

## 外排转运蛋白在眼部给药中的研究动态

刘今坤 综述 程凌云 审校

325027 温州医科大学眼科药物研究所

通信作者:程凌云, Email: lingyunc@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.016

**【摘要】** 外排转运蛋白是一种广泛分布于人体全身组织器官的细胞膜转运蛋白,它可以将进入细胞内的外源性物质,包括药物等转运出细胞外,对细胞起到保护作用。近年研究表明,该蛋白亦分布于角膜、虹膜、睫状体、视网膜神经上皮和视网膜色素上皮(RPE)等眼部组织,每种转运蛋白都有其相对应的特异性底物及抑制剂。外排转运蛋白通过其对药物的外排转运功能影响不同给药途径中药物在眼内的利用和分布。深入研究外排转运蛋白药物的吸收和分布,清除时所起的作用,有助于进一步了解眼部给药的机制和设计给药方略,为临床眼部给药和给药途径的开发提供更多的科学依据。

**【关键词】** 外排转运蛋白;膜转运蛋白的底物;膜转运蛋白抑制剂;眼局部给药

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(31271022)

**Current advances on the efflux protein in ocular drug delivery** Liu Jinkun, Cheng Lingyun

Institute of Ocular Pharmacology, School of Ophthalmology and Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Cheng Lingyun, Email: lingyunc@hotmail.com

**【Abstract】** Efflux protein is an active transport protein family located on cell membranes of various human tissues, including ocular tissues. Efflux proteins can transport exogenous molecules out of the cells to function as a protective mechanism. Scientists have revealed these proteins in various human eye tissues, including cornea, iris and ciliary body, retina, as well as retinal pigment epithelium. Many studies have demonstrated that these efflux proteins have their own unique substrates and inhibitors. The effects of these efflux proteins and inhibitors can alter ocular pharmacokinetics as well as pharmacodynamics of a given therapeutics. Better understanding of the efflux proteins and their functions can provide scientific insight and guideline for development of optimal ocular drug delivery strategy.

**【Key words】** Efflux protein; Substrates of efflux protein; Inhibitors of efflux protein; Ocular drug delivery

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (31271022)

人体内许多大分子物质进出细胞是由分布于细胞膜脂质双分子层的转运蛋白来实现的,转运蛋白在物质进出细胞方面起着重要作用。作为转运蛋白底物的药物等外源性物质,通过转运蛋白的转运进出细胞,进而作用于其相应的靶点。目前,两类人类基因组中主要的蛋白载体亚家族被证实存在,他们分别是溶质转运载体蛋白(solute carrier superfamily, SLC)和ATP依赖型跨膜转运载体蛋白(ATP binding cassette superfamily, ABC),其中溶质转运载体蛋白包含55个家族和至少362个转录密码子。ABC包括7个家族和48个成员,其中大多数是ATP驱动的主动外排转运蛋白<sup>[1-3]</sup>,包括多药耐药相关蛋白1~7(multidrug resistance-associated protein 1-7, MRP1-7)、P-糖蛋白(P-gp/MDR1)、肺耐药蛋白(lung resistance protein, LRP)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)4类。ABC可将进入细胞内的外源性物质,包括药物等逆浓度梯度转

运出细胞外,对细胞起保护作用<sup>[4]</sup>。研究证实,这些蛋白亦广泛分布于人眼,特别是视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层中,并在人眼部给药中发挥重要作用<sup>[5-6]</sup>。

### 1 外排转运蛋白在眼内的分布

外排转运蛋白广泛分布于人眼中,然而由于该类蛋白种类较多且每种蛋白都有其各自相应的特异性底物,即某一药物只被与其相对应的外排转运蛋白所转运,因此进一步具体分析每种转运蛋白在眼部不同组织中的分布十分必要。3个独立的研究团队运用PCR、Western blot和免疫组织化学等方法分析人的眼部组织,证实了MRP1-7、MDR1和LRP表达于人角膜上皮,MRP1-7、MDR1、LRP和BCRP表达于人结膜上皮,MRP1-2、MRP6-7、MDR1和LRP表达于虹膜和睫状体,MRP1-3、MRP6-7、MDR1和LRP表达于人视网膜细胞<sup>[7-9]</sup>。Juuti-

Uusitalo 等<sup>[10]</sup>研究了从人类干细胞分化到成熟 RPE 不同阶段的 ATP 依赖转运蛋白 (MRP1-6、P-gp 和 BCRP) 的表达,结果表明从未分化的 RPE 干细胞到梭形、上皮样,最后到铺路石样的 RPE 细胞膜上,MRP1、MRP3、MRP4、MRP5 和 P-gp 的表达呈现波动的转态。上皮样人胚胎干细胞 (human embryonic stem cell, hESC)-RPE 所表达的 MRP1、MRP3、MRP4 和 P-gp 最高,而最成熟的铺路石样的 hESC-RPE 表达的 MRP5 和 MRP6 最高。该研究同时报道了 MRP1 在细胞中的分布位置,随着细胞的不断分化,MRP1 在细胞中的位置也在不断发生变化,在铺路石样成熟的 RPE 细胞中,MRP1 位于该极性细胞的顶端,即靠近视网膜侧。另外,有研究表明这些外排蛋白的表达具有明显的物种依赖性。Verstraelen 等<sup>[11]</sup>重点研究 MDR1、BCRP 和 MRP3 在兔眼角膜、猪眼角膜和人类角膜细胞模型中的表达,并通过运用特殊的底物抑制剂进行双向通透性实验来证明这类蛋白的功能性表达,在兔眼角膜中存在 MDR1 的功能性表达,而人类角膜细胞模型和猪眼角膜则没有 MDR1 的表达。另外,人眼角膜模型细胞中有 MRP3 和 BCRP 的表达,但在兔眼和猪眼中却未检测到这两类蛋白的表达。Steuer 等<sup>[12]</sup>也证明 P-gp 和 MRP 分布在猪的视网膜中,同时表明 P-gp 和 MDR 分布于 RPE 的脉络膜侧。Barot 等<sup>[13]</sup>则更进一步地证明 P-gp 分布于角膜上皮细胞线粒体上,为细胞内特定细胞器的给药提供了理论依据。

外排转运蛋白的表达受多种因素的影响,低氧下,MRP3-7 的表达会上调<sup>[14]</sup>,长期暴露于抗生素,尤其是氟喹诺酮类药物亦可以引起外排转运蛋白表达的上调,从而导致了多重耐药<sup>[15]</sup>,某些恶性肿瘤化学疗法效果不甚理想也被认为是由于该类蛋白的表达上调引起<sup>[16-17]</sup>。

## 2 外排转运蛋白的底物

外排转运蛋白具有广泛的底物,包括许多常用的药物,外排转运蛋白对这些药物的定向转运直接影响这些药物能否在眼部相应组织中达到有效的治疗浓度发挥治疗作用。

MDR1 的产物 P-gp,其对应的底物是双亲性(即有一定的亲水性又有一定的亲脂性)的化合物,它可将双亲性的化合物从正常或肿瘤组织细胞中转运到细胞外。MRPs 与 P-gp 作用机制相同,但其底物为有机阴离子或共轭化合物,BCRP 同样具有广泛的特异性底物,包括化疗药物和共轭的带负电的有机化合物,这些转运蛋白依赖 ATP 水解释放的能量将进入细胞的相应底物转运出细胞<sup>[18-21]</sup>。环丙沙星的外排转运蛋白为 BCRP 和 MRP<sup>[22-23]</sup>;诺氟沙星的外排转运蛋白为 BCRP<sup>[24]</sup>;左氧氟沙星的外排转运蛋白为 P-gp 和 MRP<sup>[25-27]</sup>;氧氟沙星的外排转运蛋白为 P-gp、MRP1 和 BCRP<sup>[24-25,28]</sup>;莫西沙星的外排转运蛋白为 P-gp 和 MRP2<sup>[29]</sup>;红霉素的外排转运蛋白包括 P-gp、MRP2 和 MRP1<sup>[28,30]</sup>。抗真菌药物克霉唑外排转运蛋白为 MRP1<sup>[31]</sup>,咪康唑为 P-gp<sup>[32]</sup>。抗病毒药阿昔洛韦的外排转运蛋白为 MRP2<sup>[33]</sup>,更昔洛韦为 MRP4<sup>[34]</sup>,洛匹那韦为 P-gp 和 MRP2<sup>[35]</sup>,齐多夫定为 MRP4 和 BCRP<sup>[36-37]</sup>。地塞米松的外排转运蛋白为 BCRP 和 P-gp<sup>[38]</sup>。抗纤维化药物 5-氟尿嘧啶的外排转运蛋白为 MRP5 和 MRP8<sup>[39-40]</sup>。抗青光眼药物噻吗洛尔的外排转

运蛋白为 P-gp<sup>[41]</sup>,比马前列素为 P-gp、MRP1、MRP2 和 MRP5<sup>[42]</sup>。H1-受体拮抗剂氮卓斯丁的外排转运蛋白为 P-gp<sup>[43]</sup>,酮替芬为 P-gp<sup>[44]</sup>。免疫抑制剂环孢素的外排转运蛋白为 P-gp、MRP1 和 MRP2<sup>[45]</sup>。诊断探针荧光素的外排转运蛋白为 MRP1<sup>[46]</sup>,若丹明-123 为 P-gp<sup>[47]</sup>。

## 3 外排转运蛋白对眼部不同给药途径的影响

### 3.1 外排转运蛋白对眼表给药的影响

眼表给药是目前眼科最常见的给药方式,尤其在治疗眼前节疾病时。然而,由于外排转运蛋白的外排作用、角膜的屏障功能、泪液稀释和房水外流等因素的影响,眼表给药后只有很少的药物可以通过角膜进入房水,使该给药方式的应用较为局限。已有研究表明,眼表联合运用外排转运蛋白抑制剂给药可以显著提高药物在房水中的浓度。

Dey 等<sup>[48]</sup>证明在兔眼角膜表面同时运用 500  $\mu\text{mol/L}$  P-gp 抑制剂鞣酐和红霉素时,红霉素在房水中的峰浓度可提高 5 倍,角膜对药物的吸收速率可提高 6 倍,药时曲线下面积比单纯使用红霉素也提高了 4 倍。运用环孢素、维拉帕米和奎尼丁等其他 P-gp 抑制剂,药物的生物利用度均有显著提高,这种作用是通过应用 P-gp 抑制剂后,使 P-gp 对底物红霉素向外转运的能力下降来实现的。

### 3.2 外排转运蛋白对全身给药的影响

由于眼部血-房水屏障和血-视网膜屏障的存在,全身给药后药物到达眼内的浓度较低,常常无法有效发挥治疗作用,要使其在眼内达到较高的药物浓度就需增加全身给药剂量,但较大剂量的全身给药往往发生明显的药物不良反应,外排转运蛋白在眼部的存在或许提供了一条提高药物进入眼内效率的新途径。

在动物实验中,Senthilkumari 等<sup>[49]</sup>观察到 P-gp 抑制剂 GF120918 对家兔静脉注射 Rho-123 后其在全身各处分布有明显影响,GF120918 的使用使 Rho-123 在肺脏和脾脏中的含量明显升高。有报道发现 P-gp 敲除的小鼠,药物奈非那韦 (nelfinavir) 在脑中的浓度可增加几倍到十几倍<sup>[50]</sup>。血-脑屏障和血-视网膜屏障中血管内皮细胞上有相似的转运蛋白<sup>[51]</sup>。当给兔口服环孢素时,药物在血中可达治疗浓度,但药物在眼内却检测不到。可能血管内皮细胞上有 P-gp,将疏水性药物,如环孢素不断移出细胞外<sup>[52]</sup>。如果使用特异的 P-gp 抑制剂,环孢素进入眼内达到治疗浓度便成为可能。血-脑屏障和血-视网膜屏障类似。Shen 等<sup>[53]</sup>报道 rhodamine 123 在血-脑屏障细胞中的聚集在同时使用外排转运蛋白抑制剂时可明显提高。

### 3.3 外排转运蛋白对玻璃体腔注射给药的影响

玻璃体腔给药广泛应用于眼后节疾病的治疗,尤其是视网膜疾病,如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜膜阻塞引起的黄斑水肿等,该给药途径避过了眼部的血-视网膜屏障,从而可在眼后节,尤其是视网膜中达到较高的浓度,发挥治疗作用,外排转运蛋白广泛分布于视网膜中,对玻璃体腔给药后药物的药代动力学有重要影响。

Duvvuri 等<sup>[54]</sup>研究了在兔眼玻璃体维持 P-gp 抑制剂维拉

帕米质量浓度为 0.788 mg/ml 时,分别在玻璃体腔和静脉注射奎尼丁后其药代动力学的影响,结果表明按 5 mg/kg 的剂量静脉注射奎尼丁并维持玻璃体内维拉帕米质量浓度为 0.788 mg/ml 时,位于 RPE 上的 P-gp 转运功能被抑制,奎尼丁进入玻璃体内的速度显著增加,同时在玻璃体内奎尼丁清除时间显著增长,其在玻璃体腔的最高质量浓度和药时曲线下面积均有显著提高;相反当低剂量(0.568 μg)奎尼丁注入玻璃体并维持维拉帕米质量浓度为 0.788 mg/ml 时,奎尼丁从玻璃体进入视网膜的速度加快,玻璃体内奎尼丁药时曲线下面积变小,其原因为位于视网膜上 P-gp 的转运功能被抑制,从而无法将奎尼丁从视网膜泵回玻璃体。Senthilkumari 等<sup>[55]</sup>发现静脉注射 P-gp 抑制剂,玻璃体腔注射 rhodamine123 后, rhodamine123 在眼内组织中的浓度显著升高,其原因也是眼内 RPE 上的外排转运蛋白被抑制。

Majumdar 等<sup>[56]</sup>研究了眼表运用 P-gp 抑制剂维拉帕米对玻璃体腔内注射奎尼丁的药代动力学的影响,结果表明当眼表运用维拉帕米的质量分数为 1% 时,奎尼丁玻璃体半衰期由 (105±11) min 变为 (176±7) min,表观清除常数由 (0.006 6±0.000 7)/min 变为 (0.003 9±0.000 1)/min,平均滞留时间由 (83±13) min 变为 (143±30) min;但当维拉帕米的质量分数小于 1% 时,其对 P-gp 的抑制效果并不显著,玻璃体内奎尼丁的药代动力学改变并不明显。该研究表明,眼表运用 P-gp 调节剂亦可以改变玻璃体腔内注射 P-gp 的底物药物在玻璃体腔中的药代动力学,但 P-gp 抑制剂必须达到有效抑制浓度。

合理利用角膜与视网膜上的外排转运蛋白,从而使药物更容易通过角膜和视网膜这 2 个眼内主要的药物传输屏障有重要的意义。利用外排转运蛋白提高药物通过率的方法主要是使用外排转运蛋白抑制剂,如维拉帕米、环孢素等药物抑制转运蛋白功能,从而减弱该蛋白对目标药物的逆向转运。也有研究运用纳米粒向细胞内转运小干扰 RNA 从而减少 P-gp 的表达<sup>[57]</sup>,阻断外排转运蛋白发挥功能的信号转导通路<sup>[58]</sup>来抑制外排转运蛋白的外排作用,从而提高药物的通过率。

#### 4 小结

目前,对眼部外排转运蛋白的研究仍大多集中于从分子水平研究其在眼部不同组织中的分布,其在眼部给药中所发挥的作用研究才刚刚起步,国内这方面的研究较少,应进一步研究拓宽不同转运蛋白的底物,研究外排转运蛋白对眼部不同给药途径的影响,探讨外排转运蛋白抑制剂浓度对转运蛋白功能的影响,研究 2 种及多种转运蛋白底物药物同时运用时药物之间的相互影响或转运蛋白底物药物与转运蛋白调节剂同时运用时两者的相互作用等,以期临床眼部给药和给药途径的开发提供更多的科学依据。

#### 参考文献

[1] Hediger MA, Romero MF, Peng JB, et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins Introduction [J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 465-468. DOI:10.1007/s00424-003-1192-y.

[2] Holland IB. ABC transporters, mechanisms and biology: an overview [J]. *Essays Biochem*, 2011, 50(1): 1-17. DOI:10.1042/bse0500001.

[3] Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease [J]. *Annu Rev Biochem*, 2002, 71: 537-592. DOI:10.1146/annurev.biochem.71.102301.093055.

[4] 王从品, 吕承哲. 影响黄酮苷类药物口服吸收的因素 [J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(11): 1395-1396. DOI:10.3321/j.issn.1001-5213.2006.11.035.

[5] Dey S, Anand BS, Patel J, et al. Transporters/receptors in the anterior chamber: pathways to explore ocular drug delivery strategies [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2003, 3(1): 23-44. DOI:10.1517/14712598.3.1.23.

[6] Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, et al. Recent perspectives in ocular drug delivery [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(5): 1197-1216. DOI:10.1007/s11095-008-9694-0.

[7] Chen P, Chen H, Zang X, et al. Expression of efflux transporters in human ocular tissues [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(11): 1934-1948. DOI:10.1124/dmd.113.052704.

[8] Dahlin A, Geier E, Stocker SL, et al. Gene expression profiling of transporters in the solute carrier and ATP-binding cassette superfamilies in human eye substructures [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(2): 650-663. DOI:10.1021/mp300429e.

[9] Aukunuru JV, Sunkara G, Bandi N, et al. Expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in human retinal pigment epithelial cells and its interaction with BAPSG, a novel aldose reductase inhibitor [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(5): 565-572. DOI:10.1023/A:1011060705599.

[10] Juuti-Uusitalo K, Vaajasaari H, Ryhänen T, et al. Efflux protein expression in human stem cell-derived retinal pigment epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30089 [2015-11-07]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0030089>. DOI:10.1371/journal.pone.0030089.

[11] Verstraelen J, Reichl S. Expression analysis of MDR1, BCRP and MRP3 transporter proteins in different in vitro and ex vivo cornea models for drug absorption studies [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1-2): 765-775. DOI:10.1016/j.ijpharm.2012.10.007.

[12] Steuer H, Jaworski A, Elger B, et al. Functional characterization and comparison of the outer blood-retina barrier and the blood-brain barrier [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(3): 1047-1053. DOI:10.1167/iovs.04-0925.

[13] Barot M, Gokulgandhi MR, Pal D, et al. Mitochondrial localization of P-glycoprotein and peptide transporters in corneal epithelial cells—novel strategies for intracellular drug targeting [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 106: 47-54. DOI:10.1016/j.exer.2012.10.006.

[14] Kadam RS, Ramamoorthy P, LaFlamme DJ, et al. Hypoxia alters ocular drug transporter expression and activity in rat and calf models: implications for drug delivery [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(6): 2350-2361. DOI:10.1021/mp3007133.

[15] Barot M, Gokulgandhi MR, Haghnegahdar M, et al. Effect of emergence of fluoroquinolone resistance on intrinsic expression of P-glycoprotein phenotype in corneal epithelial cells [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, 27(6): 553-559. DOI:10.1089/jop.2011.0076.

[16] Filho JP, Correa ZM, Odashiro AN, et al. Histopathological features and P-glycoprotein expression in retinoblastoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(10): 3478-3483. DOI:10.1167/iovs.04-1290.

[17] 左云, 黄建安, 穆传勇, 等. 耐药相关基因 MDR1, MRP, LRP 及其表达产物 P-gp, MRP, LRP 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(12): 921-928, 934. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2006.12.013.

Zuo Y, Huang JA, Mu CY, et al. The expression and significance of the multidrug resistance-related genes MDR1, MRP, LRP mRNA and their proteins P-gp, MRP, LRP in human non-small cell lung cancer tissues [J]. *Chin Clin Oncol*, 2006, 11(12): 921-928, 934. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2006.12.013.

[18] Mannermaa E, Vellonen KS, Urtti A. Drug transport in corneal epithelium and blood-retina barrier; emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(11): 1136-1163. DOI:10.1016/j.addr.2006.07.024.

[19] Mao Q, Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport—an update [J]. *AAPS J*, 2015,

- 17(1) : 65–82. DOI:10.1208/s12248-014-9668-6.
- [20] Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55(1) : 3–29. DOI:10.1016/j.addr.2012.09.027.
- [21] Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204(3) : 216–237. DOI:10.1016/j.taap.2004.10.012.
- [22] Michot JM, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, et al. Active efflux of ciprofloxacin from J774 macrophages through an MRP-like transporter [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(7) : 2673–2682. DOI:10.1128/AAC.48.7.2673-2682.2004.
- [23] Zakej S, Sturm K, Kristl A. Ciprofloxacin permeability and its active secretion through rat small intestine in vitro [J]. *Int J Pharm*, 2006, 313(1-2) : 175–180. DOI:10.1016/j.ijpharm.2006.02.004.
- [24] Merino G, Alvarez AI, Pulido MM, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) transports fluoroquinolone antibiotics and affects their oral availability, pharmacokinetics, and milk secretion [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(4) : 690–695. DOI:10.1124/dmd.105.008219.
- [25] Ito T, Yano I, Tanaka K, et al. Transport of quinolone antibacterial drugs by human P-glycoprotein expressed in a kidney epithelial cell line, LLC-PK1 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282(2) : 955–960.
- [26] Michot JM, Seral C, Van Bambeke F, et al. Influence of efflux transporters on the accumulation and efflux of four quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, garenoxacin, and moxifloxacin) in J774 macrophages [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(6) : 2429–2437. DOI:10.1128/AAC.49.6.2429-2437.2005.
- [27] Michot JM, Heremans MF, Caceres NE, et al. Cellular accumulation and activity of quinolones in ciprofloxacin-resistant J774 macrophages [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(5) : 1689–1695. DOI:10.1128/AAC.50.5.1689-1695.2006.
- [28] Terashi K, Oka M, Soda H, et al. Interactions of ofloxacin and erythromycin with the multidrug resistance protein (MRP) in MRP-overexpressing human leukemia cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(6) : 1697–1700. DOI:10.1128/AAC.44.6.1697-1700.2000.
- [29] Barot M, Gokul Gandhi MR, Pal D, et al. In vitro moxifloxacin drug interaction with chemotherapeutics; implications for retinoblastoma management [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 118 : 61–71. DOI:10.1016/j.exer.2013.10.009.
- [30] Hariharan S, Gunda S, Mishra GP, et al. Enhanced corneal absorption of erythromycin by modulating P-glycoprotein and MRP mediated efflux with corticosteroids [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(5) : 1270–1282. DOI:10.1007/s11095-008-9741-x.
- [31] Klokouzas A, Barrand MA, Hladky SB. Effects of clotrimazole on transport mediated by multidrug resistance associated protein 1 (MRP1) in human erythrocytes and tumour cells [J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268(24) : 6569–6577. DOI:10.1046/j.0014-2956.2001.02611.x.
- [32] Sakaeda T, Iwaki K, Kakumoto M, et al. Effect of micafungin on cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57(6) : 759–764. DOI:10.1211/0022357056118.
- [33] Karla PK, Quinn TL, Herndon BL, et al. Expression of multidrug resistance associated protein 5 (MRP5) on cornea and its role in drug efflux [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(2) : 121–132. DOI:10.1089/jop.2008.0084.
- [34] Adachi M, Sampath J, Lan LB, et al. Expression of MRP4 confers resistance to ganciclovir and compromises bystander cell killing [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41) : 38998–39004. DOI:10.1074/jbc.M203262200.
- [35] Agarwal S, Pal D, Mitra AK. Both P-gp and MRP2 mediate transport of Lopinavir, a protease inhibitor [J]. *Int J Pharm*, 2007, 339(1-2) : 139–147. DOI:10.1016/j.ijpharm.2007.02.036.
- [36] Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs [J]. *Nat Med*, 1999, 5(9) : 1048–1051. DOI:10.1038/12487.
- [37] Wang X, Furukawa T, Nitanda T, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) induces cellular resistance to HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors [J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 63(1) : 65–72. DOI:10.1124/mol.63.1.65.
- [38] Ueda K, Okamura N, Hirai M, et al. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(34) : 24248–24252.
- [39] Pratt S, Shepard RL, Kandasamy RA, et al. The multidrug resistance protein 5 (ABCC5) confers resistance to 5-fluorouracil and transports its monophosphorylated metabolites [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(5) : 855–863. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-04-0291.
- [40] Guo Y, Kotova E, Chen ZS, et al. MRP8, ATP-binding cassette C11 (ABCC11), is a cyclic nucleotide efflux pump and a resistance factor for fluoropyrimidines 2',3'-dideoxycytidine and 9-(2'-phosphonylmethoxyethyl) adenine [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(32) : 29509–29514. DOI:10.1074/jbc.M304059200.
- [41] Terao T, Hisanaga E, Sai Y, et al. Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1996, 48(10) : 1083–1089.
- [42] Hariharan S, Minocha M, Mishra GP, et al. Interaction of ocular hypotensive agents (PGF2 alpha analogs-bimatoprost, latanoprost, and travoprost) with MDR efflux pumps on the rabbit cornea [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(6) : 487–498. DOI:10.1089/jop.2009.0049.
- [43] Katoh M, Nakajima M, Yamazaki H, et al. Inhibitory effects of CYP3A4 substrates and their metabolites on P-glycoprotein-mediated transport [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 12(4) : 505–513. DOI:10.1016/S0928-0987(00)00215-3.
- [44] Zhang Y, Berger SA. Ketotifen reverses MDR1-mediated multidrug resistance in human breast cancer cells in vitro and alleviates cardiotoxicity induced by doxorubicin in vivo [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51(5) : 407–414. DOI:10.1007/s00280-003-0600-5.
- [45] Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2 [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(5) : 987–994. DOI:10.1046/j.1600-6143.2005.00779.x.
- [46] Sun H, Johnson DR, Finch RA, et al. Transport of fluorescein in MDCKII-MRP1 transfected cells and mrp1-knockout mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(4) : 863–869. DOI:10.1006/bbrc.2001.5062.
- [47] Kajikawa T, Mishima HK, Murakami T, et al. Role of P-glycoprotein in distribution of rhodamine 123 into aqueous humor in rabbits [J]. *Curr Eye Res*, 1999, 18(3) : 240–246. DOI:10.1076/ceyr.18.3.240.5365.
- [48] Dey S, Gunda S, Mitra AK. Pharmacokinetics of erythromycin in rabbit corneas after single-dose infusion; role of P-glycoprotein as a barrier to in vivo ocular drug absorption [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(1) : 246–255. DOI:10.1124/jpet.104.069583.
- [49] Senthilkumari S, Velpandian T, Biswas NR, et al. Evaluation of the impact of P-glycoprotein (P-gp) drug efflux transporter blockade on the systemic and ocular disposition of P-gp substrate [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2008, 24(3) : 290–300. DOI:10.1089/jop.2007.0063.
- [50] Salama NN, Kelly EJ, Bui T, et al. The impact of pharmacologic and genetic knockout of P-glycoprotein on nelfinavir levels in the brain and other tissues in mice [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(6) : 1216–1225. DOI:10.1002/jps.20344.
- [51] Hosoya K, Tomi M. Advances in the cell biology of transport via the inner blood-retinal barrier; establishment of cell lines and transport functions [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(1) : 1–8. DOI:10.1248/bpb.28.1.
- [52] BenEzra D, Maftzir G. Ocular penetration of cyclosporin A. The rabbit eye [J]. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990, 31(7) : 1362–1366.
- [53] Shen J, Cross ST, Tang-Liu DD, et al. Evaluation of an immortalized retinal endothelial cell line as an in vitro model for drug transport studies across the blood-retinal barrier [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(9) : 1357–1363. DOI:10.1023/A:1025789606885.
- [54] Duvvuri S, Gandhi MD, Mitra AK. Effect of P-glycoprotein on the ocular disposition of a model substrate, quinidine [J]. *Curr Eye Res*, 2003, 27(6) : 345–353. DOI:10.1076/ceyr.27.6.345.18187.
- [55] Senthilkumari S, Velpandian T, Biswas NR, et al. Evaluation of the

modulation of P-glycoprotein (P-gp) on the intraocular disposition of its substrate in rabbits[J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33(4): 333-343. DOI: 10.1080/02713680802015720.

[56] Majumdar S, Hippalgaonkar K, Srirangam R. Vitreal kinetics of quinidine in rabbits in the presence of topically coadministered P-glycoprotein substrates/modulators [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(8): 1718-1725. DOI:10.1124/dmd.108.026450.

[57] Nourbakhsh M, Jaafari MR, Lage H, et al. Nanolipoparticles-mediated MDR1 siRNA delivery reduces doxorubicin resistance in breast cancer cells and silences MDR1 expression in xenograft model of human breast

cancer[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(4): 385-392.

[58] Rigor RR, Hawkins BT, Miller DS. Activation of PKC isoform beta (1) at the blood-brain barrier rapidly decreases P-glycoprotein activity and enhances drug delivery to the brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(7): 1373-1383. DOI:10.1038/jcbfm.2010.21.

(收稿日期:2016-01-21)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

## 本刊对参考文献著录格式的要求

参考文献著录格式基本执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,以文献出现的先后顺序用阿拉伯数字标出并列于文后,序号以方括号标注。参考文献应选用亲自阅读的近期文献,不宜引用摘要作为参考文献。未公开发表的资料(不包括已被接收的待发表资料)、内部刊物、个人通信、会议论文集等请不要列入参考文献。文献作者为 1~3 位者姓名全部列出,3 位以上者,列出前 3 位作者姓名,再加“等”。英文作者姓名的著录方式为姓在前用全称,首字母大写,名在后用缩写,均大写,但不加缩写点符号;参考文献的责任者间以“,”间隔,不用“和”、“and”等连词。人为复姓者请用英文半字线连接。外文期刊名称用缩写,可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM's Citing Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>) 中的格式,中文期刊用全名,日文汉字请按日文规定书写,勿与中国汉字及简化字混淆,其他国家文字来源的参考文献请以各国的习惯书写。每条参考文献的文题后须根据 GB 3469-1983《文献类型与文献载体代码》标注文献类型和电子文献载体标志代码,并均著录起止页。各条参考文献在正文引用处用角标标出序号并用方括号标示(如:USH3 综合征较少见<sup>[1-3]</sup>),正文引用的参考文献作者姓名(中文参考文献)或姓(英文参考文献)应与文后著录的作者相一致。有 DOI 号的参考文献应在文后参考文献中提供。为了国际交流的需要,本刊要求凡是中文参考文献均需中英文双语著录。参考文献著录格式如下:

[期刊] 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 连续出版物题名:其他题名信息,年,卷(期):起页-止页. DOI:xx. xxx/xxx. x. xx.

例:[1] 刘高勤,陈源,陈磊,等. 一氧化氮合成酶及其抑制剂在碱烧伤诱导的角膜新生血管中的作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(10): 908-913. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.10.002.

[2] Jager MJ, Ho L, Ly LV. The role of inflammation and aging in age-related macular degeneration and uveal melanoma[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(1): 1-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.001.

[书籍] 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]//专著主要责任者. 专著题名:其他题名信息. 版本项(第 1 版可省略). 出版地:出版者,出版年:析出文献起止页码.

例:[1] 周文炳. 临床青光眼[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2000:311-313.

[2] Hollyfield JG, Anderson RE, Lavail MM. Retinal degenerations[M]. Florida: CRC Press Inc., 1991: 39-41.

[3] 徐锦堂. 眼化学伤的药物治疗[M]//陈祖基. 眼科临床药理学. 北京:化学工业出版社,2002:463-468.

[4] Grabow HB. The clear-corneal incision[M]//Fine IH, Fichman RA. Clear-corneal cataract surgery and topical anesthesia. Thorofare: Slack, 1993: 29-62.

[专利] 专利申请者或所有者. 专利题名:专利国别,专利号[文献类型标志]. 公告日期或公开日期.

例:姜锡洲. 一种温热外敷药制备方案:中国,88105607.3[P]. 1989-07-26.

[电子文献] 主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

例:[1] 王明亮. 关于中国学术期刊标准化数据库系统工程的进展[EB/OL] [1998-08-16]. <http://www.cajed.edu.cn/pub/wrnl.txt/980110-2.html>.

[2] Tucker BA, Park IH, Qi SD, et al. Transplantation of adult mouse iPS cell-derived photoreceptors precursors restore retinal structure and function in degenerative mice[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(4): E18992 [2015-11-04]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018992>. DOI:10.1371/journal.pone.0018992.

(本刊编辑部)