

谷胱甘肽反应性代谢物引起药物性肝损伤的机制研究进展^Δ

何亮伟^{1,2*}, 耿婷¹, 李艳静¹, 黄文哲¹, 王振中¹, 齐炼文², 萧伟^{1#}(1.江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001; 2.中国药科大学中药学院, 南京 211198)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0990-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.36

摘要 目的:了解以谷胱甘肽捕获反应性代谢物研究药物肝损伤的机制,为临床安全、合理用药提供一定的理论依据。方法:以“谷胱甘肽”“反应性代谢物”“药物性肝损伤”“Reactive metabolites”“Glutathione conjugate”“Liver injury”等为关键词,组合查询1993年1月—2016年4月在PubMed、ScienceDirect、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对引起药物性肝损伤的可能机制、化学药物和中药的肝损伤研究、谷胱甘肽反应性代谢物的检测及其研究实例等方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献112篇,其中有效文献37篇。引起药物性肝损伤由基于细胞色素P₄₅₀酶代谢、钙离子平衡破坏与细胞膜损伤、胆汁淤积与胆小管受损、自身免疫激活、线粒体功能障碍导致肝细胞凋亡等多种因素造成。对乙酰氨基酚、小檗胺、莫沙必利、去甲阿佐昔芬等单一成分的化学药物经肝脏代谢后可产生反应性代谢物,引起肝脏的毒副作用。溴芬酸、乙溴替丁、氯丙嗪、他克林、曲格列酮、曲伐沙星等化学药物因导致肝损伤而最终撤市。有100多种中草药和30多种中成药可引起药源性肝损伤。马兜铃酸、吡咯里西啶类生物碱、异喹啉类生物碱等药用植物来源单体成分的毒性已被认为与其生成反应性代谢物有关。还原型谷胱甘肽作为捕获剂,与多种反应性代谢物(Michael受体、环氧化物、芳烃环氧化物、卤代烃等)形成的复合物可由质谱在正离子模式下以中性丢失扫描荷质比(m/z)为129及负离子模式下以前体离子扫描 m/z 为272检出。反应性代谢物导致体内毒性的经典例子除对乙酰氨基酚的肝毒性外,还有蝙蝠葛碱、绿原酸和奥美拉唑。结论:药物代谢酶介导的谷胱甘肽反应性代谢物的生成是引起药物性肝损伤的重要原因之一,对其进行有效地监测可在一定程度上避免药品不良反应的发生,有助于在临床上制订合理用药方案、对肝损伤进行早期检测预警。

关键词 谷胱甘肽;反应性代谢物;药物性肝损伤

药物性肝损伤是指药物本身的作用、药物的相互作用及药物代谢物的作用引起肝毒性或功能损害,进而引起各种临床异常症状,临床表现为肝功能异常、肝硬化,最终可能导致肝性死亡^[1-2]。抗生素类药物、抗结核药物、心血管药物、消化道用药、抗真菌药物、抗癫痫药物、抗肿瘤药物以及一些中药如补骨脂、首乌片、马钱子等,都会引起肝轻度或重度损害^[3]。临床药物的不良反应中有10%~15%为肝损伤,老年人更高达20%以上^[4]。

由于药物性肝损伤的临床表现和病理变化较为复杂,传统的临床生化指标不足以揭示其发病机制。近年来,基因组学、蛋白质组学、代谢组学等系统生物学技术逐渐被运用到药物性肝损伤的研究中。如Kiyosawa N等^[5]运用代谢组学技术,以谷胱甘肽(GSH)生物标记物评价化学品诱导的GSH耗竭在肝中的潜在风险。笔者以“谷胱甘肽”“反应性代谢物”“药物性肝损伤”“Reactive metabolites”“Glutathione conjugate”“Liver injury”等为关键词,组合查询1993年1月—2016年4月在PubMed、ScienceDirect、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献112篇,其中有效文献37篇。现对引起药物性肝损伤的可能机制、化学药物和中药的肝损伤研究、GSH反应性

代谢物的检测及其研究实例等方面进行综述,以期为临床安全、合理用药提供一定的理论依据。

1 引起药物性肝损伤的可能机制

1.1 细胞色素P₄₅₀(CYP)代谢引起的药物性肝损伤

肝中富含各种药物代谢酶,是人体最重要的代谢器官。CYP是肝细胞中最主要的代谢酶,负责对绝大多数药物的代谢。药物口服后由小肠吸收经门静脉入肝,在肝CYP的作用下发生一系列生物转化,使得大部分代谢产物的极性增加、水溶性提高、药理活性减弱、易于被排泄。酶的生物催化涉及底物-酶复合物的形成、复杂中间体的生成、代谢产物的形成和释放。对某些化合物而言,他们经CYP代谢可产生亲电子基、自由基等活性代谢产物。而肝中含有丰富的GSH,具有保护细胞和解毒的作用,是体内反应性代谢物的天然清除剂,对氧自由基、有机氢过氧化物、亲电子基团等的灭活起着重要的作用^[6],同时不会产生肝损伤。但过量服药或遗传性药物代谢异常时,亲电子基团、自由基等活性代谢产物大量生成,耗尽了肝内的GSH,并且通过与细胞膜磷脂质的不饱和脂肪酸结合发生脂质过氧化反应,造成膜的损害,钙(Ca²⁺)-三磷酸腺苷(ATP)的自稳定性受到破坏,使线粒体损伤、肝细胞坏死;同时,亲电子基团还可通过与肝细胞蛋白半胱氨酸残基的巯基、赖氨酸残基的氨基等亲核基团共价结合,使肌动蛋白凝聚而破坏细胞骨架,使细胞膜失去其化学及生理特性而导致细胞坏死。

1.2 钙离子平衡破坏和细胞膜损伤引起的药物性肝损伤

^Δ 基金项目:江苏省科学技术厅科技项目(No.BK20130403)

* 硕士研究生。研究方向:药动学。电话:025-86587935。E-mail:heliangwei156@163.com

通信作者:研究员级高级工程师,博士。研究方向:中药新药的研究与开发。电话:025-86587935。E-mail:kanionlunwen@163.com

细胞的许多重要生理活动都与细胞内的Ca²⁺的浓度紧密相关^[7]。维持细胞内离子浓度平衡是由许多消耗能量的过程维持的,包括Ca²⁺-ATP酶和镁(Mg²⁺)-ATP酶。药物可与蛋白质、核酸、脂质等大分子物质共价结合或造成脂质过氧化,破坏细胞膜的完整性和膜的Ca²⁺-ATP酶系,使细胞膜内外的Ca²⁺稳态被破坏,最终造成肝细胞的死亡。

1.3 胆汁淤积与胆小管受损引起的药物性肝损伤

胆汁的形成与分泌是一个复杂的生理过程,其主要成分的分泌主要受一系列ATP-依赖性输出泵的控制。药物影响胆汁分泌主要有包膜运载胆盐的受体、细胞膜的流动性、钠(Na⁺)-钾(K⁺)-ATP酶活性、离子交换、细胞骨架和细胞质膜完整性的改变等环节。药物与小管转运分子相结合,从而导致小管系统管腔内胆汁的形成或流动障碍^[8]。研究表明,雌激素和避孕药物可改变肝细胞内的胆固醇代谢而引起胆汁淤积。

1.4 自身免疫激活引起的药物性肝损伤

多数药物的分子量较小,一般只具有反应性而不具备抗原性,很少直接刺激机体产生免疫应答,但某些特异质的半抗原与肝细胞内的特异性蛋白结合后可成为抗原。双醋酚汀引起狼疮样肝炎时,大量免疫复合物沉积可能造成严重的肝炎^[7]。从某些药物性肝损伤患者体内可检测到自身抗体,例如替尼酸性肝炎的患者体内检测到CYP2C9的肝肾微粒体抗体。药物通过产生特异性抗体激发体液免疫,也可通过对细胞的毒性作用产生细胞免疫,这两种方式可导致肝损伤。

1.5 线粒体功能障碍导致肝细胞凋亡引起的药物性肝损伤

线粒体膜有多种离子通道来介导离子转运,离子通道的调节可能影响线粒体甚至细胞的功能。多种药物的作用靶点位于线粒体膜或线粒体内酶复合物,通过调节线粒体呼吸链功能、代谢酶的活性、膜通透性来发挥其药理作用^[9]。线粒体功能障碍引起线粒体膜的通透性发生改变,而造成肝细胞凋亡^[10]。例如,格列本脲药物能与线粒体膜上的K⁺通道结合,致使细胞膜的通透性降低。另外,二芳基硫脲类药物以线粒体的呼吸链为靶点,通过氧化磷酸化解偶联亦可诱发肝细胞凋亡,从而引起药物性肝损伤。

2 化学药物的肝损伤研究

某些单一成分的化学药物,如对乙酰氨基酚^[7]、小檗胺^[11]、莫沙必利^[12]、去甲阿佐昔芬^[13]等,经肝代谢后可产生反应性代谢物,引起肝损伤。已有不少药物因导致肝损伤和肝死亡而被美国FDA从市场上撤回或限制使用,如溴芬酸、乙溴替丁、氯丙嗪、他克林^[14-16]、曲格列酮、曲伐沙星^[17]等。

3 中药的肝损伤研究

中药是富含各种化学单体的复杂混合物,这一混合体系在体内发挥药效时既有各单体成分间彼此相对独

立的药学基础,同时又存在极为复杂的相互作用。因此,与结构单一、药效及毒性均比较明确的化学药物比较,中药的药效及不良反应受到药材产地、炮制、生产工艺、饮食等更多因素的影响。正是由于中药多组分的复杂性,对中药的合理应用必须建立在对中药的药效、毒性深入了解的基础上。

约有100多种中草药和30多种中成药可引起药源性肝损伤^[18]。何首乌致肝损伤的临床表现为胆汁淤积,马致洁^[19]以何首乌致肝损伤大鼠模型来研究大鼠血清和胆汁中重要胆汁酸的变化规律。中药黄药子常用于治疗甲状腺功能亢进症、甲状腺瘤、多发性纤维瘤等疾病,其导致的肝毒性有类似病毒性肝炎的症状,主要表现为恶心、呕吐、厌油腻、尿黄、肝功能异常^[20]。单味中药致肝损伤的报道较多,复方中药制剂的肝毒性亦有报道。中药复方制剂引起的肝损伤以壮骨关节丸报道居多^[21],其引起肝损害的发病率较高,主要不良反应为皮肤瘙痒、大便灰白和黄疸。

一些药用植物来源的单体,如马兜铃酸、吡咯里西啶类生物碱、异喹啉类生物碱等的毒性已被认为与其生成反应性代谢物有关^[22]。部分常用中药有明确报道的肝毒性,如补骨脂^[23]、柴胡^[24]、苍耳子^[25]、栀子^[26]等。尽管大多数中药引起的肝损伤较轻微或无明显症状,但严重、致命的药物性肝损伤也不少见^[27]。

4 GSH反应性代谢物的检测

4.1 GSH反应性代谢物的裂解特征

GSH是由1分子谷氨酸、1分子半胱氨酸和1分子甘氨酸形成的内源性三肽,分子量为307,几乎存在于所有哺乳动物的体内,是体内的天然抗氧化剂和解毒剂。GSH作为捕获剂,与多种反应性代谢物(如Michael受体、环氧化物、芳烃环氧化物、卤代烃等)形成的复合物可由质谱在正离子模式下以中性丢失扫描质荷比(*m/z*)为129及负离子模式下以前体离子扫描*m/z*为272检出^[22]。

Xie C、Dieckhaus CM等^[28-29]通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)检测手段对GSH反应性代谢物的裂解特征进行了系统描述。Ma S等^[30]探讨了GSH在正离子模式下的碎片离子和质荷比及其裂解途径。Dieckhaus CM等^[29]研究了GSH在负离子模式下的裂解过程。

4.2 GSH反应性代谢物的检测方法

目前对GSH反应性代谢物的检测主要依靠质谱检测。经碰撞诱导解离(CID)后,GSH反应性代谢物在质谱中的CID谱与肽类结构的CID谱相似,故其碎片主要来自三肽骨架。尽管不同类型的碎片离子的相对丰度有时依赖于结合物质的性质,但加合物一般会呈现出129 Da中性丢失(焦谷氨酸)。因此,与空白对照样品比较,通过检测129 Da中性丢失可迅速鉴别出谷胱甘肽加合物。但单纯的129 Da中性丢失扫描假阳性率较高^[29]。为克服这一不足,研究者发展出了多种新的检测方法,如将等摩尔比值的GSH和C/N标记的GSH(用稳定同位

素标记于甘氨酸上)与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)-肝微粒体共同孵育。用MS检测时,在同一保留时间观察到中性丢失75 Da(甘氨酸)及78 Da(C/N标记甘氨酸)的等强双峰以及中性丢失129 Da的特征峰^[31]。而此方法在实验中易出现假阳性的结果,无法完全准确说明GSH反应性代谢物的生成。

生物基质在进行MS检测时也可发生中性丢失129 Da的内源性化合物,但内源性杂质中性丢失的基团具有与焦谷氨酸同样的元素组成的可能性不大,故精确分子量中性丢失可大大降低假阳性可能^[32]。将负离子条件下的前体离子扫描和正离子条件下的中性丢失扫描两种方式相结合,可使对反应性代谢物的初筛结果更加准确、可靠。

不同类型的GSH加合物的CID谱存在一定的差异,即并不是所有的加合物都以中性丢失129 Da为主要裂解途径。如脂肪硫醚-谷胱甘肽加合物主要裂解途径为中性丢失307 Da(GSH)。为克服这一缺陷,有必要开发出通用性更强的方法来检测一系列结构迥异的谷胱甘肽加合物。负离子模式下对GSH加合物进行 m/z 为272的前体离子扫描有望达到这一目的。Ma S等^[30]研究表明,谷胱甘肽和谷胱甘肽加合物的负离子模式下CID谱中,均呈现出高丰度的 m/z 为272的碎片(GSH脱去HS后在负离子检测模式下失去1个质子),可以此作为GSH加合物的特征进行检测。实践证明,大量GSH加合物均可在负离子模式下通过对 m/z 为272的碎片进行前体离子扫描而被检出,且假阳性结果要显著少于正离子模式下对GSH加合物进行的中性丢失129 Da扫描。然而,负离子模式检测条件下,GSH结合物的二级质谱中的CID碎片信息完全来自于GSH的三肽结构,故该方法单独使用无法获得GSH加合物的结构信息。

为克服负离子模式对 m/z 为272的碎片进行前体离子扫描无法获得GSH加合物结构信息的不足,在四级杆-线性离子阱串联质谱(Q-Trap)中首先对 m/z 为272的碎片进行前体离子扫描,以明确捕获GSH加合物的生成,同时测得加合物的分子量;随后迅速进行离子源极性切换,在正离子模式下进行增强的产物离子(EPI)扫描,从而依据获得的GSH加合物的碎片信息推测GSH加合物的结构^[33]。该方法既具有负离子模式下前体离子扫描对于GSH加合物定性检测高灵敏度和高选择性的优势,也具有正离子模式下EPI扫描碎片信息丰富的优势,使得快速筛查GSH加合物并阐明其结构成为可能。

5 GSH反应性代谢物的研究实例

反应性代谢物导致体内毒性的一个经典例子是对乙酰氨基酚的肝毒性^[27]。对乙酰氨基酚主要经肝代谢,主要代谢物为无毒、无活性的葡萄糖醛酸结合物(约60%)及硫酸结合物(约30%)。此外,约5%~9%的对乙酰氨基酚经CYP2E1、CYP1A2、CYP3A4代谢为具有反应性的N-乙酰苯亚胺醌(NAPQI)。在正常情况下,

NAPQI迅速与体内GSH结合成水溶性无毒加合物后,由尿排出,如图1所示。而大量服用对乙酰氨基酚,会导致体内GSH耗竭,从而使得NAPQI转而与肝细胞内蛋白的巯基残基(主要为半胱氨酸)结合,可致肝细胞损害、坏死,严重者可致肝肾衰竭、肝性脑病、脑水肿、低血糖、低血压,甚至死亡。

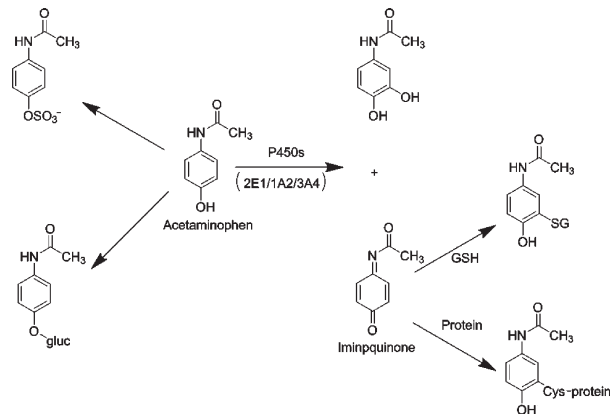


图1 对乙酰氨基酚的主要代谢途径

蝙蝠葛碱为一种双苄基四氢异喹啉类生物碱,含有亚甲基苯酚结构。Wang Y等^[34]以LC-MS/MS法检测蝙蝠葛碱在人肝微粒体孵化和SD大鼠胆汁中的反应性代谢物时发现,在人肝微粒体孵化和SD大鼠胆汁中共检测到4种GSH加合物,在SD大鼠胆汁中共检测到3种GSH加合物。为了确定结构,选择性地多级全扫描质谱分析,各代谢物产生的主要中性丢失均为129 Da(焦谷氨酸)、273 Da(GSH-H2S)和307 Da(GSH)。通过与化学合成的对照品比对,最终确定其分别为1个原型蝙蝠葛碱GSH加合物、2个2-N-去甲基蝙蝠葛碱GSH加合物以及1个N-去甲基-O-去甲基蝙蝠葛碱GSH加合物,GSH均结合在17位C上。上述结果表明,蝙蝠葛碱的生物活化途径主要是经过代谢酶氧化生成对亚甲基醌型反应性代谢中间体^[34]。

绿原酸为双黄连、清开灵、脉络宁等多种中药注射剂的主要成分之一。SD大鼠静脉注射绿原酸后在其胆汁中检测到了多种GSH加合物,如O-甲基绿原酸的GSH加合物和绿原酸水解产物咖啡酸的GSH加合物。此外,在其胆汁及粪便中还检测到了GSH加合物的次级降解产物O-甲基绿原酸半胱氨酸甘氨酸结合物和O-甲基绿原酸半胱氨酸结合物^[35]。上述结果表明,绿原酸的烯酮双键具有很强的亲电性,易发生Michael加成反应,可能与蛋白的巯基共价结合导致过敏性不良反应。

奥美拉唑主要应用于十二指肠溃疡和卓艾综合征,也可应用于胃溃疡和反流性食管炎。项迎春等^[36]对奥美拉唑致不良反应96例的文献分析发现,有部分患者出现肝功能异常、肝炎等症状,血清丙氨酸转氨酶与胆红素升高。正常情况下奥美拉唑通过肝细胞中CYP同工酶,一般经CYP2C19代谢生成5'-羟基奥美拉唑或经CYP3A4代谢生成奥美拉唑啉^[31];也可在不需CYP酶

的催化下与肝内GSH发生反应,形成易于排泄的反应性代谢物,当超过一定的剂量耗竭体内的GSH时,就会造成肝损伤。

6 结语

当前,被筛选化合物生成反应性代谢物能力的评估在药物发现和发展阶段中越来越受重视^[37]。LC-MS/MS已成为检测和鉴定反应性代谢物的重要方法,其在未来反应性代谢物捕获的发展方向上应兼顾通用性、定量性、灵敏性、准确性4个方面。

由于不同GSH加合物的MS响应区别较大,在LC-MS/MS定性鉴别的同时量化比较不同受试物形成反应性代谢物的能力存在一定困难。一般是通过化学合成GSH加合物的对照品,或采用放射性标记GSH作为捕获剂。但是,一方面反应性代谢物筛查是在早期的药物发展阶段进行,而化学合成对照品或标记化合物制备周期长且难度大,不能满足高通量的要求;另一方面,放射性标记GSH的价格较高,对场地、仪器要求均较高,且检测灵敏度不高。目前一些新型的捕获试剂,如荧光基团标记丹磺酰GSH和季铵型GSH,已被尝试用于反应性代谢物的定量和半定量研究。超低流速的纳升喷雾技术可大致按等摩尔比将代谢物的质谱响应归一化,从而初步实现对代谢物的定量分析,但此方法尚未被广泛普及。

尽早进行被筛选化合物的反应性代谢物研究,鉴定易代谢活化的位点,有助于设计新的候选药物、降低药物毒性、提高药物开发的成功率。目前,GSH反应性代谢物的筛选多是针对化学药物,关于中药研究的报道甚少。对中药而言,从分子水平阐明其导致肝损伤的机制无疑对指导临床合理用药、减少中药临床不良反应意义非凡。

随着对反应性代谢物研究重要性的认识及对中药复杂组分中反应性代谢物检测方法的进步和普及,反应性代谢物研究有望被引入到中药工艺及处方筛选中,与药理、毒理、药动学筛查相结合,从现代化科学的角度阐明配伍及不同工艺增效减毒的化学基础,从而遴选出最优工艺进行大生产。

参考文献

[1] Björnsson E, Davidsdóttir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(3):511-517.

[2] Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 42(2):481-489.

[3] 蔡怀芝.药源性肝损害的研究进展[J].中国现代医生, 2008,46(29):41-42.

[4] 王玉华.常见的引起肝损害药物与临床治疗[J].中国医刊,2007,42(11):16-18.

[5] Kiyosawa N, Uehara T, Gao W, et al. Identification of glutathione depletion-responsive genes using phorone-treated

rat liver[J]. *J Toxicol Sci*, 2007, 32(5):469-486.

[6] 程元恺.谷胱甘肽的解毒作用和毒性代谢物[J].生物化学与生物物理进展,1994,21(5):395-399.

[7] 徐鑫,屈彩芹.药毒性肝损伤机制[J].医学综述,2008,14(5):747-749.

[8] Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(17):1217-1227.

[9] 陈鹰翔,常铠麟,赵思伟,等.中药导致药毒性肝损伤的作用机制的研究进展[J].黑龙江科技信息,2013(2):31-32.

[10] 龙建纲,汪振诚,王学敏.线粒体:新的细胞内药物作用靶点[J].中国药理学通报,2003,19(8):859-863.

[11] 刘佳,钟大放,陈笑艳.小檗胺入肝微粒体及大鼠胆汁中反应性代谢物研究[C]//第九届全国药物和化学异物代谢学术会议论文集.上海:中国科学院上海药物研究所,2003:459-460.

[12] 孙晓红.莫沙必利的代谢和药物动力学研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2009:128-130.

[13] 余波澜,郭小桥,司沙沙.去甲阿佐昔芬与谷胱甘肽的结合及其对谷胱甘肽转移酶的抑制作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):357-362.

[14] Hunter EB, Johnston PE, Tanner G, et al. Bromfenac (ducract)-associated hepatic failure requiring liver transplantation[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(8):2299-2301.

[15] Andrade RJ, Lucena MI, Martin-Vivaldi R, et al. Acute liver injury associated with the use of ebrotidine, a new H₂-receptor antagonist[J]. *J Hepatol*, 1999, 31(4):641-646.

[16] Kohlroser J, Mathai J, Reichheld J, et al. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(1):272-276.

[17] Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update[J]. *Swiss Med Wkly*, 2010, doi: 10.4414/sm.w.2010.13080.

[18] 黄道林,向娟,刘晓东,等.药源性肝损伤中药的研究进展[J].海峡药学,2012,24(10):13-15.

[19] 马致洁.何首乌肝毒性客观性、临床标志物及损伤机制的初步研究[D].成都:成都中医药大学,2013:56-69.

[20] 金安萍.黄药子引起肝功能异常1例[J].中国中药杂志,1996,21(6):377.

[21] 王秀娟,许利平,王敏.常用中药及复方制剂的肝毒性[J].首都医科大学学报,2007,28(2):220-223.

[22] 谢岑,钟大放,陈笑艳.液相色谱-串联质谱法检测反应性代谢物[J].质谱学报,2011,32(1):1-12.

[23] 谭沛,赵超,周昆,等.补骨脂灌胃30天对大鼠肝毒性的实验研究[J].新疆中医药,2010,28(2):11-13.

[24] 黄幼异,黄伟,孙蓉.基于肝药酶P₄₅₀动态变化的柴胡总皂苷小鼠肝毒性剂量-时间-毒性关系研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):299-303.

[25] 王璟,莫传丽,却翎,等.苍耳子不良反应研究进展[J].中

提高水溶性药物稳定性的新型技术研究进展

杜欢欢*,管庆霞,朱 婷,李永吉*(黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0994-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.37

摘要 目的:为水溶性药物研发提供新思路 and 理论支持。方法:以“水溶性药物”“稳定性”“平衡离子”“Water-soluble drugs”“Stability”“Counter ion”等为关键词,组合查询2007年1月—2016年7月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对平衡离子成盐技术、聚乙二醇(PEG)修饰技术、药物分子框架技术和脂质体技术等提高水溶性药物稳定性的新型技术进行综述。结果与结论:共检索到相关文献118篇,其中有效文献39篇。平衡离子对药物稳定性有重要作用,其中通过使药物成盐是其重要手段之一;PEG修饰技术在提高药物稳定性方面也有重要作用,经PEG修饰的药物已有多个获批上市,证明了PEG修饰是有效可行的药物载体;药物分子框架技术能对药物产生较强的保护作用,是一类颇有潜力的改进药物稳定性的重要材料,目前在医药领域已取得了可观的成果;脂质体技术能够有效地提高药物的稳定性和利用率,具有广阔的应用前景。**关键词** 水溶性药物;稳定性;平衡离子;聚乙二醇修饰;药物框架

药物具有水溶性是药物可以口服吸收的前提,也是药物穿透细胞膜和体内转运的必要条件。在人体中,大部分的环境是水相环境,体液、血液和细胞浆液都是水溶液,药物要转运扩散至血液或体液,需要溶解在水中,故要求药物有一定的水溶性(又称为亲水性)。根据生物药剂学分类系统^[1],一些高水解性、低渗透性的水溶性

分子药物,由于其高水解性,导致其水溶液稳定性较差。水溶性药物的稳定性不仅影响药物的成药性,更是制约其在临床中应用广泛性的主要因素。以往人们通过改进提取工艺、加入添加剂、改变溶液pH、环糊精包合等方式提高药物稳定性。为了更好地提高药物的稳定性,开发研究新型技术已势在必行。笔者以“水溶性

- 草药,2011,42(3):613-616.
- [26] 张海燕,郭伟魁,李芳,等. 栀子保肝利胆作用及其肝毒性研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(19):2610-2614.
- [27] 汪倩,徐瑞娟,杨劲. 对乙酰氨基酚肝毒性机理及药物干预靶点[J]. 药学与临床研究,2011,19(3):247-251.
- [28] Xie C, Zhong D, Chen X. A fragmentation-based method for the differentiation of glutathione conjugates by high-resolution mass spectrometry with electrospray ionization [J]. *Anal Chim Acta*, 2013, 788(14): 89-98.
- [29] Dieckhaus CM, Fernández-Metzler CL, King R, et al. Negative ion tandem mass spectrometry for the detection of glutathione conjugates[J]. *Chem Res Toxicol*, 2005, 18(4):630-638.
- [30] Ma S, Subramanian R. Detecting and characterizing reactive metabolites by liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *J Mass Spectrom*, 2006, 41(9): 1121-1139.
- [31] Liao S, Ewing NP, Boucher B, et al. High-throughput screening for glutathione conjugates using stable-isotope labeling and negative electrospray ionization precursor-ion mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2012, 26(6): 659-669.
- [32] Castro-Perez J, Plumb R, Liang L, et al. A high-throughput liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for screening glutathione conjugates using exact mass neutral loss acquisition[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(6): 798-804.
- [33] Wen B, Ma L, Nelson SD, et al. High-throughput screening and characterization of reactive metabolites using polarity switching of hybrid triple quadrupole linear ion trap mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2008, 80(5): 1788-1799.
- [34] Wang Y, Zhong D, Chen X, et al. Identification of quinone methide metabolites of dauricine in human liver microsomes and in rat bile[J]. *Chem Res Toxicol*, 2009, 22(5):824-834.
- [35] 谢琴,钟大放,陈笑艳. 鉴定大鼠注射绿原酸后体内的代谢产物[J]. 药学学报,2011,46(1):88-95.
- [36] 项迎春,徐旭东. 奥美拉唑致不良反应96例文献分析[J]. 中国药房,2008,19(11):863-864.
- [37] Mahajan MK, Evans CA. Dual negative precursor ion scan approach for rapid detection of glutathione conjugates using liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22(7): 1032-1040.

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。电话:0451-87267555。E-mail:910560046@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中药新药开发与研究。电话:0451-87267555。E-mail:liyongji2009@163.com

(收稿日期:2016-07-11 修回日期:2016-12-28)

(编辑:余庆华)