

环氧酶-2 抑制剂的选择性及安全性

王仁云(杭州 310012 浙江行政学院)

摘要 目的: 了解环氧酶-2 抑制剂的作用特点及其临床的用药安全性。方法: 综合国内外一些文献资料, 阐述环氧酶-2 抑制剂的作用方式、作用特点及分类方法, 并通过总结临床研究及药物流行病学的研究报道, 对临床用药安全性作了初步评价。结果: 环氧酶-2 抑制剂通过对环氧酶-2 的选择性抑制作用, 而起到抗炎镇痛作用, 而对环氧酶-1 的抑制作用较少或甚少, 与传统的非甾类抗炎药相比, 减少了胃肠道等的毒副作用, 提高了用药的安全性。结论: 环氧酶-2 抑制剂特别是高选择性(特异性)抑制剂, 由于安全有效, 可望成为继传统非甾类抗炎药后的新一代抗炎镇痛药物。

关键词 环氧酶; 环氧酶-2 抑制剂; 药物安全性; 临床研究

Selectivity and safety of cyclooxygenase-2 inhibitors

WANG Renyun(WANG RY)(Zhejiang college of administration, Hangzhou, China, 310012)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To understand the action modes and clinical safety of cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors. **METHODS:** Reviewing with selected references, the author explains the action modes and classification of COX-2 inhibitors, giving emphasis to the different safeties of their application in clinic. **RESULTS:** COX-2 selective inhibitors inhibit specifically COX-2 activity and have little effect on COX-1, the enzyme that is essential for the regulation of homeostasis in many tissues. Comparing with conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), this kind of drugs exhibits similar efficacy in

reducing pain and inflammation with fewer side effects on gastro-intestine and other tissues, improving the safety in clinical treatment. **CONCLUSION:** With higher safety and comparable efficacy, COX-2 inhibitors, esp. COX-2 specific inhibitors, are expected to be a new generation of anti-inflammatory drugs.

KEY WORDS cyclooxygenase, cyclooxygenase-2 inhibitor, drug safety, clinical research

环氧酶(cyclooxygenase, COX), 也称前列腺素 H 合成酶, 催化花生四烯酸转化成 PGH₂, 然后 PGH₂ 在一系列酶催化下生成各种前列腺素及血烷素。自从 1990 年 Needleman 小组在单核细胞中鉴定了一种新的 COX 蛋白分子后, 许多研究人员通过分子生物学方法相继克隆了被称为 COX-2 的分子, 从而发现了 COX 的两种类型: COX-1 为结构性环氧酶, 主要以组成型表达, 发挥各种内环境稳定作用(相当于“持家酶”), 其作用是促进许多种前列腺素的合成, 这些前列腺素能保护胃粘膜、抑制胃酸分泌、调节肾血流及水/电解质的平衡。其中的血烷素 TXA₂ 刺激血小板凝聚, 从而维持正常的止血功能; COX-2 为诱导酶, 主要存在于炎症组织中, 该酶产生的物质(主要是前列腺素类)可以增加血管通透性, 从而促进炎症性细胞、蛋白质、酶等的外渗, 介导局部炎症应答引起水肿, 有些前列腺素还介导血管扩张, 导致炎症反应中典型的红肿, 增敏痛觉神经纤维对物理及化学刺激的反应性^[1]。传统的非甾类抗炎药(NSAIDs)通过抑制 COX-2 而发挥镇痛及抗炎作用, 但同时它也抑制 COX-1, 从而诱导血小板效应, 产生肾及胃肠毒性, 而 COX-2 抑制剂对 COX-1 作用很少或几乎无抑制作用, 从而对胃肠道影响较轻, 使该类药物的安全性大大提高。

1 COX-2 表达

由于内源性糖皮质激素的抑制作用, COX-2 在正常组织中表达较少, 而在炎症组织中表达较高, 而且往往与炎症的严重程度及前列腺素合成增加相平行, 主要表达在单核细胞、血管内皮细胞、滑膜成纤维细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞等一些与炎症有密切相关的细胞上。脂多糖和其它炎性细胞因子如 IL-1 β 、干扰素 γ 、肿瘤坏死因子等能诱导 COX-2 的表达^[2]。在巨噬细胞中, COX-2 表达受血小板活化因子激活而上调, 在炎症部位的软骨细胞及滑膜微管内皮细胞中, COX-2 的表达可受细胞因子刺激而上调。经抗炎性细胞因子如 IL-4、IL-10 及 IL-13 处理后, COX-2 表达下调^[3]。IL-10 还可抑制 PGE₂ 诱导的 COX-2 表达, 但不影响 COX-1。COX-2 表达下调几乎总是与前列腺素形成降低相联系。近年又发现, COX-2 在人类及啮齿类动物的直肠、结肠的肿瘤细胞中表达较高, 而 COX-1 表达不受炎症过程影响^[4], 在正常组织及炎症组织 COX-1 的 mRNA 和蛋白水平都相似。

2 COX-2 选择性的结构基础

选择性是由于 COX 两种同工酶中微小而又重要的氨基酸序列不同而造成的。COX-1 和 COX-2 总体上只有约 60% 同源, 然而在活性区域同源性接近 90%。通过对 COX-1 和 COX-2 疏水通道区域及能被花生四烯酸及 COX 抑制剂所结合的活性区域的氨基酸序列的比较发现: COX-1 的第 523 位氨基酸为异亮氨酸, 而 COX-2 为缬氨酸, 该位点的不同决定

了抑制剂的选择性^[1]。缬氨酸比异亮氨酸少一个甲基, 它不能阻碍许多 COX-2 选择性抑制剂进入 COX-2 疏水通道中的侧袋。该侧袋是抑制剂的结合区域, 许多 COX-2 抑制剂化学结构不尽相同, 但都有刚性的侧链能伸入 COX-2 的侧袋并与其结合(往往是通过磺酰基、磺基及磺酰氨基等)从而产生选择性抑制作用。COX-1 中异亮氨酸较缬氨酸大, 能够阻止抑制剂进入 COX-1 的侧袋, 从而使 COX-1 不能与许多 COX-2 抑制剂结合。将 COX-1 中第 523 位异亮氨酸用缬氨酸取代后, 则该 COX-1 可被 COX-2 选择性抑制剂所抑制^[5,6]。

3 COX-2 抑制剂的分类

各种抑制剂对 COX-2 选择性必须通过体外及体内试验而确定。而各种实验系统可能产生不同的数据及结果。在人体内研究时易变性更大, 因为还要考虑药物进入体内所达到足够的血药水平以及渗入炎症组织等情况。所以在评价 COX 选择性时应考虑上述所有的条件。目前 COX-2 抑制剂选择性是通过体外试验经过测定 COX-2 的 IC₅₀ 与 COX-1 的 IC₅₀ 之比来筛选和划分的, 如果该值越小, 表示对 COX-2 抑制的选择性越大。表 1 列出了常见 NSAIDs 的 COX-2 的 IC₅₀/COX-1IC₅₀ 的值^[7-9]。根据选择性不同, 一般将 NSAIDs 分为三类: 比值 > 0.1 如布洛芬、萘普生、吲哚美辛等为传统 NSAIDs, 不具有 COX-2 选择性; 比值介于 0.01-0.1 之间的如尼美舒利、依托度酸及美洛昔康等对 COX-2 有选择性, 但对 COX-1 还有一定抑制作用, 称为 COX-2 选择性抑制剂; 比值 < 0.01 如赛来昔布(celecoxib)和罗非昔布(rofecoxib)等对 COX-2 有很高选择性, 对 COX-1 基本上没有抑制, 称为 COX-2 高选择性抑制剂或 COX-2 特异性抑制剂^[2]。

表 1 常用 NSAIDs 的 COX-2 的 IC₅₀ 与 COX-1 的 IC₅₀ 的比值及分类

药 物	COX-2 的 IC ₅₀ /COX-1 的 IC ₅₀	分 类
酮基布洛芬	8.16	传统 NSAIDs
阿司匹林	3.12	
吲哚美辛	1.78	
布洛芬	1.69	
萘普生	0.88	
吡罗昔康	0.79	
尼美舒利	0.063	选择性 COX-2 抑制剂
美洛昔康	0.012	
赛来昔布	0.003	高选择性(特异性)COX-2 抑制剂
罗非昔布	< 0.001	
Valdecoxib	0.000036	
Valdecoxib 羟化物	0.00016	
SC-58125	< 0.005	
JTE	< 0.0009	
NS-398	< 0.001	
SC-57666	< 0.0002	

4 常用的选择性 COX-2 抑制剂

具有一般选择性的 COX-2 抑制剂如美洛昔康、依托度酸及尼美舒利等都是在诱导性 COX-2 发现之前就已经开发出来的。由于抑制 COX-2 的作用比抑制 COX-1 的要高,所以与传统的 NSAIDs 相比,具有较高的胃肠道安全性。

4.1 内窥镜研究 常用量的美洛昔康、尼美舒利和依托度酸应用 4 周后,内窥镜指标与安慰剂相比,没有显著区别^[2,10],而与相应作对照的传统 NSAIDs 相比,胃肠副作用有显著下降。另外,在类风湿关节炎(RA)患者中,依托度酸不抑制胃肠 PGE₂ 和 PGI₂ 的形成,而萘普生能抑制形成,这至少表明依托度酸对 COX-1 抑制较少^[2]。

4.2 临床研究 在治疗骨关节病(OA)及 RA 患者时,美洛昔康 7.5mg 及 15mg qd 与传统的 NSAIDs 有同样的疗效,且患者耐受性较好,胃肠道副反应较轻,与吡罗昔康相比胃肠道穿孔、溃疡及出血的发生率明显降低^[11];依托度酸治疗 OA 的一般剂量为 400-600mg bid,对 RA 可以增加至每日 1000mg,疗效与传统 NSAIDs 相似,但胃肠副反应较少。在一双盲研究中发现,布洛芬导致胃肠溃疡及出血发生率为 2.2%,而依托度酸 300mg 和 1000mg 引起的只是 0.4% 和 0.5%^[12]。尼美舒利用量一般为 100mg~200mg bid,对于 OA 患者最佳剂量为 100mg bid。尼美舒利 100mg bid 与萘普生 1000mg 相比效果相似,安全性也没有多大区别^[13]。国内一报道认为:服用 100mg bid 的尼美舒利和 250mg bid 的萘普生二周后,不良反应发生率分别为 23% 和 32% ($P > 0.05$),表明尼美舒利的耐受性比萘普生好一些,但无统计学意义^[14]。Kapicioglu S 等^[15]研究表明:尼美舒利可以引起较明显的胃肠道粘膜损伤,但受损程度比阿司匹林为小。另外两个研究则显示:尼美舒利与传统的 NSAIDs 相比,对胃及十二指肠粘膜的损害较轻,且对血小板功能影响不大^[10,16],所以从总体上来看,在使用尼美舒利时应注意其不良反应特别是胃肠道反应的发生。

4.3 流行病学研究 美洛昔康引起腹痛、消化不良及胃炎等胃肠反应的危险性较低,而且即使有溃疡史的患者其溃疡及出血的发生率比传统 NSAIDs 也明显减少;依托度酸与传统 NSAIDs 相比其安全性有所改善^[17]。从理论上分析,尼美舒利应该有较高的安全性,但从临床和流行病学研究的总体结果看,其胃肠道的反应与传统的 NSAIDs 相似^[17],这可能是在临床治疗浓度下,尼美舒利对 COX-1 还有较明显的抑制,从而导致不良反应的发生。

5 高选择性(特异性)COX-2 抑制剂

该类药物基本上是在发现了 COX-2 后才开发的,所以设计开发时已有 COX-2 特异性抑制的概念。实验室有许多药物可供研究,而获得临床使用已有两个:美国 FDA 已批准赛来昔布用于 RA(剂量为 200mg bid)及 OA(剂量一般为 100mg bid):罗非昔布用于治疗 OA(剂量一般为 12.5mg~25mg qd)、疼痛及痛经(剂量一般为 50mg qd)。其他许多也已经开始进入临床研究阶段。

5.1 内窥镜研究 赛来昔布 100mg 和 200mg bid 导致胃

道溃疡及溃烂的发生率与安慰剂相似,而用萘普生的志愿者上述两项发生率明显高于安慰剂^[18]。另在 128 名健康人为期 1 周的内窥镜研究中,被试分成四组,分别给予赛来昔布 100mg bid、赛来昔布 200mg bid、萘普生 500mg bid 以及安慰剂,结果发现:赛来昔布各组不引起胃肠溃疡,而萘普生组引起溃疡率为 19%^[19]。罗非昔布 250mg qd 在使用 7 天后溃疡的发生率不比安慰剂高,而阿司匹林及布洛芬组都有明显增高的溃疡发生率^[20]。

5.2 临床研究 293 名膝 OA 患者参与的 II 期安慰剂对照试验:赛来昔布剂量分别为 40mg、100mg、200mg bid,使用 2 周,两个剂量较大组的效果明显好于安慰剂,且该两组的胃肠安全性与安慰剂相似:在 330 名活动性 RA 的患者的试验中,200mg bid 和 400mg bid 的赛来昔布与安慰剂相比,胃肠道毒性作用基本没有区别^[19]。为期 3~6 月的 III 期大型研究表明,赛来昔布 100mg、200mg 及 400mg bid 疗效明显高于安慰剂,引起溃疡约 4~6%,与安慰剂的 4% 相似,而萘普生 500mg bid、双氯芬酸缓释剂 75mg bid 的溃疡发生率分别为 26% 和 15%,明显的比安慰剂及赛来昔布组要高^[21]。

Goldstein JL 等人^[22]对 14 个多中心、双盲随机试验进行了汇总分析:1864 名服用安慰剂,6376 名服用赛来昔布 25mg~400mg bid,2768 名服用 NSAIDs(包括萘普生 500mg bid、布洛芬 800mg tid 和双氯芬酸 50mg 或 75mg bid),用药时间为 2 周到半年不等。上述三组中,怀疑有胃肠道不良反应发生的人数(比例)分别为 37(1.98%)、120(1.88%) 和 162(5.85%)。根据预定标准判定有明确的胃肠溃疡发生的人数(比例)分别为 0(0%)、2 名(0.03%) 和 9 名(0.33%),计算后得年发生率分别为 0%、0.20% 和 1.68%,统计学处理后得:赛来昔布组的年发生率(0.20%)与安慰剂相比 $P > 0.05$,而与 NSAIDs 组相比 $P = 0.002$ 。从上述可知:(1)常规 NSAIDs 的胃肠道不良反应的年发生率比赛来昔布要高出许多倍。(2)该统计中 NSAIDs 的年发生率(1.68%)与以前 ARAMIS 试验组的数据(1.3%),和 MUCOSA 试验组的数据(1.9%)相近,说明有较高的一致性。

长期开放性标签试验中^[22],有 269 个地方共 5155 名患者参与。这些患者都参与过前述的试验,服用赛来昔布 100~400mg bid,其中用药时间大于 1 年的有 2443 名,大于 2 年的多于 100 人,经预定标准判定有 9 名发生上胃肠道溃疡,发生率为 0.17%,年发生率为 0.18%,表明长期使用赛来昔布发生的不良反应没有增加。

在血小板的研究中,先测定使用阿司匹林和赛来昔布前的小血小板凝集率,分别为 84.3% 和 86.5%。用单剂量 650mg 的阿司匹林 2h 和 4h 后,血小板凝集率分别降至 20.7% 和 35.0%,表明阿司匹林明显抑制血小板凝集功能。而用赛来昔布 2h、4h 及 12h 后,血小板凝集率分别为 87.2%、90.0% 及 81.5%,表明赛来昔布对血小板凝集功能几乎没有影响^[23]。最近有 24 名健康成人参加的为期 10 天的随机双盲试验^[24]:赛来昔布的用量为 600mg bid,比治疗剂量高,对照组为萘普生 500mg bid,通过测定血小板凝集、出血时间及血清

血烷素 B₂ 水平作为血小板功能的指标, 统计结果显示赛来昔布组与安慰组无显著差异, 而与萘普生组有明显差异, 这表明即使高于治疗剂量的赛来昔布对血小板的功能影响不大, 从而可有效地避免类似于常用 NSAIDs 引起的出血倾向。

使用 NSAIDs 常可引起肾功能改变, 使得 NSAIDs 在应用上受到一定影响。赛来昔布由于很少抑制 COX-1, 对肾功能影响较轻。有 24 名老年人参加的为期 10 天的随机试验^[25] 表明, 赛来昔布虽然和萘普生一样可以降低尿中 PGE₂ 和 6-酮-PGE_{1α} 的排泄, 但对肾脏的血液动力学影响甚微, 对尿钾和尿钙的影响也不大, 说明赛来昔布对肾脏的副作用可能比常用的 NSAIDs 为小。

对于膝 OA 患者为期 6 周的治疗中, 罗非昔布 25mg 及 12.5mg 与安慰剂作对照, 结果表明: 罗非昔布的效果明显高于安慰剂, 而罗非昔布 25mg 和 12.5mg 的治疗效果相似, 对胃肠道的耐受性也都与安慰组相似^[2]。另一对 742 名 OA 病人的 III 期研究中显示: 在用药第 12 周时, 25mg qd 和 50mg qd 的罗非昔布引起溃疡率分别为 4.1% 和 7.3%。布洛芬 800mg tid 为 27.7%, 安慰剂为 9.9%。在第 24 周, 溃疡发生率又分别为 9.6%、14.7%、45.8% 和 9.9%, 这表明为推荐剂量 2~4 倍的罗非昔布所引起的溃疡发生率明显低于布洛芬, 而与安慰剂相近^[26]。

5.3 流行病学研究 该两药用于临床刚不久, 到目前为止尚缺乏药物流行病学资料。

总之, 由于 COX-2 的发现, 抗炎药的研究已改变了以往盲目的筛选方法, 取而代之以更有特异性及针对性的构效研究, 为开发更安全、使用更方便的抗炎药开辟了一条新路子。不过由于 COX-2 特异性抑制剂刚用于临床, 缺乏临床用药经验, 对于胃肠道以外的毒副作用的研究如肾毒性等也不充分, 要确切地评价其临床安全性需以后在临床上广泛使用后, 才能得以阐明。

参考文献

- 1 Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med*, 1999, 106(5B): 37S.
- 2 Ryn JV, Pairet M. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitor. *Inflamm Res*, 1999, 48: 247.
- 3 Endo T, Ogushi F, Sone S. LPS-dependent cyclooxygenase-2 induction in human monocytes is down-regulated by IL-13, but not IFN- γ . *J Immunol*, 1996, 156: 2240.
- 4 Sheng HG, Shao JY, Kirkland SC, et al. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest*, 1997, 99: 2254.
- 5 Gierse J, McDonald J, Hauser S, et al. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 and COX-2 reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem*, 1996, 271: 15810.
- 6 Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet*, 1999, 353: 307.
- 7 Schachnal L. COX-2 inhibitors: the next generation of non-

steroidal anti-inflammatory drugs. *Med Aust*, 1999, 171 (4): 175.

- 8 张海港, 李晓军. 环氧酶-2 的特异性抑制剂. *药学进展*, 1998, 22 (2): 96.
- 9 Talley J J, Brown DL, Carter JS, et al. 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. *J Med Chem*, 2000, 43: 775.
- 10 Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut*, 2001, 48(3): 339.
- 11 Lemmel EM, Bolten W, Burges-Vargas R, et al. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1997, 24: 282.
- 12 Neustadt DH. Double-blind evaluation of the long-term effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1997, 24(suppl 4): 17.
- 13 Quattrini M, Paladini S. A double-blind study comparing nimesulide with naproxen in the treatment of OA of the hip. *Clin Drug Invest*. 1995, 10: 139.
- 14 丁长海, 徐叔云, 李常玉, 等. 尼美舒利和萘普生治疗骨关节炎的临床试验. *中国新药与临床杂志*, 1998, 17(5): 259.
- 15 Kapicioglu S, Baki AH, Sari M, et al. Does nimesulide induce gastric mucosal damage? "A double-blind randomized placebo-controlled trial". *Hepatogastroenterology*, 2000, 47 (34): 1183.
- 16 张晓, 杨岫岩. 尼美舒利治疗骨关节炎和类风湿关节炎的临床疗效. *中国新药与临床杂志*, 1998, 17(5): 261.
- 17 Zeidler H, Degner F, Hettich M. Comparative pharmacoepidemiologic analysis of gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibition by meloxicam compared to other marketed NSAIDs. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 52(suppl): 327.
- 18 Lanza FL, Rack MF, Callison DA, et al. A pilot endoscopic study of the gastroduodenal effect of SC-58635. *Gastroenterology*, 1997, 112: A194.
- 19 Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 1591.
- 20 Lanza FL, Simon T, Quan H, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than aspirin (ASA) 650mg qid or ibuprofen 800mg tid. *Gastroenterology*, 1997, 112: A194.
- 21 Geiss GS, Hubbard RC, Callison DA, et al. Safety and efficacy of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor. *Rheumatol Eur*, 1998, 27(suppl 1): 118.
- 22 Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *J Am Gastroenterol*,

2000, 95(7): 1681.

- 23** Lefkowitz JB. Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications. *Am J Med.* 1999.106(5B): 43S.
- 24** Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial, *J Clin Pharmacol*, 2000, 40:124.
- 25** Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in

osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs*, 2000, 59(4): 957.

- 26** Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2 specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with OA. *Gastroenterology*, 1999, 117(4): 776

收稿日期: 2000- 11- 08