

## • 综 述 •

## PXR受体调控的 CYP3A诱导及其在药物代谢中的重要意义

王宇光, 王升启, 高 月\*

(军事医学科学院 放射医学研究所, 北京 100850)

关键词: 孕烷 X受体; 细胞色素 P450 3A; 药物相互作用; 药物代谢

中图分类号: R968.1 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2006)01 - 0001 - 06

## The induction of CYP3A regulated by pregnane X receptor and its significance in drug metabolism

WANG Yu-guang, WANG Sheng-qi, GAO Yue\*

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**Key words:** pregnane X receptor; CYP3A; drug-drug interaction; drug metabolism

机体每日都要接触大量外源性化合物 (xenobiotics), 包括环境、饮食、药物中的各种成分, 其中亲脂性化合物如果不能被及时代谢为极性化合物, 就会在肝脏蓄积并影响机体正常生理功能, 产生毒性甚至致癌。细胞色素 P450 (CYP<sub>s</sub>) 属于血红素蛋白基因超家族, 编码一系列代谢酶系统, 参与各类不同结构亲脂性化合物的生物转化, 增强代谢物水溶性, 利于排出体外, 从而降低外源物对机体靶器官的毒性效应。在 CYP超家族中, CYP3A亚型与药物代谢密切相关。药物对 CYP3A的诱导表达可加速合用药物的代谢, 导致药物间的相互作用 (drug-drug interaction), 因此阐明 CYP3A基因诱导表达的机制有助于研发出更安全有效的药物。近年来一系列研究发现, 孕烷 X受体 (pregnane X receptor, PXR) 作为关键的转录调控因子参与 CYP3A基因诱导表达, 从而在分子水平上阐明了 PXR减少外源性物质在体内蓄积的原因, 同时也揭示了一种药物相互作用模式的分子机制。从配体激活的核受体转录因子延伸到药物代谢酶系统, 目前该领域已受到药物研发和药物安全性评价的广泛关注。

## 1 CYP3A与 PXR

## 1.1 CYP3A

细胞色素 P450作为最重要的 I相药物代谢酶系统, 参与一系列亲脂性化合物的代谢, 包括重要的内源性物质、药物、致癌物及环境污染物的代谢转化, 阻止这些有害化合物在体内蓄积, 起到解毒和保护肝脏的作用。人 CYP3A基因定位于 7号染色体, 占肝脏中 P450酶总含量的 30%, 其最显著的特征是底物非常广泛, 临床上 50% ~ 60%的药物通过此亚酶代谢而排出体外; 并且在肝和肠组织中高表达。CYP3A亚家族成员包括 CYP3A4, 5, 7, 43 (人); 3A1, 3A2, 3A23 (大鼠); 3A11 (小鼠); 3A6 (兔)<sup>[1]</sup>。药物联合应用时, 一种药物诱导 CYP3A的活性会影响其他药物的代谢特征, 故由 CYP3A诱导效应所致的药物相互作用会降低药物疗效甚至无效。因此, 联合用药时须考虑到基于 CYP3A可能产生的药物相互作用及其对药效的影响。

## 1.2 PXR

PXR属于核受体超家族 (NR<sub>s</sub>) 中的 NR1I亚家族, 最初是基于与其他核受体序列的同源性得以鉴定。1997年, Kiewer等<sup>[2]</sup>对华盛顿大学表达序列标签 (EST) 数据库检索后发现, 小鼠肝脏文库的一个克隆与一系列核受体的配体结合域 (LBD) 具有同源性, 据此克隆出编码小鼠 PXR蛋白的全长 cDNA,

收稿日期: 2005-03-17.

\* 通讯作者 Tel / Fax: 86 - 10 - 66931312,

E-mail: gaoyue@nic.bmi.ac.cn

此受体能被一系列天然或合成的孕烷所激活,故将其命名为孕烷 X 受体。随后,相继克隆出大鼠、猴等哺乳动物的 PXR 受体。3 个独立的实验室几乎同时克隆了人 PXR 受体,命名为孕烷激活受体 (PAR) 或甾体激素及外源物受体 (SXR)。PXR 的 DNA 结合域 (DBD) 在种属间同源性较高,而配体结合域 (LBD) 的同源性较低<sup>[3]</sup>,这可能与种属间 PXR 配基差异有关。与其他核受体相比,PXR 的 LBD 三维结构较为独特,两股  $\beta$  折叠负责将伸直的螺旋插入一个弹性环中从而形成球状配体结合腔,此腔具有潜在的扩展性,因此可以容纳各种大小的配基,与 PXR 配基的广泛性有关。PXR 配基种类繁多,包括内源性和外源性的许多化合物,当 PXR 被配基激活后,构象发生改变并与视黄醇 X 受体 (RXR) 结合形成异源二聚体,作用于靶基因调控序列的 DNA 应答元件,引发一系列的生物学效应。

## 2 PXR 作为 CYP3A 转录调节的关键因子及其生理作用

### 2.1 PXR 参与 CYP3A 诱导表达的分子机制

许多药物对 CYP3A 具有诱导作用。研究发现,高剂量糖皮质激素受体 (GR) 激动剂地塞米松 (Dex) 可诱导鼠 CYP3A23 表达,而且 GR 拮抗剂 16 $\alpha$ -氟基孕烯醇酮 (PCN) 也可以诱导 CYP3A23 表达。看似矛盾的结果提示,CYP3A 诱导表达并非通过传统的 GR 途径,含有独立的受体或识别系统的非经典 GR 途径可能参与其中。随后证明在鼠 CYP3A 基因启动子区含有 1 个 20 bp 的片段,称为 Dex/PCN 应答元件,Dex 或 PCN 正是通过此片段发挥诱导效应。此元件含有两个拷贝的 AG(GT)TCA 序列 ( $DR_3$ ),构成正向重复。此序列还能被非类固醇核受体所识别,表明非类固醇核受体也可能参与 Dex 或 PCN 对 CYP3A23 的诱导效应。同时研究发现 PXR 与 CYP3A 组织分布及表达丰度一致;并且经典的 CYP3A 的诱导剂如 PCN, Dex 等均能激活 PXR; Steven AK 发现鼠 PXR 能与 CYP3A23 启动子区的  $DR_3$  元件结合,而 PCN 能够激活 PXR 并诱导 CYP3A23 表达,这符合核受体家族通过与特定的 DNA 应答元件结合后实现对靶基因的转录调控。机体接触有毒化合物时,活化状态的 PXR 与 RXR 形成异源二聚体,与 CYP3A23 的  $DR_3$  元件结合并转录活化 CYP3A,进而加速外源物代谢,保护机体免受危害。人 CYP3A4 增强子区也含有此元件,其启动子区近端还含有  $ER_6$  元件。此后,一系列 CYP3A 亚家族成员的诱导应答元件被逐一鉴定,归纳为表

1。在体实验证据, *pxr* 基因敲除小鼠 (*pxr*<sup>-/-</sup>) 给予 CYP3A 诱导剂 PCN 或 Dex 后, *cyp3a* mRNA 的基础转录水平没有增加<sup>[4]</sup>。以上结果表明 PXR 在 CYP3A 的转录活化中起核心作用。

表 1 CYP3A 启动子区与 PXR 结合的应答元件类型及序列

种属	靶基因	应答元件	序列
小鼠	<i>cyp3a11</i>	?	?
大鼠	<i>cyp3a1</i>	$DR_3$	AGTTCA tga AGTTCA
		$ER_6$	TTAACT caaagg AGGTCA
	<i>cyp3a23</i>	$DR_3$	AGTTCA tga AGTTCA
	<i>cyp3a23</i>	$ER_6$	TTAACT caaagg AGGTCA
		<i>cyp3a2</i>	$DR_3$
兔	<i>cyp3a6</i>	$ER_6$	TGAACT cagagg AGGTCA
人	<i>cyp3a4</i>	$DR_3$	GGGTCA gca AGTTCA
		$ER_6$	TGAACT caaagg AGGTCA
	<i>cyp3a7</i>	$ER_6$	TTAACT caatgg AGGTCA

在 CYP3A 诱导表达的分子机制研究中,化合物诱导 CYP3A 基因表达存在种属差异同样是值得关注的问题。如鼠 CYP3A23 可被 PCN 诱导而利福平无此效应,相反人 CYP3A4 可被利福平诱导却不能被 PCN 诱导。将鼠 CYP3A23 的应答元件序列转染人原代肝细胞后,利福平就可以诱导 CYP3A23 的表达;同理将人 CYP3A4 的应答元件序列转染鼠原代肝细胞后 PCN 也可以诱导 CYP3A4 的表达。表明 CYP3A 诱导表达的种属差异并非由 CYP3A 启动子序列差异造成,而在于转录因子的种属差异。不同种属间 CYP3A 转录因子 PXR 序列比较显示,PXR 配体结合区 (LBD) 的氨基酸序列一致性小于 80%,而 DNA 结合区 (DBD) 序列一致性大于 95%。正是由于 PXR 的 LBD 种属差异使得 PXR 在配基结合的选择性上出现种属差异,并最终导致 CYP3A 基因诱导的种属差异,这是 PXR 对 CYP3A 转录调控的重要特点。人 CYP3A4 的 mRNA 水平在不同种族人群中也具有很大差异,但迄今仅发现少量关于 CYP3A4 蛋白或启动子区域的基因多态性。是否 PXR 的多态性决定了 CYP3A4 代谢药物种族差异呢? 已鉴定的人 PXR 基因 40 个 SNP 中,有 7 个错义突变导致了高加索人、美洲人和非洲人之间 PXR 蛋白序列的差异,其中的 4 个突变表现出利福平诱导 CYP3A 活化的差异<sup>[5]</sup>。

人 CYP3A 含有多种亚型,其组织特异性、多态性表达及发展演变存在差异,表明不同亚型之间的

表达调控机制存在差异。利用 RNA 干扰技术抑制 HuH7 细胞中转录因子 Coup-TF1 后对 PXR、CYP3A4、3A7 及 3A43 表达无明显影响, CYP3A5 表达明显增加, 表明 Coup-TF1 至少能够抑制一种 CYP3A 家族成员的表达<sup>[6]</sup>。高度有序染色质结构的改变可以调控基因表达的时间和组织特异性, 也包括对外源物应答水平的差异。研究发现, PXR 与 CYP3A 转录调控区应答元件的结合具有染色体组环境依赖模式<sup>[7]</sup>, 说明染色质构象可以影响 CYP3A 基因表达, 如 HuH7 细胞中 CYP3A4、PXR 启动子区域周围染色质结构相对致密, 故二者在此细胞系中低表达; CYP3A5 和 3A7 染色质结构相对松散, 因此在 HuH7 细胞中高表达。

## 2.2 核受体、转录因子或信号转导途径参与 PXR-CYP3A 的转录活化

### 2.2.1 核受体参与 PXR-CYP3A 的转录活化

随着研究的深入, 发现多个核受体参与 CYP3A 的转录活化, 使我们对 CYP3A 的诱导表达机制有了更全面的认识。组成型雄甾烷 X 受体 (CAR) 是 CYP2B 的转录活化的关键调控子, 实验发现苯巴比妥对 CAR 基因敲除小鼠 (*car*<sup>-/-</sup>) 的诱导 CYP3A 效应消失, 而 *pxr* 基因敲除小鼠 (*pxr*<sup>-/-</sup>) 给予苯巴比妥仍然可以诱导 CYP3A 表达, 这些证据表明 CAR 不仅参与了 CYP2B 的转录活化, 对 CYP3A 的转录活化亦有作用。Michale 等<sup>[8]</sup> 研究发现化合物 DDE 能同时激活 PXR 和 CAR, 并以交互方式 (cross-talk) 共同调节 CYP3A 和 CYP2B 转录活化, 显示核受体对 P450 酶的调控方式可能具有网络性。Lionei 等<sup>[9]</sup> 研究维生素 D<sub>3</sub> 的双羟基代谢产物诱导 CYP3A4 的机制时发现, 激活的维生素 D 受体 (VDR) 与 PXR 竞争结合 CYP3A4 的外源物应答元件 (ER6, DR3), 进而促进靶基因 CYP3A4 的转录活化, 说明 VDR 和 PXR 以竞争结合靶基因的顺式作用元件的方式共同调控 CYP3A 的基础或诱导表达水平; 基于细胞水平的报告基因实验显示, CYP3A4 转录活性在肝衍生细胞系中活性最高, 非肝细胞系仅有中等或较低的活性, 尽管 PXR 对 CYP3A 转录活化机制已阐明, 但细胞类型决定了 CYP3A4 转录活化水平高低的机制仍未知。Rommel 等<sup>[10]</sup> 通过荧光素酶报告基因技术筛选发现, 众多核受体中肝细胞核因子 4α (HNF4α) 增强了利福霉素对 CYP3A4 转录活化作用, 在不表达 PXR 但表达 HNF4α 的 CoCo2 细胞中这种诱导效应消失, 表明 PXR 介导 CYP3A 转录活化需要共激活因子 HNF4α 参与, 二者缺一不可。电泳迁移实验

(EMSA) 显示 CYP3A4 转录调控区中外源物应答元件的 -7 783 ~ -7 771 bp 为 HNF4α。敲除 *hnf4a* 基因胎鼠 (*hnf4a*<sup>-/-</sup>) 的 *cyp3a* 和 PXR 的 mRNA 均未检测到, 显示二者在胎肝中表达高度依赖 HNF4α, 也说明在外源物诱导 CYP3A4 应答过程中, HNF4α 为重要的调控子, 协同参与 PXR 介导的 CYP3A4 转录调控。即有竞争又有协同, 表现出核受体对 CYP3A4 基因转录调控作用方式的多样性。

### 2.2.2 转录因子参与 PXR-CYP3A 的转录活化

体外实验地塞米松对鼠或人 PXR 仅能产生中等程度的激活作用, 这与体内实验地塞米松的强转录诱导效应形成鲜明对比, 说明 PXR 及其他核受体并不能完全解释 CYP3A 的诱导模式, 体内一些重要的转录因子可能参与转录起始复合物的形成并对 PXR 介导的 CYP3A 转录活化产生增强、减弱甚至抑制效应。Elsa 等<sup>[11]</sup> 利用 EMSA 方法确证在 CYP3A1 启动子区域含有的两个 CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBPα) 的结合位点分别位于 CYP3A1 基因座的 -300 和 -600 bp 处, 将两个顺式作用元件单独或共同突变后 C/EBPα CYP3A1 的转录活化消失; 时程分析显示, 老鼠给予地塞米松 0.5 ~ 4 h 内 C/EBPα 的 mRNA 水平达到最高, 明显早于 CYP3A1 被诱导后 mRNA 出现最高水平的时间点 (4 ~ 21 h)。这些数据说明转录因子 C/EBPα 可作为 CYP3A1 的一个增强子, 参与糖皮质激素对 CYP3A1 的转录活化。尽管此后证实人 CYP3A4 启动子区域同样含有 C/EBPα 结合位点 (-132 ~ -121 bp), 但 C/EBPα 与 PXR 之间的相互作用模式及对 CYP3A 转录的影响仍有待深入研究。Vicent 等<sup>[12]</sup> 采用 DNA 酶 I 足迹法结合生物信息学分析, 在 CYP3A4 转录起始位点至上游 250 bp 序列内找到 Sp1, AP2, C/EBPα, HNF3 等转录因子的结合位点, 并验证其中的一些转录因子会对 CYP3A 基础和可诱导表达的水平产生影响, 表现出基因调控的复杂性。

### 2.2.3 信号转导途径参与 PXR-CYP3A 的转录活化

细胞信号转导途径对于维持细胞的增值、分化及凋亡有重要作用, 近期发现一些信号通路参与 PXR 介导的 CYP3A 转录活化。Ding 等<sup>[13]</sup> 在研究药物 forskolin 对 CYP3A 的诱导机制时发现, forskolin 可以作为 PXR 的配体, 激活 PXR 并诱导 CYP3A 基因表达, 同时激活的蛋白激酶 A (PKA) 信号转导通路能够增强这种诱导效应; 哺乳双杂交法显示, 激活的 PKA 通路可以加强 PXR 与类固醇受体共激活蛋白 (SRC1) 的相互作用, 削弱与核受体共抑制蛋白

(NCOR1)的相互作用,使得 PXR对靶基因的转录增强;激酶分析 PXR为 PKA的底物,这些表明 PKA信号通路通过改变 PXR的磷酸化水平来调控 CYP3A对外源物的应答。与 PKA信号通路对 PXR的作用相反,激活的蛋白激酶 C(PKC)通路削弱了 PXR与 SRC1的相互作用,反而增强与 NCOR1的相互作用,从而抑制了 PXR对 CYP3A的转录活化<sup>[14]</sup>。虽然 PKA和 PKC两条信号通路均通过改变 PXR或其辅因子的磷酸化状态来调控 PXR介导的 CYP3A转录活化,但对靶基因表达调控作用截然相反,由于 PKA和 PKC通路在机体内执行重要的生理功能,这种调控方式差异性的生理及病理意义尚待研究。

### 2.3 药物对 PXR-CYP3A途径的影响及可能产生的药物相互作用

基于 PXR调控 CYP3A诱导表达机制发现许多药物对 PXR都有潜在的激活能力,并最终诱导 CYP3A表达。临床上有大于 50%的药物经 CYP3A代谢,因此这种诱导效应会加速联合用药中其他药物的代谢。许多药物相互作用的分子机制也因此得到了阐释。

最具代表性的是抗抑郁药金丝桃(St. John's wort)提取物。患者在服用此药并服用其他药物如免疫抑制剂环孢素或 HIV蛋白酶抑制剂 indinavir时<sup>[15]</sup>,这些药物的血药浓度均明显下降,导致患者出现免疫排斥或 HIV病毒载量上升,降低了临床治疗效果甚至威胁患者生命安全。研究发现,金丝桃中的一种主要抗抑郁成分 hyperforin与 PXR具有很高的亲和力( $K_i$ 约为  $20 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),结合后激活 PXR,诱导 CYP3A4高表达而加速了其他药物的代谢,降低了这些药物的治疗效果,阐明了此类药物相互作用的分子机制<sup>[16]</sup>。新药 Avasimibe是 ACAT抑制剂,用于治疗早期动脉粥样硬化,临床药物相互作用实验显示 Avasimibe<sup>[17]</sup>能使咪达唑仑(CYP3A底物)的口服消除速率增加 6倍。进一步实验显示,Avasimibe能激活 hPXR,进而表现出对 CYP3A的强诱导效应。Avasimibe通过诱导 CYP3A改变了其他药物的药代动力学特征,在临床用药应注意潜在的药物相互作用发生。克林霉素和利福霉素是对鸟结核分支杆菌(MAC)有效的抗生素,在治疗结核病时常联合应用。Yamamoto等<sup>[18]</sup>研究了 CYP3A4经利福霉素诱导后对克拉霉素代谢的影响,结果显示 9名 MAC感染的患者在联合应用利福霉素后,克拉霉素血药浓度均明显下降,其代谢产物 14-羟基克林霉素浓度无明显变化,由于其代谢产物的药效低于

原药,利福霉素和克拉霉素联合应用应注意监测克拉霉素的血药浓度以提高治疗效果。

酶诱导可导致药物相互作用,特别是在治疗如艾滋病、癫痫等疾病时,应注意联合用药时易出现药物对酶的诱导效应及药物间的相互作用。因此利用 PXR-CYP3A理论合理制定给药方案,具有一定的临床意义。目前已发现许多药物对 PXR有激活作用,如抗结核药利福平、抗炎药地塞米松、抗雌激素药它莫西芬、HIV蛋白酶抑制剂利托纳韦、抗高血压药安体舒通、降脂药洛伐他汀等。临床将这些具有 PXR激活作用的药物和其他药物联合应用时要警惕可能产生不良的药物相互作用。

### 2.4 内源性物质通过 PXR-CYP3A途径对机体生理功能的影响

PXR-CYP3A途径在内源性物质代谢中同样扮演着重要角色,通过这种途径使 CYP3A激活会对机体内一些内源性物质如激素、脂肪酸、前列腺素等的代谢产生影响,从而改变机体的某些正常生理功能。石胆酸(LCA)作为内源性疏水二级胆酸由细菌在小肠内对鹅脱氧胆酸进行  $7\alpha$ -脱羟基形成, LCA在肝脏蓄积会造成肝内胆淤积进而导致不可逆转的肝损伤。研究显示<sup>[19]</sup> LCA能激活 PXR并诱导 CYP3A表达,从而加速 LCA转化为亲水的 OH-LCA,使其利于排出体外,减少由于胆汁淤积造成的肝损伤,起到保护肝脏的作用。由此可见, PXR-CYP3A途径执行很多生理功能,在维持机体内环境稳态中发挥重要作用。

### 3 PXR受体调控的 CYP3A诱导在新药研发中的应用

由于药物对 CYP3A诱导会加速同时服用药物的代谢,产生潜在的药物相互作用,国外新药研发后期常利用人原代肝细胞鉴定新药是否为 CYP3A的诱导剂。之所以在研发后期才进行此项工作,主要是人来源的肝细胞不易获得而动物原代肝细胞又不能完全反映人 CYP3A4的诱导特性,对化合物库进行筛选费用也较昂贵。PXR作为外源化合物诱导 CYP3A表达的关键转录调控子的理论已被广泛接受,因此在药物研发早期即对化合物库中的海量化合物进行 PXR激活特性筛查,可以间接反映其是否具有 CYP3A的诱导特性,能激活 PXR受体的化合物可能导致不期望的药物相互作用或产生毒性代谢产物,研发初始阶段即淘汰这些化合物可以减少新药上市后产生不良药物相互作用的风险,同时费用大大降低。例如曲格列酮作为治疗糖尿病的药物,

从市场上撤下主要是由于罕见的肝脏毒性。研究发现曲格列酮在治疗剂量下能够通过 PXR 介导的 CYP3A 激活途径,将其代谢成为具有潜在肝毒性的苯醌<sup>[20]</sup>,相反通过结构改造后的罗格列酮和吡格列酮无 PXR 激活特性,故不产生苯醌,即无明显肝毒性。抗癌药 paclitaxel 也是 PXR 激活剂,能通过 PXR-CYP3A 途径使其从体内迅速消除而达不到治疗效果,而其类似物 taxotere 则无 PXR 激活特性,有效提高了药物的生物利用度。可见,研发初始阶段即进行 PXR 激活特性筛查可选出较优越的候选化合物,提高了新药上市后的安全性。

鉴于 PXR-CYP3A 在药物代谢中的重要意义和其在 新药设计和筛选中所具有的广阔应用前景,涌现出许多新的研究方法来实现先导化合物对 PXR 的激活特性筛选,选出非 PXR 激活型的前导化合物用以克服多药抗性和药物相互作用。首先基于细胞的报告基因技术 (cell-based reporter assay) 可以初步筛选出对 PXR 具有激活特性的先导化合物,本实验室已建立了基于此方法的相关技术平台并正在对一些天然产物进行筛选。SR12813 是迄今发现 PXR 最强的激活剂。同时 PXR 最强激活剂的获得为发展基于 PXR 的配体结合实验提供了可能,用此方法可检测化合物库中海量化合物是否通过与 PXR 受体的直接相互作用而激活 PXR。兼顾到新药筛选中的高通量特性,产生了基于 PXR 的亲近闪烁检测法 (scintillation proximity assay, SPA),将 PXR 的配体结合区作为药物靶位附着在能激发冷光的圆球微粒表面,同时将 SR12813 进行同位素标记,二者特异性结合后在近距离释放射线能量激发冷光,继而探测器所监测并记录信号,这样就可以对化合物库中的海量化合物是否与标记的 SR12813 竞争结合 PXR 进行筛选,从而找到与 PXR 有直接作用进而诱导 CYP3A 表达的化合物。在药物发现过程中淘汰这些化合物,将加速新药研发的进程并有助于找到更安全有效的药物,使得在临床前预测药物相互作用成为可能。

#### 4 问题与展望

尽管 PXR 受体调控的 CYP3A 诱导及其在药物代谢中的重要意义已倍受关注,但目前该领域仍有许多问题尚未解决。首先随着对 CYP3A 诱导表达调控研究的深入,发现 CAR 与 PXR 以 cross-talk 方式共同调节 CYP3A 转录,因此有待发现更多的核受体或辅因子在此过程中所扮演的角色。其次作为近年来发现的核受体成员,同许多核受体成员一样,除

了以 CYP3A 作为靶基因参与药物代谢外, PXR 很可能在人体生理活动中扮演着重要角色,即某些执行重要功能的基因或许会受到 PXR 的调控,而这些靶基因有待于进一步发现。此外,在疾病状态下 PXR 的表达情况及对机体生理功能的影响也未研究清楚; PXR 与癌症的关系及是否由于对致癌物的代谢产生影响而致癌症易感; PXR 的遗传多态性是否决定了 CYP3A 的遗传多态性,这些问题都有待于进一步深入研究。

PXR 受体的克隆及其参与 CYP3A 的转录调控,是近年来药物代谢领域的重要进展,特别是在新药研发领域利用 PXR 的分子生物学特性可以实现对化合物库的高通量筛选,早期淘汰对 CYP3A 有诱导作用的化合物,为发展安全有效的药物提供了有力的工具。从类固醇激素对 CYP3A 具有诱导作用的现象到近年来此信号通路的阐明,从内源性激素信号转导通路到药物代谢酶系统,相信随着生命科学的发展,越来越多像 PXR 的核受体及其所执行的功能会得到阐明。

#### References

- [1] David R. Cytochrome P450 and the individuality [J]. Arch Biochem Biophys, 1999, 369: 1 - 10.
- [2] Kliewer SA, Moore JT, Wade L, et al. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway [J]. Cell, 1998, 92: 73 - 82.
- [3] Watkins RE, Wisely GB, Moore LB, et al. The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity [J]. Science, 2001, 292: 2329 - 2333.
- [4] Xie W, Barwick JL, Downes M, et al. Humanized xenobiotic response in mice expressing nuclear receptor SXR [J]. Nature, 2000, 406: 435 - 439.
- [5] Zhang J, Kuehl P, Green ED, et al. The human pregnane X receptor: genomic structure and identification and functional characterization of natural allelic variants [J]. Pharmacogenetics, 2001, 11: 555 - 572.
- [6] Phillips A, Hood SR, Gibson GG, et al. Impact of transcription factor profile and chromatin conformation on human hepatocyte CYP3A gene expression [J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33: 233 - 242.
- [7] Song X, Xie M, Zhang H, et al. The pregnane X receptor binds to response elements in a genomic context-dependent manner and PXR activators rifampicin selectively alters the binding among target genes [J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32: 35 - 42.
- [8] Michale EW, Erika B, Akiko U, et al. The environmental pollutant 1, 1-dichloro-2, 2-bis(4-ethylphenyl) ethylene induces rat hepatic cytochrome P450 2B and 3A expression through the constitutive androstane receptor

- and pregnane X receptor [ J ]. Mol Pharmacol, 2003, 64: 474 - 481.
- [ 9 ] Lionel D, Ourlin JC, Pascussi JM, et al. Expression of CYP3A, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the Vitamin D receptor pathway in primary human hepatocyte [ J ]. J Biol Chem, 2002, 277: 25125 - 25132.
- [ 10 ] Rommel G, Lee W, Brenda F, et al. The orphan nuclear receptor HNF4 $\alpha$  determines PXR- and CAR-mediated xenobiotic induction of CYP3A4 [ J ]. Nat Med, 2003, 9: 220 - 224.
- [ 11 ] Rodrigues E, Vilarem MJ, Ribeiro V, et al. Two CCAAT/enhancer binding protein sites in the cytochrome P4503A1 locus [ J ]. Eur J Biochem, 2003, 270: 556 - 564.
- [ 12 ] Vicent B, Kevin T, Gordon G, et al. Role of Spl, C/EBP $\alpha$ , HNF3 and PXR in the basal- and xenobiotic-mediated regulation of the CYP3A4 gene [ J ]. Drug Metab Dispos, 2004, 32: 525 - 535.
- [ 13 ] Ding XS, Jeff L. Induction of drug metabolism by forskolin, the role of the pregnane X receptor and PKA signal transduction pathway [ J ]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312: 849 - 856.
- [ 14 ] Ding XS, Jeff L. Repression of PXR-mediated induction of hepatic CYP3A gene expression by protein kinase C [ J ]. Biochem Pharmacol, 2005, 69: 867 - 873.
- [ 15 ] Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, et al. Indinavir concentrations and St John's wort [ J ]. Lancet, 2000, 355: 547 - 548.
- [ 16 ] Moore LB, Goodwin B, Jones SA, 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: 7500 - 7502.
- [ 17 ] Jasminder S, Mark A, Zheng XX, et al. Avasimibe induces CYP3A4 and multiple drug resistance protein 1 gene expression through activation of the pregnane X receptor [ J ]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 306: 1027 - 1034.
- [ 18 ] Yamamoto F, Harada S, Mitsuyama T, et al. Concentration of clarithromycin and 14-R-hydroxy-clarithromycin in plasma of patients with *Mycobacterium avium* complex infection, before and after the addition of rifampicin [ J ]. Jpn J Antibiot, 2004, 57: 124 - 133.
- [ 19 ] Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity [ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 3369 - 3374.
- [ 20 ] He K, Woolf TF, Kindt EK, et al. Troglitazone quinone formation catalyzed by human and rat CYP3A: an typical CYP oxidation reaction [ J ]. Biochem Pharmacol, 2001, 62: 191 - 198.