

药物的跨膜转运机制研究进展

慈小燕¹, 崔涛², 武卫党¹, 谷元¹, 伊秀林^{1*}

1. 天津药物研究院新药评价有限公司 释药技术与药代国家重点实验室, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 机体的最基本单位为细胞, 药物的体内动态就是其在体内一系列跨膜转运的综合效果, 因此掌握药物跨膜转运的特点和机制非常重要。以往在研究药物的跨膜过程时, 多通过其理化性质来分析其跨膜能力。药物的理化性质并不是决定其跨膜能力的唯一因素, 生物膜上的蛋白质在其跨膜过程中也起到了重要的、甚至是决定性的作用。主要就细胞膜的结构特点、跨膜转运机制及膜上的主要蛋白进行综述。

关键词: 跨膜转运机制; 被动转运; 转运体介导的跨膜转运; 溶质转运体 (SLC); ATP 结合盒 (ABC) 转运体

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 06- 0973 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.007

Research progress on drug transmembrane transport mechanism

CI Xiaoyan¹, CUI Tao², WU Weidang¹, GU Yuan¹, YI Xiulin¹

1. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Assessment Co. Ltd., Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Cells are the most basic units of organism. Drugs' *in vivo* dynamics are a series of trans-membrane transport in the body of the combined effect, so to master the characteristics and mechanisms of drug transmembrane transport is very important. In the past, when studying the transmembrane process of drugs, most of them analyzed their physical and chemical properties to analyze the transmembrane capabilities. Recent studies have found that the physicochemical properties of drugs are not the only determinants of their transmembrane capacity, and proteins on biomembranes also play an important, even decisive, role in their transmembrane processes. In this paper, the structural characteristics of the cell membrane, transmembrane transport mechanism, and membrane protein are reviewed.

Key words: transmembrane transport mechanism; passive diffusion; transporter-mediated transmembrane transport; solute carrier (SLC); ATP binding cassette (ABC)

药物由给药部位进入机体产生药效, 然后再由机体排出, 其间经历吸收、分布、代谢及排泄 4 个基本过程, 总称为药物的体内过程。药物吸收、分布、排泄仅是发生空间位置上的迁移, 统称为转运^[1-2]。机体的最基本单位为细胞, 药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程, 是建立在各种组织器官中的跨细胞膜转运基础之上的, 简单地说, 药物体内动态就是药物在体内一系列跨膜转运的综合效果, 因此, 掌握药物跨膜转运的特点和机制非常重要。

生物膜是细胞外表的质膜和细胞内的各种细胞器膜的总称。各种膜主要由膜脂 (磷脂、胆固醇与糖脂) 和膜蛋白组成, 膜脂主要构成细胞膜的骨架, 而膜蛋白是膜功能的主要体现者。膜脂是指细胞膜上的脂类, 其分子排列呈连续的双层, 构成了细胞膜的主要结构。膜蛋白根据与膜脂分子的结合方式, 可分为外周蛋白、内在蛋白和脂锚定蛋白^[3]。

以往在研究药物的跨膜过程时, 多通过其理化性质 (如亲脂性) 来分析其跨膜能力。近些年来的

收稿日期: 2018-02-05

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81503154)

第一作者: 慈小燕 (1987-), 助理研究员, 主要从事药代动力学研究工作。Tel: 13622099172 E-mail: cixy@tjipr.com

*通信作者: 伊秀林 (1964-), 研究员, 主要从事药代动力学研究工作。Tel: (022)84845242 E-mail: yixl@tjipr.com

研究发现^[4], 药物的理化性质并不是决定其跨膜能力的唯一因素, 生物膜上的蛋白质在其跨膜过程中也起到了重要的、甚至是决定性的作用。本文主要就细胞膜的结构特点、跨膜转运机制及膜上的主要蛋白进行综述。

1 药物体内转运中主要细胞膜

在药物体内动态过程中, 参与药物跨膜转运的最主要细胞为肠黏膜和肾小管的上皮细胞以及血管内皮细胞^[5], 首先就其细胞膜的结构特点进行分析总结。

1.1 肠黏膜和肾小管的上皮细胞^[6]

上皮细胞相邻细胞间存在紧密连接、间隙连接和桥粒连接, 其中紧密连接的存在使得细胞间隙非常小, 表现出与完整细胞膜相类似的渗透性, 是细胞间隙旁路转运的主要屏障。上皮细胞为极化细胞, 其生物膜由具有不同结构和功能面的膜组成, 可分为面向腔道侧的腔道侧膜, 又称为顶侧膜, 和面向血液侧的基底侧膜。小肠和肾小管的上皮细胞顶侧有突起的微绒毛, 具有这种结构的膜又称为刷状缘膜。顶侧膜和基底侧膜的生物学形态和功能是不同

的, 是药物经上皮细胞转运必须跨过的两层生物膜。

1.2 血管内皮细胞^[7]

毛细血管内皮细胞层一般有 4 种类型: 不连续性血管内皮(肝脏、脾脏)、连续性有窗血管内皮(小肠、肾脏)、连续性无窗血管内皮(肺、皮肤、肌肉)和组成血脑屏障的血管内皮。其中脑连续性无窗内皮细胞间存在由众多带状阻碍物连接构成的紧密连接, 多数物质的渗透都受到限制。

2 药物跨膜转运的形式及特征^[2, 8]

药物跨膜转运的方式有多种, 按驱动力与转运机制可分为被动转运、主动转运及膜动转运。若以转运是否需要转运体又可分为转运体介导的转运和非转运体介导的转运。

药物跨膜转运的方式主要包括细胞间途径(图 1A)和跨膜途径; 跨膜转运又可分为被动转运(图 1B)和转运体介导的跨膜转运, 而转运体介导的跨膜转运又可分为摄入型转运体介导的跨膜转运(图 1C)和外排型药物转运体介导的跨膜转运(图 1D), 它们各具特点, 且与药动学的特点有密切关系。

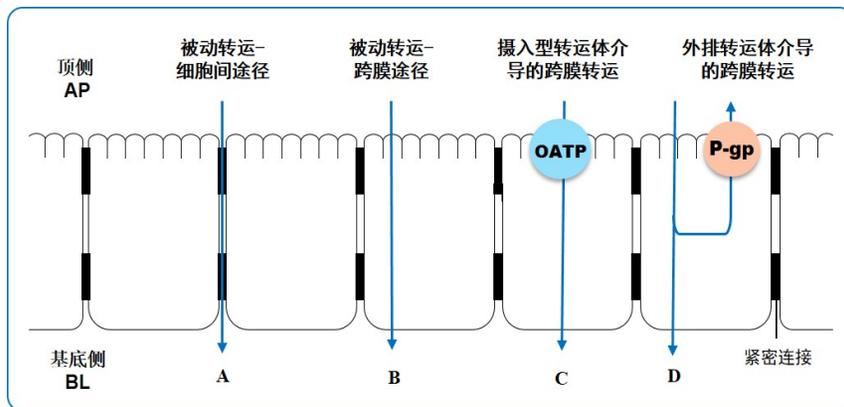


图 1 药物的跨膜转运方式

Fig. 1 Routes and direction of drug transport

药物跨膜转运方式取决于药物本身的性质、吸收部位的生理和病理特征。药物的转运可能采取单一转运机制, 也可兼有几种转运方式, 大多数药物主要是以被动扩散的跨膜途径被机体吸收, 部分存在主动转运。

2.1 被动转运^[6, 8]

被动转运是指药物根据膜两侧的浓度差从浓度高的一侧向浓度低的对侧进行的扩散性转运, 又称顺梯度转运, 包括简单扩散和转运体介导的促进扩散, 其中简单扩散又包括药物跨膜的溶解扩散和通

过膜上含水孔道转运的限制扩散。被动扩散既不消耗能量, 又无饱和性。药物的被动扩散的速度与膜两侧药物的浓度差成正比, 当膜两侧药物浓度达到平衡状态时, 转运停止。

大多数药物对于机体来说是外源性物质, 相对分子质量常在 250~500, 且具有一定的脂溶性, 因此大多数药物的跨膜转运机制是被动扩散中的溶解扩散, 药物的膜溶解性和膜内扩散性是影响药物转运的主要因素。其中膜/水分配系数(K)决定了药物溶解于生物膜的程度, 扩散系数(D)则决定了

溶解在生物膜上药物扩散的速度。

2.2 转运体介导的转运^[8-10]

2.2.1 促进扩散 非脂溶性物质或亲水性物质，如氨基酸、糖和金属离子等借助细胞膜上膜蛋白的帮助，顺浓度梯度，不消耗 ATP 进入膜内的一种转运方式，称为促进扩散或者易化扩散，属于被动转运的一种。一般来说，促进扩散不是药物的跨膜转运机制。

2.2.2 主动转运 主动转运又称转运体介导的跨膜转运，是指药物靠细胞膜中特异性蛋白载体（转运体），由低浓度或低电位差的一侧向较高侧转运的过程。主动转运的特点有：按利用能量方式分为原发性主动转运和继发性主动转运，由于转运需要能量，因此代谢抑制剂或低温均可抑制细胞内代谢，降低转运活性；转运过程需要转运体的介导，由于转运体的转运能力有一定的限度，因此转运过程有饱和现象；由同一载体转运的两个药物可出现竞争性抑制现象；转运过程具有方向性。

在上皮细胞顶侧的某些转运体可以将进入细胞的物质外排到肠腔中，降低了细胞内物质的浓度，呈现出流出泵现象。这种转运体主要为 P-糖蛋白（P-gp），抑制 P-gp 的功能可以减少进入细胞内物质的流出。在临床上，P-gp 的功能受到抑制时有引起药物相互作用的可能。

原发性主动转运是指直接利用 ATP 释放的能量来转运物质的方式，一般外排型药物转运体，即 ATP 结合盒转运体（ATP binding cassette, ABC）介

导的外排转运属于原发性主动转运。继发性主动转运又称协同转运，是一类靠间接提供能量的主动转运方式。物质跨膜转运所需的能量来自膜两侧离子的电化学浓度梯度差，而维持这种电化学势的通常为钠钾泵或质子泵。一般摄入型药物转运体，即溶质转运体（solute carrier, SLC）介导的摄入转运属于继发性主动转运。

2.3 膜动转运^[2]

真核细胞可利用细胞膜流动性来进行物质膜转运，即膜动转运。其中向内摄入为入胞作用，向外释放为出胞作用。摄取固体颗粒时称为吞噬，摄入液体物质是称为胞饮。一些大分子物质如蛋白质、多肽等，能够通过入胞作用形成吸收。但对一般药物的吸收意义不大。

3 药物转运体

自上世纪 80 年代以来，分子生物学的发展使得药物转运蛋白的研究得到快速发展。迄今为止，人类基因组（HUGO）已经确认了约 300 个 SLC 转运体家族的基因以及 56 个 ABC 转运体家族的基因。由于转运体不仅识别生理的或内源性底物，而且还识别包括药物在内的很多外源性物质，因此将参与药物跨膜转运的蛋白质称为药物转运体^[1, 6, 9]。这些药物转运体一般表达于各种组织的特定细胞膜上，决定着药物的吸收、分布和消除以及靶区内药物分布程度，因此它们在药物体内动力学行为中扮演着重要角色，决定着药物的有效性和安全性^[11]。主要 SLC 和 ABC 转运体在人体组织中的分布图见图 2。

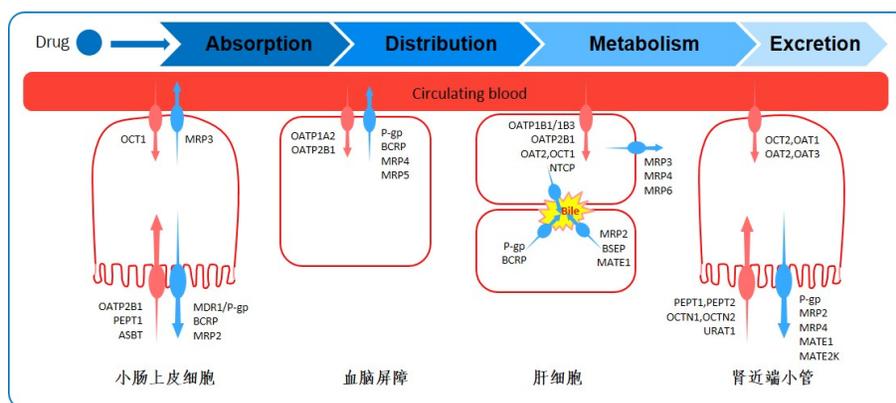


图 2 主要 SLC 和 ABC 转运体在组织中的分布图

Fig. 2 Distribution of major SLC and ABC transporters in tissues

3.1 SLC 转运体^[10, 12]

SLC 转运体是一个包括 48 个家族，362 个基因的超大群体。自 1987 年 Hediger 等^[7]首先发现并克

除了具有钠-葡萄糖共转运功能的药物转运体基因以来，各国的研究者陆续发现并报告了各种不同功能的转运体。并将其中以溶质为输送底物，在药物

的跨膜输送过程中起到载体作用的转运体定义为 SLC 转运体。从脏器分布和机能特征上, SLC 转运体又被分为多个不同的家族, 其中对药动学有重要影响作用的家族主要包括寡肽转运体 (PEPT)、有机阴离子转运多肽 (OATP)、有机阴离子转运体 (OAT)、有机阳离子转运体 (OCT) 和多药及毒性化合物外排转运蛋白 (MATEs) 等, 作为载体完成药物和代谢产物的跨膜输送, 参与药物的吸收、分布、排泄过程, 与临床合并用药产生的药物相互作用密切相关。各转运体家族不同成员之间, 在氨基酸序列和蛋白结构上存在不同程度的相似性。

3.1.1 PEPT 水溶性营养物质多数是在转运体的介导下完成吸收, 其中寡肽转运体是最早被发现, 也是研究比较深入的转运体。一般将寡肽转运体分为两类: 一类定位于上皮细胞的顶侧, 另一类则定位于上皮细胞的基底侧, 两者协同完成寡肽从腔道侧到血液侧跨上皮细胞的全过程。大约十年前, 两个顶侧膜的寡肽转运体 (PEPT1 和 PEPT2) 被鉴定出来。PEPT1 含有 707~710 个氨基酸, PEPT2 由 729 个氨基酸。PEPT1 主要存在于小肠粘膜管腔侧, PEPT2 主要表达于肾脏, 位于近曲小管 S3 段上皮细胞的刷状缘侧, 在小肠没有分布^[13-14]。PEPT1 对蛋白分解产生的肽和多肽具有较高的亲和性, 而这种高亲和性与氨基酸结构和组成的相关性较低, 因此, 显示出其广泛的底物识别特性。

在临床治疗药物中, 很多含有肽类似结构的药物, 如内酰胺类、抑氨肽酶素、ACE 抑制剂、心血管调节功能紊乱治疗药盐酸米多君等, 都是 PEPT1 的转运底物。其中, 盐酸米多君是添加了甘氨酸的前体药物, 由于甘氨酸结构的存在, 容易被 PEPT1 作为底物识别, 因此吸收效率较高, 其口服生物利用度高达 93%。这说明, 不仅仅多肽结构, 药物分子通过酯键附带氨基酸后就有被 PEPT1 识别, 进而提高吸收效率的可能性^[15-18]。

3.1.2 OATP^[19-20] OATP 是 Na⁺-非依赖型的有机阴离子化合物的转载体。OATP 主要存在于哺乳动物肝脏、血脑屏障、小肠、肾脏、胎盘等机体的广泛部位, 是血液和组织间物质交换的主要载体之一。OATP 家族的蛋白结构包括 643~722 个氨基酸序列, 形成 12 个跨细胞膜单元, 其中在第 9 和第 10 跨膜结构单元之间形成较长的细胞外氨基酸链结构。在功能上, OATP 有广泛的底物识别特性, 葡萄糖醛酸、胆红素、胆汁酸、谷胱甘肽、以及各

种代谢产物与谷胱甘肽形成的共轭体都可能是 OATP 的转运底物。很多的临床治疗药物, 如地高辛、依那普利、普伐他汀、硫酸雌酮、雌二醇-17 β -葡萄糖苷酸、瑞格列奈、缬沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、非索非那定等都是在 OATP 介导下完成跨细胞膜转运过程。研究表明, OATP 与外排型转运体 MDR1、MRP2 等在底物识别上存在共性, 而且在肝、肠等重要脏器, 和具有屏障功能的器官有共通的组织表达, 两者的协同作用决定了底物药物的动力学机制。

OATP1B1 和 OATP1B3 是肝脏特异性存在的转运体, 主要分布在肝胆管侧膜上, 是胆汁酸和各种药物的肝脏排泄的重要载体。其中, OATP1B3 在正常肝脏组织的表达量较低, 仅为 OATP1B1 的十分之一左右, 而在恶性肿瘤组织, 如胃癌、大肠癌、胰腺癌等却有基因的过度表达^[21]。OATP1A2 主要分布于脑、肾、肺及肠道, OATP2B1 主要表达于肝、肾、脑、肠道、肺及胎盘等组织。对于肠道来说, 人 OATP2B1 是主要分布的 OATP 族转运体, 并定位于肠上皮细胞顶侧, 以 PH 依赖方式介导药物的肠吸收, 在酸性环境下要比中性和碱性环境下活性高^[22]。他汀类药物中包括辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀和西立伐他汀, 主要被肝脏中的 CYP3A4 代谢, 西立伐他汀主要被 CYP2C8 代谢。但是体外试验和临床试验表明, 它们都要经肝脏转运体 OATP1B1 摄取进入肝细胞。具有先天 OATP1B1 基因缺陷的患者, 在服用辛伐他汀时出现横肌纹溶解的几率大大增加^[23]。研究发现, 同时服用环孢素 A, 由于其对 OATP1B1 具有抑制作用, 则会导致立伐他汀原型药物的体内暴露增加近 5 倍, 极大地提高了毒性产生的可能性^[24]。

3.1.3 OAT^[10, 19, 25] 1997 年, Sekine 和 Sweet 等首次发现了 OAT1 转运体, 主要表达于肾脏。OAT 的底物专属性很广泛, 其主要功能是作为一个排泄系统, 促进许多内源性化合物、各种阴离子药物从机体的排泄。除对氨基马尿酸 (PAH) 以外, 具有临床意义的 OAT1 的代表性转运底物主要包括阿德福韦、西多福韦、齐多夫定、拉米夫定、扎西他滨、阿昔洛韦、泰诺福韦、环丙沙星、甲氧蝶呤等; 而对 OAT1 具有抑制作用, 能够干扰其他药物的体内动力学过程, 改变药物在体内的分布和清除能力, 影响药效并可诱发毒副作用发生的阳性抑制剂主要为丙磺舒和新生霉素。

OAT3 是另一个脏器特异性表达, 对人体内药物的肾脏清除具有重要临床意义的多选择性有机阴离子转运体。在人体内, OAT3 主要分布于肾小管上皮细胞基底膜侧, 是阴离子药物肾排泄的主要转运体。OAT3 的代表性转运底物主要包括雌酮硫酸、非甾体类抗炎药、头孢克洛、头孢唑肟、呋塞米、布美他尼等; 与 OAT1 相同, 对 OAT3 具有抑制作用, 影响药效, 并可诱发毒副作用发生的阳性抑制剂主要为丙磺舒和新生霉素。

3.1.4 OCT OCT 具有相似的分子结构, 12 个跨膜多肽链, 跨膜多肽链 1 和 2 之间有一个大的细胞外亲水细胞外环, 跨膜多肽链 6 和 7 之间有一个具有几个潜在的糖基化位点和磷酸化位点的细胞内环。OCT 家族的转运体在肝脏、肾脏和肠道中均有表达, 它的底物主要包括许多阳离子药物、外源性物质、一些维生素和多种内源性物质。临床上重要的阳离子药物, 如治疗糖尿病的双胍类主要由 OCT1 介导转运。OCT2 是有机阳离子化合物肾脏排泄的重要转运体, 表达在肾小管基底膜侧, 是肾脏发现的表达量最高的阳离子转运体^[10, 12]。血液中的阳离子药物、毒物以及机体代谢产物等有害物质的肾小管上皮细胞摄入过程, OCT2 起到了重要的作用^[26]。Kimura 等^[27]的研究结果显示, OCT2 还与尿毒性物质肌酐和胍的肾排泄密切相关。糖尿病肾病综合症的患者表现为肾小管基底膜侧阳离子转运活性的下降。这些基因表达和功能上的差异可能与 OCT2 基因启动子序列内存在的基因多态性相关, 因此, 影响到了阳离子药物的肾脏清除率。肌酐是机体代谢产物, 主要通过肾小球滤过和 OCT2 介导的肾小管分泌完成消除过程, OCT2 对肌酐的亲水性较低, 其清除作用很容易受到血液中其他抑制剂的影响。在临床上, 如果患者用药后出现血清肌酐值上升, 通常都被解释为药物引起的急性肾功能障碍^[28]。因此, 评价药物肾毒性存在与否, 对 OCT2 的抑制作用是其中重要指标之一。

3.1.5 MATEs MATEs 属于 SLC 转运体家族, 广泛分布于各种生物体中, 包括原核生物、植物和哺乳动物, 能够将底物泵出细胞, 降低底物在肝/肾细胞内的浓度, 参与介导有机阳离子的最终排泄过程^[29-30]。大部分 SLC 家族转运体是摄入转运体, 只有 SLC47A (MATEs) 是外排转运体。人类 MATE1 主要表达于肾脏和肝脏, 通过质子交换介导有机阳离子物质最终排泄, MATE2 和 MATE2-K 主要表达

于肾脏, 其中 MATE2-K 为肾脏特异性表达。MATE1 和 MATE2-K 的底物为典型的有机阳离子, 包括临床常用的药物 (如二甲双胍、西咪替丁、拉米夫定等)、内源性物质 (如硫酸胺素、肌酸酐等) 和实验工具药 (如四乙胺等)^[31-32]。

3.2 ABC 族转运体^[33-34]

ABC 族转运体作为转运体的大家族, 它们分子内含有一到两个 ATP 结合区域, 直接利用 ATP 分解产生的能量来进行物质的膜转运, 属于原发性主动转运类型。ABC 族转运体可转运许多底物通过细胞膜和细胞内膜, 目前将 ABC 族转运体分为 7 个不同的亚族, 其中与药物体内转运最为相关的为 P-gp、多药耐药相关蛋白 (MRP)、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 和胆酸盐外排泵 (BSEP) 等。通过药物转运体的研究意识到, 小肠上皮细胞的 ABC 转运体会主动将药物排出到肠腔, 这是造成药物吸收差和生物利用度低的主要原因。有 4 种主要的 ABC 转运体位于肠上皮细胞的腔面膜, 分别是 P-gp、MRP2、MRP4、BCRP, 在肠道的不同区段它们的表达水平是不同的。其中 P-gp、MRP2、BCRP 在小肠部分的表达水平比较高, 在药物的小肠吸收过程中扮演重要的角色。

3.2.1 P-糖蛋白 (P-gp)^[35-36] P-gp 也称为多药耐药 1 蛋白 (MDR1), 属 ABC 转运体超家族, 是跨细胞膜的糖蛋白, 由 1 280 个氨基酸残基组成, 分子量为 170~180 kDa, 是第一个被发现也是目前研究较为透彻的转运体蛋白之一。目前的研究表明, 除了肿瘤细胞, P-gp 在人体正常组织也表达, 主要分布在极性细胞的管腔侧膜, 在肠上皮细胞、肝小管膜、肾近端小管上皮细胞、血脑屏障内皮细胞、血睾屏障等部位都有分布。位于肠上皮细胞腔面膜侧的 P-gp 可以把药物从上皮细胞中排出到肠腔, 限制药物的吸收, 减少药物的入血量, 从而会造成药物口服生物利用度降低。P-gp 的作用底物非常广泛, 包括外来物如药物、毒物和内源性物质, 而且需要注意的是 CYP3A4 的底物也可能是 P-gp 的底物和抑制剂。地高辛是 P-gp 的转运底物, 理论推测当小肠中 P-gp 的表达水平上升时, 地高辛的血药浓度应该下降, 而相应的研究也表明地高辛口服给药后的 AUC 和 P-gp 的表达水平呈负相关。

3.2.2 MRPs^[10, 34, 37] MRPs 为多药耐药蛋白, 介导许多有机阴离子的外排转运。它可分为 MRP1~9 九个亚型, 统称为 MRPs, 其中与药物体内转运最

相关的是 MRP2。MRP2 有 17 个跨膜多肽链，由 1541 个氨基酸残基构成，N 端位于细胞外而 C 端位于细胞内测。MRP2 在体内分布广泛，其中在肠道、肝、脑、肾有高水平表达。与 P-gp 一样，MRP2 定位于这些组织上皮细胞的顶侧膜上，负责将底物从细胞内外排到腔道。药物普伐他汀、长春碱、伊力替康和利托那韦等均为 MRP2 的底物和抑制剂。

3.2.3 BCRP^[38] BCRP 是 ABC 结合盒转运体中唯一的半转运体，可能是通过形成二聚体来发挥功能。BCRP 只有 6 个跨膜多肽链，有 633 个氨基酸残基，分子量远小于 P-gp 和 MRP2。主要分布于胎盘的合体滋养层、小肠和结肠的上皮细胞、肝脏的小管膜、乳腺的导管和小叶内、脑毛细血管内皮细胞等部位。由于 BCRP 和 P-gp 有交叉的底物和抑制剂，为了排除 P-gp 对于研究结果的影响，Jonker 等使用 MDR1a/1b (-/-) 小鼠进行试验，已知 GF120918 是 BCRP 的抑制剂，托泊替康是 BCRP 的转运底物，当二者联用口服给药时，MDR1a/1b (-/-) 小鼠给药组与溶剂对照组比较，托泊替康的生物利用度提高了 6 倍多，同时使用 GF120918 后，托泊替康的血液清除率和肝胆排泄降低了，小肠的吸收和再吸收增加了。

药物转运蛋白表达于各种组织特定细胞膜上执行着特定的转运任务，在药物体内药动学行为中扮演着重要的角色，从而决定着药物的有效性及安全性。

4 讨论

综上所述，药物的跨膜转运是相当复杂的过程，特定药物的具体跨膜转运机制取决于药物本身的性质和吸收部位的生理、病理特征。特定药物可以以一种转运方式进行跨膜，也可以通过多种转运方式来完成跨膜过程。但对于外源性药物来说，一般先考虑其经溶解扩散的被动转运，其次在特定情况下根据药物的结构特征和转运部位，考虑是否有转运体介导的跨膜转运或是细胞旁被动转运，最后要考虑的是药物转运是几种转运方式的共同作用结果，还是其中的一种转运方式处于主导地位。

在药物研发过程中，候选化合物的有效性和安全性是化合物成药性的前提。从药物研发和临床的观点，药物转运体研究的重要性是集有效性和安全性于一身。药物转运体不仅直接参与药物的吸收、分布、排泄等药动学行为；同时与分布于靶器官的有效药物浓度密切相关，特别是药物在屏障系统、肝脏排泄、肾脏排泄和癌细胞膜等的跨膜作用，直

接影响药效的发挥、药物的体内清除和毒副作用的产生。因此，建立有效的药物转运体体外筛选、评价体系，明确药物的跨膜转运功能以及对药物体内动力学的调控作用，是提高对临床前研发药物的有效性和安全性评价、加速新药研发的有效方法。

参考文献

- [1] 伊秀林, 司端运, 刘昌孝. 应用药物转运体的药代动力学评价 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 341-346.
- [2] 魏敏吉, 赵明. 创新药物药代动力学研究与评价 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008.
- [3] 郝水. 细胞生物学教程 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1984.
- [4] 孙进, 何仲贵. 口服药物吸收与转运学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [5] 隋森芳. 膜分子生物学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2005.
- [6] Dobson P D, Kell D B. Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: an exception or the rule? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(3): 205-220.
- [7] 景炳文. 毛细血管内皮细胞膜结构与血管通透性 [J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2013, 8(5): 461-463.
- [8] Artursson P. Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(8): 597-614.
- [9] Dobson P D, Lanthaler K, Oliver S G, et al. Implications of the dominant role of transporters in drug uptake by cells [J]. Curr Top Med Chem, 2009, 9(2): 163.
- [10] Huang S M. Membrane transporters in drug development [J]. Nature reviews. Drug discovery, 2010, 9(3): 215-36.
- [11] 刘昌孝. 中药药物代谢动力学研究思路与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2013.
- [12] Sai Y, Tsuji A. Transporter-mediated drug delivery: recent progress and experimental approaches [J]. Drug discov today, 2004, 9(16): 712.
- [13] Fei Y J, Kanai Y, Nussberger S, et al. Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter [J]. Nature, 1994, 368(6471): 563.
- [14] Brandsch M, Knütter I, Bosse-Doenecke E. Pharmaceutical and pharmacological importance of peptide transporters [J]. J Pharm Pharmacol, 2008, 60(5): 543.
- [15] Katragadda S, Jain R, Kwatra D, et al. Pharmacokinetics of amino acid ester prodrugs of Acyclovir after oral administration: Interaction with the transporters on Caco-2 cells [J]. Int J Pharm, 2008, 362(2): 93-101.
- [16] Zhang Q, Liu Q, Wu J, et al. PEPT1 involved in the

- uptake and transepithelial transport of cefditoren *in vivo* and *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 612(1/3): 9-14.
- [17] 钟运鸣, 王素军, 杨本坤, 等. 肠道转运体在药物吸收中作用的研究进展 [J]. *广东药学院学报*, 2013, 29(4): 458-461.
- [18] Buyse M, Berlioz F, Guilmeau S, et al. PepT1-mediated epithelial transport of dipeptides and cephalexin is enhanced by luminal leptin in the small intestine [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(10): 1483.
- [19] 黄亚男, 刘克辛. 转运体介导的药物相互作用对药物吸收的影响及其临床意义 [J]. *药物评价研究*, 2018(1): 23-30.
- [20] Cvetkovic M, Leake B, Fromm M F, et al. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine [J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(8): 866.
- [21] Abe T, Unno M, Onogawa T, et al. LST-2, a human liver-specific organic anion transporter, determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal cancers [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(7): 1689-1699.
- [22] König J, Cui Y, Nies A T, et al. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 278(1): 156.
- [23] Pasanen M K, Neuvonen M, Neuvonen P J, et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(12): 873-879.
- [24] Shitara Y, Hirano M, Sato H, et al. 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 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(1): 228.
- [25] Sekine T, Cha S H, Endou H. The multispecific organic anion transporter (OAT) family [J]. *Pflugers Arch*, 2000, 440(3): 337-350.
- [26] Kimura N, Masuda S, Katsura T, et al. Transport of guanidine compounds by human organic cation transporters, hOCT1 and hOCT2 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(8): 1429-1436.
- [27] Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. Pharmacogenetics of drug transporters and its impact on the pharmacotherapy [J]. *Cur Top Med Chem*, 2004, 4(13):1385-1398.
- [28] Urakami Y, Kimura N, Okuda M, et al. Creatinine transport by basolateral organic cation transporter hOCT2 in the human kidney [J]. *Pharmaceut Res*, 2004, 21(6): 976-981.
- [29] Otsuka M, Matsumoto T, Morimoto R, et al. A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 17923.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Müller F, König J, Hoier E, et al. Role of organic cation transporter OCT2 and multidrug and toxin extrusion proteins MATE1 and MATE2-K for transport and drug interactions of the antiviral lamivudine [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(6): 808-815.
- [33] Jeong E J, Liu X, Jia X, et al. Coupling of conjugating enzymes and efflux transporters: impact on bioavailability and drug interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2005, 6(5):455.
- [34] Taipalensuu J, Törnblom H, Lindberg G, et al. Correlation of gene expression of ten drug efflux proteins of the ATP-binding cassette transporter family in normal human jejunum and in human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299(1): 164-170.
- [35] Drescher S, Glaeser H, Mürdter T, et al. P-glycoprotein-mediated intestinal and biliary digoxin transport in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(3): 223-231.
- [36] Kathawala R J, Gupta P, Jr A C, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade [J]. *Drug Resist Updat*, 2015, 18: 1-17.
- [37] 雷亚兰, 刘克辛. 外排型转运体介导的抗肿瘤药物多药耐药的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 40(1): 14-22.
- [38] Jonker J W, Smit J W, Brinkhuis R F, et al. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan [J]. *J Nat Can Institute*, 2000, 92(20): 1651-1656.