

• 综 述 •

环氧酶和脂氧酶双重抑制剂研究进展

浙江省医药管理局(杭州, 310006) 苏 伟

杭州医药工业研究所(杭州, 310011) 王飞武

非甾体抗炎药(NASID_s)临床应用广泛, 但胃肠道毒副作用较普遍, 因此国内外药学家一直致力于寻找高效低毒的新抗炎药。随着对抗炎抗风湿药物的深入研究, 已将注意力集中于对花生四烯酸(Arachidonic

acid, AA)的代谢途径、代谢产物以及代谢产物在炎症中所起的作用等方面, 并在创制新药方面取得一定进展。本文对花生四烯酸代谢途径、代谢产物在炎症中的作用及抗炎药物抑制代谢途径等问题归纳如图1^[1]。

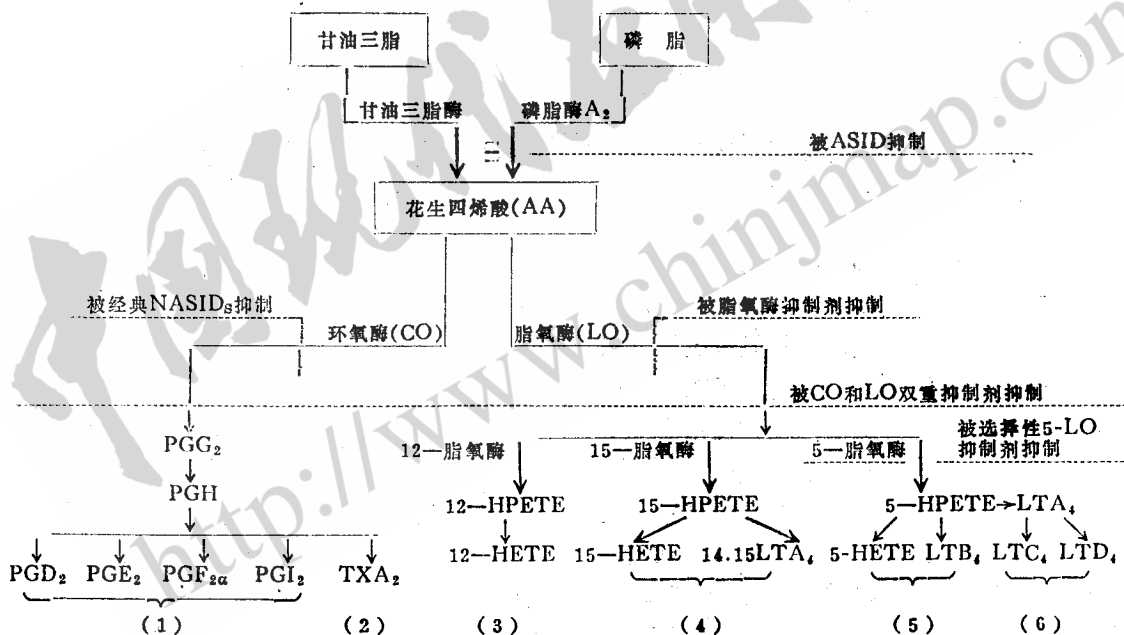


图1 AA代谢途径及代谢产物在炎症中的作用及抗炎药物抑制途径示意图。

- (1) 主要作用于微循环, 改变通透性, 使其它介质引起的疼痛过敏。(2) 血小板收缩, 聚集, 白细胞趋向性增强。
(3) 改变细胞的趋向活性。(4) 作用尚未定。(5) 调节白细胞功能, 影响趋活性及趋向性。(6) 改变通透性及平滑肌收缩。

花生四烯酸经环氧酶(CO)和脂氧酶(LO)二条途径代谢: 经环氧酶代谢后产

物为前列腺素、血凝素、前列环素; 脂氧酶代谢又分为5-脂氧酶、12-脂氧酶、15-脂氧

酶这三种途径代谢,代谢产物最主要的有白三烯类物质(LT_s),通常情况下如阿斯匹林、消炎痛、双氯灭痛等经典的NASID_s只抑制花生四烯酸两条代谢途径中的环氧酶途径,对脂氧酶途径不起作用。近来研究表明花生四烯酸经脂氧酶作用而产生的一系列代谢产物也是一类炎症介质,如白三烯B₄能促进白细胞发生趋化聚集,粒细胞脱粒并使肉皮粘连和超氧阴离子增多,白三烯C₄、D₄、E₄能增加血管通透性,促进血浆渗出,增加胃溃疡的发生因而也是致溃疡物质。前列腺素(PG_s)和白三烯(LT_s)的作用有些是一致的,有些是相对的,它们的合成和抑制影响着细胞的生理功能,经典的NASID_s只是抑制环氧酶代谢产物即对胃粘膜有保护作用的PG_s的合成,并由于单纯抑制环氧酶代谢途径而使脂氧酶代谢活性升高,引起花生四烯酸代谢失衡,以致使溃疡性物质LT_s的合成增加,从而导致胃肠道副作用。因此,一个作用较为全面毒副作用小的抗炎药应对环氧酶和脂氧酶同时具有抑制作用^[2]。

本文就近年来环氧酶和脂氧酶双重抑制剂的研究进展作一简要概述(图2)。

吡唑类 LO 和 CO 抑制剂

1. BW755C^[2,3]

本品经过动物试验不仅能显著抑制对角叉菜胶诱发的大鼠足趾水肿、而且还能抑制白细胞向炎症区域迁移,是个典型的CO和LO双重抑制剂,其IC₅₀值分别为0.72和1.7 μg/ml,它的抗炎活性比吲哚美辛强,作用全面,不会引起胃溃疡,但由于它抑制血凝素过强,在临床应用时,引起溶血现象未能上市,但在寻找新的CO和LO双重抑制剂过程中,还是常将该品作参照比较。

2. tepoxalin^[4,5]

Ortho 制药公司合成了一组 1,5 位上被芳基取代的3-吡唑丙酸衍生物,筛选出抗炎

活性最强的 tepoxalin 进行了早期和I期的临床试验,目前已进入II期临床。当 tepoxalin 局部应用于乙酸十四烷酰佛波酯和花生四烯酸诱发的大鼠耳水肿,它可产生与剂量相关的抑制作用,其ED₅₀分别为54 mg 和80 mg,对小鼠佐剂诱发的关节炎,它口服有效其ED₅₀为2-4 mg/kg。用免疫染色染色体组诱发狗膝盖关节滑膜炎,静脉注射25 mg/kg tepoxalin,能抑制白三烯和前列腺素的合成,但口服活性很小。tepoxalin 与经典的NASID_s相比,它对胃肠道副作用小。它的抗炎作用与萘普生相当。现已发现,它可预防关节炎,骨损伤,可望对抗风湿性关节炎,哮喘,以及皮肤病类如牛皮癣有效。

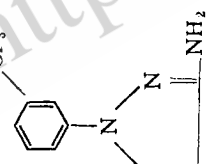
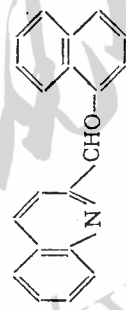
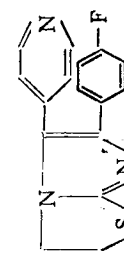
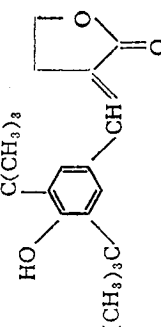
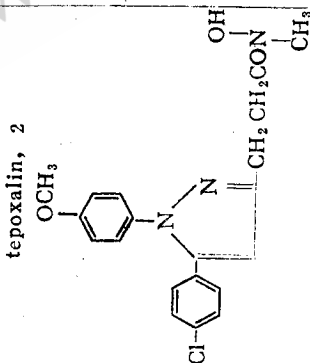
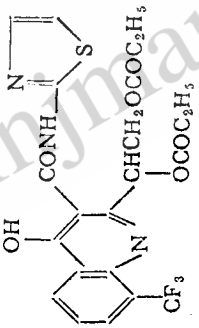
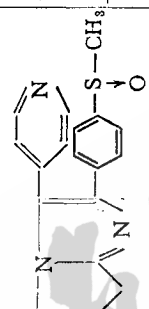
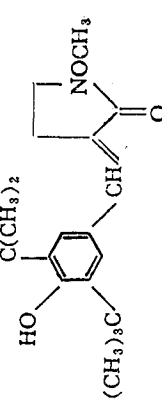
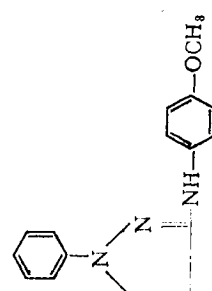
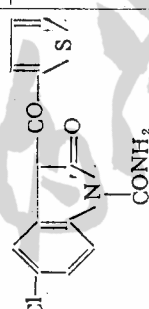
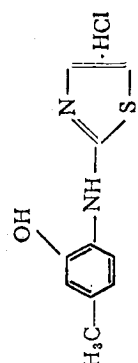
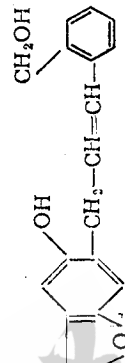
3. FPL-62064^[6]

FPL-62064是一个CO和LO双重抑制剂,目前处于I期临床。1-芳基-3-胺基吡唑类化合物,皆具有CO和LO双效抑制作用,局部使用FPL-62064可剂量依赖性地得到抑制,FPL-62064可望应用于治疗关节炎、湿疹、牛皮癣以及CO和LO系统活性相联系的各种炎症症状,也有可能用于局部或眼部发炎。

喹啉类CO和LO双重抑制剂

4. Wy-47288^[7]

Wy-47288目前正处于早期临床。此化合物同时还兼有抗过敏活性。对动物大鼠,Wy-47288可抑制花生四烯酸和乙酸十四烷酰佛波酯诱发的耳部水肿和耳表皮细胞增殖,其ED₅₀分别为0.3 mg/ear 和1mg/ear,同时也能抑制由噻唑酮诱发的传染病接触者的过敏症状,其ED₅₀为0.4mg/ear,以及抑制由紫外线照射引起的几内亚猪表皮红斑,其ED₅₀约为0.25mg/spot,这些动物炎症模型表明Wy-47288是一个有效的CO和5-LO双重抑制剂,但对12-LO, 15

双重抑制 剂分类	吡嗪类	噻唑类	并杂环类	酚抗氧剂类
	BW755C, 1 	Wy-47238, 4 	SK₈L F-86002, 6 	KME-4, 9 
	tepoxalin, 2 	Ru-46057, 5 	SK₈L F-105809, 7 	E-5110, 10 
	FPL-62064, 3 	tenidap, 8 	GBS-113A, 11 	L-651896, 12 

代 号 及 结 构 式

图 2 各类双重抑制剂结构、代号及编号。

5-LO无明显抑制作用。

5. RU-46057^[8]

法国Roussel-Uclaf公司合成了大量的喹啉酰胺类化合物, 均能抑制CO和LO, 其中RU-46057的抗炎活性很强, 它对急性炎症以及外周镇痛均有效。对待类风湿性疾病, 它比经典的NSAID_s更有效。对抑制小鼠佐剂关节炎, 其ED₅₀为1.4 mg/kg与吡罗昔康等效。对抑制小鼠过敏性脑脊髓炎, 口服15 mg/kg有效, 对角叉菜胶诱发的脚底水肿其ED₅₀为20 mg/kg, 对紫外照射引起的红斑, 其ED₅₀为20 mg/kg, 单剂量口服RU-46057 100 mg/kg 11天对大鼠胃肠道有很好的耐受性, 至少优于吡罗昔康30倍, 对免疫功能方面的功效和毒理学方面的研究正在进行中。

并杂环类CO和LO 双重抑制剂

6. 5,6位被取代的咪唑并噻唑化合物:

SK&F-86002^[9,10,11,12]

SK&F-86002的报道较多, 它是一个口服有效的CO和LO双重抑制剂, 具有抗炎, 镇痛活性, 对动物大鼠, 它可抑制对角叉菜胶, 尿酸钠盐晶体, 花生四烯酸及酶原刺激而引起的多形核白细胞的扩散, 其IC₅₀分别为44、70、63和57 mg/kg, 作为抗关节炎剂, SK&F-86002比选择性CO抑制剂更有效, 它也能抑制体外单核细胞白介素-1的产生, 其IC₅₀为1.3 ± 0.5 μM, 同时显示能抑制人体成熟的白介素-1的产生, IC₅₀为1.0 μM, 因此可用于与T细胞相依赖的炎症症状, 对大鼠内毒素休克和死亡模型试验表明, SK&F-86002能抑制由脂多糖诱发而引起的肿瘤坏死因子(TNF)的产生, 其IC₅₀为2 ~ 4 μM, 而使动物得到完全保护, 避免死亡。

7. 2,3位被取代的吡咯并咪唑化合物

SK&F105809^[13]

SK&F-105809为-CO和5-LO双重抑制剂前药, 目前正在进行早期临床工作, 口服SK&F-105809能抑制花生四烯酸诱发的小鼠耳水肿和鼠足水肿, 其ED₅₀分别为44 mg/kg和15~30 mg/kg, 该品对小鼠由胶原引起的关节炎以及与疾病进展有关的急性期反应物血清淀物样P组份均能有效地抑制, 提示它对慢性炎症的治疗可能具有潜在价值。此外, 于腹腔内注射15~60 mg/kg能抑制消炎痛所致的胃溃疡。

8. tenidap^[14]

Tenidap, 是一咪唑类化合物, 为一强效的CO和5-LO双重抑制剂, 已进入三期临床。Tenidap可抑制前列腺素, 白三烯, 白介素-1, C反应蛋白这四种急性炎症传递物质的产生。对关节炎病人它的抗炎作用类似于肾上腺皮质激素类抗炎剂, 用于治疗风湿性关节炎和骨关节炎显示出极佳的功效。同时对牛皮癣也有效。另外, Tenidap可调节T-细胞功能而不受酯氧酶抑制活性的影响, 因此可用于骨关节连接组织, 新陈代谢功能失调, 自身免疫机能障碍。

酚类抗氧剂: CO和LO 双重抑制剂

在深入研究花生四烯酸经环氧酶和脂氧酶代谢产生前列腺素和白三烯等炎症介质过程中, 发现自由基的产生也是炎症这种复杂病理过程中的因素之一。而自由基的活性很强, 对组织细胞具有破坏作用。国外对酚类抗氧剂进行了结构修饰, 合成了大量的具有自由基清除活性的酚类衍生物并对这些酚类衍生物进行了抗炎活性筛选, 一些化合物作为抗炎剂已进入药理或临床研究阶段。

9. KME-4^[16]

抗炎活性强同时具有解热, 镇痛和抗血小板凝集活性的化合物KME-4, 动物试验

表明它对环氧酶和5-脂氧酶都有抑制作用,对兔血小板的环氧酶其 IC_{50} 为 $0.28\mu M$,而吲哚美辛为 $0.53\mu M$,对几内亚猪多形核白细胞的5-脂氧酶其 IC_{50} 为 $0.53\mu M$,而吲哚美辛则大于 $100\mu M$ 。口服1—10mg KME-4能剂量依赖性抑制角叉菜胶诱发的大鼠足趾水肿,其抗炎作用比萘普生、布洛芬强,抗血小板凝集活性比吲哚美辛强25~30倍。在改善大鼠佐剂关节炎的系统临床症状方面,口服2-10mg/kg KME-4与口服2mg/kg吲哚美辛等效,而作为全面评估的一些参数包括红细胞沉降率,骨损害等 KME-4则要比吲哚美辛好得多。对大鼠每天一次口服KME-4连续12天后,严重的致死性肠道穿孔毒性比吲哚美辛、萘普生、布洛芬要低得多。另外,KME-4的衍生物也有抗炎活性,并有一定的构效关系,此类化合物经动物抗炎活性试验,被认为3位上的叔丁基,5位的烷基和4位的氧原子对抗炎活性是必需的,同时,芳环与杂环相连的双键能提高抗炎活性,目前正在进行Ⅱ期临床试验。

10. E-5110^[17,18]

E-5110能抑制前列腺素、白三烯、氧自由基和白间素-1等炎症介质的产生,E-5110能抑制 PGE_2 的释放,其 IC_{50} 为 $0.03\mu M$,吲哚美辛,吡罗昔康分别为 0.01 , $0.1\mu M$,体外对人体中性白细胞,它能抑制白三烯 B_4 的产生,其 IC_{50} 为 $0.25\mu M$,而吲哚美辛,吡罗昔康皆无活性。对角叉菜胶诱发的大鼠足趾水肿,其 ED_{50} 为 $4.8mg/kg$,其效力与吲哚美辛相当。E-5110的镇痛作用与吲哚美辛、吡罗昔康相当,而其解热作用要比两者强得多。对志愿参加者口服0.3,1,3,10mg E-5110,它能抑制由骨胶原诱发的小板凝集,其抑制率分别为14.2, 82.8, 88.8, 90.2%。E-5110副作用很小,安全性广,对大鼠致溃疡 UD_{50} 为 $473mg/kg$,而吲哚美辛,吡罗昔康分别为 $7.8mg/kg$ 和 $23.1mg/kg$ 。

通常成人每日用量最佳剂量为10~100mg,还能开发多种口服和非口服给药剂型。目前已通过临床前的基础研究、评价,进入了后期临床阶段。

KME-4, E-5110两化合物由于抗炎活性强,作用全面,不易致消化道溃疡,安全性高等特点,极有可能成为一类新型非甾体抗炎药。从结构上看,它们都是酚类化合物,对胃肠刺激性较小,从作用机理方面来分析,两者皆为环氧酶和脂氧酶双重抑制剂,又具有抗氧化特征,能清除自由基。因此,它们具有良好的发展前景。

11. CBS-113A^[19]

CBS-113A由法国chauvin公司开发,已进入Ⅱ期临床。被配制成千分之一浓度的眼药水滴剂用于外科手术后的发炎,眼色素层炎,过敏性结膜炎症状等。体外试验表明,用CBS-113A配制成极小的浓度即能抑制兔血小板中环氧酶,以及人或兔组织中的白细胞的释放,为一环氧酶和脂氧酶的双重抑制剂。同时,它也是一个有效的自由基清除剂,在对人工培养的血管内皮细胞试验中,它能抑制因刺激白细胞而产生的氧的破裂及白间素-1样化合物的释放。CBS-113A在对多种动物炎症模型试验中都显示出抗炎活性;对已敏感的几内亚猪它抑制由卵清蛋白攻击而诱发的结膜水肿,对小鼠CBS-113A能减轻由S-抗原诱发的葡萄膜炎的临床征状,在动物组织细胞中它能抑制花生四烯酸的代谢产物,但其本身分解降级快速,缺乏系统活性。CBS-113A安全性广,无类固醇类副作用,是一优良的局部抗炎剂。

12. L-651896^[20,21,22]

L-651896为一苯并咪唑酚类衍生物,作为一局部抗炎剂,已进入小规模临床试验阶段。它能抑制前列腺素和白三烯的合成,同时又是个自由基清除剂。它缺乏系统的活性是因为它的代谢迅速之故。对钙离子载体

A23187刺激引起的几内亚猪耳表皮细胞增殖, 可被L-651896抑制, 因此可用于牛皮癣等皮肤类疾病。该化合物具有很强的局部抗炎活性, 动物抗炎模型试验表明其ED₅₀为吲哚美辛的十五分之一, 但体外试验表明对白间素-1无影响。

综上所述, 环氧酶和脂氧酶双重抑制剂作用全面, 毒副作用小, 国外对此类双重抑制剂的研究已取得令人鼓舞的进展, 其药理和临床试验都显示了较强的抗炎效果, 与萘普生、吡罗昔康等经典的NSAID相当, 有的甚至超过, 同时它们所具有的生物活性已经超出了作为抗炎剂的研究范围, 有些对白间素-1, 肿瘤坏死因子(TNF)都有抑制作用, 对包括多种炎症成份的疾病也有潜在应用价值。目前此类双重抑制剂大部份处于药理或临床试验阶段, 随着研究的不断深入, 双重抑制制作为有发展实力的一类新型药物具有广阔的前景, 值得我们医药界人士重视。

参 考 文 献

- [1] 金荫昌等: 分子药理学1989, 602页 天津科学技术出版社, 天津
- [2] Vane JR: Drugs 1987, 33(Suppl):18
- [3] Higgs GA et al: Biochem Pharmacol 1979, 28:1959
- [4] Eur 1988, 293221; (CA 1989, 110:135236s)

- [5] Scrip 1990, 1529, 24
- [6] Eur 1986, 178035; (CA 1986, 105, 42796f)
- [7] Carlson RP et al: Agents Actions 1989, 26, 319
- [8] Clemence F et al: J Med Chem 1988, 31, 1455
- [9] Lee JC et al: Agents Actions 1989, 27, 277
- [10] Griswold DE et al: Arthritis Rheum 198, 31, 1406
- [11] Lee JC et al: Int J Immunopharmacol 1988, 10, 835
- [12] Griswold DE et al: Inflammation 1989, 13, 727
- [13] Eur 1989, 306300; (CA 1989, 111, 115176a)
- [14] Fogh K et al: Arch Dermatol Res 1988, 280, 430
- [15] Katsumi I et al: Chem Pharm Bull 1986, 34, 1619
- [16] Hidaka T et al: J Pharm Pharmacol 1986, 38, 748
- [17] Ikuta H et al: J Med Chem 1987, 30, 1995
- [18] Shirota H et al: Agents Actions 1989, 27, 322
- [19] Bonne C et al: Arzneimittel Forsch 1989, 39, 1242
- [20] Chan CC et al: Eur J Pharmacol 1987, 139, 11
- [21] Hammond ML et al: J Med Chem 1990, 33, 908
- [22] Rainsford KD et al: J Pharm Pharmacol 1989, 41, 112