

## 孕烷 X 受体(PXR)对药物代谢途径的调控

葛乐乐, 范辉, 马珂\* (浙江大学医学院附属邵逸夫医院药剂科, 杭州 310016)

**摘要:** 目的 从孕烷 X 受体(PXR)对药物代谢途径的调控入手, 在代谢性药物相互作用、PXR 在 CYP3A4 调控中的作用及其调控机制等方面作分析和阐述。方法 结合近年来国内外相关文献进行评述。结果 PXR 是 CYP3A4 的主要转录调控因子, 药物通过 PXR 介导的信号通路调节 CYP3A4 的表达是影响药物体内代谢变化的重要途径。结论 就临床药物而言, 由 PXR 介导的 CYP3A4 酶蛋白表达的改变可造成合用药物药效的减弱甚至丧失, 因此必须引起广大临床药师的足够重视。

**关键词:** 孕烷 X 受体; CYP3A4; 药物代谢

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)12-1357-03

### Role of Pregnane X Receptor(PXR) in Drug Metabolism Modulation

GE Lele, FAN Hui, MA Ke\* (Department of Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To summarize and analyze the metabolic drug interaction, the role of pregnane X receptor(PXR) in CYP3A4 modulation and its molecule mechanism. **METHODS** Related literatures in recent years were reviewed. **RESULTS** PXR was a key transcription factor that regulate CYP3A4 expression. CYP3A4 transcription could be activated by compound via PXR-mediated signaling pathway therefore results in changes of co-administered drug metabolism. **CONCLUSION** For clinical drug, caution should be taken when PXR agonist is used in combination with prescribed drugs metabolized by CYP3A4.

**KEY WORDS:** pregnane X receptor; CYP3A4; drug metabolism

药物相互作用是指两种或两种以上药物同时或贯序使用时发生药物作用变化的现象, 主要分为药动学相互作用和药效学相互作用。药动学相互作用可发生于吸收、分布、代谢和排泄等环节。由于代谢是大多数药物体内药动学最重要的环节, 因此, 代谢性药物相互作用具有最重要的临床意义。

#### 1 代谢性药物相互作用

药物相互作用与多种因素有关, 包括药物结合受体、药物作用靶点、药物体内过程等。根据其作用结果, 代谢性药物相互作用可分为酶抑制作用与酶诱导作用。通常情况下, 酶抑制作用会使药物的血浆浓度升高, 易发生不良反应; 酶诱导作用会引起药物的血浆浓度降低, 易导致治疗失败<sup>[1]</sup>。在药物的代谢性相互作用中, 由酶的抑制而引起的相互作用约占全部相互作用的 70%, 酶

的诱导引起的相互作用约占 23%, 其他则只占 7%。传统认为, 相比酶诱导作用, 酶抑制作用对临床治疗的影响更大。因此, 酶的抑制研究相对广泛而深入, 而对酶的诱导研究相对较少。但是不论是哪种相互作用都可能出现多种非期望的治疗结果, 因此必须引起临床药师的高度重视。

#### 2 孕烷 X 受体(PXR)在 CYP3A4 调控机制中的作用

细胞色素 P450(CYP)是人体最重要的药物代谢酶, 对药物代谢和药物之间的相互作用具有重要影响。酶抑制或酶诱导作用的发生就是由于一种药物通过诱导或抑制 P450 酶特定的亚型, 从而改变了另一种药物的代谢清除特性, 导致非预期甚至致命的药物相互作用<sup>[2]</sup>。它的命名是依据该酶系还原后与一氧化碳结合形成复合物, 于波长 450 nm 处呈现吸收峰。CYP 可分为多个亚族, 主要有 CYP1A、CYP2B、CYP2C、CYP2D、CYP2E、

基金项目: 浙江省医药科技计划(2011KYA089); 浙江省中医药科技计划(2011ZA062)

作者简介: 葛乐乐, 女, 主管药师 Tel: (0571)86006801 E-mail: 13588099696@139.com \*通信作者: 马珂, 女, 博士, 主任药师 Tel: (0571)86006800 E-mail: makeali@yahoo.com.cn

CYP3A 等, 其中 CYP3A4 由于其在肝脏和肠道中含量显著以及广泛的底物特异性, 负责临床 50% 以上治疗药物和许多内源性物质的代谢而成为人体内最重要的代谢酶亚族<sup>[3]</sup>。已知像环境、遗传和生理因素等均可影响 CYP3A4 的活性与表达从而导致不可预知的药物反应及毒性。研究表明核受体对 CYP3A4 的表达具有重要的调控作用, 而 PXR 作为核受体超家族 NR1I2 的成员之一, 是 CYP3A4 的主要转录调控因子。最初的推测基于 4 个方面的相似结果。首先, PXR 选择性表达的组织和表达的丰度与 CYP3A4 完全一致, CYP3A4 主要分布于肝脏和肠道, 同时 PXR 也在这些部位高表达; 其次, PXR 能与目前已知的 CYP3A4 基因启动子上的外源性化学物反应元件结合, 如人和家兔 CYP3A4 基因序列启动子上的直接重复序列(directed repeat, DR)或逆向重复序列(reverted repeat, ER)元件是 PXR 的结合位点, 诱导 CYP3A4 的表达从而调节外源性化学物的代谢; 第三, PXR 受体激动剂几乎均为 CYP3A4 的诱导剂, 如利福平、黄曲霉素、苯巴比妥等; 第四, 某些化学物对不同种属 PXR 的活化作用, 与它们诱导 CYP3A4 基因表达完全一致。2000 年, Moore 等<sup>[4]</sup>发现圣约翰草及其活性成分贯叶金丝桃素能激活 PXR, 诱导 CYP3A4 的表达, 在分子水平合理解释了圣约翰草与许多化学药之间相互作用的机制。另外结合人源化转基因小鼠模型可知, CYP3A4 诱导表达的种属特征完全由 PXR 受体决定, 它是调节 CYP3A4 转录的关键因子之一, 大部分治疗药物、部分环境污染物、一些内源性类固醇激素、胆汁酸、中草药等均可作为 PXR 激动剂从而影响 CYP3A4 在体内的表达水平<sup>[5]</sup>。

### 3 PXR 对 CYP3A4 的调控机制

PXR 蛋白全长 434 个氨基酸, 其结构包括氨基端保守的 DNA 结合区(DNA binding domain, DBD)和羧基端的配体结合区(ligand binding domain, LBD)。与配体结合后, 配体结合区构象发生改变, 与视黄醛 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体, 发生胞质-核转移, 同时招募一些辅活化因子或辅阻遏物形成复合物, 然后结合到靶代谢酶基因近端启动子区 DR 或 ER 元件, 调节靶基因的转录和表达, 见图 1<sup>[6]</sup>。PXR 调控的药物代谢酶非常广泛, 包括 I 相代谢酶如 CYP3A4、CYP7A1、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C18 和

CYP2C19 等, II 相代谢酶如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glycosyltransferases, UGTs)、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferases, GSTs)和硫酸基转移酶(sulfotransferases, SULTs), 以及III相转运体如 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药蛋白(multidrug resistance associated protein, MRP)、有机阴离子转运多肽-2(organ aniontransportpolypeptides-2, OATP2)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等<sup>[7]</sup>。PXR 是 CYP3A4 的主要转录调控因子, 并且 PXR 配体包括结构和功能各异的多种化合物, CYP3A4 对 PXR 介导的上游调控高度敏感, 有研究表明许多 CYP3A4 底物同时也是 PXR 激动剂, 因此 PXR 对药物的代谢和清除起着非常重要的作用。通常情况下, PXR 激动剂会引发药物代谢酶的诱导效应, 导致代谢性药物相互作用的发生。

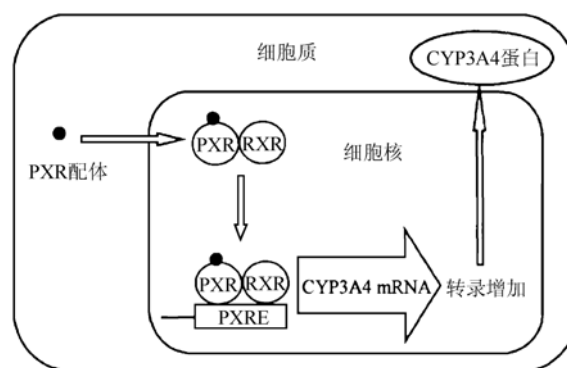


图 1 PXR 对 CYP3A4 的调控机制

Fig 1 Modulation of PXR on CYP3A4

### 4 总结与展望

近几年有关 CYP450 的诱导效应越来越引起药师的重视<sup>[8]</sup>, 特别是孤儿核受体的发现使 CYP450 诱导机制的研究逐渐明朗化, 目前有文献报道的基于 PXR-CYP3A4 通路筛选 PXR 激动剂的方法主要有瞬时转染的报告基因法<sup>[9]</sup>、稳定转染细胞株法<sup>[10]</sup>、荧光偏振法及时间分辨荧光法<sup>[11]</sup>等。PXR 作为关键的转录因子调控 CYP3A4 基因的诱导表达, 在代谢、转运以及维持机体内环境的稳定中起着极为重要的作用。CYP3A4 酶蛋白表达的改变, 可产生不同效应, 对于毒性化合物, CYP3A4 表达的增加, 可加快毒物的清除, 这也是机体适应环境的一种保护性机制。例如石胆酸是一种疏水性次级胆汁酸, 有肝毒性, 过高可造成肝内胆汁淤积。PXR 作为它的一种生理传感器, 能被石

胆酸及其代谢产物启动,参与调控代谢和转运石胆酸的多种基因的表达,如MDR1, OATP2, MRP2, CYP3A4等。PXR激动剂能通过PXR的信号通路诱导一系列相关基因表达,将石胆酸排出体外,从而达到治疗胆汁淤积的目的。而对临床常用药物而言,与PXR激动剂合用可造成药效的减弱甚至丧失。尤其是在抗肿瘤联合用药过程中,由于多数化疗药均可作为PXR的激动剂,诱导其下游一系列代谢酶和转运体的表达,从而加速了化疗药自身及联用药物在体内的代谢清除<sup>[12]</sup>。肿瘤组织中PXR、组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)等核受体经化疗药或其他化学物激活后可显著影响化疗效果,如紫杉醇可激活PXR而提高MDR1介导的药物外排而降低药物疗效<sup>[13]</sup>。因此作为药师应了解并利用PXR对药物代谢酶及转运体的有效调节,寻找有效拮抗剂来克服药物多药耐药,增加药物疗效,降低不良反应的发生,为指导临床个体化给药,保证患者用药安全贡献自己的一份力量。

## REFERENCES

- [1] YU C, YE S, SUN H, et al. PXR-mediated transcriptional activation of CYP3A4 by cryptotanshinone and tanshinone II A [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 177(1): 58-64.
- [2] WANG Y G, LIU H S, ZHANG X X, et al. Screening of pregnane X receptor activation from ginsenosides [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2013, 48(1): 144-148.
- [3] KLEIN K, ZANGER U M. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the “missing heritability” problem [J]. *Front Genet*, 2013, 4: 12. Doi: 10.3389/fgene.2013.00012. eCollection 2013.
- [4] MOORE L B, GOODWIN B, JONES S A, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(13): 7500-7502.
- [5] KORTAGERE S, KRASOWSKI M D, EKINS S. Ligand- and structure-based pregnane X receptor models [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 929: 359-375.
- [6] RAUCY J L. Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5): 533-539.
- [7] DING L L, ZHANG J J, DOU W. Effects of isorhamnetin on CYP3A4 and herb-drug interaction [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2012, 47(8): 1006-1010.
- [8] YU Z W, HAN G, MA K. Survey of Chinese medicine using in hospitalized patients and risk analysis based on potential drug interactions of CYP450 [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2012, 32(6): 459-460.
- [9] LUO G, CUNNINGHAM M, KIM S, et al. CYP3A4 induction by drugs: correlation between a pregnane X receptor reporter gene assay and CYP3A4 expression in human hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(7): 795-804.
- [10] LEMAIRE G, DE SOUSA G, RAHMANI R. A PXR reporter gene assay in a stable cell culture system: CYP3A4 and CYP2B6 induction by pesticides [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(12): 2347-2358.
- [11] SHUKLA S J, NGUYEN D T, MACARTHUR R, et al. Identification of pregnane X receptor ligands using time-resolved fluorescence resonance energy transfer and quantitative high-throughput screening [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2009, 7(2): 143-169.
- [12] LIU Z H, LI Y. Modulation of nuclear receptors on drug-metabolizing enzymes and transporters [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2012, 47(12): 1575-1581.
- [13] SYNOLD T W, DUSSAULT I, FORMAN B M. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux [J]. *Nat Med*, 2001, 7(5): 584-590.

收稿日期: 2013-02-08

## 浙江省3家医院阿尔茨海默病患者医院感染现状及病原菌特点和耐药性分析

毛政<sup>1</sup>, 周东升<sup>2</sup>, 周萍<sup>3</sup>, 郑宏<sup>2</sup>, 刘小北<sup>4</sup> (1.浙江省医药经济发展中心, 杭州 310012; 2.宁波市康宁医院, 浙江 宁波 315201; 3.温州医学院第三附属医院, 浙江 温州 325200; 4.平湖市第一人民医院, 浙江 嘉兴 314200)

**摘要:** 目的 分析阿尔茨海默病患者医院感染的临床现状及研究病原菌特点及耐药性, 分析可能的原因以便更有针对性预防。**方法** 采用回顾性调查方法, 收集老年阿尔茨海默病患者病历档案资料。统计2008年1月—2012年12月在选定的3家医院精神科、神经内科、老年科及干部病房住院的诊断阿尔茨海默病的住院老年患者, 调查分析其中发生医院感染的病例情况, 并分析病原菌耐药特点和感染的可能原因。细菌鉴定与药敏试验严格按照《全国临床检验操作规程》进行操作。药敏试验采用K-B法, 耐甲氧西林葡萄球菌检测采用CLSI推荐的头孢西丁纸片法。进行统一培训, 进行质量控制。**结果** 本次调查的2826例阿尔茨海默病患者, 发生医院感染的共276例, 304例次, 感染率为9.77%, 例次感

作者简介: 毛政, 男, 工程师 Tel: (0571)88903295 E-mail: pxb88903295@126.com