

肝脏转运体介导药物相互作用的研究进展

张爱杰, 刘克辛

张爱杰, 刘克辛, 大连医科大学药学院临床药理教研室 辽宁省大连市 116044

刘克辛, 教授, 博士生导师, 主要从事药物转运体与药代动力学研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81072694

大连市科委基金资助项目, No. 2010E12SF060

作者贡献分布: 本文综述由张爱杰完成; 刘克辛审校.

通讯作者: 刘克辛, 教授, 博士生导师, 116044, 辽宁省大连市旅顺口区旅顺南路西段9号, 大连医科大学药学院临床药理教研室. kexinliu@dlmedu.edu.cn

收稿日期: 2012-05-27 修回日期: 2012-08-02

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-10-08

Drug-drug interactions mediated by hepatic transporters

Ai-Jie Zhang, Ke-Xin Liu

Ai-Jie Zhang, Ke-Xin Liu, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81072694; and the Foundation of Dalian Science and Technology Bureau, No. 2010E12SF060

Correspondence to: Ke-Xin Liu, Professor, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, 9 West Section, Lvshun South Road, Lvshunkou District, Dalian 116044, Liaoning Province, China. kexinliu@dlmedu.edu.cn

Received: 2012-05-27 Revised: 2012-08-02

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-10-08

Abstract

Transporters are a class of functional membrane proteins that are extensively expressed in the liver and are involved in the transport of a wide variety of compounds including endogenous and xenobiotic substances from the bloodstream into hepatocytes. And then, these parent substances are metabolized in the liver and excreted into bile. Hepatic transporters play important roles in the hepatic transport process of drugs, including the uptake of drugs from blood into hepatocytes or the efflux of drugs into bile. The uptake, metabolism and excretion of drugs in the liver are related to hepatic transporters. Decline or loss of transporting function of transporters caused by gene mutations is related with a variety of liver diseases. Drug-drug interaction may be induced when one drug (as a substrate or inhibitor of hepatic transporters) is co-admin-

www.wjgnet.com

istered simultaneously with another in clinical practice, such as adverse events of cerivastatin. In this paper, we review the potential drug-drug interactions mediated by hepatic transporters.

Key Words: Hepatic transporters; Drug-drug interaction; Pharmacokinetics

Zhang AJ, Liu KX. Drug-drug interactions mediated by hepatic transporters. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(28): 2655-2660

摘要

转运体是位于细胞膜上的功能性膜蛋白, 在肝脏表达广泛, 其生理功能是将大多数内源性物质、外源性化学异物或药物等摄取进入肝脏, 在肝脏经过一定的代谢转化, 最终将其经胆汁排至肝外. 肝脏转运体在药物肝胆转运中起重要作用, 转运体与药物在肝脏的摄取、代谢及排泄等功能密切相关, 转运体的功能抑制、缺失是生理疾病和药物之间相互作用的重要因素. 临床联合应用与转运体有关的药物时可能发生由转运体介导的药物相互作用, 如西立伐他汀不良反应事件. 本文从肝脏转运体的抑制、诱导和单核苷酸多态性出发, 对由肝脏转运体引起的药物相互作用作一综述.

关键词: 肝脏转运体; 药物相互作用; 药代动力学

张爱杰, 刘克辛. 肝脏转运体介导药物相互作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(28): 2655-2660

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2655.asp>

0 引言

肝脏是机体最大的消化器官, 同时又是机体物质代谢的中心. 药物入血后通过门静脉或者肝动脉进入肝血液循环, 经肝细胞的血管侧膜摄取进入肝细胞内, 在肝细胞内经氧化、还原、水解、结合等代谢反应后其最终产物经肝细胞的胆管侧膜进入胆汁, 最后排泄入肠道. 在肝细胞的血管侧膜和胆管侧膜分别存在很多药物转运体(transporter), 这些转运体将药物从血管侧膜摄取入肝细胞以及通过胆管侧膜向胆汁分泌排至肝外. 肝脏转运体与肝脏在药物的摄取、

■背景资料

随着分子生物学的发展, 转运体在各组织器官中的分布、表达和功能研究不断深入, 特别是在药物的吸收、分布、代谢及排泄过程中的重要作用不容忽视. 肝脏是人体最重要的代谢和解毒器官, 肝脏转运体的表达、功能及基因多态性与临床药物相互作用(DDI)休戚相关.

■同行评议者

李康, 副教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室

■研究前沿

肝脏转运体的表达、功能及基因多态性与临床DDI的关系密切,转运体的抑制、诱导或单核苷酸多态性所介导的DDI也成为药动学DDI的热点研究方向之一。

代谢、解毒及排泄等功能密切相关,药物转运体的功能抑制、缺失是生理疾病和药物相互作用的重要因素^[1-4]。例如他汀类降脂药物进入肝脏主要由转运体介导,其临床出现的肌肉损伤(如横纹肌溶解)等不良反应与转运体密切相关^[2]。其中西立伐他汀与贝特类抗高血脂药物吉非贝齐联合应用后发生转运体介导的药物相互作用,致使肌肉损伤危险性增加^[5,6],最终导致西立伐他汀在全球停止销售。本文从肝脏转运体的抑制、诱导和单核苷酸多态性出发,对由肝脏转运体引起的药物相互作用作一综述。

1 药物相互作用

药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)主要有理化相互作用、药动学相互作用和药效学相互作用。目前临床上凸显的DDI问题主要表现在药动学方面,患者接受药物综合治疗时,联合应用2种或2种以上药物,其中一种药物改变了另一种药物的吸收、分布、代谢或者排泄,从而使血药浓度升高或降低,进而影响药物疗效,严重者可导致不良反应甚至危及患者生命^[7,8]。近年来由药物转运体的抑制、诱导或单核苷酸多态性所介导的DDI也成为药动学DDI的热点研究方向之一。

2 肝脏转运体

2.1 肝脏摄取转运体 肝脏中有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)转运体包括OATP1B1(*SLCO1B1*, 也称OATP2, OATP-C或LST-1)、OATP2B1(*SLCO2B1*, 也称OATP-B)以及OATP1B3(*SLCO1B3*, 也称OATP8和LST-2)3种。这3种转运体均表达于肝细胞的血窦面,其底物覆盖范围广泛,介导内源性 & 外源性物质从血液向肝细胞的转运。内源性底物包括胆汁酸、前列腺素(PGE1、PGE2、LT4、TXA2)、结合型类固醇(脱氧表雄酮硫酸盐、雌二醇-17- β -葡糖醛酸、雌酮-3-硫酸盐)等^[9-11],外源性底物包括药物如强心苷(地高辛)、HMG-CoA还原酶抑制剂、抗肿瘤药(甲氨蝶呤)、血管紧张素转化酶抑制剂(依那普利、替莫普利)、血管紧张素II受体拮抗剂(缬沙坦)、抗生素(苯唑西林)、某些非甾体类抗炎药及茶多酚等^[12-16]。

肝脏表达的有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT)有2种,即OAT2(*SLC22A7*)和OAT7(*SLC22A9*)。他们均分布于肝脏血窦侧

肝细胞膜上^[17],OAT2参与肝细胞转运分子量相对较小、具有亲水性的有机阴离子如胆汁酸、非甾体抗炎药吲哚美辛、抗生素红霉素、抗病毒药齐多夫定等^[18-20]。OAT7的相关研究比OAT2少一些,已知的底物范围也相对较小(如雌酮-3-硫酸结合物和脱氢表雄酮硫酸结合物)^[18]。

目前在肝脏仅发现一种有机阳离子转运体(organic cation transporter, OCT),即OCT1(*SLC22A1*)。在人的肝脏中,OCT1主要表达于肝细胞的血窦面,介导多种阳离子药物从血液向肝细胞的转运过程。OCT1的底物多为亲水性小分子阳离子化合物,生理pH下至少具有一个胺离子基团。内源性底物包括多巴胺、肾上腺素等生物胺以及其他一些物质如胆碱、肌酸酐等^[21];药物底物包括组胺H₂受体拮抗剂如西咪替丁,抗病毒药物如阿昔洛韦、更昔洛韦、拉米夫定、扎西他滨以及双胍类口服降糖药等^[22-24]。

钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白(NTCP, *SLC10A1*)表达于肝脏中血窦侧肝细胞膜上,主要负责结合型和游离型胆汁酸盐从血液向肝细胞中的转运,这种转运过程需要钠离子的参与。此外,NTCP还转运二氢表雄酮硫酸结合物、溴磺酚酞以及雌酮-3-硫酸结合物等内源性物质。而瑞舒伐他汀^[25]则是较少见的NTCP的药物底物。

2.2 肝脏外排转运体 肝脏胆小管侧的转运体主要有P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp, *ABCB1*)、多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2, *ABCC2*)、乳腺癌耐药相关蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP, *ABCG2*)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP, *ABCB11*)以及MATE1(multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1, *SLC47A1*),介导多种内源性物质及外源性药物的胆汁排泄过程^[1]。在这些转运体中研究较多的是P-gp,又称多药耐药性蛋白(multidrug resistance protein 1, MDR1),在体内有广泛的分布,底物范围很广,负责多种类型底物的胆汁排泄,如喜树碱衍生物CTP-11、格帕沙星等。经典P-gp底物是分子量>400、共平面多芳环的疏水性阳离子,底物包括:地高辛、茚地那韦、长春花碱、紫杉醇、非索非那定、奎宁、拓扑替康、洛哌丁胺、伊马替尼、秋水仙碱、多柔比星、钙黄绿素-AM以及罗丹明123等;常用的抑制剂包括利托那韦、酮康唑、环孢素、维拉帕米、红霉素、奎宁、PSC833、GF918120以及LY335979;而诱导剂有利福平和金丝桃素等^[26-28]。

3 肝脏摄取转运体与DDI

3.1 OATPs与DDI 肝脏中的OATP转运体(OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1)底物广泛, 在药物肝脏清除过程中发挥重要作用, 在这个过程中发生的药物相互作用不容忽视^[1]. 联合或者序贯应用另一种OATPs底物药物时, 第一种药物的药动学参数发生变化, 一方面可能导致肝脏对药物的摄取减少、肝脏首过效应减弱, 导致药物进入体循环的量增加使血浆药浓度升高; 另一方面会使药物进入肝脏的量减少, 使得药物的肝清除率降低, 导致血浆药物浓度升高, 从而引起DDI的发生.

他汀类药物为HMG-CoA还原酶抑制剂, 是一类治疗高胆固醇血症的有效药物. 大量临床研究显示, 他汀类药物用于心血管病高危人群可以显著降低患病率和病死率, 在治疗脂代谢异常和动脉粥样硬化疾病中广泛应用^[29]. 近年来, 随着对他汀类药物研究的不断深入, 其不良反应也越来越受到重视, 其中横纹肌损伤是其严重不良反应之一^[30]. 研究证明^[2]他汀类药物为肝脏转运体OATPs的底物, 同时辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀和洛伐他汀被肝药酶(CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9)代谢, 普伐他汀和罗舒伐他汀不被代谢. 因此, 他汀类药物肝摄取过程受抑制, 引起肝细胞内药物浓度下降, 而体循环中药物浓度升高, 不仅会降低他汀类药物的疗效, 而且还会增大横纹肌损伤不良反应发生的可能性. 如临床上西立伐他汀联合应用贝特类抗高血脂药吉非贝齐导致西立伐他汀AUC增加了6倍^[5], 研究表明此现象可能为吉非贝齐抑制了CYP2C8介导的西立伐他汀代谢所致, 进一步研究表明吉非贝齐及其代谢物均为OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1的抑制剂, 可显著抑制西立伐他汀的肝脏摄取过程. 肝脏代谢和肝转运体抑制导致两者DDI发生, 引起严重横纹肌溶解症, 致使西立伐他汀在全球停止销售. 临床对10名健康志愿者研究表明^[31], 口服吉非贝齐(1 200 mg/d)3 d后, 单剂量口服普伐他汀40 mg可导致普伐他汀AUC增加102%, C_{max} 增加81%; 另一项20名志愿者参与的研究表明^[32], 志愿者口服吉非贝齐(600 mg/次, bid)7 d导致口服80 mg罗舒伐他汀AUC增加88%, C_{max} 增加121%, 提示临床合用不仅导致治疗失败还会使横纹肌损伤风险增加, 应避免此类药物合用. 临床联合用药时, 应避免他汀类药物与肝脏转运体抑制剂(如环孢素)同时应

用, 以避免发生DDI.

大环内酯类抗生素(如克拉霉素)为细胞色素P450酶(CYP3A4)的抑制剂, 可引起与CYP3A4底物的DDI. 研究证实^[33], 克拉霉素联合CYP3A4底物阿托伐他汀、辛伐他汀服用后, 血浆药物浓度显著升高. 然而不经肝脏代谢以原型药经胆汁排泄的他汀类药物普伐他汀, 联合克拉霉素后引起普伐他汀血浆药物浓度升高. 进一步研究表明^[34], 普伐他汀为肝脏OATP1B1、OATP1B3的底物, 大环内酯类抗生素克拉霉素、红霉素、罗红霉素均可抑制普伐他汀经肝脏OATPs摄取, 导致血浆药物浓度升高. 因此临床大环内酯类抗生素和他汀类药物联合应用时, 应警惕转运体介导的药物相关作用发生. 另外2型糖尿病患者服用口服降糖药同时合用心血管药物比较普遍, 研究显示瑞格列奈为OATP1B1的底物, Bachmakov等^[35]进一步研究口服降糖药与OATP关系, 结果显示瑞格列奈在低浓度(10 $\mu\text{mol/L}$)显著抑制普伐他汀的摄取; 然而罗格列酮在相同浓度并不抑制普伐他汀的摄取而使普伐他汀的摄取增加170%. 因此, 转运体功能抑制或者诱导, 可能为口服降糖药DDI的机制之一.

3.2 OCT1与DDI OCT1是分布在人类肝脏的主要有机阳离子转运体, 介导了许多有机阳离子底物和药物的转运, 对许多药物进入肝细胞代谢发挥着重要作用. 二甲双胍是临床治疗2型糖尿病应用广泛的处方药, 在对口服降糖药对OCT1转运MPP⁺(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺)影响的研究中发现^[23], 二甲双胍对其转运没有影响, 而罗格列酮、瑞格列奈显著抑制OCT1的转运, 提示OCT1转运可部分解释临床观察的DDI. 用于HIV治疗的抗逆转录病毒药利托那韦、沙奎那韦、茚地那韦、拉米夫定和扎西他滨均可显著抑制OCT1对MPP⁺转运^[23], 拉米夫定和扎西他滨为OCT1的底物, 均为FDA推荐治疗HIV的首选药物, 临床同时合用其他OCT1底物药物如利托那韦可导致拉米夫定血浆药物浓度升高, 因此, 使用时应避免潜在DDI的发生. 此外, H₂受体拮抗剂(如雷尼替丁和法莫替丁)是经典的弱亲水化合物, 在生理pH环境下以有机阳离子的形式存在于血液中. 研究表明雷尼替丁是OCT1的底物和抑制剂^[36]. 体外实验证实, 表达了hOCT1的爪蟾卵母细胞对雷尼替丁的摄取比空白细胞高50倍, 其摄取 K_m 值为70 $\mu\text{mol/L}$ ^[37], 故正常治疗剂量下, 肝脏对其摄取不会达到饱和.

■创新盘点

本文综述了近年来肝脏转运体与临床DDI发生的关系, 进一步阐述了转运体介导DDI在临床药动学DDI中的重要性, 为新药的开发和药物的临床安全应用提供重要参考.

■应用要点

临床上慢性病和复杂疾病常需要联合用药,因此联合用药引起的DDI不断出现。随着肝脏转运体研究的不断深入将为临床安全、合理的联合用药,避免DDI发生提供更多的依据和指导。

然而不被代谢的雷尼替丁被转运回血液之前会在肝细胞中蓄积,引起一过性药物或中毒性肝损害,使谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)从肝细胞释放入血,这可能是雷尼替丁引起血清ALT暂时性升高的原因。

3.3 基因多态性与DDI OATP蛋白由*SLCO*基因家族编码,基因定位于人染色体12的短臂部分^[38]。以往研究发现,*SLCO*基因家族存在明显的基因多态性,可能影响药物的体内处置过程^[39]。OATP1B1编码基因为*SLCO1B1*,该基因具有高度多态性,研究最为广泛。OATP1B1是普伐他汀肝摄取的主要转运体,肝脏转运系统的遗传变异可以部分解释普伐他汀临床应用中显现出来的个体间差异。普伐他汀非肾清除率在*SLCO1B1**15突变个体中较*SLCO1B1**1b野生型纯合子个体明显下降。研究证实OATP1B1基因单倍型显著影响普伐他汀的体内分布,其中*5个体AUC₍₀₋₆₎显著高于*1b个体,导致普伐他汀的肝摄取延迟,而*1b等位基因则可加快普伐他汀的分布和代谢^[40-42]。同时文献报道OATP1B1是匹伐他汀体内分布的关键转运体,*SLCO1B1**15单倍型可显著升高匹伐他汀的血浆药浓度,推测其可能与横纹肌溶解等不良反应有关^[43,44]。OATP1B1基因多态性除对他汀类药物体内处置有关外,文献报道^[45]其还可以影响口服降糖药瑞格列奈、那格列奈的体内处置。

与OATP1B3转运活性有关的*SLCO1B3*多态型基因有4种,分别为:-334T>G(S112A),699G>A(M233I),1564G>T(G552C)和1748G>A(G583E),其中334T>G和699G>A对OATP1B3的转运活性影响最大。高加索人中334T>G和699G>A的突变率达到74%和71%,而1564G>T仅为1.9%^[46]。Letschert等^[46]将上述多态性基因分别转染至HEK293和MDCK II细胞研究其对转运功能的影响,结果表明对于不同的底物和细胞系,基因突变对转运功能具有不同的影响。例如1564G>T转染HEK293细胞对雌二醇-17-β-葡糖醛酸转运与野生型比较转运活性消失,而1564G>T转染MDCK II细胞其转运活性较野生型增强。对OATP1B3基因多态性的研究与OATP1B1相比较少,其与体内药物处置的关系有待进一步的研究。

OCT1具有显著的遗传多态性,目前已在多个种族中发现了多个基因突变,其中一部分已被证实具有显著的功能意义。如Masaya等^[47]报道在116名日本人中经测序发现了7种新的基因

突变,其中350C>T可引起OCT1基因编码的蛋白质发生改变,同时他们也筛查到了原来已经报道过的4种OCT1基因的错义突变。OCT1基因多态性与其表型之间的关系还不清楚,但是OCT1的某些基因多态性与其功能的下降或增强有关,进而影响其底物药物的药动学。Shu等^[48]对健康志愿者的研究发现,具有OCT1的R61C、G401S、420del以及Gly465Arg基因型突变的个体显示二甲双胍的摄取降低,但是其基础血糖水平与野生型没有区别。口服二甲双胍后,野生型个体的血糖水平比突变型显著下降,提示OCT1的功能突变能够降低二甲双胍的治疗效果。Takane等^[49]报道具有上述基因突变的个体较野生型个体二甲双胍血药浓度升高,清除率下降。这些研究均提示,具有上述基因突变的2型糖尿病患者服用二甲双胍时可能无法取得很好的疗效,因为其肝细胞摄取二甲双胍能力降低,导致无法很好地降低血糖。

4 肝脏外排转运体与DDI

地高辛为典型P-gp底物,是临床常用的抗心力衰竭药物,临床研究表明合用P-gp抑制剂维拉帕米或者奎尼丁时地高辛胆汁排泄减少45%^[50]。Schinkel等^[51]采用mdr1a/b(-/-)双基因敲除小鼠证实了P-gp在地高辛经胆汁排泄的作用。动物模型研究表明P-gp抑制剂奎尼丁、环孢素均可显著抑制地高辛的胆汁排泄。因此,这种转运体介导的抑制作用可以解释地高辛和维拉帕米或奎尼丁的临床相互作用。

5 结论

近年来,临床上DDI(特别是代谢性相互作用)的发生日益引起国际关注,美国食品药品监督管理局(FDA)已将药物临床相互作用发生可能性的评价作为新药报批的必要文件之一。以往药物间相互作用的研究多着重于药物代谢酶(如细胞色素P450酶)的诱导或抑制,但随着对转运体研究的不断深入,发现很多药物间的相互作用是由转运体的诱导、抑制或基因多态性所致。而肝脏转运体在药物的肝代谢清除中发挥着十分重要的作用,与肝脏P450酶相互促进加速药物从体内清除,两者与临床药物疗效均有着密切的联系。由肝脏转运体引起的DDI不仅能诱发药物的不良反应,还可能导致体内内源性物质的失衡,产生较为严重的后果,如西立伐他汀不良反应事件。因此,在新药研发的过程中,不仅

要关注代谢酶还要关注转运体引起的DDI, 使药物的跨膜转运安全可控、临床治疗安全有效。

6 参考文献

- Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 215-236
- Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 323-332
- 奚忠, 江春平, 丁义涛. ABCG2在肝细胞性肝癌组织和肝癌细胞株中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 247-252
- 孟强, 刘克辛. 转运体在肝脏中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 881-886
- Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1: SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 228-236
- Piorkowski JD. Bayer's response to "potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis". *JAMA* 2004; 292: 2655-2657; discussion 2658-2659
- 张健, 刘克辛. 药物转运体介导的小肠吸收、肾脏排泄与药物相互作用的关系. *药学报* 2010; 45: 1089-1094
- 刘克辛. 转运体介导的药物相互作用与临床安全用药. *大连医科大学学报* 2012; 34: 1-8
- Briz O, Serrano MA, Macías RI, Gonzalez-Gallego J, Marin JJ. Role of organic anion-transporting polypeptides, OATP-A, OATP-C and OATP-8, in the human placenta-maternal liver tandem excretory pathway for foetal bilirubin. *Biochem J* 2003; 371: 897-905
- Cui Y, König J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem* 2001; 276: 9626-9630
- Faber KN, Müller M, Jansen PL. Drug transport proteins in the liver. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 107-124
- Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 693-705
- Kindla J, Müller F, Mieth M, Fromm MF, König J. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1- and OATP1B3-mediated drug transport. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 1047-1053
- Yamashiro W, Maeda K, Hirouchi M, Adachi Y, Hu Z, Sugiyama Y. Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1247-1254
- Ishiguro N, Maeda K, Kishimoto W, Saito A, Harada A, Ebner T, Roth W, Igarashi T, Sugiyama Y. Predominant contribution of OATP1B3 to the hepatic uptake of telmisartan, an angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1109-1115
- Roth M, Timmermann BN, Hagenbuch B. Interactions of green tea catechins with organic anion-transporting polypeptides. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 920-926
- Kok LD, Siu SS, Fung KP, Tsui SK, Lee CY, Waye MM. Assignment of liver-specific organic anion transporter (SLC22A7) to human chromosome 6 bands p21.2--& gt; p21.1 using radiation hybrids. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 88: 76-77
- Burckhardt G, Burckhardt BC. In vitro and in vivo evidence of the importance of organic anion transporters (OATs) in drug therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2011; (201): 29-104
- Kobayashi Y, Sakai R, Ohshiro N, Ohbayashi M, Kohyama N, Yamamoto T. Possible involvement of organic anion transporter 2 on the interaction of theophylline with erythromycin in the human liver. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 619-622
- Sai Y, Nishimura T, Shimpo S, Chishu T, Sato K, Kose N, Terasaki T, Mukai C, Kitagaki S, Miyakoshi N, Kang YS, Nakashima E. Characterization of the mechanism of zidovudine uptake by rat conditionally immortalized syncytiotrophoblast cell line TR-TBT. *Pharm Res* 2008; 25: 1647-1653
- Breidert T, Spitzenberger F, Gründemann D, Schömig E. Catecholamine transport by the organic cation transporter type 1 (OCT1). *Br J Pharmacol* 1998; 125: 218-224
- Koepsell H, Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflugers Arch* 2004; 447: 666-676
- Jung N, Lehmann C, Rubbert A, Knispel M, Hartmann P, van Lunzen J, Stellbrink HJ, Faetkenheuer G, Taubert D. Relevance of the organic cation transporters 1 and 2 for antiretroviral drug therapy in human immunodeficiency virus infection. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 1616-1623
- Wang DS, Jonker JW, Kato Y, Kusuhara H, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 510-515
- Kitamura S, Maeda K, Wang Y, Sugiyama Y. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 2014-2023
- 霍晓奎, 刘克辛. ATP结合盒转运体介导的肝癌多药耐药研究进展. *药物评价研究* 2012; 35: 1-5
- 孙进. 口服药物吸收与转运. 第1版. 北京: 人民卫生出版社. 2006: 177
- 刘志浩, 刘克辛. 肠道药物转运体及其研究方法. *药学报* 2011; 46: 370-376
- Cheng AY, Leiter LA. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 400-404
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; 340: c2197
- Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance.

■名词解释

转运体: 位于细胞膜上的功能性膜蛋白, 不仅能识别生理或者内源性底物, 还可以识别外源性物质(包括药物)。这些转运体表达于组织的特定细胞膜上, 决定药物的吸收、分布和消除以及靶区内药物分布程度, 因此他们在药物的体内药动学行为中扮演着重要角色, 从而决定药物的安全性和有效性。

■同行评价

本文综述了近年肝脏转运体与DDI关系的相关报道,为临床避免DDI、安全有效用药提供了定的参考。

- Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 538-544
- 32 Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, Lasseter KC, Brown CD, Windass AS, Raza A. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 455-463
- 33 Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1140-1146
- 34 Seithel A, Eberl S, Singer K, Auge D, Heinkele G, Wolf NB, Dörje F, Fromm MF, König J. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by OATP1B1 and OATP1B3. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 779-786
- 35 Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, König J. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters: focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1. *Diabetes* 2008; 57: 1463-1469
- 36 Dresser MJ, Xiao G, Leabman MK, Gray AT, Giacomini KM. Interactions of n-tetraalkylammonium compounds and biguanides with a human renal organic cation transporter (hOCT2). *Pharm Res* 2002; 19: 1244-1247
- 37 Bourdet DL, Pritchard JB, Thakker DR. Differential substrate and inhibitory activities of ranitidine and famotidine toward human organic cation transporter 1 (hOCT1; SLC22A1), hOCT2 (SLC22A2), and hOCT3 (SLC22A3). *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1288-1297
- 38 Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch* 2004; 447: 653-665
- 39 Seithel A, Glaeser H, Fromm MF, König J. The functional consequences of genetic variations in transporter genes encoding human organic anion-transporting polypeptide family members. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 51-64
- 40 Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, Kimura M, Kawabata K, Hirota T, Takane H, Irie S, Kusuhara H, Urasaki Y, Urae A, Higuchi S, Otsubo K, Sugiyama Y. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 554-565
- 41 Mwinyi J, John A, Bauer S, Roots I, Gerloff T. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 415-421
- 42 Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neuvonen M, Kyrklund C, Backman JT, Kerb R, Schwab M, Neuvonen PJ, Eichelbaum M, Kivistö KT. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics* 2004; 14: 429-440
- 43 Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3) to the hepatic uptake of pitavastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 139-146
- 44 Chung JY, Cho JY, Yu KS, Kim JR, Oh DS, Jung HR, Lim KS, Moon KH, Shin SG, Jang IJ. Effect of OATP1B1 (SLCO1B1) variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 342-350
- 45 Niemi M, Backman JT, Kajosaari LI, Leathart JB, Neuvonen M, Daly AK, Eichelbaum M, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 468-478
- 46 Letschert K, Keppler D, König J. Mutations in the SLCO1B3 gene affecting the substrate specificity of the hepatocellular uptake transporter OATP1B3 (OATP8). *Pharmacogenetics* 2004; 14: 441-452
- 47 Itoda M, Saito Y, Maekawa K, Hichiya H, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Ozawa S, Sawada J. Seven novel single nucleotide polymorphisms in the human SLC22A1 gene encoding organic cation transporter 1 (OCT1). *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19: 308-312
- 48 Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, Ianculescu AG, Yue L, Lo JC, Burchard EG, Brett CM, Giacomini KM. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 2007; 117: 1422-1431
- 49 Takane H, Shikata E, Otsubo K, Higuchi S, Ieiri I. Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 415-422
- 50 Müller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1017-1037
- 51 Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L, Smit JJ, van der Valk MA, Voordouw AC, Spits H, van Tellingen O, Zijlmans JM, Fibbe WE, Borst P. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 4028-4033

编辑 李军亮 电编 闫晋利