

综 述

孕烷X受体在内源物质代谢中的功能

栾志琳, 霍笑笑, 管又飞*, 张晓燕

大连医科大学医学科学研究院, 大连 116044

摘 要: 核受体(nuclear receptor, NR)超家族成员孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)是一个配体激活型转录因子, 高表达于肝脏和肠组织, 在其它某些组织器官中也存在表达。PXR与维甲酸X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异源二聚体, 在招募大量共活化因子后, 与特异性DNA响应元件结合发挥转录调控功能。PXR是一个公认的外源物质感受器, 因此, PXR最初被认为是一种调节药物代谢酶和转运体的NR。但目前已知PXR也是同等重要的内源物质受体。最近的研究显示PXR激活可以调节体内葡萄糖代谢、脂质代谢、类固醇内分泌稳态、胆酸和胆红素去毒化、骨矿物质平衡和免疫炎症反应等, 本文就这几个方面对PXR作一个综述。

关键词: 孕烷X受体; 转录调控; 内源物质; 代谢

中图分类号: R33

Role of pregnane X receptor (PXR) in endobiotic metabolism

LUAN Zhi-Lin, HUO Xiao-Xiao, GUAN You-Fei*, ZHANG Xiao-Yan

Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: As a member of the nuclear receptor superfamily, the pregnane X receptor (PXR) is a ligand-activated transcription factor. PXR is highly expressed in liver and intestinal tissues, and also found in other tissues and organs, such as stomach and kidney. After heterodimerization with retinoid X receptor (RXR), PXR recruits numerous co-activating factors, and binds to specific DNA response elements to perform transcriptional regulation of the downstream target genes. As an acknowledged receptor for xenobiotics, PXR was initially considered as a nuclear receptor regulating drug metabolizing enzymes and transporters. However, nowadays, PXR has also been recognized as an important endobiotic receptor. Recent studies have shown that PXR activation can regulate glucose metabolism, lipid metabolism, steroid endocrine homeostasis, detoxification of cholic acid and bilirubin, bone mineral balance, and immune inflammation *in vivo*. This review focuses on the role of PXR in metabolism of endogenous substances.

Key words: pregnane X receptor; transcriptional regulation; endobiotics; metabolism

1 前言

孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR, NR1I2)是配体激活型转录因子核受体(nuclear receptor, NR)超家族成员, 在生物体代谢中发挥重要功能。1998年, PXR作为诱导细胞色素P450基因的外源感受器被识别, 通过与其他NR的序列同源性比对, 小鼠PXR(mPXR)首次被克隆, 并发现能被许多天然

化合物和人工合成化合物激活^[1]。随后, PXR在包括人类在内的多数哺乳动物和鱼类中被克隆。PXR蛋白结构包括典型NR的N末端非配体依赖性活化功能区1(activation function 1, AF1)、高度保守的DNA结合域(DNA-binding domain, DBD)、较不保守的铰链区、C末端配体结合域(ligand-binding domain, LBD)和活化功能区2(activation function 2,

AF2)(图1)^[2,3]。配体结合并激活PXR后,PXR由细胞质转移到细胞核与维甲酸X受体(retinoid X receptor, RXR)形成二聚体,在招募大量共活化因子后,PXR的DBD结构域通过两个高保守锌指基序以及P盒基序和D盒基序促进PXR的DNA结合特异性,从而确保PXR靶定并结合到其靶基因特异性5'启动子区的响应元件(response elements, REs)上(图2)^[4,5]。

因可以与数量极多的配体结合,PXR在众多NR中显得较为特殊。PXR的配体可以使PXR变成感受化学环境变化的完美工具。虽然PXR最初被确认为外源物质受体,但目前已知PXR也是同等

重要的内源物质受体。PXR在外源物质和内源物质的代谢中发挥多方面的功能(图2)。PXR内源性配体包括类固醇、胆汁酸等。许多研究显示PXR在葡萄糖和脂类代谢、类固醇激素稳态、胆酸和胆红素去毒化,骨矿物质平衡和免疫炎症反应中发挥功能。因此,PXR的活化参与许多病理-生理过程。本文就这几个方面对PXR在内源物质代谢中的功能作一个综述。

2 PXR调节葡萄糖代谢

血糖浓度主要依靠胰岛素、胰高血糖素、糖皮质激素等激素进行调节。激素主要通过调节糖代谢各途经的关键酶的活性以维持血糖浓度的相对恒定。PXR激活可以调节葡萄糖稳态,在小鼠原代肝细胞、人类肝癌HepG2以及Huh7细胞中,PXR激活抑制糖异生的关键酶葡萄糖6磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)的表达^[6-8]。Kodama等人的研究表明,PXR是与叉头框蛋白(forkhead box protein O1, FOXO1)、环磷腺苷响应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)和肝核因子4(hepatic nuclear factor 4, HNF4)相互作用来调节糖异生的^[8]。FOXO1在胰岛素缺乏时发挥G6Pase和PEPCK激活因子的功能。正常条件下,与胰岛素响应序列(insulin response sequence, IRS)结合后,胰岛素通过磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)-Akt通路将FOXO1遣出细胞核,从而抑制G6Pase和PEPCK表达,抑制FOXO1介导的糖异生反式

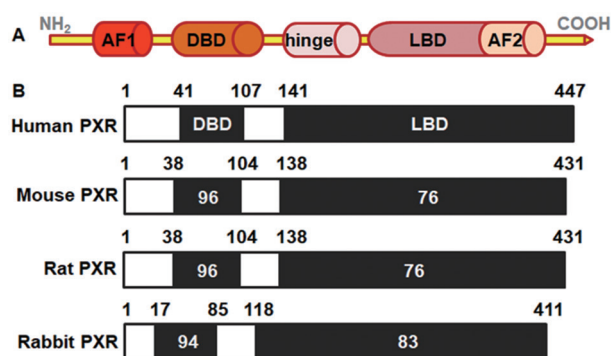


图1. 核受体PXR蛋白结构特征以及在种属间序列同源性比较

Fig 1. Structural characteristics of nuclear receptor pregnane X receptor (PXR, A) and comparison of PXR sequence homology among species (B). AF1: activation function 1; DBD: DNA-binding domain; LBD: ligand-binding domain; AF2: activation function 2.

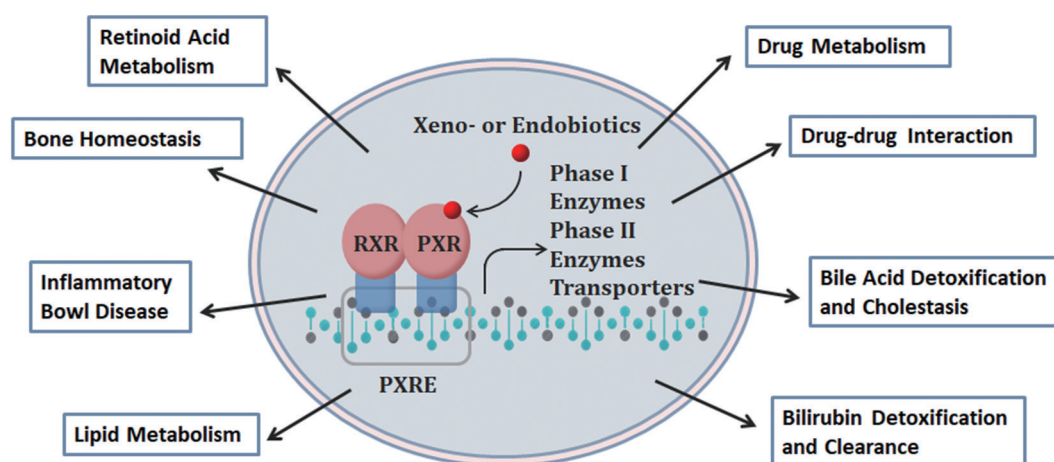


图2. 核受体PXR在外源和内源物质代谢中的功能

Fig 2. Role of PXR in metabolism of exogenous and endogenous substances. PXR: pregnane X receptor; PXRE: PXR response element; RXR: retinoid X receptor.

激活。胰高血糖素增加胞内 cAMP 的形成, 从而激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 进而激活结合和调节 G6Pase 和 PEPCK 转录的 CREB。而 PXR 可以抑制 CREB 与同源结合元件结合, 因而阻止了胰高血糖素激活的 G6Pase 的转录, 抑制糖异生过程^[7]。HNF4 与核受体共激活因子 PGC-1 α 一起正向调节糖异生。Bhalla 和其同事发现 PXR 能与 HNF4 竞争 PGC-1 α , 从而抑制糖异生^[6]。体内实验也证实了这些结果的可信性。Nakamura 等人证明在大鼠和小鼠体内, PXR 经 PCN 激活抑制了大、小鼠肝脏 G6Pase 和 PEPCK 的表达^[9]。同样, 利福平处理的 VP-hPXR 小鼠肝脏中, G6Pase 和 PEPCK 的表达也下降^[10]。而在 PXR 敲除小鼠中未出现此现象。G6Pase 和 PEPCK 表达下调可能表明 PXR 激活减少了肝细胞葡萄糖的输出, 潜在改善了 2 型糖尿病的葡萄糖平衡。也有研究显示 PXR 激活后肝脏的糖异生反应并不一致^[11, 12]。如前面所述, PXR 激活后, 小鼠肝脏和人类肝癌细胞 G6Pase 和 PEPCK 表达受抑制。然而, 人类原代肝细胞利福平处理 6 h 能够 2 倍诱导 G6Pase 的表达; 而人类原代肝细胞利福平处理 24 h, G6Pase 的 mRNA 比对照组减少 30%。另有研究表明辛伐他汀处理人类肝脏细胞 24 h, PEPCK1 mRNA 的表达是对照组的 7 倍。Gotoh 和 Negishi 发现人类肝细胞 PXR 能够直接与 G6Pase 和 PEPCK 的启动子结合来调节血糖, 并且有两种不同的结合位点。一个是经典的直接的 PXR 结合位点, 另一个是通过蛋白相互作用的 IRS 位点。激活 PXR 与启动子结合的过程需要血清 / 糖皮质激素调节激酶 2 (serum/glucocorticoid regulated kinase 2, SGK2) 去磷酸化共激活转录因子的参与。有意思的是, PXR 不仅改变了 SGK2 的磷酸化状态, 也能够与激活的 SGK2 基因启动子结合, 诱导 SGK2 的表达^[11]。PXR 介导人类肝糖异生的调节机制仍需进一步研究。

PXR 激活除了对糖异生过程起调节作用, 也参与了葡萄糖的氧化吸收过程。在大鼠肝细胞和小鼠原代肝脏细胞中, PCN 激活 PXR 从而下调葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter 2, GLUT2) 和葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 的表达^[13]。GLUT2 是肝和胰岛 B 细胞的葡萄糖转运蛋白, 可以快速转运餐后血浆中增加的葡萄糖, 有利于调节血糖浓度。GCK 促使葡萄糖磷酸化为 6 磷酸葡萄糖, 是糖酵解的第一步。有报道显示, 导致 GCK 活力减少的突变是

早发性 2 型糖尿病的病因, 而 GCK 激活剂作为 2 型糖尿病的潜在药物正在进行研究^[14]。由于 GLUT2 和 GCK 在餐后葡萄糖吸收中有重要的功能, 其调节异常可能参与 PXR 诱导的餐后高血糖。确实, 肝脏 GLUT2 和 GCK 敲除鼠在正常喂养情况下出现了轻度高血糖^[15, 16]。PXR 对 GLUT2 和 GCK 的调节在 HepG2 模型中得到证实。阿托伐他汀能降低 GLUT2 和 GCK 的蛋白水平, 并减少 HepG2 细胞葡萄糖的消耗和吸收。但是普伐他汀对 GLUT2 和 GCK 的表达没有影响, 对葡萄糖的利用也没有影响。基于体外研究, 阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀和氟伐他汀都是 PXR 活化剂, 而普伐他汀和罗素伐他汀不是 PXR 的激动剂。PXR 敲除或过表达相应地上调和下调 GLUT2 和 GCK 的表达^[17]。

3 PXR调节脂类代谢

甘油三酯和脂肪酸是重要代谢燃料。脂质稳态平衡脂质吸收合成与脂质代谢分泌。当葡萄糖和脂肪酸超出人体能量需求, 就会转化成甘油三酯存储于肝脏中。禁食或者运动过程中, 脂肪酸 β 氧化和生酮作用在脂肪细胞中增加, 从而促进酮体合成和能量产生。固醇调控元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 是脂质生成的主要调控分子。某些 NR, 如肝 X 受体 (liver X receptor, LXR)、HNF4 和 LRH-1, 通过调节 SREBP 的转录活性控制脂质稳态^[18-20]。Zhou 等人发现 PXR 以非 SREBP 依赖性的方式诱导脂质生成^[10]。VP-PXR 转基因小鼠出现肝内甘油三酯堆积, 并与脂肪酸转位酶 CD36 和某些其他脂质生成辅助酶的上调相关, 包括 SCD-1 和长链自由脂肪酸延伸酶。CD36 是具有广泛配体特异性的清道夫受体。CD36 的激活促进从循环系统中吸收自由脂肪酸, 可能参与肝性脂肪变性^[21]。CD36 水平与甘油三酯储存和分泌之间的相关性提示 CD36 在肝性脂肪变性中发挥始动作用。PXR 在 CD36 的转录中发挥必需的作用。研究显示 CD36 是 PXR 转录调控的直接靶基因^[10]。CD36 表达也能被 LXR 和 PPAR γ 正向调节。因此, CD36 应该是脂质稳态调控中 LXR、PXR 和 PPAR γ 的共同转录靶基因^[22]。

两个参与 β -氧化和生酮作用的重要酶是肉毒碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 和线粒体 3-羟基-3-甲基-戊二酸-辅酶 A 合成酶 2 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A syn-

thase 2, HMGCS2)。胰岛素缺失时, 有翅螺旋 / 叉头转录因子 FoxA2 激活 CPT1A 和 HMGCS2 的转录。胰岛素诱导 FoxA2 的磷酸化和出核, 从而激活 FoxA2 并抑制 CPT1A 和 HMGCS2 的转录^[23]。Nakamura 等研究显示 PXR 激动剂 PCN 在野生型小鼠中下调 Cpt1a 和 Hmgcs2 的转录, 但在 PXR 敲除小鼠中没有该作用, 其机制可能是 PXR 直接与 FoxA2 结合从而抑制 Cpt1a 和 Hmgcs2 基因的活化^[9]。胆固醇是形成细胞膜、胆酸和类固醇激素必不可少的物质。氧化的胆固醇代谢物具有细胞毒性, 是动脉粥样硬化的危险因素。胆固醇去毒化保护人体不产生过量胆固醇。在大多数组织中, 线粒体固醇 27-羟化酶 (sterol 27-hydroxylase, CYP27A1) 是胆固醇剪切和羟基化的必需分子。Li 等人发现 PXR 激活肠细胞中 CYP27A1 以及胆固醇外流转运蛋白 ABCA1 和 ABCG1^[24]。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 和其组成成分载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I) 参与胆固醇逆转运, 并与动脉粥样硬化危险降低相关。ApoA-I 和 HDL 胆固醇水平在野生型小鼠中可以被 PXR 激动剂提升, 但在 *PXR*^{-/-} 小鼠中不能。胆酸介导 HDL 胆固醇的下调, 脂质 ApoA-I 在人 PXR 转基因小鼠中完全缺失^[25]。另外, 也有研究认为 PXR 具有促动脉粥样硬化的作用。PXR 活化后肝细胞中 ABCA1 的表达降低^[26]。临床上使用的 PXR 活化药物会导致某些患者出现高血脂症。未来的相关研究需要进一步阐释 PXR 在高血脂症中的病理作用。

4 PXR调节内分泌稳态

雄性激素受体信号通路在前列腺癌的起始和发展中具有重要作用。因此, 雄性激素阻断是激素依赖性前列腺癌最有效的内分泌治疗方法。两个最重要的 PXR 靶基因, CYP3A 和 SULT2A1, 在雄性激素代谢中发挥功能。CYP3A 是催化睾酮和黄体酮羟基化的重要酶, 产生激素失活的效应。脱氢表雄酮硫酸转移酶 2A1 (dehydroepiandrosterone-sulfotransferase 2A1, SULT2A1) 是参与雄性激素磺化的主要 SULT 亚型^[27]。Zhang 等人报道了 PXR 介导的雄性激素代谢性阻断。这项研究显示, 对每日接受睾酮注射诱导 CYP3A 和 SULT2A1 表达的阉割雄鼠, PXR 激活后使雄性激素的活性下降, 并抑制雄性激素依赖性的前列腺再生^[28]。在人前列腺癌细胞中, 使用 PXR 激动剂 RIF 进行处理能抑制 LAPC-4 细胞雄性

激素依赖性的增殖, 但对非雄性激素依赖性的同基因的 LA99 细胞的生长基本没有影响。在 LAPC-4 细胞中通过 shRNA 或 siRNA 下调 PXR 或 SULT2A1 后能去除 RIF 的效应, 提示 RIF 对雄性激素的抑制效应是 PXR 和 SULT2A1 依赖性的。PXR 可能可以作为降低雄性激素的新型治疗靶点, 用于治疗 and 抑制激素依赖性前列腺癌。

Zhai 等人的研究显示 PXR 在肾上腺类固醇稳态中发挥重要作用。PXR 激活后, 细胞胞质内皮质酮和醛固酮的水平会升高, 且伴随肾上腺类固醇生成酶的活化, 如 CYP11a1、CYP11b1、CYP11b2 和 3 β -羟基类固醇脱氢酶 (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -HSD)^[29]。然而, PXR 转基因小鼠垂体促肾上腺皮质激素分泌正常, 且皮质醇对地塞米松具有强抑制, 说明即使肾上腺类固醇稳态严重受损, 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能正常。与这些观测结果一致, 一些临床报道称 RIF 能增加尿中的类固醇分泌, 还可能致库兴氏症候群的误诊^[29]。因此, PXR 很可能影响内分泌稳态, 且在药物-激素相互作用中发挥功能。

最近的研究将内分泌紊乱、化学暴露和人类心血管疾病风险联系起来, 但是这种联系作用的潜在机制还并不明确。许多内分泌紊乱涉及核受体 PXR 的激活。PXR 激动剂柠檬酸三丁酯 (一种无毒高效增塑剂) 诱导 PXR 目的基因表达并激活小肠内 PXR, 但对肝脏内 PXR 活性无影响。柠檬酸三丁酯的暴露能够增加小鼠血浆总胆固醇及导致动脉粥样硬化的低密度脂蛋白胆固醇水平, 但是 *PXR*^{-/-} 小鼠中无此效果^[30]。TBC 介导的 PXR 激活刺激了基本胆固醇转运体——尼曼皮克 C1 样 1 蛋白 (Niemann-Pick type C1 like 1, NPC1L1) 在小肠内表达^[30]。

5 PXR调节胆酸和胆红素去毒化

在肝脏里合成的胆酸是胆固醇分解代谢的终产物, 参与人体清除胆固醇^[31]。当由肠内排出后, 胆酸促进胆固醇和脂溶性维生素的吸收。但胆酸过剩具有细胞毒性, 会导致病理性胆汁淤积。因此, 胆酸水平需要严格调控以避免人体受到毒性损伤。PXR 在胆酸去毒化过程中发挥关键作用^[32]。PXR 激动剂 PCN 在野生型小鼠中使石胆酸 (lithocholic acid, LCA) 诱导的毒性下降, 但在 *PXR*^{-/-} 小鼠中没有此现象。*PXR* 转基因小鼠也对 LCA 毒性耐受。PXR 的保护效应可以由它对参与胆酸代谢基因的调节来

解释。II 期代谢酶 SULT2A 是 PXR 的靶基因, 参与胆酸去毒化^[33]。除了调节胆酸合成和代谢, PXR 也调节胆酸转移蛋白的表达, 如 MRP2 和 OATP2^[34, 35]。也有报道称 PXR 可能参与调节 CYP7A1。对于小鼠, 配体激活 PXR 后在小异源二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP) 表达不变的情况下, CYP7A1 的表达下降。但是, hPXR 能在 HepG2 细胞中直接调控 SHP 表达^[36]。在保护人体不受胆酸毒性损伤的过程中, PXR 和 FXR 间可能存在较近的进化关系。

胆红素是血红素蛋白的降解产物。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 结合胆红素后, 将神经毒性的非结合胆红素转变为无毒性的葡糖醛酸胆红素。小鼠 PXR 激活可以抑制高胆红素血症。PXR 激活 UGT1A1 和某些参与胆红素去毒化的重要基因 (如 OATP2 和 MRP2) 的转录^[34, 37]。OATP2 介导血液中胆红素吸收进入肝脏的过程, MRP2 促进结合胆红素向胆小管的排泄。因此, PXR 配体可能是治疗高胆红素血症的潜在药物。

6 PXR调节维生素代谢和骨矿物盐稳态

维生素 K2 对于骨形成至关重要, 临床上用于治疗骨质疏松。报道称维生素 K2 能激活 PXR 和促进 PXR 靶基因的表达。使用维生素 K2 处理骨肉瘤细胞会增加成骨细胞标记物骨碱性磷酸酶、护骨素、骨桥蛋白和支架 Gla 蛋白的表达^[38]。维生素 K2 诱导野生型小鼠原代骨细胞中骨标记物的表达, 但对 $PXR^{-/-}$ 小鼠无此效应。Ichikawa 等人在成骨细胞中发现 PXR 某些靶基因与骨功能相关^[39]。Igarashi 等人的研究结果显示维生素 K2 激活 PXR 后, 诱导破骨细胞生成转录因子 MSX2 的表达, 该转录因子参与成骨细胞分化^[40]。

钙是骨发育和维护的重要成分。维生素 D 调节钙吸收和排泄, 其活化代谢物 1,25-二羟维生素 D3 [1,25(OH)₂D₃] 能结合到维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR)。VDR 激活在 1,25(OH)₂D₃ 代谢中至关重要的 25-羟基维生素 D(3)-24-羟化酶 (CYP24) 介导的 24-羟基化。Pascucci 等人报道称 PXR 的激活上调 CYP24 基因表达^[41]。但是, Zhou 等人发现 PXR 激活抑制 CYP24 基因表达^[42]。虽然有争议, 但这些结果说明 PXR 在骨稳态中发挥潜在功能, 需要进一步研究证实。配体激活 PXR 也抑制在 1,25(OH)₂D₃ 生物合成中的一个重要羟化酶 CY-

P2D25 的转录^[43]。几个世纪前就已发现抗痉挛剂延长治疗可能导致患者维生素 D 缺失或者软骨病。由于许多抗痉挛剂是 PXR 配体, 这些结果对预防患者药物诱导的软骨症非常重要。

维生素 E 通常在日常膳食中作为抗氧化剂服用。维生素 E 由 CYPs 介导氧化反应代谢, 然后再通过 β 氧化、结合反应 (包括葡萄糖苷酸化和硫酸化) 后排出^[44, 45]。这些过程由 PXR 靶基因编码的酶和转移蛋白催化和参与。维生素 E 能激活 PXR, 因此可能调节参与其自身代谢的外源物质去毒性基因。Landes 等人的研究使用报告基因分析显示 PXR 能被某些形式的维生素 E 活化^[46]。在 PCN 处理后, 野生型小鼠尿液中维生素 E 代谢物显著下降, 但 $PXR^{-/-}$ 小鼠则不存在该现象, 说明这是 PXR 介导的肝固醇载体蛋白 2 表达下降和 β 氧化作用减弱造成的^[47]。这些结果使研究维生素 E 和 PXR 调节因子之间潜在的药物间相互作用受到广泛关注。

7 PXR调节炎症反应

感染性疾病 / 炎症和药物代谢能力间的负相关是一个长时间讨论的科学问题。为明确其相关分子机制, Teng 等人用 IL-6 处理野生型小鼠发现 PXR 蛋白水平显著下降, 同时 PXR 及其靶基因 Mrp2、Bsep 和 Cyp3a11 的 mRNA 表达水平也被下调。这种现象在同样处理的 $PXR^{-/-}$ 小鼠中未出现, 说明该过程是 PXR 介导的^[48]。Beigneux 等人发现脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的急性期反应能导致野生型小鼠肝内 PXR 及其靶基因的 mRNA 表达显著下降^[49]。使用 RIF 的患者体内 PXR 被激活, 导致 PXR 靶基因表达上升, 同时出现显著的免疫抑制。Zhou 等人发现 RIF 能消减促进免疫反应和炎症反应的 NF- κ B 蛋白, 而 NF- κ B 的活化抑制 PXR, NF- κ B 的抑制增强 PXR 活性。他们还发现 $PXR^{-/-}$ 小鼠出现小肠炎症反应的增强和 NF- κ B 靶基因表达的增加^[50]。

细菌性败血症的特点是在肝脏急性期反应期快速启动炎症调节因子的表达。野生型小鼠原代肝细胞中 PXR 预激活 24 h 能抑制 LPS 诱导的关键炎症调节因子的表达, 如白细胞介素 IL-1 β , IL-6 和肿瘤坏死因子 TNF- α , 在 $PXR^{-/-}$ 小鼠原代肝细胞中没有此现象。用 LPS 单独刺激 $PXR^{-/-}$ 小鼠的原代肝细胞, 相比野生型小鼠, IL-1 β 水平提高^[51]。因此, 在原代肝脏细胞中, PXR 激活能抑制炎症关键调节因子的表达, 而敲除 PXR 能促进炎症相关调节因

子的表达。

PXR 的抑制可能是药物代谢炎症反应抑制的一种机制, 而 PXR 的活化可能是药物反应免疫抑制的一种机制。了解 PXR 是如何从一个药物代谢酶的正调节蛋白转化为炎症的转录抑制因子的分子机制将会为调节肝脏、小肠、内皮细胞炎症相关疾病提供新的药理学方法。

8 结语

可以激活 PXR 的物质包括外源物质和内源物质以及它们的代谢物。被激活的 PXR 能调节参与物质代谢的重要酶的转录。PXR 内源配体的鉴定对了解 PXR 作为内源物质感应因子的作用非常重要。PXR 和其重要转录调控靶基因多态性能影响内源物质代谢。目前, 医学和生物医学研究正处于标准化研究方法和新型药物遗传个体化研究的交汇处, 确定遗传相关的代谢差异至关重要。随着对 PXR 在内源物质调控中作用的了解, PXR 在预防和治疗人类疾病中的应用将逐步开展。

* * *

致谢: 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 91639201, 81722010, 81601174) 资助。

参考文献

- Kliewer SA, Moore JT, Wade L, Staudinger JL, Watson MA, Jones SA, McKee DD, Oliver BB, Willson TM, Zetterstrom RH, Perlmann T, Lehmann JM. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. *Cell* 1998; 92(1): 73–82.
- Orans J, Teotico DG, Redinbo MR. The nuclear xenobiotic receptor pregnane X receptor: recent insights and new challenges. *Mol Endocrinol* 2005; 19(12): 2891–2900.
- Zhang B, Xie W, Krasowski MD. PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2008; 9(11): 1695–1709.
- Umesono K, Evans RM. Determinants of target gene specificity for steroid/thyroid hormone receptors. *Cell* 1989; 57(7): 1139–1146.
- Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995; 83(6): 841–850.
- Bhalla S, Ozalp C, Fang S, Xiang L, Kemper JK. Ligand-activated pregnane X receptor interferes with HNF-4 signaling by targeting a common coactivator PGC-1 α . Functional implications in hepatic cholesterol and glucose metabolism. *J Biol Chem* 2004; 279(43): 45139–45147.
- Kodama S, Moore R, Yamamoto Y, Negishi M. Human nuclear pregnane X receptor cross-talk with CREB to repress cAMP activation of the glucose-6-phosphatase gene. *Biochem J* 2007; 407(3): 373–381.
- Kodama S, Koike C, Negishi M, Yamamoto Y. Nuclear receptors CAR and PXR cross talk with FOXO1 to regulate genes that encode drug-metabolizing and gluconeogenic enzymes. *Mol Cell Biol* 2004; 24(18): 7931–7940.
- Nakamura K, Moore R, Negishi M, Sueyoshi T. Nuclear pregnane X receptor cross-talk with FoxA2 to mediate drug-induced regulation of lipid metabolism in fasting mouse liver. *J Biol Chem* 2007; 282(13): 9768–9776.
- Zhou J, Zhai Y, Mu Y, Gong H, Uppal H, Toma D, Ren S, Evans RM, Xie W. A novel pregnane X receptor-mediated and sterol regulatory element-binding protein-independent lipogenic pathway. *J Biol Chem* 2006; 281(21): 15013–15020.
- Gotoh S, Negishi M. Statin-activated nuclear receptor PXR promotes SGK2 dephosphorylation by scaffolding PP2C to induce hepatic gluconeogenesis. *Sci Rep* 2015; 5: 14076.
- Gotoh S, Negishi M. Serum- and glucocorticoid-regulated kinase 2 determines drug-activated pregnane X receptor to induce gluconeogenesis in human liver cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 348(1): 131–140.
- Rysa J, Buler M, Savolainen MJ, Ruskoaho H, Hakkola J, Hukkanen J. Pregnane X receptor agonists impair postprandial glucose tolerance. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93(6): 556–563.
- Matschinsky FM. GKAs for diabetes therapy: why no clinically useful drug after two decades of trying? *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34(2): 90–99.
- Postic C, Shiota M, Niswender KD, Jetton TL, Chen Y, Moates JM, Shelton KD, Lindner J, Cherrington AD, Magnuson MA. Dual roles for glucokinase in glucose homeostasis as determined by liver and pancreatic beta cell-specific gene knock-outs using Cre recombinase. *J Biol Chem* 1999; 274(1): 305–315.
- Burcelin R, del Carmen Munoz M, Guillaum MT, Thorens B. Liver hyperplasia and paradoxical regulation of glycogen metabolism and glucose-sensitive gene expression in GLUT2-null hepatocytes. Further evidence for the existence of a membrane-based glucose release pathway. *J Biol Chem* 2000; 275(15): 10930–10936.
- Ling Z, Shu N, Xu P, Wang F, Zhong Z, Sun B, Li F, Zhang M, Zhao K, Tang X, Wang Z, Zhu L, Liu L, Liu X. Involvement of pregnane X receptor in the impaired glucose utilization induced by atorvastatin in hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 2016; 100: 98–111.

- 18 Yoshikawa T, Shimano H, Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Hasty AH, Matsuzaka T, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga J, Harada K, Gotoda T, Kimura S, Ishibashi S, Yamada N. Identification of liver X receptor-retinoid X receptor as an activator of the sterol regulatory element-binding protein 1c gene promoter. *Mol Cell Biol* 2001; 21(9): 2991–3000.
- 19 Misawa K, Horiba T, Arimura N, Hirano Y, Inoue J, Emoto N, Shimano H, Shimizu M, Sato R. Sterol regulatory element-binding protein-2 interacts with hepatocyte nuclear factor-4 to enhance sterol isomerase gene expression in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278(38): 36176–36182.
- 20 Kanayama T, Arito M, So K, Hachimura S, Inoue J, Sato R. Interaction between sterol regulatory element-binding proteins and liver receptor homolog-1 reciprocally suppresses their transcriptional activities. *J Biol Chem* 2007; 282(14): 10290–10298.
- 21 Febbraio M, Silverstein RL. CD36: implications in cardiovascular disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(11): 2012–2030.
- 22 Zhou J, Febbraio M, Wada T, Zhai Y, Kuruba R, He J, Lee JH, Khadem S, Ren S, Li S, Silverstein RL, Xie W. Hepatic fatty acid transporter Cd36 is a common target of LXR, PXR, and PPARGgamma in promoting steatosis. *Gastroenterology* 2008; 134(2): 556–567.
- 23 Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 2004; 432(7020): 1027–1032.
- 24 Li T, Chen W, Chiang JY. PXR induces CYP27A1 and regulates cholesterol metabolism in the intestine. *J Lipid Res* 2007; 48(2): 373–384.
- 25 Masson D, Lagrost L, Athias A, Gambert P, Brimer-Cline C, Lan L, Schuetz JD, Schuetz EG, Assem M. Expression of the pregnane X receptor in mice antagonizes the cholic acid-mediated changes in plasma lipoprotein profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(10): 2164–2169.
- 26 Sporstol M, Tapia G, Malerod L, Mousavi SA, Berg T. Pregnane X receptor-agonists down-regulate hepatic ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor class B type I. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331(4): 1533–1541.
- 27 Strott CA. Sulfonation and molecular action. *Endocr Rev* 2002; 23(5): 703–732.
- 28 Zhang B, Cheng Q, Ou Z, Lee JH, Xu M, Kochhar U, Ren S, Huang M, Pflug BR, Xie W. Pregnane X receptor as a therapeutic target to inhibit androgen activity. *Endocrinology* 2010; 151(12): 5721–5729.
- 29 Zhai Y, Pai HV, Zhou J, Amico JA, Vollmer RR, Xie W. Activation of pregnane X receptor disrupts glucocorticoid and mineralocorticoid homeostasis. *Mol Endocrinol* 2007; 21(1): 138–147.
- 30 Sui Y, Helsley RN, Park SH, Song X, Liu Z, Zhou C. Intestinal pregnane X receptor links xenobiotic exposure and hypercholesterolemia. *Mol Endocrinol* 2015; 29(5): 765–776.
- 31 Fiorucci S, Rizzo G, Donini A, Distrutti E, Santucci L. Targeting farnesoid X receptor for liver and metabolic disorders. *Trends Mol Med* 2007; 13(7): 298–309.
- 32 Xie W, Radominska-Pandya A, Shi Y, Simon CM, Nelson MC, Ong ES, Waxman DJ, Evans RM. An essential role for nuclear receptors SXR/PXR in detoxification of cholestatic bile acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(6): 3375–3380.
- 33 Sonoda J, Xie W, Rosenfeld JM, Barwick JL, Guzelian PS, Evans RM. Regulation of a xenobiotic sulfonation cascade by nuclear pregnane X receptor (PXR). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(21): 13801–13806.
- 34 Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, Hawkins-Brown D, MacKenzie KI, LaTour A, Liu Y, Klaassen CD, Brown KK, Reinhard J, Willson TM, Koller BH, Kliewer SA. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(6): 3369–3374.
- 35 Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, Tontonoz P, Kliewer S, Willson TM, Edwards PA. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem* 2002; 277(4): 2908–2915.
- 36 Frank C, Makkonen H, Dunlop TW, Matilainen M, Vaisanen S, Carlberg C. Identification of pregnane X receptor binding sites in the regulatory regions of genes involved in bile acid homeostasis. *J Mol Biol* 2005; 346(2): 505–519.
- 37 Xie W, Yeuh MF, Radominska-Pandya A, Saini SP, Negishi Y, Bottroff BS, Cabrera GY, Tukey RH, Evans RM. Control of steroid, heme, and carcinogen metabolism by nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(7): 4150–4155.
- 38 Tabb MM, Sun A, Zhou C, Grun F, Errandi J, Romero K, Pham H, Inoue S, Mallick S, Lin M, Forman BM, Blumberg B. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem* 2003; 278(45): 43919–43927.
- 39 Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2006; 281(25): 16927–16934.
- 40 Igarashi M, Yogiashi Y, Mihara M, Takada I, Kitagawa H,

- Kato S. Vitamin K induces osteoblast differentiation through pregnane X receptor-mediated transcriptional control of the *Mx2* gene. *Mol Cell Biol* 2007; 27(22): 7947–7954.
- 41 Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, Pineau T, Saric J, Navarro F, Maurel P, Vilarem MJ. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005; 115(1): 177–186.
- 42 Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2006; 116(6): 1703–1712.
- 43 Hosseinpour F, Ellfolk M, Norlin M, Wikvall K. Phenobarbital suppresses vitamin D3 25-hydroxylase expression: a potential new mechanism for drug-induced osteomalacia. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357(3): 603–607.
- 44 Birringer M, Drohan D, Brigelius-Flohe R. Tocopherols are metabolized in HepG2 cells by side chain omega-oxidation and consecutive beta-oxidation. *Free Radic Biol Med* 2001; 31(2): 226–232.
- 45 Swanson JE, Ben RN, Burton GW, Parker RS. Urinary excretion of 2,7, 8-trimethyl-2-(beta-carboxyethyl)-6-hydroxychroman is a major route of elimination of gamma-tocopherol in humans. *J Lipid Res* 1999; 40(4): 665–671.
- 46 Landes N, Pfluger P, Kluth D, Birringer M, Ruhl R, Bol GF, Glatt H, Brigelius-Flohe R. Vitamin E activates gene expression via the pregnane X receptor. *Biochem Pharmacol* 2003; 65(2): 269–273.
- 47 Cho JY, Kang DW, Ma X, Ahn SH, Krausz KW, Luecke H, Idle JR, Gonzalez FJ. Metabolomics reveals a novel vitamin E metabolite and attenuated vitamin E metabolism upon PXR activation. *J Lipid Res* 2009; 50(5): 924–937.
- 48 Teng S, Piquette-Miller M. The involvement of the pregnane X receptor in hepatic gene regulation during inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312(2): 841–848.
- 49 Beigneux AP, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Reduction in cytochrome P-450 enzyme expression is associated with repression of CAR (constitutive androstane receptor) and PXR (pregnane X receptor) in mouse liver during the acute phase response. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293(1): 145–149.
- 50 Zhou C, Tabb MM, Nelson EL, Grun F, Verma S, Sadatrafiei A, Lin M, Mallick S, Forman BM, Thummel KE, Blumberg B. Mutual repression between steroid and xenobiotic receptor and NF-kappaB signaling pathways links xenobiotic metabolism and inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2280–2289.
- 51 Sun M, Cui W, Woody SK, Staudinger JL. Pregnane X receptor modulates the inflammatory response in primary cultures of hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2015; 43(3): 335–343.