

药物转运体多态性对药物处置和个体化治疗的影响

田冠芳, 陈玥雯, 杨紫薇, 王晓良, 王 泽*

天津药物研究院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301

摘要: 药物转运体作为调控药物跨膜转运的核心膜蛋白, 通过 ATP 水解或离子/浓度梯度驱动的运输机制, 介导药物、内源性生物活性分子及外源性毒素的跨膜转运过程, 在药物吸收、分布、代谢与排泄过程中发挥关键作用。这类蛋白主要分为 ATP 结合盒转运体和溶质载体转运体两大家族。研究表明, 转运体基因的单核苷酸多态性可通过改变其表达水平、转运活性或底物亲和力, 显著影响药物的药动力学特征及疗效与安全性。近年来, 随着药物基因组学的快速发展, 相关研究已从分子机制解析逐步延伸至临床实践。系统综述与药物处置密切相关的转运体基因多态性, 重点解析其对药动力学参数、临床疗效及不良反应的影响, 旨在为精准用药提供遗传学依据, 推动个体化治疗策略的优化。

关键词: 转运体; 单核苷酸多态性; ATP 结合盒转运体家族; 溶质载体转运体家族; 药物处置; 个体化治疗

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)10-3027-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.029

Impact of drug transporter polymorphisms on drug disposition and personalized therapy

TIAN Guanfang, CHEN Yuewen, YANG Ziwei, WANG Xiaoliang, WANG Ze

National Key Laboratory of Drugability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: Drug transporters, as core membrane proteins regulating the transmembrane transport of drugs, mediate the transmembrane transport of drugs, endogenous bioactive molecules, and exogenous toxins through ATP hydrolysis or ion/concentration gradient-driven transport mechanisms, playing a crucial role in drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. These proteins are mainly classified into two families: ATP-binding cassette transporters and solute carrier transporters. Studies have shown that single nucleotide polymorphisms in transporter genes can significantly affect the pharmacokinetic characteristics and efficacy and safety of drugs by altering their expression levels, transport activities, or substrate affinities. In recent years, with the rapid development of pharmacogenomics, related research has gradually extended from molecular mechanism analysis to clinical practice. This systematic review focuses on the polymorphisms of transporters closely related to drug disposition, particularly their impact on pharmacokinetic parameters, clinical efficacy, and adverse reactions, aiming to provide genetic evidence for precision medicine and promote the optimization of personalized therapeutic strategies.

Key words: transporters; single nucleotide polymorphism; ATP-binding cassette transporter family; solute carrier transporter family; drug disposition; personalized therapeutic

药物转运体是一类不可或缺的膜蛋白, 通过 ATP 水解或离子/浓度梯度驱动的机制, 介导药物、内源性生物活性分子及外源性毒素的跨膜转运。其对药物吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 过程的调控作用, 直接影响药物的临床安全性和治疗效

果。基于序列同源性及转运机制差异, 转运体通常可分为 2 个家族: ATP 结合盒转运体家族 (ABC) 和溶质载体转运体家族 (SLC)。

在药物研发过程中, 全面分析 ADME 特性是确保药物安全有效的重要前提。转运体基因中的单核

收稿日期: 2025-04-09

基金项目: 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室 (天津药物研究院) 自主研究课题资助项目 (712024001)

作者简介: 田冠芳, 硕士研究生, 助理研究员, 研究方向为药动学。E-mail: tianguanfang@tipr.com.cn

*通信作者: 王 泽, 博士, 副研究员, 研究方向为药动学。E-mail: wangze@tipr.com.cn

苷酸多态性 (SNP) 等遗传变异, 会导致转运蛋白表达水平或功能发生变化, 进而影响药物的药动学参数。因此, 深入研究药物转运体多态性对实现精准医疗具有重要意义。本文系统综述了与药物处置相关的重要转运体多态性研究进展, 重点聚焦 ABC 家族中的乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、多药耐药蛋白 1 (MDR1) 以及 SLC 家族中的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)、多药及毒性化合物外排转运体 (MATE)。

1 ABC

ABC 是一类具有广泛底物特异性的跨膜转运体, 广泛存在于人体内各类细胞和组织中, 在维持机体脂质稳态、介导内源性代谢产物与外源性化合物的跨膜转运中发挥关键作用。目前, 人类基因组共发现 48 种 ABC 转运体基因, 其中 44 种编码膜转运体, 分属 A、B、C、D、G 共 5 个亚族^[1]。这些膜转运体中, 部分与药物处置及转运体功能障碍相关疾病的通路密切关联, 常作为药物研发的潜在靶点。其中, BCRP 和 MDR1 因分布在影响药物分布和代谢的组织器官, 与药物 ADME 过程密切关联; 二者存在多种 SNPs, 部分变异可能导致药物处置及临床药效的个体差异。

1.1 BCRP

BCRP 是人类重要的外排转运体之一, 在肝脏、肾脏、肺、大脑、胎盘、睾丸和小肠中均有广泛表达, 可利用 ATP 水解产生的能量将药物和内源性分子排出细胞^[2]。BCRP 具有高度的基因多态性, 人类基因组中已鉴定出 800 多个 SNPs, 其中 Q141K (421C>A) 和 V12M (34G>A) 最为常见, 这两种突变由 Honjo 等^[3]于 2002 年通过对 90 个不同种族来源的 DNA 样本测序发现, 在人群中的突变频率分别为 15% 和 12%^[4-5]。

1.1.1 Q141K (421C>A) 临床研究显示, Q141K (421C>A) 突变可使尿酸转运率较野生型 BCRP 降低 53% ($P<0.001$), 与高血清尿酸水平及痛风风险增加相关, 白人中至少 10% 的痛风病例可归因于这一致病变异^[6]。该突变还会延长痛风治疗药物别嘌醇的体内半衰期, 缩小其分布容积, 进而影响临床治疗^[7]。

格列本脲常用于治疗 II 型糖尿病和妊娠期糖尿病, 胎盘中的 BCRP 可减少胎儿对该药的暴露; 但体外实验证明, Q141K (421C>A) 突变会显著

升高格列本脲的转运常数 (K_t) 和最大转运速率 (V_{max}), 可能削弱胎盘的屏障作用, 增加胎儿的药物暴露量^[8]。

此外, 该突变还可会使呋喃妥因、舒尼替尼、磺胺吡啶等药物的血药浓度升高, 以及阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀等药物的药时曲线下面积 (AUC) 增大^[9-10]。

1.1.2 V12M (34G>A) 在 515 名接受吉非替尼治疗的非小细胞肺癌患者中, 携带 V12M (34G>A) 突变的患者发生皮肤毒性的风险显著增加^[11]。另一项针对 148 名接受新辅助蒽环类药物化疗的乳腺癌患者的研究显示, 该突变与患者总生存期 (OS) 显著相关, 携带 AA 基因型者的 OS 为 166 个月, 而 GG 基因型携带者为 127 个月^[12], 这可能与 V12M 突变导致 BCRP 外排功能下降, 细胞内药物浓度升高有关。

1.2 MDR1

MDR1 在胃肠道上皮细胞、肝窦状隙胆管膜、肾近端小管细胞以及血脑屏障内皮细胞中高表达, 通过主动外排机制调控外源性物质 (如化疗药物) 的跨膜转运, 显著影响药物生物利用度及组织分布。MDR1 多种 SNPs 已被证实可影响药物 ADME 过程, 其中, I1145I (3435C>T)、S893A/T (2677G>T/A)、G412G (1236C>T) 等受到较多关注。

1.2.1 I1145I (3435C>T) 3435C>T 是位于 26 号外显子的无意义突变, 虽不改变目标蛋白的氨基酸序列, 但可影响蛋白质的翻译速率、折叠以及活性, 进而改变 MDR1 底物的药动学特征^[13], 该 SNP 由 Hoffmeyer 等^[14]在德国高加索人群中首次发现。

在肾脏移植患者中, 携带 3435C>T 的患者接受他克莫司治疗后, 急性排异风险更低, 这可能与突变改变他克莫司的药动学行为有关^[12], 有文献报道, 3435C>T 可使他克莫司的血药峰浓度 (C_{max}) 升高^[15]。针对抗癫痫药物的体外研究显示, 3435C>T 对卡马西平的耐药性更高, 能显著增强细胞对其的外排能力; 而对苯巴比妥则相反, 会降低细胞的外排能力^[16]。

在 II 型糖尿病治疗中, 携带 3435C>T 患者使用达格列净时, 药物的 C_{max} 、0 至无穷大时间的药时曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$) 和 0~1 h 药时曲线下面积 (AUC_{0-1}) 均更高^[17]。在俄罗斯人群中, 3435C>T 型患者对牛皮癣治疗药物环孢素表现出负应答^[18], 推测与该突变降低环孢素外排, 导致血液中药物浓度

下降有关。此外, 3435C>T 还会影响地高辛 AUC 值 (使其升高)^[14]及氟伐他汀的 $C_{\max}$ (使其升高)^[19]等。

1.2.2 S893A/T (2677G>T/A) S893A/T (2677G>T/A) 突变可导致阿托伐他汀在细胞毒实验中的半数抑制浓度 (IC_{50}) 显著降低, 推测该突变可能与阿托伐他汀引起的肝损伤有关^[20]。在我国维吾尔族儿童癫痫患者中, 携带该突变者体内左乙拉西坦浓度升高, 可能对治疗效果产生影响^[21]。

1.2.3 G412G (1236C>T) 1236C>T 是位于 12 号外显子的无意义突变, 因稀有密码子的使用而影响蛋白折叠^[22]。在 LLC-PK1 细胞转运罗丹明的实验中, 1236C>T 可显著抑制转运能力^[23]。在儿童扁桃腺切除手术中, 采用丙泊酚-瑞芬太尼麻醉时, 携带 1236C>T 的患者可能因药物清除速率受影响而术后清醒较晚^[24]。在丙肝治疗中, 携带该突变的患者血浆中特拉匹韦含量高于野生型患者^[25]。此外, 在亚洲慢性髓系白血病患者中, 1236C>T 与伊马替尼耐药相关, 可能导致临床药效不佳^[26], 推测与该突变使伊马替尼血药浓度下降有关。

2 SLC

2.1 OATP

人类 OATP 家族由 11 个成员组成, 根据氨基酸同源性可分为 OATP1~OATP6 共 6 个亚族。该家族转运系统具有广泛的底物特异性, 可介导类固醇激素、甲状腺素、他汀类降脂药、抗生素、抗病毒药物以及抗肿瘤药物等内源性物质和外源性药物的跨膜转运^[27]。在肝脏药物代谢环节中, OATP1B1 和 OATP1B3 作为典型的摄入型转运体发挥关键作用。二者特异性分布于肝窦内皮细胞的基底膜侧, 通过主动摄取机制将门静脉循环中的药物底物转运至肝细胞内进行生物转化^[28], 其功能状态直接影响药物的消除率和系统暴露量。这种与药物处置的密切关联, 使 OATP 成为药物相互作用研究和剂量优化的重要靶点。

2.1.1 OATP1B1 2000 年, Tamai 等^[29]发现了 OATP1B1 的 2 个 SNP: V174A (521T>C) 和 N130D (388A>G), 这 2 个 SNP 是 OATP1B1 中已识别的近 50 个非同义突变中研究最为广泛的 2 种。

(1) V174A (521T>C): 该突变可使 OATP1B1 在 S659 和 S663 位点的磷酸化修饰水平显著提高, 且这 2 个位点的磷酸化与 K650 位点的赖氨酸乙酰化呈现协同增强趋势, 导致转运功能较野生型下降^[30]。其对药物的影响包括: 增加辛伐他汀

和洛伐他汀服用者发生肌病或横纹肌溶解症的风险^[31], 据推测可能与血浆 AUC 上升有关; 使甲氨蝶呤使用者的肝毒性风险增至野生型患者的 1.9 倍^[32], 这可能与药物清除能力下降有关; 在成人肾移植患者中, 与他克莫司联用时, 会显著降低霉酚酸 (MPA) 的 6~12 h 药时曲线下面积 (AUC_{6-12})^[33]; 此外, 还可导致瑞格列奈的 AUC 升高^[34], 伊立替康血浆暴露量增加^[35]等。

(2) N130D (388A>G): 绝对蛋白质定量结果显示, GG 基因型的蛋白水平显著高于 AA 基因型^[36]。该突变可增强 OATP1B1 转运体活性, 导致他汀类药物血浆浓度降低^[37]。具体表现包括: 在埃及高胆固醇血症患者中, 携带该突变者使用阿托伐他汀治疗后的三酰甘油水平存在性别差异^[38]; 健康志愿者注射洛伐他汀后, 该突变会使洛伐他汀酸的血浆 AUC 降低^[39]。

2.1.2 OATP1B3 OATP1B3 中, S112A (334T>G) 和 M233I (699G>A) 2 种突变在不同种族的人群中广泛存在, 可改变转运功能并影响部分药物的药动学特征。2004 年, Letschert 等^[40]已对这 2 个突变进行了体外实验分析。

(1) M233I (699G>A): 在 HEK293T 的体外实验中, 与野生型相比, 该突变会降低格列本脲和格列吡嗪的 $V_{\max}$ 和清除率 (CL)^[41]。

(2) S112A (334T>G) 与 M233I (699G>A) 的联合影响: 在肺移植后接受霉酚酸治疗的患者中, 携带这 2 种突变者的 1 年及 3 年生存率低于野生型患者, 且非最小急性排斥反应风险增加^[42], 推测与体内霉酚酸有效浓度降低有关; 在接受他克莫司治疗的肾移植患者中, 携带这 2 种突变纯合型的患者, 其血中他克莫司浓度高于中位数的风险是野生型或杂合型患者的 14.3 倍^[43]。

2.2 OAT

OAT 可介导低相对分子质量有机阴离子、中性化合物及部分有机阳离子的跨膜转运, 系统进化分析显示, OAT 在人类与啮齿类动物间呈现高度保守性。不同亚型的 OAT 分布具有特异性: OAT1 在哺乳动物组织中呈高度局限化分布, 几乎仅存在于肾脏近端小管基底外侧膜; 而 OAT3 则具有更广泛的表达, 除了肾脏外, 还见于脉络丛、脑毛细血管内皮细胞和视网膜中。

2.2.1 OAT1 Bleasby 等^[44]在 2005 年对非洲、亚洲、高加索等人种的基因测序中发现, OAT1 存在

20 个 SNP, 其中 R50H (149G>A) 和 K525I 为非同义突变; 动力学研究发现, R50H 可降低核苷磷酸酯类似物阿德福韦、西多福韦和替诺福韦米氏常数 (K_m)。Fujita 等^[45]在 276 个不同种族的样本中发现 *OAT1* 的 12 个 SNP, 其中, R454Q (1360G>A) 对底物对氨基马尿酸、赭曲霉毒素 A 和甲氨蝶呤无转运功能, 而 R50H (149G>A) 和 R293W (877C>T) 对上述底物的转运功能正常。

2.2.2 OAT3 2006 年, Erdman 等^[46]对来自非裔、欧洲裔、亚裔、西班牙裔等 270 人的 *OAT3* 的序列分析发现, 3 种突变频率较高 (均超 1%): V281A (842T>C)、I305F (913A>T) 和 V448I (1342G>A)。其中, V281A 在非裔中频率达 6%, I305F 在亚裔中频率可达到 3.5%; 体外实验显示, R149S (445C>T)、Q239Stop、I260R (779T>G) 可导致 *OAT3* 功能完全丧失, R277W (829C>T) 和 I305F (913A>T) 则会导致转运能力下降。2013 年, Yee 等^[47]的体外实验证实, 与野生型相比, I305F (913A>T) 对头孢噻肟的转运能力、 V_{max} 均降低; 其体内实验也证实, 该突变会导致头孢噻肟的肾脏 CL 下降。

2.3 OCT

OCT 属于 SLC22 家族, 其亚型 OCT1、OCT2、OCT3 在人体组织中分布具有特异性: OCT1 主要表达于肠上皮细胞和肝细胞的基底外侧膜上, OCT2 表达于肾脏近端肾小管细胞的基底外侧膜^[48], OCT3 则在肝脏、大脑、心脏、胎盘等组织广泛分布。该家族成员的 SNPs 可显著改变二甲双胍、拉米夫定及铂类化疗药物等底物的药动学行为, 通过调控药物 ADME 影响临床疗效及安全性。

2.3.1 OCT1 2002 年, Kerb 等^[49]对 57 名高加索人 *OCT1* 的突变筛查, 共鉴定出了 25 个突变。其中, 国际转运体联盟建议在药物基因组学研究中应着重关注以下 5 个 SNP: R61C (181C>T)、C88R (262T>C)、G401S (1201G>A)、M420del 和 G465R (1393G>C)。

R61C (181C>T) 可降低对 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (MPP^+)、三乙胺离子 (EA^+)、吗啡、二甲双胍、托烷司琼、去甲基曲马多、去溴苯福林、酪胺、野百合碱等底物的摄取能力, 其余 4 种 SNP 对上述底物的摄取能力也有相似的降低作用^[50]。Tzvetko 等^[51]的研究进一步证实, M420del 可显著降低吗啡的摄入量; R61C (181C>T)、G401S (1201G>A)、

M420del/G465R (1393G>C) 和 C88R (262T>C) 还可显著降低曲坦类药物摄取。

2.3.2 OCT2 2002 年, Leabmann 等^[52]对高加索人、非裔美国人、亚裔美国人、墨西哥裔美国人及太平洋岛民等群体的基因分析发现, *OCT2* 基因存在 28 种遗传变异。其中, 非同义突变 S270A (808T>G) 可降低 *OCT2* 对某些底物的转运能力。具体表现为: 在戒烟治疗中, 携带该突变的患者接受尼古丁替代疗法或伐尼克兰治疗时疗效更优, 推测与转运能力降低导致的血浆药物有效浓度上升有关^[53]; 在亚洲人群非小细胞肺癌患者中, 该突变与铂类化疗后的肝毒性和血液毒性相关, 可能因转运能力下降使血浆药物浓度升高所致^[54]。

2.4 MATE

MATE 主要分布于肾近端小管细胞的刷状缘膜系统, 通过主动外排机制介导底物跨膜转运, 参与多种抗菌药物及抗肿瘤药物的肾小管分泌过程。其外排功能可显著降低细胞内药物浓度, 是病原菌获得性耐药及肿瘤细胞化疗抵抗的重要机制。基于基因同源性差异, *MATE* 可分为 *MATE1* 和 *MATE2-K* 2 个亚型。

目前, *MATE1* 和 *MATE2-K* 中已经分别鉴定出 900 多种 SNP。2009 年, Ha Choi 等^[55]和 Becker 等^[56]分别对 *MATE1* 的非编码突变 rs2252281 和 rs2289669 进行了分析和鉴定。研究显示, *MATE1* 的 rs2252281 和 rs2289669 与二甲双胍治疗后显著的降糖效应呈正相关, 而 *MATE2-K* 的相关变异则可能削弱二甲双胍的降糖效果^[57]。此外, 在亚洲人群非小细胞肺癌患者中, *MATE1* 的 rs2289669 还被发现与铂类化疗后的血液毒性相关^[58]。

3 结语与展望

药物转运体作为关键的膜蛋白, 在药物处置过程中发挥着不可或缺的作用。*BCRP*、*MDR1*、*OATP*、*OAT* 等转运体中存在大量 SNP, 这些 SNP 对药动学、药效学、不良反应以及药物耐受性等方面产生了显著影响。同时, 转运体的多态性不仅影响药物的药动学, 还可能影响药物疗效和不良反应的发生。此外, 转运体的多态性在个体化用药中也具有重要意义, 通过了解患者的转运体基因型, 可以预测药物在体内的转运和代谢情况, 从而指导临床用药, 提高药物的疗效和安全性。

综上所述, 药物转运体的多态性对药物处置具有重要影响, 是药物研发和个体化用药中的重要考

虑因素。未来研究应进一步探索药物转运体多态性对多种疾病和药物的全面影响,结合高通量基因组学技术,建立大规模、多种族的遗传学数据库。同时,加强转运体多态性与临床药效和毒性间关系的系统研究,为精准医疗的发展奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Alam A, Locher K P. Structure and mechanism of human ABC transporters [J]. Annu Rev Biophys, 2023, 52: 275-300.
- [2] Gorczyca L, Aleksunes L M. Transcription factor-mediated regulation of the BCRP/*ABCG2* efflux transporter: A review across tissues and species [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(3): 239-253.
- [3] Honjo Y, Morisaki K, Huff L M, et al. Single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis in the ABC half-transporter *ABCG2* (MXR/BCRP/ABCP1) [J]. Cancer Biol Ther, 2002, 1(6): 696-702.
- [4] Consortium U. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2025 [J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D609-D617.
- [5] Zamber C P, Lamba J K, Yasuda K, et al. Natural allelic variants of breast cancer resistance protein (BCRP) and their relationship to BCRP expression in human intestine [J]. Pharmacogenetics, 2003, 13(1): 19-28.
- [6] Woodward O M, Kötting A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, *ABCG2*, with a common functional polymorphism causing gout [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(25): 10338-10342.
- [7] Vora B, Brackman D J, Zou L, et al. Oxypurinol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers: Influence of BCRP Q141K polymorphism and patient characteristics [J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(4): 1431-1443.
- [8] Pollex E K, Anger G, Hutson J, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP)-mediated glyburide transport: Effect of the C421A/Q141K BCRP single-nucleotide polymorphism [J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(5): 740-744.
- [9] Keskitalo J E, Pasanen M K, Neuvonen P J, et al. Different effects of the *ABCG2* c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin [J]. Pharmacogenomics, 2009, 10(10): 1617-1624.
- [10] Keskitalo J E, Zolk O, Fromm M F, et al. *ABCG2* polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin [J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 86(2): 197-203.
- [11] Tang L N, Zhang C L, He H R, et al. Associations between *ABCG2* gene polymorphisms and gefitinib toxicity in non-small cell lung cancer: A Meta-analysis [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 665-675.
- [12] Wu H Z, Liu Y, Kang H, et al. Genetic variations in *ABCG2* gene predict breast carcinoma susceptibility and clinical outcomes after treatment with anthracycline-based chemotherapy [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 279109.
- [13] Korkor M S, El-Desoky T, Mosaad Y M, et al. Multidrug resistant 1 (*MDR1*) C3435T and G2677T gene polymorphism: Impact on the risk of acute rejection in pediatric kidney transplant recipients [J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 57.
- [14] Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with *P*-glycoprotein expression and activity *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(7): 3473-3478.
- [15] Larsen U L, Olesen L H, Nyvold C G, et al. Human intestinal *P*-glycoprotein activity estimated by the model substrate digoxin [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2007, 67(2): 123-134.
- [16] Shen X M, Cheng J. Effects of *MDR1* (C3435T) polymorphism on resistance, uptake, and efflux to antiepileptic drugs [J]. DNA Cell Biol, 2019, 38(3): 250-255.
- [17] Hwang J G, Jeong S I, Kim Y K, et al. Common *ABCB1* SNP, C3435T could affect systemic exposure of dapagliflozin in healthy subject [J]. Transl Clin Pharmacol, 2022, 30(4): 212-225.
- [18] Chernov A, Kilina D, Smirnova T, et al. Pharmacogenetic study of the impact of *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on the response to cyclosporine in psoriasis patients [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(11): 2441.
- [19] Zhou Q, Ruan Z R, Yuan H, et al. CYP2C9*3(1075A>C), *MDR1* G2677T/A and *MDR1* C3435T are determinants of inter-subject variability in fluvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers [J]. Arzneimittelforschung, 2012, 62(11): 519-524.
- [20] Fukunaga K, Nakagawa H, Ishikawa T, et al. *ABCB1* polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population [J]. BMC Genet, 2016, 17(1): 79.
- [21] Zhao T, Yu J, Wang T T, et al. Impact of *ABCB1* polymorphism on levetiracetam serum concentrations in

- epileptic uygur children in China [J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(6): 886-892.
- [22] Tulsyan S, Mittal R D, Mittal B. The effect of *ABCB1* polymorphisms on the outcome of breast cancer treatment [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2016, 9: 47-58.
- [23] Salama N N, Yang Z P, Bui T, et al. *MDR1* haplotypes significantly minimize intracellular uptake and transcellular P-gp substrate transport in recombinant LLC-PK1 cells [J]. J Pharm Sci, 2006, 95(10): 2293-2308.
- [24] Zhang Y L, Li Y P, Wang H F, et al. Correlation of *MDR1* gene polymorphism with propofol combined with remifentanyl anesthesia in pediatric tonsillectomy [J]. Oncotarget, 2017, 9(29): 20294-20303.
- [25] Cusato J, Allegra S, De Nicolò A, et al. *ABCB11* and *ABCB1* gene polymorphisms impact on telaprevir pharmacokinetic at one month of therapy [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 69: 63-69.
- [26] Zu B L, Li Y J, Wang X, et al. *MDR1* gene polymorphisms and imatinib response in chronic myeloid leukemia: A Meta-analysis [J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(5): 667-677.
- [27] Shan Z Y, Yang X M, Liu H H, et al. Cryo-EM structures of human organic anion transporting polypeptide OATP1B1 [J]. Cell Res, 2023, 33(12): 940-951.
- [28] Gong I Y, Kim R B. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2013, 28(1): 4-18.
- [29] Tamai I, Nezu J, Uchino H, et al. Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 273(1): 251-260.
- [30] Tambe V, Soderblom E J, Kayesh R, et al. Regulation of organic anion transporting polypeptide 1B1 transport function by concurrent phosphorylation and lysine-acetylation: A novel posttranslational regulation mechanism [J]. Mol Pharmacol, 2025, 107(2): 100007.
- [31] Lu B, Sun L, Seraydarian M, et al. Effect of *SLCO1B1* *T521C* on statin-related myotoxicity with use of lovastatin and atorvastatin [J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(3): 733-740.
- [32] Han J M, Choi K H, Lee H H, et al. Association between *SLCO1B1* polymorphism and methotrexate-induced hepatotoxicity: A systematic review and Meta-analysis [J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(1): 75-79.
- [33] Sun S S, Shao K, Lu J Q, et al. Influence of calcineurin inhibitors and genetic polymorphism of transporters on enterohepatic circulation and exposure of mycophenolic acid in Chinese adult renal allograft recipients [J]. J Clin Pharmacol, 2023, 63(4): 410-420.
- [34] Niemi M, Backman J T, Kajosaari L I, et al. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 77(6): 468-478.
- [35] Teft W A, Welch S, Lenehan J, et al. OATP1B1 and tumour OATP1B3 modulate exposure, toxicity, and survival after irinotecan-based chemotherapy [J]. Br J Cancer, 2015, 112(5): 857-865.
- [36] Michalska K, Balcerzak E, Jeleń A, et al. Effects of the *SLCO1B1* A388G single nucleotide polymorphism on the development, clinical parameters, treatment, and survival of multiple myeloma cases in a Polish population [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(2): 1447-1458.
- [37] Prado Y, Saavedra N, Zambrano T, et al. *SLCO1B1* c.388A>G polymorphism is associated with HDL-C levels in response to atorvastatin in Chilean individuals [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 20609-20619.
- [38] Shabana M F, Mishriki A A, Issac M S M, et al. Do *MDR1* and *SLCO1B1* polymorphisms influence the therapeutic response to atorvastatin? A study on a cohort of Egyptian patients with hypercholesterolemia [J]. Mol Diagn Ther, 2013, 17(5): 299-309.
- [39] Tornio A, Vakkilainen J, Neuvonen M, et al. *SLCO1B1* polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of lovastatin acid [J]. Pharmacogenet Genomics, 2015, 25(8): 382-387.
- [40] Letschert K, Keppler D, König J. Mutations in the *SLCO1B3* gene affecting the substrate specificity of the hepatocellular uptake transporter OATP1B3 (OATP8) [J]. Pharmacogenetics, 2004, 14(7): 441-452.
- [41] Yang F Y, Liu L L, Chen L, et al. OATP1B3 (699G>A) and CYP2C9*2, *3 significantly influenced the transport and metabolism of glibenclamide and glipizide [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 18063.
- [42] Tague L K, Byers D E, Hachem R, et al. Impact of *SLCO1B3* polymorphisms on clinical outcomes in lung allograft recipients receiving mycophenolic acid [J]. Pharmacogenomics J, 2020, 20(1): 69-79.
- [43] Boivin A A, Cardinal H, Barama A, et al. Influence of *SLCO1B3* genetic variations on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2013, 28(3): 274-277.
- [44] Bleasby K, Hall L A, Perry J L, et al. Functional consequences of single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter hOAT1 (*SLC22A6*) [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 314(2): 923-931.
- [45] Fujita T, Brown C, Carlson E J, et al. Functional analysis

- of polymorphisms in the organic anion transporter, *SLC22A6* (OAT1) [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(4): 201-209.
- [46] Erdman A R, Mangravite L M, Urban T J, et al. The human organic anion transporter 3 (OAT3; *SLC22A8*): Genetic variation and functional genomics [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(4): F905-F912.
- [47] Yee S W, Nguyen A N, Brown C, et al. Reduced renal clearance of cefotaxime in asians with a low-frequency polymorphism of OAT3 (*SLC22A8*) [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9): 3451-3457.
- [48] Samodelov S L, Kullak-Ublick G A, Gai Z B, et al. Organic cation transporters in human physiology, pharmacology, and toxicology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7890.
- [49] Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, et al. Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(8): 591-595.
- [50] 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.
- [51] Tzvetkov M V. OCT1 pharmacogenetics in pain management: Is a clinical application within reach? [J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(16): 1515-1523.
- [52] Leabman M K, Huang C C, Kawamoto M, et al. Polymorphisms in a human kidney xenobiotic transporter, OCT2, exhibit altered function [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(5): 395-405.
- [53] Kölz C, Schaeffeler E, Schwab M, et al. *Genetic and Epigenetic Regulation of Organic Cation Transporters* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2021: 81-100.
- [54] Afifah N N, Diantini A, Intania R, et al. Genetic polymorphisms and the efficacy of platinum-based chemotherapy: Review [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2020, 13: 427-444.
- [55] Choi J H, Wah Yee S, Kim M J, et al. Identification and characterization of novel polymorphisms in the basal promoter of the human transporter, MATE1 [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(10): 770-780.
- [56] Becker M L, Visser L E, van Schaik R H N, et al. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: A preliminary study [J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 745-749.
- [57] Staud F, Cervený L, Ahmadimoghaddam D, et al. Multidrug and toxin extrusion proteins (MATE/*SLC47*); role in pharmacokinetics [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(9): 2007-2011.
- [58] Saqib M, Din Z S, Zafar S, et al. Lung cancer, platinum analog-based frontline treatment and pharmacogenetic limitations [J]. *Per Med*, 2024, 21(6): 385-400.

[责任编辑 孙英杰]