

## 药物对细胞色素P-450的诱导和抑制(综述)

浙江医科大学药学院 刘志强

药物代谢至今已有一百多年的历史。但是,对于催化药物代谢的主要酶系——以细胞色素P-450(以下简称P-450)为核心的混合功能氧化酶——的组成、性能及其诱导与抑制,却还只是在最近二十余年内,人们才有一个较全面的认识<sup>[1,2]</sup>。

六十年代中期,人们推论,外源性化合物能改变混合功能氧化酶催化活性,可能是由于这些化合物能诱导增高肝微粒体P-450的缘故。这种推论很快就为实验所证实。比如,给大鼠腹腔注射苯巴比妥80mg/kg/天,连续四天,与对照组相比,大鼠肝重增加80%,肝微粒体产率增加50%,微粒体内P-450浓度可增至2~3倍,综合起来,肝脏催化羟化反应的总能力增加了十余倍之多。随着研究的深入,人们发现了越来越多的诱导剂,同时还证实,不同诱导剂的诱导效果各不相同。这些诱导剂大致可分为四类,即苯巴比妥类、3-甲基胆蒎类、混合类和诱导抑制类<sup>[3]</sup>。典型诱导剂苯巴比妥和3-甲基胆蒎的诱导作用的差异如表1所示。

典型的苯巴比妥类诱导剂有苯巴比妥、巴比妥、烟酰二乙胺、氯环嗪、三氯叔丁醇、安宁、戊巴比妥、保泰松、甲苯磺丁脲、炔己蚁胺、氨基甲酸酯、二苯基羟胺、氯丹、DDT、DDE、艾氏剂、狄氏剂和林丹等。代表性的3-甲基胆蒎型诱导剂有3-甲基胆蒎、3,4-苯骈芘、1,2,5,6-二苯骈芘、1,2-苯骈蒎、蒎、1,2,3,4-二苯骈芘、芴、二萘嵌苯、菲、TCDD和 $\beta$ -苯骈黄酮等。

某些化合物对P-450的诱导作用,同时

表1 苯巴比妥与3-甲基胆蒎的诱导效果

| 指 标      | 苯 巴 比 妥                   | 3-甲 基 胆 蒎                    |
|----------|---------------------------|------------------------------|
| 整体动物     | 环己巴比妥睡眠时间缩短               | Zoxazolamine 瘫痪时间缩短          |
| 肝脏增生     | 显 著                       | 不 显 著                        |
| 蛋白质合成    | 增 加                       | 延迟性增加                        |
| 混合功能氧化酶系 | P-450含量增加, 细胞色素C还原酶催化活性增高 | P-448含量增加, 细胞色素C还原酶催化活性增加不显著 |
| 磷脂合成     | 增 加                       | 无显著变化                        |
| 底物结合光谱   | I型与II型底物结合光谱均诱导增高         | 只诱导增高II型底物结合光谱               |
| 底物代谢     | 增高乙基吗啡氮上去甲基化和联苯4位上羟化的反应速度 | 增高苯骈芘羟化和联苯2位羟化的反应速度          |

具有苯巴比妥和3-甲基胆蒎两化合物的诱导特性。比如,用六氯化苯处理动物,可同时观察到环己巴比妥睡眠时间和Zoxazolamine瘫痪时间缩短<sup>[4]</sup>;用多氯联苯或多溴联苯处理动物,能同时提高肝微粒体使苯骈芘羟化和使乙基吗啡氮上脱甲基化能力<sup>[5]</sup>。研究者认为,出现上述现象是这些化合物能同时诱导增高肝微粒体P-450和P-448的缘故。据此,这一类化合物属于混合型诱导剂。

用SKF525-A或大环内酯抗生素TAO等预处理动物,在给药后初期无论是体内还是体外实验中的催化氧化能力都显著降低;

用传统一氧化碳法测定也显示肝微粒体 P-450 “含量”下降。据此,上述化合物似应“纯”属 P-450 抑制剂。近年来的研究证明,所观察到的 P-450 含量下降乃是一种假象。其原因是这些化合物在体内与 P-450 作用,生成稳定的 P-450 代谢中间体 (MI) 络合物。若先用铁氰化钾预处理上述肝微粒体,使 MI 络合物解体并释放出有催化活性的 P-450<sup>[6,7,8]</sup>,再用一氧化碳法测定,可以发现 SKF525-A 与 TAO 等几乎可以象苯巴比妥一样诱导增高肝微粒体内 P-450 含量。因此,人们不再简单地将这类化合物归类于抑制剂,而将它们命名为“抑制性诱导”剂。

某些化合物虽同属一类诱导剂,其诱导特性也不完相同。如,DDT 和林丹同属苯巴比妥类诱导剂,它们却只能诱导增加肝微粒体产率,而不象苯巴比妥那样还会导致肝肿胀<sup>[9]</sup>;六氯化苯和 TCDD,虽与 3-MC 相似可诱导增高肝微粒体 P-448 的量,却还会同时诱导增高体内铁卟啉合成,使动物出现紫质症<sup>[10]</sup>。还有一些化合物,如烯丙基巴比妥等,其分子主体能诱导 P-450。而分子上的烯丙基却会使 P-450 解体,结果使该化合物的表观诱导作用不明显<sup>[11]</sup>。

诱导活性与化学结构间的关系,至今未明。多数诱导剂都是脂溶性高、生物半衰期长的化合物。巴比妥类对 P-450 的诱导能力按以下秩序递增:环己巴比妥、丁基-溴代烯丙基巴比妥、硫喷妥、苯巴妥。这与化合物生物半衰期递增的秩序相符<sup>[12]</sup>。

传统上将酶抑制剂分为竞争性和非竞争性两类。但有人认为,这种酶动力学特性的不同很大程度上与实验设计有关,因而建议将 P-450 抑制剂分为直接作用可逆抑制剂、间接作用可逆抑制剂,不可逆抑制剂和干扰 P-450 生物合成抑制剂等四大类<sup>[13]</sup>。

绝大多数可逆性抑制剂的抑制作用,起因于这些化合物或其代谢物能与 P-450 中心

铁离子络合,而竞争性地阻断了该 P-450 分子与氧分子结合进而氧化底物的能力。直接作用可逆抑制剂是那些无需经过体内或体外氧化,便能与 P-450 络合的化合物。其中,除传统的能与铁卟啉络合的配基小分子,如一氧化碳、乙基异氰、和苯胺等之外,还有醇、醚、内酯、吡啉衍生物等,能提供“未共同电子对”的化合物,如表 2 所示。这类化合物中人们对吡啉衍生物 Metyrapone 研究得较仔细。早期就查明,只是那些能为苯巴比妥所诱导增加的 P-450 亚族能与 Metyrapone 络合<sup>[14,15]</sup>。Metyrapone 和 P-450 络合后,在 446nm 处能出现一吸收峰。最近,有人用还原态 P-450 饱和底物的方法,测得此络合物的克分子消光系数为 68.5 毫克分子<sup>-1</sup>·厘米<sup>-1</sup><sup>[16]</sup>。

表 2 某些直接作用可逆抑制剂

| 类 别   | 代 表 性 化 合 物                      |
|-------|----------------------------------|
| 醇     | 5个碳原子以下的正构、异构醇、苯甲醇等              |
| 醚     | 四氢呋喃、1,1,1-三氯丙烷2,3-环氧化物、对-硝基-丁氧苯 |
| 内 酯   | 2-顺式邻甲基丁烯酸内酯                     |
| 留氧化物  | 二氢雄酮                             |
| 酚     | 肟丁氮酮、4-羟基-氨基比林、2-羟基-苯基-烷基酚       |
| 抗氧化剂  | 松酸丙酯、丁基、对羟基茴香醚                   |
| 醌     | 苯骈蒽6,12-二醌                       |
| 吡 啶 类 | Metyrapone、吡啉胺                   |
| 咪 唑 类 | 4-芳基咪唑                           |
| 稠杂环类  | Ellipticine                      |
| 苯骈黄酮  | 7,8-苯骈黄酮                         |

间接作用可逆抑制剂必须经氧化代谢后,才形成能与 P-450 络合的代谢中间体 (MI)。该 MI 随即与催化形成此中间体的 P-450 分子络合,并使后者失去催化活性。所生成的 P-450 MI 络合物具有各异的吸光

性能<sup>[17]</sup>。业已发现的本类化合物大致有八类<sup>[8]</sup>，如表3所示。

表3 能形成P-450MI络合物的化合物

| 类 别       | 代表性化合物              | 吸收峰位置 (nm) |
|-----------|---------------------|------------|
| 甲撑二氧苯     | 异黄樟脑                | 427, 455   |
| 二噁茂烷      | 4-正丁基二氧茂烷           | 427        |
| 苯齐巨林      | 去甲苯齐巨林              | 455        |
| 氧化烷基胺     | N-羟基苯齐巨林            | 455        |
| SKF 525-A | SKF 8472-A          | 452        |
| 芳 胺       | 对氨基苯甲酸酯             | 448        |
| 胍         | N-氨基嘧啶              | 449        |
| 大环内酯抗生素   | Troleandomycin(TAO) | 456        |

MI的可能结构尚未能阐明。一般认为，含氮化合物的MI是亚硝基衍生物<sup>[13]</sup>；甲撑二氧苯类的MI，可能是亚甲基氧化或失氢后所生成的负碳离子中间体<sup>[10]</sup>。有人证明，苯齐巨林同系物形成MI络合物的能力，与化合物脂溶性密切相关<sup>[20]</sup>；但是，对氨基苯甲酸酯类的活性却不能简单地与脂溶性相关<sup>[21]</sup>。

与Metyrapone相似，某些MI看来也只能选择性络合某一部份P-450亚族。研究者认为，上述选择性可用来检验P-450亚族组成的“不纯一性”<sup>[17, 22]</sup>。

不可逆抑制剂有多卤烷烃、烷烃衍生物、乙炔衍生物，环丙胺衍生物和硫酮类等。它们在P-450催化下氧化时能释放出活性代谢物，后者与P-450的铁卟啉部位、蛋白质部位或磷脂作用，并使P-450不可逆地丧失其催化能力。有人<sup>[23, 24]</sup>将上述不可逆抑制剂对P-450的破坏作用，称作“酶自杀灭活”。代表性不可逆抑制剂及其作用机制列于表4。

某些重金属离子，如钴、锰、镉、镍、铜和铝离子，既能抑制肝内5-氨基乙酰丙酸合成酶，又能增加血红素氧化酶的催化活性，从而减缓了P-450合成，并加速其转变为胆红素<sup>[25]</sup>。某些有机物，如3-氨基-1,2,

表4 不可逆抑制剂及其作用机制

| 类 别   | 代表性化合物                                         | 作 用 机 制                                    |
|-------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 多卤烷烃  | 四氯化碳、氟烷、O, P'-DDD                              | 碳卤键还原断裂析出游离基，后者与蛋白质共价结合；或过氧化后与磷脂作用。        |
| 烯 类   | 氯乙烯、2-烯丙基-2-异丙基乙酰胺、5,5-二烯丙基巴比妥、丙二烯衍生物、丙烯醇、二苯乙烯 | 双键经环氧化激活后，作用于P-450铁卟啉部位，使之解体为一种绿色色素。       |
| 乙炔衍生物 | 乙炔、2,2-二丙基乙酰胺、17β-乙炔基-17α-羟基甾衍生物、Dactytene     | 与烯类相似                                      |
| 环丙基氮  | N-环丙基-苯基-氮                                     | 失氢、重排为氮正离子，然后与蛋白质亲电加成。                     |
| 硫 酮 类 | 对硫磷、苯基硫脲、1-萘基异硫氰酸酯、二硫化碳、硫喷妥、Disulfiram         | 经P-450催化氧化而析出高活性的元素硫，后者与P-450蛋白质部位加成而使之破坏。 |

4-三氮杂茂、乙基硫氨酸、嘌呤霉素、和放线菌素D等，对蛋白质合成有抑制作用，因而也抑制P-450的生物合成<sup>[26]</sup>。上述化合物同属第四类抑制剂，即干扰P-450生物合成抑制剂。

按生化毒理学观点，一化合物对机体是否有毒，取决于该化合物体内解毒或增毒两个过程的速度与程度，一切影响此两过程的生理、生化因素，都将左右化合的毒性反应<sup>[27]</sup>。P-450催化活性的选择性变化(即诱导与抑制)正是其中一个重要的生化因素<sup>[28]</sup>。另外，药物对P-450的诱导或抑制，也是药物相互作用的内在机制之一；从而是指导新药合成和临床正确用药所不可缺少的资料。国外在筛选新药时，已将该药对P-450催化活性的影响，当作一项安全性评定的指标。

## 文 献

306 (1982)

- [1] 王晓良: 生理科学进展 14(3), 233~237 (1983)
- [2] T. Omura, Introduction: Short history of Cytochrome P-450 in "Cytochrome P-450", eds by R. Sato and T. Omura. p 1-21, Academic Press, New York (1978)
- [3] Snyder, R: Classes of Hepatic Microsomal Mixed Function Oxidase inducers. in "Hepatic cytochrome P-450 monooxygenase system", eds by J. B. Schenkman and D. Kupfer, p 227-268, Pergamon Press, New York (1982)
- [4] M. D. Stonard and P. Z. Nenov: Biochem Pharmacol 23, 2175-2183 (1974)
- [5] A. P. Alvares et al: Proc Natn Acad Sci U. S. A. 70, 1321-1325, (1973)
- [6] M. K. Buening and M. R. Franklin: Drug Metab Dispos 4, 244-255 (1975)
- [7] L. M. Bornheim et al: Chem-Biol Interactions 47, 45-55 (1983)
- [8] L. K. Pershing and M. R. Franklin: Xenobiotica 12, 687-699 (1982)
- [9] R. Schulte-Hermann: Toxicol 2, 97-143 (1974)
- [10] H. Lui et al: Hexachlorobenzene porphyria: Purity and metabolic fate of hexachlorobenzene. in "Porphyrins in human diseases", ed by M. Doss, p 405-413, S. Karger, Basel (1976)
- [11] W. Levin, et al: Drug Metab Dispos 1, 275-284 (1973)
- [12] C. Ioannides and D. V. Parke: J. Pharm Pharmacol 27, 737-746 (1975)
- [13] B. Testa and P. Jenner: Drug Metab Rev 12, 1-117 (1981)
- [14] A. G. Hildebrandt et al: Biochem Biophys Res Commun 37, 477-485 (1969)
- [15] F. Mitani, et al: Febs Letters 148, 302-306 (1982)
- [16] Z. Liu and M. R. Franklin: Arch Biochem Biophys (in press)
- [17] M. R. Franklin: Ligand complexes generated during cytochrome P-450 dependent metabolism. in "Biological reactive Intermediates-II, Part A". eds by R. Snyder et al, p 165-177, Plenum Press, New York (1982)
- [18] D. Mansuy, et al: Eur J Biochem 86, 573-579 (1973)
- [19] M. R. Franklin: Environ Health Perspectives 14, 29-37 (1976)
- [20] B. Lindeke, et al: Drug Metab Dispos 10, 700-705 (1982)
- [21] Z. Liu and M. R. Franklin: Eur J Drug Metab Pharmacokinetics 9, 155-159 (1984)
- [22] J. Werringloer and R. W. Estabrook: The characterization of product adducts of liver microsomal cytochrome P-450 and their use as probes for the heterogeneity of cytochrome P-450 as modified by the induction of drug metabolism. in "The induction of drug metabolism", eds by R. W. Estabrook and E. Lindenlaub, p 269-307, F. K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York (1978)
- [23] R. A. Neal, et al: Drug Metab Rev 14, 49-59 (1983)
- [24] M. R. Boyd and R. A. Neal: Drug Metab Dispos 4, 314-322 (1976)
- [25] T. L. Eiseman and A. P. Alvares: Mol Pharmacol 14, 1176-1188 (1978)
- [26] P. M. Belanger, et al: J. Pharmacol Exp Ther 211, 485-490 (1979)
- [27] J. A. Timbrell: "Principles of Biochemical Toxicology", p 1-15, Taylor and Francis, Ltd., London (1982)
- [28] C. Ioannides, et al: Xenobiotica 14, 119-137 (1984)