

孕烷 X 受体在肾脏疾病中的研究进展

窦景云^{1,2}, 古月瑜^{2*}, 刘旭生²[1.广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 2.广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)肾内科, 广州 510120]

摘要: 核受体是一类在机体内广泛分布的转录因子, 在人体生理、病理过程中发挥重要作用。孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)为核受体家族成员之一, 参与机体物质代谢, 尤其在药物代谢中起关键作用。肾脏是药物代谢的主要器官之一, PXR 参与肾脏药物代谢、转运等多种调节并参与多种肾脏疾病的病理生理过程。近年来多项研究关注 PXR 及其调控作用对肾脏及肾脏疾病的影响。本文将从 PXR 在肾脏与药物代谢和转运相关酶的相互作用以及 PXR 在肾脏疾病中的作用等方面进行综述。

关键词: 孕烷 X 受体; 肾脏疾病; 药物代谢; 代谢酶; 综述

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)11-1503-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.11.017

引用本文: 窦景云, 古月瑜, 刘旭生. 孕烷 X 受体在肾脏疾病中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1503-1508.

Research Progress of Pregnane X Receptor in Kidney Disease

DOU Jingyun^{1,2}, GU Yueyu^{2*}, LIU Xusheng²[1.The Second Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2.Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine(Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine), Guangzhou 510120, China]

ABSTRACT: Nuclear receptors are a group of transcription factors that widely distributed in the body and play an important role in both physiological and pathological processes. Pregnane X receptor(PXR) is a member of the nuclear receptor family, which is mainly involved in various biological activities, especially in drug metabolism. Kidney is one of the main organs that take part in the regulation of drug metabolism. PXR is involved in various regulation such as renal drug metabolism and transport, and is involved in the pathophysiological process of various kidney diseases. In recent years, researchers have focused on the effects of PXR and its regulatory functions in kidney and renal diseases. This review mainly discusses the role of PXR on renal physiology, the interaction of PXR and the drug metabolic enzymes and its functions in pathological process in renal diseases.

KEYWORDS: pregnane X receptor; kidney disease; drug metabolism; metabolic enzymes; review

孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)是配体激活型转录因子核受体超家族的成员之一, 在人类肝脏和肠道组织高表达, 肾脏中亦有表达。PXR 参与机体多个生理、病理过程的调控, 特别是对外源性、内源性物质的代谢、转运、结合、排泄等过程具有极其关键的调节作用和影响^[1]。PXR 参与调节葡萄糖、脂类、类固醇、胆酸、胆红素、骨矿物质代谢, 同时参与免疫反应等多种病理生理过程^[2]。PXR 不仅影响肝脏疾病、胃肠道疾病、肿瘤等多种疾病发生和发展^[3-5], 其在肾脏生理和病理中发挥重要作用。

1 PXR 的发现及其结构功能

1998 年, 小鼠 PXR 作为诱导细胞色素 P450 基因的外源感受器被识别和常规克隆^[6], 随后对

PXR 的研究逐渐增多。PXR 在配体结合区域的口袋结构具有大而且光滑的特点, 能够根据配体的不同结构来整合和修改其体积和形状, 容易与多种物质结合从而发挥作用^[7-8][利福平(黄色化合物)紧密嵌入 PXR(蛋白三维结构)的“活性口袋”中, 见图 1]。在生物体内, PXR 与配体结合后, 激活 PXR, 移位到细胞核, 与维甲酸 X 受体 α 形成异源二聚体, 与位于转录起始点上游的异源物质应答元件结合, 并调节靶基因的转录^[7-8](图 1)。

与人类 PXR 结合的配体有内源性物质及外源性物质, 常见药物如利福平、苯巴比妥、甲地孕酮, 中药成分如丹参酮 IIA、柴胡皂甙、广藿香醇、土木香内酯等, 内源性化合物如维生素 K、胆酸等^[9-15]。PXR 配体结合域内的差异导致不同物

基金项目: 国家自然科学基金项目(81903956); 广东省中医药管理局面上项目(20201133); 广州市科技局基础与应用基础研究项目(202102020011)

作者简介: 窦景云, 女, 博士生 E-mail: jydu2016@163.com

通信作者: 古月瑜, 女, 博士, 主治医师 E-mail: guyy@gzucm.edu.cn

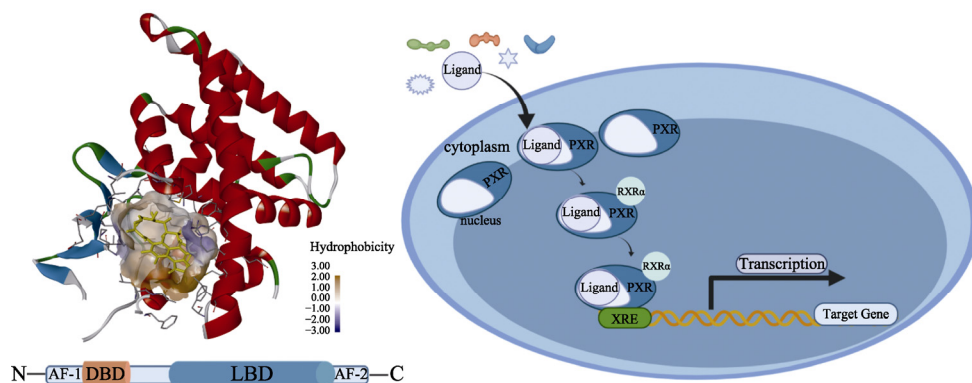


图1 PXR的结构与内外源性物质相关PXR转录调控过程

AF-活化功能区; DBD-DNA结合区; LBD-配体结合区域; PXR-孕烷X受体; RXR α -维甲酸X受体 α ; XRE-异源物质应答元件。

Fig. 1 Structure of PXR and transcriptional regulation of PXR related to endogenous and exogenous substances

AF-activation function; DBD-DNA-binding domain; LBD-ligand binding domain; PXR-pregnane X receptor; RXR α -retinoid X receptor α ; XRE-xenobiotic response element.

种之间与不同的配体结合。如利福平为人PXR的强激活剂,而为啮齿类动物的弱激活剂,孕烯醇酮-16 α -碳腈(pregnenolone 16 α -carbonitrile, PCN)是人PXR的弱激活剂,却是啮齿动物强激活剂^[16]。部分药物可诱导PXR上调人类CYP2C亚家族成员CYP2C9的表达,但在小鼠却不上调CYP2C9而是上调CYP2C55的基因表达^[17]。PXR存在基因多态性,在不同的物种、组织器官表达量不同,也存在不同的基因变异。

肾脏为药物代谢的重要器官。在小鼠肾脏, PXR有较大量表达,在人肾脏则相对较少,但其仍发挥重要功能, PXR通过调节药物代谢参与肾脏生理及肾脏相关疾病的进展。药物在肾排泄是多种药物的主要排泄途径之一。PXR参与药物代谢,与肾脏药物排泄、药物代谢酶存在相互作用。肾小管分泌和重吸收是肾脏药物排泄的重要过程,该过程由多种转运体介导。其中,有机阴离子和有机阳离子转运体(organic cation transporters, OCT)是参与肾小管分泌的两大主要载体。

2 PXR调控药物代谢及转运相关酶对肾脏的影响

PXR参与多种物质代谢,其中药物代谢是物质代谢的一个重要方面,药物代谢相关的酶,如细胞色素P450超家族(cytochrome P450 proteins, CYP450)、P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance associated proteins, MRPs)、OCT等,均与PXR相关。PXR参与肾脏药物代谢的调节方面较为复杂。

2.1 细胞色素酶P450

CYP450酶主要参与药物代谢I相过程, PXR可以激活CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C9

等。CYP3A是一个特征良好的PXR靶基因, PXR可以激活人类和啮齿类动物体内的CYP3A。PCN激活小鼠PXR,但有研究显示PCN并不改变肾脏中任何药物转运蛋白的表达,可能由于PXR在肾脏中表达量相对较少难以检测的缘故^[18]。研究表明同时使用多种CYP3A4抑制剂和钙通道阻滞剂会增加低血压和急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的风险^[19]。通过喂食腺嘌呤建立慢性肾衰竭模型,发现促红细胞生成素通过减少核受体PXR和肝细胞核因子4 α 的结合而降低肝脏CYP3A2的表达和功能^[20]。

2.2 P-gp与MRPs

P-gp是一种外排转运蛋白,由三磷酸腺苷结合盒B亚家族成员1基因(ATP binding cassette subfamily B member 1, ABCB1),也称为多药耐药1基因编码。在肾脏, P-gp表达于肾小球系膜和肾小管的不同部位,如近端肾小管、亨勒氏袢的粗支和集合管。P-gp作为一种主要的主动外排转运体,将内源性和外源性有毒代谢物从肾脏以尿液排出体外,是机体的一种重要排毒机制^[21]。有研究^[22]认为, P-gp低表达不是肾脏疾病的病因,但可能参与终末期肾病的进展并影响病情严重程度。另有研究报道, ABCB1的表达和P-gp活性的增加对镉诱导的近端肾小管细胞死亡有保护作用^[23]。在另一项关于中国汉族人群的研究中,发现ABCB1基因C3435T多态性与肾功能和血压有关,尤其是在老年人中,推测ABCB1基因C3435T多态位点的C-to-T替换可能在普通人群中易引起慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和CKD相关高血压^[21]。

肾脏的重吸收和排泄功能对全身药物浓度有

重要影响。在肾脏中表达的 MRP 家族成员在多种药物和毒物,特别是其负电荷的 II 相代谢物的肾小管外排中起关键作用。MRPs 属于三磷酸腺苷结合盒 C 亚家族转运体。MRPs 定位于肝细胞、肠细胞、肾近端小管细胞等,在组织中差异表达。MRPs 在各种药物在体内的吸收、分布和消除过程中起着重要作用,因此可能会影响药物的疗效和毒性,并导致药物间相互作用。PXR 激活可诱导 MRP1、MRP2、MRP3 的表达,对 MRP4 可能表现为负调控^[24-25]。在激素、蛋白激酶、PXR 和疾病状况等环境改变下,如出现全身毒性或肾小管损伤,均可能影响该转运蛋白的表达水平,从而影响疾病进展^[25]。

2.3 OCT

OCT 包括 OCT1 和 OCT2。大鼠 OCT1 和 OCT2 负责近端小管的基底外侧阳离子摄取^[26]。小鼠肾脏分泌有机阳离子依赖 OCT1 和 OCT2,缺乏 OCT1 和 OCT2 可增加药物的毒性^[27]。

二甲双胍是一种阳离子药物,是 OCT1 和 OCT2 最典型的药物。二甲双胍是肾脏 OCT2 的较好底物,而不是肝脏 OCT1,并且肾脏 OCT2 在二甲双胍的药动学中起主导作用^[28]。利福平可增加 OCT1 的表达和肝脏对二甲双胍的摄取,增强降糖作用,增加肾小管上皮细胞对二甲双胍的分泌。因此,在同时服用利福平和二甲双胍的患者中,二者相互作用可能会影响药物的安全性和疗效^[29]。

在腺嘌呤诱导的慢性肾衰竭大鼠中,OCT1、OCT2 表达水平显著降低,而 P-gp 和多药耐药 1 基因水平显著升高,认为腺嘌呤诱导的慢性肾衰竭影响药物的肾小管转运功能^[30]。另一项利用阿霉素诱导的慢性肾衰竭大鼠及大鼠肾小管上皮细胞作为模型的研究,发现阿霉素在一定浓度下可引起肾小管上皮细胞 PXR 的表达水平明显升高,OCT1 和乳腺癌耐药蛋白的表达水平降低,阿霉素大鼠肾脏 PXR、OCT1 和乳腺癌耐药蛋白的表达变化与细胞实验相似,但变化程度不同^[31]。大剂量甲氨蝶呤会损伤溶质载体家族转运体功能,使其在肾小管沉淀,导致 AKI 和其他毒性反应^[32]。

3 PXR 在肾脏疾病中的作用

3.1 AKI

AKI 是临床常见的肾脏急症,且容易向 CKD 转化。在发生 AKI 的人和动物肾脏中,PXR 的表达与肾功能呈负相关。沉默 PXR 可加重由顺铂诱导的 AKI,而激活 PXR 则对 AKI 有一定保护作用,

相关机制也正在研究中。

醛酮还原酶家族 1 成员 B7(aldo-keto reductase family 1 member B7, AKR1B7)在缺血/再灌注损伤的 AKI 中具有保护作用,阻滞 PXR/AKR1B7/线粒体代谢轴是导致 AKI 的一个重要因素,而重建这一轴可用于治疗 AKI^[33]。另一项研究利用野生型或 PXR 基因敲除小鼠制作由顺铂诱导的 AKI 模型,发现 PXR 激活可显著减轻肾损伤,PXR 的肾脏保护作用与许多信号通路有关,尤其是 PI3K/AKT 通路,PXR 激活通过 PI3K/AKT 通路阻断凋亡、氧化应激和炎症通路,缓解由顺铂诱导的 AKI^[34]。

3.2 CKD

CKD 患者常需同时服用多种药物,肾功能进行性下降,不仅导致肾脏对药物的清除力下降,同时降低其他器官的药物代谢能力,因此 CKD 患者的药物不良事件发生率^[20]。通过对 CKD 患者 CYP2D6 和 CYP3A4/5 的系统定量评价,发现 CYP2D6 介导的肾脏清除率通常随着 CKD 的严重程度而降低,而 CYP3A4/5 介导的清除率与 CKD 严重程度无明显关系^[35]。终末期肾病患者不仅肾功能受损,而且肝脏对药物的清除能力也受到损害,终末期肾病患者肝脏 CYP3A4 底物清除率降低的原因可能是由于 1,25-二羟基维生素 D₃ 的减少和尿毒症毒素的蓄积^[36]。采用 5/6 肾切除诱导大鼠 CKD 模型,应用免疫共沉淀法,发现 CKD 大鼠 PXR 与 CYP3A2 启动子的结合降低了 57%($P<0.05$),PXR 结合减少可能导致 CKD 药物代谢酶下调^[37]。

PXR 在 CKD 骨矿物质代谢异常中可能起重要调控作用。CKD 患者后期常出现肾骨矿物质代谢异常,研究发现 PXR 缺失可降低 PXR^{-/-}小鼠的股骨骨密度,使得 PXR^{-/-}小鼠表现为遗传性低磷血症^[38]。反之,长期应用 PXR 激活剂利福平可导致维生素 D 缺乏或骨软化,PXR 激活剂可上调灭活维生素 D 代谢物的 CYP2A 基因表达,改变维生素 D₃ 活性和钙稳态^[39]。

PXR 在胆固醇代谢和脂质稳态中起着重要作用,脂质代谢紊乱既是 CKD 发展结果又是诱因之一。胆固醇代谢物如胆汁酸已被证实可激活 PXR,但 PXR 在 CKD 中脂质代谢异常的机制尚不明确,有待进一步研究。

3.3 糖尿病肾病与肥胖相关性肾病

糖尿病肾病为糖尿病的重要并发症之一。PXR 可调节能量代谢,从而抑制糖异生和肝脏的脂质氧

化。长期使用 PXR 激动剂可增加糖尿病易感性, PXR 的激活可能导致糖尿病的流行^[40]。在糖尿病肥胖小鼠肾脏发现外来转运体(solute carrier organic anion transporter family member 2B1, Slco2b1)、肾纤维化分子(response gene to complement 32, Rgc32)和糖异生酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, Pck1)mRNA 水平升高;在人近端肾小管细胞中, PXR 激动剂可增加 Slco2b1、Rgc32 和 Pck1 的 mRNA 水平,反之, PXR 小干扰 RNA 可抑制近端肾小管上皮细胞中以上三者的基因表达,提示 PXR 通过诱导糖尿病肾病肾脏近端小管上皮表观遗传学改变,加速糖尿病肾脏疾病的进程^[41]。

肥胖相关性肾病与脂质异常沉积、胰岛素抵抗等相关,而物质代谢与 PXR 关系密切,因此, PXR 调节紊乱可能在该类型肾病的发生发展过程中起重要作用。PXR 的转录活性受到 NF- κ B 和 JNK 相关信号通路的调节,而这 2 种信号通路分别参与肥胖发生的病理过程^[42], PXR 对肥胖相关性肾病的具体调控作用有待进一步研究。

3.4 马兜铃酸肾病和其他肾脏病

马兜铃酸肾病是由于含马兜铃酸的中草药服用不当导致的肾病。含马兜铃酸的中草药有马兜铃、天仙藤、细辛等。在马兜铃酸肾病小鼠模型中,甘氨酸-N-甲基转移酶的表达上调可增强 PXR 及其下游 CYP3A4/3A41 的转录,甘氨酸-N-甲基转移酶可能加快马兜铃酸的排泄,从而改善肾功能,减轻肾脏损伤^[43]。

阿特拉津为一种除草剂,环境中的阿特拉津和降解产物可导致肾损害。阿特拉津暴露可激活小鼠 PXR,扰乱 CYP450 的稳态,加剧肾毒性。补充番茄红素可通过调节 CYP450 的稳态和 PXR 的反应,显著预防阿特拉津所致的肾毒性,改善肾损伤^[44]。赭曲霉毒素 A 存在于食物中,赭曲霉毒素 A 使人近端肾小管细胞存活率下降,肾损伤分子 1 表达增加,赭曲霉毒素 A 可能诱导细胞上调 PXR 基因转录表达,并通过 PXR 相关信号通路导致近端肾小管损伤^[45]。黄曲霉菌也广泛存在于食物及环境中,可导致巴尔干地区的肾病或慢性间质性肾病,研究显示黄曲霉菌不激活 PXR,但与利福平合用时,黄曲霉菌可下调 PXR 基因表达,呈现 PXR 拮抗效应^[46]。

PXR 对高胆固醇饮食引起的急性毒性有保护作用。对基因敲除 PXR 的小鼠,给予大剂量胆酸

胆固醇的饲料导致胆汁淤积,可因严重肝肾衰竭而死亡。PXR 信号通路保护机体免受有毒膳食胆固醇代谢产物的影响,激活 PXR 可以改善淤胆性肝病相关的急性肾功能衰竭^[47]。

除此以外, PXR 基因多态性也影响肾移植后抗排异药物的药效。一项针对意大利儿童肾移植患者基因多态性与移植后应用他克莫司发生排异的关系的单中心回顾性队列研究发现:使用他克莫司治疗的携带 SXR A7635GG 纯合子 GG 变异的肾移植患者没有出现任何急性排斥反应,认为 PXR 可能参与了热休克蛋白(HSP90)及 FK506 结合蛋白 5(FKBP5)的相互作用干扰了急性排异反应。因此肾移植前进行 SXR A7635G 基因检测,可用于指导肾移植术后他克莫司的使用,以避免排异反应^[48]。另外,有研究发现 PXR 的剪接变体 PAR2 启动子区 6 bp-deletion 基因多态性对肾移植术后他克莫司血药浓度和药物服用剂量并无影响^[49]。但免疫抑制剂的血药浓度及药效可受多因素影响,由 PXR 基因多态性引起对肾移植后抗排异药物的药效研究仍需扩大样本量深入探索。

4 小结

PXR 参与了肾脏药物代谢及其他多个生理过程的调节。但 PXR 在肾脏及肾脏疾病中的研究较少,仍有待更多的研究丰富认知。PXR 在体内调节药物代谢是把双刃剑,既可加快毒物代谢从而减轻肾毒性,又可加快药物代谢,并介导药物与药物间的相互作用。在治疗肾病方面,尤其是应用免疫抑制剂时,应当考虑 PXR 的基因多态性对治疗用药的选择和剂量影响。PXR 更有望成为多种肾脏疾病发病关键通路的治疗靶点,推动临床用药优化及新药研发的进程。

REFERENCES

- [1] KLIEWER S A, GOODWIN B, WILLSON T M. The nuclear pregnane X receptor: A key regulator of xenobiotic metabolism[J]. Endocr Rev, 2002, 23(5): 687-702.
- [2] LUAN Z L, HUO X X, GUAN Y F, et al. Role of pregnane X receptor(PXR) in endobiotic metabolism[J]. Acta Physiol Sin(生理学), 2019, 71(2): 311-318.
- [3] WU S Y, LU H L, WANG W J, et al. Prevention of D-GalN/LPS-induced ALI by 18 β -glycyrrhetic acid through PXR-mediated inhibition of autophagy degradation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 480.
- [4] NING L G, LOU X H, ZHANG F M, et al. Nuclear receptors in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease[J]. Mediators Inflamm, 2019(2019): 2624941.
- [5] 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.
- [6] KLIEWER S A, MOORE J T, WADE L, et al. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway[J]. *Cell*, 1998, 92(1): 73-82.
 - [7] TIMSIT Y E, NEGISHI M. CAR and PXR: The xenobiotic-sensing receptors[J]. *Steroids*, 2007, 72(3): 231-246.
 - [8] GORCZYCA L, ALEKSUNES L M. Transcription factor-mediated regulation of the BCRP/ABCG2 efflux transporter: A review across tissues and species[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(3): 239-253.
 - [9] CHEN Y K, TANG Y, NIE J Z, et al. Megestrol acetate is a specific inducer of CYP3A4 mediated by human pregnane X receptor[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88(6): 985-996.
 - [10] LIU T L, ZHANG L N, GU Y Y, et al. The synergistic antitumor effect of tanshinone IIA plus adriamycin on human hepatocellular carcinoma xenograft in BALB/C nude mice and their influences on cytochrome P450 CYP3A4 *in vivo*[J]. *Adv Med*, 2020(2020): 6231751.
 - [11] LIU Q W, XUE Y W, LIU J J, et al. Saikosaponins and the deglycosylated metabolites exert liver meridian guiding effect through PXR/CYP3A4 inhibition[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021(279): 114344.
 - [12] LU Q, JIANG C, HOU J L, et al. Patchouli alcohol modulates the pregnancy X receptor/toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B axis to suppress osteoclastogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2021(12): 684976.
 - [13] REN Y J, YUE B, REN G Y, et al. Activation of PXR by alantolactone ameliorates DSS-induced experimental colitis via suppressing NF- κ B signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16636.
 - [14] SULTANA H, KOMAI M, SHIRAKAWA H. The role of vitamin K in cholestatic liver disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2515.
 - [15] SULTANA H, KATO A, OHASHI A, et al. Effect of vitamin K-mediated PXR activation on drug-metabolizing gene expression in human intestinal carcinoma LS180 cell line[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1709.
 - [16] SINZ M W. Evaluation of pregnane X receptor (PXR)-mediated CYP3A4 drug-drug interactions in drug development[J]. *Drug Metab Rev*, 2013, 45(1): 3-14.
 - [17] KONNO Y, KAMINO H, MOORE R, et al. The nuclear receptors constitutive active/androstane receptor and pregnane x receptor activate the Cyp2c55 gene in mouse liver[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(7): 1177-1182.
 - [18] CHENG X G, KLAASEN C D. Regulation of mRNA expression of xenobiotic transporters by the pregnane x receptor in mouse liver, kidney, and intestine[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(11): 1863-1867.
 - [19] MISHIMA E, MARUYAMA K, NAKAZAWA T, et al. Acute kidney injury from excessive potentiation of calcium-channel blocker via synergistic CYP3A4 inhibition by clarithromycin plus voriconazole[J]. *Intern Med*, 2017, 56(13): 1687-1690.
 - [20] FEERE D A, VELENOSI T J, URQUHART B L. Effect of erythropoietin on hepatic cytochrome P450 expression and function in an adenine-fed rat model of chronic kidney disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(1): 201-213.
 - [21] LIU M, LI Y, CITTERIO L, et al. A functional common polymorphism of the *ABCB1* gene is associated with chronic kidney disease and hypertension in Chinese[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(12): 1428-1436.
 - [22] ZHANG W X, CHEN B, ZHANG W, et al. Effect of *MDR1* gene polymorphism on progression of end-stage renal disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(4): 579-583.
 - [23] LEE W K, TORCHALSKI B, KOHISTANI N, et al. ABCB₁ protects kidney proximal tubule cells against cadmium-induced apoptosis: Roles of cadmium and ceramide transport[J]. *Toxicol Sci*, 2011, 121(2): 343-356.
 - [24] YU X Q, XUE C C, WANG G J, et al. Multidrug resistance associated proteins as determining factors of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs[J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(8): 787-802.
 - [25] VAN DE WATER F M, MASEREEUW R, RUSSEL F G M. Function and regulation of multidrug resistance proteins (MRPs) in the renal elimination of organic anions[J]. *Drug Metab Rev*, 2005, 37(3): 443-471.
 - [26] KARBACH U, KRICKE J, MEYER-WENTRUP F, et al. Localization of organic cation transporters OCT1 and OCT2 in rat kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 279(4): F679-F687.
 - [27] JONKER J W, WAGENAAR E, VAN EIJL S, et al. Deficiency in the organic cation transporters 1 and 2 (Oct1/Oct2[Slc22a1/Slc22a2]) in mice abolishes renal secretion of organic cations[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(21): 7902-7908.
 - [28] KIMURA N, MASUDA S, TANIHARA Y, et al. Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 20(5): 379-386.
 - [29] CHO S K, YOON J S, LEE M G, et al. Rifampin enhances the glucose-lowering effect of metformin and increases OCT1 mRNA levels in healthy participants[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(3): 416-421.
 - [30] KOMAZAWA H, YAMAGUCHI H, HIDAKA K, et al. Renal uptake of substrates for organic anion transporters Oat1 and Oat3 and organic cation transporters Oct1 and Oct2 is altered in rats with adenine-induced chronic renal failure[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(3): 1086-1094.
 - [31] NAGAI K, FUKUNO S, YAMAMOTO K, et al. Downregulation of organic cation transporter 1 and breast cancer resistance protein with the induction of Pregnane X receptor in rat kidney impaired by doxorubicin[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(12): 744-746.
 - [32] BIELEN L, KRALJ I, ČURČIĆ E, et al. Acute kidney injury, agranulocytosis, drug-induced liver injury, and posterior reversible encephalopathy syndrome caused by high-dose methotrexate-possible role of low activity ABC and SLC drug transporters[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(9): 1191-1192.
 - [33] YU X W, XU M, MENG X, et al. Nuclear receptor PXR targets AKR1B7 to protect mitochondrial metabolism and renal function in AKI[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(543): eaay7591.

- [34] LUAN Z L, WEI Y Y, HUO X X, et al. Pregnane X receptor (PXR) protects against cisplatin-induced acute kidney injury in mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(3): 165996.
- [35] YOSHIDA K, SUN B, ZHANG L, et al. Systematic and quantitative assessment of the effect of chronic kidney disease on CYP2D6 and CYP3A4/5[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 100(1): 75-87.
- [36] TSUJIMOTO M, NAGANO Y, HOSODA S, et al. Effects of decreased vitamin D and accumulated uremic toxin on human CYP3A4 activity in patients with end-stage renal disease[J]. *Toxins*, 2013, 5(8): 1475-1485.
- [37] VELENOSI T J, FEERE D A, SOHI G, et al. Decreased nuclear receptor activity and epigenetic modulation associates with down-regulation of hepatic drug-metabolizing enzymes in chronic kidney disease[J]. *FASEB J*, 2014, 28(12): 5388-5397.
- [38] KONNO Y, MOORE R, KAMIYA N, et al. Nuclear xenobiotic receptor PXR-null mouse exhibits hypophosphatemia and represses the Na/Pi-cotransporter SLC34A2[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(1): 9-17.
- [39] PASCUSI J M, ROBERT A, NGUYEN M, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(1): 177-186.
- [40] HUKKANEN J, HAKKOLA J, RYSÄ J. Pregnane X receptor (PXR): A contributor to the diabetes epidemic?[J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2014, 29(1): 3-15.
- [41] WATANABE A, MARUMO T, KAWARAZAKI W, et al. Aberrant DNA methylation of pregnane X receptor underlies metabolic gene alterations in the diabetic kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(4): F551-F560.
- [42] TOVAR-PALACIO C, TORRES N, DIAZ-VILLASEÑOR A, et al. The role of nuclear receptors in the kidney in obesity and metabolic syndrome[J]. *Genes Nutr*, 2012, 7(4): 483-498.
- [43] CHANG M M, LIN C N, FANG C C, et al. Glycine N-methyltransferase inhibits aristolochic acid nephropathy by increasing CYP3A4 and decreasing NQO1 expression in female mouse hepatocytes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6960.
- [44] XIA J, LIN J, LI X N, et al. Atrazine-induced environmental nephrosis was mitigated by lycopene via modulating nuclear xenobiotic receptors-mediated response[J]. *J Nutr Biochem*, 2018(51): 80-90.
- [45] LEE H J, PYO M C, SHIN H S, et al. Renal toxicity through AhR, PXR, and Nrf2 signaling pathway activation of ochratoxin A-induced oxidative stress in kidney cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018(122): 59-68.
- [46] DORICAKOVA A, VRZAL R. A food contaminant ochratoxin A suppresses pregnane X receptor (PXR)-mediated CYP3A4 induction in primary cultures of human hepatocytes[J]. *Toxicology*, 2015(337): 72-78.
- [47] SONODA J, CHONG L W, DOWNES M, et al. Pregnane X receptor prevents hepatorenal toxicity from cholesterol metabolites[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(6): 2198-2203.
- [48] TUROLO S, EDEFONTI A, GHIO L, et al. CYP and SXR gene polymorphisms influence in opposite ways acute rejection rate in pediatric patients with renal transplant[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 246.
- [49] YANG J R, YANG H, LI X C, et al. Effect of PXR2 polymorphism on the rate of tacrolimus blood concentration and drug dose in renal transplant patients[J]. *J Clin Pathol Res(临床与病理杂志)*, 2019, 39(9): 1929-1933.

收稿日期: 2021-05-15
(本文责编: 李艳芳)