doi:10.3969 / j.issn.1006 – 4931.2022.22.032

转运蛋白影响高血压并高脂血症患者用药效果机制研究*

李　特，李欣玫，屈铭鸿，徐文秀

（云南省阜外心血管病医院药剂科，云南 昆明　650000）

摘要：目的　探讨转运蛋白影响高血压并高脂血症患者用药效果的机制。**方法**　查阅中国知网、PubMed 和加利福尼亚大学旧金山分校–美国食品和药物管理局（UCSF – FDA）转运体数据库，从转运蛋白角度分析高血压并高脂血症患者多药联用的药物相互作用过程，阐述其影响患者用药效果的机制。**结果**　他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂等心血管疾病治疗药物多为转运蛋白的底物，部分存在特异性重叠。转运蛋白参与药物进出细胞的跨膜运输过程，从而影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程。**结论**　部分高血压并高脂血症患者多药联用时效果欠佳的原因可能为同时使用了同一转运蛋白的底物和抑制剂。

关键词：转运蛋白；高血压；高脂血症；药物相互作用；作用机制

中图分类号：R97；R452　　**文献标志码：A**　　**文章编号：1006 – 4931（2022）22 – 0123 – 05**

Mechanism of Transporters Affecting the Drug Efficacy in Patients with Hypertension Complicated with Hyperlipidemia

LI Te, LI Xinmei, QU Minghong, XU Wenxiu

(Department of Pharmacy, Yunnan Fuwai Cardiovascular Hospital, Kunming, Yunnan, China　650000)

Abstract: Objective　To investigate the mechanism of transporters affecting the drug efficacy in patients with hypertension complicated with hyperlipidemia. **Methods**　The CNKI, PubMed and the University of California San Francisco – Food and Drug Administration (UCSF – FDA) transporter databases were searched to analyze the drug interaction process in patients with hypertension complicated with hyperlipidemia treated with combination of multi – drugs from the perspective of transporters, and the mechanism of transporters affecting the drug efficacy in patients was explained. **Results**　Drugs for cardiovascular disease such as statins, angiotensin – converting enzyme inhibitors and angiotensin Ⅱ receptor blockers are the substrates of transporters, and some of them have specific overlap. Transport proteins affect the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs in the body by participating in the transmembrane transport of drugs into and out of cells. **Conclusion**　The reason why some patients with hypertension complicated with hyperlipidemia do not respond well to the combination of multi – drugs may be that they use both substrates and inhibitors of the same transporter.

Key words: transporter; hypertension; hyperlipidemia; drug – drug interaction; mechanism

药物转运蛋白（也称转运体）参与药物进出细胞的跨膜运输过程，从而影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程。从功能上可分为介导药物吸收进入细胞的溶质载体（SLC）家族和细胞输出药物三磷酸腺苷

* **基金项目：**云南省教育厅科学研究基金教师类项目［2021J0292］。

第一作者：李特，男，硕士研究生，副主任药师，研究方向为医院药学，（电子信箱）at1029@163.com。

［16］胡晓慧，殷蓓蓓，宁准梅，等．一种快速痕量检测蜂蜜中氯霉素残留方法的研究［J］．食品工业，2013，34（6）：206 – 210.

［17］马晓年，段海波，李文廷，等．超高效液相色谱串联三重四极杆质谱测定蜂蜜中氯霉素残留［J］．食品安全质量检测学报，2017，8（10）：3898 – 3902.

［18］肖国军，蔡超海，王　生．固相萃取高效液相色谱串联质谱法同时测定蜂蜜中甲硝唑、氯霉素、甲砜霉素和氟甲砜霉素残留［J］．中国卫生检验杂志，2018，28（1）：22 – 25.

［19］柳　菡，张晓燕，吕　辰，等．全自动固相萃取 – 高效液相色谱 – 串联质谱法测定蜂蜜中 3 种农药残留［J］．食品安全质量检测学报，2016，7（11）：4490 – 4495.

［20］吕　冰，辛少鲲，陈达炜，等．盐析辅助液液萃取交联聚维酮净化 – 靶向单一离子监测 / 高分辨质谱法测定蜂蜜新烟碱类农药残留［J］．分析测试学报，2018，37（6）：639 – 645.

［21］王　东，侯传金，赵尔成，等．分散液液微萃取 / 气相色谱 – 质谱法测定蜂蜜中六六六和滴滴涕类农药残留［J］．色谱，2015，33（1）：40 – 45.

［22］何丽君，陈　豪，翁淑琴，等．分散固相萃取技术结合超高效液相色谱 – 高分辨质谱法测定蜂蜜中三嗪类农药残留［J］．中国实验方剂学杂志，2016，22（22）：71 – 76.

［23］李欢欢，李雨濛，戴玛格，等．气相色谱法同时测定蜂蜜中 8 种有机氯农药残留量［J］．食品安全质量检测学报，2019，10（17）：5842 – 5847.

［24］王国民，李应国，戴　华．蜂蜜中多种有机磷农药残留的液相色谱 – 串联质谱检测［J］．重庆大学学报，2011，34（7）：131 – 136.

［25］侯建波，谢　文，钱　艳，等．液相色谱 – 串联质谱法测定蜂蜜中双甲脒及其代谢产物残留量［J］．理化检验：化学分册，2019，55（7）：784 – 790.

（收稿日期：2022 – 02 – 23；修回日期：2022 – 06 – 28）

(ATP)结合盒(ABC)家族。多数心血管疾病治疗药物为有机阴离子转运肽(OATP)的底物,如他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体阻滞剂(ARB),其底物的有效转运可通过转运蛋白介导的摄取和ABC介导的外排协同实现。转运蛋白在与药物处置相关的组织(如小肠、肝、肾)中呈高水平表达,这涉及药物的肠道吸收、药物被肝细胞吸收及药物的肾/胆汁排泄[1]。

高血压与高脂血症密切相关,合并高脂血症的高血压患者发生冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)等心血管疾病的风险上升,且预后较差,病死率较高[2],此类患者常需联用多药,但用药效果欠佳。本研究中通过查阅中国知网、PubMed和加利福尼亚大学旧金山分校-美国食品和药物管理局(UCSF-FDA)转运体数据库(https://transportal.compbio.ucsf.edu/),从转运蛋白角度分析了高血压并高脂血症患者多药联用的药物相互作用过程,以期从转运蛋白角度阐述部分患者用药效果欠佳的机制。现报道如下。

1 SLC转运蛋白

SLC转运蛋白广泛分布在肠、肝、肾和脑等各种组织中。心血管疾病治疗药物相关SLC家族转运蛋白主要包括有机阴离子转运多肽(OATP/SLCO)、有机阴离子转运蛋白(OATs/SLC22As)、有机阳离子转运蛋白(OCT/SLC22As)和肉碱转运蛋白(OCTNs/SLC22As)。详见表1。

OATP:肝脏对OATP底物的摄取通常主要受OATP的控制,同时受清除率控制。他汀类药物获得广泛研究(如阿托伐他汀由OATP介导摄取到肝细胞中,随后被CYP3A4代谢),他汀类药物的总体肝清除率主要由肝吸收过程决定[3]。

表1 相关转运蛋白的底物及抑制剂

Tab. 1 Substrates and inhibitors of related transporters

转运蛋白	底物	抑制剂
OATP1A2	匹伐他汀、瑞舒伐他汀	维拉帕米
OATP1B1	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、缬沙坦、奥美沙坦、波生坦	洛伐他汀、普伐他汀、替米沙坦、缬沙坦、非诺贝特、吉非贝齐、西地那非
OATP1B3	瑞舒伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、奥美沙坦、替米沙坦、缬沙坦、波生坦	西地那非
OATP2B1	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、波生坦	阿托伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀
OAT1	奥美沙坦	辛伐他汀、氟伐他汀、缬沙坦、奥美沙坦、坎地沙坦、氯沙坦
OAT3	普伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀	辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、坎地沙坦、缬沙坦
OAT4	普伐他汀	坎地沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、缬沙坦
P-GP	维拉帕米	维拉帕米、利血平

1)OATP1B1。OATP1B1底物包含他汀类药物、ACEI、ARBⅡ、利尿剂、内皮素受体拮抗剂[4-6],OATP1B1底物与其他OATP(OATP1B3和OATP2B1)底物存在特异性重叠,如氟伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀、奥美沙坦、缬沙坦均为OATP1B1和OATP1B3的双底物;普伐他汀和阿托伐他汀为OATP1B1和OATP2B1的双底物。但OATP1B1的抑制作用常呈底物依赖性,如未正确选择底物,则可能严重错估OATP1B1介导药物相互作用的风险[7]。

2)OATP1A2。OATP1A2底物包括β受体阻滞剂(如阿替洛尔、头孢洛尔、拉贝洛尔、纳多洛尔、索他洛尔和他那洛尔)和他汀类药物(如匹伐他汀、普伐他汀和瑞舒伐他汀),其通常也是其他转运蛋白的底物,如OATP1B1,OATP2B1和P-糖蛋白(P-GP),阿托伐他汀和维拉帕米均可作为OATP1A2的抑制剂,当共同给药时,其可能通过抑制肠内OATP1A2的功能而导致药物相互作用[8]。

3)OATP1B3。OATP1B3主要在人肝细胞上表达,与OATP1B1具有80%的氨基酸序列同一性,且与OATP1B1的底物重叠,包括依那普利、氟伐他汀、奥美沙坦、替米沙坦和缬沙坦。

4)OATP2B1。在人肝脏中含量最高,其底物[9]及抑制剂[10]见表1。OATP2B1介导的转运具有底物和pH特异性。如OATP2B1介导的阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀、普伐他汀和匹伐他汀的转运对pH敏感,在pH5.5时,OATP2B1介导的瑞舒伐他汀和普伐他汀的摄取量比中性pH高出8倍[11]。人心脏的血管内皮表现出OATP2B1显著表达[12]。此外,OATP2B1蛋白在人冠状动脉平滑肌细胞中也呈高表达,可观察到阿托伐他汀在人冠状动脉平滑肌细胞(HCASMC)积聚[13]。通常,支架内再狭窄通常是由冠状动脉平滑肌细胞的迁移和增殖引起的,一些药物洗脱支架能有效限制新内膜增生,但可能会对内皮再生长产生不利影响,导致晚期血栓形成事件发生[14]。阿托伐他汀具有HCASMC特异作用的特征,表明这种化合物可作为具有HCASMC特异作用的药物洗脱支架候选药物,且内源表达的OATP2B1显著影响底物药物的摄取,从而控制细胞特异性。他汀类药物降低了急性冠状动脉综合征、中风和动脉粥样硬化病变的风险,一方面是由于其影响血小板功能并抑制血栓形成,另一方面归因于凝血酶刺激抑制了Ca^{2+}动员。OATP2B1在血小板和巨核

细胞的质膜中高度表达，可抑制阿托伐他汀对血小板功能的作用[15]。

OATP介导的药物相互作用及其临床意义：目前，多种治疗药物已被确认为OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3和OATP2B1的底物，这些OATP具有相似且部分重叠的底物谱。在临床相关性方面特征最好的家族成员为OATP1B1和OATP1B3，主要在肝脏中表达，他汀类药物也是CYP450和其他转运蛋白的底物。多种OATP抑制剂的共同给药可能会升高他汀类药物的血药浓度，有出现肌病和横纹肌溶解等药品不良反应（ADR）的风险[16]。

OCT和OCTN：人体内具有广泛的转运蛋白，可摄取、消除和分布内源性有机阳离子，阳离子药物和毒素。这些转运蛋白属于SLC22家族和MATE家族，其中SLC22家族包含3种亚型，OCT1，OCT2，OCT3；电子中性OCTN1，OCTN2，OCTN3；肉碱/阳离子转运蛋白OCT6[17]。

OAT：OAT和尿酸盐转运蛋白1（URAT1）为另一种多特异性转运蛋白[18]。OAT1的可能底物包含ACEI（如卡托普利和奎那普利）、ARB（如坎地沙坦、氯沙坦、普拉托沙坦、替米沙坦和缬沙坦）、利尿剂（布美他尼、氯噻嗪、呋喃噻嗪、呋喃乙酰胺、速尿、氢氯噻嗪、托拉塞米和三氯甲噻嗪），其中多数也是OAT1的抑制剂。OAT3作为一种反向转运蛋白，可将细胞内α-酮戊二酸与细胞外有机阴离子和药物交换。OAT3还可转运ARB（如奥美沙坦）、利尿药（如布美他尼、乙草酸和呋塞米）等药物。目前，已确定可作为OAT3抑制剂的有，ARB（如坎地沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、普拉妥沙坦、替米沙坦和缬沙坦）及利尿剂（布美他尼和呋塞米）[18]等。OAT3能运输瑞舒伐他汀、匹伐他汀和普伐他汀。OAT3介导的转运可能被多种他汀类药物抑制，包括阿托伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀[19]。OAT4介导各种阴离子药物的顶端转运，仅少数药物被确定为OAT4底物，如布美他尼、托拉塞米[20]。

2 ABC转运蛋白

ABC转运蛋白属外排转运蛋白，利用ATP作为驱动能量将药物输出到细胞外。P-GP是重要的ABC转运蛋白，具有广泛的底物特异性，药物共同给药（如P-GP抑制剂维拉帕米）可能会升高血浆或组织中其他药物（P-GP底物）的血药浓度，并增加其功效和毒性，详见表1。如P-GP抑制剂可能增强了尼莫地平的脑组织血药浓度；地高辛治疗窗窄，P-GP抑制剂（如维拉帕米和他林洛尔）导致使用地高辛的患者出现洋地黄中毒的体征和症状。

3 多药联用时的药物相互作用

高血压患者并高脂血症发生冠心病等心血管疾病的发生风险更高，常需多药联用治疗。以常用的沙坦类和他汀类药物为例，由于两类药物共同作用于摄取转运体（OATP1B1、OATP1B3）时会发生竞争性拮抗作用，而肝脏是OATP1B1、OATP1B3高表达的器官，拮抗的后果可能是药物进入肝脏的药量减少，但他汀类药物（如阿托伐他汀）主要经过肝脏代谢和由胆汁排泄，转运体被抑制后，血药浓度可能升高，药物清除速率减慢，最终可能导致ADR发生率升高[21-24]。因此，服用沙坦类（如服用缬沙坦、奥美沙坦、替米沙坦）及波生坦的高血压患者应选用非他汀类的调脂药[25-26]。沙坦类药物多以原型排出体外，但其主要经粪便排泄，提示这类药也主要通过胆汁排泄。当患者单用其中一类药物时可能未发生ADR，联用两类药物后如出现第一类药物的ADR时，可考虑是否为同时抑制了OATP1B1、OATP1B3转运体，血药浓度升高导致ADR的发生。同时，转运蛋白的存在也解释了同类药物替换后治疗效果更好的原因。如使用普伐他汀（OAT3底物）和缬沙坦（OATP1B1底物和抑制剂）的患者调脂效果欠佳时，改用阿托伐他汀（OATP1B1底物）和缬沙坦可明显提高疗效[27-28]。更需关注外排转运体P-GP的底物和抑制剂维拉帕米，P-GP广泛存在于肝脏和肾脏，当药物与维拉帕米同时使用时，由于不能及时排出体外，血药浓度可能会升高而发生ADR，此时需调整药物的用量或间隔时间[29]。

综上所述，药物转运蛋白通过参与药物进出细胞的跨膜运输过程，影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程，部分高血压并高脂血症患者可能由于同时使用了同一转运蛋白的底物和抑制剂，从而导致了用药效果欠佳。此外，疾病、患者基因也可能对药物作用产生影响，如利尿剂的使用与痛风的发生和血清尿酸水平的升高密切相关[30]；糖尿病会导致阿托伐他汀的肝毒性增加[31]；c.521TC基因型患者与c.521TT基因型患者相比，普伐他汀，阿托伐他汀和辛伐他汀降低总胆固醇的作用强度下降了22.3%[32]。

参考文献

[1] LIU XD, PAN GY. Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity[M]. Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2019:1.

[2] 陈源源，牟建军，郭艺芳，等. 高血压患者血压血脂综合管理中国专家共识[J]. 中华高血压杂志，2019，27(7)：605-614.

[3] MAEDA K, IKEDA Y, FUJITA T, et al. Identification of the rate-determining process in the hepatic clearance of atorvastatin in a clinical cassette microdosing study[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 90(4):575-581.

[4] NIEMI M, PASANEN MK, NEUVONEN PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake[J]. Pharmacol Rev, 2011, 63(1): 157 - 181.

[5] OHYA H, SHIBAYAMA Y, OGURA J, et al. Regorafenib is transported by the organic anion transporter 1B1 and the multidrug resistance protein 2[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(4): 582 - 586.

[6] ZIMMERMAN EI, HU S, ROBERTS JL, et al. Contribution of OATP1B1 and OATP1B3 to the disposition of sorafenib and sorafenib - glucuronide[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(6): 1458 - 1466.

[7] IZUMI S, NOZAKI Y, KOMORI T, et al. Substrate - dependent inhibition of organic anion transporting polypeptide 1B1: comparative analysis with prototypical probe substrates estradiol - 17β - glucuronide, estrone - 3 - sulfate, and sulfobromophthalein[J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(10): 1859 - 1866.

[8] BAILEY DG, DRESSER GK, LEAKE BF, et al. Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion - transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(4): 495 - 502.

[9] KALLIOKOSKI A, NIEMI M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(3): 693 - 705.

[10] KIS O, ZASTRE JA, RAMASWAMY M, et al. pH dependence of organic anion - transporting polypeptide 2B1 in Caco - 2 cells: potential role in antiretroviral drug oral bioavailability and drug - drug interactions[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 334(3): 1009 - 1022.

[11] VISENTIN M, CHANG MH, ROMERO MF, et al. Substrate - and pH - specific antifolate transport mediated by organic anion - transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1 - SLCO2B1)[J]. Mol Pharmacol, 2012, 81(2): 134 - 142.

[12] GRUBE M, KÖCK K, OSWALD S, et al. Organic anion transporting polypeptide 2B1 is a high - affinity transporter for atorvastatin and is expressed in the human heart[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(6): 607 - 620.

[13] HUSSNER J, BEGUNK R, BOETTCHER K, et al. Expression of OATP2B1 as determinant of drug effects in the microcompartment of the coronary artery[J]. Vascul Pharmacol, 2015, 72: 25 - 34.

[14] LOSORDO DW, ISNER JM, DIAZ - SANDOVAL LJ. Endothelial recovery: the next target in restenosis prevention[J]. Circulation, 2003, 107(21): 2635 - 2637.

[15] NIESSEN J, JEDLITSCHKY G, GRUBE M, et al. Human platelets express organic anion - transporting peptide 2B1, an uptake transporter for atorvastatin[J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37(5): 1129 - 1137.

[16] CATAPANO AL. Statin - induced myotoxicity: pharmacokinetic differences among statins and the risk of rhabdomyolysis, with particular reference to pitavastatin[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(2): 257 - 267.

[17] ZHOU F, ZHU L, WANG K, et al. Recent advance in the pharmacogenomics of human Solute Carrier Transporters (SLCs) in drug disposition[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 116: 21 - 36.

[18] BURCKHARDT G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs)[J]. Pharmacol Ther, 2012, 136(1): 106 - 130.

[19] KÖNIG J, MÜLLER F, FROMM MF. Transporters and drug - drug interactions: important determinants of drug disposition and effects[J]. Pharmacol Rev, 2013, 65(3): 944 - 966.

[20] HAGOS Y, BAHN A, VORMFELDE SV, et al. Torasemide transport by organic anion transporters contributes to hyperuricemia[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(12): 3101 - 3109.

[21] TESS DA, KIMOTO E, KING - AHMAD A, et al. Effect of a ketohexokinase inhibitor (PF - 06835919) on *in vivo* OATP1B activity: Integrative risk assessment using endogenous biomarker and a probe drug[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(3): 605 - 614.

[22] SIVKOV A, CHERNUS N, GORENKOV R, et al. Relationship between genetic polymorphism of drug transporters and the efficacy of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin in patients with hyperlipidemia[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 157.

[23] STEVENS LJ, ZHU AZX, CHOTHE PP, et al. Evaluation of Normothermic Machine Perfusion of Porcine Livers as a Novel Preclinical Model to Predict Biliary Clearance and Transporter-Mediated Drug - Drug Interactions Using Statins[J]. Drug Metab Dispos, 2021, 49(9): 780 - 789.

[24] DENG F, TUOMI SK, NEUVONEN M, et al. Comparative Hepatic and Intestinal Efflux Transport of Statins[J]. Drug Metab Dispos, 2021, 49(9): 750 - 759.

[25] KOIDE H, TSUJIMOTO M, TAKEUCHI A, et al. Substrate - dependent effects of molecular - targeted anticancer agents on activity of organic anion transporting polypeptide 1B1[J]. Xenobiotica, 2018, 48(10): 1059 - 1071.

[26] NOGUCHI S, OKOCHI M, ATSUTA H, et al. Substrate recognition of renally eliminated angiotensin Ⅱ receptor blockers by organic anion transporter 4[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 36: 100363.

[27] NAKAJIMA H, TSUMA Y, FUKUHARA S, et al. A Case of Infantile Alagille Syndrome With Severe Dyslipidemia: New Insight into Lipid Metabolism and Therapeutics[J]. J Endocr Soc, 2022, 6(3): bvac005.

[28] CHU X, CHAN GH, HOULE R, et al. *In Vitro* Assessment of Transporter Mediated Perpetrator DDIs for Several Hepatitis C Virus Direct - Acting Antiviral Drugs and Prediction of DDIs with Statins Using Static Models[J]. AAPS J, 2022, 24(3): 45.

[29] GOO YT, SONG SH, YEOM DW, et al. Enhanced oral bio-