

·综述·

新型有机阳离子转运体-2 调控研究进展

王芙蓉^{1,2}, 郭瑞臣^{1*}

(1. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355)

摘要: 新型有机阳离子转运体-2 (OCTN2) 是有机阳离子转运体家族成员, 可转运肉毒碱及多种有机阳离子类药物, 具有重要的生理学和药理学研究价值。大量研究表明, 多种因素可通过不同的机制对转运体表达及功能产生一定的作用, 从而可能对机体内环境的稳定和药物的处置产生影响。本文综述了 OCTN2 调控研究的最新进展。

关键词: 新型有机阳离子转运体-2; PDZ 结构域; 多态性; PPAR α

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 10-1061-05

Advances in the study of regulation of novel organic cation transporter-2

WANG Fu-rong^{1,2}, GUO Rui-chen^{1*}

(1. Qilu Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250012, China;

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Novel organic cation transporter-2 (OCTN2), a member of the organic cation transporter family, may transport carnitine and multiple organic cationic drugs. Thus OCTN2 possesses substantial roles in physiology and pharmacology. A number of researches have proven that many factors can regulate the expression and/or function of OCTN2 via different pathways, and then may affect the homeostasis and disposition of drugs. This paper reviews recent progresses in this field.

Key words: novel organic cation transporter-2; PDZ domain; polymorphism; PPAR α

新型有机阳离子转运体-2 (novel organic cation transporter-2, OCTN2) 是有机阳离子转运体家族成员之一, 属于溶质载体 (solute carrier family, SLC) 22A 家族。人 OCTN2 由 Wu 等^[1]和 Tamai 等^[2]在 1998 年分别从人胎盘滋养层细胞系和人肾 cDNA 文库中克隆, 在人体广泛分布, 肾脏、肠道、心脏、骨骼肌、大脑及胰腺等组织均有表达。生理状态下, 不同组织, 尤其肾脏和肠道刷状缘和基底膜表达的 OCTN 主要具有 Na⁺ 依赖性转运肉毒碱作用 (图 1)^[3], 后者为脂肪酸线粒体 β 氧化所必需; OCTN2 还可转运多种有机阳离子类或两性离子物质, 参与、影响其在体内的吸收、分布和消除。阳离子类药物占到现有治疗药物的 50% 左右而使得 OCTN2 具有重要的潜在药理学意义。

鉴于 OCTN2 的生理学和药理学研究价值, 对 OCTN2 表达及功能的调控研究显得尤为重要, 本文拟对其进行综述。

1 含 PDZ 结构域蛋白

PDZ (postsynaptic density 95/disk-large/ZO-1) 结构域是模块蛋白相互作用域, 存在于多种蛋白, 由 80~90 个氨基酸组成, 含有 6 个 β (β A- β F) 和 2 个 α 螺旋 (α A 和 α B), 折叠成致密的球状 (图 2)。PDZ 结构域可特异性识别 C 末端大约 5 个氨基酸长度的特定序列模块的肽类并与之结合^[4], 不仅对蛋白-蛋白相互识别具有重有作用, 还可调控与其相关的受体或离子通道的功能。

包含 PDZ 结构域的蛋白目前已发现 4 种: PDZK1、肠道与肾脏富集 PDZ 蛋白 (intestinal and kidney-enriched PDZ protein, IKEPP, 又称 PDZK2)、Na⁺/H⁺ 交换子调控因子 (Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor, NHERF) 1、NHERF2。PDZK1 与 PDZK2 分子中各含

收稿日期: 2009-02-20.

*通讯作者 Tel: 86-531-82169636, Fax: 86-531-86109975,

E-mail: grc7636@126.com

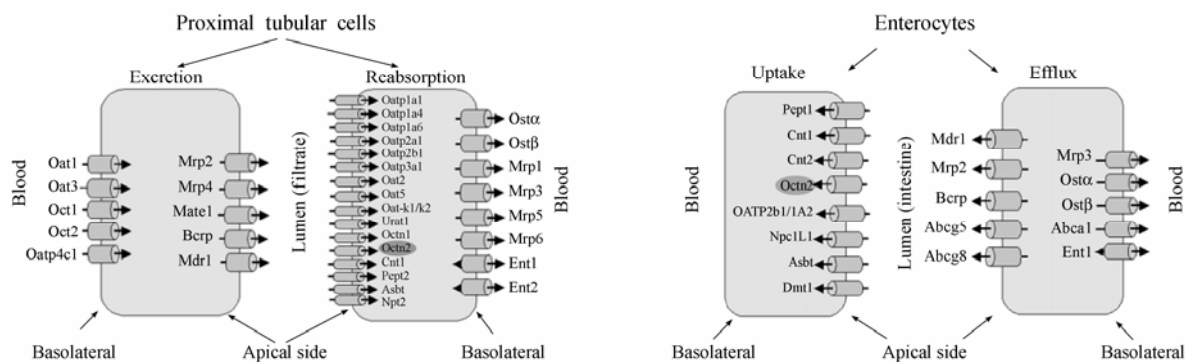


图1 OCTN2在肾脏和肠道的定位与主要功能^[3]

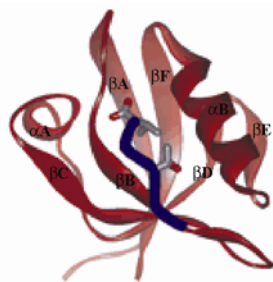


图2 PDZ结构域的结构^[4]。图中红色为PDZ结构域的结构[(6个β(βA-βF)和2个α螺旋(αA和αB)],蓝色为与之结合的肽

有4个PDZ结构域, NHERF1和NHERF2各含2个。PDZ蛋白可与SLC超家族中许多成员直接相互作用, 它们多数在化学结构的C末端含有I类PDZ结构域识别模块(-S/T-X-φ)。日本学者Tsuji团队在该领域进行了大量卓有成效的研究。最早于2004年采用酵母双杂交扫描法发现PDZ蛋白与OCTN2及其他多种外源性物质转运体之间存在特异性相互作用^[5]; 继而发现OCTN2与PDZK1、PDZK2及NHERF2之间存在特异性相互作用。PDZK1通过提高OCTN2转运能力而刺激其对肉毒碱的转运, 但对细胞表面OCTN2表达的影响微乎其微, 即PDZK1对OCTN2的作用是通过与OCTN2 C末端直接作用而实现^[6]; 而PDZK2则通过促进OCTN2的表达而刺激其转运能力^[7]。换言之, OCTN2细胞表达及功能受几种PDZ蛋白的密切调控, 但调控机制并非完全一致, 原因可能在于OCTN2与PDZK1和PDZK2分别共存于不同区域: 近端肾小管刷状缘膜和接近腔侧膜处^[7]。

肠道的情况类似于肾脏, OCTN2与PDZK1共表达于小鼠小肠腔侧面刷状缘吸收性上皮细胞微绒毛^[8], 两者共同参与肠道对肉毒碱的吸收。采用PDZK1基因敲除动物进行研究发现, 在PDZK1^{-/-}小鼠中肉毒碱吸收减少, 而在肠道内滞留增多, 可能源自小肠腔侧膜及刷状缘膜OCTN2表达量的下降。因此, PDZK1

作为转运体的调配蛋白调控肠道OCTN2, 影响其底物的口服吸收情况, 即肠道对OCTN2底物药物的吸收受转运体及其调配体PDZ组成的蛋白网络的调控^[9]。PDZK1突变可造成OCTN2转运能力下降也从另一角度验证了这一发现^[10]。

2 遗传因素

人群中OCTN2基因存在着遗传所造成的差异, 即多态性, 可导致OCTN2功能的改变, 包括增强、减弱甚至缺失。Koizumi等^[11]从973名日本人中筛查出了4种突变, 体外实验证实, 突变S467C、W283C显著降低, M179L轻度降低L-肉毒碱摄取。Urban等^[12]自276名种族各异的健康者中发现了OCTN2的8种氨基酸序列变异, 其中F17L与V481F突变体转运L-肉毒碱和四乙基胺(tetraethylammonium, TEA)的能力明显下降; Y449D突变体对TEA转运能力明显升高, 对L-肉毒碱转运能力却显著下降。Filippo等^[13]从324名心肌病变患者中检测出5种突变, 其中T264M突变降低, 而E317K增强OCTN2对肉毒碱的转运; 同时, 从对照组270名正常人中检测出6种突变, 只有L17F和Y449D对OCTN2功能产生影响, 其他几种则未造成显著性改变。

对OCTN2启动子区域突变的研究较少, Peltekova等^[14]发现OCTN2启动子区存在与Crohn's病高危险性相关的G>C颠换, 该突变影响到OCTN2转录和转运功能; 健康人中同样存在该突变, 纯合突变-207C/C者成淋巴细胞L-肉毒碱转运明显低于-207G/G者, OCTN2 mRNA表达量也降低^[12]。与此相对的是, Grube等^[15]在人类心耳部位进行的同一多态性研究未发现对OCTN2转录水平有明显影响。说明OCTN2启动子区域-207G>C多态性对OCTN2表达的影响因细胞体系、组织类型及实验条件而异。除-207G>C突变外, Tahara等^[16]还发现了OCTN2启动子区域的6种突变, -319C>A突变显著降低, 而-207G>C突变显

著增强启动子转录活性。有趣的是, 部分突变对 OCTN2 转运肉毒碱和阳离子类物质的能力产生了截然不同的影响。如 P478L 和 Y211F 突变在造成 OCTN2 对肉毒碱转运能力完全丧失的同时, 却刺激其对有机阳离子类物质的转运^[17]; S467C 突变导致 OCTN2 对肉毒碱的摄取能力下降大约 90%, 而对有机阳离子类物质的摄取能力未产生影响^[18]。推测突变可造成蛋白质构象改变而易化有机阳离子类物质转运, 或使得蛋白对肉毒碱的亲合力降低。说明肉毒碱和有机阳离子类物质与 OCTN2 蛋白的结合位点非常相近, 但并不完全一致。

3 PPAR α 激动剂

OCTN2 的底物肉毒碱对于转运长链脂肪酸通过线粒体内膜参与 β 氧化及能量生成具有重要作用。转录因子 PPAR α (peroxisomal proliferator activated receptor, 过氧化物酶增殖体激活物受体) 属核受体超家族, 参与调控多数与脂肪酸 β 氧化有关基因的表达, 推测 PPAR α 对 OCTN2 可能有一定作用。多项研究表明, PPAR α 激动剂氯贝丁酯可增加不同种属动物(小鼠、大鼠、猪) 肝脏、肌肉及肠组织 OCTN2 mRNA 表达, 继而通过增强肉毒碱摄取而提高其在肝脏和肌肉中的含量; PPAR α 配体 WY-14643 培养的大鼠肝癌细胞也呈现出 OCTN2 mRNA 的高表达^[19-23]。PPAR $\alpha^{-/-}$ 小鼠肝脏、肾脏和小肠 OCTN2 mRNA 含量低于野生型小鼠, 血浆、肝脏和肾脏肉毒碱浓度也低于后者; WY-14643 升高野生型, 而不影响 PPAR $\alpha^{-/-}$ 小鼠上述组织中 OCTN2 mRNA 及肉毒碱含量。说明组织中 OCTN2 的转录受 PPAR α 介导, 也说明 PPAR α 通过上调肉毒碱转运体而介导小鼠体内肉毒碱平衡状态的变化^[24]。大鼠 OCTN2 启动子区域存在 PPAR α 顺式反应元件可部分解释 PPAR α 对 OCTN2 表达的调控作用^[25]。

除特异性激动剂外, 氧化性饮食或热量限制也可通过激活 PPAR α 上调肝脏、小肠和肾脏等组织 OCTN2 mRNA 表达, 进而引起这些组织中肉毒碱含量升高和血浆中含量下降, 从而影响机体肉毒碱稳态^[26, 27]。

4 其他内源性物质和药物

OCTN2 介导的肉毒碱转运可被多种有机阳离子及两性离子类化合物所抑制, 如 1-甲基-4-苯基吡啶 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP)、西咪替丁、维拉帕米、奎尼丁、美吡拉敏、利多卡因、醛固酮及可的松等^[8, 15, 28-30], 还包括部分内源性阳离子类物质如胆碱、乙酰胆碱、5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素

等^[8, 30]。该过程也可被肉毒碱本身及其脂肪酸酯如乙酰 L-、丙酰 L-、丁酰 L-、异戊酰 L-、辛酰 L-及棕榈酰 L-肉毒碱^[28, 29, 31, 32]及其结构类似物甜菜碱^[29, 32, 33]所抑制; 而且不同链长的乙酰肉毒碱对 OCTN2 介导的肉毒碱转运具有不同程度的抑制作用, 链越长, 抑制作用越强^[28]。

部分抗菌药物对 OCTN2 活性也有一定抑制作用。如 β 内酰胺类抗生素头孢噻啉、头孢噻利、头孢吡肟及头孢瑞南抑制 OCTN2 介导的肉毒碱转运, 这些抗生素同肉毒碱一样在化学结构中含有四价氮; 其他几种不具备该结构特点的 β 内酰胺类抗生素则不与 OCTN2 相互作用^[34]。氟喹诺酮类药物左氧氟沙星和格帕沙星可抑制 Caco-2 细胞 OCTN2 对肉毒碱的摄取, 且在中性环境下发挥更强的抑制作用^[35]; 人绒毛膜滋养层细胞系 BeWo 细胞上 OCTN2 介导的肉毒碱转运受到除左氧氟沙星和格帕沙星以外的其他氟喹诺酮类药物如环丙沙星、加替沙星及氧氟沙星的抑制, 其中格帕沙星抑制作用最强^[36]。

OCTN2 介导的 TEA 转运也受到多种因素影响。Wu 等^[29]发现肉毒碱和乙酰 L-肉毒碱均可抑制小鼠 OCTN2 介导的 [¹⁴C]TEA 摄取, 且在 Na⁺存在时抑制作用更强; 未标记 TEA 和地昔帕明也可抑制 [¹⁴C]TEA 摄取, 但与 Na⁺存在与否无关。

药物除影响 OCTN2 的转运功能外, 还可影响其基因表达。Maeda 等^[37]发现小鼠睾丸支持细胞系 TM4 细胞 OCTN2 基因表达受棕榈酸及肉毒碱上调。服用 ADP 抑制剂 (如氯吡格雷和噻氯匹定) 的心脏病患者 OCTN2 表达较非用药者显著降低; 服用选择性 β_1 受体阻断药 (如比索洛尔、美托洛尔、他林洛尔) 患者表达量则显著高于对照组^[24]。服用卡马西平的癫痫患者肝脏 OCTN2 基因表达显著下降^[38]。抗血小板药福斯高林可增加 BeWo 细胞上 OCTN2 表达^[39]。

Nagai 等^[40]自大鼠大脑 cDNA 文库中发现了一种 OCTN2 同系物, 可以增强 OCTN2 表达及其介导的转运, 可能是 OCTN2 的上调物, 暂时将之命名为 cartregulin。Maekawa 等^[41]发现, OCTN2 第 1 个内含子有 72 bp 序列被剪接, 形成剪接突变体 OCTN2VT, 其亚细胞定位由胞浆膜转为内质网, 滞留于内质网使得 OCTN2VT 丧失了摄取肉毒碱的能力。表明 OCTN2VT 因插入了 24 个氨基酸而在生物化学和功能学特性上有别于 OCTN2。

5 疾病

OCTN2 表达及功能还可能受到疾病影响。Wistar 大鼠被三硝基苯磺酸诱导结肠炎后 14 d, 结肠组织

中 OCTN2 mRNA 表达明显下降, 肠细胞中肉毒碱含量也明显减少, 证明结肠炎大鼠肠组织中 OCTN2 不仅表达下降, 其功能也下降^[42]。心脏病患者心室 OCTN2 mRNA 表达显著高于心耳; 在来自心耳的样本中, 缺血性心肌病和扩张性非缺血性心肌病患者 OCTN2 mRNA 表达低于非心脏病患者^[15]。Filippo 等^[13]从 324 名心肌病变患者中检测出的突变种类和数量与正常对照有较大差别, 且突变对转运功能的影响也不完全相同。

6 结语

目前研究主要集中在对 OCTN2 表达及转运肉毒碱能力方面, 而 OCTN2 对阳离子类化合物转运的研究较少。如前所述, 虽然 OCTN2 既可介导肉毒碱的转运, 也可介导有机阳离子类物质的转运, 但肉毒碱结合部位与有机阳离子类物质结合部位并不完全一致, 因而, 适用肉毒碱转运的机制并不一定对阳离子类物质的转运产生影响。今后需进行相关研究, 以更好地促进 OCTN2 底物类药物的合理应用, 以及相关药物之间的正确联合应用。

另外, 大多数转运体为多特异性 (multispecific), 单个底物可能需要多个转运体共同起作用才能穿过生物膜。因而, 当转运体受某种因素作用而发生表达或功能改变时, 底物转运过程可能发生一定改变, 但正如来自基因敲除动物的研究结果^[43]所示, 底物的转运可能存在代偿机制或改为其他途径, 从而使得整体效应可能并不明显。因此, 对 OCTN2 的研究还需从整体角度出发, 综合考虑 OCTN2 发生变化时所带来的药物处置情况的变动。

References

- [1] Wu X, Prasad PD, Leibach FH, et al. cDNA sequence, transport function, and genomic organization of human OCTN2, a new member of the organic cation transporter family [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246: 589–595.
- [2] Tamai I, Ohashi R, Nezu J, et al. Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2 [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 20378–20382.
- [3] Klaassen CD, Lu H. Xenobiotic transporters: ascribing function from gene knockout and mutation studies [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 101:186–196.
- [4] Harris BZ, Lim WA. Mechanism and role of PDZ domains in signaling complex assembly [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114: 3219–3231.
- [5] Kato Y, Yoshida K, Watanabe C, et al. Screening of the interaction between xenobiotic transporters and PDZ proteins [J]. *Pharm Res*, 2004, 21: 1886–1894.
- [6] Kato Y, Sai Y, Yoshida K, et al. PDZK1 directly regulates the function of organic cation/carnitine transporter OCTN2 [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67: 734–743.
- [7] Watanabe C, Kato Y, Sugiura T, et al. PDZ adaptor protein PDZK2 stimulates transport activity of organic cation/carnitine transporter OCTN2 by modulating cell surface expression [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34: 1927–1934.
- [8] Kato Y, Sugiura M, Sugiura T, et al. Organic cation/carnitine transporter OCTN2 (Slc22a5) is responsible for carnitine transport across apical membranes of small intestinal epithelial cells in mouse [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70: 829–837.
- [9] Sugiura T, Kato Y, Kubo Y, et al. Mutation in an adaptor protein PDZK1 affects transport activity of organic cation transporter OCTNs and oligopeptide transporter PEPT2 [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 21: 375–383.
- [10] Sugiura T, Kato Y, Wakayama T, et al. PDZK1 regulates two intestinal solute carriers (Slc15a1 and Slc22a5) in mice [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36: 1181–1188.
- [11] Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8: 2247–2254.
- [12] Urban TJ, Gallagher RC, Brown C, et al. Functional genetic diversity in the high-affinity carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70: 1602–1611.
- [13] Filippo CAS, Taylor MR, Mestroni L, et al. Cardiomyopathy and carnitine deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94: 162–166.
- [14] Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease [J]. *Nat Genet*, 2004, 36: 471–475.
- [15] Grube M, Meyer zu Schwabedissen HE, Präger D, et al. Uptake of cardiovascular drugs into the human heart: expression, regulation, and function of the carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) [J]. *Circulation*, 2006, 113: 1114–1122.
- [16] Tahara H, Yee SW, Urban TJ, et al. Functional genetic variation in the basal promoter of the organic cation/carnitine transporters, OCTN1 (SLC22A4) and OCTN2 (SLC22A5) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329: 262–271.
- [17] Seth P, Wu X, Huang W, et al. Mutations in novel organic cation transporter (OCTN2), an organic cation/carnitine transporter, with differential effects on the organic cation transport function and the carnitine transport function [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 33388–33392.
- [18] Ohashi R, Tamai I, Inano A, et al. Studies on functional sites of organic cation/carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) using a Ser467Cys mutant protein [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302: 1286–1294.

- [19] Luci S, Geissler S, König B, et al. PPAR α agonists up-regulate organic cation transporters in rat liver cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350: 704–708.
- [20] Ringseis R, Posel S, Hirche F, et al. Treatment with pharmacological peroxisome proliferator-activated receptor α agonist clofibrate causes upregulation of organic cation transporter 2 in liver and small intestine of rats [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 56: 175–183.
- [21] Hirai T, Fukui Y, Motojima K. PPAR α agonists positively and negatively regulate the expression of several nutrient/drug transporters in mouse small intestine [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30: 2185–2190.
- [22] Ringseis R, Luci S, Spielmann J, et al. Clofibrate treatment up-regulates novel organic cation transporter (OCTN)-2 in tissues of pigs as a model of non-proliferating species [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583: 11–17.
- [23] Ringseis R, Ludi S, Hirche F, et al. Treatment with pharmacological peroxisome proliferator-activated receptor α agonist clofibrate increases intestinal carnitine absorption in rats [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58: 58–64.
- [24] Koch A, König B, Stangl GI, et al. PPAR α mediates transcriptional upregulation of novel organic cation transporters-2 and -3 and enzymes involved in hepatic carnitine synthesis [J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233: 356–365.
- [25] Maeda T, Wakasawa T, Funabashi M, et al. Regulation of Octn2 transporter (SLC22A5) by peroxisome proliferator activated receptor α [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31: 1230–1236.
- [26] Koch A, König B, Luci S, et al. Dietary oxidised fat up regulates the expression of organic cation transporters in liver and small intestine and alters carnitine concentrations in liver, muscle and plasma of rats [J]. *Br J Nutr*, 2007, 98: 882–889.
- [27] Luci S, Hirche F, Eder K. Fasting and caloric restriction increases mRNA concentrations of novel organic cation transporter-2 and carnitine concentrations in rat tissues [J]. *Ann Nutr Metab*, 2008, 52: 58–67.
- [28] Ohashi R, Tamai I, Yabuuchi H, et al. Na⁺-dependent carnitine transport by organic cation transporter (OCTN2): its pharmacological and toxicological relevance [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 291: 778–784.
- [29] Wu X, Huang W, Prasad PD, et al. Functional characteristics and tissue distribution pattern of organic cation transporter 2 (OCTN2), an organic cation/carnitine transporter [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 290: 1482–1492.
- [30] Ohashi R, Tamai I, Nezu J, et al. Molecular and physiological evidence for multifunctionality of carnitine/organic cation transporter OCTN2 [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59: 358–366.
- [31] Lahjouji K, Elimrani I, Lafond J, et al. L-Carnitine transport in human placental brush-border membranes is mediated by the sodium-dependent organic cation transporter OCTN2 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287: C263–C269.
- [32] Kobayashi D, Irokawa M, Maeda T, et al. Carnitine/organic cation transporter OCTN2-mediated transport of carnitine in primary-cultured epididymal epithelial cells [J]. *Reproduction*, 2005, 130: 931–937.
- [33] Srinivas SR, Prasad PD, Umapathy NS, et al. Transport of butyryl-L-carnitine, a potential prodrug, via the carnitine transporter OCTN2 and the amino acid transporter ATB(0,+)[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293: G1046–G1053.
- [34] Ganapathy ME, Huang W, Rajan DP, et al. β -Lactam antibiotics as substrates for OCTN2, an organic cation/carnitine transporter [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 1699–1707.
- [35] Hirano T, Yasuda S, Osaka Y, et al. Mechanism of the inhibitory effect of zwitterionic drugs (levofloxacin and grepafloxacin) on carnitine transporter (OCTN2) in Caco-2 cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1758: 1743–1750.
- [36] Hirano T, Yasuda S, Osaka Y, et al. The inhibitory effects of fluoroquinolones on L-carnitine transport in placental cell line BeWo [J]. *Int J Pharm*, 2008, 351: 113–118.
- [37] Maeda T, Hirayama M, Kobayashi D, et al. Regulation of testis-specific carnitine transporter (octn3) gene by proximal cis-acting elements Sp1 in mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70: 858–868.
- [38] Oscarson M, Zanger UM, Rifki OF, et al. Transcriptional profiling of genes induced in the livers of patients treated with carbamazepine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80: 440–456.
- [39] Huang FD, Kung FL, Tseng YC, et al. Regulation of protein expression and function of OCTN2 in forskolin-induced syncytialization in BeWo cells [J]. *Placenta*, 2009, 30: 187–194.
- [40] Nagai K, Takikawa O, Kawakami N, et al. Cloning and functional characterization of a novel up-regulator, cartregulin, of carnitine transporter, OCTN2 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2006, 452: 29–37.
- [41] Maekawa S, Mori D, Nishiya T, et al. OCTN2VT, a splice variant of OCTN2, does not transport carnitine because of the retention in the endoplasmic reticulum caused by insertion of 24 amino acids in the first extracellular loop of OCTN2 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773: 1000–1006.
- [42] D'Argenio G, Calvani M, Casamassimi A, et al. Experimental colitis: decreased Octn2 and Atb0+ expression in rat colonocytes induces carnitine depletion that is reversible by carnitine-loaded liposomes [J]. *FASEB J*, 2006, 20: 2544–2546.
- [43] Jonker JW, Wagenaar Els, Eijl S, et al. Deficiency in the organic cation transporters 1 and 2 (Oct1/Oct2 [Slc22a1/Slc22a2]) in mice abolishes renal secretion of organic cations [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 7902–7908.