

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.11.024

综述

有机阴离子转运体 1B1 基因与 新生儿黄疸关系的研究进展

陆岸锋 综述 钟丹妮 审校

(广西医科大学第一附属医院儿科, 广西南宁 530021)

[摘要] 有机阴离子转运体 2 (OATP2) 是一种肝细胞膜上转运胆红素等物质的转运体, 影响胆红素的代谢。OATP2 由有机阴离子转运体 1B1 (SLCO1B1) 基因编码, 该基因突变可抑制 OATP2 的转运功能, 致胆红素清除减慢, 引起高胆红素血症。近年的研究显示, SLCO1B1 基因多态性可能与新生儿黄疸发生相关。该文综述了 SLCO1B1 基因结构、功能及 SLCO1B1 基因突变与新生儿黄疸的关系。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1183-1187]

[关键词] 有机阴离子转运体 2; SLCO1B1 基因; 黄疸; 新生儿

Research progress on the relationship between SLCO1B1 gene and neonatal jaundice

LU An-Feng, ZHONG Dan-Ni. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China (Email: danny5911@163.com)

Abstract: Organic anion transporter 2 (OATP2) is an uptake transporter located on the basolateral membrane of human hepatocytes. It mediates the transportation of various organic solutes including bilirubin and impacts bilirubin metabolism. It is encoded by the gene of solute carrier organic anion transporter family member 1B1 and the gene variants that inhibit hepatic bilirubin uptake function may reduce the normal functional level of bilirubin elimination and result in neonatal hyperbilirubinemia. In recent years, some studies have indicated that variants of SLCO1B1 are associated with neonatal jaundice. This article reviews the research advance in SLCO1B1 with respect to the structure and function and the relationship between SLCO1B1 mutations and neonatal jaundice.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(11): 1183-1187]

Key words: Organic anion transporter 2; SLCO1B1 gene; Jaundice; Neonate

新生儿黄疸是临床常见病, 严重者可致胆红素脑病, 有听力、运动及智力障碍等后遗症, 甚至死亡, 故需早期识别其高危因素, 并对其进行监测, 及时诊断及干预, 减少核黄疸的发生。因此, 对新生儿黄疸病因的研究显得尤为重要。有机阴离子转运体 (OATP) 2 是一种肝细胞膜上转运胆红素等物质的转运体, 由 OATP1B1 (SLCO1B1) 基因编码, 该基因突变致 OATP2 功能缺陷使胆红素不能转运至肝脏而在体内积聚, 形成高胆红素血症 (简称高胆)。近年的研究显示, SLCO1B1 基因多态性可能与新生儿黄疸发生相关, 本文就

其研究进展作一综述。

1 SLCO1B1 基因结构与功能

OATP 是一类重要的膜转运蛋白, 由 OATP (SLCO) 基因编码, 含有 643~722 个氨基酸, 具有 12 个跨膜结构域的共同保守结构, 肝脏、肾脏、脑、小肠组织等均有 OATP 家族的表达, 通过 Na⁺ 依赖跨膜转运机制易化包括胆汁酸、胆红素、结合类固醇激素、甲状腺激素、前列腺素、药物及毒素等内、外源性物质的跨膜转运^[1]。第 1 个

[收稿日期] 2014-04-16; **[接受日期]** 2014-06-19

[作者简介] 陆岸锋, 女, 硕士研究生。

OATP即鼠的OATP1A1在1994年被克隆^[2]。人类第1个OATP即OATP1A2在1995年由杂交筛选法被分离出来^[3]。目前证实人类有11种OATP,它们被分为6个家族(OATP1~OATP6)及13个亚家族,其中OATP1家族有OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3和OATP1C1 4个成员^[1]。

OATP2是OATP家族中一种重要的肝特异性转运体^[4],又名OATP1B1、OATP-C、SLC21A6及肝特异性转运体-1(LST-1),位于肝细胞基底膜上,分子量为84 kDa,去糖基化后为58 kDa,80%的氨基酸与OATP1B3相同,两者具有相似的底物选择性^[5]。OATP2由OATP1B1(SLC01B1)基因编码(曾用OATP2基因表示),该基因定位于染色体12p12,全长108.59 kb,包括15个外显子和14个内含子,外显子中14个为编码外显子和1个为非编码外显子,编码包括5'-非翻译区的95 bp和3'-非翻译区的621 bp在内的2791 bp mRNA^[6],其cDNA包含2073个碱基,相应编码691个氨基酸^[5]。基因遗传是人类肝细胞OATP2转运体表达的主要决定因素^[7]。OATP2于1999年被分离并在非洲爪蟾卵母细胞表达^[8],其转运功能于2001年Kullak-Ublick在非洲爪蟾卵母细胞中最先被描述^[9],转运包括17 β -葡萄糖醛酸雌二醇、胆汁酸、葡萄糖醛酸胆红素、硫酸和葡萄糖醛酸结合产物等物质,影响多种药物的血浆药代动力学^[10],是目前药理学研究的热点。研究发现:OATP2第1、8、9、10跨膜结构域和胞外第6袢对其底物转运起重要作用,带正电荷的保守氨基酸参与OATP2对不同底物的结合或是转运^[11-12]。

OATP2介导胆红素的转运^[13]。Konig等^[5]通过克隆表达重组OATP2并稳定转染至MDCKII细胞的研究发现OATP2在人体肝细胞摄取结合胆红素的过程中起重要作用。van de Steeg等^[14]研究敲除OATP1A/1B的小鼠,发现其肝胆对结合胆红素的清除减半,并出现高胆,且总胆红素值较野生型鼠升高40倍,增加的胆红素中约95%是单-和双-葡萄糖醛酸胆红素,非结合胆红素只上升2.5倍。

2 SLC01B1 基因多态性

SLC01B1基因在其调控区及编码区展示其多态性。2001年,Tirona等^[15]最先描述SLC01B1基

因多态性及这些突变在不同人群中的发生频率和对OATP2转运能力的影响,且研究还发现突变致转运活性的降低是因为基因在浆膜表达的减少。此后的研究陆续报道SLC01B1基因其他突变位点,如A388G、C463A、G721A、A467G、T521C等^[16]。2012年Wong等^[17]在马来西亚新生儿中发现SLC01B1基因第5内含子的IVS5-107-112 6bp(CTTGTA)缺失。迄今为止在SLC01B1基因上发现的突变已超过100种,且突变类型及频率存在地域及种族差异性^[15,18],如A388G在中国、马来西亚、印度足月新生儿的突变率分别为79.5%、78.2%、54.2%^[17],在日本、黑种人、白种人的突变频率分别为53.7%、74%、30%;而T521C突变在日本、白种人、黑种人的突变频率分别为0.7%、2%、14%^[19]。SLC01B1基因部分突变可影响OATP2转运功能,与胆红素代谢相关疾病的发生相关^[20]。SLC01B1基因编码区521T>C可致OATP2转运活性降低进而引起血浆中他汀类药物等底物浓度的增加^[6]。SLC01B1 388A>G多态性也在个体对辛伐他丁的反应差异发挥作用^[21]。此外,研究还显示521T>C与他汀类药物引起的药物不良反应有关,可作为药物不良反应的指标^[22],在制定他汀类药物的给药方案时需考虑SLC01B1基因型^[23]。

3 SLC01B1 基因多态性与新生儿黄疸的关系

新生儿黄疸是新生儿时期的常见症状^[24],且其原因复杂,除已知的病因外仍有部分病因及发病机制未明。Najib等^[25]对伊朗1134名重症高胆患儿病因进行研究发现:ABO和Rh血型不合占5.9%,G6PD缺乏占25.5%,败血症占12%,原因不明占53.1%。近年国内外的研究显示遗传因素与新生儿高胆密切相关^[26],除胆红素-尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(UGT1A1)、G6PD缺陷^[27-28]之外,SLC01B1基因突变也是发病因素之一。

SLC01B1基因突变与新生儿高胆的关系日益成为国内外研究的热点,但研究结果存在差异。部分研究显示OATP2参与未结合胆红素的结合及转运,SLC01B1基因多态性与新生儿高胆关系

密切。2004年中国台湾学者最先通过病例对照研究报告 OATP2 的 388 位点突变与 UGT1A1 的 211 位点突变是新生儿重症高胆的高危因素^[29]。同年 Huang^[30] 亦发现 SLC01B1 基因 T521C 突变是高未结合胆红素血症的危险因素。此后, Buyukkale 等^[31] 研究证实 SLC01B1 A388G 突变是土耳其不明原因的新生儿高胆的危险因素。Alencastro de Azevedo^[32] 等发现 388 位点的 G 纯合子突变和 G6PD 缺乏在巴西高胆患儿的携带率较对照组明显增加。Johnson 等^[33] Meta 分析表明 SLC01B1 突变与升高的血清胆红素相关。与国外研究相似, 国内的研究主要是探讨 SLC01B1 基因 388 及 521 位点的多态性对新生儿高胆的发病风险及其对胆红素水平影响的程度。田桂英等^[34] 首先报道 SLC01B1 基因 Asn130Asp (A388G 突变) 多态性与新生儿黄疸显著相关, 携带 Asp 突变基因型新生儿发生黄疸危险增加, UGT1A1 基因 Gly71Arg 和 SLC01B1 基因 Asn130Asp 突变可能是汉族母乳喂养性新生儿黄疸的发病原因之一。此后, 张海霞等^[35] 发现 SLC01B1 T521C 多态性在新生儿高胆患儿中存在显著差异, A388G 多态性影响新生儿高胆患儿血清胆红素水平, 并认为 T521C 及 A388G 是与新生儿高胆的重要基因多态位点。姜敏等^[36] 报道 SLC01B1 A388G 突变是我国北方地区新生儿高胆发病的危险因素, 提示两种基因突变类型或许是原因不明黄疸中主要两种基因突变, 但两种基因突变并不一定影响高胆红素血症的程度。国内 Liu 等^[37] 研究显示 SLC01B1 388 位点在病例组及对照组的突变率分别为 41.53%、27.60%, 差异有统计学意义, 且携带 A 等位基因者患新生儿高胆的风险是携带 G 等位基因的 1.55 倍, 认为 SLC01B1 的 388 位点突变与中国新生儿黄疸有关。同年其系统评价指出 SLC01B1 基因 388 位点突变是中国新生儿黄疸的危险因素, 但不是台湾、巴西、马来西亚人群的危险因素^[38]。

另一部分研究结果显示 OATP2 与新生儿高胆的发生无明显相关性。2004 年 Iwai 等^[39] 报道在稳定转染的 Hela 或 HEK293 细胞中, 未能确定未结合胆红素是通过 OATP2 转运的, 对 OATP2 介导肝脏胆红素的观点提出了挑战。2009 年 Prachukthum 等^[27] 报道 SLC01B1 A388G 及 C463A 突变与新生

儿高胆的发生没有相关性, 同年 Wong 等^[40] 研究发现 SLC01B1 突变不是马来西亚新生儿重症高胆的危险因素。2011 年 Chang 等^[41] 分析纯母乳喂养新生儿中出生体重、性别、生产方式、G6PD 缺乏、UGT1A1 基因突变、SLC01B1 基因突变在新生儿高胆中的作用, 认为 UGT1A1 G71R 突变、G6PD 缺乏以及阴道分娩是纯母乳喂养新生儿发生高胆的危险因素, 而 SLC01B1 基因突变并非高胆发生的危险因素。Chang 等^[42] 在 2013 年亦得出相似的结论。Wong 等^[43] 报道 SLC01B1 388 位点、521 位点突变频率在病例组和对照组中无显著差异。

4 SLC01B1 基因多态性与 G6PD 缺乏症

红细胞 G6PD 缺乏症为 X 连锁不完全显性遗传性病, 其发病机制为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏后还原型辅酶 II (NADPH) 生成受阻, 氧化型谷胱甘肽 (G-S-S-G) 不能还原为谷胱甘肽 GSH, 红细胞易受外源和内源氧化剂的损害而发生溶血。新生儿黄疸是 G6PD 缺乏症最常见的症状, 但在不伴 SLC01B1 基因多态性时, G6PD 缺乏所导致的严重高胆是可以预防的, SLC01B1 突变及 G6PD 缺乏影响患高胆的机率^[30]。Watchko 等^[44] 亦发现在高胆病例组中 G6PD 缺乏与 SLC01B1 突变共存较对照组常见。虽然目前研究结果倾向于 SLC01B1 基因突变与 G6PD 缺陷对新生儿高胆的发生有协同作用, 但它们之间的相互作用机制尚未完全明确。

5 结语与展望

新生儿黄疸是一种遗传与围生期因素共同作用的多因素疾病, 新生儿不明原因黄疸占大部分, 是目前新生儿黄疸防治工作的难点。目前 SLC01B1 基因多态性与新生儿黄疸的关系研究受到越来越多学者的重视, 但研究结果因地区、种族不同而存在差异, 同时 SLC01B1 基因突变致新生儿黄疸的作用机制亦未完全明确, 且 SLC01B1 突变与 G6PD 缺乏相互作用也有待进一步的研究。随着对 SLC01B1、G6PD 基因等遗传因素的深入研究, 新生儿不明原因黄疸的遗传背景将更清晰, 有望为新生儿黄疸的防治工作提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Hagenbuch B, Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3): 396-412.
- [2] Jacquemin E, Hagenbuch B, Stieger B, et al. Expression cloning of a rat liver Na(+)-independent organic anion transporter[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(1):133-137.
- [3] Kullak-Ublick GA, Hagenbuch B, Stieger B, et al. Molecular and functional characterization of an organic anion transporting polypeptide cloned from human liver[J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(4): 1274-1282.
- [4] Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1260-1287.
- [5] Konig J, Cui Y, Nies AT, et al. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane[J]. *Am J Physiol Gastroint Liver Physiol*, 2000, 278(1): G156-G164.
- [6] Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 157-181.
- [7] Nies AT, Niemi M, Burk O, et al. Genetics is a major determinant of expression of the human hepatic uptake transporter OATP1B1, but not of OATP1B3 and OATP2B1[J]. *Genome Med*, 2013, 5(1): 1
- [8] Abe T, Kakyo M, Tokui T, et al. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(24): 17159-17163.
- [9] Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, et al. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(2): 525-533.
- [10] Kwara A, Cao L, Yang H, et al. Factors associated with variability in rifampin plasma pharmacokinetics and the relationship between rifampin concentrations and induction of efavirenz clearance[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(3): 265-271.
- [11] Weaver YM, Hagenbuch B. Several conserved positively charged amino acids in OATP1B1 are involved in binding or translocation of different substrates[J]. *J Membr Biol*, 2010, 236(3): 279-290.
- [12] DeGorter MK, Ho RH, Leake BF, et al. Interaction of three regiospecific amino acid residues is required for OATP1B1 gain of OATP1B3 substrate specificity[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(4): 986-995.
- [13] Chiou WJ, de Morais SM, Kikuchi R, et al. In vitro OATP1B1 and OATP1B3 inhibition is associated with observations of benign clinical unconjugated hyperbilirubinemia[J]. *Xenobiotica*, 2014, 44(3): 276-282.
- [14] van de Steeg E, Wagenaar E, van der Kruijsen CM, et al. Organic anion transporting polypeptide 1a/1b- knockout mice provide insights into hepatic handling of bilirubin, bile acids, and drugs[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (8): 2942-2952.
- [15] Tirona RG, Leake BF, Merino G, et al. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European-and African-Americans[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(38): 35669-35675.
- [16] Tirona RG, Kim RB. Pharmacogenomics of organic anion-transporting polypeptides(OATP)[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(10): 1343-1352.
- [17] Wong FL, Boo NY, Othman A. Genotyping of OATP2 variants in a group of Malaysian neonates using high-resolution melting analysis[J]. *Biores Open Access*, 2012, 1(2): 92-96.
- [18] Sortica Vde A, Ojopi EB, Genro JP, et al. Influence of genomic ancestry on the distribution of SLCO1B1, SLCO1B3 and ABCB1 gene polymorphisms among Brazilians[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(5): 460-468.
- [19] Nozawa T, Nakajima M, Tamai I, et al. Genetic polymorphisms of human organic anion transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): allele frequencies in the Japanese population and functional analysis[J]. *J Pharmacol Exp Therapeut*, 2002, 302(2): 804-813.
- [20] Sanna S, Busonero F, Maschio A, et al. Common variants in the SLCO1B3 locus are associated with bilirubin levels and unconjugated hyperbilirubinemia[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(14): 2711-2718.
- [21] Sortica VA, Fiegenbaum M, Lima LO, et al. SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on simvastatin therapy in Southern Brazilians [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(3): 441-448.
- [22] de Keyser CE, Peters BJ, Becker ML, et al. The SLCO1B1 c.521T > C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(1): 43-51.
- [23] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity[J]. *Clin Pharmacol Therapeut*, 2010, 87(1): 130-133.
- [24] Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn[J]. *Pediatr Rev*, 2011, 32(8): 341-349.
- [25] Najib KS, Saki F, Hemmati F, et al. Incidence, risk factors and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in the South of Iran (fars province)[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2013, 15(3): 260-263.
- [26] Watchko JF. Genetics and pediatric unconjugated hyperbilirubinemia[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(6): 1092-1094.
- [27] Prachukthum S, Nunnarumit P, Pienwichit P, et al. Genetic polymorphisms in Thai neonates with hyperbilirubinemia [J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98(7): 1106-1110.
- [28] 孙玲玲, 陈运生, 余珍珠, 等. 新生儿高未结合胆红素血症遗传因素的研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(4): 256-259.
- [29] Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates[J]. *Pediatr Res*, 2004, 56(5): 682-689.
- [30] Huang CS. Molecular genetics of unconjugated hyperbilirubinemia in Taiwanese [J]. *J Biomed Sci*, 2005, 12(3): 445-450.
- [31] Buyukkale G, Turker G, Kasap M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and organic anion transporting polypeptide-2 gene mutations[J]. *Am J Perinatol*, 2011, 28(8): 619-626.
- [32] Alencastro de Azevedo L, Reverbel da Silveira T, Carvalho CG, et al. UGT1A1, SLCO1B1, and SLCO1B3 polymorphisms vs.

- neonatal hyperbilirubinemia: is there an association?[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(2): 169-173.
- [33] Johnson AD, Kavousi M, Smith AV, et al. Genome-wide association meta- analysis for total serum bilirubin levels[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(14): 2700-2710.
- [34] 田桂英, 徐放生, 朱凤霞, 等. 新生儿黄疸与胆红素 - 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶和有机阴离子转运因子 2 基因突变的关系 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2007, 22(4): 193-196
- [35] 张海霞, 赵昕, 杨智, 等. 新生儿高胆红素血症与有机阴离子转运体 1B1 T521C/A388G 多态性的相关性研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(9): 650-655.
- [36] 姜敏, 王亚娟, 罗洁, 等. 北方地区新生儿高胆红素血症患儿 UGT1A1 和 OATP2 基因突变的研究 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(6): 369-372
- [37] Liu J, Long J, Zhang S, et al. Polymorphic variants of SLCO1B1 in neonatal hyperbilirubinemia in China[J]. *Italian J Pediatr*, 2013, 39(1): 49.
- [38] Liu J, Long J, Zhang S, et al. The impact of SLCO1B1 genetic polymorphisms on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2013, 89(5): 434-443.
- [39] Iwai M, Suzuki H, Ieiri I, et al. Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C)[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(11): 749-757.
- [40] Wong FL, Boo MY, Ainoon O, et al. Variants of organic anion transporter polypeptide 2 gene are not risk factors associated with severe neonatal hyperbilirubinemia[J]. *Malays J Pathol*, 2009, 31(2): 99-104.
- [41] Chang PF, Lin YC, Liu K, et al. Risk of hyperbilirubinemia in breast-fed infants[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(4): 561-565.
- [42] Chang PF, Lin YC, Liu K, et al. Identifying term breast-fed infants at risk of significant hyperbilirubinemia[J]. *Pediatr Res*, 2013, 74 (4): 408-412.
- [43] Wong F, Boo N, Othman A. Risk factors associated with unconjugated neonatal hyperbilirubinemia in Malaysian neonates[J]. *J Trop Pediatr*, 2013, 59(4): 280-285.
- [44] Watchko JF, Lin Z, Clark RH, et al. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates[J]. *Pediatrics*, 2009, 124 (5): e868-877.

(本文编辑: 邓芳明)