

Pregnane X receptor agonist nomilin extends lifespan and healthspan in preclinical models through detoxification functions

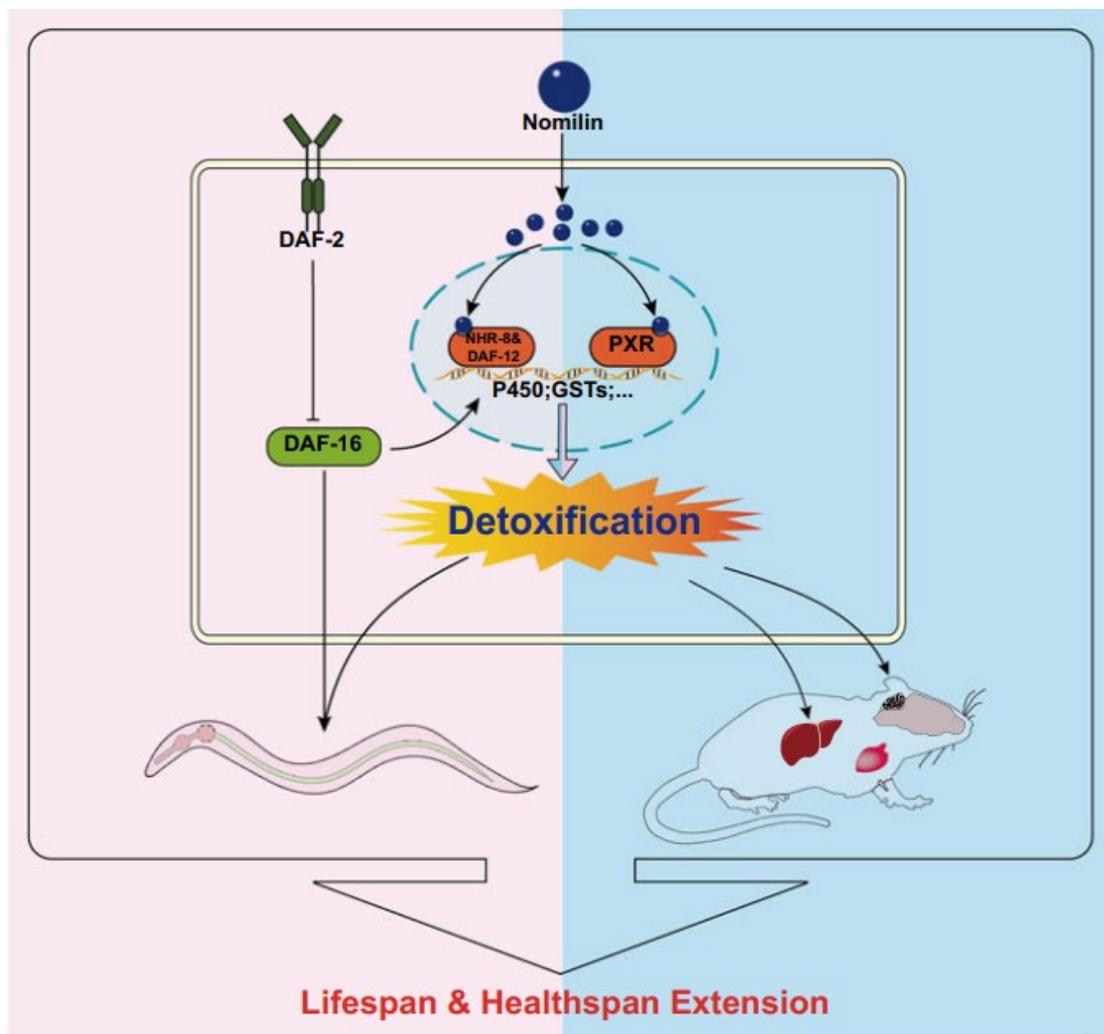
[Shengjie Fan](#), [Yingxuan Yan](#), [Ying Xia](#), [Zhenyu Zhou](#), [Lingling Luo](#), [Mengnan Zhu](#), [Yongli Han](#), [Deqiang Yao](#), [Lijun Zhang](#), [Minglv Fang](#), [Lina Peng](#), [Jing Yu](#), [Ying Liu](#), [Xiaoyan Gao](#), [Huida Guan](#), [Hongli Li](#), [Changhong Wang](#), [Xiaojun Wu](#), [Huanhu Zhu](#), [Yu Cao](#) & [Cheng Huang](#)

Nature Communications volume 14, Article number: 3368 (2023) [Cite this article](#)

延缓衰老过程是现代生物医学研究的主要目标之一。在动物模型中，操纵多种信号通路或饮食限制已被证明可以延长寿命和健康寿命，但这些方法要么不实用，要么不能令人满意地应用于一般人群。**越来越多的证据表明，解毒酶基因的表达和对毒素的抵抗力在长寿苍蝇、蠕虫和啮齿动物中增加。**在长寿的 Little 小鼠、Ames 侏儒小鼠、Snell 侏儒小鼠、生长激素受体敲除小鼠以及饮食和蛋氨酸限制小鼠中，解毒基因表达在肝脏中增加，并表现出对肝毒素更多的抵抗力。这种现象也可在长寿隐杆线虫中观察到。**秀丽线虫和黑腹果蝇，它们对外源物质的抵抗力也更强。**最近，Tyshkovskiy 等人表明，在接受了 17 种已知延长寿命干预措施的小鼠中，**药物代谢和解毒基因(如细胞色素 P450 酶和谷胱甘肽-S-转移酶[GST])的表达增加，这表明靶向解毒可能是一种有用的长寿干预疗法。**外源解毒酶基因的表达受核激素受体(NHR)的转录调控。在哺乳动物中，孕烷 X 受体 (PXR) 是药物代谢和外源性解毒基因表达的主要调节因子。在秀丽隐杆线虫中，NHR8 和 DAF-12 转录调节这些基因的表达以排泄毒素。NHR-8 和 DAF-12 是秀丽隐杆线虫更长的寿命和健康寿命所必需的，表明 NHR-8 和 DAF-12 是秀丽隐杆线虫长寿所必需的。**因此，研究者建议激活介导解毒基因表达的 NHRs 可能是延长寿命干预和衰老相关疾病的策略。**

Nomilin 是一种天然存在的化合物，存在于柑橘类水果中。多项研究表明，nomilin 可能发挥多种药理特性，包括抗癌、抗炎、抗肥胖、抗病毒、抗氧化、免疫调节和神经保护作用。**该研究表明 nomilin 是一种 PXR 激动剂，并且可以通过 NHR 调节的解毒功能延长秀丽隐杆线虫和小鼠的寿命和健康寿命，并诱导小鼠肝脏中常见的转录组标志物，以响应大多数延长寿命的干预措施。**总之，该研究发现 nomilin 延长了秀丽隐杆线虫和小鼠的寿命和健康寿命，并通过激活核激素受体来调节解毒酶的基因表达。**nomilin 的解毒功能可能与 IIS 长寿信号有关。研究数据表明，靶向 PXR 可能是长寿和促进健康的可行策略。**上海中医药大学中药学院范圣洁副研究员，研究生周朕昱、闫映璇和骆玲玲与上海交通大学夏莹、上海科技大学朱孟楠为论文共同第一作者，上海中医药大

学中药学院黄诚、上海交通大学曹禹、上海科技大学朱焕乎为论文共同通讯作者。研究工作得到中药研究所吴晓俊课题组和王长虹课题组的大力支持。上海中医药大学为论文第一单位。本研究得到国家自然科学基金、霍英东教育基金等资助。



文章模式图 (图源自 *Nature Communications*)

参考消息: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39118-9>