

肝脏疾病用药问题

肝脏是人体的一个重要器官，参与各种物质代谢，广泛地影响到全身其他器官的功能。肝脏疾病对肝功能及组织学的损害是复杂的，除了少数几种病原比较明确或局限性的疾病（如肝阿米巴病，胆结石等）可采用相应的内外科对因治疗外，多数较常见的疾病（如传染性肝炎等）至今还只能依赖对症支持治疗。后者不仅药物品种多，作用原理复杂，而且实际疗效争论很多，比较混乱。肝脏是药物及毒物的代谢解毒器官，肝功能不足时会影响到药物的毒性及毒物的敏感性。与此相反某些药物又能损害肝脏，用药不当会加重原有肝功能损害，肝功能还受先天性（遗传）及后天性多种因素的影响，个体及种族差异很大。由此可见肝脏疾病的用药问题是一个复杂问题，它包括如何选择药物，如何给药方法，如何评价疗效，如何确立禁忌症，如何发现及处理毒性反应，如何理解药物作用及相互作用的原理，如何寻找新药等一系列问题。目前的科学水平还未能解决这些问题，现仅就若干实际问题提出供临床参考。

肝脏药物代谢酶

药物或毒物进入体内后主要在肝脏进行代谢，通过氧化、还原、水解及/或结合方式，使极性较小脂溶性较高的药物转变为极性较大水溶性较高的代谢物，使不易于在肾小管或胆小管被重吸收而排出体外。这一过程的生物学意义在于消除体内的异物及其对机体的作用。药（毒）物经过代谢特别是经过结合后绝大多数都减弱或灭活了生物活性。但有很多例外，这些药物经过氧化或分解后形成活性更强的毒性物质（表1）。因此将这一过程称之为可肝脏解毒功能显然是不妥的。

(表1) 经肝药酶代谢后活化的药物

百浪多息	→	氨基磺胺
对硫磷	→	对氧磷
氯 胍	→	环氯胍
保泰松	→	羟基保泰松
普罗卡因	→	二乙氨基乙醇
丙咪嗪	→	去单甲基丙咪嗪
水合氯醛	→	三氯乙醇
乙酰苯胺	→	对羟基乙酰苯胺
乙酰美沙醇	→	去乙酰美沙醇
非那昔丁	→	扑热息痛
四乙铅	→	三乙铅

药物在肝细胞内的代谢是通过内浆网内酶的促进作用而完成的。在细胞匀浆中内浆网被打成碎片经超离心分出后称为微粒体，在体外仍保留其中酶的活性。这些酶是机体原来就固有的，是促进某些内源性物质的代谢的，如甾体激素的灭活，胆固醇及脂肪酸的中间代谢，胆红素的排泄等。但这些酶的特异性相对较小，对于某些外源性药（毒）物也有相同的作用，促进其变化。这些酶被称为药物代谢酶，简称药酶。药酶受遗传基因控制，因此种族及个体差异很大。后天发育及外源性药（毒）物对其也有显著的影响。因此，在用药时要充份考虑到这种差异，对剂量作出相应的调整才能使药物充分发挥其治疗效果而避免发生中毒。

药物在肝中代谢一般经过两个步骤，第一步是氧化，还原或分解，第二步是结合（图1）。在氧化过程中目前知道关键的酶是细胞色素P-450，它是血红素（Heme）与蛋白质的复合物。它与CO结合后的光谱吸收峰在450nm，故名。它是氧化系统中最后一个氧化酶，将其结合的氧取出以氧化其代谢底物，常同时生成H₂O。（图2）细胞色素P-450特异性

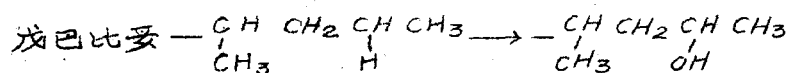
不高，能氧化 200 多种药（毒）物。肝微粒体中细胞色素 P-450 含量不稳定，易受外源性物质的影响而增减。铝等重金属盐使之抑制，而各种受其作用的药（毒）物则多诱导其增生。

药物在肝内代谢变化

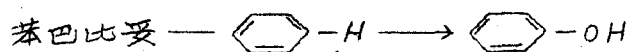
（图 1）

一、氧化：

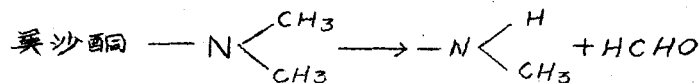
（一）侧链氧化：



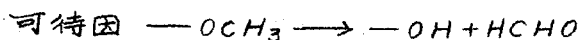
（二）芳香环氧化：



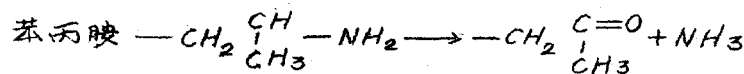
（三）N—脱烷基：



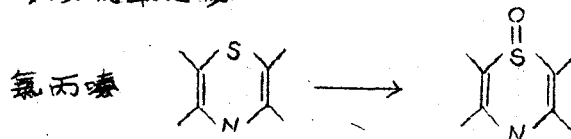
（四）O—脱烷基：



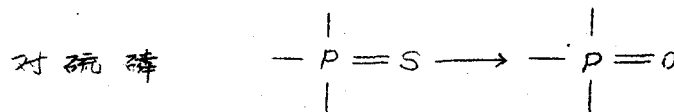
（五）脱氨：



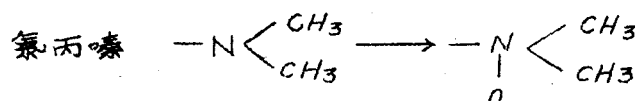
（六）形成硫氧化物



（七）硫磷酸氧化：

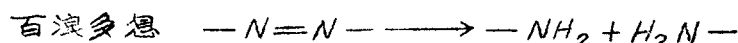


(八) N-氧化:



二、还原:

(一) 偶氮还原:

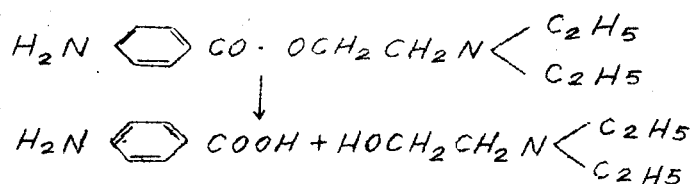


(二) 硝基还原:



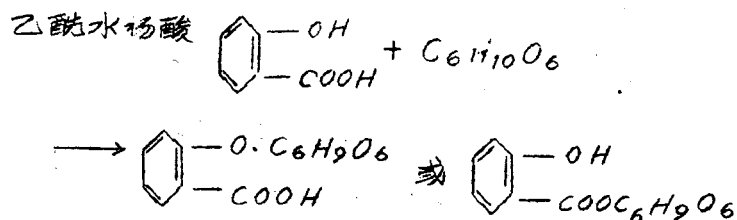
三、水解:

普鲁卡因



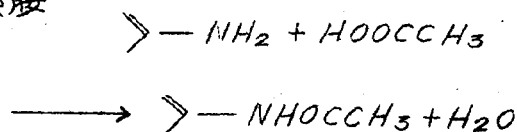
四、结合:

(一) 葡萄糖醛酸结合

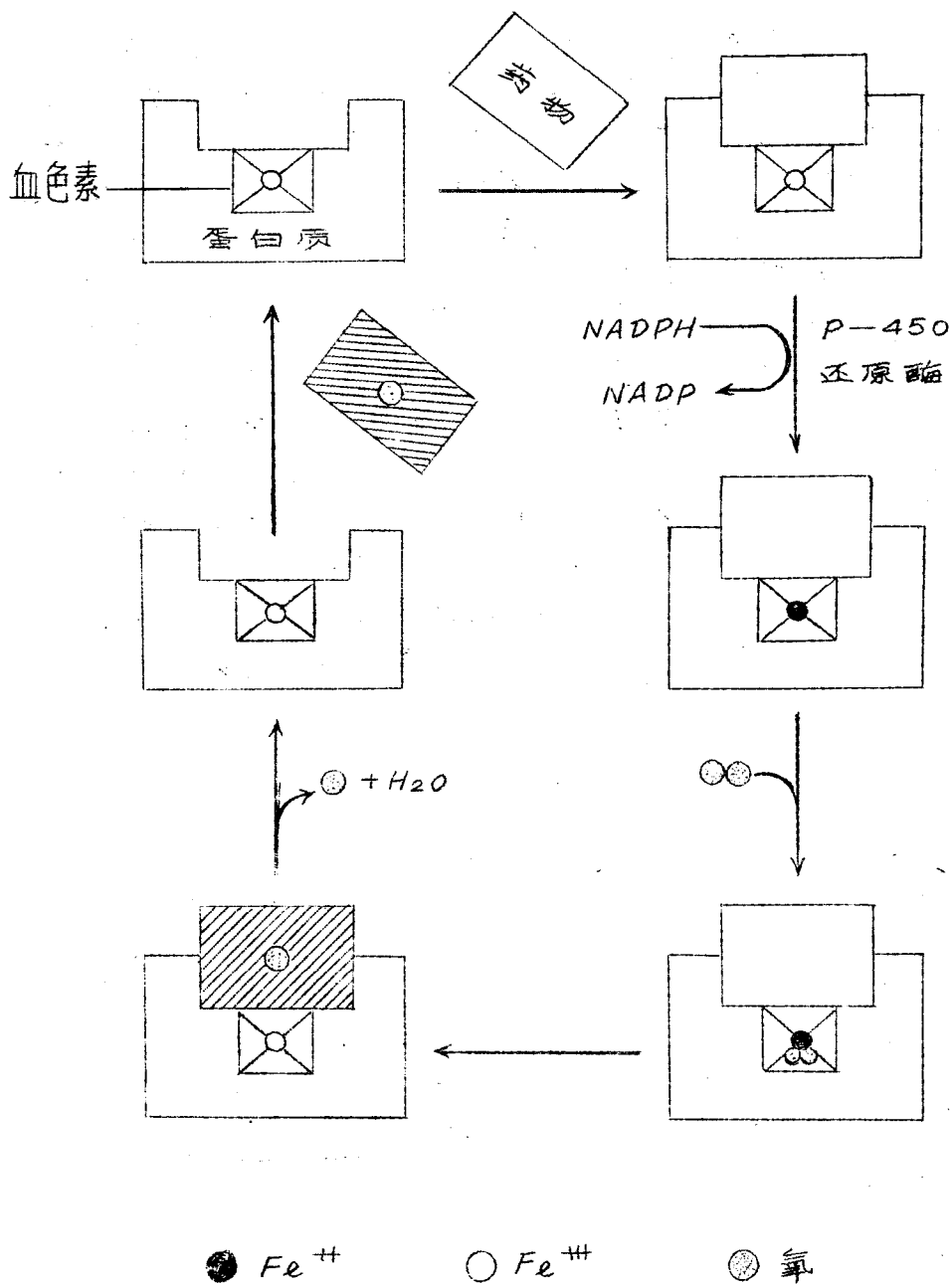


(二) 乙酰化

氨基磺胺

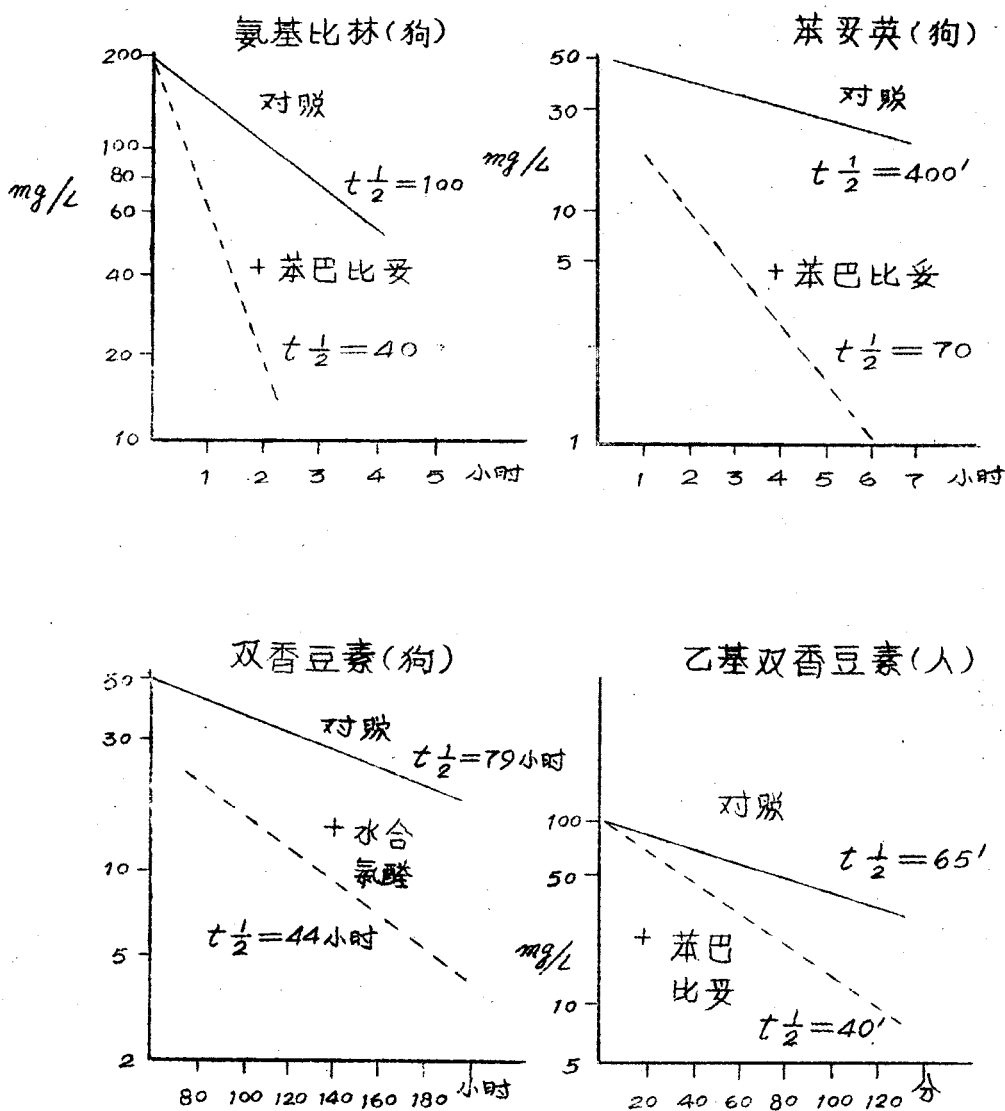


(图 1)

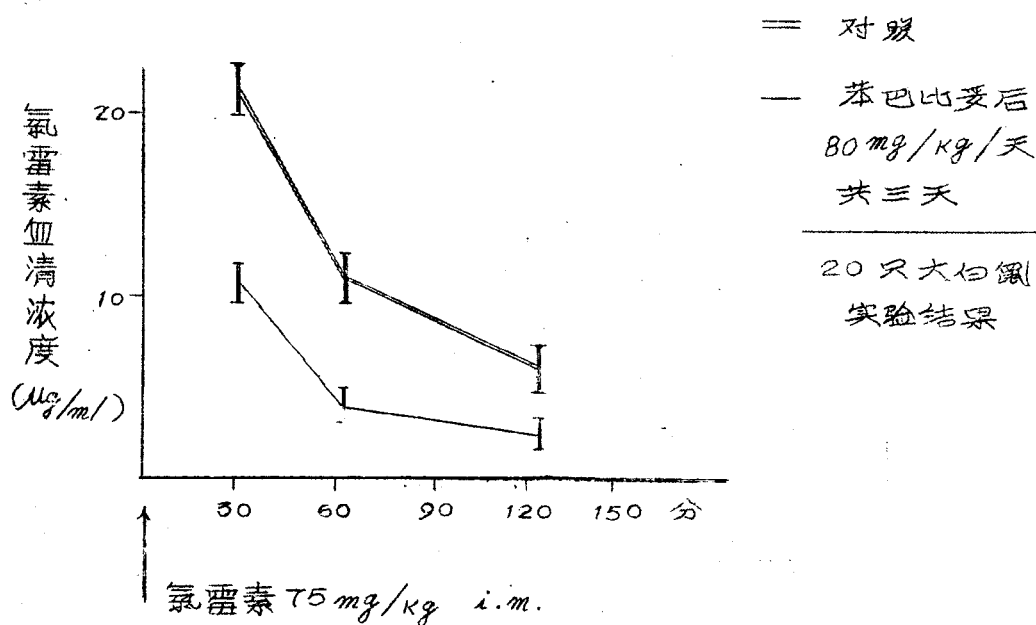
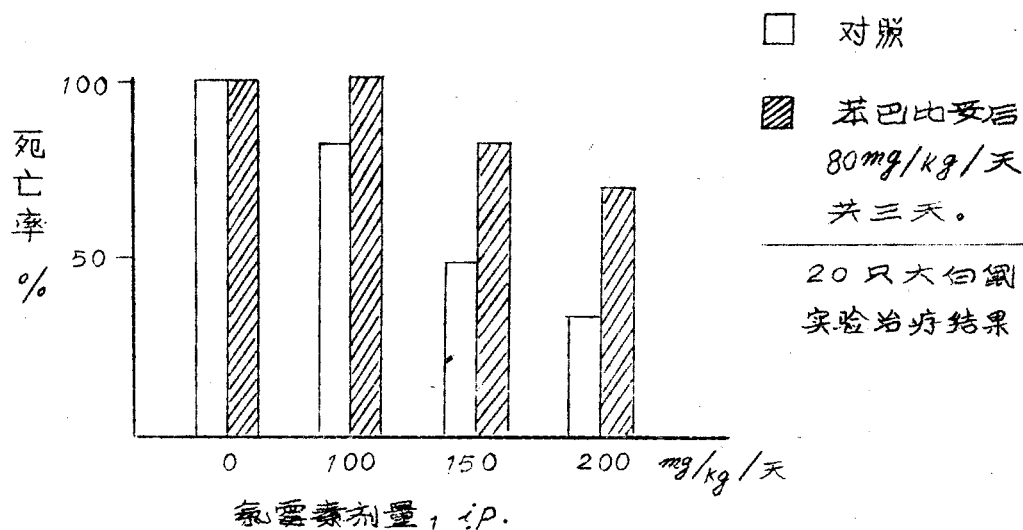


(图2) 细胞色素 P-450 氧化药物循环图

苯巴比妥 (Phenobarbital) 在反复服用时使细胞色素 P-450 诱导增生, 比正常高 3~4 倍, 这时如果服用也受该酶氧化的美沙酮, 则后者在体内的清除将加速 3~4 倍。同理, 苯妥因, 香豆素类口服抗凝药, 保泰松, 氨基比林, 氯丙嗪, 氯霉素, 可的松, 洋地黄毒等亦将因此而血浓度降低, 清除加速, 影响其临床疗效。(图 3) 及 (图 4)。例如经常服用苯巴比妥的病人在同时应用双香豆素类药物时必须相应增加剂量以维持其有效抗凝血效果。但要注意, 如果一旦停用苯巴比妥, 药酶因失去诱导因子而随之突然减少, 这时双香豆素类药物将因代谢减慢而蓄积中毒, 往往引起出血反应。苯巴比妥还能诱导促进血清胆红素结合的酶, 使胆红素与葡萄糖醛酸结合易于排出。这可以解释为什么阻塞性黄疸长期服用苯巴比妥后血清胆红素有所下降的道理。孕妇产前数天服用苯巴比妥还能诱导新生儿肝中药酶, 降低血中胆红素, 用以预防新生儿核黄疸。



(图3) 肝药酶诱导剂对有关药物作用时间影响



(图4) 苯巴比妥对氯霉素肝代谢的影响

酒精也是肝药酶诱导剂。酒精病人对许多药物具有比正常人较大的耐受性，如双香豆素类抗凝剂，巴比妥类，眠尔通，氨基比林，甲磺丁脲等。

其他药酶诱导剂见下表：

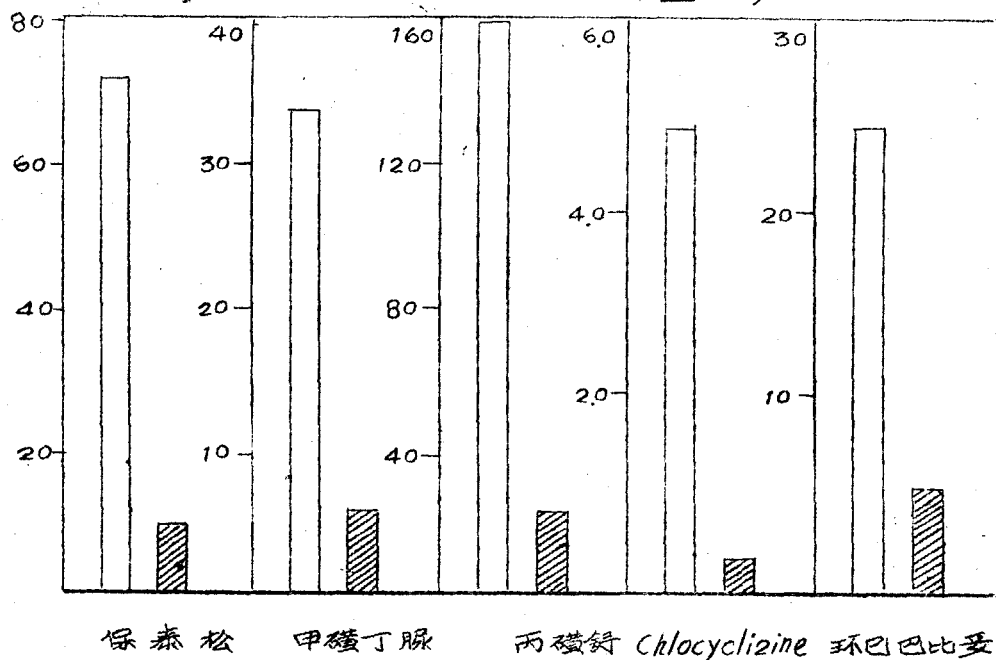
(表2)

药酶诱导剂	受相应药酶作用的底物
氨基比林	氢化可的松，双香豆素类。
巴比妥类	双香豆素类，胆红素，氯丙嗪，氢化可的松，DDT，地塞米松，洋地黄毒甙，苯妥因，保泰松，甾丸酮，氨基比林。
香 烟	尼古丁，戊唑星，非那苄丁。
苯妥因	氢化可的松，DDT，地塞米松，洋地黄毒甙，甲状腺素。
酒 精	氨基比林，胆红素，苯妥因，甲磺丁脲，双香豆素类，眠尔通，巴比妥类。
反应停	维生素D，双香豆素类。
灰黄霉素	双香豆素类。
甲孕酮	甾丸酮。
可拉明	胆红素。
保泰松	氨基比林，氢化可的松，洋地黄毒甙。
利福霉素	皮质激素。
甲磺丁脲	酒精。

药酶诱导的后果包括对该药物本身的代谢加速，是形成耐受性的药理基础。(图5)上表中各种药酶诱导剂在反复应用后均有发生耐受性的趋势，要维持疗效必须相应增加剂量。

受同一药酶代谢的数种药物同时服用时，由于对有限活性的药酶的竞争作用而引起某一药物体内代谢的减慢，表现为敏感化或协同作用。例如一次大量饮酒后再服巴比妥类安眠药则可见后者的安眠作用显著加强及延长，巴比妥类增强氨基比林类药物的镇痛作用，氯丙嗪与中枢抑制性药物的协同作用可能均与此有关。

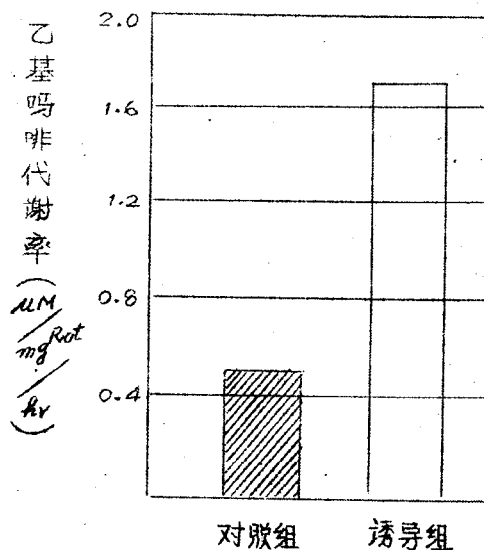
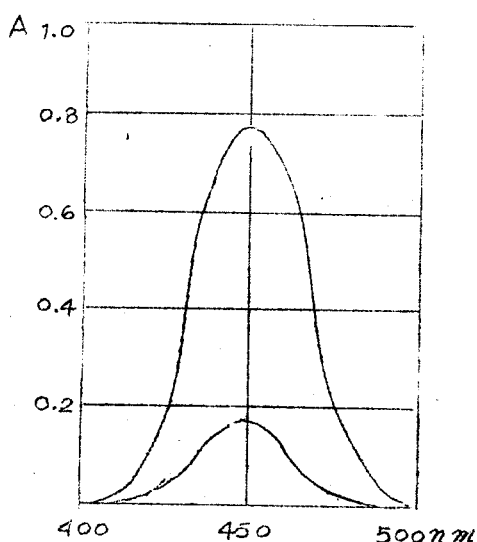
(图5)



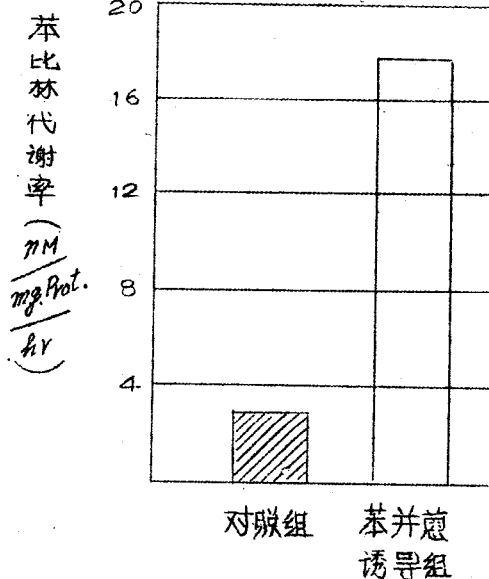
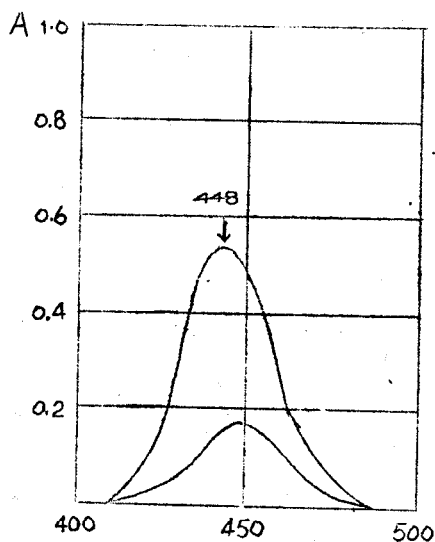
连续给药对药物本身体内代谢的影响。犬，纵坐标表示药物血浆浓度 (mg/L)，白柱：给药前，黑柱：给药后。

药酶的诱导还与某些致癌物质的产生有关。从研究香烟中苯并蒽 (Benzoanthracene) 等诱导肝细胞色素 P448 酶，后者再促进香烟中苯比林 (Benzpyrene) 代谢形成氧化物。

(*Epoxide*) 这一代谢物具有强烈的致癌作用。这是吸香烟引起肺癌的生化原理 (图 6)。



苯巴比妥诱导细胞色素 P-450 后药物代谢加速



(图 6)

苯并蒽诱导细胞色素 P-448 后致癌药苯比林代谢加速

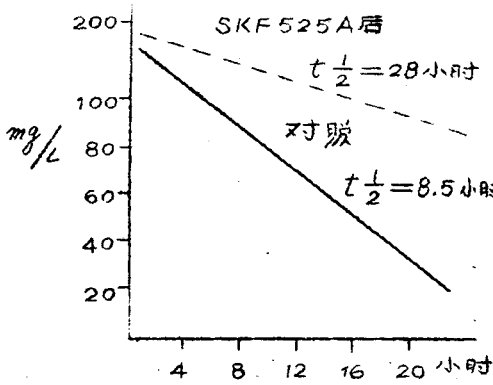
肝微粒体还受某些药物的抑制，（表3）以致机体对另外一些药物的代谢减慢，作用加强，甚至引起毒性反应（图7）。例如阿的平能抑制肝脏对伯氨喹的代谢使后者的血浓度提高5~10倍，消除时间也显著延长，可能因此而发生变性血红蛋白及溶血反应。阿的平在体内消除极慢，付药三个月内应用伯氨喹仍然可使后者的毒性增强。又如氯霉素能抑制苯妥因钠的代谢，可使后者毒性加强，出现眼球震颤及精神紊乱等反应，肝药酶抑制剂与诱导剂之间可有对抗作用。此外有些药物既能诱导某种药酶，又能抑制另种药酶，例如保泰松既促进氨基比林的代谢又抑制甲磺丁脲的代谢。

药酶受遗传基因控制，个体对药物敏感性差异与此有关。雄性小白鼠对因巴巴比妥（Hexobarbital）的睡眠反应差异很大，腹腔注射125毫克/公斤后睡眠时间从37~86分，相差一倍余，这一差异与肝脏因巴巴比妥氧化酶含量成反比，而清醒时脑组织中因巴巴比妥含量却无显著差异，说明小白鼠对因巴巴比妥的敏感性差异并不是由于脑中受体的敏感性不同，而是由于肝脏药酶含量不同影响了药物在体内的消除所致。

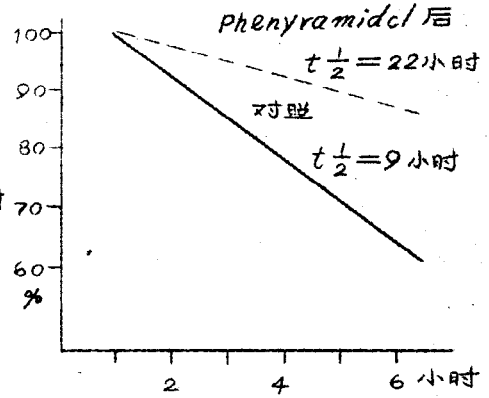
表 3

药酶抑制剂	代谢受抑制药物
Sulfaphenazole	甲磺丁脲
双香豆素	甲磺丁脲，苯妥因。
氯霉素	甲磺丁脲，苯妥因，双香豆素。
异烟肼	苯妥因。
单氨氧化酶抑制剂	拟交感胺类。

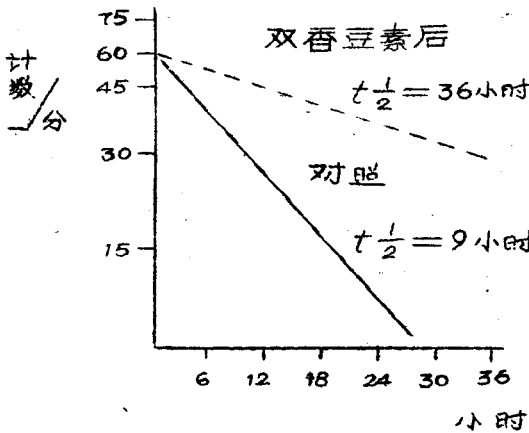
保泰松(狗)



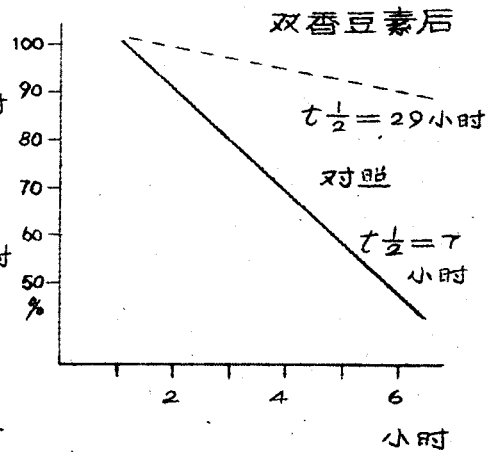
甲磺丁脲(人)



苯妥因(人)



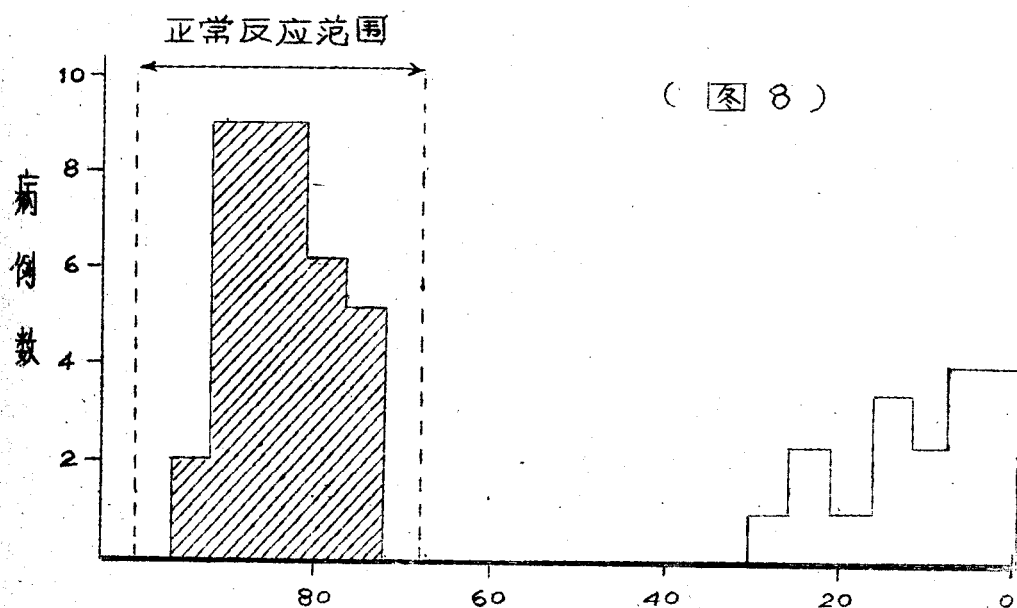
甲磺丁脲(人)



(图 7)

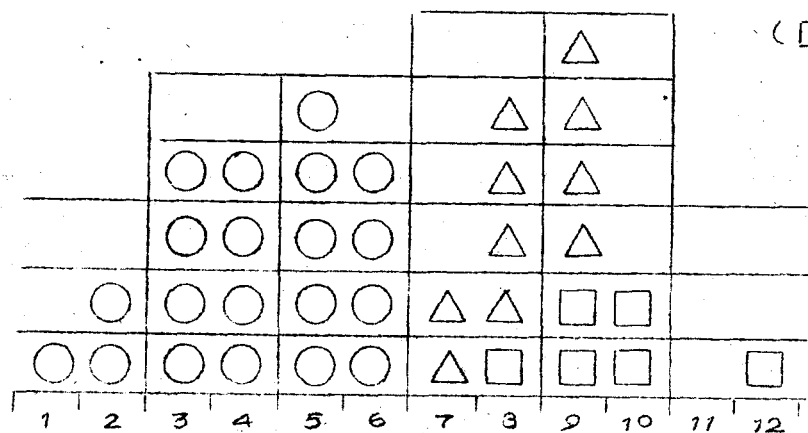
肝药酶抑制剂对有关药物作用时间影响

人对双香豆素 (*Dicoumarol*) 反应的个体差异可能相差达 10 倍以上。(图 8) 曾有报导应用 2.5~5 毫克/周 (常用剂量为 100 毫克/日) 发生脊髓血肿, 导致截瘫的后果, 相反, 也有特别耐药的个体。因此应用双香豆素类口服抗凝剂时应以凝血酶元时间可反应指标控制药物剂量。这种个体差异与遗传有关, 耐药性是按孟德尔显性因子遗传给后代的, 性别没有差异。对于药酶诱导剂的反应也有差别。敏感病人连续用药尤应注意, 非常容易发生蓄积中毒。



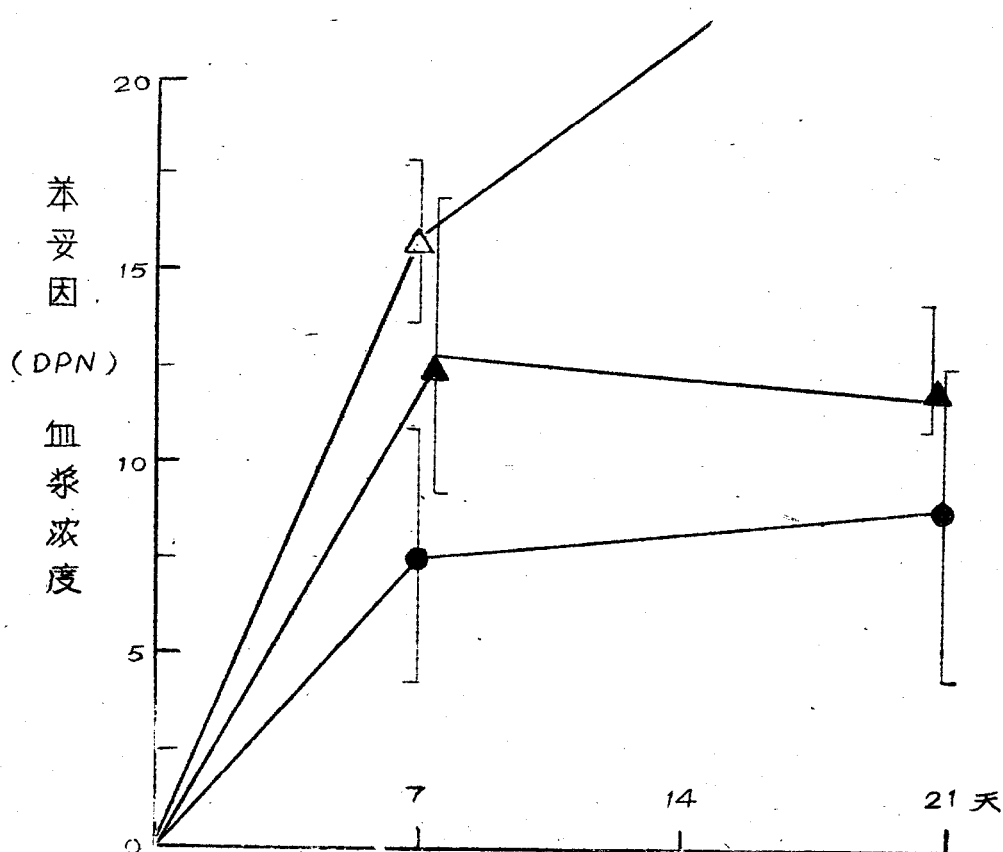
48 小时后凝血酶元活性降低 % 一个家族对 Warfarin 反应的调查, 32 人正常, 18 人耐药。

(冬 9)



血漿昇菸肝濃度 $\mu\text{g/mL}$

- 快速灭活者
△ 缓忒灭活者，无DPH中毒
□ 缓忒灭活者，有DPH中毒



(图10)

- △ INH 緩忒灭活者, DPN 中毒
- ▲ INH 緩忒灭活者, 无DPN 中毒
- INH 快速灭活者。

苯妥因 $300 \text{ mg} / \text{天}$, INH $300 \text{ mg} / \text{天}$ PAS $1.5 \text{ gm} / \text{天}$