

# 孕甾烷受体与内外源物质代谢及相关疾病<sup>Δ</sup>

方方<sup>1,2\*</sup>,袁进<sup>1</sup>,赵树进<sup>1</sup>,石磊<sup>1#</sup>(1.广州军区广州总医院,广州 510010;2.中山大学药学院,广州 510006)

中图分类号 R968;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-3998-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.24

**摘要** 目的:综述孕甾烷受体(Pregnane X receptor, PXR)与内外源性物质代谢及相关疾病的研究进展,为后续研究提供参考。方法:查阅近年来国内外关于PXR与内外源性物质代谢及相关疾病的文献。结果:PXR参与机体的糖脂代谢及下游代谢酶的转录表达过程,不但与肥胖糖尿病的发生发展相关联,参与物质分解和机体功能稳定的维持,还与药物的疗效作用及癌症的发生发展相关。结论:PXR是机体物质能量代谢的枢纽之一,其功能状态影响着下游靶基因的状态,并因此与疾病发生关联。

**关键词** 孕甾烷受体;脂质;糖;类固醇激素;基因多态性;炎症性肠病;乳腺癌

孕甾烷受体(Pregnane X Receptor, PXR, NR1I2),核受体超家族之一,能与多种底物相互作用,调控下游靶基因的转录表达。现已知的PXR配体主要为药物如利福平、克霉唑,草本植物(St John's Wort、丹参酮化合物)<sup>[1-4]</sup>、维生素K<sub>2</sub>、维生素E<sup>[5]</sup>、内源性物质如胆汁酸及其前体、雌激素及类激素<sup>[6-7]</sup>。PXR的靶基因包括I相代谢酶CYP3A、CYP2B等;II相代谢酶UGTs、SULTs、GSTs等;转运体MRP2、OATP2、MDR1等,PXR

通过它们间接参与/外源物质的代谢<sup>[8]</sup>。因此,PXR不但与物质能量代谢相关,还通过参与生理病理过程影响疾病的进展。

## 1 PXR与内源性物质代谢及相关疾病

### 1.1 PXR与脂质及其衍生物代谢、相关疾病

1.1.1 PXR与胆固醇。胆固醇是细胞内和细胞间膜结构的重要组成部分,同时也是机体中多种生物活性物质合成所必需的前体物质,但体内过多累积的胆固醇能够引发多种疾病,

溶剂的极性、pH值等的变化,这些因素都会增加ADR发生的风险<sup>[9]</sup>。为保证中药注射剂临床使用的安全合理,临床医师必须严格遵循中医辨证论治,严格按照说明书规定的用法用量,减少联合用药,在中药注射剂使用过程中加强对患者的监护。

### 3.2 加强抗菌药物的合理使用

82例新的/严重的ADR中抗微生物药中β-内酰胺类药物的比例最大(60.0%),其次是喹诺酮类药(26.7%),与张娟等<sup>[9]</sup>的报道一致。这两类抗微生物药的抗菌谱广,临床上存在许多盲目使用这两类药物的情况。医疗机构应当根据实际情况加强抗菌药物的管理,严格掌握抗菌药物的应用指征和联合用药指征,制订合理的抗菌药物疗程;临床药师加强对特殊人群的用药监护,制订个体化给药方案等,积极从技术和管理两个层面促进抗菌药物的合理应用<sup>[4]</sup>。

### 3.3 加强老年患者的用药监护

82例新的/严重的ADR中,老年患者较多,有27例(32.93%)。老年患者通常伴有肝、肾功能减退,使得药物代谢、排泄能力下降,易出现血药浓度增高而使ADR增加的现象<sup>[9]</sup>。另外,老年患者肝功能衰退常伴随血浆白蛋白浓度的降低,使血浆蛋白结合率高的药物在老年患者体内的游离型药物浓度高于正常患者,使得同等剂量的药物对老年患者的药理作用更强,极易引起ADR。因此,对于老年患者,在制订药物治疗方案时必须将药物的作用特点与患者的生理病理状况结合起来,重视药物和剂量的合理性。临床药师需加强用药指导和监护,提高老年患者的用药安全性。

### 3.4 联合用药必须考虑药物相互作用

82例新的/严重的ADR中,有62例(占75.61%)存在合并

用药情况,并且有43例(占52.40%)存在合并使用两种及以上的药品。合并用药容易引起药物相互作用,例如将两种血浆蛋白结合率高的药物同时使用,由于人体内血浆蛋白数量有限,两种药物相互竞争与血浆蛋白结合,必然会使游离型的药物浓度升高,使药物效应增大的同时也增高了ADR的发生率。因病情需要确需合并用药时,应当采取间隔给药的方式,避免药物在体内发生不良相互作用<sup>[9]</sup>。

### 3.5 重视患者的ADR发生史

8例严重的ADR中,有1例患者多年前在其他医疗机构治疗时曾发生过顺铂引起的过敏反应,而此次入院治疗过程中,医师对患者的过敏史询问不够仔细,导致患者再一次因使用铂类药物而引发过敏反应。临床用药过程中,必须加强对患者ADR发生史的询问,避免选择与引发ADR的药物有交叉过敏反应的药物,及早发现预警信号,确保患者用药安全<sup>[7]</sup>。

## 参考文献

- [1] 卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[S].2011-05-04.
- [2] 李廷谦.中药注射剂不良反应及临床合理用药[J].中国循证医学杂志,2010,10(2):111.
- [3] 张娟,熊永山,王登峰,等.武汉市2010年5 252例不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(2):153.
- [4] 肖宇博,葛卫红,于峰.抗菌药物管理计划[J].中国医院药学杂志,2013,33(5):403.
- [5] 江佳,刘俊.老年患者发生药品不良反应的相关因素分析[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(1):70.
- [6] 张娟,王登峰,熊永山,等.887例新的和严重的药品不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2014,34(4):326.
- [7] 丁长玲,赵永德,张树平,等.我院2011年药品不良反应报告分析[J].齐鲁药事,2012,31(9):550.

(收稿日期:2014-07-22 修回日期:2014-08-11)

Δ 基金项目:广东省科技计划项目(No. 2011B031800187)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理。E-mail:xxcgff@126.com

# 通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:临床药理。

电话:020-36653436。E-mail:lucyshi622\_921@163.com

如:巨噬细胞和血管平滑肌细胞中过量积聚的胆固醇会引起动脉粥样硬化的发生,胆汁中过量的胆固醇与胆石症的发生密切相关,脑部胆固醇水平动态平衡的打破与神经退行性疾病的发生发展相关。体内大部分胆固醇(50%~75%)源于生物合成,合成胆固醇须经过30多种酶促反应来实现,其关键酶是HMG-CoA还原酶,该酶的活性受到多种内源性物质的负反馈调节,25-羟基胆固醇和27-羟基胆固醇(主要由CYP<sub>450</sub>家族CYP27A1催化产生)等可以通过固醇调节元件结合蛋白(Sterol-regulatory element binding proteins, SREBPs)下调它的活性。PXR的激活能够上调CYP27A1基因的表达,增加部分羟化胆固醇的产生,从而降低HMG-CoA还原酶的活性,减少胆固醇合成。

胆固醇主要转运至肝脏中分解代谢,肝外组织中过量的胆固醇以高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)或载脂蛋白(Apolipoprotein AI, apo-AI)等作为载体转运到肝脏进行代谢消除,ATP结合盒转运子1(ATP binding cassette transporter 1, ABCA1)、磷脂转移蛋白(Phospholipid transfer protein, PLTP)、CYP27A1、B型I类清道夫受体(The scavenger receptor class B type I, SR-B I)等蛋白参与该过程<sup>[9]</sup>。Sporstol M等<sup>[10]</sup>认为,激活PXR能使ABCA1和SR-BI基因的转录表达量减少,从而减少肝外胆固醇向肝脏的逆转运,减少了机体胆固醇的分解代谢。

胆固醇在机体的消除主要是转化为极性更大的胆汁酸,主要有两种途径:中性途径和酸性途径,各自的关键酶分别是CYP7A1、CYP27A1。PXR的激活可以抑制CYP7A1基因的表达,CYP7A1催化胆固醇产生7 $\alpha$ -羟基胆固醇(中性途径)、还可以催化24S-羟基胆固醇转化成胆汁酸、27-羟基胆固醇7 $\alpha$ 位进一步羟化,它是肝内维持胆固醇动态平衡的关键酶,抑制它的表达将减少胆固醇在肝脏的分解代谢。

胃肠道调节胆固醇吸收的基因尼曼匹克C1样蛋白1(Niemann-Pick C1-like protein 1, NPC1L1)等表达水平受激活或过表达PXR调节上调,促进胆固醇在肠道的吸收<sup>[11]</sup>。

简言之,激活的PXR使机体胆固醇合成、分解代谢均减少,胃肠道吸收增多最终使胆固醇在体内的水平增高。

1.1.2 PXR与甘油三酯。Zhou J等<sup>[12]</sup>以hPXR转基因小鼠为对象研究PXR促进肝脏甘油三酯沉积的机制,发现该效应与激动PXR促进肝脏甘油三酯的积累与其促进脂质合成的辅酶硬脂酰辅酶A脱氢酶1(Stearoyl-CoA desaturase 1, SCD-1)、脂肪酸延长酶(Fatty acid elongase, FAE)等,游离脂肪酸转运体CD36的表达增多相关联。另有研究发现广泛存在于各种日常消费品的双酚A经PXR介导上调CD36的表达并增加巨噬细胞的脂质堆积。现已证实PXR的直接作用靶蛋白是CD36和SCD-1,同时,PXR的激活还使得过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )表达上调,后者也同样促进CD36在肝细胞的表达,此外,PPAR $\alpha$ 和硫解酶等脂质 $\beta$ -氧化相关蛋白编码基因在PXR激动时受到抑制,从而促进肝脏脂质合成,减少其分解,表现为甘油三酯的肝脏沉积<sup>[13-14]</sup>。

另有研究者在动物实验中证实激活PXR可以使禁食小鼠肝脏中Scd1基因表达上调,同时使得肉碱棕榈酰转移酶1(Carnitine palmitoyltransferase 1, Ctp1a)和线粒体HMG-辅酶A合成酶2(Mitochondrial HMG-CoA synthase 2, Hmgsc2)基因表达下调,Scd1可促进脂质合成,Ctp1a和Hmgsc2可促进脂质通

过 $\beta$ -氧化、生酮作用的分解。研究证实了PXR在肝脏能够促进脂质的生成,抑制其分解<sup>[15]</sup>。

胆固醇、甘油三酯代谢异常是多种疾病的诱发因素。如高甘油三酯血症会造成胆囊运动功能的损害,使其对胆囊收缩素CCK的敏感性下降,诱发胆石症<sup>[16]</sup>。实验证实,多种过量的脂蛋白和脂质会促使转化生长因子 $\beta$ (Transforming growth factor, TGF- $\beta$ )损伤肾脏、促进微血管/血管的损伤,加快慢性肾病和糖尿病肾病的进程<sup>[17]</sup>。

## 1.2 PXR与胆汁酸代谢、解毒和组织损伤

胆汁酸是胆固醇分解代谢的终产物,有多种生理功能:促进胆汁的分泌和胆酸中可溶性物质维生素D、E、A、K的吸收,消除过量胆固醇、胆红素及食物甘油三酯,并参与内源性物质和外源性物质的消除。但过量积聚的胆汁酸对人体有毒性,能够引发胆汁淤积和毒性胆酸化合物的累积。PXR对胆汁酸二级产物石胆酸的浓度变化敏感,在动物实验中,对小鼠PXR的激活,能够降低因脱氧胆酸等累积引起的肝毒性,对胆酸造成的早期肝损害起保护作用<sup>[18]</sup>。此外PXR的激活能够抑制CYP7A1基因的表达,使胆固醇经CYP7A1催化代谢成的胆汁酸减少,胆汁酸羟化产物也是PXR的激活物,通过这样的通路实现了胆汁酸自身的负反馈调节。PXR能促进胆汁酸的分解代谢,起保护作用。另有研究发现克罗恩病患者的肠道胆汁酸吸收障碍,使肝肠部位PXR的活化受到影响,进而降低PXR介导的解毒功能引发损伤<sup>[19]</sup>。

## 1.3 PXR与糖类代谢、糖尿病和肥胖

PXR能抑制FoxO1、PGC-1 $\alpha$ 、CREB而使糖代谢相关蛋白的基因表达受抑制。FoxO1(Forkhead box protein O1)是FOX转录因子家族蛋白之一;PGC-1 $\alpha$ 是PPAR $\gamma$ 共激活因子1 $\alpha$ ,与多种蛋白相互作用(如RXR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、FXR等),与能量代谢相关,连接外源性物质刺激以及线粒体的生物合成,参与细胞胆固醇动态平衡、肥胖症发展和血压控制过程;CREB是cAMP反应元件结合蛋白。以上三者都作为糖异生相关酶基因表达的正性调节因素,当PXR抑制他们的活性时,使磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(Phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-P酶)等的表达下调,进而使糖异生过程受到抑制。此外,PXR还可还可以与HNF4 $\alpha$ 竞争结合PGC-1 $\alpha$ ,使HNF4 $\alpha$ -PGC-1 $\alpha$ 复合物减少,而抑制肝脏中糖异生。

激动PXR能上调PPAR $\gamma$ 表达使机体葡萄糖降解增多。PPAR $\gamma$ 是一种II型核受体,又称作glitazone受体或NR1C3。PPAR $\gamma$ 的启动子区域含有2个DR-3型PXR反应元件,它能调节脂肪酸的贮存以及葡萄糖代谢,针对该受体作用的糖尿病治疗药物能够降低血清葡萄糖水平却不引起胰脏分泌胰岛素。此外PPAR $\gamma$ 已被应用于多种疾病的治疗靶点——肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、癌症等。

总体而言,激活PXR有助于抑制糖异生,促进糖分解,降低血糖水平。

雌性转基因小鼠实验发现激活PXR可抑制线粒体内膜解偶联蛋白1(Uncoupling protein 1, UCP1,亦称产热素)的表达,该蛋白参与氧化磷酸化反应使能量转化为热量消耗掉,抑制UCP1蛋白表达将使机体倾向于肥胖<sup>[20]</sup>。众多研究结果提示激活或过表达PXR将促进机体的脂质增多,倾向于肥胖的发生发展。

## 1.4 PXR与胆红素代谢、解毒和神经损伤

胆红素是血红素蛋白降解的副产物,当累积到一定浓度

时可引起神经毒性:儿童胆红素水平过高常损害听神经而造成失聪。胆红素先与胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(UDP-Glucuronosyl transferase 1A1,UGT1A1)结合,再经肝内多药耐药相关蛋白2(Multidrug resistance-associated protein 2,MRP2)介导结合胆红素从胆小管外排。有机阴离子转运因子2(Organic Anion Transporters 2,OATP2)介导血液中的游离胆红素进入肝细胞,谷胱甘肽S-转移酶 $\alpha$ 1/2(Glutathione S-transferase  $\alpha$ 1/2,GSTA1/2)可减少它的溢出。PXR能够诱导以上几种胆红素消除过程中关键蛋白的表达增多,从而促进胆红素的消除。PXR的激活上调OATP2的表达<sup>[21]</sup>,促进游离胆红素的入肝消除过程;同时,PXR的激活与芳烃受体(Aryl hydrocarbon receptor,AhR)等转录因子交互上调UGT1A1的表达,共同促进胆红素的肝内代谢清除<sup>[22-23]</sup>。

### 1.5 PXR与类固醇激素代谢和内分泌疾病

羟基类固醇磺基转移酶(Hydroxysteroid sulfo-transferase,SULT2A)是PXR的靶基因<sup>[24]</sup>,能够将供体分子3'-磷酸腺苷、5'-磷酸硫酸上的硫酰基团催化转位至亲脂性分子的羟基或氨基基团上,硫酸化羟化固醇类物质,使其在机体易于消除。PXR的激活上调SULTs的表达,无疑促进了羟化胆固醇的硫酸化,使后者消除增多。

通过hPXR转基因小鼠实验发现PXR的激活使血浆中的肾上腺皮质激素和醛固酮的水平升高,这与胆固醇向类固醇激素转化的CYP11A等类固醇转化合成酶表达上调相关联,还与PXR激活状态下肾上腺皮质肥大相关<sup>[25]</sup>。

双酚A是PXR诱导剂,Caserta D等<sup>[26]</sup>发现在不孕妇女试验组中,双酚A浓度和PXR表达水平均显著高于正常育龄妇女,提示PXR与女性的雌孕激素水平变化相关。

Masuyama H等<sup>[27]</sup>的临床资料表明,抑制子宫内膜癌患者的PXR表达,可减少癌细胞的增殖,促进癌细胞的凋亡。Gupta D等<sup>[28]</sup>研究发现PXR的抑制可减缓卵巢癌细胞的抗药性并降低癌细胞的增殖水平。PXR在部分癌症的发生发展过程中如何通过参与激素代谢影响疾病的发生发展,还需要大量的工作来阐明。

## 2 PXR与外源性物质代谢

PXR曾被称为外源性物质受体,其可扩展的穴状配体结合域,使其能结合不同的配体<sup>[29]</sup>。PXR的配体如利福平能引发高脂血症,利托那韦和卡马西平、苯巴比妥和饮食中的咖啡因都能使血脂升高。

CYP3A4代谢临床上约60%的药物,它能够被激动的PXR所诱导,增多的酶量和升高的酶活性引起了合用药物间的相互作用。紫杉醇、埃罗替尼、他莫昔芬抗癌药物本身即为PXR激动药,其作用于PXR,进而强烈地诱导CYP3A4,活性增强的CYP3A4使这些药物加速降解,影响疗效<sup>[30]</sup>。另有研究表明乙醇激活PXR诱导CYP3A酶系表达上调,间接影响药物代谢<sup>[31]</sup>。美国国立癌症研究所对6名癌症化疗患者以及癌细胞株HepG2、NIH3T3的长春碱用药试验结果提示长春碱可以(至少部分)经由PXR介导的调节机制来诱导CYP3A4的表达,使长春碱本身的代谢加快、疗效降低<sup>[32]</sup>。耐药基因多药耐药蛋白1(Multidrug resistance protein 1,MDR1)与乳腺癌耐药蛋白(Breast cancer resistance protein,BCRP)基因都是PXR的下游靶基因,他们的表达水平可因PXR的激活或过表达而上调,在药物治疗时,可能会因此出现抗药性增强的情况<sup>[33]</sup>。

Roth A等<sup>[34]</sup>认为表达、活化状态与体内脂质水平密切相关

的SREBPs能直接与核受体PXR受体复合物相结合,并通过核受体复合物与CYPs启动子部位反应元件的结合实现对CYPs的转录表达的调控。其作用机制是SREBP与核受体相互作用后能削弱后者招募共激活因子的能力,从而减弱基础状态和应用诱导CYPs药物状态下核受体对CYPs基因转录表达的调控能力。

## 3 PXR基因变异与相关疾病

### 3.1 PXR基因多态性

PXR编码基因位于染色体3q11-13,全长35 kb,共包含9个外显子,其中2-9为基因的编码区,编码序列中外显子2-3编码DNA结合域DBD,外显子4-9编码配体结合域LBD。迄今为止美国国立生物技术信息中心(NCBI)网站dbSNP数据库已收录的PXR编码基因外显子上错义变异有15个,同义变异有8个,有相应研究人群变异频率数据记录的SNPs共241个,已收录的SNPs共有515个。已报道PXR SNPs及功能见表1。

免疫抑制剂环孢素A为广泛应用的器官移植术后用药,其治疗窗狭窄,药动学个体差异大,CYP3A4、P糖蛋白(P-gp)表型与该药的疗效、安全性有极大的关联。而PXR是CYP3A4、P-gp基因的转录表达上游关键调控因子,曾勇等<sup>[35]</sup>对PXR基因发现5' UTR区的-24622 A>T以及 exon1的-24446 C>T的突变,使CYP3A4、P-gp报告基因活性呈现30%~40%的活性增高,提示下游基因转录水平上调,导致环孢素A疗效降低。

### 3.2 PXR基因变异与炎症性肠病、乳腺癌

3.2.1 PXR与炎症性肠病(Inflammatory bowel disease,IBD)。克罗恩病(Crohn's disease,CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis,UC)并称IBD,病因未明。研究表明胃肠道中外源性物质的解毒以及维持上皮细胞膜功能结构完整性的基因是影响IBD发病的重要因素。PXR参与外源性物质的体内处置过程,同时激活的PXR可抑制NF- $\kappa$ B的表达,提示PXR可调节肠道炎症反应<sup>[36]</sup>。研究发现UC患者胃肠道中PXR的表达水平显著降低<sup>[37-38]</sup>,Dring MM等<sup>[39]</sup>研究一定程度上证实了PXR在维持肠道黏膜完整性的保护作用,爱尔兰人群中PXR基因变异(rs3814055、rs1523127、rs6785049、rs2276707)携带与CD易感性存在明显的关联性。Andersen V等<sup>[40]</sup>发现丹麦不吸烟人群中,PXR(rs6785049,A7635G)变异等位基因携带者相对于野生纯合子具有较高的UC罹患风险,而吸烟人群中未发现此类相关关系。故推测,影响消化道黏膜屏障稳定性的PXR变异与其他因素共同影响着该病的发生。在另一项针对2 823例高加索人群IBD发病情况与遗传因素相关性研究中,Glas J等<sup>[41]</sup>对选出的8个PXR标签SNPs及其组成的单体型与IBD的发生情况分析后,认为PXR基因上rs2276707与UC易感性存在弱的相关性,并发现由这些tagSNPs所构成的单体型则与CD易感性之间存在高度的相关性。动物实验证实某些外源性物质可以激活PXR基因使其过表达,过表达的PXR可抑制NF- $\kappa$ B荧光素酶活性从而减轻IBD炎症反应,而PXR配体结合域编码序列的部分变异可降低配体与PXR的亲合力,削弱这一调节效应<sup>[42]</sup>。

但PXR变异与IBD易感性之间关系仍存在争议,Ho GT等<sup>[43]</sup>研究苏格兰人PXR SNPs位点:rs1523127、rs2461823、rs7643645、rs1464603、rs2472682(与Dring等选取的位点不尽相同)与IBD;Amre DK等<sup>[44]</sup>研究PXR基因变异与加拿大儿童CD,二者均未发现阳性结果。

表1 已有研究报道的PXR基因多态性

SNPs编号	GenBank中#AF364606位置	序列变化	SNPs引起的变化或效应	研究人群	等位基因频率
rs1523130	5' UTR-25913	44477T>C	STAT1\3\6,NFAT位点丢失,与CYP3A4转录调控有关		C=0.542;T=0.45
rs3814055	5' UTR-25385	45005C>T	NF-κB及ISGF-3位点变异,能调节CYP3A4表达		C=0.71;T=0.29
rs1523128	5' UTR-24756	45634G>A	获得C/EBP位点		G=0.92;A=0.08
rs3842689	5' UTR-24020	46370 6bp缺失	丢失HNF1位点		n=0.71;D=0.29
rs11421631	5' UTR-23839	46555 C插入	碱基C插入到STRE位点		C=0.71;C=0.29
rs4566573	内含子1b-17889	52501C>T	DR4模体中出现的SNP		C=0.98;T=0.02
rs2472677	内含子1b-6994	63396C>T	HNF3β位点中有SNP		C=0.75;T=0.35
rs4688040	内含子1b-2009	68381G>T	HNF3位点有SNP		G=0.54;T=0.46
rs2461817	内含子1b-1650	68943C>A	DR3模体以及C/EBPγ位点出现SNPs		A=0.65;C=0.35
rs7643645	内含子1b-601	69789A>G	HNF4位点丢失,影响CYP3A4及MDR1表达		G=0.45;A=0.55
rs59371185	外显子252位	G>A	Glu18Lys	高加索人、非洲人	
rs12721613	外显子279	C>T	Pro27Ser	非裔美国人、高加索人	
rs12721607	外显子2106	G>A	Gly36Arg	非裔美国人、高加索人、日本人	0.01或0.03
rs1464603	内含子2252	A>G		中国人、高加索人、非裔美国人、亚洲人	中国人0.333 高加索人0.280 非裔美国人0.640 亚洲人0.473
rs12721608	外显子4	G>A	Arg122Gln	高加索人、非裔美国人	0.011
rs72551372	外显子44374	G>A	Val140Met		0.002
rs72551374	外显子		Asp163Gly		
rs12721611	外显子4	T>C	Thr164Thr		0.032
rs6785049	内含子5中7635	A>G	可调节CYP3A4的表达,放大PXR诱导物的效应	中国人、高加索人、非裔美国人、亚洲人	dbSNPs中A=0.632;G=0.368 中国人0.371 高加索人0.350 非裔美国人0.770 亚洲人0.442
rs35761343	外显子8	G>A	Ala370Thr	高加索人、非洲人	0.016
rs72551375	外显子81141(始于翻译)	C>T	Arg381Trp	日本人	0.020
rs3814057	3' UTR 11156	A>C	影响MDR1的表达调控,突变降低肠道P <sub>gp</sub> 表达		A=0.826;C=0.174
rs72551376		A>G	Ile403Val,对克霉唑、紫杉醇反应比WT hPXR降低	日本人	

3.2.2 PXR与乳腺癌及其治疗。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。绝经期后,采用激素疗法(Hormone therapy, HT)可以提高女性的生活质量,保护心脑血管。但是HT治疗与乳腺癌的发病风险增高呈相关性,一项基于德国女性的大样本临床研究表明,PXR基因SNP的次要等位基因rs6785049\_G和rs1054191\_A携带者经HT疗法的乳腺癌的发病风险降低<sup>[45]</sup>。另一项研究中发现有机阴离子转运体OATP1A2在乳腺癌组织中的表达量是周围正常组织的10倍之多,它作为细胞对雌激素代谢产物重摄取的主要转运载体,该转运体家族有多种亚型,恶变组织中其分布种类和数量都较正常组织有明显变化,使底物水平改变从而引发系列病理生理反应,OATP1A2受到PXR的调节,激动PXR后,它的表达水平随之降低,这提示PXR可成为潜在的乳腺癌药物治疗靶标<sup>[46,21]</sup>。

#### 4 研究展望

以上研究同时也表明PXR的生理生化功能十分重要,而且存在种属特异性和组织特异性,对其进行更为深入的研究,可有助于阐明部分疾病的发生发展机制。此外,PXR作为一种潜在的多重药物作用靶标,可通过抑制或激动PXR来达到提高患者治疗效果的目的。

#### 参考文献

[1] Staudinger JL, Ding X, Lichti K. Pregnane X receptor and natural products: beyond drug-drug interactions[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006, 2(6): 847.  
 [2] 余春娜.核受体介导的中药对药物代谢酶的诱导作用研究[D].杭州:浙江大学药学院,2008.  
 [3] Luckert C, Ehlers A, Buhrke T, et al. Polycyclic aromat-

ic hydrocarbons stimulate human CYP3A4 promoter activity via PXR[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 222(2): 180.

[4] Wang YM, Lin W, Chai SC, et al. Piperine activates human pregnane X receptor to induce the expression of cytochrome P<sub>450</sub> 3A4 and multidrug resistance protein 1[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(1): 96.  
 [5] Kojima H, Sata F, Takeuchi S, et al. Comparative study of human and mouse pregnane X receptor agonistic activity in 200 pesticides using in vitro reporter gene assays[J]. *Toxicology*, 2011, 280(3): 77.  
 [6] Mnif W, Pascussi JM, Pillon A, et al. Estrogens and antiestrogens activate hPXR[J]. *Toxicol Lett*, 2007, 170(1): 19.  
 [7] Kuzbari O, Peterson CM, Franklin MR, et al. Comparative analysis of human CYP3A4 and rat CYP3A1 induction and relevant gene expression by bisphenol A and diethylstilbestrol: implications for toxicity testing paradigms[J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 37: 24.  
 [8] Wada T, Gao J, Xie W. PXR and CAR in energy metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(6): 273.  
 [9] Mukhamedova N, Escher G, D'Souza W, et al. Enhancing apolipoprotein A-I-dependent cholesterol efflux elevates cholesterol export from macrophages in vivo[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(11): 2312.  
 [10] Sporstol M, Tapia G, Malerod L, et al. Pregnane X receptor-agonists down-regulate hepatic ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor class B type I [J].

*Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(4):1 533.

- [11] Chuang JC, Valasek MA, Lopez AM, *et al.* Sustained and selective suppression of intestinal cholesterol synthesis by Ro 48-8071, an inhibitor of 2, 3-oxidosqualene: lanosterol cyclase, in the BALB/c mouse[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(3):351.
- [12] Zhou J, Zhai Y, Mu Y, *et al.* A novel pregnane X receptor-mediated and sterol regulatory element-binding protein-independent lipogenic pathway[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(21):15 013.
- [13] Sui Y, Park SH, Helsley RN, *et al.* Bisphenol A increases atherosclerosis in pregnane X receptor-humanized ApoE deficient mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2):e000492.
- [14] Zhang J, Wei Y, Hu B, *et al.* Activation of human stearoyl-coenzyme A desaturase 1 contributes to the lipogenic effect of PXR in HepG2 cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): 67 959.
- [15] Nakamura K, Moore R, Negishi M, *et al.* Nuclear pregnane X receptor cross-talk with FoxA2 to mediate drug-induced regulation of lipid metabolism in fasting mouse liver [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(13):9 768.
- [16] Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2010, 411(21/22):1 625.
- [17] Rutledge JC, Ng KF, Aung HH, *et al.* Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(6):361.
- [18] Zucchini-Pascal N, de Sousa G, Pizzol J, *et al.* Pregnane X receptor activation protects rat hepatocytes against deoxycholic acid-induced apoptosis[J]. *Liver Int*, 2010, 30(2):284.
- [19] Iwamoto J, Saito Y, Honda A, *et al.* Bile acid malabsorption deactivates pregnane X receptor in patients with Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(6):1 278.
- [20] Spruiell K, Jones DZ, Cullen JM, *et al.* Role of human pregnane X receptor in high fat diet-induced obesity in pre-menopausal female mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 89(3):399.
- [21] Svoboda M, Riha J, Wlcek K, *et al.* Organic anion transporting polypeptides (OATPs): regulation of expression and function[J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(2):139.
- [22] Bock KW. Functions and transcriptional regulation of adult human hepatic UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs): mechanisms responsible for interindividual variation of UGT levels[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(6):771.
- [23] Sugatani J, Uchida T, Kurosawa M, *et al.* Regulation of pregnane X receptor (PXR) function and UGT1A1 gene expression by posttranslational modification of PXR protein[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(10):2 031.
- [24] Wen X, Donepudi AC, Thomas PE, *et al.* Regulation of hepatic phase II metabolism in pregnant mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(1):244.
- [25] Zhai Y, Pai HV, Zhou J, *et al.* Activation of pregnane X receptor disrupts glucocorticoid and mineralocorticoid homeostasis[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(1):138.
- [26] Caserta D, Bordi G, Ciardo F, *et al.* The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(5):444.
- [27] Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, *et al.* Down-regulation of pregnane X receptor contributes to cell growth inhibition and apoptosis by anticancer agents in endometrial cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 72(4):1 045.
- [28] Gupta D, Venkatesh M, Wang H, *et al.* Expanding the roles for pregnane X receptor in cancer: proliferation and drug resistance in ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(17):5 332.
- [29] Banerjee M, Chen T. Differential regulation of CYP3A4 promoter activity by a new class of natural product derivatives binding to pregnane X receptor[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(6):824.
- [30] Harmsen S, Meijerman I, Beijnen JH, *et al.* Nuclear receptor mediated induction of cytochrome P450 3A4 by anti-cancer drugs: a key role for the pregnane X receptor[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(1):35.
- [31] Je YT, Sim WC, Kim DG, *et al.* Expression of CYP3A in chronic ethanol-fed mice is mediated by endogenous pregnane X receptor ligands formed by enhanced cholesterol metabolism[J]. *Arch Toxicol*, 2014, doi: 10.1007/s00204-014-1268-9.
- [32] Smith NF, Mani S, Schuetz EG, *et al.* Induction of CYP3A4 by vinblastine: role of the nuclear receptor NR112[J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(11):1 709.
- [33] Qiao EQ, Yang HJ. Effect of pregnane X receptor expression on drug resistance in breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(4):1 191.
- [34] Roth A, Looser R, Kaufmann M, *et al.* Sterol regulatory element binding protein 1 interacts with pregnane X receptor and constitutive androstane receptor and represses their target genes[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(4):325.
- [35] 曾勇, 周宏灏. PXR 基因多态性的研究现状及其对环孢素 A 的药物相互作用的预测意义[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(11):1 051.
- [36] Shah YM, Ma X, Morimura K, *et al.* Pregnane X receptor activation ameliorates DSS-induced inflammatory bowel disease via inhibition of NF-kappaB target gene expression[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(4):1 114.
- [37] Martínez A, Márquez A, Mendoza J, *et al.* Role of the PXR gene locus in inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(12):1 484.
- [38] Zhou J, Liu M, Zhai Y, *et al.* The antiapoptotic role of pregnane X receptor in human colon cancer cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(4):868.
- [39] Dring MM, Goulding CA, Trimble VI, *et al.* The pregnane

# 药物治疗超重和肥胖患者的国内外研究进展

魏春燕\*, 苏娜, 徐珽\*(四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R969;R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-4003-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.25

**摘要** 目的:综述减重药物的疗效及不良反应,为临床应用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对减重药物在超重和肥胖患者中的应用研究进行总结和分析。结果和结论:减重药物主要分为中枢性减重药、非中枢性减重药和兼具减重作用的降糖药。中枢性减重药物疗效确切但不良反应较大,部分药物已在国内外禁止使用;非中枢性减重药主要抑制脂肪吸收,全身副作用小;对于合并有糖尿病的肥胖患者可以选用兼具减重作用的降糖药,这类药物还可抵消某些降糖药对体质量的不良影响。目前尚有值得关注的新药推出,临床应用时应根据患者情况及伴发疾病作出合理选择。

**关键词** 超重;肥胖;减重药物

超重和肥胖是指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常,通常伴有体质量增加。世界卫生组织(WHO)将肥胖定义为可能导致健康损害的异常或过多脂肪的堆积。作为一种慢性疾病,肥胖的诊断标准并不是一成不变的,临床上主要通过对身体外部特征的测量间接反映体内脂肪的含量和分布,其中以体质量指数(Body mass index, BMI)和腰围(Waist circumference, WC)最为常用。2002年国际生命科学会中国办事处中国肥胖问题工作组根据对我国人群的大规模测量数据,提出对中国成人超重和肥胖判断的界限值。中国成人超重和肥胖患者的BMI和WC界限值与相关疾病(指高血压、糖尿病、血脂异常和危险因素聚集)危险的关系见表1<sup>[1]</sup>。

大量资料表明,肥胖是心血管疾病、2型糖尿病、高血压、胆结石等疾病的高危因素<sup>[2]</sup>。根据2002年“中国居民营养与健康状况调查”数据,我国成人超重率为22.8%,肥胖率为7.1%,估计人口数量分别为2.0亿和6 000多万。城市成人超重率和肥胖率高达30.0%和12.3%,儿童肥胖率达8.1%。与1992年

表1 中国成人超重和肥胖患者的BMI和WC界限值与相关疾病危险的关系

分类	BMI, kg/m <sup>2</sup>	WC, cm		
		男:<85 女:<80	男:85~<95 女:80~<90	男:≥95 女:≥90
体质量过轻	<18.5	-	-	-
体质量正常	18.5~23.9	-	+	++
超重	24.0~27.9	+	++	+++
肥胖	≥28	++	+++	+++

注:“-”表示相关疾病危险不增高;“+”表示相关疾病危险增高;“++”表示相关疾病危险高;“+++”表示相关疾病危险极高

相比,成人超重率上升39%,肥胖率上升达97%。虽然近年来缺乏全国范围内的肥胖调查数据,但地区性流行病学资料显示成人肥胖率仍在上升。如吉林大学附属第一医院做的一项调查显示,东北地区成人肥胖率已达37.71%(女性达34.77%,男性达41.11%)<sup>[3]</sup>。

## 1 药物治疗的选择

X receptor locus is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2):341.

[40] Andersen V, Christensen J, Ernst A, et al. Polymorphisms in NF-κB, PXR, LXR, PPARγ and risk of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(2):197.

[41] Glas J, Seiderer J, Fischer D, et al. Pregnane X receptor (PXR/NR112) gene haplotypes modulate susceptibility to inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(9):1917.

[42] Dou W, Zhang J, Li H, et al. Plant flavonol isorhamnetin attenuates chemically induced inflammatory bowel disease via a PXR-dependent pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(9):923.

[43] Ho GT, Soranzo N, Tate SK, et al. Lack of association of

the pregnane X receptor (PXR/NR112) gene with inflammatory bowel disease: parallel allelic association study and gene wide haplotype analysis[J]. *Gut*, 2006, 55(11):1676.

[44] Amre DK, Mack DR, Israel D, et al. Investigation of associations between the pregnane-X receptor gene (NR112) and Crohn's disease in Canadian children using a gene-wide haplotype-based approach[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(9):1214.

[45] Abbas S, Beckmann L, Chang Claude J, et al. Polymorphisms in genes of the steroid receptor superfamily modify postmenopausal breast cancer risk associated with menopausal hormone therapy[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(12):2935.

[46] Meyer zu Schwabedissen HE, Tirona RG, Yip CS, et al. Interplay between the nuclear receptor pregnane X receptor and the uptake transporter organic anion transporter polypeptide 1A2 selectively enhances estrogen effects in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22):9338.

(收稿日期:2014-07-13 修回日期:2014-08-18)

\*药师。研究方向:临床药学。电话:028-85422692。E-mail: wcy90061125@163.com

#通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学、药事管理学。电话:028-85422965。E-mail:tingx2009@163.com