

孕酮对 OCTN2 的抑制作用及对左旋肉碱肾脏排泄的影响

白梦如¹, 陈铭扬², 蒋惠娣², 马志媛^{1*} (1. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院临床药学科, 浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室, 杭州 310006; 2. 浙江大学药学院药物代谢与分析实验室, 杭州 310058)

摘要: 目的 考察孕酮对肉碱/有机阳离子转运体 2(carnitine/organic cation transporter 2, OCTN2)功能的影响, 并探讨其是否通过抑制肾脏 OCTN2 功能改变左旋肉碱肾脏排泄, 从而降低妊娠期血浆左旋肉碱浓度。方法 采用已构建的稳定高表达人 OCTN2 的 MDCK-hOCTN2 细胞模型, 分别以米屈肼和氘代左旋肉碱为底物, 考察孕酮对 OCTN2 的抑制作用。正常雌性 ICR 小鼠皮下注射孕酮, 使其达妊娠晚期血清孕酮浓度, 比较其与对照组小鼠左旋肉碱尿液排泄差异, 以及血浆和各组织中左旋肉碱浓度差异。结果 孕酮显著抑制 OCTN2 对米屈肼和氘代左旋肉碱的摄取, 半数抑制浓度分别为 $8.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $14.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。孕酮给药组小鼠血清孕酮浓度为 $462\sim 1\,153 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 与妊娠晚期生理浓度相当, 左旋肉碱的尿液排泄量以及血浆、肝脏、肾脏和心脏中左旋肉碱浓度与对照组无显著差异。结论 孕酮显著抑制 OCTN2 功能, 但与妊娠晚期生理浓度相当的孕酮不影响左旋肉碱的肾脏排泄及体内稳态。

关键词: 肉碱/有机阳离子转运体 2(OCTN2); 左旋肉碱; 孕酮; 肾脏排泄

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)02-0191-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.006

引用本文: 白梦如, 陈铭扬, 蒋惠娣, 等. 孕酮对 OCTN2 的抑制作用及对左旋肉碱肾脏排泄的影响[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 191-196.

Activity Inhibition of Progesterone on OCTN2 and its Effect on L-Carnitine Renal Excretion

BAI Mengru¹, CHEN Mingyang², JIANG Huidi², MA Zhiyuan^{1*} (1. Department of Clinical Pharmacy, Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research of Zhejiang Province, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 2. Laboratory of Drug Metabolism and Pharmaceutical Analysis, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of progesterone on the activity of carnitine/organic cation transporter 2(OCTN2), and explore whether progesterone can reduce plasma L-carnitine concentration during pregnancy by inhibiting the renal OCTN2 activity and changing the renal excretion of L-carnitine. **METHODS** Used the established MDCK-hOCTN2 cell model with stable and high expression of human OCTN2, the inhibitory effect of progesterone on OCTN2 was investigated with mildronate and d₃-L-carnitine as substrates. Normal female ICR mice were subcutaneously injected with progesterone to make their serum progesterone concentration reach the third trimester of pregnancy, then the urinary excretion of L-carnitine and L-carnitine concentrations in plasma and tissues were determined and compared with the control group. **RESULTS** Progesterone reduced the accumulation of mildronate or d₃-L-carnitine in MDCK-hOCTN2 cells in a concentration-dependent manner, and the IC₅₀ values were $8.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ and $14.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. The serum concentrations of progesterone were $462\sim 1\,153 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ in the treated mice, which were equivalent to the physiological concentrations in late pregnancy. Compared with the control group, there were no significant differences in the urinary excretion of L-carnitine and L-carnitine levels in plasma, liver, kidney and heart of mice in the progesterone treated group. **CONCLUSION** Progesterone significantly inhibits the activity of OCTN2 *in vitro*, however, progesterone at levels observed in late pregnancy do not affect L-carnitine renal excretion and homeostasis.

KEYWORDS: carnitine/organic cation transporter 2(OCTN2); L-carnitine; progesterone; renal excretion

左旋肉碱是体内重要的生理活性物质, 广泛分布于哺乳动物的血液和各组织中, 其生理作用是协助细胞质中的长链脂肪酸进入线粒体, 促进脂肪酸 β 氧化^[1]。左旋肉碱为亲水性的两性离子化合物, 其被动扩散能力较弱, 需要由转运体介导

其跨细胞膜转运。

肉碱/有机阳离子转运体 2(carnitine/organic cation transporter 2, OCTN2), 由 *SLC22A5* 基因编码, 对左旋肉碱具有特异性高亲和力, 参与左旋肉碱的细胞摄取, 主要于成人肾脏、骨骼肌、胎

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划项目(2021RC021); 杭州市医药卫生科技项目(A20210336)

作者简介: 白梦如, 女, 博士, 主管药师
zhiyuan_ma@zju.edu.cn

E-mail: mengrbai@qq.com

*通信作者: 马志媛, 女, 博士, 副主任药师

E-mail:

盘、心脏和前列腺表达,脑、肺、肝脏也有一定表达^[2-3]。左旋肉碱在体内不被代谢,经肾小球滤过以原型排至尿液中,而位于肾小管上皮细胞顶侧的 OCTN2 则介导了绝大部分左旋肉碱的重吸收,以维持左旋肉碱体内稳态^[1-2]。OCTN2 功能障碍可导致体内左旋肉碱稳态失衡,而左旋肉碱缺乏会引起脂肪酸 β 氧化异常,进而导致心肌病、骨骼肌无力、低血糖和脂肪肝等一系列代谢性疾病^[4-7]。

研究表明,妊娠期女性的血浆左旋肉碱浓度随妊娠进行持续降低^[8-10],而血脂则逐渐升高^[11-12]。笔者所在课题组前期研究显示妊娠小鼠血浆左旋肉碱浓度亦显著低于未妊娠小鼠^[13]。孕酮亦称黄体酮,是一种天然孕激素,人和小鼠妊娠期血清孕酮浓度显著升高,妊娠足月时约为非妊娠期的数十倍^[14-15],且有文献报道孕酮可竞争性抑制 BeWo 细胞摄取左旋肉碱^[16]。妊娠期高浓度的孕酮能否通过抑制肾脏 OCTN2 功能改变左旋肉碱肾脏排泄,从而降低血浆左旋肉碱水平尚不清楚。因此,本研究首先利用稳定高表达人 OCTN2 的细胞模型考察孕酮对 OCTN2 功能的影响,进一步应用实验动物探究孕酮对左旋肉碱肾脏排泄的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

米屈肼(大连美仑公司,批号:J0920AS;纯度 $\geq 98\%$);氘代左旋肉碱(Cambridge Isotope Laboratories 公司,货号:DLM-10961-PK;纯度 $>98\%$);左旋肉碱(批号:J1423007;纯度:98%);孕酮(批号:L1909153;纯度:98%)均购自上海阿拉丁公司;胰酶(批号:1910485)、DMEM 高糖培养基(批号:1806525)、胎牛血清(批号:1908121)、青-链霉素溶液(批号:2018052503)均购自美国 Gibco 公司;二甲基亚砜(DMSO,批号:SHBJ7919;纯度 $\geq 99.5\%$)、碘化[N-甲基-4-苯基吡啶盐](MPP⁺,批号:911295-24-4)、十二烷基硫酸钠(批号:BCBZ6968;纯度 $\geq 99\%$)均购自美国 Sigma 公司;茶油(浙江田雨山药用油有限公司,批号:20180401);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术研究所,批号:P0011);乙腈(色谱纯,美国 Tedia 公司,批号:18095192);其他试剂均为分析纯或更高级别。

3111 型细胞培养箱(美国 Thermo 公司);Centrifuge 5425R 型高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);tissuelyser-48 型全自动样品快速研磨仪(上海净信科技公司);GBL-88B 型涡旋震荡

仪(海门市其林贝尔仪器公司);1290-6460 型高效液相色谱-质谱联用仪(LC-MS/MS,美国 Agilent 公司);E170 全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司)。

1.2 细胞培养

稳定高表达人 OCTN2 的细胞模型 MDCK-hOCTN2 和对照细胞模型 MDCK-pcDNA3.1(+)(以下简称“mock”)由本实验室构建和保存^[17-18]。

MDCK-hOCTN2 和 mock 细胞培养在含 10% 胎牛血清、1%青-链霉素的 DMEM 高糖培养基中,放置于 37 °C 和 5% CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中,待细胞生长至 80%~90%汇合度,用 0.25%胰酶消化传代。

1.3 MDCK-hOCTN2 细胞功能鉴定

MDCK-hOCTN2 及 mock 细胞以每孔 2×10^5 的密度接种于 24 孔板,生长至 90%汇合度时进行米屈肼和氘代左旋肉碱(均为 OCTN2 底物,浓度为 $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)的积聚试验,设立加或不加左旋肉碱(此处作为抑制剂,浓度为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)组,每组平行 3 份。具体方法:用 37 °C 的孵育液(含 NaCl $125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、KCl $4.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、葡萄糖 $5.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、KH₂PO₄ $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、CaCl₂ $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、MgSO₄ $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、HEPES $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,KOH 调至 pH 7.4)^[17]洗涤细胞 2 次,加入孵育液 200 μL 预孵育 20 min,吸弃孵育液,加入含药物的孵育液 200 μL ,37 °C 孵育 3 min,吸弃孵育液。用冰冷的孵育液快速洗涤 2 次,每孔加入 0.1%十二烷基硫酸钠溶液 100 μL ,反复吹打裂解细胞,收集细胞裂解液,以 LC-MS/MS 检测米屈肼和氘代左旋肉碱的浓度。

1.4 孕酮对 OCTN2 功能的影响

将 MDCK-hOCTN2 细胞以 2×10^5 每孔接种于 24 孔板,生长至 90%汇合度时进行积聚实验,分为底物组和混合组。底物组为 $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 米屈肼或氘代左旋肉碱,混合组为含梯度浓度的孕酮且含 $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 米屈肼或氘代左旋肉碱,药物均配制在孵育液中,孕酮浓度梯度为 0.01, 0.1, 1, 5, 10, 20, $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,每组平行 3 份,细胞积聚试验过程同上。

1.5 动物

9~10 周龄健康 ICR 小鼠($n=24$),♀,体质量(30 ± 2)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0011;

动物合格证号: 1805240007, SPF 级], 饲养于温度(22±2)℃和湿度(55±5)%, 12 h 光照阴暗交替周期, 自由饮水进食, 于实验开始前适应性喂养 1 周。所有实验过程均获得了浙江大学医学中心动物保护和使用委员会的批准(批件号: 2015-0026), 符合中国动物福利标准。

1.6 动物给药与样品收集

将 24 只 ICR 小鼠, 采用配对比较法随机分成 2 组, 每组 12 只。实验组每天皮下注射孕酮 100 mg·kg⁻¹, 对照组皮下注射空白溶剂茶油, 分别放置于代谢笼中(采用完全随机分组法将每组小鼠随机分为 6 笼, 每笼 2 只), 收集 24 h 尿液, 给药前收集 1 d, 给药后连续收集 4 d, 记录尿液体积, 0.22 μm 滤膜过滤, 以 LC-MS/MS 测定尿液左旋肉碱浓度, 左旋肉碱每日尿液排泄量=左旋肉碱浓度×每日尿液体积。小鼠末次给药后 24 h 采血(1 份加肝素抗凝, 1 份不加), 4℃、850×g 离心 10 min 分离得到血浆和血清, 颈椎脱臼处死小鼠后收集肝脏、肾脏、心脏和骨骼肌组织, 各组织以溶剂(乙腈: 水=7: 3)制成 20 mg·mL⁻¹ 组织匀浆液, 以 LC-MS/MS 测定血浆和组织左旋肉碱的浓度。

1.7 样品处理与 LC-MS/MS 测定

细胞样品: 取细胞裂解液 50 μL, 加入含内标 MPP⁺ (15 ng·mL⁻¹) 的乙腈溶液 400 μL, 涡旋 5 min 沉淀蛋白, 4℃、16 000×g 离心 15 min, 取上清液, 以 LC-MS/MS 检测米屈肼和氘代左旋肉碱的浓度, 并以 BCA 法测定细胞裂解液的蛋白浓度加以校正。

动物样品: 取血浆/尿液各 20 μL, 蒸馏水稀释 50 倍, 精密量取 50 μL 至离心管内, 加入含内标 MPP⁺(15 ng·mL⁻¹) 的乙腈溶液 400 μL; 取组织匀浆液 50 μL, 加入含内标 MPP⁺(15 ng·mL⁻¹)的乙腈溶液 400 μL; 涡旋 5 min 沉淀蛋白, 4℃、16 000×g 离心 15 min, 取上清液, 以 LC-MS/MS 检测左旋肉碱的浓度。

米屈肼、左旋肉碱和氘代左旋肉碱的 LC-MS/MS 检测方法参考本课题组前期研究^[17,19]。具体为应用 Agilent 1290/6460 三重四级杆质谱; 色谱柱为 Xbridge BEH HILIC 柱(50 mm×2.1 mm, 2.5 μm); 流动相 A 为含 0.1%甲酸的 20 mmol·L⁻¹ 乙酸铵-水溶液, B 为含 0.1%甲酸的乙腈; 梯度洗脱: 0~1 min(20%A), 1~2.6 min(20%→30%A), 2.6~2.7 min (30%→20%A); 进样量: 2 μL; 流速:

0.2 mL·min⁻¹; 时间 4 min; 柱温 35℃。电离方式 ESI, 检测模式 MRM, 正离子检测。质谱条件: 毛细管电压 3.5 kV; 气化温度 350℃; 气化气流量 5 L·min⁻¹; 喷雾压力 60 psi; 鞘气温度 350℃; 鞘气流量 11 L·min⁻¹; 其他参数见表 1。

表 1 质谱参数

Tab. 1 Mass spectrum parameters

待测物	质荷比(母离子/子离子)	碎裂电压/V	碰撞能量/eV
米屈肼	147/58.1	100	32
左旋肉碱	162.2/60.2	115	15
氘代左旋肉碱	165.2/63.2	115	15
MPP ⁺ (内标)	170/128	100	30

1.8 孕酮浓度测定

小鼠血清孕酮浓度由杭州艾迪康医学检验中心使用全自动化学发光免疫分析仪进行测定。

1.9 数据分析

实验数据用 GraphPad Prism 5.0 作图, 并进行统计分析, 结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。体外实验均至少重复 2 次, 每次至少平行 3 份。以孕酮浓度的 log 值与抑制效果作图, 经非线性回归拟合得到半数抑制浓度(IC₅₀)。组间两两比较采用 Unpaired Two-tailed Student *t* 检验, *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕酮显著抑制 OCTN2 功能

以经典底物米屈肼和氘代左旋肉碱的积聚实验验证 MDCK-hOCTN2 细胞功能, 以每毫克蛋白对底物的积聚量与 mock 细胞的比值表征细胞对底物的积聚能力。结果显示, MDCK-hOCTN2 细胞对米屈肼和氘代左旋肉碱的积聚量分别为 mock 细胞的 229 倍和 47.7 倍, 左旋肉碱使积聚量减至原来的 7.7%和 2.2%, 表明 MDCK-hOCTN2 细胞模型功能良好, 结果见图 1。

应用 MDCK-hOCTN2 细胞模型考察孕酮对 OCTN2 功能的影响, 结果显示, 孕酮对 OCTN2 摄取米屈肼和氘代左旋肉碱的 IC₅₀ 分别为 8.7 μmol·L⁻¹ 和 14.0 μmol·L⁻¹, 表明孕酮对 OCTN2 的功能有较强的抑制作用。结果见图 2。

2.2 孕酮不改变左旋肉碱的尿液排泄量

为进一步探究体内孕酮能否通过抑制肾脏 OCTN2 功能影响左旋肉碱重吸收, 正常雌性小鼠给予孕酮处理, 使其达妊娠晚期血清孕酮浓度。结果显示, 孕酮组小鼠血清中孕酮浓度约为 462~

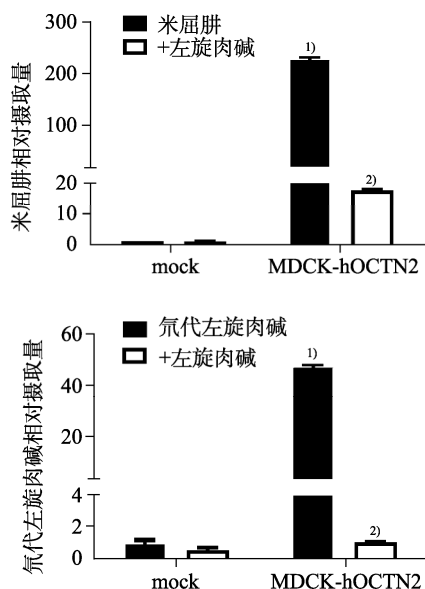


图1 米屈肼或氘代左旋肉碱在 MDCK-hOCTN2 和 mock 细胞中的积聚 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

与 mock 组比较, $^1P<0.01$; 与 MDCK-hOCTN2 无抑制剂组比较, $^2P<0.01$ 。

Fig. 1 Accumulation of mildronate or d₃-L-carnitine in MDCK-hOCTN2 and mock cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Compared with mock group, $^1P<0.01$; compared with MDCK-hOCTN2 without inhibitor group, $^2P<0.01$ 。

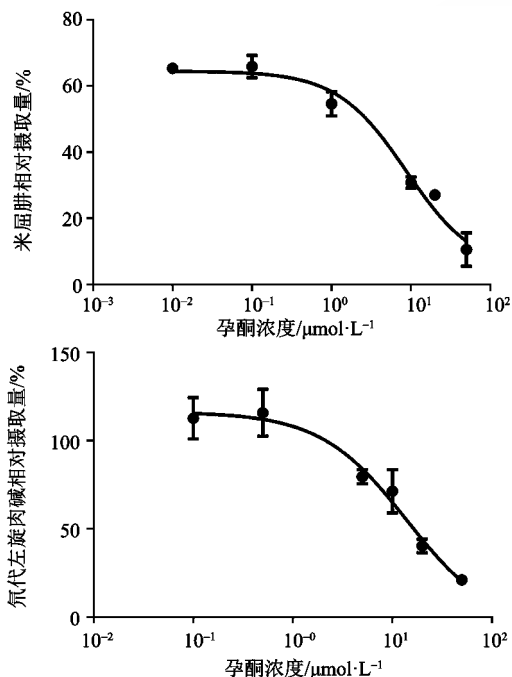


图2 孕酮对 MDCK-hOCTN2 细胞摄取米屈肼或氘代左旋肉碱的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Inhibitory effect of progesterone on the accumulation of mildronate or d₃-L-carnitine in MDCK-hOCTN2 cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

1 153 nmol·L⁻¹(与妊娠晚期小鼠血清孕酮浓度相当), 显著高于对照组(30~154 nmol·L⁻¹), 结果见图 3。给药前 1 d 和给药后连续 4 d, 2 组小鼠的左

旋肉碱尿液排泄量无显著差异, 提示本实验条件下孕酮不影响左旋肉碱的肾脏排泄, 见图 4。

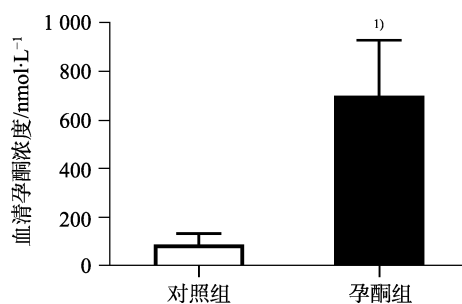


图3 2 组小鼠血清孕酮浓度 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

与对照组相比, $^1P<0.01$ 。

Fig. 3 Serum concentrations of progesterone in mice of two groups ($\bar{x} \pm s, n=12$)

Compared with the control group, $^1P<0.01$ 。

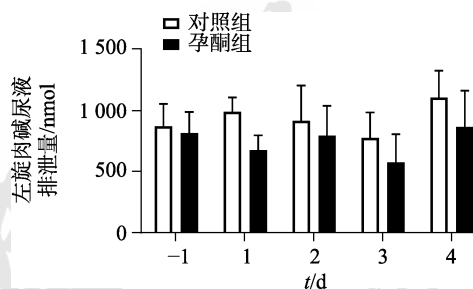


图4 2 组小鼠左旋肉碱尿液排泄量 ($\bar{x} \pm s, n=6$, 每代谢笼 2 只小鼠)

Fig. 4 L-Carnitine excretion in mouse urine of two groups ($\bar{x} \pm s, n=6$, every 2 mice in a metabolic cage)

2.3 孕酮对血浆和组织中左旋肉碱浓度的影响

本研究同时考察了孕酮组与对照组小鼠血浆、肝脏、肾脏、心脏和骨骼肌中左旋肉碱浓度。结果显示, 2 组小鼠血浆、肝脏、肾脏和心脏中左旋肉碱浓度无显著差异, 仅孕酮组骨骼肌中左旋肉碱浓度降低 21.5%, 见图 5。

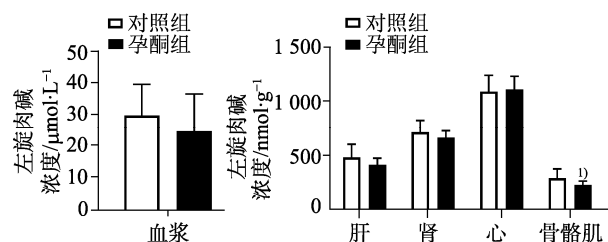


图5 2 组小鼠血浆、肝脏、肾脏、心脏和骨骼肌中左旋肉碱浓度 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

与对照组相比, $^1P<0.05$ 。

Fig. 5 Concentrations of L-carnitine in mouse plasma, liver, kidney, heart and skeletal muscle of two groups ($\bar{x} \pm s, n=12$)

Compared with the control group, $^1P<0.05$ 。

3 讨论

由于细胞培养液中的胎牛血清含有左旋肉

碱, MDCK-hOCTN2 和 mock 细胞基质中均能检测到内源性左旋肉碱, 干扰其细胞积聚量的检测, 因此本研究选择米屈肼和氘代左旋肉碱作为 OCTN2 细胞积聚实验的底物。氘是自然界中存在的氢的稳定同位素, 无放射性, 对人体无害, 氘代左旋肉碱能完美地模拟左旋肉碱的细胞摄取, 且由于其与左旋肉碱分子量不同, 在质谱检测中能较好区分。

妊娠期孕酮浓度显著升高, 女性妊娠晚期血清孕酮可达 $318 \sim 1\,272 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[20], 故推测妊娠期内高浓度孕酮可能抑制肾小管上皮细胞 OCTN2 功能, 降低左旋肉碱重吸收, 增加其尿液排泄, 从而降低体内左旋肉碱浓度。为证明此猜想, 本研究对正常雌性小鼠皮下注射孕酮, 使其与妊娠晚期孕酮浓度相当。由于每只小鼠每日尿液量较少, 不易收集, 因此每个代谢笼设 2 只小鼠, 本研究发现孕酮组与对照组小鼠左旋肉碱尿液排泄量无显著差异, 血浆、肝脏、肾脏和心脏中左旋肉碱浓度也无显著差异, 表明本实验条件下孕酮不影响左旋肉碱的体内稳态。

孕酮在体内主要经肝脏代谢为孕二酮和孕烷醇酮, 随后形成葡萄糖醛酸和硫酸结合物从尿液排泄^[21-22]。体外研究显示孕酮对 OCTN2 摄取 2 种底物的 IC_{50} 分别为 $8.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $14.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 正常妊娠晚期血清浓度约为其 1/10, 而尿液中孕酮浓度较血清更低, 故体内未能发挥对肾小管 OCTN2 的抑制作用, 不影响左旋肉碱的肾脏排泄。若体内孕酮浓度异常升高, 则可能破坏左旋肉碱体内稳态, 造成脂肪酸 β 氧化障碍, 进而引起一系列病理改变。文献报道增塑剂邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯孕期暴露可使母体血清孕酮升高近 10 倍^[23]。黄体囊肿、内分泌失调等疾病也可能导致体内孕酮异常升高。因此, 体内孕酮水平尤其是妊娠期值得关注。

此外, 孕酮及其衍生物如甲羟孕酮、甲地孕酮、环丙孕酮、地屈孕酮、地诺孕素等在临床应用非常广泛, 常用于先兆流产、辅助生殖、月经失调、子宫内膜异位症、更年期综合征等。该类药物常见不良反应有体重增加、血脂异常等^[24-25], 而相关机制尚不明确, 是否与 OCTN2、左旋肉碱及脂肪酸氧化有关有待进一步研究。

妊娠期除孕酮升高外, 其他多种激素也发生显著改变, 如绒毛膜促性腺激素、雌激素、糖皮

质激素、泌乳素等^[26-27]。此外, 胎盘-胎儿系统也是妊娠期至关重要的因素, 胎儿通过胎盘从母体摄取营养、排出代谢废物。本研究已排除生理浓度孕酮对左旋肉碱稳态的影响, 因此, 妊娠期母体血浆左旋肉碱浓度降低可能与其他因素如胎盘转运等有关。

综上, 孕酮显著抑制 OCTN2 功能, 但与妊娠晚期生理浓度相当的孕酮不影响左旋肉碱的肾脏排泄及体内稳态。

REFERENCES

- [1] LONGO N, FRIGENI M, PASQUALI M. Carnitine transport and fatty acid oxidation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(10): 2422-2435.
- [2] KOU L F, SUN R, GANAPATHY V, et al. Recent advances in drug delivery via the organic cation/carnitine transporter 2 (OCTN2/SLC22A5)[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(8): 715-726.
- [3] WANG G, ZHAO L C, JIANG Q K, et al. Intestinal OCTN2 and MCT1-targeted drug delivery to improve oral bioavailability[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(2): 158-173.
- [4] AMAT DI SAN FILIPPO C, WANG Y H, LONGO N. Functional domains in the carnitine transporter OCTN2, defective in primary carnitine deficiency[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(48): 47776-47784.
- [5] NA R S, ZHANG H F. Vitamin C inhibits the nonalcoholic fatty liver induced by high fat diet in mice regulating PPAR- α target gene[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2021, 38(22): 2791-2795.
- [6] HANAI T, SHIRAKI M, IMAI K, et al. Usefulness of carnitine supplementation for the complications of liver cirrhosis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1915.
- [7] MORGANS H A, CHADHA V, WARADY B A. The role of carnitine in maintenance dialysis therapy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(8): 2545-2551.
- [8] CHO S W, CHA Y S. Pregnancy increases urinary loss of carnitine and reduces plasma carnitine in Korean women[J]. *Br J Nutr*, 2005, 93(5): 685-691.
- [9] CEDERBLAD G, FÅHRÆUS L, LINDGREN K. Plasma carnitine and renal-carnitine clearance during pregnancy[J]. *Am J Clin Nutr*, 1986, 44(3): 379-383.
- [10] MANTA-VOGLI P D, SCHULPIS K H, DOTSIKAS Y, et al. The significant role of carnitine and fatty acids during pregnancy, lactation and perinatal period. Nutritional support in specific groups of pregnant women[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(8): 2337-2346.
- [11] ALEMU A, ABEBE M, BIADGO B, et al. Biochemical profiles of pregnant and non-pregnant women attending at the university of Gondar hospital, northwest Ethiopia: A comparative cross-sectional study[J]. *Ethiop J Health Sci*, 2018, 28(3): 331-340.
- [12] EMET T, USTÜNER I, GÜVEN S G, et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(1): 49-55.

- [13] BAI M R, ZENG Q Q, CHEN Y C, et al. Maternal plasma l-carnitine reduction during pregnancy is mainly attributed to OCTN2-mediated placental uptake and does not result in maternal hepatic fatty acid β -oxidation decline[J]. Drug Metab Dispos, 2019, 47(6): 582-591.
- [14] ZHANG Z F, FAROOQ M, PRASAD B, et al. Prediction of gestational age-dependent induction of *in vivo* hepatic CYP3A activity based on HepaRG cells and human hepatocytes[J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(6): 836-842.
- [15] BARKLEY M S, GESCHWIND I I, BRADFORD G E. The gestational pattern of estradiol, testosterone and progesterone secretion in selected strains of mice[J]. Biol Reprod, 1979, 20(4): 733-738.
- [16] RYTTING E, AUDUS K L. Contributions of phosphorylation to regulation of OCTN₂ uptake of carnitine are minimal in BeWo cells[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(3): 745-751.
- [17] WENG Y Y, JIN L S, WANG Y Q, et al. Establishment and application of cell models with stable expression of hOCTN1/2[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2016, 51(6): 931-937.
- [18] TU M J, LI L P, LEI H M, et al. Involvement of organic cation transporter 1 and CYP3A4 in retrorsine-induced toxicity[J]. Toxicology, 2014(322): 34-42.
- [19] WANG W, BAI M R, JIANG T, et al. Clozapine-induced reduction of l-carnitine reabsorption via inhibition/down-regulation of renal carnitine/organic cation transporter 2 contributes to liver lipid metabolic disorder in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019(363): 47-56.
- [20] HUA K Q, FENG Y J. Practice of obstetrics & gynecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 833-834.
- [21] ZHANG W Y. Chinese perinatology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [22] XU C X, YING M H, XU C, et al. Progress in pharmacokinetics of progesterone and its derivatives[J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2018, 42(5): 388-393.
- [23] ZHANG S Y, SUN C C, ZHAO S, et al. Exposure to DEHP or its metabolite MEHP promotes progesterone secretion and inhibits proliferation in mouse placenta or JEG-3 cells[J]. Environ Pollut, 2020(257): 113593.
- [24] ZHANG X, HOU X Y, JU N N, et al. Effects of progesterone treatment on gestational diabetes mellitus in early pregnancy[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2022, 41(9): 539-542.
- [25] 秦卓, 许夏燕, 刘宇思, 等. 炔雌醇环丙孕酮片致高脂血症性急性胰腺炎 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 486-487.
- [26] PAPAGEORGIOU I, GREPPER S, UNADKAT J D. Induction of hepatic CYP3A enzymes by pregnancy-related hormones: Studies in human hepatocytes and hepatic cell lines[J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(2): 281-290.
- [27] LA MARCA A, GIULINI S, ORVIETO R, et al. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy[J]. Hum Reprod, 2005, 20(6): 1569-1572.

收稿日期: 2021-12-14

(本文责编: 李艳芳)