

第二章 總論

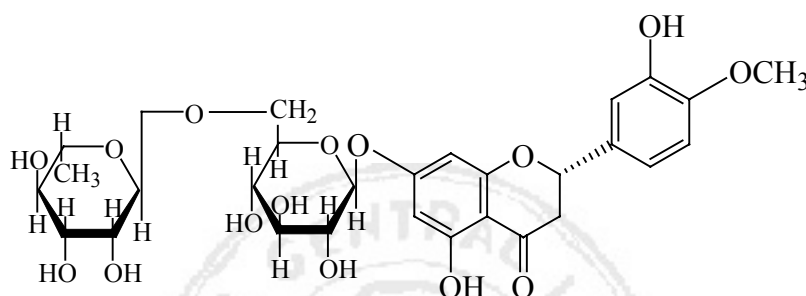
第一節 橙皮苷之物化性質

一、Hesperidin 之性質

1. 化學名

7-[[6-O-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-2,3-dihydro-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one ; hesperetin 7-rhamnoglucoside

2. 結構式



3. 分子式及分子量

$C_{28}H_{34}O_{15}$: 610.55

4. 物理性質

樹突針狀之沈澱粉末

幾不溶於水 (1 g 溶於 50 L 水)，難溶於甲醇、熱醋酸，幾不溶於

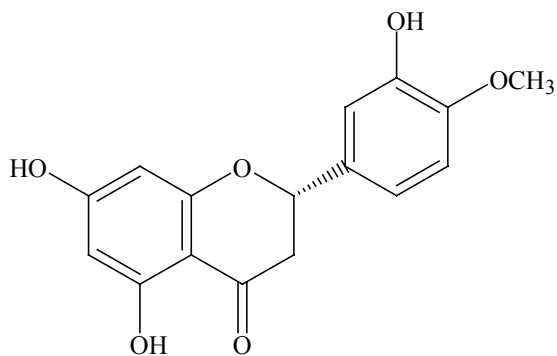
丙酮、苯及氯仿。溶於稀鹼、pyridine。

二、 Hesperetin 之性質

1. 化學名

2,3-Dihydro-5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one ; 3',5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavanone

2. 結構式



3. 分子式及分子量

$C_{16}H_{14}O_6$: 302.27

4. 物理性質

熔點：226-228°C

極易溶於酒精中，幾不溶於水、苯及氯仿。可溶於稀鹼。

第二節 橙皮苷及橙皮苷元之藥理活性考察

一、橙皮苷（Hesperidin）之藥理活性

橙皮苷為柑橘屬的重要成分，與強化毛細管有關，維持毛細管之滲透壓^[20]。可預防心血管疾病、中風以及癌症的發生^[21]。在腸胃道內可以被細菌代謝成橙皮苷元^[22,23]。在體外試驗中發現有抗發炎、抗過敏的作用，可以抑制 prostaglandin E2 和 thromboxane 之合成，輕微抑制 cyclooxygenase 2 酵素的活性^[3]。另有血管擴張、抗氧化、以及抑制 phosphodiesterase 的作用^[5]。另外，在抗癌方面，不僅減少癌症發生的機率，對於癌細胞增生有明顯抑制作用，並有抑制 A 型感冒病毒的活性^[6]。

二、 橙皮苷元 (Hesperetin) 之藥理活性

橙皮苷元具有保護心血管、抗氧化^[1,2]、清除自由基^[24]、擴張血管平滑肌^[25,26]作用。

橙皮苷元在體外試驗中能有效地抑制 *Helicobacter pylori*^[27]、抑制乳癌細胞的增生和腫瘤細胞的變性^[28,29]，抑制 Ig E2 之合成，輕微抑制 cyclooxygenase 2 酵素的活性^[11]。另外有降低膽固醇^[30] 和抑制人類肝臟中 cytochrome P450 A1 and B1^[31] 等活性。除此之外，也具有增加血液中 HDL 和降低 LDL、total lipid 和 triglyceride 之作用^[14,15,32]。

第三節 大黃、黃芩之文獻考察

大黃 *Rhei Rhizoma*

[基原]^[33]

本品為蓼科 *Polygonaceae* 植物掌葉大黃（北大黃）*Rheum palmatum* L_{INN.}、唐古特大黃 *Rheum tanguticum* M_{AXIM.} ex B_{ALF.} 或藥用大黃（南大黃）*Rheum officinal* B_{AILL.} 的乾燥根及根莖。

[植物型態]

掌葉大黃(葵葉大黃、北大黃)多年生草本，高達 2 m。根莖粗大，表面棕褐色，有橫縱皺紋。莖直立，中空，光滑無毛。花期 6~7 月，果期 7~8 月。分布於甘肅、四川、雲南、及西藏。

[鑒別]

1. 性狀鑒別

本品呈類圓柱形、圓錐形、卵圓形或不規則塊狀，長 3~17 cm，直徑 3~10 cm。除盡外皮者表面黃棕色至紅棕色，有的可見類白色網狀紋理星點(異形維管束)散在，多具繩孔及粗皺紋。質實，斷面淡紅棕色或黃棕色，顯顆粒性；根莖髓部寬廣，有星點環列或散在；根木部發達，具放射狀紋理。氣清香，味苦而微澀，嚼之粘牙，有砂粒感。

2. 顯微鑒別

大黃粉末不含纖維及石細胞，薄膜柔細胞特多，內含草酸鈣簇晶，單粒或複粒澱粉粒及色素塊。網紋導管不木化，偶而有螺旋紋導管。

[主要成分]^[34,35]

Anthraquinones : aloe-emodin, rhein, emodin, chrysophanol, physcion,

isoemodin, laccaic acid D,

aloe-emodin 1-*O*- β -D-glucopyranoside

rhein 1-*O*- β -D-glucopyranoside,

emodin 1-*O*- β -D-glucopyranoside,

emodin 3-*O*- β -D-glucopyranoside,

emodin 8-*O*- β -D-glucopyranoside,

chrysophanol 1-*O*- β -D-glucopyranoside,

chrysophanol 8-*O*- β -D-glucopyranoside,

physcion 8-*O*- β -D-gentiobioside and

physcion 1-*O*- β -D-gluco-pyranoside

Bianthrone : chrysophanol bianthrone, aloe-emodin bianthrone

palimdin A, B, C, rheidin A, B, C, sennidin A, C

sennosidin A, C and sennoside A, B, C, D, E, F

Flavonoid & tannin : (+)-catechin, (-)-epicatechin

(-)-epicatechin-3-*O*-gallate,
procyanidein B-1 3-*O*-gallate,
procyanidin B-2 3,3'-di-*O*-gallate, rhatannin I , II ,
glucogallin, 2'-*O*-cinnamoylglucogallin,
1,2,6-trigalloylglucose

[功效、藥理]^[34,36]

- (1) 抗菌: 10%藥用大黃煎劑及大黃酸、大黃素、蘆薈大黃素(12.5~600 µg/mL)，對葡萄球菌、溶血性鏈球菌、肺炎球菌、白喉桿菌、炭疽桿菌、痢疾桿菌、大腸桿菌、變形桿菌、傷寒桿菌、副傷寒桿菌、鼠疫桿菌和枯草桿菌等均有不同程度的抑制作用。
- (2) 抗真菌: 10%藥用大黃煎劑對許蘭毛癬菌、共心性毛癬菌、堇色毛癬菌、紅色表皮癬菌及星形奴卡菌等有抑制作用。
- (3) 抗阿米巴: 浸劑 1:5000 能抑制阿米巴原蟲和殺死滴蟲。
- (4) 抗病毒: 雞胚法體外及半體內試驗，本品對流感病毒均有抑制作用。
- (5) 抗腫瘤: 大黃素或大黃酸每日腹腔注射 75 mg/kg，給藥 21 天，對小鼠黑色素瘤的抑制率分別為 76 %和 73 %；大黃素每日腹腔注射 75 mg/kg，對小鼠乳腺癌抑制率為 40 %；大黃酸對小鼠腹水癌亦有抑制作用。

- (6) 致瀉: 有效成分以雙蒽酮苷的番瀉葉苷 A 作用最強, 蒽醌次之(蒽醌苷中以大黃酸的作用較強)。游離蒽醌類可能由於經過消化道氧化, 因而作用減弱; 結合型的苷類則具有保護作用, 到達大腸經細菌或酶分解成苷元, 刺激大腸, 增加腸的張力和蠕動, 減少水分吸收, 因而可致緩瀉。大黃酸苷 A 對大鼠也有致瀉作用, ED_{50} 為 15.6 mg/kg。
- (7) 收斂: 本品含鞣質及沒食子酸等, 具有收斂作用, 故應用大劑量時可先下瀉而後便秘; 能減低毛細血管的通透性, 改善脆性, 減少創面體液外滲; 並能增加血小板, 促進血液凝固而起止血作用。
- (8) 利膽: 本品可促進膽汁等消化液分泌, 有利膽、排石和增進消化的作用。
- (9) 降血脂: 能降低血清高膽固醇, 但對正常血清膽固醇及動脈內膜病變無明顯影響。
- (10) 利尿: 掌葉大黃及大黃酸、大黃素均有利尿作用, 其中尤以大黃酸的作用最強。
- (11) 對消化酶的影響: 大黃對胰蛋白酶、胰脂肪酶、胰澱粉酶活性均有明顯的抑制作用。
- (12) 解熱: 大黃煎劑 5 g/kg 灌胃, 可使炎球菌致熱的家兔退熱, 其退熱機理, 是由於影響了中樞 PGE 含量。大黃煎劑 5 g/kg 灌胃對大腸桿菌內毒素引起的家兔發熱有退熱作用, 使兔腦脊液中 cAMP 含

量明顯低於對照組，表明大黃可能通過降低腦內 cAMP 含量而實現解熱效應。

(13) 抗炎: 大黃煎劑 20、40 g/kg 灌胃，對大鼠甲醛性、蛋清性炎症及棉球肉芽腫均有抑制作用，去腎上腺仍有抗炎作用，因此其抗炎作用不是通過垂體-腎上腺皮質系統來實現的。體外試驗，大黃對兔腎髓質花生四烯酸代謝，能影響前列腺素 E₁(PGE₁)、前列腺素 E₂(PGE₂) 及血栓素 B₂(TXB₂) 的合成，推測對環氧酶有抑制作用。

黃芩 *Scutellariae Radix*

[基原]^[33]

本品為唇形科 (Labiatae) 黃芩 *Scutellaria baicalensis* GEORGI 植物之乾燥根。

[植物型態]

草本，莖直立或基部斜上，往往叢生。葉對生，狹卵至潤卵形，基部鈍，截形或心形，先端鈍或圓，疏鋸齒緣。輪繖花序，形成頂生或腋生之總狀花序，苞片狹卵形至卵形。小堅果圓形，具乳頭狀凸起。全球約 300 種，供入藥黃芩主要有七種。黃芩之產地，主要分布於山東、山西、陝西、湖北、江蘇、甘肅、四川、遼寧及雲南等地，今東北、內蒙古、河北、河南、貴州、吉林亦產，可知其產地遍及東北、黃河流域、長江流域及西南等地。而以山西產量多，河南承德質量好。

[鑒別]

1. 性狀鑑別

根呈圓錐形，多扭曲，外形似腐木，長達 30 cm，徑 1~4 cm。老根露出腐朽之木部，表面黃棕色，有明顯的縱皺紋及多數疣狀支根痕。頂端有莖痕或殘留莖基。質硬而脆易折斷，斷面粗糙而纖維化呈黃色，中間紅棕色。老根多腐蝕而中空，內部暗褐色，稱枯芩、

片苓。新根充實，稱條苓、子苓。

飲片橫斜切圓形薄片，表面黃綠色，形成層呈明顯環狀排列，棕色。皮部暗黃綠色，木部黃色，導管群明顯，成不連續環狀，中心黃棕色，腐朽狀，有時中空。氣顯著，味苦。

2. 顯微鑑別

以顯微鏡檢視其根之橫切面，最外部為破裂栓皮細胞，呈卵圓形、類長方形，4~13層，呈黃棕色。木栓層外緣多破裂，細胞呈扁平長方形，排列規則，偶見散生石細胞7~12層。

皮層細胞呈長方形、類方形、類多邊形，2~5層，韌皮部約佔1/2，細胞呈長方形、類方形、類多邊形，50~70層，細胞愈接近木質部愈小，其間散生多數單個或成群之石細胞及韌皮纖維，石細胞多分佈於外緣，韌皮纖維多分佈於內側。形成層明顯，4~5層，呈扁平形，切線性排列。木質部，約佔1/2，由導管，木部纖維、木部薄壁細胞，木部柔細胞組成，細胞呈類方形、類長方形、不等形，徑25~75 μm。

[主要成分]^[37,38]

Flavones : baicalein, wogonin, chrysin, norwogonin,

baicalein-7-methylether, 5-hydroxy-7,8-dimethoxyflavone,

5,8-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone,

5,7,2'-trihydroxy-8-methoxyflavone,
5,8,2'-trihydroxy-7-methoxyflavone,
5,7,2'-trihydroxy-6-methoxyflavone,
5,7,2',3'-tetrahydroxyflavone, 5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone,
7,2',6'-trihydroxy-5-methoxyflavone,
5,7,2'-trihydroxy-6'-methoxyflavone,
skullcapflavone I, skullcapflavone II, scutellarein, hispidulin,
viscidulin I, viscidulin II

Flavone *O*-glycosides : baicalin, wogonoside,

oroxylin A 7-O- β -D-glucopyranosiduronide,
scutellarin, baicalein 7-O- β -D-glucopyranoside,
wogonin 5-O- β -D-glucopyranoside

Flavone *C*-glycosides :

6-C- β -D-glucopyranosyl-8-C- α -L-arabinopyranosylchrysin,
6-C- α -L-arabinopyranosyl-8-C- β -D-glucopyranosylchrysin

Flavanones : dihydrobaicalein, dihydrooroxylin A,

5,7,2',6'-tetrahydroxyflavanone,
3,5,7,2',6'-pentahydroxyflavanone

Chalcone : 2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychalcone

[功效、藥理]^[39]

(1) 抗菌、抗病毒、抗真菌作用：黃芩煎劑及醇提取物對多種球菌、桿菌、溶血性鏈球菌等有不同程度抑制作用。對甲型流感病毒 PR₈ 有抑制作用，對感染該病毒的小鼠，生存天數及肺部損傷觀察有一定療效；體外試驗，對乙型肝炎病毒 DNA 複製有抑制作用。浸劑對腹股溝表皮癬菌等皮膚真菌有抗菌作用。

(2) 解熱、鎮靜作用：黃芩煎劑 (0.2-0.4 g/kg) 靜注或口服 (2 g/kg) 均可使傷寒混合菌苗發熱兔退熱，兔服黃芩煎劑後，其含黃芩血清對兔單核細胞內 DNA、蛋白質合成和 Ca²⁺ 內流有明顯抑制作用，有阻止內生致熱原產生的作用；家兔靜注黃芩浸劑，1 g/kg 呈現輕度鎮靜現象，小鼠腹腔注射黃芩煎劑 2 g/kg，可抑制陽性反射，使潛伏期延長，表現鎮靜現象。

(3) 降壓及利尿作用：麻醉犬靜注黃芩浸劑 0.1 g 生藥/kg 血壓明顯下降，灌服黃芩浸劑或醇提取物 1 g 生藥/kg，亦有顯著降壓作用，切斷迷走神經或靜注 atropine 對降壓無影響，黃芩煎劑、酞劑、水提取物，對麻醉犬、兔肌注或灌服，均可引起降壓作用。其降壓原理，一般認為係直接擴張血管有關。麻醉兔靜注黃芩水提取物及靜注或口服醇提取物使尿量增多。

(4) 抗炎和抗過敏反應作用：小鼠灌服黃芩甲醇提取物，對腹腔注射

乙酸誘發的血管滲透性增加有劑量依存性關係。黃芩水提物能抑制抗原與 IgE 結合，抑制肥大細胞釋放組織胺，而成為較好的抗變態反應劑，大鼠灌服黃芩水提物對被動皮膚過敏反應 (PCA) 有明顯抑制作用。

(5) 抗氧化：黃芩提取物對 UV 光誘發的卵磷脂微脂粒膜 (lecithin liposome membranes) 之脂質過氧化有明顯的抑制作用^[40]。黃芩甲醇提取物對膽管結紮或 CCl₄ 所誘發的老鼠脂質過氧化及肝纖維化亦有抑制作用^[41]。

(6) 降血脂功用：口服黃芩粉 2 g/kg，可明顯降低血清游離脂肪酸。

(7) 保肝作用：大鼠腹腔注射黃芩甲醇提取物 300 mg/kg，對 α -NIT 誘發的肝損害有保護作用，可使升高的血清丙氨酸轉氨酶，總膽紅素和直接膽紅素降低，故有保肝作用。

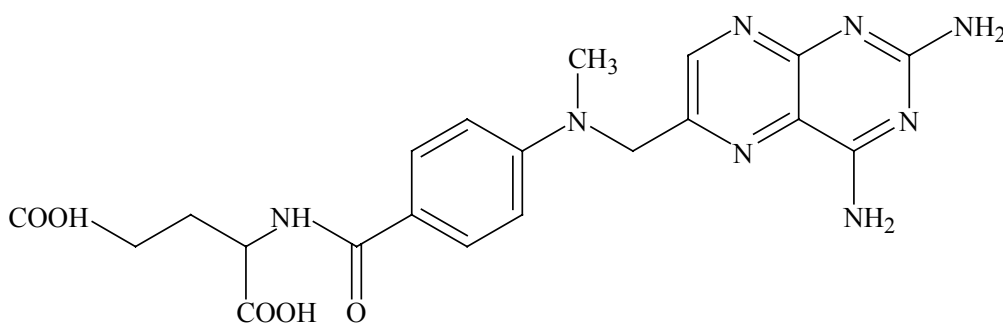
(8) 抗癌作用：黃芩醚提取物，在體外對白血病 L₁₂₁₀ 細胞有細胞毒作用，ED₅₀ 為 10.4 μ g/mL。在體內試驗，對 C3H/HeN 小鼠植入 MBT-25 之膀胱癌細胞株所產生之腫瘤增大，當小鼠口服給予黃芩 10 mg/d 時經十五天，腫瘤成長受抑制且體積顯著減少^[42]。

第四節 Methotrexate (MTX) 之特性

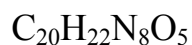
1. 化學名

(+)-4-Amino-10-methylfolic acid; N-4-((2,4-Diamino-6-Pteridinyloxy)methyl)benzoyl-L-Glutamic acid;
Methyl Methylamino Benzoyl)-L-Glutamic acid;
Methylaminopterinum; 4-Amino-10-methylfolic acid;
4-Amino-N¹⁰-methyl-pteroylglutamic acid; Amethopetrin; Emthexate.

2. 結構式



3. 分子式



4. 分子量

454.45

5. 物理性質

Methotrexate (MTX) 幾不溶於水、乙醇、氯仿、乙醚；易溶於鹼金屬的氫氧化物及其碳酸鹽的稀溶液中，微溶於 6N 鹽酸。

體內動力學：

吸收：

劑量小於 30 mg/m^2 時口服吸收良好，大於 80 mg/m^2 時只有約 20% 的人吸收較好，食物與牛奶會降低其生體可用率。

分佈：

高度分佈於腎臟、膽囊、脾臟及肝臟，尤其會在肝臟停留長時間，會經過胎盤，隨著乳汁擴散，不容易通過血腦障壁，血漿蛋白結合率約為 50%。

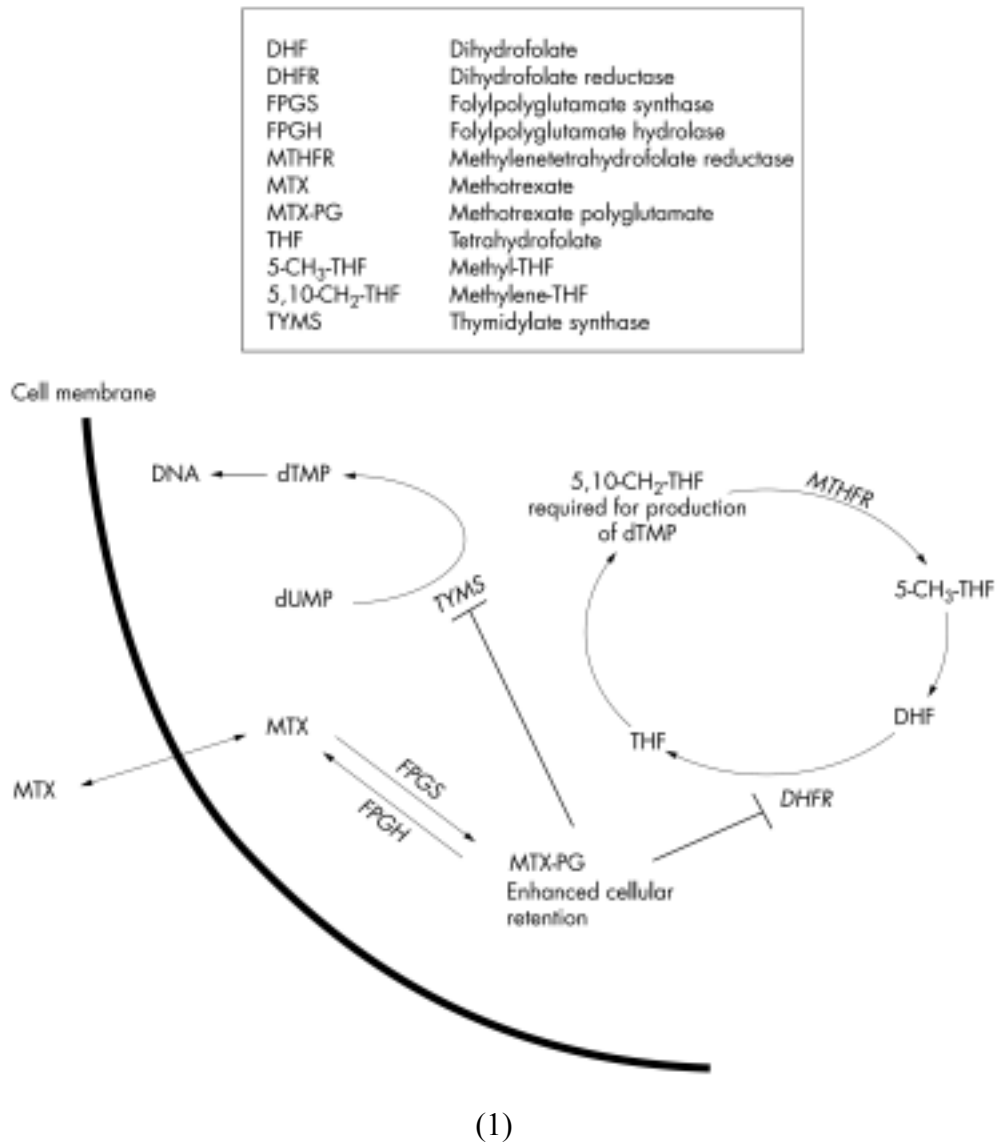
代謝：

MTX 會經由肝臟細胞的代謝成為 MTX polyglutamate MTX-(Glu)_n 。少量 MTX 及其代謝產物可以結合態形式貯存於腎臟和肝臟等組織中，可長達數月。

排除：

主要經腎臟排除 (80-90%)，大多以原形藥排出體外，少部分由膽汁排除 (10%)，在低劑量時(低於 30 mg/m^2)，半生期約為 3 至 10 小時；高劑量之病人，其半生期則達 8 至 15 小時。

臨床使用：

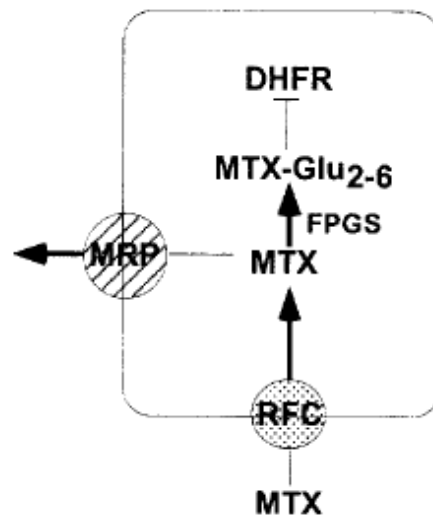


MTX 對二氫葉酸還原酶(DHFR)有高度親和力，與葉酸競爭

DHFR，使葉酸不能轉變為四氫葉酸，從而使去氧尿苷酸不能轉變為去氧嘧啶核苷酸，阻止 DNA 合成，亦干擾 RNA、蛋白質合成，如圖(1)所示^[43]。MTX 屬細胞周期特異性藥，主要作用於 G1 及 G1/S 轉

換期細胞。臨床上高劑量(12 g/m^2)可用於治療成骨肉瘤^[44,45]、腦膜性白血病^[46]、急性白血病^[47]，低劑量用於治療牛皮癬^[48,49]、風濕性關節炎^[50~53,106]、眼色素層炎^[54]、自體免疫疾病^[55]，腸道發炎反應^[56]。

不良反應：



(2)

MTX 經由 reduced folate carrier (RFC) 進入細胞後，部分會被 multidrug resistance protein (MRP) 所排出，部分與 foylpolypoly- γ -glutamate synthetase (FPGS) 反應形成 polyglutamylated MTX (MTX-(Glu)_n) 而抑制 DHFR，導致阻止葉酸之形成，如圖(2)所示^[57]。MTX-(Glu)_n 因分子量大，對 MRP 的親和力降低，無法排出細胞外，因此會長時間存在於細胞，對組織便產生毒性。MTX 之毒性如下：

1. MTX 具有潛在之急性及慢性肝臟毒性（纖維變性及硬化），慢性毒性可能導致死亡。長期使用後或總劑量達 1.5 g 後可能發生慢性毒性。
2. 高劑量 MTX 會引起腎臟損害而導致急性腎衰竭，其腎毒性主要因 MTX 及 7-hydroxymethotrexate 在腎小管中沈澱而引起。
3. 肺部病變^[58,59]如發燒、咳嗽、呼吸困難、血氧過少以及浸潤現象。
4. 骨髓抑制^[60]而導致貧血，白血球減少症及或血小板減少症^[44~47]。
5. 高劑量與某些非類固醇抗炎藥物併用時，發生嚴重骨髓抑制及胃腸道毒性^[56]。

副作用：

胃腸道反應、噁心^[61]、嘔吐、腹痛^[62,63]；肝功能損害^[64,65]、黃疸；大劑量時，可能出現血尿、蛋白尿、尿毒症；骨髓抑制、貧血和血小板下降^[66]。

抗藥性^[67]：

對 MTX 產生抗藥性原因：

1. DHFR 對 MTX 的親和力改變。
2. 癌細胞合成更多的 DHFR。

3. MTX polyglutamate 的形成降低。
4. RFC 的表現減少，降低 MTX 進入細胞^[68]。

第五節 Multidrug resistance protein (MRP) 之特性

[背景]

1992年第一次有研究指出^[69]，除了 P-gp (P-glycoprotein) 外，MRPs 也會使癌細胞對藥物產生抗藥性，它們都屬於 ABC (ATP-binding cassette) transporters。至今已有 MRP1~9，共 9 個成員^[70]。

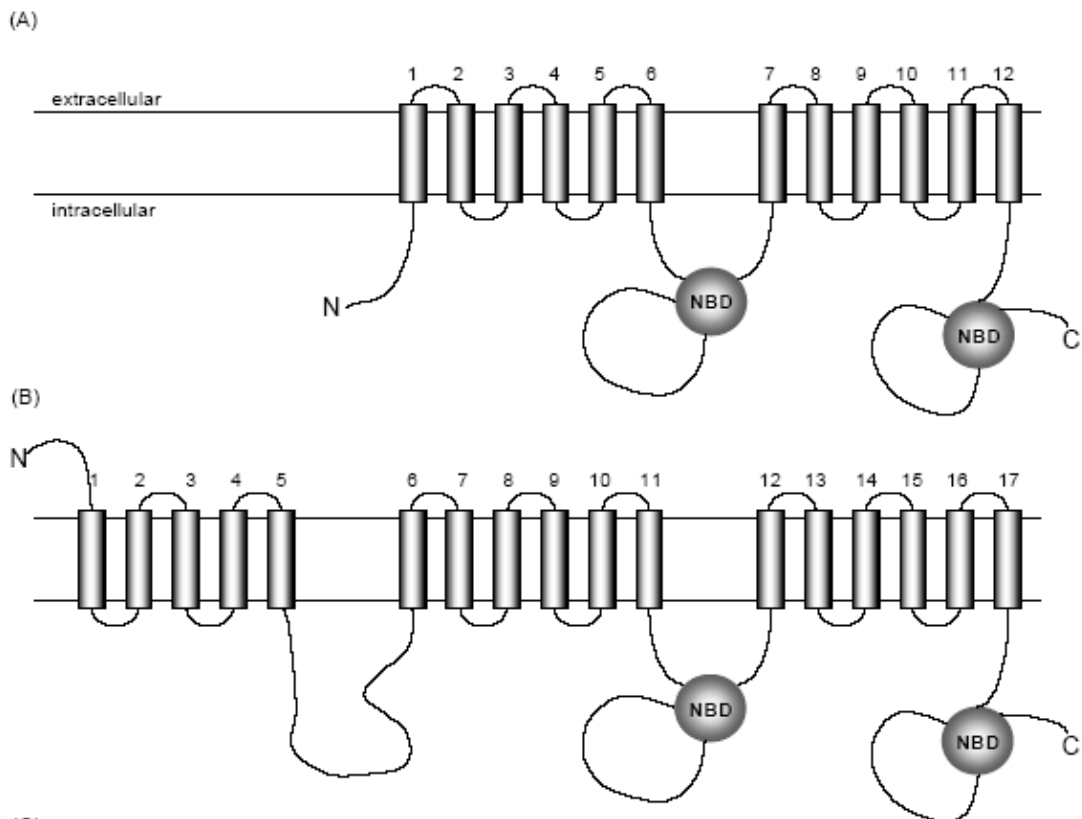
MRP 成員與其他名稱、發現年份^[71]

| member | other names | year |
|--------|---------------------------|------|
| MRP1 | ABCC1, MRP | 1992 |
| MRP2 | ABCC2, cMOAT, cMRP | 1996 |
| MRP3 | ABCC3, MOAT-D, cMOAT-2 | 1997 |
| MRP4 | ABCC4, MOAT-B | 1997 |
| MRP5 | ABCC5, MOAT-C, pABC11 | 1997 |
| MRP6 | ABCC6, MOAT-E, MLP-1, ARA | 1999 |
| MRP7 | ABCC10 | 2001 |
| MRP8 | ABCC11 | 2001 |
| MRP9 | ABCC12 | 2001 |

[結構]^[72]

MRP4, MRP5 及 MRP8 具有 12 個 transmembrane region, 以及 2 個 nucleotide binding domains, N, C 端皆在細胞內, 如圖(A)所示。

MRP1-3, MRP6-7 則多了 5 個 transmembrane region, 共有 17 個, N 端在細胞外, C 端在細胞內, 如圖(B)所示。



MRPs 的結構雖然不同，但其胺基酸序列卻有相同之處，彼此間的序列相似度以百分比表示如下^[73]：

| | MRP1 | MRP2 | MRP3 | MRP4 | MRP5 | MRP6 |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| member | 1531 aa | 1545 aa | 1527 aa | 1325 aa | 1437 aa | 1503 aa |
| MRP1 | 100 | | | | | |
| MRP2 | 49 | 100 | | | | |
| MRP3 | 58 | 48 | 100 | | | |
| MRP4 | 39 | 37 | 36 | 100 | | |
| MRP5 | 34 | 35 | 33 | 36 | 100 | |
| MRP6 | 45 | 38 | 43 | 34 | 31 | 100 |

aa: amino acid

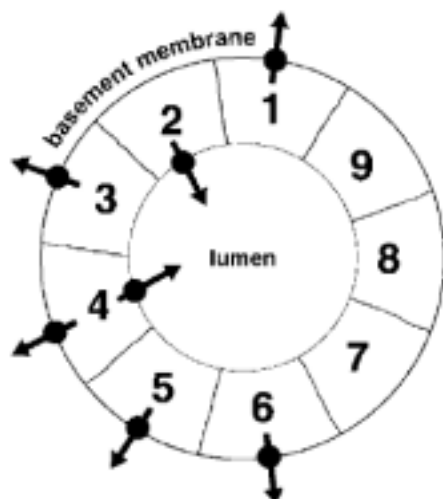
[組織分布]

主要位於肝細胞、腎小管、胰臟、小腸、結腸、肺臟、膽囊、腦細胞、唾腺、乳房上皮細胞、睪丸及骨骼肌之細胞等。

[功能]^[74]

不同的 MRPs 座落的位置不同，功能也不同，如 MRP1 於 1992 年發現，位於 basolateral membrane，會將受質如 glucuronate、sulfate 及 glutathione conjugates 等排至血液中，以達到保護細胞的作用。MRP2 於 1996 年發現，位於 apical membrane^[75~77] 會將受質 anionic conjugates 排到膽道或腸腔。MRP3 於 1997 年發現，位於 basolateral membrane，對於 glucuronate 的受質親和力較 glutathione conjugates 強。MRP4 於 1997 年發現，在 apical membrane 與 basolateral

membrane 皆存在。MRP5 亦於 1997 年發現，存在於 basolateral membrane。因此藥物的吸收、分佈及排除，深受 MRPs 之影響。



(C)

左圖(C)為 MRP1-9 於上皮細胞分布的位置，外層為 basolateral membrane，內層為 apical membrane。

MRP4 位於人體前列腺細胞之 basolateral membrane 與鼠體腎小管細胞之 apical membrane。MRP7-9 尚不清楚其分布位置^[78]。

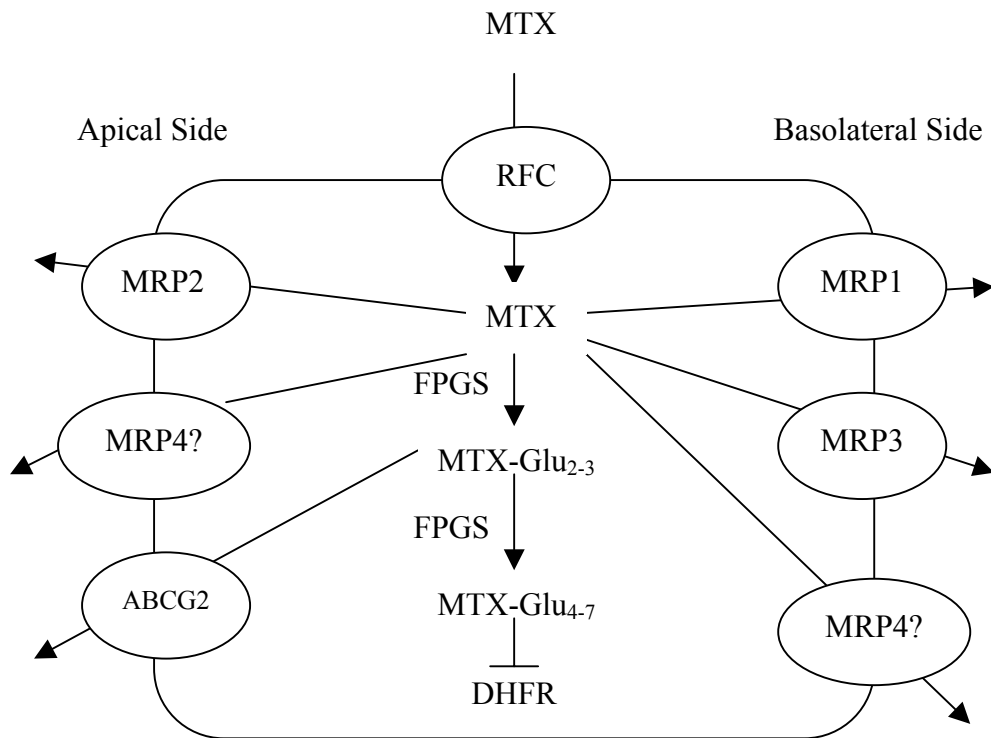
MRPs 於體內分佈及座落位置^[74~90]

| member | distribution | location |
|--------|--|---------------------|
| MRP1 | intestine, brain, kidney, lung, testis and liver | basolateral |
| MRP2 | liver, intestine and kidney tubules | apical |
| MRP3 | liver, small intestine, colon, lung, spleen and kidney | basolateral |
| MRP4 | jejunum, kidney, brain, lung and gallbladder | apical, basolateral |
| MRP5 | colon, liver, kidney, skeletal muscle and brain | basolateral |
| MRP6 | kidney, liver, duodenum, colon, brain and salivary gland | unclear |
| MRP7 | liver, kidney, colon, spleen, skin, stomach and testis | unclear |
| MRP8 | breast, testis, liver, brain and placenta | unclear |
| MRP9 | breast, testis, brain, skeletal muscle and ovary | unclear |

[受質與抑制劑]^[91,92]

| member | substrates | inhibitors |
|--------|---|---|
| MRP1 | anionic conjugates, MTX, daunorubicin, LTC ₄ , etoposide, melphalan, vincristine, chlorambucil | biricodar, cyclosporin A, glutathione ethacrynic acid, clotrimazole |
| MRP2 | anionic conjugates, MTX, vinblastine, LTC ₄ , glucuronosylbilirubin, sulfinpyrazone | unclear |
| MRP3 | anionic conjugates, MTX, bile salts, etoposide, LTC ₄ , 17-β-estradiol-glucuronide | unclear |
| MRP4 | nucleoside monophosphonates, MTX cAMP, cGMP, antiviral drugs | unclear |
| MRP5 | nucleoside monophosphates, cAMP, cGMP base and nucleotide analogs | unclear |
| MRP6 | etoposide, doxorubicin, cisplatin | unclear |
| MRP7 | 17-β-estradiol-(17-β-D-glucuronide) | unclear |
| MRP8 | purine, pyrimidine and nucleotide analogues | unclear |
| MRP9 | unclear | unclear |

[MTX 與 MRPs 之關係]



(D)

MTX 在細胞內可能的路徑如上圖(D)^[57,78,93]所示。MTX 經由 reduced folate carrier (RFC) 進入細胞後，MTX 會受 MRPs 1、2、3 及 4 等 transporter 運送，若 MTX 與 folylpoly- γ -glutamate synthetase (FPGS) 反應，形成 MTX-(Glu)_n^[57,94]，則無法為 MRPs 外排，因此 MTX-(Glu)_n 易蓄積於細胞內。