

·综述·

有机阴离子转运多肽 1B3 的研究进展

李 雪, 李 燕*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 中草药物质基础与资源利用 (功能研究) 教育部重点实验室, 北京 100050)

摘要: 有机阴离子转运多肽 1B3 (organic anion transporting polypeptide 1B3, OATP1B3) 属于溶质转运体 (solute carrier, SLC) 超家族, 主要负责将内、外源物质转运至肝细胞代谢。OATP1B3 是肝脏特异性转运体, 通常局限性地分布于肝细胞窦状隙侧肝细胞膜上, 近期研究发现在前列腺癌、结肠癌、肺癌等肿瘤组织和细胞中也存在着高表达。溶质转运体 1B3 (SLCO1B3) 具有明显的基因多态性, 334T>G 和 699G>A 单体型可明显影响 OATP1B3 的转运活性, 从而介导药物-药物相互作用的发生, 导致临床用药的个体差异。此外, OATP1B3 可通过作用于孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 和组成性雄甾烷受体 (constitutive androstane receptor, CAR) 等核受体配体的转运, 影响体内 PXR 和 CAR 的转录活性, 从而调控药物代谢酶如细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 的表达。本文将对 OATP1B3 近年来的研究进展进行综述。

关键词: 有机阴离子转运多肽 1B3; 癌症; 基因多态性; 药物-药物相互作用; 核受体

中图分类号: R962

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 11-1279-07

Advances in the study of organic anion transporting polypeptide 1B3

LI Xue, LI Yan*

(Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education of PRC, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: OATP1B3, a member of SLC superfamily, is specifically expressed on the sinusoidal membrane of hepatocytes and is considered to be important in hepatic drug elimination. The overexpression of OATP1B3 was found recently in tumor tissues such as prostate, colon, and pancreatic tumors. Sequence variations in *SLCO1B3* gene, such as SNPs, have been described and a common haplotype consisting of 334T>G and 699G>A SNPs is related to altered transport characteristics of OATP1B3. OATP1B3 is of relevance to drug metabolism through affecting alteration of hepatic concentration of endo- and xenobiotic compounds that interact with nuclear receptors such as PXR and CAR, and thereby directly alter the extent of target gene transcription, including major CYP isoenzymes such as CYP3A4. This review will provide an overview of substrates and inhibitors of OATP1B3 and subsequently to assess the effect of genetic mutation on transport activity. The studies linking OATP1B3 with cancer clinical outcomes are also discussed in this review.

Key words: OATP1B3; cancer; gene polymorphism; drug-drug interaction; nuclear receptor

跨膜转运在体内药物吸收、分布、代谢和排泄过程中起着至关重要的作用。除了药物本身的理化性质 (如分子的大小、亲水/亲脂性及电荷等), 膜转运蛋白也是影响跨膜转运过程的重要因素之一^[1]。

ATP-结合盒转运蛋白 (ATP-binding cassette, ABC) 和溶质运载体 (solute carrier, SLC) 超家族是体内最常见的两大药物转运体家族, 分别负责药物的外排和吸收。有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptides, 啮齿类: Oatp, 人: OATP) 属于 SLC 超家族, 广泛分布于胃肠道、肝脏、肾脏、血脑屏障等,

收稿日期: 2011-04-22.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165172, E-mail: yanli@imm.ac.cn

介导多种内源物质及临床常用药物的吸收转运^[2]。

从 1994 年首次成功分离 OATP 的第一个家族成员——大鼠 Oatp1a1 到目前为止, 已发现隶属于 8 个种属 12 个家族的 52 个 OATP 成员^[3, 4]。已知人体内 11 种有机阴离子转运多肽中, OATP1B1 和 OATP1B3 特异性地分布于肝脏基底外侧膜 (窦状隙侧膜), 主要负责将血液中物质转运入肝细胞, 从而调控物质代谢或基因表达^[4]。

OATP1B1 是他汀类药物进入肝脏的主要转运体, 与临床出现的肌肉损伤 (如横纹肌溶解) 等毒副作用的发生密切相关^[5]。因此, OATP1B1 的结构、底物/抑制剂、遗传药理学及介导的药物-药物相互作用是以往临床研究的热点。近年来发现, OATP1B3 除了可以转运与 OATP1B1 的共同底物外, 还能转运多种不能被 OATP1B1 作用的物质, 如地高辛、紫杉醇和多西他赛等。此外, 虽然在正常生理状态下, OATP1B3 是肝脏特异性转运体, 但在前列腺癌、结肠癌、肺癌等肿瘤组织和细胞中也出现高表达^[6]。由于正常胃、大肠、前列腺组织不表达 OATP1B3, 因此研究认为 OATP1B3 与上述脏器的癌变伴生。本文将从结构、底物/抑制剂、遗传药理学、与癌症的联系及介导的药物-药物相互作用等方面介绍 OATP1B3 近年来的研究进展。

1 OATP1B3 的结构和底物/抑制剂

1.1 OATP1B3 的结构 2001 年首次分离鉴定肝脏 OATP1B3 是具有 702 个氨基酸的糖蛋白, 与 OATP1B1 有 80% 氨基酸相似性, 其分布也与 OATP1B1 类似, 主要位于肝脏基底外侧膜 (窦状隙侧膜), 但含量比 OATP1B1 低^[7]。

根据计算机模拟的亲水性分析, OATP 家族成员具有相似的跨膜结构, 即 12 个跨膜结构域及一个大的第五细胞外环^[8]。多种属 OATP 比较研究发现, 所有 OATPs/Oatps 都存在一个带正电的中心孔, 底物需要通过中心孔才可被转运进入细胞, 但确切的 OATPs/Oatps 转运机制到目前为止仍不清楚^[9]。

1.2 OATP1B3 的底物和抑制剂 OATP1B3 的内源性底物与 OATP1B1 相似, 包括胆红素、胆酸盐、结合型类固醇、类花生酸和甲状腺激素等, 同时也可特异性地转运肠道缩胆囊素八肽 (gastrointestinal peptide cholecystokinin, CCK-8)^[10]。外源性底物除了与 OATP1B1 的共同底物 (抗生素类药物如利福平、降血糖类药物如瑞格列奈、降血脂类药物如普伐他汀、抗癌药物如伊立替康等) 外, 还可特异性地转运地高辛、紫杉醇、多西他赛等药物^[6, 11-32] (表 1, 2)。

Table 1 Substrates of OATP1B3

Drug		K_m / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Reference
Antibiotics	Rifampin	2.3	[12]
	Demethylphalloin	—	[13]
Anti-cancer drugs	Dihydromicrocystin-LR	—	[14]
	Docetaxel	—	[15]
	Imatinib	—	[16]
	Methotrexate	24.7	[17]
	Paclitaxel	6.8	[18]
	SN-38	—	[19]
Antihistamines	Fexofenadine	108	[20]
Antihypertensives	Bosentan	141	[21]
	Enalapril	—	[22]
	Olmesartan	71.8	[23]
	Telmisartan	0.8	[24]
	Valsartan	18.2	[25]
	D-penicillamine	—	[26]
Anti-inflammatory drugs	enkephalin	—	[26]
Heart medications	Digoxin	—	[26]
	Oubain	—	[26]
Statins	Fluvastatin	7	[27]
	Pitavastatin	3.3	[28]
	Pravastatin	—	[29]
	Rosuvastatin	9.8	[30]
Miscellaneous	BQ-123	—	[26]
	Bromosulphophthalein	—	[26]

Table 2 Inhibitors of OATP1B3

Drug		IC_{50} / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Reference
Antibiotics	Clarithromycin	32	[29]
	Erythromycin	34	[29]
	Hyperforin	—	[15]
	Rifampin	5	[31]
	Rifamycin	3	[31]
	Roxithromycin	37	[29]
	Telithromycin	11	[29]
Anti-inflammatory drugs	Troglitazone sulfate	—	[32]
Immunosuppressants	Cyclosporin A	0.06	[30]
Statins	Pravastatin	—	[6]
Miscellaneous	Bromosulphophthalein	—	[6]
	Glycyrrhizin	—	[6]

研究^[33]发现, OATP1B3 对毒伞肽 (amanitin) 在人肝脏吸收转运中起重要作用, 为临床毒伞肽解毒治疗提供了一定的理论基础。Annaert 等^[34]发现胆盐类似物胆酰-甘氨酸酰胺荧光素 (CGamF) 主要由 OATP1B3 转运, 可以作为体外实验的探针底物。

值得注意的是, 虽然大多报道地高辛为 OATP1B3 的特异性底物, 但 Kimoto 等^[35]研究发现在三明治构

型培养的肝细胞 (sandwich-cultured human hepatocytes, SCHH) 中, 地高辛的转运并未被 OATP1B3 的特异性抑制剂所阻断, 此外 OATP1B3 转染的人胚肾细胞研究也提示地高辛不是 OATP1B3 的底物, 由此认为地高辛在 SCHH 中的转运由目前尚未鉴定的其他转运体介导。

1.3 OATP1B3 抑制剂介导的药物-药物相互作用
临床患者接受药物的综合治疗时常常联合应用两种或两种以上的药物, 导致药物间相互作用的发生。药物相互作用的发生机制主要分为理化相互作用、药动学相互作用和药效学相互作用, 其中药动学相互作用可发生在吸收、分布、代谢、排泄不同阶段。近年来由药物转运体的抑制或诱导所介导的药物相互作用也成为重点研究方向之一。

OATP1B3 抑制剂可使 OATP1B3 转运功能下降, 导致进入肝细胞内的药物浓度下降, 而体循环中药物浓度升高, 对于治疗窗狭窄的药物, 如地高辛等, 会增大毒副作用发生的可能性, 从而引起严重的药物-药物相互作用。茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、洛匹那韦等病毒蛋白酶抑制剂是临床常用的抗艾滋病药物。Annaert 等^[34]报道除了奈非那韦外, 上述病毒蛋白酶抑制剂在 OATP1B3 转染的中国仓鼠细胞 (CHO) 中都表现出对 CGamF (OATP1B3 的体外探针底物) 的浓度依赖性抑制作用, 其中洛匹那韦的抑制常数 K_i 值接近临床此药物的稳态血药浓度, 提示此类药物可能通过抑制 OATP1B3 的活性介导临床药物相互作用的发生。

Le Vee 等^[36]发现干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 可下调多种肝脏转运体 mRNA 的表达, 如钠离子-牛磺胆酸共转运肽、OATP1B3、OATP1B1 及 OATP2B1。由于临床炎症及病毒感染患者自身分泌大量 IFN- γ , 吸收转运体如 OATP1B3 等的转运功能被抑制的可能性增大, 服用经上述载体转运的药物时, 可能引起药物体内药代动力学过程的改变, 如药物的肝脏清除率下降和药物的半衰期延长。同时由于体内血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 的增大, 对于多种治疗窗狭窄的药物, 毒副作用发生的可能性也随之增大。

念珠藻环肽 M1 (nostocyclopeptide M1, Ncp-M1) 可以防止微囊藻素 (microcystin, MC) 和节球藻毒素 (nodularin, Nod) 对肝细胞的毒害作用。研究^[37]发现, Ncp-M1 对肝细胞的保护机制并不是通过影响细胞内信号转导途径或凋亡靶点如蛋白磷酸酶、CaM-KII 及 ROS 依赖的细胞因子, 而是通过抑制 OATP1B3 和 OATP1B1 的转运活性, 从而影响肝细胞对 MC 和

Nod 的摄取。实验结果还表明, $0.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ Ncp-M1 与原代肝细胞培养 4 h 无明显毒性, 而常用 OATP1B3 抑制剂溴磺酞酚 (bromosulphophthalein, BSP) 的浓度为 $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 培养 1 h 即产生肝细胞毒性。上述研究为寻找体内安全有效的 OATP1B3 调节剂提供了一定的实验依据。

2 OATP1B3 的遗传药理学

OATP 蛋白由 *SLCO* 基因家族编码, 基因定位于人染色体 12 的短臂部分^[38]。以往研究^[39, 40]发现, *SLCO* 基因家族存在明显的基因多态性, 可能影响药物的体内处置过程。与 OATP1B3 转运活性有关的 *SLCO1B3* 多态型基因有 4 种——334T > G (S112A)、699G > A (M233I)、1564G > T (G552C) 和 1748G > A (G583E), 其中 334T > G 和 699G > A 具有明显的连锁不平衡性, 且对 OATP1B3 的转运活性影响最大。*SLCO1B3* 334T > G 和 699G > A 等位基因的发生频率存在种族差异 (表 3)^[41-44]。

Table 3 Allele frequencies of *SLCO1B3* variants among different ethnic populations

Ethnic group	<i>n</i>	c.334T>G (p.Ser112Ala)/%	c.699G>A (p.Met233Ile)/%	Reference
Finnish	552	77	76.9	[43]
European	182	78	71	[44]
European	88	81	83	[41]
European American	94/95	88	87	[41]
Mexican	95/92	78	79	[41]
Han Chinese	93/91	80	77	[41]
Japanese	79	73	73	[42]
African American	90/91	41	41	[41]
Ghanaian	90	38	38	[41]

由表 3 可见, 非裔美洲人群和加纳人群 *SLCO1B3* 334G 和 699A 的发生频率明显高于其他种族。OATP1B3 遗传多态性的种族差异可能使药物在不同种族人群中的体内过程、疗效及不良反应存在一定的差异。因此, 在不同种族人群中考察 OATP1B3 遗传多态性对药物体内过程、疗效及不良反应的影响, 有利于针对不同种族人群合理用药。

研究^[45]发现, 334T > G 和 699G > A 单体型与非洲青猴肾细胞 (COS-7) 中 OATP1B3 的活性改变密切相关, 但在非洲爪蟾卵母细胞中其活性不受上述任何一种基因多态性的影响。基因多态性还可导致细胞内 OATP1B3 蛋白位置的改变, Letschert 等^[44]将上述 4 种多态性基因分别转染至人胚胎肾细胞 (HEK293) 和马丁达尔犬肾上皮细胞 (MDCKII), 结

果表明, HEK293 细胞中的 OATP1B3 主要分布于细胞膜, 而 MDCKII 细胞中的 OATP1B3-G552C (G1564T) 和 OATP1B3-G583E (G1748A) 主要存在于细胞浆中, 同时减少了糖基化的形成。

OATP1B3 的基因突变可能进一步导致 mRNA 表达水平、mRNA 转录活性和蛋白功能的改变, 从而介导临床用药的个体差异。Hamada 等^[45]报道, 与 334T/699G 野生型相比, 在 334G/699A 单体型前列腺癌患者中, 亮丙瑞林和戈舍瑞林等药物能显著降低 OATP1B3 转运睾酮的活性。临床研究发现, 前列腺癌患者 OATP1B3 基因的多态型和雄性激素剥夺治疗术 (androgen-deprivation therapeutics, ADT) 的疗效之间存在着明显相关性。在 334T > G 等位基因处, 野生型 T 等位基因可以促进低水平雄性激素的吸收转运, 从而降低 ADT 的疗效, 缩短前列腺癌患者的生存期^[46]。

3 OATP1B3 与癌症的相关性

正常生理状态下, OATP1B3 与 OATP1B1 相似, 是肝脏特异性有机阴离子转运多肽, 但进一步研究发现, 肠癌、胰腺癌、胆囊癌、肺癌及乳腺癌等癌变组织及细胞中 OATP1B3 也存在高表达, 提示 OATP1B3 和癌症的发生有着密切的联系^[7, 47]。

Lee 等^[48]研究报道, 大多数肠癌样本中 OATP1B3 mRNA 和蛋白过量表达, 同时发现 OATP1B3 的过表达会通过降低 P53 蛋白的转录活性赋予肠癌细胞抗凋亡特性。实验用喜树碱和奥沙利铂处理一系列稳定转染 OATP1B3 的肠癌细胞系, 结果表明, 与空白质粒转染组相比, 实验组 1 (细胞中存在野生型 P53) RKO、HCT-8 和 HCT116^{P53+/+} 细胞生存率显著增加 ($P < 0.01$), 而实验组 2 (缺乏野生型 P53) Caco-2 和 HCT116^{P53-/-} 细胞生存率无明显变化。随后发现, OATP1B3 的抗凋亡活性是由于降低 P53 蛋白的转录活性, 从而降低 P53 下游靶点 P21WAF1 和 PUMA 蛋白表达所致。同时, 丧失转运活性的 OATP1B3 点突变产物 (G583E) 的过量表达并不能使肠癌细胞具有抗凋亡活性, 提示 OATP1B3 的抗凋亡特性可能和载体的转运活性有关。

OATP1B3 的内源性底物包括胆酸盐、类固醇激素、类花生酸等。Hamada 等^[45]研究 OATP1B3 与前列腺癌关系时发现, OATP1B3 在前列腺恶性肿瘤中大量表达, 正常及良性增生的前列腺组织中无表达。相比携带 *SLCO1B3* 334TT/AA 和 TG/GA 单型的患者, 携带 *SLCO1B3* 334GG/699AA 基因患者的中位生存期及生存率都显著延长和增加。体外实验证明, 稳

定转染野生型 334T/699G 和只转染 334G 或 699A 等位基因的 *SLCO1B3* 细胞具有睾酮的转运活性, 但同时转染 334G 和 699A 单体型细胞的睾酮转运活性被破坏, 说明携带 334GG/699AA 基因的前列腺癌患者生存延长与体内 OATP1B3 的睾酮转运活性低有一定相关性。

钆塞酸二钠 (gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA) 是最近研究的新型肝胆特异性磁共振成像对比剂, 由肝脏细胞特异性摄取并通过胆道系统排泄。Gd-EOB-DTPA 可以在动态期特异性增强肝脏正常细胞的信号强度, 但肝脏病变灶由于缺乏正常的肝细胞功能, 信号不能被增强。Narita 等^[49]发现 Gd-EOB-DTPA 在肝癌中的摄取是由 OATP1B3 决定的, 与肿瘤分化程度和胆汁增加量无关。

4 OATP1B3 对基因的调控作用

核受体 (nuclear receptor, NR) 是生物体内广泛分布、依赖配体的转录调节因子, 其家族成员众多, 主要可分为类固醇激素受体、非类固醇激素受体和孤儿核受体。核受体与相应的配体及辅调节因子可相互作用从而调控相关基因的表达, 在生长发育、新陈代谢及体内许多生理过程中发挥重要作用。孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 和组成性雄甾烷受体 (constitutive androstane receptor, CAR) 同属孤儿核受体家族, 两者作为重要的转录调控因子, 可以调控体内多个基因的表达, 如细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 和多药耐药蛋白-1 (MDR1)^[50]。已知 CYP3A4 是 CYP450 家族的重要成员, 参与临床 50% 药物的生物转化, 与临床药物相互作用的发生密切相关^[51]。

OATP1B3 底物范围广泛, 其中多个内外源物均为 PXR 和 CAR 的配体, 可通过激活 PXR 和 CAR, 引起一系列的调控反应。所以, OATP1B3 不仅作为肝脏药物摄取转运体, 加速肝脏代谢消除体内药物, 还可以通过转运作为 PXR 和 CAR 配体的内外源物, 间接调控基因的表达, 如诱导 CYP3A4 基因的表达, 从而影响药物代谢, 介导临床药物相互作用的发生^[52]。

5 结语

近年来, 临床上药物-药物相互作用 (特别是代谢性相互作用) 的发生日益引起国际关注, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已将药物发生临床相互作用可能性的评价作为新药报批的必要文件之一。以往药物间相互作用的研究多着重于药物代谢酶 (如细胞色素 P450 酶) 的诱导或抑制, 但研究发现很多药物间的相互作用是由转运体的诱导或抑制引起, 为

以后药物间相互作用的研究提供了一个新的方向。

相比 OATP1B1, 关于 OATP1B3 的遗传药理学及对药物间相互作用的报道较少。此外, 临床上常用的多种中药有效单体成分是否是 OATP1B3 底物/抑制剂的研究也尚未开展。所以针对中国的国情, 更为深入地全面地研究该转运体的底物/抑制剂范围, 同时扩大研究的种族人群是未来研究的重点, 以期临床合理用药提供更为全面的理论基础。

OATP1B3 底物范围广泛, 其中多个内外源物均为 PXR 和 CAR 的配体, 而重要的药物代谢 I 相酶 CYP450s 的转录调控过程也主要是通过 PXR 和 CAR。因此药物转运体和药物代谢酶之间的相互作用也可能成为临床药物相互作用发生的机制之一。OATP1B3 在腺癌组织和细胞中大量表达并伴随整个癌变过程, 而在正常肝外组织和良性增生组织中不表达, 提示 OATP1B3 不仅是细胞过量增值的一个标志, 而是与癌变过程密切相关。与定位于正常细胞的胞膜不同, 癌变组织中的 OATP1B3 主要分布于细胞浆中, 这可能与 OATP1B3 的抗凋亡活性有关。此外, 缺乏转运活性的 OATP1B3 突变产物不赋予细胞抗凋亡的性质, 说明 OATP1B3 的转运活性可能与其抗凋亡特性有关, 但确切的机制还需要进一步研究。

References

- [1] Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78: 260–277.
- [2] Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs [J]. Pharmacogenomics, 2007, 8: 787–802.
- [3] Jacquemin E, Hagenbuch B, Stieger B, et al. Expression cloning of a rat liver Na(+)- independent organic anion transporter [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91: 133–137.
- [4] Smith NF, Figg WD, Sparreboom A. Role of the liver-specific transporters OATP1B1 and OATP1B3 in governing drug elimination [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2005, 1: 429–445.
- [5] Deng JW, Song IS, Shin HJ, et al. The effect of *SLCO1B1*15* on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by *SLCO1B1*15* [J]. Pharmacogenet Genomics, 2008, 18: 424–433.
- [6] Sissung TM, Baum CE, Kirkland CT, et al. Pharmacogenetics of membrane transporters: an update on current approaches [J]. Mol Biotechnol, 2010, 44: 152–167.
- [7] Wright JL, Kwon EM, Ostrander EA, et al. Expression of *SLCO* transport genes in castration-resistant prostate cancer and impact of genetic variation in *SLCO1B3* and *SLCO2B1* on prostate cancer outcomes [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20: 619–627.
- [8] Meier-Abt F, Mokrab Y, Mizuguchi K. Organic anion transporting polypeptides of the *OATP/SLCO* superfamily: identification of new members in nonmammalian species, comparative modeling and a potential transport mode [J]. J Membr Biol, 2005, 208: 213–227.
- [9] Mahagita C, Grassl SM, Piyachaturawat P, et al. Human organic anion transporter 1B1 and 1B3 function as bidirectional carriers and do not mediate GSH-bile acid cotransport [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 293: G271–G278.
- [10] Ismail MG, Stieger B, Cattori V, et al. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver [J]. Gastroenterology, 2001, 121: 1185–1190.
- [11] Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics [J]. Br J Pharmacol, 2009, 158: 693–705.
- [12] Vavricka SR, Van Montfort J, Ha HR, et al. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver [J]. Hepatology, 2002, 36: 164–172.
- [13] Meier-Abt F, Faulstich H, Hagenbuch B. Identification of phalloidin uptake systems of rat and human liver [J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1664: 64–69.
- [14] Fischer WJ, Altheimer S, Cattori V, et al. Organic anion transporting polypeptides expressed in liver and brain mediate uptake of microcystin [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 203: 257–263.
- [15] Smith NF, Acharya MR, Desai N, et al. Identification of OATP1B3 as a high-affinity hepatocellular transporter of paclitaxel [J]. Cancer Biol Ther, 2005b, 4: 815–818.
- [16] Hu S, Franke RM, Filipinski KK, et al. Interaction of imatinib with human organic ion carriers [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 3141–3148.
- [17] Abe T, Unno M, Onogawa T, et al. LST-2, a human liver-specific organic anion transporter determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal cancers [J]. Gastroenterology, 2001, 120: 1689–1699.
- [18] Mielke S. Individualized pharmacotherapy with paclitaxel [J]. Curr Opin Oncol, 2007, 19: 586–589.
- [19] Amaguchi H, Kobayashi M, Okada M, et al. Rapid screening of antineoplastic candidates for the human organic anion transporter OATP1B3 substrates using fluorescent probes [J]. Cancer Lett, 2008, 260: 163–169.

- [20] Shimizu M, Fuse K, Okudaira K, et al. Contribution of OATP (organic anion-transporting polypeptide) family transporters to the hepatic uptake of fexofenadine [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33: 1477–1481.
- [21] Treiber A, Schnleiter R, Häusler S, et al. Bosentan is a substrate of human OATP1B1 and OATP1B3: inhibition of hepatic uptake as the common mechanism of its interactions with cyclosporin A, rifampicin, and sildenafil [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35: 1400–1407.
- [22] Liu L, Cui Y, Chung AY, et al. Vectorial transport of enalapril by Oatp1a1/Mrp2 and OATP1B1 and OATP1B3/MRP2 in rat and human livers [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318: 395–402.
- [23] Nakagomi-Hagihara R, Nakai D, Kawai K, et al. OATP1B1, OATP1B3, and MRP2 are involved in hepatobiliary transport of olmesartan, a novel angiotensin II blocker [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34: 862–869.
- [24] Ishiguro N, Maeda K, Kishimoto W, et al. Predominant contribution of OATP1B3 to the hepatic uptake of telmisartan, an angiotensin II receptor antagonist, in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34: 1109–1115.
- [25] Yamashiro W, Maeda K, Hirouchi M, et al. Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34: 1247–1254.
- [26] Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, et al. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120: 525–533.
- [27] Kopplow K, Letschert K, König J, et al. Human hepatobiliary transport of organic anions analyzed by quadruple-transfected cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68: 1031–1038.
- [28] Hirano M, Maeda K, Shitara Y, et al. Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34: 1229–1236.
- [29] Seithel A, Eberl S, Singer K, et al. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by OATP1B1 and OATP1B3 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35: 779–786.
- [30] Ho RH, Tirona RG, Leake BF, et al. Drug and bile acid transporters in rosuvastatin hepatic uptake: function, expression, and pharmacogenetics [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1793–1806.
- [31] Vavricka SR, Van Montfoort J, Ha HR, et al. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver [J]. *Hepatology*, 2002, 36: 164–172.
- [32] Nozawa T, Sugiura S, Nakajima M, et al. Involvement of organic anion transporting poly-peptides in the transport of troglitazone sulfate: implications for understanding troglitazone hepatotoxicity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32: 291–294.
- [33] Letschert K, Faulstich H, Keller D, et al. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 91: 140–149.
- [34] Annaert P, Ye ZW, Stieger B, et al. Interaction of HIV protease inhibitors with OATP1B1, 1B3, and 2B1 [J]. *Xenobiotica*, 2010, 40: 163–176.
- [35] Kimoto E, Chupka J, Xiao Y, et al. Characterization of digoxin uptake in sandwich-cultured human hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39: 47–53.
- [36] Le Vee M, Jouan E, Moreau A, et al. Regulation of drug transporter mRNA expression by interferon- γ in primary human hepatocytes [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2011, 25: 99–103.
- [37] Herfindal L, Myhren L, Kleppe R., et al. Nostocyclopeptide-M1: a potent, nontoxic inhibitor of the hepatocyte drug transporters OATP1B3 and 1B1 [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8: 360–367.
- [38] Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the *OATP/SLC21* family: phylogenetic classification as *OATP/SLCO* superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties [J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447: 653–665.
- [39] König J, Seithel A, Gradhand U, et al. Pharmacogenomics of human OATP transporters [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006, 372: 432–443.
- [40] Seithel A, Glaeser H, Fromm MF, et al. The functional consequences of genetic variations in transporter genes encoding human organic anion-transporting polypeptide family members [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4: 51–64.
- [41] Smith NF, Marsh S, Scott-Horton TJ, et al. Variants in the *SLCO1B3* gene: interethnic distribution and association with paclitaxel pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81: 76–82.
- [42] Tsujimoto M, Hirata S, Dan Y, et al. Polymorphisms and linkage disequilibrium of the OATP8 (OATP1B3) gene in Japanese participants [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 21: 165–169.
- [43] Laitinen A, Niemi M. Frequencies of single-nucleotide polymorphisms of *SLCO1A2*, *SLCO1B3* and *SLCO2B1* genes in a Finnish population [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 108: 9–13.
- [44] 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: 441–452.
- [45] Hamada A, Sissung T, Price DK, et al. Effect of *SLCO1B3* haplotype on testosterone transport and clinical outcome in Caucasian patients with androgen-independent prostatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 3312–3318.
- [46] Sharifi N, Hamada A, Sissung T, et al. A polymorphism in a transporter of testosterone is a determinant of androgen independence in prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2008, 102: 617–621.
- [47] Muto M, Onogawa T, Suzuki T, et al. Human liver-specific organic anion transporter-2 is a potent prognostic factor for human breast carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98: 1570–1576.
- [48] Lee W, Belkhir A, Lockhart AC, et al. Overexpression of OATP1B3 confers apoptotic resistance in colon cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 10315–10323.
- [49] Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44: 793–798.
- [50] Orans J, Teotico DG, Redinbo MR. The nuclear xenobiotic receptor pregnane X receptor: recent insights and new challenges [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19: 2891–2900.
- [51] Cui X, Thomas A, Montgomery D, et al. Rat PXR reporter-gene activity correlates with the induction of CYP3A in rat precision-cut liver slices [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2005, 8: 341–346.
- [52] Meyer zu Schwabedissen HE, Kim RB. Hepatic OATP1B transporters and nuclear receptors PXR and CAR: interplay, regulation of drug disposition genes, and single nucleotide polymorphisms [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6: 1644–1661.

《药学报》英文刊 2012 年第 1、2 期征稿启事

为了促进国内外学术交流, 为相关研究人员提供展示最新研究成果的平台, 《药学报》英文刊 (*Acta Pharmaceutica Sinica B*, APSB) 编委会决定 2012 年各期以专刊形式出版, 现就 2012 年第 1、2 期向国内外药学工作者公开征集研究论文及综述。

2012 年第 1 期: 中药与药用资源 (Traditional Chinese Medicine and Medicinal Material Resources)。本专刊接收国内外中药及药用资源研究领域中具有创新性、突破性的研究成果。本专刊将于 2012 年 2 月发表, 投稿截止日期: 2011 年 12 月 1 日。

2012 年第 2 期: 药物代谢与转运 (Drug Metabolism and Transport)。本专刊接收国内外药物代谢研究领域中有药物代谢调控、药物转运体、代谢引发药物毒性、药物代谢动力学以及药物生物利用度等方向的研究成果。本专刊将于 2012 年 4 月出刊, 投稿截止日期: 2012 年 1 月 15 日。

所有投稿文章免审稿费和版面费, 并酌情支付稿费。欢迎作者踊跃投稿!

投稿方式:

请采用 APSB 投稿系统 <http://ees.elsevier.com/apsb/> 投稿。

请登录 APSB 网站 <http://www.yxxb.com.cn:8080/yxxb/CN/volumn/home.shtml> 查看投稿须知。

联系方式:

电话: 86-10-63026192

传真: 86-10-63035012

电子邮箱: kelvinkang@imm.ac.cn (1st issue)

liuyin@imm.ac.cn (2nd issue)

网址: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/22113835>;

<http://www.yxxb.com.cn>