of *Lophira lanceolata* and intoxicated with paracetamol (acetaminophen) [J]. J Complement Integr Med, 2014, 11: 273-277.
- [6] Nazari A, Fanaei H, Dehpour A R, et al. Chemical composition and hepatoprotective activity of ethanolic root extract of *Taraxacum Syriacum* Boiss against acetaminophen intoxication in rats[J]. Bratisl Lek Listy, 2015, 116: 41-46.
- [7] O'Connor M A, Koza-Taylor P, Campion S N, et al. Analysis of changes in hepatic gene expression in a murine model of tolerance to acetaminophen hepatotoxicity (autoprotection) [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 274: 156-167.
- [8] Zhang Q, Bian H, Li Y, et al. Preconditioning with the traditional Chinese medicine Huang-Lian-Jie-Du-Tang initiates HIF-1 $\alpha$ -dependent neuroprotection against cerebral ischemia in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154: 443-452.
- [9] Hu Y, Hu Z, Wang S, et al. Protective effects of Huang-Lian-Jie-Du-Tang and its component group on collagen-induced arthritis in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150: 1137-1144.
- [10] Lin L T, Wu S J, Lin C C. The Anticancer Properties and Apoptosis-inducing Mechanisms of Cinnamaldehyde and the Herbal Prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang (Huáng Lián Jiě Dú Tāng) in Human Hepatoma Cells[J]. J Tradit Complement Med, 2013, 3: 227-233.
- [11] Chen P, Zhou X, Zhang L, et al. Anti-inflammatory effects of Huangqin tang extract in mice on ulcerative colitis[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 162: 207-214.
- [12] Zhang Q, Ma Y M, Wang Z T, et al. Differences in pharmacokinetics and anti-inflammatory effects between decoction and maceration of Sanhuang Xiexin Tang in rats and mice[J]. Planta Med, 2013, 79: 1666-1673.
- [13] 张欢欢, 刘寒, 向净匀, 等. 基于网络药理学的四逆汤抗心肌缺血损伤的分子机制研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(3): 265-275.
- [14] Guengerich F P. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity [J]. AAPS J, 2006, 8(1): E101-E111.
- [15] 魏春敏. CYP2E1 酶在去甲斑蝥素代谢和环孢素诱导肝损伤中的作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [16] Wang Y, Wu S, Chen Z, et al. Inhibitory effects of cytochrome P450 enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 and CYP3A4 by extracts and alkaloids of *Gelsemium elegans* roots [J]. J Ethnopharmacology, 2015, 166: 66-73.
- [17] 晁丽. 细胞色素 P450 抑制剂虚拟筛选与分子对接[D]. 重庆: 重庆大学, 2014.
- [18] 刘文, 蒋世云, 李强, 等. 酚类抑制剂抗 5-脂氧合酶的分子对接研究[J]. 生物技术通讯, 2012, 23(4): 527-531.
- [19] 唐羽, 李敏. 基于 Cytoscape 的蛋白质网络可视化聚类分析插件[J]. 生物信息学, 2014, 1(7): 39-43.
- [20] Guengerich F P. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity [J]. JAAPS, 2006, 8(1): E101-E111.
- [21] Jonsdottir S O, T Ringsted, N G Nikolov, et al. Identification of cytochrome P450 2D6 and 2C9 substrates and inhibitors by QSAR analysis[J]. Bioorganic & medicinal chemistry, 2012, 20(6): 2042-2053.

(收稿日期 2018-06-05)