

浙江省高等教育重点教材

药物 代谢学

YAOWUDAIXIEXUE

曾 苏 主 编

1

浙江大學出版社



浙江省高等教育重点教材

药物代谢学

曾 苏 主 编

浙江大學出版社

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,
2004. 6

ISBN 7-308-03717-7

I. 药... II. 曾... III. 药物代谢动力学—医
学院校—教学参考资料 IV. R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 055687 号

出版发行 浙江大学出版社

(杭州浙大路 38 号 邮政编码 310027)

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

(网址: <http://www.zjupress.com>)

责任编辑 王 锴

排 版 杭州大漠照排印刷有限公司

印 刷 浙江大学印刷厂

开 本 787 mm×1 092 mm 1/16

印 张 19

字 数 495 千

版 印 次 2004 年 7 月第 1 版 2004 年 7 月第 1 次印刷

印 数 0001~2000

书 号 ISBN 7-308-03717-7/R·143

定 价 35.00 元

内 容 简 介

本书从生物体整体水平和分子生物学水平阐述了药物代谢的基本原理与基本实验方法,旨在培养学生运用这些基本原理与基本实验方法去设计与研发具有我国自主知识产权的创新药物的能力,指导临床合理用药。

本书可作为药学、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用书,也可供从事药物设计与研究开发、药物临床合理应用、药物代谢等研究领域的科研工作者参考。

编 委 会

主 编 曾 苏

副主编 姚彤炜 陈枢青

编 委 (按姓氏笔画为序)

王 以 王向军 李旭梅 陈亚坤

陈枢青 余露山 胡云珍 周 权

唐意红 钱鸣蓉 姚彤炜 曾 苏

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(一相代谢和二相代谢),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(本书共15章)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

2004年5月10日

于天津药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室

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和新药开发早期,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,并对药理学、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。本书共分十五章,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

2004年4月18日子物雅医学院

前 言

药物进入生物体内后,与药物代谢酶不同的基因发生相互作用,经生物转化过程成为具有活性的(毒性)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化,与代谢性药物相互作用。在临床实践中,两种或两种以上药物在同时或前后序贯使用时,会在代谢环节产生相互作用,结果或是使疗效增强同时产生毒副作用,或是使疗效减弱以致治疗失败。另外,在研发新药时,据统计,有大约 60% 的药物候选物是由于药物代谢及其动力学参数不佳或因毒性问题而遭淘汰。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,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。

我们研究室在国家杰出青年基金、国家自然科学基金、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的资助下,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 5 项省部级科技进步奖和 150 多篇科研论文,其中被 SCI 收录论文 30 余篇。另外,在从事药学专业、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的教学过程中,积累了丰富的资料。在浙江省高等教育重点教材基金的资助下,我们在多年教学所用讲稿的基础上,结合我们的科研成果,编写了这本《药物代谢学》。希望通过本书的出版,能对促进药物代谢学学科的进一步发展,起到良好的推动作用。

本书第一和第十三章由曾苏编写,第二章由陈亚坤编写,第三章由李旭梅编写,第四和第十四章由余露山编写,第五章由钱鸣蓉编写,第六和第八章由王以编写,第七章由胡云珍编写,第九章由陈枢青编写,第十章由周权编写,第十一章由唐意红编写,第十二章由姚彤炜编写,第十五章由王向军编写。

本书获得浙江省高等教育重点教材基金资助,付印前,中国工程院院士刘昌孝教授与周宏灏教授在百忙中抽时间审阅全部书稿,并为本书作序,对本书作了充分肯定与支持,给了我很大的鼓励,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

2004 年于杭州

目 录

| | | |
|--------|-----------------------|---------|
| 第 1 章 | 导 言 | (1) |
| 第 2 章 | 药物的一相代谢及其分子酶学 | (9) |
| 第 3 章 | 药物的二相代谢及其分子酶学 | (35) |
| 第 4 章 | 小肠药物代谢 | (66) |
| 第 5 章 | 药物代谢酶的诱导与抑制 | (80) |
| 第 6 章 | 药物代谢酶的调节 | (98) |
| 第 7 章 | 影响药物代谢的因素 | (110) |
| 第 8 章 | 转运蛋白与药物的第三相代谢 | (134) |
| 第 9 章 | 药物代谢酶类多态性及其基因组学 | (145) |
| 第 10 章 | 代谢性药物相互作用 | (175) |
| 第 11 章 | 手性药物代谢 | (195) |
| 第 12 章 | 中药代谢 | (221) |
| 第 13 章 | 药物代谢的药理与毒理 | (239) |
| 第 14 章 | 药物代谢实验和技术 | (247) |
| 第 15 章 | 美国食品和药品监督管理局指南 | (273) |
| | 参考文献 | (291) |

一个有效的抗急性细菌感染药物。1939年, Domagk 获得诺贝尔生理或医学奖。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, 他们推测药物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 A. T. Fuller 确证(图 1-2)。Fuller 在对服用百浪多息的生物体的尿和血的分析中, 都检测到对氨基苯磺酰胺。

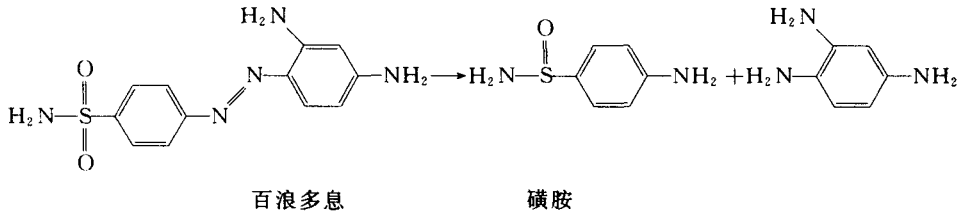


图 1-2 百浪多息在人体内生物转化为抗菌药物磺胺

现代药物代谢研究是从 R. T. Williams 开始的。他从事葡醛酸环结构的研究, 并从服用冰片的狗尿中分离、结晶出冰片葡醛酸苷。1931年, 他在 Nature 上以此为源化合物发表了葡醛酸的吡喃型结构, 之后, 又发表了一系列关于酚类、萜类和磺胺类代谢的研究论文。1947年, R. T. Williams 出版了划时代的专著《Detoxication Mechanism》, 1959年进行了修订。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(一相代谢, Phase I), 结合反应为第二个阶段(二相代谢, Phase II)(图 1-3)。

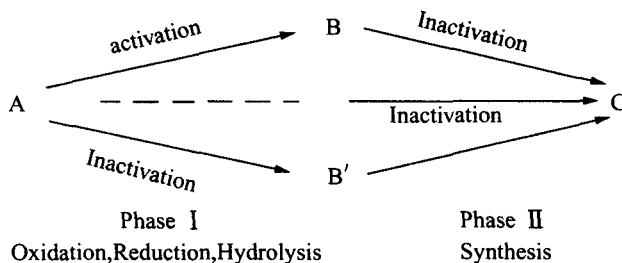


图 1-3 Williams 提出的药物一相和二相代谢机制

1.2 药物代谢酶的发现

酶参与吗啡代谢的假设在 1900 年就已提出来了, 但是直到 1909—1910 年才由 Battelli 和 Stern 在研究乙醇氧化时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 上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 Mechanisms》中对酶的叙述是: “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 1950 年

由 B. B. Brodie 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。

1.2.1 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 应用差速离心方法对肝细胞器进行了分离。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,认识到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。

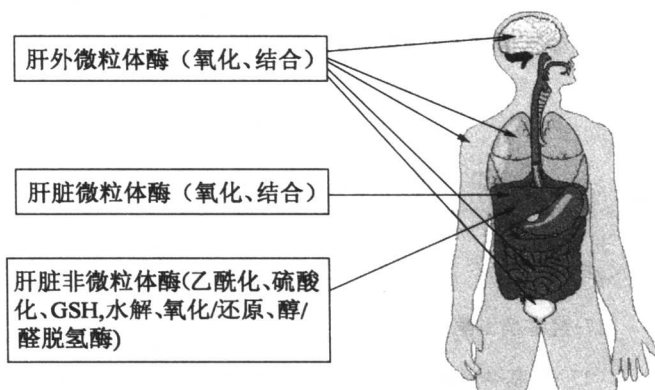


图 1-4 人体药物代谢部位示意图

细胞色素 P450 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 O. Hayaishi 博士和美国 H. S. Mason 博士表征。这种氧化酶从还原型辅酶 II 及细胞色素 b_5 获得两个 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)。由于反应没有相应的还原产物,该酶又称为单加氧酶。

1955 年, G. R. 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: 当将一氧化碳气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 450 nm 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 420 nm 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 450 nm 处有最大吸收峰的细胞色素(P 是 Pigment 的缩写)。

Omura 和 Sato 认为,细胞色素 P450 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与异氰酸盐配体相互作用,其最大吸收波长位移到 420 nm 处,从而发现了细胞色素 P420。P420 具有典型的 a、b 和索雷(Soret)吸收带(图 1-5)。

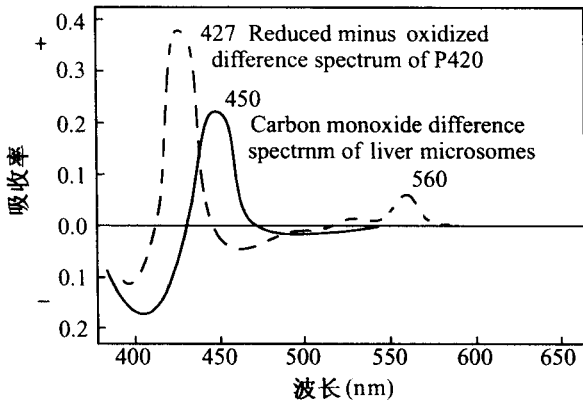


图 1-5 细胞色素 P450 的差示光谱

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 C₂₁ 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),首先揭示了细胞色素 P450 的独特功能。他们设计了经典的光活化实验,证明在甾体 C₂₁

羟化反应中,这种细胞色素是氧结合的组分。

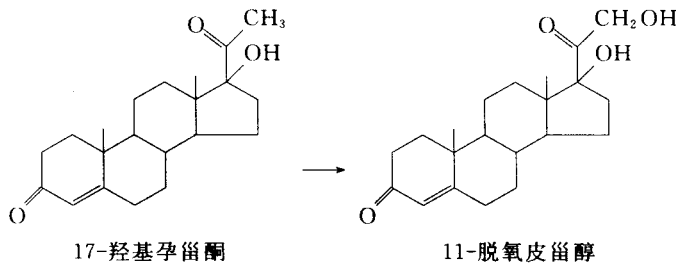


图 1-6 17-羟基孕甾酮经肾上腺皮质微粒体羟化为 11-脱氧皮甾醇

自从细胞色素 P450 被鉴定为氧化反应的最终组分后的 35 年里,药物代谢的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发挥重要作用的地位。

1.2.2 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)。

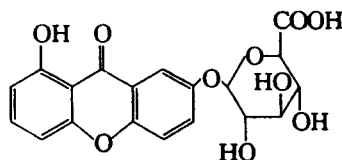


图 1-7 优黄酸的化学结构

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 表征了优黄酸的苷元是优占吨酮(euxanthone)和糖基结合物,是一种氧化的葡萄糖衍生物。

1870年以来,其他代谢物的糖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醛酸苷(urochloralic acid)和水合氯醛(chloral hydrate)。Jaffe 在研究狗的确基甲苯代谢时,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。他们将其糖基分离并表征为葡萄糖醛酸(图 1-8)。

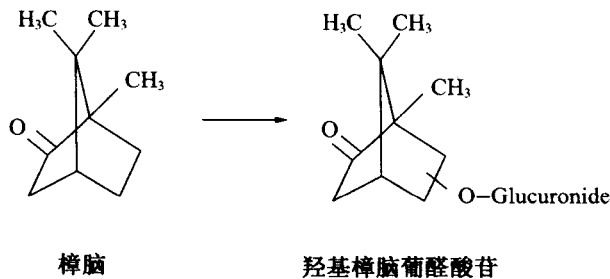


图 1-8 樟脑生物转化为羟基樟脑葡醛酸苷

1953年, Dutton 和 Storey 发现尿苷二磷酸葡醛酸(uridine diphosphoglucuronic acid, UDPGA), 并确定 UDPGA 这种辅因子在葡醛酸苷形成中的作用, 催化上述反应的酶也被命名为尿苷二磷酸葡醛酸转移酶(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, 并且是与质膜结合的二相结合反应药物代谢酶。

1.3 先进分析技术对药物代谢学的贡献

纵观整个药物代谢学研究发展的历史, 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, 甚至发挥着关键作用。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 一生都在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。

即使在今天, 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。先进仪器的使用在细胞色素 P450 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,从而直接影响了 P450 的研究进程:首先是使用同位素 ^{18}O 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,药物代谢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起到了关键的作用。

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”学科的诞生。随着组合化学和高通量生物筛选技术的快速发展,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、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。

1.4 药物代谢学研究展望

19 世纪初,药物代谢反应逐步被发现,20 世纪基本的生物转化——氧化、还原、水解和合成都已被阐明,但是与它们相关的应用尚未完全清楚,故从 20 世纪 50 年代早期和整个 60 年代,开始研究实际的药物代谢酶及其细胞定位。20 世纪 80 年代,X-射线技术开始应用于关键酶的结构揭示,分子生物学开始用于探讨药物代谢酶蛋白质的表达和合成(图 1-9)。进入 21

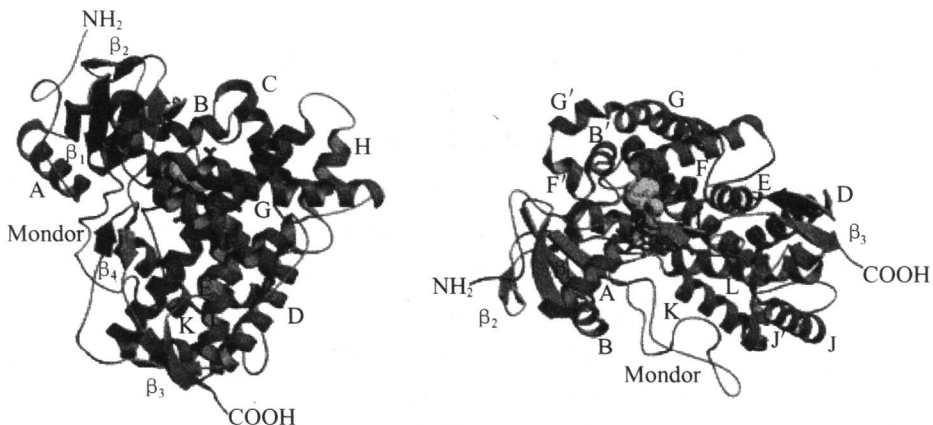


图 1-9 CYP2C5/3LVdH 与二氯芬酸在活性部位结合的二级和三级结构图

世纪,人们发现药物代谢在理解个体对药物和化学环境的反应中发挥着重要作用,在药物治疗中,酶基因多态性的作用日益明显,并发现病人基因缺陷和表达程度的信息与疾病信息在制订合理治疗方案中同等重要;认识到弄清楚微小的基因变化是怎样改变个体对环境的响应,将会构筑起控制人类对药物反应的数据库;认识到基因组、蛋白质组和强有力的分析技术的联合应用,将使我们得以在分子水平探索人类对药物的响应,而使用大功率计算机程序,将使得我们可以组装分子数据,预测个体生物对环境的响应。

据统计,在新药研发中,约有60%的药物候选物是由于药物代谢及其动力学性质和毒性存在问题而被淘汰,这一现状若不改变,不仅会使得新药开发成功率降低,而且还会导致研发成本上升。药物代谢研究可在改变这一现状从而在新药设计和研发中发挥重要作用,例如,可针对先导化合物代谢过快或生成毒性代谢物的特性进行结构改造以获得安全稳定的候选物,使之更具开发价值;可合成有效代谢物或模拟有效代谢物的结构以获得新的候选物;可根据候选药物的吸收代谢特性设计合理的药物剂型及其处方等。可见,利用各种体内外模型早期检测候选物吸收、代谢、体内药动学和毒性,可减少候选药物进入开发阶段的费用和时间,降低候选药物的淘汰率。

新世纪给药物代谢领域带来了极大的发展机遇,同时也带来了巨大挑战。21世纪药理学最具挑战性的研究领域之一是要弄清楚:为什么药物治疗具有不同的个体响应?药物处置的个体变异引起的疗效和副作用差异的程度有多大?如何利用药物代谢的研究成果加快新药研发进程和提高成功率?为了回答这些复杂的问题,药物代谢研究将更多地依赖于多学科技术,如受体生物学、分子酶学、重组DNA技术、生化毒理学、生物芯片技术、计算机技术、高灵敏度微量分析技术等。研究的主要挑战有:(1)药物靶标(受体、酶等)、药物转运体(有机阳离子转运体、P-糖蛋白, α -1-酸糖蛋白等)和药物代谢酶的基因变异;(2)药物受体、药物转运体和药物代谢酶基因变异体的结构与功能;(3)药物处置所牵涉到的生物分子的诱导和抑制;(4)个体药物副反应机制以及应用药动学-药效学关系解释疗效和药物安全性的个体差异;(5)药物代谢研究的体外与体内相关模型;(6)微量药物及其代谢物分离与结构鉴定技术。

20世纪50年代后,药物代谢学作为药理学和生物化学的分支学科迅速发展,药物代谢学的研究成果已经明显地对药动学、药效学、毒理学以及其他生物医学科学产生了显著的影响,药物代谢研究资料已成为世界范围新药申请注册的必备条件。在该领域,现已建立了一批学术团体,如1981年Bruce Migdalof、Fred DiCarlo、John Baer和Ina Snow博士发起成立的国际外源物研究协会(International Society for the Study of Xenobiotics, ISSX),它主要研讨生物系统药物和化学品的代谢与处置;也有专业的学术刊物,如Drug Metabolism and Disposition, Current Drug Metabolism, Drug Metabolism Reviews, Drug Metabolism and Pharmacokin., Chemico-Biol. Interactions, Biopharm. and Drug Disp., Chem. Res. Toxicology, Xenobiotica, Euro J Drug Metabolism and Pharmacokin, Asian J Drug Metabolism and Pharmacokin等;相关网站也大量涌现,如<http://www.issx.org/>,<http://medicine.iupui.edu/flockhart/>,<http://www.icgeb.org/~p450srv/>,<http://www.mhc.com/Cytochromes/links.HTML>,<http://www.aspet.org/public/divisions/drugmetab/>,<http://www.gentest.com/sub—menus/toxlinks.shtm>,<http://www.fda.gov/cder/guidance/guidance.htm/>,<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>,<http://www.>

web. vet. cornell. edu/public/pharmacokinetics/pharmacokinetics. html, <http://www.moldb.nihs.go.jp/p450/p450info.html>, <http://www.ku.edu/~pbasymp>、www.forschung3r.ch/de/publications/bu4.html 等。

综上所述,药物代谢学在新世纪里,必将对人类的健康事业作出新的更大的贡献。