

P-糖蛋白诱导作用的研究进展

许悦^{1,2}, 陈根富², 熊涛², 彭英¹, 阮婷婷^{1,2}, 王广基^{1*}, 孙建国^{1**}(¹中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 南京 210009; ²上海药明康德新药开发有限公司药性评价部, 上海 200131)

摘要 P-糖蛋白(P-gp)是ATP结合盒转运体家族中重要的外排转运体。诱导作用可上调细胞外排转运体的表达并增强其功能,从而减少外源性有害异物造成的伤害,对维持细胞内环境稳态有重要作用。本文结合课题组的研究,综述了近年来P-gp的诱导模型、实验方法及其在新药研究中的应用。重点总结了多种P-gp的体外细胞诱导模型和体内动物诱导模型,检测P-gp基因、蛋白表达水平和外排转运功能的实验方法,以及P-gp与代谢酶、其他转运体的共同调节作用。同时介绍了以P-gp诱导进行临床解毒治疗的策略以及计算机辅助设计的P-gp诱导药效基团模型。本综述为临床前药物设计、新合成化合物诱导活性的筛选和潜在临床药物相互作用的预测提供一定的指导。

关键词 P-糖蛋白;诱导;细胞模型;解毒作用

中图分类号 R730.2;R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)01-0026-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180104

引用本文 许悦,陈根富,熊涛,等.P-糖蛋白诱导作用的研究进展[J].中国药科大学学报,2018,49(1):26-33.

Cite this article as: XU Yue, CHEN Genfu, XIONG Tao, et al. Research progress of P-glycoprotein induction[J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(1):26-33.

Research progress of P-glycoprotein induction

XU Yue^{1,2}, CHEN Genfu², XIONG Tao², PENG Ying¹, RUAN Tingting^{1,2}, WANG Guangji^{1*}, SUN Jianguo^{1**}¹Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;²DMPK Services Department, WuXi AppTec (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200131, China

Abstract P-glycoprotein (P-gp) is an important efflux protein of ATP-binding cassette transporter superfamily. Cells could be protected from detrimental xenobiotics by the up-regulation of efflux pumps. In this review, an extensive literature search for P-gp induction research was conducted, and a focus was brought onto the P-gp induction models, experiment methods and its applications in drug discovery. We mainly introduced the *in vitro* cell-based models and *in vivo* rodent animal models for induction research, methods that investigate induction potency by detecting the protein, gene expression and efflux function, as well as co-regulation between P-gp and other transporters or drug metabolism enzymes. P-gp induction can serve as a clinical therapeutic strategy by reducing the intracellular concentration of deleterious xenobiotics significantly, and the *in silico* P-gp induction pharmacophore model was also discussed. This review could be of great importance for pre-clinical drug design, the screening of new synthesized compounds and the prediction of potential clinical drug-drug interactions.

Key words P-glycoprotein; induction; cell model; antidotal effect

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81773987, No. 81530098), and the National Science and Technology Major Project for “Significant New Drug Creation” (No. 2015ZX09501001, No. 2017ZX09101001)

收稿日期 2017-09-04 **通信作者** * Tel:025-83271128 E-mail:guangjiwang@hotmail.com

** Tel:13915990907 E-mail:jgsun@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81773987, No. 81530098);“重大新药创制”国家科技重大专项资助项目(No. 2015ZX09501001, No. 2017ZX09101001)

很多化合物的生物利用度 (bioavailability, F) 主要由促进其跨膜转运的转运体和完成体内代谢的代谢酶决定,这些化合物包括内源性物质、药物和外源性有毒异物等。转运体在保持细胞内环境稳态和排出潜在危害物质过程中起到重要作用,其中 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运体超家族是药物转运体中最大的一类,在维持细胞生理功能中起到重要作用。其生理功能主要包括排出有害物质,摄取营养物质,转运离子、多肽和细胞信号分子等^[1]。

P-糖蛋白 (P-gp) 是 ABC 转运体中最具代表性的蛋白,因其在肿瘤细胞产生多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 中的作用被称为多药耐药蛋白 1,编码其蛋白的基因也被称为 MDR1 或 ABCB1。P-gp 在人和其他哺乳动物的多种组织中广泛表达,尤其在肠上皮细胞的基顶侧表面、胆小管和肾近端小管表达量很高,这些器官都发挥着一定的排泄功能。外排转运体的生理功能就是转运内源性代谢产物或外源性异物,P-gp 在胰腺小管、肾上腺、胎盘、睾丸、血-脑脊液屏障中也有表达^[2]。

P-gp 底物在大小、结构和功能上变化范围很大,包括天然产物、化疗药物、钙离子通道抑制剂、类固醇、线性或环状多肽、荧光染料等,这些化合物的化学结构、生理功能各不相同,并没有特定联系,P-gp 底物的广泛性也与其对抗各种有害物质伤害的功能相一致。同时,P-gp 的外排功能可被多种化合物抑制或诱导^[1]。

本文结合课题组的研究,回顾了近年来有关 P-gp 诱导的研究进展,总结了 P-gp 诱导的分子机制,以及常见 P-gp 诱导剂的分类和特性,重点介绍了研究 P-gp 诱导的体外细胞模型和啮齿动物模型,以 P-gp 基因、蛋白表达及外排功能变化评价诱导作用强弱的实验方法。同时,本文阐述了 P-gp 与药物代谢酶及其他药物转运体的共同调节作用。P-gp 诱导可引起多种临床药物-药物相互作用,但大量体内外研究证实,提高细胞外排功能也可作为一种临床解毒治疗的策略,如诱导 P-gp 表达提高可有效对抗某些 P-gp 底物 (百草枯等) 导致的细胞毒性。并且,计算机辅助设计的药效基团模型也被用于预测化合物是否为 P-gp 的诱导剂或激活剂。总之,P-gp 诱导研究在临床前药物设计、P-gp 诱导剂的筛选、潜在药物-药物相互作用预测等方面发挥一定的指导作用。

1 P-gp 诱导

1.1 P-gp 诱导原理

与 P-gp 抑制的作用效果相反,细胞通过诱导上调 P-gp 的表达,提高外排功能,减少外源性有害物质的伤害,从而更好地适应环境变化。短期暴露于某些外源性异物或刺激后,细胞 MDR1 基因被激活,一段时间后可诱导产生稳定的 P-gp 高表达^[3]。

人 MDR1 基因的启动子区域是非典型的启动子序列,因其缺乏 TATA 盒,且含有多个启动子元件,包括:GC-box、Y-box、p53 因子、反向调节因子 1 (invMED1)、转录激活蛋白 1 (AP-1)、热休克因子 (HSE)、类固醇异物受体 (SXR) 等,这也与人 P-gp 转录调节的复杂性相吻合^[4]。诱导 MDR1 基因表达的信号通路有多种,多样的基因调控网络有利于细胞快速适应外界环境的变化和对抗化学伤害。全面充分地研究 MDR1 基因诱导机制,有利于指导研发合适的诱导剂,用以降低有害因素造成的伤害,同时预测由诱导引起的药物相互作用。图 1 以利福平为例,演示了药物诱导转运体表达继而引起药物-药物相互作用的过程。

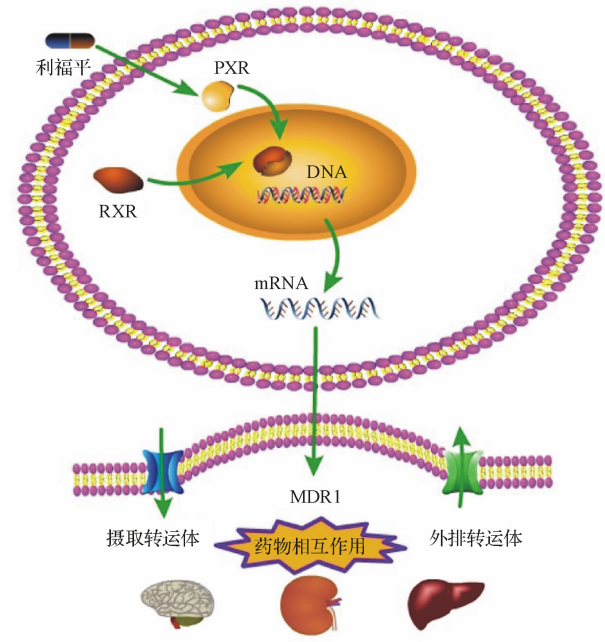


图 1 药物诱导转运体表达的细胞内过程 (以利福平为例)
PXR:孕甾烷 X 受体;RXR:视黄醛受体

1.1.1 诱导剂 P-gp 可被多种药物诱导,文献报道的 P-gp 诱导剂种类繁多,表 1 列举了多种代表性的诱导剂及其分类。MDR1 基因还可能被不同

的细胞内因素或者环境因素诱导,如细胞因子、氧自由基、抑癌基因、热休克因子、X 射线、紫外线等^[1]。P-gp 诱导剂种类繁多,表明可能存在多

种不同的信号通路调节 MDR1 的转录,使得 MDR1 基因能够对细胞内外环境的变化和各种刺激做出反应,维持细胞内环境稳态。

表 1 常见的 P-gp 诱导剂

| 药物分类 | P-gp 诱导剂 | 参考文献 |
|---------|-------------------|-----------|
| 抗菌药 | 利福平、红霉素 | [5-6] |
| 内源性物质 | 黄体酮、醛固酮、胆红素、胆盐 | [6-7] |
| 抗肿瘤药 | 长春碱、道诺霉素、阿霉素、紫杉醇 | [1,8] |
| 心血管系统药 | 波生坦、安贝生坦、地高辛、维拉帕米 | [1,5-6,8] |
| 抗病毒药 | 利托那韦、安瑞那韦、茚地那韦 | [8-9] |
| 天然产物 | 圣约翰麦芽汁、姜黄素 | [8,10] |
| 降血脂药 | 阿托伐他汀 | [1,8] |
| 激素类 | 倍氯米松、布地奈德、地塞米松 | [7,9,11] |
| 中枢神经系统药 | 卡马西平、咖啡因、苯妥英 | [9,12] |

1.1.2 P-gp 诱导研究的体内外模型 药物与 P-gp 作用的复杂性,使得临床预测 P-gp 引起的药物相互作用变得更加困难,因此临床前需要合适的体外细胞模型、动物模型进行严格测试。人或动物原代细胞、组织细胞、肿瘤细胞常用于体外模拟体内环境,如用于模拟人胃肠道功能的人结肠癌细胞系 Caco-2、LS180、T84、LS174T 等,用于模拟血-脑脊液屏障通透性的脑微血管内皮细胞系(BMECs)等,以及用于模拟肝脏代谢的原代肝细胞、肝癌细胞等,这些细胞模型同样适用于不同组织器官 P-gp 的诱导研究。

研究 P-gp 诱导的体内模型以啮齿动物为主,主要有野生型及基因敲除的大鼠和小鼠。实验方法主要有:利用 Western blot、荧光定量 PCR、免疫组化等手段检测诱导前后不同组织器官(如肠道、肝、肾、血-脑脊液屏障等)P-gp 基因和蛋白表达水平变化;以 LC-MS/MS、放射性核素检测等方法获得特异性 P-gp 底物的血药浓度-时间曲线、组织分布、胃肠道吸收等参数,用以表征 P-gp 外排功能的变化。表 2 总结了有代表性的研究 P-gp 诱导体内外模型及实验方法。

表 2 P-gp 诱导研究的体内外模型及实验方法

| 模型分类 | 实验模型 | 实验方法 | | 参考文献 |
|--------|---------------------------|-------------------------------|---|-------------|
| | | 检测 P-gp 表达 | 检测 P-gp 功能 | |
| 体外细胞模型 | 人肠道上皮细胞系 LS180/T84/Caco-2 | Western Blot Northern Blot | P-gp 底物(罗丹明 123,阿霉素,Calcein-AM,地高辛等)蓄积实验和外排实验 | [1,5,16-22] |
| | 人肾脏上皮细胞系 HK2 | 流式细胞术检测 P-gp 含量(Anti-P-gp 抗体) | P-gp 底物细胞单层(Transwell®)双向转运实验 | |
| | 人或鼠原代肝细胞 | 实时荧光定量 PCR(TaqMan® 荧光探针) | 流式细胞仪检测细胞 P-gp 底物跨膜转运 | |
| | 人肝癌细胞 HepG2 | 酶联免疫吸附法 | | |
| 体内动物模型 | 人或大鼠脑微血管内皮细胞系(BMECs) | | | [1,23-29] |
| | 大鼠(血浆、肝、肾、脑、小肠等) | Western blot 检测组织中 P-gp 表达量 | 诱导后 P-gp 底物药代动力学参数分析 | |
| | 小鼠(血浆、肝、肾、脑、小肠等) | 实时荧光定量 PCR 检测组织中 MDR1 基因表达量 | 诱导后 P-gp 底物组织浓度分析 | |
| | 基因敲除大鼠或小鼠 | 免疫组化、在体成像 | 制备囊膜外排、摄取实验 在体肠灌流、原位脑灌注 | |

1.2 P-gp 和药物代谢酶的共同调节

P-gp 与药物代谢酶 CYP3A4 的诱导存在共同调节机制。据统计,CYP3A4 参与了超过半数已上市药的代谢,因此二者的共同诱导对于药物的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)有着重要影响^[2,13-14]。很多 P-gp 底物同时是 CYP3A4 的底

物,P-gp 和 CYP3A4 不仅在底物特异性上有大量重合,并且存在一定的互补表达模式,这种表达模式在肝和肠壁中尤为重要。因此,同时通过 CYP3A 家族代谢和 P-gp 转运的药物,其口服生物利用度受诱导作用的影响更大,存在药物-药物相互作用的可能性大。

Sérée 等^[11]研究发现,地塞米松可同时诱导 HepG2 细胞中 *MDR1* 和 *CYP3A4* 基因表达,在小鼠肝脏中 *mdr1b* 和 *cyp3a* 基因也存在同样的现象。多种核受体可能是参与 *MDR1* 和 *CYP3A4* 共同诱导的重要因素,例如孕甾烷 X 受体 (PXR)、组成型雄甾烷受体 (CAR) 等。Synold 等^[15] 发现,紫杉醇可通过 PXR 介导的信号通路同时提高肝细胞中 P-gp 和 *CYP3A4* 的蛋白表达。

药物代谢酶和外排转运体的共同调节,有利于细胞的解毒和排泄,使机体能够对抗多种外来有害异物的侵害。*CYP3A4* 和 P-gp 的共同诱导作用可能限制或改变很多药物的生物利用度,研究二者的共同诱导对指导药物发现和临床安全合理用药有着重要意义。此外,阐明 *CYP3A4* 和 P-gp 的共同诱导机制,寻找双诱导剂,可能是一种临床解毒治疗的新途径。

1.3 P-gp 和其他转运体的共同调节

大量研究表明,除 P-gp 以外的其他 ABC 转运体也可被诱导,并且有多种转录因子参与其中,如 PXR 参与诱导 *MRP1*, *CAR*、PXR 参与诱导 *MRP2* 和 *MRP3*^[30]。在外周血单核细胞 (PBMC) 中 *MDR1*、*MRP2*、*BCRP* 的 mRNA 表达水平与 PXR 表达呈正相关^[31]。Narang 等^[32] 发现地塞米松能提高血-脑脊液屏障中多种转运体的表达和功能。大鼠原代脑微血管内皮细胞 (RBMEC) 给予地塞米松后, *Bcrp*、*Mdr1* 和 *Mrp2* 基因表达显著上调,其蛋白表达和功能亦显著提高,且这种诱导呈剂量依赖性。随着给药停止,该诱导作用是可逆的。Cermanova 等^[33] 报道,大鼠多次经口给予胺碘酮 25 mg/(kg·d),其肾 P-gp 和 *MRP2* 表达显著提高,且 P-gp 底物罗丹明 123 和内源性物质结合胆红素在肾的清除显著增加。大量体内外实验数据表明,某些药物可同时诱导多种转运体的表达,提示在人体内,转运体诱导可能降低药物的生物利用度或影响其分布,产生药物-药物相互作用,造成疗效下降甚至治疗失败。

1.4 P-gp 激活

化合物与 P-gp 快速作用而提高其外排功能的方式被称为 P-gp 的激活。与诱导不同,激活的过程并不涉及 P-gp 蛋白表达量变化。P-gp 诱导剂通过提高 P-gp 的表达量增强细胞外排能力,而 P-gp 激活剂则直接与 P-gp 结合,使其发生构象变化,促

使 P-gp 底物结合到其他转运位点上。因此,P-gp 的激活不涉及基因转录、蛋白翻译过程,作用速度比诱导更加快速。有学者利用两种 P-gp 荧光底物罗丹明 123 和 Hoechst-33342 证明了 P-gp 存在多个底物结合位点的猜测^[34]。

近年来,P-gp 高分辨晶体结构的发现表明:其底物结合区不是独立的、不连续的药物结合位点,而是一个很大的、可变性很强的区域^[35]。该区域含有大量的亲水性供电子和受电子基团、带电荷基团、含苯环氨基酸等,由此形成大量有利于药物结合的亚结构。这些可变性强的底物结合区域可与多种药物发生亲脂性相互作用、氢键结合、静电相互作用等,进而造成空间结构的改变,影响其与底物的结合。P-gp 的激活有利于细胞更为快速地应对外界环境变化,更迅速地排出有害物质,维持内环境稳态。

1.5 P-gp 诱导引起的临床药物-药物相互作用

胃肠道中 P-gp 主要位于肠细胞的肠腔侧,可将底物泵回肠腔内,且表达量从小肠的近端到远端呈递增趋势。因此,P-gp 的外排作用限制了其底物的口服生物利用度。另外,P-gp 参与肠腔的主动分泌,可影响静脉注射 P-gp 底物的系统清除率。由于 P-gp 底物结构类型变化范围大,诱导和抑制是 P-gp 引起药物-药物相互作用的主要因素。胃肠道 P-gp 诱导可能导致其底物(地高辛、他林洛尔等)的口服生物利用度下降、系统清除率上升。中枢神经系统 (CNS) 中血-脑脊液屏障有大量 P-gp 表达,疾病和药物诱导 P-gp 表达和功能的升高,可能限制 CNS 药物穿透血-脑脊液屏障,降低治疗效果。表 3 列举了部分因 P-gp 诱导产生的临床药物-药物相互作用。

2 P-gp 诱导作为治疗策略的体内外研究

P-gp 在近十几年来一直被视为肿瘤细胞多药耐药的重要因素,对其抑制的研究取得大量成果。如前文所述,P-gp 在肝、肾、脑、胃肠道、前列腺等正常组织中也有表达,其外排底物的广泛性有利于机体细胞对抗有害物质。因此,可利用 P-gp 诱导有效地降低细胞内有害物质蓄积,进而起到解毒作用,这种假设在以百草枯 (paraquat, PQ) 为模型药物的实验体系中被大量证实^[1,18,42-44]。

百草枯是一种含氯高效除草剂,也是敏感的

P-gp 底物。误服或摄入百草枯可能导致帕金森病 (Parkinson's disease),严重的甚至导致死亡,并且尚无有效的解毒方法。有报道称在动物体内通过诱导 P-gp 可对百草枯中毒进行解救^[44],实验中大鼠给予 25 mg/kg 百草枯 2 h 后,单剂量给予 P-gp 诱导剂地塞米松 100 mg/kg,大鼠肺部 P-gp 表达显著提高,并且肺中百草枯的蓄积量下降 40%,大鼠的存活率上升了 50%。同时,给予诱导剂还显著提高了大鼠肠道和肝脏中 P-gp 的表达量,降低了百草枯在肠道中吸收。在其他体外细胞模型中,诱

导 P-gp 对抗百草枯中毒的作用也有报道。Silva 等^[43]研究发现,阿霉素和金丝桃素(圣约翰麦芽汁发挥诱导作用的主要活性成分之一)均能显著提高 Caco-2 细胞中 P-gp 的表达和功能,并且这种提高呈时间和浓度依赖性。由百草枯引起的细胞死亡率随着两种诱导剂的加入显著下降,而加入特异性 P-gp 抑制剂能显著降低诱导剂的解毒效果,进一步证明这种解毒作用确实是由于 P-gp 表达上调所引起,提示临床可采用诱导转运体为策略进行中毒的解救。

表 3 P-gp 诱导引起的临床药物-药物相互作用

| 诱导剂 | 底物 | 给药方式 | 服用诱导剂对底物的临床药代动力学参数影响 | 参考文献 |
|--------|------|------|--|---------|
| 利福平 | 地高辛 | iv | AUC、 c_{max} 降低,Cl _t 升高 | [36] |
| | | po | AUC、 c_{max} 、F 降低 | [37] |
| 圣约翰麦芽汁 | 地高辛 | po | AUC、 c_{max} 降低 | [38] |
| 奎尼丁 | 地高辛 | iv | $t_{1/2}$ 升高,Cl _t 、Cl _r 、Cl _{nr} 降低 | [38] |
| 利托那韦 | 地高辛 | iv | V_d 、AUC、 $t_{1/2}$ 升高,Cl _t 、Cl _r 、Cl _{nr} 降低 | [14,39] |
| 利福平 | 他林洛尔 | po | AUC、 c_{max} 、F、 $t_{1/2}$ 降低, t_{max} 、Cl _t 、升高 | [40] |
| | | iv | AUC、 c_{max} 、 $t_{1/2}$ 降低, t_{max} 、Cl _t 、 V_d 升高 | [40] |
| 圣约翰麦芽汁 | 他林洛尔 | iv | Cl _{nr} 升高 | [41] |
| | | po | AUC、F 降低 | [41] |

3 计算机辅助研究 P-gp 诱导

利用细胞或动物实验研究新化学实体 (new chemical entities,NCEs) 和 P-gp 的相互作用关系,费时费力且价格昂贵。因此计算机辅助模型开始应用于 P-gp 底物、抑制剂的预测,此类模型大多通过定量构效关系分析 (QSAR analyses)、药效基团模型、分子对接技术等手段进行预测^[19,45-46]。然而,现阶段研究新型 P-gp 诱导剂和激动剂主要方

式是随机筛选,工作量较大,且准确性较差。为了解决这一难题,Silva 等^[22]基于文献报道,以 34 种 P-gp 诱导剂建立一种 P-gp 诱导药效基团模型。该模型的工作原理如图 2 所示:首先对多种 P-gp 诱导剂按性质进行无重叠的划分,对其配体聚类分析后输出配体群集,接着组合构建多个药效基团。构建好的模型用 4 种已知的 P-gp 诱导剂 (安瑞那韦、奈非那韦、嘌呤霉素和育亨宾) 进行验证后,可用于预测新化学实体是否为 P-gp 诱导剂或激活剂。

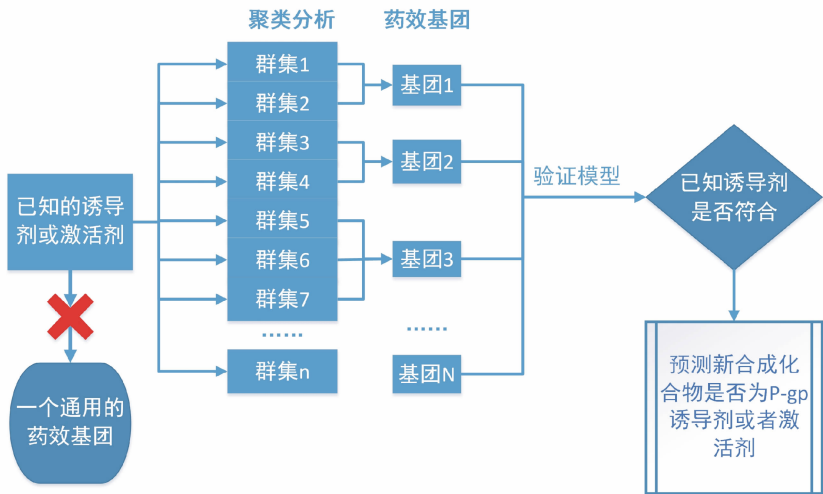


图 2 P-gp 诱导药效基团模型工作流程

该药效基团模型主要通过文献报道的诱导剂或激活剂建立,但由于这些化合物结构差异巨大,用一个通用的药效基团预测所有化合物显然不合适,所以要先进行配体聚类分析,并用已知的诱导剂进行模型验证。作者将该模型用于新合成的氧杂蒽酮(xanthenes)、硫杂蒽酮(thioxanthenes)衍生物诱导活性的筛选,发现计算机预测结果与体外细胞实验数据一致性良好,证明该P-gp诱导药效基团模型可快速有效地预测化合物诱导活性^[42]。

4 新合成化合物的筛选

从新药开发的角度而言,早期进行化合物的药代动力学特性筛选对后期药物研发的成功率有着重要影响。因此,近年来更多的研究开始关注新化学实体是否是P-gp的诱导剂或者激活剂^[19,47]。

氧杂蒽酮和硫杂蒽酮是药物化学中十分重要的化合物,因为其母核有抗肿瘤等多种显著生物活性,是很有潜力的药物前体。Silva等^[43]用Caco-2细胞进行硫杂蒽酮衍生物的筛选,发现数种有P-gp诱导活性的衍生物。利福平是常用的P-gp诱导剂,Vilas-Boas等^[48]通过筛选发现一种利福平衍生物RedRif能够显著提高RBE4细胞P-gp外排功能。细胞给予10 mol/L RedRif孵育24 h后,P-gp功能显著增强;孵育48 h后,P-gp蛋白表达显著提高。在百草枯细胞毒性实验中,RedRif可有效对抗百草枯引起的细胞毒性。

大量体外实验表明,可以使用某些细胞模型比较化合物对P-gp诱导能力的强弱,进而为研究其体内相互作用提供一定的数据支持。业界也在探索准确高效评价P-gp诱导特性的体外细胞模型、体内动物模型和计算机辅助药物设计方法。本课题组分别从P-gp外排功能、基因表达和蛋白表达水平比较了3种人结肠癌细胞系Caco-2、LS180、T84作为P-gp诱导体外模型的优劣。发现LS180细胞诱导潜力较好,对多种常见的P-gp诱导剂反应较为敏感,是较好的研究肠道转运体诱导特性的体外模型,并且可以实现高通量筛选。另一种细胞T84在Transwell®双向转运系统中细胞单层完整性良好,且其多种代谢酶、转运体的表达量与人体肠道细胞相接近^[49-50]。本课题组利用T84细胞测试30余种已上市药物的细胞渗透性,发现表观渗透系数与人体口服吸收数据相关性较好,与经典的药

物渗透性评价细胞模型Caco-2、MDR1-MDCK数据一致性良好,提示T84细胞Transwell®双向转运体系是较好的研究口服药物渗透性的模型(本部分数据待发表)。

5 结 语

美国FDA在《药物相互作用研究指导原则》中建议:当试验药物为P-gp底物时,应研究试验药物的转运是否会被抑制或诱导,可选用P-gp抑制剂(如利托那韦、环孢素或维拉帕米)或诱导剂(如利福平)进行研究^[51]。P-gp的诱导可以有效提高细胞外排作用,降低有毒P-gp底物在细胞内蓄积而产生的毒性。各种体内体外实验证明了诱导剂可提高细胞P-gp的表达和外排功能,验证了诱导P-gp产生解毒作用的有效性,提示这一策略可用于临床解毒治疗。总之,P-gp诱导研究将为新药的临床前评价以及临床安全合理用药提供有力的数据支持,对诱导引起的药物-药物相互作用做出合理解释,对新药研发提供一定的指导。

参 考 文 献

- [1] Silva R, Vilas-Boas V, Carmo H, et al. Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, **149**: 1-123.
- [2] Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, **36**(2/3): 179-186.
- [3] Zhuo W, Hu L, Lv J, et al. Role of pregnane X receptor in chemotherapeutic treatment [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, **74**(2): 217-227.
- [4] Hennessy M. A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter [J]. *Pharmacol Res*, 2007, **55**(1): 1-15.
- [5] Weiss J, Theile D, Spalwiz A, et al. Influence of sildenafil and tadalafil on the enzyme- and transporter-inducing effects of bosentan and ambrisentan in LS180 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, **85**(2): 265-273.
- [6] Naruhashi K, Kurahashi Y, Fujita Y, et al. Comparison of the expression and function of ATP binding cassette transporters in Caco-2 and T84 cells on stimulation by selected endogenous compounds and xenobiotics [J]. *Drug Metab Pharmacok*, 2011, **26**(2): 145-153.
- [7] Manceau S, Giraud C, Declèves X, et al. ABC drug transporter and nuclear receptor expression in human cytotrophoblasts: influence of spontaneous syncytialization and induction by glucocorticoids [J]. *Placenta*, 2012, **33**(11): 927-932.
- [8] Haslam IS, Jones K, Coleman T, et al. Induction of P-glycoprotein expression and function in human intestinal epithelial cells

- (T84)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, **76**(7):850–861.
- [9] Abuznait AH, Kaddoumi A. Role of ABC transporters in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2012, **3**(11):820–831.
 - [10] He J, Tang J, Yang WH, *et al.* P-gp induction by curcumin: an effective antidotal pathway[J]. *J Bioequiv Bioavail*, 2013, **5**(6):236–241.
 - [11] S  r  e E, Villard PH, Hev  r A. Modulation of MDR1 and CYP3A expression by dexamethasone: evidence for an inverse regulation in adrenals[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **252**(2):392–395.
 - [12] Wen T, Liu YC, Yang HW, *et al.* Effect of 21-day exposure of phenobarbital, carbamazepine and phenytoin on P-glycoprotein expression and activity in the rat brain[J]. *J Neurol Sci*, 2008, **271**(1):99–106.
 - [13] Foti RS. "Target-Site" drug metabolism and transport[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, **43**(8):1156–1168.
 - [14] M  ller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, **12**(7):7–21.
 - [15] Synold TW, Dussault I, Forman BM. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux[J]. *Nat Med*, 2001, **7**(5):584–590.
 - [16] Liu L, Collier AC, Link JM, *et al.* Modulation of P-glycoprotein at the human blood-brain barrier by quinidine or rifampin treatment; a positron emission tomography imaging study[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, **43**(11):1795–1804.
 - [17] Sager JE, Yu J, Ragueneau-Majlessi I, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation approaches: a systematic review of published models, applications, and model verification[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, **43**(11):1823–1837.
 - [18] Silva R, Carmo H, Dinis-Oliveira R, *et al.* *In vitro* study of P-glycoprotein induction as an antidotal pathway to prevent cytotoxicity in Caco-2 cells[J]. *Arch Toxicol*, 2011, **85**(4):315–326.
 - [19] Silva R, Carmo H, Vilas-Boas V, *et al.* Colchicine effect on P-glycoprotein expression and activity: *in silico* and *in vitro* studies[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, **218**:50–62.
 - [20] Zerin T, Kim YS, Hong SY, *et al.* Protective effect of methylprednisolone on paraquat-induced A549 cell cytotoxicity via induction of efflux transporter, P-glycoprotein expression[J]. *Toxicol Lett*, 2012, **208**(2):101–107.
 - [21] Silva R. P-glycoprotein induction in Caco 2 cells by newly synthesized thioxanthenes prevents paraquat cytotoxicity[J]. *Arch Toxicol* 2015, **89**:18.
 - [22] Silva R, Sousa E, Carmo H, *et al.* Induction and activation of P-glycoprotein by dihydroxylated xanthenes protect against the cytotoxicity of the P-glycoprotein substrate paraquat[J]. *Arch Toxicol*, 2014, **88**(4):937–951.
 - [23] Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, *et al.* Drug-drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and *in vitro-in vivo* correlation using digoxin as a probe drug[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, **85**(2):173–181.
 - [24] Reitman ML, Chu X, Cai X, *et al.* Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, **89**(2):234–242.
 - [25] Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, **25**(8):423–429.
 - [26] Schwarz UI, Hanso H, Oertel R, *et al.* Induction of intestinal P-glycoprotein by St John's wort reduces the oral bioavailability of talinolol[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, **81**(5):669–678.
 - [27] Liu J, Zhou F, Chen Q, *et al.* Chronic inflammation up-regulates P-gp in peripheral mononuclear blood cells via the STAT3/Nf-kappaB pathway in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis mice[J]. *Sci Rep*, 2015, **5**:13558.
 - [28] Wen T, Liu YC, Yang HW, *et al.* Effect of 21-day exposure of phenobarbital, carbamazepine and phenytoin on P-glycoprotein expression and activity in the rat brain[J]. *J Neurol Sci*, 2008, **270**(1):99–106.
 - [29] Jin S, Yao D, Liu C, *et al.* Effect of chronic liver failure on the function and expression of P-GP and MRP2 in rat brain[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2012, **43**(1):64–69.
 - [30] Callaghan R, Luk F, Bebawy M. Inhibition of the multidrug resistance P-glycoprotein: time for a change of strategy[J]? *Drug Metab Dispos*, 2014, **42**(4):623–631.
 - [31] Albermann N, Schmitz-Winnenthal FH, Z'graggen K, *et al.* Expression of the drug transporters MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2, and PXR in peripheral blood mononuclear cells and their relationship with the expression in intestine and liver[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, **70**(6):949–958.
 - [32] Narang VS, Fraga C, Kumar N. Dexamethasone increases expression and activity of multidrug resistance transporters at the rat blood-brain barrier[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, **295**(2):440–450.
 - [33] Cermanova J, Fuksa L, Brackova E, *et al.* Up-regulation of renal Mdr1 and Mrp2 transporters during amiodarone pretreatment in rats[J]. *Pharmacol Res*, 2010, **61**(2):129–135.
 - [34] Safa AR. Identification and characterization of the binding sites of P-glycoprotein for multidrug resistance-related drugs and modulators[J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2004, **4**(1):1–17.
 - [35] Aller SG, Yu J, Ward A. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding[J]. *Science*, 2009, **323**(5922):1718–1722.
 - [36] Drescher S, Glaeser H, M  rdt T, *et al.* P-glycoprotein mediated intestinal and biliary digoxin transport in humans[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **73**(3):223–231.
 - [37] Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, *et al.* The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin[J]. *J Clin*

Invest,1999,**104**(2):147–153.

- [38] Gurley BJ, Swain A, Williams DK, *et al.* Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, **52**(7): 772–779.
- [39] Montanari F, Ecker GF. Prediction of drug-ABC-transporter interaction—Recent advances and future challenges [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, **86**: 17–26.
- [40] Westphal K, Weinbrenner A, Zschesche M, *et al.* Induction of P-glycoprotein by rifampin increases intestinal secretion of talinolol in human beings: a new type of drug-drug interaction [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, **68**(4): 345–355.
- [41] Schwarz UI, Hanso H, Oertel R. Induction of intestinal P-glycoprotein by St John's wort reduces the oral bioavailability of talinolol [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, **81**(5): 669–678.
- [42] Silva R. Induction and activation of P-glycoprotein by dihydroxylated xanthenes protect against the cytotoxicity of the P-glycoprotein [J]. *Arch Toxicol*, 2014, **88**(4): 15.
- [43] Silva R, Palmeira A, Carmo H, *et al.* P-glycoprotein induction in Caco-2 cells by newly synthesized thioxanthenes prevents paraquat cytotoxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2015, **89**(10): 1783–1800.
- [44] Dinis-Oliveira RJ, Remiao F, Duarte JA, *et al.* P-glycoprotein induction: an antidotal pathway for paraquat-induced lung toxicity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, **41**(8): 1213–1224.
- [45] Murgueitio MS, Bermudez M, Mortier J, *et al.* *In silico* virtual screening approaches for anti-viral drug discovery [J]. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2012, **9**(3): e219–e225.
- [46] Lu JR, Wang FX, Li YM, *et al.* Synthesis, biological evaluation and 2D-QSAR study of a series of isoflavone derivatives as modulators of multidrug resistance [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2013, **44**(4): 296–302.
- [47] Padala AK, Wani A, Vishwakarma RA, *et al.* Functional induction of P-glycoprotein efflux pump by phenyl benzenesulfonamides: synthesis and biological evaluation of T0901317 analogs [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, **122**: 744–755.
- [48] Vilas-Boas V, Silva R, Palmeira A. Development of novel rifampicin-derived P-glycoprotein activators/inducers. Synthesis, *in silico* analysis and application in the RBE4 cell model, using paraquat as substrate [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(8): e74425.
- [49] Yamaura Y, Chapron BD, Wang Z, *et al.* Functional comparison of human colonic carcinoma cell lines and primary small intestinal epithelial cells for investigations of intestinal drug permeability and first-pass metabolism [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, **44**(3): 329–335.
- [50] Bourguine J, Billaut-Laden I, Happillon M, *et al.* Gene expression profiling of systems involved in the metabolism and the disposition of xenobiotics: comparison between human intestinal biopsy samples and colon cell lines [J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, **40**(4): 694–705.
- [51] FDA. Guidance for industry, drug interaction studies—study design, data analysis, and implications for dosing and labeling recommendations [S]. 2012.

· 本刊讯 ·

我刊多位编委入选 2017 年中国高被引学者

爱思唯尔发布了 2017 年中国高被引学者 (Most Cited Chinese Researchers) 榜单, 榜单采用上海软科教育信息咨询有限公司 ShanghaiRanking Consultancy) 开发的方法和标准, 基于客观引用数据对中国研究者在世界范围内的影响力进行了系统的分析。

随着中国在国际科研领域的影响力和地位不断提高, 表彰引领学术进步的杰出学者显得尤为重要。中国高被引学者榜单根据去年的结果进行了复查和更新, 将 1 793 名最具世界影响力的中国学者呈现给学术界和公众。

在这份榜单里, 一共有 8 名学者为本刊编委成员, 在此, 本刊编辑部向这些编委致以崇高的敬意。

段金廛 (南京中医药大学)

屠鹏飞 (北京大学)

谭仁祥 (南京中医药大学)

周建平 (中国药科大学)

孔令义 (中国药科大学)

平其能 (中国药科大学)

叶文才 (暨南大学)

张灿 (中国药科大学)

(本刊编辑部)