

· 综 述 ·

有机硒药物的研究进展及开发应用前景

肖颖歆¹ 刘秀芳 徐汉生 (武汉大学化学系, 武汉 430072)

摘要 随着对微量元素硒的生物作用认识的不断深入, 有机硒化合物作为药物的研究开发越来越受到重视。硒杂环、二硒醚、硒醚及硒氧等有机硒化合物在抗氧化、抗炎症、抗肿瘤以及免疫调节等方面均取得了进展。其中依布硒啉及硒唑咪唑已应用于临床, 并取得了良好疗效。有机硒药物为活性氧相关疾病的治疗提供了一条很有前途的治疗手段, 具有广阔的临床应用前景。

关键词 有机硒药物 苯并异硒唑酮依布硒啉 二硒醚 硒醚 硒氧 硒唑咪唑

近三年来, 硒生物学研究领域取得了一系列重要的研究进展, 有力地推动了有机硒药物的研制与开发, 人们合成出大量具有生物活性的有机硒化合物。主要包括含硒杂环、二硒醚、硒醚及硒氧四大类(见图1)。其中抗氧化药物依布硒啉(Ebselen)及抗肿瘤、抗病毒药物硒唑咪唑(selenazofurin)已分别进入三期和一期临床研究。

Klayman^[1]和Shamberger^[2]曾分别于1973年和1983年综述了当时具有生物活性有机硒化合物的研究进展, 本文重点概述八十年代以来有机硒药物的研究进展及其开发应用前景。

1 有机硒药物的研究进展

1.1 抗生物氧化作用

硒的抗氧化活性是其生化作用的基础。机体抗氧化防御能力下降, 活性氧代谢失衡是导致多种疾病的主要原因。早在GSH-Px发现之前, 人们就观察到有机硒化合物具有明显的抗氧化能力, 对润滑油是一种很有效的抗氧化剂。近年来, 有机硒类抗氧化剂的研究则主要集中在苯并异硒唑酮、二硒醚和硒醚三个方面。

研究表明^[3], 苯并异硒唑酮类化合物(benzisoselenazolones, BISA)(1)在体外能够催化巯基化合物还原分解 H_2O_2 及 $ROOH$, 具有模拟GSH-Px样活性, 此外还能够抑制多种诱发条件下微粒

体的脂质过氧化作用^[4-6](见表1), 保护机体免受过氧化作用的损伤, 有望发展成为一类应用广泛的抗氧化药物。

表1 苯并异硒唑酮类化合物的抗脂质过氧化作用

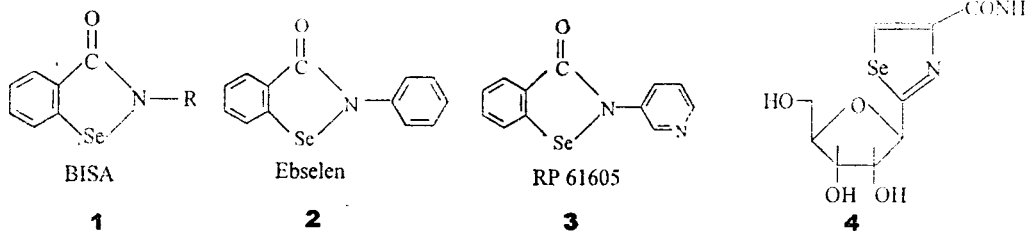
化 合 物	测试体系 (大鼠微粒体)	IC ₅₀ (μM)
依布硒啉	NADPH/Fe ³⁺ -ADP	3.2
	Vc/ADP-Fe ²⁺	1.6
	Fe ²⁺ /cys	24
甘氨酸苯并异硒唑酮	Fe ²⁺ /cys	14
丙氨酸苯并异硒唑酮	Fe ²⁺ /cys	12

其中2-苯基-1,2-苯并异硒唑-3(2H)-酮(依布硒啉, Ebselen)(2), 不仅抗氧化活性高, 而且毒性极低(LD₅₀>6810 mg/kg, mice)被公认为GSH-Px的最佳模拟物^[7], 是有机硒类抗氧化剂的最佳代表。目前日本第一制药公司正在对依布硒啉治疗蛛网膜下出血进行三期临床评价。

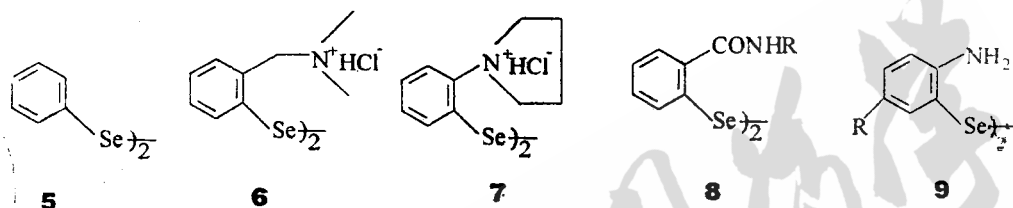
1989年Wilson等发现^[7], 结构简单的二苯基二硒醚(5)也具有模拟GSH-Px样活性, 并且较Ebselen高出一倍。进一步研究还发现, 向硒原子的邻位引入季胺基团得到化合物(6,7), 活性大大提高, 约比Ebselen高十倍。在上述结构中, 硒原子

1 肖颖歆, 28岁, 1991年毕业于武汉大学化学系, 1996年武汉大学化学系有机化学专业获博士学位, 现在中国医学科学院药物研究所从事硫族元素有机化合物的合成及生物活性的博士后研究工作。

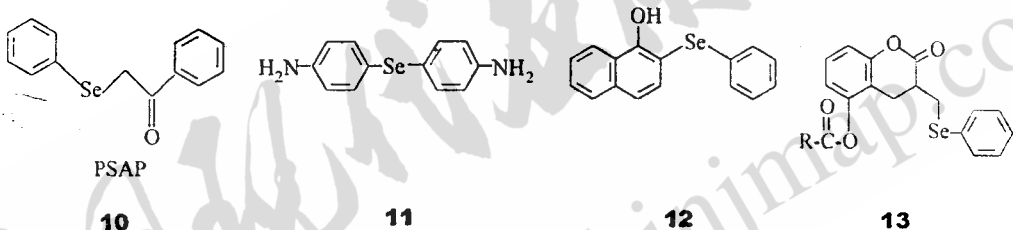
含硒杂环



二硒醚:



硒醚:



硒氰:



图1 有机硒药物的结构式

邻近的季铵盐一方面通过对底物 GSH 的静电吸引, 提高亲核试剂的局部浓度; 另一方面又为 ROOH 的还原提供质子, 因而具有较好的 GSH-Px 样活性。

另有大量专利报道^[8], 苯并异硒唑酮开环二硒醚类衍生物(8) also 具有很高的抗氧化活性, 并优于 Ebselen。

1992年 Cotgreave 报道了一种具有类似于

Ebselen 抗氧化活性的新型硒醚类化合物: α -(苯硒基)-苯乙酮 (P-SAP) (10), 并且提出了其模拟 GSH-Px 抗氧化作用的机理^[9]。

1994年 Andersson 等人报道对位氨基取代的二苯基硒醚(11)具有优良的抗氧化作用^[10]。研究表明, 上述化合物对 Vc/ADP-Fe²⁺ 诱发大鼠肝微粒体的脂质过氧化的抑制作用 (IC₅₀ = 3 μ M) 与 Ebselen 相当, 而在细胞培养中的抗氧化活性则

明显强于 Ebselen。

1.2 抗炎症

近年来研究表明^[11], 炎症是与活性氧相关的病理过程。此外, 花生四烯酸(AA)经脂氧酶(LO)和环氧酶(CO)代谢途径会产生大量炎症介质, 也与炎症的产生与发展有密切联系。目前有机硒类抗炎药物的研究也主要集中在苯并异硒唑酮、二硒醚和硒醚三方面。

文献报道, Ebselen 能够抑制5-脂氧酶, 将5-脂氧酶产物 LTB_4 异构化为无生物活性异构体, 抑制白细胞在炎症区域的游走, 在体内炎症模型中, Ebselen 能抑制 VCF 致足水肿 ($ED_{50} = 56 \text{ mg/kg}$), GO 致足水肿 ($ED_{50} = 50 \text{ mg/kg}$) 以及实验性肺炎 (10 mg/kg, 有效)^[11]。

几年来已合成了大量苯并异硒唑酮类化合物, Parnham 等系统研究了这类化合物的构-效关系^[12], Ebselen 2 位苯环上引入卤素之后抗炎活性明显下降; 7 位上引入取代基之后抗氧化能力增加, 但抗炎活性一般下降, 仅 7- NO_2 取代衍生物活性与 Ebselen 相当, 2 位苯环替换成烷基之后毒性上升; 2 位吡啶取代衍生物 2-(3-吡啶基)-1,2-苯并异硒唑-3(2H)-酮(RP61605)(3)能抑制 CVF 致足水肿 ($ED_{50} = 19.8 \text{ mg/kg}$) 及佐剂关节炎 ($ED_{50} = 46 \text{ mg/kg}$) 等, 其活性高于 Ebselen, 毒性 ($LD_{50} > 4640 \text{ mg/kg}$, mice) 与 Ebselen 相当, 具有很好的开发应用前景。

另有大量专利报道^[13], 苯并异硒唑酮开环二硒醚(8)及硒硫化合物具有抗炎活性。

最近, Galet 等人报道了一类二芳基二硒醚类化合物(9)^[14]。研究表明, 这类化合物在 10^{-6} M 浓度下对 LTB_4 及 PGE_2 的抑制率均高于 50%, 显示 5-脂氧酶/环氧酶双重抑制作用。当邻位氨基烷基化后对 5-脂氧酶的抑制作用丧失; 而当邻位氨基酰化之后, 则选择性抑制 5-脂氧酶途径。

1995 年, Engman 合成了 5-脂氧酶抑制剂 Dup 654 的硒醚类似物(12)^[15], 该化合物对 LTB_4 生物合成的抑制作用 ($IC_{50} = 0.079 \mu\text{M}$) 比 Dup 654 高 5 倍。

1.3 抗肿瘤

早期的有机硒抗癌药物主要是硒代氨基酸、硒代嘌呤等硒代抗代谢物。

由于 O、S、Se 为电子等排物, 因而在设计

有机硒抗癌新药时常利用电子等排原理, 将有效的 S、O 抗癌药物换成其 Se 类似物, 以期在增强活性或减少毒性方面得到更为满意的结果, 如氨基硒脲、硒唑及有机硒烷化剂等。

大量文献报道表明, 硒唑呋喃(selenazofurin, NSC 340847)(4)是一种高效抗病毒、抗肿瘤药物, 对 P 388、L 1210、B 16 及 Lewis 肺癌的活性比其 S 类似物噻唑呋喃(thiazofurin, NSC 286193), 高 3—10 倍, 而后者毒性至少比 selenazofurin 高四倍^[16], 目前在 Warner-Lambert 公司已进入一期临床研究。

七十年代人们发现, 一些含有 α -亚甲基 γ -和 δ 内酯结构的天然产物具有抗癌活性, 而有机硒化合物可经周环—顺式消除 β -H 机理脱去硒, 形成亚甲基, 据此人们将苯硒基作为隐蔽的亚甲基引入内酯环上, 得到了一系列具有抗肿瘤活性的硒醚类前药(Prodrug)^[17](13)。

最近 El-Bayoumy 等报道^[18], 苯二亚甲基硒氰(xyleneselenocyanate, ρ -XSC)(14)及苄基硒氰(benzylselenocyanate, BSC)(15)等能明显抑制 DMBA 诱发大鼠乳腺癌的发生, 这类化合物能完全抑制乳房组织中 DMBA-DNA 复合物的生成, 具有抗始发突变作用。进一步研究发现^[19/20], 其作用机理还与抑制蛋白激酶 C(PKC) (ED_{50} 分别为 $0.1 \mu\text{M}$ 和 $1 \mu\text{M}$) 及诱导细胞凋亡(apoptosis)有关。实验表明^[19], ρ -XSC 中的硒原子在代谢过程中, 生物利用度较低, 对 GSH-Px 活性恢复作用很小, 这提示 ρ -XSC 中的硒是缓慢释放到代谢库中的, 因而毒性较低。亚急性毒理实验表明^[21], ρ -XSC 的最大耐受剂量(MTD)(32.5 ppm Se)比 Na_2SeO_3 高一个数量级。与 Na_2SeO_3 相比 ρ -XSC 具有较高的化学预防指数(Chemopreventive Index, $\text{CI} = \text{MTD}/ED_{50}$), ρ -XSC, BSC, Na_2SeO_3 的 CI 分别为 4, 2.5 和 1.3。硒氰类化合物在不影响硒抗肿瘤作用, 同时把毒性降低到最小, 无疑是一类很有发展前途的癌化学预防药物。

1.4 其他药理作用

1990 年 Inglot 等人发现^[22], Ebselen 及其开环二硒醚类化合物具有免疫刺激作用, 可以增强细胞免疫, 诱导细胞因子的分泌。进一步研究发现了一系列二芳基及二氮杂芳基(吡啶、噻啶)的二硒醚类化合物也具有上述免疫调节作用。

考虑到经氧化修饰的低密度脂蛋白(α xLDL)与动脉粥样硬化的发生有密切关系,另外活性氧也是白内障的主要发病机理,而二硒醚类化合物具有很好的抗氧化活性,因而人们合成了大量二芳基二硒醚类化合物,有关研究情况见专利文献^[23]。

2 有机硒药物的毒性

多年研究表明,使用有机硒化合物的确对多种疾病具有很好的疗效。但是,过去三十年中所研究的绝大多数有机硒化合物在毒性方面均未取得明显的进展,这已成为限制有机硒药物开发应用的一个重要问题,引起学者们广泛关注^[11]。

研究表明,体内有机硒化合物的毒性很大程度上与C-Se键的稳定性有关,而C芳基-Se键较C烷-Se键稳定。因此,硒原子直接与芳环相连的有机硒化合物在代谢过程中,硒原子较难进入硒库,毒性一般较低。硒化合物急性毒性见表2。

表2 硒化合物急性毒性

化 合 物	LD ₅₀ (mg/kg)	LD ₀ (mg/kg)	route	species
依布硒啉	>6810		p.o.	mouse
	6180		p.o.	rat
7-硝基依布硒啉	4128		p.o.	mouse
2-甲基 苯并异硒唑酮	268		p.o.	mouse
二苯基硒醚	360		p.o.	rat
硒代蛋氨酸		4.25	i.p.	rat
硒代半胱氨酸		8.45	i.p.	rat
二苯基二硒醚		230	p.o.	rat
二苯基二硒醚		25	p.o.	rat
亚硒酸钠	7		p.o.	mouse
硒 酸 钠	18		i.v.	mouse

LD₀=maximal non-lethal dose

苯并含硒杂环化合物(如苯并异硒唑酮)及芳基(二)硒醚,由于毒性较低,是今后有机硒药物研究的重要方向。

3 有机硒药物开发应用前景

八十年代以来,硒的生物化学研究取得一系列重要的突破和进展,有机硒化合物由于其在生物活性方面的特征日益受到药物化学家的重视^[11]。目前已有依布硒啉(Ebselen)和硒唑呋喃(Selenazofurin)两种有机硒药物进入临床研究。

研究表明,大量病理过程与自发性及酶促催化

脂质过氧化作用及其产物有密切关系^[11]。这包括炎症疾病,如风湿性关节炎、烧伤、休克、缺血再灌注损伤、银屑病及气喘,另外还有肝损伤、辐射损伤、癌症及中枢神经系统疾病如 Parkinson病、癫痫等。由于有机硒化合物能够模拟硒酶 GSH-Px,并能抑制自由基,使组织内抗氧化能力在上述病理过程中得到加强,因而具有广阔的临床应用前景。

近几年来,随着对硒的化学、生物化学、药理及毒理认识的不断提高,通过生物转化和新化学结构的开发来降低有机硒化合物的毒性已成为可能,解决了长期以来制约有机硒药物发展的关键问题。最近报道的 Ebselen,由于其结构的特殊性,不会经代谢过程进入硒库,毒性极低,该药物为活性氧相关疾病的治疗提供了一个很有前途的治疗手段,并且也为有机硒药物的发展展示了广阔的前景。

参 考 文 献

- 1 Klaymann D L, Guenther W H. Organic Selenium Compounds. Their Chemistry and Biology. New York: John Wiley and Sons, 1973. 727—761.
- 2 Shamberger R J. Biochemistry of Selenium. New York: Plenum Press, 1983. 273—310
- 3 Sies H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. Free Rad Biol Med, 1993, 14(3): 313
- 4 Hayashi M, Slater T F. Inhibitory effects of ebselen on lipid peroxidation in rat liver microsomes. Free Rad Res Commun, 1986, 2: 179
- 5 徐汉生,肖颖歆,刘秀芳等. 苯并异硒唑酮 氨基酸衍生物的合成及抗脂质过氧化作用. 有机化学, 1995, 15(3): 252
- 6 肖颖歆,徐汉生,刘秀芳等. Ebselen 氨基酸衍生物的合成及抗脂质过氧化作用. 高等学校化学学报, 1996, 17(6): 914
- 7 Wilson SR, Zucker P, Huang R C et al. Development of synthetic compounds with glutathione peroxidase activity. J Am Chem Soc, 1989, 111(15): 5936
- 8 Welter A, Dereu N, Graf E et al. 2,2'-diselenobisbenzamides of primary amines with glutathione peroxidase activity. DE 3513070, 1986

- 9 Cotgreave I A, Moldeus P, Brotsand R et al. α -(phenylselenenyl) acetophenone derivatives with GSH-Px like activity. *Biochem Pharmacol*, 1992, 43(4): 793
- 10 Andersson C M, Hallberg A, Lender M et al. Antioxidative activity of diarylselenides in biological system. *Free Radical Bio Med*, 1994, 16: 17
- 11 Parnham M J, Graf E. Seleno-organic compounds and the therapy of hydroperoxide-linked pathological conditions. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36: 3095
- 12 Parnham M J, Biedermann J, Bittner C et al. Structure-activity relationships of a series of anti-inflammatory benzisoselenazones. *Agents Actions*, 1989, 27(3-4): 306
- 13 Dereu N, Welter A, Sies H et al. Alkyl carbamoyl-phenylselenenylsulfide derivatives and Pharmaceutical preparations containing them. DE 3443467, 1986
- 14 Galet V, Bernier J, Henichart J et al. Benzosenazolinone derivatives to be GSH-Pxmimetics feature. *J Med Chem*, 1994, 37: 2903
- 15 Engman L, Stern D, Frisell H, et al. *Bioorg Med Chem*, 1995, 3(9): 1255
- 16 Tricot G J, Jayaram H N, Lapis E et al. Effects of selenazofurin on the growth of human tumor cell lines. *Cancer Res*, 1989, 49: 3696
- 17 Groutas W C, Theodorakis M C, Tomkins W A F et al. Synthesis and antitumor activity of some aromatic seleno lactones. *J Med Chem*, 1984, 27(4): 548
- 18 Ip C, El-Bayoumy K, Upadhyaya P. et al. Comparative effect of inorganic and organic selenocyanate derivatives in mammary cancer chemoprevention. *Carcinogenesis*, 1995, 15(2): 187
- 19 Foilcs P G, Fujiki H, Suganuma M et al. Inhibition of PKC and PKA by chemopreventive organoselenium compounds. *Int J Oncol*, 1995, 7(3): 685
- 20 Thompson H J, Wilson A, Lu J X et al. Comparison of the effects of an organic and an inorganic form of selenium on a mammary carcinoma cell line. *Carcinogenesis*, 1994, 15: 183
- 21 Conaway C C, Upadhyaya P, Meschter C L et al. Subchronic toxicity of benzylselenocyanate and 1,4-phenylenebis (methylene) selenocyanate in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, 1992, 19(4): 563
- 22 Inglot A D, Zielinska-Jenczylik J, Piaseki E et al. Organoselenides as potential immunostimulants and inducers of interferon gamma and other cytokines in human peripheral blood Leukocytes. *Experientia*, 1990, 46(3): 308
- 23 Spector A, Wilson S R, Zucker P A. Preparation of diselenobisbenzene derivatives having GSH-Px activity. US 5321138, 1990

ABSTRACTS IN BRIEF

Recent Progress and Perspective of Seleno-organic Drugs

Xiao Yingxin, Liu Xiufang, Xu Hansheng

(Dept. of Chemistry, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract Due to the accumulative understanding of the biological effects of the essential trace element-selenium, the R&D of seleno-organic compounds in chemotherapy have attracted considerable attention. Seleno-organic compounds, including selenium-containing heterocycles, diselenides, selenides and selenocyanates have achieved significant advancement in antioxidation, antiinflammation, antitumor, immunomodulation and so on. Among them, ebselen and selenazofurin have been used in clinic and good curative effects have been achieved. Seleno-organic drug offers a perspective approach to the therapy of reactive oxygen species linked pathological conditions, and it possesses a good prospect for clinical use.

Key words seleno-organic drug, benzisoselenazoline, ebselen, diselenide, selenide, selenazofurin, selenocyanate