

疾病状态下有机阴离子转运体表达和功能的变化及其机制研究进展

孙雪影, 刘李*

(中国药科大学药学院药物代谢研究中心, 江苏 南京 210009)

[摘要] 有机阴离子转运体属于溶质转运体 22 亚家族成员, 是一类重要的摄取类转运体, 其有多个亚型。有机阴离子转运体在体内介导多种小分子内源性物质的转运, 起到维持机体内环境稳态的作用。此外, 临床上许多药物也是有机阴离子转运体的底物。研究表明某些疾病可能导致有机阴离子转运体表达和功能的异常改变, 进而影响药物的疗效或导致机体内源性物质水平紊乱。对有机阴离子转运体的分布和功能进行简要介绍, 并综述了疾病状态下有机阴离子转运体表达和功能变化及其机制的研究进展。

[关键词] 有机阴离子转运体; 糖尿病; 肾损伤; 肝损伤

[中图分类号] R969.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 07-0532-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.07.008

Research Progress of Changes in Expression and Function of Organic Anion Transporters and Their Mechanisms in Disease States

SUN Xueying, LIU Li

(Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Organic anion transporters (OATs), members of the solute transporter 22 (SLC22) subfamily, are an important class of uptake transporters with multiple subtypes. OATs mediate the transport of a variety of endogenous substances and play a role in maintaining homeostasis in the body. In addition, many clinical drugs are also substrates for OATs. Studies have shown that some diseases may lead to abnormal changes in the expression and function of OATs, which may affect the efficacy of drugs or lead to disorders of endogenous substances in the body. In this article, the distribution and function of OATs were briefly introduced. In addition, the research progress of changes in the expression and function of OATs and their mechanisms in disease states were reviewed.

[Key words] organic anion transporter; diabetes; kidney injury; liver injury

1 有机阴离子转运体概述

1.1 有机阴离子转运体结构

有机阴离子转运体 (organic anion transporter, OAT) 属于溶质转运体 22 (SLC22) 亚家族。截至目前, 研究发现 SLC22 亚家族 OAT 包括 10 个 OAT (OAT1-10) 和 1 个尿酸转运体 (URAT1)。OAT 约由 540~560 个氨基酸组成, 共有 12 个跨膜结构域, 游离的羧基和氨基定位在胞内侧。在第 1 个和第 2 个跨膜域之间有一个大的疏水环, 环上有很多糖基

化位点, 而在胞内有一个含有多个磷酸化位点的疏水环^[1]。人 OAT 与大鼠和小鼠 OAT 具有较高同源性, 如人 OAT1 蛋白与其他哺乳动物 OAT1 同源基因具有 86%~96% 的序列一致性; 人 OAT2 蛋白与大鼠 OAT2 氨基酸序列同源性为 79%; 人 OAT3 蛋白与大鼠 OAT3 和小鼠 OAT3 的氨基酸序列同源性分别为 79% 和 78%^[2]。

1.2 有机阴离子转运体分布和功能特性

OAT 的底物大致分为外源性药物及其代谢产物、内源性物质、环境毒素等。OAT 系统最突出的特点是对底物的“多特异性”识别^[3]。OAT1-3 的底物具有较大的重合性。表 1 列举了 OAT1-4 的内源性底物和药物底物^[4]。OAT 介导主动转运过程, 其中 OAT1 和 OAT3 属“三级主动转运”过程, 即

接受日期: 2022-04-10

项目资助: 国家自然科学基金面上项目 (No.82173884)

* 通信作者: 刘李, 教授;

研究方向: 药物代谢动力学;

Tel: 025-83271006; E-mail: liulee@cpu.edu.cn

OAT1 和 OAT3 通过与 α -酮戊二酸交换方式逆负电荷转运有机阴离子, 而 α -酮戊二酸梯度的维持依赖于 Na^+ -二羧酸协同转运, Na^+ 梯度的维持依赖于 Na^+/K^+ -ATP 酶^[5]。而 OAT7 通过底物与短链脂肪酸

交换介导有机阴离子的转运^[6]。OAT8 可能依赖于 V-ATPase 发挥转运功能^[7]。OAT10 可能是通过与琥珀酸交换方式逆负电荷实现有机阴离子的转运^[8]。其他 OAT 亚型的转运机制尚不明确。

表 1 有机阴离子转运体 1-4 的底物

Table 1 Substrates of organic anion transporters 1-4

转运体	内源性底物	药物
OAT1	对氨基马尿酸, α -酮戊二酸, 单羧酸盐, 短链脂肪酸, 前列腺素 [前列腺素 E2 (PGE2)、前列腺素 F2 α (PGF2 α)], 环核苷酸 [环磷酸腺苷 (cAMP)、环磷酸鸟苷 (cGMP)], 尿酸, 叶酸, 烟酸, 神经递质代谢产物 (高香草酸、5-羟基吲哚乙酸、多巴胺, 香草扁桃酸, 喹啉酸, 犬尿喹啉酸)	血管紧张素转化酶抑制剂 (卡托普利、奎那普利), 血管紧张素受体阻断剂 (坎地沙坦、氯沙坦、帕托沙坦、替米沙坦和缬沙坦), 利尿剂 (布美他尼、氯噻嗪、环噻嗪、乙腈、呋塞米、氢氯噻嗪、托拉塞米和三氯噻嗪), β -内酰胺类抗生素 (头孢布烯、头孢唑肟), 抗病毒药物 (阿昔洛韦、阿德福韦、西多福韦、替诺福韦和齐多夫定), H2 受体阻断剂 (雷尼替丁、西咪替丁), 非甾体类抗炎药物 (布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、水杨酸)
OAT2	对氨基马尿酸, L-抗坏血酸, 谷氨酸, 戊二酸, 硫酸去氢表雄酮 (DHEAS), 雌酮 3-硫酸盐 (E3S), 核碱基, 核苷, 核苷酸, 乳酸, 前列腺素 (PGE2、PGF2 α), 尿酸, 肌酐	抗病毒药物 (阿昔洛韦、更昔洛韦、喷昔洛韦), 抗肿瘤药物 (苯达莫司汀、6-氟尿嘧啶), 抗痛风药物 (别嘌醇), 利尿剂 (布美他尼)
OAT3	对氨基马尿酸, 环核苷酸 (cAMP、cGMP), 胆盐, 激素 (可的松、DHEAS、E3S), 前列腺素 (PGE2、PGF2 α), 尿酸盐, 神经递质代谢产物 (高香草酸、5-羟基吲哚乙酸、多巴胺、香草扁桃酸、喹啉酸、犬尿喹啉酸)	血管紧张素受体阻断剂 (奥美沙坦), 利尿剂 (布美他尼、依沙酯、速尿), β -内酰胺类抗生素 (头孢菌素 II、苄基青霉素)
OAT4	对氨基马尿酸, DHEAS, E3S, 戊二酸, 吲哚酚硫酸酯	四环素, 齐多夫定

OAT 的功能与分布是相对应的。OAT1 最初由 1997 年 Carlos E Lopez-Nieto 等人鉴定并命名, 其主要表达于肾脏, 在大脑中有微弱表达^[3]。OAT1 定位在肾脏近端小管细胞基底侧, 负责将血浆中有机阴离子转运到肾脏近端小管内皮细胞中, 进一步由多药耐药相关蛋白外排至肾小管管腔^[3]。OAT3 最初从大鼠脑中分离得到。大鼠 OAT3 的 mRNA 在大鼠肾脏、脑及肝脏表达量较高, 在眼中表达微弱。人肾脏 OAT3 的功能与 OAT1 一致。分布在脑微血管内皮细胞基底侧的 OAT3 介导有机阴离子从脑组织到血浆的转运, 而分布在脉络膜细胞顶膜侧的 OAT3 可介导有机阴离子从脑脊液到血浆的转运^[9-11]。OAT4 和 OAT5 主要表达在肾脏近端小管细胞顶膜侧, OAT4 介导尿酸等有机阴离子及全氟化学品从近端小管细胞到血液的重吸收^[1,5]。OAT4 在胎盘屏障上表达, 定位在胎盘合体滋养细胞基底膜, 介导激素、药物、毒素从胎儿侧到母侧的清除, 对胎儿有保护作用^[12]。OAT2 最初是从大鼠肝脏中分离出来的一种肝脏特异性转运蛋白, 在大鼠肝细胞基底侧表达水平较高, 在肾脏中表达水平较低, 在脑中不表达; OAT7 最初在人体肝脏中被发现, 主要分布在肝细

胞基底侧。OAT2 和 OAT7 负责将血浆中有机阴离子转运到胆汁中排出体外^[13]。OAT2 在小鼠中的表达存在性别差异, 雄性小鼠的 OAT2 mRNA 主要表达在肾脏, 在肝脏微弱表达, 而雌性小鼠的 OAT2 mRNA 在肾脏和肝脏中表达量均较高, 这可以解释药物和化学物质的药代动力学和毒性动力学的性别相关差异^[14]。OAT6 最初在小鼠嗅觉黏膜上皮细胞上被发现, 另有研究表明其在睾丸中也有表达, 在其他器官不表达。OAT8 在大鼠肾脏集合管插层细胞顶膜侧中被发现, OAT9 在小鼠肝脏和肾脏中被发现。OAT10 表达在人肾脏近端小管细胞顶膜侧, 在脑、心脏、小肠和结肠中也有表达, 主要介导尼古丁和尿酸的转运^[1]。URAT1 最初在人肾脏中被发现, 人和小鼠的 URAT1 在肾脏近端小管细胞顶膜侧高表达, 主要介导尿酸的重吸收; 小鼠脑毛细血管内皮细胞和脉络丛也表达 URAT1^[15]。表 2 总结了 OAT 在大鼠、小鼠和人体内的组织分布情况^[1,4,16]。

OAT 不仅对维持机体内环境稳态至关重要, 而且参与多种临床药物的药物代谢动力学过程, 如肾脏 OAT1 和 OAT3 通过影响抗病毒药、抗癌药、

抗生素、抗高血压药、抗炎药等药物的排泄而影响药物的血药浓度和药效。血脑屏障上表达的 OAT3 是某些有机阴离子药物膜通透性较低的主要因素, 如布美他尼通过作用于脑内神经元 Na-K-Cl 共转运体 1 (NKCC1) 来治疗自闭症、癫痫和新生儿癫痫, 但由于血脑屏障上 OAT3 的外排作用限制了脑内布美他尼的浓度, 难以达到治疗效果。同时给予 OAT3 抑制剂丙磺舒可抑制血脑屏障上 OAT3 的功能, 增加布美他尼的脑组织药物浓度, 达到治疗脑

疾病的效果^[17]。

2 疾病状态下有机阴离子转运体的表达和功能变化及其机制

在某些病理情况下, OAT 的异常变化可能会影响许多临床药物的治疗效果, 阐明 OAT 在疾病状态下的表达和功能变化及其机制对深入了解疾病的发生发展及指导临床合理用药具有重要意义。表 3 总结了疾病状态下 OAT 的异常变化。

表 2 有机阴离子转运体在大鼠、小鼠和人体内的组织分布

Table 2 Tissue distribution of organic anion transporters in rats, mice and humans

转运体	组织分布情况
OAT1	在鼠和人肾脏中高表达, 骨骼肌、脑、胎盘中也有表达
OAT2	在鼠和人肝脏中高表达, 肾脏中表达相对微弱
OAT3	在鼠和人肾脏中高表达, 脑、肝脏中也有表达, 眼中表达微弱
OAT4	在人肾脏和胎盘中高表达
OAT5	在小鼠肾脏中高表达
OAT6	在小鼠嗅黏膜、睾丸中表达
OAT7	在人肝细胞基底膜中表达
OAT8	在大鼠肾集合管中表达
OAT9	在小鼠肾和肝中表达
OAT10	在人肾脏等器官中表达
URAT1	在人和小鼠肾脏中高表达, 小鼠脑毛细血管内皮细胞、脉络丛细胞中也有表达

表 3 疾病状态下有机阴离子转运体的表达和功能变化及其机制

Table 3 Changes in expression and function of organic anion transporters and their mechanisms in disease states

疾病类型	建模方式或使用的模型动物名称	OAT 的变化	药物处置变化	调控机制或影响因素
急性肾损伤	缺血再灌注	大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白下调 ^[18-19]	法莫西汀肾脏排泄清除率降低 ^[20]	PGE2 通过激动前列腺素 E 受体 (EP) 4 调节 OAT 的表达 ^[19,21]
	腹腔注射顺铂	大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白下调 ^[22] , OAT5 蛋白下调 ^[23]	头孢地尼肾脏累积排泄量降低 ^[24]	与硫酸吡嗪啉有关 ^[22]
	腹腔注射叶酸	大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白下调 ^[25]	贝洛替康肾脏排泄清除率降低 ^[25]	-
	腹腔注射甲氨蝶呤	大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白下调 ^[26]	-	B 细胞淋巴瘤因子 (BCL) 6 水平下调, 可能促使核因子 κB (NF-κB) 激活 ^[26]
慢性肾损伤	灌胃给予腺嘌呤	大鼠肾脏 OAT1、OAT3 和 URAT1 的 mRNA 和蛋白下调 ^[27]	苄青霉素肾脏清除率明显降低 ^[27]	血清中异常成分 ^[26]
	5/6 肾切除	大鼠肾脏 OAT1-3 和 URAT1 的 mRNA 和蛋白下调 ^[28] , 脑 OAT3 的 mRNA 和蛋白下调 ^[29]	苄青霉素肾脏清除率明显降低 ^[28]	
肝损伤	灌胃给予 α-萘基异硫氰酸酯	大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 蛋白下调 ^[16]	-	通过肿瘤坏死因子 (TNF) -α、白细胞介素 (IL) -6 等炎症因子调控 OAT ^[33]
	胆管结扎	大鼠胆管结扎 3 d, 肾脏 OAT1 蛋白下调, OAT3 蛋白上调 ^[30] ; 大鼠胆管结扎 1.5 d, 肾脏 OAT1、OAT3 和 OAT5 蛋白上调 ^[31-32]	胆管结扎 1.5 d, 肾脏咪塞米排泄增多 ^[31]	
II 型糖尿病	ob/ob 小鼠	小鼠肾脏 OAT2 的 mRNA 下调 ^[34]	-	-

续表 3

疾病类型	造模方式或使用的模型动物名称	OAT 的变化	药物处置变化	调控机制或影响因素
II 型糖尿病	<i>db/db</i> 小鼠	小鼠肾脏 OAT1 和 OAT2 的 mRNA 均下调 ^[35]	-	-
	高脂 + 链脲佐菌素	大鼠肾脏 OAT2 蛋白表达上调 ^[36]	-	-
I 型糖尿病	腹腔注射链脲佐菌素	大鼠肾脏 OAT3 蛋白下调 ^[37]	肾脏托拉塞米浓度降低, 利尿作用降低 ^[38-39]	胰岛素缺乏, 氧化应激 ^[37,40]
	<i>Ins2Akita</i> 小鼠	小鼠肾脏 OAT1、OAT3 和 OAT5 的 mRNA 均下调, 肾脏 OAT3 表达下调 ^[41]	-	胰岛素缺乏, 氧化应激 ^[37,40]
阿尔茨海默病	APP/PS1 小鼠	小鼠肾脏 OAT3 蛋白表达上调 ^[42]	-	-
心肌梗死	缺血再灌注	大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 转运功能下降 ^[43]	-	-
高尿酸血症	腹腔注射氧嗪酸	大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白均下调 ^[44]	甲氨蝶呤和头孢氨苄血浆药物浓度升高 ^[45]	-

2.1 肾损伤

2.1.1 急性肾损伤 急性肾功能衰竭是指短期内引起的双肾泌尿功能急剧障碍, 以致机体内环境出现严重紊乱的病理过程。导致急性肾损伤的原因一般有 2 种——缺血再灌注和药源性急性肾损伤。肾毒性是很多临床治疗药物的毒副作用之一, 如顺铂、庆大霉素、氨基糖苷类抗生素、环孢素、叶酸、甲氨蝶呤和造影剂等^[46]。急性肾损伤会导致有机阴离子转运体的表达和功能下调, 进而影响某些临床治疗药物以及内源性物质的消除。缺血再灌注诱导的急性肾损伤大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达水平均下调, 文献表明这一过程是由环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 1 代谢物通过 EP4 介导的。且有证据表明, 低剂量的 COX1 抑制剂吲哚美辛和 EP4 拮抗剂 L161982 均可逆转这一过程^[18-19]。另有体外实验表明, COX1 代谢物 PGE2 可呈时间和浓度依赖性下调 NRK-52E 细胞上 OAT1 和 OAT3 的蛋白表达, 证实了以上观点^[21]。OAT3 蛋白表达下调部分导致 OAT3 的底物组胺 H2 受体拮抗剂法莫西汀在缺血再灌注诱导的急性肾损伤大鼠中肾脏排泄清除率降低, 血浆药物浓度升高^[20]。在顺铂诱导的急性肾损伤大鼠模型中, 血清中 OAT3 的经典内源性底物硫酸吲哚酚浓度显著升高, 伴随着大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达水平降低。而给予顺铂造模大鼠硫酸吲哚酚的前体 (吲哚) 的吸附剂 AST-120 后, 大鼠血浆硫酸吲哚酚浓度显著下降, 同时肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达

水平恢复, 提示硫酸吲哚酚和 OAT1 及 OAT3 的表达有密切关系, 具体调控机制有待进一步研究^[22]。对顺铂诱导的急性肾损伤大鼠给予 OAT1 和 OAT3 底物药物头孢地尼后, 头孢地尼药物代谢动力学发生改变, 表现为尿液累积排泄量降低, 血药浓度升高, 这一现象与顺铂诱导的急性肾损伤大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达下调一致; OAT1 和 OAT3 底物药物头孢妥仑主要通过胆汁排泄, 在此模型中药物代谢动力学不受影响^[24]。肾损伤病人在进行抗生素治疗时应选择头孢妥仑, 或者减少头孢地尼的用药剂量。另外顺铂会导致肾脏 OAT5 的蛋白表达呈时间依赖性下调, 造模后第 2 d 在尿液中就检测到大量的 OAT5, 因此尿液中 OAT5 的增多可能是急性肾损伤的早期生物标志物, 它的出现早于尿素氮、肌酐等肾损伤标志物^[23]。准确地建立 OAT5 的检测手段以及明确 OAT5 异常变化与肾功能损伤的联系是将 OAT5 作为肾损伤标志物的一个亟待解决的问题。叶酸诱导的急性肾损伤严重损害肾小球和肾小管, 该模型大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达下调。OAT1 底物贝洛替康在叶酸诱导的急性肾损伤大鼠中肾脏排泄清除率明显降低^[25]。甲氨蝶呤在临床上被广泛用于治疗类风湿性关节炎、急性白血病等疾病, 有严重的肾毒性。在甲氨蝶呤诱导的急性肾损伤大鼠中, 肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达下调, BCL6 浓度下降。体外实验表明, 沉默 BCL6 阻断了 NRK-52E 细胞上 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达。BCL6

在胚胎发育和免疫应答中发挥重要作用, 可通过蛋白相互作用抑制 NF- κ B 的活性。这些结果表明甲氨蝶呤诱导的急性肾损伤大鼠通过下调 BCL6 水平激活 NF- κ B 信号通路, 从而下调 OAT1 和 OAT3^[26]。

2.1.2 慢性肾损伤 慢性肾功能衰竭是指肾单位慢性进行性不可逆被破坏, 残存的肾单位不足以充分排出代谢废物和维持内环境恒定, 导致代谢废物和毒物在体内蓄积, 病人需要通过定期血液透析来排出毒素。目前已经发现有 100 多种尿毒素在尿毒症患者体内蓄积, 这些尿毒素很多都是 OAT1 和 OAT3 的底物^[47]。慢性肾损伤会导致 OAT 的表达和功能发生改变, 同时 OAT 的变化对慢性肾损伤的发展进程也起着关键作用。腺嘌呤诱导的慢性肾损伤模型是一种能够很好地反映电解质异常的模式, 该模型大鼠肾脏 OAT1、OAT3 和 URAT1 的 mRNA 和蛋白水平均显著下调, OAT1 和 OAT3 的底物苜蓿素素的肾脏摄取清除率明显降低, 说明 OAT1 和 OAT3 的功能降低^[27]。5/6 肾切除是常用来模拟人类慢性肾衰竭的大鼠模型。5/6 肾切除慢性肾损伤大鼠肾脏 OAT1、OAT2、OAT3 和 URAT1 的 mRNA 和蛋白表达均下调, 用该模型大鼠血清培养的人肾皮质近曲小管上皮细胞系 (HK-2) 得到了与体内研究一致的结果, 表明肾损伤大鼠血清中可能存在异常成分调控这些转运体^[28]。5/6 肾切除也会降低大鼠脑 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达水平, 在用该模型大鼠血清培养的大鼠原代脑微血管内皮细胞和星形胶质细胞中进行的研究结果亦显示 OAT3 水平下调, 与体内研究结果一致^[29]。通常在疾病状态下, Wnt/ β -catenin 信号通路被抑制。体内研究表明, 激活大鼠脑 β -catenin 后, 血脑屏障上 OAT3 蛋白活性升高^[48], 研究人员猜测慢性肾损伤状态下血脑屏障上 OAT3 的下调可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路被抑制有关。此外, 慢性肾损伤导致的多种并发症与 OAT 转运体有密切关系。如大量文献证明肾损伤状态下会出现行动性震颤、反射亢进、抑郁、烦躁和认知功能障碍等中枢神经系统功能障碍^[49]。尿毒素蓄积是引发这一系列中枢神经系统功能障碍的机制之一, 大部分尿毒素是有机阴离子, 如硫酸吡啶酚、马尿酸、硫酸对甲酚及脑内神经递质代谢产物高香草酸、

5-羟基吡啶乙酸、喹啉酸和犬尿喹啉酸等, 这些物质均会对神经元产生毒性, 可能会直接影响血脑屏障上 OAT3 蛋白表达和功能, 又因这些有机酸都是 OAT3 的底物^[10,50], 且血脑屏障上表达 OAT3, 故这些有机酸类尿毒素可竞争性抑制脑内有机酸小分子的外排, 导致脑内有机酸蓄积, 产生以上中枢毒性^[51]。

2.2 肝损伤

肝脏是外源性物质代谢降解的主要器官, 病毒、药物、酒精和肥胖等因素都会引起肝损伤, 导致肝脏纤维化, 进而肝硬化, 最后发展成为肝癌。肝脏上 OAT 参与胆汁的肝肠循环, 其中 OAT3 在胆汁酸的肠-肝-肾轴的转运中起重要作用, 参与了胆汁酸的吸收、代谢和排泄^[52]。OAT 蛋白的变化最终会引起内源性物质和外源性药物转运速率异常改变, 引起血浆中代谢物质的累积。OAT2 底物药物恩替卡韦为鸟苷环戊酸类似物, 是治疗乙型肝炎的一线药物, 其通过抑制乙型肝炎病毒聚合酶活性发挥抗乙型肝炎病毒作用。肝硬化状态下, 肝脏 OAT2 下调, 导致恩替卡韦在肝脏浓度降低, 影响药物的疗效^[53]。有文献报道肝损伤状态下, 体内 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的异常升高可显著下调肝脏细胞 OAT2 的 mRNA 表达水平^[33], 这可能与药物疗效降低有关。临床研究表明, 部分肝癌患者对 OAT2 底物药物 5-氟尿嘧啶耐药, 这可能是由于肝细胞 OAT2 表达下调, 肝脏 5-氟尿嘧啶浓度降低所致。体外 MTT 实验结果表明, OAT2 的底物 5-氟尿嘧啶抑制过表达 OAT2 的肝癌 BEL-7402 细胞的 IC₅₀ 是对正常 BEL-7402 细胞 IC₅₀ 的 3 倍以上^[54]。有研究报道 OAT2 的表达减少会增加丙型肝炎中肝细胞癌的发生及复发风险, 具有显著的临床意义^[55]。在肝损伤模型中, 造模持续时间和造模方式对 OAT1 和 OAT3 的表达调控并不一致。从肝脏流出的胆汁减少或受阻造成胆汁淤积是肝损伤的一种, α -萘基异硫氰酸酯和胆管结扎诱导的是胆汁淤积型肝损伤动物模型, 这 2 种肝损伤诱导方式对肾脏 OAT1 和 OAT3 的调控不同—— α -萘基异硫氰酸酯会下调肾脏 OAT1 和 OAT3 的蛋白表达水平, 而胆管结扎 3 d 的大鼠模型中, 肾脏 OAT1 表达下调, OAT3 表达上调^[16,30]。相反的是, 胆管结扎 18 h 常被用来模拟急性阻塞性黄疸,

该模型大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 蛋白表达水平升高, 且 OAT1 和 OAT3 底物药物呋塞米的排泄显著增多, 造成这一现象的原因是急性胆道阻塞大鼠肝功能异常所引起的肾脏 OAT1 和 OAT3 表达和功能代偿性增加^[31]。另有研究表明, 急性胆道阻塞也会上调肾脏 OAT5 的蛋白表达^[32]。

2.3 糖尿病

糖尿病是由多种原因引起的胰岛素分泌不足以及靶细胞对胰岛素敏感性降低, 继而引起糖、蛋白质、脂肪及水电解质代谢异常的一种临床综合征。糖尿病作为一种系统性疾病可以引起多种组织、器官转运体蛋白表达和功能的改变。诸多研究表明糖尿病可以改变许多药物的体内药代动力学行为, 因此研究糖尿病状态下转运体的表达和功能变化意义深远。研究 II 型糖尿病一般有 3 种常用的啮齿类动物模型, 即 *ob/ob* (肥胖) 小鼠、*db/db* (糖尿病) 小鼠, 以及喂食高脂饲料并予以低剂量链脲佐菌素的大鼠。在 *ob/ob* 小鼠模型中, 雌性和雄性小鼠肾脏 OAT2 的 mRNA 水平均显著低于正常小鼠^[34]。*db/db* 小鼠肾脏 OAT1 和 OAT2 的 mRNA 也显著下调^[35]。相反的是, 高脂喂养合并链脲佐菌素诱导的大鼠模型肾脏 OAT2 的蛋白表达上调了 2 倍。高水平的 OAT2 会增加药物在肾脏的蓄积, 进而增加具有肾脏毒性药物的不良反应^[36]。

在单剂量腹腔注射链脲佐菌素诱导的 I 型糖尿病大鼠肾皮质中, 硫酸雌酮摄取减少与 OAT3 的表达降低有关, 而胰岛素和阿托伐他汀联合治疗可逆转 OAT3 表达和功能的下调, 并伴随丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 水平恢复正常, 提示可能是胰岛素治疗消除了高血糖导致的氧化应激^[37]。体外实验也表明胰岛素可浓度依赖性上调人 *cos-7* 细胞上 OAT4 的蛋白表达和转运功能^[40], 提示糖尿病状态下 OAT 表达和功能下调可能与胰岛素缺乏有密切关系。OAT1 和 OAT3 的底物药物如呋塞米和茚氟噻嗪通过影响肾脏近端小管上皮细胞显示其利尿作用。多项研究表明, OAT1 或 OAT3 缺乏会损害呋塞米和茚氟噻嗪的利尿作用,

推测糖尿病引起的 OAT 表达和功能降低可能会削弱利尿剂的利尿作用。在 OAT3^{-/-} 小鼠和 OAT1^{-/-} 小鼠模型中, 呋塞米和茚氟噻嗪的剂量-尿钠曲线均发生显著右移, 呋塞米在 OAT3^{-/-} 小鼠中钠排泄的 EC₅₀ 是野生型小鼠的 3 倍, 茚氟噻嗪在 OAT3^{-/-} 小鼠中钠排泄的 EC₅₀ 是野生型小鼠的 2.5 倍; 呋塞米在 OAT1^{-/-} 小鼠中钠排泄的 EC₅₀ 是野生型小鼠的 5 倍, 茚氟噻嗪在 OAT1^{-/-} 小鼠中钠排泄的 EC₅₀ 是野生型小鼠的 4 倍^[38]。与此推论一致, 托拉塞米的利尿效率在四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠和链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中均显著降低^[39]。这些结果也可以解释糖尿病患者需要更高剂量呋塞米的临床发现。在 I 型糖尿病 *Ins2Akita* 小鼠模型中, 小鼠肾脏 OAT1、OAT3 和 OAT5 的 mRNA 表达水平显著降低, OAT3 蛋白表达水平显著降低^[41]。OAT1/3 底物恩格列净是钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂, 在 OAT1^{-/-} 和 OAT3^{-/-} 小鼠中, 恩格列净的降糖作用显著低于其对正常小鼠的作用, 这表明肾脏 OAT3 的下调会降低恩格列净的降糖作用^[56]。另有动物实验结果表明, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统可增加 OAT3 的表达及有机阴离子的清除率, 这与血管紧张素转化酶抑制剂治疗的糖尿病病人有机阴离子马尿酸盐的清除率增加的结果一致^[57]。进一步研究表明, 血管紧张素 II 下调人 *cos-7* 细胞上 OAT3 膜蛋白表达, 抑制 OAT3 底物硫酸雌酮的摄取, 而 PKC 抑制剂可以逆转这一过程, 证明血管紧张素 II 通过激活 PKC 通路下调 OAT3 蛋白表达^[58]。这一过程是通过泛素化连接酶 Nedd4-2 磷酸化实现的, Nedd4-2 磷酸化可以增加 OAT 的泛素化, 加速 OAT 从细胞膜转向胞内进而被降解。PKC 激活对 OAT 的调控存在时间差异, 短期激活 PKC, 加速了 OAT 蛋白的泛素化, 进而导致 OAT 蛋白的内吞加速, 表现为总蛋白水平不变, 膜蛋白水平降低, 转运活性下降; 长期激活 PKC, 可促进蛋白酶体途径对 OAT 的降解作用, 表现为总蛋白水平降低, 转运活性降低^[59]。

2.4 其他疾病

急性肾损伤是急性心肌梗死的常见并发症, 心肌缺血再灌注诱导的心肌梗死大鼠肾功能受损伴随着 OAT1 和 OAT3 转运功能下降, OAT1 功能下降

可能会进一步加重肾损伤, 这可能是预防急性心肌梗死后肾功能损伤的一个潜在治疗靶点^[43]。阿尔茨海默病患者肾功能受损, 肾小球滤过率降低。蛋白质组学研究结果表明阿尔茨海默病小鼠肾脏药物转运体表达和功能发生显著变化, 其中肾脏 OAT3 蛋白表达水平升高 1.3 倍, 这可能会影响作为转运体底物的药物和代谢物的清除^[42]。高尿酸血症是一种常见的代谢性疾病, 尿酸水平的显著升高与痛风、肝肾功能障碍、全身炎症、心血管疾病的发生有关。氧嗪酸诱导的高尿酸血症小鼠其肾脏 OAT1 的 mRNA 和蛋白表达水平显著降低, URAT1 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高, OAT3 的蛋白和 mRNA 水平无变化^[44]。高尿酸血症大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 和蛋白表达水平均降低, 伴随着 OAT1 和 OAT3 底物甲氨蝶呤和头孢氨苄血药浓度的升高^[45]。

3 有机阴离子转运体介导的药物相互作用

由于 OAT 底物的广泛性, 该转运体可能会引起药物相互作用, 尤其是以肾 OAT1 或 OAT3 介导消除为主的药物。FDA 指南建议, 候选药物原型的肾主动分泌清除率大于或等于药物总清除率的 25% 时, 要通过体外过表达 OAT1/3 的 CHO 细胞株、HEK293 细胞株或 MDCK 细胞株评估该药物是否为 OAT1/3 的底物和抑制剂。如果候选药物在转染 OAT1 或 OAT3 的细胞中的摄取率是在对照细胞 (或含有空白载体的细胞) 中的 2 倍及以上, 或 OAT1 或 OAT3 的已知抑制剂在高于其抑制常数 (K_i) 或者 IC_{50} 至少 10 倍的浓度时, 使候选药物的摄取降低至 50% 以下, 这提示候选药物可能是 OAT1 或 OAT3 的底物。采用过表达 OAT1/3 的细胞株考察候选药物对已知 OAT1/3 底物摄取的抑制能力, 如果 OAT1 或 OAT3 的候选药物稳态下最大游离血浆浓度 ($I_{max,u}$) 与 IC_{50} 比值 ≥ 0.1 , 则候选药物可能会在体内抑制这些转运体的功能。若体外实验表明候选药物是 OAT1 或 OAT3 的底物和抑制剂, 应基于安全性和有效性考虑是否进行临床药物相互作用研

究^[60]。有研究报道, β 内酰胺酶抑制剂阿维巴坦的肾脏清除率占总清除率的 84.6%; 利用过表达 OAT1 或 OAT3 的 HEK293 细胞株研究阿维巴坦的摄取, 结果表明阿维巴坦是 OAT1/3 的底物^[61]。另有文献报道, 质子泵抑制剂兰索拉唑与抗叶酸药物培美曲塞均通过肾脏 OAT3 分泌消除, 兰索拉唑通过抑制培美曲塞的肾脏消除, 增加培美曲塞的血浆浓度, 进而加重培美曲塞的血液毒性^[62]。又如 OAT3 底物阿昔洛韦在尿液中溶解度低, 容易在肾小管形成结晶, OAT3 抑制剂丙磺舒通过减少阿昔洛韦的肾清除, 从而降低阿昔洛韦在肾中的暴露量, 减轻阿昔洛韦的肾小管结晶不良反应^[63]。OAT 对药物的体内处置有重要作用, 肝、肾功能不全或患有糖尿病等疾病的患者除了联合用药时可能会发生药物相互作用以外, 这些疾病本身引起的肾脏 OAT1/3 功能和表达的变化, 也会显著影响 OAT1/3 的底物药物如青霉素、头孢地尼的药物代谢动力学行为^[24,27], 因此疾病状态下基于转运体介导的药物相互作用的研究更复杂且意义重大。

4 结语与展望

OAT 在组织和体液之间起着运输小分子内源性代谢物、药物和毒素的作用。肾损伤、肝损伤和糖尿病等疾病状态下, 肾脏、肝脏和血脑屏障上 OAT 的表达和功能会发生异常变化。这些变化导致药物经转运体和代谢酶作用时, 其体内处置过程不同于正常机体功能下的体内处置过程, 导致药物在体内的作用时间和作用强度发生改变, 从而产生不良反应甚至严重毒副作用, 这增加了药物临床治疗的不确定性, 也给临床用药增加了难度。因此需要进一步研究 OAT 和各种疾病之间的联系, 以提高治疗效果, 减少可能的毒性。另外, 目前有关 OAT 的研究多停留在动物层面, 考虑到种属差异, 采用通过基因编辑表达人 OAT 的动物模型研究疾病状态下 OAT 功能和表达的改变, 以完成从动物数据到人体数据的转化, 或将成为未来的研究重点。

[参考文献]

- [1] Nigam S K, Bush K T, Martovetsky G, et al. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective[J]. *Physiol*

- Rev, 2015, 95(1): 83–123.
- [2] Srimaroeng C, Perry J L, Pritchard J B. Physiology, structure, and regulation of the cloned organic anion transporters[J]. *Xenobiotica*, 2008, 38(7/8): 889–995.
- [3] Miyazaki H, Sekine T, Endou H. The multispecific organic anion transporter family: properties and pharmacological significance[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(12): 654–662.
- [4] Burckhardt G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs) [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(1): 106–130.
- [5] Veiga-Matos J, Remio F, Motaes A. Pharmacokinetics and toxicokinetics roles of membrane transporters at kidney level[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2020, 23: 333–356.
- [6] Shin H J, Anzai N, Enomoto A, et al. Novel liver-specific organic anion transporter OAT7 that operates the exchange of sulfate conjugates for short chain fatty acid butyrate[J]. *Hepatology*, 2007, 45(4): 1046–1055.
- [7] Yokoyama H, Anzai N, Ljubojevic M, et al. Functional and immunochemical characterization of a novel organic anion transporter OAT8 (Slc22a9) in rat renal collecting duct[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 21(4): 269–278.
- [8] Bahn A, Hagos Y, Reuter S, et al. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13)[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(24): 16332–16341.
- [9] Hosoya K, Tachikawa M. Roles of organic anion/cation transporters at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers involving uremic toxins[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(4): 478–485.
- [10] Deguchi T, Isozaki K, Yousuke K, et al. Involvement of organic anion transporters in the efflux of uremic toxins across the blood-brain barrier[J]. *J Neurochem*, 2006, 96(4): 1051–1059.
- [11] Nagata Y. Expression and functional characterization of rat organic anion transporter 3 (rOAT3) in the choroid plexus[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 61(5): 982–988.
- [12] Cha S H, Sekine T, Kusuha H, et al. Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(6): 4507–4512.
- [13] Jetter A, Kullak-Ublick G A. Drugs and hepatic transporters: a review[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 154: 104234. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.04.018.
- [14] Kobayashi Y, Ohshiro N, Shibusawa A, et al. Isolation, characterization and differential gene expression of multispecific organic anion transporter 2 in mice[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(1): 7–14.
- [15] Forcet C, Stein E, Pays L, et al. Netrin-1-mediated axon outgrowth requires deleted in colorectal cancer-dependent MAPK activation[J]. *Nature*, 2002, 417(6887): 443–447.
- [16] Vanwert A L, Gionfriddo M R, Sweet D H. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2010, 31(1): 1–71.
- [17] Romermann K, Fedrowitz M, Hampel P, et al. Multiple blood-brain barrier transport mechanisms limit bumetanide accumulation, and therapeutic potential, in the mammalian brain[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 117: 182–194.
- [18] Schneider R, Meusel M, Betz B, et al. OAT1/3 restoration protects against renal damage after ischemic AKI[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(3): 198–208.
- [19] Preising C, Schneider R, Bucher M, et al. Regulation of expression of renal organic anion transporters OAT1 and OAT3 in a model of ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1): 1–13.
- [20] Saito H. Pathophysiological regulation of renal SLC22A organic ion transporters in acute kidney injury: pharmacological and toxicological implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(1): 79–91.
- [21] Sauvanc C, Holzinger H, Gekle M. Prostaglandin E2 inhibits its own renal transport by downregulation of organic anion transporters rOAT1 and rOAT3[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(1): 46–53.
- [22] Morisaki T, Matsuzaki T, Yokoo K, et al. Regulation of renal organic ion transporters in cisplatin-induced acute kidney injury and uremia in rats[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(11): 2526–2533.
- [23] Bulacio R P, Torres A M. Time course of organic anion transporter 5 (OAT5) urinary excretion in rats treated with cisplatin: a novel urinary biomarker for early detection of drug-induced nephrotoxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(8): 1359–1369.
- [24] Wang H, Sun P, Wang C, et al. Pharmacokinetic changes of cefdinir and cefditoren and its molecular mechanisms in acute kidney injury in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(11): 1503–1512.
- [25] Jin Q R, Shim W S, Choi M K, et al. Decreased urinary secretion of belotecan in folic acid-induced acute renal failure rats due to down-regulation of OAT1 and BCRP[J]. *Xenobiotica*, 2009, 39(10): 711–

- 721.
- [26] Liu Q, Liu Z, Huo X, *et al.* Puerarin improves methotrexate-induced renal damage by up-regulating renal expression of OAT1 and OAT3 *in vivo* and *in vitro*[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 915–922.
- [27] Komazawa H, Yamaguchi H, Hidaka K, *et al.* Renal uptake of substrates for organic anion transporters OAT1 and OAT3 and organic cation transporters Oct1 and Oct2 is altered in rats with adenine-induced chronic renal failure[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(3):1086–1094.
- [28] Naud J, Michaud J, Beauchemin S, *et al.* Effects of chronic renal failure on kidney drug transporters and cytochrome P450 in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(8):1363–1369.
- [29] Naud J, Laurin L P, Michaud J, *et al.* Effects of chronic renal failure on brain drug transporters in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(1): 39–46.
- [30] Brandoni A, Anzai N, Kanai Y, *et al.* Renal elimination of p-aminohippurate (PAH) in response to three days of biliary obstruction in the rat. The role of OAT1 and OAT3[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1762(7): 673–682.
- [31] Brandoni A, Villar S R, Picena J C, *et al.* Expression of rat renal cortical OAT1 and OAT3 in response to acute biliary obstruction[J]. *Hepatology*, 2006, 43(5): 1092–1100.
- [32] Brandoni A, Torres A M. Expression of renal OAT5 and NaDC1 transporters in rats with acute biliary obstruction[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8817–8825.
- [33] Fardel O, Le Vée M. Regulation of human hepatic drug transporter expression by pro-inflammatory cytokines[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5(12): 1469–1481.
- [34] Cheng Q, Aleksunes L M, Manautou J E, *et al.* Drug-metabolizing enzyme and transporter expression in a mouse model of diabetes and obesity[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 5(1): 77–91.
- [35] More V R, Wen X, Thomas P E, *et al.* Severe diabetes and leptin resistance cause differential hepatic and renal transporter expression in mice[J]. *Comp Hepatol*, 2012, 11(1): 1–14.
- [36] Nowicki M T, Aleksunes L M, Sawant S P, *et al.* Renal and hepatic transporter expression in type 2 diabetic rats[J]. *Drug Metab Lett*, 2008, 2(1): 11–17.
- [37] Phatchawan A, Chutima S, Varanuj C, *et al.* Decreased renal organic anion transporter 3 expression in type 1 diabetic rats[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(3): 221–227.
- [38] Vallon V, Rieg T, Ahn S Y, *et al.* Overlapping *in vitro* and *in vivo* specificities of the organic anion transporters OAT1 and OAT3 for loop and thiazide diuretics[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4): 867–873.
- [39] Yang Y, Liu X. Imbalance of drug transporter-CYP450s interplay by diabetes and its clinical significance[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(4): 1–27.
- [40] Wang H, Zhang J, You G. The mechanistic links between insulin and human organic anion transporter 4[J]. *Int J Pharm*, 2019, 555: 165–174.
- [41] Xu C, Ling Z, Chan T, *et al.* The altered renal and hepatic expression of solute carrier transporters (SLCs) in type 1 diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120760. DOI: 10.1371/journal.pone.0120760.
- [42] Pan Y, Omori K, Ali I, *et al.* Increased expression of renal drug transporters in a mouse model of familial Alzheimer's disease[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(7): 2484–2489.
- [43] Sirijariyawat K, Ontawong A, Palee S, *et al.* Impaired renal organic anion transport 1 (SLC22A6) and its regulation following acute myocardial infarction and reperfusion injury in rats[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2342–2355.
- [44] Hu Q H, Zhang X, Wang X, *et al.* Quercetin regulates organic ion transporter and uromodulin expression and improves renal function in hyperuricemic mice[J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(5): 593–606.
- [45] Nishizawa K, Yoda N, Morokado F, *et al.* Changes of drug pharmacokinetics mediated by downregulation of kidney organic cation transporters Mate1 and Oct2 in a rat model of hyperuricemia[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214862. DOI:10.1371/journal.pone.0214862.
- [46] Perazella M A. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(6): 550–557.
- [47] Raymond V, Anneleen P, Eva S, *et al.* Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: a comprehensive update[J]. *Toxins*, 2018, 10(1): 1–57.
- [48] Harati R, Benech H, Villégier A S, *et al.* P-glycoprotein, breast cancer resistance protein, organic anion transporter 3, and transporting peptide 1a4 during blood-brain barrier maturation: involvement of Wnt/beta-catenin and endothelin-1 signaling[J]. *Mol Pharm*, 2013,

- 10(5): 1566–1580.
- [49] Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function[J]. *Neurotoxicology*, 2014, 44: 184–193.
- [50] Hamed S A. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(1): 61–90.
- [51] Ohtsuki S, Asaba H, Takanaga H, et al. Role of blood-brain barrier organic anion transporter 3 (OAT3) in the efflux of indoxyl sulfate, a uremic toxin: its involvement in neurotransmitter metabolite clearance from the brain[J]. *J Neurochem*, 2010, 83(1): 57–66.
- [52] Bush K T, Wu W, Lun C, et al. The drug transporter OAT3 (SLC22A8) and endogenous metabolite communication via the gut-liver-kidney axis[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(38): 15789–15803.
- [53] Li T T, An J X, Xu J Y, et al. Overview of organic anion transporters and organic anion transporter polypeptides and their roles in the liver[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(23): 3915–3933.
- [54] Wang Y, Zhu Q, Hu H, et al. Upregulation of histone acetylation reverses organic anion transporter 2 repression and enhances 5-fluorouracil sensitivity in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114546. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114546.
- [55] Yasui Y, Kudo A, Kurosaki M, et al. Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients: a propensity score matching study[J]. *Oncology*, 2014, 86(1): 53–62.
- [56] Fu Y, Breljak D, Onishi A, et al. Organic anion transporter OAT3 enhances the glucosuric effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(2): 386–394.
- [57] Thomas M C, Jerums G, Tsalamandris C, et al. Increased tubular organic ion clearance following chronic ACE inhibition in patients with type 1 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6): 2494–2499.
- [58] Duan P, Li S, You G, et al. Angiotensin II inhibits activity of human organic anion transporter 3 through activation of protein kinase Calpha: accelerating endocytosis of the transporter[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1/3): 49–55.
- [59] Zhang J, Wang H, Fan Y, et al. Regulation of organic anion transporters: role in physiology, pathophysiology, and drug elimination[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107647. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107647.
- [60] FDA. *In vitro* drug interaction studies — cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry[EB/OL]. [2022-03-10]. <https://www.fda.gov/media/134582/download>.
- [61] Vishwanathan K, Mair S, Gupta A, et al. Assessment of the mass balance recovery and metabolite profile of avibactam in humans and *in vitro* drug-drug interaction potential[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(5): 932–942.
- [62] Ikemura K, Hamada Y, Kaya C, et al. Lansoprazole exacerbates pemetrexed-mediated hematologic toxicity by competitive inhibition of renal basolateral human organic anion transporter 3[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(10): 1543–1549.
- [63] Rizwan A N, Burckhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles[J]. *Pharm Res*, 2007, 24(3): 450–470.



【专家介绍】刘李：中国药科大学教授，博士生导师。江苏省“青蓝工程”学术带头人、“333工程”高层次人才和“六大人才高峰”培养对象。中国药理学会药物代谢专业委员会理事和青委会副主任委员兼秘书长，中国药理学会定量药理专业委员会理事。专业方向为药物代谢动力学，具体研究方向为：疾病状态下代谢酶和转运体功能与表达调控，另外在创新药物药物代谢动力学和PBPK-PD模型方面形成研究特色。主持4项国家自然科学基金项目和多项省部级研究项目，主持1类创新药物的临床前药代动力学研究共10项。以第一作者和通信作者在*APSB*、*BJP*和*DMD*等期刊上共发表SCI论文70篇，主编专著《药代动力学的药物相互作用》（2022年），参编专著*Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity*（2019年）。