

药物重要脏器毒性及其早期预测方法的探讨

孟凡翠¹, 徐为人¹, 张宗鹏^{2,3}, 汤立达²

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津药代与药效学省部共建重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院 新药评价中心, 天津 300193

摘要: 毒性是导致药物研发失败的主要原因之一。为了避免在药物开发晚期发现毒性导致的昂贵代价, 尽早确定药物潜在的毒性问题非常重要。通过对药物产生的肝脏、心脏和肾脏毒性的机制进行分析, 并对现有的毒性预测方法进行综述, 提出可以从代谢产物反应活性、离子转运体、离子通道等 3 方面综合分析药物产生毒性的可能性, 从而提高重要脏器严重毒性预测的准确性。

关键词: 药物毒性; 代谢产物; 离子通道; 离子转运体; 反应活性

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)01-0008-07

Drug toxicity upon important organs and prediction in early development

MENG Fan-cui¹, XU Wei-ren¹, ZHANG Zong-peng^{2,3}, TANG Li-da²

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

3. Drug Evaluation Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Toxicity is one of the major reasons causing a drug failure. Therefore, in order to avoid and reduce the high price of drug failures due to the toxicity in late development, it is essential to determine potential toxicity problems as early as possible. In this paper the mechanism of drug-caused toxicity in various injured organs, such as liver, heart, and kidney, was analyzed and summarized and computational methods corresponding to different toxicity mechanisms have been listed to predict toxicity of drugs. These computational methods could be feasible in the comprehensive analysis on reactivity of metabolite, ion transporter, and ion channel, and may be useful in improving the accuracy of toxicity prediction.

Key words: drug toxicity; metabolite; ion channel; ion transporter; reactivity

药物从设计到上市的整个研究阶段, 毒性通常是导致研发失败的最主要原因。即使上市以后还有许多药物由于出现研发阶段未能发现的毒性而被撤市或严格限制使用。因此, 如何及时、准确、快速地评价药物毒性便成为药物开发中的一个重要问题。本文通过对药物对重要脏器的毒性报道及其机制进行总结和分析, 探讨早期毒性的研究思路。

1 对重要脏器的毒性及机制

由于对肝脏、心脏、肾脏等重要脏器的严重毒性是药物在临床后期中止和上市后撤市的主要原

因, 因此下面主要对与其相关的毒性及机制的报道进行总结分析。

1.1 药物肝毒性

肝脏是药物在体内进行代谢的最主要场所, 很多药物在此进行聚合、氧化、还原、羟基化以及去甲基化等一系列的代谢过程, 形成有一定活性、无活性或有毒性的产物, 肝脏是最易遭受药物影响造成损害的器官。

药源性肝损伤可以分为两类: 一类是药物及其活性代谢物直接造成的可预测的肝损伤, 造成此类

收稿日期: 2010-04-21

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2008ZX09305-005 与 2011ZX09401-009)

作者简介: 孟凡翠, 山东广饶人, 主要从事药物设计与理论化学研究。Tel: (022)23003529 E-mail: mengfc@tjipr.com

损害的药物如对乙酰氨基酚、四氯化碳和异烟肼等，通常随着剂量加大出现频率增加；另一类是药物特异质反应所致的不可预测的肝损伤，如曲格列酮、

非阿尿苷^[2]，出现频率较少，毒性反应严重，可能是一类基因表型相关的毒性。表1为由于肝毒性而被撤市的药物^[1]。

表1 由于肝毒性而被撤市的药物

Table 1 Drug withdrawn from market due to hepatotoxicity

时 期	药 物
1960 年以前	辛可芬、异丙烟肼
1960—1969 年	苯碘达隆、异丁芬酸、苯氧丙肼、匹哌马嗪、珍那佐酸
1970—1979 年	芬克洛酸、美巴那肼、尼亚拉胺、双醋酚丁
1980—1989 年	苯噻洛芬、克罗麦克朗、氯美辛、环芬尼、依昔苯酮、格拉非宁、伊沙索宁、nitrofazole、诺米芬辛、 哌克昔林、舒洛地尔、替尼酸、齐美利定
1990—1999 年	阿吡坦、阿米庚酸、苳达酸、苯扎隆、溴芬酸、氯美扎酮、地来洛尔、乙溴替丁、非哌西特、莫西赛 利、尼培替丁、吡洛芬、托瑞司他
2000—2006 年	希美加群、匹莫林、萘法唑酮、曲格列酮

药物的肝脏毒性涉及的机制非常复杂，药物在经过细胞色素 P450 酶代谢过程中产生活性中间产物，如亲电子基、自由基、氧自由基等，通常与谷胱甘肽结合而解毒，但如果它们的量超过了肝内代偿能力，则会造成细胞的非特异损伤。药物及其代谢产物可以通过3种途径导致初步肝损伤：直接导致细胞应激；抑制线粒体和特异性免疫反应。初步损伤导致线粒体功能失调，进而导致细胞坏死或凋亡（图1）^[3]。

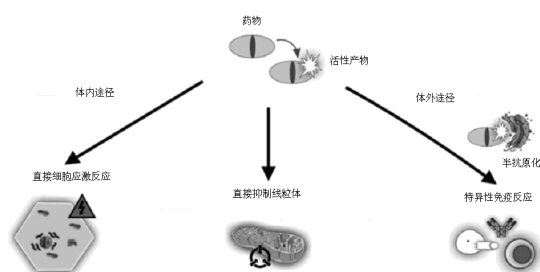


图1 药物的肝脏损伤的途径

Fig. 1 Pathway to liver injury of drugs

常见的具有肝毒性的基团有呋喃环、醌环、环氧化物、噻吩、羧基、苯醌自由基、卤代酰基、苯胺基、酰基葡萄糖苷酸、羟化代谢物、羟胺及芳香环等。如双氯芬酸化学结构中包含苯基乙酸、苯胺、卤代酰基3种毒性基团，可以通过乙醛糖酸代谢活化引起与蛋白共价结合和与谷胱甘肽乙酰化导致肝毒性^[4]。2-苯基丙烯醛是导致非氨酯具有肝毒性和再生障碍性贫血的活性代谢物^[5]。对乙酰氨基酚产生肝毒性，共价结合是其主要毒性机制^[6]。

1.2 药物肾毒性

肾脏作为药物的排泄器官比较容易受到各种药物的损伤。因肾毒性被撤市的药物有非那西汀、磺胺噻唑、西立伐他汀^[7]。目前临床上常见的肾损伤药物有抗菌素类、非固醇类消炎药、抗肿瘤药、利尿剂、免疫抑制剂、抗病毒药等^[8]。根据文献的分类，损伤的类型有6种^[9]（表2）。

药物的肾脏毒性涉及的机制同样非常复杂，大部分的药物损伤与药物在肾脏的蓄积相关，受损程度依赖于所接触药物的浓度、持续时间以及肾脏对药物的易感性和耐受性等。可以将药物的肾损伤机制分成两个层次来认识，第一个层次是导致药物在肾脏蓄积的机制，第二个层次是高浓度的药物对肾脏的损伤机制。

1.2.1 药物在肾脏的蓄积机制 药物在肾脏的蓄积大多与转运体有关。肾脏中存在多种转运体：有机阴离子转运体（OAT）、有机阳离子转运体（OCT）、多药耐药蛋白（P-gp、MRP 家族等）等等（图2）。有机阴离子转运体主要负责一些阴离子底物的转运，而有机阳离子转运体则负责阳离子或两性离子化合物的转运^[10]，多药耐药蛋白参与多种药物的排出过程。当血液通过肾脏时，药物可以被主动渗透入肾小管细胞，也可以通过转运体主动摄取入肾小管细胞，细胞再通过渗透或各种转运体将药物排出到尿液。当肾小管细胞的排出能力不足时，就会发生药物的蓄积现象。

OAT 在许多有潜在毒性的内外源性有机阴离子的体内分布和消除中起着重要作用，其活性变

表 2 肾毒性药物的损伤类型
Table 2 Injury types of nephrotoxic drugs

药 物	M1	M2	M3	M4	M5	M6
环孢霉素, 他克莫司	√	√				√
两性霉素 B, 造影剂	√	√				
非甾体抗炎药	√				√	
血管紧张素转化酶抑制剂, 白细胞介素 2	√					
甲氨蝶呤	√	√		√		
氨基糖苷, 顺铂, 膦甲酸钠, 重金属, 注射用免疫球蛋白, 有机溶剂, 喷他肽, 阿德福韦, 西多福韦, 替诺福韦, 唑来磷酸		√				
可卡因			√			√
乙醇, 洛伐他汀, 阿米替林, 多虑平, 氟西汀, 苯海拉明, 多西拉敏, 苯二氮平类, 施德丁, 海洛因, 氯胺酮, 美沙酮, 甲基苯丙胺, 氟哌啶			√			
磺胺类化合物, 喹诺酮				√	√	
阿昔洛韦, 印第安那韦, 化疗药物, 乙二醇, 更昔洛韦, 氨苯蝶啶				√		
别嘌醇, 头孢菌素类, 甲胺咪胺, 环丙沙星, 呋塞米, 青霉素类, 苯妥英, 利福平, 噻嗪类利尿剂, 对乙酰氨基酚, 阿司匹林, 万古霉素, 卡莫司汀, 司莫司汀, 含马兜铃酸的中草药, 兰素拉唑, 奥美拉唑, 泮托拉唑, 雷尼替丁					√	
共轭雌激素, 丝裂霉素, 奎宁						√

M1: 肾血流动力学改变导致肾过滤减少; M2: 直接肾小管毒性; M3: 血红素引起毒性 (横纹肌溶解);
M4: 药物或其代谢物、副产物沉积导致肾小管梗塞; M5: 过敏间质性肾炎; M6: 溶血性尿毒综合征。
M1: decreased kidney filtration caused by hemodynamics change; M2: direct renal tubule toxicity; M3: heme-caused toxicity (rhabdomyolysis)
M4: renal tubule infarction caused by metabolites and by-product deposition; M5: allergic interstitial nephritis; M6: hemolytic uremic syndrome

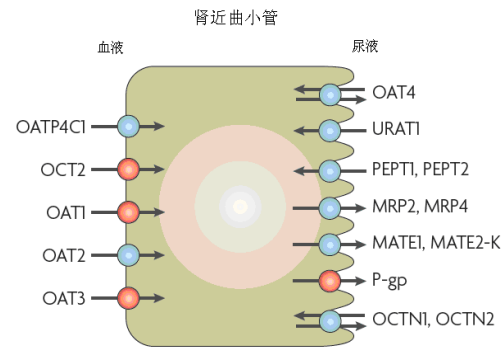


图 2 常见与药物相关的肾小管细胞上的转运体^[11]

Fig. 2 Common drug-related transporters in renal tubular cells

化可能会影响这些阴离子在体内的蓄积^[12]。OAT1 和 OAT3 蛋白介导了肾小管上皮细胞从血液中主动摄取阴离子物质, 因而肾近曲小管是细胞毒性阴离子药物发生毒性反应的易感部位。如青霉素、头孢噻啶、亚胺培南等均可由 OAT1、OAT2、OAT3 及 OAT4 特异性转运。OAT 在其他一些具有肾毒性的药物或环境毒物如甲氨蝶呤、非甾体类抗炎药和赭曲霉素 A 等所引起的毒性反应中也起着重要作用^[13]。

1.2.2 药物对肾脏的损伤机制 药物在肾脏蓄积后

引起的肾损伤机制也非常复杂, 可以产生直接肾毒性 (产生氧自由基、与 DNA 发生交联或抑制 DNA 复制有关酶活性、高渗透性直接损害等)、降低肾血流量、引起免疫反应、结晶沉积、梗塞性肾病变等^[14]。如顺铂由于其抑制了肾小管细胞刷状缘和侧膜的有机阳离子转运系统而在肾脏长时间蓄积, 使药物及其代谢产物产生排泄障碍导致肾脏损伤^[15]。洛伐他汀、甲基吗啡、巴比妥类、安定等可造成横纹肌溶解; 阿昔洛韦、氨甲喋呤、磺胺、氨苯蝶啶、印第安那韦、膦甲酸、更昔洛韦等可造成梗塞引起肾损害; 氨基糖苷类、造影剂、顺铂、奈达铂、四环素、两性霉素 B、头孢菌素、他克莫司、卡马西平等可造成肾小管毒性^[16]。

1.3 药物心脏毒性

药物的心脏毒性往往可以致命, 所以是药物研发中非常重要的考虑因素。因心脏毒性被撤市的药物有芬氟拉明、盐酸右芬氟拉明、米贝拉地尔、罗非昔布^[17]、曲伐沙星、阿司咪唑等。临床上常见的具有心脏毒性的药物有: 蒽环类细胞毒物药 (阿霉素、表阿霉素、吡喃阿霉素、米托蒽醌、柔红霉素、

去甲氧基柔红霉素)^[18]、大环内酯类抗生素(红霉素、克拉霉素、螺旋霉素)^[19]、氟喹诺酮类抗生素(司帕沙星、格帕沙星、加替沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星等)^[20]、抗真菌类(酮康唑、氟康唑、伊曲康唑)等^[21]。如顺铂、马利兰、丝裂霉素可引起心肌损伤的改变;氟尿嘧啶可引起冠状动脉痉挛而发生心绞痛。这些毒性大体上可以分为3类:离子通道相关的毒性、细胞毒性、血管相关毒性。

1.3.1 离子通道相关的毒性 目前报道的离子通道毒性主要涉及钾通道,钾通道是跨膜蛋白质分子,选择性地允许 K^+ 跨膜通过,与心律失常的发生有密切关系^[22]。在心肌细胞存在多种钾通道(包括IK1、Ito、KATP、KAch、IKs、IKr或HERG)。HERG基因编码的钾离子通道存在于人类心室和心房肌细胞中,其HERG通道编码心脏快速延迟整流钾电流,为心肌细胞动作电位三相复极期的主要外向钾电流,在心脏动作电位复极化过程中发挥着重要作用。IRK1通道强内向整流作用的分子机制已基本明确^[23],主要是由于细胞内 Mg^{2+} 和内源性多聚胺的带正电荷物质与通道内孔带负电荷的氨基酸结合,特别是与M2上的天冬氨酸和C2末端的谷氨酸结合,产生类似阀门样阻碍机制。即仅阻塞 K^+ 外流,而不影响 K^+ 内流,从而产生内向整流作用。大环内酯类抗生素(红霉素、螺旋霉素、克拉霉素)和喹诺酮类抗生素(司帕沙星、加替沙星等)产生心脏毒性的机制可能为阻滞延迟整流外向钾电流的快速成分(IKr),使动作电位时间延长。另外,特非那定和阿司咪唑导致心脏毒性的可能机制也为阻滞心肌细胞膜的IKr钾离子通道,使心室细胞动作电位复极延迟,Q-T间期延长而导致心律失常^[24]。1998年,阿司咪唑撤市,其原因是阿司咪唑与其活性代谢产物去甲基阿司咪唑都能阻断心肌HERG通道,从而导致复极化异常和室性心律失常^[25]。

1.3.2 细胞毒性 目前药物导致心脏细胞毒性的机制主要有氧化应激假说、代谢产物的脂质过氧化和免疫反应等。代谢产物的脂质过氧化,该机制与肝毒性的活性代谢产物类似,药物代谢产生的自由基作用于细胞膜的磷脂中的多价不饱和脂肪酸,形成脂质自由基,引发脂质过氧化反应。如阿霉素进入心肌细胞后,在微粒体中由还原型辅酶II(NADPH)及细胞色素P450还原酶提供一个电子转变为带一个多余电子的半醌自由基,进而形成超

氧阴离子和超氧自由基(以 Fe^{3+} 为辅助因子),从而导致组织损伤^[26]。

1.3.3 血管相关毒性 心脏是主要的供血器官,其本身需要的血液由冠状动脉及其分支系统承担,如果药物能够引起冠状动脉收缩,减少心脏供血,同样可以引起心脏毒性,比较明确的药物有潘生丁、氟尿嘧啶等。

2 毒性早期预测方法和软件现状

2.1 毒性预测方法

目前毒性预测的模型主要有定性和定量两大类。定性的模型主要基于结构片段或机制建立规则进行判断,定量的模型属于统计模型,定量结构-毒性关系(QSTR)方法是目前运用最多的统计型毒性预测方法,该方法通过对已知毒性药物进行统计构建结构-毒性方程,来预测同系列未知化合物的毒性。从发表的QSTR方程来看,70%的此类毒性方程包括疏水性^[27]。这与Hansch等^[28]提出的“药物应该在保证药效不减的情况下尽可能具有较好的亲水性”一致。QSTR方法虽然取得了一些令人鼓舞的成果,但该方法仅适用于与测试组具有类似结构的化合物,这大大限制了该方法的应用。袁华^[29]建立了基于分子的电子效应和立体效应的准机制模型,提出“聚类建模,分类预测”方法,发现该模型能比较准确地预测化合物毒性,属于三维定量构效关系的范围。

应用Zimmerman发展的肝毒性规则是一种定性的预测毒性的方法^[30],该规则能够对继发性毒性发生率高或主体影响可能性低的情况(可以为不同种类间或一个种类内的差异,如多态性)进行较好的预测。但是该模型在种属内代谢不同或出现免疫超敏感性以及非特异性为潜在问题时不适用^[1]。

2.2 毒性预测软件

目前已经商业化的毒性预测软件有:TOPKAT、ChemSilico、ToxBoxes、CASE/Multi Case、COMPAT、PreADMET、Tsar、ToxSYS、Compudrug和Compumine等。其中最具有代表性的有TOPKAT、Compudrug和PreADMET。

TOPKAT是功能强大的化合物毒理性预测软件包,目前已整合到Discovery Studio中,通过化合物的二维结构信息构建高质量的QSTR模型,并对各类有机化合物的毒理性进行预测。TOPKAT软件包中包括1项专利技术——“最佳预测空间”评估验证技术(optimum prediction space, OPS),以

及高效的批处理能力,可对大批量的有机化合物的毒理性质进行快速而准确的预测,涉及的指标包括:可生物降解性模型、致突变性、水蚤半数致死效应浓度、潜在发育毒性、鲑鱼半数致死浓度、FDA 啮齿类动物致癌性模型、脂-水分配系数、NTP 啮齿类动物致癌性模型、眼刺激模型、大鼠口服半数致死量模型、大鼠吸入半数致死浓度模型、大鼠慢性 LOAEL (实验动物发现不良反应最小浓度)、大鼠最大耐受限量模型、兔眼刺激模型、皮肤致敏性模型、“证据力”方法评估致癌性等。

Compudrug 软件是由美国 CDI 公司开发的用于预测药物吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 的理化参数和毒性,以及预测先导化合物的类似物,基于文献和经验的数据库给出化合物优化修饰的意见。这个软件最大的特点是在化合物合成之前就预测它在人体内的代谢产物和毒性,可以较精确地计算 pK_a , $\lg P$, $\lg D$ 值,是实验研究的较好辅助工具。

PreADME 是一个网站,可以为化合物提供大范围的 ADME 和毒理性质的预测,它使用模拟的神经网络来预测分子对 Caco-2 细胞和 MDCK 细胞的渗透性、BBB (血脑屏障) 通透性、HIA (人类小肠吸收)、皮肤渗透率和血浆蛋白结合率。

3 重要脏器的药物毒性早期预测的思路

药物的研发过程通常分为发现阶段、临床前开发阶段、临床研究阶段,然后进入上市阶段,在上述过程中,越早发现药物的严重毒性,风险越小。目前已有方法和软件着重于预测临床前研究比较容易发现的毒性:急性毒性、致癌性、刺激性等,从而帮助药物的设计。实际上造成巨大损失和严重后果的是临床后期和上市后发现的毒性,也就是临床前和临床早期难以发现的毒性,这样的毒性往往是与基因表型差异有关的小概率事件,或者是与长期、大剂量用药等相关,这是目前的实验和理论都没有很好解决的问题。

化合物的潜在反应活性,引起各种细胞毒性的关键因素,特别是肝脏的氧化代谢产生的活性自由基是肝毒性主要来源。肾脏的毒性很大程度上与转运体的功能失常有关,从而造成蓄积,引起非特异性的毒性。心脏毒性比较敏感的是离子通道的影响,细胞毒性引起的心脏毒性往往也存在肝、肾的细胞毒性。因此,肝脏、心脏、肾脏等重要脏器的严重毒性可以从反应活性、离子通道、离子转运体 3 个

方面的综合结果帮助预测。如果结合基因表型分析,能够提高预测的准确性。本文着重在理论研究层面探讨一些帮助解决问题的思路,希望起到抛砖引玉的作用。

3.1 基于反应活性的细胞毒性预测

3.1.1 活性自由基生成能力的预测 许多药物经 I 相代谢反应后,其结构可裂解、还原或氧化生成自由基,表现出有以碳、氧、氮或硫原子为中心的 4 类自由基。二羟基酚噻嗪药物儿茶酚胺和儿茶酚代谢物,多羟基化合物如 6-羟基多巴胺、抗生素如链霉素或抗肿瘤抗生素如蒽环素或丝裂霉素可由一价氧化或一价还原形成半醌自由基。外来物如硝基呋喃、氨基药、联苯胺和扑热息痛体外代谢生成的自由基对谷胱甘肽直接共价结合。另外,在对药物的氧化过程中, CYP450 酶还会产生一定的活性氧自由基。上述两类自由基除了与生物分子中的亲核中心起反应外,尚能与体内分子氧接触起竞争反应,从而诱使氧发生自由基链锁反应,由氧派生自由基引起毒性。

对于自由基引起的毒性,可以通过计算药物生成自由基生成焓的大小来估计产生自由基的可能性。如,生成自由基与 $H\cdot$ 自由基: $BDE = H_f + H_h - H_p$; 均裂生成自由基: $BDE = 2H_f - H_p$; 该值的绝对值越小则自由基产生的可能性越大。

3.1.2 化合物的反应稳定性的预测 对于化合物的亲电性可以根据计算其最低空轨道的能量 (E_{LUMO}) 估计, E_{LUMO} 越高则越容易得电子即亲电性越强;还可以通过计算电子亲和势 (EA) 的方法来预测化合物的亲电子能力。EA 可以用来评估原子或分子接受电子的能力。EA 的大小在一定程度上反应了中性体系束缚电子的能力,EA 为中性分子与其阴离子的能量差,EA 越小则亲电性越强。采用密度泛函理论方法在 EA 计算上一般都能给出相对令人满意的结果,其中 X3LYP 和 B3LYP 的性能最佳^[31]。

$$EA = E(\text{中性分子}) - E(\text{阴离子})$$

另外,可以通过计算最低空轨道和最高占据轨道能量差值来判断化合物的稳定性。

$$E_{gap} = E_{HOMO} - E_{LUMO}$$

3.2 基于离子转运体的毒性预测

药物转运体按其转运的方向不同大致可以分为两类,一类是可转运底物进入细胞,增加细胞内底物浓度,如 OAT、OCT、寡肽转运体等;另一类是依赖 ATP 分解释放的能量,将底物逆向泵出细胞,

降低底物在细胞内的浓度,如耐药蛋白、多药抗性相关蛋白、P-糖蛋白等。许多药物以原型经肾脏排泄消除,如乙酰唑胺、呋塞米、头孢克罗等。参与肾脏药物排泄的转运体有P-糖蛋白、OAT等。如某些非甾体类抗炎药(乙酰水杨酸、水杨酸、布洛芬等)为肾脏OAT1、OAT3和OAT4的底物,可抑制这些转运体的活性,过量用药时可引发肾脏近曲小管疾病和肾乳头坏死。药物转运体在排泄器官的药物转运过程中起着极其重要的作用。P-糖蛋白作为药物的外排泵,具有广泛的底物特异性,能与多种结构不同的被动扩散到细胞内的药物和有毒物质结合,并将其泵出。

可以通过构建计算机模型来识别不同种类的分子与P-糖蛋白或其他转运蛋白的作用模式。如通过分析已知的P-糖蛋白的底物和非底物分子的结构特征,构建P-糖蛋白底物的三维特征结构,从而判断未知化合物是否为P-糖蛋白的底物。同时,晶体结构数据库中已有P-糖蛋白的晶体结构(PDB entry: 3G5U, 3G60与3G61),也可以通过基于受体的分子对接方法判断某一药物是否是P-糖蛋白的底物还是抑制剂。

3.3 基于离子通道的毒性预测

在已知的78种钾离子通道中,其中9种已经得到了晶体结构,其余的可以根据与之有一定同源性的蛋白通过同源建模的方法得到其结构。因此,可以采用分子对接的方式考察药物与离子通道的作用模式,从而得知药物是否阻滞离子通道,引起毒性。如HERG基因编码的钾离子通道存在于人类心室和心房肌细胞中,其HERG通道编码心脏快速延迟整流钾电流,为心肌细胞动作电位三相复极期的主要外向钾电流,在心脏动作电位复极化过程中发挥着重要作用^[32],对HERG通道的阻滞会导致以心律失常和猝死为症状的长QT综合征的发生。因此,HERG已经成为新药研发早期评价候选化合物心脏毒性的分子靶标。易虹等^[33]采用ZDOCK软件对蝎毒肽Bekm-1与HERG钾通道进行分子对接,得到了4种Bekm-1与HERG的结合模式,发现二者之间的主要作用模式为疏水作用。

4 小结

药物毒性预测在新药研发中具有重要的地位,也是一个难题。通过对药物产生的肝脏、心脏和肾脏毒性的机制进行分析,以及对现有的毒性预测方法进行综述,提出了如下观点,即可以从代谢产物

反应活性、离子转运体、离子通道3方面进行综合分析,帮助提高重要脏器严重毒性预测的准确性。

参考文献

- [1] Guengerich F P, MacDonald J S. Applying mechanisms of chemical toxicity to predict drug safety [J]. *Chem Res Toxicol*, 2007, 20: 344-369.
- [2] 黄精俸, 江振洲, 王涛, 等. 药源性肝损伤的研究概述 [J]. *药学进展*, 2008, 32(8): 357-362.
- [3] Russmann S, Kullak-Ublick G A, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16: 3041-3053.
- [4] Grillo M P, Hua F, Knutson C G, et al. Mechanistic studies on the bioactivation of diclofenac [J]. *Chem Res Toxicol*, 2003, 16: 1410-1417.
- [5] Dieckhaus C M, Roller S G, Santos W L, et al. Role of glutathione S-transferases A1-A, M1-1, and P1-1 in the detoxification of 2-phenylpropenal, a reactive felbamate metabolite [J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14: 511-516.
- [6] De Broe M E. *Renal Injury due to Environmental Toxins, Drugs, and Contrast Agents* [M]. Philadelphia: Medicinal Press, 1999.
- [7] 黄震华. 西立伐他汀与横纹肌溶解及其他 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2002, 21(2): 116-118.
- [8] 令红艳, 李军. 药物性肾脏损害研究进展 [J]. *四川省卫生管理干部学院学报*, 2002, 21(1): 48-50.
- [9] Thadhani R, Pascual M, Bonventre J V. Acute renal failure [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1448-1460.
- [10] 陈丹丹, 肖晶, 周宏灏. 人类肾脏中有机阳离子转运体及其遗传多态性研究进展 [J]. *医学综述*, 2008, (9): 1302-1304.
- [11] Giacomini K M, Huang S M, Tweedie D J, et al. Membrane transporters in drug development [J]. *Drug Discov*, 2010, 9: 215-236.
- [12] 薛翔, 宫丽崑, 任进. 有机阴离子转运蛋白在外源化学物毒性中的作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2009, 23(3): 237-240.
- [13] Sweet D H. Organic anion transporter (Slc22a) family members as mediators of toxicity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204: 198-215.
- [14] 张国辉, 孙世光, 关亚伟, 等. 药物性肾脏损伤的病理变化及机制 [J]. *中国全科医学*, 2009, 12(18): 1700-1702.
- [15] Williams P D. Effect of cisplatin on organocation transport in membrane vesicles from rat kidney cortex [J]. *Cancer Treat Rep*, 1985, 69: 975.
- [16] 孙海鸥, 胡伟新. 药物性肾损害的机制及其临床表现 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2006, 15(3): 252-257.
- [17] Liebler D C, Guengerich F P. Elucidating mechanisms of

- drug-induced toxicity [J]. *Drug Discov*, 2005, 4: 410-420.
- [18] 王永韧, 陆 化. 蒽环类药物的心脏毒性 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2006, 29(2): 105-108.
- [19] 王 佩, 李玉珍, 刘恩生. 大环内酯类抗生素的心脏毒性 [J]. 药物不良反应杂志, 2000, 2(2): 80-83.
- [20] 刘 芳, 陈文超, 孔旭黎. 氟喹诺酮类抗生素心脏毒性机制的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(12): 2596-2598.
- [21] 邓万俊. 抗菌药物的心脏毒性 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(3): 263-265.
- [22] 肖剑锋, 王 勇, 沈建新. 心肌钾通道的研究进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(4): 512-515.
- [23] 陆 彤, 蒋 彬. 内向整流性钾离子通道家族 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2009, 23(3): 189-195.
- [24] 杨 倩, 汪小润, 尤启东. 药物心脏毒副作用及其产生机制与预防策略 [J]. 中国药师, 2008, 11(6): 641-645.
- [25] 涂丹娜, 廖玉华, 邹安若, 等. 阿司咪唑阻断 HERG 通道的生物学特性及分子机制 [J]. 山东医药, 2008, 48(29): 4-6.
- [26] 王 睿, 徐长庆. 阿霉素心脏毒性作用机制研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(10): 1221-1222.
- [27] Dearden J C. In silico prediction of drug toxicity [J]. *J Comp Aided Mol Des*, 2003, 17: 119-127.
- [28] Hansch Y C, Bjorkroth J P, Leo A. Hydrophobicity and central-nervous system agents-on the principle of minimal hydrophobicity in drug design [J]. *J Pharm Sci*, 1987, 76: 663-687.
- [29] 袁 华. 基于分子结构特征的药物毒性预测方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [30] Zimmerman H J. *Hepatotoxicity. The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals in the Liver* [M]. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- [31] 丁秀丽, 吴剑鸣, 徐 昕. 一些密度泛函方法预测电子亲和势 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(2): 396-398.
- [32] 马丽娟, 滕思勇. Ikr/HERG 钾离子通道 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2002, 2(5): 37-42.
- [33] 易 虹, 吴英亮, 李文鑫. 蝎毒肽 Bkm-1 与钾通道 HERG 相互作用的计算机模拟研究 [J]. 生物物理学报, 2006, 22(增刊): 108.

版权合作声明

中国药学会于 2009 年与中国学术期刊（光盘版）电子杂志社签订数字出版独家合作协议，在协议期间，中国药学会主办的 19 本科技期刊（包括天津 **中草药** 杂志社出版的 3 本期刊《**中草药**》、《现代药物与临床》、《药物评价研究》杂志）的网络版由中国学术期刊（光盘版）电子杂志社（其出版和信息服务网站为“中国知网”）独家出版发行，读者可登陆“中国知网”（www.cnki.net）查阅浏览全文。

天津 **中草药** 杂志社

网址: www.中草药杂志社.com
www.tiprpress.com