

## 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

黄亚男, 刘克辛\*

大连医科大学, 辽宁 大连 116044

**摘要:** 目前, 临床实践中使用的大多数药物是经口服给药, 必须经过充分和持续地吸收才能达到效果。药物吸收在口服药物治疗疾病中起着先决条件, 其中药物转运体在药物的肠道吸收中起主要作用。同时药物的联合应用在临床上越来越普遍, 通常通过使用多种药物来达到治疗效果, 但联合用药大多会产生一定的药物相互作用, 从而影响药物的药动学特点。综述肠道转运体介导的几类药物相互作用对其吸收的影响及临床意义, 为临床应用提供参考。

**关键词:** 转运体; 药物相互作用; 药物吸收; 生物利用度

**中图分类号:** R962.2      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2018) 01- 0023 - 08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.004

## Effects of transporter - mediated drug interactions on drug absorption and its clinical significance

HUANG Yanan, LIU Kexin

Dalian Medical University, Dalian 116044, China

**Abstract:** Presently, most of the drugs used in clinical practice are administered orally and must be adequately and continuously absorbed to achieve results. Drug absorption plays a prerequisite for oral drug treatment of diseases in which drug transporters play a major role in the intestinal absorption of the drug. At the same time, the combined use of drugs is becoming more and more common in clinic, usually through the use of a variety of drugs to achieve therapeutic effect, but most of the combination of drugs will produce a certain drug interactions, thus affecting the pharmacokinetics of drugs. This review summarizes the effects of several types of drug interactions mediated by intestinal transporter on its uptake and its clinical significance.

**Key words:** transporters; drug-drug interaction; drug absorption; bioavailability

随着对药物转运体研究的深入, 药物转运体在治疗用药时越来越受关注。药物转运体存在于人体几乎所有器官, 以肠道、大脑、肾脏、肝脏等重要脏器为主。药物经转运体的转运形式主要是主动转运, 根据其转运机制及方向的不同可将转运体分为促进药物向细胞内转运的摄取性转运体 (uptake transporters) 和将药物从细胞内排到细胞外的外排性转运体 (efflux transporters)。摄取性转运体包括葡萄糖转运体 (其中包括 SGLTs、GLUTs)、寡肽转运体 (PEPTs)、氨基酸转运体 (LAT)、一元羧酸转运体 (MCT)、有机阳离子转运体 (OCTs) 及有机阴离子转运体 (OATs) 等。外排性转运体包括 P-

糖蛋白 (P-gp)、多药耐药相关转运体 (MRPs) 及乳腺癌耐药转运体 (BCRP) 等, 这些外排转运体属于 ATP 结合盒转运体 (ABC)<sup>[1]</sup>。转运体具有广泛的底物专属性和底物重叠性, 提示了转运体可介导药物之间的相互作用<sup>[2]</sup>。药物相互作用 (DDI) 是指几种药物同时或前后序贯应用时药物原有的理化性质及药代动力学或药效动力学发生改变。药物相互作用一方面能够增强药效, 另一方面也可降低药效甚至导致毒性反应。如西立伐他汀与贝特类药物的联合应用导致严重的转运体介导的 DDI, 使服药者横纹肌溶解甚至死亡<sup>[3]</sup>。同样, 转运体介导的药物相互作用对药物的吸收也有重要的影响。

收稿日期: 2017-06-05

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81473280)

第一作者: 黄亚男 (1995—), 女, 满族, 本科生, E-mail: 1621514630@qq.com

\*通信作者: 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师、享受国务院特殊津贴专家, 研究方向为药物转运体与药动学。

Tel: (0411)86110407 E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

## 1 肠道转运体及 DDI

口服药物吸收的主要场所为肠道,在肠道中药物吸收不仅是通过简单的自由扩散,更多的是通过胃肠道中转运体来实现转运吸收。肠道中转运体介导的药物吸收决定了口服药物的生物利用度<sup>[4]</sup>。在肠道黏膜上有很多药物转运体表达,如 PEPT1、GLUTs、MCT、OCTs、P-gp、和 MRPs 等。

### 1.1 肠道摄取转运体

**1.1.1 PEPT1** PEPT1 是肠道吸收药物最广泛研究的转运体之一,主要在哺乳动物肠上皮和近端肾小管细胞的顶膜上表达,主要有助于从小肠中消化的蛋白质产生的二肽和三肽的吸收<sup>[5]</sup>,所以肠道中含有寡肽分子结构及可分解为寡肽分子结构的药物都是 PEPT1 的底物,典型底物包括抗肿瘤药物乌苯美司、 $\beta$ -内酰胺类抗生素、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、伐昔洛韦、头孢氨苄等<sup>[6]</sup>。质子偶联是 PEPT1 转运的主要特征,即较高浓度的  $H^+$  可促进 PEPT1 的转运<sup>[1]</sup>。由于 PEPT1 具有低亲和力及高容量的特点,故通过 PEPT1 来提高口服药物的生物利用度越来越常见,如将阿昔洛韦设计为 PEPT1 的底物伐昔洛韦,显著提高了其口服生物利用度;将抗焦虑药 LY354740 合成具有肽键的 LY544344 (2) 而成为 PEPT1 的底物,从而增加了其生物利用度<sup>[4]</sup>。

**1.1.2 SGLTs、GLUTs** 作为葡萄糖转运体的 SGLTs 和 GLUTs,主要促进肠道中葡萄糖类化合物的吸收。SGLT 主要表达于肠刷状缘侧;GLUT 主要表达于肠刷状缘膜及侧底膜上。临床上可以将母体药物转变为葡萄糖类似物从而促进口服药物的生物利用度。如将槲皮素修饰成为 SGLT1 的底物槲皮素-4'- $\beta$ -葡萄糖苷,从而增加了槲皮素的口服生物利用度<sup>[7]</sup>。除此之外,葡萄糖转运体可能与血糖浓度有一定关联<sup>[4]</sup>。SGLT2 抑制剂目前正在临床广泛应用于二型糖尿病的治疗<sup>[8]</sup>。

**1.1.3 hPTA1** 质子偶联氨基酸转运蛋白(hPTA1)主要表达于小肠上皮细胞顶侧膜<sup>[9-12]</sup>。低亲和力和高容量是 hPTA1 的特征,甘氨酸、L-脯氨酸、L-丙氨酸、Sar 以及 GABA、牛磺酸等衍生物为其典型底物<sup>[13-15]</sup>。Valerie 等<sup>[16]</sup>研究显示,槟榔次碱、去甲槟榔次碱为 hPTA1 的强烈抑制剂。此外,hPTA1 对抗癫痫药氨己烯酸的肠道吸收有一定的影响。

**1.1.4 MCT** 作为肠道中特殊的转运体,一元羧酸转运体参与了单羧酸类化合物的口服吸收。作为一元羧酸转运体家族中常见的 MCT1,它在促进营养

物质吸收、调节机体代谢平衡和调节细胞内 pH 等过程起着重要的作用。MCT1 的典型底物包括乙酸、2-丙基戊酸、苯甲酸、乳酸、水杨酸等<sup>[17]</sup>。除此之外,MCT1 因可通过转运乳酸来调节肿瘤细胞内的 pH 值,从而使肿瘤细胞凋亡,所以 MCT1 可作为治疗肿瘤的理想靶点<sup>[18]</sup>。

**1.1.5 OCTs** 有机阳离子转运体的主要功能为将细胞外液中水溶性的阳离子转运到细胞内。OCT 家族包括 OCT1、OCT2、OCT3 和其他新型有机阳离子转运体(OCTN)OCTN1~3。OCTs 主要存在于肾脏,但有研究表明<sup>[19]</sup>,OCT1 在小肠阳离子吸收中产生重要作用,主要表达于小肠基底侧,典型底物包括四乙胺、N-甲基烟酰胺、硫胺等。同时,OCTN1、OCTN2 在小肠中也有较高的表达,主要表达于小肠顶侧膜,典型底物包括卡尼汀、四乙胺、奎尼丁、维拉帕米、胆碱等<sup>[20]</sup>。

**1.1.6 OATPs** 有机阴离子转运多肽是转运内源性和外源性化合物的膜蛋白。肠道中的 OATP 主要表达于顶侧膜,底物包括非索非那定、普伐他汀、依那普利、替莫普利、塔尼洛尔及喹诺酮类抗菌药、牛磺胆酸盐等<sup>[21-22]</sup>。OATP2B1 为 OATP 的主要亚型,活性受环境 pH 的影响,故对抗过敏非索非那定和降脂他汀类药物如普伐他汀和瑞舒伐他汀的转运受 pH 的影响。此外,苜蓿霉素、 $\beta$ 1-肾上腺素受体拮抗剂塔尼洛尔和抗糖尿病格列本脲也显示为 OATP2B1 的底物<sup>[5]</sup>。

### 1.2 肠道外排转运体

**1.2.1 P-gp** P-gp 是第一个已知的 ATP 结合盒式转运体,通过消耗 ATP 而将外源性物质和代谢产物等从细胞内转运到细胞外,广泛分布于全身各组织器官。目前发现在人类中有两种 P-gp 基因家族,为 MDR1 和 MDR2。分布于肠道中的 P-gp 主要表达于肠上皮细胞刷状缘,主要功能为减少其底物的吸收,从而降低口服药物的生物利用度;同时,P-gp 也可减少毒性物质的吸收从而起到保护的作用。P-gp 因具有广泛的底物、诱导剂及抑制剂,故临床在联合用药时可表现对 P-gp 的竞争及抑制,从而产生一定程度的 DDI,应提高警惕。P-gp 的典型底物包括疏水性化合物、免疫抑制剂、抗癌药、地高辛、西咪替丁、非索非那定等;利福平为其主要的诱导剂;主要的抑制剂包括维拉帕米、环孢素、红霉素、利托那韦、酮康唑、奎尼丁、LY335979 等,因 P-gp 可外排进入肠黏膜的药物从而减少药物的肠道吸

收,所以抑制 P-gp 可有效提高药物吸收,但可应用于临床的 P-gp 抑制剂甚少。由于亲脂性药物更能通过细胞膜,所以很多药物被设计成亲脂性化合物,但是大多数亲脂性药物同时是 P-gp 的底物,从而对药物的吸收并没有提高,所以在药物设计中应注意避免设计为 P-gp 的底物<sup>[17]</sup>。

**1.2.2 MRPs** MRPs 也是 ABC 转运家族中重要的成员之一,与 P-gp 相似都可导致抗肿瘤药物多药耐药,但属于不同的亚族,耐药谱也不同。在肠道中表达的 MRPs 主要包含 MRP1、MRP2 和 MRP3,其中 MRP1 分布在细胞基底侧膜上,主要把药物从细胞内排到细胞外从而降低药物的生物利用度;MRP2 分布于肠上皮细胞顶侧膜,通过抑制药物的吸收从而降低药物的生物利用度,其次,MRP2 只转运硫酸化的胆酸盐;MRP3 与 MRP1 相似,表达于肠细胞的基底膜侧,但主要将药物从细胞排到血液中从而起到保护细胞的作用,MRP3 也可转运 MRP1 和 MRP2 不能转运的单价胆酸盐如胆酸、牛磺胆酸和甘胆酸,从而促进肝肠循环。

**1.2.3 BCRP** 乳腺癌耐药蛋白是 ABC 转运体超家族中唯一的半转运体,在肠道中有广泛的分布,主要表达于小肠上皮细胞顶侧膜。BCRP 的底物专属性与 P-gp 和 MRP 有部分的重合,可转运多种肿瘤药物,如甲氨蝶呤、多柔比星、米托蒽醌、柔红霉素等。

### 1.3 DDI

DDI 根据其作用效果可分为有益相互作用和不利相互作用,按作用方式可分为体外药物相互作用、药动学方面药物相互作用和药效学方面药物相互作用 3 种。转运体介导的 DDI 主要影响药动学方面,其中对药物吸收的影响尤为重要。转运体介导的 DDI 对药物吸收的影响机制可能有下面几种情况:(1)两种药物同时竞争同一转运体,从而减少药物的吸收或者外排。(2)一种药物作为转运体的诱导剂,使转运体活性及数量增多,从而使另一药物吸收或外排增多。(3)一种药物作为转运体的抑制剂,使转运体活性及数量减少,从而使另一药物吸收或外排减少<sup>[1]</sup>。

## 2 转运体介导的 DDI 对药物吸收的影响

### 2.1 心血管系统药物的 DDI

作为 P-gp 底物的强心苷类药物地高辛在临床广泛应用于心力衰竭的治疗,但因其安全范围狭窄,个体差异大,故极易发生地高辛中毒,所以在临床

联合用药时应特别关注,如当地高辛与 P-gp 抑制剂奎尼丁合用时可显著增高地高辛的 AUC,从而中毒更易发生<sup>[1]</sup>。研究发现,硝苯地平能显著抑制 P-gp 活性,当联合口服 II 型糖尿病的一线口服降糖药瑞格列奈 0.5 mg/kg 和硝苯地平 1 或 3 mg/kg 时瑞格列奈的体内过程明显改变,尤其硝苯地平的量为 3 mg/kg 时最明显,瑞格列奈的 AUC 和  $C_{max}$  可分别增加 49.3% 和 25.5%,同时生物利用度也明显增加,所以当二者联合用药时应注意瑞格列奈因药效增强而引起的低血糖、胃肠道及肝肾等的不良反应<sup>[23]</sup>。近年来中西医结合备受关注,中药对心血管疾病的治疗也起着重要的作用,但中药成分复杂,当与西药联合用药时更应注意 DDI。黄芪作为 P-gp 的诱导剂<sup>[24]</sup>,可降低 P-gp 底物地高辛、氢氯噻嗪、氯沙坦、阿托伐他汀等的生物利用度;丹参具有抗动脉粥样硬化、抗心律失常等心血管保护作用<sup>[25]</sup>,而丹参又可调节 MRPs 和 BCRP 等转运体活性,故在联合用药时应注意<sup>[26]</sup>。此外,还有很多治疗心血管的中药对摄取性转运体也有促进和抑制作用。同样,西药通过转运体也可影响中药的作用<sup>[27]</sup>。如 P-gp 抑制剂维拉帕米可增加灯盏乙素的口服生物利用度,因此临床上常用于心绞痛、冠心病、脑栓塞、脑梗死、中风后瘫痪等疾病治疗的灯盏花素与 P-gp 抑制剂联用可起到协同作用<sup>[28-29]</sup>。

### 2.2 抗菌药物的 DDI

作为广谱抗菌药的大环内脂类常用于治疗大多数革兰阳性菌、部分革兰阴性菌(如军团菌、奈瑟菌、嗜血杆菌等)及非典型病原体感染。同时,大环内脂类抗菌药介导的药物相互作用在临床上也非常常见,其主要作为 P-gp 与 CYP3A4 抑制剂参与,但不同种类的大环内脂类抗菌药对 P-gp 的抑制作用强度不同:红霉素与多巴胺受体激动剂双氢麦角隐亭相互作用可使其 AUC 增加 16.50 倍<sup>[30]</sup>、与抗凝药希美加群相互作用使其 AUC 增加 1.78 倍<sup>[31]</sup>、与避孕药乌利司他和雌二醇相互作用使其 AUC 分别增加 3.27、1.33 倍<sup>[32-33]</sup>;克拉霉素与镇静催眠药咪达唑仑相互作用使其 AUC 增加 6.50 倍<sup>[34]</sup>、与抗痛风药秋水仙碱相互作用使其 AUC 增加 3.82 倍<sup>[35]</sup>、与支气管舒张药孟鲁司特相互作用使其 AUC 增加 2.44 倍<sup>[36]</sup>;阿奇霉素的相互作用相对较弱,可使秋水仙碱 AUC 增加 1.37 倍<sup>[35]</sup>。

喹诺酮类抗菌药因其抗菌谱广、抗菌能力强、口服吸收好而被广泛应用于临床,对革兰阴性菌、

革兰阳性菌、军团菌、支原体、衣原体、真菌等均有效,以氟喹诺酮类最常见。尽管氟喹诺酮类抗菌药亲水性强,但由于肠道中具有丰富的对应转运体而使其口服吸收率很高,其中以 OATP 为主, OCTs 和 ABC 转运体也有参与<sup>[21]</sup>。研究表明,环丙沙星和左氧氟沙星可以通过 OATP1A2 进行转运<sup>[37]</sup>。氟喹诺酮类抗菌药通过抑制 P-gp 和 MRPs 而增加其吸收<sup>[21,38-39]</sup>。所以在联合用药时应注意药物之间的相互作用,防止药物达不到治疗浓度或达到了中毒浓度。利福平作为 P-gp 的诱导剂<sup>[40]</sup>,可有效拮抗氟喹诺酮类抗菌药,使其口服生物利用度减少。此外, Arakawaa 等<sup>[41]</sup>证明了喹诺酮类抗菌药为 PEPT1 的抑制剂,在小鼠体内当喹诺酮类抗菌药莫西沙星与 PEPT1 底物苯丙氨酸- $\Psi$ -丙氨酸 (Phe- $\Psi$ -Ala) 联合用药时的 AUC 比单独使用 Phe- $\Psi$ -Ala 时的 AUC 降低了近 60 ng/(mL·h),口服生物利用度从 (49.2±9.2)% 降到了 (41.7±6.2)%;与此同时,莫西沙星降低了头孢氨苄和伐昔洛韦在 HeLa/PEPT1 细胞中的摄取;因此,应注意临床上当喹诺酮类抗菌药与 PEPT1 底物联合用药时的 DDI。

除此之外,其他类别的抗菌药物也存在药物相互作用,临床上抗菌药与其他药物的联合应用也非常常见,故在用药时一定要注意其不利的 DDI。

### 2.3 抗肿瘤药物的 DDI

酪氨酸激酶 (TKs) 与肿瘤的发生有重要的作用,临床上多以 TKs 为靶点治疗肿瘤,目前已有多种酪氨酸激酶抑制剂上市应用于临床<sup>[42]</sup>。目前中国上市的酪氨酸激酶抑制剂有 11 种,见表 1<sup>[43-45]</sup>。伊马替尼的肠道吸收由 OCT1 介导,与 OCT1 的抑制剂如哌唑嗪相互作用可降低细胞的吸收从而降低其生物利用度;同时伊马替尼也是 P-gp 的底物,可降低伊马替尼的吸收,故在临床上通过提高病人肠道中 OCT1 水平降低 P-gp 水平可有效提高其口服生物利用度<sup>[46]</sup>;此外,伊马替尼也是 OCT1、P-gp、BCRP 的抑制剂,在与它们底物药物联合应用时应予注意<sup>[47-48]</sup>。达沙替尼和尼洛替尼均为第二代 BCR-ABL 抑制剂,但达沙替尼是 OCT1、P-gp、BCRP 的底物,而尼洛替尼不是它们的底物<sup>[49-51]</sup>;尼洛替尼是 OCT3 的底物,与二甲双胍合用可降低二甲双胍的吸收率<sup>[47]</sup>;同时,尼洛替尼是 OCT1、P-gp、BCRP 的抑制剂,抑制效果比伊马替尼强,与达沙替尼合用时可大大提高达沙替尼的生物利用度<sup>[47,49,51-52]</sup>。拉帕替尼既是 P-gp 和 BCRP 的底物,又是它们的抑

制剂<sup>[51]</sup>;当拉帕替尼与 P-gp 和 BCRP 的底物酮康唑联合用药时,可使拉帕替尼的 AUC 升高 27.78%;与拓扑替康联合用药时,可使拓扑替康 AUC 升高 18%<sup>[54]</sup>。

表 1 2016 年前中国上市的酪氨酸激酶抑制剂

Table 1 China's listed tyrosine kinase inhibitors before 2016

药物	适应症
伊马替尼	CML、胃肠道间质瘤
吉非替尼	非小细胞肺癌
厄洛替尼	非小细胞肺癌
索拉菲尼	晚期肾癌
舒尼替尼	晚期肾癌、伊马替尼耐药的胃肠道间质瘤
达沙替尼	伊马替尼耐药的 CML
拉帕替尼	HER2 阳性的乳腺癌
尼洛替尼	伊马替尼耐药的 CML
克唑替尼	ALK 阳性的非小细胞肺癌
普纳替尼	CML、Ph+ALL
埃克替尼	非小肺癌

多柔比星、表柔比星、米托蒽醌等蒽环类抗生素通过干扰转录过程从而起到抗肿瘤作用。多柔比星主要用于抗肿瘤药耐药的急性淋巴白血病、淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌等,多柔比星作为 P-gp 和 MRP1 的底物,与它们相关底物可产生药物相互作用<sup>[55-56]</sup>。

植物碱如长春新碱、依托泊苷等均是 P-gp 和 MRP1 的底物,与 P-gp 和 MRP1 的抑制剂相互作用可增高相应的口服生物利用度<sup>[56]</sup>。当依托泊苷与抗心律失常药奎尼丁联合使用时,可促进依托泊苷的吸收。

紫杉醇对乳腺癌和卵巢癌的治疗有特殊疗效,同样作为 P-gp 的底物,与 P-gp 相应底物及抑制剂联合用药时可产生一定的药物相互作用,如紫杉醇与环孢菌素 A 联合应用时,可使紫杉醇的 AUC 提高近 10 倍,并产生严重的毒性作用。

临床上针对肿瘤患者多采用联合应用抗肿瘤药物来达到临床效果,如联合应用乌苯美司和白藜芦醇可产生协同抗肿瘤的作用,因乌苯美司是 PEPT1 的底物,白藜芦醇可促进 PEPT1 的表达,故可增强彼此的抗肿瘤作用。此外,已有研究表明白藜芦醇可作为 P-gp 和 MRP2 的抑制剂,与 P-gp 和 MRP2 的底物甲氨蝶呤联合口服给药时可使甲氨蝶呤的血

药浓度和 AUC 均增加<sup>[57]</sup>。

目前对 HIV 阳性的癌症患者,多采取联合抗逆转录病毒治疗(cART),在进行药物治疗时,不仅多种化疗药物之间可产生 DDI,抗逆转录病毒药物与化疗药物之间也会产生 DDI,其中转运体 OCTs、OATs、MRPs 等介导了药物相互作用<sup>[58]</sup>。蛋白酶抑制剂通过阻止前体蛋白的切割,导致不成熟、无功能病毒颗粒的堆积,阻断病毒复制的晚期而抗 HIV 病毒。所有的蛋白酶抑制剂都是 P-gp 的底物<sup>[58-59]</sup>,对 P-gp 既有诱导作用又有抑制作用<sup>[60]</sup>,因此蛋白酶抑制剂可改变多重水平的 P-gp 底物的化疗药物的药动学,并已证明蛋白酶抑制剂可诱导人肠上皮细胞的药物外排转运体的表达<sup>[61]</sup>。作为 P-gp 底物的紫杉醇,可通过与 P-gp 抑制剂如蛋白酶抑制剂利托那韦来加强紫杉醇的口服生物利用度,但由于蛋白酶抑制剂既是 P-gp 抑制剂又是诱导剂,故二者联合用药时既可能因为血药浓度过高产生毒性反应,又可降低其药效,故二者在联合用药时应更加注意<sup>[55]</sup>。

#### 2.4 血液系统药物的 DDI

依度沙班(Edoxaban)是一种新型的口服抗凝剂,可以抑制 Xa 因子,其位于内在凝血途径和外在凝血途径的汇合处,是凝血级联扩增的主要位点,目前依度沙班正开发用于临床预防血栓,包括预防心房颤动患者的卒中和全身性栓塞<sup>[62]</sup>。依度沙班作为抗凝药在临床上多与抗心律失常药等心血管药物合用,因依度沙班是 P-gp 的底物,而绝大多数心血管药物为 P-gp 的底物或抑制剂,因此当二者联合用药时应特别注意,以免发生出血等危险。如依度沙班与奎尼丁联合用药时可使其 AUC 升高 76.7%, 24 h 浓度升高 11.8%;与维拉帕米联合应用可使其 AUC 升高 52.7%, 24 h 浓度升高 29.1%;与胺碘酮联合用药时可使其 AUC 升高 39.8%, 24 h 浓度降低 25.7%;与决奈达隆联合用药时可使其 AUC 升高 84.5%, 24 h 浓度升高 157.6%;而与地高辛和阿托伐他汀联合用药时变化较小<sup>[63]</sup>。因此,依度沙班与 P-gp 抑制剂联合用药时应警惕 DDI 的发生,尤其当与 P-gp 强抑制剂(如奎尼丁、维拉帕米、胺碘酮、决奈达隆)联合用药时警惕出血的风险。此外,近年来新开发的口服抗凝药如达比加群(dabigatran)、利伐沙班(rivaroxaban)和阿哌沙班(apixaban)也是 P-gp 的底物,故联合用药时也应提高警惕<sup>[63]</sup>。

#### 2.5 抗组胺药物的 DDI

西替利嗪是第二代 H1 受体阻断药,主对皮肤

黏膜过敏、慢性荨麻疹、异位性皮炎等有有效的治疗作用。Mesgari Abbasi M 等<sup>[64]</sup>研究表明西替利嗪为 P-gp 的抑制剂,当与地高辛合用时 0.2  $\mu\text{mol/L}$  的西替利嗪对地高辛的影响较小,10  $\mu\text{mol/L}$  的西替利嗪对地高辛的影响升高,100  $\mu\text{mol/L}$  的西替利嗪对地高辛的影响与维拉帕米对地高辛的影响相似,因此当西替利嗪与 P-gp 的底物联合用药时,尤其治疗浓度与中毒浓度相近的地高辛合用时应警惕 DDI 的发生。

#### 3 结语

随着对转运体研究的深入,将更有助于寻找和研制新药以达到更高疗效并避免不良反应的发生。药物相互作用在临床用药中越来越受到重视,熟悉地掌握转运体介导的药物之间的相互作用在指导临床用药中起到重要的作用,不仅可以使治疗达到预期的效果,还可以避免因血药浓度过大而产生不良反应,尤其对治疗窗狭窄的药物应额外提高警惕。例如口服吸收率低的 P-gp 底物的抗肿瘤药物,可通过联合应用 P-gp 抑制剂来提高口服生物利用度,达到预期效果;对治疗窗狭窄的 P-gp 底物地高辛在联合应用 P-gp 抑制剂时应时刻检测血药浓度以防止地高辛中毒的发生。虽然目前一些药物转运体及作用机制并未完全熟知,但相信随着研究的不断深入,这些问题将会解决,转运体介导的药物相互作用将更受益于疾病的治疗。

#### 参考文献

- [1] 张健,刘克辛. 药物转运体介导的小肠吸收、肾脏排泄与药物相互作用的关系 [J]. 药学学报, 2010, (9): 1089-1094.
- [2] Kusuha H, Sugiyama Y. Role of transporters in the tissue selective distribution and elimination of drugs: transporters in the liver, small intestine, brain and kidney [J]. J Control Release, 2002, 78: 43-54.
- [3] Backman J T, Kyrklund C, Neuvonen M, et al. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin [J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 72(6): 685-691.
- [4] 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, (4): 458-461, 469.
- [5] Nakanishi T, Tamai I. Interaction of drug or food with drug transporters in intestine and liver [J]. Curr Drug Metab, 2015, 16(9): 753-764.
- [6] 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.
- [7] Walgren R A, Lin J T, Kinne R K H, et al. Cellular uptake of dietary flavonoid quercetin 4' -beta -glucoside by sodium -dependent glucose transporter SGLT1 [J]. Pharmacol Exp Ther, 2000, 294(3): 837-843.
- [8] Devineni D, Polidori D. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-drug interaction profile of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor [J]. Clin Pharmacokinetics, 2015, 54(10): 1027-1041.
- [9] Boll M, Daniel H, Gasnier B. The SLC36 family: proton-coupled transporters for the absorption of selected amino acids from extracellular and intracellular proteolysis [J]. Pflügers Archiv, 2004, 447(5): 776-779.
- [10] Thwaites David T, Anderson Catriona M H. Deciphering the mechanisms of intestinal imino (and amino) acid transport: the redemption of SLC36A1 [J]. Biochimica et Biophysica Acta.2007, 1768(2): 179-197.
- [11] Thwaites D T, Anderson C M. The SLC36 family of proton-coupled amino acid transporters and their potential role in drug transport [J]. Br J Pharmacol, 2011, 164: 1802-1816.
- [12] Voigt V, Laug L, Zebisch K, et al. Transport of the areca nut alkaloid arecaidine by the human proton-coupled amino acid transporter 1 (hPAT1) [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(4): 582-590.
- [13] Thwaites D T, Basterfield L, McCleave P M, et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) transport across human intestinal epithelial (Caco-2) cell monolayers [J]. Br J Pharmacol, 2000, 129(3): 457-464.
- [14] Metzner L, Neubert K, Brandsch M. Substrate specificity of the amino acid transporter PAT1 [J]. Amino Acids, 2006, 31(2): 111-117.
- [15] Boll M, Foltz M, Anderson C M, et al. Daniela. Substrate recognition by the mammalian proton-dependent amino acid transporter PAT1 [J]. Mol Membr Biol, 2003, 20(3): 261-269.
- [16] Voigt V, Laug L, Zebisch K, et al. Transport of the areca nut alkaloid arecaidine by the human proton-coupled amino acid transporter 1 (hPAT1) [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(4): 582-590.
- [17] 匡健, 黄鑫, 江振洲, 等. 肠道药物转运体对药物吸收的研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2015(3): 279-282.
- [18] Kennedy K M, Dewhirst M W. Tumor metabolism of lactate: the influence and therapeutic potential for MCT and CD147 regulation [J]. Future Oncol, 2010, 6(1): 127-148.
- [19] Jonker J W, Wagenaar E, Mol Caam, et al. Reduced hepatic uptake and intestinal excretion of organic cations in mice with a targeted disruption of the organic cation transporter1 gene [J]. Mol Cell Biol, 2001, 21: 5471.
- [20] MacDonald C, Shao D, Oli A, et al. Characterization of Calu -3 cell monolayers as a model of bronchial epithelial transport: organic cation interaction studies [J]. Drug Targeting, 2013, 21(1): 97-106.
- [21] Wen J H, Wei X H, Zhou J, et al. The role of drug transporters in the pharmacokinetics of antibiotics [J]. Curr Drug Metab, 2016, 17(8): 799-805.
- [22] Müller J, Keiser M, Drozdik M, et al. Expression, regulation and function of intestinal drug transporters: an update [J]. Biol Chem, 2017, 398(2): 175-192.
- [23] Choi J S, Choi I, Choi D H. Effects of nifedipine on the pharmacokinetics of repaglinide in rats: Possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by nifedipine. [J]. Pharmacol Rep, 2013, 65(5): 1422-1430.
- [24] Zhang G, Ou R, Li F, et al. Regulation of drug-metabolizing enzymes and efflux transporters by Astragali radix decoction and its main bioactive compounds: Implication for clinical drug-drug interactions [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 180: 104-113.
- [25] 陈芬燕, 郭 韧, 张毕奎. 丹参酮IIA 的心血管药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, (9): 1649-1653.
- [26] Yin Y, Yang M, Wang Y, et al. Tanshinone IIA Increases mRNA expression of efflux transporters in cultured human intestinal cell [J]. Am J Chin Med, 2010, 38(5): 995-1004.
- [27] 张言玉, 沈智杰, 王肖龙. 转运体介导的心血管系统中西药物相互作用研究进展 [J]. 中成药, 2017(1):143-147.
- [28] 高洋洋, 赖 泳. 药物代谢酶和转运蛋白介导的灯盏花素药物相互作用研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2014(1): 76-79.
- [29] You H S, Zhang H F, Dong Y L. et al. Absorption and transportation characteristics of scutellarin and scutellarein across Caco-2 monolayer model [J]. Am J Epidemiol, 2010, 8(9): 863.
- [30] de Mey C, Althaus M, Ezan E, et al. Erythromycin increases plasma concentrations of alpha-dihydroergocryptine in humans [J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 70(2): 142-148.
- [31] Matsson E M, Eriksson U G, Knutson L, et al. Biliary excretion of ximelagatran and its metabolites and the influence of erythromycin following intrainestinal administration to healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(5): 770-783.
- [32] Pohl O, Osterloh I, Gotteland J P. Effects of erythromycin

- at steady-state concentrations on the pharmacokinetics of ulipristal acetate [J]. *J Clinical Pharm Ther*, 2013, 38(6): 512-517.
- [33] Blode H, Zeun S, Parke S, et al. Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women [J]. *Contraception*, 2012, 86(4): 337-344.
- [34] Greenblatt D J, Harmatz J S. Ritonavir is the best alternative to ketoconazole as an index inhibitor of cytochrome P450-3A in drug-drug interaction studies [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 342-350.
- [35] Davis M W, Wason S, Digiacinto J L. Colchicine-antimicrobial drug interactions: what pharmacists need to know in treating gout [J]. *Consult Pharm*, 2013, 28(3): 176-183.
- [36] Hegazy S K, Mabrouk M M, Elsisi A E, et al. Effect of clarithromycin and fluconazole on the pharmacokinetics of montelukast in human volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(9): 1275-1280.
- [37] Maeda T, Takahashi K, Ohtsu N, et al. Identification of influx transporter for the quinolone antibacterial agent levofloxacin [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 4(1): 85-94.
- [38] Pal D, Mitra A K. MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2006, 1(3): 323-339.
- [39] 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.
- [40] 贺敏, 黄仁彬, 刘曦. 利福平对细胞色素 P450 超家族及其相关药物的作用 [J]. *中国药房*, 2006, 17(21): 1664-1666.
- [41] Arakawa H, Kamioka H, Kanagawa M, et al. Possible interaction of quinolone antibiotics with peptide transporter 1 in oral absorption of peptide-mimetic drugs [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2016, 37(1): 39-45.
- [42] Levitzki A. Tyrosine kinase inhibitors: views of selectivity, sensitivity, and clinical performance [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 161-185.
- [43] 马晨, 刘海燕. 小分子酪氨酸激酶抑制剂由转运体介导的药物相互作用 [J]. *中国新药与临床杂志*. 2015(2): 87-93.
- [44] 邹彬, 石庆之. 第三代 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂普纳替尼 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2014(5): 329-333.
- [45] 董朝蓬, 马慧丽, 王立峰. 酪氨酸激酶抑制剂在中国的研发及市场状况分析 [J]. *中国新药杂志*, 2014(3): 243-246.
- [46] Thomas J, Wang L, Clark R E, et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance [J]. *Blood*, 2004, 104(12): 3739-3745.
- [47] Minematsu T, Giacomini K M. Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion proteins [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(3): 531-539.
- [48] Druker B J, Talpaz M, Resta D J, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR- ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1031-1037.
- [49] Dohse M, Scharenberg C, Shukla S, et al. Comparison of ATP- binding cassette transporter interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(8): 1371-1380.
- [50] Giannoudis A, Davies A, Lucas C M, et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implications for the treatment of imatinibresistant chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008, 112 (8): 3348-3354.
- [51] Davies A, Jordanides Ne, Giannoudis A, et al. Nilotinib concentration in cell lines and primary CD34 (+) chronic myeloid leukemia cells is not mediated by active uptake or efflux by major drug transporters [J]. *Leukemia*, 2009, 23(11): 1999-2006.
- [52] Hiwase D K, White D, Zrim S, et al. Nilotinib- mediated inhibition of ABCB1 increases intracellular concentration of dasatinib in CML cells: implications for combination TKI therapy [J]. *Leukemia*, 2010, 24(3): 658-660.
- [53] Perry J, Ghazaly E, Kitromilidou C, et al. A synergistic interaction between lapatinib and chemotherapy agents in a panel of cell lines is due to the inhibition of the efflux pump BCRP [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(12): 3 322.
- [54] 张师, 王明霞, 冯章英, 等. 靶向抗肿瘤药物的药理学相互作用研究进展 [J]. *中国药房*. 2016(20): 2871-2874.
- [55] Flepisi B T, Bouic P, Sissolak G, et al. Drug-drug interactions in HIV positive cancer patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(5): 665-677.
- [56] Velingkar V S, Dandekar V D. Modulation of P-glycoprotein mediated multidrug resistance (Mdr) in cancer using chemosensitizers [J]. *Int J Pharma Sci Res*, 2010, 1(2): 104-111.
- [57] 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:

- 27-35.
- [58] Rathbun R C, Liedtke M D. Antiretroviral drug interactions: Overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management [J]. *Pharmaceutics*, 2011, 3(4): 745-781.
- [59] Acosta E P. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002: S11-S18.
- [60] Zha W, Wang G, Xu W, et al. Inhibition of P-Glycoprotein by HIV protease inhibitors increases intracellular accumulation of berberine in murine and human macrophages [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54349.
- [61] Zastre J A, Chan G N, Ronaldson P T, et al. Upregulation of P-glycoprotein by HIV protease inhibitors in a human brain microvessel endothelial cell line [J] *Neurosci Res*, 2009, 87(4): 1023-1036.
- [62] Eriksson B I, Quinlan D J, Eikelboom J W. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism [J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 41-57.
- [63] Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13(5): 331-342.
- [64] Mesgari Abbasi M, Valizadeh H, Hamishekar H, et al. The effects of cetirizine on P-glycoprotein expression and function *in vitro* and *in situ* [J]. *Adv Pharm Bull*, 2016, 6(1): 111-118.