

项目类别：自然科学奖

项目名称：疾病与血脑屏障上 P-糖蛋白等 ABC 转运体调控

提名单位：中国药科大学

项目简介：本项目属于药学领域药物代谢动力学方向。血脑屏障(BBB)对脑内内环境稳态至关重要。BBB 上表达 P-糖蛋白(P-GP)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和多药耐药相关蛋白(MRPs)等 ABC 转运体，它们能够介导底物的脑外排，确保脑内底物低水平。这些转运体的表达是一些药物难以发挥中枢神经系统(CNS)作用原因。疾病会改变 BBB 上这些转运体功能与表达，引起底物脑蓄积，参与 CNS 并发症发生，也会影响药物脑内处置和 CNS 毒性。课题组聚焦糖尿病、肝损伤和癫痫等重大疾病，首创性地开展疾病与 BBB 上 ABC 类转运体功能与表达调控及其机制的研究，取得系列重要成果。

1. 糖尿病导致 BBB 上 P-GP 和 BCRP 功能与表达受损，增加苯巴比妥脑内分布、中枢毒性和脑内  $\beta$ -淀粉样肽(A $\beta$ )蓄积。

首次报道糖尿病显著下调 BBB 上 P-GP 和 BCRP 功能与表达，胰岛素缺乏是糖尿病下调 P-GP 和 BCRP 功能与表达的主要原因，胰岛素通过受体-PKC/NF- $\kappa$ B 通路诱导 P-GP 表达。P-GP 功能表达受损增加苯巴比妥脑内分布和 CNS 毒性。A $\beta$  是 P-GP 底物，糖尿病的脑 A $\beta$  蓄积部分归结于 BBB 上 P-GP 功能表达受损，A $\beta$  脑外排降低和脑摄取增加。该发现可部分诠释糖尿病阿尔兹海默并发症发病机制。

2. 肝损伤显著改变 BBB 上 P-GP、MRP2 和 BCRP 功能与表达，这种改变与肝损伤类型和转运体类型有关。

首次报道不同类型肝损伤引起 BBB 上 P-GP、BCRP 和 MRP2 功能和表达改变是不同的。硫代乙酰胺(TAA)诱导的肝损伤下调 P-GP 和 BCRP，上调 MRP2 功能和表达。胆管结扎下调 BCRP 功能与表达，增加 P-GP 功能和 P-GP 膜转导。高血氨、胆红素和胆酸盐是引起这些改变主要因素。醋酸铵诱导高血氨上调 P-GP 和 MRP2，下调 BCRP 功能与表达。TAA 和高血氨下调 BCRP 表达与 ROS-ERK1/2 通路激活有关。高氨激活 NF- $\kappa$ B 信号通路上调 P-GP 和 MRP2 表达。高胆红素是胆管结扎下调 BCRP 主要原因，TAA 下调 P-GP 与高鹅去氧胆酸有关。P-GP 和 BCRP 下调增加苯巴比妥和齐多夫定脑分布和 CNS 毒性。

3. 癫痫早期 BBB 上 P-GP 功能与表达上调归结于癫痫发作，药物治疗后，药物诱导和癫痫发作共同作用上调 P-GP 功能与表达，导致耐药性癫痫。

首次提出并验证耐药性癫痫 BBB 上 P-GP 功能与表达上调是癫痫发作和药物诱导共同结果。戊四氮唑诱导的癫痫大鼠 BBB 上 P-GP 和 MRP2 功能与表达显著增加，这与癫痫发作引起的脑缺氧有关。一些抗癫痫药物诱导 P-GP 表达。动物实验显示早期苯巴比妥治疗可缓解癫痫发作，逆转癫痫引起的 P-GP 功能与表达上调。继续苯巴比妥治疗，P-GP 功能与表达又增加，其抗癫痫作用逐渐降低，直至消失，形成耐药性癫痫。

项目期间（2006-2019 年），在国际期刊上累计发表论文 117 篇，被引 2367 次，培养硕士毕业生 50 人和博士毕业生 32 人，开创了疾病与 BBB 上转运体研究的新方向。其中与本项目直接相关的国际期刊论文共 38 篇，被引 965 次，国内期刊论文 5 篇，并获 4 项国家自然科学基金面上项目资助。相关成果被载入多部高影响力专著，得到了国内外专家的广泛认可与高度评价。第一完成人刘晓东教授当选中国药理学会药物代谢专业专委会第十一届主任委员。

#### 主要完成人情况：

刘晓东 排名 1，工作单位：中国药科大学；完成单位：中国药科大学；贡献：代表性论著《Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity》的第一主编，代表性论文 3 的第一作者，代表性论文 2，4，5 的通讯作者。主持与本项目直接相关的国家自然科学基金面上项目 4 项。

刘李 排名 2，工作单位：中国药科大学；完成单位：中国药科大学；贡献：代表性论著《Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity》章节 9-11 的第一作者。参与与本项目直接相关的国家自然科学基金面上项目 2 项。

潘国宇 排名 3，工作单位：中国科学院上海药物研究所；完成单位：中国科学院上海药物研究所；贡献：代表性论著《Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity》的第二主编。

刘海燕 排名 4，工作单位：杭州泰格医药科技股份有限公司；完成单位：中国药科大学；贡献：代表性论文 2、3 的第一作者；

杨志宏 排名 5，工作单位：中国医学科学院药用植物研究所；完成单位：中国药科大学；贡献：代表性论文 4 的第二作者；

景欣悦 排名 6，工作单位：南京中医药大学；完成单位：中国药科大学；贡献：代表性论文 5 的第一作者。

#### 代表性论文（专著）目录：

(1) 专著《Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity》，Springer Nature Singapore Pte Ltd., ISBN: 978-981-13-7646-7

主编：刘晓东，潘国宇。编者：刘晓东，潘国宇, Haneen Amawi, Suresh V. Ambudkar, 韩立, Imad Hanna, 刘李, 麻晨辉, Suneet Shukla, Hong-May Sim, Amit K. Tiwari, 汪电雷, 薛亚茹 and Xinning Yang

(2) Impaired function and expression of P-glycoprotein in blood–brain barrier of streptozotocin-induced diabetic rats.

刘海燕, 许潇, 杨志宏, 邓远雄, 刘晓东, 谢林

Brain Research. 2006;123: 245-252

(3) Insulin therapy restores impaired function and expression of P-glycoprotein in blood–brain barrier of experimental diabetes.

刘海燕, 刘晓东, 贾力, 刘耀武, 杨慧文, 王广基, 谢林

Biochem Pharmacol. 2008; 75: 1649-58.

(4) Increased P-glycoprotein expression and decreased Phenobarbital distribution in the brain of pentylenetetrazole-kindled rats.

刘晓东, 杨志宏, 杨见松, 杨慧文

Neuropharmacology 2007;53: 657-63.

(5) Jing X, Liu X, Wen T, Xie S, Yao D, Liu X\*, Wang G, Xie L. Combined effect of epileptic seizure and drug induction resulted in overexpression of P-glycoprotein in brain of kindled rats.

景新悦, 刘相, 温涛, 谢珊珊, 姚丹, 刘晓东, 王广基, 谢林

British Journal of Pharmacology. 2010;159;1511-22