·综述·

肺细胞药物转运体研究进展

张小莉[1,2],毛鑫羽[1,2],李自强[1],黄宇虹[1],王保和[1]
(1 天津中医药大学第二附属医院,天津 300250;2 天津中医药大学,天津 301617)

[摘要] 肺脏是机体重要的呼吸器官,参与药物的体内循环、局部吸收及代谢。吸入型药物具有吸收快、起效快及避免首过代谢的特点,近年来备受关注。肺上皮细胞转运体在药物的摄取和外排中起重要作用,影响肺中的药物浓度及其在局部、全身药动学和疗效。肺脏药物转运体对药物的组织分布和药物相互作用有重要的影响。本文从肺细胞药物转运体的分布特征、表达水平、研究方法及临床意义等方面进行系统综述,以期为疾病治疗及新药开发提供参考。

[关键词] 肺细胞;药物转运体;吸入型药物;药物相互作用;组织分布
[中图分类号] R969.3 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)08-0705-07

Progress in researches on drug transporters in lung

ZHANG Xiao-li[1,2], MAO Xin-yu[1,2], LI Zi-qiang[1], HUANG Yu-hong[1], WANG Bao-he[1]
(1 *Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, *Tianjin* 300250, *China*;
2 *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, *Tianjin* 301617, *China*)

[**Abstract**] Lung, a vital respiratory organ of the body, participates in the internal circulation, local absorption and metabolism of drugs. Inhaled drugs have the characteristics of fast absorption, quick onset and avoiding first pass metabolism, which have attracted much attention in recent years. Pulmonary epithelial cell transporters play an important role in drug uptake and efflux, affecting drug concentration, local and systemic pharmacokinetics and efficacy. Lung drug transporters play an important role in drug distribution and drug interactions. This article systematically reviews the distribution characteristics, expression level, research methods and clinical significance of lung drug transporters in order to provide guidance for disease treatment and new drug development.

[**Key words**] lung cells;drug transporters;inhaled drugs;drug interactions;tissue distribution

肺脏是气体交换的重要场所,也是一个完善的给药系统和药物作用的靶器官,直接影响吸入型药物在肺部的局部处置以及经全身循环吸收至肺部的药物处置。近年来,越来越多的证据提示肺脏高度表达 ATP 结合盒(ATP-bindingcassette,ABC)和可溶性载体(solute carrier,SLC)超家族药物转运体。转运体对药动学的影响与药物疗效、不良反应及药物解毒等密切相关。目前,转运体介导的药物相互作用研究也越来越多被重视。美国、欧盟、日本、中国等国家或地区陆续出台、更新了药物相互作用研究指南。近期,美国 FDA 发布了定稿的体外/临床药物相互作用研究——细胞色素 P450(cytochrome P450,CYP450)酶和转运体介导的药物相互作用工业指南[1-2]。当前各国指南重点关注肠道、肝脏、肾脏、血脑屏障等组织主要转运体的分布特征及其研究方法,尚未涉及肺脏药物转运体的相关信息。本文聚焦肺脏药物转运体的种类、表达和活性,及其对局部和全身药物药动学和药效学的影响,旨在为新

[基金项目] 天津市自然科学基金项目(18JCQNJC83800);天津市科技计划项目(17ZXXYSY00060);国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2018ZX09734-002)
[作者简介] 张小莉,女,硕士研究生,主要从事中药新药研发与临床评价。E-mail:1325162874@qq.com。
[通讯作者] 李自强,男,副研究员,主要从事药动学研究。E-mail:lzqpharm@126.com。黄宇虹,女,教授,主要从事临床药理研究。E-mail:hyh101@126.com。

药研发、临床合理用药提供参考意见和文献依据。

1 肺细胞药物转运体表达和活性

肺脏由气管、支气管和肺泡组成，具有 40 多种细胞类型，其转运体的表达和活性在不同的部位有差异。肺细胞的外排型和摄入型转运体分布特征见图 1。

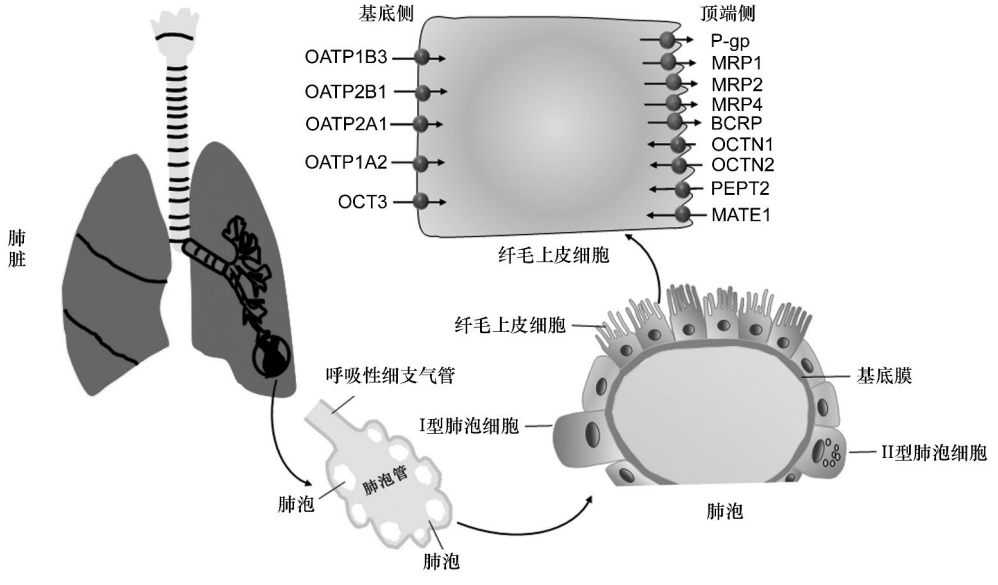


图 1 肺脏解剖结构及其细胞药物转运体

1.1 肺细胞外排型转运体

1.1.1 肺脏的 P-糖蛋白(P-glycoprotein，P-gp) P-gp(亦称 MDR1，ABCB1)主要表达于小肠、肝脏、近端肾小管和血脑屏障的顶膜。在啮齿类动物(大鼠和小鼠)肺中，P-gp 的肺细胞分布与人类相似。在正常的肺组织中检测到低水平 *ABCB1* 基因[3]以及 P-gp 蛋白中度表达[4-5]，但是表达强度低于参与药物吸收、分布和清除的主要器官，例如小肠、肝、肾和脑等。与正常肺相比，P-gp 在各种肺癌中高表达或不表达[6]。P-gp 在多种肺细胞、血清黏液腺和内皮细胞均有表达，在纤毛细胞的顶端细胞膜上高表达，支气管和外周肺之间的 P-gp 表达水平没有差异[6]。慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者与健康人肺脏 P-gp 表达没有显著差异[3]。在人肺泡Ⅱ型细胞(A549)[8]、肺泡上皮细胞(HPAEpiCs)[5]、支气管上皮细胞(Calu-3)[4]检测到 P-gp 不同程度的表达(见表 1)。在人肺腺癌细胞中检测到 P-gp 在顶膜低表达，用罗丹明 123、维拉帕米和 LY335979 通过双向转运研究评估 P-gp 功能，肺腺癌细胞中 P-gp 的表达和活性与原代人肺泡上皮细胞的研究结果一致，是一种用于人远端肺上皮屏障转运研究的体外模型[9]。

表 1 肺细胞主要药物转运体的表达和活性

转运体(基因)	组织/细胞类型	表达水平
外排型转运体		
P-gp(*ABCB1*)	人肺组织	mRNA ↑[3]，蛋白↔[5]
	A549 细胞	蛋白↔[8]
	Calu-3，NCI 细胞	蛋白 ↓[4,9]
MRP1(*ABCC1*)	人肺组织	蛋白↔ [3,5]
	HTEpiCs，NHBEs，HPAEpiCs 原代细胞	蛋白 ↑[5]
	A549，NCI，Calu-3 和 BEAS2-B 细胞	蛋白 ↑[8]
MRP2(*ABCC2*)	人肺组织	mRNA ↓[3]或 ND[3,5]
	NHBEs 原代细胞	蛋白 ↓[5]

续表 1

转运体(基因)	组织/细胞类型	表达水平
MRP3(*ABCC3*)	人肺组织	mRNA↓[3],蛋白↓[5]
	NHBEs 原代细胞	蛋白↓[5]
MRP4(*ABCC4*)	人肺组织	mRNA↓到↔[3]
	HTEpiCs,NHBEs,HPAEpiCs 原代细胞	蛋白↓[5]
BCRP(*ABCG2*)	人肺组织	蛋白↔[5],mRNA↓[3]
	NHBEs 原代细胞	蛋白↓[5]
	A549 细胞	蛋白↑[4],Unkown[8]
摄入型转运体		
OCT1(*SLC22A1*)	人肺组织	mRNA↓[3],蛋白↔[7]
	小鼠肺组织	mRNA↑[20]
	HTEpiCs,NHBE 原代细胞	蛋白↓[8]
	A549,NCI,Calu-3 和 BEAS2-B 细胞	蛋白↓[8]
OCT2(*SLC22A2*)	小鼠肺组织	mRNA↑[20]
	HPAEpiCs 原代细胞	蛋白↓[5]
	HTEpiCs,NHBEs 原代细胞	蛋白↓[9]
	NCI,BEAS2-B 细胞	蛋白↓[9]
OCT3(*SLC22A3*)	人肺组织	mRNA↔[3]
	小鼠肺组织	mRNA↑[20]
	A549 细胞	蛋白↔[4],蛋白↓[8]
	NCI,Calu-3 和 BEAS2-B 细胞	蛋白↓[8]
OCTN1(*SLC22A4*)	人肺组织	mRNA↓[3],蛋白↔[7]
	小鼠肺组织	mRNA↑[20]
	HTEpiCs,NHBEs 原代细胞	mRNA↓[8]
	A549 细胞	蛋白↓[4,8]
	NCI,Calu-3 和 BEAS2-B 细胞	蛋白↓[8]
OCTN2(*SLC22A5*)	人肺组织	mRNA↓[3],蛋白↔[7]
	小鼠肺组织	mRNA↑[20]
	NCI,Calu-3 和 BEAS2-B 细胞	蛋白↓[8]
PEPT1(*SCL15A1*)	人肺组织	ND[3]
	A549 细胞	蛋白↓[8]
PEPT2(*SCL15A2*)	人肺组织	mRNA↔[3]
	NHBEs 原代细胞	蛋白↓[5]
	NCl-H441 细胞	蛋白↑[26]
OATP1A2(*SLCO1A2*)	人肺组织	mRNA↓[5]
	小鼠肺组织	蛋白↑[28]
	BEAS-2B 细胞	mRNA↑[29]
OATP2A1(*SLCO2A1*)	人肺组织	mRNA↔[5]
	小鼠肺组织	蛋白↑[27]
OATP1B3(*SLCO1B3*)	人肺组织	mRNA↓[5]
	HTEpiCs 原代细胞	蛋白↓[5]
	NHBEs 原代细胞	蛋白↔[5]
OATP2B1(*SLCO2B1*)	人肺组织	mRNA↓[5]
	HTEpiCs,HPAEpiCs 原代细胞	蛋白↓[5]
	NHBEs 原代细胞	蛋白↔[5]
MATE1(*SLC47A1*)	人肺组织	mRNA↓[3]

NHBE:支气管上皮;Calu-3:支气管上皮;HTEpiCs:人气管上皮;NHBEs:人支气管上皮; HPAEpiCs:人肺泡上皮;A549:肺泡上皮;NCI:细支气管肺泡;Calu-3 和 BEAS2-B:气管支气管;ND:未检测到;↑:高;↔:中;↓:低

1.1.2 肺脏的多药耐药相关蛋白(multidrug resistance related protein,MRP) MRP 主要包括 MRP1-9,其中 MRP2-3 和 MRP6 主要表达于肝脏和肾脏。在正常人肺组织中检测到中度表达的 MRP1[3,5],

MRP6[3],MRP7[3],低表达的 MRP3 和 MRP5[3,5],低到中度表达的 MRP4[4]。Atsushi 等[5]也检测到低表达的 MRP6,MRP8,而 MRP3,MRP5,MRP8 的表达存在显著性别差异(女性高于男性)。MRP 的表达与慢性呼吸道疾病的发生及疾病严重程度相关。据报道,与吸烟相关的 COPD、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌中 *MRP1* 基因表达增加[10]。在肺炎链球菌感染期间,肺上皮细胞顶面的 MRP1 减少,MRP2 增加[11]。MRP1 对 COPD 患者的肺功能具有选择性保护作用[12]。*MRP2* 表达增加对哮喘患者的临床意义有待确定[10]。*MRP4* 基因表达减少的趋势与疾病严重程度增加相关[10]。在 A549 细胞、细支气管肺泡细胞(NCI-H292 和 NCI-H441)和气管支气管细胞(Calu-3 和 BEAS2-B)中检测到 MRP1-2 和 MRP4 蛋白的表达。BEAS2-B 中的表达最接近于原代培养气管细胞,Calu-3 和 A549 细胞的蛋白表达与原代培养支气管和肺泡细胞最相似;与原代肺泡细胞相比,A549 细胞显示 MRP2 上调,MRP5-6 下调[8]。在 A549 细胞中,辛酰苯胺异羟肟酸和曲古抑菌素 A 显著降低 *MRP2* 基因的表达,但显著增加其蛋白的表达[13]。在原代人气管(HTEpiCs)、支气管(NHBEs)和 HPAEpiCs 检测到高表达的 *MRP1* 和低表达的 *MRP2-6*。*MRP2-3* 仅在支气管表达,其余在气管、支气管和肺泡中均有表达,但 MRP1 在支气管和肺泡的表达高于在气管的表达,在支气管显示出显著的 18 倍最大差异,18 种转运蛋白有 16 种在女性肺的表达高于男性肺,尤其是 *MRP8* 的最大差异为 7.32 倍[5]。

1.1.3 肺脏的乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP) BCRP 是一种由 *ABCG2* 基因编码的转运蛋白,在胎盘、胃肠道、脑、肝和乳腺组织以及癌细胞中高度表达。肺脏 *BCRP* 表达的相关研究较少。在正常人的肺中 BCRP 表达特别低,在上皮、浆膜黏液腺和小毛细血管亦是如此。但是基因微阵列研究显示 BCRP 在人的肺中相对高表达,在大鼠和小鼠的肺中相对低表达。关于人肺中 *BCRP* 的表达情况报道有所不同。冷冻人全肺组织[5]和新鲜人肺细胞[4]检测到中度表达的 *BCRP*。而 Berg 等[3]和 Sakamoto 等[8]在肺中发现低水平的 BCRP。肺癌组织中的 *BCRP* 表达亦较低。人肺上皮细胞模型中均检测到 BCRP。Calu-3 细胞中,BCRP 在基因和蛋白水平上均有表达,位于人支气管上皮顶膜,以米托蒽醌为底物,GF120918 和烟曲霉毒素为抑制剂,摄取研究表明了 BCRP 的功能活性[14]。在 NHBEs 细胞检测到低水平的 BCRP[5],在人 Calu-3,NCI-H292,NCI-H441 和 A549 细胞检测到 BCRP 蛋白的中度表达[8]。Fallona 等[4]得出相同的结论,*BCRP* 在人 A549 细胞中度表达,在 BEAS2-B 细胞低表达。

1.1.4 肺耐药相关蛋白(lung resistance-related protein, LRP) LRP 是一种非 ATP 依赖性转运蛋白,主要存在于人体上皮组织、分泌器官等正常组织细胞的胞质内,属于穹窿主蛋白,通过免疫组化染色可以观察到 LRP 在癌细胞膜和/或胞浆中表达[15],LRP 在肺癌组织中表达升高[16-17],且肺癌组织分化程度越低,LRP 蛋白表达水平越有升高的趋势[16-17]。LRP 有可能是肺癌浸润和转移的一个重要参考指标,可为肺癌治疗提供潜在的靶点[16]。LRP 蛋白的表达可作为耐药相关预测因子和化疗预测因子,作为化疗预测因子可用于指导 NSCLC 的个体化治疗[15]。在接受铂类化疗的晚期 NSCLC,LRP 和生存素的联合表达提示与预后不良密切相关[18]。

1.1.5 肺脏 ATP 结合盒转运蛋白 A(ATP Binding Cassette Transporter A, ABCA) ABCA 对肺脏具有重要的保护作用。香烟烟雾会引起肺巨噬细胞内 *ABCA1* 的表达显著降低,对 ABCA1 活性的调控是影响肺气肿严重程度的关键。通过调控 ABCA1 的活性能够有效地阻断香烟烟雾引起的炎症反应,并且为 COPD 的治疗提供了一个新的治疗靶点[19]。ABCA3 在肺组织高度表达,表达于肺泡Ⅱ型(ATII)上皮细胞中层状体的外膜。ABCA3 在维持肺表面活性物质的稳态中起至关重要的作用,*ABCA3* 基因的异常表达与新生儿呼吸窘迫综合征、儿童间质性肺疾病的发生有着密切联系。

1.2 肺细胞摄入型转运体

1.2.1 肺脏的有机阳离子转运蛋白(organic cation transporter,OCT) OCT 是 SLC22A 转运蛋白家族的成员,包括 5 种主要亚型:OCT1,OCT2,OCT3,OCTN1 和 OCTN2。Berg 等[3]检测到中等水平 OCT3、中到低水平 OCTN1 和低水平 OCT1 和 OCTN2。Sakamoto 等[5]在人气道上皮细胞质膜上检测到高表达 OCTN1。近期研究肺组织检测到中度表达 OCT1,在支气管气道上皮细胞的顶端和侧面发现中度表达 OCTN1 和 OCTN2,OCTN1 在支气管的表达显著高于外周肺组织,而 OCT1 和 OCTN2 的表达没有差异,OCTN1 和 OCTN2 也在肺其他细胞表达[7]。

啮齿类动物肺中 *OCT* 基因表达强度高于人肺组织。在小鼠气管和支气管组织中可以检测到 OCTN1-2 和 OCT1-3 的显著表达，OCTN1-2 和 OCT2 主要位于气管上皮层，OCTN1 主要分布在气管上皮的胞浆，而 OCTN2 定位在气管上皮细胞的胞浆和纤毛上皮细胞的顶端[20]。越来越多的体外细胞培养研究关注气道上皮细胞的 OCT（见表 1）。在人 A549 细胞中 OCT3 中度表达，OCTN1 低表达，与之前的研究结果一致[8]，OCT2 和 OCTN2 不表达[4]。在 A549[21] 和 NCI-H441[9] 细胞系及 HTEpiCs，NHBEs，HPAEpiCs 原代细胞[5] 中 OCT/N1-2 均表达，OCT3[21] 只在细胞系表达，并且 NCI-H441[9] 细胞与原代培养的 A549［ATⅡ和肺泡Ⅰ型（ATI）］细胞数据相似。支气管上皮细胞（16HBE14o-，Calu-3 和 BEAS2-B）存在所有的 OCT/N 基因产物[8,21]，OCT2 只在 BEAS2-B 细胞低表达[8]，这与先前的研究结果[22-23]不一致。当 16HBE14o-和 Calu-3 细胞在气-液（ALI）界面培养 21 d 时，只发现低表达的 OCTN1 及高表达的 OCT1 和 OCTN2。ALI-Calu-3 细胞在长期传代中稳定，在 27～47 代之间没有明显的转运体表达变化。ALI-Calu-3 被证明在顶端表达与正常人支气管上皮细胞 OCT1，OCT3，OCTN1-2 相同的 OCT 亚型[24]。Salomon 等[21] 使用 Calu-3，16HBE14o-和 A549 细胞进行蛋白质丰度分析和 ASP＋摄取研究，表明肺中有机阳离子的转运是转运蛋白表达差异的基础，不同的转运蛋白可能有助于摄取，并与细胞类型有关。Ingoglia 等[25] 表明 OCT2 不在 A549，NCI-H441，Calu-3 和 BEAS-2B 任何一种细胞中表达。在 NCI-H441 细胞中 OCT1 为主要转运体，这与 Salomon 等[9] 对 NCI-H441 细胞的发现一致。

1.2.2 肺脏的寡肽转运体（oligopeptide transporter，PEPT） PEPT 是 SLC15 家族的成员，PEPT1 主要在小肠、肾小管和胆管上皮细胞的顶膜中表达，PEPT2 表达于许多器官，如肾、脑、肺、垂体、乳腺、生殖器官等。在健康人肺组织中检测到 PEPTs 的不同表达情况（见表 1）。Fallon 等[4] 发现中等水平的 PEPT2，与先前的研究结果一致[3]。Sakamoto 等[5] 检测到 PEPT2 的低表达。在肺中检测不到 PEPT1[3]，不会显著影响吸入药物在肺脏的分布。在 NHBEs 细胞检测到低水平的 PEPT2[5]。Takano 等[26] 证实 PEPT2 在 ATII 细胞中的功能性表达，并且在 ATII 细胞的顶膜上高表达。在人 A549 细胞检测到低表达的 PEPT1，与原代肺泡细胞相比，A549 细胞显示 PEPT1 上调[8]。

1.2.3 肺脏的有机阴离子转运多肽（organic anion-transporting polypeptide，OATP） OATP 家族介导内源性和外源性有机阴离子的吸收和消除。在人肺组织检测到低表达的 OATPs1A2，1B3，2B1 和相对高表达的 OATP2A1[5]。Berg 等[3] 发现中度表达的 OATP2B1 及低水平的 OATPs1A2，3A1，4C1 和中到低水平的 OATP4A1，没有发现 OATPs1B1，1B3。OATPs2A1，2B1 和 4C1 在肺中高表达，在任何样本中均未检测到 OCTN2，OATP1A2 和 MRP9（作为阴性对照），吸烟显著降低 OATP2A1 的表达[4]。在大鼠和小鼠肺组织检测到 OATP2A1 的表达，在大鼠肺也检测到 OATP3A1 的表达，前列腺素转运体（Slco2a1）在小鼠气道和 ATI 上皮细胞质膜和 ATII 上皮细胞胞质高度表达，博莱霉素处理的野生型小鼠肺脏中 *Slco2a1* 的总蛋白水平表达增加[27]。Nakanishi 等[27] 进一步证实 *Slco2a1* 在野生型 C57BL/6 小鼠 ATI 细胞的表面表达。OATP1A2 在小鼠 ATII 上皮细胞的肺泡间隙高表达[28]。在 HTEpiCs，NHBEs，HPAEpiCs 等细胞中检测到中等或低水平的 OATPs2B1、1B3，首次揭示了 OATP2B1 蛋白在原代肺气管、支气管和肺泡上皮细胞中表达相同。肺组织 OCTN1 和 OATP2B1 的蛋白表达量与原代细胞中的几乎相同，表明上述原代细胞能够反映体内转运功能[5]。在 BEAS-2B 细胞检测到 OATP1A2 在支气管上皮细胞的细胞质和质膜高表达[29]。

1.2.4 其他 Sakamoto 等[5] 发现 OAT2，OAT3 和 OAT4 在人肺组织表达较少，在 NHBEs 细胞仅检测到在支气管低水平表达的 OAT3。多药及毒性化合物外排转运蛋白 1（mammal multidrug and toxin extrusion proteins 1，MATE1）在健康人肺组织低水平表达，与吸烟的 COPD 患者表达水平类似，检测不到 MATE2 的表达[3]。在健康受试者和 COPD 患者的支气管和细支气管上皮的上皮细胞顶膜、内皮细胞和平滑肌细胞上均能检测到 MATE1 的表达，在外周肺的肺泡巨噬细胞也呈高水平表达[7]。且与支气管相比，MATE1 在外周肺组织的表达水平更高[3,7]。

2 肺细胞药物转运体应用

2.1 组织分布研究

肺转运蛋白可影响药物向体循环的吸收和药物向肺组织的分布，从而影响药物的浓度甚至影响药物的疗效。Sakamoto 等[30] 研究表明来自原代培养的人气管、支气管和肺泡中 OCTN1 和 MRP1 蛋白表达浓度是决定药物在肺脏分布的主要因素。Gose 等[31]

应用 *Slco2a* 缺陷小鼠研究 OATP2A1/SLCO2A1 对前列腺素 E_3 分布的影响。结果显示 *Slco2a* 基因缺陷小鼠腹腔注射内毒素(如脂多糖)后,肺前列腺素 E_3 的浓度显著升高,并且 *Slco2a* 缺陷小鼠的结肠、胃和肾脏前列腺素 E_3 的浓度有升高的趋势。与野生型小鼠相比,*Slco2a1* 基因缺陷小鼠肺和结肠前列腺素 E_3 代谢产物 15-keto-前列腺素 E_2 与前列腺素 E_2 浓度的比值显著降低,表明前列腺素 E_3 是 OATP2A1 的底物,OATP2A1 调节其在肺组织的局部分布。

2.2 药物相互作用研究

肺药物代谢酶的容量较低,研究表明很多吸入药物与肺细胞转运体发生相互作用(见表 2)。OCT 在阳离子药物的组织分布和清除中具有重要作用。皮质类固醇通过抑制 OCT3,快速干扰气道平滑肌细胞对阳离子药物的处置,皮质类固醇和 β_2 激动剂支气管扩张剂的相互作用支持在哮喘药物治疗中使用这种组合[38]。除支气管扩张剂外,吸入的糖皮质激素也与 OCT 相互作用。Mukherjeea 等[24]研究表明布地奈德降低 OCT 转运能力,显著降低 ASP + 摄取。癌细胞中的多药耐药性仍然是癌症化疗失败的重大挑战之一。尤其是 BCRP 作为肺癌的预后指标与非小细胞肺癌的不良预后相关,ZM323881 可以逆转 BCRP 介导的多药耐药。Zhang 等[39]用人 NSCLC 细胞测定了米托蒽醌的积累,表明 BCRP 介导的 ZM323881 和米托蒽醌的相互作用为临床解决多药耐药提供指导。

表 2 FDA 和 CFDA 批准的常见吸入药物及其与转运体相互作用列表

药物类别	化合物	转运体
β_2 肾上腺素激动剂	沙丁胺醇	OCTN2[9], OCTN1[31,24,32]
	福莫特罗	OCT1, OCTN2[9,21,24,32]
	茚达特罗	P-gp, OCT1, OCT2[33]
	沙美特罗	OCT1, OCT3[32]
	特布他林	OCT1, OCT2[34]
	维兰特罗	P-gp[35]
	菲诺特罗	OCT1, OCT2[32,33]
	奥达特罗	OCT1[32]
皮质类固醇	布地奈德	OCT1/2/3[20]
	倍氯米松	OCT1, OCT2[20]
	氟替卡松	P-gp[35]
喹诺酮抗生素	环丙沙星	OATP2B1, OCT1/2/3, MRPs[36]
抗胆碱能	乌米克利丁	P-gp[35]
黏液溶解剂	乙酰半胱氨酸	OAT1, OAT3[37]

3 结语

肺脏作为重要的呼吸器官,肺部给药在呼吸和全身性疾病中起着至关重要的作用。肺细胞转运体在药物代谢动力学和呼吸系统疾病(如 COPD)中的作用以及其在吸入药物处置过程中具有重要地位。当前各种细胞系在实验室用于肺细胞转运体研究,这些发展对研究转运体之间的协同作用、转运体的转运机制、肺药物转运体的研究及其介导的药物相互作用具有重要意义。由于人肺细胞与原代肺细胞的转运体表达有差异,并不能完全代替肺原代细胞的功能研究,如新分离的原代培养人 ATI 样、NCl-H441 和 Calu-3 上皮细胞对乙酰左旋肉碱时间依赖性摄取水平相似,而对 A549 细胞的摄取量则高出约 5 倍,OCTN2 调节剂如左旋肉碱和维拉帕米对摄取的抑制更为明显,与 NCl-H441 和 Calu-3 上皮细胞相比,在类 ATI 的原代上皮细胞中,OCTN2 参与肺泡上皮细胞对乙酰-l-肉碱的摄取,尚无原代细胞的最佳替代细胞系[40]。在新药开发和预测转运体相互作用过程中,选择合适的肺细胞模型非常重要;药物转运体的差异表达对于指导临床合理用药发挥重要作用。研究肺细胞转运体对阐释药物组织分布、体内吸收、临床疗效及药物相互作用是不可或缺的。选择适当的方法从各个层面研究肺细胞转运体,有利于全面了解肺细胞转运体对药物体内过程的影响,对于新药开发和临床合理用药具有指导意义。

[参 考 文 献]

[1] U. S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *In Vitro* Drug Interaction Studies—Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. [2020 - 01 - 23]. https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm.

[2] U. S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Drug Interaction Studies—Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. [2020 - 01 - 23]. https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm.

[3] BERG T, HEGELUND MYRBÄCK T, OLSSON M, *et al*. Gene expression analysis of membrane transporters and drug-metabolizing enzymes in the lung of healthy and COPD subjects[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2014, 2(4): e00054.

[4] FALLON JK, HOUVIG N, BOOTH-GENTHE CL, *et al*. Quantification of membrane transporter proteins in human lung and immortalized cell lines using targeted quantitative proteomic analysis by isotope dilution nanoLC-MS/MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 154: 150 - 157.

[5] SAKAMOTO A, MATSUMARU T, YAMAMURA N, *et al*. Quantitative expression of human drug transporter proteins in lung tissues: analysis of regional, gender, and interindividual differences by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J*

Pharm Sci, 2013, 102(9): 3395 – 3406.
[6] VESEL M, RAPP J, FELLER D, *et al*. ABCB1 and ABCG2 drug transporters are differentially expressed in non-small cell lung cancers (NSCLC) and expression is modified by cisplatin treatment via altered Wnt signaling[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 52.
[7] BERG T, HEGELUND-MYRBÄCK T, ÖCKINGER J, *et al*. Expression of MATE1, P-gp, OCTN1 and OCTN2, in epithelial and immune cells in the lung of COPD and healthy individuals[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 68.
[8] SAKAMOTO A, MATSUMARU T, YAMAMURA N, *et al*. Drug transporter protein quantification of immortalized human lung cell lines derived from tracheobronchial epithelial cells (calu-3 and BEAS2-B), bronchiolar-alveolar cells (NCI-H292 and NCI-H441), and alveolar type II-like cells (A549) by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(9): 3029 – 3038.
[9] SALOMON JJ, MUCHITSCH VE, GAUSTERER JC, *et al*. The cell line NCI-H441 is a useful *in vitro* model for transport studies of human distal lung epithelial barrier[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(3): 995 – 1006.
[10] AGUIAR JA, TAMMINGA A, LOBB B, *et al*. The impact of cigarette smoke exposure, COPD, or asthma status on ABC transporter gene expression in human airway epithelial cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 153.
[11] ZUKAUSKAS A, MRSNY RJ, CORTÉS BARRANTES P, *et al*. Transporters MRP1 and MRP2 regulate opposing inflammatory signals to control transepithelial neutrophil migration during Streptococcus pneumoniae lung infection[J]. *mSphere*, 2018, 3(4): e00303 – e00318.
[12] 黄燕玲, 罗光伟, 毛莉娜. 慢性阻塞性肺病大鼠血浆白三烯C4水平、细胞免疫及支气管上皮多药耐药相关蛋白1 mRNA和蛋白水平的变化[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 923 – 925.
[13] WANG H, CHI CH, ZHANG Y, *et al*. Effects of histone deacetylase inhibitors on ATP-binding cassette transporters in lung cancer A549 and colorectal cancer HCT116 cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 63 – 71.
[14] PATURI DK, KWATRA D, ANANTHULA HK, *et al*. Identification and functional characterization of breast cancer resistance protein in human bronchial epithelial cells (Calu-3)[J]. *Int J Pharm*, 2010, 384(1 – 2): 32 – 38.
[15] QIU ZQ, ZHAO K. Expression of ERCC1, RRM1 and LRP in non-small cell lung cancers and their influence on chemotherapeutic efficacy of gemcitabine concomitant with nedaplatin[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17): 7303 – 7307.
[16] 李杰, 龚民, 崔永, 等. 肺耐药蛋白LRP在肺癌中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(12): 2875 – 2879.
[17] 白璐, 李莉红. RP、P-gp、GST-π蛋白在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(2): 204 – 206.
[18] HUANG W, MAO Y, ZHAN Y, *et al*. Prognostic implications of survivin and lung resistance protein in advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 723 – 730.
[19] SONETT J, GOLDKLANG M, SKLEPKIEWICZ P, *et al*. A critical role for ABC transporters in persistent lung inflammation in the development of emphysema after smoke exposure[J]. *Faseb J*, 2018: fj201701381.
[20] NAKANISHI T, HASEGAWA Y, HARUTA T, *et al*. *In vivo* evidence of organic cation transporter-mediated tracheal accumulation of the anticholinergic agent ipratropium in mice[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9): 3373 – 3381.
[21] SALOMON JJ, ENDTER S, TACHON G, *et al*. Transport of the fluorescent organic cation 4-(4-(dimethylamino) styryl)-N-methylpyridinium iodide (ASP +) in human respiratory epithelial cells[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 81(2): 351 – 359.
[22] NAKAMURA T, NAKANISHI T, HARUTA T, *et al*. Transport of ipratropium, an anti-chronic obstructive pulmonary disease drug, is mediated by organic cation/carnitine transporters in human bronchial epithelial cells: implications for carrier-mediated pulmonary absorption[J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(1): 187 – 195.
[23] COURCOT E, LECLERC J, LAFITTE JJ, *et al*. Xenobiotic metabolism and disposition in human lung cell models: comparison with *in vivo* expression profiles[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(10): 1953 – 1965.
[24] MUKHERJEE M, PRITCHARD DI, BOSQUILLON C. Evaluation of air-interfaced Calu-3 cell layers for investigation of inhaled drug interactions with organic cation transporters *in vitro*[J]. *Int J Pharm*, 2012, 426(1 – 2): 7 – 14.
[25] INGOGLIA F, VISIGALLI R, ROTOLI BM, *et al*. Functional characterization of the organic cation transporters (OCTs) in human airway pulmonary epithelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(7): 1563 – 1572.
[26] TAKANO M, SUGIMOTO N, EHRHARDT C, *et al*. Functional expression of PEPT2 in the human distal lung epithelial cell line NCl-H441[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(12): 3916 – 3926.
[27] NAKANISHI T, HASEGAWA Y, MIMURA R, *et al*. Prostaglandin transporter (PGT/SLCO2A1) protects the lung from bleomycin-induced fibrosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123895.
[28] CHANG HY, LOCKER J, LU R, *et al*. Failure of postnatal ductus arteriosus closure in prostaglandin transporter-deficient mice[J]. *Circulation*, 2010, 121(4): 529 – 536.
[29] SHIRASAKA Y, SHICHIRI M, KASAI, *et al*. A role of prostaglandin transporter in regulating PGE_2 release from human bronchial epithelial BEAS-2B cells in response to LPS[J]. *J Endocrinol*, 2013, 217(3): 265 – 274.
[30] SAKAMOTO A, SUZUKI S, MATSUMARU T, *et al*. Correlation of organic cation/carnitine transporter 1 and multidrug resistance-associated protein 1 transport activities with protein expression levels in primary cultured human tracheal, bronchial, and alveolar epithelial cells[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(2): 876 – 883.
[31] GOSE T, NAKANISHI T, KAMO S, *et al*. Prostaglandin transporter (OATP2A1/SLCO2A1) contributes to local disposition of eicosapentaenoic acid-derived PGE3[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2016, 122: 10 – 17.
[32] SALOMON JJ, HAGOS Y, PETZKE S, *et al*. Beta-2 adrenergic agonists are substrates and inhibitors of human organic cation transporter 1[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(8): 2633 – 2641.
[33] CAZZOLA M, CALZETTA L, PAGE CP, *et al*. Use of indacaterol for the treatment of COPD: a pharmacokinetic evaluation[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(1): 129 – 137.
[34] ITO N, ITO K, IKEBUCHI Y, *et al*. Organic cation transporter/solute carrier family 22a is involved in drug transfer into milk in mice[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(10): 3342 – 3348.
[35] CADA DJ, INGRAM K, LEONARD J, *et al*. Umeclidinium bromide and vilanterol trifenatate inhalation powder[J]. *Hosp Pharm*, 2014, 49(6): 554 – 562.
[36] ONG HX, TRAINI D, BEBAWY M, *et al*. Ciprofloxacin is actively transported across bronchial lung epithelial cells using a Calu-3 air interface cell model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2535 – 2540.
[37] HAGOS FT, DAOOD MJ, OCQUE JA, *et al*. Probenecid, an organic anion transporter 1 and 3 inhibitor, increases plasma and brain exposure of N-acetylcysteine[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(4): 346 – 353.
[38] HORVATH G, MENDES ES, SCHMID N, *et al*. The effect of corticosteroids on the disposal of long-acting beta2-agonists by airway smooth muscle cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(5): 1103 – 1109.
[39] ZHANG ZX, YE S, ZHANG M, *et al*. High expression of SLC34A2 is a favorable prognostic marker in lung adenocarcinoma patients[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317720212.
[40] SALOMON JJ, GAUSTERER JC, SELO MA, *et al*. OCTN2-mediated acetyl-l-carnitine transport in human pulmonary epithelial cells *in vitro*[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 396.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 09 – 21