

药代动力学研究中代谢酶关键作用的探讨

牛聪聪 于云鹏 高娜 吴艳波 冯莹莹

石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司，河北省石家庄，050000；

摘要：药代动力学是连接药物研发与临床应用的核心桥梁，聚焦药物体内吸收、分布、代谢及排泄过程，其中代谢是决定药物时效、疗效与安全性的关键环节。代谢酶作为药物代谢的核心执行体，通过催化氧化、还原、水解、结合等生物转化反应，主导药物化学转化与清除。本文系统梳理主要代谢酶的分类与分布，分析其在药物代谢中的核心作用机制，探讨药物相互作用、个体差异等关键问题，阐述代谢酶研究的应用价值并展望趋势，为药物研发优化、临床合理用药及个体化治疗提供理论支撑。

关键词：药代动力学；代谢酶；药物代谢；药物相互作用；个体化治疗

DOI：10.69979/3029-2808.26.01.065

引言

21 世纪以来，医药产业向精准化、靶向化转型，临床用药强调个体化与安全性。药代动力学（PK）通过阐明药物体内动态规律，为剂型设计、给药方案优化等提供依据，而代谢是 PK 研究的核心，代谢酶直接决定药物代谢速率、途径及产物，进而影响生物利用度、疗效与不良反应风险。临床中药物相互作用、个体用药差异等问题，多与代谢酶活性变化相关。例如，药物可能抑制或诱导代谢酶，导致血药浓度异常；遗传、年龄等因素也会改变代谢酶活性。因此，深入探讨代谢酶在 PK 中的作用，对提升研发效率、保障用药安全具有重要意义。本文从代谢酶分类与分布切入，分析其作用机制与关键问题，阐述应用价值并展望未来，为 PK 研究与医药产业提供参考。

1 药代动力学中主要代谢酶的分类与分布

1.1 细胞色素 P450 酶系（CYP450）

CYP450 是药物代谢最关键的超家族酶，主要分布于肝脏微粒体，参与 70%~80% 临床药物代谢，核心同工酶包括 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4，各亚型底物特异性与调控机制差异显著。该酶系主要催化

氧化反应，引入极性基团提升药物水溶性。例如，CYP3A4 底物涵盖钙通道阻滞剂、他汀类药物；CYP2D6 参与抗抑郁药、 β 受体阻滞剂代谢，且活性存在遗传多态性，是个体差异的重要原因^[1]。

1.2 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT）

UGT 是 II 相代谢核心结合酶，主要分布于肝脏内质网，肠道、肾脏亦有表达，催化药物或其 I 相产物与葡萄糖醛酸结合，形成高水溶性苷化物促进排泄。

核心同工酶包括 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT2B7。例如，UGT1A1 参与胆红素、伊立替康代谢，遗传缺陷会增加伊立替康不良反应风险；UGT2B7 主导吗啡、布洛芬的葡萄糖醛酸结合反应，是其代谢清除的关键酶^[2]。

1.3 其他重要代谢酶

除 CYP450 与 UGT 外，磺基转移酶（SULT）、谷胱甘肽 S-转移酶（GST）、酯酶（EST）也发挥重要作用：SULT：分布于肝、肠、肾，催化药物与硫酸基团结合，参与雌激素、解热镇痛药代谢；GST：分布于肝、肾、肠，通过与谷胱甘肽结合，参与药物产物解毒，尤其在化疗药物代谢中关键；EST：分布于肝、血浆、肠，催化酯键水解，如羧酸酯酶参与阿司匹林、氯吡格雷的活化或灭活^[3]。

表 1 药代动力学中主要代谢酶的分类、分布及核心功能

代谢酶类别	主要同工酶	主要分布部位	核心功能
细胞色素 P450 酶系	CYP1A1、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4	肝脏微粒体为主，肠道、肺少量分布	催化 I 相氧化反应，引入极性基团，参与 70%~80% 临床药物代谢
尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶	UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT2B7	肝脏内质网为主，肠道、肾脏少量分布	催化 II 相结合反应，形成葡萄糖醛酸苷化物，增强水溶性
磺基转移酶	SULT1A1、SULT1A3、SULT2A1	肝脏、肠道、肾脏	催化硫酸结合反应，形成磺酸盐产物，促进排泄
谷胱甘肽 S-转移酶	GST α 、GST μ 、GST π	肝脏、肾脏、肠道	结合谷胱甘肽，参与解毒，保护细胞
酯酶	胆碱酯酶、羧酸酯酶	肝脏、血浆、肠道	催化酯键水解，实现药物活化或灭活

3 代谢酶在药物代谢中的核心作用机制

3.1 I 相代谢中的代谢酶作用机制

I 相代谢通过氧化、还原、水解引入或暴露极性基团，增强水溶性，为 II 相反应铺垫。

CYP450 是 I 相核心酶，依赖血红素铁离子传递电子：先与药物结合形成复合物，在 NADPH-还原酶作用下，铁离子还原为二价并结合氧气，形成高活性铁氧中间体，最终完成氧化修饰。

酯酶主要催化水解反应，丝氨酸残基羟基攻击药物酯键，形成酰基-酶复合物，水分子进攻后酯键断裂，生成羧酸与醇类产物^[4]。

3.2 II 相代谢中的代谢酶作用机制

II 相代谢通过结合内源性极性分子，形成高水溶性产物，增强排泄能力，降低药物活性或毒性^[5]。

UGT 催化的葡萄糖醛酸结合是 II 相最常见反应：尿苷二磷酸葡萄糖醛酸（UDPGA）为供体，将葡萄糖醛酸转移至药物极性位点，形成 β -葡萄糖醛酸苷。

SULT 催化硫酸结合反应：以 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸（PAPS）为供体，将硫酸基团转移至药物羟基或氨基，形成磺酸盐。

3.3 代谢酶对药物代谢途径的调控作用

表 2 常见代谢酶抑制剂与诱导剂及相关药物相互作用示例

代谢酶	抑制剂	诱导剂	相互作用示例
CYP3A4	氟康唑、红霉素、克拉霉素、西柚汁	利福平、苯巴比妥、卡马西平	红霉素+辛伐他汀：辛伐他汀代谢减慢，肌病风险增加；利福平+口服避孕药：避孕失败
CYP2C9	氟康唑、磺胺类抗生素、西咪替丁	利福平、苯巴比妥	氟康唑+华法林：出血风险增加；利福平+甲苯磺丁脲：降糖疗效减弱
CYP2D6	氟西汀、帕罗西汀、奎尼丁	无明显强效诱导剂	帕罗西汀+美托洛尔：美托洛尔代谢减慢，不良反应加重
UGT1A1	阿片类药物、伊立替康	苯巴比妥、利福平	伊立替康+阿片类药物：腹泻、中性粒细胞减少风险增加

4.2 个体差异

个体药物代谢差异由遗传、生理、病理因素引起，核心是代谢酶活性差异：遗传因素：酶基因多态性改变酶结构与活性，人群分超快（UM）、快（EM）、中间（IM）、慢（PM）代谢型。如 CYP2D6 PM 个体对氟西汀代谢减慢，血药浓度升高；UGT1A1*28 突变体携带者用伊立替康，不良反应风险升高；生理因素：儿童代谢酶活性低，老年人酶活性衰退，需调整剂量；女性 CYP3A4 活性略低于男性，激素变化影响酶表达；病理因素：肝病致肝细胞受损，酶合成减少、活性降低，如肝硬化患者用华法林需减量，避免蓄积中毒；肾病、心血管疾病也间接影响酶活性。

4.3 代谢酶介导的药物毒性

部分药物经代谢酶催化生成有毒产物，蓄积后引发

代谢酶通过表达水平与底物特异性调控代谢：表达水平：苯巴比妥、利福平可诱导 CYP450 表达，加速药物代谢；西咪替丁、氟康唑抑制 CYP450 活性，减慢代谢；底物特异性：一种药物可能经多酶代谢，酶活性差异决定途径优势。如华法林主要经 CYP2C9 代谢，CYP1A2、CYP3A4 为次要途径，CYP2C9 受抑制时次要途径比例上升。

4 代谢酶相关的关键问题及对药代动力学的影响

4.1 药物相互作用

代谢酶的抑制或诱导是药物相互作用的主因，直接影响用药安全与疗效：酶抑制：药物通过竞争性结合等降低酶活性，导致底物药物代谢减慢、血药浓度升高。如氟康唑抑制 CYP2C9/3A4，与华法林合用增加出血风险；红霉素抑制 CYP3A4，与辛伐他汀合用增加肌病风险；酶诱导：药物促进酶表达，加速底物代谢，导致血药浓度降低、疗效减弱。如利福平诱导 CYP3A4，与口服避孕药合用致避孕失败；苯巴比妥诱导 CYP2C9/2C19，与苯妥英钠合用需增加剂量。

损伤：CYP450 是毒性产物生成主因：如对乙酰氨基酚过量时，CYP2E1 生成的 N-乙酰-p-苯醌亚胺（NAPQI）耗尽谷胱甘肽，致肝损伤；苯并芘经 CYP1A1 氧化生成活性产物，增加癌症风险；酶活性差异导致毒性个体差异：PM 个体毒性产物清除慢，蓄积风险高；UM 个体若产物生成超解毒能力，也可能致毒性。如异烟肼慢乙酰化个体，毒性产物乙酰肼蓄积，增加神经炎与肝损伤风险。

5 代谢酶研究在药代动力学中的应用价值

5.1 指导药物研发优化

代谢酶研究贯穿研发全程，提升效率、降低风险，发现阶段：筛选候选药物的酶底物特异性，选择代谢途径简单、低相互作用风险的药物，优化结构避免有毒产物；临床前阶段，通过肝微粒体实验、动物研究，明确药物主要代谢酶与速率，为剂量设计提供依据，评估相

互作用潜力；临床阶段，结合酶基因多态性检测，分层分析受试者 PK 参数，为个体化方案提供支持。

5.2 保障临床合理用药

代谢酶研究为用药提供依据，减少风险，个体化给药：检测患者酶基因多态性，明确代谢型，如 CYP2D6 PM 患者用氟西汀需减量，UGT1A1 突变体用伊立替康需调整间隔；联合用药，参考酶抑制剂/诱导剂清单，避免高危组合，如他汀类避免与 CYP3A4 抑制剂合用，必要时换用低影响药物并监测；特殊人群用药，老年人、肝病患者酶活性低，需减量；儿童按年龄、体重调整剂量；孕妇结合酶活性与胎儿安全选药。

5.3 推动个体化治疗发展

代谢酶个体差异是个体化治疗的核心靶点，基因检测技术：快速判断患者代谢型，预测药物反应，如精神疾病治疗中，CYP2D6/CYP2C19 检测指导抗抑郁药选择与剂量；多技术结合，代谢酶研究与药物靶点检测、生物标志物检测联用，提升精准性，如肿瘤治疗中，结合酶表达与靶点突变选药并优化方案。

6 代谢酶研究的未来发展趋势

6.1 新技术在代谢酶研究中的应用

人工智能，分析酶底物、基因多态性与 PK 数据，预测代谢途径与相互作用，筛选酶抑制剂/诱导剂，提升研发效率；单细胞测序，揭示不同细胞酶表达差异，明确组织微环境中酶分布，优化药物代谢模型；代谢组学，分析酶活性变化对体内代谢网络的影响，评估药物安全性与耐受性。

6.2 代谢酶靶向药物的研发

酶抑制剂，针对肿瘤特异性酶开发抑制剂，抑制肿瘤代谢；或通过抑制酶提升其他药物疗效；酶激活剂，针对酶活性不足疾病，如 UGT1A1 激活剂治疗遗传性高胆红素血症，CYP7A1 激活剂治疗高脂血症。

6.3 代谢酶与疾病相关性研究的深入

基因多态性与疾病易感性：明确酶基因多态性与疾

病关联，如 CYP1A1 多态性与肺癌风险相关，为疾病筛查提供标志物；疾病状态下酶机制：研究疾病对酶表达与活性的影响，如炎症性肠病中肠道酶变化机制，开发针对性药物改善代谢。

7 结论

综上，代谢酶是药物代谢的核心执行者，在 PK 中不可替代，通过催化 I 相、II 相反应主导药物转化与清除，影响疗效与安全性。其相关的药物相互作用、个体差异、毒性反应是临床关键问题，研究为解决这些问题提供依据。在药物研发中，代谢酶研究指导候选药物筛选与临床设计；在临床中，支撑个体化用药与合理联合用药。随着 AI、单细胞测序等技术应用，代谢酶研究将在靶向药物研发、疾病关联研究中突破，为医药产业与健康保障提供支撑。未来需加强代谢酶基础研究与临床转化，关注特殊人群酶特征，完善个体化治疗体系，充分发挥其在 PK 中的核心价值，为研发与用药提供精准依据。

参考文献

- [1]周海钧.药代动力学与药物代谢[M].北京:人民卫生出版社,2020:45-89.
- [2]国家药品监督管理局药品审评中心.药物代谢酶与药物相互作用研究技术指导原则[J].中国新药杂志,2022,31(15):1489-1502.
- [3]王广基,孙建国.临床药代动力学研究进展与应用[J].中国药理学通报,2023,39(7):1201-1208.
- [4]Jin X, et al. Alisma orientale extract alleviates cholestatic liver injury by regulating SULT2A1 and UGT1A1 expression via nuclear receptors [J]. Phytomedicine, 2024, 118: 154832.
- [5]陈孝,李高.细胞色素 P450 酶基因多态性与个体化用药研究进展[J].药学学报,2022,57(3):601-610.

作者简介：牛聪聪，1989-03-12，女，汉，河北省石家庄市，硕士研究生，中级，药代研究员，研究方向：药代动力学。