

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

张 健, 刘克辛*

(大连医科大学药学院临床药理教研室, 辽宁 大连 116044)

摘要: 药物相互作用 (drug-drug interaction, 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。随着药物种类的逐年增加, 新的耐药性不断出现, 使联合用药的几率日益增加, 加大了药物相互作用特别是不良相互作用发生的频率。体内药物相互作用发生的机制与很多因素有关, 包括许多代谢酶及细胞膜转运蛋白的作用, 其中膜转运蛋白介导某些药物的吸收、分布和消除等过程, 具有重要的药理学和临床意义。为了避免由转运体导致的不良相互作用, 促进临床合理联合用药, 本文综述了药物转运体介导的小肠吸收、肾脏排泄与药物相互作用的作用机制。

关键词: 药物相互作用; 膜转运蛋白类; 药代动力学

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 09-1089-06

Intestinal absorption and renal excretion mediated by transporters and the relationship with drug-drug interaction

ZHANG Jian, LIU Ke-xin*

(Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: Drug-drug interaction (DDI) is referred as the changes of physical and chemical properties, as well as the pharmacokinetics or pharmacodynamics of drugs administered simultaneously or consecutively. The clinical results for drug-drug interaction could be divided into good clinical efficacy and adverse interaction. With the kinds of drugs increasing every year, new drug resistances spring up frequently. This phenomenon makes drug combination increased so that the drug interaction, especially the adverse interaction emerged. The mechanisms of *in vivo* drug-drug interaction are relevant to a number of factors, including drug-metabolizing enzyme systems and membrane transporters. Recent studies have revealed the important role played by transporters in drug absorption, distribution, metabolism and elimination. In order to avoid severe side effects mediated by transporters and to promote rational combination in clinics, the mechanisms of intestinal absorption and renal excretion mediated by transporters are reviewed.

Key words: drug interaction; membrane transport protein; pharmacokinetics

药物合用的目的是为了缓解症状、缩短病程或提高治愈率, 但同时也增加了发生药物不良反应的可能性, 给患者用药带来隐患。药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 可分为: ① 药动学 DDI; ② 药效学 DDI; ③ 体外 DDI。由于后两类在临床上比较容易观察到, 便于临床药师和医师掌握。目前临床上凸

显的 DDI 问题主要表现在药动学方面。药动学 DDI 是指一种药物改变了另一种药物的吸收、分布、代谢及排泄, 从而使血药浓度升高或降低, 影响了药物的疗效, 严重者可导致不良反应或危及患者的生命。药物转运体的参与是产生药动学 DDI 的重要因素之一。药物转运体分布于体内各组织脏器, 如肠道、大脑、肝脏和肾脏等, 有广泛的底物专属性, 表现为底物一定程度的重叠性, 这也暗示了药物转运体介导不同药物之间相互作用的可能性^[1]。药物对转运体也有一

收稿日期: 2010-01-09.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30873118).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-411-86110407, E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

定程度的调节作用。药物通过调节转运体的活性进而改变其转运药物的能力,从而提高药效,减少毒副作用,提高口服生物利用度。目前许多药物转运体已经被克隆,其生物学特征和功能均可以在细胞上得以表征^[2]。

根据转运底物跨膜转运方向的不同将药物转运体分为摄取性转运体和外排性转运体(图1)。摄取性转运体(uptake transporters)包括葡萄糖转运体中的钠依赖性继发性主动转运体(sodium dependent secondary active transporters, SGLTs)和钠非依赖性易化扩散转运体(sodium-independent facilitated diffusion transporters, GLUTs)、氨基酸转运体(L-type amino transporter, LAT)、寡肽转运体(peptide transporters, PEPTs)、一元羧酸转运体(monocarboxylate transporter, MCT)、有机阴离子(organic anion transporters, OATs)及阳离子转运体(organic cation transporters, OCTs)等。该类转运体是将底物摄取至靶位以发挥药效,亦属于可溶性载体(solute carrier, SLC)。外排性转运体(efflux transporters)包括P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关转运体(multidrug resistance associated proteins, MRPs)、乳腺癌耐药转运体(breast cancer resistance protein, BCRP)及胆酸盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)等,属于ATP结合转运体(ATP binding cassette, ABC)。

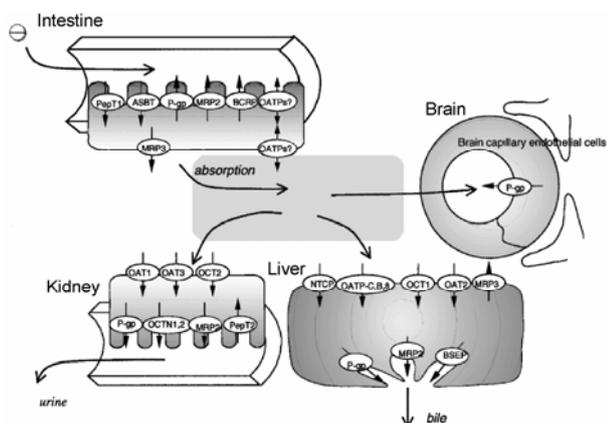


Figure 1 Distribution of transporters in the tissues and organs

1 肠道转运体与药物相互作用

胃肠道是摄取和吸收营养成分的重要器官。食物中的碳水化合物、蛋白质和脂肪在消化酶作用下得到有效的吸收。与营养物质结构相类似的药物,也可以利用这些肠道的转运体介导的转运机制跨过肠细胞膜进行有效的吸收。很多药物转运体在肠道黏膜中表达,如PEPT1、GLUTs、MCT、OATs、OATP、P-gp

和MRPs等。下面仅对与药物吸收关系相对密切的PEPT1及P-gp两种转运体进行介绍。

1.1 PEPT1的作用特点 寡肽转运体PEPT1是目前研究最深入、应用最广泛的转运体之一,也是提高药物生物利用度的最重要靶点之一。PEPT1表达于小肠上皮细胞顶侧膜上,为低亲和力/高容量药物转运体。它是将药物或其他相关物质向细胞内转运的摄取性载体,对物质的吸收起重要作用。因其在小肠近端至远端方向的表达水平逐渐增高,药物通过肠道的吸收速率有部位依赖性。Terry等^[3]发现,采用大鼠各肠段单向灌注实验考察药物的吸收情况,发现药物从十二指肠至回肠方向的吸收呈递减趋势。许多物质如肽类、 β -内酰胺类抗生素和血管紧张素转化酶抑制剂等均为PEPT1的典型底物。质子偶联是PEPTs转运系统的主要特征,即转运底物的能量依赖于胞外较高的 H^+ ,酸性环境利于对药物的转运吸收。鉴于PEPT1的生理底物为二肽或三肽及与其结构相似的化合物,因此可将一些口服吸收差、生物利用度低的药物经结构修饰后使之成为PEPT1的底物进而改善其吸收。如甲基多巴接上一个L-苯丙氨酸的结构修饰后,其生物利用度提高3倍左右^[4]。

1.2 P-gp的作用特点 与PEPT1转运方向相反的一类转运体是将药物泵出细胞外,属外排性转运体,如P-gp等。其主要分布在肠黏膜上皮细胞部位,功能是防止外源性物质及有害代谢物经肠道吸收进入机体,因此构成了药物经肠进入机体的生化屏障。P-gp将底物分泌至肠腔中,限制药物的吸收,减少底物的入血量,因此可起到解毒作用。Drescher等^[5]发现,小肠中P-gp的表达水平与地高辛口服给药后的AUC呈负相关性。这说明P-gp的水平升高,地高辛被外排至胞外的量增多,血药浓度下降。除P-gp外,MRP2、BCRP等外排型转运体在肠道上皮细胞的刷状缘膜侧都有所表达,它们共同发挥着将底物分泌至胞外的重要作用。

1.3 药物相互作用在转运体水平的作用机制 肠道转运体在药物的吸收过程中起到很重要的作用,因此联合用药时,药物在转运体水平的竞争性结合可能造成显著的药物相互作用。肠道吸收的药物相互作用机制可能有以下几种:①两种药物竞争同一转运体的结合位点,导致吸收或外排下降;②一种药物使转运体的表达水平上调,即诱导该转运体的生成,同时服用另一种底物导致后者吸收或分泌增多;③一种药物抑制了转运体的表达使合用的另一种药物的吸收或分泌减少。

PEPT1 在多种药物的肠道吸收中起重要作用, 因此产生的药物相互作用也不容忽视。 β -内酰胺类抗生素具有高效低毒的优点而成为临床广泛使用的抗生素之一, 因其具有与肽类相似的化学结构而被 PEPT1 识别。如头孢氨苄就是类似苯丙氨酸—半胱氨酸—缬氨酸的三肽, 这很好地解释了它可能被寡肽转运体识别并被转运的原因。研究中发现^[6], 头孢氨苄与抗高血压药噻那普利合用后, 二者竞争小肠上的 PEPT1, 致使彼此的血药浓度均显著降低, 进而疗效减弱。硝苯地平、维拉帕米等为钙离子通道阻断剂。当在 Caco-2 细胞培养液中给予硝苯地平或维拉帕米后, 可降低细胞间 Ca^{2+} 的浓度, 进而影响了 pH 值调控机制, 最终增加了头孢克肟的摄取^[7]。锌是人体生长代谢必需的金属离子。锌缺乏将导致发育迟缓、食欲下降、昏睡等现象, 临床上以补锌来治疗锌缺乏疾病。Miyako 等^[8]发现锌对 PEPT1 具有抑制作用。锌作用于 Caco-2 细胞后, 以浓度依赖的方式下调甘氨酸酰肌氨酸 (glycylsarcosine, Gly-Sar) 经 PEPT1 的转运摄取, 且该抑制作用依赖于 H^+ 浓度梯度的存在, 并以竞争性抑制的方式下调 Gly-Sar 经 PEPT1 的转运, 可能由于锌与 PEPT1 的 H^+ 结合位点之组氨酸残基相互作用, 影响 PEPT1 与 H^+ 的协同转运。

在研究 β -内酰胺类抗生素头孢羟氨苄的小肠吸收时发现, 虽然小肠底端 PEPT1 表达最高, 但对头孢羟氨苄的吸收率最低, 这与小肠上皮细胞分泌碱性物质提高 pH 值有关。有些药物在体外实验中是 PEPTs 的良好底物, 但体内的生物利用度却不高, 这与 PEPTs 对底物的转运依赖于 pH 值有关。Nozawa 等^[9]用质子释放聚合物丙烯酸树脂 (Eudragit L100-55) 与头孢羟氨苄联合口服, 使头孢羟氨苄的生物利用度提高 2.3 倍。这为提高 PEPTs 非良好底物的生物利用度提供了新的途径。

P-gp 主要分布于细胞膜, 作为 ABC 转运子超家

族的成员, 可将生物毒性物质包括多种药物单向泵出细胞, 从而使细胞内药物浓度下降。多药耐药现象的主要原因之一是在肿瘤细胞的细胞膜上大量表达药物外排型转运体如 P-gp 等。研究结果^[10]表明, 降血脂药阿伐他汀与抗心律失常药维拉帕米合用时, 维拉帕米抑制了 P-gp 对阿伐他汀的外排, 从而使其吸收量较单独使用阿伐他汀提高 60%。地高辛是 P-gp 底物, 奎尼丁、硝苯地平、胺碘酮等均为 P-gp 的抑制剂, 当地高辛与这些 P-gp 抑制剂合用时, 由于地高辛的外排被 P-gp 抑制剂阻断, 可导致地高辛吸收增加, 血药浓度增加, 导致地高辛中毒。由此可见, P-gp 在药物的肠道吸收过程中发挥着重要的作用。

临床上由于一些药物治疗指数窄, 使得剂量调整有较大困难。为了确定不良药物相互作用的发生, 临床上多采用治疗药物监测 (TDM) 血浆药物浓度, 判断是否由于药物相互作用导致的毒副作用发生。但是在某些情况下, 严重相互作用的发生先于血药浓度变化, TDM 不能及时发现不良药物相互作用的发生。奎尼丁与止泻药洛哌丁胺均为 P-gp 的底物。洛哌丁胺作用于外周肠道的阿片受体达到止泻作用。正常时由于中枢 P-gp 的外排作用, 洛哌丁胺不能进入中枢, 但与奎尼丁合用后, 由于奎尼丁抑制中枢 P-gp, 使洛哌丁胺可进入中枢并作用于阿片受体, 产生呼吸抑制作用。值得强调的是, 能监测出洛哌丁胺血中浓度升高的时间迟于中枢副作用表现的时间。奎尼丁与洛哌丁胺合用 60 min 后才能检测到洛哌丁胺的血中浓度升高, 而中枢副作用出现在合用 30 min 就很明显, 到 60 min 已非常严重 (图 2)^[11]。这说明临床上单纯依靠血药浓度监测来判断有否不良相互作用不可取。因此, 掌握药物转运体对药物合用的作用机制非常重要。

1.4 研究肠道转运体与药物相互作用机制的实验方法 刷状缘膜囊泡法 (brush border membrane vesicles,

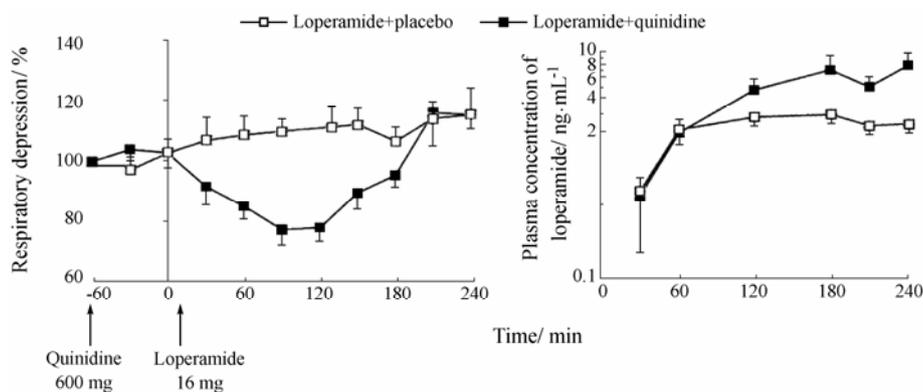


Figure 2 Respiratory depression and the increase of plasma concentration after giving combination of loperamide and quinidine^[11]

BBMV) 可以考察药物经肠吸收的机制。另外, 原位空肠灌注^[12]及离体翻转肠囊法也是研究胃肠道转运体作用机制的经典方法。药物合用组与单独给药组相比较, 可证明合用药物由于竞争同一转运体而影响吸收。Caco-2 细胞虽为人的结肠癌细胞, 但其结构和生化功能都类似于人正常小肠上皮细胞, 常作为小肠上皮细胞模型研究其对相关药物的吸收。由于 PEPT1 在 Caco-2 细胞膜上常规表达, 作者也采用此细胞株研究小肠上皮细胞刷状缘寡肽转运体的生物学功能, 并可以阐明一些影响因素如环境的 pH 值、温度、浓度及不同调节剂、抑制剂等对 Caco-2 细胞中 PEPT1 的影响。

2 肾脏转运体与药物相互作用

药物的肾脏排泄包括肾小球滤过、肾小管分泌及重吸收过程^[13]。肾脏不仅调节机体电解质、渗透压和酸碱平衡, 而且排出机体的大部分新陈代谢产物和外源性物质。肾小球滤过的机制是直接对药物及外源性物质的超滤作用, 这些物质并没有与体内大分子如血浆蛋白等结合, 转运体并未参与此过程。因此, 对于只经过肾小球滤过而清除的药物, 其排泄是不可饱和的且不受其他药物所抑制。而经肾小管分泌及重吸收的药物却与此相反, 其排泄可由转运体介导。因此, 肾小管分泌及重吸收的过程是可饱和的且可被其他合用药物所抑制。近年来, 许多新型转运体已从动物和人类的肾脏中分离出来, 如图 3 所示。一些转运体位于肾小管上皮细胞的基底侧膜上 (又称血管侧膜), 包括 PEPT2、OATs、OCTs 等。另外一些位于刷状缘膜侧 (又称管腔侧) 如多药耐药转运体 (MRP)、新型有机阴离子转运体 (OCTN) 等, 它们负责对底物的膜转运并完成其分泌及重吸收过程。

2.1 PEPT2 的功能特征 PEPT2 是高亲和力/低容量的肽转运体。Ramamoorthy 等^[14]使用转染人 PEPT2 的 HeLa 细胞证明了 PEPT2 是高亲和力的转运体, 且它对其底物的亲和力明显高于 PEPT1。如 β -内酰胺类抗生素头孢氨苄对 PEPT1 的 K_i 值为 $4\ 500\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而对 PEPT2 的 K_i 仅为 $49\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。转运体的底物专属性及特异性决定了其对不同药物体内过程的影响程度不同。PEPT2 主要表达于肾脏, 位于近曲小管 S3 段上皮细胞的刷状缘侧, 在脑、肺、脾和乳腺等部位也有分布, 在小肠几乎没有分布。同时也有少量的 PEPT1 在肾脏由肾单元近曲小管到远曲小管的浓度逐渐增加。免疫组化证实 PEPT2 的 mRNA 主要在肾近曲小管表达, 而 PEPT1 的 mRNA 主要在肾远曲小管表达^[15]。通过 PEPT2 可以重吸收部分肽类物质,

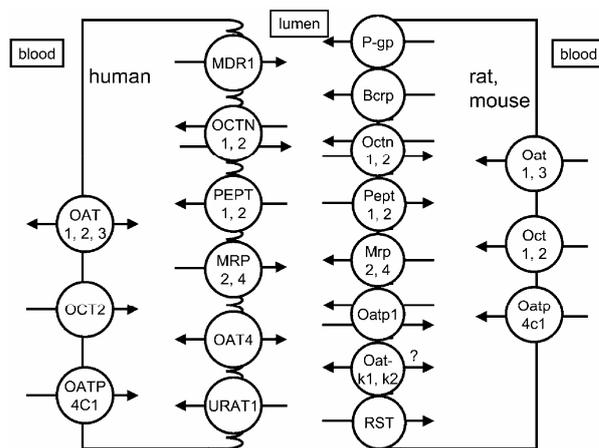


Figure 3 Distribution of transporters in kidney

进而保存了以肽形式存在的氮源。前所述及, 在寡肽转运体转运肽类及拟肽类药物时, 其内部的 H^+ 梯度是实现此过程的驱动力。因此, 细胞外环境 pH 值对于 PEPTs 转运底物的速率起到至关重要的作用。Ramamoorthy 等^[14]通过转染 PEPT2 的 HeLa 细胞对甘氨酸肌氨酸 (glycylsarcosine, Gly-Sar) 的摄取实验也证明, pH 在 6.0~7.0 内转运速度最快。

2.2 OATs 的功能特点 临床上有许多药物经肾脏有机阴离子转运体而排泄。已经确证在肾脏表达的 OAT 族转运体有 OAT1-5^[16]。其中 OAT1、OAT3 和 OAT4 表达较高, 而 OAT2 和 OAT5 主要分布于肝脏。OAT1 和 OAT3 主要分布于肾小管基底侧膜, 而 OAT4 主要分布于刷状缘膜侧。OAT 族转运体具有相似的底物专属性。小分子的有机阴离子如对氨基马尿酸 (paminohippuric acid, PAH)、甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)、非甾体抗炎药以及抗病毒核苷类似物等均为 OATs 的底物。另外, 一些亲脂性的有机阴离子药物如赭曲毒素 A (ochratoxin A) 甚至有机阳离子如西咪替丁等也经 OATs 转运^[17]。

2.3 肾脏转运体与药物合用 为了避免转运体介导的不良药物相互作用, 尤其是合用后的毒副作用, 需要清楚药物转运体以及药物代谢酶在药物合用过程中所起的作用, 以避免此类不良反应发生。肾脏中药物合用的作用机制可以概括为以下几点^[18]: ① 药物游离形式增多使肾小球滤过率增加, 从而导致排泄增加; ② 两种或多种药物竞争同一分泌位点, 导致排泄量降低; ③ 药物竞争性结合重吸收位点, 导致重吸收减少, 排泄增加; ④ 尿液的 pH 值或流量变化导致解离型药物排泄量的变化; ⑤ 抑制药物的肾脏代谢。

PEPT2 在药物的肾脏重吸收过程中发挥着不可或缺的作用。Knütter 等^[19]采用高表达 PEPT2 的 SKPT

细胞测定了二肽模型药物 Gly-Sar 的摄取情况并考察了沙坦类药物对其的抑制作用。结果表明, 各种沙坦类药物可不同程度抑制 Gly-Sar 在 SKPT 细胞中的摄取。其机制为沙坦类药物与二肽在肾脏排泄过程中竞争 PEPT2 结合位点, 导致二者的重吸收减少, 即细胞内摄取减少。此外, 转染 PEPT2 的 HeLa 细胞同样证明了此结论^[14]。作者的研究结果也表明, 当 Gly-Sar 与头孢妥仑合用后, 头孢妥仑的肾清除率是单独给药的 3.1 倍^[20]。

OATs 在多种药物的体内消除过程中起关键性作用, 在消除过程中产生的药物相互作用也不容忽视。头孢菌素类与丙磺舒相互作用的报道很多, 因为二者均为 PEPT2 的底物, 所以二者合用的机制可以用 OATs 介导其摄取过程来解释。由于丙磺舒可竞争性抑制肾脏 OATs 对头孢类的摄取, 降低了肾清除率, 减少药物在肾小管细胞中的蓄积, 从而显著延长其体内半衰期并降低其肾毒性。Marino 与 Dominguez-Gil^[21] 的实验结果表明, 同时给予丙磺舒后, 头孢羟氨苄的药代动力学参数发生显著变化。头孢羟氨苄的峰浓度及半衰期分别增加 1.4 和 1.3 倍; 尿排泄速率常数下降 58%, 提示 OATs 介导了这两种药物的排泄过程。

甲氨蝶呤与青霉素、丙磺舒及非甾体抗炎药联用的不良药物相互作用较常见。其原因可能为: ① 非结合型甲氨蝶呤的增加; ② 对前列腺素合成的抑制导致其尿中流出速率的下降; ③ 甲氨蝶呤的肾小管分泌受到抑制^[22, 23]。Nozaki 等^[24]采用肾切片技术分析甲氨蝶呤的肾脏摄取机制并考察了丙磺舒对此过程的影响。甲氨蝶呤的肾脏摄取中 30% 是经大鼠 OAT3, 且该过程可被非甾体抗炎药所抑制; 约 40% 可能是被动扩散或者重吸收; 而 OAT1 几乎不影响甲氨蝶呤的肾脏摄取。由此可知, 非甾体抗炎药对甲氨蝶呤肾脏摄取起部分抑制作用。

2.4 研究肾脏转运体与药物相互作用机制的实验方法

通过组织、细胞及从动物体内提取的膜囊泡等体外实验均可证明药物自肾脏消除的机制。肾切片实验可用来评价药物经肾上皮细胞基底侧的摄取情况。虽然体外实验可直观反映作用机制, 但也有其弊端, 如在非生理条件下, 缺少血供, 体外实验不能模拟体内组织的多种转运体底物重叠。基因敲除动物提供了在体内生理环境下研究转运体功能和作用的有利条件。通过对基因敲除动物研究, 可了解药物经特定转运体的体内分布、药代动力学及毒理学等。从而为临床合理用药提供科学数据。Shen 等^[25]使用野生型及 PEPT2^{-/-}型小鼠研究了 PEPT2 对头孢羟氨苄肾排泄的

影响, 说明 PEPT2 对头孢羟氨苄肾脏重吸收的作用。

3 细胞色素 P450 (CYP450) 对药物转运体及药代动力学的影响

药物的体内过程受诸多因素共同影响与调节。药物转运体、代谢酶系统及受体等均为影响药物药动学过程的关键因素。细胞色素 P450, 又称肝微粒体混合功能氧化酶, 其主要功能是对内源性物质及外源性物质进行生物转化^[26, 27]。许多药物的专属性代谢酶可以被同时应用的其他药物抑制或诱导, 这就是药物的代谢性相互作用, 其结果是血液或组织中底物或代谢产物的浓度明显降低或升高, 或毒性物质在体内蓄积, 从而改变治疗药物的安全性和疗效, 尤其是治疗窗窄的药物。由于临床应用的大多数药物都是细胞色素 P450 酶系和 P-gp 的底物或调节剂, 药物合用可改变其底物的生物利用度参数, 因而影响了临床联合用药的安全性和有效性。例如, 在大鼠肠道原位渗透模型 (rat single-pass intestinal perfusion model) 中发现, P-gp 的特异性抑制剂 PSC833, CYP 3A 的特异性抑制剂咪达唑仑和两者的共同抑制剂酮康唑分别与 P-gp 和 CYP 3A 的共同底物维拉帕米合用时, 底物之间的竞争作用使 P-gp 的外排作用及 CYP 3A 的代谢作用减弱, 导致维拉帕米进入血液中的原形药分别增加 160%、84% 和 160%^[28]。

4 结语

近年来, 由于分子生物学及基因工程技术的广泛应用, 药物转运体的研究取得了很大的进步。随着研究的深入, 将会发现更多的转运体影响药物的体内过程, 在大肠和小肠中, 已经发现其他一些转运体如多药耐药蛋白等。因此, 药物转运体和 CYP450 联合作用的研究不仅可更深入地阐明药物体内过程的机制, 同时为新药开发和临床用药中提高药物的生物利用度、减少药物相互作用提供新的思路和理论依据。伴随着基础科学研究的深入, 转运体种类、特征和作用方式等新信息不断出现, 评价药物转运体与药物相互作用机制的新技术及新方法正在不断涌现^[29]。药物转运体的研究, 对增加口服药物生物利用度、降低新药开发失败率等是不可忽视的研究领域。在新药研究过程中, 利用转运体的转基因细胞建立高通量药物筛选系统, 将对靶向药物设计、缩短药物研发周期等起到积极的促进作用。

References

- [1] Kusuhara 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.
- [2] Gao B, Meier PJ. Organic anion transport across the chroid plexus [J]. *Microsc Res Tech*, 2001, 52: 60–64.
- [3] Terry RS, Olafur G. Progress in understanding the structure-activity relationships of P-glycoprotein [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 315–328.
- [4] Tamai I, Nakanishi T, Nakahara H, et al. Improvement of L-dopa absorption by dipeptide derivation, utilizing peptide transporter PEPT1 [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87: 1542–1546.
- [5] Drescher S, Glaeser H, Murder T, et al. P-glycoprotein-mediated intestinal and biliary digoxin transport in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73: 223–231.
- [6] Hu M, Amidon G. Passive and carrier-mediated intestinal absorption components of captopril [J]. *J Pharm Sci*, 1988, 77: 1007–1011.
- [7] Wenzel U, Kuntz S, Diestel S, et al. PEPT1-mediated cefixime uptake into human intestinal epithelial cells is increased by Ca²⁺ channel blockers [J]. *J Pharm Pharmacol Exp Ther*, 2002, 46: 1375–1380.
- [8] Miyako O, Tomohiro T, Toshiya K et al. Inhibitory effect of zinc on the absorption of β -lactam antibiotic cefitibuten *via* the peptide transporters in rats [J]. *Drug Metab Pharm*, 2008, 23: 464–468.
- [9] Nozawa T, Toyobuku H, Kobayashi D, et al. Enhanced intestinal absorption of drugs by activation of peptide transporter PEPT1 using proton-releasing polymer [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92: 2209–2213.
- [10] Korjamo T, Honkakoski P, Toppinen M R, et al. Absorption properties and P-glycoprotein activity of modified Caco-2 celllines [J]. *Eur Pharm Sci*, 2005, 26: 266–279.
- [11] Sadeque AJ, Wandel C, He HB, et al. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68: 213–217.
- [12] Cai Q, Li Y, Huang YP. *In situ* absorption of self-microemulsifying soft capsule of volatile oil from rhizome of *Ligusticum chuanxiong* in rats' intestine [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 425–429.
- [13] Okudaira N, Sugiyama Y. Use of an isolated perfused kidney to assess renal clearance of drugs: information obtained in steady-state and non-steady-state experimental systems [M]. *Models for Assessing Drug Absorption and Metabolism//* Borchardt RT, Smith PL, Wilson G. New York: Plenum Press. 1996: 211–238.
- [14] Ramamoorthy S, Liu W, Ma YY, et al. Proton/peptide cotransporter (PEPT2) from human kidney: functional characterization and chromosomal localization [J]. *Biochem Biophys Acta*, 1995, 1240: 1–4.
- [15] Daniel H, Kottra G. The proton oligopeptide cotransporter family SLC15 in physiology and pharmacology [J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447: 610–618.
- [16] Sun W, Wu RR, van Poelje PD, et al. Isolation of a family of organic anion transporters from human liver and kidney [J]. *Biochem Biophys Res Comm*. 2001, 283: 417–422.
- [17] Jung KY, Takeda M, Kim DK, et al. Characterization of ochratoxin A transport by human organic anion transporters [J]. *Life Sci*. 2001, 69: 2123–2135.
- [18] Bonate PL, Reith K, Weir S. Drug interactions at the renal level [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 1998, 34: 375–404.
- [19] Knütter I, Kottra G, Fischer W, et al. High-affinity interaction of sartans with H⁺/peptide transporters [J]. *Drug metab dispos*, 2009, 37: 143–149.
- [20] Zhang QH, Liu Q, Wu JJ, et al. PEPT1 involved in the uptake and transepithelial transport of cefditoren *in vivo* and *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 612: 9–24.
- [21] Marino EL, Dominguez-Gil A. The pharmacokinetics of cefadroxil associated with probenecid [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1981, 19: 506–508.
- [22] Tracy TS, Krohn K, Jones DR, et al. The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992, 42: 121–125.
- [23] Kremer JM, Hamilton RA. The effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on methotrexate (MTX) pharmacokinetics: impairment of renal clearance of MTX at weekly maintenance doses but not at 7.5 mg [J]. *J Rheumatol*, 1995, 22: 2072–2077.
- [24] Nozaki Y, Kusuhara H, Sugiyama Y. Quantitative evaluation of the drug-drug interactions between methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drugs in the renal uptake process based on the contribution of organic anion transporters and reduced folate carrier [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309: 226–234.
- [25] Shen H, Ocheltree SM, Hu YJ, et al. Impact of genetic knockout of PEPT2 on cefadroxil pharmacokinetics, renal tubular reabsorption, and brain penetration in mice [J]. *Drug metab dispos*, 2007, 35: 1209–1216.
- [26] Zhu XH, Jiao JJ, Zhang CL, et al. A limited sampling strategy of phenotyping probe midazolam to predict inhibited activities of hepatic CYP3A in rats [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2008, 43: 905–911.
- [27] Li JK, He F, Bi HC et al. Inhibition of human cytochrome P-450 CYP1A2 by flavonoids: a quantitative structure-activity relationship study [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2008, 43: 1198–1204.
- [28] Johnson BM, Chen W, Borchardt RT, et al. A kinetic evaluation of the absorption, efflux and metabolism of verapamil in the autoperfused rat jejunum [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305: 151–158.
- [29] Jin S. *Absorption and Transport of Oral Drugs (口服药物吸收与转运)* [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 305–319.