

# 有机阴离子转运多肽1B1对2型糖尿病药物治疗的影响<sup>△</sup>

高春梅\*,梁大虎,袁小龙,谢海棠<sup>#</sup>(皖南医学院附属弋矶山医院临床药学部,安徽芜湖 241001)

中图分类号 R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1136-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.42

**摘要** 目的:了解有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)对2型糖尿病药物治疗的影响。方法:查阅近年来国内外相关文献,就OATP1B1的影响机制、对那格列奈和瑞格列奈等药物的影响、其他基因组信息进行归纳和总结。结果:OATP1B1对那格列奈和瑞格列奈的体内过程影响明显,人类OATP1B1编码基因(SLCO1B1)521T>C位点的突变对那格列奈药动学和药效学的影响与野生型对照组比较,差异有统计学意义;OATP1B1对瑞格列奈药动学影响呈剂量依赖关系。SLCO1B1 388A>G位点的突变对2型糖尿病药物的体内过程影响不明显。结论:OATP1B1作为摄入型转运体在糖尿病的药物治疗中起重要作用。患者的基因组信息将成为2型糖尿病患者临床合理用药的重要参考因素,有必要对OATP1B1进行更深入、系统的研究。

**关键词** 有机阴离子转运多肽1B1;2型糖尿病;口服降糖药;基因多态性;药物相互作用

糖尿病是由胰岛素分泌、胰岛素作用或者两者同时存在的缺陷引起碳水化合物、脂肪、蛋白质、水和电解质等代谢紊乱的疾病,由遗传和环境因素共同作用引起,以血糖升高为主要特征。目前,糖尿病已成为仅次于心脑血管疾病和癌症,对人类健康和生命威胁最大的一类非传染性疾病,被称为“现代文明病”。预计至2025年,全球糖尿病患者数将超3亿。2012年美国糖尿病协会发布的最新糖尿病诊疗指南根据其发病机制将糖尿病分为4种类型:1型糖尿病、2型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病。其中,2型糖尿病约占90%,主要发病机制为胰岛素抵抗,伴或不伴不同程度的胰岛功能受损,并常伴发其他代谢紊乱。2型糖尿病患者除了自我管理,还需要口服降糖药。口服降糖药在治疗过程中出现的个体化差异除了与患者的肝/肾功能、年龄、生活方式有关,也与遗传因素相关<sup>[1]</sup>。存在于肝细胞基底外侧膜上的有机阴离子转运多肽1B1(Organic anion transporter polypeptide1B1, OATP1B1)是肝脏主要转运体之一,具有高度遗传多态性,对药物的吸收、分布、消除具有重要影响<sup>[2-3]</sup>,其对口服降糖药体内过程的影响已逐渐引起学者们的重视。本文拟就OATP1B1对2型糖尿病药物治疗的影响作一综述。

## 1 OATP1B1的影响机制

肝脏是机体物质代谢的核心器官,转运体作为控制细胞内外物质传输的一类功能性膜蛋白在肝脏内广泛存在,药物由肝脏转运体转运进入肝细胞,经代谢酶代谢。OATP1B1是特异性表达在肝脏基底外侧膜上的一类摄入型转运体<sup>[4]</sup>,负责转运多种内源性及外源性的物质<sup>[5]</sup>。转运的内源性物质有胆汁酸、白三烯、甲氨蝶呤等,转运的外源性物质包括他汀类降脂药(如普伐他汀、匹伐他汀、罗素他汀和辛伐他汀)、血管紧张素转换酶抑制剂(如依那普利和替莫普利)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(如缬沙坦)、抗菌药物以及抗肿瘤药物等。

人类OATP1B1的编码基因(SLCO1B1)位于染色体12p,

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173134)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0553-5738200。

E-mail:275887516@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:定量药理学、临床药理学。电话:0553-5738200。E-mail:xiehaitang@sina.com

全长10.86 kb,编码691个氨基酸。SLCO1B1具有遗传多态性,非同义单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)的发生频率存在种族差异。美国黑种人群中最常见的突变为388A>G(基因核苷酸序列第388位点发生了A-G的突变)、2000A>G、1463G>C,突变率分别为74%、34%、9%;美国白种人群中最常见的突变为388A>G、463C>A、521T>C,突变率分别为30%、16%、14%<sup>[6]</sup>;我国黄种人群中最常见的SNPs为388A>G、521T>C,突变率分别为73.4%、14.0%<sup>[7]</sup>。其中,388A>G位点的突变对OATP1B1转运功能的影响尚没有统一结论:有学者认为没有影响,有学者认为会增强蛋白的转运功能<sup>[7]</sup>。521T>C位点的突变可以减弱OATP1B1的转运功能,通过降低药物进入肝细胞的效率来阻止药物代谢,从而使药物的血药浓度升高<sup>[8]</sup>。

大多数口服降糖药由体内细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)超家族中的CYP2C8、CYP2C9和CYP3A4酶代谢<sup>[9]</sup>,但是,Koepsell H等<sup>[10]</sup>研究证实,除了药物代谢酶,转运体蛋白在药物的摄入、排出以及药物相互作用中起到非常重要的作用,有机阳离子型转运蛋白参与神经递质在脑细胞外浓度的调节,介导非胆碱能神经元反应的乙酰胆碱的释放,并参与嗜碱性粒细胞释放组胺的调节。李晓宇等<sup>[11]</sup>研究显示,降糖药在控制血糖的同时也容易发生药品不良反应,以胃肠道反应最常见,严重的不良反应主要发生于心血管系统、免疫系统、内分泌系统中,包括室性早搏、低血糖性昏迷、过敏性休克、全身剥脱性皮炎甚至死亡等。为了减少降糖药不良反应的发生,提高疗效,有必要针对患者的个体差异实现个体化给药方案。患者的个体差异除了性别、年龄等,还包括体内的药物代谢酶、受体基因、转运体基因等遗传因素<sup>[12-13]</sup>。

## 2 OATP1B1对药物的影响

### 2.1 那格列奈(Nateglinide)

那格列奈是D-苯丙氨酸衍生物,属于非磺酰脲类降血糖药,OATP1B1为那格列奈进入肝细胞代谢的主要转运体,是那格列奈产生个体差异的原因之一。那格列奈在肝脏内的代谢主要是由CYP2C9和CYP3A4酶完成,其中活性代谢产物M7主要是通过CYP2C9酶完成<sup>[14]</sup>。Zhang W等<sup>[15]</sup>纳入17例健康男性受试者,进行了单核苷酸多态性(SNPs)与那格列奈的相

关性研究。结果表明,基因型为521TT、521TC、521CC的受试者的血药峰浓度( $c_{max}$ )分别为(2 708 ± 244)、(4 944 ± 626)、(4 772 ± 1 007) ng/ml,药时曲线下面积(AUC)分别为(5 705 ± 523)、(10 322 ± 1 108)、(11 842 ± 1 132) ng·h/ml,药物半衰期( $t_{1/2}$ )分别为(1.24 ± 0.12)、(1.65 ± 0.46)、(2.21 ± 0.06) h。Kalliokoski A等<sup>[16]</sup>纳入16例健康受试者的研究表明,基因型为SLCO1B1\*1B/\*1B(第388位点突变纯合子)受试者 $c_{max}$ 出现时间( $t_{max}$ )为30 min,SLCO1B1\*1A/\*1A(第388位点未突变)受试者 $t_{max}$ 为45 min,差异有统计学意义( $P=0.004$ );其他药动学参数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。李宝群等<sup>[17]</sup>进行的关于SLCO1B1 521T>C和CYP2C9\*3联合突变对那格列奈降血糖效果影响的研究显示,联合突变组最大血糖降低值对比野生型对照组和SLCO1B1 521T>C单突变组,差异均有统计学意义( $P=0.027, P=0.048$ )。结果提示,SLCO1B1 521T>C和CYP2C9\*3基因联合突变的患者在服用那格列奈后可能会发生低血糖反应。目前,OATP1B1基因多态性在2型糖尿病患者中对那格列奈降糖效果的影响尚没有明确的结论。

## 2.2 瑞格列奈(Repaglinide)

瑞格列奈的代谢主要由OATP1B1和肝细胞微粒酶CYP2C8、CYP3A4共同完成。Niemi M等<sup>[18]</sup>进行的关于OATP1B1基因多态性对瑞格列奈药动学影响的试验中,健康受试者口服瑞格列奈0.25 mg,基因型为521CC的受试者相比基因型为521TC和521TT的受试者的AUC分别高出107%和188%。Kalliokoski A等<sup>[19]</sup>的研究显示,当健康受试者口服瑞格列奈0.5 mg时,基因型为SLCO1B1\*5/\*15和SLCO1B1\*15/\*15的受试者的血药浓度相比携带基因型为SLCO1B1\*1A/\*1A的受试者均高出约70%,提示OATP1B1 521T>C位点的变异会抑制OATP1B1的转运活性,从而导致药物的血药浓度比未变异者高。Annikka K等<sup>[20]</sup>纳入含8例基因型为521CC、12例基因型为521TT的健康受试者的研究中,依次给予瑞格列奈0.25、0.5、1、2 mg,基因型为521CC的受试者的AUC相比基因型为521TT的受试者,分别高82%、72%、56%、108%,差异均有统计学意义( $P\leq 0.001$ )。提示OATP1B1基因多态性对瑞格列奈药动学的影响呈剂量依赖关系。

## 2.3 其他口服降糖药

磺酰脲类口服降糖药与其他药物同时服用,其药动学参数会发生明显的改变。Klatt S等<sup>[21]</sup>通过分子实验手段将OATP1B1、OATP1B3和OATP2B1分别转染HEK293细胞,发现磺酰脲类降糖药格列美脲可抑制OATP1B1对底物阿托伐他汀的摄取;而胰岛素增敏剂类降糖药罗格列酮在浓度为10 μmol/L时表现为促进阿托伐他汀的细胞摄取,当浓度为100 μmol/L时表现为抑制作用。二甲双胍主要是由有机阳离子转运,对OATP1B1介导的四溴酚磺酸钠(BSP)的转运没有影响,提示二甲双胍可能不是OATP1B1的底物<sup>[22]</sup>。 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂代表药物阿卡波糖,目前尚未发现其与有机阴离子转运多肽有关的报道。

## 2.4 其他药物相互作用

糖尿病患者由于血糖增高,血黏稠度增加,血管壁受损,血管阻力增加,因此常伴有高血压和高血脂。糖尿病患者常在口服降糖药的同时口服降压药、降脂药。当两种或两种以上药物竞争同一转运体时,就会使血药浓度升高或者降低,从而影响药物的疗效,增加药品不良反应发生率。随着基因组

学的发展,不少药物相互作用被发现是由于药物对转运体的诱导、抑制和基因多态性所致。

Jamei M等<sup>[23]</sup>研究表明,环孢素、利福平、吉非贝齐等会对OATP1B1的转运能力产生抑制。例如,环孢素与他汀类药物合并用药时,他汀类药物血药浓度升高,但是环孢素是CYP3A4和P糖蛋白(P-gp)的抑制剂,而他汀类药物多数经过CYP3A4代谢,无法排除是代谢酶的影响还是转运体起主导作用。而瑞舒伐他汀既不过P-gp转运,也不经过CYP3A4代谢,与环孢素合并用药时,瑞舒伐他汀血药浓度升高。综上可得,环孢素是OATP1B1的抑制剂。那么,当环孢素与降糖药联用时,环孢素就会抑制OATP1B1的转运功能,导致降糖药的血药浓度升高。吉非贝齐是OATP1B1的抑制剂,他汀类降脂药是OATP1B1的转运底物,吉非贝齐与他汀类降脂药合用时,他汀类降脂药血药浓度升高;和降糖药合用时会竞争转运体,引起血药浓度的变化。由多项研究总结出OATP1B1介导的与口服降糖药相关的药物相互作用见表1。

表1 OATP1B1介导的与口服降糖药相关的药物相互作用

研究	药品名称	作用药物	研究类型	作用结果
Bachmakov I等 <sup>[24]</sup>	瑞格列奈	普伐他汀	体外	抑制OATP1B1对瑞格列奈的摄取
Kajosaari L等 <sup>[25]</sup>	瑞格列奈	环孢素	体内	抑制OATP1B1对瑞格列奈的摄取,服用环孢素(d <sub>1</sub> )+瑞格列奈(d <sub>1</sub> )的AUC、 $c_{max}$ 均值较安慰剂(d <sub>1</sub> )+瑞格列奈(d <sub>1</sub> )增加
Kudo T等 <sup>[26]</sup>	瑞格列奈	吉非贝齐	体外	使瑞格列奈的AUC增加, $t_{1/2}$ 延长
成渝 <sup>[26]</sup>	那格列奈	利福平	体内	SLCO1B1 521T>C基因突变减弱了单剂量利福平对那格列奈药动学和药效学的影响
Klatt S等 <sup>[21]</sup>	罗格列酮	普伐他汀	体外	低浓度的罗格列酮促进普伐他汀的细胞摄取,高浓度时抑制普伐他汀的细胞摄取

## 3 其他基因组学信息

我国糖尿病患者约占全球糖尿病患者的1/3。目前,我国约有1/4的糖尿病患者在接受药物治疗,其中仅<40%的患者血糖水平得到了控制,糖尿病药物治疗过程中出现的个体差异与药物代谢酶、转运体、基因等因素有关。常用2型糖尿病药的药品不良反应与药效学相关基因<sup>[27]</sup>见表2。

表2 常用2型糖尿病药的药品不良反应与药效学相关基因

药物种类	药品名称	药品不良反应	药效学相关基因
磺脲类	格列吡嗪、格列齐特、格列美脲	低血糖、体质量增加、肝功能异常、胃肠道反应	KCNJ11、ABCC8、KCNQ1、TCF7L2、CYP2C9
双胍类	二甲双胍	恶心、呕吐、腹泻、金属味等	SLC22A1、SLC22A2、SLC47A1、SLC47A2、ATM
噻唑烷二酮类	罗格列酮、吡格列酮	水钠潴留,导致水肿、体质量增加	PPARG、PGC-1 $\alpha$ 、Resistin、Adiponectin、Leptin、TNF-alpha、CYP2C8
促胰岛素分泌剂	瑞格列奈、那格列奈	低血糖、视觉异常、胃肠道反应	SLCO1B1、SLC30A8、MDR1、KCNQ1、KCNJ11、TCF7L2、NAMPT、CYP2C9

## 4 结语

OATP1B1作为摄入型转运体在糖尿病的药物治疗中起重要作用:OATP1B1对那格列奈和瑞格列奈的体内过程影响明显,SLCO1B1 521T>C位点的突变对那格列奈药动学和药效学的影响与野生型对照组比较,差异有统计学意义;OATP1B1对瑞格列奈药动学影响呈剂量依赖关系。SLCO1B1 388A>G位点的突变对2型糖尿病药物的体内过程影响不明显。患者的基因组信息将成为2型糖尿病患者临床合理用药的重要参考因素。目前,由转运体介导的与2型糖尿病药物相关的药物

相互作用并不完整,与OATP1B1相关的药品不良反应的研究也需要进一步完善,有必要进行更深入、系统的研究。

## 参考文献

- [1] Dorajoo R, Liu J, Boehm BO. Genetics of type 2 diabetes and clinical utility[J]. *Genes*, 2015,6(2):372.
- [2] Maeda K. Organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3 as important regulators of the pharmacokinetics of substrate drugs[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(2):155.
- [3] Tornio A, Vakkilainen J, Neuvonen M, et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of lovastatin acid[J]. *Pharmacogenet Genom*, 2015, 25(8): 382.
- [4] Fahrmayr C, Fromm MF, Koniq J. Hepatic OATP and OCT uptake transporters: their role for drug-drug interactions and pharmacogenetic aspects[J]. *Drug Metab Rev*, 2010,42(3):380.
- [5] Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, et al. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2013,34(1): 45.
- [6] 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.
- [7] Pu Z, Zhang X, Xie H, et al. Establishment of an expression platform of OATP1B1 388GG and 521CC genetic polymorphism and the therapeutic effect of tamoxifen in MCF-7 cells [J]. *Oncol Rep*, 2015,33(5):2 420.
- [8] Gong IY, Kim RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response[J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2013,28(1):4.
- [9] 袁琳,苏琼华,李国峰,等.基因多态性对糖尿病药物治疗效果的影响研究进展[J]. *中国药房*,2013,24(40):3 835.
- [10] Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications[J]. *Pharm Res*, 2007, 24(7):1 227.
- [11] 李晓宇,刘皋林,杨洋.抗糖尿病药致不良反应的文献分析[J]. *中国药房*,2012,23(46):4 385.
- [12] Chena LS, Bieruta LJ. Genomics and personalized medicine: CHRNA-CHRNA3-CHRNA4 and smoking cessation treatment[J]. *J Food Drug Anal*, 2013,21(4):S87.
- [13] Frank M, Mittendorf T. Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness: a systematic review [J]. *Pharmaco Economics*, 2013,31(3):215.
- [14] Kalliokoski A, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism and oral antidiabetic drugs[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010,107(4):775.
- [15] Zhang W, He YJ, Han CT, et al. Effect of SLCO1B1 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of nateglinide[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006,62(5):567.
- [16] Kalliokoski A, Backman JT, Neuvonen PJ, et al. Effects of the SLCO1B1\*1B haplotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide[J]. *Pharma Cogenet Genom*, 2008,18(11):937.
- [17] 李宝群,万丽娟,程艳芬,等. SLCO1B1和CYP2C9联合突变对那格列奈降血糖效果的影响[J]. *实用医学杂志*, 2010,26(13):2 311.
- [18] Niemi M, Backman JT, Kajosaari LI, et al. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005,77(6):468.
- [19] Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide[J]. *J Clin Pharmacol*, 2008,48(3),311.
- [20] Annikka K, Mikko N, Pertti J, et al. The effect of SLCO1B1 polymorphism on repaglinide pharmacokinetics persists over a wide dose range[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008,66(6):818.
- [21] Klatt S, Fromm MF, Koniq J. The influence of oral antidiabetic drugs on cellular drug uptake mediated by hepatic oatp family members[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013,112(4):244.
- [22] Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, et al. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1 463.
- [23] Jamei M, Bajot F, Neuhoff S, et al. A mechanistic framework for in vitro-in vivo extrapolation of liver membrane transporters: prediction of drug-drug interaction between rosuvastatin and cyclosporine[J]. *Clin Pharmacokin*, 2014,53(1):73.
- [24] Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M, et al. Cyclosporine markedly raise the plasma concentrations of repaglinide[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005,78(4):388.
- [25] Kudo T, Hisaka A, Suqiyama Y, et al. Analysis of the repaglinide concentration increase produced by gemfibrozil and itraconazole based on the inhibition of the hepatic uptake transporter and metabolic enzymes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2013,41(2):362.
- [26] 成渝.CYP2C9和SLCO1B1基因多态性对那格列奈的代谢和药物相互作用的影响[D].长沙:中南大学,2012.
- [27] Manolopoulos VG, Ragia G, Tavidou A. Pharmacogenomics of oral antidiabetic medications: current data and pharmacoepigenomic perspective[J]. *Pharmacogenomics*, 2011,12(8):1 161.

(收稿日期:2015-08-09 修回日期:2016-01-14)

(编辑:陶婷婷)