

转运体介导的二甲双胍药物相互作用研究进展

李晓黎¹, 尹影¹, 李蕊³, 吴坤荣³, 关紫菀³, 李妍^{1,2*} (1.山东第一医科大学/山东省医学科学院 药学院, 山东 泰安 271000; 2.山东省千佛山医院药学部, 山东 济南 250014; 3.山东大学药学院, 山东 济南 250014)

摘要: 二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的一线药物广泛应用于临床。多种转运体参与二甲双胍的体内处置过程, 对药物的吸收、分布及排泄行为有重要影响。某些药物可影响转运体的功能, 当其与二甲双胍联用时, 有可能引起后者药动学和药效学的改变, 从而导致不良的临床治疗结局。本文通过查阅和分析相关文献, 将转运体介导的与二甲双胍相关的药物相互作用作一综述, 旨在为二甲双胍的合理应用提供依据。

关键词: 二甲双胍; 2 型糖尿病; 药物相互作用; 转运体

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2019)13-1711-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.023

引用本文: 李晓黎, 尹影, 李蕊, 等. 转运体介导的二甲双胍药物相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药理学, 2019, 36(13): 1711-1715.

Advances in Transporter-mediated Drug Interactions with Metformin

LI Xiaoli¹, YIN Ying¹, LI Rui³, WU Kunrong³, GUAN Ziwan³, LI Yan^{1,2*} (1.Department of Pharmacy, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an 271000, China; 2.Department of Pharmacy, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China; 3.School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250014, China)

ABSTRACT: As the first-line treatment for type 2 diabetes, metformin is widely used in clinical practice. Various transporters are associated with the absorption, distribution and excretion of metformin *in vivo*. Drugs concerning with these transporters may change pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin, leading to adverse drug interactions. The transporter-mediated drug-drug interactions were reviewed to provide a basis for rational application of metformin.

KEYWORDS: metformin; type 2 diabetes; drug interaction; transporters

二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的一线口服降糖药, 由于其减轻体质量和控制血糖的确切疗效、较低的低血糖发生率及对心血管系统的保护作用, 在临床广泛应用^[1]。二甲双胍单用或与其他降糖药物联合应用均为临床常用的治疗方案^[2]。由于 2 型糖尿病患者可并发心血管、眼、神经系统、肾脏等病变, 往往需要二甲双胍和多种药物联用, 多药应用时能否产生有临床意义的相互作用, 对于长期接受药物治疗的患者尤其重要。二甲双胍在体内几乎不与血浆蛋白结合, 不经肝脏代谢, 主要以原形经肾脏排泄。已有证据证实, 二甲双胍为有机阳离子转运体(organic cation transporters, OCTs)和多药及毒性化合物外排转运蛋白(multidrug and toxic compound extrusion transporters, MATEs)的底物, 对此类转运体有影响的药物与二甲双胍联用时, 是否可产生不良药物相互作用, 是本文综

述的重点。

1 转运体在二甲双胍体内处置中的作用

转运体又称转运蛋白, 目前已发现的分为 2 类: 一类转运体可转运底物进入细胞, 增加细胞内底物的浓度, 称之为小肽转运蛋白或寡肽转运蛋白(small peptide transporters or oligopeptide, PEPT), 如 OCTs、有机阴离子多肽转运体(organic anion transporting polypeptide, OATP); 另一类转运体参与药物的排泄过程, 减少相关组织中的药物浓度, 如多药耐药蛋白(multidrug-resistant proteins, MDR)、MATEs 等。转运体在药物的体内处置过程中起着重要作用^[3]。二甲双胍为 OCTs 和 MATEs 的底物。OCTs 主要包括 3 个亚类, 即 OCT1、OCT2 和 OCT3, 其中 OCT1 和 OCT3 与二甲双胍的吸收过程密切相关, 前者主要分布于肝脏, 介导二甲双胍从血液进入肝脏进行生物转

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2010HL017); 济南市科技计划项目(201602171)

作者简介: 李晓黎, 女, 硕士 Tel: 15610702192 E-mail: 1419269697@qq.com. *通信作者: 李妍, 女, 副主任药师 Tel: (0531)89268352 E-mail: li_xyan@126.com

运的第一步^[4-5]，后者分布于肝脏、脑等多种组织中，与 OCT1 协同转运血液中的二甲双胍至肝脏处代谢，动物试验证实，OCT3 敲除后二甲双胍的绝对生物利用度由 46.8% 下降至 32.6%^[6]。OCT2 主要分布于肾脏中，负责二甲双胍的肾清除^[7]。MATEs 是二甲双胍排泄过程中重要的转运体，通过质子交换介导二甲双胍的最终排泄^[8]，主要包括 MATE1、MATE2、MATE-2K，负责将二甲双胍泵出肝/肾细胞，降低组织细胞中的二甲双胍浓度。MATE1 主要分布于肝脏和肾脏中，MATE2 和 MATE-2K 主要分布于肾脏，其中 MATE-2K 是肾脏特异性表达物。Han 等^[9]在某项体外抑制试验中，利用 Caco-2 细胞模型，抑制 OCT2 和 MATE1 的功能，结果发现，二甲双胍的肾清除率降低，而 C_{\max} 和 AUC 显著增加。据 Meyer 等^[10]报道，MATE1 对二甲双胍的肾脏排泄能力受 OCT2 影响，二甲双胍为以上 2 种转运体的底物，2 种转运体间可竞争性抑制二甲双胍在肾脏的排泄，致二甲双胍的 C_{\max} 增高。由此可见，此 2 种转运体活性的改变影响二甲双胍的代谢和排泄过程。

2 转运体介导的二甲双胍药物相互作用

2.1 二甲双胍与抗酸剂的相互作用

2.1.1 二甲双胍与 H_2 受体拮抗剂 西咪替丁为选择性 H_2 受体拮抗剂，是治疗消化性溃疡的阳离子代表性药物，作为 MATE1 抑制剂可增加二甲双胍的 C_{\max} ^[11]，研究显示，在近段肾小管上皮细胞和基底膜处，仅 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 西咪替丁即可明显抑制二甲双胍从基底膜到顶端膜的转运并影响其在细胞内的蓄积^[12]。二甲双胍联合西咪替丁时，可致 2 型糖尿病患者出现乳酸中毒及急性胰腺炎相关的急性肾损伤^[13-14]。雷尼替丁、尼扎替丁等作为典型的 OCT2 抑制剂，与二甲双胍联用时，可减少后者的体内清除，可能会增加二甲双胍的不良反应。法莫替丁具有选择性抑制 MATE1 的功能，其与二甲双胍合并用药时可增加后者的生物利用度，提高二甲双胍的瞬时降糖效应(合并用药 30 min 内)^[15]，提示可利用法莫替丁合并二甲双胍快速降低糖尿病患者的血糖水平。与 MATE1 抑制剂西咪替丁不同的是，法莫替丁可增加二甲双胍的肾清除率，可能与法莫替丁改变肾血流动力学，增加肾血流量、抑制肾小管的重吸收等有关。

由此可见，长期接受二甲双胍的患者合并应用 H_2 受体拮抗剂时，可能使降糖疗效增强，但严

重不良反应发生的风险随之增加。两类药物联用期间，应密切观察患者的临床症状，检测患者的血糖和乳酸水平。

2.1.2 二甲双胍与质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs) PPI 类药物可拮抗 OCTs 的作用，从而减少二甲双胍的吸收，或干扰其排泄过程，最终影响降糖效应。PPIs 中大部分药物属于 OCTs 非竞争性抑制剂^[14]，兰索拉唑为 OCT2 选择性抑制剂，通过影响二甲双胍的肾脏排泄而使其 CL_R 减小、AUC 增加^[16]。泮托拉唑和雷贝拉唑均为非选择性 OCTs 抑制剂，可使二甲双胍的 AUC 和 C_{\max} 增加，泮托拉唑增强二甲双胍降糖效应的能力高于雷贝拉唑^[17]。因此，接受二甲双胍治疗的患者尽量避免长期联用 PPI 类药物，如需联用，应密切监测血糖、血乳酸、肌酐等疗效及不良反应指标，采取积极有效的措施以应对不良反应的发生。

2.2 二甲双胍与降压药的相互作用

2.2.1 二甲双胍与钙拮抗剂 维拉帕米作为选择性 OCT1 抑制剂，与二甲双胍合用时可降低二甲双胍的肝内摄取，影响其降糖效果。研究显示^[18]，联合维拉帕米可使二甲双胍的 ΔG_{\max} 、 $\Delta AUC_{\text{gluc60}}$ 显著下降($P<0.05$)，提示维拉帕米可减少后者的吸收。推测维拉帕米通过竞争性抑制有机阳离子转运蛋白而拮抗二甲双胍的降糖效应，长期应用二甲双胍的糖尿病患者，应尽量避免与维拉帕米的联用。

2.2.2 二甲双胍与 β 受体阻断剂 体外试验结果显示， β 受体阻断剂主要通过抑制 OCTs 的作用而影响二甲双胍的吸收和排泄。其中对 OCT1 的抑制作用最为显著，对 OCT2 的抑制作用较弱。吡洛洛尔为较强的 OCT1 抑制剂，普萘洛尔为 OCT2 和 OCT3 的抑制剂，以 OCT3 的抑制作用为主导，可显著抑制二甲双胍的吸收，可能降低二甲双胍的降血糖效应($I/IC_{50}>0.1$)。比索洛尔、卡维地洛、美托洛尔、阿替洛尔均是 OCT2 抑制剂，阿替洛尔的抑制作用较低^[19-20]，但也有证据证实可降低二甲双胍总清除率，从而使二甲双胍的肾脏排泄量减少，尿中二甲双胍浓度显著下降，半衰期增长($P<0.05$)^[21]。动物试验显示^[22]，阿替洛尔可使二甲双胍 AUC_{0-t} 显著增加 19.5%，24 h 累积尿排泄量下降 57.3%；rMATE1 表达水平显著下降，而对 rOCT2、肾血流灌注量、肾小球滤过滤基本无影响；两药合用 60 d 后，血浆乳酸含量比对照组增加

83.3%，提示阿替洛尔主要通过抑制 rMATE1 表达而影响二甲双胍的尿排泄率和在体内的作用时间，长期联用阿替洛尔和二甲双胍，可能导致患者血浆乳酸水平升高。

2.3 二甲双胍与抗菌药物的相互作用

2.3.1 二甲双胍与氨基糖苷类 庆大霉素在体内经 OCT2 介导从血液转移至近端肾小管细胞内^[23]，研究发现，二甲双胍可竞争性抑制庆大霉素的肾脏蓄积，缓解其对肾脏的损伤程度，但本研究并未发现庆大霉素对二甲双胍的影响。

2.3.2 二甲双胍与头孢菌素类 Katsube 等^[24]为研究头孢地尔对 OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K 的影响，选取以上转运体底物二甲双胍与头孢地尔同时给药，观察二甲双胍的药动力学指标的变化。结果发现，头孢地尔未增加二甲双胍的血浆暴露。另一试验利用能稳定表达 MATE1 的人胚胎肾 293(HEK293)细胞，研究头孢氨苄的摄取动力学，并利用 MATE1 表达的小鼠和 MATE1 敲除小鼠进行对比试验，证实了 MATE1 参与头孢氨苄的肾小管分泌过程^[25]，健康人群研究显示，头孢氨苄可降低二甲双胍的 CL_R ，增加 AUC 和 C_{max} ，提高二甲双胍的降糖效应^[26]。

2.3.3 二甲双胍与抗结核药 体外试验发现^[27]，乙胺丁醇是所有抗结核药中唯一的 MATE1、MATE2K 抑制剂($I/IC_{50}>0.1$)，其与二甲双胍合用时，可能会抑制二甲双胍的肾脏排泄，增加药物在肾脏中的蓄积，从而增加不良反应的发生率。动物试验发现，利福平可调节肝肾 OCT1 和 OCT2 的表达，提示其与 OCTs 底物二甲双胍联用时，可能会影响后者的药动力学或药效学^[28]。人体试验的结果证实了这一推测，利福平使二甲双胍 ΔG_{max} 、 ΔAUC_{gluc60} 、 ΔAUC_{gluc} 显著增加，同时 OCT1 的 mRNA 表达水平提高，提示利福平通过上调 OCT1 mRNA 的表达以增加血浆中二甲双胍暴露，从而可能增强其降糖效应^[29]。

2.3.4 二甲双胍与喹诺酮类 Lindsey 等^[27]为获得莫西沙星与二甲双胍体外试验的相互作用指数，选取过表达 OCTs、MATEs 的 HEK293 细胞评估二甲双胍的摄取，^[14C]二甲双胍放射量反映二甲双胍的吸收程度。结果发现，莫西沙星通过非竞争性(不作为 OCTs 底物)抑制 OCT1 和 OCT3 的功能，使二甲双胍的吸收量分别减少(52±9)%、(39±9)%。同时，莫西沙星作为 MATE1、MATE2K

的强抑制剂，可显著降低二甲双胍的肾脏排泄量，增加其血浆浓度。

2.3.5 二甲双胍与其他抗菌药物 甲氧苄啶常与磺胺类抗菌药合用，作为抗菌增效剂增加后者的抗菌作用，其为 OCTs、MATEs 的抑制剂^[30]，预测与二甲双胍联用时可能发生相互作用。研究者利用 Caco-2 细胞进一步研究甲氧苄啶对二甲双胍吸收的影响，未发现具有统计学意义的结果。另有试验^[31]表明，甲氧苄啶可降低二甲双胍的肾清除率，增加 AUC 和 C_{max} 的水平。

乙胺嘧啶是抑制细菌 DNA 和 RNA 合成的抗菌药物，同样作为抗菌增效剂与磺胺类药物联用，干扰疟原虫正常的叶酸代谢，常用作恶性疟及间日疟原虫的病因预防性药物。此药有抑制 MATE 和 OCTs 的作用，影响二甲双胍的代谢过程。在一项开放、两周期、单序列的临床研究中，将 20 位健康韩国男子随机分成 2 组，分别口服 500 mg 二甲双胍及 500 mg 二甲双胍+50 mg 乙胺嘧啶。结果发现，二甲双胍+乙胺嘧啶组血中葡萄糖水平较基线和二甲双胍单用组均有显著降低，且 ΔG_{mean} 、 ΔG_{max} 、 ΔPP^2 存在显著差异($P<0.05$)^[32]；提示乙胺嘧啶作为 MATE1 抑制剂，可增加二甲双胍的血浆浓度，提高降糖效果，同时增加低血糖等不良反应的发生风险。另有研究也得到了类似结论^[33]，验证了乙胺嘧啶通过抑制 MATEs 而减少二甲双胍的肾排泄率，增加其 C_{max} 和 AUC 的水平。

因此，在二甲双胍使用基础上合并上述抗感染药物时，应密切监测患者的血糖等指标，避免血糖过低；而且，在感染状态下，葡萄糖消耗增加，使二甲双胍等药物的降糖疗效相对提高，易诱发或增加低血糖的发生，且可致组织缺氧，乳酸堆积，从而引致乳酸性酸中毒。如需二甲双胍与抗菌药的联合使用，则应警惕抗菌药物通过抑制二甲双胍相关转运体，增加二甲双胍吸收或降低其肾脏排泄降低，进而导致体内药物蓄积而引起的不良反应的发生。

2.4 二甲双胍与其他降糖药的相互作用

受 OCTs 作用影响的 2 种口服降糖药联用时，可能通过竞争 OCTs 转运体进而影响降糖效应，如瑞格列奈为 OCT1 抑制剂，可能会通过抑制 OCT1 介导的二甲双胍的吸收降低其血药浓度，进而影响二甲双胍的降糖效应^[34]；而西他列汀虽主要由 OCT1 和 OCT2 介导吸收，但与二甲双胍联用时相

互作用轻微,未发现药动学或药效学的改变^[35]。考虑到药效敏感性和不良反应的个体化差异,临床合用二甲双胍和 OCT1 抑制剂时,应密切关注患者的血糖水平,尽量避免不良反应的发生,将降糖效果尽可能最大化。通过影响转运体而可能与二甲双胍发生相互作用的药物汇总见表 1。

表 1 OCTs 和 MATEs 诱导/抑制剂

Tab. 1 OCTs and MATEs inducers/inhibitors

药物分类	药物名称	转运体诱导/抑制剂
抗酸药		
H ₂ 受体拮抗剂	西咪替丁、法莫替丁	MATE1 抑制剂
	雷尼替丁、尼扎替丁	OCT2 抑制剂
质子泵抑制剂	兰索拉唑	OCT2 抑制剂(选择性)
	泮托拉唑、雷贝拉唑	OCT1 抑制剂(强)、OCT2 抑制剂
降压药		
钙拮抗剂	维拉帕米	OCT1 抑制剂(选择性)
β受体阻滞剂	吡洛洛尔	OCT1 抑制剂
	普萘洛尔	OCT2 抑制剂、OCT3 抑制剂(强)
	比索洛尔、卡维地洛、美托洛尔	OCT2 抑制剂
	阿替洛尔	OCT2 抑制剂、MATE1 抑制剂
抗菌药		
氨基糖苷类	庆大霉素	OCT2 抑制剂
头孢菌素类	头孢氨苄	MATE1 抑制剂
喹诺酮类	莫西沙星	MATE1 抑制剂、MATE2K 抑制剂(强)
其他	甲氧苄啶	OCTs 抑制剂、MATEs 抑制剂
抗结核药		
	乙胺嘧啶	MATE1 抑制剂
	利福平	OCT1 诱导剂
	乙胺丁醇	MATE1 抑制剂、MATE2K 抑制剂
降糖药	瑞格列奈	OCT1 抑制剂

3 总结与展望

综上所述,某些药物可通过影响 OCTs 或 MATEs 的功能而改变二甲双胍的吸收、分布、代谢和排泄过程。选择性 H₂受体拮抗剂、头孢菌素类、磺胺增效剂甲氧苄啶、乙胺嘧啶等 MATEs 抑制剂可减少二甲双胍的肾脏排泄,增加二甲双胍的肾脏蓄积量。故与这些药物联用时,应监测二甲双胍的血药浓度,避免乳酸性酸中毒、横纹肌溶解等不良反应的发生。另一方面,OCTs 诱导剂可上调 OCTs 水平,提高二甲双胍的血药浓度和降糖效应,因此和这些药物联用时应警惕低血糖反应的发生。当然,大多数药物如 β受体阻断剂、PPIs 与二甲双胍相互作用时不良反应较轻微,可

通过调节剂量避免不良反应的发生。

转运体功能改变是产生药物相互作用的重要因素,熟练掌握转运体对药物药动学、药效学的影响不仅可指导临床合理用药,还影响新药设计思路,在寻求更高疗效的新药研制及避免药物不良反应的应用中意义深远。

REFERENCES

- [1] MU Y M, JI L N, NING G, et al. Chinese experts consensus statement on Metformin in the clinical practice: 2016 updated [J]. Chin J Diabetes(中国糖尿病杂志), 2016, 24(10): 871-884.
- [2] GAI K K, DUAN R, LI Z X. Comparison of efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists(GLP-1RA) and DPP-4 inhibitors combined with metformin against type 2 diabetes: a systematic review [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药杂志), 2017, 37(7): 633-638.
- [3] YANG M F, QIAN X, XU W W, et al. Association effect of oleanolic acid on the function of OATP1B1 [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(7): 1016-1019.
- [4] SOGAME Y, KITAMURA A, YABUKI M, et al. A comparison of uptake of metformin and phenformin mediated by hOCT1 in human hepatocytes [J]. Biopharm Drug Dispos, 2009, 30(8): 476-484.
- [5] JENSEN J B, SUNDELIN E I, JAKOBSEN S, et al. [11C]-labeled metformin distribution in the liver and small intestine using dynamic positron emission tomography in mice demonstrates tissue-specific transporter dependency [J]. Diabetes, 2016, 65(6): 1724-1730.
- [6] SHIRASAKA Y, LEE N, ZHA W B, et al. Involvement of organic cation transporter 3 (Oct3/Slc22a3) in the bioavailability and pharmacokinetics of antidiabetic metformin in mice [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2016, 31(5): 385-388.
- [7] LI X N, CHEN J Y, SUN X L, et al. Research progress of organic cation transporters [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2013, 18(8): 954-960.
- [8] YANG Y Y, MA Y M. Progress in the study of multidrug and toxin extrusion proteins [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2014, 49(8): 1105-1110.
- [9] HAN T K, PROCTOR W R, COSTALES C L, et al. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015, 352(3): 519-528.
- [10] MEYER ZU SCHWABEDISSEN H E, VERSTUYFT C, KROEMER H K, et al. Human multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) transporter: functional characterization, interaction with OCT2 (SLC22A2), and single nucleotide polymorphisms [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(4): F997-F1005.
- [11] ITO S, KUSUHARA H, YOKOCHI M, et al. Competitive inhibition of the luminal efflux by multidrug and toxin extrusions, but not basolateral uptake by organic cation transporter 2, is the likely mechanism underlying the pharmacokinetic drug-drug interactions caused by cimetidine in the kidney [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 340(2): 393-403.
- [12] TSUDA M, TERADA T, UEBA M, et al. Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells [J].

- J Pharmacol Exp Ther, 2009, 329(1): 185-191.
- [13] HIBMA J E, ZUR A A, CASTRO R A, et al. The effect of famotidine, a MATE1-selective inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin [J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(6): 711-721.
- [14] NIES A T, HOFMANN U, RESCH C, et al. Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters (OCTs) [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22163. DOI: 10.1371/journal.pone.0022163.
- [15] CHEN S N, ZHOU J, XI M M, et al. Pharmacogenetic variation and metformin response [J]. Curr Drug Metab, 2013, 14(10): 1070-1082.
- [16] DING Y, JIA Y Y, SONG Y, et al. The effect of lansoprazole, an OCT inhibitor, on metformin pharmacokinetics in healthy subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(2): 141-146.
- [17] KIM A, CHUNG I, YOON S H, et al. Effects of proton pump inhibitors on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(7): 1174-1179.
- [18] CHO S K, KIM C O, PARK E S, et al. Verapamil decreases the glucose-lowering effect of metformin in healthy volunteers [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(6): 1426-1432.
- [19] UMEHARA K I, IWATSUBO T, NOGUCHI K, et al. Effect of cationic drugs on the transporting activity of human and rat OCT/Oct 1-3 *in vitro* and implications for drug-drug interactions [J]. Xenobiotica, 2008, 38(9): 1203-1218.
- [20] BACHMAKOV I, GLAESER H, ENDRESS B, et al. Interaction of beta-blockers with the renal uptake transporter OCT2 [J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(11): 1080-1083.
- [21] REN J X, ZHOU Y, ZHANG G Q, et al. Role of age-related decrease of renal organic cation transporter 2 in the effect of atenolol on renal excretion of metformin in rats [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2015, 40(3): 349-354.
- [22] MA Y R, HUANG J, SHAO Y Y, et al. Inhibitory effect of atenolol on urinary excretion of metformin via down-regulating multidrug and toxin extrusion protein 1 (rMate1) expression in the kidney of rats [J]. Eur J Pharm Sci, 2015(68): 18-26.
- [23] GAI Z B, VISENTIN M, HILLER C, et al. Organic cation transporter 2 overexpression May confer an increased risk of gentamicin-induced nephrotoxicity [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(9): 5573-5580.
- [24] KATSUBE T, MIYAZAKI S, NARUKAWA Y, et al. Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(7): 931-938.
- [25] WATANABE S, TSUDA M, TERADA T, et al. Reduced renal clearance of a zwitterionic substrate cephalexin in MATE1-deficient mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 334(2): 651-656.
- [26] JAYASAGAR G, KRISHNA KUMAR M, CHANDRASEKHAR K, et al. Effect of cephalexin on the pharmacokinetics of metformin in healthy human volunteers [J]. Drug Metabol Drug Interact, 2002, 19(1): 41-48.
- [27] TE BRAKE L H, VAN DEN HEUVEL J J, BUABEN A O, et al. Moxifloxacin is a potent *in vitro* inhibitor of OCT-and MATE-mediated transport of metformin and ethambutol [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(12): 7105-7114.
- [28] MAEDA T, OYABU M, YOTSUMOTO T, et al. Effect of pregnane X receptor ligand on pharmacokinetics of substrates of organic cation transporter Oct1 in rats [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35(9): 1580-1586.
- [29] CHO S K, YOON J S, LEE M G, et al. Rifampin enhances the glucose-lowering effect of metformin and increases OCT1 mRNA levels in healthy participants [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(3): 416-421.
- [30] ELSBY R, CHIDLAW S, OUTERIDGE S, et al. Mechanistic *in vitro* studies confirm that inhibition of the renal apical efflux transporter multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, and not altered absorption, underlies the increased metformin exposure observed in clinical interactions with cimetidine, trimethoprim or pyrimethamine [J]. Pharmacol Res Perspect, 2017, 5(5): e00357. DOI: 10.1002/prp2.357.
- [31] JAYASAGAR G, KRISHNA KUMAR M, CHANDRASEKHAR K, et al. Effect of cephalexin on the pharmacokinetics of metformin in healthy human volunteers [J]. Drug Metabol Drug Interact, 2002, 19(1): 41-48.
- [32] OH J, CHUNG H, PARK S I, et al. Inhibition of the multidrug and toxin extrusion (MATE) transporter by pyrimethamine increases the plasma concentration of metformin but does not increase antihyperglycaemic activity in humans [J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(1): 104-108.
- [33] KUSUHARA H, ITO S, KUMAGAI Y, et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(6): 837-844.
- [34] BACHMAKOV I, GLAESER H, FROMM M F, 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): 1463-1469.
- [35] CHOI M K, JIN Q R, AHN S H et al. Sitagliptin attenuates metformin-mediated AMPK phosphorylation through inhibition of organic cation transporters [J]. Xenobiotica, 2010, 40(12): 817-825.

收稿日期: 2018-08-24
(本文责编: 曹粤锋)