

- properties of benzodiazepines [J]. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 1990, 18(2):89-102.
- [10] Furuya A, Nozawa M, Gotoh J, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of TS-943, a selective non-peptide platelet glycoprotein- II b/III a (GP II b/III a) receptor antagonist, using a nonlinear mixed effect model in dogs [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54(7):921-927.
- [11] Lobo ED, Balthasar JP. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of methotrexate-induced toxicity in mice [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(8):1654-1664.
- [12] Sun YN, Lee HJ, Almon RR, *et al.* A pharmacokinetic/pharmacodynamic model for recombinant human growth hormone effects on induction of insulin-like growth factor I in monkeys [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(3):1523-1532.
- [13] Miyazaki M, Maekawa C, Iwanaga K, *et al.* Bioavailability assessment of disopyramide using pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling in the rat [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(11):1363-1369.
- [14] Cleton A, Altorf BA, Voskuyl RA, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tiagabine CNS effects upon chronic treatment in rats; lack of change in concentration-EEG effect relationship [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 12(2):141-150.
- [15] Webb JA, Rostami-Hodjegan A, Abdul-Manap R, *et al.* Contribution of dihydrocodeine and dihydromorphine to analgesia following dihydrocodeine administration in man: a PK-PD modelling analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(1):35-43.
- [16] Mould D, Chapelsky M, Aluri J, *et al.* A population pharmacokinetic-pharmacodynamic and logistic regression analysis of lotrafiban in patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(4):210-222.
- [17] Haidar SH, Johnson SB, Fossler MJ, *et al.* Modeling the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a unique oral hypoglycemic agent using neural networks [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(1):87-91.
- [18] Derendorf H, Hochhaus G, Krishnaswami S, *et al.* Optimized therapeutic ratio of inhaled corticosteroids using retrometabolism [J]. *Pharmazie*, 2000, 55(3):223-227.
- [19] Meibohm B, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in drug product development [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(1):18-31.
- [20] Visser SA, Smulders CJ, Reijers BP, *et al.* Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of concentration-dependent hysteresis and biphasic electroencephalogram effects of alphaxalone in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(3):1158-1167.

## 肠道 P-糖蛋白和细胞色素 P450 3A 对口服药物吸收的联合作用

鲁小笋综述 李 燕审校

(中国医学科学院/中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

**摘要:** 药物在肠道的 I 相代谢和主动转运是决定口服药物生物利用度的关键因素。细胞色素 P450 (CYP) 3A 和 P-糖蛋白在胃肠道的吸收细胞中高表达, 肠道 P-糖蛋白和(或)CYP 3A 的抑制剂可以增加口服药物的生物利用度。本文综述了肠道 P-糖蛋白和 CYP 3A 对口服药物吸收的联合作用、可能的机制及其在药学中的应用。

**关键词:** 细胞色素 P450 3A; P-糖蛋白; 药物吸收; 生物利用度

**中图分类号:** Q559<sup>+</sup>.9; Q513<sup>+</sup>.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2004)02-0108-04

按照传统观点, 口服药物的生物利用度主要是由两方面因素决定: (1) 药物本身理化性质, 如溶解度、肠粘膜对药物分子扩散的阻碍作用等; (2) 药物在肝脏的首过效应。近年来, 基于细胞、动物和人体的研究表明, 除上述因素之外, 肠道中药物代谢酶和转运蛋白的联合作用, 对多种药物的生物利用度也

产生重要影响。

细胞色素 P450 (CYP) 3A 是人体内主要的药物代谢酶。已知肝中 CYP 3A 占 CYP 含量的 30%, 而在肠吸收细胞中可达 70%, 提示 CYP 3A 在肠吸收细胞中高表达<sup>[1,2]</sup>。尽管小肠绒毛的血流量低于肝脏, 但由于吸收细胞上的绒毛拥有比肝脏更大的表面积, 因而有利于 CYP 3A 对吸收的药物进行代谢。P-糖蛋白则主要位于空肠绒毛的吸收细胞中, 属于

ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白超家族,含有可以与ATP结合并水解的氨基酸序列,由位于7q21的多药耐药(multidrug resistance, MDR)基因MDR1编码<sup>[3]</sup>。

目前认为,CYP 3A和P-糖蛋白对口服药物的吸收起着重要的联合作用,主要依据为:(1) CYP 3A与P-糖蛋白在小肠吸收细胞中均有高表达,具有明显的底物重叠性;(2) 属于CYP 3A和P-糖蛋白共同底物的药物其生物利用度均很低;(3) 拥有共同的诱导物和抑制物。本文将就CYP 3A和P-糖蛋白在体内的分布和功能、对口服药物吸收的影响及联合作用机制等方面进行简要阐述。

### 1 CYP 3A的分布和功能

CYP是参与各种外源物(药物、毒物和致癌物等)和内源物(甾体类激素、脂肪酸、前列腺素和胆酸等)代谢转化的药物代谢酶系,体内分布广泛,主要位于滑面内质网。已知CYP 3A是人体参与I相代谢的主要CYP同工酶,超过50%的药物需经CYP 3A代谢。CYP 3A主要位于肝细胞、胆管上皮细胞和空肠绒毛柱状上皮细胞等<sup>[4]</sup>,其中CYP 3A4是CYP 3A亚家族中含量最高、作用最重要的同工酶。免疫组织化学研究表明,该酶在肝、空肠、回肠和胰腺中均有表达。

CYP 3A4的诱导剂结构各异,包括甾体类药物、镇静催眠药、大环内酯类抗菌药物及抗真菌药物,如地塞米松和利福平可诱导肝和肠的CYP 3A4<sup>[5]</sup>。目前,关于CYP 3A诱导的分子机制尚不明确。CYP 3A4作用的底物范围较广,可催化很多化学结构截然不同的化合物代谢。一般认为,CYP 3A4的底物呈疏水性。

空肠吸收细胞中的CYP 3A4含量和活性与肝微粒体相等或略高,但个体差异较大,肝脏中CYP 3A4差异可达10~100倍,而在肠中差异可达30倍。肠和肝细胞中CYP 3A4的cDNA的序列相同<sup>[6]</sup>。

### 2 P-糖蛋白的分布和功能

P-糖蛋白的分子量约170 ku,属于ABC转运蛋白超家族,作用底物广泛,且底物结构差异也较大。P-糖蛋白的主要功能是利用ATP提供能量,将细胞内的有毒物质(包括药物)转运到细胞外。在肿瘤细胞中,P-糖蛋白大量表达,可将多数化疗药物转运出细胞,从而表现出多药耐药特性<sup>[7]</sup>。

人体内存在两个MDR基因,即MDR1和MDR2。MDR1主要编码引起MDR的P-糖蛋白,而MDR2主要编码参与细胞中卵磷脂转运的P-糖蛋白<sup>[8]</sup>。P-糖蛋白在肿瘤细胞和正常组织中均有表达。已知P-糖蛋白在肝(胆小管)、肾(近曲小管)、胰(胰小导管细胞)、小肠和结肠(柱状上皮细胞)及肾上腺上皮细胞粘膜侧均有高表达。在一些生理屏障,如血脑屏障和血睾屏障的毛细血管内皮细胞中也有P-糖蛋白的表达。上述体内组织分布特点表明,P-糖蛋白是这些生理屏障的重要组成部分并发挥泵出作用,阻碍一些有害分子进入这些特定的部位<sup>[9]</sup>。同时,P-糖蛋白利用ATP提供能量,可将有害分子主动转运到胆管、肠道和尿道而排出体外,发挥其抵抗外来毒性物质侵袭的作用。

P-糖蛋白的底物或诱导剂的结构差异较大。目前,尚未掌握P-糖蛋白的底物特异性规律。现已发现P-糖蛋白的底物大都为疏水性的,或者在生理pH值下带有负电荷<sup>[10]</sup>。P-糖蛋白是单链多肽,二级结构包括两个部分,每个部分含有6个跨膜的 $\alpha$ 螺旋,并各紧连着一个ATP结合区,两部分中间由一小段联结区连接。

与CYP 3A在肠道中的分布不同,P-糖蛋白在胃肠道的分布是逐渐增加的,即在胃中的含量最低,在结肠中含量最高。不同个体P-糖蛋白的水平显示出较大差异<sup>[11]</sup>。

### 3 CYP 3A与P-糖蛋白的联合作用及其机制

通常药物的口服生物利用度可以用以下公式表示:

$$F = F_a \times F_g \times F_h$$

其中, $F$ 为总生物利用度, $F_a$ 为吸收进入肠道细胞的药物比例, $F_g$ 为药物通过肠道细胞进入门静脉的比例, $F_h$ 为药物未经肝脏代谢的比例即肝脏首过利用度。以往人们多重视 $F_a$ 和 $F_h$ ,而忽略了 $F_g$ 对 $F$ 的影响。近来对环孢素口服吸收的研究表明, $F_g$ 对 $F$ 确有很大影响。

环孢素是一种免疫抑制药,广泛应用于器官移植后的免疫抑制。健康志愿者口服药物后,有86%的药物被吸收,但被吸收的药物有50%以上在肠道细胞中被代谢,而在肝脏首过代谢中损失的药物仅占药物总量的8%。根据计算, $F_a$ 、 $F_g$ 和 $F_h$ 值分别为86%、41%和76%三个因素共同导致 $F$ 值为27%<sup>[12]</sup>。

目前认为,口服药物进入体内首先经被动扩散进入吸收细胞。进入吸收细胞的药物将有三种去向:(1)被 P-糖蛋白泵出后再次回到肠道;(2)被吸收细胞中的 CYP 3A 代谢;(3)进一步吸收进入门静脉<sup>[13]</sup>。

被主动转运回肠道的药物将进入下一段肠道,并再次以被动扩散吸收方式进入吸收细胞。那些不被 P-糖蛋白作用的药物仅通过肠道细胞一次,而那些受 P-糖蛋白作用的药物则可能在吸收细胞和肠腔之间产生循环,因而使 CYP 3A 有更多的机会接触到药物分子,使之发生代谢的机率明显提高,同时也增加了药物以未经代谢的原型分子形式直接从肠道排出体外的可能。

研究表明,通过调节 P-糖蛋白的活性,可以影响药物的吸收。如果 P-糖蛋白被抑制,药物就可能只通过吸收细胞一次,使药物被 CYP 3A 代谢的机会明显减少,从而增加药物的生物利用度。例如,在一种单通过大鼠肠道灌注模型(rat single-pass intestinal perfusion model)中测定,同时应用 P-糖蛋白的抑制剂 GG918 可使一种 P-糖蛋白和 CYP 3A 的共同底物 K77 的代谢率从 95%降至 85%。咪达唑仑(midazolam)属于 CYP 3A 的特异性底物而不是 P-糖蛋白的底物,P-糖蛋白的抑制剂 GG918 对咪达唑仑的代谢率没有影响<sup>[14]</sup>。又如,各种赋形剂包括聚乙二醇(PEG)400 和水溶性维生素 E(tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate,TPGS)等对 CYP 3A 没有明显的影响,但对 P-糖蛋白有抑制作用,在大鼠空肠的渗透模型中可以降低地高辛和维拉帕米的渗透率和代谢率<sup>[15]</sup>。

改变肠道 CYP 3A 活性也可以调节药物的吸收。例如,在大鼠肠道原位渗透模型(rat *in situ* model of intestinal permeation)中发现,同时应用 P-糖蛋白的特异性抑制剂 PSC833,CYP 3A 的特异性抑制剂咪达唑仑和两者的共同抑制剂酮康唑可使 P-糖蛋白和 CYP 3A 的共同底物维拉帕米进入血液中的原型药分别增加 160%,84%和 160%<sup>[16]</sup>。

P-糖蛋白在地高辛和利福平的相互作用中同样发挥了关键作用。以往研究表明,地高辛并不是被人体内 CYP 3A 代谢的,而是 P-糖蛋白的底物,可以被 P-糖蛋白主动转运到体外。利福平可以通过提高肠道 P-糖蛋白水平(约 3.5 倍),从而降低口服地高辛的 AUC 值,但是对静脉注射的地高辛没有影响<sup>[17]</sup>。

#### 4 P-糖蛋白和 CYP 3A 底物的重叠性

P-糖蛋白和 CYP 3A 的底物与抑制剂范围具有很大重叠性,多数临床常用药物都是两者共同的底物或者抑制剂。例如,抗心律失常药包括胺碘酮、利多卡因和奎尼丁;抗真菌药包括伊曲康唑和酮康唑;钙通道阻滞剂包括尼卡地平、硝苯地平、尼群地平和维拉帕米;肿瘤化疗药包括依托泊苷、紫杉醇和长春碱等;激素类包括地塞米松、氢化可的松和黄体酮等;免疫抑制剂包括环孢素、西罗莫司(sirolimus)和他克莫司(tacrolimus)等;HIV 蛋白酶抑制剂包括茚地那韦(indinavir)、奈非那韦(nelfinavir)和利托那韦(ritonavir)等<sup>[18]</sup>。临床上应用某些 CYP 3A 的抑制剂有可能引起严重的药物有害反应,如用抗真菌药物伊曲康唑和酮康唑可能引起急性肝炎、低血压和横纹肌溶解等。了解 P-糖蛋白和 CYP 3A 共同的抑制剂的特性,有利于避免这些药物的有害反应<sup>[19]</sup>。

某些 P-糖蛋白和 CYP 3A 的共同底物也是共同的诱导物,如利血平、利福平和苯巴比妥等。但是各种诱导物对 P-糖蛋白和 CYP 3A 诱导的水平不同,对两者的诱导程度并没有相关性。

#### 5 结语

近年来,对 P-糖蛋白和 CYP 3A 在口服药物吸收中联合作用的认识,使药物吸收的传统观念发生了变革。大量临床前和临床试验表明,应用各种 P-糖蛋白或 CYP 3A 抑制剂,可以使低生物利用度药物的吸收明显提高。

由于 P-糖蛋白和 CYP 3A 之间相互作用的密切关系,以及底物、诱导剂和抑制剂的交叉性,目前很难评价两者对药物吸收各自的作用及影响程度。因此,寻找高度选择性的抑制剂将有助于区别各自的作用。最近,已出现了一种可以筛选选择性抑制剂的方法,即在人肝细胞微粒体人工培养系统中可以抑制咪达唑仑(CYP 3A 底物)代谢的药物就认为是 CYP 3A 的特异性抑制剂;在 Transwell 系统 Caco-2 单层细胞中能够抑制 P-糖蛋白转运长春碱的药物就认为是 P-糖蛋白的抑制剂<sup>[20]</sup>。

随着研究的深入,将会发现有更多的蛋白相互作用可影响药物的口服吸收。例如,在大肠和小肠中,已经发现有其他的一些转运蛋白如多药耐药蛋白等。因此,P-糖蛋白和 CYP 3A 联合作用的深入研究不仅可丰富对口服药物吸收的转运机制的思路,同时为在新药开发和临床用药中提高药物的生物利

用度,减少药物相互作用提供新的思路和理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Shimada T, Yamazaki H, Mimura M. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 270(1):414-423.
- [2] Kolars JC, Schmiedlin-Ren P, Schuetz JD, et al. Identification of rifampin-inducible P450 III A4 (CYP 3A4) in human small bowel enterocytes[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(5):1871-1888.
- [3] Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, et al. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1999, 39:361-398.
- [4] Murray GI, Barnes TS, Seweel HF, et al. The immunocytochemical localization and distribution of cytochrome P-450 in normal human hepatic and extrahepatic tissues with a monoclonal antibody to human cytochrome P-450[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1988, 25(4):465-475.
- [5] Williams JA, Chenery RJ, Berkhout TA, et al. Induction of cytochrome P450 3A by the antigluocorticoid mifepristone and a novel hypocholesterolaemic drug [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(6):757-761.
- [6] Paine MF, Khalighi M, Fisher JM, et al. Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP 3A-dependent metabolism [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 283(3):1552-1562.
- [7] Patel NH, Rothenberg ML. Multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *Invest New Drugs*, 1994, 12(1):1-13.
- [8] Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter[J]. *Annu Rev Biochem*, 1993, 62:385-427.
- [9] Schinkel AH, Smit JJ, Van Tellingen O, et al. Disruption of the mouse mdr 1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs[J]. *Cell*, 1994, 77(4):491-502.
- [10] Schuetz EG, Schinkel AH, Relling MV, et al. P-glycoprotein: a major determinant of rifampicin-inducible expression of cytochrome P4503A in mice and humans.[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(9):4001-4005.
- [11] Tian R, Koyabu N, Takanaga H, et al. Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates[J]. *Pharm Res*, 2002, 19(6):802-809.
- [12] Wu CY, Benet LZ, Hebert MF, et al. Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in humans: studies with cyclosporine[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 58(5):492-497.
- [13] Benet LZ, Cummins CL. The drug efflux-metabolism alliance:biochemical aspects[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 50(Suppl 1):S3-S11.
- [14] Cummins CL, Salphati L, Reid MJ, et al. In vivo modulation of intestinal CYP 3A metabolism by P-glycoprotein: studies using the rat single-pass intestinal perfusion model [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(1):306-314.
- [15] Johnson BM, Charman WN, Porter CJ. An in vitro examination of the impact of polyethylene glycol 400, Pluronic P85, and vitamin E d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate on P-glycoprotein efflux and enterocyte-based metabolism in excised rat intestine[J]. *AAPS Pharm Sci*, 2002, 4(4):40-53.
- [16] Johnson BM, Chen W, Borchardt RT, et al. A kinetic evaluation of the absorption, efflux, and metabolism of verapamil in the autoperfused rat jejunum[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(1):151-158.
- [17] Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin[J]. *Clin Invest*, 1999, 104(2):147-153.
- [18] Wachter VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy[J]. *Mol Carcinog*, 1995, 13(3):129-134.
- [19] Sagir A, Schmitt M, Dilger K, et al. Inhibition of cytochrome P450 3A: relevant drug interactions in gastroenterology[J]. *Digestion*, 2003, 68(1):41-48.
- [20] Achira M, Suzuki H, Ito K, et al. Comparative studies to determine the selective inhibitor for P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4 [J]. *AAPS Pharm Sci*, 1999, 1(4):E18-E24.

### 本 刊 启 事

凡未订阅2004年《国外医学药学分册》的单位和个人,可直接向本刊编辑部订购,务请在汇款单上详细注明欲购杂志的卷、期、份数,以及购者姓名、地址和邮政编码。综述来稿时,请一式二份,切勿一稿两投。

地址:北京市海淀区太平路27号六所《国外医学药学分册》编辑部;邮政编码:100850;电话:(010)66931618。