

药物代谢

钟大放 编著

中国医药科技出版社

前 言

药物代谢是研究机体与药物相互作用的一个重要方面,即研究机体对药物分子结构改变及其规律的一门学科。近些年来,新技术和新测试仪器的问世,大大促进了药物代谢的研究。世界上自70年代起创刊的关于药物代谢的专门杂志有Drug Metabolism Reviews (美),Xenobiotica (英),Drug Metabolism and Disposition (美)等。

本书根据大量文献资料,并结合作者研究工作的体会,着重论述了药物代谢领域的新成果。全书内容分为两个部分:第一部分系统阐述了药物代谢的基本理论及其在新药研究中的应用,包括药物代谢反应的类型与特点、药物代谢反应的立体选择性、影响药物代谢的因素、药物代谢与新药开发;第二部分详细论述了40多种药物在人体内的代谢途径及其药理学意义,包括抗菌、抗肿瘤药物、作用于中枢神经系统的药物、镇痛药物、作用于心血管系统的药物。进入90年代以来,我国药学科学的发展战略转变为以新药研究与开发为中心;近年来,国际上对手性药物的研究发生了重大转变,即转变为以研究单一对映体为主,本书的第一部分对这些动向给予了充分的注意,第二部分关于具体药物代谢的各章,即考虑到药理学分类,又考虑到保持各章的容量大体均衡。一方面,各个药物的代谢是相互独立的,读者可根据需要选读;另一方面,不同药物的代谢途径异同有着内在的联系,通过相互比较有助于了解药物代谢的一般规律。

本书参考了国内外有关专著如《药物代谢研究-意义、方法、应用》(主编:宋振玉,人民卫生出版社,北京,1990),Progress in Drug Metabolism (Ed.:Gibson GG, John Wiley & Sons, Chichester, 1991), Drug Metabolism-From Molecules to Man (Ed.:Benford DJ, et al., Taylor & Francis, London, 1987), Biotransformation von Arzneimitteln (Ed.:Pfeifer S, et al., VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1983), Arzneimittelwirkungen (Ed.:Mutschler E, WVG, Stuttgart, 1991)等。

药物代谢研究目前已成为药学科学非常活跃的前沿领域之一。但目前国内的研究工作相对比较薄弱,发表的论著不多,涉及具体药物代谢的有关资料仅在高等学校不同学科的教科书中零散地出现。希望本书作为一本系统的专业参考书将有助于弥补这一欠缺。作者努力使该书既有理论意义,又有资料价值,以促进该领域的研究,但由于水平有限,书中难免出现错误和不当之处,敬请读者提出宝贵意见。

本书中抗菌药物的代谢主要由沈阳药科大学黄海华副教授撰写,沈阳药科大学罗旭教授对本书的写作提供了指导和支持,中国医药科技出版社张智德同志对书稿的修改提出了许多有价值的意见。作者在此一并向他们表示衷心的感谢。

钟大放

1995年12月于沈阳药科大学

目 录

第一部分 药物代谢的基本理论及其应用

第一章 药物代谢反应的类型与特点	(1)
1.1 第一阶段代谢反应	(3)
1.1.1 氧化反应	(3)
1.1.2 还原反应	(6)
1.1.3 水解反应	(7)
1.2 第二阶段代谢反应	(8)
1.2.1 结合反应	(8)
1.2.2 甲基化反应	(11)
1.3 非酶促反应	(12)
1.4 药物代谢反应的特点	(12)
1.5 烃类结构氧化代谢反应的选择性	(14)
参考文献	(20)
第二章 药物代谢反应的立体选择性	(21)
2.1 立体选择性药物代谢的基本概念	(21)
2.1.1 底物立体选择性	(23)
2.1.2 产物立体选择性	(24)
2.1.3 底物-产物立体选择性	(25)
2.2 立体选择性药物代谢的机理	(28)
参考文献	(29)
第三章 影响药物代谢的因素	(31)
3.1 物种差异	(31)
3.2 给药途径与首过代谢	(33)
3.3 年龄与健康因素对药物代谢的影响	(34)
3.3.1 年龄的影响	(34)
3.3.2 肝功能失常的影响	(34)
3.3.3 肾功能失常的影响	(35)
3.4 遗传因素对药物代谢的影响	(35)
3.5 代谢相互作用	(36)
参考文献	(39)

第四章 药物代谢与药物设计	(4 1)
4.1 生物活化与生活毒性化	(4 1)
4.2 硬药、软药与前体药物	(4 3)
4.3 酯类前体药物设计举例	(4 7)
参考文献	(5 0)

第二部分 各类药物的代谢

第五章 抗菌、抗肿瘤药物	(5 1)
5.1 氨苄西林 (Ampicillin)	(5 1)
5.2 头孢噻肟 (Cefotyxime)	(5 3)
5.3 氯霉素 (Chloramphenicol)	(5 4)
5.4 红霉素 (Erythromycin)	(5 6)
5.5 甲基红霉素 (Clarithromycin)	(5 9)
5.6 灰黄霉素 (Griseofulvin)	(6 1)
5.7 异烟肼 (Isoniazid)	(6 3)
5.8 萘啶酸 (Nalidixic Acid)	(6 5)
5.9 环磷酰胺 (Cyclophosphamide)	(6 6)
5.10 氟脲嘧啶 (Fluorouracil)	(6 8)
参考文献	(7 0)
第六章 作用于中枢神经系统的药物	(7 4)
6.1 米帕明 (Imipramine)	(7 4)
6.2 阿米替林 (Amitriptyline)	(7 6)
6.3 卡马西平 (Carbamazepine)	(7 8)
6.4 氯丙嗪 (Chlorpromazine)	(8 1)
6.5 地西洋 (Diazepam)	(8 4)
6.6 苯巴比妥 (Phenobarbital)	(8 6)
6.7 丙戊酸 (Valproic Acid)	(8 8)
6.8 苯丙胺 (Amphetamine)	(9 1)
6.9 咖啡因 (Caffeine)	(9 3)
6.10 左旋多巴 (Levodopa)	(9 5)
参考文献	(9 7)
第七章 镇痛药物	(101)
7.1 吗啡 (Morphine)	(101)
7.2 美沙酮 (Methadone)	(103)
7.3 哌替啶 (Pethidine)	(104)
7.4 乙酰水杨酸 (Acetylsalicylic Acid)	(106)
7.5 对乙酰氨基酚 (Paracetamol)	(108)

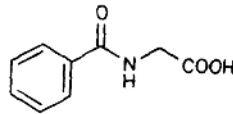
7.6 安替比林 (Antipyrine)	(110)
7.7 布洛芬 (Ibuprofen)	(112)
7.8 萘普生 (Naproxen)	(115)
7.9 保泰松 (Phenylbutazone)	(117)
参考文献	(118)
第八章 作用于心血管系统的药物	(122)
8.1 普萘洛尔 (Propranolol)	(122)
8.2 利多卡因 (Lidocaine)	(125)
8.3 普鲁卡因胺 (Procainamide)	(126)
8.4 普罗帕酮 (Propafenone)	(128)
8.5 地高辛 (Digoxin)	(131)
8.6 洋地黄毒甙 (Digitoxin)	(133)
8.7 硝酸甘油 (Nitroglycerin)	(136)
8.8 硝苯地平 (Nifedipine)	(138)
8.9 维拉帕米 (Verapamil)	(139)
8.10 卡托普利 (Captopril)	(141)
8.11 华法林 (Warfarin)	(143)
参考文献	(144)

第一部分 药物代谢的基本理论及其应用

第一章 药物代谢反应的类型与特点

药物代谢 (drug metabolism) 反应, 即药物的生物转化 (biotransformation), 是指药物在生物体内发生的有机化学反应。生物转化的产物称为代谢物。与一般条件下的化学反应相比, 药物代谢的反应途径和反应产物有其特殊性。

早在 19 世纪即已知, 进入动物或人体内的化学物质能够以改变了的的化学形式由尿中排出, 那时即有人自尿中分离出这类代谢物。一个著名的例子是 Liebig 于 1829 年由马尿中获得的马尿酸 (苯甲酰甘氨酸), 它是苯甲酸的一种代谢物。



苯甲酰甘氨酸

尽管如此, 人们对于药物代谢的酶反应机理的认识却大部分来自近 30 年。已经证明, 实际上每个体细胞均有生物转化的能力。人体内对于药物代谢重要的器官包括肾、肠、肺、血液和皮肤, 但首要的是肝脏, 它含有大部分代谢活性酶, 并且由于它的高血流量, 使其注定成为生物转化的器官。决定生物转化的酶集中存在于肝细胞的内质网膜系统, 在大量的肝线粒体内也含有在代谢中起作用的酶。在生物转化之后, 代谢物富集于内质网膜的空腔之中, 并由此被转运到高尔基体 (细胞的排泄器官)。然后, 代谢物或是由胆汁、或是向血流排出, 图 1-1 是一个肝细胞的结构简图^[1]。

表 1-1 列出了肝中含有的在药物代谢中起重要作用的酶类。与催化中间物质代谢的酶相反, 这些酶对底物的专一性并不严格, 并且除了药物之外还能转化机体的内源性物质。

表 1-1 肝中存在的几种重要的药物代谢酶

细胞色素 P450 (cytochrome P450)
NADPH-细胞色素 P450 还原酶 (NADPH-Cyt P450-reductase)
环氧化物水合酶 (epoxide hydratase)
UDP-葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronyl transferase)
谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathion-S-transferase)
醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase)

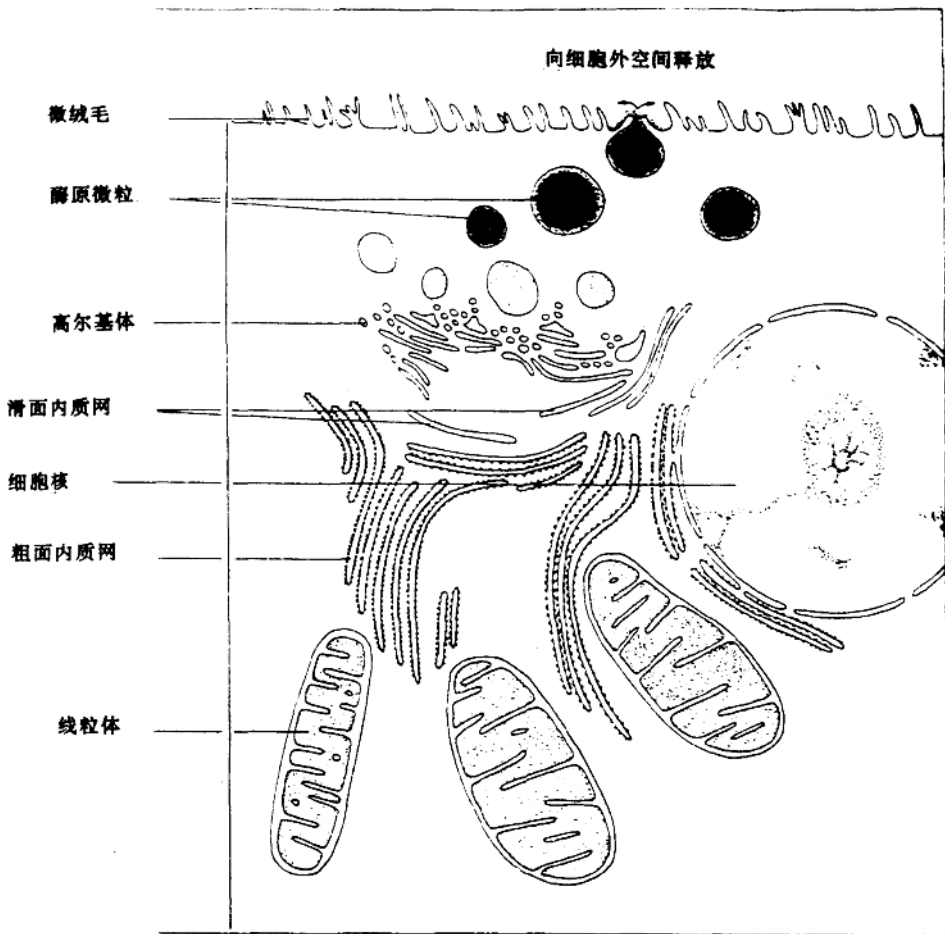


图 1-1 肝细胞的组成图示

药物代谢反应从根本上可分为两种类型，即在药物分子上产生结构改变的反应和结合反应^[1-6]。前一类反应称为第一阶段 (phase I) 反应，包括药物的氧化、还原和水解反应。通过这些反应生成初级代谢物，使药物分子的活性改变，但通常尚未被完全抑制。后一类反应是指药物或由第一阶段反应生成的初级代谢物与体内物质的结合反应，称为第二阶段 (phase II) 反应。通过这些结合反应，几乎使所有的药物完全失活，并且增加了水溶性，变得易于排泄。

1.1 第一阶段代谢反应

1.1.1 氧化反应

在第一阶段代谢反应中,氧化反应比所有其他反应都重要得多。表 1-2 列出了主要的氧化代谢反应。

氧化代谢反应主要由肝微粒体单加氧酶(monooxygenase)催化。单加氧酶系的核心组分是细胞色素 P450 或它的同功酶。细胞色素 P450 是附在细胞膜上的血红蛋白,其名称源于以 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 还原并与 CO 平衡后对波长为 450nm 的光线产生最大吸收。此外参与向底物传递氢的还有 NADPH-细胞色素 P450 还原酶和 NADPH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸),它们起提供电子的作用。氧化反应进行时,血红素的中心铁离子的化合价从 Fe^{3+} 变为 Fe^{2+} ,再变回 Fe^{3+} 。分子态氧被转变为氧化物状态,然后,一个氧原子被转移到底物上,另一个氧原子则通过接受质子还原为水。

表 1-2 主要的氧化代谢反应

酶 类	底 物	反 应 类 型
单加氧酶 (如细胞色素 P450)	芳香族化合物	羟基化
	脂肪族化合物	羟基化
	N-, O-, S-原子	脱烷基化
	胺	脱氨氧化
	N-, S-, As-, P-, Si-原子	氧化
醇脱氢酶	醇	醇氧化
醛脱氢酶	醛	醛氧化

目前认为芳香环羟基化的分子机理如图 1-2 所示。首先形成过氧化物,在此基础上形成两性离子的中间体,这一中间体可经两种途径重排生成酚。在脂肪族化合物侧链上,多数情况下是端位或 $\omega-1$ 位的碳原子发生氧化,在 1.5 节中将对此进行深入讨论。

杂原子(N, O, S)上脱烷基氧化是常见的由细胞色素 P450 催化的药物代谢反应。以胺类为例,活化的氧原子进攻 α -碳原子生成 α -羟基胺,后者迅速分解为相应的胺与醛、酮。叔胺比仲胺更易于发生脱烷基反应。醚的脱烷基氧化反应过程与此相似。

伯胺化合物的脱氨氧化反应同样经过 α -羟基胺的步骤,分解生成醛(酮)和氨。这一反应由微粒体中的单胺氧化酶催化。该酶是依赖于 NADPH 的黄素蛋白,也存在于线粒体中。N, S, As 和 P 的氧化反应大部分由细胞色素 P450 催化,生成相应的氧化物。此外含 Si 化合物可被单加氧酶转化生成硅醇。N 的氧化代谢特别受到重视,原因之一是经此途径可能生成具有强烈反应性和毒性的分解产物。由伯胺首先生成羟胺,再继续氧化生成亚硝

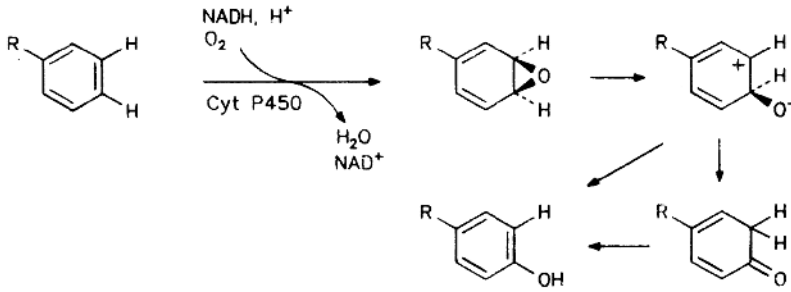


图 1-2 细胞色素 P450 催化的芳香化合物氧化反应机理

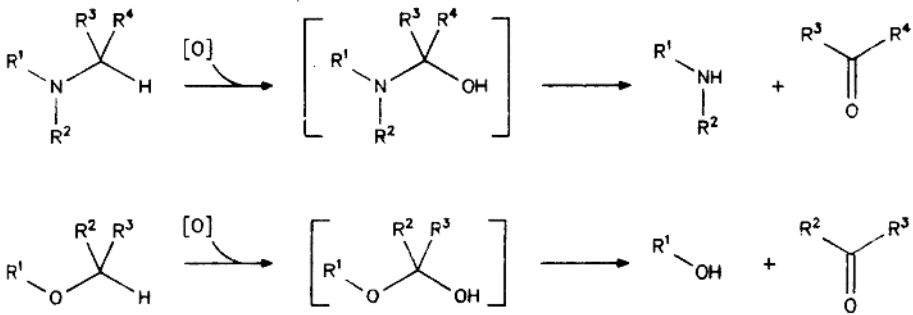
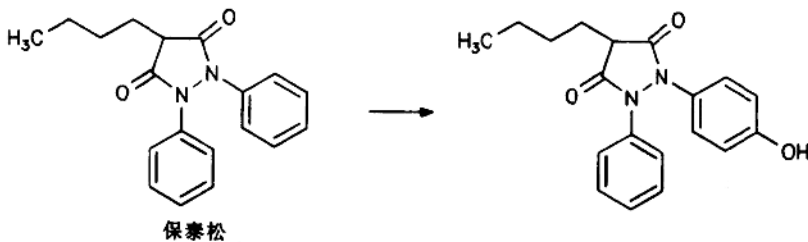


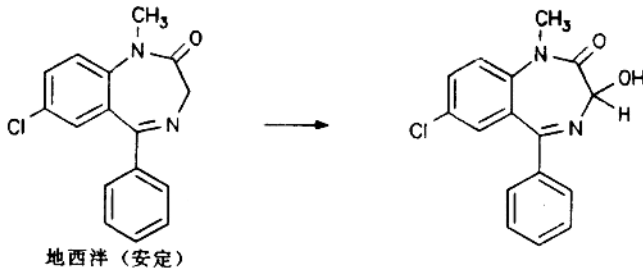
图 1-3 胺和醚的脱烷基氧化反应

基和硝基化合物。仲胺同样可氧化生成羟胺。由叔胺可生成 N-氧化物，仲胺和叔胺的 N-氧化反应是由不依赖于细胞色素 P450 的 N-氧化酶催化的（图 1-3）。醇氧化为醛或酮的反应由依赖于 NAD^+ 的醇脱氢酶催化，大多具有较强的底物专一性。伯醇脱氢的速度明显比仲醇快。醛大多由醛脱氢酶迅速继续氧化为羧酸，醛脱氢酶也依赖于 NAD^+ 。通过抑制此酶，比如使用双硫仑（戒酒硫），使饮酒后醛在体内的浓度升高，因为它不能再被继续氧化为羧酸，后果是血压下降和恶心。图 1-4 列举了保泰松等 9 个药物氧化代谢反应的例子。

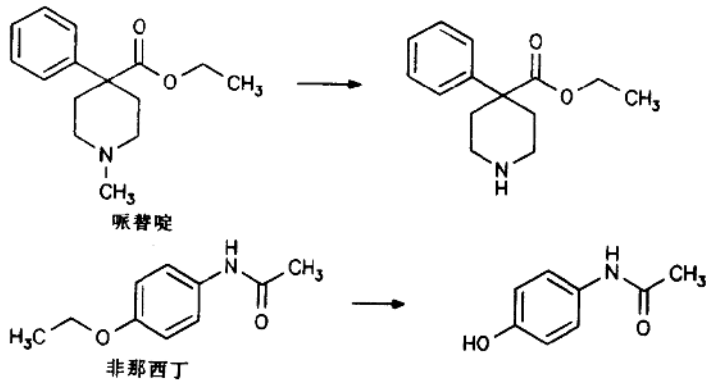
(1) 芳香结构的羟基化



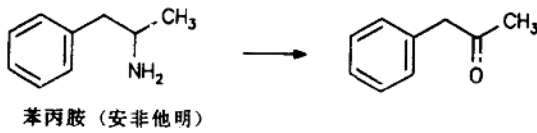
(2) 脂肪结构的羟基化



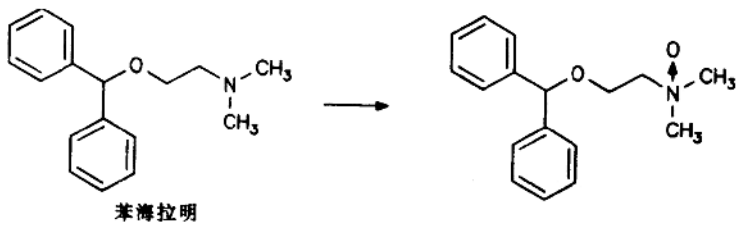
(3) N-, O-脱烷基化

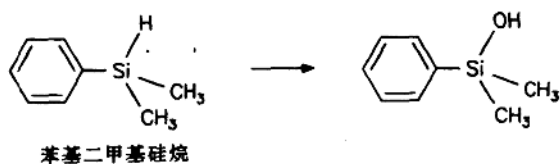


(4) 脱氨氧化

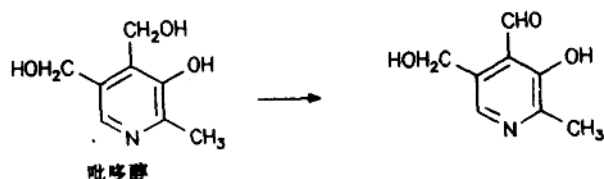


(5) N-, S-, As-, P-, Si-氧化





(6) 醇氧化



(7) 醛氧化

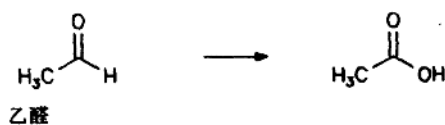


图 1-4 药物的氧化代谢反应举例

1.1.2 还原反应

药物代谢的还原反应机理尚未得到彻底阐明。例如，尚未知所有参与将硝基化合物还原为伯胺反应过程的酶系。但已知对于第一步反应还原为亚硝基化合物，似乎是微粒体的 NADPH-细胞色素还原酶在起作用，该酶很可能也参与脂肪族卤素化合物的脱卤素还原反应；偶氮化合物的还原反应涉及的酶也具有细胞色素 P450 的特点。醛可通过前述的醇脱氢酶被还原为醇。该酶既催化正向、又催化逆向反应。表 1-3 列出了主要的还原代谢反应的酶与底物之间的对应关系，图 1-5 给出了几个药物还原代谢反应的例子。

表 1-3 主要的还原代谢反应

还 原 酶	底 物
NADPH-细胞色素 P450 还原酶	硝基化合物
	偶氮化合物
	含卤素化合物
醇脱氢酶	醛

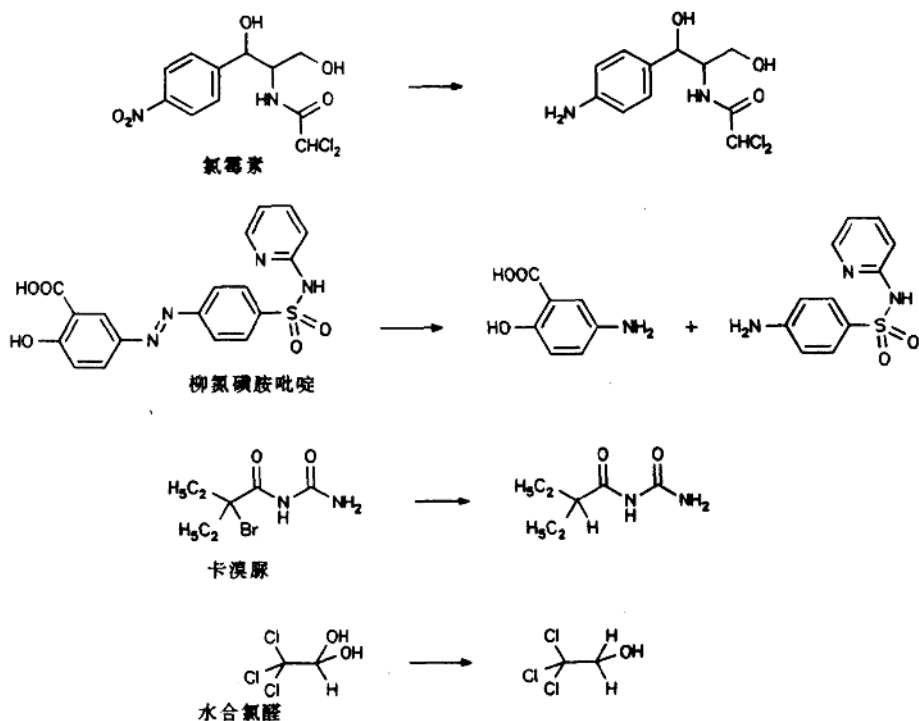


图 1-5 药物的还原代谢反应举例

1.1.3 水解反应

许多重要药物的代谢过程包括水解反应。

表 1-4 主要的水解代谢反应

酶 类	底 物
酯 酶	酯 酰胺
糖苷酶	缩 醛
环氧化物水合酶	环氧化物

脂肪族酯可被血清酯酶（伪胆碱酯酶）迅速分解。通过在酯官能团附近导入具有空间位阻的取代基可部分地起到保护作用。同一类酶也可使脂肪族酰胺水解，但进行得特别缓慢。芳香族酯或酰胺的水解通过芳香酯酶进行，糖苷水解通过特异性的糖苷酶进行。环氧

化合物水合酶与单加氧酶一起够成一个复合酶系，它将环氧化物代谢为邻位二醇。这一反应对多环芳烃的致癌环氧化物起到解毒作用。表 1-4 列出了主要的水解代谢反应。图 1-6 给出了几个药物水解代谢反应的例子。

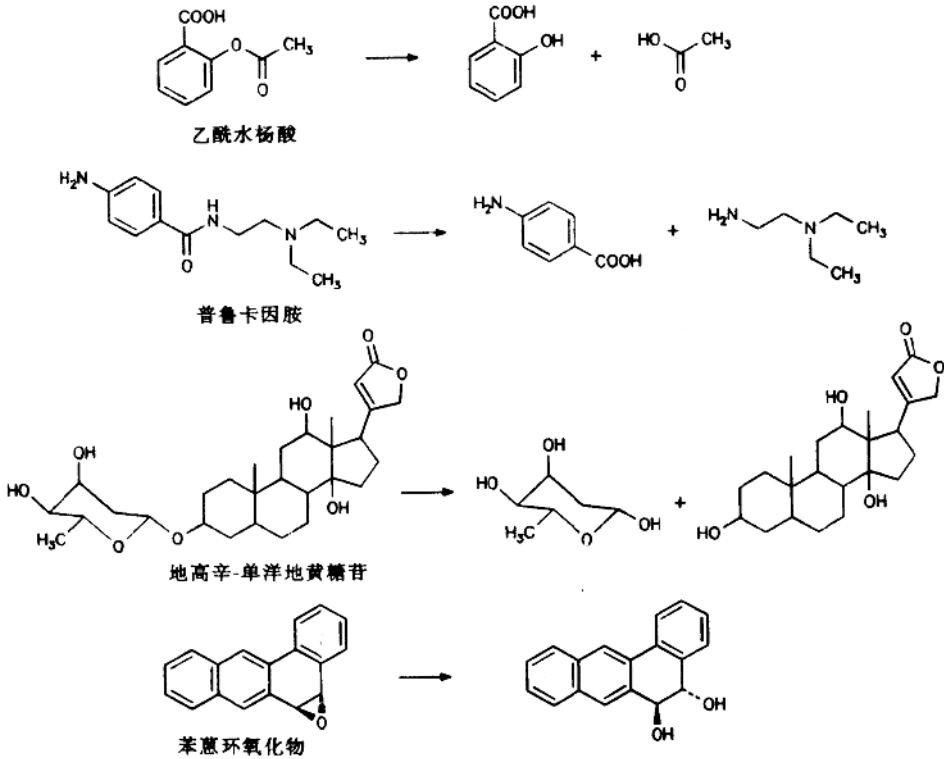


图 1-6 药物的水解代谢反应举例

1.2 第二阶段代谢反应

1.2.1 结合反应

在结合反应 (conjugation) 中，体内物质通过转移酶 (transferase) 与具有羟基、氨基、巯基或羧基的药物结合。表 1-5 列出了主要的结合代谢反应。

药物分子中参与结合反应的官能团常常由第一阶段代谢反应形成。作为规则，参与反应的体内物质与作为反应物的药物分子二者中必须有一个以活化态存在或被激活。环氧化物是一个例外，由于它具有高度的反应活性，可直接与谷胱甘肽结合。除了少数例外 (如

磺胺药的N-乙酰基结合物),第二阶段代谢反应的产物一般具有较高的水溶性,故能迅速地经肾排泄。在经胆汁排泄时,一些代谢产物(如葡萄糖苷酸)在大肠杆菌的作用下经过水解反应重新分解为第一阶段产物,并经肠道重新吸收。这一过程称为肝肠循环。

表 1-5 药物代谢过程中主要的结合反应

转 移 酶	内源反应物	结合基团
UDP-葡萄糖醛酸转移酶	活化的葡萄糖醛酸	羟基、氨基、羧基、巯基
硫酸转移酶	活化的硫酸	羟基
N-乙酰基转移酶	活化的醋酸	伯氨基
甘氨酸-N-酰化酶	甘氨酸	羧基
谷胱甘肽转移酶	谷胱甘肽	亲电结构、巯基

第二阶段代谢反应中药物与β-D-葡萄糖醛酸的结合反应非常重要。肝脏中多种UDP-葡萄糖醛酸转移酶可催化该类反应。这些酶存在于内质网中,直接与细胞色素P450相邻,故羟基化的第一阶段代谢产物可立即被部分地葡萄糖醛酸化。至今尚不清楚葡萄糖醛酸转移酶是否为完全非专一性的。葡萄糖醛酸基团在体内通过脲嘧啶二磷酸葡萄糖氧化生成,其活化形式是UDP-α-D-葡萄糖醛酸(图1-7),然后通过转移酶将活化的葡萄糖醛酸联结到含有羟基、氨基、羧基或巯基的药物分子上。

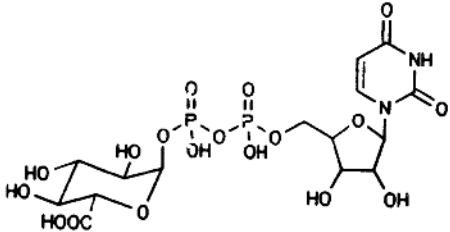


图 1-7 UDP-α-D-葡萄糖醛酸

当底物中含羟基和氨基时,可形成具有糖苷性质的葡糖苷酸(缩醛型)。除O-、N-葡糖苷酸外,还发现有S-、C-葡糖苷酸,但最后一种情形极为少见(如保泰松的结合代谢反应)。羧基可形成酯型的葡糖苷酸(图1-8)。

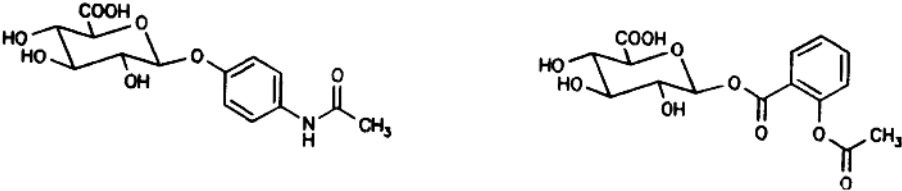


图 1-8 对乙酰氨基酚的缩醛型(左)与乙酰水杨酸的酯型(右)葡糖苷酸

硫酸结合物来自于活化的硫酸。硫酸在体内通过与 ATP 反应被活化,其活化形式是 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸酯 (PAPS, 图 1-9)。

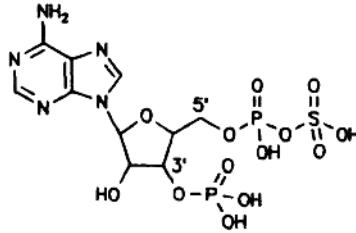


图 1-9 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸酯

硫酸通过硫酸转移酶被结合到酚羟基或醇羟基上,但与葡萄糖醛酸结合相比,后者对代谢物的竞争力更强,故形成葡糖苷酸的途径往往占优势。各种硫酸转移酶主要存在于肝脏中,但也存在于肾和间隙组织中。这类酶的天然底物是体内的甾体激素和软骨素等,酚羟基最易与硫酸结合。另一方面,体内硫酸酯酶活性较强,形成的结合物容易被酶解而脱掉硫酸。

伯胺(如磺胺类)与活性醋酸(乙酰辅酶 A)反应,生成乙酰化物的结合反应是该类化合物的重要代谢反应。催化这一反应的酰基转移酶(N-乙酰基转移酶)主要存在于肝脏的水溶性成分中。N-乙酰基转移酶的含量由遗传决定,是区分快速或慢速“乙酰化者”的标志(第三章 3.4 节)。

甘氨酸-N-酰化酶也属于酰基转移酶,它的作用是将甘氨酸与活化的羧基化合物结合。该酶既存在于肝脏的可溶性成分中,又存在于细胞线粒体中。羧基的活化由辅酶 A 通过消耗一分子 ATP 实现(图 1-10)。

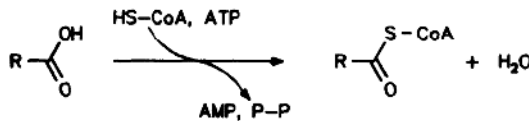


图 1-10 羧酸在体内的活化

除甘氨酸外,还发现另外两种生理的氨基酸(谷氨酸和氨基乙磺酸)也可作为第二阶段代谢反应结合物组分(图 1-11)。例如,谷氨酰胺可与活化的苯甲酸结合,而氨基乙磺酸的生理结合物是胆酸。由于体内可供利用的氨基酸有限,因此这些代谢途径并不十分重要。

在毒理学上有重要意义的是谷胱甘肽(三肽: Gly-Cys-Glu)与活化的缺电子分子的结合反应。在谷胱甘肽转移酶的作用下,药物首先形成谷胱甘肽结合物,后者分解掉甘氨酸和谷氨酸而转变为半胱氨酸的结合物,接着乙酰化生成硫醇尿酸衍生物。对乙酰氨基酚的代谢过程中出现具有肝毒性的 N-乙酰基对苯醌亚胺,上述反应对其解毒具有重要作用(图

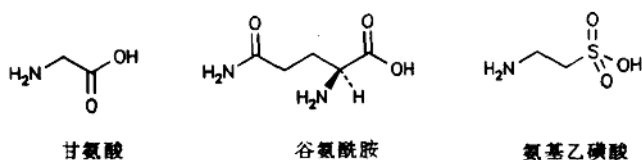


图 1-11 可作为结合物组分的氨基酸

1-12)。

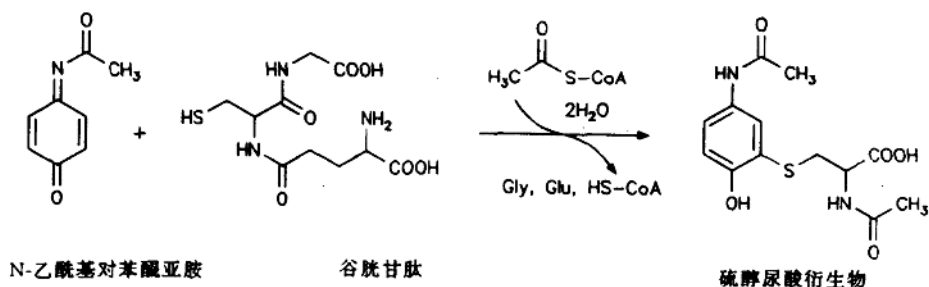
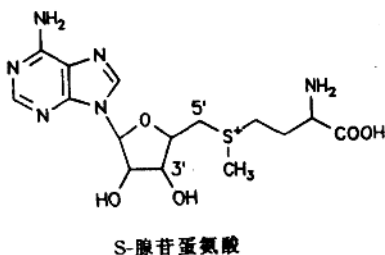


图 1-12 对乙酰氨基酚代谢中生成的硫醇尿酸衍生物

1.2.2 甲基化反应

从形式上看,甲基化反应也属于第二阶段代谢中的结合反应。但与其他结合反应相反,相应的甲基化产物的物理化学性质与第一阶段代谢物的性质相差无几。反应由甲基转移酶催化, S-腺苷蛋氨酸 (SAM) 提供甲基。



由儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 催化的儿茶酚 (邻苯二酚) 类化合物的甲基化具有特殊意义。在体内间苯二酚不被甲基化,一元酚类和硫醇也不被甲基化。N-甲基化还在生理过程中具有重要意义,如使去甲肾上腺素转化为肾上腺素。

1.3 非酶促反应

药物在体内不经酶催化而生成的初级或次级代谢物,称为非酶代谢物(metabonate),一般涉及环合、重排、降解等反应。如美沙酮的主要代谢产物是一吡咯啉衍生物,它经过两步反应生成:首先发生N-去甲基化生成仲胺,然后发生闭环反应(图1-13)。

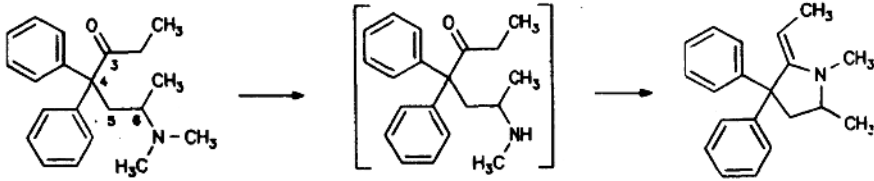


图 1-13 美沙酮非酶代谢物的形成

1.4 药物代谢反应的特点

药物代谢过程由两方面因素所决定:一方面生物系统装备有全套结构(如膜系统)和工具(酶),使其能够对药物实施具有明确定义的影响(分布、代谢、消除);另一方面药物分子具有某些结构特征与生理化学性质(如作为一特定酶的底物的能力),这直接影响到它在生物系统中被处理的方式。作为特殊条件下的有机化学反应,药物代谢反应具有如下一些特点。

(1) 底物非专一性的生化反应

药物代谢酶系似乎能够对无限结构变化的分子的特定部位与官能团发挥作用。体内有关酶系失去了底物专一性,这对于全面保护机体不受外界毒素的侵害是一个有利的性质。必然伴随的是,这种酶促反应的速度较之体内生理性物质(如营养物质)的“正常”代谢途径的速度要低好几个数量级,这恰好提供了大多数药物发挥作用所需的时间。从药物治疗与实验研究的时间尺度看,大部分药物被代谢的程度从中等到显著甚至完全,这远远超出了药物在体外化学环境(如溶液)中分解的速度。

(2) 氧化过程占据主导地位

从生物化学的角度看,动物机体是一个反应器,其复杂程度虽尚超过我们目前的认识水平,但它的基本原则是碳原子的受控氧化。含碳有机物分子的氧化是动物机体的重要能源,而对绝大多数药物而言,低氧化态的碳原子是其分子的基本组成部分。所以不足为奇,在药物代谢反应中,氧化过程占据了主导地位,有必要对这类反应给予特殊关注。在1.5节中将进一步讨论药物烃类结构氧化代谢的一些规律。

细胞色素P450是药物代谢酶中最具活性的一组,它们也在前致癌剂和前致突变剂的活化中起主要作用。临床上使用的大部分药物被P450代谢至某种程度。