

代谢性药物-药物相互作用的研究进展

刘彦卿,洪燕君,曾 苏 综述

(浙江大学药物分析与药物代谢研究室,浙江 杭州 310058)

[摘要] 许多药物的代谢途径可被联用药物抑制或诱导,有时会引起药物药理或毒理效应的显著变化。代谢性药物-药物相互作用发生率高,临床效应显著。制药工业和管理部门已经将药物-药物相互作用的研究从临床试验阶段转移至新药开发的早期阶段。代谢性药物-药物相互作用研究分为体内外试验,合理的研究设计不仅对于评价药物的安全性和有效性具有重要意义,而且可以节约研究成本,避免不必要的资源浪费。文中从研究背景、机理等方面介绍代谢性药物-药物相互作用的研究进展,并着重介绍相关试验设计,期望对国内制药工业及科学研究有所启发。

[关键词] 药物相互作用;药用制剂/代谢;药物代谢;药物-药物相互作用;抑制剂;诱导剂

[中图分类号] R 969.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2009)02-0215-10

Recent advances in metabolism-based drug-drug interactions

LIU Yan-qing, HONG Yan-jun, ZENG Su (*Department of Pharmaceutical Analysis and Drug Metabolism, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] The pharmacological or toxicological efficacy of drugs can be influenced significantly when their metabolic pathway is induced or inhibited by co-administrated drugs. Metabolism-based drug-drug interactions (DDIs) have a high incidence and are important in clinical therapeutics. Studies on metabolism-based DDIs are now moved to the early stages of drug development, so that adequate assessment of its safety and effectiveness can be facilitated. These studies comprise *in vitro* and *in vivo* investigations and an appropriate design of studies is important. In many cases, negative findings from early *in vitro* and early clinical studies can eliminate the need for later clinical investigations. This article summarizes the background and mechanism of metabolism-based DDIs and focuses on the strategies of these studies.

[Key words] Drug interactions; Pharmaceutical preparations/metab; Drug metabolism; Drug-drug interactions; Inhibitors; Inducers

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2009, 38(2):215-224.]

收稿日期:2007-12-12 修回日期:2008-03-20

基金项目:国家自然科学基金(30225047);浙江省科技重点项目(2005C13026)。

作者简介:刘彦卿(1986—),女,药物分析学博士研究生。

通讯作者:曾 苏(1959—),男,教授,博导,主要从事药物在生物体内转运与代谢研究;E-mail:zengsu@zju.edu.cn。

人类在同疾病作斗争过程中,新药品种日益增多,用途错综复杂。患者接受治疗时,常常联合应用两种或两种以上的药物,难免会产生药物相互作用。药物相互作用从机理上主要分理化相互作用、药动学相互作用和药效学相互作用。药动学相互作用可发生在吸收、分布、代谢、排泄四个阶段。其中代谢性药物-药物相互作用(Metabolism-Based drug-drug interactions, DDIs)发生率最高,约占药动学相互作用的40%。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。

1 代谢性药物相互作用的研究背景

由于代谢是大多数药动学的重要环节,因

此,代谢性 DDIs 具有重要的临床意义,受到的关注度越来越高。从 1995 年到现在,关于代谢性 DDIs 引起药理或毒理效应变化的临床案例报道增加了 10 倍以上^[1]。

过去在新药开发过程中,关于相互作用的研究通常被安排在临床试验阶段,致使很多问题不能及早发现和处理,对人类健康和开发商的经济都造成了重大损失。例如,在 1980—1998 年的近 20 年里,由于陆续发生严重不良反应, FDA 先后将其批准问世的 13 种新药从市场上撤出,其中有 5 种药物与 CYP450 介导的代谢性 DDIs 相关,如表 1 所示。近年来,制药工业和管理部门转变开发战略,在新药开发阶段即进行药物相互作用的研究,避免了许多不必要的损失。

表 1 1980—1998 年间由于发生严重代谢性药物相互作用而从美国撤市的案例^[2-4]

Table 1 Drugs withdrawn from US markets due to serious drug-drug interactions during 1980—1998

药物名称	批准上市年份至 撤出市场年份	性质	严重相互作用及撤出市场原因
特非那丁	1985—1998	CYP3A4 底物	合用 CYP3A4 抑制剂能显著地抑制其代谢,引起母药血药浓度增高,使潜在的 Q-T 间期延长、尖端扭转样心律失常发生风险剧增。
阿司咪唑	1988—1999		
西沙必利	1993—2000		
米贝拉地尔	1997—1998	CYP3A4 强抑制剂	半衰期长,与二氢吡啶类钙拮抗剂合用可发生死亡、心源性休克、心肌梗死等严重不良反应。
西立伐他汀	1997—2001	CYP3A4 和 CYP2C8 的底物	代谢性相互作用是不良反应增加的主要机制之一。合用吉非罗齐后,吉非罗齐及其葡萄糖醛苷代谢物可强烈抑制西立伐他汀经 CYP2C8 代谢,导致母体药物血药浓度和横纹肌溶解症的风险剧增。

2 代谢性药物相互作用的机理与临床效应

许多代谢途径都可被联用的药物抑制或诱导。与代谢性 DDIs 相关的药物代谢酶主要有 CYP450 酶系、黄嘌呤氧化酶相酶和葡萄糖醛转移酶等相代谢酶。据目前的统计,临床上 90% 以上的代谢性药物相互作用都是由 CYP450 酶活性的改变引起的。从机制上来说,代谢性 DDIs 可分为酶抑制作用和酶诱导作用。

2.1 酶抑制引起的药物相互作用 在抑制剂

的作用下,酶的代谢活性降低,使得底物代谢变慢,血药浓度上升,并开始在体内蓄积。大多数情况下,导致靶药物药理活性增强,甚至发生毒副作用。

当一个药物仅仅只有一条代谢途径时,在常规剂量下并用其他 CYP450 抑制剂就会使原药的血药浓度大幅度提高。如果该药的治疗指数狭窄,往往就会发生毒副作用。如美托洛尔仅由 CYP2D6 代谢,而帕罗西汀是 CYP2D6 的抑制剂,二者合用后,美托洛尔的血药浓度明显提

高。一名服用帕罗西汀治疗抑郁症的患者在合用50mg/日的美托洛尔缓释片后,发生心动过缓而被送入急救中心^[5]。

当一个药物以前药形式进入体内,需要经过代谢酶活化以后才能发生药理活性^[6]。那么相应酶的抑制将会使活性代谢物的血药浓度降低,疗效降低。例如,氯吡格雷本身是一种没有活性的前体药物,需要在肝脏经CYP3A4转化为有活性代谢物发挥抗血小板效应。当患者同时服用CYP3A4竞争性抑制剂阿托伐他汀时,氯吡格雷的抑制血小板聚集活性会显著降低^[7]。

对于某些生物利用度低的药物,与CYP450抑制剂合用能够提高临床疗效。蛋白酶抑制剂利托拉韦是CYP3A4的强抑制剂,当与生物利用度低的洛匹拉韦合用时,能显著提高后者的血药浓度,达到更好的抗HIV感染疗效^[8]。

2.2 酶诱导引起的药物相互作用 诱导剂通过增加酶的合成量来提高CYP450的代谢活性,使底物代谢加快,原药的血药浓度降低。例如烟草烟雾中的多环芳烃PAH是肝脏中CYP1A2的诱导剂,咖啡因主要由CYP1A2代谢消除,研究发现,吸烟者体内咖啡因的消除率比正常提高56%以上^[9],同等给药剂量下,吸烟者体内咖啡因的平均血药浓度只有正常的一半^[10]。

多数情况下,CYP450的诱导会使目标药物的血药浓度降低,药理活性减弱,例如,泰利霉素与CYP3A4的诱导剂利福平合用后,血药浓度显著降低,引起抗菌治疗失败^[11]。

当药物以前药形式进入体内,需要经过代谢酶活化以后才能发生药理活性,那么相应酶的诱导将会使活性代谢物的血药浓度升高,提高疗效或者甚至产生毒副作用。例如,白血病患者进行干细胞移植手术之前,需要连续高剂量使用免疫抑制剂环磷酰胺(CPA)进行自身的骨髓清除。CPA主要经肝脏CYP2B6代谢为活性代谢物4-OH CPA,4-OH CPA透过细胞膜以后,分解为DNA烷化剂磷酰胺氮芥发挥细胞毒性^[12-14]。临床发现,由于CPA的代谢自诱导作用,患者反复使用CPA后,体内活性4-OH CPA大量累积,引发肝毒性甚至致死^[15]。

3 代谢性药物相互作用的研究设计^[16]

FDA认为,应在新药开发过程中明确该药物的代谢情况,同时探讨其潜在的药物-药物相互作用,用于评价药物的安全性和有效性,并于1997年发布了这方面的工业指南,提供了研究体外药物代谢和药物相互作用的一些建议。2006年FDA出台了《关于药物相互作用研究的指南》的草案,用以指导新药开发过程中药物相互作用的研究。

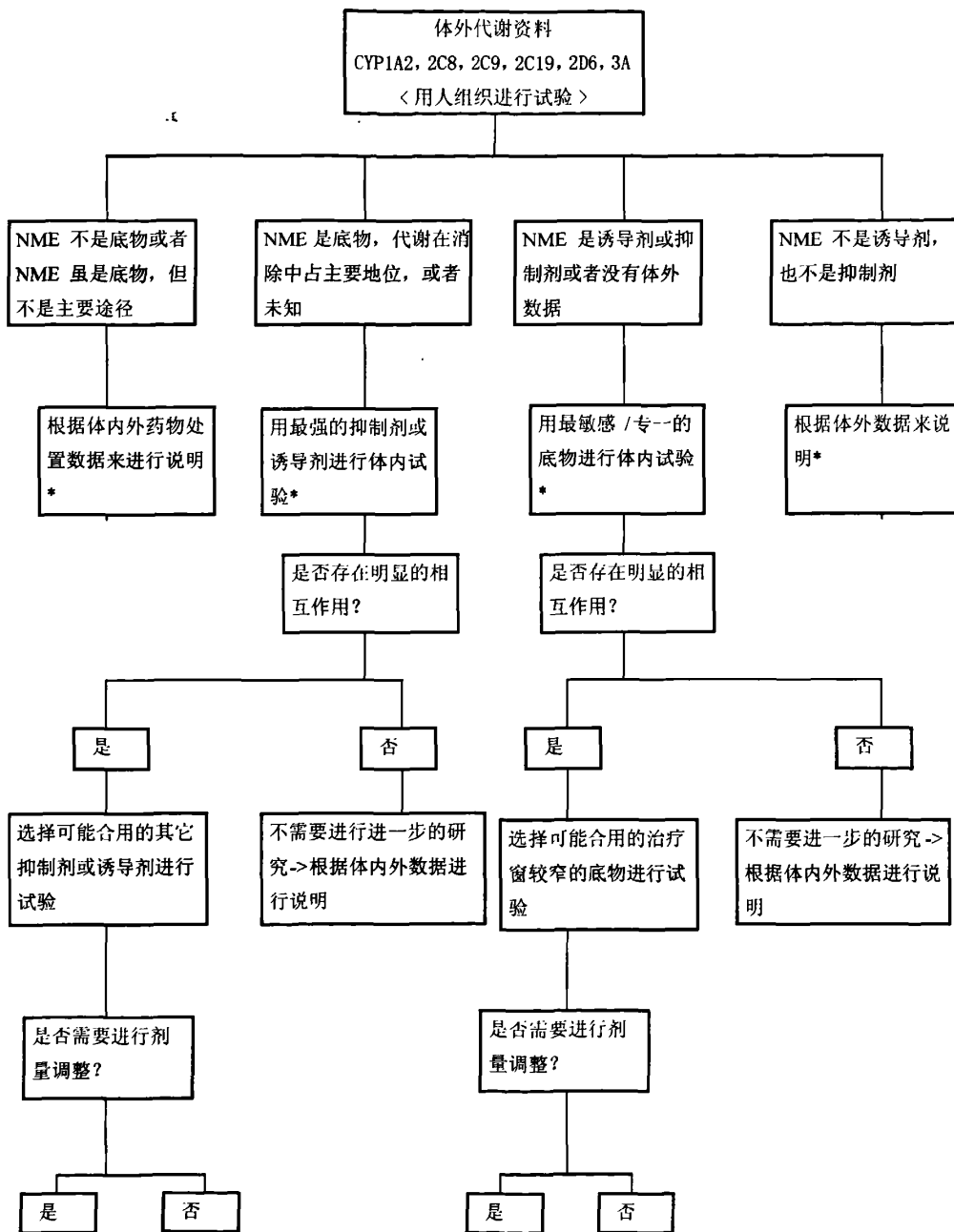
3.1 一般研究策略 代谢性DDIs研究的目的是判定药物相互作用是否严重到需要对药物本身或合用药物的剂量进行调整或进行治疗监测。对于一个浓度可能达到毒性水平的药物来说,如能了解在相互作用药物存在情况下如何调整剂量,或知道如何避免发生药物相互作用,仍有可能允许上市。

代谢性DDIs研究应考察试验药是否会显著影响已上市药物(有可能合并使用)的代谢性消除,反之,已上市药物是否会显著影响试验药的代谢性消除。即使药物本身基本没有代谢,它对合用药物的代谢也能产生重要的影响。因此,对于非代谢性消除的试验药也应进行代谢性药物-药物相互作用的研究。

代谢性DDIs的试验设计可参照图1决策树。首先从体外研究开始,再到人体内研究,并在恰当的时候应用特定的试验方法。早期体外研究应考察一个药物主要通过排泄还是代谢来清除,然后再确定其主要代谢途径。很多情况下,体外试验和早期临床试验中出现的阴性结果,可以避免不必要的后期临床研究。但是早期试验中一旦发现潜在的药物-药物相互作用,就需要根据前期体内外研究结果进行更大规模的临床研究,考察药物的安全性和有效性。

3.2 体外试验设计 合理的体外试验作为常用的筛选方法可用以排除某一代谢途径及由此代谢途径引起药物-药物相互作用可能产生的危害性,从而避免不必要的体内试验。

3.2.1 代谢途径及代谢酶的鉴定: 进行体外代谢途径鉴定试验的目的是确定代谢产物的数目和种类,考察是否有几条代谢途径同时进行或相继进行,以判断是否需要进一步鉴定参与



NME: 新分子实体, 即试验药; * 群体药动学数据有助于整体评价

图1 CYP介导的药物-药物相互作用研究——决策树

Fig. 1 CYP-based drug-drug interaction studies — decision tree

此药代谢的酶。

若体内数据显示CYP代谢消除占药物总

消除的25%以上, 则有必要进行体外CYP酶的鉴定。鉴定CYP代谢酶的方法有三种: 特异性

化合物或抗体作为酶抑制剂,常用的酶抑制剂见 表 2; 单一的人重组酶;或者 具有 CYP 酶活 性的人肝微粒体(来源于某个体的肝)。FDA 建 议至少采用其中的两种方法进行研究。

表 2 用于体外试验的化学抑制剂⁽¹⁾

Table 2 Chemical inhibitors for *in vitro* experiments

CYP	首选抑制剂	<i>K_i</i> (μmol/L)	可用抑制剂	<i>K_i</i> (μmol/L)
1A2	呋拉茶碱 ⁽²⁾	0.6~0.73	α-萘黄酮	0.01
2A6	反苯环丙胺	0.02~0.2	毛果芸香碱	4
	甲氧沙林 ⁽²⁾	0.01~0.2	色胺	1.7
2B6			3-异丙烯基-3-甲基-金刚铝	2.2
			2-异丙烯基-2-甲基-金刚铝	5.3
			舍曲林	3.2
			苯环利定	10
			塞替派	4.8
			氯吡格雷	0.5
			噻氯匹定	0.2
2C8	孟鲁司特	1.1	甲氧苄啶	32
	槲皮素		吉非贝齐	69~75
			罗格列酮	5.6
			匹格列酮	1.7
2C9	磺胺苯吡唑	0.3	氟康唑	7
			氟伏沙明	6.4~19
			氟西汀	18~41
2C19			噻氯匹定	1.2
			努特卡酮	0.5
2D6	奎尼丁	0.027~0.4		
2E1			二乙基二硫代氨基甲酸盐	9.8~34
			氯美噻唑	12
			二烯丙基二硫化物	150
3A4/5	酮康唑	0.0037~0.18	阿扎莫林	
	伊曲康唑	0.27,2.3	醋竹桃霉素	17
			维拉帕米 ⁽³⁾	10,24

注:(1) 最新表格见链接<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>.

(2) 呋拉茶碱和甲氧沙林是机制性抑制剂,所以在加入底物前应先与酶预孵育。

(3) 特异性时间依赖性抑制剂。

3.2.3 酶抑制能力的评价: 在确定药物是否会抑制某一特定 CYP 酶的体外试验中,可将药物与 CYP 酶的探针底物共孵育,常用的探针底物见表 3。

评价试验药的酶抑制能力时,可以根据 Lineweaver-Burk 曲线判断抑制剂的抑制机制。对于可逆性抑制剂,当抑制剂在酶活性位点的

浓度 I 接近或超过 *K_i* 值时,就会产生明显的抑制作用。一般通过体外试验得到的 [I]/*K_i* 值预测体内相互作用是否存在,其中 I 代表给予最高剂量后药物(包括结合和游离药物)在稳态水平的 *C_{max}* 值。[I]/*K_i* 比值越大,相互作用的可能性越大(见表 4)。若 [I]/*K_i* 值大于 0.1,则有可能存在相互作用,有必要作进一步的体内研究。对于机

表 3 体外试验中首选及可选用的化学底物⁽¹⁾

Table 3 Preferred and acceptable chemical substrates for *in vitro* experiments⁽¹⁾

CYP	首选底物	$K_m/(\mu\text{mol/L})$	可选底物	$K_m/(\mu\text{mol/L})$
1A2	非那西丁(O-脱乙基)	1.7~152	7-乙氧基异吩噻嗪 (O-脱乙基)	0.18~0.21
			茶碱(N-脱甲基)	280~1230
			咖啡因(3-N-脱甲基)	220~1565
			他克林(1-羟基化)	2.8,16
2A6	香豆素(7-羟基化)	0.30~2.3		
	尼古丁(C-氧化)	13~162		
2B6	依法韦伦(羟基化)	17~23	丙泊酚(羟基化)	3.7~94
	丁氯苯丙酮(羟基化)	67~168	S-美芬妥英(N-脱甲基)	1910
2C8	紫杉醇(6-羟基化)	5.4~19	阿莫地奎(N-脱乙基)	2.4
			罗格列酮酯氢醌(对羟基化)	4.3~7.7
2C9	甲苯磺丁脲(甲基-1 羟基化)	67~838	氟比洛芬(4'-羟基化)	6~42
	S-华法林(7-羟基化)	1.5~4.5	苯妥英(4-羟基化)	11.5~117
	二氯芬酸(4'-羟基化)	3.4~52		
2C19	S-美芬妥英(4'-羟基化)	13~35	奥美拉唑(5-羟基化)	17~26
			氟西汀(O-脱羟化)	3.7~104
2D6	(±)-丁哌洛尔(1'-羟基化)	9~15	异唑肟(4-羟基化)	5.6
	右美沙芬(O-脱甲基)	0.44~8.5		
2E1	氟唑沙宗(6-羟基化)	39~157	对硝基酚(3-羟基化)	3.3
			月桂酸(11-羟基化)	130
			苯胺(4-羟基化)	6.3~24
			红霉素(N-脱甲基)	33~88
3A4/5 ⁽²⁾	咪达唑仑(1-羟基化)	1~14	右美沙芬(N-脱甲基)	133~710
			三唑仑(4-羟基化)	234
			特非那定(C-羟基化)	15
	睾酮(6β-羟基化)	52~94	硝苯地平(氧化)	5.1~47

注：(1)最新表格见链接<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

(2)建议采用两种结构不同的CYP3A4/5底物来评价体外CYP3A的抑制作用。若药物在体外至少能抑制一种CYP3A底物，则应进行体内评价。

制性抑制剂,由于其抑制效应具有时间依赖性,建议在加入底物前,对抑制剂进行预孵育 30 min。若产物生成率具有时间依赖性及浓度依赖性,则说明为机制依赖性抑制。若体外研究发现具有时间依赖性抑制,则需要进一步的体内研究。

虽然目前还不能根据体外试验对体内药物-药物相互作用进行定量预测,但是不同代谢酶对同一药物的作用强弱可估计体内药物相互作用的优先次序。当主要CYP酶(CYP1A2,

表 4 预测CYP抑制作用存在的可能性

Table 4 Prediction of clinical relevance of competitive CYP inhibition

$[I]/K_i$	预测结果
$[I]/K_i > 1$	很有可能
$1 > [I]/K_i > 0.1$	有可能
$0.1 > [I]/K_i$	可能性较小

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A)的 $[I]/K_i$ 值都已知时,可选择 $[I]/K_i$

最大的CYP酶进行体内研究,如果结果显示不存在相互作用,则没有必要研究其它 $[I]/K_i$ 值较小的CYP酶。在CYP3A的抑制试验中,宜选用两种结构不同的底物进行试验。如果其中之一结果显示可能存在相互作用(如, $[I]/K_i > 0.1$),则需要进行体内评价。

3.2.4 酶诱导能力的评价:目前的研究还未发现CYP2D6具有可诱导性。有关报道显示CYP2D、CYP2B能与CYP3A协同诱导,而CYP3A几乎对所有已知的协诱导物敏感。因此,如果要考察试验药对CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19以及CYP3A是否有诱导作用,则在最初的体外诱导试验中,可以只考察CYP1A2和CYP3A。如果体外试验表明试验药

不能诱导CYP3A的代谢,则试验药与经CYP2C/CYP2B和CYP3A代谢的合用药之间的诱导性相互作用研究没有必要进行。由CYP2B6引起的药物相互作用尤为重要,合适的时候也需要进行体外评价。而其它CYP酶,包括CYP2A6和CYP2E1,在临床中较少引起严重的药物相互作用,但某些情况下也需要进行考察。

体外诱导试验的模型一般推荐使用原代肝细胞。在评价药物是否能诱导某一CYP酶时,需要阴性对照和阳性对照。阳性对照(表5)应为有效的诱导剂(即浓度 $<500\text{ }\mu\text{mol/L}$ 时,能使催化活性增加2倍以上的诱导剂),可解释来源于不同个体的肝细胞其酶活性是否存在差异。

表5 体外试验中的化学诱导剂

Table 5 Chemical inducers for *in vitro* experiments

CYP	首选诱导剂	诱导剂浓度 /($\mu\text{mol/L}$)	诱导倍数	可选诱导剂	诱导剂浓度 /($\mu\text{mol/L}$)	诱导倍数
1A2	奥美拉唑	25~100	14~24	兰索拉唑	10	10
	β -萘黄酮	33~50	4~23			
	3-甲基胆蒎	1,2	6~26			
2A6	地塞米松	50	9.4	吡唑	1000	7.7
2B6	苯巴比妥	500~1000	5~10	苯妥英	50	5~10
2C8	利福平	10	2~4	苯巴比妥	500	2~3
2C9	利福平	10	3.7	苯巴比妥	100	2.6
2C19	利福平	10	20			
2D6	无					
2E1	无					
3A4	利福平	10~50	4~31	苯巴比妥	100~2000	3~31
				苯妥英	50	12.5
				利福喷丁	50	9.3
				曲格列酮	10~75	7
				紫杉酚	4	5.2
				地塞米松	33~250	2.9~6.9

注:最新表格见链接 <http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

根据下列公式计算,当试验药引起酶活性的改变与阳性对照相比(40%时,可视为酶诱导剂。另外,也可选用 EC_{50} 值(产生50%最大诱导

作用时的有效药物浓度)作为指标,比较不同药物的诱导能力。

阳性对照 =
$$\frac{\text{试验药处理后细胞酶活性} - \text{阴性对照的酶活性}}{\text{阳性对照的酶活性} - \text{阴性对照的酶活性}} \times 100\%$$

此外,还有其他一些体外鉴定酶诱导作用的实验方法,如:用 Western 免疫印迹法或免疫沉淀法来测定酶蛋白含量的变化,用 RT-PCR 在 mRNA 水平测定酶含量的变化,或者进行受体基因试验。但是这些试验只能提供支持性的资料,并不一定能体现酶活性。

3.3 体内研究设计 体内药物-药物相互作用研究的设计思路,一般为比较相互作用药物存在或不存在的条件下底物的浓度变化。

当试验药作为相互作用药物(酶的诱导剂或抑制剂)来研究时,早期体内研究中底物可根据试验药所影响的 P450 酶系来选择(表6)。如果早期研究结果显示试验药能抑制或诱导代谢,则后期研究可采用具有代表性的有可能合用的其他药物作为底物。如果在前期研究中,对于最敏感的底物(表7)结果为阴性,则可以得出结论,其它较不敏感的底物也不会影响其代谢。

表 6 体内试验(口服给药)常用的 CYP 酶底物、抑制剂以及诱导剂

Table 6 Examples of *in vivo* substrate, inhibitor and inducer for specific CYP enzymes recommended for study (oral administration)

CYP	底物	抑制剂	诱导剂
1A2	茶碱、咖啡因	氟伏沙明	比较吸烟者与非吸烟者
2B6	依法韦仑		利福平
2C8	瑞格列奈、罗格列酮	吉非贝齐	利福平
2C9	华法林、甲苯磺丁脲	氟康唑、胺碘酮(比较 PM 与 EM)	利福平
2C19	奥美拉唑、埃索拉唑、 兰索拉唑、泮托拉唑	奥美拉唑、氟伏沙明、吗氯贝胺 (比较 PM 与 EM)	利福平
2D6	地昔帕明、右美沙芬、 阿托西汀	帕罗西汀、奎尼丁、氟西汀 (比较 PM 与 EM)	无
2E1	氯唑沙宗	disulfiram	乙醇
3A4/3A5	咪达唑仑、丁螺环酮、 非洛地平、洛伐他汀、 依来曲普坦、昔多芬、 辛伐他汀、三唑仑	阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、 伊曲康唑、酮康唑、奈法唑酮、 那非那韦、利托那韦、沙奎那韦、 泰利霉素	利福平、卡马西平

注:最新表格见链接 <http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

表 7 CYP 的敏感底物及治疗窗窄的底物

Table 7 Examples of sensitive CYP3A substrates or CYP3A substrates with narrow therapeutic range

	敏感底物	治疗窗窄的底物
CYP1A2	度洛西汀、阿洛司琼	茶碱、替扎尼定
CYP2C8	瑞格列奈	紫杉醇
CYP2C9		华法林、苯妥英
CYP2C19	奥美拉唑	S-美芬妥英
CYP2D16	地昔帕明	疏利达嗪
CYP3A	布地奈德、丁螺环酮、依普利酮、依来曲普坦、非 洛地平、氟替卡松、洛伐他汀、咪达唑仑、沙奎那 韦、昔多芬、辛伐他汀、三唑仑、伐地那非	阿芬太尼、阿司咪唑(a)、西沙必利(a)、环孢霉 素 A、diergotamine、麦角胺、芬太尼、匹莫齐特、 奎尼丁、西罗莫司、他克莫司、特酚伪麻片(a)

注:最新表格见链接 <http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

“鸡尾酒”试验(一次试验中让志愿者同时服用一系列CYP酶的底物)也可作为体外及体内试验的补充,用于评价一个药物是否为抑制剂或诱导剂。

在确定试验药的代谢是否会被抑制或诱导时(如,作为底物),选择的相互作用药应该是试验药代谢途径的重要诱导剂或抑制剂(表6)。如果一个药物被CYP3A代谢,且在CYP3A抑制剂的作用下其血浆AUC能增加5倍或者更多倍,则此药可认为是CYP3A的敏感底物(表7)。如果一个药物通过CYP3A代谢,且浓度-反应曲线显示合用CYP3A抑制剂时药物浓度的增加可能会导致严重的安全性问题,则此药可视为“治疗窗较窄的CYP3A底物”(表7)。

若一个药物由多态性酶代谢(如CYP2D6、CYP2C9、或者CYP2C19),则比较此药在慢代谢者与快代谢者中的药动学参数,即可说明药物与这些酶的强抑制剂间的相互作用程度,而没有必要再进行相互作用研究。然而当以上结果显示药物与强抑制剂间发生可能发生较严重的相互作用时,则有必要用较弱的抑制剂作进一步的研究。

有时候评价多种CYP抑制剂对药物的影响十分必要。然而,如果用单一的抑制剂进行研究发现有安全性问题(如,禁忌症),则没有必要进行多抑制剂研究。

试验的目的是尽可能发现潜在的药物相互作用。因此,对相互作用药物(作为抑制剂或诱导剂),FDA建议使用最大剂量以及最短的给药间隔。但有时候出于安全性考虑,底物的使用剂量宜小于临床使用剂量。

底物及其活性代谢产物的药动学参数如AUC、 C_{max} 、 T_{max} 、清除率、分布容积以及半衰期等可作为体内DDIs试验的终点指标。有时,药效学指标的测定能够补充体内DDIs研究的其他信息。在对结果进行分析时,底物+合用药测得的药动学参数与底物测得的药动学参数之比应在90%的置信区间内。置信区间描述了二者的系统暴露量之比的分布,并可以估计相互作用产生的概率。不必要进行显著性检验,因为系统暴露量的微小差别虽然可能具有统计学上的意义($P < 0.05$),但没有临床意义。

4 结 语

对于治疗指数狭窄并且总代谢清除率由单一酶介导的药物来说,代谢性药物-药物相互作用具有重要的临床意义。有人将代谢性药物-药物相互作用称作“双刃剑”,它会导致毒副反应增加或者治疗失败,但某些情况下如果加以合理利用,又会对临床治疗产生积极的意义^[17]。

近年来,制药工业和管理部门已经将药物-药物相互作用的研究从临床试验阶段转移至新药开发的早期阶段。合理的代谢性药物-药物相互作用研究设计不仅对于评价药物的安全性和有效性具有重要意义,而且可以节约研究成本,避免不必要的资源浪费。

References:

- [1] YAMAZAKI H. Drug Interaction Studies in the 21st Century: Research into Cytochrome P450s, Transporters, and Simulations Informing Their Role in Drug-drug Interactions [J]. *Drug Metab. Pharmacokinet*, 2007, 22(4): 223-224.
- [2] ALFARO C L. Emerging Role of Drug Interaction Studies in Drug Development: The Good, the Bad, and the Unknown [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2001, 35(4): 80-93.
- [3] THOMAYANT P, BENNETT M, CUYUE T, et al. ROCHE, FDA announce new drug-interaction warnings for mibefradil [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1998, 55(3): 210-210.
- [4] MUNAKATA Y, UMEZAWA Y, IWATA S, et al. FDA announces plan to halt marketing of terfenadine [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(4): 342-342.
- [5] TOM L, AMY P. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects [J]. *American Family Physician*, 2007, 76(3): 391-396.
- [6] ZENG Su (曾 苏). Enhancing study on drug metabolism in pharmaceutical sciences [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences* (浙江大学学报: 医学版), 2008, 37(2): 109-112. (in Chinese)
- [7] SCHROEDER W, Ghobrial L, Gandhi P. Possible mechanisms of drug-induced aspirin and

- clopidogrel resistance [J]. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, 2006, 22(2):139-150.
- [8] COZZA K L, ARMSTRONG S C, OESTERHELD J R. Drug interactions by medical specialty. In: **Concise Guide to Drug Interaction Principles for Medical Practice: Cytochrome P450s, UGTs, P-Glycoproteins** [M]. 2nd ed. Washington D C: American Psychiatric Pub, 2003, 167-396.
- [9] ZEVIN S, BENOWITZ N L. Drug Interactions with Tobacco Smoking: An Update [J]. **Clinical Pharmacokinetics**, 1999, 36:425-438.
- [10] DE LEON J, DIAZ F J, ROGERS T, et al. A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers [J]. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 2003, 27(1):165-171.
- [11] NGUYEN M, CHUNG E P. Telithromycin: The first ketolide antimicrobial [J]. **Clinical Therapeutics**, 2005, 27(8):1144-1163.
- [12] SLAUGHTER R L, EDWARDS D J. Recent advances; the cytochrome P450 enzymes [J]. **Ann Pharmacother**, 1995, 29:619-624.
- [13] WEINSHILBOUM R. Inheritance and Drug Response [J]. **N Engl J Med**, 2003, 348(6):529-537.
- [14] [Anonymous]. Special report: genotyping for cytochrome P450 polymorphisms to determine drug-metabolizer status [J]. **Technol Eval Cent Asses Program Exec Summ**, 2004, 19:1-2.
- [15] MICHALET S E L. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions [J]. **Pharmacotherapy**, 1998, 18:84-112.
- [16] HUANG S M, TEMPLE R, THROCKMORTON D C, et al. Draft Guidance for Industry: Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling [J]. **Clin Pharmacol Ther**, 2007, 81(2):298-304.
- [16] ZHOU Quan, YAO Tong-wei, ZENG Su (周权, 姚彤伟, 曾苏). Studies of Metabolic Drug Interactions [J]. **Chin J Clin Pharmacol** (中国临床药理学杂志), 2001, 17(4):313-318.

[责任编辑 张荣连]

(上接第214页)

- [56] SRIDHAR S C, MIRANTI C K. TM4SF KAI1/CD82 suppresses invasion by inhibiting integrin-dependent crosstalk with c-Met receptor and Src kinases [J]. **Oncogene**, 2006, 25(16):2367-2378.
- [57] ZHANG X A, LANE W S, CHARRIN S, et al. EWI2/PGRL associates with the metastasis suppressor KAI1/CD82 and inhibits the migration of prostate cancer cells [J]. **Cancer Res**, 2003, 63(10):2665-2674.
- [58] KANETAKA K, SAKAMOTO M, YAMAMOTO Y, et al. Possible involvement of TM4SF CO-029 in hematogenous intrahepatic metastasis of liver cancer cells [J]. **J Gastroenterol Hepatol**, 2003, 18(11):1309-1314.
- [59] GESIERICH S, PARET C, HILDEBRAND D, et al. Colocalization of the TM4SFs, CO-029 and CD151, with integrins in human pancreatic adenocarcinoma: impact on cell motility [J]. **Clin Cancer Res**, 2005, 11(8):2840-2852.

[责任编辑 黄晓花]