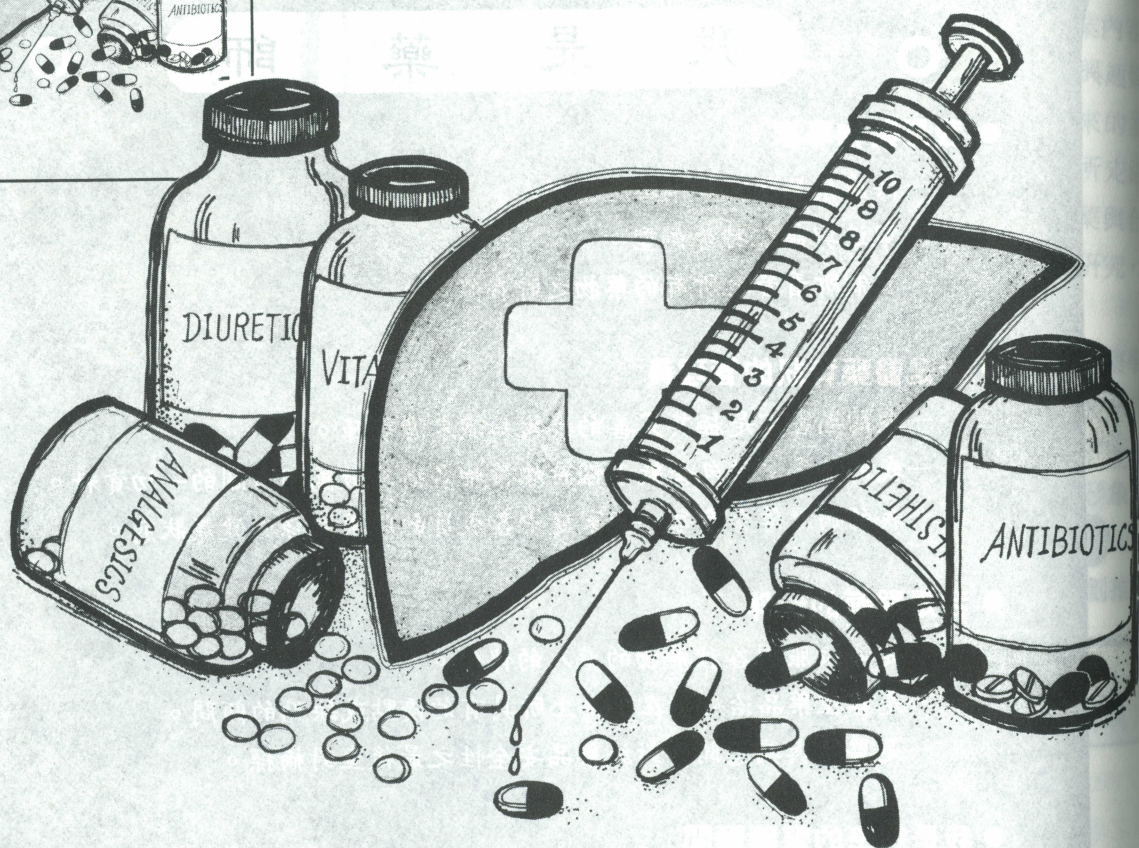
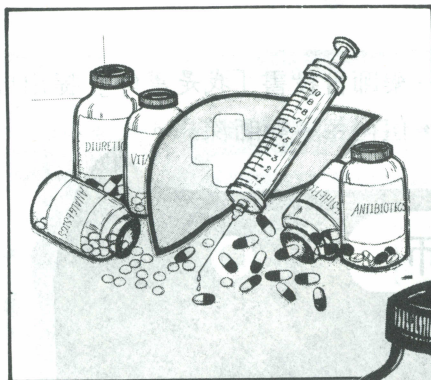


藥物代謝與肝病

文 / 許光陽



近年來，國人患肝病有逐年增加的趨向，為國民健康保健上一個很重要的社會問題。在肝病中除了一般為人所重視的A型、B型肝炎外，與國人有喜愛隨便服用藥物而引起之肝病也不無關係。通常藥物大部分為非極性化學物質，進入身體後經肝臟中酵素的作用轉化成極性物質排出體外，這是一般認為肝臟為身體內對異物的解毒中心之由來。但是肝臟中的酵素反應，在近年來被認為不一定是解毒反應；因為有許多化學物質在肝臟經酵素的活性化

結果變成有毒的代謝物，直接傷害到肝臟或身體其他組織。

由攝取藥物而引起之肝病大致可分為過敏性、非過敏性兩種。^{1,2}過敏型肝疾患的產生因藥物的劑量、投藥量及個體而異，通常無法預知。在臨床發熱、發疹、關節痛及嗜伊紅血球增加等症狀的發生。重覆服用該藥時一定會再度發生肝疾患。此肝病產生的機轉可能是來自藥物在肝臟中經酵素代謝後產生的代謝物和身體中的蛋白結合所發生的

種免疫反應。 Fig. 1。

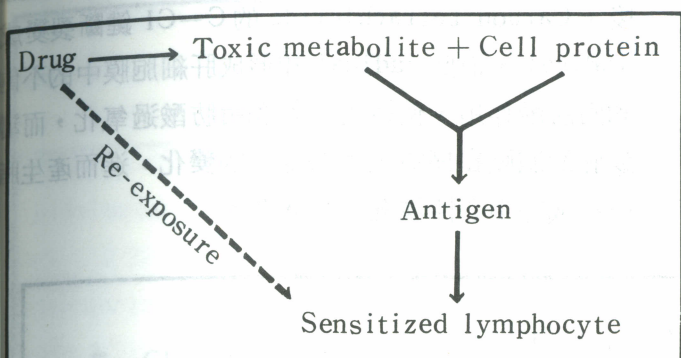


Fig. 1 The pattern of immunologically related liver injury.

至於非過敏性肝病的產生，一般認為是藥物在肝臟的代謝過程中產生活性化代謝物，此活性化代謝物和肝細胞成分結合而產生毒性使細胞壞死所致。

Fig. 2。此種肝病的特徵為不論在人或是動物都有產生的可能，而且其發生的頻率和劑量成正比關係。

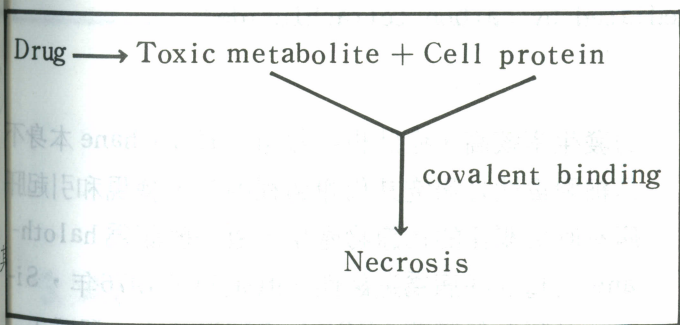


Fig. 2 The pattern of direct metabolite related liver injury.

如果依由攝取藥物而引起的肝病在組織上所產生的病理變化，一般可分為下列四種²⁾：

1 Hepatocellular injury type : 主要為引起肝細胞的變性、壞死，而少有 Glisson's capsule cellular infiltration 等炎症性變化。其中如果會產

生脂肪變性的則稱脂肪肝。引起此類肝病的藥物有 Chlorotetracycline, Acetaminophen, Adrenocortical hormone, Actinomycin, 5-Fluorouracil, Mitomycin, Novobiocin, 6-Merprtopurine 等。

2 Hepatitis type : 和急性病毒性肝炎所引起的組織變化一樣，有肝細胞壞死及炎症性細胞反應，導致這類肝病的藥物有 Halothane, Indomethacin, Sulfadiazine, Oxyphenisatin 等。

3 Bile stagnation type : 如 Methyltestosterone, Chlorpromazine, Erythromycin, Antipyrine 等藥物的服用會引起毛細膽管內膽栓的形成而引起膽汁分泌鬱滯。

4 Storage type : 如 PVP (Polyvinylpyrrolidone) 大量服用的結果，積蓄在肝內，使肝臟血流發生障礙而引起的肝病。

在本文中將敘述 Carbon tetrachloride, Halothane, Acetaminophen, Chlorpromazine, Isoniazid 等幾個常見藥物的代謝過程和肝病發生的關連性。

1. Carbon tetrachloride^{2,3)}

Carbon tetrachloride 自古以來即為引起肝病的代表物，經常被用來當做研究肝病的模型。最近數年來的研究，發現用適量的 Carbon tetrachloride 投與動物一次後就可在肝臟產生中心性壞死 (centrizonal necrosis)，脂肪積蓄及血清中 GOT, GPT 上昇等症狀。這種肝損傷的產生非常的快速，在投藥 1 小時後用電子顯微鏡就可看到肝細胞在

形態上的變化，而且此變化以投藥後24小時為最大，但約經4天後肝臟就可恢復正常。Chloroform 其化學構造略似於Carbon tetrachloride，也有同樣的作用，只是其引起肝損傷的作用比Carbon tetrachloride低很多。Carbon tetrachloride 經投與進入肝細胞後，被輸送到內質網（endoplasmic

reticulum），經微粒體（microsome）酵素後，Carbon tetrachloride的C—Cl鍵斷裂成radical，而此radical和形成肝細胞膜中的和脂肪酸作用，使這些不飽和脂肪酸過氧化，致肝細胞膜在構造上與機能上的變化，進而產生脂肪肝或肝中心性壞死。Fig.3。

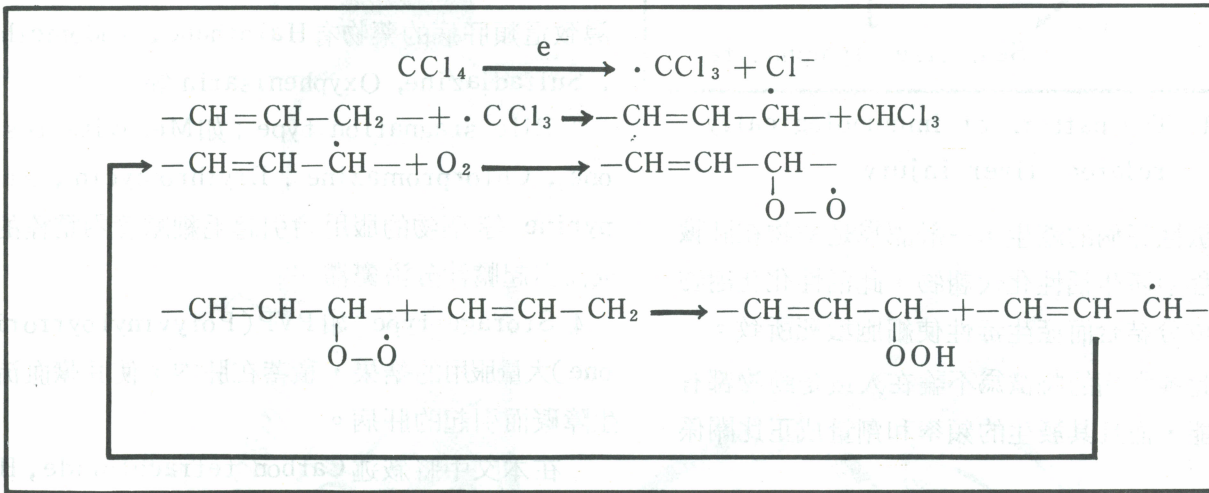


Fig.3 Lipid peroxidation mediated by carbon tetrachloride

2. Halothane^{2,3,4)}

Halothane 為 1956 年在英國開始販賣的麻醉劑。初期因其毒性未被發現，故被認定為最理想的麻醉劑，在臨床上使用的相當頻繁。到了1963年在美国首先發現由因使用 halothane 導致的肝病後，此種病歷就一直是增加，而且因使用此藥物麻醉而引起的死亡率也有 1.8%。此類肝病的症狀為麻醉後數小時到 2 週間會有發熱症狀、黃膽出現，尤其以具過敏性體質的患者較易出現，且重覆使用時肝病

的發生率較高，症狀也較嚴重。Halothane 本具細胞毒性且研究其代謝過程中並未發現和引肝病有直接關係的代謝物產生，故一般認為 halothane 引起的肝病為過敏性。但是到了 1976 年，pes 使經多氯聯苯（PCB）處理過的大白鼠吸入 halothane 的結果，會引起肝實質細胞的壞死。halothane 引起的肝病可能來自其代謝物的說法被認定，其代謝途徑如 Fig.4 所示。在正常狀態下，Halothane 的主要代謝過程為經 cytochrome P-450 酵素的氧化，最終代謝產物為 trifluorotacetic acid，排泄於尿中。但是藥物代謝酵素經誘導的結果，halothane 可能會進行還原性脫

應，生成 free radical 和肝細胞成分結合導致肝病 的發生。

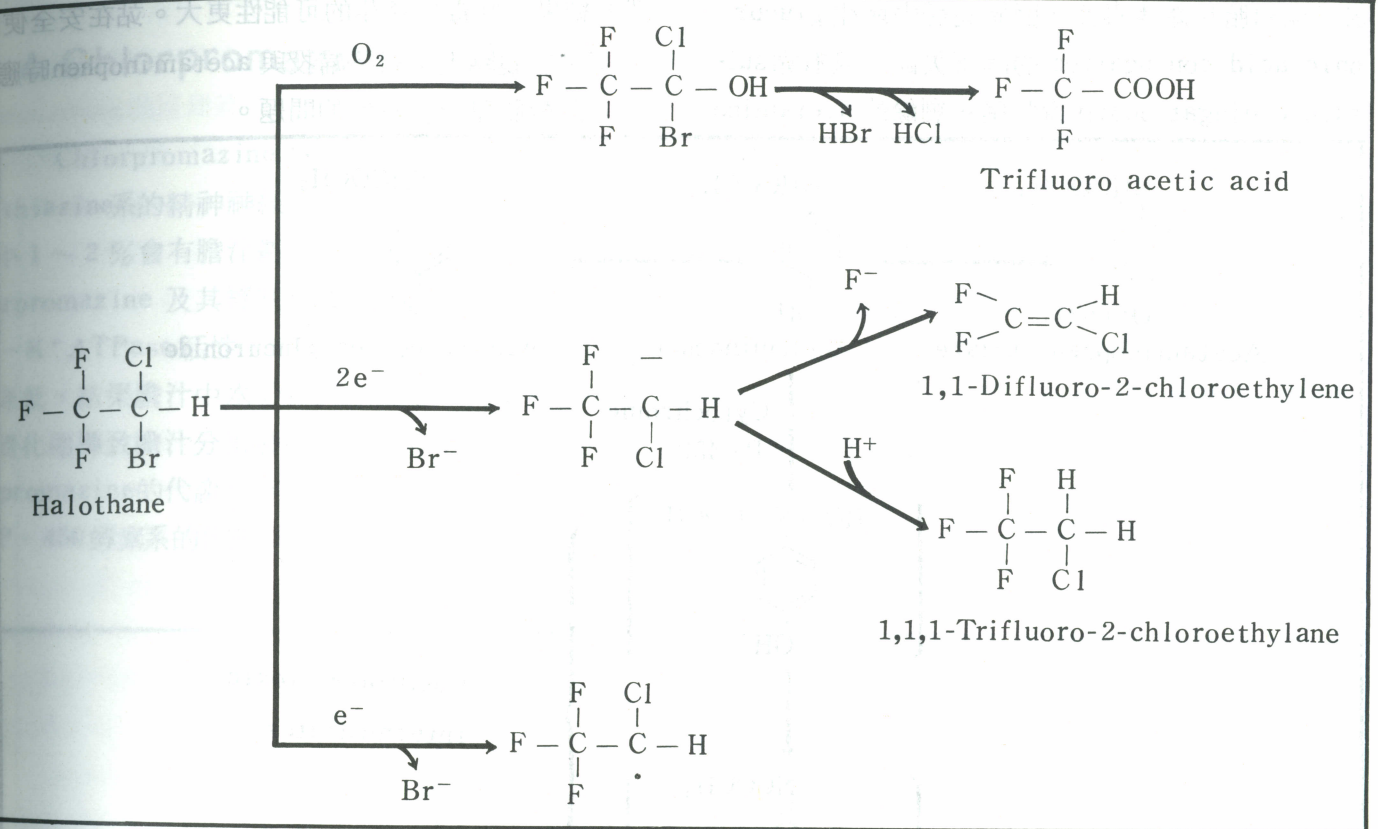


Fig. 4 Metabolic pathways of halothane

3. Acetaminophen^{3,5,6)}

Acetaminophen 為 phenacetin 的衍生物，具有很好的解熱鎮痛效果。在常用量的 900 ~ 1800 毫克的範圍內通常不會引起肝損傷，服用量在 5 克以上時就會出現肝損傷，當服用量超過 10g 時導致中心性壞死的 fulminant hepatitis (猛爆性肝炎) 的情況相當多。在 1970 年代的後半，甚至有人利用此藥來當做自殺的工具，引起醫藥界人士的關心

。由 acetaminophen 引起的肝損傷，經研究的結果，認定由 acetaminophen 的代謝物產生之肝細胞壞死而來，其代謝過程如 Fig. 5 所示。Acetaminophen 因含有 OH 基，在常用量的情況下接受 glucuronic acid 及 sulfate 的 conjugation，從尿排出體外。但劑量增加時，則有一部分藥物會經由 cytochrome P-450 酵素的氧化作用生成活性代謝物。此活性代謝物在正常情況下和 glutathione 產生 conjugation，以 mercapturic acid 於尿中排出，但是 acetaminophen 大量投與時，肝臟中的 glutathione 被消耗殆盡，此時活性代謝物則和肝蛋白產生結合導致肝實質細胞的壞死。又

acetaminophen 很容易通過胎盤，孕婦服用的結果很可能對胎兒產生毒性。因胎兒體中產生 glucuronic acid conjugation 的酵素欠缺，只有靠 sulfate conjugation 來代謝此藥。剩餘的 acetamino-

phen 因此經 cytochrome P-450 酵素氧化過程的結果，肝毒性產生的可能性更大。站在安全用藥物的觀點上，對孕婦投與 acetaminophen 時考慮到對胎兒產生毒性的問題。

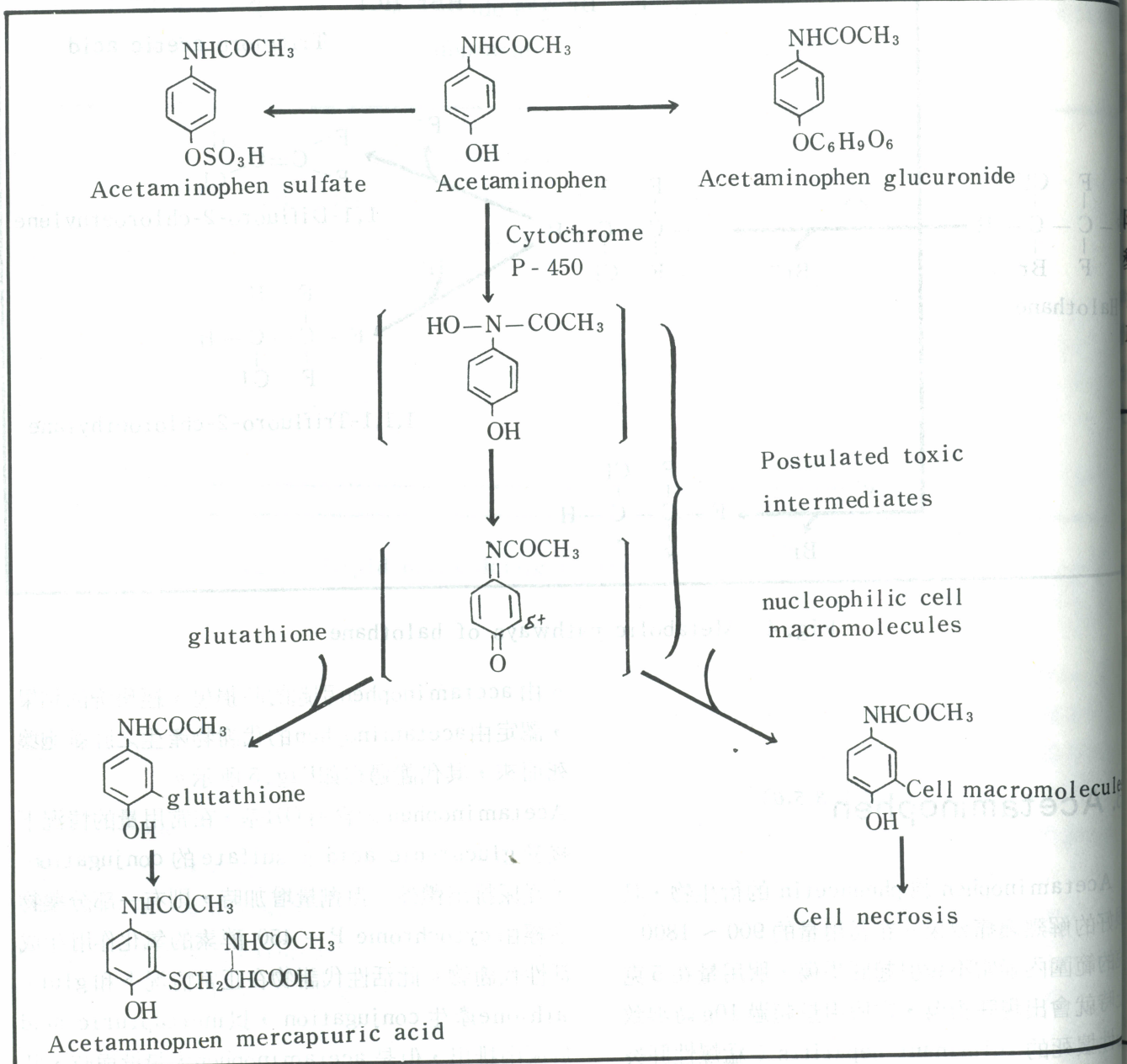


Fig. 5 Proposed metabolic activation of acetaminophen to toxic intermediates

4. Chlorpromazine HCl^{5,7)}

Chlorpromazine 鹽酸鹽為臨床上常用的phenothiazine系的精神神經安定劑。但使用此藥之病患中 1~2% 會有膽汁鬱滯性黃膽出現。這是因 chlorpromazine 及其經基代謝物會抑制肝細胞膜的Na⁺-K⁺ATPase 活性，毛細膽管中的Na⁺ 濃度因此降低，結果膽汁中水分被過度吸收，膽汁組成發生變化而導致膽汁分泌發生障礙引起黃膽。Chlorpromazine的代謝相當複雜，主要是依 cytochrome P-450 酵素系的代謝作用，有側鏈的脫甲基反應，

環狀核中 S 原子的氧化反應及第 7 位、第 8 位的導入氫氧基之氧化反應，如 Fig.6 所示。在這些代謝物中，chlorpromazine sulfoxide 對Na⁺-K⁺ATPase 活性沒有抑制作用，但 7-hydroxy, 7, 8-dihydroxy chlorpromazine 則對Na⁺-K⁺ATPase 活性有很强的抑制作用，其中 7-hydroxy 的抑制作用約為 7,8-dihydroxy 的 5 倍。另外此種 chlorpromazine 引起之肝病與投藥量無關，通常在投藥後 2~4 週內會有紅疹、嗜伊紅血球增多等症狀，所以因過敏而引起的因素也列為考慮對象，只是目前仍未證實何種 chlorpromazine 之代謝物會引起過敏反應。

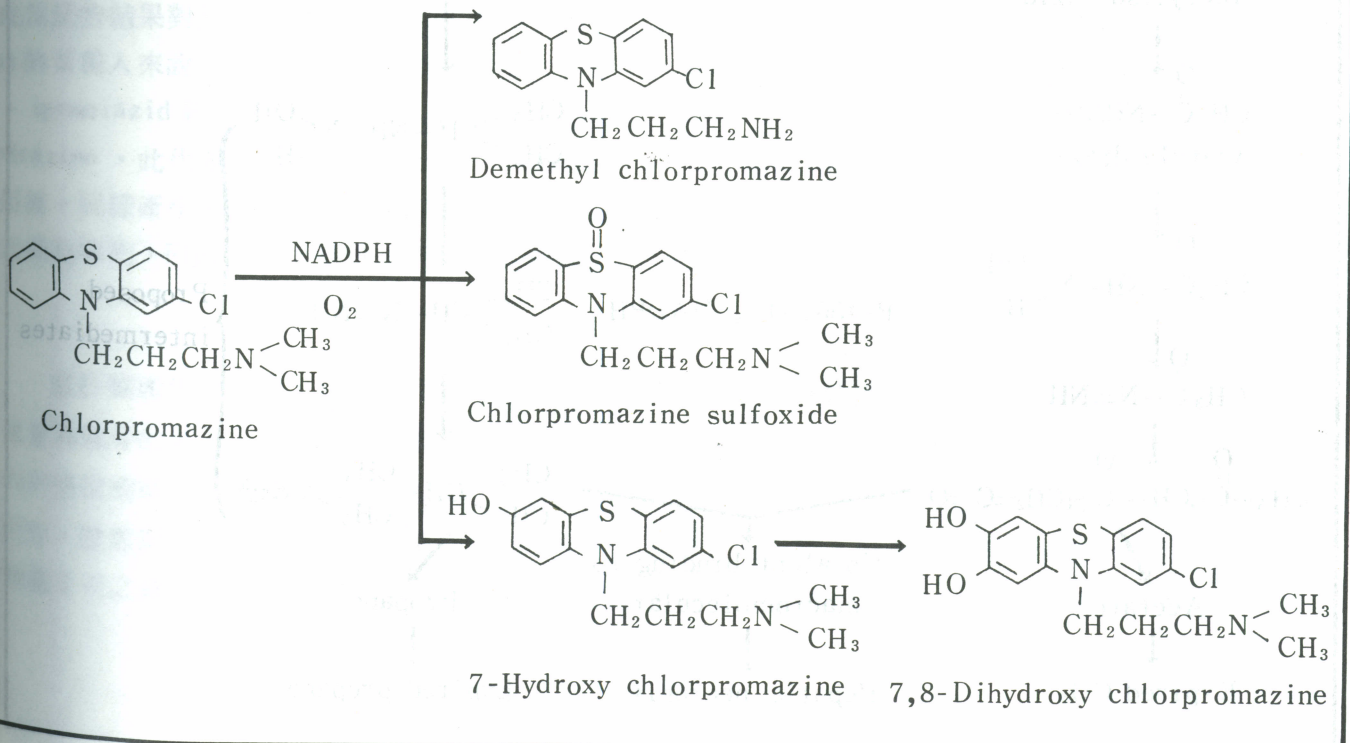


Fig. 6 Metabolic pathways of chlorpromazine

5. Isoniazid, Iproniazid^{8,9,10,11,12)}

Isoniazid, Iproniazid 均為 hydrazine 衍生

物，1951 年 iproniazid 首先被開始當做抗結核
在臨床上使用。因毒性過強，才有同系列的 isoniazid 的開發使用。現 isoniazid 為治療肺結核中一線藥物。Iproniazid 另外具有很強的 monoamine oxidase 的抑制作用，在臨床上曾被使用為 ant

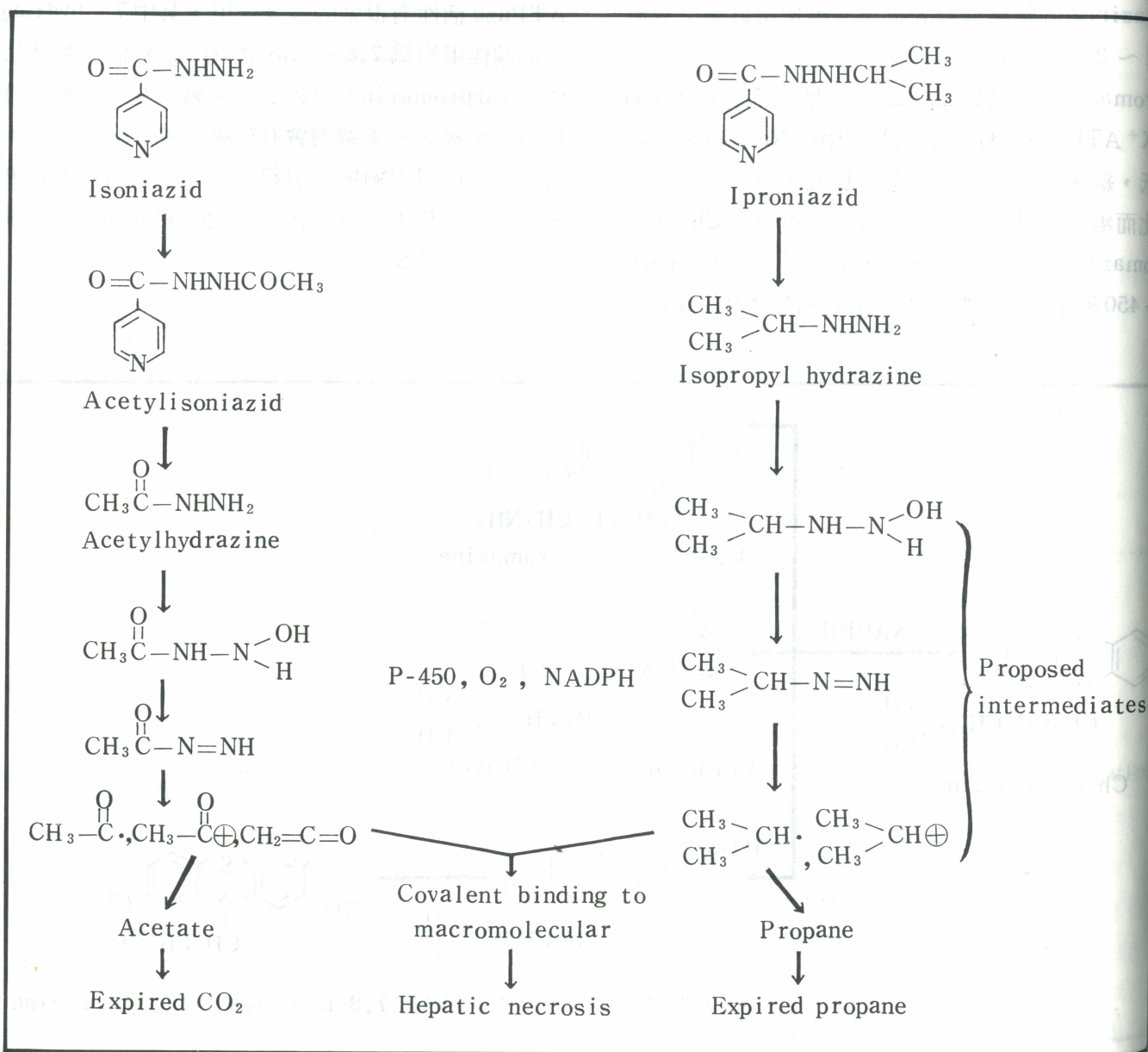


Fig. 7 Proposed metabolic activation pathways for isoniazid and iproniazid

depressant，在 1960 年代初期因肝毒性過強，導致死亡率達 20%，故而不再被使用。而 isoniazid 在治療肺結核中，除了白種人常見的多發性神經炎外，一般認為副作用很少。但是到了 1970 年代中，在美國因長期服用 isoniazid 的黃種人在臨床上常發生肝病，而且死亡率有 10%。此兩種藥引起之肝損傷主要為使肝實質細胞的壞死而嗜伊紅血球增多的症狀不超過 4%，GOT, GPT 上昇的情況不過 10~20%，故一般認為是一種非過敏性肝病。依美國 N.I.H. 的 Mitchell 等人多年來的研究，認為 isoniazid 引起之肝病是來自 isoniazid 接受 acetylation 產生 acetylisoniazid，此代謝物再經過加水分解反應產生 acetylhydrazine。此 acetylhydrazine 經 cytochrome P-450 酵素的作用，轉化成 free radical 和肝細胞蛋白作用引起細胞壞死。此反應的結果對易於發生 isoniazid acetylation 的黃種人來說，罹患肝病的可能性相當大。另外，iproniazid 經加水分解反應後產生 isopropylhydrazine，此代謝物經 cytochrome P-450 酵素作用後，同樣產生 free radical 和肝細胞蛋白結合引起細胞壞死，Fig. 7。但是筆者近年來的實驗結

果，發現 isoniazid，iproniazid 引起肝病的因素，比起 acetylhydrazine 及 isopropylhydrazine，isoniazid 及 iproniazid 的另一代謝物—hydrazine 的可能性更大。最近的實驗顯示在 hydrazine 引起肝細胞壞死的劑量下，acetylhydrazine 並不會引起肝細胞壞死。Rifampicin 和 isoniazid 的配合使用為臨床上治療肺結核最近常用的處方，但是此兩藥合用的結果，會使肝病的發生率增加已為一公認的事實。Rifampicin 為一很强的 cytochrome P-450 酵素誘導劑。在 rifampicin 的酵素誘導作用下，hydrazine 的代謝速度被促進同時 hydrazine 對肝細胞的毒性作用也會被增強；但是對於 acetylhydrazine 則不產生任何在藥物動力學上或毒性學上明顯的變化。至於 isopropyl hydrazine 在肝中易受 microsome 酵素的氧化作用，大部分代謝成 hydrazine，在體內 hydrazine 的濃度比 isopropyl hydrazine 濃度高出相當多，因此 iproniazid 產生的肝病由 hydrazine 而來的可能性相當大。關於 hydrazine 引起肝細胞壞死的機轉目前仍在研究中。

當肝臟產生損傷時，除了維持生命的最基本功能有顯著的降低外，如血中白蛋白濃度降低、肝血流量降低等的影響，會使身體對進入體內之異物的除去、排泄能力產生根本上的改變。例如對有肝病的病患投藥時，就不能以常用量投與，以免因藥物在體內的積蓄而產生其他的毒性作用。由於最近的研究，雖然對一些藥物引起肝損傷的原因有了一個基本的認識。但是對大部分的藥物來說，其體內動態不明之處仍然相當複雜，這個問題的解決仍然有待今後藥物代謝學、毒性學的研究發展。

參考文獻

- 1 S. Sherlock : Gut, 20, 634 ~ 648, 1979。
- 2 吉村英敏：毒性學，講談社，1979。
- 3 J.A. Timbrell : Principles of Biochemical Toxicology, Tayer & Francis LTD, 1981。
- 4 I.G. Sipes and B.R. Brown : Anesthesiology, 45, 622 ~ 628, 1976。
- 5 平山千里、周防武昭、大竹啓夫：肝膽脾，3，69 ~ 75，1981。
- 6 J.R. Mitchell and D.J. Jollows : Gastroenterology, 68, 392 ~ 410, 1975。
- 7 A.M. Samuels and M.C. Carey : Gastroenterology, 74, 1183 ~ 1190, 1978。
- 8 S.D. Nelson, J.R. Mitchell, J.A. Timbrell, W.R. Snodgrass and G.B. Corcoran III : Science, 193, 901 ~ 903 (1976)。
- 9 K.-Y. Hsu, A. Noda and S. Iguchi : J. Pharm. Dyn. 3, 620 ~ 627 (1980)。
- 10 A. Noda, K.-Y. Hsu, Y. Aso, K. Matsuyama, S. Iguchi and M. Hirata : J. Chromatography, 230, 345 ~ 352 (1982)。
- 11 D. Pessayre, M. Bentata, C. Dezott, O. Nouel, J.P. Miguet, B. Ruett and J.P. Benhamou : Gastroenterology, 72, 284 ~ 289 (1977)。
- 12 A. Noda, K.-Y. Hsu, H. Noda, Y. Yamamoto and T. Kurozumi : J. UOEH., 5, 183 ~ 190 (1983)。

感謝

高文彥 學長贊助 US\$20

737 Lakeland Dr., # D-7, Jackson
MS 39216 U.S.A.

謹此致謝