

转运体介导的甲氨蝶呤药物相互作用研究进展

付冉¹, 王小楠¹, 李亚静², 丁琮洋¹, 孟璐¹, 董占军^{2*} (1.河北医科大学研究生学院, 石家庄 050017; 2.河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

摘要: 甲氨蝶呤是一种抗叶酸类抗肿瘤药物, 临床常用于治疗某些肿瘤性疾病、风湿性关节炎和银屑病, 治疗作用显著, 但治疗窗较窄。多种转运体参与甲氨蝶呤在体内的处置过程, 当甲氨蝶呤与其他药物合用时, 易发生基于转运体的药物相互作用, 从而导致药物的不良反应或药物疗效的改变。本文通过查阅及分析文献, 总结归纳了转运体介导的甲氨蝶呤与其他药物间的相互作用, 为甲氨蝶呤的临床合理用药提供参考。

关键词: 甲氨蝶呤; 药物相互作用; 转运体; ATP 结合盒转运蛋白; 溶质转运蛋白

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)21-2684-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.21.022

引用本文: 付冉, 王小楠, 李亚静, 等. 转运体介导的甲氨蝶呤药物相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(21): 2684-2688.

Advances in Transporter-mediated Drug Interactions with Methotrexate

FU Ran¹, WANG Xiaonan¹, LI Yajing², DING Congyang¹, MENG Lu¹, DONG Zhanjun^{2*} (1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT: Methotrexate is an anti-folate antitumor drug, which is often used to treat cancer, rheumatoid arthritis and psoriasis. Methotrexate has a significant therapeutic effect, but its treatment window is narrow. Various transporters are involved in the disposal of methotrexate *in vivo*. When methotrexate is used in combination with other drugs, drug interactions based on transporters are likely to occur, leading to side effects or changes in efficacy. This article summarized the transport-mediated drug-drug interactions of methotrexate to provide references information for rational administration of medication in clinic.

KEYWORDS: methotrexate; drug-drug interaction; transporter; ATP-binding cassette transporter; solute carriers

甲氨蝶呤作为二氢叶酸还原酶抑制剂, 可通过抑制二氢叶酸还原成四氢叶酸进而降低肿瘤细胞生理活性, 常和其他药物联用治疗绒毛膜上皮癌、急性白血病、乳腺癌等疾病, 在临床上应用广泛。甲氨蝶呤可广泛分布于体内各组织, 多种转运体参与了机体对甲氨蝶呤的处置过程。但甲氨蝶呤治疗窗窄、肝肾毒性较强, 当甲氨蝶呤与其他药物合用时可能存在转运体介导的药物相互作用, 发生药物相关不良反应。与甲氨蝶呤转运相关的膜转运蛋白包括 2 个家族, 即腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)超家族和溶质转运蛋白(solute carriers, SLC)超家族。ABC 和 SLC 家族的跨膜转运蛋白可介导甲氨蝶呤的吸收、分布、消除等多个过程。本文主要就 ABC 和 SLC 两大转运体家族介导的甲氨蝶呤的药物相互

作用进行综述, 以期为甲氨蝶呤的临床合理应用提供参考。

1 转运体的运行机制

转运体是体内重要的跨膜转运渠道, 迄今为止, 人类已发现并鉴定出 400 多种转运蛋白, 这些转运体可介导内源性物质或药物摄入或排出细胞, 从而影响药物在细胞内的浓度, 对药物在体内的处置过程以及药物的安全性和疗效产生较大的影响^[1]。与离子通道“开”和“关”状态不同的是, 转运体需要和其底物形成中间体复合物, 之后才可实现药物从膜一侧向另一侧的转运, 因此转运体介导的跨膜转运具有可饱和性、可被底物类似物所抑制的特点。其中, ABC 家族是一类 ATP 依赖性外排型转运体, 其可直接利用细胞内 ATP 水解产生的能量, 将底物从细胞内泵出至细胞外, 从而使细胞内的药物浓度降低^[2], 而 SLC 家族并

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(20180008)

作者简介: 付冉, 女, 硕士 Tel: 15369157293 E-mail: 602741837@qq.com *通信作者: 董占军, 男, 硕士, 主任药师 Tel: (0311) 85988604 E-mail: 13313213656@126.com

· 2684 · Chin J Mod Appl Pharm, 2020 November, Vol.37 No.21

中国现代应用药学 2020 年 11 月第 37 卷第 21 期

不直接依赖 ATP 水解,而是由底物浓度驱动,参与小分子的摄取,多数是摄取型转运蛋白,少数可介导物质流出细胞^[3-4]。通过摄取转运体和外排转运体的共同作用,可实现药物的跨内皮细胞流动。

2 转运体在甲氨蝶呤体内处置中的作用

甲氨蝶呤为多种转运体的底物,当其他药物与甲氨蝶呤合用时,可作用于核受体诱导或下调转运体的 mRNA,调节转运体的表达,或对相同的转运体产生竞争性抑制作用,进而发生基于转运体的药物间相互作用^[5-6]。与甲氨蝶呤转运相关的转运体有 ABC 家族中的 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)以及 SLC 家族中的有机阴离子转运蛋白(organic anion transporters, OATs)和有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs)^[5,7]。

ABC 家族主要介导甲氨蝶呤的外排。其中 P-gp 是 ABC 家族中最重要的转运蛋白之一,广泛分布于体内多种组织如小肠、肝脏、肾脏、血脑屏障、胎盘等^[8],P-gp 可将甲氨蝶呤排出细胞,进而降低甲氨蝶呤在血液及组织中的浓度,若甲氨蝶呤与 P-gp 抑制剂合用,可减少甲氨蝶呤的外排,增加甲氨蝶呤在肠道的吸收,造成甲氨蝶呤在体内蓄积^[9]。MRPs 广泛分布于体内各组织,其中 MRP2 主要在胆管、肝细胞、近端小肠上皮和近端肾小管上皮细胞中表达,可以介导多种有机阴离子药物如甲氨蝶呤的肝和胆囊分泌,若阻断 MRP2 可延缓甲氨蝶呤的胆汁清除,也可增加细胞内积聚所致的肾毒性,除此之外,杂合突变 MRP2 也与甲氨蝶呤的肾毒性有关^[10-12],MRP3 主要表达于肝细胞的基底外侧膜区域,Kitamura 等^[13]通过 MRP3 基因敲除小鼠证实 MRP3 可将甲氨蝶呤从肝细胞转运至血浆。而 BCRP 广泛分布于胎盘、小肠、肾等组织的内皮细胞的顶端(腔)侧,在各种内源性和外源性底物的排出中起着重要作用,可影响甲氨蝶呤的吸收、分布和排泄^[14-15]。

SLC 家族主要参与甲氨蝶呤的摄取。OATs 主要分布于肾脏,其中 OAT1 和 OAT3 主要表达于肾近端小管上皮细胞的基底外侧膜上,负责甲氨蝶呤从血液向肾近端小管的转运^[4],抑制 OATs 可能会影响甲氨蝶呤的肾排泄,从而造成甲氨蝶呤在

体内的蓄积。OATPs 主要分布在肝脏中,OATP1B1 和 OATP1B3 在正常人肝脏的基底外侧膜中高度表达,对甲氨蝶呤在肝脏的吸收起着重要作用^[16],有研究发现,当给予 OATP1A/1B 基因敲除小鼠甲氨蝶呤后,与正常小鼠组比较,OATP1A/1B^{-/-}组甲氨蝶呤的肝暴露量显著降低,但血浆浓度及肾暴露量显著增加^[17],因此,当甲氨蝶呤与 OATP1A/1B 抑制剂合用时,可能会降低甲氨蝶呤的肝毒性,但甲氨蝶呤在血浆和其他组织浓度增高,可能会造成其他不良反应的发生。与甲氨蝶呤转运相关的转运体分类、分布以及功能见表 1。

表 1 与甲氨蝶呤转运相关的转运体

Tab. 1 Transporters associated with methotrexate

转运体家族	转运体	主要分布	功能
ABC	P-gp	小肠、肝脏、肾脏	介导甲氨蝶呤外排出细胞,可影响甲氨蝶呤的肠道吸收 ^[9]
	MRPs	肝脏、肾脏、小肠	介导甲氨蝶呤的胆汁清除;将甲氨蝶呤由肝脏转运至血浆 ^[10-12]
	BCRP	胎盘、小肠、肾脏	介导甲氨蝶呤外排出细胞;对重要组织器官起保护作用;影响甲氨蝶呤的吸收、分布、排泄 ^[14-15]
SLC	OATs	肾脏	介导甲氨蝶呤的肾小管分泌 ^[4]
	OATPs	肝脏	介导甲氨蝶呤的肝脏摄取 ^[16]

3 转运体介导的甲氨蝶呤药物相互作用

3.1 甲氨蝶呤与质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)

常用的质子泵抑制剂有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑以及雷贝拉唑等。PPI 可通过抑制 BCRP 与 OATs 进而影响甲氨蝶呤的转运。有证据^[18]表明,同时使用甲氨蝶呤与 PPI,如奥美拉唑、埃索美拉唑和泮托拉唑可能会降低甲氨蝶呤清除率,使得甲氨蝶呤和(或)其代谢产物 7-羟基甲氨蝶呤的血清水平升高,导致甲氨蝶呤毒性。Suzuki 等^[19]在使用表达人 BCRP 的膜囊泡的体外研究中发现奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑以及雷贝拉唑 4 种 PPI 均可抑制 BCRP 介导的甲氨蝶呤转运,且半数最大抑制浓度均显著高于 PPI 的未结合血浆浓度,联合用药可使甲氨蝶呤延迟消除的风险增加。Chioukh 等^[20]通过稳定表达人 OAT3 的人胚胎肾(human embryonic kidney, HEK)细胞转染系统证实奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑可通过抑制 hOAT3 来抑制甲氨蝶呤的转运。与之相似,Narumi 等^[21]也通过稳定表达人 OAT3 的 HEK293 细胞的体外研究中证实,4 种 PPI(埃索美拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑和雷贝拉唑)可以浓度依赖的方

式抑制 hOAT3 介导的甲氨蝶呤的摄取。由此提示, 当 PPI 与甲氨蝶呤合用时, 要注意监测甲氨蝶呤的血药浓度, 避免由 PPI 引发的与甲氨蝶呤基于转运体的药物相互作用导致的甲氨蝶呤及其毒性代谢物血药浓度的增高, 必要时可停用 PPI 类药物, 若甲氨蝶呤血药浓度过高可及时用亚叶酸钙进行解救。

3.2 甲氨蝶呤与抗菌药物

在关于前线抗菌药物与转运体的研究中发现, 呋喃妥因、磺胺嘧啶和甲硝唑可以显著抑制 OAT3 的转运活性, 当浓度为 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 呋喃妥因、磺胺嘧啶和甲硝唑可显著抑制 OAT3 对甲氨蝶呤的摄取(抑制率分别为 55.82%, 39.21% 和 63.33%)^[22]。Takeda 等^[23]发现, 青霉素 G 也可抑制 OAT3 介导的甲氨蝶呤的转运。由此提示, 当甲氨蝶呤与某些抗菌药物合用时, 可能会由于竞争性抑制肾近端小管的 OAT3 转运体, 从而影响甲氨蝶呤由血浆向肾小管的转运, 对甲氨蝶呤的血药浓度以及肾排泄有所影响。

3.3 甲氨蝶呤与非甾体抗炎药

甲氨蝶呤常与非甾体抗炎药联合应用治疗类风湿性关节炎, 当两药合用时, 易导致甲氨蝶呤的消除延迟, 造成不良反应的发生概率增加, 除了非甾体抗炎药抑制前列腺素合成而导致的肾血流量减少可造成甲氨蝶呤的消除延迟, OATs 和 MRPs 介导的药物相互作用也是造成甲氨蝶呤消除延迟的重要因素^[24]。在关于非甾体抗炎药与甲氨蝶呤的人肾切片摄取实验中发现, 水杨酸盐、苯丁氮酮和丙磺舒(OAT1、OAT3 抑制剂)对甲氨蝶呤的肾切片摄取是有临床意义的, 而双氯芬酸、酮洛芬和萘普生在临床浓度下不抑制甲氨蝶呤的摄取, 除此之外, 水杨酸盐可以在临床剂量下抑制 MRP4 介导的甲氨蝶呤的转运^[25]。因此在服用甲氨蝶呤时, 要避免同时服用非甾体抗炎药物, 若出现甲氨蝶呤中毒的现象要及时停用非甾体抗炎药, 并用亚叶酸钙解救, 可适当碱化尿液, 同时注意甲氨蝶呤过量可能引起的骨髓抑制现象及肝肾毒性。

3.4 甲氨蝶呤与免疫抑制剂

在关于甲氨蝶呤与免疫抑制剂的研究中发现, 在临床相关浓度为 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 霉酚酸可抑制 OAT1 和 OAT3 介导的^[3H]-甲氨蝶呤摄取, 阿糖胞苷、长春碱、氢化可的松和米托蒽醌可抑制

OAT1 介导的^[3H]-甲氨蝶呤摄取^[26]。来氟米特是临床治疗类风湿性关节炎常用的免疫抑制剂, 当来氟米特与甲氨蝶呤合用时, 可使甲氨蝶呤的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)增加 2.4 倍, 肝、肾浓度分别增加 3.8 倍和 4.2 倍, 经聚合酶链式反应(PCR)及 Western blotting 结果表明, 来氟米特可提高 MRP3 和 MRP4 基因的表达, 下调 MRP2 蛋白的表达, 来氟米特对 MRP2/3/4 的影响造成了甲氨蝶呤在血浆和组织中分布的改变^[27]。因此当甲氨蝶呤与免疫抑制剂合用时, 不仅要注意监测甲氨蝶呤的血药浓度, 同时要注意监测患者的肝肾功能, 避免因转运体造成的甲氨蝶呤组织蓄积而引发的肝肾毒性。

3.5 甲氨蝶呤与中药

作为 P-gp 诱导剂, 土茯苓可使甲氨蝶呤的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 降低 44.5% 和 48.2%, 同时组织暴露量也显著降低, PCR 证实土茯苓可使小肠的平均 P-gp 转运蛋白 mRNA 表达增加 2.54 倍^[28]。另有研究表明, 当白藜芦醇与甲氨蝶呤共同口服给药时, 甲氨蝶呤的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 1.1 倍和 1.47 倍, 通过大鼠外翻肠囊法和 Caco-2 细胞摄取实验证实, P-gp 是两药发挥药物相互作用的重要靶点之一^[29]。大黄是一种常用的中药, $0.5 \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的大黄可使甲氨蝶呤的 AUC_{0-t} 和平均滞留时间显著增加 307% 和 364%。体外研究表明, 大黄和大黄酸的代谢产物会抑制 MRP2 的活性, 其主要代谢物大黄酸内酯仍可显著抑制 OAT1, 同时给予大黄可通过抑制 MRP2 及 OAT1 介导的排泄而显著增加甲氨蝶呤的全身暴露^[30-31]。Yu 等^[32]发现, 黄芩可激活 BCRP 介导的甲氨蝶呤外排转运, 而黄芩的血清代谢物则可同时抑制 BCRP 和 MRP2 介导的外排转运。通过对 BCRP 和 MRP2 的调节, 黄芩增加了甲氨蝶呤的全身暴露和平均滞留时间。在关于葛根素和甲氨蝶呤的研究中发现, 多次给予葛根素后, 可上调肾 OAT1/3 的表达, 使得甲氨蝶呤的累积尿排泄量和肾脏切片对甲氨蝶呤的摄取均明显增加^[33]。近年来中药在世界范围内得到越来越多的认可, 但中西药间的相互作用较为复杂, 当甲氨蝶呤与中药联用时, 可延长给药间隔, 避免或减少药物间的相互作用, 同时要加强各种监测。

3.6 甲氨蝶呤与其他药物

左乙拉西坦是常见的抗癫痫药物, 当与甲氨蝶呤联合口服给药时, 可通过竞争性抑制 P-gp,

使得甲氨蝶呤的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 较单用组分别增加 82% 和 86%^[34]。Durmus 等^[35]使用过表达 OATP1B1 或 OATP1B3 的 HEK293 细胞,发现利福平和替米沙坦可在体外抑制 OATP 介导的甲氨蝶呤摄取,同时利用野生型、OATP1A/1B^{-/-}和 OATP1B1^{-/-}或 OATP1B3^{-/-}人化转基因小鼠,发现利福平在临床相关浓度下即可抑制小鼠 OATP1A/1B 和人类 OATP1B1、OATP1B3 转运蛋白介导的甲氨蝶呤的肝脏摄取,而替米沙坦仅抑制人 OATP1B1 介导的肝内甲氨蝶呤摄取,且浓度比临床使用的浓度高。转运体介导的甲氨蝶呤与药物相互作用见表 2。与相互作用相关的药物不良反应及应对策略见表 3。

表 2 转运体介导的甲氨蝶呤与药物相互作用

Tab. 2 Transporter-mediated drug interactions with methotrexate

药物分类	药物名称	相关转运体	甲氨蝶呤可能的药理学改变
质子泵抑制剂	奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑 ^[19-21]	BCRP、OATs	血药浓度升高、肾排泄减少
抗菌药物	呋喃妥因、磺胺嘧啶甲硝唑、青霉素 G ^[22-23]	OATs	血药浓度升高、肾排泄减少
非甾体抗炎药	水杨酸盐、苯丁氮酮 ^[24-25]	OATs、MRPs	血药浓度升高、肾排泄减少、组织分布改变
P 免疫抑制剂	霉酚酸、阿糖胞苷、长春碱、氢化可的松、米托蒽醌、来氟米特 ^[26-27]	OATs、MRPs	血药浓度升高、肾排泄减少、组织分布改变
中药	土茯苓、白藜芦醇、大黄、大黄酸、大黄酸内酯、黄芩、葛根素 ^[28-33]	P-gp、MRPs、BCRP、OATs	血药浓度升高、肾排泄减少、组织分布改变
其他	左乙拉西坦 ^[34] 、利福平 ^[35]	gp、OATP	血药浓度升高、组织分布改变

表 3 不良反应及应对策略

Tab. 3 Adverse reactions and coping strategies

不良反应	应对策略
甲氨蝶呤中毒 ^[36]	及时停药;亚叶酸钙解救;水化、碱化尿液;血液灌流治疗
骨髓抑制 ^[37]	定期检查血常规及凝血功能;给予提升体内白细胞数的药物或输注血小板等对症治疗
肝肾毒性 ^[37]	定期监测肝、肾功能;必要时给予肝肾保护性药物
口腔溃疡 ^[38]	保持口腔卫生;加用核黄素治疗
出血 ^[39]	止血、输注血浆、输注血小板等对症治疗
消化道症状 ^[38]	给予胃复安、昂丹司琼或蒙脱石散等药物对症治疗

4 总结与展望

甲氨蝶呤以其显著的疗效及低廉的价格广泛应用于临床,然而其治疗窗窄、肝肾毒性较强,易发生基于转运体的药物间相互作用。一些常见的质子泵抑制剂可通过抑制 BCRP 和 OATs 进而影响甲氨蝶呤的转运,造成甲氨蝶呤体内血药浓度增高。一些抗菌药物如呋喃妥因、磺胺嘧啶、甲

硝唑、青霉素 G 等可抑制 OATs 介导的甲氨蝶呤肾小管分泌,使甲氨蝶呤肾排泄减少,体内蓄积增加。水杨酸、苯丁氮酮等非甾体抗炎药以及来氟米特、霉酚酸等免疫抑制剂对 OATs 及 MRPs 均有影响,可造成甲氨蝶呤血浆及组织分布的改变。各种中药则可能会对多种转运体均有影响。因此当甲氨蝶呤与其他药物合用时,要充分了解转运体及其在药物处置中的作用,尽量避免作用于相同转运体的药物合用,若不可避免,尽量延长给药间隔以避免发生药物间的竞争性抑制作用,若合用药物对转运体可产生抑制或诱导效应,可适当减小或增加甲氨蝶呤给药量,并注意监测甲氨蝶呤的血药浓度,灵活调整剂量,使甲氨蝶呤浓度控制在药物治疗窗内,同时要定期监测肝肾功能,避免因药物相互作用造成肝肾功能损害。

转运体在药物的处置过程中发挥着重要作用,因此探究药物间的相互作用不应只局限于代谢酶层面,更深入地了解药物转运体及其对药物药理学、药效学的影响,才有助于更规范合理地使用药品,减少基于转运体的药物间相互作用的发生,从而降低相关临床用药风险。

REFERENCES

- LIU X. Transporter-mediated drug-drug interactions and their significance [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019(1141): 241-291.
- AL-ALI A A A, NIELSEN R B, STEFFANSEN B, et al. Nonionic surfactants modulate the transport activity of ATP-binding cassette(ABC) transporters and solute carriers (SLC): Relevance to oral drug absorption [J]. *Int J Pharm*, 2019(566): 410-433.
- ROCHA K C E, PEREIRA B M V, RODRIGUES A C. An update on efflux and uptake transporters as determinants of statin response [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(6): 613-624.
- TURKOVÁ A, ZDRAZIL B. Current advances in studying clinically relevant transporters of the solute carrier(SLC) family by connecting computational modeling and data science [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019(17): 390-405.
- GOWARTY J L, PATEL I J, HERRINGTON J D. Altered methotrexate clearance in the treatment of CNS lymphoma with concurrent use of nitrofurantoin for a urinary tract infection [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(7): 1794-1797.
- LIN S P, YU C P, HOU Y C, et al. Transporter-mediated interaction of indican and methotrexate in rats [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2): S133-S140.
- LIU Y H, YANG Y H, HUANG T L. Advances in methotrexate-related drug metabolic enzymes and transporter gene polymorphisms in children with ALL [J]. *China J Mod Med(中国现代医学杂志)*, 2019, 29(24): 60-63.
- AMAWI H, SIM H M, TIWARI A K, et al. ABC transporter-mediated multidrug-resistant cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019(1141): 549-580.
- JIA Y, LIU Z, WANG C, et al. P-gp, MRP2 and OAT1/OAT3 mediate the drug-drug interaction between resveratrol and methotrexate [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016(306): 27-35.

- [10] GHANEM C I, MANAUTOU J E. Modulation of hepatic MRP₃/ABCC₃ by xenobiotics and pathophysiological conditions: Role in drug pharmacokinetics [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(7): 1185-1223.
- [11] HULOT J S, VILLARD E, MAGUY A, et al. A mutation in the drug transporter gene ABCC₂ associated with impaired methotrexate elimination [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(5): 277-285.
- [12] IVANYUK A, LIVIO F, BIOLLAZ J, et al. Renal drug transporters and drug interactions [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 825-892.
- [13] KITAMURA Y, HIROUCHI M, KUSUHARA H, et al. Increasing systemic exposure of methotrexate by active efflux mediated by multidrug resistance-associated protein 3 (Mrp3/Abcc3) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(2): 465-473.
- [14] WU Y J, WANG C. The effects of DMARDs on the expression and function of P-gp, MRPs, BCRP in the treatment of autoimmune diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(105): 870-878.
- [15] JARAMILLO A C, CLOOS J, LEMOS C, et al. *Ex vivo* resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia: Correlations between BCRP, MRP1, MRP4 and MRP5 ABC transporter expression and intracellular methotrexate polyglutamate accumulation [J]. *Leuk Res*, 2019(79): 45-51.
- [16] ALAM K, CROWE A, WANG X Y, et al. Regulation of organic anion transporting polypeptides(OATP) 1B1⁻ and OATP1B3⁻ mediated transport: An updated review in the context of OATP⁻ mediated drug-drug interactions [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 855.
- [17] DURMUS S, VAN HOPPE S, SCHINKEL A H. The impact of organic anion-transporting polypeptides(OATPs) on disposition and toxicity of antitumor drugs: Insights from knockout and humanized mice [J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 27: 72-88.
- [18] BEZABEH S, MACKEY A C, KLUETZ P, et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors [J]. *Oncologist*, 2012, 17(4): 550-554.
- [19] SUZUKI K, DOKI K, HOMMA M, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 67(1): 44-49.
- [20] CHIOUKH R, NOEL-HUDSON M S, RIBES S, et al. Proton pump inhibitors inhibit methotrexate transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(12): 2041-2048.
- [21] NARUMI K, SATO Y, KOBAYASHI M, et al. Effects of proton pump inhibitors and famotidine on elimination of plasma methotrexate: Evaluation of drug-drug interactions mediated by organic anion transporter 3 [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2017, 38(9): 501-508.
- [22] LU X X, CHAN T, ZHU L, et al. The inhibitory effects of eighteen front-line antibiotics on the substrate uptake mediated by human Organic anion/cation transporters, Organic anion transporting polypeptides and Oligopeptide transporters in *in vitro* models [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018(115): 132-143.
- [23] TAKEDA M, KHAMDANG S, NARIKAWA S, et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(2): 666-671.
- [24] ISHIZAKI J, NAKANO C, KITAGAWA K, et al. A previously unknown drug-drug interaction is suspected in delayed elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(1): 29-35.
- [25] NOZAKI Y, KUSUHARA H, KONDO T, et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3): 1162-1170.
- [26] EL-SHEIKH A A, GREUPINK R, WORTELBOER H M, et al. Interaction of immunosuppressive drugs with human organic anion transporter(OAT) 1 and OAT3, and multidrug resistance-associated protein(MRP) 2 and MRP4 [J]. *Transl Res*, 2013, 162(6): 398-409.
- [27] WANG L, MA L, LIN Y, et al. Leflunomide increases hepatic exposure to methotrexate and its metabolite by differentially regulating multidrug resistance-associated protein MRP2/3/4 transporters via peroxisome proliferator-activated receptor α activation [J]. *Mol Pharmacol*, 2018, 93(6): 563-574.
- [28] LI Y, DENG S, ZHAO Y, et al. *Smilax glabra* Rhizoma affects the pharmacokinetics and tissue distribution of methotrexate by increasing the P-glycoprotein mRNA expression in rats after oral administration [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7633-7640.
- [29] JIA Y M, LIU Z H, WANG C Y, et al. P-gp, MRP2 and OAT1/OAT3 mediate the drug-drug interaction between resveratrol and methotrexate [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2016, 306: 27-35.
- [30] SHIA C S, JUANG S H, TSAI S Y, et al. Interaction of rhubarb and methotrexate in rats: *In vivo* and *ex vivo* approaches [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(6): 1427-1438.
- [31] YUAN Y, YANG H, KONG L H, et al. Interaction between Rhein acyl glucuronide and methotrexate based on human organic anion transporters [J]. *Chem-Biol Interactions*, 2017(277): 79-84.
- [32] YU C P, HSIEH Y C, SHIA C S, et al. Increased systemic exposure of methotrexate by a polyphenol-rich herb via modulation on efflux transporters multidrug resistance-associated protein 2 and breast cancer resistance protein [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1): 343-349.
- [33] LIU Q, LIU Z H, HUO X K, et al. Puerarin improves methotrexate-induced renal damage by up-regulating renal expression of Oat1 and Oat3 *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(103): 915-922.
- [34] LI Q, XUE C J, DONG Z J, et al. Effect of Levetiracetam on absorption of methotrexate in rats and related mechanism [J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2018, 53(15): 1285-1289.
- [35] DURMUS S, LOZANO-MENA G, VAN ESCH A, et al. Preclinical mouse models to study human OATP1B1⁻ and OATP1B3⁻ mediated drug-drug interactions *in vivo* [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(12): 4259-4269.
- [36] CHENG Y, QUE H Q, LIN B J, et al. Population pharmacokinetics of delayed methotrexate elimination in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(5): 584-589.
- [37] SINGH A, HANDA A C. Medication error-A case report of misadventure with methotrexate [J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2018, 56(211): 711-715.
- [38] LABADIE J G, HASHIM R, RAHEEL S, et al. A 2018 approach to combating methotrexate toxicity folic acid and beyond [J]. *Bull Hosp Joint Dis*, 2018, 76(3): 151-155.
- [39] DONG D, ZHANG W, SONG F, et al. Analysis of plasma concentration 24 hours after administering high dose methotrexate against osteosarcoma and its clinical significance [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药理学杂志)*, 2016, 36(13): 1092-1095.

收稿日期: 2019-09-11

(本文责编: 沈倩)