

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/191 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380101412.4

[45] 授权公告日 2009 年 2 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100459975C

[22] 申请日 2003. 10. 13

[21] 申请号 200380101412.4

[30] 优先权

[32] 2002. 10. 14 [33] FI [31] 20021819

[86] 国际申请 PCT/FI2003/000757 2003. 10. 13

[87] 国际公布 WO2004/035040 英 2004. 4. 29

[85] 进入国家阶段日期 2005. 4. 18

[73] 专利权人 雷梅朵有限公司

地址 芬兰赫尔辛基

[72] 发明人 P·海诺

[56] 参考文献

JP4120008A 1992. 4. 21

审查员 尹俊亭

[74] 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

代理人 程 伟

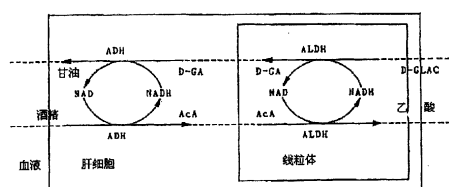
权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 3 页

[54] 发明名称

D-甘油酸或其盐用于制备增强酒精代谢的药物制剂的用途

[57] 摘要

已经发现 D-甘油酸能增强酒精代谢，从而抑制酒精消耗的副作用。将 D-甘油酸和酒精同时给药，可加快酒精从体内的排除。反应中，通过在酒精氧化中过量生成的 NADH-乙醛脱氢酶和 NADH-酒精脱氢酶复合物的催化作用，D-甘油酸在酒精代谢组织细胞中可转化为 D-甘油醛，进一步转化为甘油。在这些反应中，NADH-复合物转化为 NAD-乙醛脱氢酶和 NAD-酒精脱氢酶复合物。这些复合物依次促进酒精的氧化，同时伴随有将乙醛氧化成代谢无害的乙酸的增强。D-甘油酸或其盐或酯可用于制备能增强酒精代谢的药物制剂。本发明公开了一种增强患者酒精代谢的方法，其将含有 D-甘油酸或其盐或酯的有效量的所述化合物进行给药。还公开了含有所述化合物的口服或肠道外的药物制剂。



1. D-甘油酸或其盐用于制备增强酒精代谢的药物制剂的用途。
- 2.根据权利要求 1 的用途，其中所述药物制剂包括一种或多种作为仅有的活性物质的化合物，该化合物选自 D-甘油酸或者其盐。
- 3.根据权利要求 1 的用途，其中所述药物制剂由一种或多种作为所述制剂的仅有成分的化合物组成，该化合物选自 D-甘油酸或者其盐。
- 4.根据权利要求 1 的用途，其中所述药物制剂包括一种或多种选自 D-甘油酸或者其盐的化合物，以及药学上可接受的赋形剂。
- 5.根据权利要求 1 的用途，其中所述药物制剂是溶液剂、粉末剂、胶囊剂或片剂形态的口服制剂。
- 6.根据权利要求 5 的用途，其中所述溶液剂是糖浆剂。
- 7.根据权利要求 1 的用途，其中所述药物制剂是以适合肠道外给药的溶液剂形态，并含有 D-甘油酸或其盐或同时含有 D-甘油酸及其盐。
- 8.根据权利要求 1 的用途，其中所述药物制剂是食品的一部分。
- 9.根据权利要求 8 的用途，其中所述食品是饮料。

D-甘油酸或其盐用于制备增强酒精代谢的药物制剂的用途

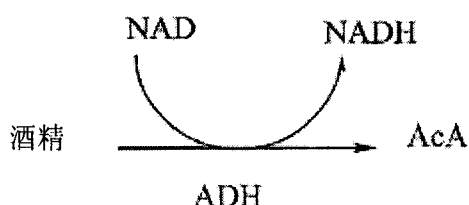
技术领域

本发明涉及能增强酒精代谢及从而能抑制酒精消耗的副作用的化合物。更确切地本发明直接地通过利用 D-甘油酸及其盐或酯，来制备可增强酒精代谢的药物制剂。本发明也涉及增强患者酒精代谢的方法，其包括将一种或多种的、选自于 D-甘油酸及其盐和酯的有效量的化合物给药于需要的患者。公开了包括所述化合物的口服或肠道外药物制剂。

背景技术

现已知人所吸收的乙基酒精，即乙醇（以下称作酒精）， C_2H_5OH ，有 5% 无变化地排泄，然而剩余的 95% 在酒精代谢组织细胞、主要是肝脏中，被降解为乙醛（以下称作 AcA）， CH_3CHO 。该反应（反应 1）发生在肝细胞细胞质中，并通过局部的酶酒精脱氢酶(ADH)，得以催化。对于每个酒精分子，该反应用到了一分子辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)：

(1)

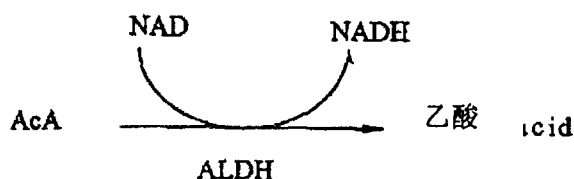


在反应中，NAD 和 ADH 形成酶-辅酶(ADH-NAD)复合物，同时 NAD 被还原成 NADH。然后分离出 NADH，ADH 通过接受新的 NAD 分子而准备重复该反应。细胞具有将 NADH 氧化回 NAD 的有限能力，这决定了反应的最大速度。正常肝代谢酒精的速度约 8g/h。该速度取决于血液中酒精的浓度。对于该反应，ADH 酶过剩。

由酒精转化而得的 AcA 分子进入被称为线粒体的细胞质细胞器中，在其中通过反应(反应 2)中的酶乙醛脱氢酶(ALDH)的催化作用，将 AcA

氧化成乙酸 CH_3COOH :

(2)



该反应中，也将一分子辅酶 NAD 还原成 NADH。在线粒体呼吸链中，以该系统最大能力将细胞质中以前累积的后者和 NADH 再氧化成 NAD。线粒体呼吸链的最大能力取决于身体代谢的总体水平。

图 1 显示上述的酒精代谢的过程。

主要在肝外组织中，通过 AcA 将源自酒精的代谢无害的乙酸氧化成二氧化碳和水。

在根据反应 1 和 2 的酒精降解中，超出了细胞将 NADH 氧化回 NAD 的能力。结果，相比于 NAD，细胞积累过量的 NADH。在细胞中氧化-还原平衡的变化总是与酒精代谢有关，该变化致使抑制 NAD 介导的酶反应，典型的对正常的肝细胞代谢。这些抑制系统中最重要的是柠檬酸循环。引起抑制柠檬酸循环 NADH/NAD 的阳性比率，认为其是发生酒精诱发的脂肪肝的最重要的原因。

在正常肝中，通过血液循环带来的酒精中有 99% 得以降解为乙酸。剩余的 1% 作为 AcA 得以释放到循环中。所以，酒精代谢组织的能力不足以根据反应 2 将所有的在反应 1 中生成的 AcA 氧化成乙酸。例如，明显的事实是在酒精代谢中流出肝的静脉血带有浓度为 15uM 的 AcA (Eriksson 和 Fukunaga 1992)。

AcA 的急性毒性（小鼠 $\text{LD}_{100}=0.75\text{g/kg}$ ）是几倍于酒精的毒性（小鼠 $\text{LD}_{70}=6.5\text{g/kg}$ ）。

如上所述，在酒精代谢期间，在肝中通常有约 1% 的 AcA “逃避”了反应 2，并以约 1mg/min (60mg/h) 的速率进入血液循环。如果酒精消耗足以使得血液中的酒精浓度维持 24 小时（200g 酒精足够，即半升精馏酒精所含的量），释放到血液循环中的 AcA 量平均为 1.5g。作为单次剂量，该 AcA 量足以杀死 100 只各重 20g 的小鼠。

尽管如此，在 ALDH 活性减弱的情况下，比以上提及大得多的 AcA 量还是被释放到血液循环中。活性减弱至 10% 的肝 ALDH 量，其三倍于泄漏至循环中的 AcA 量。

某些药物能抑制 ALDH，例如戒酒硫(Antabuse®)。在对患者的戒酒硫疗法中，口服几克酒精将产生非常不适的症状，并持续几小时。该症状包括头痛和皮肤泛红。呼吸困难和恶心呕吐，以及心动过速和血压过低都很常见。这些症状归因于 AcA 在体内的积累。

饮酒过度继之以宿醉，其为酒精中毒的常见后果。害怕宿醉的人可以寻求延长他/她的饮酒。研制有效的药物制剂来治疗宿醉的努力到目前来说并不成功的事实，其也可归因于所述的行为。已经试图通过维生素和微量元素来缓和宿醉(参见 US4496548)。宿醉症状的主要原因归因于 AcA 的毒性作用。

生物化学和医学研究表明 AcA 在酒精依赖的发生中的主要作用。这些结论基于 AcA 诱导大脑神经递质结构的改变。也已发现 AcA 抑制蛋白质合成酶并改变组织的免疫特性。通过所述机理，实际上在一些酒精相关的疾病中，例如脑损伤和肝硬化及强迫性饮酒，AcA 比酒精起着更重要的作用。

如上所述，显然 NADH/NAD 比率的升高，其抑制了酒精代谢组织中的正常代谢，和体循环乃至全身中 AcA 的释放和积累，是研究酒精相关的健康问题中的主要机理。

考虑到上述事实，已经使用了结合 AcA 的化合物来减少释放到体循环中的 AcA 量，并使所述释放的后果得以减轻。这些化合物包括含硫的氨基酸半胱氨酸和蛋氨酸。饮酒时对实验对象口服给药蛋氨酸，可使血液中 AcA 浓度降低 20%(Tabakoff 等，1989)。然而应该指出的是，蛋氨酸-结合 AcA 随后分离，这样消除所获得的次要益处。进一步，蛋氨酸和其他类似物既不影响酒精代谢的速度，也不影响 NADH/NAD 比率。

除上述方法之外，用调节酒精代谢速度的试剂可减轻酒精对健康的副作用：

通过 4-甲基吡唑(4-MP)能使释放于肝的 AcA 量和 NADH/NAD 比率均得以降低。其是可使反应 1 减速的 ADH 抑制物（参见第 1 页）。

结果,降低了 AcA 的产量,并以更少的底物,反应 2 更有效地使更多的 AcA 转换为乙酸。由于该反应的总产量的减少,没有细胞内 NADH 的累积。4-MP 可用于需要减速酒精代谢的特殊情形,例如在治疗甲醇中毒时。4-MP 不适用于前述 AcA 积累的问题。由于对酒精排除的减速效果,它不可能与常规饮酒一同使用(酒精中毒的风险)。

果糖对酒精排除速度的加速作用已长期为人所知(Crownover 等, 1986)。其可使排除速度提高 20%,但这需要大剂量(1-5g/kg)与酒精一同使用。已进行了借助于果糖实施抑制宿醉症状的试验,无实际效益。已经证实特别在反应 1 中果糖显著影响酒精代谢的加速度。提高酒精代谢速度的这种方法导致无法被细胞代谢成乙酸的相应 AcA 量的产生。其表现为在流出肝的血液中, AcA 浓度相应的提高(Eriksson 和 Fukunaga 1992)。

众所周知,长期以来 D-甘油醛(以下称作 D-GA; 参见图 3, “果糖代谢”, (Harper 等, 1977)), 一种果糖代谢物,具有酒精代谢的加速作用(Thieden 等, 1972)。D-GA 对 AcA 代谢的作用类似于果糖,因为对酒精代谢的加速作用发生于反应 1 而非反应 2。类似于果糖, D-GA 所以趋向于引起 AcA 积累。

US4450153 公开了可使用分离自某种酵母的酒精氧化酶来快速降低血液酒精浓度的方法。所述酶在细胞外将酒精降解为 AcA。这导致大量的 AcA 进入血液循环,从而带来 AcA 中毒的风险。

本发明提供克服上述缺点的物质。

发明概述

本发明提供利用 D-甘油酸或其盐或酯来制备可增强酒精代谢的药物制剂。

本发明进一步提供增强患者酒精代谢的方法,其包括将有效量的 D-甘油酸或其盐或酯给药于需要的患者。

本发明还进一步提供用于增强酒精代谢的口服或肠道外药物制剂,包括一种或多种的、选自 D-甘油酸及其盐和酯的化合物。

本发明的一些优选实施方案列于独立权利要求中。

附图简述

图 1 显示酒精的代谢。

图 2 显示在 D-甘油酸(D-GLAC)的存在下酒精的代谢。

图 3 显示果糖的代谢。

图 4 显示本发明的原理。

发明详叙

以下叙述本发明的实施和原理。

根据本发明，D-甘油酸（以下称作 D-GLAC），即甘油酸的右旋性光学异构体，用于增强体内的酒精代谢。在生理学和生物化学中常见的现象是：人体只能生理地利用有机化合物的一种异构体，所属化合物含有不对称碳原子并因此存在 D 和 L 型异构体。另一种异构体表现生理学惰性。因此，生理学活性异构体的化合物及其生理学惰性对称物具有不同的代谢途径。对甘油酸也是如此。L-甘油酸，即将光学活性平面旋转至左边的甘油酸异构体，其代谢途径及其由此的生理学特征，完全不同于本发明目的的那些 D-GLAC（参见 Bonham 等，1977）。所以，D-GLAC 和 L-甘油酸也在它们的药理特性上不同。

例如在文献 US4380549、EP775486 和 WO96/11572 中，“甘油酸”作为所述的药物组合物的组分而被提到。在这些文献中所述的各个组合物的疗效不同于本发明中的这个组合物。此外，所述文献未提到、或未提供推理依据，其中甘油酸的光学异构体—D-GLAC 或 L-甘油酸—在具体发明中组成活性物。如以上指出的公开文献是相关的，因为甘油酸的每个光学异构体具有其特有的药理特性。EP508324 公开了含有 2-羟基羧酸的部分组合物，其包括可缓解皮肤老化症状的甘油酸。Lesova 等(2001)公开了从绳状青霉菌（*Penicillium funiculosum*）中制取的甘油酸酯混合物。该混合物表现为非竞争性胰蛋白酶抑制剂。青霉菌公知为可从 DL 形式制造 D-GLAC。所引用的文献中没有一篇讲述或提示 D-GLAC 或其口服或其肠道外的使用具有增强酒精代谢的作用。

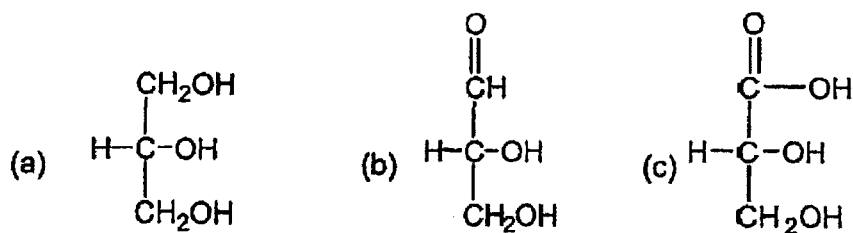
D-GLAC 是易溶于水和酒精的类糖浆、弱酸性化合物，可通过甘油的氧化而得到制备。对市场上可买到的钙盐通过稀盐酸的简单处理，可从中得到 D-GLAC。作为有机酸，D-GLAC 也能形成酯。可以从其

酯中制备 D-GLAC，例如通过酯酶。在人体中，这些酶存在于小肠壁，在其中它们将酯化的营养物分解成能被消化道吸收的形态。

人体中在正常糖代谢中可生成 D-GLAC。它的能量含量为 17 千焦/克，这样能为人体所利用。出于本发明目的，优选以酸或药学或生理学可接受的盐或酯的形式，将 D-GLAC 口服给药。适宜的剂型包括糖浆剂、粉剂、片剂、胶囊剂等。也可在含酒精的或其他饮料或在食品中或作为其部分进行给药。

图3显示D-GLAC在受ALDH催化的反应中起源于D-GA，而D-GA在受ADH催化的反应中起源于甘油。这两个反应都发生在酒精代谢组织，特别是在肝中。

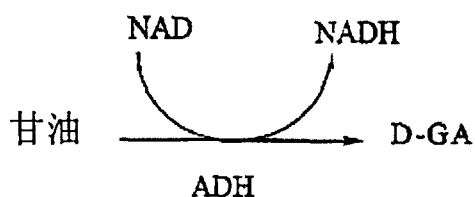
以下所示为甘油(a)、D-GA (b) 和 D-GLAC (c)的结构通式：



在如下

列的 ADH-催化反应（反应 3）中，甘油被代谢为 D-GA。

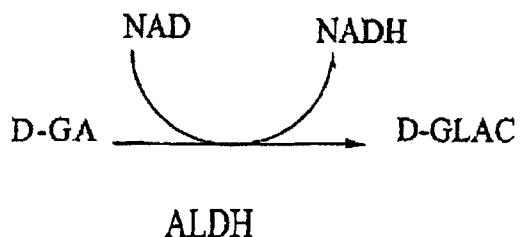
(3)



反应使用了降解为 NADH 的当量克分子的 NAD。

在如下列的 ALDH-催化反应（反应 4）中，D-GA 被代谢为 D-GLAC。

(4)

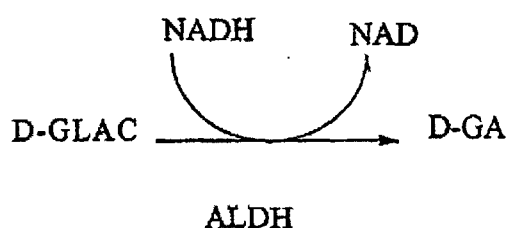


该反应也用到了转化为 NADH 的辅酶 NAD。

图 3 显示反应 3 和反应 4 都是平衡反应，换句话说，它们也能逆向进行。

当对人或其他动物给药 D-GLAC 来实施发明时，通过血液循环将该化合物运送至酒精代谢组织。由于该物质没有其他代谢途径，并且其给药远超过生理学量，在作为反应 4 的逆反应的反应 5 中，该物质将转换为 D-GA。

(5)

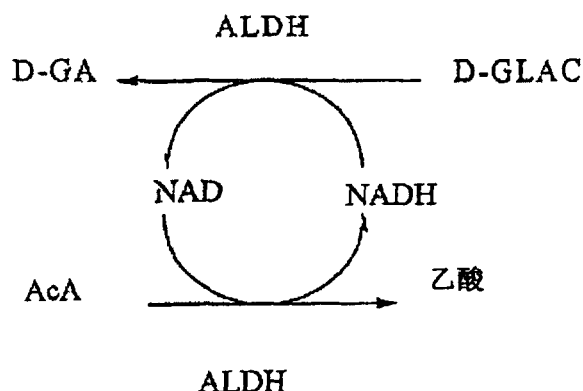


该反应用到氧化为 NAD 的辅酶 NADH。

由于给予的 D-GLAC 量远超过生理学量，所需要的 NADH 量也超过了生理学的需求。

根据反应 2，当相关的细胞对除 D-GLAC 之外还对酒精进行代谢时，出现 NADH 供应充足的情形。同时，这些反应可以描述如下(反应 6)。

(6)



这两个底物，AcA 和 D-GLAC，不会为常见的酶 ALDH 竞争，因为仅仅当后者与 NAD 复合时，AcA 才能利用该酶，而 D-GLAC 只能以 ALDH-NADH 复合物的形式来利用该酶。当前述反应 2 在缺少 D-GLAC 的情况下而发生时，一些酶以不能用于将 AcA 氧化为乙酸的

ALDH-NADH 复合物的形式而存在。随着引入作为第二底物的 D-GLAC，酶-结合 NADH 立即被氧化为 NAD，连同 D-GLAC 转换为 D-GA。这样形成的 NAD 能用于反应 2 中。因此，提高了 ALDH 对 AcA 的酶催化能力，并且通过与 D-GLAC 消耗量一致的摩尔的量，反应 2 的产量得以增强。

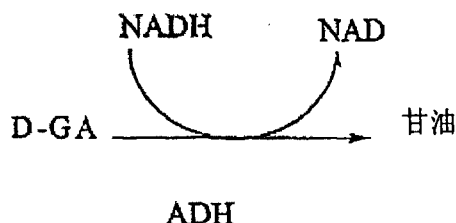
这显示了本发明中应用的方法的优势。

尽管反应 2 具有促进作用，由于 NADH 可同时用于将 D-GLAC 转换为 D-GA（反应 5），因此 NADH 不会出现过剩。

于是这样形成的 D-GA 既可通过反应中丙糖激酶（triokinase）的催化而代谢为 D-甘油醛-3-磷酸盐，也可在 ADH（参见图 3）催化的反应中代谢为甘油。前者的途径是单向的，并且需要一分子三磷酸腺苷的能量。

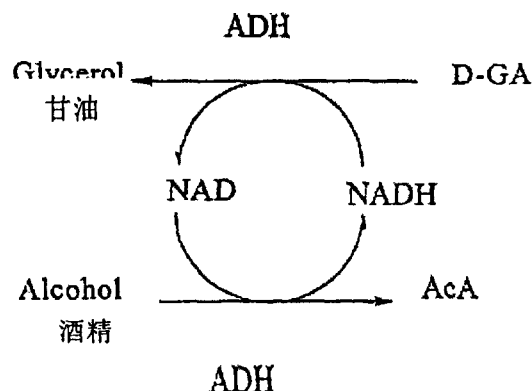
而后者代谢是可产生甘油的途径，如反应 7 所示其利用 NADH 作为辅酶。

(7)



根据可生成过量的 NADH 的反应 1，通过将酒精氧化为 AcA，将 D-GA 引入该代谢途径（其是反应 3 的逆反应）。以下叙述总反应（反应 8）：

(8)



如图 3 所示, 在 ATP-介导的反应中, 甘油进一步代谢为 α -甘油磷酸酯, 然后通过多种中间步骤代谢为果糖。

反应 8 表明, 酒精至 AcA 的转换反应以与甘油再次形成相同的摩尔比率得到加速, 而没有任何过剩的 NADH 形成。因此, 该情况类似于 D-GLAC 加速 AcA 转换至乙酸的反应 6, 虽然存在数量差异: D-GA (即进入反应 8 并促进酒精至 AcA 的转换的底物) 的体积, 比 D-GLAC (反应 6 中对应的底物) 的体积更小。这归因于一些被引至前述的第二途径而形成的 D-GA。概括: 反应 1 的生产能力得到增强, 但反应 2 的生产能力得到更多的增强。

当通过根据本发明给药 D-GLAC 来提高酒精从体内的排除速率时, 酒精氧化的促进作用平行与 AcA 氧化成乙酸的增强作用。后一个化合物是代谢无害的, 其进一步被降解为二氧化碳和水。因此依照本发明, 通过使得“清除器”在体内燃烧酒精的途径可增强酒精代谢, 就是说, 和其他可能的途径比较, 燃烧酒精具有更少的健康副作用。

进入体内的酒精的排除率得到提高的事实是本发明能提供的重要优势。

图 4 叙述了本发明原理, 图 2 图解了本发明原理。

根据本发明, D-GALC 优选以其酸和/或盐和/或酯形式而给药。作为常识的是: 弱酸盐一例如 D-GLAC—在胃中普遍的酸性环境下可转换为酸态, 进一步, 由于存在于肠道壁的酯酶的作用, 酯化合物的酯键断裂, 因此解离出母体化合物, 在本发明中为 D-GLAC。酸态的 D-GLAC 的稠度为类糖浆, 因此适合作为糖浆剂、溶剂或胶囊剂来口服给药。除这些剂型之外, D-GALC 盐和酯适合以粉末剂或片剂来口服吸收。根据需要, 通常认可的药学或生理学上的赋性剂可用于制剂。只要血液中有酒精, 就可通过上述任一的给药方法, 根据所消耗的酒精, 酸、盐或酯态的 D-GLAC 合适的剂量是每小时 1 至 2g。药学上可接受的 D-GLAC 的酸和盐形式也适合肠道外给药。这种给药优选用于重度酒精中毒的情况。其中, 优选林格氏溶液或果糖溶液, 其含有酸态 D-GLAC 的 5%, 通过 D-GLAC 盐溶液得到中和。这里 D-GLAC 及其盐合适的总量是 30g/l, 以 100-500ml/h 的给药速度来每小时提供 3

至 15g D-GLAC。

本发明通过以下非限制性实施例来解释本发明。

实施例 1

如以上反应 6 所述,通过在 D-GLAC 的还原作用中生成的 NAD 介导的源自 AcA 的乙酸的形成,第一次得以证实。

将 320 mg (3mmol) 的 D-GLAC,其通过硫酸处理商业上得到的半钙(hemicalcium)盐(Sigma-Aldrich)而得到解离,溶于 2ml 水中并添加到 30ml 的 0.25 mM 磷酸二氢钾缓冲液(pH 6.865)中。在此之前,将 13.2 mg (0.3mmol) 的 AcA、2 mg (5 单位)冻干的 ALDH 和 210 mg (3mmol) 的 NADH 于冰上加入缓冲液中。将溶液搅拌 6 小时。然后通过一次添加一滴 1M 磷酸(H_3PO_4)来调高酸度直至 pH3。然后将溶液进行持续的乙醚萃取 6 小时,在此之后将其浓缩至 5ml,并通过气相色谱法进行分析。

使用装备有层析柱和火焰电离检测器的微型气相色谱仪。层析柱为内径 30 cm×0.32 cm。用聚乙二醇(PEG) (Perkin Elmer)填充 PE-Wax (N 931-6413)。使用氦作为载气。注射器温度设定在 200℃,检测器温度设定在 240℃。

设定烘箱的程序,以使在注射试样后层析柱于 40℃运转第一个 15 分钟,并且将层析柱温度随后以每分钟 15℃升温至最终温度 230℃,然后保持最后 10 分钟。

色谱的分析结果表明生成乙酸的保留时间为 783s。结果证实了可利用商业性乙酸制剂(Baker Analyzed Reagent)作为参考。

实施例 2

在 80 只体重 210 至 440g 的成年雄鼠(酒精不致瘾的,ANA 大鼠,酒精研究结构,国家公共卫生研究所,赫尔辛基)上研究 D-GLAC 对酒精代谢的作用。实验前,40 只禁食 12 小时,40 只正常喂养。

实验中,对每只大鼠进行腹膜内注射溶于生理盐水的致醉的单剂量酒精(1.2 g/kg, 10% w/v)。

除酒精外，对半数大鼠（20 只禁食的和 20 只非禁食的大鼠）注射 D-GLAC (Sigma-Aldrich)的半钙盐，其溶于所述的酒精剂量(0.5 g/kg, 5% w/v)。

在给药酒精和 D-GLAC 之前、1 小时后和 2 小时后，从每只大鼠的尾部的隐静脉抽取血样。然后通过液上气相色谱法分析血样。

结果如表 1 所示。

表 1

甘油酸对血液酒精水平的影响

剂量 (g/kg)	时间 ¹ (h)	禁食 (+/-)	血液酒精浓度 (mM) ²	
			D-GLAC + (N)	D-GLAC- (N)
0.5	1	-	21.8 $\pm$ 0.5(20) ^{3***}	26.8 $\pm$ 0.7 (20)
0.5	1	+	4.4 $\pm$ 0.8(20) ^{3,4***}	29.8 $\pm$ 0.6(20) ^{4***}
0.5	2	-	12.5 $\pm$ 0.6(20) ^{3***}	18.0 $\pm$ 0.9 (20)
0.5	2	+	16.6 $\pm$ 0.8(20) ^{3,4***}	22.2 $\pm$ 0.5 (20)

¹自酒精给药的时间；²指 $\pm$ SEM；³在甘油酸盐+和甘油酸盐-之间的比较；⁴在禁食+和禁食-之间的比较；*P < 0.05；***P < 0.001

在禁食和非禁食大鼠之中，与没有注射 D-GLAC 但注射了与相应的 D-GLAC 组相同的酒精量的相应对照组比较，注射了 D-GLAC 的组的血液酒精浓度平均低 20% 。

可以推断 D-GLAC 基本上能增强酒精的代谢。

引用的非专利参考文献

Bonham J R, Stephenson T J, Carpenter K H, Rattenbury J M, Cromby C H, Pollitt R J, Hull D: D(+)-甘油醛尿: 病因学和临床结果。儿科研究, Vol 28, No 1, 1990, p. 41。

Crownover B, La Dine J, Bradford B, Glassman E, Forman D, Schneider H, Thurman R G: 果糖在人体中酒精代谢的活化作用: 实验设计的重要性。药理学和实验疗法, Vol 236, No 3, 1986, p. 574-579。

Eriksson C J P, Fukunaga T: 人血液乙醛 (1992 年校订), 酒精&酒精中毒, 增刊: 2, 1992, p. 9-25。

Harper H A, Rodwell V W, Mayes P A: 生理化学回顾, 16 p., Lange 医学出版物, 洛杉矶, 加利福尼亚, 1977, p. 274。

Lesová, K. 等。Folia 微生物学, 2001, vol. 46, no 1, p. 21-23, 摘要。

Tabakoff B, Eriksson C J P, Wartburg J-P: 酒精吸收后乙醛的低级甲硫氨酸的循环水平。酒精中毒: 临床和实验研究, Vol. 13, No. 2, 1989, p. 164-171。

Thieden H, Grunnet N, Damgaard S E, Seftoft L: 果糖和甘油醛在人肝和大鼠肝内对酒精代谢的作用, 生物化学 (欧洲), Vol. 30, 1972, p. 250-261。

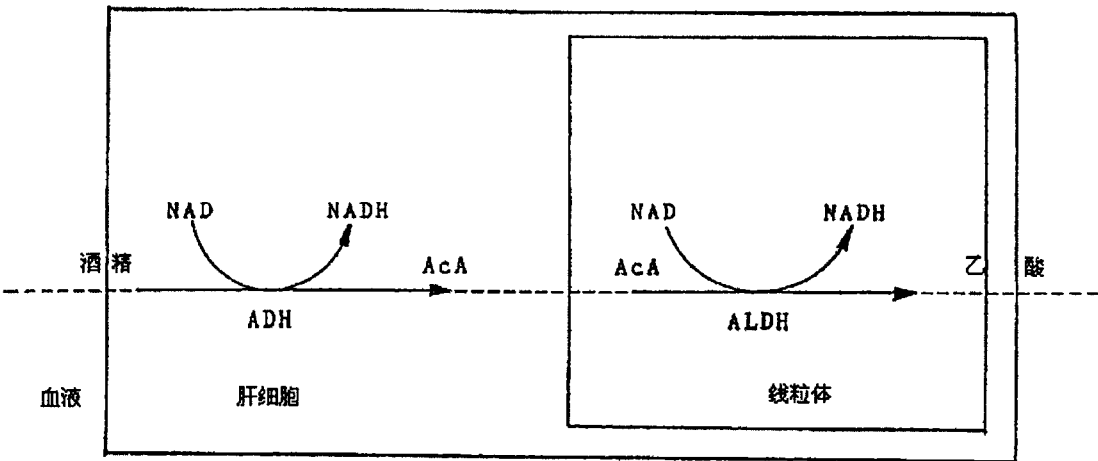


图 1

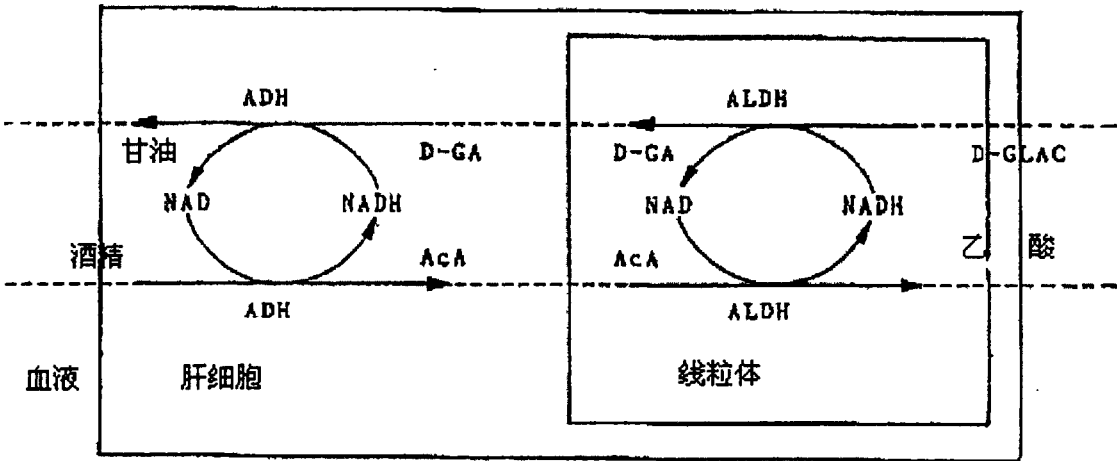
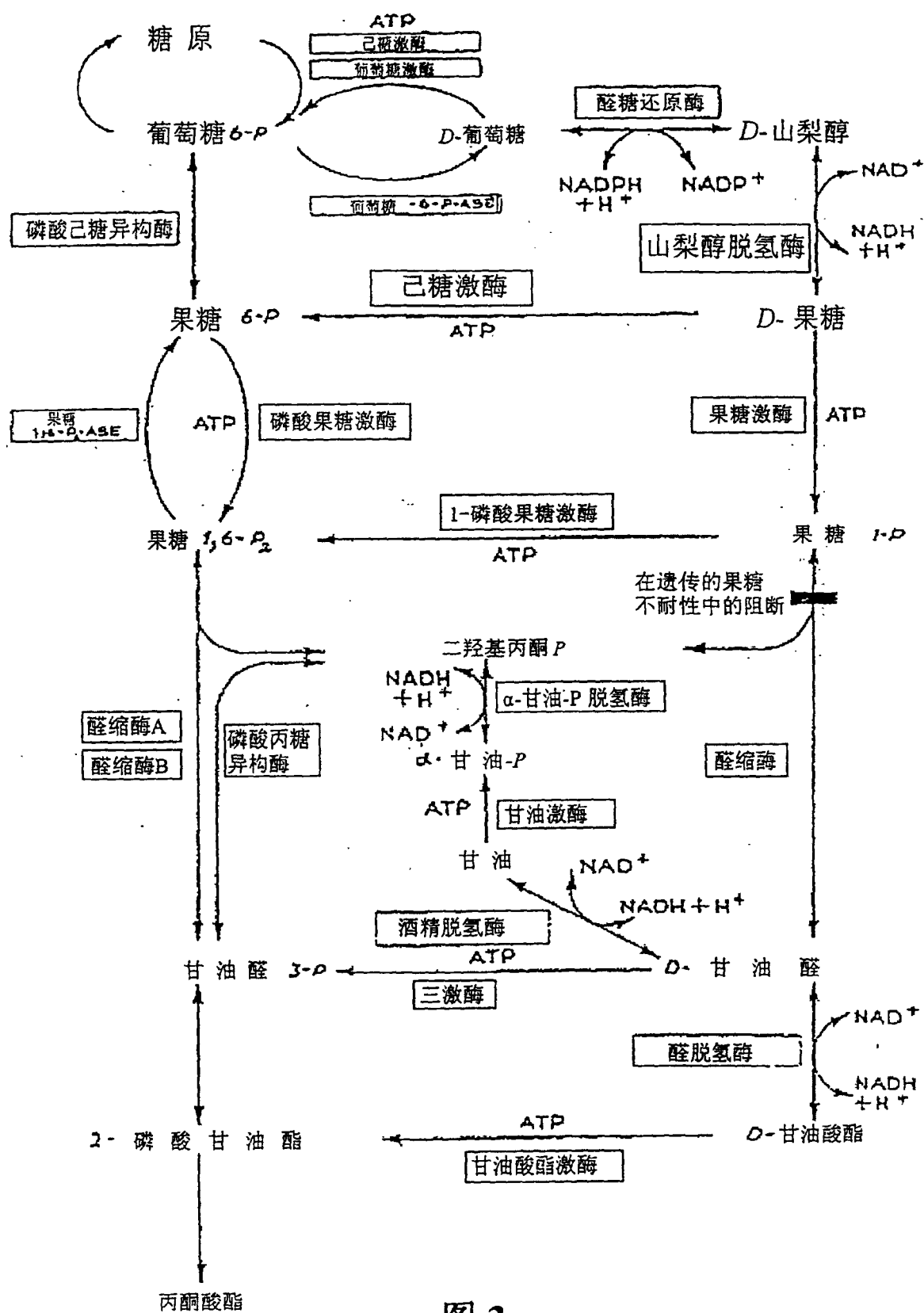


图 2



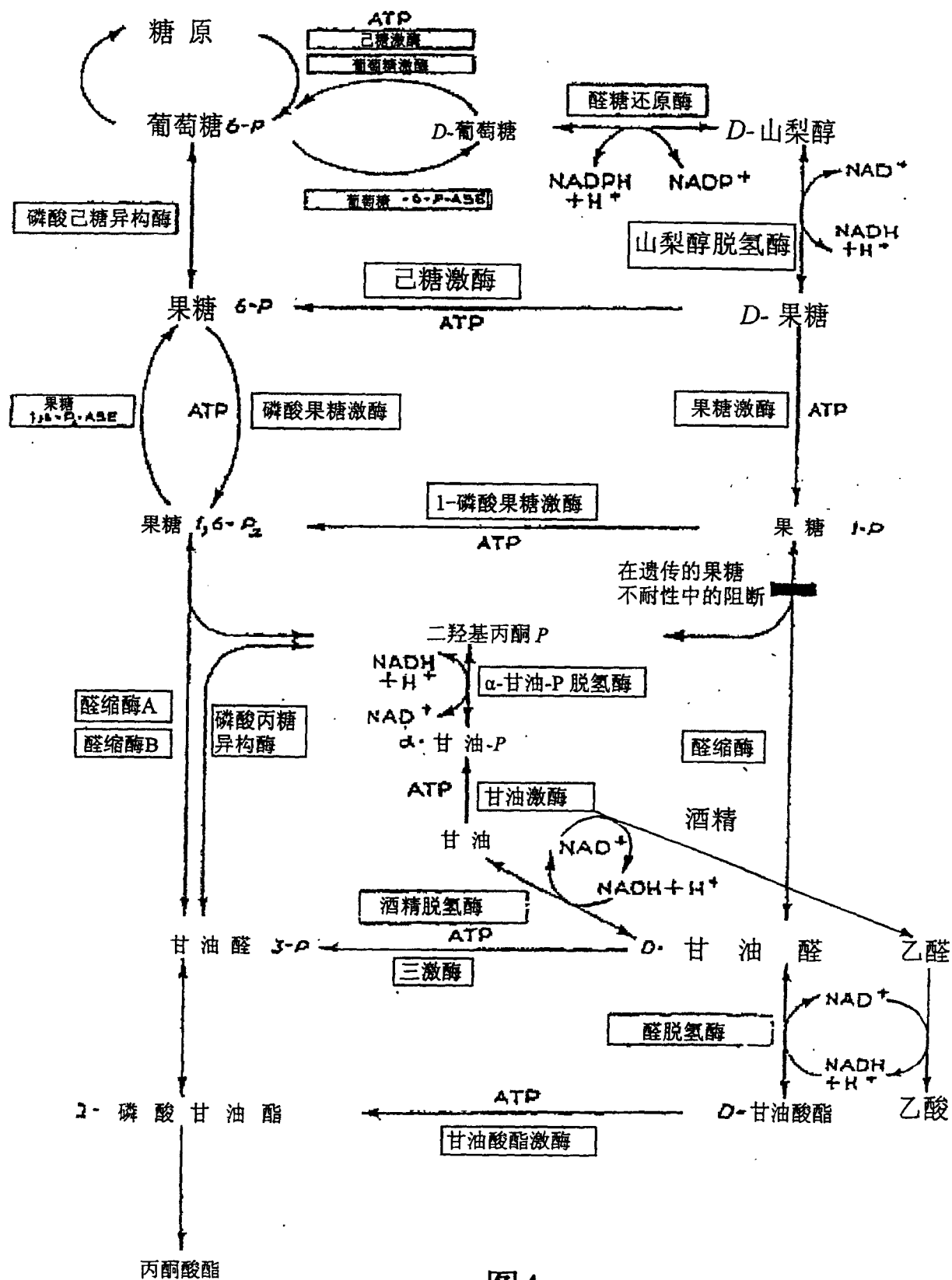


图4