

DOI: 10.13376/j.cblls/2018094

文章编号: 1004-0374(2018)07-0790-08

## 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

戴永国<sup>1,2</sup>, 陈李杰<sup>1,2</sup>, 王 崑<sup>1,2</sup>, 杨世磊<sup>1\*</sup>

(1 大连医科大学附属第一医院药学部, 大连 116011; 2 大连医科大学药学院, 大连 116044)

**摘要:** 有机阳离子转运体 2 (organic cation transporter 2, OCT2) 是溶质转运体 (solute carriers, SLC) 超家族中 SLC22A 家族的重要成员之一。肾小管上皮细胞基底膜侧表达的 OCT2 在维持机体内环境平衡方面起着重要作用, 是肾脏主动分泌众多内、外源性有机阳离子型化合物 (包括环境毒素、药物以及内源性代谢产物等) 的主要转运体。在急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 期间, OCT2 功能与表达的改变对其底物的清除具有巨大的影响, 可导致药物的药代动力学过程发生改变, 从而影响药物的安全性和有效性。现就 OCT2 的结构与分布、生理作用与调控机制以及在各种因素诱导的 AKI 中的功能与表达变化和病理生理调控等方面进行综述, 旨在为临床合理用药提供参考。

**关键词:** 有机阳离子转运体 2; 急性肾损伤; 调控

**中图分类号:** R969.1

**文献标志码:** A

## Pathophysiological regulation of renal organic cation transporter 2 (OCT2) in acute kidney injury: a review

DAI Yong-Guo<sup>1,2</sup>, CHEN Li-Jie<sup>1,2</sup>, WANG Wei<sup>1,2</sup>, YANG Shi-Lei<sup>1\*</sup>

(1 Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China;

2 College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

**Abstract:** Organic cation transporter 2 (OCT2) is an important member of superfamily of solute carriers 22A (SLC22A). As a major transporter involved in both endogenous and exogenous active secretion in the basolateral of renal tubular epithelial, OCT2 can transport drugs, toxins and endogenous by-products in kidney, and therefore, plays an important role in maintaining the homeostasis of internal environment. Under the circumstance of acute kidney injury (AKI), the functional and expressional variations of renal OCT2 have a huge impact on systemic clearance of substrate drugs, thereby affecting the safety and efficacy of the drug. This review highlights the structure and distribution of OCT2, its physiological effects and regulation mechanism, as well as its function and expression changes and pathophysiological regulation in a variety of factors inducing AKI, aiming to provide theoretical basis for the rational use of drugs.

**Key words:** organic cation transporter 2; acute kidney injury; regulation

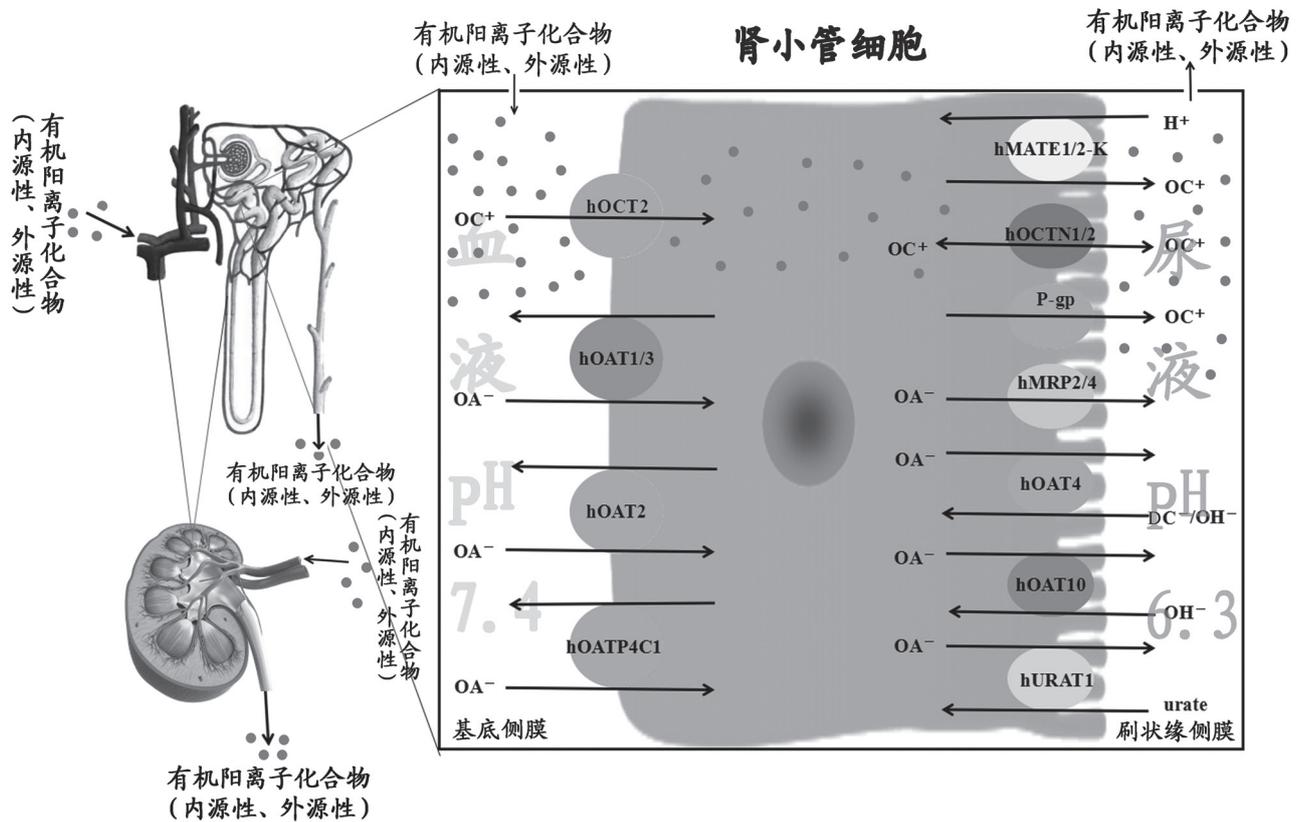
肾脏在维持机体内环境平衡方面起着重要作用, 其中一个关键的功能是处置多种物质 (包括外源性物质、内源性物质), 而该功能的发挥依赖于肾小球的被动滤过和肾小管的主动分泌两种不同的过程。在肾小管的主动分泌过程中, 相关物质在转运体的作用下从血液侧进入肾小管腔侧, 从而被进

一步排泄。肾脏中存在着多种转运体 (图 1), 其中有机阴离子转运体 (organic anion transporters, OATs)

收稿日期: 2018-03-03; 修回日期: 2018-05-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81603186)

\*通信作者: E-mail: yangshi\_lei@163.com; Tel: 0411-83635963-3114



OC<sup>+</sup>, organic cation, 有机阳离子; OA<sup>-</sup>, organic anion, 有机阴离子; DC<sup>-</sup>, dicarboxylate anion, 双羧酸阴离子。

图1 人肾脏有机阳离子转运体

和有机阳离子转运体 (organic cation transporter, OCTs) 起着主要作用<sup>[1-4]</sup>。OATs 主要负责转运一些阴离子底物, 而 OCTs 更倾向于转运阳离子和 (或) 两性离子底物。此外, 肾脏还存在 ATP 结合盒转运体 (ATP-binding cassette transporter, ABC 转运体), 主要负责转运疏水的有机离子。目前, OCTs 主要包括 OCT1 (SLC22A1)、OCT2 (SLC22A2) 和 OCT3 (SLC22A3) 三个亚型。在 OCTs 中, OCT1 主要表达于肝脏和淋巴结; OCT3 的分布比较广泛, 但在肾脏中表达微量; OCT2 主要表达于肾脏, 是肾脏排泄阳离子药物过程中重要的摄取型转运体, 在近端肾小管主动分泌有机阳离子物质的过程中发挥着重要作用。OCT2 能够介导如环境毒素、药物以及内源性代谢产物等内、外源性有机阳离子型化合物从细胞外液或血液进入肾小管上皮细胞中, 再由其他外排性转运体 (如 MATE1/2-K、OCTN1/2 等) 分泌排入肾小管腔中, 然后经尿液排出体外 (转运机制见图 1)<sup>[1-4]</sup>。因此, OCT2 在哺乳动物体内排泄代谢物及毒物方面具有不可替代的作用。在肾脏疾病 (或肾损伤) 发病过程中, OCT2 功能与表达的改变

对其底物的清除具有巨大的影响, 可导致药物药代动力学过程发生改变, 进而影响药物的安全性和有效性。AKI 是指不超过 3 个月的肾脏功能或结构方面的异常 (包括血、尿、组织检测或影像学方面的肾脏损伤标志物的异常)<sup>[5-6]</sup>。肾血流量减少、物质对肾小管的毒性或阻塞性损害、肾小管间质炎症和水肿以及肾小球滤过率的降低等因素都可导致 AKI 的发生<sup>[7]</sup>。一般来说, 缺血和一些有毒物质 (包括治疗药物) 是导致 AKI 产生的主要原因。本文就 OCT2 的结构与分布、生理作用与调控机制以及在各种因素诱导的 AKI 中的功能与表达变化和病理生理调控等进行综述, 旨在为临床合理用药提供参考。

### 1 OCT2的结构与分布

OCT2 是 SLC22 转运体家族的第二个成员, 于 1996 年被 Okuda 等<sup>[8]</sup>发现, 其发现较 Gründemann 等<sup>[9]</sup>通过克隆表达鉴定出该转运体家族的第一个成员 OCT1 晚 2 年。大鼠 rOCT2 由 593 个氨基酸组成, 二级结构含有 12 个跨膜区, 其在氨基酸序列上与 rOCT1 相似性达 67%<sup>[10]</sup>。人 hOCT2 和 rOCT2 的基因

具有 80% 的同源性, 它们主要在肾脏中表达, 能识别多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素和 5-羟色胺等体内多种单胺神经递质<sup>[3, 8, 11-13]</sup>。

许多研究证实了 OCT2 在肾单位中的定位。免疫组织化学研究发现, 在鼠肾脏中, rOCT2 主要表达于近曲小管 S2、S3 节段的基底外侧膜; 同样, 在人类冰冻肾脏切片中, hOCT2 也主要在外侧髓质近端小管的基底外侧膜表达<sup>[14]</sup>。为进一步验证 OCT2 只在基底外侧膜表达, Urakami 等<sup>[11]</sup>将 rOCT2 基因转染到 MDCK 细胞进行异源表达, 发现 rOCT2 基因能刺激基底膜进行四乙铵 (tetraethylammonium, TEA) 的摄取, 而顶膜侧没有发现摄取。同样, Sweet 等<sup>[15]</sup>将荧光标记的 rOCT2 基因转染到 MDCK 细胞, 发现在稳定表达 rOCT2-GFP 的 MDCK 细胞 (MDCK/rOCT2-GFP) 中, 荧光发光主要集中在基底膜和侧膜, 并且在基底膜上显示出对 TEA 特异性的摄取。此外, 他们还利用分离的底鳉 (*Fundulus heteroclitus*) 肾近端小管研究 rOCT2-GFP 的表达和分布, 发现转染 rOCT2-GFP 的肾小管显示出明显的基底膜和侧膜荧光, 而在顶膜处没有可检测的信号。因此, 一系列证据表明 OCT2 主要在肾脏近曲小管细胞基底外侧膜表达。

## 2 OCT2的生理作用和调控机制

目前为止, 在肾脏 OCT2 的生理学和毒理学方面已经开展了大量研究, 为阐明肾脏如何处置药物和毒物提供了大量信息。同时, 研究者也对 OCT2 的调节机制进行了研究。

OCT2 作为人类肾脏中表达水平最高的一种有机阳离子转运体, 其在介导内源性有机阳离子物质、阳离子药物和毒素排泄的过程中发挥重要的生理和药理作用<sup>[3, 16-17]</sup>。目前, 研究发现 OCT2 的底物主要有: TEA、1-甲基-4-苯基吡啶 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP<sup>+</sup>)、抗震颤麻痹药 (金刚烷胺、美金刚)、H<sub>2</sub> 受体拮抗剂 (西咪替丁、雷尼替丁)、降糖药 (苯乙双胍、二甲双胍) 和单胺神经递质 (多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、5-羟色胺) 等<sup>[3, 11-13, 16-17]</sup>。肾脏分泌阳离子物质的过程通过基底外侧膜的电位差和刷状缘膜上的 H<sup>+</sup> 梯度驱动协同进行。位于基底膜侧的 OCT2 通过易化扩散的方式将其有机阳离子底物摄入肾小管细胞中, 这一过程主要是依靠两侧跨膜电位差来完成。

OCT2 与某些物质结合后, 其介导底物转运的能力会降低或消失。对 OCT2 有抑制作用的物质众

多, 主要包括尼古丁、可卡因、格帕沙星、N-1-甲基烟酰胺、萘莫司他、甲哌苯庚醇、酚苄明、甲氧苄氨嘧啶、抗抑郁药物 (丙米嗪、地昔帕明) 和抗心律失常药物 (普鲁卡因酰胺、奎尼丁、维拉帕米) 等<sup>[18]</sup>。

体内的内源性物质和激素能够对体内许多药物代谢酶以及转运体进行调控, 其对肾脏 OCT2 也不例外。据报道, 雄性大鼠的肾皮质切片对 TEA 的摄取量高于雌性大鼠<sup>[19]</sup>, 这表明有机阳离子在基底外侧膜的转运活性具有性别差异。该研究团队进一步研究发现, rOCT2 的表达水平在雄性大鼠肾脏中比雌性高得多, 而 rOCT1 和 rOCT3 并没有此现象<sup>[19]</sup>。此外, 用睾酮治疗雄性和雌性大鼠后, 可显著提高肾脏中 rOCT2 的表达<sup>[20]</sup>。Shu 等<sup>[21]</sup>的研究也发现, 转有 hOCT2 基因的 MDCK 转染细胞暴露于类固醇激素后, 其 hOCT2 的 mRNA 水平显著升高 (如地塞米松、氢化可的松和睾酮分别处理后, hOCT2 的 mRNA 水平分别增加到原来的 2.0 倍、2.4 倍和 1.8 倍)。以上表明, 类固醇激素可诱导肾脏中 OCT2 的转录, 并在 OCT2 的基因转录调控中起关键作用。睾酮能激活 rOCT2 的启动子活性, 而这种激活能够被抗雄激素剂尼鲁替胺阻断<sup>[22]</sup>。Asaka 等<sup>[23]</sup>的研究分析显示, rOCT2 启动子区域中位于约 -3 000 和 -1 300 处的两个雄激素应答元件 (androgen response element, ARE) 在睾酮治疗中起重要作用。因此, 睾酮通过雄激素受体 (androgen receptor, AR) 介导的转录途径诱导 rOCT2 表达, 而对 rOCT1 和 rOCT3 的表达无影响。

通过对 OCT2 蛋白水平调控的研究发现, OCT2 在细胞内的区域含有一些磷酸化的位点; 而通过观察荧光标记的有机阳离子物质 ASP<sup>+</sup> 在人类肾脏细胞中转运活性的调控, 确定了几种相关的蛋白激酶<sup>[24-25]</sup>。Soodvilai 等<sup>[26]</sup>发现, OCT2 介导转运的有机阳离子在稳定转染 rOCT2 基因的细胞以及体内肾小管中的转运受到促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 活性的影响。OCT2 活性随着这些蛋白激酶的激活而激活, 抑制而抑制。这些发现表明, 有机阳离子的肾小管转运调节涉及了常见的 MAPK 和 PKA 途径。除了蛋白激酶系统外, 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 可以抑制 OCT2 的活性, 而钙调节蛋白依赖的信号转导通路可以激活 OCT2 的活性<sup>[24]</sup>。以上几种信号转导途径主要通过参与 OCT2 的转录后调节

发挥作用, 其转录后调节涉及: 溶酶体相关 4 次跨膜蛋白质 A (lysosomal-associated protein transmembrane 4 alpha, LAPTMA) 内吞作用的调节, 调节蛋白 RS1 (由 *RS1A1* 编码) 的胞吐途径的调节, 以及底物选择性的调节<sup>[3]</sup>。

OCT2 几乎完全在肾脏中表达, 而在肝脏中不表达。许多科学家对 OCT2 的肾脏特异性表达调控机制已经进行了探讨。Aoki 等<sup>[27]</sup> 使用亚硫酸氢钠测序法对肾脏和肝脏提取的人类基因组 DNA 进行测序, 研究了 *hOCT2* 近端启动子区域的甲基化状态。*hOCT2* 近端启动子中所有的 CpG 位点在肝脏中高甲基化, 而在肾脏中低甲基化。*hOCT2* 近端启动子的甲基化可大大降低其转录活性。E-box 元件中的 CpG 位点是上游转录因子 1 (upstream transcription factor 1, USF1) 的结合位点。电泳迁移率变动分析表明, E-box 元件上的甲基化抑制了其 USF1 的结合<sup>[27]</sup>。这些结果表明, *hOCT2* 的肾特异性表达受近端启动子区甲基化状态的调节, 可能通过 USF1 干扰反式激活而起作用。USF1 可能通过 E-box 元件发挥 *hOCT2* 基因基础转录调节因子作用, 表明顺式作用元件和反式作用因子是 *hOCT2* 基因调节所必需的。

### 3 AKI中OCT2的功能与表达变化和病理生理调控

肾脏排泄有机离子的功能发生障碍对于机体的正常生命活动具有重要影响, 特别是在使用毒性高或治疗范围狭窄的药物时。严重的肾脏疾病 (如 AKI) 影响肾脏各种有机离子的处置, 这与肾小球过滤减少以及肾小管主动分泌功能减弱有关。在 AKI 的发生发展过程中, 关注肾脏 OCT2 的表达改变及其对底物药物的药代动力学的影响有助于对 AKI 患者进行综合诊治。

#### 3.1 缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)引起的AKI

I/R 诱导的 AKI 是一个常见的临床问题, 由肾血液动力学改变、炎症细胞因子以及内皮细胞和肾小管细胞损伤等因素之间复杂的相互作用而引起<sup>[28-30]</sup>。肾脏虽然接受了约 25% 的心输出量, 但大部分都流经皮层。因此, 肾血流量略有下降就会引起髓质区域的缺氧损伤。I/R 诱导肾髓质损伤是 I/R 诱导的 AKI 的突出表现之一。

肾组织病理学检查显示, I/R 诱导的 AKI 大鼠的肾小管上皮细胞呈管状坏死。肾小管功能障碍以

及钠、水的重吸收受损是 AKI 的典型特征, 这与刷状缘膜和管状细胞的脱落有关。在 I/R 之后, 近端小管发生形态学改变, 包括细胞极性和刷状缘结构的丧失, 以及整合素和  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶沿顶端膜的重新分布<sup>[31]</sup>。由于外源性和内源性毒素的肾小管分泌通常由位于基底侧和刷状缘膜上的相关有机离子转运体介导转运, 因而肾小管功能障碍会影响这些化合物的排泄。

先前的报告表明, 法莫替丁、 $\text{H}_2$  受体拮抗剂的临床药代动力学特征与肾功能相关<sup>[32]</sup>。Matsuzaki 等<sup>[33]</sup> 评估了法莫替丁在假手术组和 I/R 组大鼠中的药代动力学情况, 结果显示: I/R 大鼠的法莫替丁的 AUC 比假手术大鼠高 2 倍; 与假手术大鼠相比, I/R 大鼠的法莫替丁的  $\text{CL}_{\text{tot}}$  和  $\text{CL}_{\text{ren}}$  显著降低、 $t_{1/2\beta}$  明显延长。另有研究表明, 法莫替丁是 rOct1、rOct2 和 rOat3 的共同底物<sup>[34]</sup>。rOct1、rOct2 和 rOat3 对法莫替丁的米-曼二氏常数 ( $K_m$ ) 值分别为 87、61 和  $345 \mu\text{mol/L}$ <sup>[34]</sup>。综合这些结果, 法莫替丁在 I/R 中肾排泄的减少可能是肾基底膜上的有机阳离子转运活性降低而引起的。Matsuzaki 等<sup>[33]</sup> 通过 Western blot 和 Northern blot 分析发现, rOct2 在 I/R 大鼠肾脏中的表达显著降低, 而 rOct1 没有明显变化。这表明 rOct2 的表达对 AKI 更为敏感。此外, 研究还发现, 在慢性肾功能衰竭大鼠中, rOct2 表达下调<sup>[35]</sup>。Urakami 等<sup>[20]</sup> 报道大鼠中 rOct2 的表达可被睾酮上调, 而被雌二醇下调。血浆睾酮浓度较低也可导致 rOct2 表达下降<sup>[35]</sup>。睾酮可通过 AR 介导的转录途径诱导 rOct2 的表达, 而不影响 rOct1 和 rOct3 的表达<sup>[23]</sup>。然而, 在 I/R 诱导的 AKI 期间, 血浆睾酮和雌二醇均无明显变化; 但是, 在双侧输尿管结扎 + 硝酸铀酰 (uranyl nitrate, UN) 诱导的 AKI 以及顺铂 (cisplatin, DDP) 诱导的 AKI 中, 血浆睾酮水平下降<sup>[36-38]</sup>。因此, 为阐明 OCT2 在 AKI 中的表达调控情况, 还需要进一步研究 OCT2 表达降低所涉及的各种因素和机制。

#### 3.2 药物和毒物引起的AKI

肾近端小管是将药物、毒物和内源性代谢物主动分泌到尿液中的主要部位。肾脏接触肾毒性药物或毒物时可引起 AKI, 从而导致肾小球滤过和 (或) 肾分泌失衡。目前, 已经对 DDP、UN 和镉 (cadmium, Cd) 引起的 AKI 中 OCT2 的功能与表达情况以及病理生理调控进行了研究。

##### 3.2.1 DDP

DDP 是治疗实体瘤的有效抗肿瘤药物, 但由

于其对肾功能的不良影响,其临床应用往往受到限制。在应用单剂量 DDP 后 (100 mg/m<sup>2</sup> 体表面积), 多达 38% 的患者可观察到肾毒性<sup>[39]</sup>。这种肾毒性作用常常使后续化疗方案推迟,从而降低 DDP 的总体疗效。DDP 大量暴露可导致肾近曲小管细胞坏死和凋亡,偶尔还会损伤远端小管。以往的研究显示,大鼠和人的 OCT2 都参与了 DDP 在细胞内的蓄积<sup>[40-42]</sup>。然而,有趣的是,给大鼠单用中毒剂量的 DDP 7 d 后, rOct2 的 mRNA 表达水平显著降低,暗示 rOct2 表达降低可能是大鼠对 DDP 的持续暴露和肾蓄积而产生的防御性反应。Aleksunes 等<sup>[43]</sup>报道, DDP 诱导的肾损伤增加了小鼠外排性转运体 rMrp2、rMrp4、rMrp5、rMdr1a 和 rMdr1b 的 mRNA 和蛋白质表达水平;与此相反的是, DDP 处理的小鼠中, rOat1、rOat2、rOct2 和 rOatp1a1 的 mRNA 表达降低。

目前,已有报道指出,可以通过联合应用分子靶向给药来预防 DDP 引起的 AKI。伊马替尼 (STI-571) 是一种 BCR-ABL 酪氨酸激酶的有效抑制剂,临床上用于治疗费城染色体阳性慢性髓性白血病 (Ph<sup>+</sup>CML) 和胃肠道间质瘤。有研究指出, hOCT1 能够介导伊马替尼的摄取,并且 hOCT1 的表达水平是伊马替尼在 CML 患者中发挥药理学作用的重要决定因素<sup>[44-45]</sup>。Tanihara 等<sup>[46]</sup>报道,在表达 OCT2 的 HEK293 细胞中,伊马替尼可显著降低 DDP 诱导的细胞毒性以及铂蓄积,但在表达了人 hMATE1、hMATE2-K 以及大鼠 rMate1 的细胞中几乎没有作用。给大鼠口服伊马替尼后, DDP 的肾积累以及随后的肾毒性显著降低;并且,口服伊马替尼后能显著提高静脉注射 DDP 的血药浓度。组织学检查显示,同时服用伊马替尼可以更有效地预防严重肾损伤。这些结果表明,伊马替尼通过调节 OCT2 抑制 DDP 的肾脏蓄积,从而改善 DDP 诱导的 AKI。

DDP 诱导的 AKI 常伴随着肾处理电解质的紊乱。低镁血症已经成为与 DDP 诱导的 AKI 相关的常见事件,76% 的患者在 DDP 治疗期间发生低镁血症<sup>[47-48]</sup>。Mavichak 等<sup>[49]</sup>报道,在大鼠中, DDP 可诱导镁的代谢异常。此外,在 DDP 诱导的 AKI 期间,肾小管对镁的重吸收受到了抑制<sup>[50]</sup>。另外,低镁血症似乎与顺铂治疗后肾小管功能障碍的进一步恶化有关。Yokoo 等<sup>[51]</sup>观察到,在缺镁饮食诱导的低镁血症大鼠中, rOct2 表达上调, rOct1 和 rMATE1 的表达无明显变化。此外,对低镁血症大

鼠给予 DDP,大鼠肾脏中对 DDP 的蓄积显著增加<sup>[51]</sup>。这些结果表明,低镁血症可引起 rOct2 的表达上调,加剧 DDP 的肾脏蓄积以及 DDP 诱导的 AKI 的恶化。

### 3.2.2 UN

UN 诱导的 AKI 是一个公认的肾功能研究模型。UN 诱导的 AKI 的发病机制之一是其对血流动力学的直接影响,随后造成肾小球滤过率下降。Shim 等<sup>[37]</sup>对 UN 诱导的 AKI 大鼠模型的研究发现,肾髓质中 rOct2 的 mRNA 和蛋白质的表达水平下降,而其他 rOcts 的 mRNA 表达没有明显改变。此外,研究发现肾髓质/血浆的 TEA 比值在 UN 诱导的 AKI 期间下降为原来的 1/15<sup>[37]</sup>。这些结果表明,肾髓质中 rOct2 表达的减少导致了肾髓质中 TEA 的分布较低。因此,UN 诱导的 AKI 大鼠中 TEA 的肾清除率低于正常大鼠。

### 3.2.3 Cd

Cd 是对人体健康有害的重金属。在人和动物体内,它主要蓄积在肾脏中,并通过损害肾脏结构和功能导致肾脏毒性。Cd 在血液循环中主要是以 Cd<sup>2+</sup> 存在,能与一些载体结合,如白蛋白、谷胱甘肽和金属硫蛋白等。当游离 Cd<sup>2+</sup> 被吸收到肾细胞时,会诱导细胞产生活性氧并发生凋亡<sup>[52]</sup>。据报道,Cd 主要蓄积在肾近端小管的 S1 和 S2 段<sup>[53]</sup>。所以,Cd 诱导的肾毒性主要影响肾近端小管,导致蛋白尿、葡萄糖尿和氨基酸尿等。先前的实验研究表明,以 CdCl<sub>2</sub> 或 Cd-金属硫蛋白 (CdMT) 形式存在的 Cd 可以抑制 TEA 转运<sup>[54-57]</sup>。在体内实验中,用 Cd 处理 3~26 周后,肾皮质分离的质膜小泡中的 TEA 蓄积量明显减少<sup>[58-59]</sup>。这些研究还表明,Cd 对有机阳离子转运的抑制可能是近端小管上载体数量减少导致的。为阐明在 Cd 诱导肾毒性的哺乳动物中观察到的有机阳离子转运受损的具体机制,Ljubojević 等<sup>[60]</sup>分别用 CdCl<sub>2</sub> 和 CdMT 处理大鼠,发现 rOct1 和 rOct2 的 mRNA 和蛋白质的表达水平均下降。因此,Cd 诱导的肾损伤中,近端小管对有机阳离子的分泌减少可能是 rOcts 表达降低造成的。

## 4 总结与展望

OCT2 是分布于肾脏的主要有机阳离子转运体,参与了多种有机阳离子药(毒)物、内源性物质的转运,在药物肾脏排泄中发挥重要作用。部分临床常用药物是 OCT2 的底物,如果疾病引起

OCT2 的表达变化势必会影响这些药物的体内暴露量, 进而影响药物的有效性和安全性。目前, 关于转运体的研究较多集中在药物相互作用、多药耐药以及药物对转运体的影响, 而疾病过程中转运体的变化及机制研究相对较少, 因此, 相关研究可以阐明疾病发生过程中这些药物药代动力学特征的变化。AKI 是临床常见的一组危重病症, 可由多种病因导致。目前研究已发现, 在 I/R、DDP、UN 和 Cd 诱导的 AKI 期间, 肾脏 OCT2 的活性与表达量降低, 提示当 AKI 患者使用 OCT2 底物药物时, 应密切关注药物的药动学和药效学的改变。

多年来, 研究者经过大量研究阐明了 OCT2 在组织中的定位、底物特异性和转运机制, 并且也获得了大量肾脏中 OCT2 的调控信息。但是, 对于 OCT2 在疾病 (特别是肾脏疾病) 发生时的功能与表达情况以及调控机制的研究仍然有限, 目前并没有揭示 OCT2 的调控与疾病演变的关系。在后续的研究中揭示 OCT2 的调控与肾脏疾病演变的关系具有重要意义, 这不仅能够为临床合理用药提供理论依据, 更将成为疾病治疗靶点和生物标志物研究的方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6: 363-73
- [2] Li LP, Song FF, Weng YY, et al. Role of OCT2 and MATE1 in renal disposition and toxicity of nitidine chloride. *Br J Pharmacol*, 2016, 173: 2543-54
- [3] Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol Aspects Med*, 2013, 34: 413-35
- [4] Robertson EE, Rankin GO. Human renal organic anion transporters: characteristics and contributions to drug and drug metabolite excretion. *Pharmacol Ther*, 2006, 109: 399-412
- [5] Yin G, Chen X. Diagnostic criteria of acute kidney injury. *Med J West China*, 2013, 25: 1916-8
- [6] Min HE, Sang XH. Research progress in blood purification treatment for acute kidney injury. *Med Recapitul*, 2013, 52: 933-8
- [7] Shanley PF, Rosen MD, Brezis M, et al. Topography of focal proximal tubular necrosis after ischemia with reflow in the rat kidney. *Am J Pathol*, 1986, 122: 462-8
- [8] Okuda M, Saito H, Urakami Y, et al. cDNA cloning and functional expression of a novel rat kidney organic cation transporter, OCT2. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 224: 500-7
- [9] Grundemann D, Gorboulev V, Gambaryan S, et al. Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. *Nature*, 1994, 372: 549-52
- [10] Saito H. Pathophysiological regulation of renal SLC22A organic ion transporters in acute kidney injury: pharmacological and toxicological implications. *Pharmacol Ther*, 2010, 125: 79-91
- [11] Urakami Y, Okuda M, Masuda S, et al. Functional characteristics and membrane localization of rat multispecific organic cation transporters, OCT1 and OCT2, mediating tubular secretion of cationic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 287: 800-5
- [12] Koepsell H, Gorboulev V, Arndt P. Molecular pharmacology of organic cation transporters in kidney. *J Membr Biol*, 1999, 167: 103-17
- [13] Okuda M, Urakami Y, Saito H, et al. Molecular mechanisms of organic cation transport in OCT2-expressing *Xenopus* oocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1417: 224-31
- [14] Karbach U, Kricke J, Meyer-Wentrup F, et al. Localization of organic cation transporters OCT1 and OCT2 in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 279: F679-87
- [15] Sweet DH, Miller DS, Pritchard JB. Basolateral localization of organic cation transporter 2 in intact renal proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 279: F826-34
- [16] Busch AE, Karbach U, Miska D, et al. Human neurons express the polyspecific cation transporter hOCT2, which translocates monoamine neurotransmitters, amantadine, and memantine. *Mol Pharmacol*, 1998, 54: 342-52
- [17] Inui KI, Okuda M. Cellular and molecular mechanisms of renal tubular secretion of organic anions and cations. *Clin Exp Nephrol*, 1998, 2: 100-8
- [18] Chen DD, Xiao J, Zhou HH. Recent advancement in human organic cation transporter 2 and its genetic variants. *Med Recapitul*, 2008, 14: 1302-4
- [19] Urakami Y, Nakamura N, Takahashi K, et al. Gender differences in expression of organic cation transporter OCT2 in rat kidney. *FEBS Lett*, 1999, 461: 339-42
- [20] Urakami Y, Okuda M, Saito H, et al. Hormonal regulation of organic cation transporter OCT2 expression in rat kidney. *FEBS Lett*, 2000, 473: 173-6
- [21] Shu Y, Bello CL, Mangravite LM, et al. Functional characteristics and steroid hormone-mediated regulation of an organic cation transporter in Madin-Darby canine kidney cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299: 392-8
- [22] Asaka J, Terada T, Ogasawara K, et al. Characterization of the basal promoter element of human organic cation transporter 2 gene. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321: 684-9
- [23] Asaka J, Terada T, Okuda M, et al. Androgen receptor is responsible for rat organic cation transporter 2 gene regulation but not for rOCT1 and rOCT3. *Pharm Res*, 2006, 23: 697-704
- [24] Cetinkaya I, Ciarimboli G, Yalcinkaya G, et al. Regulation of human organic cation transporter hOCT2 by PKA, PI3K, and calmodulin-dependent kinases. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284: F293-302
- [25] Dresser MJ, Xiao G, Leabman MK, et al. Interactions of n-tetraalkylammonium compounds and biguanides with a

- human renal organic cation transporter (hOCT2). *Pharm Res*, 2002, 19: 1244-7
- [26] Soodvilai S, Chatsudthipong A, Chatsudthipong V. Role of MAPK and PKA in regulation of rOCT2-mediated renal organic cation transport. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293: F21-7
- [27] Aoki M, Terada T, Kajiwara M, et al. Kidney-specific expression of human organic cation transporter 2 (OCT2/SLC22A2) is regulated by DNA methylation. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295: F165-70
- [28] Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury: from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev*, 2015, 4: 20-7
- [29] Rodriguez F, Bonacasa B, Fenoy FJ, et al. Reactive oxygen and nitrogen species in the renal ischemia/reperfusion injury. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 2776-94
- [30] Schrier RW, Wang W, Poole B, et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*, 2004, 114: 5-14
- [31] Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  during ischemia. *Am J Physiol*, 1992, 263: F488-95
- [32] Inotsume N, Nishimura M, Fujiyama S, et al. Pharmacokinetics of famotidine in elderly patients with and without renal insufficiency and in healthy young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989, 36: 517-20
- [33] Matsuzaki T, Morisaki T, Sugimoto W, et al. Altered pharmacokinetics of cationic drugs caused by down-regulation of renal rat organic cation transporter 2 (Slc22a2) and rat multidrug and toxin extrusion 1 (Slc47a1) in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36: 649-54
- [34] Tahara H, Kusuhara H, Endou H, et al. A species difference in the transport activities of H2 receptor antagonists by rat and human renal organic anion and cation transporters. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315: 337-45
- [35] Ji L, Masuda S, Saito H, et al. Down-regulation of rat organic cation transporter rOCT2 by 5/6 nephrectomy. *Kidney Int*, 2002, 62: 514-24
- [36] Park KM, Kim JI, Ahn Y, et al. Testosterone is responsible for enhanced susceptibility of males to ischemic renal injury. *J Biol Chem*, 2004, 279: 52282-92
- [37] Shim WS, Park JH, Ahn SJ, et al. Testosterone-independent down-regulation of Oct2 in the kidney medulla from a uranyl nitrate-induced rat model of acute renal failure: effects on distribution of a model organic cation, tetraethylammonium. *J Pharm Sci*, 2009, 98: 739-47
- [38] Masubuchi Y, Kawasaki M, Horie T. Down-regulation of hepatic cytochrome P450 enzymes associated with cisplatin-induced acute renal failure in male rats. *Arch Toxicol*, 2006, 80: 347-53
- [39] Shord SS, Thompson DM, Krempf GA, et al. Effect of concurrent medications on cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer. *Anticancer Drugs*, 2006, 17: 207-15
- [40] Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, et al. Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am J Pathol*, 2005, 167: 1477-84
- [41] Yonezawa A, Masuda S, Nishihara K, et al. Association between tubular toxicity of cisplatin and expression of organic cation transporter rOCT2 (Slc22a2) in the rat. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70: 1823-31
- [42] Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol*, 2018, 31: 15-25
- [43] Aleksunes LM, Augustine LM, Scheffer GL, et al. Renal xenobiotic transporters are differentially expressed in mice following cisplatin treatment. *Toxicology*, 2008, 250: 82-8
- [44] Thomas J, Wang L, Clark RE, et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood*, 2004, 104: 3739-45
- [45] Wang L, Giannoudis A, Lane S, et al. Expression of the uptake drug transporter hOCT1 is an important clinical determinant of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83: 258-64
- [46] Tanihara Y, Masuda S, Katsura T, et al. Protective effect of concomitant administration of imatinib on cisplatin-induced nephrotoxicity focusing on renal organic cation transporter OCT2. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78: 1263-71
- [47] Schilsky RL, Barlock A, Ozols RF. Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treat Rep*, 1982, 66: 1767-9
- [48] Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev*, 1999, 25: 47-58
- [49] Mavichak V, Wong NL, Quamme GA, et al. Studies on the pathogenesis of cisplatin-induced hypomagnesemia in rats. *Kidney Int*, 1985, 28: 914-21
- [50] Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, et al. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci*, 2007, 334: 115-24
- [51] Yokoo K, Murakami R, Matsuzaki T, et al. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13: 578-84
- [52] Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicol Lett*, 2010, 198: 49-55
- [53] Dorian C, Gattone VH 2nd, Klaasen CD. Renal cadmium deposition and injury as a result of accumulation of cadmium-metallothionein (CdMT) by the proximal convoluted tubules--A light microscopic autoradiography study with  $^{109}\text{CdMT}$ . *Toxicol Appl Pharmacol*, 1992, 114: 173-81
- [54] Suzuki CA, Cherian MG. Effects of cadmium-metallothionein on renal organic ion transport and lipid peroxidation in rats. *J Biochem Toxicol*, 1988, 3: 11-20
- [55] Nikiforov AA, Ostretsova IB. Stimulation of weak organic acid uptake in rat renal tubules by cadmium and nystatin.

- Biochem Pharmacol, 1994, 47: 815-20
- [56] Hohage H, Mehrens T, Mergelsberg U, et al. Effects of extracellular cadmium on renal basolateral organic anion transport. *Toxicol Lett*, 1998, 98: 189-94
- [57] Soodvilai S, Nantavishit J, Muanprasat C, et al. Renal organic cation transporters mediated cadmium-induced nephrotoxicity. *Toxicol Lett*, 2011, 204: 38-42
- [58] Lee HY, Kim KR, Woo JS, et al. Transport of organic compounds in renal plasma membrane vesicles of cadmium intoxicated rats. *Kidney Int*, 1990, 37: 727-35
- [59] Kim KR, Kim GC, Choi JS, et al. Renal transport systems for organic anions and cations in cadmium-exposed rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, 149: 144-9
- [60] Ljubojević M, Breljak D, Herak-Kramberger CM, et al. Expression of basolateral organic anion and cation transporters in experimental cadmium nephrotoxicity in rat kidney. *Arch Toxicol*, 2016, 90: 525-41