

## · 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES

## 孕烷 X 受体：肝脏疾病的潜在药物靶标

辛瑜<sup>1</sup>, 杨暄<sup>1</sup>, 奚涛<sup>1\*</sup>, 熊晶<sup>2\*\*</sup>

(1. 中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 210009; 2. 南京医科大学基础医学院药理学系, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 孕烷 X 受体 (PXR) 属于配体依赖性调控靶基因的核受体亚家族, 激活后可调控多种药物代谢酶和转运体的表达, 影响临床药物的疗效和耐药性。PXR 通过调控肝脏中脂质和糖类物质的代谢, 影响肝脏疾病的发生发展进程, 可作为肝脏疾病药物筛选与疾病治疗的潜在药物靶标。深入了解 PXR 及其调控机制对于预测药物-药物相互作用、避免或减轻药物不良反应以及设计和研发以 PXR 为靶点的新型药物均具有十分重要的意义。对 PXR 在肝脏疾病中的调控作用及药物通过 PXR 干预肝脏疾病进程的研究进展进行概述。

**[关键词]** 孕烷 X 受体; 药物研发; 药物代谢; 肝脏疾病

**[中图分类号]** R966

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 12-0922-07

# Pregnane X Receptor: a Potential Therapeutic Target for Liver Diseases

XIN Yu<sup>1</sup>, YANG Xuan<sup>1</sup>, XI Tao<sup>1</sup>, XIONG Jing<sup>2</sup>

(1. School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Pharmacology, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** Pregnane X receptor (PXR), a member of the nuclear receptor subfamily of ligand-dependent regulatory target genes, regulates the expression of multiple drug metabolizing enzymes and transporters upon activation, thus affecting the efficacy and drug resistance of clinical medicines. PXR is involved in the pathogenesis and development liver diseases by regulating the metabolism of lipids and carbohydrates in the liver, emerging as a potential drug target for drug screening and treatment of liver diseases. The deep understanding of PXR and its regulatory mechanisms has great significance for predicting drug-drug interactions, avoiding or mitigating adverse drug reactions, designing and developing novel drugs targeting PXR. This article summarized the regulatory roles of PXR in liver diseases and the research progress in drug intervention for liver disease progression through PXR.

**[Key words]** pregnane X receptor; drug development; drug metabolism; liver disease

肝脏是人体内最大的器官, 它是能量和异源物质代谢的主要场所。目前, 肝脏疾病是威胁人类健康的常见疾病之一, 已成为继心脏病和卒中后全球第五大致死性疾病<sup>[1]</sup>。在中国, 肝脏疾病患者大约有 3 亿, 而肝癌的死亡人数占全世界肝癌死亡人数的 51%<sup>[2]</sup>。

核受体 (nuclear receptors, NRs) 是一类配体依赖性的转录因子家族, 其主要功能为调控异源物质代谢, 如糖类和脂类物质的代谢, 参与维持正常肝脏的生理功能<sup>[3]</sup>。近年来, 随着对肝脏疾病致病机制和治疗方案的探索成为研究热点, NRs 在肝脏疾病中的调控作用日益受到人们的重视。常见 NRs 有雄甾烷受体 (constitutive androstane receptor, CAR)、肝 X 受体 (liver X receptor, LXR)、法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 等。PXR, 即 NR1 亚家族 I 转录因子 2 (nuclear receptor subfamily 1 group I member 2, NR1I2), 是 NRs 家族的重要成员<sup>[4]</sup>, 可被多种药物激活或抑制, 可调控药物代谢酶和转运体的转录表达, 参与药物转运、代

**接受日期:** 2018-08-15

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No.81302855), 江苏省自然科学基金 (No.BK2012446)

**\*通讯作者:** 奚涛, 教授;

**研究方向:** 分子药理, 海洋药学;

**Tel:** 025-83271022; **E-mail:** xitao18@hotmail.com

**\*\*通讯作者:** 熊晶, 副教授;

**研究方向:** 临床药理学;

**Tel:** 025-86869408; **E-mail:** xiong.jing@njmu.edu.cn

谢与清除等过程<sup>[5]</sup>。本文对 PXR 在肝脏疾病中的调控作用及药物通过 PXR 干预肝脏疾病进程的研究进展进行综述。

## 1 孕烷X受体及其靶基因

PXR 的分布具有组织特异性,在人体中主要在肝细胞中表达,非肝细胞中表达极低<sup>[6]</sup>。当配体与 PXR 结合并诱导构象变化时,PXR 与类视色素 X 受体(retinoid X receptor, RXR)结合形成异源二聚体转运入核,继而与转录辅阻遏子如核受体辅阻遏子1(nuclear receptor corepressor 1, NCoR1)解离,招募转录辅激活子如类固醇受体辅激活物1(steroid receptor coactivator 1, SRC-1)等,并结合于靶基因启动子区特异性反应元件,激活靶基因转录<sup>[7]</sup>。

PXR 可调控多种药物代谢酶和转运体的表达,包括:1) I 相药物代谢酶,如细胞色素 P450 家族(cytochrome P450 protein, CYP),参与代谢 60% 以上的临床治疗药物;2) II 相药物代谢酶,如 UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT);3) 药物转运体,如 P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药相关蛋白(BCRP)和多药耐药蛋白(MRP)<sup>[8]</sup>。PXR 通过调控药物代谢酶和转运体,改变药物在体内的代谢速率,诱发药物-药物相互作用或药物不良反应的发生<sup>[9-10]</sup>。同时,PXR 的靶基因随着人们对其认识的逐渐深入而不断被发现,其除了参与药物代谢和异源物质代谢,还参与调节内源性物质(如胆固醇和胆汁酸)的代谢和清除<sup>[11]</sup>。大多数肝脏疾病中均可见肝细胞中 PXR 表达和活性的上调,但在肝癌细胞中 PXR 的表达较低<sup>[12-13]</sup>。因此,PXR 可能是调控肝脏疾病的关键分子,对其调控机制的深入认识有望为肝脏疾病的预防和治疗提供新的思路。

## 2 孕烷X受体的结构分析

PXR 的 N 端具有高度保守的 DNA 结合域(DNA-binding domain, DBD)和活化功能域-1(AF-1),AF-1 是配体依赖性调控靶基因转录活性所必需的。DBD 通过一段较短的铰链区与配体结合域(ligand-binding domain, LBD)相连,与 LBD 连接的配体依赖活化功能域-2(AF-2)且与辅调节蛋白的招募有关,可调控靶基因的转录水平<sup>[14]</sup>。PXR 的 LBD 区是一个巨大的球型配体结合域,能够与一系列疏水性的化学物质相互作用。PXR 的 LBD 区有几个区别于其他 NRs 的显著

特征:1)  $\alpha 1$  和  $\alpha 3$  之间的 4 个残基构成的转角是一个可变的区域;2) PXR 配体的结合位点包括  $\beta 4$  的 C 端到  $\alpha 7$  的 N 端,其中  $\alpha 6$  被一个保守且灵活的环状结构(309~321 残基)替换,该环状结构的存在使结合位点的灵活性大大增加,因此,PXR 与配体的结合不会受其大小的限制;3) LBD 区还有 2 个额外的  $\beta$  链,该结构并不存在于其他的 NRs。

PXR-LBD 有少数的极性残基被平滑的疏水结构隔开,这些极性残基是决定 PXR 配体特异性的关键结构<sup>[15]</sup>。PXR 特异性配体的特征结构主要为含有少量能够形成氢键的疏水性极性基团。PXR 经典的配体有贯叶金丝桃素(hyperforin)、利福平及降胆固醇药物 SR12813 等治疗药物,其共同特征是均具有疏水性且具有能与氢键相互作用的残基,如 Gln285、Ser247 和 His407<sup>[16]</sup>。PXR 的配体除一些治疗药物外,也包括一些内源性的化合物,如类固醇激素、胆汁酸和孕烷代谢物等<sup>[17-19]</sup>。对 PXR 结构的深入了解对于预测药物-药物相互作用、避免或减轻药物不良反应、设计和研发以 PXR 为靶点的新型药物均具有十分重要的意义。

## 3 孕烷X受体在肝脏疾病发生发展进程中的调控作用

### 3.1 孕烷X受体在非酒精性脂肪肝中的作用

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种常见的肝脏疾病,其严重时可导致肝硬化甚至肝癌,主要表现为肝脏中三酰甘油的大量累积<sup>[20]</sup>。虽然 NAFLD 的致病机制仍有待深入研究,但由于 PXR 对肝脏中脂质和糖类物质的代谢具有关键作用,提示其在 NAFLD 发病机制中可能起到至关重要的作用<sup>[21]</sup>。已有研究发现,NAFLD 患者中肝脏药物代谢酶的表达活性与健康人相比有显著差异;在小鼠和肝细胞的 NAFLD 模型中均发现 CYP3A4 的表达下调<sup>[22]</sup>。由于 PXR 是介导 CYP450 家族转录表达的主要 NRs,因此以 PXR 为基础的分子生物学研究必将为充分认识 NAFLD 药物相互作用提供理论基础。在临床样本和小鼠中,NAFLD 患者或小鼠模型的转运体蛋白表达均显著上调,如多药耐药蛋白 2(multidrug resistance protein 2, MRP2)和 MRP3 可通过促进脂质的清除而改善 NAFLD<sup>[23-24]</sup>。环氧酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)抑制剂 SC-560(SC)改善肥胖相关性 NAFLD 的作用与 PXR 的激活密切相关。SC 和 n-3 脂肪酸的结合可激

活 PXR,继而降低成纤维细胞生长因子受体4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)的活性,促进胆汁合成相关基因和解毒相关基因如 *CYP3A*、*SULT2A* 和 *GSTA2* 等的表达,促进肝脏的胆汁酸的合成与解毒作用,从而延缓 NAFLD 进程<sup>[25-26]</sup>。因此,PXR 是调控 NAFLD 中脂质代谢的关键调控因子。

### 3.2 孕烷X受体在胆汁淤积性肝脏疾病中的作用

胆汁淤积(cholestasis)即胆汁流动性障碍,可使到达十二指肠的胆汁减少。胆汁淤积性肝脏疾病的主要特征是肝脏中胆汁酸(bile acid, BA)累积,可导致肝细胞损伤,引起肝纤维化<sup>[27]</sup>。胆汁酸作为 PXR 的内源性配体,激活 PXR 后可通过调控下游靶基因 *MRP* 和 *MDR1* 等的表达,进而调节胆汁清除<sup>[28]</sup>。在患者胆汁淤积的早期,PXR 诱导 *MRP3* 和 *MRP4* 表达显著上调,促进胆汁排泄,这与胆汁淤积性肝病的自我保护机制相一致<sup>[29]</sup>。

保肝药物五味子醇 B(chisandrol B, SoIB)是 PXR 的特异性激活剂,PXR 被激活后可调控其靶基因如解毒酶基因 *CYP3A4* 和 *UGT1A1* 的表达,抑制有机阴离子转运蛋白2(organic anion transporting polypeptide 2, OATP2)的表达,从而维持体内胆汁酸代谢平衡<sup>[30]</sup>。用 $\alpha$ -异硫氰酸萘酯(ANIT)处理的小鼠模拟人类胆汁淤积性肝病,发现加入治疗胆汁淤积性肝病的药物栀子苷(geniposide, GE)可显著增加 PXR 的蛋白表达水平,抑制 OATP2 的表达,从而减少肝内胆汁酸的摄取,显著改善胆汁淤积症状<sup>[31]</sup>。胆汁淤积性肝病的后期,可能是由于肝脏解毒功能的丧失,通常会造成肝脏病理变化。活化的 PXR 可通过诱导 *MRP3*、*MRP4* 和解毒酶(*SULTs*、*UGTs* 和 *CYPs*)的表达,从而清除肝内的胆汁酸,其可作为治疗胆汁淤积性肝脏疾病的一种新的治疗策略<sup>[32]</sup>。因此,PXR 有望成为防治胆汁淤积性肝病的潜在药物靶标。

### 3.3 孕烷X受体在药物诱导的肝损伤中的作用

肝脏在转化和清除异源物质方面发挥着核心作用,但是肝脏持续暴露于高浓度的异源性物质会导致肝功能受损,称为药物诱导肝损伤(drug-induced liver injury, DILI),其是造成急性肝衰竭的主要原因,也是临床常见的严重药物不良反应之一<sup>[33]</sup>。引起 DILI 的原因有很多,依赖 CYP 家族形成的中间代谢产物是导致 DILI 最常见的原因,一些临床上使用的 PXR 激动剂也会导致不同程度的肝损伤<sup>[34]</sup>。

PXR 介导的肝损伤机制可能分为 2 种。一是 PXR 激动剂激活 PXR 并调控其靶基因药物代谢酶 CYP450 家族,导致有毒代谢物的形成。如扑热息痛(acetaminophen, APAP)过量导致的肝损伤,是由于 CYP3A、CYP2E1 和 CYP1A2 产生高活性的中间代谢物 *N*-乙酰对苯醌亚胺(NAPQI)在肝细胞中的过度累积,导致谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗尽,诱导氧化应激反应、线粒体功能障碍和 DNA 损伤,最终导致肝细胞损伤<sup>[35]</sup>。在小鼠模型中,APAP 激活 PXR 后,可促进 *CYP3A11* 和 *CYP1A2* 的表达以及活性的增强,该研究认为这是造成肝损伤的主要原因<sup>[36]</sup>。二是 PXR 激动剂上调肝脏中关键代谢酶的表达,可能打破内源物质生物合成与代谢清除的平衡,导致内源性有毒物质的积累。利福平(rifampicin)是 PXR 的特异性激动剂,用于治疗肺结核和耐药菌感染。利福平单独使用并不会造成很严重的肝损伤,但当其与异烟肼(另一种抗结核药)合用时,可通过激活 PXR,增加胆汁中原卟啉 IX(protoporphyrin IX, PPIX, 血红素前体)的表达,激活血清丙氨酸转氨酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP),从而造成临床肝损伤。PXR 的活化也促进氨基乙酰丙酸合成酶 1(aminolevulinic acid synthase 1, ALAS1)的表达,而 ALAS1 是 PPIX 产生的限速酶,因此 PXR 诱导 ALAS1 的表达增加可能是利福平和异烟肼联合用药产生肝损伤的潜在原因<sup>[37]</sup>。可见,PXR 是介导临床 DILI 的关键因子,是预防和治疗肝损伤的潜在药物靶标。

### 3.4 孕烷X受体在肝癌中的作用

原发性肝癌特别是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),常伴随着肝损伤和肝炎的发生<sup>[38]</sup>。肝癌被认为是全球第三大癌症致死原因,肝癌患者大多数被发现时已为晚期,因此如肝移植或手术切除这样的根除性治疗可行性不大<sup>[39-40]</sup>。治疗 HCC 的化疗药物产生耐药性的概率较高,传统的化学药物治疗受到极大的限制<sup>[41]</sup>。因此,研究肝癌的致病机制并探讨其潜在药物靶标显得尤为重要。

在肝癌的治疗中,由 PXR 介导的作用机制主要分为以下 2 种。第一,激活的 PXR 间接调控癌细胞的生物学活性。在二甲基亚硝胺诱导的肝癌模型小鼠中,内源性 PXR 显著下调,调控其靶基因 *CYP3A11* 和 *GSTa2* 表达下调,致肝脏的解毒能力下降,而炎症因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor

necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 表达增加, 提示 PXR 的下调可能通过影响炎症反应来调控肝癌的发生发展, 而 PXR 表达和活性的增强则会降低肝癌细胞致恶性肿瘤的可能性<sup>[12]</sup>。生长抑制 DNA 损伤诱导因子  $\beta$  (GADD45 $\beta$ ) 主要调控细胞周期、DNA 修复和细胞凋亡, 这取决于 GADD45 $\beta$  受到的刺激以及细胞的类型<sup>[42]</sup>。PXR 可通过激活 GADD45 $\beta$ , 促进 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 的磷酸化, 从而改变肝癌细胞的形态和迁移能力<sup>[43]</sup>。第二, PXR 的激活可直接调控癌细胞的生物学活性。在 HCC 细胞中, PXR 被 vitamin K2 激活后, PXR 表达和活性的升高可以抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭, 进而抑制肿瘤生长<sup>[44]</sup>。可见, PXR 是肝癌发生和发展中的重要调控因子, 对其调控机制进行深入研究将为充分认识肝癌的发病机制和干预肝癌进程提供理论基础。

## 4 孕烷X受体介导药物调控肝脏疾病进程

### 4.1 索拉非尼

由于肝癌患者通常发现时已被诊断为晚期, 肝癌治疗颇具难度。索拉非尼 (sorafenib) 是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可以显著提高肝癌患者的存活率<sup>[45]</sup>, 但是仍有 50% 以上的患者对索拉非尼产生耐药性<sup>[46]</sup>。索拉非尼的耐药主要与 *CYP3A4* 和 *ABCB1* 基因有关。*CYP3A4* 主要参与索拉非尼氧化物的代谢降解, 而索拉非尼是 P-gp 的底物, P-gp 表达的增加可促进索拉非尼外排, 导致索拉非尼在细胞内积累减少, 引起耐药<sup>[47]</sup>。细胞实验证实, 索拉非尼可以结合并激活 PXR, 促进 PXR 下游靶基因 *CYP3A4* 和 *MDR1* 的表达, 促进 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 进而引发耐药; 临床研究也显示, 在 PXR 高表达的患者中, 索拉非尼的治疗效果较差<sup>[48]</sup>。PXR 与索拉非尼耐药性的相关研究提示可通过索拉非尼的结构修饰, 减少 PXR-索拉非尼相互作用, 逆转索拉非尼耐药, 克服其在肝癌治疗中的脱靶效应。

### 4.2 他汀类药物

他汀类药物即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 用于预防初级和二级冠状动脉疾病, 也可通过降低血液中的胆固醇和低密度脂蛋白 (LDL) 的水平治疗高血脂症<sup>[49]</sup>。尽管他汀类药物在与血脂升高相关的心脑血管疾病的防治中疗效显著, 但仍有一些患者会因不良反应的发生而中断治疗, 如他汀类药物可增加 2 型糖尿病 (T2DM) 患病风险<sup>[50]</sup>。

他汀类药物导致代谢性不良反应的机制目前尚不清楚, 可能的原因是他汀类药物作为 PXR 的激动剂, 可激活 PXR 并调控其下游与糖类代谢相关的靶基因如磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 1 (*PEPCK1*)、葡萄糖-6-磷酸酶 (*G6Pase*)、葡糖激酶 (*GCK*) 和葡萄糖转运蛋白 (*GLUT2*) 等的表达。血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 2 (SGK2) 去磷酸化修饰后, 可激活 PXR 介导的人肝脏细胞与糖异生相关基因 *PEPCK1* 和 *G6Pase* 的表达, 增加肝脏中葡萄糖的生成, 导致血糖升高。有研究认为, PXR-SGK2 信号通路是他汀类药物诱发 T2DM 的关键分子机制<sup>[51]</sup>。

### 4.3 氟氯西林

氟氯西林 (flucloxacillin) 是一种半合成的青霉素, 长期使用可导致胆汁淤积性肝病<sup>[49]</sup>。氟氯西林作为 PXR 的激动剂, 可激活 PXR 进而诱导药物代谢酶 *CYP3A4* 的表达, 产生的代谢产物羟甲基糠醛会对胆管上皮细胞产生毒性, 从而引起胆汁淤积性肝损伤, 提示胆汁淤积性肝损伤与 PXR 激活有关; 氟氯西林引起的肝损伤也与 PXR 多态性有关, PXR 的多态性 C-25385T (rs3814055) 可显著增加氟氯西林诱导肝损伤的风险<sup>[52]</sup>。不具有该 PXR 多态性的患者, 其 PXR 和 *CYP3A4* 表达均较低, 肝脏中存在较高水平的原型药物, 具有肝毒性的代谢产物羟甲基糠醛水平降低, 从而减少肝损伤的风险<sup>[52]</sup>。因此, PXR 在调控氟氯西林诱导的肝毒性中发挥着重要的作用。

## 5 结语与展望

PXR 是 NRs 家族的主要成员之一, 其作为传感器可以结合不同结构的化合物如临床药物等外源性物质和一部分内源性物质, 从而介导内外源物质的吸收、代谢和清除。PXR 通过调控肝脏的基本生理功能, 在肝脏疾病的发病机制和临床药物的治疗中都有着不可忽视的作用。文献报道的 PXR 相关研究多为其在各种肝脏疾病发生发展以及临床药物治疗中所起的作用, 然而目前对 PXR 的结构以及临床药物耐药性的研究有待进一步深入, 例如, 针对 PXR 的结构及其与配体的相互作用, 如何进行药物设计? 如何通过修饰临床药物的化学结构, 克服 PXR 介导的耐药性, 提高药物疗效? PXR 的激活可以调控药物代谢酶和转运体的表达及活性, 引起药物相互作用及耐药性的产生。目前, PXR 抑制剂主要包括酮康唑及其衍生物, 已知的 PXR

激动剂多直接与 PXR 结合, 而 PXR 抑制剂作用的分子机制至今尚不明确, 因此研究 PXR 特异性分子有利于深入了解 PXR 的结构及其功能<sup>[6, 53]</sup>。以 PXR 为靶点的

新型药物研究尚处于起步阶段, 对 PXR 的功能及其调控机制的进一步明确, 将为药物不良反应的减轻、药物的合理应用以及新型药物靶标的筛选提供新的思路。

## 【参考文献】

- [1] Williams R. Global challenges in liver disease [J]. *Hepatology*, 2006, 44(3): 521-526.
- [2] Wang F S, Fan J G, Zhang Z, *et al.* The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. *Hepatolog*, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [3] Swanson H I, Wada T, Xie W, *et al.* Role of nuclear receptors in lipid dysfunction and obesity-related diseases [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(1): 1-11.
- [4] Rathod V, Jain S, Nandekar P, *et al.* Human pregnane X receptor: a novel target for anticancer drug development [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(1): 63-70.
- [5] Xiong J, Shang W, Wu L, *et al.* Glucose dominates the regulation of carboxylesterases induced by lipopolysaccharide or interleukin-6 in primary mouse hepatocytes [J]. *Life Sci*, 2014, 112(1/2): 41-48.
- [6] Chai S C, Cherian M T, Wang Y M, *et al.* Small-molecule modulators of PXR and CAR [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(9): 1141-1154.
- [7] Wallace B D, Betts L, Talmage G, *et al.* Structural and functional analysis of the human nuclear xenobiotic receptor PXR in complex with RXRalpha [J]. *J Mol Biol*, 2013, 425(14): 2561-2577.
- [8] Chen Y, Tang Y, Guo C, *et al.* Nuclear receptors in the multidrug resistance through the regulation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(8): 1112-1126.
- [9] Hyrsova L, Smutny T, Carazo A, *et al.* The pregnane X receptor down-regulates organic cation transporter 1 (SLC22A1) in human hepatocytes by competing for ("squenching") SRC-1 coactivator [J]. *Brit J Pharmacol*, 2016, 173(10): 1703-1715.
- [10] Luo W, Xin Y, Zhao X, *et al.* Suppression of carboxylesterases by imatinib mediated by the down-regulation of pregnane X receptor [J]. *Brit J Pharmacol*, 2017, 174(8): 700-717.
- [11] Copple B L, Li T. Pharmacology of bile acid receptors: evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 9-21.
- [12] Kotiya D, Jaiswal B, Ghose S, *et al.* Role of PXR in hepatic cancer: its influences on liver detoxification capacity and cancer progression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164087. Doi: 10.1371/journal.pone.0164087.
- [13] Cave M C, Clair H B, Hardesty J E, *et al.* Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(9): 1083-1099.
- [14] Xu H E, Stanley T B, Montana V G, *et al.* Structural basis for antagonist-mediated recruitment of nuclear co-repressors by PPARalpha [J]. *Nature*, 2002, 415(6873): 813-817.
- [15] Watkins R E, Wisely G B, Moore L B, *et al.* The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity [J]. *Science*, 2001, 292(5525): 2329-2333.
- [16] Torimoto-Katori N, Huang R, Kato H, *et al.* In silico prediction of hPXR activators using structure-based pharmacophore modeling [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(7): 1752-1759.
- [17] Kortagere S, Krasowski M D, Ekins S. Ligand- and structure-based pregnane X receptor models [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 929: 359-375.
- [18] Ratajewski M, Grzelak I, Wisniewska K, *et al.* Screening of a chemical library reveals novel PXR-activating pharmacologic compounds [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 232(1): 193-202.
- [19] Hagedorn K A, Cooke C L, Falck J R, *et al.* Regulation of vascular tone during pregnancy: a novel role for the pregnane X receptor [J]. *Hypertension*, 2007, 49(2): 328-333.
- [20] Lomonaco R, Sunny N E, Bril F, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches [J]. *Drugs*, 2013, 73(1): 1-14.
- [21] Gao J, Xie W. Pregnane X receptor and constitutive androstane receptor at the crossroads of drug metabolism and energy metabolism [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(12): 2091-2095.
- [22] Woolsey S J, Mansell S E, Kim R B, *et al.* CYP3A activity and expression in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(10): 1484-1490.
- [23] Canet M J, Hardwick R N, Lake A D, *et al.* Modeling human nonalcoholic steatohepatitis-associated changes in drug transporter expression using experimental rodent models [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(4): 586-595.
- [24] Canet M J, Merrell M D, Hardwick R N, *et al.* Altered regulation of hepatic efflux transporters disrupts acetaminophen disposition in pediatric nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(6): 829-835.
- [25] Saraswathi V, Perriotte-Olson C, Ganesan M, *et al.* A combination of dietary N-3 fatty acids and a cyclooxygenase-1 inhibitor attenuates

- nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 42: 149-159.
- [26] Yu C, Wang F, Kan M, *et al.* Elevated cholesterol metabolism and bile acid synthesis in mice lacking membrane tyrosine kinase receptor FGFR4 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(20): 15482-91548.
- [27] Ghonem N S, Assis D N, Boyer J L. Fibrates and cholestasis [J]. *Hepatology*, 2015, 62(2): 635-643.
- [28] Wagner M, Halilbasic E, Marschall H U, *et al.* CAR and PXR agonists stimulate hepatic bile acid and bilirubin detoxification and elimination pathways in mice [J]. *Hepatology*, 2005, 42(2): 420-430.
- [29] Halilbasic E, Baghdasaryan A, Trauner M. Nuclear receptors as drug targets in cholestatic liver diseases [J]. *Clin Liver Dis*, 2013, 17(2): 161-189.
- [30] Zeng H, Jiang Y, Chen P, *et al.* Schisandrol B protects against cholestatic liver injury through pregnane X receptors [J]. *Brit J Pharmacol*, 2017, 174(8): 672-688.
- [31] Wang L, Wu G, Wu F, *et al.* Geniposide attenuates ANIT-induced cholestasis through regulation of transporters and enzymes involved in bile acids homeostasis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 178-185.
- [32] Gabbia D, Pozza A D, Albertoni L, *et al.* Pregnane X receptor and constitutive androstane receptor modulate differently CYP3A-mediated metabolism in early- and late-stage cholestasis [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(42): 7519-7530.
- [33] Wang Y M, Chai S C, Brewer C T, *et al.* Pregnane X receptor and drug-induced liver injury [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(11): 1521-1532.
- [34] Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(5): 463-474.
- [35] James L P, Mayeux P R, Hinson J A. Acetaminophen-induced hepatotoxicity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(12): 1499-1506.
- [36] Thiel C, Cordes H, Baier V, *et al.* Multiscale modeling reveals inhibitory and stimulatory effects of caffeine on acetaminophen-induced toxicity in humans [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(2): 136-146.
- [37] Li F, Lu J, Cheng J, *et al.* Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy [J]. *Nat Med*, 2013, 19(4): 418-420.
- [38] Bishayee A. The role of inflammation and liver cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 816: 401-435.
- [39] Wang C, Wang H, Yang W, *et al.* Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1579-1590.
- [40] Fernandez-Rodriguez C M, Gutierrez-Garcia M L. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2014, 5(3): 175-182.
- [41] Kim D W, Talati C, Kim R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(2): 256-265.
- [42] Miyake Z, Takekawa M, Ge Q, *et al.* Activation of MTK1/MEKK4 by GADD45 through induced N-C dissociation and dimerization-mediated trans autophosphorylation of the MTK1 kinase domain [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(7): 2765-2776.
- [43] Kodama S, Negishi M. Pregnane X receptor PXR activates the GADD45beta gene, eliciting the p38 MAPK signal and cell migration [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(5): 3570-3578.
- [44] Azuma K, Urano T, Ouchi Y, *et al.* Vitamin K2 suppresses proliferation and motility of hepatocellular carcinoma cells by activating steroid and xenobiotic receptor [J]. *Endocr J*, 2009, 56(7): 843-849.
- [45] Liu Z C, Ning F, Wang H F, *et al.* Epidermal growth factor and tumor necrosis factor alpha cooperatively promote the motility of hepatocellular carcinoma cell lines via synergistic induction of fibronectin by NF-kappaB/p65 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861(11 Pt A): 2568-2582.
- [46] Cheng A L, Kang Y K, Chen Z, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34.
- [47] Edginton A N, Zimmerman E I, Vasilyeva A, *et al.* Sorafenib metabolism, transport, and enterohepatic recycling: physiologically based modeling and simulation in mice [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2016, 77(5): 1039-1052.
- [48] Feng F, Jiang Q, Cao S, *et al.* Pregnane X receptor mediates sorafenib resistance in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1862(4): 1017-1030.
- [49] Li L, Jick H, Jick S S. Updated study on risk of cholestatic liver disease and flucloxacillin [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2009, 68(2): 269-270.
- [50] Mansi I, Frei C R, Wang C P, *et al.* Statins and new-onset diabetes mellitus and diabetic complications: a retrospective cohort study of US healthy adults [J]. *J Gen Intern Med*, 2015, 30(11): 1599-1610.
- [51] Gotoh S, Negishi M. Statin-activated nuclear receptor PXR promotes SGK2 dephosphorylation by scaffolding PP2C to induce hepatic gluconeogenesis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14076. Doi: 10.1038/srep14076 (2015).
- [52] Andrews E, Armstrong M, Tugwood J, *et al.* A role for the pregnane

X receptor in flucloxacillin-induced liver injury [J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1656-1664.

[53] Mani S, Dou W, Redinbo M R. PXR antagonists and implication in drug metabolism [J]. *Drug Metab Rev*, 2013, 45(1): 60-72.



**[专家介绍]** 奚涛: 教授, 博士生导师, 1992年7月毕业于南京医科大学药理专业, 获博士学位。1993年7月—1995年6月于南京大学医药生物技术国家重点实验室博士后流动站工作; 1995年6月—1997年6月以高级访问学者身份赴美国纽约州立大学布法罗分校深造; 1997年8月至今于中国药科大学工作。现为国家药品监督管理局新药审评专家和保健食品审评专家, 江苏省药品监督管理局新药审评专家, 卫生部特殊食品审评专家, 国家科技部“863”项目和国际科技合作项目审评专家; 中国海洋药物学会理事, 江苏省药学会生物技术专业委员会秘书长, 江苏省药学会理事等。担任3种全国性核心期刊的编委, 2种全国性核心期刊的特邀编委。主持并承担多项国家和省级科研课题, 包括国家“973”重大基础科学研究项目、国家“863计划”重大项目、国家重大新药创制项目、国家自然科学基金、教育部重大专项和江苏省科技厅重点项目等。在国内外核心期刊上共发表学术论文180余篇, 其中SCI论文近40篇; 申请发明专利21项; 出版专著5部。



**[专家介绍]** 熊晶: 博士, 副教授, 硕士生导师。中国药科大学、美国梅奥医学中心 (Mayo Clinic) 联合培养药理学博士。2011年8月至今于南京医科大学药理学系从事教学与科研工作。2017年8月至今在美国密歇根大学任访问学者。《Neurochem Res》、《Clin Exp Pharmacol P》、《Cell Biochem Biophys》、《J Pharm Pharmacol》等SCI期刊特邀审稿专家。主持国家自然科学基金和江苏省自然科学基金各1项, 作为第二、第三负责人先后参与国家自然科学基金项目4项, 南京市卫生局重点项目1项。近5年发表科技论文20余篇, 以第一作者或通讯作者发表SCI收录研究论文12篇。

## 《药学进展》杂志2019年征订启事

《药学进展》杂志是由中国药科大学和中国药学会主办、国家教育部主管的国家级医药科技期刊, 以促进行业技术进步为宗旨, 面向医药行业教学、科研、生产、管理及临床应用的专业人士, 全面报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 突出医药信息的前瞻性、权威性、系统性、实用性, 力求打造成为药学科进展、技术进展、新药研发技术链各环节及临床应用的高端学术交流平台。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“前沿与进展”、“医药行业报告”、“专家论坛”、“热点透视”、“知识产权”、“业界关注”、“文献计量”、“临床药学”等栏目。改版至今, 组稿策划了“聚焦蛋白质与多肽类药物”、“肿瘤药理学研究进展”、“聚焦心脑血管疾病药物”、“糖尿病药物研发策略”、“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”等专题, 刊载了数十篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章, 多位院士评述, 充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用; 与科睿唯安 (原汤森路透) 信息机构合作, 独家分享全球新药研发报告, 因内容全面、资料权威、视角新颖、观点独到、数据翔实、时效性强广受好评。目前刊物已在药学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成特色。

《药学进展》杂志为月刊, 每期80页, 铜版纸全彩印刷, 国内外公开发行, 每期定价30元, 全年定价360元。CN 32-1109/R, ISSN 1001-5094, 国内邮发代号: 28-112, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 南京市童家巷24号中国药科大学《药学进展》编辑部; 邮编: 210009

电话/传真: 025-83271227; E-mail: yxjz@163.com