

疾病对药物体内代谢过程的影响

【作者】 党国宏¹ 刘治军²

1 陕西省延安市中医院内科 (延安 716000)

2 卫生部北京医院药学部 (北京 100730)

【摘要】 疾病可影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程。本文基于 Medline 发表的相关研究, 重点介绍短肠综合征、囊性纤维化和肝胆疾病等对药物体内代谢过程的影响。短肠综合征和囊性纤维化都显著影响药物的吸收和肠肝循环, 而肾病、胆囊炎或胆囊手术可能影响药物的排泄。肝病影响药物代谢的肝药酶 (P450 同工酶)。疾病对药物代谢的影响, 可能导致药物治疗无效或者中毒, 引起严重后果。因此临床应该了解疾病对药物代谢影响的基本知识, 治疗中主动调整给药方法和剂量, 提高药物治疗效率, 减少药源性的损害。

【关键词】 药物代谢; P450 同工酶; 囊性纤维病; 短肠综合征

【中图分类号】 R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0036-08

Effects of disease on drug metabolism in vivo

【Writers】 Dang Guo-hong Liu Zhi-jun

【Abstract】 Diseases may affect the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs in vivo. Based on the researches collected by Medline, this review mainly introduces the effects of short bowel syndrome, cystic fibrosis, liver and gall disease on drug metabolism. Cystic fibrosis and short bowel syndrome could significantly affect drugs' absorption and influence drugs' enterohepatic circulation, while kidney disease, cholecystitis or gallbladder operation might delay certain drugs' excretion. Liver diseases usually affect cytochrome P450 isoenzyme, which is the main metabolism enzyme for drugs. Diseases may directly cause invalid therapy or increased drug toxicity and induce serious consequences by altering drug pharmacokinetics. Therefore, the health care providers should learn more about the basic knowledge of disease-induced drug metabolic alteration, actively adjust the administration dose of drugs, improve the drug therapeutic efficiency and reduce the drug-induced damage.

【Abstract】 Drug metabolism; P450 isoenzyme; cystic fibrosis; short bowel syndrome

疾病时, 人体的器官和功能发生变化, 特别是与药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程相关的器官和组织发生病理性改变, 将直接影响药物的体内代谢过程, 或者导致药物的吸收减少, 或者导致药物体内经细胞色素 P450 酶代谢减慢或加快, 或者引起药物排泄或再吸收障碍, 最终导致药物治疗无效或者中毒。本文根据 Medline 数据库刊载的相关研究, 对疾病对药物体内代谢的影响进行综述, 为临床安全合理用药提供参考。

1 短肠综合征 (short bowel syndrome)

短肠综合征是由于小肠部分切除或小肠短路手术等不同原因, 可造成小肠吸收面积减少而引起营养物质吸收障碍的临床综合征, 多表现为早期的腹泻和后期的严重营养障碍。当 < 50% 小肠被切除后, 可不出现短肠综合征, 但若残留小肠 < 100cm, 则会产生不同程度的消化和吸收功能不良。

1.1 短肠综合征患者病理生理变化

短肠综合征患者出现明显的病理和生理变

化,主要包括:①促胰液素、促胆囊收缩素及肠抑胃素的分泌均减少。②十二指肠内 pH 降低,容易导致胰脂酶失活,引起脂肪泻。③由于肠道对胆盐吸收障碍,影响肠肝循环,胆汁中胆盐浓度下降;同时上述肠激素分泌减少使胆囊收缩变弱,易发生胆囊结石。

小肠的切除部位与肠道的吸收功能密切相关:①近端小肠是胆囊收缩素、促胰液素合成和释放的场所,切除该段小肠会导致胆汁分泌和胰腺外分泌减少,加重肠内容物的运输和吸收障碍,但正常的回肠可代替全部吸收功能。②回肠是吸收结合型胆盐及内因子结合型维生素 B₁₂ 的特定场所,切除后造成的代谢紊乱明显重于空肠,将导致胆盐吸收减少和胆盐的肠肝循环减少,未吸收的胆盐进入结肠,可导致胆盐性腹泻。虽然肝脏可通过增加胆盐合成补偿胆盐的丢失,但能力有限。回肠的切除长短与脂肪吸收不良造成的脂肪泻密切相关。当切除回肠 > 50cm 将导致维生素 B₁₂ 明显的吸收障碍,出现巨幼红细胞性贫血及外周神经炎。③回盲瓣既可延缓食糜进入结肠的速度,使其在小肠内的消化、吸收更完全,又能阻止结肠内细菌的反流,减少细菌对维生素 B₁₂ 的代谢,保持小肠内的正常内环境。④广泛小肠切除术后将出现高胃酸分泌状态,使小肠腔内 pH 下降,直接影响某些药物在小肠碱性环境中的吸收。

1.2 短肠综合征对药物吸收的影响

基于以上病理生理基础,短肠综合征将影响多种药物和营养素的吸收,主要包括脂溶性药物如灰黄霉素,甲砒霉素,维生素 D、K、A、E,环孢素、小肠特定部位吸收的药物如维生素 B₁₂、钙、镁元素和主要经小肠吸收的药物如左旋多巴等。

Brophy 等^[1]报道 1 例短肠综合征患者服用华法林治疗深静脉血栓,华法林剂量达到每天 20mg 仍然不能使国际标准化比值 (INR) 维持在治疗水平。虽然患者接受肠外脂肪乳输注可能导致华法林抵抗,但是因输注量较低,考虑主要因素还是胃空肠吻合术后,华法林在肠道的吸收不完全导致其

抗凝活性不足。

短肠综合征患者将出现明显的脂肪吸收障碍和脂肪泻。脂溶性维生素缺乏最为明显,最常见的是维生素 D 缺乏。正常情况下,脂溶性维生素经胆汁酸微囊化作用吸收,当回肠大部切除术后,患者胆盐池明显减小,影响脂溶性维生素的吸收。另外,随着时间推移,脂肪酸与钙、镁等二价阳离子形成脂肪酸盐而排泄出去,将出现继发的钙、镁缺乏。维生素 B₁₂ 在胃中与内因子结合,在回肠内因子-维生素 B₁₂ 复合物与肠黏膜受体结合而被主动吸收,若切除 90% 的回肠可导致吸收不良; Crohn 病而行小肠部分切除的患者叶酸缺乏较为多见。小肠部分切除术后也存在微量元素的吸收障碍。短肠综合征患者中 25% ~ 50% 患者有铁缺乏; 锌缺乏与腹泻的程度成正比,大多数患者均有锌吸收不良,锌缺乏出现的味觉减退和糙皮病。其他微量元素的缺乏如铜、硒、铬、钼也可在短肠综合征患者中出现。

2 囊性纤维化

囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 是一种隐性基因遗传性疾病,造成外分泌腺功能紊乱,黏液腺增生,分泌稠的黏液,不同器官病变程度不一,主要累及肺、胰及肠道。气管中的黏稠痰液不能及时排出,会造成肺部反复感染。CF 也可能造成胰酶分泌不足,引起脂肪吸收不良和脂肪泻。因此,CF 的典型特征是肺部反复感染和肠道营养吸收不良。

2.1 囊性纤维化病理生理变化

一般认为,CF 发病机制为跨膜转运调节因子 (CFTR) 基因突变。CFTR 突变可导致钠离子过度吸收和氯离子分泌减少,造成气道表面液体量减少,黏稠的液体黏附在气道细胞表面,使纤毛运动和咳嗽的清除作用下降,最终造成慢性持续感染。CF 的另一个典型症状是脂肪吸收障碍,出现脂肪泻和脂溶性维生素缺乏性营养不良。约有 95% 的 CF 病人需要补充胰酶、脂肪酶和淀粉酶。CF 还会导致胰腺外分泌导管被黏稠的分泌物阻塞,导致胰酶缺乏,胰腺损伤以及糖尿病。

2.2 囊性纤维化对药物体内代谢的影响

首先,CF 导致药物在肠道吸收障碍,大大降低了脂溶性药物的生物利用度。根据伊曲康唑的药品说明书,对于正常患者,连续每日空腹服用伊曲康唑 200mg,稳态血药浓度在 $1 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (c_{max}) 间波动;而对于 CF 患者,服用伊曲康唑每次 $2.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, bid, 达稳态时的血药浓度存在显著个体差异,其中 >16 岁患者中,约 50% 的稳态血药浓度 $>0.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,而 <16 岁患者都未达到此血药浓度,而必须通过静脉给药的形式获得足够的治疗浓度。头孢氨苄的药品说明书也明确提示,CF 患者对头孢氨苄的吸收明显延缓和减少,因此可降低抗生素的生物利用度,影响其疗效。CF 患者肺部反复感染的最后处置措施是心-肺移植,而 CF 患者存在胰腺分泌和胃肠道吸收等方面的功能障碍,严重影响抗排斥药物环孢素生物利用度。Tsang 等^[2]通过 7 例(男性 5,女性 2)心-肺移植的 CF 患者和 3 例非 CF 的心肺移植患者参与的随机对照研究,考察了胰酶或雷尼替丁对高脂溶性环孢素吸收作用的影响。结果发现,静脉给予环孢素后,2 组患者环孢素的药动学参数没有明显差异;而口服给予环孢素达到相似的血药浓度(CF: $776 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和非 CF: $789 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 时,CF 患者的环孢素平均日剂量($23.3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)明显大于非 CF 患者($4.8 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),提示 CF 患者环孢素生物利用度差(14.9% 比 39.4%)的主要原因,可能与肠道吸收功能障碍有关,同时发现,口服胰酶或雷尼替丁不能增加 CF 患者口服环孢素的生物利用度。

其次,CF 患者对药物的代谢和清除能力也有很大的变化。伏立康唑有良好的药动学特性,因此临床应用时不推荐进行血药浓度监测。但是 Berge 等^[3]通过对 35 例 CF 行肺移植患者 9d 至 22 个月的研究显示,以伏立康唑的谷浓度 [$c_0 = (1.5 \pm 0.5) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$] 和峰浓度 [$c_2 = (4.0 \pm 1.0) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$] 为标准,伏立康唑的推荐剂量 200mg, bid 仅仅使 20% 的 CF 患者的血浆浓度 $>0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,为达到治疗标准,将伏立康唑的剂量调整到每天 $570 \pm 160 \text{mg}$, 仍然有 11% 的 CF 患

者 $c_0 < 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Vinks 等^[4]研究了 CF 患者和健康志愿者体内氨曲南的药动学差异。结果发现,CF 患者的氨曲南总清除率显著高于健康受试者,分别为 100.1 ± 17.1 和 $76.2 \pm 7.4 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。根据蒙特卡罗模拟结果,要达到目标治疗标准 $f_{\text{T}, \text{MIC}}$ [游离药物浓度大于最低抑菌浓度(MIC)的时间] 50% ~ 60%, 健康受试者和 CF 患者氨曲南的血浆浓度切点分别为 $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 因此应该及时调整 CF 患者的给药剂量。Santos 等^[5]通过 10 例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)肺部感染儿童(10.2 ± 5.5 岁)参与的一个回顾性队列研究,考察了利奈唑胺在 CF 儿童体内的药动学和药效学。患儿都接受利奈唑胺 $10 \pm 0.4 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q8h, 治疗 $15.4 \pm 3.2 \text{d}$ 。结果发现,利奈唑胺的峰谷浓度变异显著,分别为 $8.4 \sim 20.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.1 \sim 11.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。药动学参数的个体差异与 CFTR 基因型密切相关,所有的患者都没有达到推荐的药效学指标 $\text{AUC}/\text{MIC} > 80$, 而且利奈唑胺治疗后痰标本和咽拭子培养 MRSA 持续阳性。提示利奈唑胺在 CF 患者体内的代谢有很大的差异。

由于 CF 患者主要的外分泌腺功能亢进,黏液浓稠,导致多种抗感染药物在炎症的微环境渗透性差,达不到较高的治疗浓度。Moriarty 等^[6]通过测定 14 例铜绿假单胞菌感染的 CF 患者感染部位头孢他定和妥布霉素的浓度,考察了药效学指标(PDIs)与临床治疗效果的关系。测定患者血清和痰中抗生素的浓度,并对痰和血清进行细菌药敏培养。结果发现,痰中共分离 22 株铜绿假单胞菌和 4 株洋葱伯克霍尔德菌,这些菌株对头孢他定和妥布霉素的敏感性分别为 55% 和 4%。推荐的头孢他定和妥布霉素的 PDIs 分别为 $\text{AUC}/\text{MIC} = 100$ 和 $c_{\text{max}}/\text{MIC} = 10$, 但患者痰和血清中的抗生素都没有达到这个标准。虽然头孢他定和妥布霉素合用具有协同作用,可以抑制 26 株分离菌株中的 20 株,但是在血清和痰液中,仅仅 38% (血清) 和 14% (痰液) 的患者的 2 种抗生素浓度真正达到协同作用所需要的浓度。提示,对于 CF 患者,需要加大抗生素

的剂量才能在黏稠的痰液中找到适当的治疗浓度。

在不良反应方面,也有一些差异,比如哌拉西林-三唑巴坦说明书明确指出,CF 患者使用本品时皮疹和药物热发生率上升。

3 胆囊切除术、胆囊炎和胆总管结石

胆囊是一个十分重要的消化器官。切除胆囊会引起长期的消化不良和腹胀、腹泻。胆囊切除术不仅导致营养物质吸收障碍,而且导致部分药物的吸收障碍。

3.1 胆囊切除术后患者的病理生理变化

肝细胞分泌的胆汁中水分占 97%,胆汁在胆囊中进行存储和浓缩。进食后,尤其是高脂肪食物,在自主神经和胆囊收缩素的调节下,胆囊收缩排出胆汁进入十二指肠腔内参加消化。正常人进食脂肪类食物后,胆囊收缩使胆汁集中大量进入肠道。这一过程与胃、十二指肠的分泌及蠕动是有规律同步进行的。胆囊切除后,肝脏分泌的胆汁无处可存,只能持续不断的经胆管排入肠道中,可出现胆汁性腹泻。因此可影响食物的消化和吸收,特别是脂肪类食物的消化吸收,诱发脂肪泻,导致脂溶性维生素缺乏。胆囊切除后,胆盐池明显减小,胆汁浓缩失去了场所,肝胆管的胆汁酸浓度降低,对胆固醇的溶解能力降低,容易造成胆固醇的蓄积而形成胆总管结石。胆总管结石将导致大量经胆汁排泄的药物,如他汀类调脂药物和部分抗糖尿病药物体内的清除过程减慢,药物蓄积的严重后果。

3.2 胆囊切除术对药物吸收和代谢的影响

胆囊切除后,肠道对脂肪类营养的吸收产生障碍,同样会导致脂溶性药物吸收减少,如脂溶性维生素和硝苯地平类药物。胆汁持续进入肠道而又缺乏食物和胃酸的中和,可在十二指肠内淤积,甚至反流入胃,导致胃内 pH 升高,将显著影响某些弱酸性药物如阿司匹林的吸收效率,也可明显降低酮康唑等三唑类抗真菌药物的吸收。胆囊切除后如果发生胆总管结石,将限制主要经胆汁排泄的药物如他汀类调脂药物和瑞格列奈等口服抗糖尿病药物的排泄,同时可显著减少药物经肠肝

循环重吸收。

3.3 胆囊炎和胆总管结石

由于细菌感染或胆囊中胆汁的排泄不畅将导致胆囊壁肥厚和发炎。胆囊炎和胆总管结石都会造成胆汁排泄不畅,一方面影响某些经胆汁排泄药物的消除过程,另一方面也影响多数具有肠肝循环药物的再吸收的作用,如地高辛和甾体避孕药等,必将影响相关药物的疗效。

4 肝病

肝病患者的药物代谢功能普遍受损,CYP450 同工酶活性及表达受损的程度与肝病的严重程度相关^[7]。Farrell 等^[8]发现,其中 CYP1A, CYP2C19 和 CYP3A 更易受肝病影响,而 CYP2D6、CYP2C9 和 CYP2E1 则很少受肝病的影响。

肝病从多个方面影响了药物的代谢:①急性肝病时 CYP 活性基本不发生变化,慢性肝病和肝硬化时 CYP 活性显著降低。但是,对于非酒精性脂肪肝患者,其 CYP2E1 的含量和活性均增加^[9]。②肝脏清除率下降。由于肝细胞破坏导致 CYP 含量和活性降低,清除率随之下降。③药物与血浆蛋白结合率降低。慢性肝病导致肝脏合成蛋白减少,同时内源性物质如游离脂肪酸、胆红素、尿酸等不能及时被肝脏清除,而大量与血浆蛋白结合,导致血浆游离药物增多,增加了药物毒性反应。④肝血流量减少。正常人肝血流量约为心排血量的 1/4,大约 $1.5\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。肝血流的 75% 来自门静脉,25% 来自肝动脉。肝硬化时由于形成肝外侧支循环,门静脉血流量半数以上不经肝脏而直接进入体循环,导致肝血流量明显减少。利多卡因、硝酸甘油、苯二氮草类等药物体内清除过程主要与肝血流量有关,而与肝脏的 CYP 同工酶活性基本无关,肝血流量的降低导致药物清除率降低。⑤首过效应减弱,生物利用度提高。肝硬化时肝血流量降低,药物在肝脏的清除率下降,肝脏摄取比率也降低,导致药物的首过效应减弱,生物利用度将大大提高。这类药物包括普萘洛尔、美托洛尔、氯丙嗪、哌甲酯、吗啡、硝酸甘油、咪达唑仑、螺内酯、甲睾酮等。这些

药物在肝硬化病人体内生物利用度显著提高,需要调整药物剂量,避免出现药物蓄积。

4.1 肝硬化

George 等^[10]发现,肝硬化患者中,CYP1A2 对肝功能障碍最为敏感。研究^[11]发现,肝硬化患者肝脏 CYP1A 蛋白表达减少 30%,其底物药物如茶碱、咖啡因等的代谢清除随之降低。刘丽娟等^[12]以咖啡因为探针药物进一步证实,慢性活动性肝炎和代偿期肝硬化患者的 CYP1A2 和 N-乙酰转移酶 2 (NAT2) 的活性显著下降。

Piquejm 等^[13]研究发现,胆汁淤积性肝硬化患者 CYP2C 的蛋白表达显著减少,其中 CYP2C19 尤其敏感,其底物如奥美拉唑、美芬妥英的代谢清除在胆汁淤积性肝硬化患者中明显减少。

Yang 等^[14]研究发现,与对照组相比,肝硬化患者手术切除的肝组织中 CYP3A4 的活性、蛋白含量和基因表达均减少。Shibuya 等^[15]以尿中 6- β -羟基化可的松/氢化可的松比值比较 CYP3A4 活性大小,也证实肝硬化患者 CYP3A4 活性显著降低,同时发现 CYP3A4 活性与血清转氨酶水平无关。推测慢性肝硬化患者肝细胞的损伤不如急性期表现突出,临床也发现转氨酶水平在肝硬化晚期可以正常,但是肝细胞被大量的纤维化组织替代,将直接导致 CYP 酶活性或数量的降低,因此酶活性的降低与血清转氨酶可以无关。在肝硬化患者中,由 CYP3A4 代谢的药物清除减少,如利多卡因、硝苯地平、咪达唑仑、雌激素等的代谢灭活作用降低^[16],要适当减少药物剂量或给药间隔。

严重的胆汁淤积性肝硬化 CYP2E1 蛋白表达也减少^[10]。

4.2 肝移植

Burckart 等^[17]研究发现,原位肝移植后第 1 个月,用氯唑沙宗代谢率评估 CYP2E1 的活性,发现其活性增加了 8 倍。而原位肝移植后 10d, CYP3A4 的活性增加 10 倍,6 个月后恢复至基线水平^[18]。CYP3A4 活性的变化,可能与移植手术有关,也可能与术后早期大剂量应用泼尼松 (CYP3A 诱导药)

有关。

4.3 其他肝病

Geogre 等^[10]报道,慢性肝病伴血清胆红素浓度升高患者的 CYP1A2 和 CYP2C8/10 的含量显著下降,但是 CYP3A 和 CYP2E1 活性没有改变^[10]。对于阻塞性黄疸患者, Yang 等^[14]的研究发现, CYP3A4 活性、含量和 mRNA 表达均无显著变化。

5 糖尿病

Matzke 等^[19]研究发现,1 型糖尿病 (T1DM) 对药物代谢的影响主要通过增强 CYP1A2 的活性,而对 CYP2D6 和 NAT2 没有影响。Wang 等^[20]研究也发现,与健康受试者相比, T1DM 患者的 CYP2E1 的 mRNA 水平显著增加,是否有相应的酶活性增加有待于进一步研究证实。

与健康受试者相比,2 型糖尿病 (T2DM) 患者的 CYP2E1 的 mRNA 水平也显著升高。研究发现,与健康受试者或 T1DM 患者相比,等量的氯唑沙宗 (经 CYP2E1 代谢) 在 T2DM 患者的 AUC 显著降低,口服清除率增加近 2 倍^[20]。提示 T2DM 患者的 CYP2E1 活性可能显著增加,临床在应用 CYP2E1 底物药物时应该注意适当增加剂量。

Woodcroft 等^[21]进一步研究了糖尿病诱导 CYP2E1 活性的机制,认为胰岛素可剂量依赖性地抑制 CYP2E1 的转录,即降低 CYP2E1 的 mRNA 水平,当体内胰岛素缺乏时,会导致 CYP2E1 的表达过程失抑制。

Marques 等^[22]研究发现,与非糖尿病患者相比, T2DM 患者 CYP3A4 活性降低,表现为对尼索地平的血浆清除率降低,利多卡因与其脱乙基代谢物的比值升高。但是 Chen 等^[23]通过链脲霉素对仓鼠进行糖尿病造模后没有发现 CYP3A4 活性的显著改变。可能与链脲霉素诱导的仓鼠糖尿病模型与人类 T2DM 存在机制上的差异,也可能 CYP3A4 存在种属方面的表达差异。

6 心力衰竭

充血性心力衰竭可以影响药物经肠道的吸收程度和速度,也可能影响肝脏的某些代谢酶。Ng

等^[24]发现,普萘洛尔在右心力衰竭大鼠肝脏中的内在清除率下降 97%,而普萘洛尔在同一肝脏的微粒体环境中的清除率下降为 48%,提示心力衰竭对于药物代谢的影响不仅仅是由于肝脏灌注的降低,也包含了肝脏代谢酶活性的下降。

Frye 等^[25]应用咖啡因、美芬妥英、右美沙芬和氯唑沙宗鸡尾酒探针试验法,考察了 16 例充血性心力衰竭患者的 CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP2E1 的酶活性。结果发现,患者 CYP2C19 和 CYP1A2 活性显著下降,而 CYP2D6 和 CYP2E1 的酶活性没有明显改变。

7 肥胖

Kotlyar 等^[26]研究发现,肥胖对肝脏 CYP 酶活性也有影响,选择性地降低 CYP3A4 活性,而增强 CYP2E1 的活性。肥胖是 T2DM 的高危因素,与胰岛素抵抗密切相关,如果按照 Woodcroft^[21]的理论,胰岛素水平降低将导致 CYP2E1 的基因表达失抑制,因此导致其活性增强。Lucas 等^[27]发现,CYP2E1 的活性与血清胆固醇、三酰甘油水平正相关,可以根据患者血清胆固醇、三酰甘油水平估算 CYP2E1 的活性,适当增加肥胖患者应用 CYP2E1 的底物药物时的剂量。

8 肾病

肾病可能通过某些机制影响肝脏 CYP 同工酶活性^[28]。肾脏同时也是药物清除、排泄的主要器官,因此某些肾病将直接影响药物的排泄。

Dowling 等^[29]利用¹⁴C 红霉素呼吸试验,考察了 12 例晚期肾病患者的肝脏 CYP3A 活性,发现患者的 CYP3A 活性显著低于健康对照组。

S-华法林在体内主要经 CYP2C9 代谢,Dreisbach 等^[30]通过 CYP2C9*1*1 型受试者的研究发现,与肾功能正常的受试者($n=6$)相比,晚期肾病患者的($n=7$)血清华法林的 S/R 构型比值显著升高,提示晚期肾病患者的 CYP2C9 活性可能降低。

Guevin 等^[31]研究了慢性肾衰竭对肝脏 CYP 酶活性的影响。研究者将慢性肾衰竭大鼠的血清与正常大鼠的肝脏微粒体混合孵育,结果发现这些

血清能使正常大鼠的 CYP2C、CYP3A 的蛋白含量和 mRNA 水平下降 35% 以上,使红霉素 N-脱甲基代谢活性下降 35%,因此推测,尿毒症患者血清中的某些细胞因子可能调节微粒体中药物代谢酶的表达或活性。

9 感染、炎症和应激

Akinyinka 等^[32]研究发现,与健康受试者相比,疟疾患者中 1,7-二甲基黄嘌呤与咖啡因的 AUC 比值显著下降,茶碱消除半衰期以及茶碱与 3,7-二甲基黄嘌呤的 AUC 比值显著升高,都提示疟疾患者 CYP1A2 活性降低。Kokwaro 等^[33]进一步研究还发现,CYP1A2 活性的下降程度与疟原虫滴度呈正相关性。因此应该注意疟疾患者在应用 CYP1A2 底物药物时适当减量。

de Leon 等^[34]研究发现,在严重呼吸系统感染患者,氯氮平(体内经 CYP1A2 代谢)的血药浓度增加,代谢减慢,并出现氯氮平的不良反应,如肌阵挛、过度镇静等。严重感染时机体产生的大量细胞因子如白细胞介素 IL-6、 γ 干扰素和肿瘤坏死因子(TNF- α)等,这些细胞因子可能抑制 CYP1A2 的活性。Brockmeyer 等^[35]也发现,流感患者体内的干扰素水平显著升高,而同时安替比林(体内经 CYP450 酶代谢)的清除率显著降低,推测干扰素水平升高对 CYP450 酶活性有抑制作用。

Haas 等^[36]以利用¹⁴C 红霉素呼吸试验考察了 16 例外科手术患者术前和术后不同时间点 CYP3A4 的活性。结果发现,所有的患者术后 CYP3A4 活性都显著下降,其中术后 72h 下降最显著。提示手术应激的病理状态可能降低 CYP3A4 的活性,进而影响药物代谢。

有个案^[37]报道,应激也可影响华法林的 INR 值,推测其机制与应激对 CYP2C9 活性的影响有关。

10 肿瘤

Huang 等^[38]研究发现,与健康对照组相比,中国汉族乳腺癌患者的 CYP3A4 活性显著增加,这种情况下,使用一些经 CYP3A4 代谢的化疗药物,如

多柔比星、长春新碱、他莫昔芬或昂丹司琼等时,应注意增加剂量。而 Rivory 等^[39]研究发现,CYP3A4 的下降与肿瘤类型无关;而且 CYP3A4 的活性与癌症患者的 C 反应蛋白(CRP)水平呈明显的负相关,与对照组(CRP < 10mg · L⁻¹)相比,急性期的癌症患者(n = 40)(CRP > 10mg · L⁻¹)的 CYP3A4 活性显著下降,提示晚期肿瘤患者应用 CYP3A4 底物药物时要注意适当减少剂量。

Hirose 等^[40]对肝癌患者切除的肝组织进行的研究发现,肿瘤周围肝组织中 CYP2E1 的表达增加,但是机制不明。

11 小结

疾病对药物代谢的研究逐渐受到临床的关注,疾病改变了正常的生理状态下药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,必然会导致药物的血药浓度变化,随之出现疗效和毒副作用的改变。目前的研究多关注疾病对药物体内代谢如 CYP450 酶系和Ⅱ相代谢如 NAT2 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)等,疾病对药物在体内的转运和排泄影响也很大,有待于进一步的研究来揭示。

疾病时对药物代谢的研究也多局限在个案报道或者动物实验,有时无法排除是疾病本身还是疾病中的治疗药物影响了相应的代谢酶,也无法排除到底时疾病影响了代谢酶,还是动物种属的差异造成代谢酶活性的改变,将动物实验结果向人体应用的推导方面还需要一些研究。另外,疾病时人体内药物代谢研究存在伦理方面的问题,如何获得特定疾病状态下多种药物代谢酶的活性改变信息还需要进一步的探索。

(党国宏简介:副主任医师,主要从事内分泌科疾病诊断和治疗)

【参考文献】

- [1] Brophy DF, Ford SL, Crouch MA. Warfarin resistance in a patient with short bowel syndrome [J]. *Pharmacotherapy*, 1998, 18: 646-649.
- [2] Tsang VT, Johnston A, Heritier F, et al. Cyclosporin pharmacokinetics in heart-lung transplant recipients with cystic fibrosis. Effects of pan-

- creatic enzymes and ranitidine [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 46: 261-265.
- [3] Berge M, Guillemin R, Boussaud V, et al. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11: 211-219.
- [4] Vinks AA, Van Rossem RN, Mathôt RA, et al. Pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects and patients with cystic fibrosis and evaluation of dose-exposure relationships using monte carlo simulation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 3049-3055.
- [5] Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44: 148-154.
- [6] Moriarty TF, McElroy JC, Elborn JS, et al. Sputum antibiotic concentrations: implications for treatment of cystic fibrosis lung infection [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2007, 42: 1008-1017.
- [7] Villeneuve JP, Pichette V. Cytochrome P450 and liver diseases [J]. *Curr Drug Metab*, 2004, 5: 273-282.
- [8] Farrell G. Effects of disease on expression and regulation of CYPs [J]. *Mol Aspects Med*, 1999, 20: 55-70.
- [9] Emery MG, Fisher JM, Chien JY, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2003, 38: 428-435.
- [10] George J, Byth K, Farrell GC. Influence of clinicopathological variables on CYP protein expression in human liver [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 11: 33-39.
- [11] Hakooz NM. Caffeine metabolic ratios for the in vivo evaluation of CYP1A2, N-acetyltransferase 2, xanthine oxidase and CYP2A6 enzymatic activities [J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10: 329-338.
- [12] 刘娟, 李军, 郭瑞臣, 等. 肝病患者药物代谢酶细胞色素 P450 酶 1A2、多态性 N-乙酰化酶、黄嘌呤氧化酶活性的变化 [J]. *中国药理学杂志*, 2000, 20: 212-214.
- [13] Piquejm, Feu F, De Prada G, et al. Pharmacokinetics of omeprazole given by continuous intravenous infusion to patients with varying degrees of hepatic dysfunction [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41: 999-1004.
- [14] Yang LQ, Li SJ, Cao YF, et al. Different alterations of cytochrome P450 3A4 isoform and its gene expression in livers of patients with chronic liver diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9: 359-363.
- [15] Shibuya M, Echizen H, Kubo S, et al. Reduced urinary 6beta-hydroxycortisol to cortisol ratios in patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2003, 26: 28-33.

- [16] Chalasani N, Gorski JC, Patel NH, et al. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis; effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts [J]. *Hepatology*, 2001, 34: 1103-1108.
- [17] Burckart GJ, Frye RF, Kelly P, et al. Induction of CYP2E1 activity in liver transplant patients as measured by chlorzoxazone 6-hydroxylation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 63: 296-302.
- [18] Park JM, Lin YS, Calamia JC, et al. Transiently altered acetaminophen metabolism after liver transplantation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73: 545-553.
- [19] Matzke GR, Frye RF, Joy MS, et al. Determinants of ceftriaxone clearance by continuous venovenous hemofiltration and hemodialysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20: 635-643.
- [20] Wang Z, Hall SD, Maya JF, et al. Diabetes mellitus increases the in vivo activity of cytochrome P450 2E1 in humans [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 55: 77-85.
- [21] Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signaling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression [J]. *Hepatology*, 2002, 35: 263-273.
- [22] Marques MP, Coelho EB, Dos Santos NA, et al. Dynamic and kinetic disposition of nisoldipine enantiomers in hypertensive patients presenting with type-2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58: 607-614.
- [23] Chen TG, Tai YT, Chang HC, et al. Modulation of cytochrome P450-dependent monooxygenases in streptozotocin-induced diabetic hamster; II. Reverse role of insulin in P450 activity and defluorination [J]. *Acta Anaesthesiol Sin*, 2000, 38: 65-72.
- [24] Ng CY, Ghabrial H, Morgan DJ, et al. Impaired elimination of propranolol due to right heart failure; drug clearance in the isolated liver and its relationship to intrinsic metabolic capacity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, 28: 1217-1221.
- [25] Frye RF, Schneider VM, Frye CS, et al. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure [J]. *J Card Fail*, 2002, 8: 315-319.
- [26] Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1999, 37: 8-19.
- [27] Lucas D, Farez C, Bardou LG, et al. Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 1998, 12: 553-558.
- [28] Okabe H, Hasunuma M, Hashimoto Y. The hepatic and intestinal metabolic activities of P450 in rats with surgery- and drug-induced renal dysfunction [J]. *Pharm Res*, 2003, 20: 1591-1594.
- [29] Dowling TC, Briglia AE, Fink JC, et al. Characterization of hepatic cytochrome p4503A activity in patients with end-stage renal disease [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73: 427-434.
- [30] Dreisbach AW, Japa S, Gebrekale AB, et al. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73: 475-477.
- [31] Guévin C, Michaud J, Naud J, et al. Down-regulation of hepatic cytochrome p450 in chronic renal failure; role of uremic mediators [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 137: 1039-1046.
- [32] Akinyinka OO, Sowunmi A, Honeywell R, Renwick AG. The effects of acute falciparum malaria on the disposition of caffeine and the comparison of saliva and plasma-derived pharmacokinetic parameters in adult Nigerians [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56: 159-165.
- [33] Kokwaro GO, Szwandt IS, Glazier AP, et al. Metabolism of caffeine and theophylline in rats with malaria and endotoxin-induced fever [J]. *Xenobiotica*, 1993, 23: 1391-1397.
- [34] de Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects; a case report [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27: 1059-1063.
- [35] Brockmeyer NH, Barthel B, Mertins L, Goos M. Changes of antipyrene pharmacokinetics during influenza and after administration of interferon-alpha and-beta. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998, 36: 309-311.
- [36] Haas CE, Kaufman DC, Jones CE, et al. Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1338-1346.
- [37] Hawk TI, Havrda DE. Effect of stress on international normalized ratio during warfarin therapy [J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36: 617-620.
- [38] Huang P, Zhu B, Wang LS, et al. Relationship between CYP3A activity and breast cancer susceptibility in Chinese Han women [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 59: 471-476.
- [39] Rivory LP, Slaviero KA, Clarke SJ. Hepatic cytochrome P450 3A drug metabolism is reduced in cancer patients who have an acute-phase response [J]. *Br J Cancer*, 2002, 87: 277-280.
- [40] Hirose Y, Naito Z, Kato S, et al. Immunohistochemical study of CYP2E1 in hepatocellular carcinoma carcinogenesis; examination with newly prepared anti-human CYP2E1 antibody [J]. *J Nippon Med Sch*, 2002, 69: 243-251.