

药代动力学：代谢

Lily Qtof 2019-07-04

药物代谢

药物代谢是指药物（包括食物和环境中的化学物质等）在体内所经历的化学结构的变化。代谢过程一般分为 I 相代谢和 II 相代谢。主要的 I 相和 II 相代谢反应类型在前面已经介绍了，故不再赘述。

01 药物代谢与药理作用

药物代谢主要是在肝中进行，肝以外器官的代谢活性比肝低很多。但应注意的是，药物进入体内最初接触部位的代谢能力具有重要意义，如消化道、肾、肺和皮肤等，也有较高的代谢活性。有些药物还可在脑、血液等部位进行代谢。

如图1所示，彩色表示药物 I 相代谢，灰色表示药物 II 相代谢及排泄。在排名前200的处方药物中，大部分药物代谢主要发生在肝脏。也有些药物会在几种组织中广泛代谢如肾脏、肺、血液和胃肠壁。

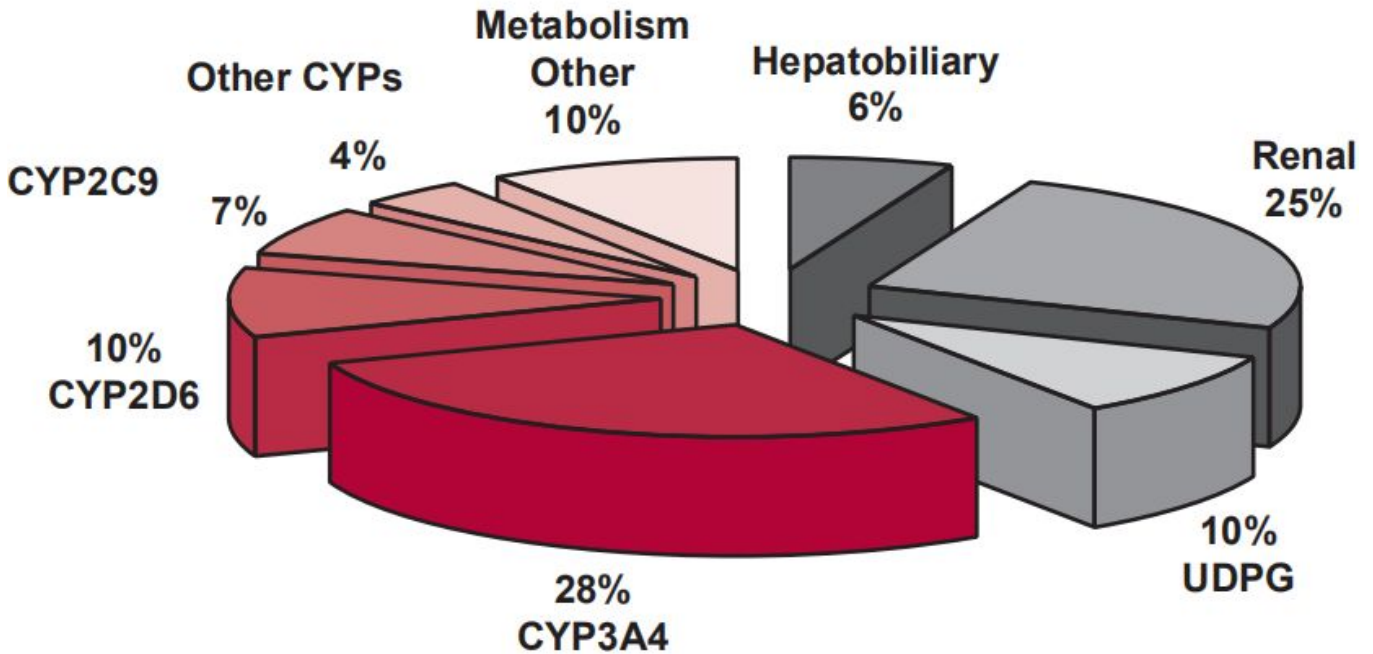


图1：排名前200的处方药物的消除途径及机制。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

药物在体内的代谢，改变着药物分子的化学结构，影响了体内药理活性：

- 大多数药物可经代谢而转变为无活性的代谢产物，即解毒过程；
- 有些药物在体内不起变化，而以原形从体内排出，如庆大霉素、苏拉明等；
- 有些药物的代谢产物具有相当的毒性。如麻醉药物氟烷的中间代谢物三氟乙酰化物具有肝毒性，有时可引起严重肝炎；
- 某些药物的代谢产物则具有强烈的药理活性。如百浪多息，本身没有抗菌活性，但在体内转化为磺胺后却对细菌感染有效。

现在人们有意识地利用人体的代谢功能，使化学修饰后的药物在体内经过酶反应或化学反应转化为活性成分，发挥药效。这种化学修饰的药物就是所谓前体药物（Prodrug）。前体药物的例子，如：

- 氢化可的松琥珀酸钠（增加水溶性）；
- 红霉素硬脂酸酯（减少胃酸分泌）；
- 倍氟美松戊酸酯（增加皮肤透过）；
- 丙酸睾酮（延长作用时间）等。

图2：代表性药物的生物转化模式。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

02 药物代谢酶

药物在体内的代谢大多是由酶系统催化的。执行 I 相代谢的酶是位于内质网的依赖细胞色素 P450 的氧化性代谢酶系，在催化代谢过程中，P450 将分子氧中的一个氧原子参与药物分子（另一个氧原子还原为水），故 P450 又称为加单氧酶（Monooxygenase）。

P450 分布在哺乳动物的肝、肾、小肠、肺、肾上腺、脑、皮肤、结肠、胎盘、睾丸、黄体、淋巴结、脂肪组织、胃等器官组织中，以肝含量最高，其次是肾上腺、肾和肺。从细胞水平看，P450 存在于肝细胞的微粒体（包括滑面内质网和粗面内质网）、线粒体（内膜和外膜）、高尔基体、细胞核膜、游离核糖体、过氧化物酶体等，而以微粒体滑面内质网中浓度最大。

图3：人肝脏中主要细胞色素 P450 酶的相对丰度。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

如图4所示，选择美国和欧洲市场上常见的403种药物，研究了肝细胞色素 P450 家族中不同代谢酶对于药物代谢的作用。CYP3A4 对药物代谢的贡献最大；CYP2D6 在肝细胞色素 P450 家族中仅占2%，但对于药物的代谢的贡献却达到了25%；很多酸性药物通过 CYP2C9 和 CYP2C19 代谢。

图4：不同的肝细胞色素 P450 酶对403种药物清除的相对贡献（选择美国和欧洲市场上常见的403种药物）。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

图4显示了：各种人细胞色素 p450 酶的代表性底物。

图5：各种人细胞色素 p450 酶的代表性底物。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

参与Ⅱ相代谢（结合反应）的酶系包括UDP葡萄糖醛酸基转移酶、谷胱甘肽-S-转移酶、磺酸化酶、环氧水合酶等。

药酶的诱导与抑制：

很多化合物可显著提高药物代谢酶，特别是P450的活性，促进药物的代谢，这种现象称为诱导，而引起诱导的化合物称为诱导剂。诱导剂可引起肝细胞中滑面内质网增加及肝细胞肥大，进而出现细胞增殖，使肝肿大。这个过程使一系列酶系的浓度增加。例如苯巴比妥可显著提高P450和NADPH-细胞色素C还原酶的活性，催化苯妥英钠、华法林、氢化可的松、地高辛等多种药物代谢。

还有许多化合物可抑制药物代谢酶，特别是P450的活性，使药物的代谢水平下降，这种现象称为抑制，这类化合物称为抑制剂。抑制剂可与P450的活性部位直接结合，阻碍P450与氧原子结合从而丧失活性，或者抑制剂经转化为代谢物后再与P450结合，使之失去活性。如三乙酰竹桃霉素即属后一种类型，它可使茶碱和安替比林的清除率降低。某些化合物在不同的情况下可分别表现出抑制或者诱导作用。

03 影响药物代谢的因素

种属差异 (Species variability)

不同种属之间，药物的代谢速度、代谢途径有较大差别。例如羟基保泰松的代谢速度，人与狗相差140倍，而对于保泰松来说仅相差12倍，狗的代谢速度要快得多。对苯丙胺的代谢中，大鼠中进行羟基化，兔中进行脱氨基反应，而在人类中该药物则以原形药和脱氨基化物从尿中排泄。所以不能简单地从动物实验预测人的代谢方式。

性别差异 (Gender variability)

雌雄大鼠对某些药物的反应性有显著差异。一般雌性大鼠对药物的感受性更强，这是因为雄性大鼠的药物代谢适应性比雌性高。但对老龄大鼠则此种性别差异已不明显。新生雄性大鼠去生殖器后，特有的固醇1,6 α -羟化酶等活性下降，性别差异消失。除此之外，其他动物的药物代谢并没有显著的性别差异。

年龄差异 (Age variability)

胎儿和新生儿对药物的感受性较高。这是因为其体内各种功能尚未健全，药物代谢能力低下，故药物容易蓄积，产生较强的药理效应。胎儿肝中与 I 相代谢有关的药酶数量，一般为成人的 20%~40%，其中 P450 的量为成人的 1/3，NADPH-细胞色素 C 还原酶的量为成人的 1/2。

一般出生后，药酶数量逐渐增加，性成熟时达到最高，以后又逐渐下降。II 相代谢有关酶的活性在胎儿期几乎观察不到，一般出生后比较快地达到成年的水平。新生儿对氯霉素很敏感，容易引起中毒，这是因为新生儿的 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的活性较低，氯霉素的主要代谢方式受到限制。另一方面老年人由于器官萎缩，血流量下降，特别是肝肾功能降低，故药物代谢能力低下。

个体差异 (Individual variability)

当给与相同剂量的同种药物时，常可因人而异出现药理效应的显著性不同。例如给予异烟肼后，白种人中常出现多发性神经炎，而亚洲人极少见。这种现象与遗传学特征有关，白种人中乙酰转移酶的活性较低者比较多见，而这种现象亚洲人中几乎不存在。除了遗传的原因外，尚有疾病程度以及许多的后天因素的影响，值得注意。

疾病对药物代谢的影响 (Effect of disease on drug metabolism)

如果疾病引起肝功能障碍，则药物代谢能力会出现下降。肝硬化时肝实质细胞减少，肝硬化病人服用氯霉素后，其半衰期可增加 4 倍。实验研究表明，四氯化碳诱发肝功能障碍的大鼠的 P450 数量明显降低，而实验性糖尿病大鼠、高血压易发型大鼠的药物代谢水平反而提高。

食物因素 (Dietary factors)

饮食中的蛋白质对药物代谢酶活性有所影响。一般禁食、低蛋白或无蛋白食物可使 P450 以及 NADPH-细胞色素 C 还原酶等药物代谢酶的活性降低，而高蛋白食物可使药物代谢酶活性明显增加。当然，有时（如在大鼠中）也观察到禁食使酶活性上升的情况。食物中如果缺少脂肪或维生素类，也会引起药物代谢酶的活性下降。食物中某些成分（如花椰菜中的吲哚类）可诱导药酶，促进某些致癌物质的代谢，从而具有防癌功能。

给药途径 (Administration route factors)

血管内给药时，药物直接进入全身循环故没有肝的首过效应。而非血管内给药均有被代谢的可能。其中口服给药时首过作用最强。肺部、口腔、鼻粘膜、皮肤和直肠给药时首过作用较少。

合并用药(Combination administration factors)

这种情况一般剂量下，一次给药不足以引起酶的诱导和抑制作用，但长期用药时则可能会出现。有酶抑制作用的药物，可使代谢酶活性下降，导致合用药物的代谢水平下降，故可能出现毒副作用。

参考文献：

[1]魏树礼，张强.《生物药剂学与药物动力学》，2007，第二版。

[2]Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.2011, Fourth edition.



纵然伤心，也不要愁眉不展，因为你不知道谁会爱上你的笑容。