

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊

- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 中国药学会系列期刊

本期导读：

近年醇质体制备工艺及制剂研究进展

贺梦媛，丛竹凤，张 兵，高 鹏，高树中

功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展

刘家信，杨硕晔，徐晴晴，张梦玮，张 璐



微信号 :cjph-yygj



主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会

11

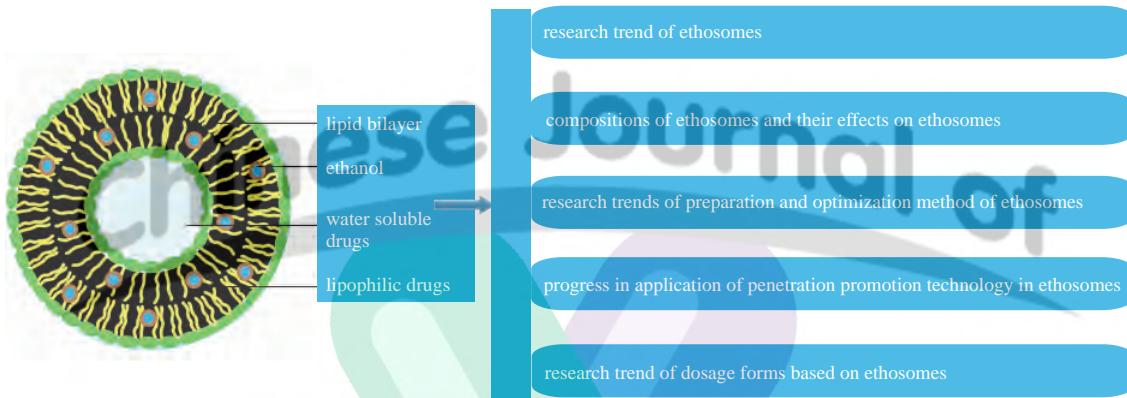
2021年11月

第52卷

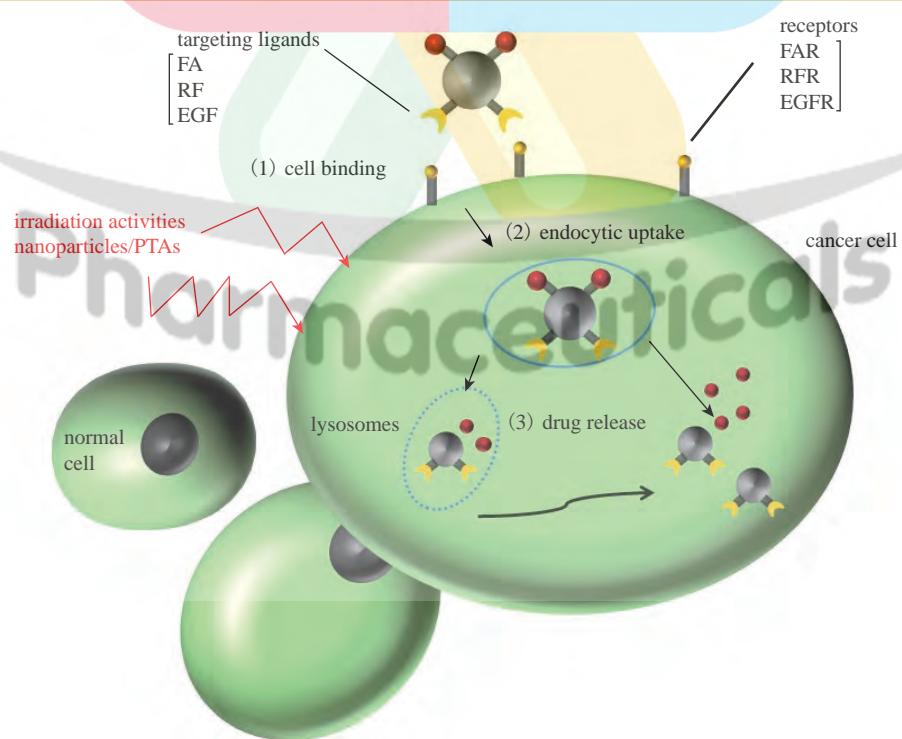
Vol.52 No.11

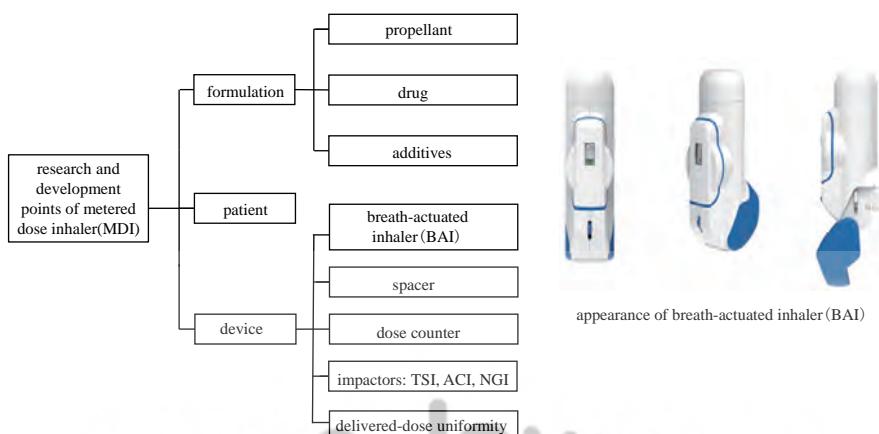
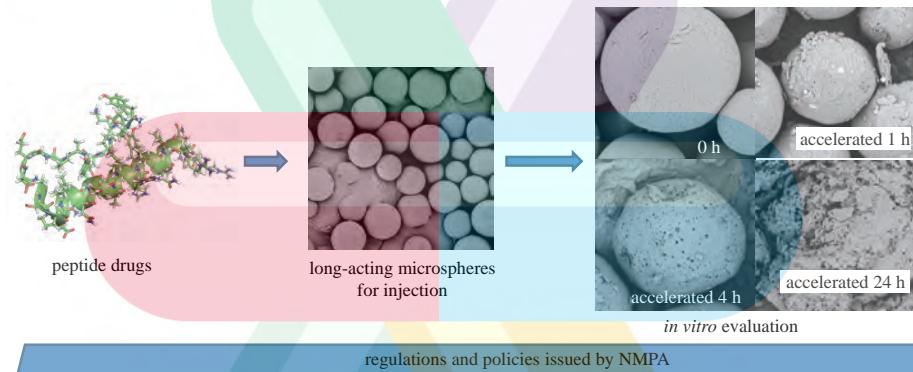
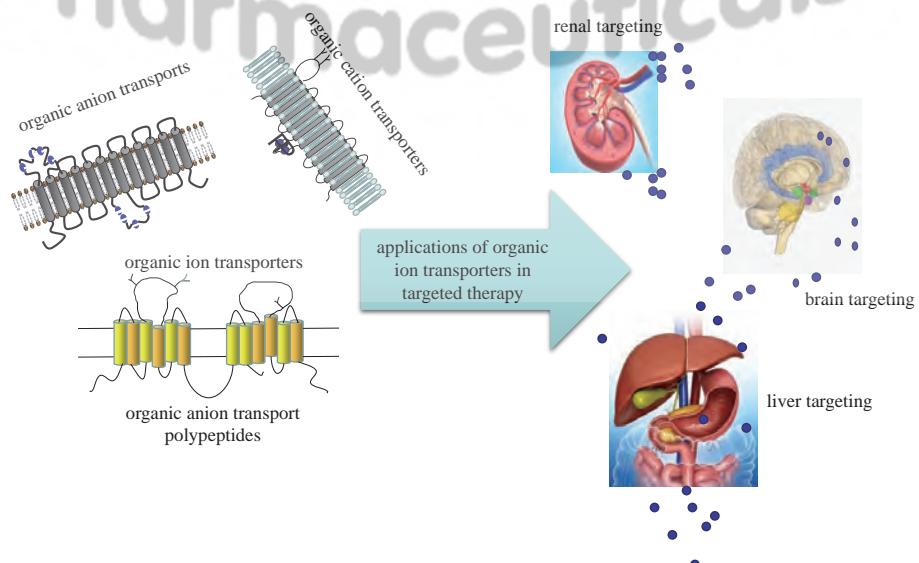
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1409 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展.....贺梦媛, 丛竹凤, 张 兵, 高 鹏*, 高树中
Research Progress in Preparation and Pharmaceutical Dosage Forms of Ethosomes in Recent Years
.....HE M Y, CONG Z F, ZHANG B, GAO P*, GAO S Z
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.001

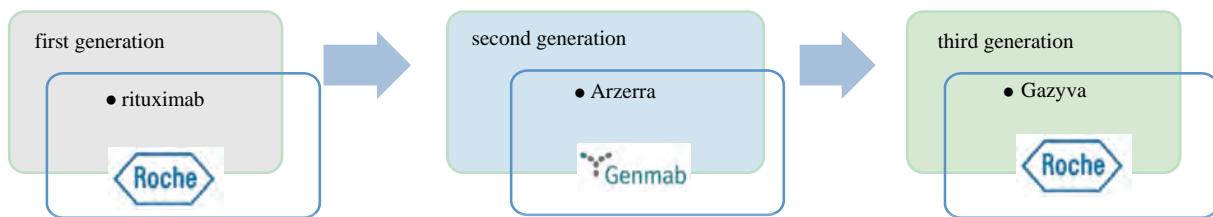


- 1418 功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展....刘家信, 杨硕晔*, 徐晴晴, 张梦玮, 张 璐
Research Progress of Functional Nanomaterials in Application of Photothermal Therapy for Tumors
....LIU J X, YANG S Y*, XU Q Q, ZHANG M W, ZHANG L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.002



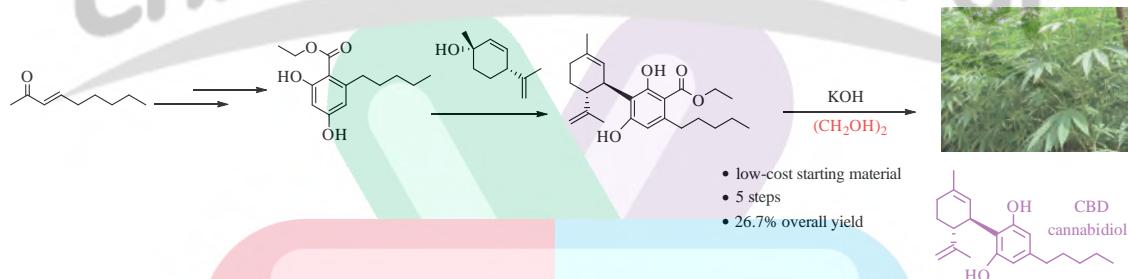
1436 多肽类药物长效微球制剂仿制药研发要点浅析..... 顾玲玲, 吴忠虹, 尹霞, 苏日佳, 徐朋
Introduction to Key Points for Development of Generic Long-acting Microsphere Preparations of Peptide Drugs..... GUL L, WU Z H, YIN X, SUR J, XU P
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.0041444 有机离子转运体相关靶向药物的应用进展..... 王立, 冯俊宇, 任君刚, 王淑静, 张文君
Application Progress of Targeted Drugs Related to Organic Ion Transporters..... WANG L, FENG J Y, REN J G, WANG S J, ZHANG W J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.005

1452 抗 CD20 单克隆抗体药物的研发进展.....郑淑贞, 周逢云, 代虎, 朱建伟*
 Research and Development Progress of Anti-CD20 Monoclonal Antibody Drugs.....ZHENG S Z, ZHOU F Y, DAI H, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.006

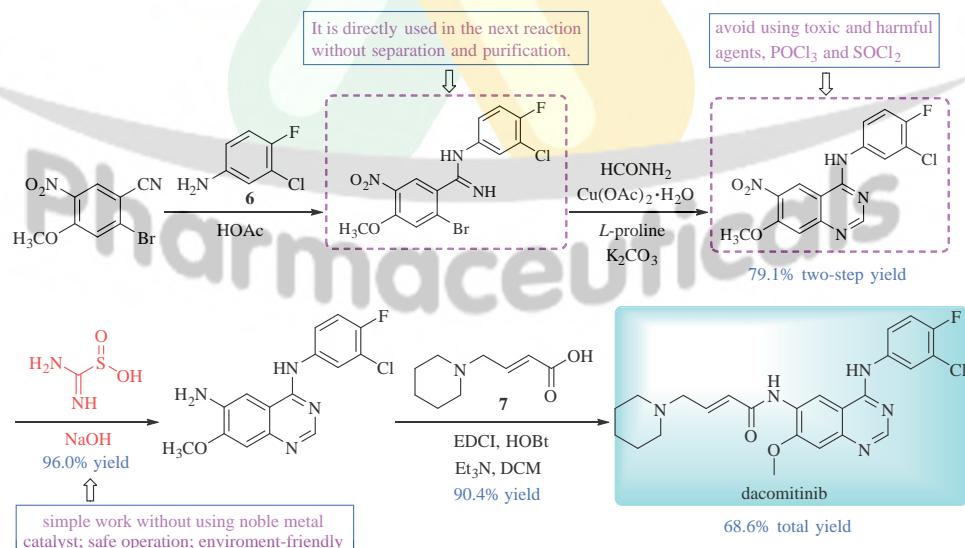


· 研究论文 (Paper) ·

1460 大麻二酚的合成工艺优化.....焦民茹, 黄子依, 彭新艳, 李建其, 张庆伟*
 Improved Synthetic Process of Cannabidiol.....JIAO M R, HUANG Z Y, PENG X Y, LI J Q, ZHANG Q W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.007



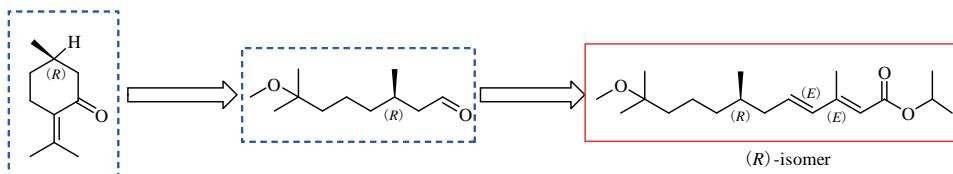
1464 达克替尼的合成工艺改进.....刘长春, 周鑫鑫, 闵沁, 侯跃阳, 陈秋云
 Improved Synthesis of Dacomitinib.....LIU C C, ZHOU X X, MIN Q, HOU Y Y, CHEN Q Y
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.008



1468 甲氧普烯中手性杂质的合成.....蔡建光, 阳 凯, 林塘煥, 王灵辉, 王 冠*

Synthesis of Chiral Impurity in Methoprene....CAI J G, YANG K, LIN T H, WANG L H, WANG G*

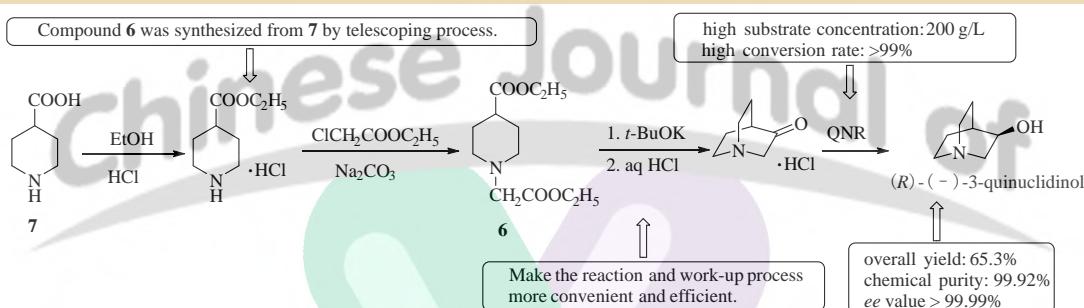
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.009



1472 (R)-(-)-3-奎宁环醇的合成工艺优化.....吴泽农, 蔡青峰, 张福利, 陈少欣, 余 俊*

Process Optimization for Synthesis of (R)-(-)-3-Quinuclidinol.....WU Z N, CAI Q F, ZHANG F L, CHEN S X, YU J*

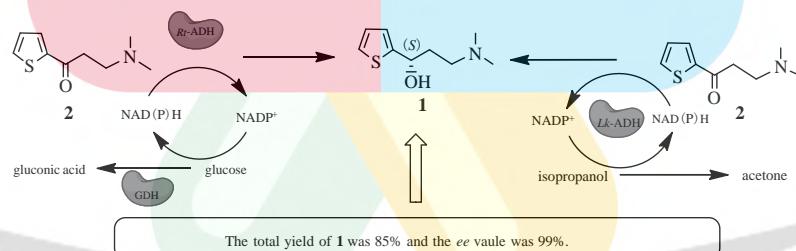
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.010



1476 度洛西汀手性中间体的生物合成.....陈宇涵, 鄢定玉, 阳小姣, 钟国寿

Biosynthesis of Chiral Intermediate for Duloxetine...CHEN Y H, YAN D Y, YANG X J, ZHONG G S

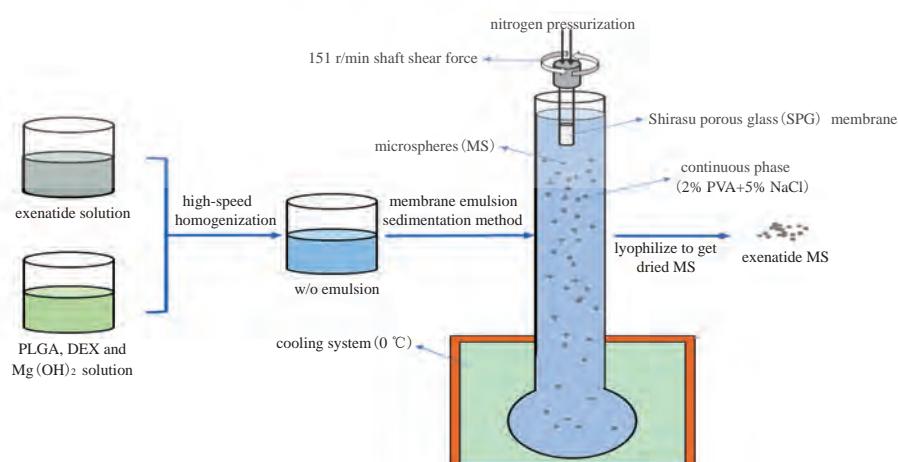
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.011



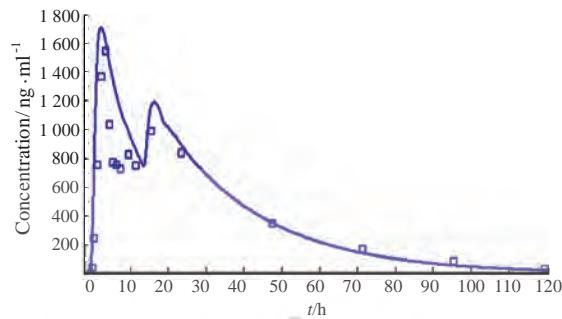
1480 艾塞那肽长效缓释微球的研制.....王 猛, 张宇桐, 郭珍叶, 吴 飞, 金 拓*

Preparation of Exenatide Long-acting Sustained-release Microspheres.....WANG M, ZHANG Y T, GAO Z Y, WU F, JIN T*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.012

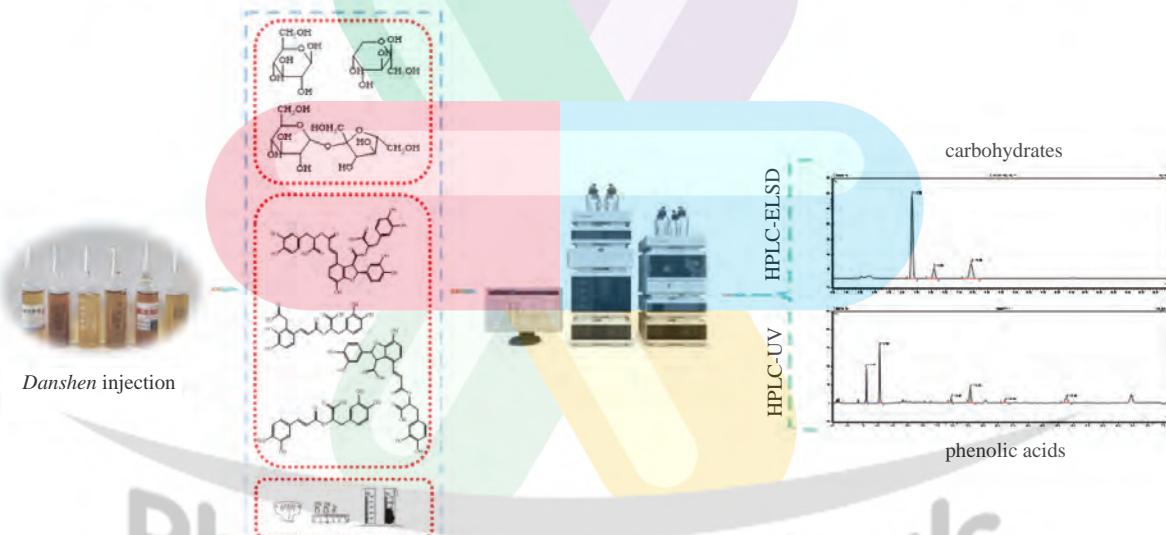


- 1487** GastroPlus 软件在预测甲苯磺酸索拉非尼片生物等效性中的应用.....孙运栋, 王小雷, 曾金, 曹祥, 徐翰林
Application of GastroPlus Simulation in Bioequivalence Study of Sorafenib Tosylate Tablets.....SUN Y D, WANG X L, ZENG J, CAO X, XU H L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.013

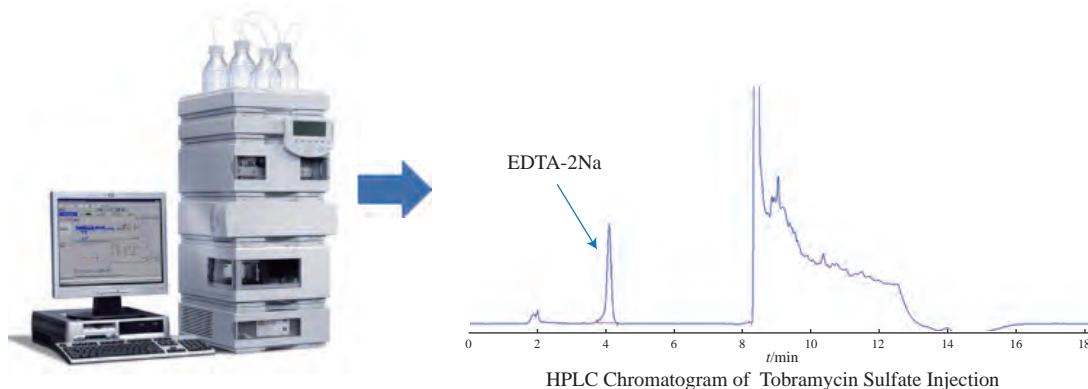


The figure shows drug concentration-time curve of sorafenib tosylate tablets predicted by GastroPlus software, which is basically consistent with the measured values.

- 1495** 市售丹参注射液的质量比较研究.....张蓓, 李默影, 吴彤, 周海凤*
Comparative Study on the Quality of Commercially Available Danshen Injection.....ZHANG B, LI M Y, WU T, ZHOU H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.014

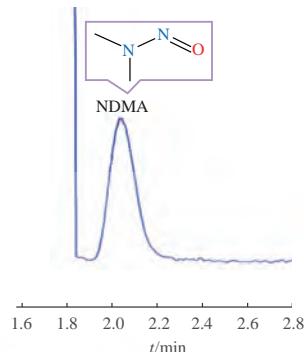


- 1501** HPLC 法测定硫酸妥布霉素注射液中乙二胺四乙酸二钠的含量.....范迪, 赵敬丹, 闻宏亮, 秦峰, 刘浩*
Determination of Edathamil Disodium in Tobramycin Sulfate Injection by HPLC.....FAN D, ZHAO J D, WEN H L, QIN F, LIU H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.015

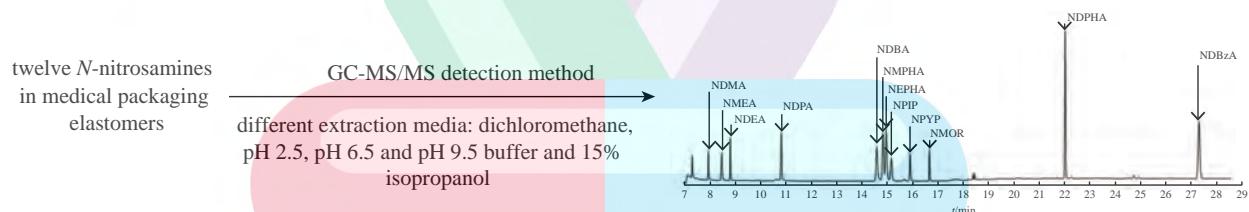


1504 LC-MS/MS 法测定盐酸二甲双胍缓释片中 N-亚硝基二甲胺及其产生原因初探
.....张一平, 鲍梦娟, 贾永娟, 夏学军*
Determination of N-Nitrosodimethylamine in Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets by LC-MS/MS and Preliminary Study on Its Causes.....ZHANG Y P, BAO M J, JIA Y J, XIA X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.016

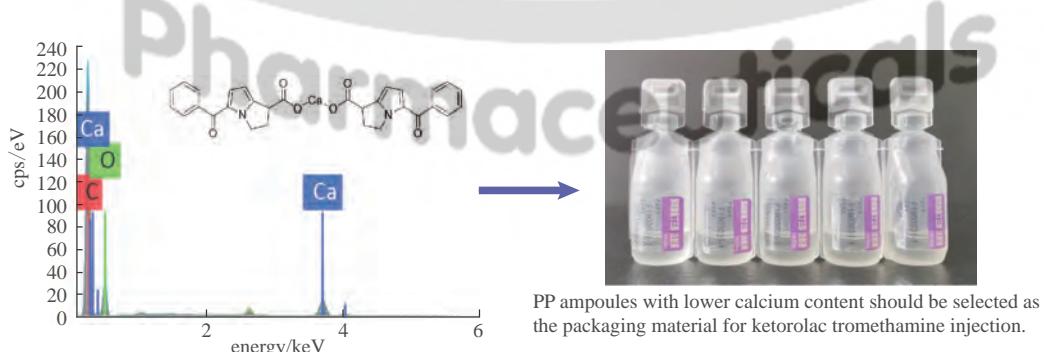
stress conditions	concentration of detected NDMA/ng·ml ⁻¹		
	metformin hydrochloride	pharmaceutical excipients	sustained-release tablets
initial	—	—	—
thermal degradation	—	—	—
photolysis	—	1.7	3.1
acid hydrolysis	—	—	—
alkaline hydrolysis	1.0	0.5	1.2
oxidation	9.8	18.5	38.9



1510 GC-MS/MS 法测定医药包装弹性体中的 12 种亚硝胺
.....张 静, 翟小语, 吴 莹, 林黄静, 张毅兰*
Determination of Twelve Nitrosamines in Medical Packaging Elastomers by GC-MS/MS
.....ZHANG J, ZHAI X Y, WU Y, LIN H J, ZHANG Y L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.017



1516 酮咯酸氨丁三醇注射液中可见微粒的分析及控制
.....郝贵周, 冯 中, 秦士慧, 庞黎玲, 朱 鹏, 张贵民*
Control and Analysis of Visible Particles in Ketorolac Tromethamine Injection
.....HAO G Z, FENG Z, QIN S H, PANG L L, ZHU P, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.018



- 1522 美国 FDA 橙皮书的介绍及启示.....孙 搏, 陈桂良, 宁黎丽*
Introduction and Enlightenment of the US Food and Drug Administration's Orange Book.....
.....SUN B, CHEN G L, NING L L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.019

- 1529 澳大利亚非处方药上市审评分类管理路径研究.....孟思梦, 吴 茹, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Investigation on Management Path of Classification Management of Australian Over-The-Counter
Medicines Marketing Review.....MENG S M, WU R, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.020

- 1534 中国医药工业发展现状浅析与未来挑战.....汤 涵, 苗采烈, 林凡钰, 李宗阳, 李彩霞, 柳鹏程*
Development Status Analysis and Future Challenges of China's Pharmaceutical Industry.....
.....TANG H, MIAO C L, LIN F Y, LI Z Y, LI C X, LIU P C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.021

· 其他 ·

广告索引 (1463)

制药工程专业英语特点与实践应用 刘莹 (1545)

制药行业英语教育教学理论与应用研究 姚晓超 (1546)

雷公藤多苷片的提取工艺研究及慢性肾病的改善 王姗姗 (1548)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.11 November 10, 2021

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘艺楠	Executive Editor	LIU Yinan
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)		(P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信作者, 如为第一作者则不加“*”号。*To whom correspondence should be addressed.

对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*140*zh*P*20.00* *21*2021-11

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070



ISSN 1001-8255

1.1>

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-ygyy



微博: weibo.com/cjph

2022 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，Analytical Abstracts(分析文摘)，Biological Abstracts(生物文摘) 等中外数据库和文摘所收摘。

读者对象： 医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

主要栏目： 专论与综述、研究论文(化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等)、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 cjph@pharmadl.com

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 fxb@pharmadl.com

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 lsj@pharmadl.com

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫*(SANG Guowei)

主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿*(CHEN Fener)

顾问(CONSULTANT)

白 鹏(BAI Hua)

孔德云(KONG Deyun)

吴晓明(WU Xiaoming)

陈代杰[△](CHEN Daijie)

林剑秋(LIN Jianqiu)

王军志*(WANG Junzhi)

张万斌(ZHANG Wanbin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

程卯生(CHENG Maosheng)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

金 拓(JIN Duo)

刘东飞(LIU Dongfei)

柳 红(LIU Hong)

陆伟跃(LU Weiyue)

马 璟(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙会敏(SUN Huimin)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王 彦(WANG Yan)

吴 彤(WU Tong)

杨立荣(YANG Lirong)

殷 明(YIN Ming)

张庆伟(ZHANG Qingwei)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周建平(ZHOU Jianping)

庄春林(ZHUANG Chunlin)

陈凯先*(CHEN Kaixian)

李绍顺(LI Shaoshun)

杨胜利*(YANG Shengli)

丁 健*(DING Jian)

沈竞康(SHEN Jingkang)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

侯惠民*(HOU Huimin)

王广基*(WANG Guangji)

李明华(LI Minghua)

王 浩[△](WANG Hao)

张 霏(ZHANG Ji)

周伟澄[△](ZHOU Weicheng)

陈笑艳(CHEN Xiaoyan)

董 琳(DONG Lin)

冯 中(FENG Zhong)

古双喜(GU Shuangxi)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

李三鸣(LI Sanming)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟根(LU Weigen)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

汤 磊(TANG Lei)

屠永锐(TU Yongrui)

王全瑞(WANG Quanrui)

吴传斌(WU Chuanbin)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨玉社(YANG Yushe)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

郑高伟(ZHENG Gaowei)

周虎臣(ZHOU Huchen)

朱雪焱(ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor)：周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor)：黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor)：刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 刘艺楠(LIU Yinan), 刘文晗(LIU Wenhan)

美术编辑(Art Editor)：陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao), 张丽冰(ZHANG Libing)

编辑助理(Editorial Assistant)：韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Avertisement Manager)：李朝凤(LI Chaofeng), 金 雷(JIN Lei), 欧阳怡(OUYANG Yi)

承办单位：上海数图健康医药科技有限公司

协办单位：鲁南制药集团股份有限公司

有机离子转运体相关靶向药物的应用进展

王立^{1,2}, 冯俊宇¹, 任君刚², 王淑静², 张文君¹

(1. 哈尔滨商业大学, 黑龙江哈尔滨 150076; 2. 厦门医学院, 福建厦门 361000)

摘要: 转运系统在内源性激素、营养物质及代谢产物的跨膜转运过程中均扮演重要角色。根据对底物的转运方向主要分为摄入转运体和外排转运体, 有机离子转运体为摄入转运体。有机离子转运体的种类颇多, 内部分子结构不尽相同, 具有特异性, 使很多药物成为了有机离子转运体的特异性底物或抑制剂, 从而为设计相关靶向药物提供了新思路。本研究对近年来国内外的相关文献进行归纳总结, 综述了有机离子转运体的分类、结构特征、底物选择性、组织表达及其在中枢神经系统疾病、肝肾肿瘤的靶向药物研究领域中的应用。

关键词: 有机离子转运体; 靶向药物; 脑靶向; 肾靶向; 肝靶向

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)11-1444-08

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.005

Application Progress of Targeted Drugs Related to Organic Ion Transporters

WANG Li^{1,2}, FENG Junyu¹, REN Jungang², WANG Shujing², ZHANG Wenjun¹

(1. Harbin University of Commerce, Harbin 150076; 2. Xiamen Medical College, Xiamen 361000)

ABSTRACT: Transport system plays an important role in the transmembrane transport of endogenous hormones, nutrients and metabolites, and it can be divided into uptake transporters and efflux transporters based on the transport direction of substrates. Organic ion transporters are classified as uptake transporters. There are many kinds of organic ion transporters with different internal molecular structures and specificity, which make many drugs become specific substrates or inhibitors of organic ion transporters, thus providing new ideas for designing targeted drugs. This paper summarizes the relevant literature at home and abroad in recent years, and summarizes the classification, structural characteristics, substrate selectivity, tissue expression of organic ion transporters and their applications in the research field of targeted therapies for central nervous system diseases as well as liver and kidney tumors.

Key Words: organic ion transporter; targeted drug; brain targeting; kidney targeting; liver targeting

转运系统在内源性激素、营养物质及代谢产物的跨膜转运过程中均扮演重要角色, 根据对底物的转运方向主要分为摄入转运体和外排转运体。有机离子转运体 (organic ion transporters, OITs) 为摄入型转运体, 主要负责将外源性物质摄入细胞内。OITs 种类颇多, 包括有机阴离子转运多肽家族 (organic anion transporting polypeptides, OATPs)、

有机阴离子转运体家族 (organic anion transporters, OATs) 和有机阳离子转运家族 (organic cation transporters, OCTs)^[1], 其内部分子结构不尽相同, 具有特异性。

靶向给药系统能将药物特异地转运至靶向的细胞、组织、器官中发挥疗效。通过对药物进行修饰等多种方法可使药物或载体具备靶向功能^[2]。很多药物是 OITs 的特异性底物或抑制剂, 这为与 OITs 相关的靶向药物设计提供了新思路。本研究对近年来国内外的相关文献进行归纳总结, 综述了 OITs 的研究进展及其在中枢神经系统疾病、肝肾肿

收稿日期: 2021-05-07

作者简介: 王立(1975—), 女, 博士, 教授, 从事药物新剂型与新技术方面的研究。

E-mail: 53216193@qq.com

瘤的靶向药物研究领域中的应用。

1 OITs 的特性

1.1 类型

OATPs 广泛分布在体内多个组织和器官极化细胞的细胞质膜上^[3]。研究表明人体中含有 6 种 OATP (OATP1 ~ OATP6)，可分为 12 个亚型 (OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP1B7、OATP1C1、OATP2A1、OATP2B1、OATP3A1、OATP4A1、OATP4C1、OATP5A1、OATP6A1)。不同亚型的 OATPs 的氨基酸序列具有明显差异，但也存在一定的相似性。如动物 OATP1b2 与人 OATP1B1 和 OATP1B3 氨基酸序列相似度 >60%，且都在肝组织中表达^[4]。OATPs 和 OATs 的氨基酸序列也存在一定的同源性。

OATs 包括 OAT1、OAT2 和 OAT3。OATs 在肾脏吸收中十分重要，可影响内源性有机阴离子如类固醇激素、二羧酸、神经递质代谢产物、前列腺素等物质经肾脏的排出^[5]。OAT 和 $\text{Na}^+ \text{-COOH}^-$ 转运体、 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATP 酶同属第 3 代转运系统，并且是一种 2 次膜贯通型转运体^[6]。

OCTs 包括 OCT1、OCT2、OCT3 等。OCTs 具有特异性和易扩散的特点，主要介导肾、肝或胎盘细胞中的物质转运。有研究显示，这些转运体在大脑中也有分布，作用于多种带正电荷的内源性物质（底物）的转运^[7]。

1.2 结构特征

OITs 的种类颇多，内部分子结构不尽相同，为相关靶向药物的设计提供了新思路。以下从 OATPs、OATs、OCTs 这三大 OITs 的组织和结构特征方面进行总结。

1.2.1 OATPs

OATP 结构由 6 个多肽环状结构组成（示意图见图 1），共含有 12 个跨膜区域^[8]。该多肽链包含 643 ~ 848 个氨基酸，N 端和 C 端都位于细胞内侧的细胞质中。OATPs 中的 OATP2B1 在细胞的蛋白表达方面有较大意义。OATP1B1、OATP1B3 的胞外环结构域能够发挥转运功能。当 OATP1B1 的跨膜区域中的丙氨酸被苯丙氨酸结构替代，会使细胞内多种小分子蛋白快速降解，促进细胞代谢^[9]。

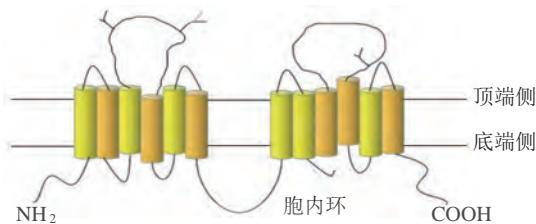


图 1 OATP 的基本拓扑结构示意图

Fig.1 Schematic Diagram of Basic Topological Structure of OATPs

1.2.2 OATs

OATs 由 540 ~ 560 个氨基酸组成（示意图见图 2，图中每个圆柱体代表着一个位点），也包含 12 个跨膜结构域。在跨膜区域中存在许多糖基化 (glycosylation, G) 位点和磷酸化 (phosphorylation, P) 位点，分别位于 1、2 位点之间的细胞膜外环型结构域和 6、7 位点之间的细胞膜内环型结构域^[10]。通过结构可以看出 OATs 具有介导带负电荷内源性物质转运的作用，并且具有底物特异性，对于靶向药物转运意义突出^[11]。不同亚型的结构不完全相同，主要表达在人体内所有上皮细胞屏障中。OATs 通过主动摄取的方式使底物聚集在细胞中，通过与底物的特异性结合还可达到杀死细胞的目的。

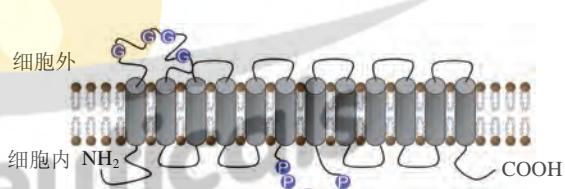


图 2 OATs 的预测拓扑结构示意图

Fig.2 Predicted Topological Structure of OATs

1.2.3 OCTs

OCTs 约有 12 个 α -螺旋跨膜结构域 (transmembrane domains, TMD)，该结构也被称为跨膜蛋白拓扑结构（示意图见图 3）。在 TMD1 和 2 之间存在着糖基化细胞外环，在 TMD6 和 7 之间含有 1 个细胞内环，该内环含有磷酸化位点^[12~13]。目前，OCTs 除以上 3 种亚型外，还发现 2 种 H^+ 驱动系统 [即新型有机阳离子转运体 1 和 2 (OCTN1

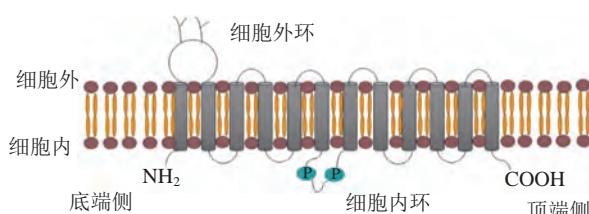


图 3 OCTs 的预测拓扑结构示意图
Fig.3 Predicted Topological Structure of OCTs

和 OCTN2)]^[14]。

1.3 底物选择性及组织表达

1.3.1 OATPs 和 OATs

目前已鉴定出 OATP1、OATP2、OATP3、OAT-k1、OAT-k2、前列腺素转运体和肝脏特异性转运体 -1 (LST-1)^[15]。其中, OATP1 和 OATP2 都在大脑中有表达。OATP1 是一种双向有机阴离子 / HCO₃⁻ 和 (或) 有机阴离子 / 谷胱甘肽交换剂, 在脉络丛 (choroid plexus, CP) 的顶端膜上表达^[16]。它可介导胆盐、甾体激素和各种有机阴离子的转运。表 1 是对 OATPs 和 OATs 的底物选择性及组织表达的总结^[17]。

1.3.2 OCTs

OCT1 和 OCT2 有少量在小肠表达, 在肝、肾中表达居多。这 2 种转运蛋白都能识别内源性和外

源性的有机阳离子作为底物, 具有底物特异性^[18]。与 OCT1 或 OCT2 相比, OCT3 的组织分布则更广泛, 在胎盘、海马体、小脑和大脑皮层广泛表达^[19]。OCTN2 为新型 OCT, 卡尼汀衍生物常被 OCTN2 介导, 人体缺失 OCTN2 会造成全身性卡尼汀缺乏症^[20]。表 2 介绍了 OCTs 的组织表达及部分底物或抑制剂^[21]。

2 OITs 的功能

2.1 OATPs

OATPs 是人类肝脏中重要的转运体, 主要分布在肝细胞的窦状隙等部位, 是很多药物在人肝细胞中被摄取的途径。研究表明, OATPs 在肝等脏器与具有屏障功能的器官上具有相同的组织表达^[22], 可在药物进入血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的过程中发挥重要作用^[23]。OATPs 有广泛的底物识别特性。表 3 介绍了部分人 OATPs 转运的物质^[24]。

2.2 OATs

OATs 主要分布在肾近曲小管、血脑屏障、肝脏等部位。其中 OAT3 介导肾小管摄取尿酸盐, 但与有机阴离子型化合物的亲和力高于 OAT1。当 2 种亚型同时转运药物时, 会产生 OATs 介导的药物相互作用^[25–27]。OAT1 的代表性转运底物主要有环丙沙星、甲氨蝶呤等。丙磺舒和新生霉素对

表 1 OATPs 和 OATs 的底物选择性及组织表达
Tab.1 Substrate Selectivity and Tissue Expression of OATPs and OATs

种类及亚型	基因来源	底物选择性	组织表达
OATP1	鼠	胆盐, 类固醇激素, 白三烯	肝, 肾脏
OATP2	鼠	胆酸盐, 雌激素结合物, 哇巴因, 地高辛	肝, 肾脏, 血脑屏障
OATP3	鼠	甲状腺素, 三碘甲状腺原氨酸, 牛磺胆酸盐	肾脏, 视网膜
OAT-k1	鼠	甲氨蝶呤, 叶酸	肾脏
OAT-k2	鼠	牛磺胆酸盐, 甲氨蝶呤, 叶酸, 前列腺素E	肾脏
OATP	人	溴磺胆碱, 胆酸盐, 牛磺胆酸盐, 牛磺去氧胆酸盐, 阿片类活性肽	肝, 肺, 肾, 睾丸, 血脑屏障
LST-1	人, 鼠	牛磺胆酸盐	肝脏
OAT1	人, 鼠	多环芳烃, 二羧基, 环核苷酸, 前列腺素E, 尿酸盐, 内酰胺类抗菌药, 利尿剂	肾脏、大脑
OAT2	鼠	多环芳烃, 水杨酸酯, 乙酰水杨酸酯, 前列腺素E, 二羧酸酯	肝, 肾脏
OAT3	人, 鼠	多环芳烃, 西咪替丁, 硫酸雌酮	肝, 脑, 肾, 眼

表 2 OCTs 的组织表达及部分底物或抑制剂
Tab.2 Tissue Expression and Some Substrates or Inhibitors of OCTs

亚型	组织表达	底物或抑制剂
OCT1	肝, 肾, 肠, 心, 骨骼肌, 大脑	维库溴铵, 2-氯腺苷, 2'-脱氧核苷酸, 齐多夫定, 5-羟色胺
OCT2	肾脏、大脑	尼古丁, 普鲁卡因胺, 奎尼丁, 多巴胺, 去甲肾上腺素, 金刚烷胺, 西咪替丁, 血清素
OCT3	胎盘, 肠, 心, 肺, 脑, 肾	胆碱, 二甲胺, 地昔帕明, 可乐定, 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶, N-甲基烟酰胺, 血清素

表 3 人 OATPs 转运物质汇总表
Tab.3 Summary of Substances Transported by Members of Human OATPs

人 OATP 的类型	转运物质
OATP1A2	抗菌药（如环丙沙星）；抗肿瘤药（如伊马替尼、甲氨蝶呤）； β -受体阻断剂（如索他洛尔、他林洛尔）；强心苷（如哇巴因）；抗组胺药（如非索非那定）；内皮素受体 A 拮抗药（如阿特拉森坦）；HIV-1 蛋白酶抑制剂（如沙奎那韦）； β -羟基- β -甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂（如匹伐他汀）；神经肌肉阻断药（如罗库溴铵）
OATP1B1	血管紧张素转换酶抑制剂（如替莫普利）；血管紧张素 II 受体拮抗药（如奥美沙坦）；抗菌药（如利福平、苄青霉素）；抗真菌药（如卡泊芬净）；抗炎药（如美沙拉秦）；抗肿瘤药（如吉西他滨、甲氨蝶呤）；内皮素 - 受体 A 拮抗药（如阿特拉森坦、波生坦）；HMG-CoA 还原酶抑制剂（如依那普利）；抗菌药（如头孢唑啉）；抗组胺药（如非索非那定）；抗肿瘤药（如伊马替尼、紫杉醇）；强心苷（如地高辛、哇巴因）；内皮素受体 A 拮抗药（如阿特拉森坦、波生坦）；HIV-1 蛋白酶抑制剂；HMG-CoA 还原酶抑制剂（如氟伐他汀、匹伐他汀）；非甾体抗炎药（如双氯芬酸）
OATP1B3	溴碘酚；甲状腺激素
OATP1C1	前列腺素（如前列腺素 E1、前列腺素 F2a、前列腺素 H2、血栓素 B2）
OATP2A1	抗菌药（如苄青霉素）；抗组胺药（如他克莫司）；抗炎药（如美沙拉秦）； β -受体阻滞药（如他林洛尔）；内皮素受体 A 拮抗药（如波生坦）；HMG-CoA 还原酶抑制剂（如瑞舒伐他汀）
OATP2B1	抗菌药（如青霉素）；雌酮 -3- 硫酸盐
OATP3A1-V1	内皮素受体 A 拮抗药；加压素；花生四烯酸
OATP3A1-V2	青霉素；雌二醇 -17 β -葡萄糖醛酸苷；雌酮 -3- 硫酸盐；鸟前列腺代谢物
OATP4A1	抗肿瘤药（如甲氨蝶呤）；强心苷（如地高辛）
OATP4C1	

OAT1 具有抑制作用，影响药效并可诱发不良反应。

OAT3 是阴离子药物肾排泄的主要转运体，代表性底物为布美他尼等^[28]。

2.3 OCTs

OCTs 表达于非洲爪蟾卵母细胞和人的肾脏细胞中。目前，OCTs 能从许多组织中被克隆出来。OCTs 可在肾、肝和小肠中表达，在很多内源性物质的吸收和消除过程中发挥作用^[29]。OCTs 作为摄取型转运体，能使有机阳离子从细胞外摄取进细胞内^[30]。例如，临幊上 OCT1 可介导转运治疗糖尿病的双胍类药物。相较于其他转运体，OCT2 在肾脏中表达量较高，主要分布在神经元与肾小管，转运从肾脏排泄出的有机阳离子化合物。WRIGHT 等探讨了肾脏中转运体介导有机阳离子 (organic cation, OCs) 转运过程中的电流特性^[31]。该研究直接测量了 OCs 进入非洲爪蟾卵母细胞所产生的内向电流，说明 OCTs 在肾脏中有表达。SAKAEDA 等研究结果显示，OCT2 介导的肾小管分泌参与药物消除过程，还与肌酐和胍的肾排泄密切相关^[32]。临幊上，如果患者用药后出现血清肌酐值上升，一般为药物引起的急性肾功能障碍。

3 基于 OITs 的靶向药物应用

3.1 OITs 在靶向纳米给药系统的应用

由于外排蛋白、酶降解等生物屏障的存在，大

多药物面临临幊使用中生物利用度受限的问题。经纳米技术处理获得的药物与转运体配体的偶联物在靶向给药方面具有巨大潜力。其中，OCTN2 转运蛋白被开发成促进小分子和纳米粒吸收的重要靶点。研究者将左卡尼汀共价偶联到吉西他滨的氨基上，设计出靶向肠道 OCTN2 的前药。这种策略改善了药物稳定性，延长了药物的血浆半衰期，联合用药的口服生物利用度是单独给药的 3 倍^[33]。此外，研究者还构建了靶向 OCTN2 的纳米粒来评估基于 OCTN2 的靶向给药系统的效果，结果显示基于 OCTN2 的转运有助于提高纳米粒的吸收率以及提高药物生物利用度^[34]。提示在口服给药领域，利用 OCTN2 作为靶点改变药物在体内的药代动力学特性可成为靶向给药系统设计的一个新亮点。

脑部存在许多特异性的内源性受体，受体介导的纳米给药系统（如纳米粒、纳米脂质载体、胶束等）的药物转运过程需要多种转运体参与。逐级靶向功能化纳米给药系统的表面可同时修饰两级靶向配体，其中一级配体用于帮助给药系统透过 BBB 入脑，二级配体可靶向于脑内的病灶部位，研究者期望以此提高药物对中枢神经系统疾病的治疗效果，并减轻不良反应^[35]。然而，外源性物质进入脑部会影响人体内环境的稳态，因此该方式还有待进一步突破^[36]。

OATPs, 尤其是 OATP1B1 和 OATP1B3 会积极参与到他汀类药物的转运过程中, 因而可作为该类药物潜在的靶点^[37]。尽管到目前为止将他汀类药物设计成纳米制剂的研究甚少, 但可作为今后新的设计思路。还有研究将星形胶质细胞中的有机离子转运蛋白作为中枢神经系统治疗药物的靶点^[38]。

3.2 与 OITs 相关的可靶向部位

3.2.1 脑靶向

脑靶向药物从血液向脑部的转运过程受到 BBB 的限制^[39]。有机离子转运体可能成为脑靶向药物的新靶点。

有研究表明, 通过活化素受体样激酶 (ALK)-1 和 ALK-5 跨膜受体介导的转化生长因子 - β (TGF- β) 信号可控制 OATP1a4 的表达。例如, 在大鼠脑毛细血管内皮细胞中可通过 TGF- β /ALK-5 信号调控 OATP1a4 的表达, 证明 ALK-1 和 ALK-5 受体可作为分子靶点来控制药物透过 BBB 发挥作用^[40-41]。因而, OATP1a4 可作为脑靶向递药系统的新的潜在靶点。表 4 总结了中枢神经系统中部分 OATPs 的表达部位及潜在底物。

OCT3 在基础和应激条件下有调节单胺类神经传递的作用, 是单胺能神经传递调控因子之一, 是潜在的新型抗抑郁药物靶点^[42]。OITs 通常为摄取型转运体, 但在血液 - 脑脊液屏障上的 OITs 属于功能性流出系统。亲水性有机阴离子及其他疏水有机阴离子可通过 OITs 进行脑外排。

综上所述, 了解 OITs 的生理作用可为药代动力学研究提供分子基础, 并对开发体内分布良好并具有脑靶向性的药物有一定的帮助^[43]。

3.2.2 肾靶向

肾靶向与 OIT 的关联度较高。通过各类 OITs 实现药物的肾靶向可减轻药物不良反应、提高疗效。OITs 能转运抗肿瘤药、中药肾保护剂等, 从转运体入手的此类药物研究可为减轻不良反应做出贡献。

肾近端小管细胞是肾靶向给药的最佳靶细胞之一, 它具有良好的代谢转运功能。李里等利用 OCTN2 能特异性识别并结合 L- 肉毒碱的特性开发了能主动靶向到肾近端小管上皮细胞的前药^[44]。

表 4 人 OATP 在中枢神经系统中的表达及底物

Tab.4 Expression and Substrates of Human OATPs in Central Nervous System

序号	类型	在中枢神经系统中的表达 ^①	潜在的转运底物(或药物)
1	OATP1A2	BBB, 细胞胶质瘤	HMG-CoA还原酶抑制剂 (他汀类药物); 阿片类 镇痛药
2	OATP1C1	1	甲状腺激素和共轭甾醇
3	OATP2A1	1	前列腺素
4	OATP2B1	1	HMG-CoA还原酶抑制剂
5	OATP3A1-V1	2	内源性阿片类活性肽
6	OATP3A2-V2		前列腺素, 雌激素代谢
6	OATP4A1	2	物, 青霉素, 甲状腺激素

注: ^① “1” 表示在神经胶质瘤中检测到但未确认定位, 可能位于胶质细胞; “2” 表示可能位于脉络丛顶端、脉络丛基底外侧、神经元(细胞体和轴突)

肾细胞癌的治疗中, 奥沙利铂的耐药机制与 OCT2 的表达有关。临幊上顺铂作为治疗不可切除肿瘤的细胞有丝分裂抑制药物, 会引起强烈的肾毒性。原因是顺铂由肾脏分泌排出, 而人 OCT2 则会将顺铂重新转运入细胞。有文献已经证实了顺铂对人 OCT2 突变患者的肾毒性降低^[45]。人们对 OCTs 在肾脏中表达、定位和功能表征的研究为药物肾脏排泄和肾毒性的遗传差异评价提供了基础, 也为肾靶向治疗药物的研究应用提供了新的可能性。

有研究表明芹菜素对亚胺培南西司他丁的肾毒性能起到保护作用^[46]。OATs 促进了亚胺培南西司他丁的肾脏转运并导致其肾毒性, 研究人员在 50 种中药中筛选有效的中药 OATs 抑制剂, 结果蒺藜、侧柏、石松对 1/3 的 OATs 有较强的抑制作用^[47]。氯法拉滨是肾脏中 OCT2 的底物, 而 OCT2 在离体大鼠肾和体内其他部位均有表达, 因而离体大鼠肾模型在表征肾脏、药物排泄和评估潜在的药物 - 药物相互作用方面十分重要^[48]。表 5 总结了肾脏中主要转运蛋白的种类、作用机制及底物。

3.2.3 肝靶向

许多药物可作为在肝脏特异性表达的 OITs 底物, 通过 OITs 靶向到肝脏。OITs 通过增强药物向肝脏中的分布, 提高肝靶向药物的药理活性, 以治疗肝硬化、病毒性肝炎等疾病^[49]。利用 OITs 可治疗多种原发性

表 5 肾脏中主要转运蛋白的种类、作用机制及底物
Tab.5 Types, Mechanism and Substrates of Major Renal Transporters

分布位置	转运蛋白	作用机制	底物(药物)
近端小管细胞基底膜侧转运蛋白	OATPs	通过 Na^+ 非依赖方式摄取阴离子	齐多夫定、普伐他汀、非索非那定
	OATs	通过 Na^+ 依赖或非依赖方式转运有机阴离子,	抗肿瘤药、非甾体抗炎药、抗病毒药等
	OCTs	通过二羧酸浓度差所产生的驱动力可使带电的 OCs/ H^+ 交换转运	阿昔洛韦、维拉帕米、四乙胺、二甲双胍、西咪替丁等
近端小管细胞刷状缘膜侧转运蛋白	OCTNs	依赖 Na^+ 与电中性的 OCs/ H^+ 交换转运, 或不依赖 Na^+ , 进而产生物质之间的相互扩散, 从而介导 OCs 的重吸收	奎尼丁、维拉帕米、四乙胺、卡尼汀等

疾病, 同时为寻找新的药物靶点提供思路。

肝细胞窦状隙膜上的 OATPs 可作为药物靶点。OATP1B1 和 OATP1B3 大多分布在肝胆管侧膜上, 在肝脏中能发挥转运作用。体外和临床试验均表明 OATP1B1 可转运他汀类药物。普伐他汀能抑制 HMG-CoA 及胆固醇的合成^[50]; 作为 OATP1B1 的底物, 该药物会在 OATP1B1 广泛分布的肝部被大量摄取, 因而具有肝靶向性。这使得普伐他汀具有较低的毒性和较高的生物利用度。此外, OATP1B1 转运也是肝脏代谢他汀类药物的关键步骤。与 OATP1B1 不同的是, OATP1B3 在正常肝脏组织低表达, 而在恶性肿瘤中显著高表达^[51], 因而可作为抗肿瘤药的靶点。

在肝脏分布的 OCTs 也对一些疾病的治疗起重要作用。有研究表明, 当人体中胆汁淤积时, OCT1 的表达会受到影响。原发性肝癌患者的 OCT1 表达下降会导致其生存率降低。OCT1 的表达对体内药代动力学也有一定的影响, 如二甲双胍在 OCT1 表达较低的大鼠体内药代动力学会发生改变, 降低降糖作用^[52]。

4 结语

研究表明, OATs、OATPs、OCTs 存在着多种亚型, 它们在药物的转运中起到重要作用。OITs 独特的分布特征使其可作为纳米载体的理想靶点。随着对与 OITs 相关的脑靶向、肝靶向、肾靶向等机制的深入研究, 以及以转运体为靶点的新型纳米制剂研究, OITs 将具有重要的临床应用潜力, 也能为新型靶向给药系统成药性研究提供新的思路。

参考文献:

- [1] VAN DEN ANKER J, REED M D, ALLEGERT K, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, **58**(Suppl 10): S10-S25.
- [2] 林波, 王秋交, 李孟森. 甲胎蛋白携带药物靶向治疗肿瘤[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, **37**(5): 1-9.
- [3] 李发双, 李玲, 高丽辉. 有机阴离子转运蛋白研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, **44**(10): 931-934.
- [4] BAEK S E, UL-HAQ A, KIM D H, et al. Human organic anion transporting polypeptide 1B3 applied as an MRI-based reporter gene [J]. *Korean J Radiol*, 2020, **21**(6): 726-735.
- [5] 王大龙, 赵婷婷, 杜杰, 等. 肾脏有机阴离子转运体介导的中药肾毒性研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2021, **35**(1): 134-140.
- [6] 王泽, 武卫党, 慈小燕, 等. 有机阴离子转运体1和3在不同药性中药成分跨膜转运中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, **35**(4): 372-376.
- [7] KOEPSELL H. Organic cation transporters in health and disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, **72**(1): 253-319.
- [8] 丁琼洋, 孟璐, 李亚静, 等. 有机阴离子转运多肽的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2019, **46**(11): 813-819.
- [9] 贺红祥, 李贵民, 张文魁, 等. 有机阴离子转运体1B1与载脂蛋白E基因多态性分布及对服用瑞舒伐他汀的风险评估[J]. 心肺血管病杂志, 2020, **39**(11): 1346-1350.
- [10] ALI Y, SHAMS T, CHENG Z Q, et al. Impaired transport activity of human organic anion transporters (OATs) and organic anion transporting polypeptides (OATPs) by Wnt inhibitors [J]. *J Pharm Sci*, 2021, **110**(2): 914-924.
- [11] LI T T, AN J X, XU J Y, et al. Overview of organic anion transporters and organic anion transporter polypeptides and their roles in the liver [J]. *World J Clin Cases*, 2019, **7**(23): 3915-3933.
- [12] SALA-RABANAL M, LI D C, DAKE G R, et al. Polyamine transport by the polyspecific organic cation transporters OCT₁, OCT₂, and OCT₃ [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(4): 1450-1458.
- [13] BRAAF B, GRÄFE M G O, URIBE-PATARROYO N, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, **58**(Suppl 10): S10-S25.

- al.* OCT-based velocimetry for blood flow quantification [M]// BILLE J F. High resolution imaging in microscopy and ophthalmology: new frontiers in biomedical optics. Cham (CH): Springer, 2019: 161-179.
- [14] ZHU C, NIGAM K B, DATE R C, *et al.* Evolutionary analysis and classification of OATs, OCTs, OCTNs, and other SLC₂₂ transporters: structure-function implications and analysis of sequence motifs [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(11): e140569.
- [15] 冯 源, 刘克辛. 有机阴离子转运体研究的最新进展 [J]. 药学学报, 2016, **51**(7): 1054-1059.
- [16] 刘君丽, 敬海明, 李国君. 脑脉络丛组织的连接蛋白、转运蛋白及其药理毒理学研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, **26**(1): 120-126.
- [17] 宋晓翰, 王 江, 柳 红. 先导化合物结构优化策略(八)——药物转运体及其相关药物设计策略[J]. 药学学报, 2021, **56**(2): 432-444.
- [18] STIEGER B, GAO B. Drug transporters in the central nervous system [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**(3): 225-242.
- [19] GASSER P J. Roles for the uptake2 transporter OCT3 in regulation of dopaminergic neurotransmission and behavior [J]. *Neurochem Int*, 2019, **123**: 46-49.
- [20] 戴永国, 陈李杰, 王 嵩, 等. 肾脏有机阳离子转运体2在急性肾损伤中病理生理调控的研究进展[J]. 生命科学, 2018, **30**(7): 790-797.
- [21] SABIROV R Z, MERZLYAK P G, OKADA T, *et al.* The organic anion transporter SLCO2A1 constitutes the core component of the Maxi-Cl channel [J]. *EMBO J*, 2017, **36**(22): 3309-3324.
- [22] 宁晨青, 孟 强, 刘克辛. 肝脏转运体和代谢酶在化学性肝损伤中的作用[J]. 药物评价研究, 2017, **40**(9): 1203-1209.
- [23] 薛 阳, 刘凯歌. 有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)基因多态性对他汀类药物影响的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2020, **35**(4): 820-824.
- [24] RONALDSON P T, DAVIS T P. Targeted drug delivery to treat pain and cerebral hypoxia [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, **65**(1): 291-314.
- [25] WANG Y, REN J T, SUN Q Q, *et al.* Organic anion transporter 3 (OAT3)-mediated transport of dicaffeoylquinic acids and prediction of potential drug-drug interaction [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, **133**: 95-103.
- [26] BURCKHARDT G. Drug transport by organic anion transporters (OATs) [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, **136**(1): 106-130.
- [27] NIGAM S K, BUSH K T, MARTOVETSKY G, *et al.* The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective [J]. *Physiol Rev*, 2015, **95**(1): 83-123.
- [28] 慈小燕, 崔 涛, 武卫党, 等. 药物的跨膜转运机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, **41**(6): 973-979.
- [29] KOEPSELL H. Organic cation transporters in health and disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, **72**(1): 253-319.
- [30] SIRIJARIYAWAT K, ONTAWONG A, PALEE S, *et al.* Impaired renal organic anion transport 1 (SLC22A6) and its regulation following acute myocardial infarction and reperfusion injury in rats [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, **1865**(9): 2342-2355.
- [31] WRIGHT S H. Molecular and cellular physiology of organic cation transporter 2 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, **317**(6): F1669-F1679.
- [32] SAKAEDA T, NAKAMURA T, OKUMURA K. Pharmacogenetics of drug transporters and its impact on the pharmacotherapy [J]. *Curr Top Med Chem*, 2004, **4**(13): 1385-1398.
- [33] 孙 进. 基于转运体的前药及纳米制剂的设计[C]// 2017年第十一届中国药物制剂大会暨中国药学会药剂专业委员会学术年会暨国际控释协会中国分会年会暨纳米药物及纳米生物技术学术大会暨亚洲阿登制药技术研讨会论文集. 2017年第十一届中国药物制剂大会暨中国药学会药剂专业委员会学术年会暨国际控释协会中国分会年会暨纳米药物及纳米生物技术学术大会暨亚洲阿登制药技术研讨会. 上海: 中国药学会, 2017.
- [34] 孙 进, GANG W, LONGFA K. 基于肠道转运体OCTN2提高口服药物吸收的研究[C]// 2015年中国药物制剂大会暨中国药学会药剂专业委员会2015年学术年会暨国际释控协会中国分会2015年学术年会会议论文集. 2015年中国药物制剂大会暨中国药学会药剂专业委员会2015年学术年会暨国际释控协会中国分会2015年学术年会. 杭州: 中国药学会, 2015.
- [35] 丁 杨, 王若宁, 韩 悅, 等. 跨血脑屏障纳米递药系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(7): 754-761.
- [36] 李志华, 颜 苗, 张毕奎. 跨血脑屏障靶向递药系统研究进展[J]. 中南药学, 2015, **13**(8): 844-849.
- [37] KELLICK K. Organic ion transporters and statin drug interactions [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, **19**(12): 65.
- [38] FURIHATA T, ANZAI N. Functional expression of organic ion transporters in astrocytes and their potential as a drug target in the treatment of central nervous system diseases [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, **40**(8): 1153-1160.
- [39] 王 爽, 李其禄, 翟光喜. 脑靶向给药系统研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(2): 137-142.
- [40] ABDULLAHI W, DAVIS T P, RONALDSON P T. Functional expression of P-glycoprotein and organic anion transporting

- polypeptides at the blood-brain barrier: understanding transport mechanisms for improved CNS drug delivery? [J]. *AAPS J*, 2017, **19**(4): 931-939.
- [41] RONALDSON P T, DAVIS T P. Targeting transporters: promoting blood-brain barrier repair in response to oxidative stress injury [J]. *Brain Res*, 2015, **1623**: 39-52.
- [42] HENGEN N, LIZER M H, KIDD R S. Evaluation of genetic variations in organic cationic transporter 3 in depressed and nondepressed subjects [J]. *ISRN Pharmacol*, 2011, **2011**: 161740.
- [43] 邵 垚, 黄容琴, 蒋 晨, 等. 脑靶向药物纳米递释系统 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2011, **30**(1): 169-184.
- [44] 李 里, 朱 迪, 孙 逊. 转运体介导的肾靶向雷公藤内酯醇前体药物TPS-L-Carnitine的合成及体外细胞摄取研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2012, **43**(6): 936-940.
- [45] HUANG D, WANG C Y, DUAN Y J, et al. Targeting Oct2 and P53: formononetin prevents cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, **326**: 15-24.
- [46] AN G H, WANG X D, MORRIS M E. Flavonoids are inhibitors of human organic anion transporter 1 (OAT1)-mediated transport [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, **42**(9): 1357-1366.
- [47] 陈冰冰. 中药和天然药物靶向制剂研究现状和展望 [J]. 国际医药卫生导报, 2009, **15**(2): 108-111.
- [48] HUO X K, MENG Q, WANG C Y, et al. Targeting renal OATs to develop renal protective agent from traditional Chinese medicines: PROTECTIVE EFFECT OF APIGENIN AGAINST Imipenem-induced nephrotoxicity [J]. *Phytother Res*, 2020, **34**(11): 2998-3010.
- [49] 杨玉洁, 刘 蕾, 徐 苗, 等. 调控肝脏转运体对肝脏疾病防治的意义 [J]. 华西药学杂志, 2020, **35**(3): 316-324.
- [50] 孙 进, 孙勇兵, 何仲贵, 等. 转运蛋白在药物肝胆转运中的重要作用 [J]. 药学学报, 2005, **40**(8): 680-685.
- [51] 王 丽, 刘克辛. 常见肠、肝、肾疾病以及糖尿病状态下相关药物转运体的变化及其应用意义 [J]. 药学学报, 2015, **50**(2): 127-132.
- [52] DALLMANN A, PFISTER M, VAN DEN ANKER J, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in pregnancy: a systematic review of published models [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, **104**(6): 1110-1124.