

## 肝脏转运体和代谢酶在化学性肝损伤中的作用

宁晨青, 孟 强, 刘克辛\*

大连医科大学药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

**摘 要:** 肝脏是机体重要的代谢和解毒器官。肝细胞膜上存在多种功能性膜蛋白即肝脏药物转运体, 它的功能是介导许多内源性及外源性物质如药物摄取进入肝脏, 在肝脏内经过一定的代谢转化, 最终将其从肝脏排入胆汁。研究发现, 转运体和代谢酶在化学性肝损伤的发展过程中发挥重要的作用, 其涉及的多种调控机制成为研究热点。就肝脏转运体和代谢酶的分类、转运体和代谢酶在化学性肝损伤中的变化及其调控机制作一综述。

**关键词:** 肝脏转运体; 代谢酶; 化学性肝损伤

**中图分类号:** R962.2      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2017) 09- 1203 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.003

## Role of hepatic transporters and metabolic enzymes in chemical substances-induced liver injury

NING Chen-qing, MENG Qiang, LIU Ke-xin

Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

**Abstract:** Liver is an important metabolic and detoxification organ in the body. Hepatic transporters are a series of functional membrane proteins that are extensively expressed in the liver. They are responsible for the uptake of endogenous and exogenous substances such as medicines into hepatocytes and excretion of their metabolic products into bile. Recent studies have provided that transporters and metabolic enzymes play important roles in the chemical substances-induced liver injury, and its various regulatory mechanisms have become hot topics of research. In this paper, we summarize the classification of hepatic transporters and metabolic enzymes and the changes of transporters and metabolic enzymes in the chemical substances-induced liver injury and its regulatory mechanism.

**Keywords:** hepatic transporters; metabolic enzymes; chemical substances-induced liver injury

化学性肝损伤是指某些化合物(如药物)、酒精以及环境中的有毒物质引起的肝脏不同程度的损伤<sup>[1]</sup>。近年来,长期大量饮酒引起的酒精性肝病、服用药物引起药物性肝损害及环境毒物所致的肝损伤已经成为当今严重威胁人类健康的疾病。这些外源性物质通过皮肤和肠道吸收,影响肝脏的正常代谢功能。其中过度饮酒是化学性肝损伤的主要原因,酒精性肝病已经成为某些地区的第二大肝病,在世界范围内每年有250万人由于过度饮酒导致死亡,占病死率的4%<sup>[2]</sup>。此外发霉腐烂的食物也是引起化学性肝损伤的重要因素<sup>[3]</sup>。能够造成肝损伤的化学物质主要有对乙酰氨基酚(Acetaminophen, APAP)、

四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)、酒精、脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)和异烟肼(Isoniazide, INH)等。随着人们日常接触肝毒性物质逐渐增多,化学性肝损伤的发病几率越来越高。因此,预防和治疗化学性肝损伤对保障人民的健康有重要意义。

肝脏是各种营养物质以及毒物在体内代谢的主要场所。肝脏转运体是一类位于细胞膜上的蛋白质,其能够识别内源性及外源性物质,将它们摄取进入肝脏,经过一定的代谢转化将其从肝脏排入胆汁<sup>[4]</sup>。近年来研究发现转运体或代谢酶功能改变与化学性肝损伤有着密切关系。雷公藤甲素能够干扰内源性胆红素和胆汁酸的代谢、排泄,从而诱发肝损伤,

收稿日期: 2017-06-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473280)

作者简介: 宁晨青(1993—),女,辽宁人,硕士研究生,研究方向为药物转运体与药代动力学。Tel: (0411)86110415 E-mail: 921751249@qq.com

\*通信作者 刘克辛,男,博士,教授,博士生导师,研究方向为药物转运体与药代动力学。Tel: (0411)86110407 E-mail: liukexin89@163.com

在这个过程中转运体的改变非常明显<sup>[5-6]</sup>。对某些化合物(如大剂量 APAP),可经肝脏 CYP 酶代谢后产生亲电性活性代谢产物,这类代谢物能够使细胞膜失去化学及生理特性,进而导致肝细胞坏死。因此明确转运体和代谢酶在化学性肝损伤过程中的变化对于预防及减轻肝损伤尤为重要。本文将从肝脏转运体和代谢酶的分类、化学性肝损伤时转运体和代谢酶的变化及其上游调控机制方面进行综述。

### 1 转运体在肝脏中的分布及功能

肝细胞为多角形,肝细胞表面有3种不同的功能面:即血窦面、肝细胞连接面和胆管侧膜面<sup>[7]</sup>。与内源性和外源性物质转运相关的转运体位于肝细胞的血窦面和胆管侧膜面上。人类基因组术语委员会根据转运特点将转运体分为两类,一类是易化扩散型或继发性主动转运体(可溶性载体, solute carrier, SLC)和另一类是原发性主动转运体(ATP-结合盒)。肝脏转运体根据转运功能可分为5类:4种 SLC 转运体分别是葡萄糖转运体、氨基酸转运体、一元羧酸转运体和有机离子转运体,和 ATP-结合盒转运体。肝脏转运体常根据转运机制和方向的不同分为摄取型转运体和外排型转运体。摄取型转运体属于 SLC 超家族,它们通常是以以次级或三级主动转运方式发挥作用,这类转运体需要依赖离子泵建立的电化学梯度发挥转运作用。外排型转运体属于 ABC 超家族,这类转运体通过主动转运将化合物泵出细胞外,同时需要 ATP 水解供能,又称原发性主动转运<sup>[8]</sup>。摄取型转运体和外排型转运体主要分布在肝细胞血窦侧,内源性和外源性物质通过摄取型转运体从肝血流进入肝细胞内然后通过外排型转运体将肝细胞内底物输送回血液中。胆管侧膜面上的转运体大多是外排型转运体,其功能是介导底物向胆汁排泄。位于肝细胞血窦侧上的摄取型转运体主要有,  $\text{Na}^+$ -牛磺胆酸共转运多肽( $\text{Na}^+$ /taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)<sup>[9]</sup>, 有机阳离子转运体(organic cation transporter, OCT), 有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT), 有机阴离子转运多肽 OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide, OATP1B1) 和 OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide, OATP1B3)<sup>[10]</sup>, 及外排型转运体多药耐药相关蛋白-3, 4 (multidrug resistance-associated protein3, 4, MRP3, MRP4); 位于胆管侧膜上的外排型转运体主要有 P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白 2

(multidrug resistance-associated protein2, MRP2)<sup>[11]</sup>, 胆酸盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)。其中由 OATP1B1、OATP1B3、P-gp 和 BCRP 这4种转运体导致的药物间相互作用已被美国 FDA 列入新药申报建议考察的内容之一<sup>[12]</sup>。

### 2 药物在肝脏中的代谢及代谢酶的分类

肝脏是人体最大的腺体,含有大量的活性代谢酶。由于肝脏具有独特的形态结构和丰富的血液供应,肝脏不仅在食物的代谢过程中起到重要作用,同时也是许多化学物质和药物的重要代谢器官。化学物质或药物被机体吸收后,在体内各种代谢酶以及体液环境的共同作用下,化学结构发生改变,这一过程被称为代谢。肝细胞微粒体、线粒体中的代谢酶参与药物在体内的代谢过程。药物在体内的代谢分为两相, I 相代谢主要是脂溶性药物通过氧化、还原和水解等反应生成一系列极性基团的过程,是药物从机体消除的限速步骤,可引起解毒或者增毒效应,催化 I 相代谢的酶主要是 CYP450 酶系; II 相代谢主要是 I 相代谢生成的一系列极性基团与体内高极性化合物结合,生成水溶性高,易于由肾脏、胆汁、汗液、泪液等排泄的代谢产物, II 相代谢酶主要有 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶(UGTs)、磺酸化酶(SULTs)以及酯酶。在肝脏所含有的所有代谢酶中以细胞色素 P450 酶最为重要,所有脂溶性药物都是通过 CYP450 酶进行代谢,同时也能产生有毒的活性代谢中间产物。由于肝脏所含有的 CYP450 酶的量是其他脏器的数十倍,是药物代谢最主要的器官,因此易受到化学性物质、药物及其代谢产物的损伤<sup>[13-15]</sup>。下文将分别介绍肝脏 I 相代谢酶和 II 相结合酶。

#### 2.1 CYPs

肝药酶 CYP 即细胞色素 P450 氧化酶(CYP450),属于单加氧酶,也称肝微粒体混合功能氧化酶,大多位于内质网和线粒体内膜上,参与药物、甾体酮、皮质醇、胆汁酸等多种内、外源性物质代谢,在正常生理活动中也发挥重要作用<sup>[16-17]</sup>。肝药酶 CYP 氧化还原酶(POR)是所有肝微粒体酶的唯一电子供体,通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NAPDH)将电子传递给 CYP450 酶, CYP450 酶得到电子后再与底物发生氧化还原反应,从而发挥代谢活性<sup>[18]</sup>。在已明确的药物相互作用中, P450 酶系引起的药物相互作用占 70%<sup>[19]</sup>。CYP3A4 是 CYP 家族中重要的同工酶之一,参与临

床上 50%常用药物的代谢, 这些药物包括钙离子通道阻滞药、抗心律失常药、部分免疫抑制剂、部分化疗药等<sup>[20]</sup>。孕烷 X 受体 (PXR) 是该酶的调节因子, 多种中药可以通过 PXR 调节该酶的转录<sup>[21]</sup>。CYP2E1 只在肝脏中表达, 占 CYP450 酶总量的 7%, 与肝毒性密切相关, 是肝脏特异性功能酶, 许多化学物质如甲氧氟烷、二乙醚、三氯乙烷、氯仿等经过 CYP2E1 代谢; 芳香族化合物如苯、APAP 的代谢也与 CYP2E1 有关<sup>[22]</sup>。

## 2.2 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶 (UGTs)

UGTs 是化学物质在生物体内进行 II 相生物转化时最重要的一种微粒体酶, 其广泛分布于机体的各种组织, 如脑、肝脏、肾脏等, 其中肝脏中该酶的活性最高。在所有经过 II 相酶代谢的药物中, 大约有 35% 是通过 UGT 代谢<sup>[23]</sup>。其中内源性底物胆红素、类固醇激素、甲状腺激素以及临床药物免疫抑制剂、非甾体抗炎药、苯二氮类药物通过 UGT 进行代谢<sup>[24-25]</sup>。有研究证明了孤儿核受体 PXR 和 CAR 可诱导特异性 UGT1A 亚型, 并参与雌激素、甲状腺素、胆红素和致癌物质的代谢<sup>[26]</sup>。UGT 能够介导药物解毒, 把亲脂性分子转化为亲水性物质, 增加转运到排泄器官的量, 并且更有效地从尿或胆汁中排除出体外。同时, UGT 也能参与大脑中糖脂的生物合成以及芳香类物质的消除。

## 2.3 硫酸转移酶 (SULT)

SULT 家族至少有 10 余种同工酶, 主要存在细胞质中。由于组织分布的不同, 这些同工酶表现出不同的生物学性状: 如 SULT1A1 在脑、肝中高表达; SULT2A2 主要表达在肝脏、肾脏中; SULT1E1 则表达在乳腺、子宫内膜、肾脏等器官中。SULT 参与机体内源性 & 外源性雌激素、硫酸化代谢和生物转化, 在这个过程中发挥关键作用<sup>[27]</sup>。如 SULT1E1 能够硫酸化雌酮、结合雌激素使其变为相应的硫酸盐, 活性雌激素硫酸化后不能与雌激素受体结合发挥生物学功能<sup>[28]</sup>。有研究表明硫酸化途径比芳香化酶途径对维持器官组织内雌激素硫酸转移酶与雌激素硫酸酯酶之间平衡, 降低组织雌激素水平起着更为重要的作用, 如诱导 SULT1E1 表达, 进而降低肿瘤内具有生物活性的雌激素水平, 将可能成为乳腺癌患者新的内分泌化疗方法<sup>[29]</sup>。

## 3 转运体和代谢酶在肝损伤中的变化

### 3.1 APAP 产生的肝毒性

当治疗剂量 APAP 进入体内由转运体负责转运

药物至肝脏<sup>[30]</sup>。有研究表明治疗剂量范围内的 APAP 在肝脏被 II 相代谢酶 UGT 和 SULT 代谢为无毒性葡萄糖醛酸结合物或硫酸结合物, 然后经转运体转运出肝脏, 经胆汁或肾脏排泄。约 5% APAP 被细胞色素 P450 酶 (主要是 CYP2E1、CYP3A、CYP1A2) 代谢为毒性代谢产物 N-乙酰苯醌亚胺 (NAPQI), 后者在谷胱甘肽转移酶 (GST) 的作用下, 与肝内还原型谷胱甘肽 (GSH) 结合, 生成 APAP-谷胱甘肽结合物 (APAP-GSH), 然后通过胆汁排泄从而达到解毒作用。但长期大剂量服用 APAP 会产生过多的 NAPQI 耗竭 GSH, 过量的 NAPQI 与蛋白巯基共价结合, 形成蛋白加合物, 造成氧化应激反应、线粒体功能障碍引发肝损伤<sup>[31-33]</sup>。CYP3A 是 APAP 代谢过程中的重要代谢酶之一, CYP3A 的表达增加使 APAP 的肝毒性增加, 有文献报道称 CYP3A4 的活性增加能够潜在地增加 APAP 的毒性作用, 当给予 CYP3A4 的抑制剂时, 可以明显降低 APAP 过量产生的肝毒性<sup>[34]</sup>。在动物实验中发现, Cyp1a2 和 Cyp2e1 基因敲除小鼠对于 APAP 肝毒性的耐受更高。当 APAP 作用于肝细胞时, 摄取型转运体的表达降低而外排型转运体的表达升高, 比如当肝细胞对高剂量 APAP 产生抵抗时, 上调 MRP2、MRP3、MRP4 的表达能够限制内、外源性化合物在肝细胞的聚集, 减轻肝损伤。综上所述, 肝脏能够调节转运体和代谢酶的表达, 防止肝脏毒素在肝细胞积累, 减轻对肝细胞的伤害。

### 3.2 CCl<sub>4</sub> 产生的肝毒性

CCl<sub>4</sub> 产生肝毒性的原因是自由基的形成以及链式过氧化反应, CCl<sub>4</sub> 在体内经过 CYP450 酶 (主要是 CYP2E1、CYP3A4) 代谢生成三氯甲烷自由基 (CCl<sub>3</sub>·) 与蛋白质共价结合, 使蛋白质合成受阻, 引起脂质分解代谢紊乱, 三氯甲烷自由基与氧结合形成过氧化三氯甲烷自由基 (CCl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·) 进而引发一系列脂质过氧化反应<sup>[35]</sup>。在 CCl<sub>4</sub> 代谢物引起脂质过氧化物和共价结合的双重作用下, 膜脂质流动性降低、钙泵抑制、GSH 活性抑制、肝微粒体和线粒体功能丧失、肝细胞内钙稳态失调以及代谢紊乱引起肝细胞损伤加剧。有文献表明 CCl<sub>4</sub> 主要通过 CYP2E1 代谢生成三氯甲基自由基从而产生肝毒性, 因此给予 CCl<sub>4</sub> 后 CYP2E1 的表达升高, 给予保护药齐墩果酸后可抑制 CYP2E1 的活性, 减少 CCl<sub>4</sub> 分解和自由基产生, 降低肝毒性<sup>[36-38]</sup>。不同肝损伤状态下, 各损伤组肝微粒体 CYP 总量、CYP1A、



CYP3A 均明显降低,随损伤时间递减,在肝硬化时达最低<sup>[39]</sup>。CCl<sub>4</sub> 诱导的肝损伤干扰胆汁酸的肝肠循环引起胆汁在肝内郁积,通过激活 FXR 受体使摄取型转运体 NTCP 升高表达,外排型转运体 BSEP 和 MRP2 表达下降,给予一定的保护药之后能够逆转这种现象。通过这些现象表明在 CCl<sub>4</sub> 产生肝毒性过程中代谢酶和转运体发生了一定的变化,应用一些保护药之后能够改善肝损伤。

### 3.3 INH 产生的肝毒性

INH 是 WHO 推荐的一线抗结核药,由于其诱发肝毒性使结核病人停止使用治疗。临床上 INH 所致的肝损伤常见的症状主要是恶心、呕吐、食欲不振、上腹不适、转氨酶升高、黄疸等<sup>[40]</sup>。INH 所致的肝毒性主要是在 CYP2E1 的催化下生成毒性代谢产物乙酰肼和肼,前者氧化为活性中间体与生物大分子共价结合,诱导肝细胞死亡;后者与肝细胞发生过氧化反应,引起肝细胞脂肪变性和谷胱甘肽耗竭,从而导致肝损伤<sup>[41]</sup>。在 INH 代谢过程中, CYP2E1 酶活性升高使肝毒性物质生成增多,增加患病风险<sup>[42]</sup>。CYP3A4 也与 INH 产生的肝毒性有关, CYP3A4 抑制剂能够降低 INH 对细胞产生毒性,但是在动物试验中还未发现 Cyp3a4 对小鼠肝脏的影响<sup>[43-44]</sup>。肝脏上的转运体对维持机体稳态有着很重要的作用, INH 诱发的肝损伤使小鼠 Mrp2 表达上升,而 Mrp6 表达明显下降<sup>[45]</sup>。时间对转运体的表达有明显影响, Ntcp 是肝脏最主要的 Na<sup>+</sup> 依赖性胆盐摄取系统,介导 80% 以上的结合型牛黄胆酸和约 50% 的游离型牛磺酸钠进入肝细胞<sup>[46]</sup>,在大鼠体中异烟肼组中 Ntcp 的表达升高,更多的胆酸盐通过 Ntcp 摄取进入肝细胞,经胆管侧膜转运体 Mrp2 排入胆管。与对照组相比,给予 INH 干预 7、14、21 d 后, Mrp2 的表达先降低后升高,这与二价胆汁酸、GSH 结合物及结合型胆红素经 Mrp2 外排有关<sup>[47]</sup>。这表明药物转运体的表达在相同的病理条件下,由于时间的差异性,表达的性质和程度不同。在 INH 产生肝损伤的过程中通过给予一定的保肝药治疗,调控代谢酶和转运体的变化从而减轻肝损伤的发生。

### 3.4 LPS 产生的肝毒性

内毒素是革兰阴性细菌细胞壁的主要成分,其主要成分是 LPS, LPS 可使机体产生 ROS、RNS 等自由基,激活免疫巨噬细胞,释放炎症因子诱导产生肝损伤,因此 LPS 在急性肝损伤的发展中发挥重

要的作用<sup>[48-50]</sup>。肝脏上存在许多转运体如摄取型转运体 NTCP、OAT 和 OATP 等以及外排型转运体 P-gp 等。Piquette-Miller 等<sup>[51]</sup>通过给予大鼠注射 LPS 建立炎症动物模型使肝脏上外排型转运体 P-gp 的表达下降。同时外排型转运体 P-gp 的表达下降还与激活了炎症因子 IL-6 有关,这表明炎症因子能够影响转运体的表达,促进肝脏解毒功能<sup>[52]</sup>。除了动物实验以外, LPS 引起的肝损伤也影响人肝细胞上的转运体变化,如 BCRP、SLC22A7 和 OATP2 的表达下降,MRP2 和 MDR1 在人肝细胞上的表达下调更明显,说明转运体的调控有一定的种属差异性<sup>[53]</sup>。LPS 引起的肝损伤除了能够影响转运体的表达以外,代谢酶的表达也有改变,如 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6 和 CYP3A4<sup>[54]</sup>。由此可见在 LPS 产生的肝毒性过程中代谢酶和转运体同样也发生的相应的改变。

## 4 化学性肝损伤药物转运体和代谢酶表达的调控机制

化学物质诱导的肝损伤中药物转运体和代谢酶的改变非常明显,其机制成为研究者探讨的热点。

### 4.1 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)

最近研究发现,一些药物通过调节 Nrf2 的表达发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡和保护肝肾等作用,从而对细胞或机体产生保护作用。有文献报道,一定浓度范围内的五味子乙素可以通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,提高机体抗氧化应激损伤能力,减轻氯氮平肝毒性,从而发挥保护作用,因此以 Nrf2 为靶点的激活剂对肝脏的保护作用给新药研发提供一个新思路<sup>[55]</sup>。(1) Nrf2 与代谢酶:对肝脏的研究发现,五味子乙素通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,使谷胱甘肽-S-转移酶 (GST)、醌氧化还原酶和血红素合酶 1 (HO-1) 等抗氧化酶的表达增强, GST 能够促进谷胱甘肽 (GSH) 与有亲电性有毒物质结合,加速有毒物质排出、清除氧自由基、抑制脂质过氧化,发挥保肝作用<sup>[55]</sup>。(2) Nrf2 与转运体:通过激活 Nrf2 通路产生解毒机制,这些机制通过 II 相代谢酶和转运体共同调控,增强了有害异物和有毒金属的解毒和排泄保护细胞从而达到解毒的目的。Niu 等<sup>[56]</sup>发现黄芩素可以通过激活 Nrf2 通路使 MRP2 和 BSEP 表达的增加,肝细胞的外排功能增强,减少肝内胆汁中有毒成分的蓄积,达到肝保护的作用;过量 APAP 产生肝毒性的过程中,激活 Nrf2 通路可

以增强外排型转运体 MRP2、MRP3 和 MRP4 的表达,能够增强肝脏转运并排泄毒性代谢物的能力,发挥保肝的作用。综上所述,Nrf2 能够同时调控转运体和代谢酶在保护肝、肾损伤中发挥重要的作用,有望为肝肾损伤的治疗和新药研发提供一个新靶点。

#### 4.2 类法尼醇 X 受体 (FXR)

FXR 是核受体超家族中的一员,具有典型核受体的结构特征,在肝脏、肾、肾上腺组织表达程度较高,能够调节胆汁酸的吸收、代谢和分泌,并与胆汁淤积、脂肪肝、肿瘤等的发生密切相关<sup>[57]</sup>。FXR 激活在体内胆汁酸代谢中发挥重要作用,如 FXR 激活后能够修复受损肝细胞、调节肝组织再生、抗肝细胞凋亡,同时 FXR 还参与糖、脂质代谢。FXR 通过调节物质代谢过程中转运体和代谢酶的表达来发挥药物解毒作用:(1) FXR 与代谢酶:FXR 在 APAP 引起的肝损伤中发挥保护作用,当过量的 APAP 经过 CYP 酶代谢时产生有毒物质 NAPQI,FXR 通过上调异物代谢过程中第二相(结合)和第三相(清除)基因的表达来增强毒性物质的代谢保护肝细胞。FXR 的下游调控基因包括 GSTs(GSTA3, GSTU1, GSTU3)、GSH 代谢的相关基因(GCLM, GPX1)以及 UGT1A1、BSEP 和 ABCB4<sup>[58]</sup>,FXR 调控这些基因的表达促进异物转运和排泄来达到解毒的作用;GCLM 表达增强能够抑制 APAP 对肝细胞损伤<sup>[59]</sup>;在胆酸喂养的 FXR-null 小鼠致胆汁酸淤积模型中发现 Cyp3a11 表达增强,与胆汁酸解毒的相关酶 Sult2a 表达上调<sup>[60]</sup>,这些结果表明 FXR 能够调节代谢酶的活性维持机体稳态发挥对肝脏的保护作用。(2) FXR 与转运体:BSEP 是 FXR 的下游靶基因,其主要作用是转运肝细胞胆管膜内的胆盐,FXR 基因敲除的小鼠 Bsep 的表达下降,胆管内胆汁淤积<sup>[61]</sup>;Mrp2 存在于肝细胞内的胆小管膜上负责转运谷胱甘肽、有机阴离子、胆红素单葡萄糖醛酸酯等物质<sup>[62]</sup>,当使用 FXR 激动剂时 Mrp2 的蛋白水平提高,如果 Mrp2 表达发生障碍则诱发胆汁淤积;在胆酸喂养的 FXR-null 小鼠致胆汁酸淤积模型中发现转运体 OST $\alpha/\beta$ 、Mrp2、Mrp3、Mrp4 表达上调。通过转运体和代谢酶共同调节使胆汁酸毒性降低,是 FXR-null 小鼠机体胆汁淤积适应性反应的途径之一。以上结果表明,激活 FXR 后通过调控转运体和代谢酶的变化,调节肝内稳态、减轻药物对肝脏的损伤,促进肝组织再生可能为改善各种肝病的

预后增加一种更加有效的治疗手段。

#### 5 总结

肝脏是机体重要的代谢器官,许多化学物质和药物经肝脏代谢同时肝脏在解毒方面也发挥了极大的作用。目前随着工业化迅速发展环境污染日益严重,各种肝毒性化合物也日益增多,化学性肝损伤的发病率也逐渐增高。而肝损伤是一个复杂的过程,在这个过程中转运体和代谢酶发生相应的变化,其变化受多种机制调控。对化学性肝损伤机制的全面了解可以预防和减轻生活中有害的化学物质和药物对肝脏带来的毒性作用,并对新药的研发和药物不良反应的研究有重要影响。我们期待新药研发并在临床治疗的过程中发挥重要意义的相关转运体研究成果不断问世。

#### 参考文献

- [1] 彭定利,孙丽萍,庞杰,等.蜂花粉抗化学性肝损伤研究进展[J].中国蜂业,2013,64(1):44-47.
- [2] Maryconi M J, Mitchell S C. Therapy for alcoholic liver disease [J]. World J Gastro, 2014, 20(9): 2143-2158.
- [3] Gu X, Manautou J E. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury [J]. Expert Rev Mol Med, 2013, 14: e4.
- [4] Shitara Y, Horie T, Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution [J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 27: 425-446.
- [5] 赵庆华,孙蓉.雷公藤片对迟发型超敏反应小鼠的药效与肝脏伴随毒副作用研究[J].中国实验方剂学,2016,22(3):156-159.
- [6] 张鑫.雷公藤制剂毒副作用及减毒方法研究进展[J].中国药杂志,2013,48(11):1897-1901.
- [7] Meng Q, Liu K. Role of transporters in the pathogenesis of liver disease [J]. World Chin J Digestol, 2011, 19: 881-886.
- [8] Klaassen C D, Aleksunes L M. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation [J]. Pharmacol Rev, 2010, 62: 1-96.
- [9] Kouzuki H, Suzuki H, Stieger B, et al. Characterization of the transport properties of organic anion transporting polypeptide 1 (oatp1) and Na(+)/taurocholate cotransporting polypeptide (Ntcp): comparative studies on the inhibitory effect of their possible substrates in hepatocytes and cDNA-transfected COS-7 cells [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 292: 505-511.
- [10] Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters

- [J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38: 1024-1028.
- [11] Agarwal S, Pal D, Mitra A K. Both P-gp and MRP2 mediate transport of Lopinavir, a protease inhibitor [J]. Int J Pharm, 2007, 339: 139-147.
- [12] Giacomini K M, Huang S M, Tweedie D J, et al. Membrane transporters in drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9: 215-236.
- [13] Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, et al. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events [J]. Hepatology, 2010, 51: 615-620.
- [14] 傅青春, 吴银霞. 药物性肝损伤的发病机制 [J]. 医学与哲学, 2013, 34(10B): 14-16.
- [15] 廖乃顺, 陈文列. 细胞色素氧化酶 P450 家族在中药毒性研究中的应用进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 402.
- [16] Zhou S, Chan E, Duan W, et al. Drug bioactivation, covalent binding to target proteins and toxicity relevance [J]. Drug Metab Rev, 2005, 37(1): 41.
- [17] Wang C, Liu K X. The drug-drug interaction mediated by efflux transporters and CYP450 enzymes [J]. Acta Pharm Sin, 2014, 49: 590-595.
- [18] Huang R, Zhang M, Rwere F, et al. Kinetic and structural characterization of the interaction between the FMN binding domain of cytochrome P450 reductase and cytochrome c [J]. J Biol Chem, 2015, 290(8): 4843-4855.
- [19] 刘晓强, 袁淋文, 臧敏, 等. 评价 HPPH 对细胞色素 P450 酶体外代谢活性的影响 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(1): 29.
- [20] 张广健. 七种香豆素类化合物对大鼠肝微粒体 CYP3A4 活性的影响 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2013.
- [21] 周涛, 王宇光, 马增春, 等. 银杏内酯 B 通过激活孕烷 X 受体诱导 CYP3A4 的表达 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(7): 926.
- [22] 温韬, 赵金垣. 细胞色素氧化酶 P450 与中毒性肝损伤 [J]. 胃肠病与肝病杂志, 2007, 16(1): 82.
- [23] Evans W E, Relling M V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics [J]. Science, 1999, 286: 487-491.
- [24] Ritter J K. Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions [J]. Chem Biol Interact, 2000, 129: 171-193.
- [25] Ethell B T, Anderson G D, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases [J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65: 1441-1449.
- [26] Xie W, Yeuh M F, Radominska-Pandya A, et al. Control of steroid, heme, and carcinogen metabolism by nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7): 4150-4155.
- [27] Hui Y, Yasuda S, Liu M Y, et al. On the sulfation and methylation of catecholestrogens in human mammary epithelial cells and breast cancer cells [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(4): 769-773.
- [28] Wang M, Ebmeier C C, Olin J R, et al. Sulfation of tibolone metabolites by human postmenopausal liver and small intestinal sulfotransferases (SULTs) [J]. Steroids, 2006, 71(5): 343-351.
- [29] Xu Y, Liu X, Guo F. Effect of estrogen sulfation by SULT1E1 and PAPSS on the development of estrogen-dependent cancers [J]. Cancer Sci, 2012, 103(6): 1000-1009.
- [30] Moscovitz J E, Aleksunes L M. Establishment of metabolism and transporter pathways in the rodent and human fetal liver [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14: 23801-23827.
- [31] 谢俊丽. 对乙酰氨基酚的不良反应与分析 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(29): 127-128.
- [32] Wang X, Sun R, Wei H, et al. High-Mobility Group Box 1 (HMGB1)-Toll-Like Receptor (TLR) 4-Interleukin (IL)-23-IL-17A Axis in Drug-Induced Damage-Associated Lethal Hepatitis: Interaction of  $\gamma\delta$  T Cells with Macrophages [J]. Hepatology, 2013, 57(1): 373-384.
- [33] 王芳, 刘红燕, 李建成. 对乙酰氨基酚所致肝损害文献概述 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2014, 20(3): 166-168.
- [34] Cheng J, Ma X, Gonzalez F J. Pregnane X receptor and CYP3A4 humanized mouse models and their applications [J]. British journal of pharmacology, 2011, 163(3): 461-468.
- [35] Mantawy E M, Tadros M G, Awad A S, et al. Insights into antifibrotic mechanism of methyl palmitate: impact on nuclear factor kappa B and proinflammatory cytokines [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 258(1): 134.
- [36] Jiang W, Gao M, Sun S. Protective effect of L-theanine on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 422(2): 344-350.
- [37] Lu Y, Cederbaum A I. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol [J]. Free Radical BioMed. 2008, 44(5): 723-738.
- [38] Jeong H G. Related Articles Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression by oleanolic acid: hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury [J]. Toxicol Lett, 1999, 105: 215-222.



- [39] 汪 晖, 陈 曼, 廖长秀. 肝损伤大鼠肝脏异物代谢功能的改变 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(7): 772-775.
- [40] Huang Y S. Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury [J]. J Chin Med Assoc, 2014, 77(4): 169-173.
- [41] Yew W W, Leung C C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity [J]. Am J Resp Crit Care, 2007, 175(8): 858-859.
- [42] Roy P D, Majumder M, Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity [J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(3): 322-321.
- [43] Yoshikawa Y, Hosomi H, Fukami T, et al. Establishment of knockdown of superoxide dismutase 2 and expression of CYP3A4 cell system to evaluate drug-induced cytotoxicity [J]. Toxicol In Vitro, 2009, 23(6): 1179-1187.
- [44] Liu K, Li F, Lu J, et al. Role of CYP3A in isoniazid metabolism *in vivo* [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2014, 29(2): 219-222.
- [45] 王汉国, 武 燕, 岳汉萍. 藏药柳茶提取物对异烟肼引起的肝损伤小鼠膜转运体 Mrp2 和 Mrp6 表达影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2594-2595.
- [46] Trauner M, J L Boyer. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation [J]. Physiol Rev, 2003, 83(2): 633-671.
- [47] Gerk P M, M Vore. Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2(MRP2) and its role in drug disposition [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302(2): 407-415.
- [48] Jin P, Chen Y, Lv L, et al. Lactobacillus fermentum ZYL0401 attenuates lipopolysaccharide-induced hepaticTNF-alpha expression and liver injury via an IL-10-andPGE2-EP4-dependent mechanism [J]. PloS One, 2015, 10(5): e0126520.
- [49] Oh I S, Park S H. Immune-mediated liver injury in hepatitis B virus infection [J]. Immune Netw, 2015, 15(4): 191-198.
- [50] Delsesto D, Opal S M. Future perspectives on regulating pro-and anti-inflammatory responses in sepsis [J]. Contrib Microbiol, 2011, 17(1): 137-156.
- [51] Piquette-Miller M, Pak A, Kim H, et al. Decreased expression and activity of P-glycoprotein in rat liver acute inflammation [J]. Pharm Res, 1998, 15(5): 706-711.
- [52] Hartmann G, Kim H, Piquette-Miller M. Regulation of the hepatic multidrug resistance gene expression by endotoxin and inflammatory cytokines in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2001, 1(2): 189-199.
- [53] Klein M, Thomas M, Hofmann U, et al. A Systematic Comparison of the impact of inflammatory signaling on ADME gene expression and activity in primary human hepatocytes and HepaRG cells [J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(2): 273-283.
- [54] Yang Q, Doshi U, Li N, et al. Effects of culture duration on gene expression of P450 isoforms, uptake and efflux transporters in primary hepatocytes cultured in the absence and presence of interleukin-6: implications for experimental design for the evaluation of downregulatory effects of biotherapeutics [J]. Curr Drug Metab, 2012, 13(7): 938-946.
- [55] 白慧媛, 俸 珊. 五味子乙素对氯氮平致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 药理学报, 2017, 52(3): 390-396.
- [56] 牛 璐, 金 晶, 陈 攀, 等. 黄芩素对胆汁外排转运体 MRP2 和 BSEP 的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1): 147-148.
- [57] Koutsounas I, Theocharis S, Delladetsima I, et al. Farnesoid X receptor in human metabolismand disease: the interplay between gene polymorphisms, clinical phenotypes and disease susceptibility [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(4): 523-532.
- [58] Lee F Y, de Aguiar Vallim T Q, Chong H K, et al. Activation of the farnesoid X receptor provides protection against acetaminophen-induced hepatic toxicity [J]. Mol Endocrinol, 2010, 24: 1626-1636.
- [59] Botta D, Shi S, White C C, et al. Acetaminophen-induced liverinjury is attenuated in male glutamate-cysteine ligase transgenic mice [J]. J Biol Chem, 2006, 281: 28865-28875.
- [60] Cho J Y, Matsubara T, Kang D W, et al. Urinary metabolomics in Fxr-null mice revealsactivated adaptive metabolic pathways upon bile acid challenge [J]. J Lipid Res, 2010, 51(5): 1063-1074.
- [61] Ananthanarayanan M, Balas ubramanian N, Makishima M, et al. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X recept or bile acid receptor [J]. J Biol Chem, 2001, 276: 28857-28865.
- [62] Ban D, Kudo A, Sui S, et al. Decreased Mrp2-dependent bile flowin the post warm ischemic rat liver [J]. J Surg Res, 2009, 153(2): 310-316.