

· 综 述 ·

疾病状态下有机阳离子转运体对底物转运影响的研究进展

周莹¹, 余丹^{2*}, 刘李^{1*}

1. 中国药科大学 药学院 药物代谢研究中心, 江苏 南京 210009

2. 南京中医药大学 医学院 整合医学学院, 江苏 南京 210023

摘 要: 有机阳离子转运体家族是一类位于细胞膜上的功能性膜蛋白, 负责转运内源性、外源性阳离子底物, 在底物的吸收、分布和排泄过程中发挥着重要作用, 其中肝脏、肾脏和消化道处有机阳离子转运体的作用最明显。在疾病状态下有机阳离子转运体的表达和功能会发生改变, 会影响底物的体内处置过程, 使底物的动力学行为及其效应发生改变。综述了肝脏疾病、肾脏疾病和消化道疾病状态下有机阳离子转运体表达和功能改变对底物体内转运的影响及其生理、药理学意义。

关键词: 有机阳离子转运体; 疾病状态; 底物; 外源性药物; 内源性物质; 表达; 功能

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)07-1657-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.041

Advances on effects of organic cation transporters on substrate transport in diseases

ZHOU Ying¹, YU Dan², LIU Li¹

1. Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. School of Medicine & Holistic Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: The family of organic cation transporters (OCTs), located on the cell membrane, is a class of functional membrane proteins and responsible for transporting endogenous/exogenous cation substrates, and play an important role in the absorption, distribution, and excretion of substrates and OCTs account for salient contribution to substrate transport in the liver, kidney, and digestive tract. The expression and function of OCTs, altered in pathological state, can affect the in vivo disposition of substrates and influence the kinetic process and their effects. This review summarizes the impact of changes in the expression and function of OCTs on substrate transport and their physiological/pharmacological significance in the liver, kidney, and digestive tract diseases.

Key words: organic cation transporters; disease; substrate; exogenous drug; endogenous substance; expression; function

有机阳离子转运体家族是一类负责转运内源性、外源性阳离子底物的转运体, 其底物包括许多阳离子药物、部分维生素类和神经递质。有机阳离子转运体家族在机体内分布广泛, 在肝、肾和肠道等处均有表达, 因此它对许多内源性物质、外源性药物和毒素的吸收和消除起着关键作用。近年来, 在人和动物体内发现了有机阳离子转运体(OCTs)、

新型有机阳离子转运体(OCTNs)和多药毒素外排蛋白(MATEs)^[1], 这3类均是属于有机阳离子转运体家族的转运体。目前, 愈来愈多的研究表明疾病状态下特定组织中有机阳离子转运体的表达、功能发生改变, 这可能导致底物转运的改变及其功能失衡。

人类OCTs属于SLC22A家族, 共包含3位成

收稿日期: 2022-05-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82173884)

作者简介: 周莹, 女, 药物代谢动力学硕士。E-mail: CPU_zy@163.com

*通信作者: 刘李, 教授, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: liulee@cpu.edu.cn

余丹, 实验师, 研究方向为药理学。E-mail: yud@njucm.edu.cn

员: OCT1、OCT2 和 OCT3, 分别由 *SLC22A1*、*SLC22A2* 和 *SLC22A3* 基因编码, 能够介导小分子有机阳离子底物的膜内外迁移。OCTNs 也属于 *SLC22A* 家族, 主要在转运两性离子和肉毒碱(参与脂肪酸 β -氧化的关键辅酶)的过程中发挥重要作用^[2]。人类 OCTNs 共包含 2 位成员: OCTN1 和 OCTN2, 分别由 *SLC22A4*、*SLC22A5* 基因编码。与 OCTs 和 OCTNs 不同的是, MATEs 属于 *SLC47A* 家族。人类 MATEs 有 2 位成员: MATE1 和 MATE2, 分别由 *SLC47A1*、*SLC47A2* 基因编码。MATEs 能够将底物泵出细胞, 降低底物在细胞内的浓度, 主要参与有机阳离子和两性离子的最终排泄过程, 在内源性底物、药物、毒物的体内转运过程中发挥重要作用。

转运体的组织分布和表达与底物的体内处置和效应密切相关, 相关转运体的组织分布及其典型

底物见表 1^[3-5]。可见 OCT1、OCT2 和 OCT3 在不同的组织中广泛分布, 但表达有所不同。人 OCT1 在小肠、肾脏、肝脏等组织中均有表达, 在肝脏中表达最高, 因此也被认为是肝脏特征性的 OCT 转运体^[6]; OCT2 分布相对局限, 主要表达于肾脏; OCT3 在 3 位成员中组织分布最广泛, 在脑、小肠、心脏、胎盘和肝脏中均有表达。由于它们的表达部位不同, 故在内、外源性物质转运中发挥着不同的功能。OCT1 的主要作用为将外源性物质转运进入肝细胞进行代谢, OCT2 主要是将血液中的有机阳离子物质转运进入肾脏进行排泄, OCT3 主要表达于大脑, 参与转运单胺类神经递质, 在抑郁症的发生发展中扮演着重要角色, 因此它有潜力成为新的抗抑郁药的靶点^[7]。三者的底物谱具有广泛性和重叠性, 其中包括肉毒碱、胍基丁胺、肌酐、四乙铵和二甲双胍等。

表 1 人类有机阳离子转运体家族的种类、组织分布及其典型底物

Table 1 Species, tissue distribution, and typical substrates of the human OCTs

转运体	组织分布	内源性底物	外源性底物
OCT1	肝、肾、肠	肉毒碱、胍基丁胺、肌酐、组胺、多	1-甲基-4-苯基吡啶、四乙铵、乙胺丁醇、
OCT2	肾、脑	巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、	二甲双胍、D-筒箭毒碱、地昔帕明、
OCT3	胎盘、脑、肠、肾、肝	胆碱、乙酰胆碱、五羟色胺、硫胺	素、N-甲基烟酰胺、麦角硫因
OCTN1	肾、骨髓、气管、肝、肠	肉毒碱	四乙铵、奎尼丁、维拉帕米
OCTN2	肾、肠、胎盘、肝、脑、食管		
MATE1	肝、肾	硫胺素、N-甲基烟酰胺、肌酐	二甲双胍、阿昔洛韦、头孢氨苄、四乙
MATE2	肾		铵、乙胺丁醇、西咪替丁、异丙托溴铵

OCTN1 主要表达于肾脏, 是 Na^+ 依赖性的肉毒碱低亲和性的转运蛋白, 参与经肾小球滤过后肉毒碱的重吸收。OCTN2 是 Na^+ 依赖性的肉毒碱高亲和性的转运蛋白, 表达于肠道、肝脏、肾脏和脑等处, 参与肉毒碱的肠道吸收、组织分布和肾脏重吸收等过程, 其对于肉毒碱跨越血脑屏障、血胎屏障也有重要贡献^[8]。而对于外源性底物, OCTN1 和 OCTN2 却以 Na^+ 非依赖性的方式进行跨膜转运, 底物包括四乙铵、奎尼丁和维拉帕米等。

MATE1 主要表达于肾脏和肝脏, 定位于肾上皮细胞腔侧、肝细胞的胆管侧, 通过质子交换介导有机阳离子物质最终排泄, 其在肾上腺、骨骼肌和其他组织也有表达。MATE2 和 MATE2-K 主要表达于肾脏, 其中 MATE2-K 为肾脏特异性表达。体外

研究发现, MATE1、MATE2 与 OCTs 有相似的抑制剂和底物, 两者共同的底物包括硫胺素、N-甲基烟酰胺、肌酐、四乙铵和二甲双胍等^[9]。MATEs 与 OCTs 家族成员具有较广的底物重叠性, 表明这些转运蛋白在共同底物的肝胆和肾脏消除过程中存在相互作用^[10]。

基于有机阳离子转运体家族对底物转运的重要作用, 本文综述了常见肝脏疾病、肾脏疾病和消化道疾病状态下 OCTs 表达和功能改变对底物体内转运的影响及其生理、药理学意义。

1 肝脏疾病

肝脏是体内重要的代谢器官, 肝脏中的转运体在药物代谢过程中发挥着重要作用。肝脏中主要表达的 OCTs 是 OCT1, OCT1 也是肝脏中研究最多的

有机阳离子转运体。研究肝脏中的药物转运体有助于更好地理解药物体内代谢过程、药物发挥疗效或产生毒性的理论基础、药物发生相互作用的原因等,同时在新药研发和临床合理用药方面也可以发挥指导作用。

1.1 肝脏疾病状态下 OCTs 的改变

有研究发现在胆汁淤积、病毒性肝炎、肝癌等肝脏疾病状态下, OCT1 的表达和功能降低,伴随着其介导转运的内源性、外源性底物水平紊乱。胆汁淤积是由各种原因引起的胆汁排泄障碍,主要可以分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积^[11]。在胆管结扎诱导的大鼠肝外胆汁淤积模型中, Denk 等^[12]发现肝脏 OCT1 的蛋白表达和 mRNA 水平均下降。Cherrington 等^[13]研究显示在脂多糖诱导的肝内胆汁淤积大鼠肝脏中, OCT1 的 mRNA 水平显著下调。Kikuchi 等^[14]发现在人源化肝脏嵌合小鼠中, 丙型肝炎病毒感染会使得肝脏 OCT1 的表达显著下降, 除 OCT1 外, 肝脏 MATE1 的 mRNA 水平也显著降低^[15]。Heise 等^[16]测定了人肝癌细胞中 OCT1、OCT3 的表达, 发现与非肿瘤病变组织比较, OCT1、OCT3 无论是基因水平还是蛋白水平都发生显著降低, 其中 OCT1 表达下调与肝癌患者生存率的降低和肿瘤的发展进程密切相关。还有研究者发现在胆管癌细胞中 OCT1 和 OCT3 的表达显著低于非肿瘤病变组织, 其中 OCT1 表达下调与胆管癌患者生存率的降低、肿瘤的发展进程也密切相关^[17]。

1.2 肝脏疾病状态下 OCTs 改变对底物生理、药理功能的影响

疾病状态下肝脏 OCTs 的表达或功能发生了改变。一些药物如二甲双胍、乙胺丁醇、索拉非尼, 内源性物质如 5-羟色胺、硫胺素等均是 OCTs 的底物, 提示疾病导致的肝损伤可能会影响肝脏 OCTs 对其底物转运, 从而导致药理功能的改变或生理功能的紊乱。

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线药物。研究发现在 OCT1 敲除小鼠中, 二甲双胍的肝脏摄取减少, 降糖作用显著降低^[18]。这表明小鼠肝脏 OCT1 为摄取二甲双胍发挥了重要作用, 提示肝脏 OCT1 功能的障碍可能会减弱二甲双胍的降糖作用。有趣的是, 在研究药物对转运体的作用时, Bachmakov 等^[19]发现二甲双胍不影响 OCT1 功能, 而同为降糖药物的瑞格列奈、罗格列酮却都是高亲和力的 OCT1 抑制剂。

研究发现糖尿病患者发展为活动性结核病的风险是非糖尿病患者的 3 倍^[20], 而二甲双胍除发挥降糖作用外, 还被发现可以抑制结核分枝杆菌的胞内生长, 并增强常规抗结核病药物的疗效^[21], 提示二甲双胍和抗结核药物合用也许可以增强药物的疗效, 减轻药物的不良反应。乙胺丁醇是一种有效的抗菌药物, 用于治疗结核病和鸟分枝杆菌复合感染。乙胺丁醇也被证明是 OCT1、OCT2、OCT3、MATE1 和 MATE2K 的底物^[22]。Pan 等^[23]研究表明乙胺丁醇对 OCT1、OCT2 和 OCT3 具有抑制作用, 药物与药物的相互作用分析表明, 乙胺丁醇对肠细胞、肝细胞中表达的 hOCT1 和肠细胞中表达的 hOCT3 具有很强的相互作用潜力, 提示合用乙胺丁醇和阳离子药物时, 需警惕药物相互作用的发生。

索拉非尼是治疗晚期肝癌的首选药物。药物的效应受到其耐药机制的限制, 其中包括参与药物摄取的转运蛋白的下调和/或功能受损。OCT1 在肝脏摄取索拉非尼中起主要作用, 肝癌中位于质膜处的 OCT1 表达的降低与索拉非尼欠佳的临床疗效表现有关^[24]。需要注意的是, 胞内处的 OCT1 不会促进索拉非尼的摄取, 因此它在药物到达细胞内分子靶点方面不起作用。该研究的主要贡献在于明确指出, 肿瘤细胞质膜上功能性 OCT1 的降低决定着肝癌对索拉非尼的耐药性, 而肿瘤细胞中总 OCT1 的表达水平与耐药性无关。

5-羟色胺具有调节血管收缩和舒张、细胞增殖、凋亡和血小板凝集等功能, 已有研究证明肝脏 OCT1 在 5-羟色胺的消除中发挥了重要作用^[25]。阳离子药物如苯海拉明、氟西汀、伊马替尼和维拉帕米能显著抑制转染 OCT1 的 HEK293 细胞和人原代肝细胞的 5-羟色胺摄取。肝脏 OCT1 表达降低将会减少肝脏对 5-羟色胺的摄取, 从而导致血液循环中 5-羟色胺的增加。体内 5-羟色胺水平过高会产生有害影响, 如诱导血小板形状改变、血小板聚集、血管平滑肌细胞增殖和血管收缩^[26]。在病毒性肝炎中, 过高的 5-羟色胺被证明可以促进肝炎。病毒感染后, 血小板释放的 5-羟色胺导致肝窦微循环衰竭, 这会延迟活化的 CD8⁺ T 细胞进入肝脏, 从而有利于病毒在肝内的复制, 促进肝炎的发生^[27]。在癌症中, 有研究表明 5-羟色胺可以通过诱导自噬性溶酶体和激活 Notch 信号通路诱导肝脏脂肪变性, 促进肝癌发生^[28]。然而 5-羟色胺在肝脏疾病状态下并不都产生负面作用。在肝脏修复再生过程中, 血

小板产生的 5-羟色胺可以介导肝脏再生^[29]。缺血再灌注损伤后, 缺乏 5-羟色胺的小鼠的肝细胞增殖降低^[30]。尽管 5-羟色胺可以促进丙型肝炎病毒感染患者肝炎的发生, 也有研究发现 5-羟色胺水平的升高可以改善丙型肝炎病毒患者的抗病毒的疗效, 这可能与 5-羟色胺能促进肝细胞再生有关^[31]。总之, 5-羟色胺在体内的作用更像是一把双刃剑, 在帮助肝脏修复的同时也促进了肝炎和肿瘤的发展。

硫胺素又称维生素 B₁, 是一种水溶性维生素, 在能量代谢过程中起关键作用。硫胺素在体内的活性形式主要是焦磷酸硫胺素 (TPP), TPP 作为丙酮酸脱氢酶、 α -酮戊二酸脱氢酶复合体和转酮醇酶的辅酶, 参与糖酵解、三羧酸循环和磷酸戊糖途径。大多数哺乳动物体内不能合成硫胺素, 仅能从食物中获取。OCT1 是一种高容量的硫胺素转运体^[32], 也是硫胺素的主要转运体之一。研究发现, OCT1 基因敲除小鼠体内 TPP 水平降低, 依赖 TPP 的关键酶活性降低。TPP 降低会使得肝脏的葡萄糖代谢障碍, 能量产生的来源从葡萄糖转移到脂肪酸, 从而导致葡萄糖利用减少、糖异生增加、脂质代谢紊乱^[33]。值得注意的是, OCT1 缺乏对小鼠体内硫胺素水平有明显的影响, 但这种影响在人体中就小得多。一种可能的解释是: 在人体中, 除了 OCT1 以外, 硫胺素还通过 THTR-1、THTR-2 转运, 且这两种转运体对硫胺素具有更高的亲和力。相比之下, 小鼠 OCT1 与 THTR-1 之间的差异要小得多。在体内硫胺素浓度较低时, 小鼠 OCT1 表现出比 THTR-1 更高的硫胺素摄取^[34]。提示在摄取硫胺素时, OCT1 可能在小鼠肝脏中发挥更重要的作用。

2 肾脏疾病

肾脏是主要的排泄器官, 在维持机体内环境稳定方面发挥重要作用。肾脏的药物转运体参与了其底物的分泌和重吸收过程, 影响着肾脏的排泄过程。大鼠肾中主要表达的 OCTs 是 OCT1 和 OCT2, 而在人体中, OCT2 是肾脏主要表达的有机阳离子转运体。

2.1 肾脏疾病状态下 OCTs 改变

急性肾损伤、慢性肾病、肾细胞癌均会导致 OCTs 表达或功能的改变。急性肾损伤指由各种原因引起的肾脏排泄功能迅速降低, 表现为血清尿素氮升高, 血清肌酐升高, 尿量减少。在急性肾损伤模型中, 肾脏 OCT2 的表达降低。如在顺铂诱导的大鼠急性肾损伤模型中, 肾脏 OCT2 和 MATE-1 的

表达均降低^[35]。在镉诱导的大鼠急性肾损伤模型中, 肾脏 OCT2 表达降低和 mRNA 水平的降低^[36]; 在缺血再灌注诱导的急性肾损伤大鼠模型中, 肾脏 OCT2 表达降低并伴有功能活性的降低^[37]。慢性肾脏疾病包括肾脏结构和功能异常, 肾功能衰竭是慢性肾病的最终临床状态, 表现为高氮血症、尿素循环异常、电解质代谢异常、糖耐量降低等多种代谢异常。1 项研究结果显示腺嘌呤诱导的慢性肾衰竭大鼠肾脏中 OCT1、OCT2 表达下降, 且他们各自相应的底物摄取减少^[38]。慢性肾病的特征之一是尿毒症溶质的积累, 另外 1 项研究评价了尿毒症中的各溶质对肾脏 OCT2 的影响, 结果表明肌酐和其他 6 种尿毒症溶质是肾脏 OCT2 的抑制剂, 且部分溶质能够在临床浓度下抑制转运体的功能^[39]。尿酸也被证明能够下调肾脏 OCT2, Nishizawa 等^[40]研究发现高尿酸血症大鼠肾脏中 OCT2 和 MATE1 的 mRNA 水平显著降低。此外 Ji 等^[41]采用 5/6 肾切除术的方式建立了大鼠慢性肾损伤模型, 发现慢性肾损伤选择性地下调了大鼠肾脏 OCT2 的表达, 而对 OCT1、OCT3 没有影响。在肾细胞癌中, Liu 等^[42]发现 DNA 甲基化对肾癌细胞中 OCT2 表达下降的重要作用, 阐明了其调节 OCT2 表达的机制, 该研究发现肾癌患者的肾细胞中 OCT2 的基因水平、蛋白表达均显著降低, 而表观遗传修饰中的 DNA 甲基化和组蛋白修饰均在 OCT2 转录抑制中发挥重要作用, 因此两者之间存在紧密联系。

2.2 肾脏疾病状态下 OCTs 改变对底物生理、药理功能的影响

肾脏 OCTs 介导各种有机阳离子的转运, 如药物顺铂、异丙托溴铵、奥美拉唑、维拉帕米和内源性物质麦角硫因、肌酐、肉毒碱等。药物的排泄则与药效和毒性有关, 而内源性物质的紊乱会导致正常生理功能的紊乱。

顺铂是一种常用的抗癌药物, 对多种肿瘤均有疗效。尽管有着广泛的临床应用, 顺铂的不良反应也不可忽视。顺铂导致的肾损伤尤其值得关注, 它被认为是与顺铂治疗相关的主要的剂量限制性毒性^[43]。已有研究证实 OCT1 和 OCT2 在顺铂诱导的肾毒性发展中发挥了关键作用, Filipinski 等^[44]发现缺乏 OCT1 和 OCT2 的小鼠可免受顺铂诱导的严重肾小管损伤, 这一结果与 Ciarimboli 等^[45]研究一致。他们发现顺铂对 OCT1 和 OCT2 双敲除小鼠的肾毒性大大减轻, 而顺铂和 OCT2 抑制剂西米替丁合用

可以部分减轻肾毒性^[45]。此外,有研究报道联合使用西咪替丁不会降低顺铂的抗肿瘤作用^[46],这提示顺铂与 OCT2 抑制剂合用或许可以在一定程度上预防顺铂诱导的肾毒性。Liu 等^[42]还发现 MATE2-K 在肾癌细胞中的表达显著降低,这使得进入肾癌细胞的奥沙利铂不易被其排出体外。而在正常肾细胞中由于 OCT2 和 MATE2-K 的表达都较高,进入肾癌细胞的奥沙利铂可以被 MATE2-K 外排至尿中而不易积聚,使得奥沙利铂对正常肾组织的毒性较低。有趣的是,其他研究发现某些肾癌细胞系如 A498、7860 中 OCT3 表达升高^[47],这有助于增强经由 OCT3 转运的抗肿瘤药物如美法仑、伊立替康和长春新碱的效应。可见肾癌细胞中 OCTs 的不同变化具有各自的生理学和药理学意义。

异丙托溴铵、噻托溴铵是具有支气管扩张特性的抗胆碱能药物,用于治疗慢性阻塞性肺病。有研究发现 OCT1、OCT2 和 MATEs (MATE1、MATE2-K) 参与了包括异丙托溴铵在内的季胺类生物碱的肾脏排泄过程^[48]。另外 1 项研究证明大鼠和人体中 OCT2 对于异丙托溴铵、噻托溴铵的肾脏排泄具有重要意义。当 OCT2 被抑制或功能受损时,可能导致这类药物的肾脏排泄率下降,从而导致全身浓度升高^[49]。

质子泵抑制剂 (PPIs) 可用于治疗胃酸过多,减轻胃溃疡。研究发现 PPIs 如奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑和妥拉唑均是有效的 OCTs 抑制剂。Nies 等^[50]建立了稳定转染表达 OCT1、OCT2 或 OCT3 的细胞系,并在体外测试 PPIs 是否抑制 OCT 介导的二甲双胍摄取,结果表明, PPIs 均可以浓度相关性地抑制 OCT1、OCT2 和 OCT3 对二甲双胍的摄取。PPIs 对 OCTs 的抑制作用提示 PPIs 可能有新的临床用途。如 Gao 等^[51]报道了奥美拉唑可以减轻顺铂导致的肾毒性。他们发现 HK-2 细胞给药奥美拉唑后,可以增强细胞活力、减轻细胞内活性氧产生和细胞膜损伤,从而减轻顺铂引起的肾损伤。这一现象在动物实验中也得到了证实,雄性 SD 大鼠给药顺铂引起的组织病理学改变在同时给药奥美拉唑后得到了缓解。进一步研究发现,无论是大鼠肾组织还是 HK-2 细胞,奥美拉唑和顺铂合用均可以抑制 OCT2 的表达,减少顺铂的肾脏积累,从而发挥减轻肾毒性的作用^[51]。

维拉帕米是一种钙通道阻滞剂,可降低糖尿病患者的空腹血糖水平,这使得维拉帕米与二甲双胍

等抗糖尿病药物联合治疗成为可能。维拉帕米也被认为是一种潜在的 OCT2 抑制剂, Han 等^[52]发现维拉帕米可以抑制 OCT2 介导的二甲双胍的肾排泄。他们的研究表明在静注和口服这两种药物后,二甲双胍的去下面积显著增大,这可能是因为维拉帕米抑制了 OCT2 介导的二甲双胍肾脏排泄,从而增加了二甲双胍的全身暴露,相反二甲双胍不会对维拉帕米的药动学行为产生影响。

麦角硫因是由细菌和真菌合成的具有抗氧化特性的组氨酸代谢产物。有研究报道慢性肾病导致的肠道 OCTN1 的功能障碍会减少麦角硫因的吸收,破坏体内抗氧化系统。进一步评估 OCTN1 敲除的慢性肾病小鼠肾脏损伤和氧化应激指标后发现小鼠肾纤维化加重、氧化应激指标增加,提示慢性肾病导致的肠道 OCTN1 功能障碍促进了慢性肾病的进展^[53]。

在人体中,肌酐通过肾小球滤过和主动转运被肾脏排出。肌酐可被 OCT2 摄取进入肾近端小管细胞,并通过 MATE1 和 MATE2-K 排出到尿中^[54]。研究表明 OCT2 在肾脏肌酐分泌中起决定性作用,而 OCT2 底物顺铂可以引起血清肌酐急剧升高^[55]。肌酐清除率常被用于评估肾脏功能,而当 OCT2 的功能被抑制时,肌酐作为评价肾功能标志物的作用也就被削弱了。

肉毒碱在体内几乎不被代谢,大部分以酰基肉毒碱的形式通过尿液排出。由于肾小管通常能重吸收 90% 以上的未酯化肉毒碱,正常情况下肉毒碱的肾脏排泄相对较低^[56]。肾脏 OCTN2 与肉毒碱的重吸收最为相关,这种转运体的缺失或功能障碍会导致原发性全身肉毒碱缺乏症^[57]。当肾脏 OCTN2 功能被抑制时,会导致肉毒碱重吸收障碍,如氯氮平可以下调肾脏 OCTN2 并抑制其活性,降低肉毒碱在肾脏的重吸收,导致肝脏脂质代谢紊乱^[58]。

3 消化道疾病

肠道转运体是许多药物口服吸收的重要影响因素。研究胃肠道中转运体对阐明其对药物口服吸收、预测肠道药物间相互作用具有重要意义。

3.1 消化道疾病状态下 OCTs 改变

炎症性肠病是一种病因尚不明确的非特异性慢性肠道炎性疾病,主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。炎症性肠病会导致肠道 OCTNs 改变。有文献报道,在溃疡性结肠炎患者的结肠段细胞中, OCTN1 和 OCTN2 的基因表达显著降低,这可能导

致溃疡性结肠炎患者黏膜萎缩的进一步恶化和肠道通透性发生改变^[59]。有研究者对克罗恩病患者不同肠段的 OCTNs 表达进行了分析,发现回肠组织中 OCTN1 蛋白水平明显高于结肠组织,表明 OCTN1 在克罗恩病患者肠道的分布具有区域特异性,但 OCTN2 不存在这种区域特异性^[60]。癌症也会导致肠道 OCT3 改变,大肠癌和食管癌分别是全球第 3、9 位的常见恶性肿瘤,死亡率高。Yokoo 等^[61]发现在结肠或直肠癌变组织中 OCT3 的 mRNA 和蛋白水平均高于正常组织。以铂为基础的化疗通常用于治疗该类癌症,提示病变组织上 OCTs 表达的改变可能会影响铂类药物的摄取和药效发挥。

3.2 消化道疾病状态下 OCTs 改变对底物生理、药理功能的影响

OCTs 对许多内源性物质以及大量药物、外界毒素的肠道处置起着重要作用。当肠道 OCTs 的功能改变时,其底物的吸收可能也会发生改变。以肉毒碱为例, Sun 等^[62]通过体外原代肿瘤细胞的培养发现,高表达 OCTN2 的肿瘤细胞对肉毒碱的转运速率显著高于低表达 OCTN2 的肿瘤细胞,这会导致肉毒碱在高表达 OCTN2 肿瘤细胞中的积聚。另一项研究表明, OCTN2 表达水平在侵袭性更强的胶质母细胞瘤中更高^[63],因此高表达 OCTN2 在这些患者中代表着不良的预后指标,可能是因为肉毒

碱的较高积累,而肉毒碱是能量代谢中的重要辅助因子和有效的抗氧化剂,它的存在显然不利于肿瘤细胞的消除。

铂类试剂被广泛用于癌症治疗。虽然以铂为基础的抗癌药物如顺铂、奥沙利铂均具有类似的 DNA 结合特性,但只有奥沙利铂具有抗结肠或直肠肿瘤的活性^[64]。这可能是由于奥沙利铂可经 OCT3 转运,而顺铂不能,且在结肠或直肠癌变组织中, OCT3 的 mRNA 和蛋白水平均高于正常组织,促成经由 OCT3 转运的奥沙利铂在结肠或直肠处具有强大的抗肿瘤活性^[61]。此外,食管鳞状细胞癌患者给予奥沙利铂治疗后,肿瘤组织中 OCTN2 表达水平高的患者比肿瘤组织中 OCTN2 表达水平低的患者的复发风险降低,生存时间延长^[62]。Yokoo 等^[61]发现在结肠或直肠癌变组织中 OCT3 的 mRNA 和蛋白水平均高于正常组织,经由 OCT3 转运的奥沙利铂在结肠或直肠处便具有更强的抗肿瘤活性,提示 OCT3 可能是包括奥沙利铂在内的癌症化疗的一个标志物。Sun 等^[62]报道,食管鳞状细胞癌患者病变组织中的 OCTN2 表达普遍高于正常非肿瘤组织,可能有助于食管癌患者体内奥沙利铂的积累和细胞毒活性的发挥。

肝脏、肾脏、消化道疾病状态下有机阳离子转运体的变化见表 2。

表 2 常见疾病与有机阳离子转运体

Table 2 Common diseases and OCTs

疾病	类型	转运体定位	转运体蛋白表达变化	参考文献
肝脏疾病	胆汁淤积	肝脏	OCT1↓	12-13
	丙型肝炎	肝脏	OCT1↓、MATE1↓	14-15
	肝细胞癌	肝脏	OCT1↓、OCT3↓	16-17
肾脏疾病	急性肾损伤	肾脏	OCT2↓、MATE1↓	35-37
	慢性肾脏疾病	肾脏、肠道	OCT2↓、MATE1↓、OCTN1↓	38-41, 53
	肾细胞癌	肾脏	OCT2↓、MATE2-K↓、OCT3↑	42, 47
消化道疾病	炎症性肠病	肠道	OCTN1↓、OCTN2↓	59
	大肠癌	肠道	OCT3↑	61
	食管癌	食管	OCTN2↑	62

4 结语

常见疾病如肝脏疾病、肾脏疾病和消化道疾病均会对有机阳离子转运体的表达和功能产生一定的影响,因此转运体的表达状态可以作为疾病预后以及内源性、外源性底物生理、药理功能发挥的一

个评价指标。在转运体功能发生变化时,底物的摄取或外排会由对应的转运蛋白决定,也有可能受到多种转运蛋白的协同作用。当促进底物吸收的转运体功能降低时,应该考虑适当增加外源性补充的剂量,从而达到生理学稳态或疗效。当促进底物排泄

的转运体功能降低时,应该考虑减少外源性补充的剂量,避免由于底物蓄积而引发不良反应。但是疾病是一个复杂的过程,研究机体中底物转运变化的同时也不能忽略代谢酶和其他影响体内处置过程的因素的贡献。此外,转运体影响底物的同时,底物也可能改变疾病对转运体表达和功能的影响,这方面的研究还有很长的一段路要走。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu X. SLC family transporters [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1141: 101-202.
- [2] 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.
- [3] Lozano E, Briz O, Macias R I R, et al. Genetic heterogeneity of SLC22 family of transporters in drug disposition [J]. *J Pers Med*, 2018, 8(2): 14.
- [4] Koepsell H. Organic cation transporters in health and disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(1): 253-319.
- [5] Samodelov S L, Kullak-Ublick G A, Gai Z, et al. Organic cation transporters in human physiology, pharmacology, and toxicology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7890.
- [6] Brosseau N, Ramotar D. The human organic cation transporter OCT1 and its role as a target for drug responses [J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(4): 389-407.
- [7] Zhu H J, Appel D I, Gründemann D, et al. Evaluation of organic cation transporter 3 (SLC22A3) inhibition as a potential mechanism of antidepressant action [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65(4): 491-496.
- [8] Kou L, Sun R, Ganapathy V, et al. Recent advances in drug delivery via the organic cation/carnitine transporter 2 (OCTN2/SLC22A5) [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(8): 715-726.
- [9] Motohashi H, Inui K. Multidrug and toxin extrusion family SLC47: physiological, pharmacokinetic and toxicokinetic importance of MATE1 and MATE2-K [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3): 661-668.
- [10] Haberkorn B, Fromm M F, König J. Transport of drugs and endogenous compounds mediated by human OCT1: Studies in single- and double-transfected cell models [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 662535.
- [11] Hirschfield G M, Heathcote E J, Gershwin M E. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1481-1496.
- [12] Denk G U, Soroka C J, Mennone A, et al. Down-regulation of the organic cation transporter 1 of rat liver in obstructive cholestasis [J]. *Hepatology*, 2004, 39(5): 1382-1389.
- [13] Cherrington N J, Slitt A L, Li N, et al. Lipopolysaccharide-mediated regulation of hepatic transporter mRNA levels in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(7): 734-741.
- [14] Kikuchi R, Mccown M, Olson P, et al. Effect of hepatitis c virus infection on the mRNA expression of drug transporters and cytochrome p450 enzymes in chimeric mice with humanized liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(11): 1954-1961.
- [15] Ogasawara K, Terada T, Katsura T, et al. Hepatitis c virus-related cirrhosis is a major determinant of the expression levels of hepatic drug transporters [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2010, 25(2): 190-199.
- [16] Heise M, Lautem A, Knapstein J, et al. Downregulation of organic cation transporters OCT1 (SLC22A1) and OCT3 (SLC22A3) in human hepatocellular carcinoma and their prognostic significance [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 109.
- [17] Lautem A, Heise M, Gräsel A, et al. Downregulation of organic cation transporter 1 (SLC22A1) is associated with tumor progression and reduced patient survival in human cholangiocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(4): 1297-1304.
- [18] Shu Y, Sheardown S A, Brown C, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1422-1431.
- [19] Bachmakov I, Glaeser H, Fromm M F, et al. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters: Focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1 [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1463-1469.
- [20] Riza A L, Pearson F, Ugarte-Gil C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 740-753.
- [21] Singhal A, Jie L, Kumar P, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(263): 263ra159.
- [22] Te Brake L H, Van Den Heuvel J J, Buaben A O, et al. Moxifloxacin is a potent in vitro inhibitor of OCT- and MATE-mediated transport of metformin and ethambutol [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(12): 7105-7114.
- [23] Pan X, Wang L, Gründemann D, et al. Interaction of ethambutol with human organic cation transporters of the

- SLC22 family indicates potential for drug-drug interactions during antituberculosis therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(10): 5053-5059.
- [24] Geier A, Macias R I, Bettinger D, *et al.* The lack of the organic cation transporter OCT1 at the plasma membrane of tumor cells precludes a positive response to sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15846-15857.
- [25] Boxberger K H, Hagenbuch B, Lampe J N. Common drugs inhibit human organic cation transporter 1 (OCT1)-mediated neurotransmitter uptake [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(6): 990-995.
- [26] Mohammad-Zadeh L F, Moses L, Gwaltney-Brant S M. Serotonin: A review [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2008, 31(3): 187-199.
- [27] Lang P A, Contaldo C, Georgiev P, *et al.* Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin [J]. *Nat Med*, 2008, 14(7): 756-761.
- [28] Niture S, Gyamfi M A, Kedir H, *et al.* Serotonin induced hepatic steatosis is associated with modulation of autophagy and notch signaling pathway [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 78.
- [29] Lesurtel M, Graf R, Aleil B, *et al.* Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration [J]. *Science*, 2006, 312(5770): 104-107.
- [30] Nocito A, Georgiev P, Dahm F, *et al.* Platelets and platelet-derived serotonin promote tissue repair after normothermic hepatic ischemia in mice [J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 369-376.
- [31] Loftis J M, Morasco B J, Menasco D, *et al.* Serum serotonin levels are associated with antiviral therapy outcomes in patients with chronic hepatitis C [J]. *Open Infect Dis J*, 2010, 4: 132-141.
- [32] Chen L, Shu Y, Liang X, *et al.* OCT1 is a high-capacity thiamine transporter that regulates hepatic steatosis and is a target of metformin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(27): 9983-9988.
- [33] Liang X, Yee S W, Chien H C, *et al.* Organic cation transporter 1 (OCT1) modulates multiple cardiometabolic traits through effects on hepatic thiamine content [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(4): e2002907.
- [34] Meyer M J, Tuerkova A, Roemer S, *et al.* Differences in metformin and thiamine uptake between human and mouse organic cation transporter 1: Structural determinants and potential consequences for intrahepatic concentrations [J]. *Drug Metab Dispos*, 2020, 48(12): 1380-1392.
- [35] Erman F, Tuzcu M, Orhan C, *et al.* Effect of lycopene against cisplatin-induced acute renal injury in rats: Organic anion and cation transporters evaluation [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 158(1): 90-95.
- [36] Ljubojević M, Breljak D, Herak-Kramberger C M, *et al.* Expression of basolateral organic anion and cation transporters in experimental cadmium nephrotoxicity in rat kidney [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(3): 525-541.
- [37] Matsuzaki T, Morisaki T, Sugimoto W, *et al.* Altered pharmacokinetics of cationic drugs caused by down-regulation of renal rat organic cation transporter 2 (Slc22a2) and rat multidrug and toxin extrusion 1 (Slc47a1) in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(4): 649-654.
- [38] 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.
- [39] Cheung K W K, Hsueh C H, Zhao P, *et al.* The effect of uremic solutes on the organic cation transporter 2 [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2551-2557.
- [40] 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.
- [41] Ji L, Masuda S, Saito H, *et al.* Down-regulation of rat organic cation transporter rOCT2 by 5/6 nephrectomy [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(2): 514-524.
- [42] Liu Y, Zheng X, Yu Q, *et al.* Epigenetic activation of the drug transporter OCT2 sensitizes renal cell carcinoma to oxaliplatin [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 348ra397.
- [43] Sprowl J A, Lancaster C S, Pabla N, *et al.* Cisplatin-induced renal injury is independently mediated by OCT2 and p53 [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15): 4026-4035.
- [44] Filipski K K, Mathijssen R H, Mikkelsen T S, *et al.* Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(4): 396-402.
- [45] Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, *et al.* Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(3): 1169-1180.
- [46] Sprowl J A, van Doorn L, Hu S, *et al.* Conjunctive therapy of cisplatin with the OCT2 inhibitor cimetidine: influence on antitumor efficacy and systemic clearance [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(5): 585-592.
- [47] Shnitsar V, Eckardt R, Gupta S, *et al.* Expression of human organic cation transporter 3 in kidney carcinoma

- cell lines increases chemosensitivity to melphalan, irinotecan, and vincristine [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4): 1494-1501.
- [48] Chen J, Brockmüller J, Seitz T, *et al.* Tropane alkaloids as substrates and inhibitors of human organic cation transporters of the SLC22 (OCT) and the SLC47 (MATE) families [J]. *Biol Chem*, 2017, 398(2): 237-249.
- [49] Nakanishi T, Haruta T, Shirasaka Y, *et al.* Organic cation transporter-mediated renal secretion of ipratropium and tiotropium in rats and humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(1): 117-122.
- [50] Nies A T, Hofmann U, Resch C, *et al.* Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters (OCTs) [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22163.
- [51] Gao H, Zhang S, Hu T, *et al.* Omeprazole protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by alleviating oxidative stress, inflammation, and transporter-mediated cisplatin accumulation in rats and HK-2 cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 297: 130-140.
- [52] Han S Y, Choi Y H. Pharmacokinetic interaction between metformin and verapamil in rats: inhibition of the OCT2-mediated renal excretion of metformin by verapamil [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(5): 468.
- [53] Shinozaki Y, Furuichi K, Toyama T, *et al.* Impairment of the carnitine/organic cation transporter 1-ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(6): 1356-1369.
- [54] Chu X, Bleasby K, Chan G H, *et al.* The complexities of interpreting reversible elevated serum creatinine levels in drug development: does a correlation with inhibition of renal transporters exist? [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(9): 1498-1509.
- [55] Ciarimboli G, Lancaster C S, Schlatter E, *et al.* Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(4): 1101-1108.
- [56] Matera M, Bellinghieri G, Costantino G, *et al.* History of L-carnitine: implications for renal disease [J]. *J Ren Nutr*, 2003, 13(1): 2-14.
- [57] Almannai M, Alfadhel M, El-Hattab A W. Carnitine inborn errors of metabolism [J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3251.
- [58] Wang W, Bai M, Jiang T, *et al.* Clozapine-induced reduction of l-carnitine reabsorption via inhibition/ down-regulation of renal carnitine/organic cation transporter 2 contributes to liver lipid metabolic disorder in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 363: 47-56.
- [59] Yamamoto-Furusho J K, Mendivil E J, Villeda-Ramírez M A, *et al.* Gene expression of carnitine organic cation transporters 1 and 2 (OCTN) is downregulated in patients with ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(10): 2205-2206.
- [60] Girardin M, Dionne S, Goyette P, *et al.* Expression and functional analysis of intestinal organic cation/L-carnitine transporter (OCTN) in Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(2): 189-197.
- [61] Yokoo S, Masuda S, Yonezawa A, *et al.* Significance of organic cation transporter 3 (SLC22A3) expression for the cytotoxic effect of oxaliplatin in colorectal cancer [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(11): 2299-2306.
- [62] Sun D, Chen Q, Gai Z, *et al.* The role of the carnitine/ organic cation transporter novel 2 in the clinical outcome of patients with locally advanced esophageal carcinoma treated with oxaliplatin [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 684545.
- [63] Fink M A, Paland H, Herzog S, *et al.* L-carnitine-mediated tumor cell protection and poor patient survival associated with OCTN2 overexpression in glioblastoma multiforme [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(9): 2874-2886.
- [64] Zhang S, Lovejoy K S, Shima J E, *et al.* Organic cation transporters are determinants of oxaliplatin cytotoxicity [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8847-8857.

[责任编辑 解学星]