



卫生部“十一五”规划教材

# 药物代谢学

曾苏 主编



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS  
浙江大学出版社



卫生部“十一五”规划教材

# 药物代谢学

主 编 曾 苏

副主编 周 权 余露山 陈枢青



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

# 内 容 简 介

本书主要以药物代谢的化学和生物学为基础,在生物体整体水平和分子生物学水平阐明药物代谢的基本原理与基本实验方法;培养学生运用这些基本原理与基本实验方法的能力,指导设计与研发具有我国自主知识产权的创新药物;指导临床合理用药,减少药物毒副作用。

本书适用于药学、药理学、生物药剂学、生物化学和医学有关专业本科生和研究生的教学,也可作为药物设计与研究开发、药物临床合理应用、药物制剂处方设计与筛选、药物代谢等科研工作者的参考书。

## 图书在版编目(CIP)数据

药物代谢学/曾苏主编. —杭州:浙江大学出版社,  
2008.7

卫生部“十一五”规划教材

ISBN 978-7-308-06005-9

I. 药… II. 曾… III. 药物代谢动力学—高等  
学校—教材 IV. R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 082033 号

## 药物代谢学

主 编 曾 苏

副主编 周 权 余露山 陈枢青

---

策划组稿 王 镨

责任编辑 王 镨

封面设计 郑 聪

出版发行 浙江大学出版社

(杭州天目山路 148 号 邮政编码 310028)

(E-mail: zupress@mail. hz. zj. cn)

(网址: <http://www.zjupress.com>

<http://www.press.zju.edu.cn>)

电话: 0571-88925592, 88273066(传真)

排 版 杭州大漠照排印刷有限公司

印 刷 杭州杭新印务有限公司

开 本 850mm×1168mm 1/16

印 张 25

字 数 700 千

版 次 2008 年 7 月第 1 版 2008 年 7 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-308-06005-9

定 价 60.00 元

---

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部邮购电话(0571)88072522



卫生部“十一五”规划教材

## 《药物代谢学》编写人员名单

主 编 曾 苏

副主编 周 权 余露山 陈枢青

编委会(以姓氏笔画为序)

王晓丹(浙江大学药学院)

王海钠(山东大学药学院)

刘振华(浙江大学药学院)

刘彦卿(浙江大学药学院)

沈水杰(浙江大学药学院)

陈枢青(浙江大学药学院)

张 霞(浙江大学药学院)

陆思洁(浙江大学药学院)

余露山(浙江大学药学院)

周 权(浙江大学附属第二医院)

周 慧(浙江林业大学)

俞春娜(浙江大学药学院)

洪 岚(浙江大学药学院)

洪燕君(浙江大学药学院)

曾 苏(浙江大学药学院)

鲁鑫焱(浙江大学药学院)

潘 豪(浙江大学药学院)

# 前 言

药物进入生物体内后,与不同的药物代谢酶发生相互作用,生物转化成为具有活性包括毒性的代谢物或非活性代谢物,从而改变药物的药理与毒理性质,引起药物代谢动力学行为变异与代谢性药物相互作用。两种或两种以上药物在同时或前后序贯用药时,可在代谢环节产生相互作用,结果使疗效增强甚至产生毒副作用,或疗效减弱甚至治疗失败。在药物研究过程中,许多药物候选物是由于药物代谢及其动力学参数不佳而遭淘汰的,因此,在药物设计及新药开发早期进行药物代谢研究将有助于获得安全、有效的治疗药物,降低候选药物的淘汰率;在指导疾病的药物治疗上,预测药物可能的相互作用,指导临床合理用药,减少药物毒副作用。

在国家杰出青年基金、国家自然科学基金(由 UGTs 变异体介导的葡醛酸结合反应的对映体选择性研究、手性药物-聚合物给药系统中对映体选择性体内外释放的机理、人细胞色素 P450 2A13 代谢活化黄曲霉毒素的机理、利用核受体 PXR 研究中药对 CYP3A4 的诱导作用机理、佐米曲坦性别差异性诱导大鼠肝 CYP3A 的机理、新的生物转化取代苯胺氧化代谢释出一氧化碳的机制、P450 抑制剂和自杀灭活剂结构代谢与毒性的相关性、中药对药酶的诱导抑制及其对化学致癌的修饰、药物代谢产物与其母化合物 HPLC 行为间的定量关系、药酶的诱导抑制对手性药物异构体代谢的选择性影响、药物代谢相关的人细胞色素 P450 转基因细胞系的建立、UGT 药酶的克隆表达和药物 N<sup>+</sup>-葡醛酸缀合反应的研究、用人 CYP 转基因细胞系探索氨基氮杂环类药物的氮氧化)、浙江省青年科技人才培养专项基金和浙江省自然科学基金资助下,我们研究室进行了 20 多年的药物代谢研究工作,取得了一系列科研成果包括 7 项省部级科技进步奖和 200 多篇科研论文,其中被 SCI 收录 100 余篇。另外,在药学专业学生、国家级医学继续教育项目和职业药师继续教育项目有关药物代谢学的教学过程中,积累了丰富的资料,并在多年教学讲义的基础上编写了《药物代谢学》一书。

本书按卫生部十一五规划教材编写要求重新组织编写人员进行编写。其中,第一章由曾苏编写,第二章由张霞和刘彦卿编写,第三章由刘彦卿和张霞编写,第四章由洪岚编写,第五章由王海钠编写,第六由王晓丹编写,第七章由俞春娜编写,第八章由潘豪编写,第九章由陈枢青编写,第十章由周权编写,第十一章由沈水杰编写,第十二章由陆思洁编写,第十三章由鲁鑫焱和洪岚编写,第十四章由周慧和刘振华编写,第十五章由余露山编写,第十六章由洪燕君编写。

本书获得浙江省高等教育重点教材基金资助,并承蒙刘昌孝院士和周宏灏院士在百忙中抽时间作序,被批准为卫生部“十一五”规划教材,在此一并表示衷心的感谢。由于作者水平所限,书中难免存在不足甚至错误,诚恳地希望同学、老师和读者批评指正。

曾 苏

2008 年于杭州求是园

# 序 (I)

药物和其他非药物等物质,对于生物机体来说都属于外源物(Xenobiotics),这类外源物进入生物体(包括人体、动物、微生物和植物)后,生物体会出现不同的生物效应,同时机体的防御系统必然会对这类外源物进行处置,发生一系列反应,除一些外源物以原形从机体消除外,大多数都要经过代谢修饰(生物转化)后才能从机体消除。对于药物来说,这种生物转化过程称之为药物代谢(Drug Metabolism)。

回顾药物代谢研究的发展历史,可以看出该学科的发展与有机化学、生物化学、药物化学、分析化学、药理学、遗传学、基因学、分析生物学、实验和临床药理学的发展密切相关。1841年,Alexander发现苯甲酸在人体内转化形成马尿酸这一代谢过程,可以说是药物代谢研究的起源。往后经过近一百年的历史,几乎所有的药物的生物转化途径都已发现,如药物的氧化、还原、水解、结合反应等。Williams开创了现代药物代谢研究,在1947年他的专著“Detoxication Mechanism”中系统总结了药物代谢途径和代谢反应,明确将药物代谢分成两相代谢(I相代谢和II相代谢),同时预见到代谢反应都是由酶或酶系统介导的,外源物与体内的生物化学系统,主要是酶进行氧化、还原、水解和结合等反应。现在已经知道细胞色素P450是最大的药物代谢酶系统,不同亚族催化不同的药物代谢反应。20世纪80年代以后对酶结构的揭示,分子生物学研究代谢酶的蛋白表达和重组的研究,酶的基因多态性的发现,基因组学、蛋白质组学和新近发展的代谢组学和代谢物组学等的研究,以及先进的现代分析技术,特别是液-质-质(LC-MS-MS)和高分辨高通量的核磁共振(NMR)的应用和计算机的生物信息处理技术的发展,为药物代谢的发展和研究,为新药的发现和开发的评价研究,为临床合理用药和治疗个体化的应用,开辟了广阔天地。

浙江大学药学院在近20年间,在药物代谢领域获得了一系列研究成果,这些成果体现在他们所承担的国家自然科学基金、国家杰出青年基金项目 and 地方的重大科学基金项目的研究中,也体现在他们的教学活动中所积累的丰富科学资料和经验中。曾苏教授在这本专著中,以丰富的资料、详实的文献,较全面地论述了药物代谢的理论和应用,有助于读者对这一学科发展的认识,对相关理论的理解和对实验方法的了解和运用。可以肯定,本书的出版必将有益于提高我国药物代谢研究的水平和药学教学的水平。

以此短文献作者和读者。

刘昌孝

中国工程院院士

中国药理学学会药物代谢专业委员会主任委员

## 序 (II)

由浙江大学药学院曾苏教授主编的《药物代谢学》即将结集付梓,特略为数语,以为序。自 1829 年 Liebig 从马尿中获得苯甲酸的代谢物马尿酸(苯甲酰甘氨酸)以来,人们就开始了药物代谢及其机制的探求,而这个过程实际上就是一个对药物代谢酶的认识不断深化的过程。在这期间,药物代谢学也就应运而生。对药物代谢的研究在药物设计 and 新药开发早期,有助于降低候选药物的淘汰率,降低新药研发的成本,获得安全有效的治疗药物。同时,对相关药物代谢机理的阐明能直接指导临床合理用药,可为患者提供安全、有效的治疗方案,实行药物剂量个体化;也能解释一些药物的不良反应,并有助于制定合理的联合用药方案,避免不良药物反应。鉴于此,药物代谢学已成为新药开发和临床用药的重要领域而受到重视。

20 世纪 50 年代以来,随着现代科学技术的逐步介入,极大地促进了药物代谢学内容的丰富,药物代谢学作为药理学和生物化学的分支学科迅速发展,并对药动学、药效学、毒理学以及其他生物医学科学产生了显著的影响。作为一门学科,它在不断解决一些科学问题的同时,也不断地出现新的科学命题。酶结构与功能的关系等重大问题仍待解决,尤其是代谢酶调控网络机制。随着新世纪人类基因图谱的绘制成功,生物科技的重点转向以功能为主的蛋白质组和代谢组学的研究,高通量生物技术和现代信息技术的发展对药物代谢研究领域带来了极大的发展机遇,同时又是极大的挑战。

我国药物代谢学的发展比国外发达国家要晚得多,但是改革开放以来,大量的高新技术和先进设备引入我国,使我国药物代谢研究迅速发展起来。近 10 年来共有相关论文 2000 多篇,约为前期(1949—1986)中西药论文数的 13.5 倍,而近 5 年的论文数约占近 10 年论文总数的 2/3,表明我国药物代谢研究出现快速发展的态势。但是,尽管已出版了多种优秀的药物动力学或药物代谢动力学方面的专著,但却未见专门就药物代谢学进行系统阐述的专著。曾苏教授主持编写的《药物代谢学》终于在新世纪初出版,这无疑对我国药物代谢学发展是一个重要的贡献。

该书系统地介绍了药物代谢这一领域的基本知识和最新进展,以求推动中国药物代谢学的发展。本书共分十六章,涵盖了对药物代谢发展简史及药物代谢的基本知识的介绍,如药物的一、二相代谢及其分子酶学、影响药物代谢的因素等等;每一章节都融合了国内外最新进展的介绍,如转运蛋白与药物的第三相代谢、药物代谢酶多态性及其基因组学、小肠药物代谢及手性药物代谢、药物代谢酶的调控及诱导与抑制等。引用文献之新、跟踪国际动态之紧密,实不可多得;并在药物代谢实验和技术一章中,将该领域的新尖技术和方法,详细地提供给读者。无疑,它将成为药学研究工作者的一部重要的参考读物。

全书文笔流畅,图文并茂,条理清楚,深入浅出,既全面反映国际研究的新发展,又着重介绍我国学者的经验与研究成果,兼收该领域的经典理论和国内外最新研究结果,并蓄作者自身的研究成果,



启发读者去判断、思考和创新,充分体现了内容新、可读性强、介绍全、立意高等编写特色。我有幸对本书先睹为快,以为这是一部科学性强、理论与实用并重、有很高理论和应用价值的优秀著作,对药物代谢研究工作者,特别是对年轻的药学研究工作者是一部必备的参考书。使用它的人将不仅仅局限于从事药学的研究者,它应该能在很多临床医师的书架上找到自己的位置,有助于临床药物安全有效的选用,造福广大病人。

衷心希望以《药物代谢学》的出版为新的起点,共同为繁荣祖国的医药事业作出新的不懈努力。愿与同仁共勉之。

**周宏灏**

中国工程院院士

中国药理学学会药物代谢专业委员会名誉主任委员





# 目 录

前 言 / 1

序(I) / 1

序(II) / 1—2

## 第一章 导 言 / 1

- 第一节 药物代谢的早期简史 / 1
- 第二节 药物代谢酶的发现 / 2
- 第三节 先进分析技术对药物代谢学的贡献 / 5
- 第四节 药物代谢在药物科学研究中的应用 / 5
- 第五节 药物代谢学研究展望 / 7

## 第二章 药物代谢的化学基础 / 9

- 第一节 从结构预测药物的理化性质 / 9
- 第二节 从  $pK_a$  预测药物的荷电性 / 10
- 第三节 影响药物吸收、分布和排泄的理化因素 / 15
- 第四节 药物代谢的化学反应机理 / 18

## 第三章 药物代谢的生物学基础 / 20

- 第一节 药物代谢动力学 / 20
- 第二节 药物转运体 / 23
- 第三节 酶动力学 / 24
- 第四节 药物生物活性的体内外研究相关性 / 27

## 第四章 药物的一相代谢及其分子酶学 / 28

- 第一节 一相代谢 / 28
- 第二节 细胞色素 P450 依赖的混合功能氧化酶系 / 30
- 第三节 其他氧化酶 / 47
- 第四节 酯酶和过氧化物水解酶 / 54
- 第五节 与药物代谢酶相关的内源性物质代谢 / 56



第五章	药物的二相代谢及其分子酶学	/ 61
第一节	药物的二相代谢反应及酶系	/ 61
第二节	人体内的葡萄糖醛酸结合和 UGTs	/ 76
第三节	UGTs 的基因多态性与基因性疾病	/ 89
第六章	肠道药物代谢与药物转运蛋白	/ 95
第一节	小肠药物代谢	/ 95
第二节	转运蛋白	/ 106
第七章	药物代谢酶的调节	/ 130
第一节	药物代谢酶的诱导	/ 130
第二节	药物代谢酶的抑制	/ 136
第三节	核受体对药物代谢酶的调控	/ 140
第八章	影响药物代谢的因素	/ 153
第一节	体内因素	/ 153
第二节	体外因素	/ 172
第九章	药物代谢酶类多态性及其基因组学	/ 186
第一节	药物代谢酶类多态性现象及其分子基础	/ 186
第二节	药物代谢酶类多态性与药物作用个体差异	/ 204
第三节	药物代谢酶类多态性与肿瘤易感性差异	/ 205
第四节	药物代谢酶类多态性与基因分型方法	/ 209
第五节	药物代谢酶类多态性与新药研究	/ 212
第六节	药物代谢酶基因组学	/ 214
第七节	药物代谢酶类多态性在代谢组学分析中的作用	/ 215
第十章	代谢性药物相互作用	/ 218
第一节	代谢性药物相互作用的酶学基础	/ 218
第二节	代谢性相互作用的影响因素	/ 224
第三节	代谢性药物相互作用的临床价值和研究意义	/ 228
第四节	新药开发阶段的代谢性相互作用研究	/ 231
第五节	合理选用同类药品	/ 242
第六节	手性药物的代谢性相互作用	/ 246
第七节	植物药、天然物质与化学药的代谢性相互作用	/ 249
第十一章	手性药物代谢	/ 252
第一节	手性药物代谢类型	/ 253



第二节	手性药物蛋白结合	/ 264
第三节	手性药物排泄	/ 265
第四节	影响手性药物代谢的因素	/ 267
<b>第十二章</b>	<b>中药代谢</b>	<b>/ 272</b>
第一节	中药代谢	/ 272
第二节	中药代谢性相互作用	/ 280
第三节	中药代谢的影响因素	/ 284
<b>第十三章</b>	<b>药物代谢的药理与毒理</b>	<b>/ 286</b>
第一节	与药物代谢有关的药理作用	/ 286
第二节	与药物代谢有关的毒理作用	/ 292
第三节	重组人体药物代谢酶在药理和毒理评价中的应用	/ 301
第四节	活性代谢物	/ 309
<b>第十四章</b>	<b>药物代谢物的发现与结构确证</b>	<b>/ 313</b>
第一节	药物代谢物的发现方法与策略	/ 313
第二节	药物代谢物的制备与纯化	/ 317
第三节	质谱在药物代谢物结构确证中的应用	/ 320
<b>第十五章</b>	<b>药物代谢研究的实验和技术</b>	<b>/ 337</b>
第一节	药物代谢酶的体外分析	/ 337
第二节	药物代谢和相互作用特征参数测定	/ 351
第三节	药物代谢影响因素实验	/ 353
<b>第十六章</b>	<b>美国食品和药品监督管理局技术研究指南</b>	<b>/ 356</b>
<b>参考文献</b>		<b>/ 383</b>



# 第一章 导 言

## 第一节 药物代谢的早期简史

在生物系统中外源物 (xenobiotics) 的命运和与内源性分子的相互作用一直被人们所关注。尽管现代研究大多集中在人和动物中药物的命运,但在植物、动物和微生物中有机化合物的命运也有广泛的研究。

药物大多是外来分子,进入人体后人体的防御系统必然对这些外源物有所反应。一些药物以原形从人体排泄,然而大多数药物为了易于排泄需要进行结构修饰。这些结构修饰的过程称为“药物代谢”(drug metabolism),也称为“生物转化”(biotransformation)。

药物代谢研究的早期历史与有机化学的诞生交织在一起。1841年 Alexander Ure 博士进行了第一个人体药物代谢实验,确证口服苯甲酸在人体内转化为马尿酸(图 1-1),并且提出使用苯甲酸治疗痛风。

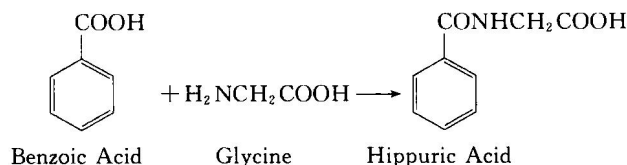


图 1-1 苯甲酸在人体内生物转化成为马尿酸

几乎所有的主要药物代谢途径在 19 世纪都已发现,如氧化、还原、水解、与甘氨酸、硫酸、乙酸和葡萄糖醛酸结合、硫醇尿酸的合成等,只有谷酰胺结合是在 20 世纪上半叶发现的。在这一历史时期,结合反应作为生物化学途径被系统研究,而氧化和其他一相代谢反应则主要应用于各种药物和外源物的研究,并发现一种药物可以具有多种代谢途径。从此,氧化-结合反应成为药物代谢的基础。

在此期间重要的研究有:1932年 Gerhard Domagk 进行了一系列实验,试图发现治疗链球菌感染的药物;Mietzsch 和 Klarer 制备了一系列磺胺类化合物,给感染 1.5h 后的小鼠服用,所有服用百浪多息(2',4'-diaminoazobenzene-4'-sulfonamide)的小鼠都存活下来,而对照组都死亡。1935年这些结果被发表,并由此产生了第一个有效的抗急性细菌感染药物,1939年 Domagk 获得诺贝尔医学奖。以后,法国科学家 Trefouel 等人发现百浪多息的偶氮键对治疗效果是不需要的,推测活性的机理是偶氮键还原生成对氨基苯磺酰胺(p-aminobenzenesulfonamide)。这个推测被英国科学家 Fuller 确证(图 1-2),Fuller 在对服用百浪多息的生物体尿和血的分析中,都检测到对氨基苯磺酰胺。

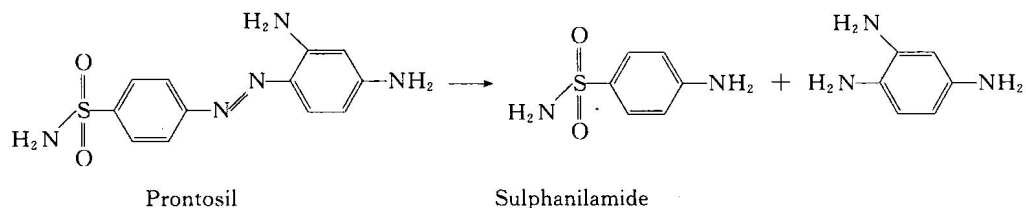


图 1-2 百浪多息在人体内生物转化为抗菌药物磺胺



Williams R. T. 开创了现代药物代谢研究,他从事葡萄糖醛酸环结构的研究,从服用冰片的狗尿中分离、结晶出冰片葡萄糖醛酸苷,1931年在 *Nature* 上以此为源化合物发表了葡萄糖醛酸的吡喃型结构。之后,他又发表了一系列关于酚类、萜类和磺胺类代谢研究论文。1947年 Williams 出版了划时代的专著《*Detoxication Mechanism*》,1959年又进行了修订。该书系统地总结了药物代谢途径和许多化合物的代谢研究,并发展了“导致药物在体内代谢的是生物化学反应”的理论。最重要的是,他明确提出药物代谢包括两个阶段:氧化、还原、水解为第一个阶段,称为一相代谢(I相代谢,Phase I);结合反应为第二个阶段,称为二相代谢(II相代谢,Phase II)(图1-3)。

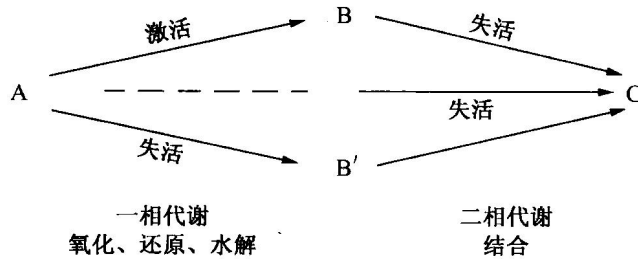


图 1-3 Williams 提出的药物一相和二相代谢理论

## 第二节 药物代谢酶的发现

尽管 1900 年前就提出了酶参与吗啡代谢的假设,但是直到 1909—1910 年, Battelli 和 Stern 在研究乙醇氧化时,才首次表征了现在称为乙醇脱氢酶的代谢酶。1945 年, Handler 和 Perlzweig 在 *Ann. Rev. Biochem* 发表的药物代谢综述中,第一次明确讨论了药物代谢酶。1947 年, Williams 在他的专著《*Detoxication Mechanism*》中对酶的叙述如下:“毫无疑问,解毒机制的大多数反应都是由酶或酶系统介导的。……然而,解毒机制的酶学研究实际上是一尚未触及的领域。……当外来有机物进入生物体就会与体内正常状态的一些生化系统,主要是酶接触,这些酶进行氧化、还原、水解、合成等反应。”突破性的工作是在 20 世纪 50 年代由 Brodie B. B. 和他的同事们完成的——1958 年,他们发表了“*Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds*”一文。

本节仅对一相与二相药物代谢中最重要的细胞色素 P450 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶,作简单叙述。

### 一、细胞色素 P450

早期研究显示,肝脏是修饰进入体内物质的主要器官,它位于肠道和系统循环之间,是理想的药物代谢部位(图 1-4)。1936 年, Potter 和 Elvehjem 建立了匀浆法,用于体外测定肝脏的代谢作用;随后, Claude Schneider 应用差速离心方法分离了肝细胞器。Gerald Mueller 和 Elizabeth Miller 应用这些技术研究了二甲基氨基偶氮苯(dimethylaminoazobenzene)代谢,发现该反应需要氧和还原剂(还原型辅酶 II, NADPH)参与。这一结果也被 Julius Axelrod 应用兔肝切片研究安非他明的快速代谢和 Bert LaDu 研究氨基比林去甲基代谢的实验所证实。Axelrod 还测定了肝代谢活性的亚细胞定位,这种亚细胞结构体——微粒体氧化酶,后来被定义为细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)。

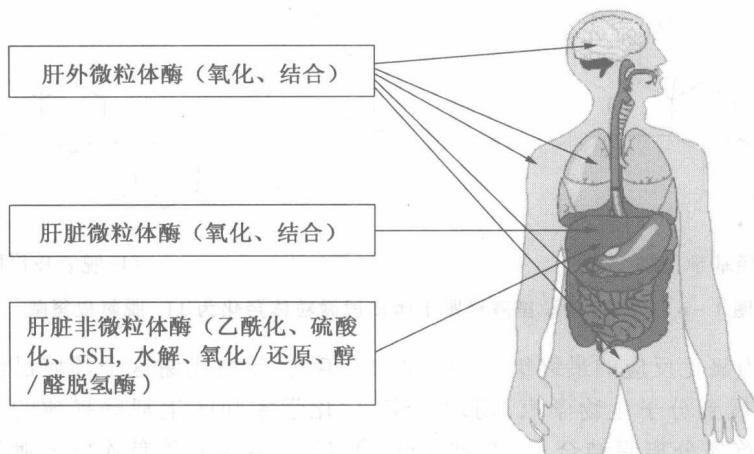


图 1-4 人体药物代谢部位示意图

CYP 是最大的药物代谢酶蛋白超家族之一，主要催化药物的氧化反应，最早在 1955 年由日本 Hayaishi O. 博士和美国 Mason H. S. 博士表征。这种氧化酶从 NADPH 和细胞色素  $b_5$  获得  $H^+$ ，另外接受一个氧分子，其中一个氧原子使药物羟化，另一个氧原子与两个  $H^+$  结合成水。反应既需要氧化剂(分子氧)，也需要还原剂(NADPH)，因此该酶被命名为“混合功能氧化酶”(mixed-function oxidases, MFO)和单加氧酶。



1955 年, Williams 应用能测定高混浊样品的分光光度计,发现了一种奇特的光学现象: 当将一氧化碳鼓泡通过由联二硫酸钠所还原的鼠肝微粒体悬浮液时,在该悬浮液的差示光谱中可出现一个峰值在 450nm 的强吸收峰。该吸收峰的位置与其他血红蛋白/一氧化碳结合物的吸收峰位置不同(后者的峰位均在 420nm 左右),但是这一观察结果没有发表。1958 年, Garfinkel 和 Klingenberg 分别发表了对这一奇特色素的研究结果和其在肝脏药物氧化代谢反应中的生化特性。这种色素由 Omura 和 Sato 表征为细胞色素,并正式命名为 P450,意即一种在 450nm 处有最大吸收峰的细胞色素(P 是 Pigment 的缩写)。Omura 和 Sato 认为,CYP 是一种与磷脂膜紧密结合的水不溶性酶蛋白,通过使用清洁剂溶解微粒体和与异氰酸盐配体相互作用,其最大吸收波长位移到 420nm(细胞色素 P420)。P420 具有典型的 a、b 和 索雷(Soret)吸收带(图 1-5)。

Cooper 等采用分光光度法研究肾上腺微粒体,发现肾上腺皮质也含有一氧化碳结合色素,这种色素类似于 Klingenberg 报告的存在于肝脏的细胞色素。根据 Ryan 和 Engel 的早期研究,肾上腺  $C_{21}$  羟化反应被一氧化碳抑制,这种抑制作用可被光逆转。1963 年, Estabrook、Cooper 和 Rosenthal 应用肾上腺皮质微粒体研究催化 17-羟基孕甾酮羟化为 11-脱氧皮甾醇(图 1-6),首先揭示 CYP 的独特功能。他们设计了经典的光活化实验,证明在甾体  $C_{21}$  羟化反应中,这种细胞色素是氧结合的组分。

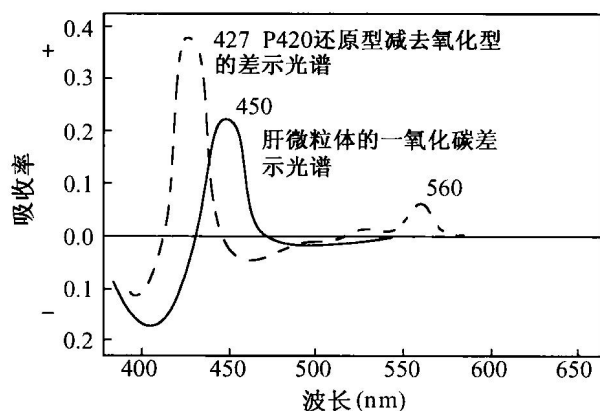


图 1-5 细胞色素 P450 的差示光谱

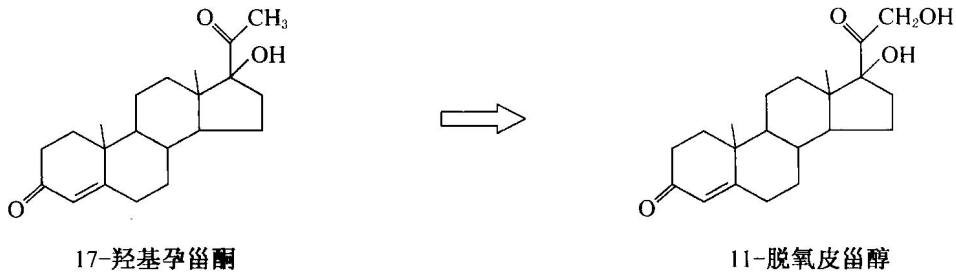


图 1-6 17-羟基孕甾酮经肾上腺皮质微粒体羟化为 11-脱氧孕甾醇

自 CYP 被鉴定为氧化反应的最终组分后的近 40 年里, 药物代谢这个领域已经从仅仅是药物代谢科学家感兴趣, 扩展到分子生物学家、药理学家、生物化学家和医生都感兴趣的重要研究领域。从 1969 年 Lu 和 Coon 首先分离膜结合 P450 到 1999 年 Eric Jonson 等首次结晶哺乳类 P450, 确立了 P450 在控制药物和其他外源物体内代谢过程中的重要作用。

## 二、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶

第一个报道的糖结合物是, 染料印第安黄的主要成分优黄酸(euxanthic acid, 图 1-7)。

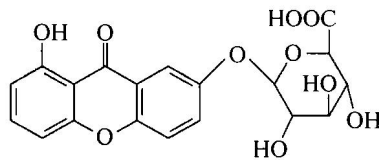


图 1-7 优黄酸的化学结构

印第安黄通常是从喂以芒果叶后的牛尿中分离获得的。Erdmann发现, 优黄酸能被酸水解产生苷元。1855 年 Schmid 报告, 喂以芒果(*Mangostana mangife*)后的骆驼也排泄优黄酸。Baeyer 表示了优黄酸的苷元是优占吨酮(Euxanthone)和糖基(一种氧化的葡萄糖衍生物)结合物。

1870 年以来, 其他代谢物的糖基结合物也从尿中陆续分离出来。Von Mering 和 Musculus 从人尿中分离得到三氯乙基葡萄糖醛酸苷(urochloralic acid)和水合氯醛(chloral hydrate)。Jaffe 在研究狗的硝基甲苯代谢时, 发现邻-硝基甲苯转化为邻-硝基苄醇(o-nitrobenzyl alcohol)后, 作为结合物排泄。Jaffe 认为其糖基是葡萄糖羧酸衍生物。

Schmiedeberg 和 Meyer 继续早期樟脑代谢研究, 从给予樟脑的狗尿中分离出樟脑结合物。他们将糖基分离, 并表征为葡萄糖醛酸(图 1-8)。

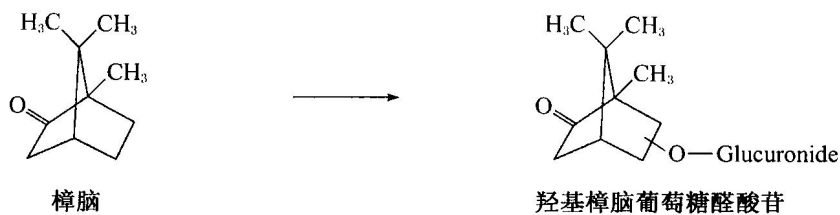


图 1-8 樟脑生物转化为羟基樟脑葡萄糖醛酸苷

1953 年, Dutton 和 Storey 发现尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(uridine diphosphoglucuronic acid, UDPGA), 并确定 UDPGA 这种辅因子在葡萄糖醛酸苷形成中的作用。催化上述反应的酶也就被命名为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)。UGT 与其他结合反应的酶, 如硫酸转移酶等相比, 具有低亲和力和高结合能力的特征, 并且是与脂膜结合的二相结合反应药物代谢酶。



### 第三节 先进分析技术对药物代谢学的贡献

综观整个药物代谢学的发展历史,显然,其研究的重大进展总是与分析技术的发展密不可分。分析测试技术的发展极大地推动了药物代谢研究,甚至发挥关键作用。Woehler、Baumann、Jaffe 等所进行的最早期代谢研究,需要分离每一种新化合物,且主要应用元素分析和衍生化反应来推测结构。Bernar B. Brodie 是研发分离技术并将其用于药物代谢研究取得丰硕成果的先驱者之一。1941 年,他和 Sydney Udenfriend 建立了分离米帕林及其代谢物的方法,用于研究米帕林的体内分布,结果发现米帕林浓集于肝脏和肌肉。根据这个实验结果,可以制订能产生有效血浆浓度并能维持足够长作用时间的给药剂量。Brodie 一生都致力于研究建立有效、灵敏的分析方法去解决药理学问题。1947 年,他发表了 6 篇系列学术论文,建立了广泛用于有机化合物分离和检测的技术,为日后药物代谢研究的发展打下了基础。

Brodie 应用新分析技术研究药理学难题,开创了药物代谢的现代研究阶段。即使是在今天,药物代谢学的发展仍然极大地依赖于现代科学技术的推动。1940 年,在药物代谢研究中引入了稳定同位素痕量测定法,从而解决了长期悬而未决的问题。1947 年,开始大量使用现代分析测定技术,如分光光度法、放射性同位素法、色谱法、酶法、细胞化学法等。先进仪器的使用在 CYP 的发现中发挥了重要作用,特别是在 1950 年由于三种新技术的出现并应用于研究细胞呼吸、氧代谢,直接影响了 P450s 的研究进程:首先是使用同位素 $^{18}\text{O}_2$  并采用质谱仪研究氧代谢,导致在 1955 年 Mason 等和 Hayaishi 等几乎同时发表论文证明,药物的氧代谢是在金属蛋白酶催化下,氧原子进入有机底物分子,即酶(加氧酶或混合功能氧化酶)催化哺乳类氧化反应。第二是新型分光光度计的发明,特别是 Britton Chance 设计和制造了一种灵敏的能使用双光束快速扫描的分光光度计,可以用于线粒体和微粒体等细胞微粒的浑浊样品研究色素。使用补偿型“双光束”分光光度计分析时,无需加清洁剂制备澄清样品——1957 年 Ryan 和 Engel,在肝脏和肾上腺皮质微粒体中测定 P450 的存在,不加变性清洁剂是实验成功的关键因素。第三是“氧电极”。这种测量氧利用率的简单极谱法,可用于测定氧消耗量、底物代谢量和由 P450 反应所利用的减少量。这三种方法的应用,对发现 P450 在底物羟化和药物代谢反应中的作用发挥了关键的作用。

可以说,正是由于现代科学技术的逐步介入,才导致了“药物代谢”学科的诞生。随着组合化学和高通量生物筛选的快速发展,发现了大量新化学实体(new chemical entities, NCE),因此迫切需要测定这些化学实体的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特性,以选择“理想”的药物候选物作进一步研发。为了满足这些日益增长的需要,药物代谢科学家又建立了新方法,包括体外“人源化”细胞模型、高通量筛选和测定方法、超灵敏分析技术和计算机模型等,以加速测定化学实体的 ADME 特性。

### 第四节 药物代谢在药物科学研究中的应用

新药的发现和开发是一个耗时和耗资的过程,平均研发一个新药约需 12 年并耗资 10 亿美元。许多候选药物由于药物代谢及其动力学性质存在问题而被淘汰。因此,在药物设计及新药开发早期就开展药物代谢研究,有利于提高新药研发的成功率,降低新药开发的成本,有助于获得安全、有效的治疗药物。用于研究药物代谢的模型,按照复杂程度包括:动物、转基因动物、动物器官、原代人(肝)细胞、人重组细胞系、纯化的人体酶等。





## 一、药物代谢研究与创新药物设计

许多在体外试验显示高活性的化合物由于其不良的药物代谢特性,而在体内无效或由于活性代谢物产生毒性而失去开发价值。因此,合理的药物设计应考虑到药物代谢途径及相关的药物代谢酶,发现先导化合物的代谢弱点,对其结构进行改造,以降低毒性或增加代谢稳定性。如通过对先导化合物进行结构改造,可使获得的新药候选物按照预定的代谢途径失活或不代谢而以原形排出体外,提高药物的安全性,也可防止药物失活,增加药效,还可以通过合成活性代谢物或模拟活性代谢物结构,获得新的药物候选物。

## 二、药物代谢与药物临床前及临床研究

新药开发阶段可先用各种体外模型对药物候选物的代谢特性进行筛选,以确定药物是否有继续开发的价值;随后进行动物的体内代谢研究,以推测药物在人体内可能的代谢途径、可能的代谢性药物相互作用等。

### 1. 药物代谢的体外研究

随着我国新化学实体、中药及天然药物的大量涌现,需在较高水平上筛选与初步评价这些化合物是否具有良好的药物代谢特征。体外研究可快速评估动物和人肝等组织匀浆、细胞悬液、微粒体或灌流器官对药物的代谢作用。采用体外方法研究代谢途径和动力学特点比较方便,节省动物,并可以获得更多的信息,例如分析代谢途径、代谢酶对药物作用的动力学参数,药物及其代谢物与蛋白、DNA等靶分子的亲和力等。这些信息可以补充说明体内的研究结果,有助于进一步阐明药理和毒理作用机理。先进的体外药物代谢评价技术,不仅能节约大量人力、物力和财力,加快新药研究速度和提高研究效率,而且还能作为药物代谢特性的初步筛选系统,预测药物的相互作用、药物人体吸收的程度和肠道代谢特征,指导新药的结构改造与研制,指导药物制剂的处方设计。

常用模型有:(1)用于模拟人肠道药物吸收与代谢的模型,如P-gp、Caco-2和MDCK细胞模型等;(2)用于模拟人肝药物代谢的CYPs、UGTs的重组酶和HepG2细胞、原代肝细胞模型等;(3)人肝微粒体及其药酶抑制模型、动物肝脏微粒体药物代谢酶及其诱导与抑制模型;(4)核受体介导的药物代谢酶诱导模型;(5)动物离体或在体器官药物吸收与代谢模型;(6)动物灌流器官药物代谢模型。这些模型主要用于药物的体外高通量代谢特性筛选,确证药物代谢途径及相关代谢酶,确定药物之间可能的代谢性相互作用等。

### 2. 药物代谢的体内研究

对于创新药物,在临床前研究过程中不仅要对药物的体外代谢特性与机理等进行研究,还要同时选择合适的动物种类进行实验,了解药物在体内的代谢情况。对于新的前体药物,除对其代谢途径和主要活性代谢物结构进行研究外,尚应对原形药和活性代谢物进行系统的药物代谢研究。对主要在体内以代谢消除为主的药物(原形药排泄 $<50\%$ ),可先采用色谱方法或放射性核素标记方法分析和分离可能存在的代谢物,并用色谱-质谱联用等方法初步推测其结构,然后进一步研究并阐明主要代谢产物的可能代谢途径、结构及涉及的代谢酶。但当多种迹象提示可能存在有较强活性的代谢产物时,应尽早开展活性代谢产物的研究,以确定开展代谢产物动力学试验的必要性。

### 3. 药物人体内的代谢特征和用药的合理与安全

在进入临床实验前,根据药物代谢的体外及动物体内特性,可初步推断出药物在人体的代谢途径,并可定量(或半定量)估计药物各代谢途径的清除率。对于创新药物,还应观察药物对药物代谢