

药物转运体和代谢酶在抗生素药动学中的作用

朱艳娜^{1,2}, 刘克辛^{1*}

1. 大连医科大学药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

2. 大连医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 大连 116011

摘要: 近年来, 对体内药物转运体的研究取得了重大进展, 越来越多的转运体被发现及研究, 其对药物的跨膜转运, 具有重要的意义。各种转运体包括摄取转运体和外排转运体对药物的体内过程以及药物相互作用均有着重要影响。研究表明大多数抗生素的体内过程都与转运体和代谢酶有关, 因此, 归纳总结了转运体和代谢酶在抗生素的药动学和药物相互作用中的最新研究进展, 为临床合理用药提供参考。

关键词: 药物转运体; 抗生素; 药物代谢动力学; 代谢酶

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)09-1197-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.002

Role of drug transporters and metabolizing enzymes in pharmacokinetics of antibiotics

ZHU Yan-na^{1,2}, LIU Ke-xin¹

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

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Abstract: In recent years, the research on drug transporters has made great progress, more and more transporters have been found and studied, and they have shown important roles in the transport of drug across the cellular membrane. Various transporters, including uptake transporters and efflux transporters, have important effects on the pharmacokinetics and drug-drug interactions. Studies have shown that the process *in vivo* of most of the antibiotics was related to transporters and metabolizing enzymes (cytochrome P450 and CYP450). Therefore, this article summarized the latest research progress in pharmacokinetics and drug-drug interactions of transporters and CYP450, so that provides evidence for clinical rational use of antibiotics.

Key words: drug transporter; antibiotics; pharmacokinetics; metabolizing enzymes

药物的体内过程包括吸收、分布、代谢和排泄, 都与存在于组织生物膜上的蛋白质或多肽有关, 即为药物转运体 (drug transporter)。其在药物代谢动力学以及药物相互作用中, 扮演着重要角色, 并影响着药物的效应和毒性^[1]。随着分子生物学技术的发展, 越来越多的转运体被发现及研究, 探究转运体的表达和功能, 并对它们在药物体内过程中发挥的作用有了较明确的认识; 同时许多药物也被明确的证实为转运体的底物或者抑制剂, 对于预测药物临床有效性和安全性有着十分重要的意义。

转运体在肝、肾、肠有着广泛的分布 (图 1),

根据底物跨膜转运方向的不同, 将药物转运体分为摄取型转运体 (uptake transporters) 和外排型转运体 (efflux transporters)。摄取型转运体将底物摄取至靶位以发挥药效, 也属于可溶性载体, 包括寡肽转运体 (oligopeptide transporter, PEPTs)、有机阴离子转运体 (organic anion transporter, OATs)、有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptide, OATPs) 及有机阳离子转运体 (organic cation transporter, OCTs) 等。外排型转运体是将底物逆向泵出细胞, 降低底物在细胞内的浓度, 属于 ATP 结合转运体, 包括 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、

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: 朱艳娜, 丹东人, 女, 博士研究生, 主要从事药动学与药物转运研究。Tel: 13840826233 E-mail: zhuyanna.1986@163.com

*通信作者 刘克辛, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事药动学与药物转运研究。Tel: 13052788031 E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

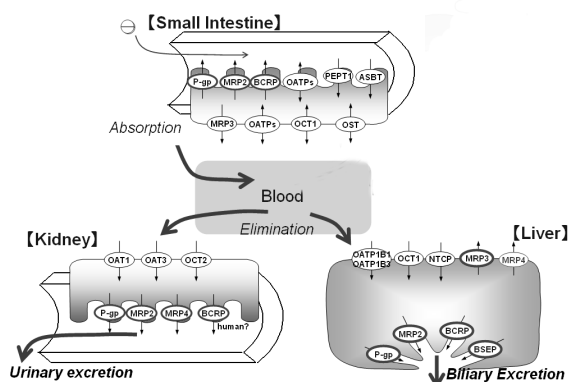


图1 转运体在肝、肾、肠的分布

Fig. 1 Distribution of transporters in liver, kidney and intestine

多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated proteins, MRPs)、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 及多药耐药蛋白 (multidrug resistance proteins, MDR) 和多药及毒性化合物外排转运蛋白 (mammal multidrug and toxin extrusion proteins, MATEs) 等^[2]。

细胞色素 P450 (CYP450) 是参与药物代谢的最主要的酶系统。目前已有 57 种 CYP 基因在人类基因组研究中发现, 其中主要分布于肝脏的 CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4/5 参与了约 80% 外源药物的代谢清除^[3]。联合用药时容易发生酶所介导的药物相互作用, 例如底物竞争性作用, 药酶抑制或诱导作用。

抗生素在临床上应用广泛, 使用率居药物之首, 用来治疗和预防细菌感染。部分抗生素通过一些摄取型转运体如 OATPs 和 OCTs 等进行吸收和分布^[4]; 同时, 部分抗生素通过肾脏和胆汁排泄, 也需要借助于转运体的主动分泌^[5]。抗生素用来控制感染, 往往会联合用药来达到更好的治疗效果, 而且, 临床上患者病情复杂, 也会多种药物同时应用, 在这个过程中, 就要关注由药物转运体所介导的药物相互作用。本文归纳总结了转运体和代谢酶在抗生素的药动学和药物相互作用中的最新研究进展, 为临床合理用药提供参考。

1 摄取型转运体

1.1 OATPs

OATPs 广泛的存在于各个脏器, 如肝脏、肠道和血脑屏障等组织。在肝脏中主要表达的有 OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 和 OATP2B1 等, 其中 OATP1B1 和 OATP1B3 具有特异性, 在药物在

肝脏消除过程中发挥着重要作用, 从而影响药物的药动学过程^[6]。如他汀类降脂药物和头孢类抗生素均为其底物, 被它们所转运^[7,8]。

OATPs 在喹诺酮类药物的吸收和分布中也扮演着重要的角色。非洲爪蟾卵母细胞上表达着 OATP1A2, 实验表明环丙沙星和左氧氟沙星可以被其转运, 因此证明二者是 OATP1A2 的底物^[9]。同时, 另外有研究表明在大鼠中 Oatp1a5 介导了环丙沙星的肠道吸收, 在表达 Oatp1a5 的非洲爪蟾卵母细胞中柚皮苷抑制了环丙沙星的摄取, IC_{50} 为 18 $\mu\text{mol/L}$ ^[10]。利福平作为 OATPs/Oatps 的抑制剂, 当它与红霉素和克拉霉素联合应用时, OATPs/Oatps 对红霉素和克拉霉素的摄取量分别降低了 65% 和 45%^[11]。然而, 利福平却没有降低这些大环内酯类药物的总血药浓度。因此, 为了了解 OATPs/Oatps 在大环内酯类药物的转运中是否扮演着重要角色, 研究者又开始了进一步的研究。少部分的研究表明, 大环内酯类药物为 OATPs/Oatps 的抑制剂。如在 OATP1B1-HEK293 细胞和 OATP1B3-HEK293 细胞中, 他们对典型底物如胆红素、磺溴酞 (BSP)、普伐他汀的摄取量, 能够被除了阿奇霉素以外的所有大环内酯类药物所抑制, 并呈现浓度相关性^[12]。此外, Garver^[11]的研究结果表明, 在 Oatp1a5-MDCK 转染细胞中, 阿奇霉素和克拉霉素能够显著地抑制其对牛磺胆酸盐的摄取。相似的结果, 在另一篇文献中也得到了证实, 阿奇霉素和克拉霉素能够强有效地抑制 Oatp1a5 对牛磺胆酸钠的摄取, K_i 值分别为 3.3 $\mu\text{mol/L}$ 和 2.4 $\mu\text{mol/L}$ 。然而, 阿奇霉素和克拉霉素却不能显著地抑制 OATP2B1 对雌酮-3-硫酸酯 (OATP 典型底物) 的转运。同时, 在 OATP2B1/Oatp2b1 转染细胞中, 阿奇霉素和克拉霉素并没有被转运^[13]。因此, 对于不同的 OATPs/Oatps 转运体, 大环内酯类药物呈现的作用是不同的。

大部分的 β -内酰胺类抗生素都是通过载体转运而摄取进入肝脏的。如在表达着 Oatp1、Oatp2 和 Oatp4 的非洲爪蟾卵母细胞中, 青霉素被多个转运体转运, 并且 K_m 值分别为 4 120 mmol/L (Oatp1/Oatp1a1)、198 mmol/L (Oatp2/Oatp1a4)、1 570 mmol/L (Oatp4/Oatp1b2), 这个结果表明 Oatp2 在青霉素的肝脏摄取中占主要的作用^[14]。同时, 这个研究也发现了头孢拉定、头孢唑林、头孢美唑、头孢哌酮、头孢磺啉和头孢氨苄都是 Oatp2 的底物, 但是头孢噻肟和头孢曲松不是其底物^[14]。另一项研

究使用非洲爪蟾卵母细胞转染人的 OATPs 细胞实验中,发现青霉素对于 OATP1B1 和 OATP1B3 的 K_m 值分别为 74 mmol/L 和 11 mmol/L。而且,其中 OATP1B3 占主要作用,OATP1B1 和 OATP1B3 对于青霉素在人类肝脏摄取的贡献率分别为 20.5% 和 53.3%。他们所检测的 β -内酰胺类抗生素都能够被 OATP1B3 所转运,但 OATP1B1 能转运的有头孢唑啉、头孢妥仑、头孢哌酮,而不能转运头孢美唑、头孢拉定和头孢氨苄。大鼠中 Oatp1a4 和人体内 OATP1B3 在肝脏中青霉素摄取的作用是类似的^[15]。

1.2 OATs

OATs 主要表达于近端肾小管上皮细胞基底膜侧,将血液中的有机阴离子摄取进入肾小管上皮细胞,此过程需要有机阴离子与二羧酸盐交换来提供能量^[16]。

底物广泛,例如抗肿瘤药物甲氨蝶呤、乌苯美司^[17];非甾体抗炎药乙酰水杨酸、吲哚美辛等。OATs 也参与了 β -内酰胺类抗生素的肾脏排泄过程。如使用非洲爪蟾卵母细胞中转染表达的 OAT1 细胞研究发现,头孢噻唑、头孢唑啉、头孢替安和头孢氨苄都是 OAT1 的底物。在 OAT3-HEK293 细胞中证实了,头孢噻啉、头孢地尼和头孢替安都是 OAT3 的底物^[18]。由于 OATs 的底物广泛,当两个都可以被 OATs 所转运的药物联合应用时,就会发生有 OATs 所介导的药物相互作用。当然,出现的相互作用也并非都是不利的。例如,当丙磺舒和青霉素联合应用之后,丙磺舒会通过抑制 OATs 减少青霉素的肾脏排泄,从而提高了青霉素的血药浓度^[19]。同时,近端小管基底膜侧上的 hOAT1、hOAT2、hOAT3 和刷状缘侧上表达的 hOAT4 介导了四环素的摄取和外排^[20]。

1.3 OCTs

OCTs 主要分布于肝和肾,其中 OCT1 和 OCT3 主要分布于肝,OCT2 主要分布于肾。OCT 介导了重要内源性物质和药物的排泄过程。底物广泛,临床应用的广泛的西咪替丁、二甲双胍和维拉帕米均为其底物^[6]。研究发现 OCT1 主要表达在肝脏近端小管的基底膜侧,在喹诺酮类药物的代谢中起着重要的作用。其中,环丙沙星、氟罗沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、氟哌酸、氧氟沙星、培氟沙星、普利沙星、米诺沙星和司帕沙星均能抑制 hOCT1 对 TEA 的摄取^[21]。这些药物既是 OCTs 的底物又是抑制剂。

1.4 PEPTs

PEPT1 和 PEPT2 表达于小肠及肾小管上皮细胞的刷状缘膜侧,调节寡肽类药物的吸收。其有广泛的底物特异性,例如 β -内酰胺类药物、血管紧张素转换酶抑制剂等^[22]。PEPT1 和 PEPT2 介导了头孢类药物的肠道和肾脏的重吸收,研究表明 PEPT1 介导了头孢拉定、头孢克肟、头孢氨苄、头孢妥仑和头孢他啶的肠道吸收^[23-24];PEPT2 介导了头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢克洛和头孢拉定的肾脏重吸收^[4, 24-26]。它们在头孢类药物的药动学中扮演着重要的角色。

2 外排型转运体

2.1 P-gp

P-gp 是目前研究较为深入的多药耐药蛋白,它将药物从细胞内转运外排到细胞外,在体内分布极为广泛,如肠、肝、肾、脑及胎盘中均有表达^[27]。临床上极易发生有 P-gp 所介导的药物相互作用,如地高辛是 P-gp 的底物,抑制或增强 P-gp 的转运能力会影响对其药动学过程。Wakasugi 等^[28]在研究克拉霉素对地高辛肾脏排泄的影响时,观察到地高辛血药浓度升高。由于在地高辛的肾脏排泄过程中,P-gp 是唯一的外排转运体,推测克拉霉素作为 P-gp 的抑制剂,抑制了地高辛的肾排泄,使血药浓度增高。Rengelshausen 等^[29]在研究发现,地高辛和克拉霉素联合应用之后,地高辛的口服生物利用度增加,同时地高辛的肾脏排泄减少,可能是抑制了肠道和肾脏中的 P-gp。Eberl 等^[30]在通过体外试验研究发现,大环内酯类药物泰利霉素、克拉霉素、罗红霉素、阿奇霉素及琥乙红霉素均可抑制 P-gp 对地高辛外排转运,使地高辛血药浓度增加。因此推测大环内酯类是有效的 P-gp 抑制剂,在应用过程中要注意可能发生的 P-gp 所介导的药物相互作用。利福平作为 P-gp 诱导剂,它会增加 P-gp 的底物如地高辛的外排,从而降低了地高辛的血药浓度^[31]。氨基糖苷类药物大部分都是肾脏排泄,只有少部分是通过胆汁排泄。因此,外排转运体在其排泄过程中具有重要作用。然而,目前只有一个研究发现 P-gp 介导了妥布霉素的外排^[32]。外排转运体对于其他氨基糖苷类药物的作用需要进行进一步的研究。有研究表明米诺环素和利鲁唑都是 P-gp 的底物,同时米诺环素还是 P-gp 的抑制剂。当二者合用时,利鲁唑在脑部的含量增加^[33]。应用 Caco-2 细胞,研究者还发现土霉素也为 P-gp 的底物,它可以抑制 P-gp 的典型底

物罗丹明 123 和伊维菌素的外排^[34]。这个研究结果表明,当四环素和其他同为 P-gp 底物的药物联合应用时,要注意到有 P-gp 所介导的药物相互作用。

2.2 BCRP

BCRP 在体内有广泛的分布,例如小肠、肾、肝、乳腺、胰腺、胎盘以及血脑屏障等,在药物的体内过程中发挥着重要作用^[22]。能识别多种抗癌药物、膳食化合物和抗生素,其底物的专属性与 P-gp 和 MRP2 有部分重叠。在大鼠和人的小肠中,BCRP 主要介导了环丙沙星的分泌^[35]。在另一个研究中,使用 BCRP-MDCK 细胞以及 Bcrp-MDCK 细胞进行实验,发现环丙沙星、氧氟沙星和诺氟沙星可以被它们所转运^[36]。环丙沙星在敲除 Bcrp1 基因的小鼠中口服 15 min 后的血药浓度为野生型小鼠中的 2 倍 [(1.77 ± 0.73) vs (0.85 ± 0.39) $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.01$]。同时,为了检测喹诺酮类药物是否会通过 Bcrp1 分泌到乳汁当中,将环丙沙星 (10 mg/kg) 静脉给予正在哺乳的敲除 Bcrp1 基因以及野生型雌性小鼠,10 min 后收集乳汁并检测。结果显示,在敲除 Bcrp1 基因小鼠中,乳汁中环丙沙星的浓度比野生型小鼠中的浓度低 2 倍 [(2.19 ± 0.13) vs (4.44 ± 0.84) $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.01$]。证实环丙沙星是通过 Bcrp1 分泌到乳汁中的^[36]。有趣的是,研究者还在敲除 Bcrp1 基因小鼠和野生型小鼠中进行了喹诺酮类的胆汁排泄研究。结果显示,在敲除 Bcrp1 基因小鼠中喹诺酮类药物环丙沙星、格雷沙星、氧氟沙星和尤利沙星的胆汁排泄减少了,分别为野生型的 86%、50%、40% 和 16%^[37]。因此, Bcrp1 在喹诺酮类药物胆汁排泄中具有重要作用。同时, Bcrp 还介导了头孢哌酮、头孢孟多、头孢曲松、头孢替安等头孢类药物的外排^[38]。

2.3 MRPs

MRP2 主要分布于胆管、肾小管及肠道上皮细胞,MRP3 主要分布于肝血窦侧,参与胆汁排泄。MRP2 底物广泛,包括结合型有机阴离子型化合物如内源性糖醛酸结合物、类固醇激素的葡萄糖醛酸及硫酸结合物、谷胱甘肽结合物以及其他外源物的 II 相代谢物等的排泄^[39]。MRP2 就参与到了 β -内酰胺类药物的外排过程。例如,有研究者使用表达了 rMrp2 和 hMRP2 的囊泡进行试验,结果表明与空囊泡对照组相比,头孢哌酮、头孢匹胺和头孢曲松的外排量明显增加。在只转染了 hMRP2 的囊泡中,头孢替坦和头孢替安的外排相对于空囊泡也明显的

增加。上述研究表明,头孢菌素类药物是 Mrp 和 MRP 的底物。Kwatra 等^[40]研究发现在 MDR1-MDCKII 细胞和 MRP2-MDCK 细胞中,加替沙星与红霉素联合使用后,与单独给予红霉素相比,红霉素的摄取量明显增加,分别增加了 1.6 倍和 1.7 倍。这提示加替沙星是一个有效的 P-gp 和 MRP2 的抑制剂,会影响其他药物的转运。同时,另一个实验也证实了吉米沙星是 P-gp 和 MRP2 的底物。吉米沙星呈浓度相关性的抑制 P-gp 和 MRP2 对红霉素的外排,并且 IC_{50} 值分别为 (123 ± 2) $\mu\text{mol/L}$ 和 (16 ± 2) $\mu\text{mol/L}$ ^[41]。在 Caco-2 细胞中, P-gp 抑制剂 PSC833 和 GF120918 以及 MRP 抑制剂 MK571 与甲磺酸达氟沙星联合应用之后,这些抑制剂可以减少甲磺酸达氟沙星的分泌从而增加其吸收率,从而证明了甲磺酸达氟沙星是 P-gp 和 MRP2 的底物,被其转运^[42]。上述的研究表明喹诺酮类药物是一个有效的 P-gp 和 MRP2 的抑制剂。

2.4 MATEs

MATEs 多表达于肝细胞胆小管面和肾小管刷状缘膜侧,将底物泵出细胞降低底物在肝及肾的浓度,对药物及其他有机阳离子的排泄过程发挥着重要作用。对 MATEs 的研究还处于初期,但已引起重视。人 MATE1 主要表达于肝脏和肾脏, MATE2 和 MATE2-K 主要表达于肾脏,其中 MATE2-K 在肾脏有特异性表达, MATE2 在胎盘中也有表达^[43]。二甲双胍在肾脏中是通过 OCT2 摄取进入肾细胞,然后再通过 MATE1/2K 外排进入尿液,大概 50% 原型都是通过尿液排出的。研究者为了了解抗结核药物是否会影响二甲双胍的体内过程,进行了转染细胞的摄取实验。实验结果表明莫西沙星在 OCT1、OCT3、MATE1、MATE2K 转染细胞中会显著性地抑制二甲双胍的摄取,联合用药组的摄取量仅为单独给药组的 52%、39%、12% 和 16%。特别是 mate1、2k,抑制摄取量达到了 70% 以上, IC_{50} 值分别为 12 $\mu\text{mol/L}$ 和 7.6 $\mu\text{mol/L}$ 。因此,莫西沙星是 MATE1 和 MATE2K 的有效抑制剂^[44]。

3 CYP450

大部分的药物在肠道或者肝脏都要经过 CYP450 代谢, CYP 酶系被抑制或者诱导,都会影响其他的药物代谢过程,也是引起药物相互作用的原因之一。至少有 7 种亚型 CYP 酶 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4/5) 参与大量药物的氧化过程,如降血脂药、

循环系统用药和抗生素类药物等^[3]。常见的抑制剂如红霉素、环丙沙星、依诺沙星、氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑等,合并使用其他药物特别是安全范围较小的药物如华法林、环孢素、他克莫司、异烟肼等要格外注意。

4 结语

综上所述,药物转运体和代谢酶在大部分抗生素药物的体内药动学过程中扮演着重要的角色。在临床上,患者经常会联合应用多种药物,这其中就可能包括抗生素。在这期间,要关注由药物转运体和代谢酶所介导的药物相互作用。当两个药物共同竞争一个靶点的时候,就会发生二者的药动学和药效学的改变,甚至会引起肾脏或肝脏等组织损伤的严重不良反应。这些研究内容将为临床联合用药提供重要依据,对促进临床合理用药具有指导意义。

参考文献

- [1] Gao C Y, Chen X Y, Zhong D F. Role of transporters in hepatic drug disposition [J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47: 565-572.
- [2] 郭鑫金, 刘克辛. 高血压病理状态下肾脏药物转运体的变化及其临床意义 [J]. *中华临床医学杂志*, 2012, 6(1): 127-129.
- [3] 王 崇, 刘克辛. 外排型转运体与 CYP450 酶所介导的药物相互作用 [J]. *药学学报*, 2014, 49(5): 590-595.
- [4] Baietto L, Corcione S, Pacini G, et al. A 30-years review on pharmacokinetics of antibiotics: Is the right time for pharmacogenetics [J]. *Curr Drug Metab*, 2014, 15: 581-598.
- [5] Delmar J A, Su C C, Yu E W. Bacterial multidrug efflux transporters [J]. *Annu Rev Biophys*, 2014, 43: 93-117.
- [6] 朱 蓉, 马越鸣. 肝细胞药物转运体研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(5): 806-812.
- [7] Niemi M, Pasanen M K, Neuvonen P J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 157-181.
- [8] Krzyanowska J, Czubacka A, Oleszek W. Dietary phytochemicals and human health [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 698: 74-98.
- [9] Maeda T, Takahashi K, Ohtsu N, et al. Identification of influx transporter for the quinolone antibacterial agent levofloxacin [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4: 85-94.
- [10] Shirasaka Y, Li Y, Shibue Y, et al. Concentration dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta(1)-adrenoceptor antagonist talinolol mediated by p-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp) [J]. *Pharm Res*, 2009, 26: 560-567.
- [11] Garver E, Hugger E D, Shearn S P, et al. Involvement of intestinal uptake transporters in the absorption of azithromycin and clarithromycin in the rat [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36: 2492-2498.
- [12] Seithe A, Eber S, Singer K, et al. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by OATP1B1 and OATP1B3 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35: 779-786.
- [13] Lan T, Rao A, Haywood J, et al. Interaction of macrolide antibiotics with intestinally expressed human and rat organic anion-transporting polypeptides [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37: 2375-2382.
- [14] Nakakariya M, Shimada T, Irokawa M, et al. Predominant contribution of rat organic anion transporting polypeptide-2 (Oatp2) to hepatic uptake of b-lactam antibiotics [J]. *Pharm Res*, 2007, 25: 578-585.
- [15] Nakakariya M, Shimada T, Irokawa M, et al. Identification and species similarity of OATP transporters responsible for hepatic uptake of b-lactam antibiotics [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, 23(5): 347-355.
- [16] 朱艳娜, 刘克辛. 慢性肾脏病对药物转运和代谢的影响 [J]. *药品评价*, 2013, 10(12): 13-17.
- [17] Zhu Y, Meng Q, Wang C, et al. Methotrexate-bestatin interaction: Involvement of P-glycoprotein and organic anion transporters in rats [J]. *Int J Pharm*, 2014, 465(1-2): 368-377.
- [18] Baietto L, Corcione S, Pacini G, et al. A 30-years review on pharmacokinetics of antibiotics: Is the right time for pharmacogenetics [J]. *Curr Drug Metab*, 2014, 15: 581-598.
- [19] Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: The organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1260-1287.
- [20] Babu E, Takeda M, Narikawa S, et al. Human organic anion transporters mediate the transport of tetracycline [J]. *Jpn J Pharmacol*, 2002, 88(1): 69-76.
- [21] Mulgaonkar A, Venitz J, Gründemann D, et al. Human organic cation transporters 1 (SLC22A1), 2 (SLC22A2), and 3 (SLC22A3) as disposition pathways for fluoroquinolone antimicrobials [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2013, 57(6): 2705-2711.
- [22] 孙 晨, 奇锦峰, 张 娜, 等. 膜转运体在肾清除药物过程中的作用研究 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(4): 625-631.
- [23] Wang L, Wang C, Liu Q, et al. Pept1- and OAT1/3-mediated drug-drug interactions between bestatin

- and cefixime *in vivo* and *in vitro* in rats, and *in vitro* in human [J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 63: 77-86.
- [24] 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.
- [25] Ganapathy M E, Prasad P D, Mackenzie B, et al. Interaction of anionic cephalosporins with the intestinal and renal peptide transporters PEPT 1 and PEPT 2 [J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1324: 296-308.
- [26] 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.
- [27] König J, Müller F, Fromm M F. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects [J]. Pharmacol Rev, 2013, 65(3): 944-966.
- [28] Wakasugi H, Yano I, Ito T, et al. Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein [J]. Clin Pharmacol Ther, 1998, 64(1): 123-128.
- [29] Rengelshausen J, Goggelmann C, Burhenne J, et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction [J]. Br J Clin Pharmacol, 2003, 56(1): 32-38.
- [30] Eberl S, Renner B, Neubert A, et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from *in vitro* and pharmacoepidemiological studies [J]. Clin Pharmacokinet, 2007, 46(12): 1039-1049.
- [31] Martin F F, Hans-Martin K, Peter F, et al. The effect of rifampin treatment on intestinal expression of human MRP transporters [J]. Am J Pathol, 2000, 157(5): 1575-1580.
- [32] Banerjee S K, Jagannath C, Hunter R L, et al. Bioavailability of tobramycin after oral delivery in FVB mice using CRL-1605 copolymer, an inhibitor of P-glycoprotein [J]. Life Sci, 2000, 67(16): 2011-2016.
- [33] Milane A, Fernandez C, Vautier S, et al. Minocycline and riluzole brain disposition: interactions with p-glycoprotein at the blood-brain barrier [J]. J Neurochem, 2007, 103(1): 164-173.
- [34] Schrickx J, Fink-Gremmels J. P-glycoprotein-mediated transport of oxytetracycline in the Caco-2 cell model [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2007, 30(1): 25-31.
- [35] Haslam IS, Wright JA, O'Reilly D A, et al. Intestinal ciprofloxacin efflux: The role of breast cancer resistance protein (ABCG2) [J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39: 2321-2328.
- [36] Haslam I S, Wright J A, O'Reilly D A, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) transports fluoroquinolone antibiotics and affects their oral availability, pharmacokinetics, and milk secretion [J]. Drug Metab Dispos, 2006, 4: 690-695.
- [37] Ando T, Kusuhara H, Merino G, et al. Involvement of breast cancer resistance protein (ABCG2) in the biliary excretion mechanism of fluoroquinolones [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35: 1873-1879.
- [38] Wen J H, Wei X H, Zhou J, et al. The role of drug transporters in the pharmacokinetics of antibiotics [J]. Current Drug Metabolism, 2016, 17: 799-805.
- [39] Keppler D. Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCs): importance for pathophysiology and drug therapy [J]. Handb Exp Pharmacol, 2011, (20): 299-323.
- [40] Kwatra D, Vadlapatla R K, Vadlapudi A D, et al. Interaction of gatifloxacin with efflux transporters: a possible mechanism for drug resistance [J]. Int J Pharm, 2010, 395(1-2): 114-121.
- [41] Vadlapatla R K, Vadlapudi A D, Kwatra D, et al. Differential effect of P-gp and MRP2 on cellular translocation of Gemifloxacin [J]. Int J Pharm, 2011, 420(1): 26-33.
- [42] Schrickx J A, Fink-Gremmels J. Danofloxacin-mesylate is a substrate for ATP-dependent efflux transporters [J]. Brit J Pharmacol, 2007, 150: 463-469.
- [43] 杨媛媛, 马越鸣. 多药及毒素外排转运蛋白研究进展 [J]. 药学学报, 2014, 49(8): 1105-1110.
- [44] Te Brake LH, 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.