

转运体在药物肾脏排泄中的重要作用

文世杰, 刘克辛*

大连医科大学药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

摘要: 转运体是细胞膜上的功能性蛋白, 在肾脏中表达广泛, 对许多内源性或外源性物质的肾脏分泌及重吸收起到了至关重要的作用。许多药物(包括有机阴离子药物、有机阳离子药物及肽类药物等)在肾脏排泄的过程中, 经主要集中在近端肾小管的转运体主动转运介导。临床合用某些药物时可能在肾脏发生转运体介导的相互作用。从肾脏主要转运体的分布及功能出发, 综述其在药物肾脏排泄中的作用。

关键词: 转运体; 肾脏; 肾排泄; 药动学; 药物相互作用

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 09- 1216 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.005

Vital role of transporters in renal drug elimination

WEN Shi-jie, LIU Ke-xin

Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Transporters are a class of functional membrane proteins which are broadly expressed in the kidney and play a vital role in the reabsorption and secretion of many endogenous and xenobiotic compounds by the kidney. The renal proximal tubule is the primary site of transporter-mediated active transport for many drugs, including organic anion drugs, organic cation drugs and peptide drugs. Transporter-mediated drug-drug interactions may occur in the kidney when some drugs are co-administration. In this review, we focus on the location and function of major transporters in the kidney and summarize their vital role in renal drug elimination.

Keywords: transporters; kidney; renal excretion; pharmacokinetics; drug-drug interaction

肾脏是维持体液及电解质稳定的重要器官, 在许多内源性物质及外源性化合物的消除过程中起重要作用。药物在肾脏的排泄主要包括肾小球滤过、肾小管分泌及重吸收。肾小球滤过是对药物直接的超滤作用, 转运体不参与该过程。因此, 药物的肾小球滤过过程是不具有饱和性且不受其他药物影响的。但肾小管分泌及重吸收却是由多种转运体介导(图 1)。在肾小管分泌排泄药物的过程中, 分布在肾小管上皮细胞基底侧膜的摄取型转运体如有机阴离子转运体(OATs)及有机阳离子转运体(OCTs)等将药物由血液侧摄取至细胞内; 同时, 位于肾小管上皮细胞刷状缘侧的外排型转运体如多药及毒性化合物外排转运蛋白(MATEs)、P-糖蛋白(P-gp)及多药耐药蛋白(MRPs)等将细胞内的药物排入

管腔, 从而完成分泌排泄。此外, 肾小管重吸收过程是位于刷状缘的摄取型转运体, 主要是寡肽转运

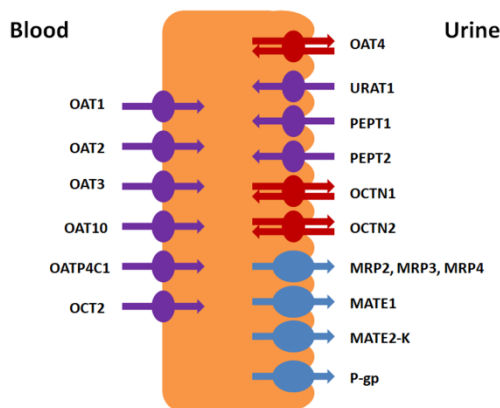


图 1 肾脏主要的转运体

Fig. 1 Major renal transporters

收稿日期: 2017-06-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473280)

作者简介: 文世杰(1990—), 男, 四川人, 硕士研究生, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: (0411) 86110415 E-mail: wenshijie1990@163.com

*通信作者 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: (0411) 86110407 E-mail: liukexin89@163.com

体 (PEPTs) 介导药物跨过顶侧膜摄取进入细胞, 最终再次进入血液的过程。当某些药物在临床上合用时, 在肾脏可能发生转运体介导的药物相互作用, 因此本文对肾脏主要转运体的分布及转运功能作一综述, 为临床合理用药提供参考依据。

1 OATs

1.1 肾脏 OATs 的分布及转运特点

OATs 在许多水溶性带负电荷的有机化合物肾脏排泄过程中起到非常重要的作用, 此外对某些有机阳离子也有转运作用^[1]。OATs 在肾脏的转运是一个结合 Na^+/K^+ -ATP 酶及二羧酸钠协同转运体的三级转运模式^[2]。1994 年, Sweet 和 Sekine 发现 OAT1 是一个对氨基马尿酸/二元羧酸盐交换蛋白, 在近端肾小管上皮细胞的基底侧膜, 比较小的有机阴离子通过与二羧酸交换从而被摄取进入细胞^[3]。OAT2 在肾脏的分布比较少, 其主要分布在肝脏。OAT3 虽然和 OAT1 一样分布在近端肾小管基底侧膜, 但是其底物选择性上和 OAT1 有所不同。OAT4 与 OAT1~3 完全不同, 其主要分布在肾小管上皮细胞的顶侧膜(尿液侧), 参与一些阳离子药物的重吸收、小分子的肾排泄及类固醇前体自血液的摄取。新型尿酸转运蛋白 1 (URAT1) 最初被视为肾脏特有转运体, 但随后在血管平滑肌也有发现^[4]。URAT1 主要分布在近端肾小管上皮细胞顶侧膜, 参与尿酸盐的重吸收, 其与尿酸盐亲和力较低, 与乳清酸亲和力较高。此外 URAT1 可能与代谢综合症及肥胖相关^[2]。OAT5 及 OAT7 是肝脏特有转运体, Oat8 与 Oat9 是从啮齿动物克隆所得, OAT6 主要在鼻黏膜表达, OAT10 起初被视为有机阴离子类似转运体 3 (ORCTL3), 其在肾脏也有较高的分布^[5]。OATP4C1 在近端肾小管上皮细胞基底侧膜有一定的表达, 是肾脏特有的有机阴离子转运多肽, 也介导了某些药物的肾脏摄取^[5]。

1.2 OATs 介导药物的肾脏摄取

OATs 参与了多种药物的摄取, 包括抗癌药、抗生素及抗高血压药等^[2], 在肾脏与药物排泄密切相关的 OATs 主要是 OAT1 和 OAT3, 二者分别与大鼠 Oat1 和 Oat3 有较高的同源性^[6]。临床常用抗肝炎药物阿德福韦是 OAT1 的底物^[7], 并且 OAT1 介导了其肾毒性及肾排泄。有研究发现黄酮类化合物是 OATs 底物并能通过抑制 OATs 进而减轻阿德福韦的肾毒性^[8]。此外, 在体外肾切片实验中发现, 仅 OAT3 经典底物 PCG 能抑制瑞舒伐他汀的摄取,

因此瑞舒伐他汀的肾脏摄取只经 OAT3 而非 OAT1 介导^[9]。甲氨蝶呤是一个临床上广泛应用的抗癌药, 其主要由 OAT1 和 OAT3 介导经肾脏排泄, 同时易引起肾毒性。本研究组发现白藜芦醇虽然并非 OATs 的底物, 但能通过抑制 OAT1 和 OAT3 进而降低甲氨蝶呤的摄取并减轻其肾毒性^[10]。有文献报道甲氨蝶呤同时也是 OAT2 及 OAT4 的底物^[2]。与此同时, 本研究组发现苯扎贝特是 OAT1 和 OAT3 的共同底物, 当与咪唑立宾合用时, 其半衰期延长, AUC 增大, 尿排泄显著降低, 后续研究发现咪唑立宾也是 OAT1 和 OAT3 的底物并能竞争性抑制苯扎贝特在肾脏的摄取^[11]。因此, 经 OATs 转运的药物在合用时, 在肾脏可能发生药物相互作用, 临床上应密切观察这些药物合用时带来的药动学变化。

此外, OAT4 介导了四环素在肾脏的转运, 鉴于其分布特点, 四环素可能在刷状缘经 OAT4 重吸收进入细胞。同时 OAT4 的基因多态性可能与托拉塞米的肾清除率的改变有关, 推测 OAT4 介导了其肾排泄过程^[12-14]。占替诺烟酸盐、尼古丁及尿酸盐被验证是 OAT10 底物, 因此在肾脏 OAT10 可能参与了三者的肾脏摄取及排泄^[15-16]。

2 OCTs 及新型有机阳离子转运体 (OCTNs)

2.1 肾脏 OCTs 及 OCTNs 的分布及转运特点

OCTs 很大程度上介导了许多内源性有机阳离子、阳离子药物及毒物的肾脏排泄, 同时也参与一些经肾小球滤过后的内源物及药物的重吸收^[17], 因此阳离子药物的药动学过程及肾毒性往往与肾脏 OCTs 的功能相关。分布在人肾中主要的 OCTs 包括 OCT1、OCT2、OCT3, 其中 OCT1 主要分布在近端肾小管刷状缘, 而 OCT2 与 OCT3 主要分布在近端肾小管基底侧膜^[18]。1994 年, 第一个 OCTs 的亚型 Oct1 在大鼠肾脏中被发现有较高的表达并参与阳离子药物的分泌^[19], 但在人肾中 OCT1 表达非常低, 其主要表达于肝脏^[20]。OCT2 起初是从 OCT1 序列的同源克隆中分离出的^[21], 其介导了肌酐穿过基底侧膜并被摄取进入近端肾小管上皮细胞的转运过程^[22]。此外, OCT3 主要表达于骨骼肌、肝脏及心脏, 在肾脏的表达比较低^[2], 其在肾脏阳离子药物分泌过程中的作用尚不清楚。OCT1 和 OCT2 在阳离子药物的排泄过程中都是必不可少的, 但是 OCT2 的表达明显高于 OCT1 和其他肾脏转运体^[20], 因此 OCT2 是人肾中主要的 OCTs, 其参与了大多数阳离子药物的肾脏排泄过程。体外实验发现 OCTs

可以跨膜双向转运带电荷离子,其介导阳离子药物从血液侧转运至上皮细胞的驱动力主要是由药物的浓度及膜电位($-100\sim-50\text{ mV}$)提供^[23]。

作为新型 OCTs, OCTN1 和 OCTN2 分别发现于 1997 年和 1998 年^[24-25],也称肉碱/有机阳离子转运体,在肾脏主要表达于肾小管上皮细胞刷状缘^[26]。OCTN1 的转运呈 pH 相关性及膜电位敏感特征,其能转运两性离子药物及阳离子药物^[2]。有研究发现 OCTN1 介导了与慢性炎症、神经退行性变及心血管病密切相关的麦角硫因的转运^[27]。OCTN2 在肝脏和肾脏均有较高的表达,其以 Na^+ 相关性的方式介导阳离子药物的转运。OCTN2 对左旋肉碱有很高的转运亲和力, Na^+ 能显著增强其与左旋肉碱的结合^[2]。

2.2 OCTs 及 OCTNs 介导药物的肾脏转运

二甲双胍的肾脏排泄首先由 OCT2 介导穿过基底侧膜被摄取进入近端肾小管上皮细胞,随后经相关转运体介导跨过刷状缘排出至尿液侧。同时给予健康志愿者二甲双胍与兰索拉唑,发现兰索拉唑能够增加二甲双胍的 $C_{\max}$ 及 AUC,延长其半衰期。兰索拉唑已被确认是一个 OCTs 抑制剂,因此可能是兰索拉唑抑制了二甲双胍在近端肾小管上皮细胞的摄取,进而降低其肾脏排泄引起^[28]。而 OCT1 主要是介导其摄取进入肝细胞从而发挥降糖作用^[17],但相关研究发现 OCT1 的表达与二甲双胍及其他阳离子药物的肾清除率相关^[29]。因此二甲双胍与其他能抑制 OCTs 转运活性或经 OCTs 转运的药物合用时,可能发生潜在的药物相互作用,临床用药时应予以注意,必要时应进行治疗药物监测。虽然 OCT1 在人肾中表达很低,但是其能影响吗啡的处置过程,当儿童 OCT1 缺陷时,吗啡的清除率会显著降低从而更容易引起毒性^[17]。此外,顺铂是一个强效的抗睾丸癌铂类药物,临床上应用时容易引起肾毒性,主要由于其经 OCT2 穿过基底侧膜进入肾小管上皮细胞引起细胞凋亡。本研究组最近发现芒柄花黄素能通过下调 OCT2 的表达,降低顺铂在肾细胞的摄取蓄积从而减轻其引起的肾损伤^[30]。

临床常用药物比如奎尼丁、维拉帕米、奥沙利铂及美吡拉敏均是 OCTN1 及 OCTN2 的底物,因此 OCTN1/2 可能参与了这些药物的肾脏摄取。有报道发现^[31],伴有 OCTN1-L503F 多态性的个体内,加巴喷丁的肾清除率降低。而在体外实验发现该突变能降低 OCTN1 介导的加巴喷丁摄取,因此 OCTN1

可能参与了加巴喷丁的肾小管分泌并与其体内药理学过程相关^[32]。肉碱以肾小球滤过的方式排入尿液,并在近端肾小管管腔侧摄取穿过顶侧膜重吸收,研究发现其重吸收由 OCTN2 所介导^[32]。

3 MATEs

3.1 肾脏 MATEs 的分布及转运特点

MATEs 是 SLC 超家族的成员,是以 H^+ 或 Na^+ 的跨膜电势差为驱动力的外排型转运体,其介导了细菌的多药耐药^[33]。MATEs 主要分布于肝脏及肾脏,其中在肾小管上皮细胞刷状缘有较高表达。MATE1 以逆向 H^+ 势能为驱动力直接将阳离子药物自细胞排出至尿液^[34]。有报道称 Sp1 和 AP-1 可能会调节 MATE1 mRNA 的转录^[35]。起初, hMATE2 也是作为 MATEs 家族同源物被发现,但并未考察其转运活性。mMATE2 和 hMATE2 的同源性只有 38.1%,并且二者的组织分布也有显著差异。继 MATE1 和 MATE2 被发现后,作为 hMATEs 一个新的剪接变体,人肾特异性 MATE2 即 MATE2-K 也从人肾中分离得到^[36]。MATE2-K 主要表达于肾脏,可以 H^+ 浓度梯度为驱动力逆向转运 TEA (即将 TEA 排出细胞外),它也介导了阳离子药物穿过刷状缘进行肾小管分泌的过程。rMATE2-K 和 hMATE2-K 具有 74%的同源性。此外, MATE1 和 MATE2-K 也介导了肌酐从肾小管上皮细胞跨过刷状缘排出细胞进入尿液^[37]。

3.2 MATEs 介导药物的肾脏外排

Tanihara^[38]通过考察 MATE1 和 MATE2-K 的底物特异性,发现二者的功能有所差异。但 Astorga^[37]发现二者对阳离子化合物的底物选择性上有较大的重叠。虽然 MATE1 和 MATE2-K 的底物识别有重叠,但是两性离子药物头孢氨苄、头孢拉定是 MATE1 的底物,而并非 MATE2-K。在基因敲除鼠模型中, MATE1 基因被敲除后,头孢氨苄的尿排泄及肾清除率显著降低,肾脏蓄积浓度显著上升。本研究组发现头孢氨苄同时也是位于基底侧膜 OAT1 和 OAT3 的底物^[39]。因此某些两性离子药物在肾脏排泄的过程中, MATEs 可能和 OATs 存在协同作用,即两性离子药物在基底侧膜被 OATs 摄取进入细胞,然后在刷状缘通过 MATEs 排出细胞,进而完成肾脏排泄。同时,鉴于底物特异性、细胞膜上的分布及转运驱动力的相似性, MATE1 或 MATE2-K 与 OCT2 可能协同参与阳离子药物的肾小管分泌。Sato 利用双转染细胞证实 TEA 是从基底侧向顶膜侧单向转

运的^[40]。有研究发现,位于顶膜侧的 MATE1 参与西咪替丁与阳离子药物在近端肾小管上皮细胞的相互作用^[41]。而 MATEs 抑制剂乙胺嘧啶能显著降低二甲双胍的肾清除率及肾排泄^[42],同时二甲双胍也是 MATE1 和 MATE2-K 的底物^[35],这说明刷状缘的 MATEs 被抑制,导致二甲双胍从肾小管上皮细胞外排降低,从而发生药物相互作用。因此临床医生应该注意到西咪替丁和乙胺嘧啶可能与一些阳离子药物发生相互作用。

此外,Nakamura^[43]发现在给予顺铂诱导肾毒性 3 d 后,Mate1 基因敲除鼠与对照组小鼠的血中肌酐和尿素氮均显著升高,肌酐清除率降低。但是 Mate1 基因敲除小鼠的生存时间显著低于对照组,药动学研究进一步发现顺铂在基因敲除小鼠中的血药浓度及肾蓄积量高于对照组。当同时给予顺铂与 MATEs 抑制剂乙胺嘧啶后,发现其肾毒性高于单用顺铂。这说明 MATE1 也介导了顺铂的肾排泄并参与其肾毒性。因此,经 MATE1 转运或者能抑制其转运活性的药物在与顺铂合用时可能降低顺铂的肾排泄并加重其肾毒性,临床用药时应予以重视。

4 P-gp 及 MRPs

4.1 P-gp 及 MRPs 的分布及转运特点

P-gp 及 MRPs 是 ATP 依赖性的转运体,也称 ATP 结合盒转运体,通过消耗 ATP 获得能量从而介导药物排出细胞,从而使某些肿瘤细胞产生耐药性。此外,P-gp 与 MRPs 也参与某些内源性毒素的外排,介导药物与营养物质的相互作用。在肾脏,P-gp 具有十分广泛的底物选择性,主要分布在近端肾小管上皮细胞顶侧膜(管腔侧),参与药物的肾脏排泄^[5]。MRP1 最初发现于人多药耐药细胞系中,其在许多组织包括肾脏中均有分布,其介导了葡萄糖苷酸、硫酸盐及谷胱甘肽结合物的 ATP 依赖性转运^[44]。在肾脏,MRP2 主要表达于近端肾小管上皮细胞的顶侧膜,并参与非共轭化合物的转运^[45]。MRP3 在肾脏主要分布于基底侧膜,能介导阴离子葡萄糖苷酸、谷胱甘肽结合物及某些药物如甲氨蝶呤的转运^[46]。MRP4 表达于近端肾小管上皮细胞的顶侧膜,其可能介导细胞对许多抗病毒药物产生耐药性^[47]。MRP5 分布在基底侧并能介导谷胱甘肽的转运,不同于 MRP1,MRP5 的过表达几乎不会使细胞对肿瘤药产生耐药性。MRP5 也介导了 cAMP 及 cGMP 的 ATP 依赖性外排,但其主要分布在大脑^[48]。MRP6 是 MRPs 家族中与与众不同的一个成员,其主要分布

在肝脏,但在近端肾小管基底侧仍有表达。MRP6 并不能转运 MRPs 的典型底物如 DNP-SG、LTC4 及 E217 β G,目前发现其仅能介导肽类化合物 BQ123 的转运^[48]。MRP5 和 MRP6 在药物肾脏排泄过程中的作用尚不明确。

4.2 P-gp 及 MRPs 介导药物在肾脏外排

某些抗肿瘤药物如长春花碱^[49]及 HIV 蛋白酶抑制剂如沙奎那韦^[50]虽然大部分经胆汁排泄,但是其仍有小部分由 MRP2 介导经肾脏排泄。有研究发现,MRP2 的缺乏可能导致杜宾-约翰逊综合症,但是鉴于其发病率低^[48],目前尚不清楚 MRP2 底物药物在这些患者体内的处置过程是否会有所改变。MRP3 能介导肿瘤细胞对依托泊苷及长春新碱产生耐药性,也可能参与它们的肾排泄^[51]。阿德福韦主要经肾脏排泄,前文已经描述其主要经 OAT1 摄取进入细胞。有报道称 MRP4 介导了细胞对阿德福韦等抗病毒药物产生耐药性,说明阿德福韦及其他抗病毒药物可能是 MRP4 的底物,因此其肾排泄过程可能也有 MRP4 参与。利福平和地高辛都是 P-gp 的底物,利福平肝肾均有排泄而地高辛主要经肾脏排泄。当病人同时服用利福平与地高辛时,发现地高辛的血药浓度明显升高,但是其肾清除率及半衰期却无显著改变,推测可能在肠道吸收发生了相互作用^[52],因此 P-gp 在二者肾脏排泄中所起的作用十分微小。

5 PEPTs

5.1 PEPTs 的分布及转运特点

寡肽转运体 PEPT1 和 PEPT2 能介导两性离子、阴离子或阳离子多肽及其他肽类药物的质子耦合主动转运^[53]。在肾脏,PEPT1 表达比较低,是一个低亲和力高容量转运体,其分布于远端肾小管细胞,在近端肾小管 S1 段也有表达并参与肾脏钾离子、钙离子、钠离子与质子的交换^[54]。而 PEPT2 在近端肾小管 S2 及 S3 段上皮细胞顶侧膜(尿液侧)大量表达,是一个高亲和力低容量转运体,在刷状缘主要介导某些营养物质、药物及其代谢物的重吸收^[55],有研究发现 PEPT2 与其底物的亲和力是 PEPT1 的 10~15 倍^[54]。

5.2 PEPTs 介导药物在肾脏摄取

多黏菌素通常用于绿脓杆菌及鲍曼不动杆菌的抗感染治疗,给药后主要经肾脏排泄,虽然其取得了很好的治疗效果,但肾毒性很大程度上限制了其临床应用^[56]。相关研究发现,多黏菌素是 PEPT2

的底物,其能经 PEPT2 重吸收进入肾小管细胞引起蓄积,进而诱发细胞凋亡造成肾损伤^[54]。因此,某些能抑制 PEPT2 转运活性的药物或能减轻某些经 PEPT2 重吸收进入肾小管细胞的药物引起的肾毒性。此外,本课题组通过建立 PEPT2 转染细胞,发现抗肝炎药物恩替卡韦是 PEPT2 的底物,并通过肾灌注实验计算出尿中恩替卡韦约 25%被重吸收^[55]。许多 β -内酰胺类抗生素也验证是 PEPT2 的底物,并能由其介导肾脏重吸收^[53]。因此,临床用药时应注意当同为 PEPT2 的药物合用时,它们的重吸收可能会降低,药动学及组织分布也会改变,进而降低体内暴露量影响治疗效果。

6 结语

肾脏排泄是药物的主要排泄方式,了解肾脏转运机制有助于获得药物在肾脏的排泄动力学、蓄积毒性机制及影响排泄的因素等信息。位于基底侧膜及刷状缘的转运体介导药物矢量转运进入尿液,因此肾脏转运体功能的变化可能影响相关药物的药动学。熟悉肾脏转运体的底物选择性、组织分布及表达水平能更好地预测底物药物的体内动力学过程及潜在的药物相互作用。作者总结了肾脏主要转运体的分布及其对药物的转运功能,为临床合理用药提供更科学的参考依据。

参考文献

- [1] Murray M, Zhou F. Trafficking and other regulatory mechanisms for organic anion transporting polypeptides and organic anion transporters that modulate cellular drug and xenobiotic influx and that are dysregulated in disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(13): 1908-1924.
- [2] Zhou F, Zhu L, Wang K, et al. Recent advance in the pharmacogenomics of human Solute Carrier Transporters (SLCs) in drug disposition [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, pii: S0169-409X(16)30188-0. doi: 10.1016/j.addr.2016.06.004.
- [3] Masereeuw R, Russel F G. Therapeutic implications of renal anionic drug transporters [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 126(2): 200-216.
- [4] Price K L, Sautin Y Y, Long D A, et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(7): 1791-1795.
- [5] Nigam S K. What do drug transporters really do? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(1): 9-44.
- [6] Zhu Y, Meng Q, Wang C, et al. Organic anion transporters involved in the excretion of bestatin in the kidney [J]. *Peptides*. 2012, 33(2): 265-271.
- [7] Maeda K, Tian Y, Fujita T, et al. Inhibitory effects of p-aminohippurate and probenecid on the renal clearance of adefovir and benzylpenicillin as probe drugs for organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 in humans [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 59: 94-103.
- [8] Wong C C, Botting N P, Orfila C, et al. Flavonoid conjugates interact with organic anion transporters (OATs) and attenuate cytotoxicity of adefovir mediated by organic anion transporter 1 (OAT1/SLC22A6) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(7): 942-949.
- [9] Windass A S, Lowes S, Wang Y, et al. The contribution of organic anion transporters OAT1 and OAT3 to the renal uptake of rosuvastatin [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3): 1221-1227.
- [10] Jia Y, Liu Z, Wang C, et al. P-gp, MRP2 and OAT1/OAT3 mediate the drug-drug interaction between resveratrol and methotrexate [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 306: 27-35.
- [11] Feng Y, Wang C, Liu Q, et al. Bezafibrate-mizoribine interaction: Involvement of organic anion transporters OAT1 and OAT3 in rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 81:119-128.
- [12] Vormfelde S V, Schirmer M, Hagos Y, et al. Torsemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(3): 323-335.
- [13] Flynn T J, Phipps-Green A, Hollis-Moffatt J E, et al. Association analysis of the SLC22A11 (organic anion transporter 4) and SLC22A12(urate transporter 1) urate transporter locus with gout in New Zealand case-control sample sets reveals multiple ancestral-specific effects [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): R220.
- [14] Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, et al. A common variant of organic anion transporter 4 (OAT4/SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(2): 208-210.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Koepsell H. Role of organic cation transporters in drug-drug interaction [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(10): 1619-1633.
- [18] Koepsell H. The SLC22 family with transporters of

- organic cations, anions and zwitterions [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3): 413-435.
- [19] Grundemann D, Gorboulev V, Gambaryan S, et al. Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter [J]. *Nature*. 1994, 372(6506): 549-552.
- [20] Motohashi H, Sakurai Y, Saito H, et al. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(4): 866-874.
- [21] Okuda M, Saito H, Urakami Y, et al. cDNA cloning and functional expression of a novel rat kidney organic cation transporter, OCT2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 224(2): 500-507.
- [22] Urakami Y, Kimura N, Okuda M, et al. Creatinine transport by basolateral organic cation transporter hOCT2 in the human kidney [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(6): 976-981.
- [23] Motohashi H, Inui K. Organic cation transporter OCTs (SLC22) and MATEs (SLC47) in the human kidney [J]. *AAPS J*, 2013, 15(2): 581-588.
- [24] Tamai I, Yabuuchi H, Nezu J, et al. Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1 [J]. *FEBS Lett*, 1997, 419(1): 107-111.
- [25] Wu X, Prasad P D, Leibach F H, et al. cDNA sequence, transport function, and genomic organization of human OCTN2, a new member of the organic cation transporter family [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246(3): 589-595.
- [26] Nakanishi T, Fukushi A, Sato M, et al. Functional characterization of apical transporters expressed in rat proximal tubular cells (PTCs) in primary culture [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(6): 2142-2150.
- [27] Nakamura T, Yoshida K, Yabuuchi H, et al. Functional characterization of ergothioneine transport by rat organic cation/carnitine transporter Octn1 (slc22a4) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(8): 1580-1584.
- [28] Ding Y, Jia Y, Song Y, et al. The effect of lansoprazole, an OCT inhibitor, on metformin pharmacokinetics in healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(2): 141-146.
- [29] Tzvetkov M V, Vormfelde S V, Balen D, et al. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(3): 299-306.
- [30] Huang D, Wang C, Duan Y, et al. Targeting Oct2 and P53: Formononetin prevents cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 326:15-24.
- [31] Urban T J, Brown C, Castro R A, et al. Effects of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of gabapentin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3): 416-421.
- [32] Tamai I. Pharmacological and pathophysiological roles of carnitine/organic cation transporters (OCTNs: SLC22A4, SLC22A5 and Slc22a21) [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2013, 34(1): 29-44.
- [33] Tanaka Y, Hipolito C J, Maturana A D, et al. Structural basis for the drug extrusion mechanism by a MATE multidrug transporter [J]. *Nature*. 2013, 496(7444): 247-251.
- [34] Dumitras S, Sechaud R, Drollmann A, et al. Effect of cimetidine, a model drug for inhibition of the organic cation transport (OCT2/MATE1) in the kidney, on the pharmacokinetics of glycopyrronium [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(10): 771-779.
- [35] Yonezawa A, Inui K. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/SLC47A family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/toxicodynamics and pharmacogenomics [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(7): 1817-1825.
- [36] Masuda S, Terada T, Yonezawa A, et al. Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(8): 2127-2135.
- [37] Astorga B, Ekins S, Morales M, et al. Molecular determinants of ligand selectivity for the human multidrug and toxin extruder proteins MATE1 and MATE2-K [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341(3): 743-755.
- [38] Tanihara Y, Masuda S, Sato T, et al. Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H⁽⁺⁾-organic cation antiporters [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(2): 359-371.
- [39] Zhang J, Wang C, Liu Q, et al. Pharmacokinetic interaction between JBP485 and cephalexin in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(6): 930-938.
- [40] Sato T, Masuda S, Yonezawa A, et al. Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(7): 894-903.
- [41] Ito S, Kusuha H, Yokochi M, et al. Competitive inhibition of the luminal efflux by multidrug and toxin extrusions, but not basolateral uptake by organic cation transporter 2, is the likely mechanism underlying the

- pharmacokinetic drug-drug interactions caused by cimetidine in the kidney [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340(2): 393-403.
- [42] Kusuvara H, Ito S, Kumagai Y, et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6): 837-844.
- [43] Nakamura T, Yonezawa A, Hashimoto S, et al. Disruption of multidrug and toxin extrusion MATE1 potentiates cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(11): 1762-1767.
- [44] Shukalek C B, Swanlund D P, Rousseau R K, et al. Arsenic triglutathione [As(GS)₃] transport by multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) is selectively modified by phosphorylation of Tyr920/Ser921 and glycosylation of Asn19/Asn23 [J]. *Mol pharmacol*, 2016, 90(2): 127-139.
- [45] Ogasawara K, Chitnis S D, Gohh R Y, et al. Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2) haplotypes significantly affect the pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients [J]. *Clin pharmacokinet*, 2013, 52(9): 751-762.
- [46] Aleksandrova M I, Kushnareva N S, Smirnova O V. Manifestation of multidrug resistance protein 3 (MRP3) in liver and kidney cells in cholestasis: effects of hyperprolactinemia [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 154(4): 508-511.
- [47] Sun H, Wang X, Zhou X, et al. Multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) controls efflux transport of hesperetin sulfates in sulfotransferase 1A3-Overexpressing human embryonic kidney 293 cells [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(10): 1430-1440.
- [48] Lee W, Kim R B. Transporters and renal drug elimination [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004, 44:137-166.
- [49] Evers R, Kool M, van Deemter L, et al. Drug export activity of the human canalicular multispecific organic anion transporter in polarized kidney MDCK cells expressing cMOAT (MRP2) cDNA [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(7): 1310-1319.
- [50] Huisman M T, Smit J W, Crommentuyn K M, et al. Multidrug resistance protein 2 (MRP2) transports HIV protease inhibitors, and transport can be enhanced by other drugs [J]. *AIDS (London, England)*. 2002, 16(17): 2295-2301.
- [51] Kool M, van der Linden M, de Haas M, et al. MRP3, an organic anion transporter able to transport anti-cancer drugs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(12): 6914-6919.
- [52] Montanari F, Ecker G F. Prediction of drug-ABC-transporter interaction--Recent advances and future challenges [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 86:17-26.
- [53] Smith D E, Clemencon B, Hediger M A. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: physiological, pharmacological and pathological implications [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3): 323-336.
- [54] Lu X, Chan T, Xu C, et al. Human oligopeptide transporter 2 (PEPT2) mediates cellular uptake of polymyxins [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(2): 403-412.
- [55] Xu Q, Wang C, Meng Q, et al. The oligopeptide transporter 2-mediated reabsorption of entecavir in rat kidney [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 52:41-47.
- [56] Pogue J M, Ortwine J K, Kaye K S. Clinical considerations for optimal use of the polymyxins: A focus on agent selection and dosing [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(4): 229-233.