

· 综述 ·

SLC13A5 作为代谢性疾病潜在药物作用靶点的研究进展

牛群¹, 孙秋爽¹, 邱志霞², 黄芳^{1*}

(¹中国药科大学中药学院中药药理与中医药学系, 南京 211198; ²中国药科大学药学院药物代谢动力学研究中心, 南京 211198)

摘要 溶质载体超家族(solute carrier, SLC)由400多个转运蛋白组成, 它们介导离子、核苷酸、糖以及其他外源和内源性物质跨生物膜的流入和流出。现已有研究证实超过80种SLC载体蛋白与人类某些疾病有关, 且有超过30种SLC载体蛋白被作为潜在的药物靶点。SLC13A5介导柠檬酸等物质的跨膜转运, 后者与脂质从头合成(*de novo* lipid synthesis, DNL)相关。越来越多的研究发现, SLC13A5与肥胖、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病(NAFLD)等代谢性疾病密切相关。目前, 针对脂质代谢紊乱引起的代谢性疾病尤其是NAFLD尚无临床治疗特效药。SLC13A5作为一个具有极大开发潜力的靶点, 研究其参与代谢性疾病发生、发展过程的分子机制以及进行药物设计与开发意义重大。因此, 将SLC13A5对代谢调节的影响以及其作为治疗代谢性疾病潜在靶点的研究进展做一综述, 旨在为代谢性疾病相关药物的研究与开发提供必要的参考。

关键词 SLC13A5; 柠檬酸; 肥胖; 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抵抗; 代谢性疾病

中图分类号 R966 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)05-0607-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200513

引用本文 牛群, 孙秋爽, 邱志霞, 等. SLC13A5 作为代谢性疾病潜在药物作用靶点的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(5): 607–613.

Cite this article as: NIU Qun, SUN Qiushuang, QIU Zhixia, et al. Progress of SLC13A5 as a potential pharmacological target of metabolic diseases[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(5): 607–613.

Progress of SLC13A5 as a potential pharmacological target of metabolic diseases

NIU Qun¹, SUN Qiushuang¹, QIU Zhixia², HUANG Fang^{1*}

¹Department of Pharmacology of Chinese Material Medica, School of Traditional of Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; ²Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract The solute carrier (SLC) consists of more than 400 transport proteins mediating the influx and efflux of ions, nucleotides, sugars and other exogenous and endogenous substances across biological membranes. Over 80 SLC carrier proteins have been reported to be closely associated with human diseases, in which more than 30 SLC proteins have been regarded as the potential drug targets. SLC13A5 mediates transmembrane transport of substances such as citrate, which is connected with *de novo* lipid synthesis (DNL). Studies have found that SLC13A5 is related to metabolic diseases such as obesity, insulin resistance (IR), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). At present, there is no specific drug for clinical treatment of metabolic diseases caused by lipid metabolism disorders, especially NAFLD. Therefore, this paper summarizes the effect of SLC13A5 on metabolic regulation and its potential as a pharmacological target for metabolic diseases treatment, aiming to provide a reference for the research and development of drugs related to metabolic diseases.

Key words SLC13A5; citrate; obesity; non-alcoholic fatty liver disease; insulin resistance; metabolic diseases

SLC13A5 基因编码的载体蛋白又被称为质膜柠檬酸转运体/钠离子依赖的柠檬酸转运体(plasma membrane citrate transporter/ Na^+ -citrate transporter, PMCT/NaCT), 该载体蛋白位于上皮细胞质膜上, 是控制柠檬酸转运的开关, 负责将循环系统中的柠檬酸转运进入细胞内。早期对于 *SLC13A5* 的研究主要集中在果蝇、秀丽隐杆线虫等低等生物中, 通过降低 *SLC13A5* 的表达, 可显著延长它们的寿命, 其机制类似于热量限制, 该研究揭示了 *SLC13A5* 基因对代谢过程的调控作用, 因此 *SLC13A5* 也被称为长寿基因(I'm not dead yet, INDY)^[1]。在哺乳动物中, *SLC13A5* 主要在肝脏中高度表达, 在肾、睾丸和大脑中也有一定分布。研究发现, 在肥胖、NAFLD、胰岛素抵抗等患者中, 其肝脏 *SLC13A5* 的表达都显著升高^[2]。而敲除 *SLC13A5* 基因的小鼠可以避免高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导的上述代谢性疾病的发生^[3]。由于柠檬酸水平与糖脂代谢的高度相关性, *SLC13A5* 已经成为调控能量代谢和脂质代谢的理想靶点, 许多针对 *SLC13A5* 设计的小分子抑制剂, 在体内外试验中均可以抑制 *SLC13A5* 的表达, 与在 *SLC13A5* 基因敲除、沉默或干扰等动物模型中的实验结果相一致——肝脏脂质合成明显减弱, 脂质堆积显著缓解^[3-4]。

1 *SLC13A* 家族

SLC13A 家族包括 5 个基因, 即 *SLC13A1*~*SLC13A5*, 其编码具有 8~13 个跨膜螺旋的转运蛋白。这些共转运蛋白位于上皮细胞的质膜上, 表达广泛, 但主要分布于肝、肾、小肠、胎盘和中枢神经系统, 它们在不同的器官中发挥着不同的生理、病理作用。按照功能, *SLC13A* 家族成员可分为两类: (1) 转运硫酸盐、硒和硫代硫酸钠的共转运蛋白(sodium-sulfate cotransporter, NaS), 包括 *SLC13A1* 和 *SLC13A4*; (2) 转运三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA) 中间体琥珀酸、柠檬酸和 α -酮戊二酸等的共转运蛋白(sodium-di and tri-carboxylate cotransporter, NaDC), 包括 *SLC13A2*、*SLC13A3* 和 *SLC13A5*^[5]。

SLC13A1, 也被称为 NaS 或 NaSi-1, 主要定位于肾近端小管和肠上皮细胞的顶端刷状缘膜, 对维持硫酸盐稳态发挥重要作用。*SLC13A1* 基因缺

陷小鼠表现出许多病理特征, 如低硫血症、高硫尿、体质量下降、出生后生长和生育力下降、循环类固醇水平降低、糖皮质激素增加以及肝脏内脂质代谢改变等^[6-7]。*SLC13A4* 主要在胎盘和睾丸中表达, 在脑、心脏、胸腺、肝脏和扁桃体中则表达较少, 主要维持硫酸盐的稳态。硫酸盐是胎儿生长发育的必需营养素^[8]。有研究发现在小鼠中, 肾脏 *SLC13A1* 在孕鼠中维持着较高的硫酸盐循环水平, 而胎盘中 *SLC13A4* 可调节胎鼠的硫酸盐供应。这两个基因都与小鼠严重的胚胎缺陷和胎鼠流产有关。但是, *SLC13A1* 和 *SLC13A4* 在人类妊娠中的临床意义尚不清楚^[9]。

SLC13A2/NaDC1、*SLC13A3*/NaDC3 以及 *SLC13A5* 则负责将细胞内的阴离子中间体如柠檬酸和琥珀酸从血液输送到细胞内, 这些中间体可以作为能源或细胞内的信号分子, 参与到细胞的能量代谢和糖脂代谢中。其中, *SLC13A2* 和 *SLC13A3* 主要在肾脏和肠道表达, 两者对琥珀酸的亲和力高于柠檬酸, 通过阻断 *SLC13A2* 和 *SLC13A3* 可以抑制肾脏对柠檬酸的再摄取, 增加柠檬酸的肾排泄, 并且可以防止钙沉积形成肾结石^[10]。与前两者不同, *SLC13A5* 主要在肝脏表达, 对柠檬酸的亲和力最高, 其主要功能是将血液循环中的柠檬酸转运进入细胞内, 参与脂质从头合成途径生成脂肪酸, 调控细胞内糖脂代谢^[11](表1)。

2 柠檬酸在糖脂代谢中的作用

在正常的生理条件下, 组织中的柠檬酸来源于血浆, 其柠檬酸浓度相对恒定, 范围为 50~200 $\mu\text{mol/L}$ ^[16-17]。肝脏是脂质合成与代谢的主要场所, 肝脏内柠檬酸来源主要有 3 个途径: (1) 由 TCA 并经由线粒体柠檬酸转运体(*SLC25A1*/mitochondrial citrate carrier, CIC)转运进入胞质; (2) 由质膜上的柠檬酸转运体(*SLC13A5*/PMCT)将血液循环中的柠檬酸转运进入胞质; (3) 由谷氨酰胺分解产生的 α -酮戊二酸经过羧化反应产生柠檬酸。不论哪种来源的柠檬酸, 均需要在胞质中的 ATP 依赖性柠檬酸裂解酶(ATP-dependent citrate lyase, ACLY)作用下转化为草酰乙酸(oxaloacetate, OAA)和乙酰辅酶A(Acetyl-CoA), 其中, 乙酰辅酶A是生物合成三酰甘油(triglyceride, TG)、脂肪酸、低密度脂蛋白和胆固醇的重要前体分子。此外, 柠檬酸还可以通

表1 SLC13A 家族成员在不同种属中的分布及生理功能^[12-15]

名称	别名	主要分布	底物	生理功能
SLC13A1	NaS1, NaSi-1	人:肾 小鼠:肾、回肠、十二指肠/空肠和结肠 大鼠:肾、小肠	硫酸盐、硫代硫酸盐、硒酸盐	维持硫酸盐稳态
SLC13A2	NaDC1, NaC1, SDCT1	人:肾、肠 小鼠:肾、肠 大鼠:小肠、大肠、肾、肝、肺、附睾	琥珀酸、 α -酮戊二酸、柠檬酸	维持二/三羧酸盐稳态
SLC13A3	NaDC3, NaC3, SDCT2	人:脑、肾、胎盘、肝、胰腺、眼 小鼠:肾、脑 大鼠:肾、肝、脑	琥珀酸、 α -酮戊二酸、柠檬酸	维持二/三羧酸盐稳态, 细胞衰老
SLC13A4	NaS2, SUT-1	人:脑、肾、胎盘、肝、胰腺、眼 小鼠:肾、脑 大鼠:肾、肝、脑	硫酸盐	维持硫酸盐稳态
SLC13A5	NaCT, PMCT, Indy	人:肝、睾丸、脑、肾、心 小鼠:肝、脑、睾丸 大鼠:肝、睾丸、脑	柠檬酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸	维持二/三羧酸稳态, 影响代谢过程如脂肪酸合成、糖异生

过促进聚合,激活乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-coA carboxylase, ACC),后者则是催化脂质从头合成的关键限速步骤^[18]。另外,柠檬酸可以抑制多种糖酵解的关键酶,通过变构调节抑制磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK),同时通过降低 1,6-二磷酸果糖的水平间接抑制丙酮酸激酶,从而对糖酵解产生负反馈作用^[19],同时通过激活 1,6-二磷酸果糖激酶(fructose 1, 6-bisphosphate phosphatase, F-1, 6-BP)刺激糖异生,最终协调糖脂代谢^[20-21]。因为柠檬酸能激活脂肪酸合成,影响糖异生和糖酵解通量,所以胞浆柠檬酸浓度与脂肪生成直接相关,是肝脏脂质合成与代谢的关键调节剂(图 1)。

tase, F-1, 6-BP)刺激糖异生,最终协调糖脂代谢^[20-21]。因为柠檬酸能激活脂肪酸合成,影响糖异生和糖酵解通量,所以胞浆柠檬酸浓度与脂肪生成直接相关,是肝脏脂质合成与代谢的关键调节剂(图 1)。

3 SLC13A5 的转录与调控

SLC13A5 作为调控细胞内糖脂代谢的重要靶

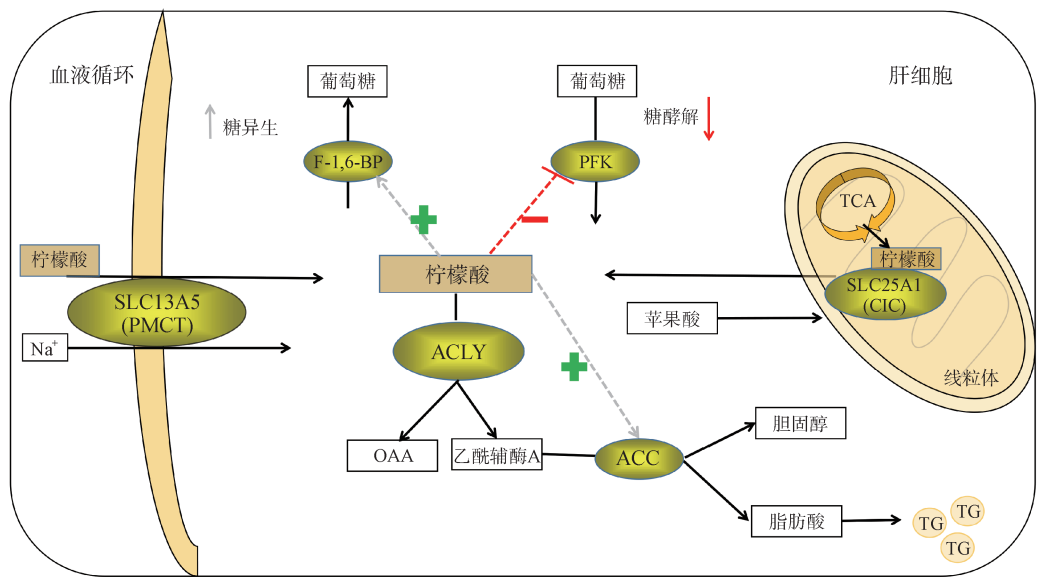


图1 调控柠檬酸在肝脏生物代谢中的作用^[22]

PMCT:质膜上的柠檬酸转运体;F-1,6-BP:1,6-二磷酸果糖激酶;ACLY:ATP 依赖性柠檬酸裂解酶;OAA:草酰乙酸;ACC:乙酰辅酶 A 羧化酶;PFK:磷酸果糖激酶;CIC:线粒体柠檬酸转运体;TG:三酰甘油

点,其转录与调控受到越来越多的关注,许多研究成果为SLC13A5作为代谢性疾病潜在治疗靶点的深入研究提供了理论依据。

研究发现,SLC13A5的转录调控是由营养状态调节的,这表明代谢因素参与了该过程。例如,在果蝇中限制热量摄入,可以显著降低SLC13A5的表达^[23]。小鼠饥饿超过36 h后,其肝脏内SLC13A5的表达会明显减少^[3]。相反,大鼠灌胃给予大量橄榄油,会诱导其肝脏中SLC13A5表达显著升高^[24]。Etcheverry等^[25]通过全基因组甲基化与基因表达的综合分析发现,胶质母细胞瘤患者中随着其启动子的高甲基化,肝脏SLC13A5的表达会明显下调,证明SLC13A5的调节主要由表观遗传机制介导。

Neuschäfer-Rube等^[26]研究发现,在大鼠肝原代细胞中,饥饿早期释放的胰高血糖素可以调节SLC13A5的表达水平。胰高血糖素通过与SLC13A5启动子区域cAMP依赖性反应元件蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)的结合位点结合,瞬时增加SLC13A5的表达。体内研究表明,高脂饮食-链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肝脏中SLC13A5水平升高,其中CREB是结构性活跃的。该课题组后续研究发现,SLC13A5为芳基碳氢化合物受体(arylhydrocarbon receptor, AhR)的靶基因,诱导AhR依赖的SLC13A5基因表达增加可能与肝脏脂肪变性有关^[27]。高能量饮食和苯并[a]芘能够激活AhR并异源二聚化为AhR核转运子(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, Arnt),通过与SLC13A5启动子中潜在的结合位点结合,使其移位到细胞核并激活和上调SLC13A5转录。该课题组已经在大鼠和人SLC13A5的启动子区域中确定了AhR可能的结合位点。试验证实AhR激动剂苯并[a]芘以AhR依赖的方式诱导大鼠肝原代细胞SLC13A5表达升高,使柠檬酸摄取和脂质合成增加,进而造成肝脏脂肪沉积。

愈来愈多的研究将SLC13A5的转录与脂质代谢联系起来。SLC13A5已被确定为孕烷X受体(pregnant X receptor, PXR)的一个新的转录靶点,而PXR与脂质代谢和能量平衡有关。应用基于细胞的荧光素酶报告、电泳迁移率改变和染色质免疫沉淀等多种分析手段,鉴定了位于SLC13A5基

因转录起始点上游的两个增强子模块,并对它们进行了功能鉴定,发现它们与PXR介导的SLC13A5诱导有关。给予PXR激动剂利福平,人肝原代细胞中SLC13A5 mRNA和蛋白水平以及脂质含量均显著升高;而单独下调SLC13A5表达可导致HepG2细胞脂质含量显著降低。上述研究表明,SLC13A5水平升高在肝脏脂肪变性和代谢紊乱中具有重要作用^[28]。

另外,von Loeffelholz等^[2]研究发现,连续输注白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 14 d后,小鼠肝脏SLC13A5 mRNA水平显著提高,肝脏中柠檬酸的摄取和脂肪酸的合成均增加。其机制可能与白细胞介素受体磷酸化、转录因子STAT3激活以及后者转移到细胞核有关。研究结果最终揭示IL-6/STAT3通路在体内的激活增加了SLC13A5的表达,从而增加柠檬酸的摄取和肝脏的脂肪生成。

4 SLC13A5在代谢性疾病中的作用

von Loeffelholz等^[2]首次报道了NAFLD患者肝脏中SLC13A5水平升高与脂肪变性之间的直接联系。其研究发现在偏瘦的个体中,SLC13A5表达降低与低水平的肝脏脂肪有关,而在体重指数增加和肝脏脂肪含量高的个体中,SLC13A5水平则升高。同样,在非灵长类动物中,给予高脂肪高蔗糖饮食以及高脂肪低蛋氨酸、胆碱缺乏饮食诱导的小鼠,其肝脏中SLC13A5水平显著升高。另外,该团队还对NAFLD患者和对照样本进行了肝脏微阵列研究,结果发现NAFLD患者肝脏全基因组转录水平的变化与参与脂质合成、代谢和免疫过程的基因表达增加之间存在关联。

考虑到SLC13A5与脂质代谢之间的联系,将SLC13A5作为治疗代谢紊乱的重要靶点已成为研究热点。越来越多的研究已证实,敲除SLC13A5基因和药理性抑制SLC13A5均可以改善NAFLD、肥胖和胰岛素抵抗等代谢性疾病。

4.1 SLC13A5与肝脏脂质代谢的关系研究

Birkenfeld等^[3]研究证实,整体敲除SLC13A5基因的小鼠可以避免HFD诱导的胰岛素抵抗、NAFLD和肥胖等代谢性疾病的发生。而这种保护作用主要是通过减少肝脏新生脂肪生成、增加肝脏脂质氧化、改善线粒体脂质氧化等过程实现。

Brachs等^[29]的研究也发现,通过siRNA选择性

地敲除/沉默小鼠肝脏内 *SLC13A5* 基因,可以显著改善高胰岛素-正常血糖钳夹试验中的胰岛素敏感性,并降低三酰甘油在肝脏中的蓄积,同时不依赖于体重的变化。

应用 2'-O-甲基乙基嵌合反义寡核苷酸(2'-O-methoxyethyl chimeric anti-sense oligonucleotide, ASO),选择性敲除肝脏 *SLC13A5* 基因,观察对高脂饲料喂养的大鼠全身脂质和糖代谢的影响。结果发现,在 ASO 处理 4 周后,与对照组相比,ASO 处理组体重无明显变化,肝脏 *SLC13A5* mRNA 表达降低 91%,空腹血浆胰岛素水平降低 74%,血浆三酰甘油降低 35%,肝脏三酰甘油含量亦显著降低。在高胰岛素-正常血糖钳夹试验中,肝脏糖异生降低 25%^[30]。这些数据表明敲除 *SLC13A5* 基因可以改善肝脏葡萄糖生成、增强胰岛素敏感性和保护 NAFLD 等代谢性疾病的代谢表型。

另外,Li 等^[31]应用 shRNA 沉默人肝癌细胞系 HepG2 和 Huh7 中 *SLC13A5* 基因的表达,可显著抑制细胞增殖、集落形成和诱导细胞周期停滞。其机制可能是通过影响细胞内脂质代谢过程实现的:敲除 *SLC13A5* 基因后,HepG2 和 Huh7 细胞内柠檬酸浓度、ATP/ADP 比率、磷脂含量和 ATP 依赖性柠檬酸裂解酶表达降低。而这些发现也进一步证实了上述提到的 *SLC13A5* 基因敲除小鼠试验中的研究结果^[3]。

4.2 SLC13A5 抑制剂的研究

Sun 等^[32]最先使用质膜转运体的同源模型和基于蛋白脂质体的试验,通过分子对接技术初步筛选 SLC13A5 的小分子抑制剂,并检测它们对柠檬酸转运的抑制活性,其中有的小分子抑制剂的抑制率可达到约 73%。但这些抑制剂在体内的吸收、分布、代谢和排泄均较差,因而限制其进一步的研究与开发。

辉瑞公司研发的一种新型二羧酸盐小分子化合物 PF-06649298,在体内外均能有效地抑制 SLC13A5 对柠檬酸的转运,并且具有较高的选择性^[4]。转运试验结果表明,PF-06649298 是以底物竞争和立体变构的方式与 SLC13A5 特异性结合,即作为 SLC13A5 转运的底物产生抑制作用,这恰好与基于底物的设计策略相吻合。小鼠高脂饮食喂养 12 周后,按照 250 mg/kg 的剂量给予 PF-06649298 或赋形剂,每天 2 次,连续 3 周。结果显

示,在口服葡萄糖耐量试验中,PF-06649298 组可以完全逆转高脂饮食引起的葡萄糖耐量的降低。此外,与高脂饮食模型组相比,PF-06649298 组的小鼠肝脏和血浆三酰甘油含量显著降低,而酰肉碱、 β -羟基丁酸酯浓度则明显增加。随后,有研究人员应用分子建模技术、*SLC13A5* 基因定点突变、转运特性和细胞表面生物素化等多种手段来确定参与抑制剂结合和转运的残基^[33]。然而,由于 PF-06649298 在体内的暴露和效力有限,不能对其机制进行广泛的活体表征。但是其研究结果为 SLC13A5 抑制剂的转运和抑制机制研究提供了新的见解,并为未来 SLC13A5 抑制剂的药物设计与开发提供了依据。

借鉴 PF-06649298 的设计和开发经验,Huard 等^[34]又发现了一种更有效的抑制剂 PF-06761281,在抑制人肝细胞摄取柠檬酸方面的效力是前者的 20 倍,同时对 SLC13A5 的体外选择性是前者的 25 倍。用放射性 [¹⁴C]-柠檬酸进行体内研究发现,在啮齿类动物的肝脏中,PF-06761281 对 [¹⁴C]-柠檬酸摄取的抑制呈现明显的剂量依赖性,即抑制效力高度依赖于环境中柠檬酸的浓度^[35]。结合基因敲除模型、基因沉默或干扰等试验得到的结果,表明 PF-06761281 可明显减弱肝脏脂质合成,显著缓解脂质堆积。但 PF-06761281 在体内会增加血浆和尿液中柠檬酸盐的浓度,因此其应用和安全性还有待进一步的研究。

5 总结与展望

NAFLD、肥胖、胰岛素抵抗等代谢性疾病,影响因素多,发病机制复杂,临床无特效药物,已成为日益严重的全球性问题,逐年升高的发病率为全球医疗带来了严重的经济负担,影响人民的健康生活。

越来越多的体内外研究已经证实,上述代谢性疾病患者肝脏中 SLC13A5 的表达显著增加。SLC13A5 表达缺失或降低可以减少肝脏柠檬酸的摄取与转运,进而降低脂质从头合成的通量,抑制肝脏脂肪沉积,改善肝脏胰岛素和葡萄糖水平,对糖脂代谢的调节具有积极的意义。基于 SLC13A5 与代谢性疾病发生发展过程的高度相关性,可以推测,SLC13A5 将成为未来代谢性疾病研究极具潜力的作用靶点,对其分子药理学机制的深入研

究则可以为药物开发和临床诊疗提供新的思路 and 策略。

参考文献

- [1] Anderson RM, Weindruch R. The caloric restriction paradigm: implications for healthy human aging [J]. *Am J Hum Biol*, 2012, **24**(2): 101–106.
- [2] von Loeffelholz C, Lieske S, Neuschäfer-Rube F, et al. The human longevity gene homolog INDY and interleukin-6 interact in hepatic lipid metabolism [J]. *Hepatology*, 2017, **66**(2): 616–630.
- [3] Birkenfeld AL, Lee HY, Guebre-Egziabher F, et al. Deletion of the mammalian INDY homolog mimics aspects of dietary restriction and protects against adiposity and insulin resistance in mice [J]. *Cell Metab*, 2011, **14**(2): 184–195.
- [4] Huard K, Brown J, Jones JC, et al. Discovery and characterization of novel inhibitors of the sodium-coupled citrate transporter (NaCT or SLC13A5) [J]. *Sci Rep*, 2015, **5**: 17391.
- [5] Willmes DM, Birkenfeld AL. The role of INDY in metabolic regulation [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2013, **6**: e201303020.
- [6] Lee S, Kesby JP, Muslim MD, et al. Hyperserotonemia and reduced brain serotonin levels in NaS1 sulfate transporter null mice [J]. *Neuroreport*, 2007, **18**(18): 1981–1985.
- [7] Lee S, Dawson PA, Hewavitharana AK, et al. Disruption of NaS1 sulfate transport function in mice leads to enhanced acetaminophen-induced hepatotoxicity [J]. *Hepatology*, 2006, **43**(6): 1241–1247.
- [8] Dawson PA, Richard K, Perkins A, et al. Nutrient sulfate supply from mother to fetus: placental adaptive responses during human and animal gestation [J]. *Placenta*, 2017, **54**: 45–51.
- [9] Barnes SK, Eiby YA, Lee S, et al. Structure, organization and tissue expression of the pig *SLC13A1* and *SLC13A4* sulfate transporter genes [J]. *Biochem Biophys Res*, 2017, **10**: 215–223.
- [10] Hamm LL, Hering-Smith KS. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002, **31**(4): 885–893, viii.
- [11] Bhutia YD, Kopel JJ, Lawrence JJ, et al. Plasma membrane Na⁺-coupled citrate transporter (SLC13A5) and neonatal epileptic encephalopathy [J]. *Molecules*, 2017, **22**(3): E378.
- [12] Markovich D. Na⁺-sulfate cotransporter SLC13A1 [J]. *Pflugers Arch*, 2014, **466**(1): 131–137.
- [13] Breljak D, Ljubojević M, Hagos Y, et al. Distribution of organic anion transporters NaDC3 and OAT1-3 along the human nephron [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, **311**(1): F227–F238.
- [14] Zhang Z, Aung ZT, Simmons DG, et al. Molecular analysis of sequence and splice variants of the human SLC13A4 sulfate transporter [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, **121**(1): 35–42.
- [15] Willmes DM, Kurzbach A, Henke C, et al. The longevity gene INDY (I'm Not Dead Yet) in metabolic control: potential as pharmacological target [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, **185**: 1–11.
- [16] Irizarry AR, Yan GR, Zeng QQ, et al. Defective enamel and bone development in sodium-dependent citrate transporter (NaCT) SLC13A5 deficient mice [J]. *PLoS One*, 2017, **12**(4): e0175465.
- [17] Williams NC, O'Neill LAJ. A role for the Krebs cycle intermediate citrate in metabolic reprogramming in innate immunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, **9**: 141.
- [18] Gregolin C, Ryder E, Kleinschmidt AK, et al. Molecular characteristics of liver acetyl CoA carboxylase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1966, **56**(1): 148–155.
- [19] Ros S, Schulze A. Balancing glycolytic flux: the role of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2, 6-bisphosphatases in cancer metabolism [J]. *Cancer Metab*, 2013, **1**(1): 8.
- [20] Fu JY, Kemp RG. Activation of muscle fructose 1, 6-diphosphatase by creatine phosphate and citrate [J]. *J Biol Chem*, 1973, **248**(3): 1124–1125.
- [21] Poolsri WA, Phokrai P, Suwankulan S, et al. Combination of mitochondrial and plasma membrane citrate transporter inhibitors inhibits de novo lipogenesis pathway and triggers apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biomed Res Int*, 2018, **2018**: 3683026.
- [22] Nielsen TT. Plasma citrate in relation to glucose and free fatty acid metabolism in man [J]. *Dan Med Bull*, 1983, **30**(6): 357–378.
- [23] Wang PY, Neretti N, Whitaker R, et al. Long-lived Indy and calorie restriction interact to extend life span [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(23): 9262–9267.
- [24] Martinez-Beamonte R, Navarro MA, Guillen N, et al. Postprandial transcriptome associated with virgin olive oil intake in rat liver [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, **3**: 11–21.
- [25] Etcheverry A, Aubry M, de Tayrac M, et al. DNA methylation in glioblastoma: impact on gene expression and clinical outcome [J]. *BMC Genomics*, 2010, **11**: 701.
- [26] Neuschäfer-Rube F, Lieske S, Kuna M, et al. The mammalian INDY homolog is induced by CREB in a rat model of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2014, **63**(3): 1048–1057.
- [27] Neuschäfer-Rube F, Schraplau A, Schewe B, et al. Arylhydrocarbon receptor-dependent mIndy (SLC13A5) induction as possible contributor to benzo[a]Pyrene-induced lipid accumulation in hepatocytes [J]. *Toxicology*, 2015, **337**: 1–9.
- [28] Li LH, Li HS, Garzel B, et al. SLC13A5 is a novel transcriptional target of the pregnane X receptor and sensitizes drug-induced steatosis in human liver [J]. *Mol Pharmacol*, 2015, **87**(4): 674–682.
- [29] Brachs S, Winkel AF, Tang H, et al. Inhibition of citrate cotransporter SLC13A5/mINDY by RNAi improves hepatic insulin sensitivity and prevents diet-induced non-alcoholic fatty

- liver disease in mice[J]. *Mol Metab*, 2016, **5**(11):1072–1082.
- [30] Pesta DH, Perry RJ, Guebre-Egziabher F, *et al.* Prevention of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by second generation antisense oligonucleotides targeted to the longevity gene mIndy (Slc13a5) [J]. *Aging (Albany NY)*, 2015, **7**(12):1086–1093.
- [31] Li ZH, Li DC, Choi EY, *et al.* Silencing of solute carrier family 13 member 5 disrupts energy homeostasis and inhibits proliferation of human hepatocarcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2017, **292**(33):13890–13901.
- [32] Sun JK, Aluvila S, Kotaria R, *et al.* Mitochondrial and plasma membrane citrate transporters: discovery of selective inhibitors and application to structure/function analysis [J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2010, **2**(3):101–110.
- [33] Pajor AM, de Oliveira CA, Song K, *et al.* Molecular basis for inhibition of the Na⁺/citrate transporter NaCT (SLC13A5) by dicarboxylate inhibitors [J]. *Mol Pharmacol*, 2016, **90**(6):755–765.
- [34] Huard K, Gosset JR, Montgomery JI, *et al.* Optimization of a dicarboxylic series for *in vivo* inhibition of citrate transport by the solute carrier 13 (SLC13) family [J]. *J Med Chem*, 2016, **59**(3):1165–1175.
- [35] Rives ML, Shaw M, Zhu B, *et al.* State-dependent allosteric inhibition of the human SLC13A5 citrate transporter by hydroxysuccinic acids, PF-06649298 and PF-06761281 [J]. *Mol Pharmacol*, 2016, **90**(6):766–774.

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2021 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药代动力学、药物生物技术、药理学、药事管理等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:《中文核心期刊要目总览》(2017 年版)、中国科学引文核心数据库(CSCD 核心)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊,屡获原国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008 年,《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊,2006、2008、2010 年连续 3 次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国科学技术信息研究所最新发布的《2017 年版中国科技期刊引证报告(核心版)》,《中国药科大学学报》2016 年度核心被引半衰期为 9.1,在 47 种药学核心期刊中排名第一。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128 页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

ISSN:1000-5048

国内邮发代号:28-115

定 价:40 元/期,全年 240 元

地 址:南京市童家巷 24 号

邮政编码:210009

电 话:025-83271566

传 真:025-83271279

E-mail:xuebao@cpu.edu.cn

http://www.zgykdxxb.cn