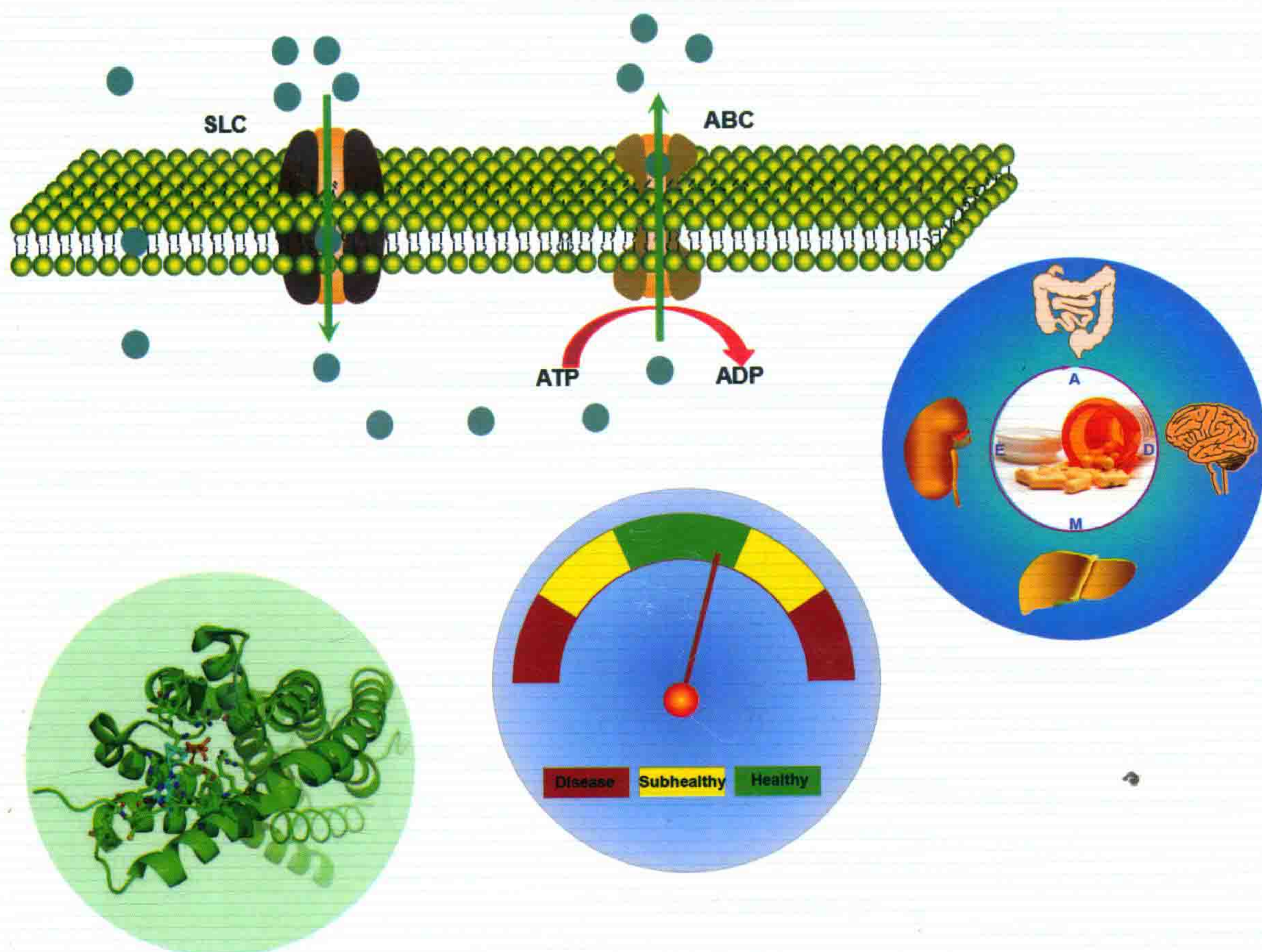


药物转运体 基础与应用

■ 主 编 武新安



科学出版社

药物转运体基础与应用

主编 武新安

科学出版社

内 容 简 介

转运体是一类表达于机体细胞膜上的特定蛋白质，发挥特定的转运功能，维持细胞的营养供给和胞内外物质的动态平衡，进而确保各种重要组织器官功能的正常发挥。转运体种类繁多，其中介导药物跨膜转运的转运体被称为药物转运体，其在药物体内过程中扮有重要角色，同时与多种疾病的发生发展密切相关，已成为新药研发的新靶点。本书系统介绍了常见药物转运体的分子结构、表达、功能、调控机制及其基因多态性，详细描述了其对药动学的影响及其在疾病发生发展中的作用，并探讨了其在新药研究中的价值，为深入研究药物体内过程、药物相互作用、药物毒性机制及新药研发提供了新的研究思路。

本书可供从事药代动力学及药物转运体研究的人员，以及从事临床安全合理用药的临床医生、临床药师等参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

药物转运体基础与应用 / 武新安主编. —北京：科学出版社，2017.6

ISBN 978-7-03-053113-1

I. ①药… II. ①武… III. ①药理学—研究 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 126226 号

责任编辑：杨卫华 康丽涛 / 责任校对：张小霞

责任印制：赵 博 / 封面设计：龙 岩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 6 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2017 年 6 月第一次印刷 印张：21 1/4

字数：500 000

定价：98.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

《药物转运体基础与应用》编写人员

主 编 武新安

编 者 (按姓氏笔画排序)

马彦荣 朱 琳 李波霞 张 帆

张国强 张建萍 周 燕 周幸文

饶 志 秦红岩 党子龙 席莉莉

寇 温 魏玉辉

序 一

自 20 世纪 70 年代加拿大学者 Juliano 和 Ling 等首次发现肿瘤细胞膜上的 P-糖蛋白以来,人们已对大量的膜转运蛋白——转运体的体内分布特点和功能进行了深入广泛的研究,从而发现药物转运体不仅与药物的吸收、分布、代谢和排泄过程息息相关,而且与药物的药效学作用密不可分。药物转运体的研究是当前药代动力学领域研究的主流之一。充分掌握药物转运体的转运特点和生理功能,对于新药研发及药物临床合理使用等都具有重要的指导意义。

目前国内涉及药物转运体的专著并不多见,且这一领域的研究进展又非常迅速,兰州大学第一医院武新安教授研究团队根据多年在药物转运体领域研究的经验和积累,归纳总结了药物转运体在药代动力学领域研究的最新进展,撰写了《药物转运体基础与应用》这部专著。该专著由浅入深概述了常见药物转运体的研究进展和临床意义,其内容丰富、图文并茂、案例典型、应用性强,不仅对从事药代动力学及药物转运体研究的人员具有较大的参考价值,而且对从事临床安全合理用药的临床医生、临床药师等也具有借鉴和指导意义。鉴于此,为该书作序。

刘克辛
大连医科大学
2017 年 2 月

序 二

药物转运体作为研究药物在体内分布与代谢过程的重要组成部分，自 20 世纪 70 年代中期被发现以来，越来越受到医药研究工作者的重视，目前临床使用的药物约有 30% 作用于转运体或离子通道，除此之外，转运体还介导着绝大多数药物的体内过程，在药物的吸收、分布和排泄过程中的作用是显而易见的，即使是药物代谢过程，其药物的细胞摄入及药物或（和）其代谢物的细胞外排（分别称为 0 相和 III 相代谢）通常也离不开转运体介导，因而其在药物不良反应和毒性、药物相互作用、临床疗效及个体差异等方面具有重要的作用。

近年来，有关药物转运体的重要性已引起国外药品监管部门的高度重视，他们要求制药企业在其新药上市之前详细提供其产品所涉及药物转运体方面的相关信息，包括该新药的体内过程是否有转运体参与，以及是否会抑制相关转运体而引起意想不到的药物相互作用等信息。美国 FDA 起草的药物相互作用指南、国际转运体联合会（International Transporter Consortium, ITC）白皮书、临床药物咨询委员会（Clinical Pharmacology Advisory Committee）及 2012 年欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）制订的药物相互作用研究指南均提到药物转运体的重要性。FDA 在新药研发和药物相互作用网页中还专门提供了研究转运体的模式图。此外，FDA 每年批准的新药其说明书中涉及转运体的比例已从 2003 年的 10% 骤升至 2011 年之后的 70% 以上，由此可见 FDA 及制药企业对药物转运体的重视程度非同一般。

除此之外，转运体在人体重要的生命器官如血脑屏障、胎盘屏障、血睾屏障等的细胞上都有大量表达，并且其对于多数外源性化学物质（有害毒物）呈由细胞内向细胞外的单向转运，因而被认为是生命的重要保护屏障，起着防止外来有害物质对重要生命器官的损害作用，也成为近年来研究药物毒性及利用其单向转运的机制，通过对其诱导表达的增加及其活性的增强来研究中毒与解毒的过程。

兰州大学第一医院武新安教授作为国内医院药学领域较早开展药物转运体相关研究的专家之一，近年来已在药物毒性与转运体、药物相互作用与转运体等方面开展了一系列的研究工作，并取得了很多可喜的成果。

本人作为国内医院药学领域转运体研究的同道和爱好者非常有幸于 2015 年及 2016 年两次与武新安教授合作，在兰州成功举办中国医院药学转运体研究论坛，向国内药学工作

者推广药物转运体在临床药学研究领域的应用与普及。

为了更进一步推动药物转运体相关研究工作在国内的发展和应用转化，武新安教授及其团队结合药物转运体研究领域的最新进展及其团队的研究成果，组织撰写了《药物转运体基础与应用》一书，相信该专著对于我国医院药学人员充分理解药物转运体在药动学及药效学中的作用会有很好的帮助，将为医院药学学科发展提供新的研究思路 and 方向，同时对于药师们掌握药物毒性及药物相互作用的分子机制也是难能可贵的参考书籍。

李焕德

中南大学湘雅二医院教授/一级主任药师

2017年2月于长沙

前言

自 1976 年 Juliano 和 Ling 等在肿瘤细胞膜上发现 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 以来, 随着分子生物学及遗传学的迅速发展, 转运体的研究取得了巨大的进步。科学家们已在机体内的肝脏、肾脏、小肠、脑、胎盘等组织器官的细胞膜上发现了许多介导内、外源性物质胞内摄取和胞外分泌的转运体 (transporters)。根据转运体的功能将其分为两大类: 一类是利用 ATP 水解产生的能量将其结合的底物排出细胞外的外排型转运体家族, 被命名为 ATP-结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运体超家族, 即 ABC 转运体; 另一类是介导底物进入细胞的摄取型转运体家族, 被命名为溶质载体 (solute carrier, SLC) 转运体超家族, 即 SLC 转运体。目前, ABC 转运体由 7 个亚家族组成, 共有 51 个成员; SLC 转运体由 52 个亚家族组成, 共有 396 个成员。直到 1994 年前后, 各种转运体的基因才相继被克隆出来, 并通过基因转染细胞和基因敲除动物的研究, 对转运体介导膜转运的认识已提高到了基因水平。学者们不仅解析了这些转运体的基因序列, 而且还进行了 cDNA 克隆表达, 对其结构与活性关系、转运机制、体内分布特征、底物结构专属性、调控机制和基因多态性等均进行了较为深入的研究, 并取得了显著的进展。

转运体具有两个重要功能: 一是维持细胞的营养供给和胞内外物质的动态平衡, 从而确保细胞的生存; 二是维持特殊组织器官功能的正常发挥。转运体种类繁多、功能各异, 仅将介导药物体内过程的称之为药物转运体, 其与临床安全有效使用药物息息相关。目前临床上使用的药物约有 30% 是作用于转运体或离子通道的, 除此之外, 转运体还介导着绝大多数药物的体内过程。在生物药剂学的药物分类中, 除高溶解性高渗透性高代谢性的一类药物其体内过程不需要转运体参与外, 其余三类药物都需要转运体介导。药物转运体在药物吸收、分布和排泄过程的作用是显而易见的, 即使是药物代谢过程其药物的细胞摄入及药物或 (和) 其代谢物的细胞外排 (分别被称为 0 相和 III 相代谢) 通常也离不开转运体介导, 因而其在药物不良反应和毒性、药物相互作用、临床疗效及个体差异等方面具有重要的作用。基于上述原因, 近年来, 有关药物转运体的重要性已引起国外药品监管部门的高度重视, 他们要求制药企业在其新药上市之前提供其产品所涉及药物转运体方面的相关详细信息, 包括该新药的体内过程是否有转运体参与及是否会抑制相关转运体而引起意想不到的药物相互作用等信息。为此, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 起草的药物相互作用指南、国际转运体联合会 (International Transporter Consortium, ITC) 白皮书、临床药物咨询委员会 (Clinical Pharmacology Advisory Committee) 及 2012 年欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 制订的药物相互作用研究指南均提到了药物转运体的重要性。FDA 在新药研发和药物相互作用网站 (<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>) 专门提供了研究转运体的模式图。此外, FDA 每年批准的新药其说明书中涉及转运体的比例已从 2003 年的

10% 骤升至 2011 年之后的 70% 以上,由此可见 FDA 及制药企业对药物转运体的重视程度非同一般。然而,面对目前市场上广泛使用的众多老药其体内过程是否与转运体相关,我们知之甚少,还需今后深入研究。

转运体的表达和活性变化不仅影响药物的体内过程,而且也与许多疾病的发生发展及预后密切相关。例如,人体内由 *SLCO1B1* 基因编码的 OATP1B1,因其基因多态性不同可导致他汀类药物的血药浓度有显著的个体差异;*ABCC2* 基因编码的 MRP2 在某些患者体内的突变可引起 Dubin-Johnson 综合征,使体内胆红素蓄积;葡萄糖及氨基酸转运体的基因突变可使小肠吸收障碍和肾脏近曲小管重吸收障碍,最终导致肾性糖尿病和氨基酸尿症。因此,目前转运体已经成为探讨药物体内过程、药物相互作用、药物毒性及预测疾病发生发展和预后的研究新靶点。尽管现有的研究成果已经充分验证和挖掘了转运体在新药研发及药物体内过程中的重要价值,但人们还在期待着通过对其转运机制的深入阐释来进一步实现对药物体内过程的调控,从而分别使药物达到药效部位和毒副作用部位的量增加和减少成为可能,最终使研发的新药或已有的药品都能增效减毒,达到安全有效治疗疾病的目的,相信对药物转运体的研究必将成为新药研发和提高临床合理用药水平的新方向和新策略。

本书共分为六章。第一章介绍了生物膜、膜转运机制、膜渗透性,并对机体内药物转运体进行了概述。第二章概述了转运体的调控和影响因素。第三章分别介绍了主要转运体的生物学结构、体内分布特征和细胞膜上的定位、生理功能和转运方向、亚型及其种属差异、结构与功能关系、底物结构特征、抑制剂和诱导剂、基因多态性和调控因素等内容。第四章阐述了转运体对药动学的影响,其中涉及转运体介导的药物相互作用、转运体与药物毒性及转运体基因多态性等内容。第五章概述了转运体与疾病的关系。第六章描述了转运体在新药研发中的价值。

尽管转运体在药物的体内过程及疾病发生发展中扮演着重要角色,但目前国内对药物转运体的作用机制及其基因多态性的研究水平与国际同行间仍有一定的差距,因此,有必要进一步提高对其的认识水平和加强对其的研究力度,以期最终解决临床用药中遇到的相关问题,并确保临床用药安全有效,同时促使相关新药的不断发现。为此,希望本书在该方面起到抛砖引玉的作用,为药学学科发展提供新的研究思路 and 方向,尤其在解析药物体内处置过程、药物间相互作用和新药研发等方面能有所帮助。本书适用于药学类院校药学和临床药学类专业本科生和研究生的教学,可作为药师、医师、药品监督管理人员及新药高通量筛选设计人员的参考书。

最后,衷心感谢参加本书编写的各位同仁,正是由于他们的辛勤付出和紧密协作才使得本书顺利问世。同时感谢科学出版社的大力支持及为本书出版付出辛勤汗水的各位编辑。因编者水平所限,且涉及转运体的有关研究进展迅速,难免有疏漏、偏颇之处,恳请广大读者批评指正,以便再版完善。

武新安

2017 年 1 月于兰州

目 录

第一章 转运体概述	1
第二章 转运体基因表达的调控与影响因素	8
第一节 转运体基因表达的调控	8
第二节 转运体的影响因素	14
第三章 常见的药物转运体	17
第一节 OATP (<i>SLC21</i>) 家族	17
第二节 OAT (<i>SLC22A</i>) 家族	40
第三节 OCT 和 OCTN (<i>SLC22A</i>) 家族	51
第四节 MATE (<i>SLC47A</i>) 家族	61
第五节 P-gp (<i>MDR1/ABCB1</i>) 家族	66
第六节 胆酸盐相关转运体	79
第七节 MRP (<i>ABCC</i>) 家族	94
第八节 PEPT (<i>SLC15A</i>) 家族	114
第九节 神经递质转运体	134
第十节 氨基酸转运体	152
第十一节 葡萄糖转运体	173
第十二节 乳腺癌耐药蛋白	192
第四章 药物转运体在药动学中的作用	199
第一节 小肠和肝脏转运体对药动学的影响	199
第二节 血脑屏障及肾小管分泌中药物转运体的作用	204
第三节 转运体介导的药物相互作用	210
第四节 药物转运体的基因多态性对药动学和药效学的影响	226
第五节 转运体与药物毒性	235
第五章 转运体与疾病	246
第一节 NPC1L1 和 ABCG5/8 转运体与高胆固醇血症	246
第二节 胆酸盐相关转运体异常与高胆红素血症及肝内胆汁淤积	252

第三节	葡萄糖转运体与糖尿病·····	257
第四节	肾脏转运体 NKCC、NCC 和 AQP 与疾病 ·····	261
第五节	尿酸转运体与疾病·····	267
第六节	神经递质转运体与神经精神疾病·····	270
第七节	5-HT 转运体与胃肠疾病 ·····	276
第八节	Na ⁺ /H ⁺ 交换体与疾病 ·····	279
第九节	磷转运体与疾病·····	283
第十节	转运体与肿瘤·····	290
第六章	药物转运体和新药发现·····	297
第一节	药物转运体的靶点作用·····	297
第二节	药物转运体的研究方法·····	304
缩略词	·····	323

第一章 转运体概述

转运体 (transporter) 是指贯穿于各组织细胞膜上介导内源性或外源性物质进出生物膜的跨膜蛋白。自 20 世纪 70 年代以来, 众多跨膜转运蛋白被发现并鉴定。迄今为止, 人类基因组中已发现超过 800 个转运蛋白的基因密码。这些转运蛋白广泛分布于各个组织, 在细胞稳态、药物处置及疾病的发生发展及预后中扮演着极其重要的角色。

一、转运体的分类

转运体根据基因代码分为溶质载体 (solute carrier, SLC) 转运体和 ATP- 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运体。在人类基因组中, SLC 家族含有 52 个亚家族近 400 个成员, ABC 家族含有 7 个亚家族 49 个成员, 其中常见 SLC 家族转运体和 ABC 家族转运体见表1-1。ABC 转运体由 1200 ~ 1500 个氨基酸残基组成, 分子质量为 140 ~ 190 kDa, 其分子结构中含有 ATP 结合域, 通过催化水解 ATP 产生的能量使其底物进行跨膜转运。SLC 转运体由 300 ~ 800 个氨基酸残基组成, 分子质量为 40 ~ 90 kDa, 通过促进扩散、离子耦合或离子交换转运其底物, 其中有些底物的转运也依赖 ABC 转运形成的离子梯度。

表 1-1 常见 SLC 和 ABC 家族转运体

家族	常见亚家族
SLC 家族	寡肽转运体 (H ⁺ /peptide cotransporter, PEPT)、葡萄糖转运体 (glucose transporter)、有机阳离子转运体 (organic cation transporters, OCTs)、多药和毒素外排蛋白 (multidrug and toxin extrusion protein, MATE)、新型有机阳离子转运体 (novel organic cation transporters, OCTNs)、Na ⁺ 依赖性牛磺胆酸共转运体 (sodium/taurocholic cotransporter, NTCP)、有机阴离子转运体 (organic anion transporters, OATs)、有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptides, OATPs)、神经递质转运体 (neurotransmitter transporters)、氨基酸转运体 (amino acid transporters) 等
ABC 家族	P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、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)、胆酸盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP) 等

二、转运体的分布和膜定位

转运体在体内分布广泛, 在众多组织和器官中均有表达, 尤其是在药物处置的重要器官和部位, 如小肠、肝脏、肾脏、血脑屏障等 (图 1-1)。转运体在不同组织或器官的分布具有特异性和广泛性, 在肝脏特异表达的转运体有 BSEP、NTCP、OATP1B1 等, 在肾脏特异表达的转运体有 OCT2、OAT1、MATE2-K 等, 而 P-gp、BCRP 和 MRP1 在众多组织中均有分布。

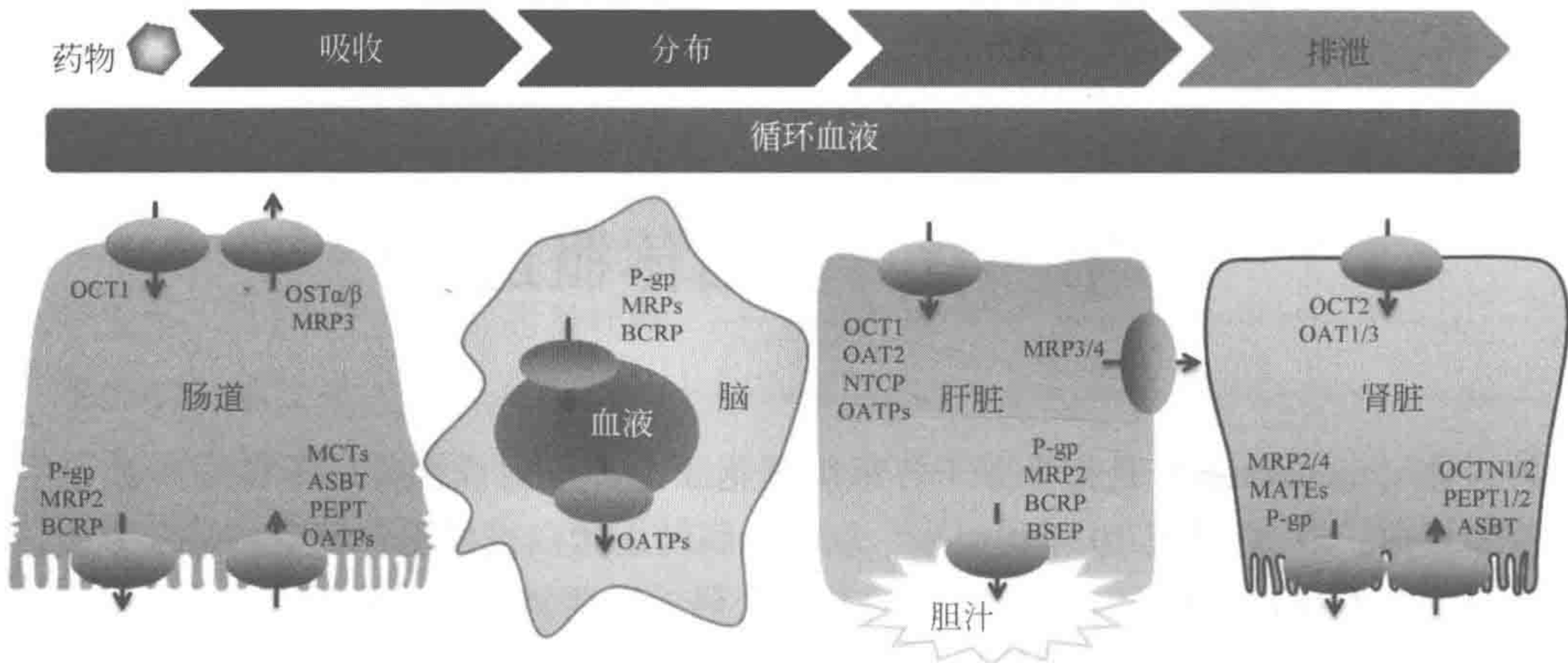


图 1-1 转运体在体内各个器官的分布

在药物体内处置过程中，参与药物膜转运的细胞主要有肠黏膜上皮细胞、肾小管上皮细胞及血管内皮细胞。上皮细胞为极化细胞（polarized cell），其细胞膜由不同结构和功能面的膜组成，分为腔道侧膜（luminal membrane）和血液侧的基底侧膜（basolateral membrane）。腔道侧膜又称为顶侧膜（apical membrane），小肠和肾小管上皮细胞顶侧有突起的微绒毛，这种结构又称为刷状缘膜（brush-border membrane）。顶侧膜和基底侧膜的生物学形态和功能不同，其转运体的分布也不同，如肝脏顶侧膜主要表达有 P-gp、MRP2、BCRP、BSEP 和 MATE1，而基底侧膜主要表达有 OCT1、OCTN2、OATPs、NTCP、MRP3、MRP4 等。

三、转运体的功能

转运体贯穿于各组织的细胞膜上，部分分布于细胞器膜上，介导内源性和外源性物质的跨膜转运，调节机体溶质、液体平衡和促进激素信号传导，维持细胞的稳态和组织的特异功能。其中药物转运体主要介导药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程，在药物代谢动力学、药效学及药物毒性中扮演着重要的角色。

四、转运体的底物特点

在生物药剂学分类系统中，除了高溶解性和高渗性（高代谢性）的一类药物在体内处置过程不经药物转运体介导外，其他几乎所有药物都经转运体介导。因此，转运体介导了众多药物、毒物、内源物的跨膜转运，其底物范围非常广，且具有多选择性、多专属性。常见药物转运体的底物见表 1-2。

表 1-2 常见药物转运体的底物

转运体	典型底物
PEPTs	二肽、三肽、β-内酰胺抗生素、血管紧张素转化酶抑制剂等
GLUTs	葡萄糖、果糖、半乳糖等
OCTs	四乙胺、N-甲基烟酰胺、硫胺、多巴胺等
OCTNs	四乙胺、卡尼汀、奎尼丁、维拉帕米、胆碱等

续表

转运体	典型底物
OATs	β-内酰胺抗生素、对氨基马尿酸、非甾体抗炎药、抗肿瘤药物、抗病毒药物、血管紧张素转化酶抑制剂、环孢素、尿酸等
OATPs	牛磺胆酸盐、HMG-CoA 还原酶抑制剂、非索非那定、依那普利、替莫普利等
P-gp	抗癌药、免疫抑制剂、地高辛、西咪替丁、非索非那定等
MRPs	阴离子化合物、抗癌药、罗丹明 123、普伐他汀、替莫普利等
BCRP	米托蒽醌、多柔比星、柔红霉素等
BSEP	胆酸盐、胆红素等

五、转运体介导转运的动力学

(一) 转运体介导转运的方式

转运体介导的底物转运存在两种方式，即促进扩散和主动转运，主动转运又分为原发性主动转运和继发性主动转运。SLC 转运体介导促进扩散或继发性主动转运，而 ABC 转运体介导原发性主动转运。

促进扩散又称易化扩散或协助扩散，是非脂溶性物质或亲水性物质借助细胞膜上膜蛋白，顺浓度梯度或电化学梯度，不消耗 ATP 将底物转运的方式，其转运蛋白具有底物特异性和饱和性，只能与某一种物质进行暂时性、可逆性的结合或分离。一个特定的转运蛋白只能转运一种类型的化合物、分子和离子，如小肠上皮细胞基底侧膜的 CLUT2 将葡萄糖顺浓度梯度从上皮细胞转运进入毛细血管。

主动转运是直接或间接依赖于细胞代谢能量，将底物逆浓度梯度或电化学梯度转运的方式。原发性主动转运是直接利用高能磷酸化合物 ATP 分解成 ADP 释放能量将底物转运的方式，如 ABC 家族转运体，通过与 ATP 结合和水解使蛋白构象发生改变，从而与底物结合并将其进行跨膜转运。继发性主动转运是间接供能完成的主动转运方式，跨膜转运所需的能量来自膜两侧的电化学浓度梯度差，而通常维持这种电化学势的为钠钾泵或质子泵。底物与形成电化学势的离子转运方向相同则称为共转运（cotransporter or symport），如小肠上皮细胞中 Na⁺/SGLT1 和 H⁺/PEPT，而方向相反的转运称为交换转运（exchange transporter），如 H⁺/MATEs。

(二) 米氏方程

促进扩散和主动转运由转运体介导，存在饱和性和竞争性，转运速度与转运浓度呈非正比关系（图 1-2），符合米氏（Michaelis-Menten）动力学方程：

$$v = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

式中，v 为转运速度，V_{max} 为理论最大转运速度，C 为膜表面的底物浓度，K_m 为米氏常数，即半饱和转运浓度。

米氏方程描述了转运蛋白介导转运的动力学基本规律，V_{max} 主要取决于转运蛋白的表达水平。不同的转运蛋白、不同的底物，其动力学过程具有不同的 K_m 值。K_m 值表征了底

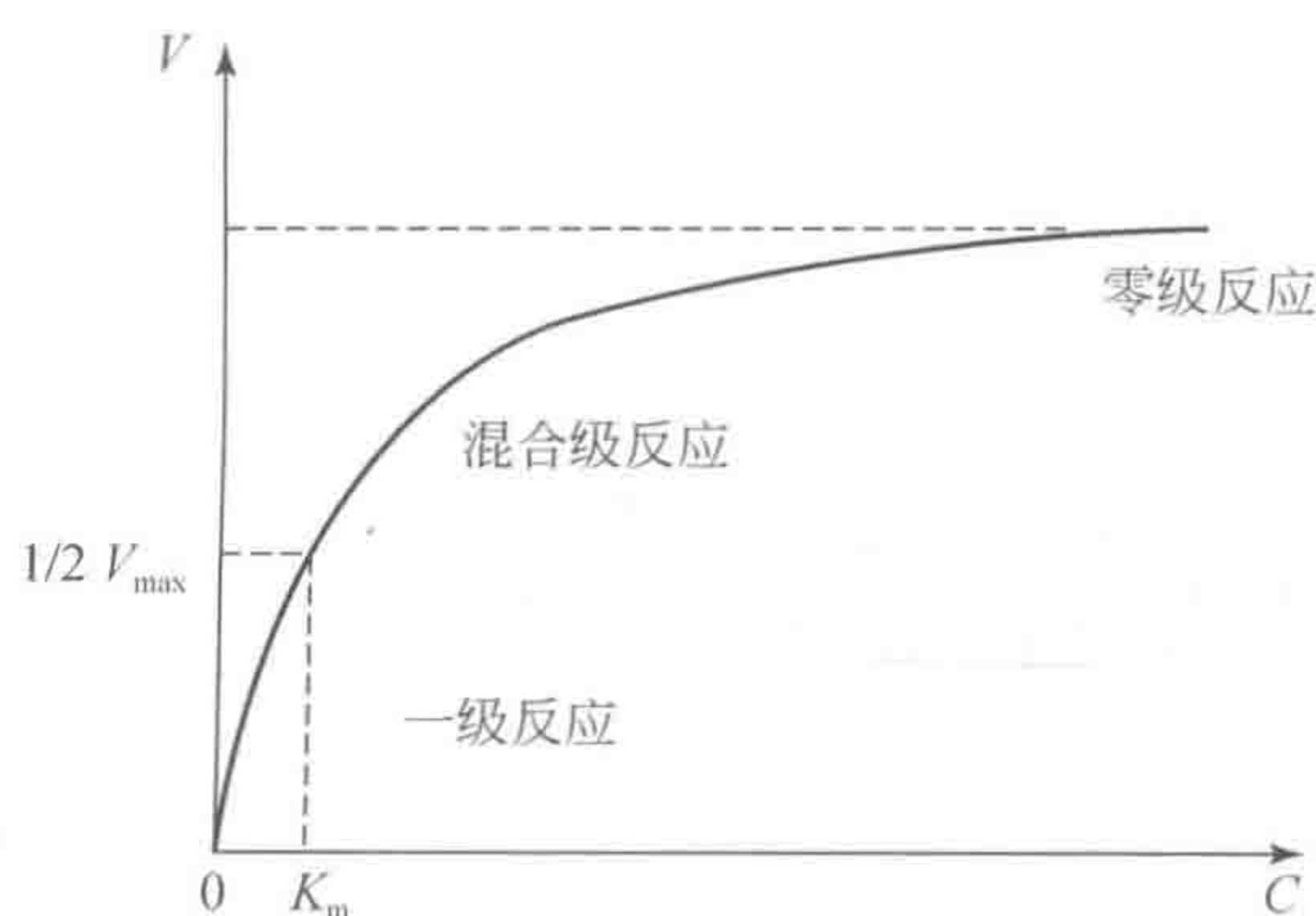


图 1-2 转运蛋白介导的底物浓度与转运速度的关系

物和转运蛋白的亲合力， K_m 值越小，底物与转运蛋白的亲合力越强，相反， K_m 值越大，则底物与转运蛋白的亲合力越弱。

继发性主动转运在转运底物的同时伴随着离子梯度的同向或逆向转运，其底物转运速度不仅取决于底物浓度，还依赖于离子梯度差。因此，在继发性主动转运过程中，离子浓度（离子梯度）的变化对底物转运速度也有影响。

（三）多种转运机制共存的动力学特征

当两种转运蛋白共同介导同一底物的转运时，底物的转运速度为两个转运蛋白各自的速度之和，其转运动力学方程为：

$$v = \frac{V_{\max 1} \cdot C}{K_{m1} + C} + \frac{V_{\max 2} \cdot C}{K_{m2} + C}$$

当底物同时存在蛋白转运过程和溶解扩散时，膜转运速度为各自转运速度之和，其动力学方程如下：

$$v = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C} + \frac{dS}{dt}$$

$$\frac{dS}{dt} = P_m \cdot SA \cdot C$$

式中， dS/dt 为溶解扩散速度， P_m 为膜渗透系数， SA 为膜表面积。当底物浓度较低时，即 $K_m \gg C$ ，可根据 $V_{\max}/K_m$ 与 $P_m \cdot SA$ 的大小来判断转运蛋白与溶解扩散各自介导的膜转运对整个底物膜转运的贡献。在研究转运体介导的转运过程时，应使底物浓度小于 K_m ，使得转运蛋白介导的膜转运在此过程中起到主要作用。

（四）抑制剂对转运蛋白的抑制动力学

抑制剂对转运蛋白的抑制作用是指在某些化合物与转运蛋白作用的过程中使其活性基团发生变化，从而影响转运蛋白与底物的结合或降低转运蛋白的再生速率，降低或丧失转运蛋白的活性。根据抑制剂与转运蛋白的作用方式，可分为不可逆性抑制和可逆性抑制。不可逆性抑制是指抑制剂与转运蛋白共价结合引起转运蛋白永久失活。可逆性抑制又分为竞争性抑制、非竞争性抑制和反竞争性抑制。

竞争性抑制是指底物或抑制剂与转运蛋白活性中心结合，降低了另一底物的结合量， K_m 增加，导致转运蛋白的转运能力下降，其动力学方程如下：

$$v = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m(1 + I/K_i) + C}$$

I 为抑制剂浓度， K_i 为抑制常数。

非竞争性抑制是指抑制剂与转运蛋白的调控部位结合后使其分子构象发生改变，导致转运蛋白的转运能力下降，其动力学方程如下：

$$v = \frac{V_{\max} \cdot C / (1 + I/K_i)}{K_m + C}$$

反竞争性抑制剂是指抑制剂与底物和转运蛋白的复合物中间态结合，从而导致转运蛋白的转运能力下降，其动力学方程如下：

$$v = \frac{V_{\max} \cdot C / (1 + I/K_i)}{K_m / (1 + I/K_i) + C}$$

六、转运体与临床

近年来，随着对转运蛋白基因序列的解析、蛋白晶体结构的揭示和 cDNA 克隆表达，人们对转运蛋白的结构-活性关系、转运机制、底物结构、调控机制、基因多态性及体内分布特征有了深入的认识，使得转运蛋白在药物体内处置、药物相互作用、药物毒性、疾病的发生发展与预后及药物的开发研究等方面的意义也日益凸显。

(一) 药物体内处置

转运体在体内广泛分布，尤其是在药物处置的重要器官和部位，如小肠、肝脏、肾脏、血脑屏障和胎盘屏障。药物转运体直接参与了药物的体内吸收、分布和排泄过程，也间接参与了药物的 0 相代谢和 III 相代谢，即代谢性细胞的药物摄取和药物/代谢物的细胞外排，当其功能缺失或表达减少时也会对药物的代谢产生严重影响。

药物转运体除了对高溶解性和高渗透性（高代谢性）药物的影响较小外，其他几乎所有的药物都受转运体的影响。低溶解性和高渗透性（高代谢性）药物受肠道外排转运体和肝脏摄取/外排转运体影响较大；高溶解性和低渗透性（低代谢性）药物主要受吸收转运体的影响，也受外排转运体的影响；低溶解性和低渗透性（低代谢性）药物既受摄取转运体的影响也受外排转运体的影响（图 1-3）。

(二) 药物相互作用

药物-药物相互作用是一类不容忽视的临床问题，转运体介导的药物-药物相互作用可发生在药物的吸收、分布、排泄过程中的任一环节或多个环节。FDA 关键路径计划基于有力的临床证据列出了一系列具有显著临床意义的转运体介导的药物-药物相互作用，如联合给予 OATP 的抑制剂环孢素可使其底物普伐他汀和瑞舒伐他汀的 AUC 增加 4~7 倍；联合给予 OAT 的抑制剂丙磺舒可使底物头孢拉定的 AUC 增加 3.6 倍。

许多内源性物质如激素、胆酸盐、神经递质等的转运和处置也依赖于转运体。药物可影响内源性物质的转运，破坏细胞的稳态，造成机体毒性或生理功能紊乱。BSEP 在肝脏

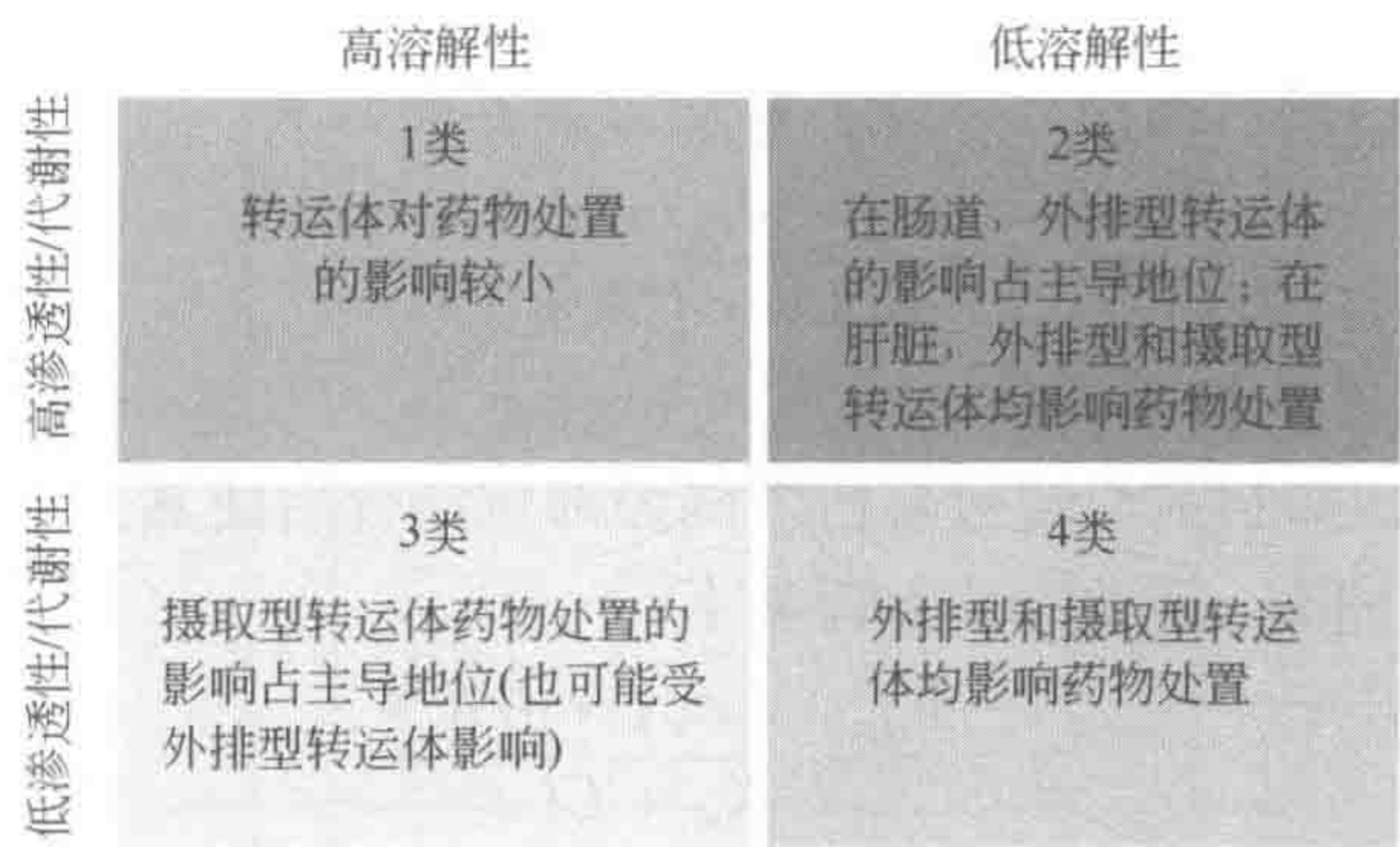


图 1-3 预测转运体对药物处置的影响

胆酸盐转运过程中起着极其重要的作用，BSEP 的底物或抑制剂可增加肝脏胆酸盐水平，导致胆汁淤积。如曲格列酮经肝脏 SULT1A1 代谢成曲格列酮硫酸结合物，而曲格列酮硫酸结合物能显著抑制肝脏 BSEP，使得胆酸盐在肝脏大量蓄积。

在临床用药过程中，药物不仅与药物和内源性物质能够产生相互作用，也可与食物发生相互作用。Dresser 等报道显示，水果汁能够抑制 OATP，可显著降低底物药物非索非那定的口服生物利用度。

(三) 药物毒性

转运体通过摄取和外排影响化学致癌物、环境毒物和药物在细胞中的暴露水平。当药物排泄器官摄取型和外排型转运体功能降低时，血浆和靶器官药物水平增加，如当 OATPs 介导的摄取过程被抑制，可使他汀类血浆暴露水平增加，这不仅降低了药物的疗效，还增加了横纹肌损伤的风险。当靶器官的摄取功能增加或外排功能降低时，药物在靶器官的浓度增加，如肾脏 MATE1 介导的外排过程被抑制后，可使顺铂在肾脏组织蓄积显著增加，进而导致肾毒性。药物通过改变内源性物质的摄取或外排，使其在靶器官的浓度增加，造成毒性，如曲格列酮硫酸结合物能显著抑制肝脏 BSEP，使得胆酸盐在肝脏蓄积，产生严重的肝毒性。

(四) 疾病的发生与预后

溶质的跨膜转运是维持细胞生命和机体功能的最基本过程，其中转运体介导的跨膜转运是溶质转运的重要组成部分，如细胞对营养物质和离子的摄取过程、环境毒物和代谢废物外排过程、有机化合物和营养物质的组织分布过程等。研究发现，转运体功能或活性的改变与某些疾病的发生和预后有密切的关系。BSEP 主要介导胆酸盐的胆汁排泄，当 BSEP 功能缺陷时可引起 2 型进行性家族性肝内胆汁淤积。P-gp 是血脑屏障、血胎盘屏障和血睾屏障的重要组成部分，对正常细胞和组织起到保护作用。然而，在人体大多数肿瘤如卵巢癌、直肠癌、肺癌等中 P-gp 高表达。P-gp 的表达及其功能与肿瘤化疗的耐药性密切相关，可作为肿瘤患者预后的评价指标。

(五) 药物的开发研究

转运体与药物体内处置过程密切相关，同时也可改变药物在靶点或组织的浓度，进而