

药物动力学的立体选择性和时间性

何 绍 雄

(天津医药科学研究所)

提 要

本文在概述立体选择性药物动力学和时间药物动力学现状的基础上,讨论并展望它的发展、在医药科学中的应用以及与生命活动基本特征的联系。

生物体的空间结构与时间节律是重要的特征,这种特征在生命活动的过程中必然要得到反映。药物动力学是定量描述机体对药物处理动态过程的科学。近年来,立体选择性药物动力学和时间药物动力学已日益引起人们的注意。

立体选择性药物动力学

许多药物存在立体异构体,由于构型不同造成旋光差异,且大部分药物以消旋混合物存在。尽管对映异构体的物理、化学性质相同,但其药理活性相差甚大。通常其中一个是有有效的,另一是无效或低效的。近年来,发现这种对映异构体不仅表现在药理活性的不同,还表现为药物动力学特征的不同,随着研究的深入还

发现这种药物动力学的立体选择现象几乎涉及药物动力学的各个过程。

β -肾上腺受体阻滞药心得宁(Pindolol)在人体中的药物动力学参数有明显的立体选择性^[1],如表 1 所示。由表 1 可见,口服后,*l*-异构体的 AUC 和 A_e^∞ 较 *d*-异构体为大,此提示了 *l*-异构体的生物利用度较高而总清除率较低。由于总清除率是肾和非肾清除率之和,而 *l*-异构体的肾清除率较大,这就表示它的非肾清除率(如代谢转化)较小。这也可由 *l*-异构体的半衰期较长来得到印证,半衰期较长意味着总清除率较低,显然主要通过代谢转化而非肾性消除 *l*-异构体,其清除率必然较低。两种异构体在肾清除率上表现的明显立体选择性,不能归因于生理条件的不同:如尿液 pH 值等,

表 1 *d*-和 *l*-心得宁在人类中药物动力学参数的比较 ($N=6$)*

	$AUC(ng/ml \cdot h)$		$t_{1/2} (h)$		$A_e^\infty (mg)$		$CL_R(ml/min)$	
	<i>d</i> -	<i>l</i> -	<i>d</i> -	<i>l</i> -	<i>d</i> -	<i>l</i> -	<i>d</i> -	<i>l</i> -
平均值 ($\bar{X}$)	359	370	3.26	3.41	3.61	4.30	453	534
标准差 (SD)	79	87	0.46	0.46	0.74	0.67	147	128
P	<0.05		<0.05		<0.05		<0.01	

* 给药途径:口服; AUC 曲线下面积;

$t_{1/2}$ 半衰期; A_e^∞ 排泄量;

CL_R 肾消除率。

表2 $S(+)$ -和 $R(-)$ -双异丙吡胺在人类中的药物动力学参数的比较 ($N=5$)*

	$CL(\text{ml/min})$		$V_{ss}(\text{L})$		$t_{1/2}(\text{h})$		$C_{\max}(\text{mg/l})$	
	$S(+)$	$R(-)$	$S(+)$	$R(-)$	$S(+)$	$R(-)$	$S(+)$	$R(-)$
平均值 ($\bar{X}$)	604	401	172	141	3.67	4.62	1.26	1.73
标准差 (SD)	162	49.3	31.6	13.9			0.494	0.561
P	0.03		0.14				0.02	
	$CL_R(\text{ml/min})$		$CL_{NR}(\text{ml/min})$		$CL_M(\text{ml/min})$		$Ka \times 10(\text{mol/L})^{-1}$	
	$S(+)$	$R(-)$	$S(+)$	$R(-)$	$S(+)$	$R(-)$	$S(+)$	$R(-)$
平均值 ($\bar{X}$)	338	182	264	191	345	170	17.1	7.68
标准差 (SD)	124	60.5	77.5	20.7	125	103	3.66	0.479
P	0.05		0.17		0.03		0.004	

* 给药途径: 输注; CL 总清除率; V_{ss} 稳态分布容积; $C_{\max}$ 最高血药浓度; CL_{NR} 非肾清除率; CL_M 代谢清除率; $Ka \times 10(\text{mol/L})^{-1}$ 血浆蛋白结合率。

其可能的机制是血浆蛋白结合率或肾转运或肾代谢的立体选择性。

抗心率失常药双异丙吡胺 (Disopyramide) 在人体中药物动力学的立体选择性表现得更为广泛^[2], 表2列举了 $S(+)$ -及 $R(-)$ -两种立体异构体在药物动力学参数上广泛的立体选择性。由表2可见, 药物动力学参数的立体选择性不仅表现在半衰期, 分布容积而且还表现在血浆蛋白结合率和最高血药浓度上。值得注意的是, 某些实验和临床研究指出, $S(+)$ -异构体具有抗心律失常的作用而 $R(-)$ -只有很小或没有抗心律失常作用^[3]。在药物动力学上, 有效的异构体 $S(+)$ 的总清除率较快, 半衰期较短, 最高血药浓度较小, 这就为临床血药浓度的监测提出了一个问题, 当输注消旋物后, 所测得的血药浓度并不代表真正有效的药物浓度, 特别当有效异构体浓度低于无效异构体时更为严重。为此, 最有效的解决办法是发展一种能区分两种异构物的定量分析方法。值得注意的是, 除总清除率, 肾清除率和非肾清除率有立体选择性外, 甚至其代谢清除率也有立体选择性。双异丙吡胺在体内可转化为 N -去烷基代谢物, 而 $S(+)$ -异构体的转化率显著高于 $R(-)$ -异构体。这说明立体异构物的生物转化过程也

具有立体选择性。

最近研究证明, 立体异构体在药物动力学上的差异和异构体的药效学差异有关。例如抗凝剂华法令 (Warfarin) 及其衍生物在大鼠体内的立体选择动力学及其抗凝作用的关系研究^[4]颇具代表性。华法令及其三种衍生物的化学结构如图1所示, 三种衍生物的 $R(+)$ 及 $S(-)$ -异构体的动力学参数见表3。

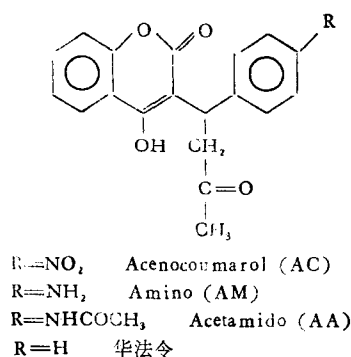


图1 华法令及其衍生物的化学结构

在大鼠中的抗凝作用研究证明, $S(-)$ -AM 具有最强的效应。从动力学参数来看, $S(-)$ -AM 的消除最慢, 半衰期最长, 原形药吸收最好, 且分布容积小, 意味血浆浓度较高, 这和药效学研究结果相一致, 即 $S(-)$ -AM 起效较快, 作用强而持久。由此可见, 六种化合物的抗凝

表3 AC, AM 和 AA 立体异构体药理学参数的比较 (N=5-7)*

参 数	R(+)-AC	S(-)-AC	R(+)-AM	S(-)-AM	R(+)-AA	S(-)-AA
$\beta(h^{-1})$	0.48 ± 0.05	1.73 ± 0.2	0.14 ± 0.83	0.07 ± 0.02^{①}	0.17 ± 0.03	0.36 ± 0.06^{①}
$t_{1/2}(min)$	93	24	305	620	245	115
$AUC^P(\mu g \cdot ml^{-1} \cdot min)$	340 ± 19	83 ± 16^{①}	1280 ± 370	3530 ± 990^{②}	670 ± 170	465 ± 100^{③}
$AUC^M(\mu g \cdot ml^{-1} \cdot min)$			365 ± 72	575 ± 42^{②}		
$CL(ml \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1})$	183 ± 14	714 ± 148^{①}	50 ± 13	18 ± 2^{②}	91 ± 24	133 ± 24^{③}
$CL_R(ml \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1})$			7 ± 3	5 ± 4	54 ± 21	53 ± 12
$CL_M(ml \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1})$			28 ± 11	8 ± 1^{②}		
$Vd_{area}(l \cdot kg^{-1})$	0.45 ± 0.05	0.50 ± 0.10	0.36 ± 0.11	0.25 ± 0.04^{③}	0.51 ± 0.06	0.36 ± 0.05^{②}

* 给药途径: 皮下注射; β 消除速率常数; AUC^P 原形药的曲线下面积; AUC^M 代谢物的曲线下面积; Vd_{area} 面积法求得的分布容积。① $P < 0.001$; ② $P < 0.01$; ③ $P < 0.05$ 。

作用不仅取决于其药理学性质和分子结构,也取决于其立体化学。进一步研究表明,立体异构体不仅表现在血浆浓度上有立体性差异而且在组织分布(如肝脏)上也有差异,这种组织分布的立体选择性提示了药物的立体异构体与其发生作用的靶部位之间可能存在着立体化学的相互作用。

时间药理学

生物体的特征之一是时间节律性,大多数的机体功能如心输出量,各种体液分泌的速度以及 pH、胃肠运动、肝肾血流等都有时间特性,即具有昼夜节律性。因之,许多药物的一种或多种药理学参数会受到此种节律的影响,所谓时间药理学就是在一天内的不同时间给予药物,比较不同时间给药所得的各个药理学参数的差异。近年来的研究表明,药理学参数的时间差异已涉及多种药物及几乎所有主要的参数^[5,6]。

表4 四种不同亲脂性 β 受体阻滞药的药理学参数的时间差异

分配系数 (辛醇/pH7.0 缓冲剂)	血浆清除率 (ml/min/kg)		分布容积 (l/g)	
	L ^①	D ^②	L	D
PR 5.4	195	156	10.8	6.1*
ME 0.18	254	272	6.9	7.0
SO 0.011	38	29	5.6	3.8*
AT 0.0033	41	48	5.2	4.9

① L: 07:30 给药; ② D: 19:30 给药; * $P < 0.05$

Lemmer 等^[7]在大鼠中所研究的四种不同亲脂性的 β -受体阻滞药: 心得安 (PR), 美多心安 (ME), 心得怡 (SO) 以及氨酰心安(AT)的时间药理学即是一例,作者研究了分别在 07:30 和 19:30 两个时间静脉注射后的时间药理学,结果如表 4 和表 5。

由表 4 和 5 可见,亲脂性大的药物如 PR 和 ME 其血浆清除率和分布容积都比亲水性药物 SO 和 AT 为大,但是在血浆清除率方面没有时间差异,而 PR 和 SO 的分布容积有时间差

表5 四种 β 受体阻滞药消除半衰期的时间差异

	消 除 半 衰 期 ($t_{1/2}\beta, \text{min}$)													
	血浆		心脏		肌肉		肺		脑		肝		肾	
	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D
PR	38.8	28.3*	39.3	36.9	44.0	31.9*	49.2	33.4*	46.1	38.1*	102.6	146.1	—	—
ME	18.7	17.8	30.2	21.6*	30.1	20.7*	28.1	26.3	32.7	28.3	62.8	40.5*	37.8	28.4*
SO	108.7	90.8	89.2	65.0*	81.1	64.8*	85.4	69.5*	—	—	80.8	55.1*	53.7	30.3*
AT	89.3	70.4*	70.1	54.1*	164.6	86.7*	85.8	68.0*	76.1	77.1	68.5	63.7*	90.2	66.0*

* $P < 0.05$.

异。在消除半衰期方面,所有药物都是 07:30 比 19:30 为长,但这种时间差异,亲脂性药物只在部分器官中表现显著,而亲水性药物却在几乎所有的器官中表现显著。作者认为这种消除半衰期的时间差异,对依赖于肝血流量的药物 PR 和 ME 来说是由于在夜晚时肝血流量增加而使其消除加快,半衰期变短;而对亲水性药物 SO 和 AT 来说则是由于夜晚对肾排除率增高所致。由此可见,药物动力学的时间性应归因于生理过程的时间节律,是生命过程时间有序性的一种反映,而药物的亲脂性与动力学参数的时间性没有直接的联系。

问题与讨论

(一) 药物动力学立体选择性的可能机制

药物动力学的立体选择性可认为是药物分子与生物大分子之间存在着立体选择性的相互作用的反映。所有参与药物体内过程的生物大分子,如受体,酶,转运机制中的载体等均可视为手性大分子,这种大分子,尤其是活性蛋白质,将与药物分子的空间结构发生特异性反应,从而导致药物动力学以至药效学的立体选择性。例如: S(-)-心得安比 R(+)-异构体更为有效,是由于其清除率有立体选择性,而这主要归因于与蛋白结合的立体选择性^[8]。值得注意的是,在无机世界中,手性分子总以消旋的形式存在,即两个异构体的总数相同。但在生物体中,手性分子只以一个异构体存在,另一个几乎或完全没有。这种对称性的破缺现象对生物体极为重要,机体的主动转运,生物大分子的结构与功能都与之有关。显然,如何利用药物动力学及药效学的立体选择性为手段,深入研究生物大分子的结构与功能的关系、主动转运机制等将是值得开拓的研究领域。

(二) 时间药物动力学与时间治疗

时间药物动力学揭示,药物在一天的不同时间给予,可使药物的疗效出现量和质的差异,这就动摇了传统的将日剂量均分为数次给予的给药方法,使人们有可能利用给药时间的不同来提高药物的疗效,这就是时间治疗的目的。现已证

明如胰岛素,肾上腺皮质激素,镇痛药,麻醉药,抗癌药等采用时间治疗有明显的临床价值^[5]。年龄对人类生理过程有明显的影响,这种影响必然会改变药物动力学的时间差异。例如老年人和婴幼儿的睡眠觉醒节律就和成年人有很大的不同,研究年龄对生理节律所引起的药物动力学的时间差异的影响,将对老年病和婴幼儿疾患的治疗有重要意义。

(三) 空间性与时间性的相互关系 生命过程(或各种生理过程)的时间性和空间性的相互关系是值得探索的课题。文献^[9]指出:大鼠的交感神经的紧张性和心血管功能在夜晚比白天为高,那末这种生理功能的时间性,有没有立体选择性呢?是不是在这类生理功能中起主导作用的生物大分子的立体结构可随时间而有所改变,从而导致功能的时间差异呢?药物动力学的立体选择和时间性更有类似的问题,两种不同的异构体表现为不同的药物动力学参数,但这种不同的药物动力学参数有否时间性呢?显然,将药物动力学的时间性和立体选择性结合起来研究,不仅可以解决药物与生物大分子相互作用的立体选择和时间性的问题,还可进一步探讨与药物体内过程有关的生物大分子,如酶、受体等的构效关系的时间性,为生命科学的一个重要方面作出贡献。

参考文献

- [1] Hsyu, P. H. and Giacomini, K. M.: *J. Clin. Invest.*, 1985, 76, 1720.
- [2] Lima, J. J. et al.: *Drug Metabolism and Disposition*, 1985, 13, 572.
- [3] Pollick, C. et al.: *Circulation*, 1982, 66, 447.
- [4] Thijssen, H. H. W. et al.: *Drug Metabolism and Disposition*, 1985, 13, 593.
- [5] 何绍雄:《药物作用的时间节律》,科学出版社,北京,1986,96;144 页。
- [6] Ritschel, W. A.: *Pharm. Int.*, 1984, 5, 116.
- [7] Lemmer, B. et al.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1985, 330, 42.
- [8] Olaoff, L. S. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984, 35, 755.
- [9] Lemmer, B. and Weimer, R.: *Experientia*, 1983, 39, 998.

[本文于 1987 年 9 月 14 日收到]