

尿苷二磷酸葡醛酸转移酶的研究进展

崔冬雪

(邢台市人民医院药剂科, 河北 邢台 054000)

摘要: 尿苷二磷酸葡醛酸转移酶(UGT)是体内最重要的 II 相代谢酶,它可以参与许多内源性物质如胆红素、甾体激素、甲状腺激素、胆汁酸和脂溶性维生素等的代谢,在许多药物如阿片类药物、镇痛药、非甾体抗炎药和抗惊厥药等的代谢中也发挥着重要的作用。UGT 在药物的吸收、分布、代谢和排泄中发挥重要作用。研究 UGT 特别是其基因多态性及其介导的药物-药物相互作用不仅可以指导临床用药,也可以揭示内源性物质代谢紊乱的机制。本文就 UGT 的分类、组织分布、对药物吸收的影响、基因多态性及其所介导的药物-药物相互作用进行综述。

关键词: 尿苷二磷酸葡醛酸; 转移酶类; 药物相互作用; 多态性, 单核苷酸

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)01-0123-04

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.01.024

代谢转化是药物从体内消除的主要过程,包括 I 相代谢和 II 相代谢。I 相代谢反应主要由肝细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶催化,常见的代谢反应为氧化还原或水解。在 II 相代谢中,药物或 I 相代谢产物与内源性物质如葡醛酸、硫酸和甘氨酸发生结合反应,水溶性增加,更有利于从体内清除。进入人体的药物中,有 40% ~ 70% 是通过 II 相代谢反应代谢清除的^[1-2]。尿苷二磷酸葡醛酸转移酶(UDP-glucuronosyltransferases, UGT)家族所催化的葡萄糖醛酸化反应是一种重要的药物 II 相代谢反应,占有 II 相反应的 35% 左右^[3]。UGT 催化的药物代谢反应影响药物的许多药动学特征如药物的半衰期、清除率和生物利用度等,近年来引起人们的关注。本文主要就 UGT 的分类、组织分布、对药物吸收的影响、基因多态性及其所诱导的药物-药物相互作用进行综述。

1 UGT 的分类

与 CYP 相似,UGT 也是酶的超家族^[4]。UGT 超家族含有 117 种酶,被分为 4 个家族:UGT1, UGT2, UGT3 和 UGT8^[5]。在这 4 个家族中,UGT1 和 UGT2 借助 UDP-葡醛酸去糖苷化的内源性或者外源性化学物质,可以代谢外源物质和药物、毒物或者致癌物等。而 UGT8 则借助于尿苷-5'-二磷酸半乳糖去乳糖苷化神经酰胺,在鞘脂类和脑苷脂类的生物合成中发挥重要作用。目前,UGT3 的作用尚不清楚。UGT1 家族包括 9 个亚型,即 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 和 UGT1A10。UGT1 家族的亚型均由人类 UGT1 基因所编码,UGT1 基因位于 2 号染色体的 2q37 位,含有 2 ~ 5 个保守的外显子和多于 13 个特异性的外显子。因此,所有的亚型都有相同的羧基端和不同的氨基端。人类的 UGT2 家族包括 2 个亚家族:UGT2A 和 UGT2B,位于染色体 4(q)13 位置上。UGT2B 家族包括以下亚型:UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B11, UGT2B15, UGT2B17 和

UGT2B28。UGT2B7 和 UGT2B15 可以参与很多药物如吗啡、双氯芬酸、恩他卡朋和奥沙西洋等的代谢,因而在临床上具有重要的意义。

2 UGT 的组织分布

在细胞中,UGT 主要位于内质网的脂质双层上,与 CYP 相邻。这种独特的位置分布使得 UGT 除了可以对原形化合物进行催化外,也有助于 UGT 代谢 CYP 的产物。例如,UGT 可把 CYP 产生的氧化产物转化为水溶性更强的化合物。因此,UGT 可以调节血液和组织中的原形药物及其 I 相代谢产物的浓度。UGT 在组织中的分布和 CYP 相似,其主要分布于药物代谢或排泄的组织或器官如肝和肾等。肝中表达的 UGT 主要包括 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B11, UGT2B15, UGT2B17 和 UGT2B28,而肾中的 UGT 主要包括 UGT1A3, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7 和 UGT2B17^[6-7]。另外,UGT 在胃肠道如胃、小肠和结肠中也有表达,从而可以最快、最直接地影响药物的吸收。UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10 和 UGT2B15 主要在小肠中表达,而结肠中主要表达 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10 和 UGT2B7。除此之外,UGT1A 和 UGT2B 亚型在不同组织中的表达也不同,如 UGT1A8 和 UGT1A10 只在胃肠道中表达,在肝中检测不到它们的表达。UGT1A5, UGT1A7, UGT1A10 和 UGT2B28 在胃肠道中的表达高于在肾中的表达^[8]。UGT2A1 主要在鼻腔内皮细胞中表达^[9]。另外,UGT2B 家族中的 UGT 主要表达于类固醇敏感的组织如前列腺和乳腺中。脑和胎盘中也存在 UGT,在这些组织中的药物也可发生葡醛酸化反应^[10]。

3 UGT 在药物吸收中的作用

很多年来,肝一直被认为是药物代谢的主要器官。然而,近年来的研究发现,除 CYP 外,小肠还可以通过 UGT 所介导的葡醛酸化反应影响药物的吸收,从而影响药物的生物

作者简介: 崔冬雪(1967-),女,副主任药师,主要从事临床药理学和药房管理工作。

通讯作者: 崔冬雪, E-mail: 897098379@qq.com

利用度。体内和体外实验结果表明,尽管肝和小肠中均可以发生葡醛酸化反应,但绝大多数的葡醛酸化反应发生在小肠中。例如,口服的多酚酸类化合物如一些黄酮类化合物,易于在胃肠道中发生葡醛酸化反应而影响药物的生物利用度^[11]。当受试者每天口服 60 mg 选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬时,药物的绝对生物利用度仅有 2%^[12]。雷洛昔芬主要依靠小肠中的 UGT_{A8} 和 UGT_{1A10} 催化诱导,以葡醛酸化代谢产物的形式排出体外,尿液中的原形药物仅有 1%,表明葡醛酸化可以显著影响药物的口服生物利用度^[13]。

4 UGT 催化产物的生物活性

UGT 催化药物分子、药物的 I 相代谢产物或者内源性物质与尿苷二磷酸的葡醛酸反应,生成缩合产物^[14]。UGT 可以识别酚羟基、醇羟基、羧基、氨基和巯基等基团,生成 O-,N-,C-,或者 S-葡醛酸产物^[2,15]。UGT 的内源性底物包括胆红素、甾体激素、甲状腺激素、胆汁酸和脂溶性维生素。而外源性的药物主要包括阿片类药物、镇痛药、非甾体抗炎药和抗惊厥药。一些同时具有羟基和羧基的化合物如麦考酚酸和二氟尼柳等则可以形成 2 种形式的葡醛酸产物。葡醛酸化反应可以使化合物的活性或者毒性降低^[16],同时加速化合物的清除。另一方面,葡醛酸结合物可以产生与原形药物相同或者更强的药理作用,甚至产生完全不同的作用^[17]。

虽然大多数药物通过氧化或者还原反应(I 相代谢反应)产生具有药理活性的代谢产物,但是在某些情况下,葡醛酸结合物可以通过与受体的非共价结合作用产生药理活性。例如,吗啡的葡醛酸化物比原形的药理作用更强^[18]。在人体内,吗啡的葡醛酸化可以发生在 3-OH 和 6-OH 上。但是只有 6-OH 吗啡的葡醛酸结合物是活性物质,即 6-OH 吗啡的葡醛酸化物可以被认为 μ 阿片受体的完全激动剂。在人体内,有 10% ~ 20% 的吗啡会被 UGT_{2B7} 转化为 6-OH 葡醛酸化物。另外,依折麦布的代谢物 and 原形药物对其作用靶点具有同等的药理作用^[19]。这表明许多药物的葡醛酸结合物也具有药理活性。

从毒性方面来看,葡醛酸化反应可以从 2 个方面产生毒性,一方面是葡醛酸结合物与蛋白质或者核酸等结合后,可以影响正常的细胞功能,甚至诱导产生针对药物-蛋白加合物的免疫反应。另一方面是葡醛酸结合物可以通过和转运体相互作用而产生毒性。由于化合物中葡萄糖基团的存在,大多数的葡醛酸结合物是多药耐药相关蛋白 2 (MRP2) 转运体的底物,转运体的存在能够促进毒物或者致癌物进入胆管、肠道、肾和膀胱等器官或组织,从而产生器官特异性毒性^[20]。尽管大多数葡醛酸结合物结构稳定,但是如果葡萄糖基团与异羟肟酸基团或者羧基结合后,就会产生毒性。值得一提的是,含羧基的化合物发生葡醛酸化反应会形成含酰基的化合物,这种含酰基的化合物可以通过开环变构产生含醛基的中间体,中间体再进一步与蛋白质中的赖氨酸残基或者核酸聚合,产生它们的加合物。而加合物的产生可能诱发超敏反应、器官毒性(肝和肾毒性等)、突变和癌变等。有时,即使化合物中不含羧基,当化合物进入体内后可以首先通过 I 相代谢反应产生羧基,从而进一步产生毒性。

5 UGT 的抑制和诱导

多种因素可影响 UGT 的活性,如年龄、饮食、疾病状态、种族、基因多态性和激素等^[21],脂肪肝病理状态下大鼠肝中 UGT 的产生增加^[22]。目前的研究热点主要集中于 UGT 的基因多态性和其所诱导的药物-药物的相互作用。众所周知,临床上对于疾病的治疗,经常需要同时应用 2 种或多种药物,因此产生了药物-药物相互作用的风险。UGT 介导的药物相互作用主要体现在 UGT 的抑制和诱导。

酶的抑制使药物的代谢减少,血药浓度升高,从而导致不良反应增加,甚至危及生命。临床上酶的抑制相对于酶的诱导更容易引起药物-药物相互作用。近年来研究表明,许多药物可以抑制 UGT 的活性。例如,表皮生长因子抑制剂厄洛替尼在 UGT_{1A1} 重组酶温孵体系中竞争性地抑制 4-MU 葡醛酸化反应, K_i 值为 $(0.64 \pm 0.06) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,提示厄洛替尼是 UGT_{1A1} 的竞争性抑制剂^[23]。而氯胺酮则可抑制 UGT 与吗啡和可待因发生药物-药物的相互作用^[24]。抗癫痫药拉莫三嗪在体内首先被代谢形成葡醛酸结合物,然后随尿液清除^[25]。体外研究表明,UGT_{1A3}, UGT_{1A4} 和 UGT_{2B7} 均可能参与拉莫三嗪的代谢^[26]。同时服用丙戊酸和拉莫三嗪,可以使拉莫三嗪的 AUC 值增加,半衰期延长,提示丙戊酸对上述的 UGT 具有抑制作用^[27]。

体外肝细胞实验表明,UGT 和 CYP 相似,可以被特定的药物所诱导。许多 CYP 酶的诱导剂如口服避孕药、利福平、苯巴比妥、苯妥英和卡马西平等均可以诱导 UGT 的表达^[28],并引起临床上的药物-药物相互作用。例如,利福平通过 UGT 的诱导作用,使合用药物霉麦考酸体内的原形药物浓度降低,与此同时,体内霉麦考酸葡醛酸结合物的浓度增加^[39]。

6 UGT 的基因多态性

和 CYP 相似,UGT 基因多态性会导致体内的药物代谢特征在不同人体之间产生巨大差异。对于治疗指数窄或者毒性高的化合物来说,给予这些药物可能产生非常严重的毒性作用^[30]。这就要求临床用药时参考 UGT 的基因多态性进行个体化给药。

UGT_{1A1} 的基因多态性被广泛的研究,UGT_{1A1} 基因突变可导致蛋白部分活性缺失(导致 Crigler-Najjar II 型和 Gilberts 综合征)或蛋白功能全部缺失(如 Crigler-Najjar I 型高胆红素血症)。基因多态性导致 UGT_{1A1} 功能部分或全部丧失可使血液中游离胆红素的含量增加,游离胆红素透过血脑屏障,在脑部聚集而使新生儿大脑功能受损。在白种人中,Gilberts 综合征与 UGT_{1A1} 基因启动子区域的基因突变 UGT_{1A1} * 28 有关,UGT_{1A1} * 28 是启动子区 TATA 盒的插入性突变,即 AA (TA) 7TAA,重复序列越多则使 UGT_{1A1} 蛋白表达水平越低,并使 UGT_{1A1} 的转录活性降低^[31]。白种人 UGT_{1A1} * 28 等位基因的频率约为 40%^[32]。

7 展望

作为体内生物转化的重要代谢酶,UGT 具有重要的生理功能。UGT 除了可以调节机体内源性物质的代谢稳态,更重要的是参与药物的体内转化过程。由于 UGT 体内分布

的广泛性,其对药物的体内过程具有非常重要的影响。近年来,越来越多的研究发现 UGT 基因多态性引起的遗传性疾病及基于 UGT 诱导或抑制所介导的药物-药物相互作用。当然 UGT 还有很多方面需要更深入的探索,如开发更多的体外特异性底物和抑制剂用于从体外实验预测体内的药物相互作用,选择合理的实验动物模型预测人体内的药物相互作用等。研究 UGT 对于了解药物的体内代谢过程、药物的治疗机制和指导临床用药具有非常重要的作用。

参考文献:

- [1] King CD, Rios GR, Green MD, Tephly TR. UDP-glucuronosyltransferases[J]. *Curr Drug Metab*, 2000, **1**(2):143-161.
- [2] Fisher MB, Paine MF, Strelevitz TJ, Wrighton SA. The role of hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferases in human drug metabolism[J]. *Drug Metab Rev*, 2001, **33**(3-4):273-297.
- [3] Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics[J]. *Science*, 1999, **286**(5439):487-491.
- [4] Burchell B, Ebner T, Wooster W, et al. The UDP-glucuronosyltransferase gene family: Function and expression of human UGTs[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2011, **3**(Suppl):22.
- [5] Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, Guillemette C, Ikuhashi S, Iyanagi T, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, **15**(10):677-685.
- [6] McGurk KA, Brierley CH, Burchell B. Drug glucuronidation by human renal UDP-glucuronosyltransferases[J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, **55**(7):1005-1012.
- [7] Soars MG, Riley RJ, Findlay KA, Coffey MJ, Burchell B. Evidence for significant differences in microsomal drug glucuronidation by canine and human liver and kidney[J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, **29**(2):121-126.
- [8] Ohno S, Nakajin S. Determination of mRNA expression of human UDP-glucuronosyltransferases and application for localization in various human tissues by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, **37**(1):32-40.
- [9] Jedlitschky G, Cassidy AJ, Sales M, Pratt N, Burchell B. Cloning and characterization of a novel human olfactory UDP-glucuronosyltransferase[J]. *Biochem J*, 1999, **340**(Pt 3):837-843.
- [10] Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, **106**(1):97-132.
- [11] Wu B, Kulkarni K, Basu S, Zhang S, Hu M. First-pass metabolism via UDP-glucuronosyltransferase: a barrier to oral bioavailability of phenolics[J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(9):3655-3681.
- [12] Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, **42**(4):361-372.
- [13] Kemp DC, Fan PW, Stevens JC. Characterization of raloxifene glucuronidation *in vitro*: contribution of intestinal metabolism to presystemic clearance[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, **30**(6):694-700.
- [14] Anzenbacher P, Zanger UM. *Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics*[M]. Germany: Wiley-VCH, 2012:67-116.
- [15] Kaivosaaari S, Finel M, Koskinen M. N-glucuronidation of drugs and other xenobiotics by human and animal UDP-glucuronosyltransferases[J]. *Xenobiotica*, 2011, **41**(8):652-669.
- [16] Bushey RT, Chen G, Blevins-Primeau AS, Krzeminski J, Amin S, Lazarus P. Characterization of UDP-glucuronosyltransferase 2A1 (UGT2A1) variants and their potential role in tobacco carcinogenesis[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, **21**(2):55-65.
- [17] Sallustio BC. Glucuronidation-dependent toxicity and bioactivation[J]. *Adv Mol Toxicol*, 2008, **2**:57-86.
- [18] Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, part I[J]. *Psychosomatics*, 2003, **44**(2):167-171.
- [19] van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Davis HR. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, **134**(2):409-417.
- [20] Sallustio BC, Sabordo L, Evans AM, Nation RL. Hepatic disposition of electrophilic acyl glucuronide conjugates[J]. *Curr Drug Metab*, 2000, **1**(2):163-180.
- [21] Court MH. Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system[J]. *Drug Metab Rev*, 2010, **42**(1):209-224.
- [22] Xu J, Kulkarni SR, Li L, Slitt AL. UDP-glucuronosyltransferase expression in mouse liver is increased in obesity- and fasting-induced steatosis[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, **40**(2):259-266.
- [23] Liu Y, Ramirez J, House L, Ratain MJ. Comparison of the drug-drug interactions potential of erlotinib and gefitinib via inhibition of UDP-glucuronosyltransferases[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, **38**(1):32-39.
- [24] Uchaipichat V, Raungrut P, Chau N, Janchawee B, Evans AM, Miners JO. Effects of ketamine on human UDP-glucuronosyltransferases *in vitro* predict potential drug-drug interactions arising from ketamine inhibition of codeine and morphine glucuronidation[J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, **39**(8):1324-1328.
- [25] Argikar UA, Rimmel RP. Variation in glucuronidation of lamotrigine in human liver microsomes[J]. *Xenobiotica*, 2009, **39**(5):355-363.
- [26] Yuen AW, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1992, **33**(5):511-513.
- [27] Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, **61**(2):191-199.
- [28] Soars MG, Petullo DM, Eckstein JA, Kasper SC, Wrighton SA. An assessment of UDP-glucuronosyltransferase induction using primary human hepatocytes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, **32**(1):140-148.
- [29] Naesens M, Kuypers DR, Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, Verbeke K, et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **80**(5):509-521.
- [30] Hirata-Koizumi M, Saito M, Miyake S, Hasegawa R. Adverse events caused by drug interactions involving glucuronidation of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2007, **32**(2):177-185.
- [31] Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Russo A, Buonadonna A, D'Andrea M, et al. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, **24**(19):3061-3068.
- [32] Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, **9**(6):703-715.

Progress of UDP-glucuronosyltransferases

CUI Dong-xue

(*Pharmacy Department, People's Hospital of Xingtai City, Hebei Province, Xingtai 054000, China*)

Abstract: UDP-glucuronosyltransferases (UGT) are the most important phase II drug metabolizing enzyme, which can metabolize not only various endogenous substances, such as bilirubin, steroid hormones, thyroid hormones, bile acids and fat-soluble vitamins, but also many drugs, such as opioids, analgesics, NSAID and anticonvulsants. UGT plays an important role in drug absorption, metabolism, distribution and excretion. Furthermore, the inhibition or induction of UGT could not only result in serious drug-drug interactions, but also induce metabolic disorders of endogenous substances, for which evaluation of the inhibitory or induction effects of compounds on UGT is very important in clinic. This paper reviewed UGT in terms of its classification, tissue distribution, effect on drug absorption, gene polymorphism and related drug-drug interactions.

Key words: uridine diphosphate glucuronic acid; transferases; drug interactions; polymorphism, single nucleotide

Corresponding author: CUI Dong-xue, E-mail: 897098379@qq.com

(收稿日期: 2012-05-10 接受日期: 2012-10-30)

(本文编辑: 付良青)

“中国药理学会第十二次全国学术大会”通知

为积极配合我国“重大新药创制”科技重大专项的实施,不断提高创新药物研发和临床合理用药的水平,及时交流我国药理学研究取得的新成果和新经验、增进会员之间的交流与合作,经中国药理学会第十届常务理事会讨论决定,于 2013 年 7 月 9-12 日在上海市召开“中国药理学会第十二次全国学术大会”。本次大会与“第十二届亚洲太平洋地区药理学家联盟会议”联合召开,并将在会议期间举行“第二届中-英药理学联合会议”和“中国药理学会-香港药理学会双边学术交流”,为广大药理学工作者提供形式多样的学术交流平台。会议主要包括大会特邀报告、专题报告、青年英文学术报告、壁报展示及学术研讨等。会议将邀请国内外从事实验药理学和临床医学研究的专家到会做学术报告。会议期间还将进行药理学研究相关仪器设备、药品试剂、图书杂志展销,为全国药理学工作者提供药理学信息服务。

会议开展的专题报告拟分为基础药理学、临床药理学、“组学时代”新药研发、中药及天然产物药理、药物研究与代谢组学、新药毒理学、药理学研究新技术、药理学高等教育与心脑血管药理和精神神经药理等。

会议征稿范围:本次会议接受药理学以及相关学科的英文研究论文和综述性文章摘要。参会论文摘要投稿截止日期:2013 年 4 月 15 日。参会论文通过中国药理学会网站(www.cnphars.org)提交并注册,第一作者每人限投一篇。

其他具体事宜见中国药理学会网站(www.cnphars.org)“中国药理学会第十二次全国学术大会”第一轮通知。