

糖尿病状态下 CYP450s 酶活性改变及其在糖尿病病情发展中的作用

胡梦玥¹, 刘 灿¹, 张 勉¹, 胡 楠², 刘 李¹, 刘晓东^{1*}

(¹中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 南京 210009; ²常州市第一人民医院药剂科, 常州 213000)

摘 要 细胞色素 P450 酶(CYP450s)是肝脏、肠道中参与大多数临床药物 I 相代谢的最重要的代谢酶家族。近年来有临床报道显示,糖尿病状态下,肝脏 CYP450s 酶的活性与表达发生改变。本文对 CYP3A、CYP2E1、CYP1A2 等多种 CYP450s 酶亚型在糖尿病状态下功能与表达发生的改变进行了评述,分析了种属差异、糖尿病类型以及病程对 CYP450s 酶活性的影响,并总结了糖尿病状态下因 CYP450s 酶活性改变造成的药物代谢的变化及药物不良反应。此外,CYP450s 酶活性的改变可进一步引发内源性物质代谢改变,加剧胰岛素抵抗等,本文进一步阐述了 CYP450s 酶活性改变对糖尿病病情发展产生的影响。

关键词 CYP450s 酶;糖尿病;药代动力学

中图分类号 R969.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)02-0153-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140204

Alteration of cytochrome P450s activity under diabetic conditions and its impact on the development of diabetes mellitus

HU Mengyue¹, LIU Can¹, ZHANG Mian¹, HU Nan², LIU Li¹, LIU Xiaodong^{1*}

¹Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

²Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, China

Abstract Cytochrome P450s (CYP450s) is one of the most important phase-I drug-metabolizing enzyme family that participates in the metabolism of most clinical drugs in liver and intestine. Accumulative evidences have reported that the activities and expressions of hepatic CYP450s exhibited significant alterations under diabetic condition. This article summarizes the induction or inhibition of different isoforms of CYP450s, including CYP3A, CYP2E1 and CYP1A2, in clinical or experimental diabetic conditions, and analyzes the impact of species difference, types and progression of diabetes on CYP450s activity. The article further lists the altered pharmacokinetic behaviors as well as adverse drug effects due to alteration of CYP450s in reported diabetic cases. The correlations between the altered metabolism of endocrines, the aggravation of insulin resistance, and the alteration of CYP450s activity are illustrated to shed more light on the pathogenesis of diabetes.

Key words CYP450s; diabetes mellitus; pharmacokinetics

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81373482), the Natural Science Foundation for the Youth (No. 81102503) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. ZD2014YX0026)

糖尿病是一种常见的、严重威胁人类健康的代谢性疾病,是仅次于心脑血管疾病和肿瘤的第 3 大

疾病。据美国国家糖尿病数据库统计,发达国家的糖尿病发病率已达 6%,到 2030 年全球患有糖尿

* 收稿日期 2014-01-22 * 通信作者 Tel:025-83271006 E-mail:xdliu@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金面上项目资助(No. 81373482);国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 81102503);中央高校基本科研业务费专项基金重点项目资助(No. ZD2014YX0026)

病的人数将突破 5.5 亿^[1]。近年来随着生活水平的提高,我国的糖尿病发病率也不断攀升,目前我国已成为世界上发病率较高的国家之一^[2]。临床上糖尿病可分为两类:1 型糖尿病是一类因自身免疫系统缺陷导致的胰岛 β 细胞损伤,使之不能正常分泌胰岛素;2 型糖尿病是一种由胰岛素敏感性下降或 β 细胞功能障碍所引发的糖脂代谢紊乱疾病。糖尿病病情的加重可进一步引发肾衰竭、失明、神经系统病变、心血管疾病等并发症^[3-6],因此糖尿病患者在服用降血糖药物的同时可能合用其他多种治疗药物。一系列报道显示,糖尿病状态下一些药物的药代动力学行为发生改变,如糖尿病患者对妥拉磺脲的吸收延迟,对氨苄西林的吸收降低^[7]。因此糖尿病患者的临床用药方案需引起重视。

一般认为,糖尿病改变药物的药代动力学行为可能与机体内多种参与药物吸收、代谢、排泄的酶活性的改变有关。细胞色素 P450 酶(cytochromes P450s, CYP450s)是一类以铁卟啉为辅基的血红素蛋白,多位于细胞内质网上,是肝、肠中参与大多数临床药物 I 相代谢的最重要的代谢酶家族。P450 酶可通过其结构中的铁离子传递电子,氧化异源物,增强异源物质的水溶性,使其更易排出体外。CYP450s 酶超级家族具有多型性,人体中目前已发现 50 多种 CYP 亚型,其中 CYP1、CYP2、CYP3 等亚型参与了大多数药物和外源物的生物氧化,以及胆汁酸、甾体激素等内源性物质的氧化代谢^[8]。

肝 CYP450s 酶的含量和活性可受到诸多因素的影响,如遗传、性别、种属、年龄、疾病等。近年来一系列临床和动物实验结果显示,糖尿病状态下,除了糖和脂质等相关物质代谢失衡外,CYP450s 等药物代谢酶的活性与表达也发生了显著变化,进而对药物、内源性物质的生物转化产生影响。本文对糖尿病导致的不同 CYP450s 酶活性的变化进行了综述,列举了糖尿病状态下药物治疗效应改变或内源性底物代谢紊乱的临床案例,并进一步分析了 CYP450s 酶活性对糖尿病病程的影响。

1 糖尿病状态下 CYP450s 活性的改变

1.1 CYP3A 活性的改变

CYP3A 是肝 P450 酶系中含量最丰富的亚型,人类肝中主要的 CYP3A 亚型为 CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7 等,而大鼠肝中则以 CYP3A1、CYP3A2、

CYP3A62 等亚型存在^[8]。有文献报道指出,肝中 CYP3A 亚型约占人体内总 P450 酶的 30%^[9],并参与近 55% 临床药物的代谢^[10]。因此,CYP3A 亚型是肝 CYP450s 家族中最重要的亚型之一。

糖尿病状态下 CYP3A 活性的改变表现出明显的种属差异,并与糖尿病类型、病程以及患者的年龄等因素相关。临床报道显示,2 型糖尿病患者肝 CYP3A4 酶活性和蛋白水平显著下降。该实验利用糖尿病患者的肝制备微粒体(human liver microsomal fractions, HLMs),给予 CYP3A4 亚型的经典探针底物咪达唑仑及睾酮进行温孵反应,发现糖尿病状态下相应代谢产物 1、4-羟基咪达唑仑、6 羟基睾酮含量显著降低。Western blot 和 PCR 实验进一步证明糖尿病患者肝中 CYP3A4 的蛋白水平以及相应 mRNA 水平显著下降^[11]。此外,CYP3A4 底物利多卡因在妊娠性糖尿病女性体内的清除率较正常女性显著下降^[12]。以上结果说明糖尿病状态可能导致人体肝内 CYP3A4 功能和表达的降低。

而在糖尿病的动物模型中,CYP3A 活性却大多表现出被诱导的趋势。利用高剂量(65 mg/kg)链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的雄性大鼠可较好地模拟 1 型糖尿病模型。研究显示,STZ 诱导的大鼠静脉注射 CYP3A 底物维拉帕米后,血浆内维拉帕米的 AUC 水平显著降低,且糖尿病大鼠肝微粒体活性较正常大鼠显著增加,肝 CYP3A1/2 的蛋白含量显著上升,说明 1 型糖尿病状态下,大鼠肝内 CYP3A1/2 活性被诱导^[13]。而这种 CYP3A 的诱导可经胰岛素治疗得以逆转。例如,糖尿病大鼠体内尼卡地平的消除显著加快,而给予胰岛素后,尼卡地平的消除恢复到正常水平^[14]。此外,利用低剂量(35 mg/kg)STZ 结合长期高脂饮食可造成大鼠外周组织对胰岛素不敏感,从而造成 2 型糖尿病模型。陈官明等^[15]研究发现,2 型糖尿病大鼠对维拉帕米的代谢加快,且微粒体温孵、Western blot 等实验进一步证实 CYP3A2 的活性在 2 型糖尿病大鼠中显著上调。而在非肥胖型糖尿病 GK 大鼠体内,CYP3A2 的活性与表达显著上调,而 CYP3A1 的活性却表现出下降的趋势^[16]。另一种 2 型糖尿病的动物模型——TSOD 小鼠体内 CYP3A 活性和表达显著上调^[17]。离体实验进一步证实糖尿病状态下 CYP3A 活性的上调。胡楠等^[18]采用糖尿病大鼠的血清培养人源肝癌细胞

HepG2 48 h 后,给予维拉帕米,其代谢产物去甲基维拉帕米的生成量显著增加,提示在糖尿病状态下肝细胞内 CYP3A4 活性显著上调。

1.2 CYP2E1 活性的改变

CYP2E1 是典型的乙醇诱导的 CYP 亚型,因此酒精性肝患者群的肝 CYP2E1 表达显著升高^[19]。CYP2E1 可参与多种致癌物质和原毒素的代谢活化及失活,如苯、*N*-亚硝基二甲胺等。CYP2E1 具有良好的种属同源性,大鼠、小鼠及狗肝内 CYP2E1 同人体内相比具有 80% 蛋白同源性。CYP2E1 占肝内总 CYP 酶系的 6%,并参与 2% 临床药物的代谢^[8]。

临床结果显示,肥胖 2 型糖尿病患者体内肝 CYP2E1 活性显著上调,导致单次口服 CYP2E1 经典底物氯唑沙宗后,血浆中氯唑沙宗 AUC 显著下降。而 1 型糖尿病患者 CYP2E1 活性仅表现出升高的趋势。肝脏 CYP2E1 的 mRNA 水平在 1 型及肥胖 2 型糖尿病患者中均显著升高^[20-21]。STZ 或四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠均表现出类似现象^[22],即静脉注射 CYP2E1 经典底物氯唑沙宗后,糖尿病大鼠体内 6-羟基氯唑沙宗生成量显著增多,证明了 CYP2E1 的表达上调^[23]。此外,CYP2E1 在 GK 大鼠体内未表现出上调,提示糖尿病状态下酮体含量的增多可能是诱导肝 CYP2E1 活性的重要原因^[16]。给予酮体生成的抑制剂抗坏血酸可显著下调 STZ 诱导的糖尿病大鼠肝脏内 CYP2E1 的功能和表达^[24]。但随后的体外研究发现,单独给予大鼠原代肝细胞酮体进行温孵并不能降低 CYP2E1 mRNA 的水平,而给予胰岛素可浓度依赖性降低 CYP2E1 mRNA 的表达,提示糖尿病状态下造成 CYP2E1 活性上调的原因可能与胰岛素受体磷酸化相关,且这种影响可能通过 PI3 激酶、p70 S6 激酶以及 Src 激酶信号通路介导^[25]。

1.3 CYP1A2 活性的改变

CYP1A2 主要在人体肝中表达,占总 CYP 酶系的 13%,并参与约 4% 药物的代谢,包括非那西丁、茶碱、对乙酰氨基酚、咖啡因等,其基因型在种属间高度保守^[8]。

临床报道显示,安替比林在 1 型糖尿病患者体内清除率较正常患者增加 72%,且尿液中经 CYP1A2 代谢的产物 4-羟基安替比林的生成量增加 74%,而在 2 型糖尿病患者中无显著变化,提示

1 型糖尿病可诱导人体肝内 CYP1A2 活性^[26]。与此类似,STZ 或四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠静脉给予氨茶碱后,其代谢产物 1,3-DMU 的 AUC 分别升高 47.4% 和 110%,提示肝 CYP1A2 和 CYP2E1 活性显著增加^[27]。新西兰肥胖小鼠(NZO)是一类具有胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、肥胖等症状的模型,可以较好模拟 2 型糖尿病状态。研究指出,CYP1A2 的表达在 NZO 糖尿病小鼠中显著下降,提示 CYP1A2 活性的改变与糖尿病种类相关^[28]。

1.4 CYP2C9 活性的改变

CYP2C 亚型是 CYP 家族中最复杂的亚型。在人体中,CYP2C 家族占肝总 CYP 含量的 20%,并参与了约 16% 的临床药物的代谢,主要以 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 亚型存在。其中 CYP2C9 参与多种糖尿病治疗药物的代谢,如甲苯磺丁脲、格列苯脲等^[8]。研究显示,大鼠体内的 CYP2C11 亚型与人体 CYP2C9 具有高度相似的三维结构,蛋白同源性高达 77%^[29]。

在糖尿病状态下,与其他多数被诱导的 CYP 亚型不同,CYP2C11 亚型的活性得以抑制。微粒体代谢及 Western blot 等实验发现,STZ 诱导的糖尿病大鼠体内,CYP1B1、CYP1A2、CYP2E1、CYP2B1 活性显著上调,进一步给予胰岛素治疗后,可使糖尿病状态下这些上调的酶活性得以降低。与之相反,CYP2C11 活性在糖尿病大鼠体内极显著降低,给予胰岛素后其活性得以部分升高^[30-31]。此外,静脉注射 CYP2C11 经典代谢底物双氯芬酸后,STZ 或四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠体内其非肾清除率显著降低,双氯芬酸的 AUC 显著增大,提示 1 型糖尿病状态下肝 CYP2C11 活性显著下调^[32]。

1.5 其他 CYP 亚型的活性改变

此外,其他 CYP 亚型在糖尿病状态下活性或表达的改变也相继报道。刘海艳等^[31]发现,STZ 诱导的糖尿病大鼠微粒体生成 4-羟基甲苯磺丁脲的含量显著高于正常对照组,提示糖尿病状态下 CYP2C6 活性升高。此外,STZ 诱导的糖尿病大鼠,肝 CYP2B、CYP2E1、CYP1A2 的表达显著上调,而 CYP2C11、CYP2C13、CYP2A2、CYP3A2 的表达却有所下降^[10]。NZO 小鼠研究发现,糖尿病小鼠肝内 CYP2B9、CYP3A16、CYP4A14 的表达显著上调,胰岛素抵抗小鼠这些基因仅表现出轻微上调的趋势;CYP2C22、CYP2C29、CYP2C40 的表达在糖尿病小鼠

中显著下降,而在胰岛素抵抗小鼠中维持不变;而 CYP7B1 在两种模型中的表达均下调^[28]。另外, Zucker 糖尿病肥胖大鼠是另一类模拟 2 型糖尿病状态的动物模型。在体实验发现, Zucker 大鼠 6 周龄时,肝 CYP4A3、CYP1A2、CYP3A9、CYP2C39 的表达显著上调,但当生长至 12 周龄,这些基因的表达却显著降低^[13,33]。此外,与 10 周龄的 db/db 小鼠相比,25 周龄的 db/db 小鼠 Cyp2b10 和 Cyp2c29 的活性及表达均显著下降,而 Cyp4a10 的活性却伴随年龄增长表现出显著增加^[34]。以上结果均提示 2 型糖尿病病程对 CYP450s 酶的活性有很大影响。

2 糖尿病状态下 CYP 活性改变对药物活性及毒性的影响

CYP450s 酶系家族,特别是 CYP1、CYP2、CYP3 亚型,是参与大多数临床药物代谢的主要代谢酶。因此,糖尿病状态下 P450 酶的诱导或抑制可改变药物在体内的代谢及其活性、毒性代谢产物的形成,从而影响药物的治疗效果,影响临床用药安全性,增加糖尿病患者用药的复杂性。

目前,临床使用的大多数糖尿病治疗药物主要经 CYP2C9、CYP2C8、CYP3A4 等 P450 酶系代谢,如 CYP2C9 参与磺脲类口服降糖药的代谢,而 CYP3A4 和 CYP2C8 参与噻唑烷二酮类(TZD)、美格替奈类似物、以及 DPP-IV 抑制剂等降糖药的代谢^[35]。二甲双胍是目前应用最广泛的治疗糖尿病的药物,在大鼠体内主要经肝 CYP2C11、CYP2D1、CYP3A1/2 代谢。实验表明,伴随着 CYP2C11 活性被抑制,STZ 诱导的糖尿病大鼠静脉注射二甲双胍(100 mg/kg)后,其非肾清除率显著低于正常对照组,而口服二甲双胍后,其 AUC 显著低于正常对照^[36]。磺脲类长效降血糖药物格列苯脲在人体内主要经肝 CYP2C9 代谢。刘海艳等^[31]研究发现,格列苯脲在大鼠体内主要经 CYP2C9 的类似亚型 CYP2C11 代谢,而 STZ 诱导的糖尿病大鼠肝 CYP2C11 的活性和表达显著下调,导致灌胃给予格列苯脲后其血药浓度显著增加,提示 1 型糖尿病状态下格列苯脲可能在体内蓄积。

糖尿病是一种极为复杂的代谢性疾病,其发生发展常伴有各类慢性并发症,如高血压、高血脂、抑郁、糖尿病肾病等。因此,糖尿病患者可能同时服用多种治疗并发症的药物,而这些药物在糖尿病患

者的代谢特征也可能异于正常受试者。尼索地平是一类二氢吡啶类钙拮抗剂,是目前临床上治疗高血压的常用药物。Marques 等^[37]发现 2 型糖尿病患者对降血压药物尼索地平的清除率显著降低,且对映异构体的代谢发生改变。尽管降血压效果在糖尿病患者与正常患者之间未见显著差异,但糖尿病状态下尼索地平立体选择性代谢的改变仍然提示其临床用药的潜在风险。阿托伐他汀是全球广泛使用的降脂类药物,它通过选择性抑制 HMG-CoA 还原酶而限制胆固醇的生物合成。在人体肝脏内,阿托伐他汀酸形成与 CYP3A4 具有更强亲和力的阿托伐他汀内酯,并最终经 CYP3A4 代谢形成 *o*-羟基和 *p*-羟基活性代谢产物^[38]。而近年来不断有临床报道显示,阿托伐他汀可造成患者肝损伤。Dostalek 等^[39]研究发现,糖尿病状态下,阿托伐他汀内酯的清除率显著下调,导致其在体内蓄积,提示这可能是阿托伐他汀造成肝损伤的主要原因之一。

此外,研究表明,其他多种治疗药物在糖尿病状态下的代谢处置也发生显著变化。奥替普拉(oltipraz)是一类治疗血吸虫病的药物,在雄性大鼠体内经 CYP1A1/2、CYP2B1/2、CYP2C11、CYP2D1、及 CYP3A1/2 代谢。在体实验发现,静脉注射及经口给药后,四氧嘧啶或 STZ 诱导的糖尿病大鼠体内奥替普拉的 AUC 较正常大鼠均显著降低,清除速率亦显著加快^[40]。此外,静脉或经口给予 20 mg/kg 克拉霉素后,四氧嘧啶及 STZ 诱导的糖尿病大鼠体内克拉霉素的 AUC 显著低于正常组别,内在清除率显著高于正常对照,而这种代谢差异可能源于糖尿病状态下大鼠肝内 CYP3A1(23)活性的诱导^[41]。静脉给药后,西地那非在糖尿病大鼠体内的 AUC 显著升高,这可能与肝中 CYP2C11 与 CYP3A 活性的降低有关^[42]。有机磷农药二嗪农(DZN)是目前亚洲使用最广泛的农作物杀虫剂之一,在大鼠体内经 CYP1A2 和 CYP3A2 代谢生成 ChE 和 AChE 受体阻断剂。腹腔注射 DZN 后,伴随 CYP1A2 活性的增高,糖尿病大鼠脑内 AChE 活性下降,提示糖尿病状态下因 CYP 酶活性的改变,有机磷农药在体内的毒性作用增强^[43]。

3 CYP450s 酶活性改变导致的糖尿病病情发展

3.1 CYP450s 酶活性改变对内源性物质代谢的改变

CYP450s 酶除了参与药物和毒物的代谢,还参

与内源性物质如甾体激素、胆汁酸、脂肪酸和视黄酸类的合成与代谢^[44],如 CYP3A 参与睾丸酮的 2-,6-和 15-羟化代谢和雌二醇的 4-和 16-羟化代谢。因此,糖尿病状态下 CYP450s 酶活性的诱导不但改变药物代谢,也会引起内源性物质代谢紊乱。

有研究显示男性糖尿病患者血中睾丸酮水平和女性患者雌二醇水平显著降低^[45-47]。睾丸酮在体内的消除主要是 CYP3A4 介导的,雌二醇的消除主要是 CYP3A4 和 CYP1A2 介导的,提示糖尿病患者中睾丸酮水平/雌二醇水平降低可能与 CYP3A4 和 CYP1A2 水平上调有关。临床研究显示,男性患者用睾丸酮和女性患者用雌二醇辅助治疗可以缓解糖尿病的临床症状,说明睾丸酮和雌二醇水平下调在糖尿病并发症中的作用^[48-50]。与此类似,CYP3A 和 CYP1A2 也介导视黄醇在肝中代谢。临床试验显示,糖尿病患者血清中视黄醇的浓度显著低于正常人^[51-52],补充视黄醇可以改善糖尿病患者症状^[53]。

3.2 CYP450s 酶活性的改变对胰岛素抵抗的影响

糖尿病状态下 CYP450s 酶活性的改变,不仅会导致药物及内源性物质代谢的变化,而且有可能进一步引发胰岛素信号通路的受损,加剧细胞的胰岛素抵抗。在体实验表明,不论给予正常或高脂饮食,敲除 CYP2E1 基因都可明显改善小鼠的葡萄糖耐受,具体表现为脂肪组织对葡萄糖摄取能力的增强,以及胰岛素对肝糖原分解的抑制能力提高^[54]。体外研究证实,当人源肝细胞高度表达 CYP2E1 基因时,胰岛素诱导胰岛素受体底物 (insulin receptor substrates, IRS) 酪氨酸磷酸化水平显著降低,胰岛素诱导 Akt 和糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 激活受损,磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 水平增加,糖异生增强,提示 CYP2E1 的诱导可损伤胰岛素信号通路,加剧胰岛素抵抗^[55]。除 CYP2E1 对胰岛素抵抗的影响,一些临床报道也显示 CYP3A 的诱导剂如苯妥英、利福平和卡马西平等可引起血糖升高的不良反应而 CYP3A 抑制剂红霉素、维拉帕米可改善糖尿病患者或大鼠的血糖水平^[56-61]。基因多态研究显示 CYP3A4 基因突变 (13899AG) 与 2 型糖尿病发生率相关,G 变异具有抗糖尿病作用,AG 个体空腹血糖水平显著低于 AA 个体,提示糖尿病症状的改善

可能与抑制 CYP3A 活性有关^[62]。此外,据墨西哥城的临床研究统计,与正常受试者相比,2 型糖尿病患者常出现 CYP2C19 * 2 等位基因^[63]。另外 CYP2J2 G-50T 的过表达与中国青少年糖尿病有一定关联^[64]。以上临床报道均提示,CYP450s 活性或基因型的改变常常伴随着糖尿病病程的发生和发展。

糖尿病状态下,伴随着 CYP450s 酶活性的诱导,CYP450s 酶系介导氧化还原反应而产生的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 大大增加。而有研究表明,高浓度的 ROS 或长期暴露 ROS,可引起胰岛素信号通路受损,引发细胞的胰岛素抵抗^[65]。王新廷等^[66]研究发现,低剂量阿托伐他汀可以损伤亚糖尿病大鼠的糖耐量,并伴有 CYP3A、CYP2C 酶活性轻微上调,体外实验进一步证实,低剂量阿托伐他汀诱导 HepG2 细胞 CYP3A 水平,并上调 ROS 水平,这一作用可以被 CYP3A 抑制剂红霉素逆转,从而促进 HepG2 细胞的糖利用过程,提示阿托伐他汀加重亚糖尿病的作用可能与其诱导 P450 酶和 ROS 过度生成有关。因此,因 CYP450s 酶活性上调而形成的大量 ROS 可能是造成糖代谢紊乱的主要原因之一。

另外,正常情况下肝 CYP3A 等 CYP450s 酶的表达主要是受到核受体孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 和组成型雄烷受体 (constitutive androstane receptor, CAR) 等调控。最新研究显示,抑制 PXR 可有效改善糖尿病病症。敲除 PXR 的 ob/ob 小鼠能量消耗显著增加,糖异生过程得以抑制,葡萄糖利用过程显著加快。提示 PXR 可能成为预防肥胖和 2 型糖尿病的新靶点^[67]。临床报道进一步证实,给予 PXR 激动剂利福平会损伤 2 型糖尿病患者餐后糖利用过程^[68],然而 CAR 活性对于糖代谢的影响却与 PXR 相反。给予 CAR 的激动剂 TCPOBOP (TC) 一周后,ob/ob 小鼠的血糖水平显著降低,胰岛素敏感性提高,而敲除 CAR 的 ob/ob 小鼠血糖葡萄糖耐受能力未见改变。基因水平检测进一步证实 CAR 的激动显著抑制脂肪生成并促进 β -氧化^[69],这种核受体对于糖代谢截然相反的影响有待进一步研究。

3.3 CYP450 酶活性改变对糖尿病并发症的影响

花生四烯酸具有增加血管弹性、酯化胆固醇、调节血细胞功能等一系列生理活性,对预防心血管

疾病、糖尿病和肿瘤等具有重要功效。CYP 家族是体内除 COX、LOX 通路外,参与花生四烯酸代谢的重要途径之一^[70]。一系列文献指出,花生四烯酸经肝和肾的 CYP4A、CYP2C、CYP2J 亚型代谢生成 EETs、DiHETE_s、20-HETE 等活性代谢产物^[71-72]。其中,20-HETE 在肾、脑和肠系膜动脉和冠状动脉小动脉的血管调节起着重要的作用,而最新研究提示,CYP4A 酶活性的改变以及 20-HETE 生成量的增加可引发内皮细胞功能障碍,并导致高血压的发生^[73]。

糖尿病状态下,大鼠肝内 CYP4A1、CYP4A2、CYP4A3 的表达增高 3~8 倍,且伴随着 CYP4A 酶活性的升高,大鼠体内 20-HETE 的生成量显著升高^[74]。因此,糖尿病状态下心血管疾病等多种并发症的发生发展可能与 CYP 家族酶活性的改变有关。

4 展望

糖尿病状态下,肝内 CYP3A、CYP2E 等多种 CYP450s 酶系活性发生显著改变,且酶活性的变化与种属、糖尿病类型、病程等多种因素相关。这一系列代谢酶活性的改变不仅造成多种药物代谢行为的改变,而且导致了睾丸酮、雌二醇、视黄醇、花生四烯酸等内源性物质的代谢紊乱,加重胰岛素抵抗,并诱发糖尿病并发症的发生发展。这些结果提示,肝 CYP450s 酶活性变化在糖尿病病情发展以及疾病治疗中具有重要地位,这对糖尿病患者临床合理用药、可能的药物不良反应预测以及未来进一步探究糖尿病发病机制均具有重要意义。

参考文献

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, **87**(1): 4-14.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, **310**(9): 948-959.
- [3] Eaton WW. Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes[J]. *J Psychosom Res*, 2002, **53**(4): 903-906.
- [4] Groot M, Anderson R, Freedland KE, et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis[J]. *Psychosom Med*, 2001, **63**(4): 619-630.
- [5] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK prospective diabetes study group[J]. *BMJ*, 1998, **317**(7160): 703-713.
- [6] Wolf G, Müller N, Mandelka A, et al. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Nephrol*, 2007, **68**(2): 81-86.
- [7] Gwilt PR, Nahhas RR, Tracewell WG. The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1991, **20**(6): 477-490.
- [8] Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006, **2**(6): 875-894.
- [9] Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, et al. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, **270**(1): 414-423.
- [10] Thummel KE, Wilkinson GR. *In vitro* and *in vivo* drug interactions involving human CYP3A[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1998, **38**: 389-430.
- [11] Dostalek M, Court MH, Yan B, et al. Significantly reduced cytochrome P450 3A4 expression and activity in liver from humans with diabetes mellitus[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, **163**(5): 937-947.
- [12] Moisés EC, Duarte Lde B, Cavalli Rde C, et al. Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, **64**(12): 1189-1196.
- [13] Hu N, Xie S, Liu L, et al. Opposite effect of diabetes mellitus induced by streptozotocin on oral and intravenous pharmacokinetics of verapamil in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, **39**(3): 419-425.
- [14] Hasegawa Y, Kishimoto S, Shibata N, et al. Effects of insulin on CYP3A activity and nifedipine disposition in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, **62**(7): 883-889.
- [15] Chen GM, Hu N, Liu L, et al. Pharmacokinetics of verapamil in diabetic rats induced by combination of high-fat diet and streptozotocin injection[J]. *Xenobiotica*, 2011, **41**(6): 494-500.
- [16] Oh SJ, Choi JM, Yun KU, et al. Hepatic expression of cytochrome P450 in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2012, **195**(3): 173-179.
- [17] Kudo T, Shimada T, Toda T, et al. Altered expression of CYP in TSOD mice: a model of type 2 diabetes and obesity[J]. *Xenobiotica*, 2009, **39**(12): 889-902.
- [18] Hu N, Hu M, Duan R, et al. The increased levels of fatty acids contributed to induction of hepatic CYP3A4 activity induced by diabetes. an *in vitro* evidence from HepG2 cell and Fa2N-4 cell lines[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014. Accepted.
- [19] Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, **44**(5): 723-738.

- [20] Lucas D, Farez C, Bardou LG, *et al.* Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 1998, **12**(5): 553–558.
- [21] Wang Z, Hall SD, Maya JF, *et al.* Diabetes mellitus increases the *in vivo* activity of cytochrome P450 2E1 in humans[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, **55**(1): 77–85.
- [22] Raza H, Prabu SK, Robin MA, *et al.* Elevated mitochondrial cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase A4-4 in streptozotocin-induced diabetic rats; tissue-specific variations and roles in oxidative stress[J]. *Diabetes*, 2004, **53**(1): 185–194.
- [23] Baek HW, Bae SK, Lee MG, *et al.* Pharmacokinetics of chlorzoxazone in rats with diabetes; induction of CYP2E1 on 6-hydroxy-chlorzoxazone formation[J]. *J Pharm Sci*, 2006, **95**(11): 2 452–2 462.
- [24] Ahn T, Yun CH, Oh DB. Tissue-specific effect of ascorbic acid supplementation on the expression of cytochrome P450 2E1 and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Toxicol Lett*, 2006, **166**(1): 27–36.
- [25] Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signaling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression[J]. *Hepatology*, 2002, **35**(2): 263–273.
- [26] Matzke GR, Frye RF, Early JJ, *et al.* Evaluation of the influence of diabetes mellitus on antipyrine metabolism and CYP1A2 and CYP2D6 activity[J]. *Pharmacotherapy*, 2000, **20**(2): 182–190.
- [27] Kim YC, Lee AK, Lee JH, *et al.* Pharmacokinetics of theophylline in diabetes mellitus rats; induction of CYP1A2 and CYP2E1 on 1,3-dimethyluric acid formation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, **26**(1): 114–123.
- [28] Pass GJ, Becker W, Kluge R, *et al.* Effect of hyperinsulinemia and type 2 diabetes-like hyperglycemia on expression of hepatic cytochrome p450 and glutathione s-transferase isoforms in a New Zealand obese-derived mouse backcross population[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, **302**(2): 442–450.
- [29] Lewis DF. The CYP2 family: models, mutants and interactions[J]. *Xenobiotica*, 1998, **28**(7): 617–661.
- [30] Sindhu RK, Koo JR, Sindhu KK, *et al.* Differential regulation of hepatic cytochrome P450 monooxygenases in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Free Radic Res*, 2006, **40**(9): 921–928.
- [31] Liu H, Liu L, Li J, *et al.* Combined contributions of impaired hepatic CYP2C11 and intestinal breast cancer resistance protein activities and expression to increased oral glibenclamide exposure in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, **40**(6): 1 104–1 112.
- [32] Kim YC, Oh EY, Kim SH, *et al.* Pharmacokinetics of diclofenac in rat model of diabetes mellitus induced by alloxan or streptozotocin[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2006, **27**(2): 85–92.
- [33] Suh YH, Kim Y, Bang JH, *et al.* Analysis of gene expression profiles in insulin-sensitive tissues from pre-diabetic and diabetic Zucker diabetic fatty rats[J]. *J Mol Endocrinol*, 2005, **34**(2): 299–315.
- [34] Lam JL, Jiang Y, Zhang T, *et al.* Expression and functional analysis of hepatic cytochromes P450, nuclear receptors, and membrane transporters in 10- and 25-week-old db/db mice[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, **38**(12): 2 252–2 258.
- [35] Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, *et al.* Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, **33**(6): 312–322.
- [36] Choi YH, Lee DC, Lee I, *et al.* Changes in metformin pharmacokinetics after intravenous and oral administration to rats with short-term and long-term diabetes induced by streptozotocin[J]. *J Pharm Sci*, 2008, **97**(12): 5 363–5 375.
- [37] Marques MP, Coelho EB, Dos Santos NA, *et al.* Dynamic and kinetic disposition of nisoldipine enantiomers in hypertensive patients presenting with type-2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, **58**(9): 607–614.
- [38] Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, **42**(13): 1 141–1 160.
- [39] Dostalek M, Sam WJ, Paryani KR, *et al.* Diabetes mellitus reduces the clearance of atorvastatin lactone; results of a population pharmacokinetic analysis in renal transplant recipients and *in vitro* studies using human liver microsomes[J]. *Clin Pharmacokin*, 2012, **51**(9): 591–606.
- [40] Bae SK, Kim JY, Yang SH, *et al.* Pharmacokinetics of oltipraz in rat models of diabetes mellitus induced by alloxan or streptozotocin[J]. *Life Sci*, 2006, **78**(20): 2 287–2 294.
- [41] Kim YC, Lee JH, Kim SH, *et al.* Effect of CYP3A1 (23) induction on clarithromycin pharmacokinetics in rats with diabetes mellitus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**(6): 2 528–2 532.
- [42] Ahn CY, Bae SK, Bae SH, *et al.* Pharmacokinetics of sildenafil and its metabolite, *N*-desmethyilsildenafil, in rats with liver cirrhosis and diabetes mellitus, alone and in combination[J]. *Xenobiotica*, 2011, **41**(2): 164–174.
- [43] Ueyama J, Wang D, Kondo T, *et al.* Toxicity of diazinon and its metabolites increases in diabetic rats[J]. *Toxicol Lett*, 2007, **170**(3): 229–237.
- [44] Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, **58**(5/6): 737–747.
- [45] Katabami T, Kato H, Asahina T, *et al.* Serum free testosterone and metabolic syndrome in Japanese men[J]. *Endocr J*, 2010, **57**(6): 533–539.
- [46] Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, *et al.* Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men[J]. *Diabetes Care*, 2010, **33**(6): 1 186–1 192.
- [47] Salonia A, Lanzani R, Scavini M, *et al.* Sexual function and endo-

- crine profile in fertile women with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, **29**(2): 312–316.
- [48] Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, *et al.* Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, **154**(6): 899–906.
- [49] Manning PJ, Allum A, Jones S, *et al.* The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Arch Intern Med*, 2001, **161**(14): 1772–1776.
- [50] Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, *et al.* Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, **66**(1): 27–34.
- [51] Baena RM, Campoy C, Bayés R, *et al.* Vitamin A, retinol binding protein and lipids in type 1 diabetes mellitus [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2002, **56**(1): 44–50.
- [52] Erikstrup C, Mortensen OH, Nielsen AR, *et al.* Pedersen BK. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**(3): 204–212.
- [53] Shidfar F, Aghasi M, Vafa M, *et al.* Effects of combination of zinc and vitamin A supplementation on serum fasting blood sugar, insulin, apoprotein B and apoprotein A-I in patients with type I diabetes [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2010, **61**(2): 182–191.
- [54] Zong H, Armoni M, Harel C, *et al.* Cytochrome P-450 CYP2E1 knockout mice are protected against high-fat diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, **302**(5): E532–E539.
- [55] Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, *et al.* Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2005, **280**(11): 9887–9894.
- [56] Carter BL, Small RE, Mandel MD, *et al.* Phenytoin-induced hyperglycemia [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1981, **38**(10): 1508–1512.
- [57] Atkin SL, Masson EA, Bodmer CW, *et al.* Increased insulin requirement in a patient with type 1 diabetes on rifampicin [J]. *Diabet Med*, 1993, **10**(4): 392.
- [58] Obembe A. Carbamazepine-induced diabetes mellitus [J]. *Cent Afr J Med*, 1991, **37**(3): 96–98.
- [59] Ueno N, Inui A, Asakawa A, *et al.* Erythromycin improves glycaemic control in patients with type II diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2000, **43**(4): 411–415.
- [60] Fujioka K, Greenway F, Sheard J, *et al.* The effects of grapefruit on weight and insulin resistance: relationship to the metabolic syndrome [J]. *J Med Food*, 2006, **9**(1): 49–54.
- [61] Andersson DE, Röjdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Acta Med Scand*, 1981, **210**(1/2): 27–33.
- [62] Yamada Y, Matsuo H, Watanabe S, *et al.* Association of a polymorphism of CYP3A4 with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Med*, 2007, **20**(5): 703–707.
- [63] Hoyo-Vadillo CJ, Garcia-Mena A, Valladares, *et al.* Association of CYP2C19 genotype with type 2 diabetes [J]. *Health*, 2010, **10**: 1184–1190.
- [64] Wang CP, Hung WC, Yu TH, *et al.* Genetic variation in the G-50T polymorphism of the cytochrome P450 epoxidegenase CYP2J2 gene and the risk of younger onset type 2 diabetes among Chinese population: potential interaction with body mass index and family history [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, **118**(6): 346–352.
- [65] Kumashiro N, Tamura Y, Uchida T, *et al.* Impact of oxidative stress and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha in hepatic insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2008, **57**(8): 2083–2091.
- [66] Wang XT, Zhang M, Guo HF, *et al.* Effect and mechanism of atorvastatin on blood glucose of mild diabetic rats [J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2012, **43**(5): 453–459.
- [67] He J, Gao J, Xu M, *et al.* PXR ablation alleviates diet-induced and genetic obesity and insulin resistance in mice [J]. *Diabetes*, 2013, **62**(6): 1876–1887.
- [68] Rys J, Buler M, Savolainen MJ, *et al.* Pregnane X receptor agonists impair postprandial glucose tolerance [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, **93**(6): 556–563.
- [69] Dong B, Saha PK, Huang W, *et al.* Activation of nuclear receptor CAR ameliorates diabetes and fatty liver disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, **106**(44): 18831–18836.
- [70] Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function [J]. *Physiol Rev*, 2002, **82**(1): 131–185.
- [71] Capdevila J, Chacos N, Werringer J, *et al.* Liver microsomal cytochrome P-450 and the oxidative metabolism of arachidonic acid [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, **78**(9): 5362–5366.
- [72] Morrison AR, Pascoe N. Metabolism of arachidonate through NADPH-dependent oxygenase of renal cortex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, **78**(12): 7375–7378.
- [73] Singh H, Cheng J, Deng H, *et al.* Vascular cytochrome P450 4A expression and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid synthesis contribute to endothelial dysfunction in androgen-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2007, **50**(1): 123–129.
- [74] Kroetz DL, Xu F. Regulation and inhibition of arachidonic acid omega-hydroxylases and 20-HETE formation [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, **45**: 413–438.