

细胞色素 P450 酶系与药物代谢的相互作用

浙江省慈溪市人民医院药剂科(315300) 徐月萍

药物在体内代谢,不论是哪一种方式,都有酶的参与。与药物代谢关系最大的是细胞色素 P450 酶系,它主要存在于人体肝脏的微粒体中,故也称为肝微粒体酶。细胞色素酶是一种以铁卟啉为辅基的蛋白质(cytochrome protein),属于 b 族细胞色素,因还原型 P450 与一氧化碳的复合物 P450-CO 在 450 nm 处有一强吸收峰,故而得名细胞色素 P450^[1]。该酶有许多同工酶,故称细胞色素 P450 酶系,简称为 CYP450S。

1 命名方法与分类

1.1 CYP450S 的命名方法

第一个数字表示族,第二个英文字母表示亚族,第三个数字表示某种特定的酶,如 CYP2D6^[2]。

1.2 CYP450S 的分类

CYP450S 是一组由许多同工酶组成的超基因大家庭,随着分子生物学的发展和人类基因组计划的完成,人类编码 CYP450S 的基因已基本明确,由 17 个基因家族,42 个亚家族,55 个基因,29 个假基因组成。

1.3 与药物代谢关系密切的酶

1.3.1 CYP1A2 :CYP1A2 是一种由多环芳香烃诱导的 CYP 亚型,主要在肝脏表达,人类 CYP1A2 的含量约占肝脏 CYP450S 总量的 13%^[3],参与咖啡因(估计 90% 以上的咖啡因清除由该酶介导)、非那西丁、醋氨酚、17 β -雌二醇、普洛萘尔、维拉帕米、硝苯地平、丙咪嗪等 20 几种药物的代谢,并且在十几种前致癌物的激活或灭活中发挥重要作用,其活性与药物的疗效或毒性及某些肿瘤的易感性密切相关。CYP1A2 的活性个体差异大,受非遗传因素的影响,且有明显的种族及性别差异^[4]。

1.3.2 CYP2A6 :CYP2A6 是 CYP2 家族的主要酶,由 Yun 等^[4]于 1991 年从人肝微粒体中分离出,CYP2A6 约占成人 CYP450S 的 4%,该酶参与香豆素的羟化反应及 7-乙氧基香豆素(7-ethoxycoumarin)的 O-去烷基反应,CYP2A6 只在成人肝脏中被检测到,而胎儿时期无此亚型的表达^[5]。

1.3.3 CYP2C :CYP2C 是非常复杂的、含有多种基因成分、是比较庞大的家族,包括 CYP2C8、

CYP2C9、CYP2C10、CYP2C19 四个亚型,CYP2C 占成人 CYP450S 总量的 20% 左右^[6],神经系统药物主要由 CYP2C 代谢,主要有巴比妥类、安定、丙咪嗪等,另外甲苯磺丁脲、奥美拉唑、萘普生、布洛芬等镇痛药、S-华法令等 30 多种药物亦主要由 CYP2C 代谢^[7]。在早期研究中发现,CYP2C9 在 S-美芬妥因(S-MP)的 4-羟化反应中的作用较小,在 R-美芬妥因(R-MP)的羟化反应中起较大作用,另外其作用底物还包括巴比妥类药物、甲苯磺丁脲、S-华法令、三甲双酮、苯并芘、双氯芬酸、布洛芬、丙咪嗪、托拉塞米、大麻。CYP2C19 是 S-MP 4-羟化酶,在 MP 代谢中起着重要作用。S-MP 羟化代谢主要是由单基因 CYP2C19 编码表达的 CYP2C19 酶蛋白介导,且其羟化代谢不仅存在个体差异、种族差异及性别差异,还具有多态性,即快代谢型(extensive metabolizer,EM)和慢代谢型(poor metabolizer,PM),白种人中的 PM 发生率为 3%~5%,东方人中 PM 发生率为 13%~23%,黑人介于白种人和东方人之间^[8]。CYP2C 亚族中的酶均可被诱导,长期应用 MP 可发生自身诱导。

1.3.4 CYP2D6 :CYP2D6 在肝脏中占 CYP450S 总量的 2%,在胚胎期即有表达^[7],儿童 5 岁时该酶活性可达到成人的 2/3,参与阿米替林、氯丙米嗪、氟哌啶醇、苯乙双胍、可待因、丙咪嗪、异喹胍等 80 余种药物及某些环境中毒性化合物的代谢^[9]。由于 CYP2D6 基因的遗传多态性,其在体内活性有极大的个体和种族差异,其基因存在 20 多种突变,从而影响了 CYP2D6 的稳定性和表达。

1.3.5 CYP2E1 :CYP2E1 在肝脏中占 CYP450S 总量的 7%^[10],是 CYP450S 中的重要成分,是许多低分子有机化合物及药物在体内的主要代谢酶,如乙醇、萘氟烷、氯唑沙宗、氟烷、对乙酰氨基酚、7-氟烷、甲氧氟烷、异氟烷及烟草中的许多成分等均通过 CYP2E1 在体内进行生物转化^[11],乙醇是该酶的底物又是该酶的诱导剂,该酶在人胚胎期未发现表达,但人胚胎细胞培养 4 d 后即可检测到该酶的活性,在胎儿出生前 24 h 开始有代谢氯唑沙宗的能力^[11]表明 CYP2E1 是在人出生后很快自体产生

的。

1.3.6 CYP3A4 :CYP3A4 是成人肝 CYP450S 中最重要成分 约占 CYP450S 总量的 30% ~ 40%^[12], 居第一位。该酶在许多内外源化合物的代谢中起着重要作用, 参与红霉素、尼莫地平、利多卡因、环孢素、奥美拉唑、可的松、雌二醇、HMG-CoA 拮抗剂等 38 个类别共 150 多种药物在体内的代谢^[13], 还参与部分前致癌物的活化。

2 代谢性药物相互作用

代谢性药物相互作用是指两种或两种以上药物在同时或前后序贯用药时, 在代谢环节产生作用的

干扰, 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。药物间相互作用中最常见的两种原因是 CYP450S 的诱导和抑制。代表性的酶诱导剂和抑制剂: 见表 1。酶的诱导可增加生物转化率, 从而降低药物的浓度, 通常表现为药物作用降低, 若代谢形成活性药物则可增加药物的作用或毒性。酶的抑制可增加药物的浓度, 延长药理作用时间, 引起药物毒性反应的增加。酶的诱导或抑制数量有个体差异, 种族、年龄、疾病、基因的多态性、诱导剂的半衰期和剂量, 以及肝功能等都对其有影响。

表 1 部分 CYP450 酶及其代表性底物 酶诱导剂 抑制剂

CYP450	底物	诱导剂	抑制剂
1A2	咖啡因、阿米替林、氯丙咪唑、氯氮平、氟哌啶醇、利多卡因、慢心律、萘普生、非那西汀、心律平、氨茶碱、异博定、R-华法令	苯巴比妥、苯妥英钠、利福平、奥美拉唑	西米替丁、异烟肼、氟伏沙明、诺氟沙星、环丙沙星
2A6	香豆素		
2C	双氯芬酸、布洛芬、氯沙坦、苯妥英钠、甲苯磺丁脲、S-华法令、地西洋、美芬妥因、丙咪唑、奥美拉唑、氯胍	苯巴比妥、利福平	磺胺苯吡唑、氟康唑、酮康唑、氟西汀、氯霉素、甲硝唑
2D6	可待因、卡托普利、右美沙芬、右芬氟拉明、氟西汀、慢心律、马普替林、心律平、曲马多、异喹胍	巴比妥类、利福平	氟西汀、帕罗西汀、苯海拉明、奎尼丁、特比奈芬
2E1	对乙酰氨基酚、乙醇、氯咪沙宗、氟烷	乙醇、异烟肼	二乙二硫氨基甲酸酯
3A4	息斯敏、西沙比利、环磷酰胺、环孢素、硫氮萘酮、可的松、阿霉素、雌二醇、辛伐他汀、伊曲康唑、酮康唑、利多卡因、紫杉醇、心律平、奎尼丁、特非那丁、他莫昔芬、长春碱、氨茶碱	卡马西平、地塞米松、苯巴比妥、苯妥英钠、利福平	酮康唑、伊曲康唑、葡萄柚汁、氟西汀、氟伏沙明、异博定、红霉素、克拉霉素、Mibefradil

2.1 诱导: 当一种药物通过同一种或不同种酶的途径刺激合用药物的生物转化时即发生诱导, 如利福平诱导 CYP3A4、CYP2C9、CYP1A2。诱导剂通常对特定的 CYP 酶有专属性, 有时, 一种药物除可对其他药物产生诱导的作用外, 也可诱导自身的生物转化, 如乙醇既是 CYP2E1 的诱导剂, 又是该酶的目标物。诱导作用可在治疗的前 2 d 内出现, 但通常合成新的酶需要 1 周多时间, 此时可产生最大疗效。诱导作用的起始时间也由药物的半衰期($T_{1/2}$)决定^[14]。

2.2 抑制: 常见的竞争性抑制, 发生在两种以上药物竞争同一种酶时, 其临床意义主要由药物的相对浓度和其他多种特异性因素决定, 如西米替丁和环丙沙星都是 CYP1A2 对茶碱代谢的抑制剂, 但西米替丁对茶碱代谢的抑制作用比环丙沙星大得多。有些药物可与不同的 P450 酶相结合或作为其竞争性

抑制剂, 如奎尼丁可暂时将异喹胍的快乙酰化转为慢乙酰化, 但奎尼丁本身却不被 CYP2D6 代谢, 而是被 3A4 代谢^[14]。其次是非竞争性抑制作用。一些药物经 CYP450 代谢活化后成为抑制性化合物, 再与 CYP450 形成相对稳定的复合物, 使 CYP450 处于一种非活性状态。由于作用时间相对较长, 这种相互作用具有更大的临床意义^[14], 如大环内酯类药物, 特别是红霉素及前体药物与 CYP3A4 形成 P450-MI 络合物而抑制 CYP3A4 的活性, 从而降低一些也经 CYP3A4 代谢的并用药物的清除, 如茶碱经 CYP3A4、1A2 代谢, 当 CYP3A4 被红霉素抑制时, 则茶碱就转向 CYP1A2 代谢。但 CYP1A2 具有很大的个体差异, 酶活性较低的人更易发生药物间的相互作用。再是不可逆转的抑制作用, 其机制可能与 P450-MI 络合物形成有关。如近年来报道较多葡萄柚汁中的呋喃香豆素类对 CYP3A4 的抑制

作用而导致钙通道阻滞剂、HMG-CoA 拮抗剂、环孢素、特非那丁、西沙必利等的血药浓度明显增加所造成的毒性反应。酶抑作用的产生依赖于抑制剂的半衰期,抑制剂血浓度达稳态时间和被抑制药物血浓度达到稳定所需时间,如氯霉素和西米替丁分别是 CYP2C9 和 CYP1A2 的抑制剂,单剂量即可在 24 h 内抑制目标药物的代谢,而安碘酮也是 CYP2C9 的抑制剂,由于其长半衰期,导致酶抑相互作用需要数月才发生,同样,若病人停用具有长半衰期的酶抑药物后,再接受目标药物的治疗,此时需要考虑仍有可能发生相互作用,如停用 mibefradil 后服用硝苯地平导致死亡 1 例^[15]。酶抑作用最易导致代谢性药物相互作用,好多的药疗事件都与酶抑作用有关,如 20 世纪 80 年代的特非拉定和近期巴斯亭事件就是前车之鉴。

代谢性药物相互作用在药品不良反应中占有很大比例。过去由于对这方面认识不够,对这些不良反应的出现总认为是每人的个体差异,特别是当病人服用酶抑制剂一段时间后再加服目标药物,此时会产生更大的不良反应,其实这些不良反应与每个病人的基因、多态性、酶促、酶抑作用等有关。随着生物技术的发展,这方面工作有了突破性进展,假如对每一患者能进行全基因组范围内的有关药物基因的筛选,明确酶促、酶抑作用的关系,则由代谢性药物相互作用所致的不良反应就可避免。目前,已经把代谢性药物相互作用作为申报新药的必备项目,这一前瞻性的早期预防有非常重要的现实意义。但是新药在研制中时间与范围有一定的局限性,当产品上市后仍应密切观察各种不良反应。对病人进行个体化的全基因组范围内有关药物基因筛选还为时过早,如何避免一些目前已知的代谢性不良反应的发生是当务之急。最容易做到的是合理选用现有的同类药品,因为肝药酶与药物分子的结合和催化能力必然与药物的结构特征密切相关,即使是同一类药品,它们的酶学基础也可能存在差异。所以,认识同类药品的药物代谢基础,做到合理选用,能避免药物相互作用可能引起毒副作用或疗效下降,如喹诺酮类的环丙沙星、依诺沙星与某些药物合用时发生相互作用较多,以氧氟沙星、洛美沙星代替上述二

药,则相互作用就会少发生或者不发生。

参考文献

- 徐淑云. 现代实用临床药理学. 北京: 华夏出版社, 1997. 18.
- Nelson DR, Koymans I, Kamataki T, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, 1996, 6: 1.
- 舒炎, 周宏灏. 细胞色素 P450 药物氧化代谢酶的遗传药理学进展. 见: 汪永铭, 苏定冯, 编. 药理学进展. 北京: 科学出版社, 2000. 19-31.
- Yun CH, Shimada T, Guengerich FP. Purification and characterization of human liver microsomal cytochrome P-450-2A6. *Mol Pharmacol*, 1991, 40: 679.
- Maenpua J, Rane A, Raunio H, et al. Cytochrome P450 isoforms in human foetal tissue related to phenobarbital-inducible forms in the mouse. *Biochem Pharmacol*, 1993, 45: 899.
- Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, et al. Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 270: 414.
- Spatzenegger M, Jaeger W. Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug-metabolism. *Drug Metab Rev*, 1995, 27: 397.
- 周宏灏. 分子遗传药理学. 见: 周宏灏, 编. 分子药理学. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1999. 224-251.
- Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors. *Drug Metab Rev*, 1997, 29: 413-580.
- Roberts BJ, Song BJ, Soh Y, et al. Ethanol induces CYP2E1 by protein stabilization. *J Biol Chem*, 1995, 270: 29632.
- Vieira IM, Sonnier, Cresteil T. Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem*, 1996, 238: 247.
- Imaoka ST, Yamada T, Hiroi K, et al. Multiple forms of human P450 expressed in *Saccharomyces cerevisiae*: systematic characterization and comparison of the rat. *Biochem Pharmacol*, 1996, 51: 1041.
- Yamano S, Tatsuno J, Gonzalez FJ. The CYP2A3 gene product catalyzes coumarin 7-hydroxylation in human liver microsomes. *Biochemistry*, 1990, 29: 1322.
- 刘萍, 迈强. 细胞色素 P450 酶系对药物生化转化的作用. 国外医药合成生化制剂分册, 2000, 21(5): 303.
- 姚彤炜, 曾苏, 周叔. 药物代谢与药物相互作用. 杭州: 浙江大学出版社, 2001. 5.

(收稿日期: 2002-05-27)