

血-视网膜屏障转运载体的研究进展

陈翀 综述 许迅 审校

【摘要】 血-视网膜屏障(BRB)是眼部关键的生物学屏障,能够有选择性地调控外来物质进入眼内组织,因而也限制了药物从全身血液循环递送到眼后段的过程。目前,在人类基因组中已确定了两大转运载体超家族:溶质载体超家族和 ATP 结合盒超家族。随着对转运载体的表达及其功能作用进行深入的研究,转运载体在药物代谢动力学中的重要性逐渐显现。本文综述了氨基酸、寡肽、单羧酸、叶酸和核苷等转运载体,同时阐明了研究眼部转运载体对优化改进或研发以转运载体为靶向的药物递送系统,进一步提高药物在眼部的生物利用度,具有重要的现实意义。

【关键词】 血-视网膜屏障; 转运载体; 视网膜色素上皮; 视网膜毛细血管; 眼部药物传递

Advances in the study of blood-retinal barrier transporters Chen Chong, Xu Xun. Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China
Corresponding author: Xu Xun, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn.

[Abstract] Drug deliver to the posterior eye segment (retinal tissue and vitreous) via systemic administration is constrained due to the presence of blood-retinal barrier (BRB), which regulates the permeation of many substances from blood to retina selectively. Two major transporters have been identified in the human genome, and they are solute carrier superfamilies and ATP-binding cassette. As the function of transporters is being revealed, it has been clarified that the transporters are very important in pharmacokinetics. This article reviewed the expression and functional activity of various BRB transporters, including amino acid, oligopeptide, monocarboxylate, folate, nucleoside transporters etc., updated the current knowledge about the BRB transporters and elucidated the urgent need for the development of optimal and efficient drug delivery systems. Any approach to further improving the ocular bioavailability of drugs will be of significant clinical relevance.

[Key words] Blood-retinal barrier; Transporter; Retinal pigment epithelium; Retinal capillaries; Ocular drug delivery

眼对外来物质具有选择通透性,这一选择过程主要通过眼部的生物学屏障来实现。近年来,随着对眼生物学屏障结构的进一步认识,以及对药物在眼部通透性的病理生理学过程的进一步了解,新的眼科药物和新型的眼部给药系统(ocular drug delivery system, ODDS)不断涌现,提高了对眼部疾病的控制和治疗。药物可通过眼前节或眼后节途径进入眼部组织。在眼后节给药途径中,血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)限制了药物在眼后节组织中的分布^[1]。许多眼后节疾病,如年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞以及眼前节手术后诱发的黄斑囊样水肿等需要长期的、大剂量的药物治疗,但现有的各种给药途径如全身给药、角结膜局部给药、眼内注射、眼内缓释装置等均有缺陷^[2]。因此如何实现眼部药物的有效递送是目前亟待解决的问题。长期以来

人们对眼部药物代谢动力学的研究重点均放在了药物跨膜的被动扩散方面,认为转运载体在药物代谢动力学中的作用有限。然而在过去的 10 年,人们对转运载体的表达和功能进行了深入的研究,证实许多经典药和新的候选药物,是药物转运载体的底物或抑制剂。转运载体在药物代谢动力学中的重要性愈加明显。本文着重阐述目前对眼后节药物递送过程中的关键屏障——BRB 上的转运载体及其作用的认识。

1 BRB

BRB 包括内屏障和外屏障,类似于血-脑屏障^[3]。视网膜毛细血管内皮细胞及其连接构成 BRB 的内屏障(inner BRB, iBRB),视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞及其连接组成 BRB 外屏障(outer BRB, oBRB)^[1,4-5]。药物可通过脉络膜毛细血管或视网膜毛细血管进入视网膜和玻璃体。由于脉络膜血管存在窗孔和渗漏,药物容易透过脉络膜血管,然后药物必须跨越 oBRB 以到达神经视网膜层和玻璃体,而在视网膜毛细血管中的药物则必须跨越 iBRB^[1]。BRB 的存在限制了药物在眼后段中的转运。

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 12. 017

基金项目:国家自然科学基金项目(81273424、81170862)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科

通信作者:许迅,Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

2 BRB 的转运载体

转运载体是药物吸收、分布和清除的决定因素。目前,在人类基因组中已确定了两大转运载体超家族,溶质载体(solute carrier, SLC)超家族主要功能为协助、促进流入泵发挥作用,而 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)超家族大部分是由 ATP 水解驱动的主动外排泵^[6]。

2.1 SLC 超家族

2.1.1 氨基酸转运载体 氨基酸转运载体除具有生理作用外,其在药物转运方面也发挥着重要作用。研究发现,RPE 细胞存在着谷氨酸、 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)和 L-苯丙氨酸的转运载体,视网膜毛细血管内皮细胞上存在肌酸和甘氨酸的转运载体,此外,两种细胞均存在牛磺酸、亮氨酸和半胱氨酸的转运载体。

2.1.1.1 SLC1 谷氨酸转运载体 谷氨酸是视网膜的主要兴奋性神经递质。由于高浓度的谷氨酸有神经毒性,因而去除细胞外谷氨酸对视神经具有保护作用。在神经视网膜层,谷氨酸在神经胶质细胞中转换为谷氨酰胺并释放,被神经元摄取并转换回谷氨酸。谷氨酸转运蛋白家族包括 5 个谷氨酸转运载体:EAAT1(SLC1A3)、EAAT2(SLC1A2)、EAAT3(SLC1A1)、EAAT4(SLC1A6)和 EAAT5(SLC1A7)^[7]。Mäenpää 等^[8]利用免疫组织化学和 Western blot 法证明 EAAT3 存在于原代培养猪 RPE 细胞、D407 和 ARPE-19 细胞系中,EAAT4 仅存在于 D407 和 ARPE-19 细胞系中;Sakurai 等^[9]利用实时荧光定量 PCR 和免疫印迹分析法证明 EAAT1 表达于转基因大鼠视网膜血管内皮细胞的永生细胞系(transgenic rat retinal capillary endothelial cell line, TR-iBRB2),而 EAAT2 和 EAAT5 在这些细胞系中均未检测到。同时,该研究证实人 RPE 细胞通过 Na⁺ 依赖的谷氨酸转运载体摄取标记的谷氨酸。Mäenpää 等^[10]也在 D407 细胞系和原代培养的猪 RPE 细胞中证明了谷氨酸转运载体的作用。

2.1.1.2 SLC6 神经递质转运载体 SLC6 家族的转运载体转运神经递质 GABA、甘氨酸、去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺。此外,SLC6 家族还转运甜菜碱、牛磺酸、脯氨酸和肌酸。

牛磺酸转运载体(taurine transporter, TAUT)又名 SLC6A6。牛磺酸是视网膜上较丰富的氨基酸,与有些视网膜疾病的发病机制有关。研究表明,牛磺酸通过 Na⁺ 和 Cl⁻ 依赖的 TAUT 载体系统被 RPE 细胞摄取,转运的方向依赖于牛磺酸和离子的浓度^[11-13]。研究还表明,TAUT 还表达在 TR-iBRB2 和原代培养的人视网膜血管内皮细胞中^[14]。Tomi 等^[15]进一步证实了 TAUT 在 iBRB 中的转运及调节功能,并表明在 TR-iBRB2 中 TAUT 介导的牛磺酸转运是 Na⁺、Cl⁻ 和浓度依赖的,转运方向为从血液到视网膜,并可被 TAUT 抑制剂如 β -丙氨酸和亚牛磺酸所抑制。

肌酸转运载体(creatine transporter, CRT)又名 SLC6A8 和 CT1,在大鼠视网膜血管内皮细胞和 TR-iBRB 中表达^[16],研究者在大鼠视网膜毛细血管内皮细胞的管腔和近腔膜上均发现了 CRT 的表达。已标记的肌酸的摄取过程是可饱和的、Na⁺ 和 Cl⁻ 依赖的,并且可被 CRT 抑制剂所抑制。

甘氨酸转运载体(glycine transporter, GlyT),又名 SLC6A9。在视网膜中,甘氨酸在神经传递以及肌酸和谷胱甘肽的生物合成中起着重要作用。实时荧光定量 PCR 分析证实 GlyT1 mRNA 在 TB-iBRB2 中表达,与 TR-iBRB2 摄取甘氨酸有关,并介导甘氨酸从血液跨 iBRB 到视网膜的转运,这一过程是 Na⁺、Cl⁻ 和浓度依赖的,可受到 GlyT1 的底物肌氨酸(N-甲基甘氨酸)的抑制^[17]。

GABA 转运载体(GABA transporter, GAT)又名 SLC6A13,是视网膜中较为丰富的抑制性神经递质。研究者已对大鼠眼中不同 GABA 转运载体亚型(GAT1, GAT2, GAT3)的表达进行了研究^[18],发现只有 GAT3 在 RPE 细胞中表达。同时有研究已证明牛 RPE 细胞的膜囊泡能够摄取 GABA 和牛磺酸^[19]。

氨基酸载体系统 B⁰⁺(amino acid transporter B⁰⁺, ATB⁰⁺)又称 SLC6A14,是氨基酸转运载体,属于神经递质转运蛋白基因家族。ATB⁰⁺可以识别并转运中性和阳离子氨基酸,具有广泛的底物特异性。Hatanaka 等^[20]通过免疫组化证实 ATB⁰⁺在 RPE、视网膜神经节细胞层和内核层表达,但其功能尚有待进一步研究。

2.1.1.3 SLC7 阳离子氨基酸转运载体 阳离子氨基酸转运载体(cationic amino acid transporter, CAT)又称 SLC7A1 和 CAT1。已有研究证实,大鼠视网膜毛细血管内皮细胞上表达有 Na⁺ 非依赖的 CAT^[21],可将多种精氨酸和赖氨酸型一氧化氮合成酶抑制剂转运至视网膜,用于治疗一氧化氮毒性视网膜疾病^[7]。

大的中性氨基酸转运载体(large neutral amino acid transporter, LAT)是一种 Na⁺ 非依赖的转运载体,L 系统介导带有芳香侧链的大的中性氨基酸的转运。L 系统的转运载体由 2 个亚基,即 LAT1 或 LAT2 和糖蛋白 4F2。L 系统也参与左旋多巴、甲基多巴、加巴喷丁和左旋苯丙氨酸氮芥等药物的转运^[22-24]。Nakauchi 等^[25]证实 LAT1(SLC7A5)和 LAT2(SLC7A8)mRNA 表达于培养的人 RPE 细胞系,Gandhi 等^[26]也在 ARPE-19 细胞中发现了 LAT2 mRNA 的表达。Tomi 等^[27]在大鼠视网膜血管、原代培养的人视网膜血管内皮细胞和 TR-iBRB 中发现了 LAT1 蛋白的表达,并证实 LAT1 对亮氨酸的转运方向是从血液到视网膜。研究发现在 TR-iBRB 中亮氨酸的 Km 值为(14.1±1.9) μ mol/L,亮氨酸的摄取是可饱和的、Na⁺ 非依赖的,并可被 LAT 底物所抑制,其中 LAT1 底物的抑制程度强于 LAT2 底物^[28]。

谷氨酸/半胱氨酸交换转运载体(glutamate/cysteine exchange transporter, xCT)也是重要的载体。由于视杆细胞外节可摄取高含量多聚饱和脂肪酸,且接受光照射,使得视网膜,尤其是 RPE 易受氧化应激损伤。谷胱甘肽可以保护 RPE 免受氧化损伤^[28]。Na⁺ 非依赖的 xCT(SLC7A11、氨基酸载体系统 Xc⁻) 在 iBRB 和 oBRB 均有表达^[29-30],可调节半胱氨酸的内流和谷氨酸的外流。Xc⁻ 由重链 4F2 细胞表面抗原和 xCT 蛋白组成,RT-PCR 研究证明 Xc⁻ 系统在 ARPE-19 细胞中的表达,谷氨酸的 Km 值为(275±23) μ mol/L^[29]。Tomi 等^[30]的研究表明,xCT 和 4F2 mRNAs 可在 TR-iBRB 中表达,且半胱氨酸的 Km 值为(9.2±3.2) μ mol/L,其摄取过程是 Na⁺ 非依赖的、可饱和的,

可被氨基酸转运载体系统 Xc⁻ 抑制。

2.1.2 SLC15 寡肽转运载体 寡肽转运载体能够运输许多常用药物,其在眼组织中的活性可能具有治疗意义。寡肽转运载体 PepT1、PepT2、PHT1 和 PHT2 属于质子耦联寡肽转运载体 (proton-coupled oligopeptide transporter, POT) 超家族, PepT1 和 PepT2 利用 H⁺ 浓度梯度的能量转运二肽、三肽和各种肽类药物,如 β-内酰胺类抗生素、ACE 抑制剂、肾素抑制剂、核苷类似物前体药物(伐昔洛韦,更昔洛韦)。PHT1 和 PHT2 还具有转运某些二肽、三肽和游离组氨酸的能力^[31]。Ocheltree 等^[32] 发现只有 PHT1 (SLC15A4) mRNA 表达于牛 RPE、HRPE 和 ARPE-19 细胞。在 RPE 细胞中, gly-sar 的摄取是不饱和的、且不被组氨酸所抑制,表明在 ARPE-19 和牛 RPE 细胞中不存在 POT 活性, gly-sar 的摄取应该是通过其他机制来实现的。Atluri 等^[33] 对静脉给药后 gly-sar 的动力学表现进行研究,发现 gly-sar 的摄取过程中可受到其他寡肽转运载体底物的抑制,而不受组氨酸抑制。iBRB 中寡肽转运载体的表达和功能尚未有研究证实。

2.1.3 SLC16 单羧酸转运载体 单羧酸转运载体 (monocarboxylate transporters, MCT) 家族在跨质膜转运代谢产物乳酸、丙酮酸和酮体中起着重要的作用^[34]。RPE 细胞上 L-乳酸的转运、H⁺ 耦合的单羧酸转运载体 (MCT) 的表达^[35-40] 以及 iBRB 中 MCT 的表达及其功能已得到广泛研究^[37,41]。MCT 介导的乳酸转运是质子耦合的、可饱和的、双向的易化扩散^[42]。许多药物,如水杨酸、β-内酰胺类抗生素、膦甲酸和辛伐他汀,被认为由 MCT 家族成员转运^[43]。

RPE 中的 MCTs 主要为 MCT1 (SLC16A1) 和 MCT3 (SLC16A8)。在大鼠和人 RPE 中, MCT1 位于顶部, MCT3 位于基底部^[35,39]。研究表明,离体牛 RPE 中乳酸通过位于顶部的 H⁺-乳酸共转运载体,从光感受器间的基质转运到 RPE 细胞,并通过位于基底部的 Na⁺-乳酸共转运载体转运至脉络膜^[44]。同时,有研究通过免疫标记发现大鼠 RPE 中 MCT2 (SLC16A7)^[35] 和 MCT4 (MCT16A3)^[36] 呈弱表达。ARPE-19 细胞在顶部表达 MCT1 蛋白,在基底部表达 MCT4 蛋白, MCT3 的表达较弱但随着培养时间的延长其逐渐增加^[39]。Majumdar 等^[40] 在 ARPE-19 细胞系中证实了 MCT1 的功能活性。MCT1 还存在于视网膜毛细血管内皮细胞的管腔和近腔膜^[37]。一些单羧酸盐和单羧酸药物,如水杨酸和丙戊酸钠,可竞争性地抑制 MCT1 的转运过程^[41]。在 TR-iBRB 中检测到了 MCT1 和 MCT2 mRNAs 表达,其中 MCT1 的表达水平较高。Hosoya 等^[41] 证实了乳酸通过主动转运排出 TR-iBRB2,这一过程依赖合适的 pH、浓度和温度,且可被其他的 MCT 底物,如水杨酸和丙酸抑制。

2.1.4 SLC19 叶酸转运载体 叶酸的摄取可通过两种机制:(1) 还原型叶酸转运载体 (reduced folate transporter, RFT1), 又称 SLC19A1, 转运 N⁵-甲基四氢叶酸 (N⁵-methyl-tetrahydrofolate, MTF), 转运方向受叶酸和 H⁺ 的浓度调节^[45]; (2) 细胞表面叶酸受体 (FR α , FR β , FR γ), 通过内吞作用摄取叶酸。在某些类型的细胞中,这两种机制联合作用以实现叶酸的转运。RFT1 在 RPE 细胞的顶膜表达并发挥其功能^[46]。Bridges 等^[47] 证实

叶酸从 ARPE-19 细胞基底侧到顶膜的跨细胞转运。基于这些研究,可以证明叶酸的转运方向是从血液到视网膜。进一步的研究可以利用位于 RPE 上的叶酸和维生素 C 的转运载体/受体对 RPE 细胞和视网膜进行靶向给药和基因转染^[48]。RFT1 mRNA 在新鲜的离体大鼠视网膜血管内皮细胞中呈高表达,甲氨喋呤和甲酰四氢叶酸能抑制 RFT1 介导的 TR-iBRB 摄取 MTF 的过程^[46]。

2.1.5 SLC22A 有机阳离子转运载体 目前临床中使用的许多药物是带有正电荷的有机阳离子,其渗透跨膜过程可能会受到阻碍,因此实现这类化合物的主动转运是十分必要的。有机阳离子转运载体 (organic cation transporters, OCT) 转运内源性胺类物质,如胆碱、肾上腺素、多巴胺、胍、组胺以及有机阳离子药物如抗胆碱药、肾上腺药物、抗肿瘤药、拟交感神经药、抗组胺药和一些维生素。目前,研究者已克隆出 3 种不同的膜电位依赖性的 OCT: OCT1、OCT2 (SLC22A5) 和 OCT3 (SLC22A3)^[31], 其中以 OCT3 的分布较广^[49-50], 在小鼠视网膜,特别是 RPE 的顶膜已发现 OCT3 mRNA 的表达。Rajan 等^[51] 发现 ARPE-19 细胞也表达 OCT3, 并通过细胞摄取高亲和力和底物 1-甲基-4-苯基吡啶鎓 (1-methyl-4-phenyl pyridine⁺, MPP⁺)。此外,在碱性 pH 中, ARPE-19 细胞中 MPP⁺ 的 Km 值为 (28±4) μmol/L, 某些阳离子药物、单胺神经递质和类固醇可以抑制这一摄取过程。OCT2 是 Na⁺ 依赖的有机阳离子/肉碱转运载体,表达于离体的大鼠视网膜血管内皮细胞中, TR-iBRB 可通过 OCT2 摄取左旋肉碱和乙酰左旋肉碱^[52]。

2.1.6 SLC28 和 SLC29 核苷转运载体 核苷在容积调节、神经调节、肌肉和心脏收缩力和脂肪分解等方面发挥重要作用。核苷转运载体有 2 种不同的类型:(1) Na⁺ 依赖集中型 (concentrative nucleoside transporter, CNT), 又名 SLC28, 为逆浓度梯度转运;(2) Na⁺ 非依赖平衡型 (equilibrative nucleoside transporter, ENT), 又名 SLC29, 为易化扩散转运。CNT 仅表达于特定组织,而 ENT 的表达则较为普遍。研究表明,核苷转运载体和有机阴离子转运载体均可转运核苷类似物药物^[53]。Majumdar 等^[54] 证实,完整的离体兔视网膜和 ARPE-19 细胞以 Na⁺、pH 和能量非依赖的方式摄取腺苷。ARPE-19 细胞摄取,腺苷的过程可受到核苷的抑制,但不受核苷碱的抑制;而标记腺嘌呤的摄取过程则可被核苷碱抑制。这些结果提示在 ARPE-19 细胞中,核苷碱和核苷存在不同的载体系统。

核苷转运载体 ENT1 (SLC28A1)、ENT2 (SLC28A2)、CNT1 (SLC29A1) 和 CNT2 (SLC29A2) mRNA 在 TR-iBRB 中均有表达^[55], 腺苷的 Km 值为 (28.5±2.2) μmol/L, 其对标记腺苷的摄取为 Na⁺ 和浓度依赖,且能被未标记的腺苷、肌苷、尿嘧啶核苷和胸腺嘧啶核苷所抑制,但不被 100 nmol/L 的双嘧达莫抑制。

2.1.7 SLCO 有机阴离子转运多肽 有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptides, OATPs) 的底物主要是阴离子双亲性化合物,包括众多内源性化合物(如胆汁盐、类固醇结合物、甲状腺激素)和药物(如依那普利、普伐他汀、非索非那定、地塞米松和地高辛)^[56]。由于其广泛的底物特异性, OATPs 与其他转运载体如多药耐药蛋白具有协同作用^[57]。

表 1 BRB 的转运载体

转运载体家族/单独家族成员	表达部位 (蛋白/RNA 表达)	功能证据	转运底物	转运药物
SLC1 谷氨酸/中性氨基酸转运载体				
EAAT3 (EAAC1, SLC1A1)	原代培养的猪 RPE 细胞、ARPE-19、D407	原代培养的猪 RPE 细胞、D407 和 HRPE 165 细胞摄取谷氨酸,且跨牛 RPE 转运	谷氨酸	
EAAT4 (SLC1A6)	ARPE-19、D407			
SLC6 神经递质转运载体				
TAUT (SLC6A6, 氨基酸载体系统 β)	ARPE-19、人 RPE 细胞、鼠 RPE 细胞、TR-iBRB2、人视网膜血管	人、牛 RPE 细胞和 RPE 细胞系,以及 TR-iBRB2、人视网膜血管内皮细胞摄取和转运牛磺酸	牛磺酸	GABA CYLA
CRT (CT1, SLC6A8)	大鼠视网膜血管、TR-iBRB2	TR-iBRB2 细胞摄取肌酸并在体内转运(大鼠)	肌酸	NMDA、肌氨酸
GlyT1 (SLC6A9)	TR-iBRB2	TR-iBRB2 摄取甘氨酸	甘氨酸	
GAT3 (SLC6A13)	大鼠 RPE 细胞	牛 RPE 膜囊泡摄取 GABA 和牛磺酸	GABA	
ATB ^{0,+} (SLC6A14, 氨基酸载体系统 B ^{0,+})	鼠 RPE 细胞	尚无相关研究	中性、阳离子氨基酸	
SLC7 阳离子氨基酸转运载体				
CAT1 (SLC7A1)	TR-iBRB2	TR-iBRB2 摄取精氨酸	精氨酸	以赖氨酸为基础的一氧化氮合成酶抑制剂
LAT1 (SLC7A5)	hTERT-RPE、大鼠视网膜血管、TR-iBRB2	ARPE-19 细胞摄取 L-苯丙氨酸	D-亮氨酸、L-和 D-苯丙氨酸、D-蛋氨酸、L-酪氨酸、L-组氨酸、L-色氨酸	左旋多巴、美法仑、加巴喷丁
LAT2 (SLC7A8)	hTERT-RPE、ARPE-19	跨牛 RPE 脉络膜转运亮氨酸。TR-iBRB2 和离体的牛视网膜毛细血管摄取亮氨酸,并在体内转运(大鼠)	L-丙氨酸、L-半胱氨酸、L-谷氨酰胺、L-甘氨酸、L-丙氨酸和 L-丝氨酸	
sCT (SLC7A11, 氨基酸载体系统 Xc ⁻)	ARPE-19、TR-iBRB2	ARPE-19 细胞、TR-iBRB2 摄取半胱氨酸	半胱氨酸、谷氨酸	
SLC15 寡肽转运载体				
PHT1 (SLC15A4)	牛 RPE 细胞、HRPE、ARPE-19	在牛 RPE、ARPE-19 细胞中,未发现 POT 活性	甘氨酸肌氨酸	
SLC16 单羧酸转运载体				
MCT1 (SLC16A1)	人 RPE 细胞、大鼠 RPE 细胞、ARPE-19、大鼠视网膜血管、TR-iBRB2	ARPE-19 细胞、TR-iBRB2 摄取乳酸	乳酸	单羧酸盐、水杨酸盐、丙戊酸盐
MCT2 (SLC16A7)	大鼠 RPE 细胞、TR-iBRB2	在离体的牛 RPE 中转运乳酸		
MCT3 (SLC16A8)	人 RPE 细胞、大鼠 RPE 细胞、ARPE-19			
MCT4 (SLC16A3)	ARPE-19、大鼠 RPE 细胞			
SLC19 叶酸/硫胺素转运载体				
RFT1 (SLC19A1)	鼠 RPE 细胞、ARPE-19	牛 RPE 和人 RPE 细胞的膜囊泡摄取叶酸和/或 MTF, ARPE-19 细胞转运并摄取叶酸和 MTF	叶酸、MTF	
SLC22A 有机阳离子转运载体				
OCT3 (SLC22A3)	鼠 RPE 细胞、ARPE-19	ARPE-19 细胞摄取 MPP ⁺	MPP ⁺	
OCT2 (SLC22A5)	大鼠视网膜血管、TR-iBRB	TR-iBRB 摄取左旋肉碱和乙酰左旋肉碱	左旋肉碱,乙酰左旋肉碱	
SLC28, SLC29 核苷转运载体				
CNT1 (SLC28A1)	TR-iBRB	兔 RPE 细胞、ARPE-19 细胞和 TR-iBRB2 摄取腺苷	腺苷	
CNT2 (SLC28A2)	TR-iBRB			
ENT1 (SLC29A1)	TR-iBRB			
ENT2 (SLC29A2)	TR-iBRB			
SLCO 有机阴离子转运多肽				
OATP2 (SLCO1A4)	大鼠 RPE 细胞、大鼠视网膜血管	表达 OATP2 的卵母细胞摄取 A2E	阴离子双亲性化合物,如胆汁盐、类固醇结合物、甲状腺激素	依那普利、普伐他汀、非索非那定、地塞米松、地高辛
OATP12 (SLCO4A1)	大鼠 RPE 细胞	表达 OATP12 的大鼠 RPE 细胞摄取 T3		
OATP14 (SLCO1C1)	大鼠视网膜血管			
ABC 外排蛋白转运载体				
P-gp (MDR1, ABCB1)	人 RPE、猪 RPE、D407、大鼠和牛视网膜血管、TR-iBRB	口服给药后环孢素 A 不能跨越(兔、大鼠、人)BRB	双亲性化合物	抗肿瘤药物、抗生素(氧氟沙星红霉素)、咪康唑、类固醇、免疫抑制剂(地塞米松、氢化可的松)
MRP1 (ABCC1)	人原代 RPE 细胞、ARPE-19、猪 RPE 细胞		有机阴离子和共轭化合物(GSH、葡萄糖醛酸雌二醇、半胱氨酸白三烯 C4)	亲脂性药物、有机阳离子萘环类药物、长春花生物碱、表鬼臼毒素、柔红霉素、依托泊苷
MRP2				白三烯 E4、D4
MRP3				葡萄糖醛酸结合物
MRP4 (ABCC4)	ARPE-19、D407、人原代 RPE 细胞	尚无相关研究	有机阴离子和共轭化合物	阴离子药物、有机阳离子、PAH、6-MP、β-内酰胺 PGE1、PGE2
MRP5	ARPE-19、D407、人原代 RPE 细胞	尚无相关研究	有机阴离子和共轭化合物	II 期生物转化产物、胆红素双葡萄糖醛酸、GSH 结合物、5-氟尿嘧啶
MRP6				GSH 结合物、N-乙基马来酰亚胺、S-GSH
BCRP (ABCG2)	鼠视网膜血管、TR-iBRB	TR-iBRB 中,在 BCRP 抑制剂存在下,脱镁叶绿 a 和原叶啉 IX 蓄积	有机阴离子结合物(PhA)	

注:BRB:血视网膜屏障;SLC:溶质载体超家族;TR-iBRB:转基因大鼠视网膜血管内皮细胞的永生化学细胞系;hTERT-RPE:端粒酶转染的连续的人 RPE 细胞系;GABA CYLA:γ-氨基丁酸半胱氨酸-亮氨酸-精氨酸;NMDA:N-甲基-D-天门冬氨酸;MTF:N⁵-甲基四氢叶酸;MPP⁺:1-甲基-4-苯基吡啶鎓;A2E:N-视黄基-N-亚视黄基乙醇胺;T3:三碘甲状腺原氨酸;ABC:ATP 结合盒;p-gp:p-糖蛋白;MRP:多药耐药蛋白;GSH:谷胱甘肽;PAH:对氨基马尿酸;6-MP:6-巯基嘌呤;PGE 前列腺素;BCRP:乳腺癌耐药蛋白;PhA:光敏毒素脱镁叶绿酸

一些研究表明 BRB 中存在 OATPs 的表达。有研究利用特异性抗体证明大鼠 RPE 细胞顶膜有 OATP2 (SLCO1A4) 表达^[58-59]。在 OATP2 转染的非洲爪蟾卵母细胞中, OATP2 介导的地高辛转运可被 N-视黄基-N-亚视黄基(A2E)所抑制, 故研究者认为 RPE 顶膜的 OATP2 可能涉及类视黄醇的转运^[59]。除了转运类视黄醇, Ito 等^[60]证明 OATPs 在视网膜中还可转运甲状腺激素。此外, 培养的大鼠 RPE 细胞膜和细胞质中也发现了 OATP12 (SLCO4A1) 的免疫活性。在原代培养的大鼠 RPE 细胞中, OATP12 的底物三碘甲状腺原氨酸(T3)的 Km 值为 (3.7±1.1) μmol/L, 其摄取是可饱和的, 且可被 OATP 抑制剂碘酞抑制^[60]。大鼠的视网膜小血管也存在 OATP2 弱的免疫活性^[59]。Tomi 等^[61]通过定量 PCR 证明大鼠视网膜血管内皮细胞中存在 OATP2 和 OATP14 mRNA 的表达。

2.2 ABC 超家族

ABC 转运载体蛋白利用 ATP 水解供能转运多种底物完成跨膜过程, 其亚家族分为 ABCA、ABCB、ABCC、ABCD、ABCE、ABCF 和 ABCG^[62]。根据其功能, ABC 转运载体可分为 3 大类: (1) 转入蛋白载体, 仅存在于原核生物中, 介导细胞对营养物质的摄取; (2) 转出蛋白或外排蛋白转运载体, 存在于原核和真核生物中, 其作用是将毒素和药物泵出细胞; (3) ABC 转运载体蛋白, 与转运无关, 而是参与翻译和 DNA 损伤的修复过程。

2.2.1 ABC 外排蛋白转运载体 外排蛋白是一种通过转出药物以控制细胞中药物浓度的转运载体, 既可以限制药物的吸收(顶膜), 也可以协助药物的吸收(基底膜)。这一现象可以保护细胞免受毒性物质的影响, 但也可使癌细胞对药物产生抗药性^[63]。

2.2.1.1 P-糖蛋白 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 又称 MDR1 和 ABCB1, 其相对分子质量为 170 000, 为膜结合的 ATP-依赖的外排蛋白, 是 MDR1 基因的产物, 属于 ABC 超家族。P-gp 主要表达于 RPE 的基底膜上, 介导其底物从 RPE 主动转运入血液, 并在限制其底物从脉络膜基质跨越 RPE 扩散到神经视网膜中起重要作用^[64]。P-gp 限制双亲性化合物进入正常组织和癌组织中, 使得视网膜中 P-gp 的底物难以达到和维持治疗浓度, 造成多种药物的耐药性。Kennedy 等^[65]在人脉络膜/RPE 组织的顶部和基底膜中均发现有 P-gp 蛋白的表达, 并通过药代动力学研究证明兔 P-gp 的底物奎尼丁在 BRB 中的作用。在原代培养的大鼠、牛视网膜血管内皮细胞和 TR-iBRB 中已证实有 P-gp 的表达, 在 P-gp 的抑制剂维拉帕米和 P-gp 的选择性拮抗剂 PGP-4008 的存在下, P-gp 的底物紫杉醇发生蓄积^[66-67]。Duvvuri 等^[68]研究证明, 在 P-gp 抑制剂维拉帕米的存在下, 奎尼丁的曲线下面积、最大浓度和玻璃体内半衰期水平均高于对照组。

2.2.1.2 多药耐药蛋白 多药耐药蛋白(multidrug resistance proteins, MRPs) 又称 ABCC1, 与 P-gp 不同的是, MRPs 外排的是有机阴离子和共轭化合物。目前已发现在 ARPE-19 细胞和原代培养的人 RPE 细胞中有 MRP1 的表达^[69]。利用 MRP 的抑制剂, 研究人员获得了 MRP1 外排的功能性证据。现已确定, MRP1 在保护某些特定的组织免受外源物质的入侵中发挥重要

的作用, 并介导促进炎症发生的半胱氨酰白三烯 C4 以及大量的其他内源和外源性有机阴离子的流出, 其中多数为谷胱甘肽或葡萄糖醛酸结合物。除了 MRP1, 原代培养的 RPE 细胞及 ARPE-19 细胞也表达 MRP4 (ABCC4) 和 MRP5 (ABCC5)^[70]。

2.2.1.3 乳腺癌相关蛋白 乳腺癌相关蛋白(breast cancer related protein, BCRP) 又称 ABCG2, 具有广泛的底物特异性, 其底物包括化疗药物和有机阴离子结合物。Asashima 等^[71]利用免疫标记法证明在小鼠、大鼠视网膜毛细血管内皮细胞和 TR-iBRB 的管腔膜有 BCRP 的表达。BCRP 可转运、外排其底物如光敏毒素脱镁叶绿酸(photosensitive toxin pheophorbide, Pha) 进入血液中。当 BCRP 被抑制时, 在 TR-iBRB 中可以看到 Pha 的蓄积。

在 RPE 和视网膜血管中, 外排蛋白的活性限制了某些药物运送至视网膜。在大多数情况下, 外排蛋白可保护视网膜, 但也可使药物运送到眼后段的过程变得复杂。目前已知一些眼部药物, 如环丙沙星、红霉素、咪康唑、齐多夫定、地塞米松、甲基强的松龙和 5-氟尿嘧啶等, 可作为外排蛋白的底物, 但在 BRB 中, 这些药物与外排蛋白的相互作用尚未有进一步研究。无论是在药物转运方面, 还是在正常的生理过程中, 都需要对 BRB 进行更深入的研究, 以更好地了解 BRB 上外排蛋白转运载体的作用。

3 展望

纳米颗粒、细胞穿膜肽等是近年研究较多的功能性分子, 它们能够携带各种物质进入细胞, 成为药物递送和靶向治疗的热点, 在眼部给药研究过程中也受到了越来越多的关注^[72-73]。而目前临床上运用较多的玻璃体腔注射给药等方法虽然避开或克服了 BRB 的作用或影响, 但其仍存在一定的风险^[74-75], 目前我们仍未找到特别理想的药物递送系统或药物递送策略以将药物递送至视网膜和玻璃体。转运载体为眼部药物递送开辟了新的思路, 具有良好的应用前景。我们相信, 机遇和挑战并存, 在不远的将来, 随着有关眼部转运载体的表达及其与药物相互作用的机制逐步明确, 以转运载体为靶向的药物递送系统必将成为提高药物在眼部的生物利用度的有力手段, 从而更好地满足临床治疗的需要。

参考文献

- [1] 唐仕波, 唐细兰. 眼科药物治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 3-29.
- [2] 陈祖基. 重视眼部给药系统的研究[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(4): 292-295.
- [3] 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/iops.04-0925.
- [4] 陈祖基. 眼科临床药理学[M]. 第二版. 北京: 化学工业出版社, 2011: 19-24.
- [5] Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation[J]. Exp Eye Res, 2004, 78(3): 715-721.
- [6] Jordán J, Ruiz-Moreno JM. Advances in the understanding of retinal drug disposition and the role of blood-ocular barrier transporters [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(9): 1181-1192. doi: 10.1517/17425255.2013.796928.

- [7] Kanai Y, Hediger MA. The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: molecular, physiological and pharmacological aspects[J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 469–479. doi: 10.1007/s00424-003-1146-4.
- [8] Mäenpää H, Gegelashvili G, Tähti H. Expression of glutamate transporter subtypes in cultured retinal pigment epithelial and retinoblastoma cells[J]. *Curr Eye Res*, 2004, 28(3): 159–165. doi: 10.1076/ceyr.28.3.159.26244.
- [9] Sakurai T, Akanuma S, Usui T, et al. Excitatory amino acid transporter 1-mediated L-glutamate transport at the inner blood-retinal barrier: possible role in L-glutamate elimination from the retina[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(7): 1087–1091. doi: 10.1248/bpb.b15-00226.
- [10] Mäenpää H, Mannerström M, Toimela T, et al. Glutamate uptake is inhibited by tamoxifen and toremifene in cultured retinal pigment epithelial cells[J]. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91(3): 116–122. doi: 10.1034/j.1600-0773.2002.910305.x.
- [11] El-Sherbeny A, Naggari H, Miyauchi S, et al. Osmoregulation of taurine transporter function and expression in retinal pigment epithelial, ganglion, and muller cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(2): 694–701.
- [12] Hillenkamp J, Hussain AA, Jackson TL, et al. Compartmental analysis of taurine transport to the outer retina in the bovine eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(11): 4099–4105. doi: 10.1167/iov.04-0624.
- [13] Hillenkamp J, Hussain AA, Jackson TL, et al. Taurine uptake by human retinal pigment epithelium; implications for the transport of small solutes between the choroid and the outer retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(12): 4529–4534. doi: 10.1167/iov.04-0919.
- [14] 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.
- [15] Tomi M, Terayama T, Isobe T, et al. Function and regulation of taurine transport at the inner blood-retinal barrier [J]. *Microvasc Res*, 2007, 73(2): 100–106. doi: 10.1016/j.mvr.2006.10.003.
- [16] Nakashima T, Tomi M, Katayama K, et al. Blood-to-retina transport of creatine via creatine transporter (CRT) at the rat inner blood-retinal barrier[J]. *J Neurochem*, 2004, 89(6): 1454–1461. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02437.x.
- [17] Okamoto M, Akanuma S, Tachikawa M, et al. Characteristics of glycine transport across the inner blood-retinal barrier [J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(8): 789–795. doi: 10.1016/j.neuint.2009.08.001.
- [18] Casini G, Rickman DW, Brecha NC. Expression of the gamma-aminobutyric acid (GABA) plasma membrane transporter-1 in monkey and human retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4): 1682–1690. doi: 10.1167/iov.05-1117.
- [19] Birnbaum AD, Rohde SK, Qian H, et al. Cloning, immunolocalization, and functional expression of a GABA transporter from the retina of the skate[J]. *Vis Neurosci*, 2005, 22(2): 211–223.
- [20] Hatanaka T, Haramura M, Fei YJ, et al. Transport of amino acid-based prodrugs by the Na(+)- and Cl(-)-coupled amino acid transporter ATB^{0,+} and expression of the transporter in tissues amenable for drug delivery[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(3): 1138–1147. doi: 10.1124/jpet.103.057109.
- [21] Tomi M, Kitade N, Hirose S, et al. Cationic amino acid transporter 1-mediated L-arginine transport at the inner blood-retinal barrier [J]. *J Neurochem*, 2009, 111(3): 716–725. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06367.x.
- [22] Kanai Y, Endou H. Functional properties of multispecific amino acid transporters and their implications to transporter-mediated toxicity[J]. *J Toxicol Sci*, 2003, 28(1): 1–17.
- [23] Verrey F. System L: heteromeric exchangers of large, neutral amino acids involved in directional transport[J]. *Pflugers Arch*, 2003, 445(5): 529–533.
- [24] Wagner CA, Lang F, Bröer S. Function and structure of heterodimeric amino acid transporters[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 281(4): C1077–1093.
- [25] Nakauchi T, Ando A, Ueda-Yamada M, et al. Prevention of ornithine cytotoxicity by nonpolar side chain amino acids in retinal pigment epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(11): 5023–5028.
- [26] Gandhi MD, Pal D, Mitra AK. Identification and functional characterization of a Na(+)-independent large neutral amino acid transporter (LAT2) on ARPE-19 cells[J]. *Int J Pharm*, 2004, 275(1–2): 189–200. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.01.035.
- [27] Tomi M, Mori M, Tachikawa M, et al. L-type amino acid transporter 1-mediated L-leucine transport at the inner blood-retinal barrier [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(7): 2522–2530. doi: 10.1167/iov.04-1175.
- [28] Harned J, Nagar S, McGahan MC. Hypoxia controls iron metabolism and glutamate secretion in retinal pigmented epithelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(10): 3138–3144. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.06.012.
- [29] Bridges CC, Kekuda R, Wang H, et al. Structure, function, and regulation of human cystine/glutamate transporter in retinal pigment epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(1): 47–54.
- [30] Tomi M, Hosoya K, Takanaga H, et al. Induction of xCT gene expression and L-cystine transport activity by diethyl maleate at the inner blood-retinal barrier[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(3): 774–779.
- [31] Lee VH. Membrane transporters[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(Suppl 2): S41–50. doi: 10.1016/S0928-0987(00)00163-9.
- [32] Ocheltree SM, Keep RF, Shen H, et al. Preliminary investigation into the expression of proton-coupled oligopeptide transporters in neural retina and retinal pigment epithelium (RPE): lack of functional activity in RPE plasma membranes[J]. *Pharm Res*, 2003, 20(9): 1364–1372.
- [33] Atluri H, Anand BS, Patel J, et al. Mechanism of a model dipeptide transport across blood-ocular barriers following systemic administration [J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(4): 815–822. doi: 10.1016/j.exer.2003.10.020.
- [34] Halestrap AP, Meredith D. The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond[J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 619–628. doi: 10.1007/s00424-003-1067-2.
- [35] Chidlow G, Wood JP, Graham M, et al. Expression of monocarboxylate transporters in rat ocular tissues[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 288(2): C416–428. doi: 10.1152/ajpcell.00037.2004.
- [36] Barot M, Gokulgandhi MR, Agrahari V, et al. Monocarboxylate transporter mediated uptake of moxifloxacin on human retinal pigmented epithelium cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(4): 574–583. doi: 10.1111/jpph.12139.
- [37] Tachikawa M, Murakami K, Martin PM, et al. Retinal transfer of nicotine by H⁺-monocarboxylate transporter at the inner blood-retinal barrier[J]. *Microvasc Res*, 2011, 82(3): 385–390. doi: 10.1016/j.mvr.2011.06.009.
- [38] Hamann S, Kjøilgaard JF, la Cour M, et al. Cotransport of H⁺, lactate, and H₂O in porcine retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2003, 76(4): 493–504. doi: 10.1016/S0014-4835(02)00329-9.
- [39] Philp NJ, Wang D, Yoon H, et al. Polarized expression of monocarboxylate transporters in human retinal pigment epithelium and ARPE-19 cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(4): 1716–1721.
- [40] Majumdar S, Gunda S, Pal D, et al. Functional activity of a monocarboxylate transporter, MCT1, in the human retinal pigmented epithelium cell line, ARPE-19 [J]. *Mol Pharm*, 2005, 2(2): 109–117. doi: 10.1021/mp0499050.
- [41] Hosoya K, Kondo T, Tomi M, et al. MCT1-mediated transport of L-lactic acid at the inner blood-retinal barrier; a possible route for delivery of monocarboxylic acid drugs to the retina [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(12): 1669–1676.
- [42] Hertz L, Diemel GA. Lactate transport and transporters: general principles and functional roles in brain cells [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 79(1–2): 11–18. doi: 10.1002/jnr.20294.
- [43] Enerson BE, Drewes LR. Molecular features, regulation, and function of

- monocarboxylate transporters; implications for drug delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(8): 1531-1544. doi:10.1002/jps.10389.
- [44] Kenyon E, Yu K, La Cour M, et al. Lactate transport mechanisms at apical and basolateral membranes of bovine retinal pigment epithelium [J]. *Am J Physiol*, 1994, 267(6 Pt 1): C1561-1573.
- [45] Chancy CD, Kekuda R, Huang W, et al. Expression and differential polarization of the reduced-folate transporter-1 and the folate receptor alpha in mammalian retinal pigment epithelium [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(27): 20676-20684. doi:10.1074/jbc.M002328200.
- [46] Hosoya K, Fujita K, Tachikawa M. Involvement of reduced folate carrier 1 in the inner blood-retinal barrier transport of methyltetrahydrofolate [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, 23(4): 285-292.
- [47] Bridges CC, El-Sherbeny A, Ola MS, et al. Transcellular transfer of folate across the retinal pigment epithelium [J]. *Curr Eye Res*, 2002, 24(2): 129-138.
- [48] Liu L, Zheng M, Renette T, et al. Modular synthesis of folate conjugated ternary copolymers: polyethylenimine-graft-polycaprolactone-block-poly(ethylene glycol)-folate for targeted gene delivery [J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(6): 1211-1220. doi:10.1021/bc300025d.
- [49] Jonker JW, Schinkel AH. Pharmacological and physiological functions of the polyspecific organic cation transporters: OCT1, 2, and 3 (SLC22A1-3) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(1): 2-9. doi:10.1124/jpet.103.053298.
- [50] Koepsell H. Polyspecific organic cation transporters; their functions and interactions with drugs [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(7): 375-381.
- [51] Rajan PD, Kekuda R, Chancy CD, et al. Expression of the extraneuronal monoamine transporter in RPE and neural retina [J]. *Curr Eye Res*, 2000, 20(3): 195-204.
- [52] Tachikawa M, Takeda Y, Tomi M, et al. Involvement of OCTN2 in the transport of acetyl-L-carnitine across the inner blood-retinal barrier [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1): 430-436. doi:10.1167/iovs.09-4080.
- [53] Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, et al. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal antiviral transport [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(3): 918-924. doi:10.1124/jpet.300.3.918.
- [54] Majumdar S, Macha S, Pal D, et al. Mechanism of ganciclovir uptake by rabbit retina and human retinal pigmented epithelium cell line ARPE-19 [J]. *Curr Eye Res*, 2004, 29(2-3): 127-136. doi:10.1080/02713680490504678.
- [55] Nagase K, Tomi M, Tachikawa M, et al. Functional and molecular characterization of adenosine transport at the rat inner blood-retinal barrier [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1758(1): 13-19. doi:10.1016/j.bbame.2006.01.011.
- [56] Mikkaichi T, Suzuki T, Tanemoto M, et al. The organic anion transporter (OATP) family [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2004, 19(3): 171-179.
- [57] Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1609(1): 1-18. doi:10.1016/S0005-2736(02)00633-8.
- [58] Ito A, Yamaguchi K, Onogawa T, et al. Distribution of organic anion-transporting polypeptide 2 (oatp2) and oatp3 in the rat retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(3): 858-863.
- [59] Gao B, Wenzel A, Grimm C, et al. Localization of organic anion transport protein 2 in the apical region of rat retinal pigment epithelium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(2): 510-514.
- [60] Ito A, Yamaguchi K, Tomita H, et al. Distribution of rat organic anion transporting polypeptide-E (oatp-E) in the rat eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(11): 4877-4884.
- [61] Tomi M, Hosoya K. Application of magnetically isolated rat retinal vascular endothelial cells for the determination of transporter gene expression levels at the inner blood-retinal barrier [J]. *J Neurochem*, 2004, 91(5): 1244-1248. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02842.x.
- [62] Davidson AL, Dassa E, Orelle C, et al. Structure, function, and evolution of bacterial ATP-binding cassette systems [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2008, 72(2): 317-364. doi:10.1128/MMBR.00031-07.
- [63] 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/S0169-409X(02)00169-2.
- [64] 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.
- [65] Kennedy BG, Mangini NJ. P-glycoprotein expression in human retinal pigment epithelium [J]. *Mol Vis*, 2002, 8: 422-430.
- [66] 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.
- [67] Maines LW, Antonetti DA, Wolpert EB, et al. Evaluation of the role of P-glycoprotein in the uptake of paroxetine, clozapine, phenytoin and carbamazepine by bovine retinal endothelial cells [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 49(5): 610-617. doi:10.1016/j.neuropharm.2005.04.028.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] Mannermaa E, Vellonen KS, Ryhänen T, et al. Efflux protein expression in human retinal pigment epithelium cell lines [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(7): 1785-1791. doi:10.1007/s11095-009-9890-6.
- [71] Cole SP. Targeting multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCB1): past, present, and future [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54: 95-117. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135959.
- [72] Asashima T, Hori S, Ohtsuki S, et al. ATP-binding cassette transporter G2 mediates the efflux of phototoxins on the luminal membrane of retinal capillary endothelial cells [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(6): 1235-1242. doi:10.1007/s11095-006-0067-2.
- [73] Jo DH, Lee TG, Kim JH. Nanotechnology and nanotoxicology in retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11): 8288-8301. doi:10.3390/ijms12118288.
- [74] Lindgren M, Langel U. Classes and prediction of cell-penetrating peptides [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 683: 3-19. doi:10.1007/978-1-60761-919-2_1.
- [75] Lyall DA, Tey A, Foot B, et al. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes [J]. *Eye (Lond)*, 2012, 26(12): 1517-1526. doi:10.1038/eye.2012.199.
- [76] Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(1): 70-75. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02064.x.

(收稿日期:2015-07-11)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)