

性激素在尿酸相关转运蛋白中的研究进展*

肖嘉威^{1,2} 综述 帅世全^{1,2} 审校

(1. 炎症与免疫南充市重点实验室, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院第二临床医学院·南充市中心医院风湿免疫科, 四川 南充 637000)

【摘要】 尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 血清尿酸的水平主要由尿酸生成与排泄之间的平衡决定, 而尿酸的排泄主要在肾脏, 其次在肠道, 通过复杂的肾小管上皮转运系统, 加速尿酸的重吸收和分泌。已有研究发现肾脏中多种尿酸转运蛋白参与尿酸的重吸收和分泌, 在流行病学中也发现痛风和高尿酸血症存在明显的性别差异; 另外大量研究也显示, 性激素与尿酸有关。由此推测性激素可能通过影响尿酸转运蛋白以调节血尿酸水平, 本文就近几年性激素在尿酸转运蛋白中的相关研究作一综述。

【关键词】 尿酸; 性激素; 性激素受体; 尿酸转运蛋白

【中图分类号】 R589.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 12. 029

Research progress of sex hormone in urate transporters protein

XIAO Jiawei^{1,2} reviewing SHUAI Shiquan^{1,2} checking

(1. Inflammation and Immunology Key Laboratory of Nanchong, Nanchong 637000, Sichuan, China;
2. Department of Rheumatology and Immunology, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Uric acid is the final product of purine metabolism. The level of serum uric acid is mainly determined by the balance between the production and excretion of uric acid. Uric acid excretion is mainly in the kidney, followed by the intestinal tract. Through the complex renal tubular epithelial transport system, it accelerates the reabsorption and secretion of uric acid. It has been found that a variety of uric acid transporters in the kidney participate in the reabsorption and secretion of uric acid. In epidemiology, it has also been found that there are significant gender differences in gout and hyperuricemia. A large number of studies also show that sex hormones are related to uric acid. It is speculated that sex hormones may regulate blood uric acid levels by affecting uric acid transporters. This article reviews the relevant research on sex hormones in uric acid transporters in recent years.

【Key words】 Uric acid; Sex hormone; Sex hormone receptor; Urate transporter protein

尿酸是一种有机弱酸, 由嘌呤通过人体一系列酶促反应转化生成的终产物, 三分之二的尿酸从肾脏途径排泄到尿液中, 其余三分之一通过“肾外排泄”途径排泄到体外, 如肠道排泄。目前研究表明肾脏排泄不足是血清尿酸异常的主要原因^[1], 分布在肾小管上皮细胞的尿酸转运蛋白主要负责尿酸的重吸收和分泌, 这些转运蛋白分为尿酸重吸收转运蛋白, 如尿酸转运蛋白 1 (Urate transporter protein 1, URAT1)、葡萄糖转运蛋白

9 (Glucose transporter 9, GLUT9)、有机阴离子转运体 4/10 (Organic anion transporter 4/10, OAT4/10); 尿酸分泌转运蛋白, 如有机阴离子转运体 1/3 (Organic anion transporter 1/3, OAT1/3)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 (ATP binding cassette superfamily member 2, ABCG2)、钠依赖性磷酸转运蛋白 1/4 (Sodium dependent phosphate cotransporters, NPT1/4) 及多药耐药蛋白 4 (Multidrug resistance-associated protein 4, MRP4) 等^[2], 见图 1。根据目前的流行病学研究, 提示痛风和高尿酸血症中存在明显的性别差异^[3], 中老年男性及绝经后女性更容易出现高尿酸血症; 最新研究也表明雄激素、雌激素可以影响血尿酸^[4-7]; Cheng^[8]通过研究发现, 小鼠肾脏上皮细胞中的 14 种转运蛋白的 mRNA 表达水平可能与性激素密切相关。目前已有许多研究表明性激素可能通过作用于尿酸转运蛋白从而参与调节尿酸水平, 故本文将对此作一综述, 旨在为高尿酸血

基金项目: 2020 国家自然科学基金资助项目 (青年科学基金) (82002289); 2022 南充市科技计划项目 (22JCYJT0013)

通讯作者: 帅世全, E-mail: 200899539@qq.com

引用本文: 肖嘉威, 帅世全. 性激素在尿酸相关转运蛋白中的研究进展[J]. 西部医学, 2024, 36 (12): 1868-1872. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 12. 029

症的诊治提供新的参考及方向。

1 性激素对 URAT1 的影响

尿酸盐转运蛋白(Urate transporter protein, UAT),是由 SLC22A12 基因编码,主要位于肾小管上皮细胞刷状膜中的一种尿酸-阴离子交换跨膜蛋白,其中 URAT1 是第一个被报道具有完整转运体结构的尿酸盐转运蛋白,URAT1 对维持血清尿酸水平具有重要作用,与其他多特异性 UAT 相比,URAT1 表现出对底物的特异性选择^[9],使 URAT1 成为开发降尿酸新药的热门靶点。

Sakiyama 等^[10]通过对日本 1 993 例痛风病例和 2 499 例对照的 URAT1 非功能性变异的研究发现,随着 URAT1 的功能性等位基因数量的增加,血清尿酸的性别差异越来越大,这表明功能性 URAT1 转运体的存在与血清尿酸的性别差异有很强的相关性。17 β 雌二醇(E2)是目前发现的活性最强的内源性雌激素^[11],而该激素在绝经后显著降低,雌二醇(E1)成为绝经后女性主要的内源性雌激素^[12]。有研究发现,SLC22A12 基因启动子中包含 9 个雌激素反应元件序列(Estrogen response element sequence, EREs),雌激素受体(Estrogen receptor, ER)通过与 EREs 结合激活启动子,相比其他尿酸重吸收转运蛋白的编码基因,其 EREs 数量更多^[13]。因此,ER 对 SLC22A12 的调控可能也最为强烈。Matsubayashi 等^[13]研究显示,URAT1 蛋白在雄性小鼠中的表达要高于雌性小鼠,在使用 ER 拮抗剂或 ERE 突变体后,SLC22A12 基因蛋白的表达量显著增加。Takiue 等^[14]的研究中也显示,E2 抑制了小鼠 URAT1 蛋白的表达水平。以上都说明雌激素对 URAT1 蛋白的表达具有抑制作用。研究发现,雄激素增强了 URAT1 启动子的表达,提高了 URAT1 的 mRNA 水平,进而促进了尿液中尿酸的重吸收,提高血尿酸水平^[15],因此,推测男性高尿酸血症是因为雄激素影响肾脏中的尿酸重吸收转运蛋白导致的。综上所述,血清尿酸性别差异的主要原因之一是性激素导致的功能性 URAT1 转运蛋白在男性和女性之间的表达水平不同。

2 性激素对 GLUT9 的影响

葡萄糖转运蛋白 9(Glucose transporter 9, GLUT9),由 SLC2A9 基因编码,主要在肾近端小管中表达并发挥作用^[16],其中 GLUT9 异构体 S 和 L 被认为分别在肾近端小管上皮细胞刷状缘膜和基底膜侧中表达,GLUT9-S 对尿液中尿酸进行重吸收,GLUT9-L 则将重吸收的尿酸排泄到血液中^[17],见图 1。有研究表明,在近曲小管的尿酸重吸收过程中,GLUT9 发挥着不可忽视的作用,甚至可能比 URAT1 的作用更为明显^[18]。

从人基因组 RNA 表达谱中发现,SLC2A9 基因型对尿酸盐浓度的影响具有明显的性别特异性,在女性中的影响效应更为明显^[19]。Takiue 等^[14]推测,绝经前后女性血清尿酸水平发生变化,与雌孕激素对肾脏尿酸盐排泄的调节密切相关,因为绝经不会导致血清睾酮水平的变化,但会导致血清雌二醇和孕酮水平的降低。雌激素和孕激素会减弱尿酸盐重吸收转运蛋白的转录和表达,导致肾脏中尿酸盐重吸收蛋白的减少,从而导致血尿酸下降,而绝经后雌孕激素水平下降,导致血尿酸较前有所增高,而后通过动物实验发现,雌二醇能降低 URAT1、

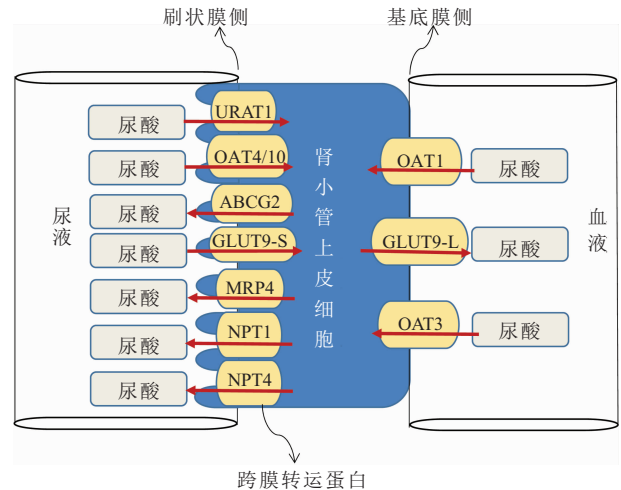


图 1 肾小管上皮细胞刷状膜或基底膜上各尿酸转运蛋白的分布及对尿液或血液中尿酸盐的重吸收与分泌方向

Figure 1 The distribution of uric acid transporters on the brush membrane or basement membrane of renal tubular epithelial cells and the direction of reabsorption and secretion of urate in urine or blood

注:红色箭头表示尿酸盐的转运方向。

GLUT9 和 ABCG2 蛋白的表达水平。Zeng 等^[20]为了进一步验证上述结论,推测雌二醇能抑制 GLUT9 蛋白表达,可能是通过激活雌激素受体,导致人肾小管上皮细胞中 GLUT9 蛋白发生降解引起的,通过实验发现,雌激素受体 ER- β 属于核受体超家族,能够被 E2 介导并发挥作用,通过抑制 AKT 通路降解 GLUT9 蛋白,同时,介导后的 ER- β 又可以诱导 PTEN 基因启动子发生转录;Guido 等^[21]通过敲除肾小管上皮细胞的 PTEN 基因后发现,AKT 表达水平显著增高,说明 PTEN 基因是 AKT 的负调节因子,能抑制 AKT 的表达,从而进一步诱导 GLUT9 发生降解,也表明 ER- β 和 PTEN 蛋白可能在介导 E2 发挥作用中起协同效应,共同参与 GLUT9 蛋白的降解,以上都说明雌激素可以抑制 GLUT9 来调节尿酸水平。Hosoyama 等^[15]在进行动物实验后发现,小鼠睾丸切除后 GLUT9 mRNA 和蛋白的水平显著升高,使用睾酮替代治疗后 GLUT9 mRNA 和蛋白的水平显著下降。因此,雌激素是通过降解 GLUT9 蛋白来减少尿酸的重吸收,降低血尿酸水平;而雄激素也能抑制 GLUT9 mRNA 和蛋白的表达水平,其具体机制尚不明确。

3 性激素对 ABCG2 的影响

三磷酸腺苷结合盒转运蛋白(ATP binding cassette superfamily member 2, ABCG2)是一种低亲和力、高容量的尿酸盐分泌转运蛋白^[22]。由 ABCG2 基因编码,属于 ATP 结合盒转运蛋白超家族,多分布于肾小管上皮细胞的刷状缘膜侧^[23]。ABCG2 同时也能在肠道中表达^[24],既能在肾内参与尿酸的排泄,又能在肾外参与尿酸的排泄,对血清尿酸具有重要调节作用。

ABCG2 基因序列中含有功能性雌激素反应元件序列(Estrogen response element sequence, EREs),Klinge^[25]通过识别出的 EREs 证实,ABCG2 基因是雌二醇(E2)与雌激素受体

(ER)复合体的直接作用靶点,可以与共激活蛋白和 RNA 聚合酶 II 相互作用,导致 ABCG2 转录能力增强,如 17 β 雌二醇 (E2),在与胞膜结合的 GPR30 膜蛋白介导下,可以与核雌激素受体 ER- α 或 ER- β 发生反应,使其与伴侣蛋白分离,分离后,与 ABCG2 靶基因启动子中的功能性雌激素反应元件序列 (EREs)结合并发挥作用^[26],增强 ABCG2 的转录功能。有研究发现,在雌二醇(E2)单独存在时,ABCG2 基因启动子活性增强了 6.2 倍^[27]。可以表明雌激素对尿酸分泌转运蛋白 ABCG2 尿酸排泄具有促进作用。不仅如此,ABCG2 基因序列中也含有孕激素反应元件序列 (Progesterone response element sequence, PREs)^[28]。有研究已经证实,孕激素可以通过孕激素受体 A 或 B 发挥作用,调节 ABCG2 基因的表达^[29]。Popova 等^[30]通过对兔子怀孕期间 ABCG2 的表达量进行评估发现,孕期兔肠道中的 ABCG2 含量均高于胎盘、肝脏、肾脏和大脑皮层;在怀孕第 14 天和第 28 天也检测到肾脏中 ABCG2 水平显著升高,表明 ABCG2 可以同时肠道及肾脏中表达,孕激素可以同时增加肠道及肾脏中的 ABCG2 的表达来调节尿酸的分泌。ABCG2 过去也被认为参与乳腺癌患者的耐药,所以又被称为乳腺癌耐药蛋白 (Breast cancer resistant protein, BCRP),有研究发现,在上皮性卵巢癌细胞 (Epithelial ovarian cancer, EOC)中,雄激素受体 (Androgen receptor, AR)能直接参与调节 ABCG2 的表达^[31],在对前列腺癌细胞、尿路上皮癌细胞的研究中发现,雄激素也能参与调节 ABCG2 的表达^[32-33],其具体调节机制尚不明确。由此可以推测,雄激素可能对人肾小管上皮细胞中的 ABCG2 同样具有调节作用。

4 性激素对 OATs 的影响

有机阴离子转运体家族 (Organic anion transporter families, OATs),主要由 SLC22A 基因编码,包括 OAT1、OAT3、OAT4、OAT10 等^[34],都是通过转运尿酸-二羧基介导肾小管上皮细胞分泌或重吸收尿酸盐来发挥作用,在尿酸的排泄中具有重要作用。其中 OAT1 与 OAT3 主要负责尿酸分泌,均在肾小管上皮细胞的基底外侧膜中高度表达,有研究发现, OAT1 在肾小管代谢中发挥更大的作用, OAT3 在全身代谢中似乎相对更为重要^[35]。而 OAT4 与 OAT10 主要负责尿酸的重吸收,能够在肾近曲小管细胞的刷状缘膜中高度表达。Buist 等^[36]通过研究切除性腺的大鼠提出,雄激素是造成肾脏 OAT mRNA 性别差异的原因之一, Breljak 等^[37]为了深入研究 OAT 的性别差异,通过对大鼠的动物实验发现, OAT3 蛋白的表达在雄性大鼠中较低,切除睾丸后表达增加,通过睾酮替代治疗后表达减少, OAT1 蛋白的表达在雄性中更强,被切除睾丸后表达减少,通过睾酮替代治疗后表达增加;表明雄激素抑制了 OAT3 的表达,但促进了 OAT1 的表达。有研究显示, OAT 转运蛋白在药物清除中也起关键作用^[38],而通过观察发现,女性似乎在服用药物后发生不良反应的现象比男性更常见, Han 等^[39]为探究这种性别差异,发现强效雌激素受体激动剂 17 α -乙炔雌二醇能被 OAT3 大量吸收,这提示雌二醇可能在这种性别差异中起关键作用。Euteneuer 等^[40]进一步研究显示,雌激素受体属于核类固醇受体家族,雌二醇结合并激活雌激素受体后,鼠肾细胞不仅 OAT 蛋白表达升高,其 mRNA 水平也

升高,表明雌激素受体可以激活肾脏细胞 OAT 转录,并导致 OAT 蛋白的升高,从而进一步影响尿酸代谢。

5 性激素对 MRP4 的影响

多耐药蛋白 4 (Multidrug resistance-associated protein 4, MRP4)是一种有机阴离子转运蛋白,由 ABCC4 基因编码,属于 ATP 结合盒转运蛋白亚家族 C 的一员^[41]。MRP4 广泛存在于肾近端小管上皮细胞的刷状膜、前列腺细胞膜等,已有研究表明, MRP4 是尿酸分泌转运蛋白之一,在尿酸的排泄中起重要作用^[42]。有研究显示,小鼠 MRP 家族成员的表达都存在性别差异^[43],根据这种现象,有发现前列腺癌细胞的 MRP4 表达水平比正常前列腺细胞高 3 倍以上,进一步研究显示, MRP4 的表达存在雄激素调节^[44],其可能受到 FoxA 蛋白 (雄激素和雌激素传导信号的重要媒介)的调控^[45]。Maher 等^[46]发现 MRP4 mRNA 在小鼠肾脏中的表达,雌性约高于雄性两倍;给予性腺切除后雄鼠 MRP4 表达升高,与雌鼠 MRP4 表达量几乎一致;而将双氢睾酮注入性腺切除小鼠体内后,雄、雌小鼠 MRP4 表达均显著下降;表明雄激素抑制了 MRP4 的表达,而注射雌二醇对雄、雌小鼠 MRP4 表达的影响并不明显。因此小鼠肾细胞中 MRP4 表达存在着性别差异和受性激素调节,推测其机制可能是雄激素和雌激素通过结合核受体,直接刺激 MRP4 基因转录而改变基因表达,其具体途径仍需深入探索。

6 性激素对 NPTs 的影响

钠离子依赖性磷酸协同转运蛋白家族 (Sodium dependent phosphate cotransporters, NPTs),由 SLC17A 基因编码,主要介导有机阴离子的转运,参与尿酸盐代谢、糖蛋白的降解和代谢等多个过程^[47]。有研究表明, NPT1 与 NPT4 在肾近曲小管上皮细胞刷状膜中呈现高表达状态,属于尿酸分泌转运蛋白,参与尿酸的排泄^[48]。Cheng^[8]研究发现在小鼠肾脏细胞中 NPT1 mRNA 的表达存在性别差异,雄性的 NPT1 mRNA 表达水平高出雌性 33%,推测 NPT1 可能与性激素相关,而其具体作用机制仍需进一步深入研究。

7 性激素对 SMCT 的影响

钠偶联单羧酸盐转运蛋白 (Sodium-Coupled Monocarboxylate Transporter, SMCT),分为 SMCT1 和 SMCT2,分别由 SLC5A8 和 SLC5A12 基因编码^[49]。有研究发现, SMCT 在肾脏高度表达,可以介导各种单羧酸的转运,由 SMCT1/2 摄取单羧酸盐形成向外的浓度梯度可以驱动 URAT1 介导的尿酸盐转运,从而加强 URAT1 的重吸收^[50]。Takiue 等^[14]研究发现,孕激素能显著降低 SMCT1 蛋白的表达水平,减弱 URAT1 对尿酸的重吸收,降低血尿酸水平。由此推测,孕激素可能通过调节 SMCT 转运蛋白降低血尿酸水平。

8 总结

雄激素可能促进 URAT1 mRNA 和 OAT1 的表达,而抑制 GLUT9、OAT3 和 MRP4 的表达;雌激素可能促进 ABCG2 和 OATs 的表达,抑制 URAT1、GLUT9 和 MRP4 的表达;孕激素可能促进 ABCG2 的表达,抑制 SMCT 的表达;性激素可能通过影响尿酸转运蛋白来调节血清尿酸水平,然而其具体作用机制尚不完全清楚,并且目前雄激素与 ABCG2、NPTs、SMCT;雌激素与 NPTs、SMCT;孕激素与 URAT1、GLUT9、OATs、

MRP4、NPTs 的关系也仍不明确。因此,性激素与尿酸转运蛋白的相关研究仍存在许多挑战,仍需要不断加以探索,以期为高尿酸血症的诊治提供新的方向。

【参考文献】

- [1] ICHIDA K, MATSUO H, TAKADA T, *et al.* Decreased extrarenal urate excretion is a common cause of hyperuricemia[J]. *Nature communications*, 2012,3:764.
- [2] WANG Z, CUI T, CI X, *et al.* The effect of polymorphism of uric acid transporters on uric acid transport[J]. *Journal of nephrology*, 2019, 32(2):177-187.
- [3] BHATNAGAR V, RICHARD E L, WU W, *et al.* Analysis of ABCG2 and other urate transporters in uric acid homeostasis in chronic kidney disease: potential role of remote sensing and signaling[J]. *Clinical Kidney Journal*, 2016,9(3):444-53.
- [4] TSAI M K, HUNG K C, LIAO C C, *et al.* The Association between Serum Testosterone and Hyperuricemia in Males[J]. *Clin Med*, 2022,11(10):2743
- [5] 储晓天, 张响, 邓成艳, 等. 雌激素与高尿酸血症[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(5):400-405.
- [6] 李梦兰, 帅世全, 党万太, 等. 雌激素及其受体 ER β 在原发性痛风患者 PBMCs 中的表达差异研究[J]. *西部医学*, 2018, 30(4):1672-3511.
- [7] 李梦兰, 帅世全, 徐阳洋, 等. 性激素在风湿性疾病中的研究进展[J]. *西部医学*, 2016, 28(11):1672-3511.
- [8] CHENG X, KLAASSEN C D. Tissue distribution, ontogeny, and hormonal regulation of xenobiotic transporters in mouse kidneys[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(11):2178.
- [9] ENOMOTO A, KIMURA H, CHAIROUNGDU A, *et al.* Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels[J]. *Nature*, 2002, 417(6887):447-447.
- [10] SAKIYAMA M, MATSUO H, SHIMIZU S, *et al.* The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression[J]. *Sci Rep*, 2016,6:20148. doi: 10.1038/srep20148.
- [11] THOMAS M P, POTTER B V. The structural biology of oestrogen metabolism[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 137:27-49. doi: 10.1016/j.jsmb.2012.12.014.
- [12] ONIZUKA Y, NAGAI K, IDENO Y, *et al.* Association between FSH, E1, and E2 levels in urine and serum in premenopausal and postmenopausal women[J]. *Clinical Biochemistry*, 2019, 73:105-108. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.08.009.
- [13] MATSUBAYASHI M, SAKAGUCHI Y M, SAHARA Y, *et al.* 27-Hydroxycholesterol regulates human SLC22A12 gene expression through estrogen receptor action[J]. *FASEB J*, 2021, 35(1):e21262. doi: 10.1096/fj.202002077R.
- [14] TAKIUE Y, HOSOYAMADA M, KIMURA M, *et al.* The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney[J]. *Nucleosides & Nucleotides*, 2011, 30(2):113-119.
- [15] HOSOYAMADA M, TAKIUE Y, SHIBASAKI T, *et al.* The effect of testosterone upon the urate reabsorptive transport system in mouse kidney[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2010, 29(7):574-579.
- [16] DINOUR D, GRAY N K, CAMPBELL S, *et al.* Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1):64-72.
- [17] SO A, THORENS B. Uric acid transport and disease[J]. *Clin Invest*, 2010,120(6):1791-1799.
- [18] NOVIKOV A, FU Y, HUANG W, *et al.* SGLT2 inhibition and renal urate excretion: the role of luminal glucose, GLUT9 and URAT1[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(1):F173-F185.
- [19] DÖRING A, GIEGER C, MEHTA D, *et al.* SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects[J]. *Nat Genet*, 2008,40(4):430-436.
- [20] ZENG M, CHEN B, QING Y, *et al.* Estrogen receptor β signaling induces autophagy and downregulates glut9 expression[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2014, 33(7):455-465.
- [21] GUIDO C, PANZA S, SANTORO M, *et al.* Estrogen receptor beta (ER β) produces autophagy and necroptosis in human seminoma cell line through the binding of the Sp1 on the phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 (PTEN) promoter gene[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(15):2911-2921.
- [22] MATSUO H, TAKADA T, ICHIDA K, *et al.* Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population[J]. *Science Translational Medicine*, 2009, 1(5):5ra11.
- [23] WOODWARD O M, KÖTTGEN A, CORESH J, *et al.* Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2009, 106(25):10338-10342.
- [24] YIN H, LIU N, CHEN J. The Role of the Intestine in the Development of Hyperuricemia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:845684. doi: 10.3389/fimmu.2022.845684.
- [25] KLINGE C M. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors[J]. *Steroids*, 2000, 65(5):227-251.
- [26] MARINO M, GALLUZZO P, ASCENZI P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription[J]. *Current Genomics*, 2006,7(8):497-508.
- [27] EE P L, KAMALAKARAN S, TONETTI D, *et al.* Identification of a novel estrogen response element in the breast cancer resistance protein (ABCG2) gene[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(4):1247-1251.
- [28] WU X, ZHANG X, ZHANG H, *et al.* Progesterone receptor downregulates breast cancer resistance protein expression via binding to the progesterone response element in breast cancer[J]. *Cancer Science*, 2012, 103(5):959-967.
- [29] VORE M, LEGGAS M. Progesterone acts via progesterone receptors A and B to regulate breast cancer resistance protein expression[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(3):613-615.
- [30] POPOVANM, SLEPNEVAA, ABALENIKHINAYV, *et al.* Quantitative assessment of breast cancer resistance protein during pregnancy in rabbits[J]. *Biomed Khim*, 2023,69(1):72-77.
- [31] CHUNG W M, HO Y P, CHANG W C, *et al.* Increase paclita-

- xel sensitivity to better suppress serous epithelial ovarian cancer via ablating androgen receptor/aryl hydrocarbon receptor-ABCG2 axis[J]. *Cancers*, 2019, 11(4):463.
- [32] XIE Y, NAKANISHI T, NATARAJAN K, *et al.* Functional cyclic AMP response element in the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) promoter modulates epidermal growth factor receptor pathway- or androgen withdrawal- mediated BCRP/ABCG2 transcription in human cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(3):317-327.
- [33] HSIEH T F, CHEN C C, YU A L, *et al.* Androgen receptor decreases the cytotoxic effects of chemotherapeutic drugs in upper urinary tract urothelial carcinoma cells[J]. *Oncology Letters*, 2013, 5(4):1325-1330.
- [34] NIGAMSK. The SLC22 Transporter Family: A paradigm for the impact of drug transporters on metabolic pathways, signaling, and disease[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58(1):663-687.
- [35] BUSH K T, WU W, LUN C, *et al.* The drug transporter OAT3 (SLC22A8) and endogenous metabolite communication via the gut-liver-kidney axis[J]. *J Biol Chem*, 2017:15789.
- [36] BUIST S C, CHERRINGTON N J, KLAASSEN C D. Endocrine regulation of rat organic anion transporters[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5):559-564.
- [37] BRELJAK D, BRZICA H, SWEET D H, *et al.* Sex-dependent expression of Oat3 (Slc22a8) and Oat1 (Slc22a6) proteins in murine kidneys[J]. *Am J Physiol: Renal Physiol*, 2013, 304(8): F1114-F1126.
- [38] BURCKHARDT G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs)[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(1):106-130.
- [39] HAN Y H, BUSLER D, HONG Y, *et al.* Transporter studies with the 3-O-sulfate conjugate of 17alpha-ethinylestradiol: assessment of human kidney drug transporters[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(7):1072-1082.
- [40] EUTENEUER A M, SEEGER-NUKPEZAH T, NOLTE H, *et al.* Estrogen receptor α (ER α) indirectly induces transcription of human renal organic anion transporter 1 (OAT1)[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(21):e14229. doi: 10.14814/phy2.14229.
- [41] RÉMON A M H VAN AUBEL, SMEETS P H E, PETERS J G P, *et al.* The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(3):595-603.
- [42] TANNER C, BOOCOCK J, STAHL E A, *et al.* Population-specific resequencing associates the ATP-Binding cassette subfamily c member 4 gene with gout in new zealand māori and pacific men[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7):1461-1469.
- [43] MAHER J M, SLITT A L, CHERRINGTON N J, *et al.* Tissue distribution and hepatic and renal ontogeny of the multidrug resistance-associated protein (MRP) family in mice[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(7):947-955.
- [44] HO L L, KENCH J G, HANDELSMAN D J, *et al.* Androgen regulation of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2010, 68(13):1421-1429.
- [45] MONTANI M, HERMANN S, MÜNTENER M, *et al.* Multidrug resistance protein 4 (MRP4) expression in prostate cancer is associated with androgen signaling and decreases with tumor progression[J]. *Virchows Arch*, 2013, 462(4):437-443.
- [46] MAHER J M, CHENG X, TANAKA Y, *et al.* Hormonal regulation of renal multidrug resistance-associated proteins 3 and 4 (Mrp3 and Mrp4) in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71(10):1470-1478.
- [47] REIMER R J. SLC17: a functionally diverse family of organic anion transporters[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3):350-359.
- [48] CHIBA T, MATSUO H, KAWAMURA Y, *et al.* NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 67(1):281-287.
- [49] GOPAL E, FEI Y J, SUGAWARA M, *et al.* Expression of slc5a8 in kidney and its role in Na⁺-coupled transport of lactate[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(43):44522-44532.
- [50] ANZAI N, KANAI Y, ENDOU H. New insights into renal transport of urate[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(2):151-157.

(收稿日期:2023-05-14;修回日期:2024-08-10;编辑:黎仕娟)