

· 药 学 进 展 ·

具有肝肠循环特征药物 诱发的毒副作用及其机制研究进展*

杨光义^{1,2}, 张晨宁¹, 张荣娇³, 魏晋宝¹, 马卫东¹, 张永红¹

[1. 湖北省十堰市太和医院武当中医药研究所(湖北医药学院附属医院), 十堰 442000; 2. 湖北省药用植物综合利用工程技术研究中心, 十堰 442000; 3. 湖北医药学院药学院, 十堰 442000]

摘 要 肝肠循环是药物吸收、排泄的重要形式, 具有肝肠循环特征的药物可诱发毒副作用, 阐明诱发毒副作用的机制可进一步理解药物产生不良反应的原因。药物的肝肠循环有两种方式: 一种是以药物原型进行肝肠循环; 另一种是以Ⅱ相代谢途径进行肝肠循环。该文对药物肝肠循环的两种形式进行了综述, 介绍了 6 类常见的具有肝肠循环特征的药物因肝肠循环过程引起的毒副作用, 并阐述其可能的机制, 以期指导临床合理用药及促进新药研发。

关键词 肝肠循环; 药物原型; 二相代谢; 毒副作用

中图分类号 R978; R37

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)03-0299-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.014

Advances in Research on Toxic Side Effects and Mechanism of Drugs Induced by Enterohepatic Cycle

YANG Guangyi^{1,2}, ZHANG Chenning¹, ZHANG Rongjiao³, WEI Jinbao¹, MA Weidong¹, ZHANG Yonghong¹ (1. Taihe Hospital, Institute of Wudang Herbal Medicine Research, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 2. Hubei Provincial Technology and Research Center for Comprehensive Development of Medicinal Herbs, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 3. College of Pharmacy, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

ABSTRACT The enterohepatic circulation is an important form of drug absorption and excretion. Drugs with enterohepatic circulation can induce toxic side effects, and elucidate the mechanism of induced side effects is a necessary understanding of the phenomenon of adverse drug reaction. Enterohepatic circulation of drugs involves in two ways: one is based on the drug prototype for enterohepatic circulation; the other is phase II metabolic pathway for enterohepatic circulation. In this paper, two kinds of enterohepatic circulation were reviewed. The toxic side effects of six kinds of drugs with enterohepatic circulation were introduced, and the possible mechanism were described and discussed, so as to have contributed to more rational use of drugs in clinical practice. Furthermore, it can promote the research and development of new drugs.

KEY WORDS Enterohepatic cycle; Prototype drug; Two-phase metabolism; Toxic side effect

肝肠循环(enterohepatic circulation, EHC)是指随胆汁排入肠道的药物,在肠道中重新被吸收,经门静脉返回肝脏的现象^[1]。具有 EHC 过程的药物反复循环于肝脏、胆汁、肠道之间,延缓排泄,使血药浓度维持时间延长,一方面可以提高药物利用效率,另一方面会造成药物在体内蓄积,引起药物中毒反应,危害机体。由于 EHC 的双面性,临床应用时应应对这一类药物进行血

药浓度监测^[2],必要时可人为中止 EHC 过程。研究发现,利福霉素类、氯霉素类、非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)类、强心苷类、吩噻嗪类、苯二氮䓬类等多种药物具有 EHC 现象^[3]。具有 EHC 特征的药物诱发毒副作用的因素有很多,深刻理解其诱发机制,合理利用药物存在的 EHC 现象,对疾病预防和临床合理用药意义重大。

早在半个世纪之前,就有关于 EHC 药物的研究。药物的 EHC 过程受转运体和基因多态性的影响,不同药物各转运体在 EHC 的作用也可能不同;基因多态性影响也使 EHC 个体差异现象更复杂^[4]。EHC 药物在药动学上表现为药时曲线出现双峰现象,而在药效学上表现为药物作用明显延长^[5]。马志会等^[6]在实验

收稿日期 2016-06-07 修回日期 2016-07-15

基金项目 * 湖北省 2014 年中青年创新团队项目(T201414)

作者简介 杨光义(1975-),男,湖北十堰人,主任药师,硕士生导师,博士,主要从事中药资源开发与药动学研究。电话:0719-8801103, E-mail: yg996@163.com。

中发现,杠柳毒苷的代谢物杠柳苷元在给药后的血药浓度出现2个高峰,提示杠柳苷元存在EHC。刑杰^[7]通过Linked-rat模型,对黄芩苷及其苷元黄芩素在体内经历的EHC过程进行药动学考察,确定其EHC过程。就EHC形式而言,可分为药物直接(原型)或间接(代谢物)EHC两种形式。

1 药物以原型进行肝肠循环

利福霉素类、氯霉素类、NSAIDs类、甾体激素避孕药等药物直接以原型形式进行EHC。抗结核杆菌药利福平在体内的EHC过程,使有效血药浓度持续时间延长,一般用于抗结核治疗时,每天只需服药一次^[8];氯霉素在肝内代谢为葡萄糖醛酸结合物后,形成极性大分子(相对分子质量小于300者多经肾脏排出)随胆汁入肠后,被葡萄糖醛酸酶水解释放出原药,经肝代谢循环,被重吸收再次发挥药效。NSAIDs的EHC是引起肠道损伤的重要因素,一方面与胆汁结合的NSAIDs对肠道黏膜的损伤作用进一步增强,另一方面,EHC使NSAIDs与小肠黏膜接触的时间延长,从而引起小肠损伤^[9]。

1.1 利福霉素类药物 利福霉素类药物的代表药物利福平(rifampicin, RFP)是抗结核一线药,具有明显的EHC现象^[10]。RFP脂溶性强,给药后主要在肝脏代谢为去乙酰利福平,其代谢产物仍有抗菌活性,主要经胆汁排泄,胆汁中含有代谢产物及原型药,经EHC再入血继续发挥作用^[11]。RFP的主要不良反应为胆汁淤积性肝损伤,通过干扰胆红素与葡萄糖醛酸结合和排泄,而致非结合型胆红素增高,黄疸和排泄色素功能受损^[12]。RFP与蛋白结合后,药物的EHC时间延长,又可竞争性抑制胆红素的排泄,导致黄疸和肝细胞坏死,排入肠道的药物经过肠道再次吸收再次形成EHC过程,造成肝脏重复受损^[13]。肝细胞膜修复保护药代表药物多烯磷脂酰胆碱可抑制肝细胞凋亡,从多个方面保护肝细胞免受损害;利胆类药物S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAMe)、熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)、牛磺熊去氧胆酸对胆汁代谢障碍、淤胆型肝炎及减轻疏水性胆汁酸的毒性有较好的作用。因此,明确个体差异所引起的肝脏毒性反应,能够有针对性地对抗结核药物导致的损伤。

1.2 氯霉素类药物 氯霉素类包括氯霉素(CAP)及其衍生物。大部分CAP在肝脏中与葡萄糖醛酸结合而失活,以原型排泄形成EHC过程,肝或肾功能障碍使消除延长,易发生蓄积中毒。氯霉素主要毒性反应是抑制造血系统。中毒量氯霉素能直接引起肝细胞坏死和胆汁淤积,长期应用氯霉素易引起慢性肝内胆汁

淤积、黄疸或潜在型黄疸,持续数月乃至数年。反复使用氯霉素可反复出现黄疸伴转氨酶升高,黄疸患者血清胆红素含量增大和氯霉素竞争与葡萄糖醛酸结合,使结合型氯霉素减少,氯霉素的半衰期进一步延长^[14]。

1.3 NSAIDs NSAIDs的EHC是产生小肠损伤的重要因素之一。吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬等均存在EHC,延长了药物及其活性代谢产物与肠道黏膜接触的时间,使小肠黏膜受到毒性损伤^[15]。大多数NSAIDs吸收至肝脏后在肝脏中进行葡萄糖醛酸化反应,随胆汁分泌进入小肠,形成NSAIDs的EHC过程。细菌 β -D-葡萄糖醛酸酶水解NSAID-葡萄糖苷酸,使其在回肠中更易于吸收,抑制此酶活性可降低NSAIDs因EHC过程引起的小肠损伤^[16]。大鼠实验显示,应用 β -D-葡萄糖醛酸酶的抑制剂可显著降低双氯芬酸引起的小肠损伤^[17]。SATO等^[18]推测NSAIDs结合胆汁后通过肠道细菌的降解作用可以转化成为自由活性的物质,通过隔离胆汁可预防此类损伤。WALLACE等^[19]发现NSAIDs经EHC进入胆汁后,胆汁对细胞间通透性的破坏作用增强。NSAIDs损害肠道也可能与游离胆盐浓度增加有关^[20]。游离的胆盐对肠道有毒性,可以引起直接的细胞毒性作用,改变细胞结构和功能,对肠道产生损害。针对NSAIDs的EHC导致的不良反应,可采用选择性和特异性COX-2抑制药联合用药或胃肠道毒副作用小的选择性COX-2抑制药替代传统NSAIDs(可降低长期使用NSAIDs的胃肠不良反应发生率)等的给药方案,达到改善NSAIDs的作用效果^[21]。

1.4 甾体激素类避孕药 女性避孕药多为人工合成的甾体激素避孕药。甾体激素避孕药的活性成分为雌激素和孕激素。孕激素不经过EHC^[22]。雌激素排入胆汁在小肠再吸收,通过门静脉系统回到肝脏,以药物原型经EHC脱硫酸和再硫酸化降解,转化为活性较小的雌激素如雌三醇等,同时可氧化生成非雌激素物质如儿茶酚雌激素,与葡萄糖醛酸结合,从而迅速排入尿中^[23]。某些抗菌药物抑制肠道细菌生长繁殖,使葡萄糖醛酸酶活性下降,干扰甾体激素结合物的水解和EHC过程,减少活性原药的重吸收,使得甾体激素排泄加速,降低其在血浆中的浓度,从而降低避孕效果^[24-25]。因此使用抗菌药物时(利福平和灰黄霉素除外),应该在使用避孕药同时,暂时加用屏障避孕方法或选择其他方法避孕^[26]。

2 药物以Ⅱ相代谢途径进行肝肠循环

甾体强心苷类、吩噻嗪类、苯二氮草类等许多具有

葡萄糖醛酸化和磺酸化等Ⅱ相代谢途径的药物在体内存在 EHC 效应。这些药物以葡萄糖醛酸苷或磺酸苷等Ⅱ相代谢结合物形式从肝脏随胆汁被排入肠道,在肠道细菌的 β -葡萄糖醛酸苷酶 (glucuronidase, GUS) 或磺基转移酶 (sulphotransferase, SULT) 作用下水解成苷元,苷元易被肠道黏膜细胞吸收,在细胞内的Ⅱ相代谢结合酶如葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 等酶作用下再形成药物的葡萄糖醛酸苷或磺酸苷,这些苷进入循环系统后,可经肝脏从胆汁再次被排入肠道,从而形成完整的 EHC^[27]。这些以Ⅱ相代谢途径进行 EHC 的药物作用机制牵涉因素较多,且大多延长了体内的 EHC 作用时间,极易蓄积中毒。临床上使用这一类药物时需进行必要的监测。

2.1 强心苷类药物 强心苷类药物包括地高辛 (digoxin)、洋地黄毒苷 (digitoxin) 和哇巴因 (ouabain) 等。地高辛口服易吸收,吸收后广泛分布到各组织,部分经胆道吸收入血,形成 EHC^[28]。洋地黄毒苷脂溶性强,口服易吸收,可结合较多血浆蛋白,但不牢固,在组织中分布广泛且迅速,可在肝细胞与葡萄糖醛酸结合后,随胆汁排入小肠,在小肠水解后游离药物又被吸收形成 EHC 过程,进行 EHC 的量比地高辛大 4 倍,主要在肝脏中代谢而消除,肝功能不全时慎用^[29]。这类药物的缺点主要表现在排泄缓慢,有高度蓄积性,且治疗量与中毒量接近,极易蓄积中毒^[30]。洋地黄毒苷中毒时,可服用消胆胺,消胆胺可与洋地黄毒苷在肠道结合,结合物随粪便排泄,阻断 EHC。在体外代谢研究中可通过微生物代谢过程,对洋地黄毒苷类药物进行结构修饰达到减毒作用^[31]。

2.2 苯二氮䓬类药物 苯二氮䓬类药物中最具有代表性的药物地西洋 (diazepam),是临床常用的镇静、催眠及抗焦虑药,主要代谢场所为肝脏,为全肠道吸收的药物^[32]。马越鸣发现地西洋在体内存在双峰现象,结果显示其在体内存在 EHC^[33]。因存在 EHC 过程,长期使用可致药物蓄积,持续用药易于蓄积中毒。地西洋口服后在肝脏细胞色素 P₄₅₀ 酶系的作用下,代谢为去甲西洋等,代谢产物均有活性,仍可对中枢神经系统产生抑制作用,其代谢产物随胆汁被排入肠道,在肠道菌酶作用下再与肝微粒体中的Ⅱ相代谢结合酶 UDP-葡萄糖醛酸转移酶结合形成去甲羟基地西洋葡萄糖醛酸苷和羟基地西洋葡萄糖醛酸苷等,最后形成葡萄糖醛酸结合物经尿排出^[34]。地西洋在体内可干扰或阻断肝细胞胆汁排泄功能,引起肝细胞损伤或胆汁排泄障碍,使血浆内药物浓度升高;另外,地西洋是 P-糖蛋

白 (P-gp) 的底物,抑制 P-gp 功能,也可改变血药浓度,对联合用药产生影响^[35]。再者,地西洋及其代谢物脂溶性高,口服起效快,能穿透血脑屏障,且有 EHC,需控制好给药时间,否则极易因药物蓄积产生毒副作用^[36]。研究发现,地西洋的 EHC 过程延长了血药浓度的维持时间,药效再次达到高峰,可致患者昏迷加深,出现血压下降等副作用^[37]。地西洋不良反应较常见,且地西洋、乙醇对中枢神经系统有不同程度的抑制作用,联合使用可致毒性协同效应,引起急性中毒甚至死亡,应避免与中枢神经系统抑制药联用。随着处方量的增多,该药物的滥用率和误用率升高,中毒死亡案件层出不穷,因此研究地西洋Ⅱ相代谢非常必要和重要^[38]。

3 结束语

EHC 可延缓药物的排泄,提高药物的利用效率,也可引起药物在体内蓄积 (尤其是肝、肾功能不良者),产生蓄积中毒甚至危及生命。因此在医疗实践中应客观、科学地应用具有 EHC 的药物。用药时可根据药物的体内过程和用药目的来调节 EHC 的过程。了解 EHC 药物的毒副作用机制,为药物毒副作用的解救或祛除毒性物质的相关新药研发提供新的思路。随着药动学、分子生物学和毒理学等相关学科内容的不断丰富和发展,药物的 EHC 发生机制和影响因素被不断阐述,相信将会为临床合理用药和新药研制提供更大的帮助。

参考文献

- [1] 陈曦,马越鸣,钟杰. 药物浓度-时间曲线双峰现象研究进展[J]. 中国新药与临床杂志,2012,31(8): 432 - 437.
- [2] 程娟,李俊,宋钰,等. A771726 在大鼠体内的肝肠循环的研究[J]. 安徽医科大学学报,2010,45(3): 338 - 341.
- [3] 郑培良. 药物肝肠循环对药物作用的影响[J]. 中国药理学通报,1987,3(6): 349 - 350.
- [4] 刘晓雪,陈冰. 与肝肠循环相关的转运体及其基因多态性[J]. 中国药师,2013,16(4): 618 - 621.
- [5] 魏凤环,王永刚,罗佳波. 药动学多峰现象研究概况[J]. 中国药学杂志,2005,40(23): 1772 - 1774.
- [6] 马志会,张静,周昆,等. 香加皮最大耐受量给药小鼠体内杠柳毒苷及苷元的代谢[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(4): 400 - 402.
- [7] 刑杰. 黄芩苷在动物体内的吸收和代谢研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2005:87 - 88.
- [8] 李卫,钟洪兰,温秀珍,等. 抗结核药物致肝损伤的发病机制及预防和治疗药物研究进展[J]. 现代医院,2015,15(9): 9 - 12.

- [9] 张宇澄,张平,连滨静. 非甾体抗炎药引起小肠黏膜损伤机制及其治疗的研究进展[J]. 胃肠病学,2013,18(8): 497-499.
- [10] 罗忠枚,夏小冬,崔玉彬,等. 利福霉素类抗生素及其构效关系研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2012,37(4): 308-319.
- [11] 盖丽,肖女. 利福平的临床新用途及应注意的问题[J]. 西南国防医药,2010,20(6): 684-685.
- [12] 张仲梅,刘东来. 怀柔区结核病防治所抗结核药致肝损坏 119 例分析[J]. 医学信息,2011,8(2): 4183-4184.
- [13] 穆克利,陈红兵. 利福喷丁与利福平治疗肺结核的临床对比研究[J]. 药物与临床,2014,29(9): 1007-1010.
- [14] 裘云庆. 肝病患者抗菌药物的选用[J]. 浙江中西医结合杂志,2003,13(7): 397-400.
- [15] 罗佳,王惠吉. 非甾体抗炎药对小肠黏膜的损伤作用[J]. 胃肠病学,2008,13(9): 536-539.
- [16] LOGUIDICE A, WALLACE B D, BENDEL L, et al. Pharmacologic targeting of bacterial β -glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice[J]. J Pharmacol Exp Ther,2012,341(2): 447-454.
- [17] SAIITA K S, ZHANG C, LEE K K, et al. Bacterial β -glucuronidase inhibition protects mice against enteropathy induced by indomethacin, ketoprofen or diclofenac: mode of action and pharmacokinetics[J]. Xenobiotica,2013,44(1): 28-35.
- [18] SATOH H, AMAGASE K, TAKEUCHI K. Mucosal protective agents prevent exacerbation of NSAID-induced small intestinal lesions caused by antisecretory drugs in rats [J]. J Pharmacol Exp Ther,2014,348(2): 227-235.
- [19] WALLACE J L, CALIENDO G, SANTAGADA V, et al. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB - 346)[J]. Br J Pharmacol, 2010,159(6): 1236-1246.
- [20] 罗佳,王惠吉,郝瑞瑞. 非甾体抗炎药所致肠道损伤[J]. 中国药物警戒,2011,8(5): 302-305.
- [21] 王昕. 非甾体抗炎药联合氨基葡萄糖及关节镜手术治疗膝骨性关节炎的临床研究[D]. 兰州:兰州大学,2013: 2-3.
- [22] 刘伟. 浅谈女用避孕药的种类及副作用[J]. 中国现代药物应用,2015,9(7): 246-247.
- [23] 陈春,于嘉屏. 尿液雌激素和代谢产物检测方法学比较及临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(7): 969-972.
- [24] 余小平. 口服避孕药失效的药理分析与合理使用[J]. 中国优生与遗传杂志,2012,20(5): 139-140.
- [25] 李建红. 口服避孕药与其他药物的相互作用[J]. 山西医药杂志,2011,40(6): 575-576.
- [26] 侯宁,陈子江. 口服避孕药的药物相互作用及注意事项[J]. 实用妇产科杂志,2009,25(2): 74-76.
- [27] 夏笔军. 汉黄芩苷和汉黄芩素肠局部循环新处置机制[D]. 广州:南方医科大学,2010:1-2.
- [28] 王燕,邵荣光,蒋建东. 强心苷类药物抗肿瘤机制研究进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(6): 677-681.
- [29] 刘玲. 洋地黄类药物与临床[J]. 中国现代药物应用, 2010,4(2):108.
- [30] 王丽娟,王敏,温竹,等. 三种真菌对洋地黄毒苷的生物转化特性研究[J]. 天津医科大学学报,2008,23(3): 8-12.
- [31] 贾雨萌,王相阳,褚扬. 强心苷类药物药动学研究进展[J]. 中草药,2014,45(23):3472-3477.
- [32] 朱玲玲,李娟,王广基. 地西洋的大鼠在体肠吸收机理研究[J]. 中国药科大学学报,2006,37(6): 507-511.
- [33] 马越鸣,程能能. 干扰地西洋的肠胃循环对其表观药动学参数的影响[J]. 皖南医学院学报,1998,17(2):103-105.
- [34] 何文婷. 地西洋及其代谢物在家兔体内的动态分布和死后弥散研究[D]. 太原:山西医科大学,2013:8-9.
- [35] 焦凯,马莉,魏玉辉,等. 普朗尼克 F68 对地西洋在小鼠血浆和脑组织中浓度的影响[J]. 第二军医大学学报, 2012,33(12):1388-1390.
- [36] 马广龙,白凤玲. 小剂量地西洋预防小儿热性惊厥[J]. 医学理论与实践, 2011,24(2): 165-166.
- [37] 哈申格日乐. 1 例氯氮平 + 地西洋中毒的抢救护理[J]. 当代护士,2014,47(2B): 124-125.
- [38] 王荣帅. 乙醇对地西洋半数致死量及药代动力学影响的初步研究[D]. 武汉:华中科技大学,2013:39-40.