

文章编号 : 1004-0374(2005)01-0010-05

非甾体抗炎药物的研究应用现状

宣云遐, 王明伟*

(中国科学院上海生命科学研究院药物研究所, 国家新药筛选中心, 上海 201203)

摘要: 非甾体抗炎药物种类繁多, 用途广泛, 占有巨大的市场份额。最近默克公司对罗非昔布的全球撤药事件告诫人们, 必须科学和谨慎地看待这类药物的发展, 通过深入的临床研究和实践总结来开发更为安全、经济合理的新药, 以提高和改善患者的生命质量。

关键词: 非甾体抗炎药; 环氧合酶; 脂氧合酶; 抑制剂

中图分类号: R971.1 **文献标识码:** A

Current status of non-steroidal anti-inflammatory drugs

XUAN Yun-Xia, WANG Ming-Wei*

(The National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are of a large variety, widespread use and significant market presence. Recent worldwide withdrawal of Vioxx by Merck indicates that development of NSAIDs must be guided by sciences and with caution. Extensive clinical evaluation and continuous feedback from practices are essential to discover novel and more safe, efficacious, economical and rational NSAIDs, with an ultimate goal of lifting and improving the life quality of patients.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs; cyclooxygenase; lipooxygenase; inhibitors

2004年9月30日默克公司宣布, 因罗非昔布(又名万络, Rofecoxib 或 Vioxx®)在服用18个月后可能导致心脏病发作和使中风相对危险性升高, 自愿在全世界范围内撤出市场^[1], 其他选择性环氧合酶-2(COX₂)抑制剂类非甾体抗炎药物的生产厂家闻讯后纷纷启动了新的临床试验。2004年12月17日, 美国联邦食品药品监督管理局(FDA)发表声明要求暂停塞来昔布(又名西乐葆, Celecoxib 或 Celebrex)的临床试验。FDA从国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)和辉瑞公司获悉, 在一项正在进行的塞来昔布预防结肠息肉新用途的临床研究中, 由于受试病人心血管副反应的发生率明显高于对照组,

NCI已停止了这项实验。尽管FDA在当时尚未得到所有的研究数据, 但这个发现与罗非昔布的试验结果很相似^[2]。此类药品中的另外一个药物伐地昔布(Valdecoxib, 或 Bextra)也有增加心脏手术后循环系统危险的倾向^[3]。伐地昔布和塞来昔布是目前美国上市仅有的两个选择性COX₂抑制剂^[4]。2004年12月21日和23日, FDA分别发表了慎重使用非选择性非甾体抗炎药物萘普生(又名消痛灵, Naproxen 或 Naprosyn)和选择性COX₂抑制剂的声明, 原因是这些药物可能诱发心血管疾病, 建议医师在实际用药时应根据病人的具体情况斟酌利弊, 进行取舍^[5]。上述事件引起了全球医药界的普遍关注, 涉及

收稿日期: 2005-01-20

基金项目: 中国科学院知识创新工程战略行动计划重大项目(KSCX1-SW-11-2)

作者简介: 宣云遐(1976—), 女, 硕士, 研究实习员; 王明伟(1956—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, * 通讯作者。

COX₂ 作为药物作用靶点的有效性问题, 事关数以千万计的长期服药患者之切身利益, 在没有合适替代产品的情况下, 如何评估和应对, 争议颇多^[6]。为了对该领域有一个比较全面的了解, 本文就非甾体抗炎药物的产生背景、选择性 COX₂ 抑制剂的研究状况和应用趋势综述如下。

非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是指一类具有解热、镇痛和消炎作用而非类固醇结构的药物^[7], 用于治疗关节炎等疾病的历史超过百年, 目前已有百余个品种上市, 成为全球最畅销的药物。据不完全统计, 全世界每天约有 3 000 万人服用非甾体抗炎药来缓解疼痛, 在中国约占门诊总人数 1/5~1/4 的病人应用这类药物减轻各种原因引起的急慢性疼痛。因此, NSAIDs 是临床医师特别是骨科大夫使用最多的药物之一^[8]。

1 产生背景

1.1 发展简史^[9] 1898 年, 由德国拜耳药厂首先合成的阿司匹林是最早用于风湿热及关节炎的治疗药物。由于其在大量时才能发挥消炎止痛作用并伴随明显的胃肠道副作用, 逐被新上市的 NSAIDs 所取代。

1949 年, 考的松应用于临床治疗风湿病获得较好的疗效。考的松类化合物在化学结构上属于甾醇类, 故又称甾体抗炎药(steroidal anti-inflammatory drugs); 但是长期使用这类药物会产生依赖性和引发肾上腺皮质功能衰退等毒副作用。

1952 年, 保泰松(苯丁唑酮)问世, 为第一个被命名的非甾体抗炎药。因其强大的抗炎镇痛效应而广泛用于风湿病的治疗长达 30 多年。至 20 世纪 80 年代, 因相关的不良反应, 如粒细胞和血小板减少, 甚至再生障碍性贫血等不断出现而逐渐被限制使用或禁用。

1963 年, 属吡唑乙酸类 NSAIDs 的代表药消炎痛上市, 虽然其抗炎、镇痛和解热作用较强, 但因胃肠道、肝脏和肾脏等毒副作用仍然很严重而逐渐被淘汰。

1969 年, 布洛芬上市, 继之丙酸类 NSAIDs, 如萘普生; 苯乙酸类 NSAIDs, 如双氯芬酸; 昔康类 NSAIDs, 如炎痛喜康等相继面世。它们既可保持良好的疗效, 又能明显降低药物不良反应的发生率和严重程度, 受到医生和病人的偏爱。

20 世纪 80 年代, 新型烯醇酸类 NSAIDs, 如美洛昔康; 磺酰苯胺类 NSAIDs, 如尼美舒利; 萘基烷酮类, 如萘丁美酮先后上市, 在维持原有

NSAIDs 疗效的基础上, 这些药物的副作用又有所下降。

20 世纪 90 年代初由于 COX₁ 和 COX₂ 的发现及其生理作用的揭示, 先后研制出 COX₂ 特异性抑制剂即昔布类 NSAIDs, 已经上市的药物包括治疗类风湿性关节炎和骨关节炎的塞来昔布及治疗骨关节炎和镇痛的罗非昔布等。

1.2 药理机制 NSAIDs 通过抑制花生四烯酸生成途径的关键因子——环氧合酶(cyclooxygenase, COX), 阻断前列腺素的合成, 从而产生解热、镇痛和消炎作用^[10]。COX 存在两种同工酶^[11]: COX₁ 和 COX₂。COX₁ 最早是 20 世纪 70 年代在小牛囊腺微粒体中被分离和纯化的^[12], 其羊源性基因全长为 2.7 kb^[13], 而人类 COX₁ 为 2.8 kb(结构酶)^[14]。20 世纪 80 年代末, Vane 等^[14]发现了 2.7 kb 以外的另一条 4 kb mRNA, 并找到新的活性蛋白, 由此成为 COX 学说研究的重要里程碑。人类 COX₂ 基因于 1995 年被克隆, 总长度 8.3 kb。研究表明^[15], COX₁ 属于体内的正常成分, 在大多数组织中均有表达, 激活后促进前列腺素的合成, 具有保护胃黏膜及调节肾血流量等功效。COX₂ 是诱导酶, 存在于炎症部位, 如滑膜细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞内, 在致炎因子的诱导下激活, 其产物导致炎症介质释放, 诱发疼痛和炎症。NSAIDs 对两者抑制强度的差异可导致不同的药理效应: 抑制 COX₁ 可减少胃肠道及肾脏等部位生理性前列腺素的产生, 从而表现出各种毒副作用; 抑制 COX₂ 则可抑制炎症组织前列腺素的产生, 从而发挥抗炎、消肿和镇痛作用。基于对 COX₁ 和 COX₂ 药理机制的不同, 可将 NSAIDs 分为选择性 COX₁ 抑制剂、非选择性 COX 抑制剂、选择性 COX₂ 抑制剂及 COX/5-脂氧合酶(5-Lipoxygenase, 5-LOX)双重抑制剂等^[16]。开发特异性的 COX₂ 抑制剂是近十年来 NSAIDs 研究领域的全球热点。

2 结构特点

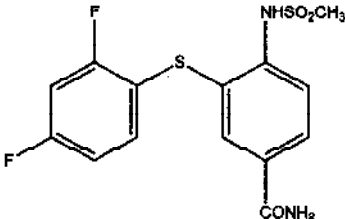
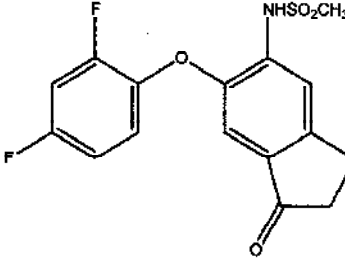
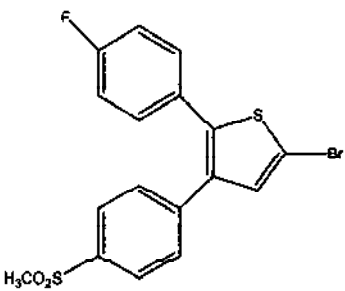
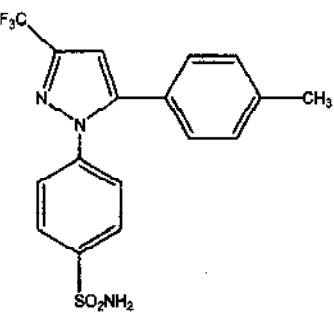
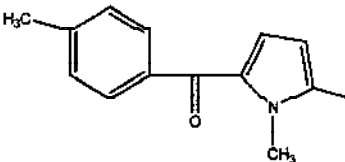
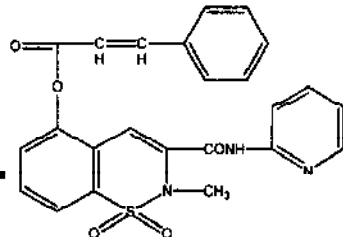
在 1997 年举行的第一届国际 COX₂ 研讨会上, 对 COX₂ 抑制剂的分类达成如下共识^[17]: (1) 无选择性 COX₂ 抑制剂, 如阿司匹林; (2) 倾向性 COX₂ 抑制剂: 对 COX₂ 比对 COX₁ 抑制作用强 2~100 倍, 用量较大时出现因抑制 COX₁ 而产生的毒副作用, 如美洛昔康、尼美舒利、萘普酮和依托度酸等; (3) 特异性 COX₂ 抑制剂: 对 COX₂ 比对 COX₁ 抑制作用强 100 倍以上, 在大剂量使用时也不会出现因抑制

COX₁ 所产生的毒副作用, 如罗非昔布及塞来昔布等^[18]。

目前已经上市的选择性 COX₂ 抑制剂从化学结

构上可分为酸性磺酰胺类、二芳基杂环类和传统 NSAIDs 变构体, 具体结构特点和代表药物参见表 1。

表 1 选择性 COX₂ 抑制剂的结构特点和代表药物

类别	结构特点	代表药物举例
酸性磺酰胺类	由一个氧或硫原子连接两个芳环, 其中一个芳环上含有甲磺酰胺基且处于醚氧或醚硫的邻位	二芳基醚型: 尼美舒利
		二芳基硫醚型: 4'-(氨基甲酰基)-2'-(2,4-二氟苯基硫)甲磺酰胺
		
		2,3-二氢-1-茚酮型: Flosulide
		
二芳基杂环类	中心环多为五员杂环或不饱和脂环, 其中一个芳环的对位有 -SO ₂ CH ₃ 基或 -SO ₂ NH ₂ 基	Dup-697
		
		塞来昔布
		
传统 NSAIDs 变构体	是将含有羧酸的 NSAIDs 转变为相应的酯、盐或酰胺的衍生物	托美丁钠
		
		辛诺昔康
		

酸性磺酰胺类药物的结构来源于尼美舒利,在其母体基础上,先后形成了二芳基醚型、二芳基硫醚型和2,3-二氢-1-茚酮型三种系列。

二芳基杂环类药物是目前研究最多而且效果显著的COX₂抑制剂,因杂环的种类繁多,故化学结构改造方向的选择也灵活多样,如噻吩类、吡唑类、咪唑酮类、噁唑酮类和异噁唑类等,包括治疗骨关节炎和镇痛常用药物塞来昔布和罗非昔布等;但自后者被撤出市场后,科学家们加强了对这类化合物的研究力度,以期探明心脑血管系统的并发症是药物的自身特征还是其作用靶点即COX₂的内在此缺陷。

对现有的NSAIDs进行结构修饰所得到的衍生物就有可能具有选择性的COX₂抑制作用,如以吲哚美辛为模板所合成的不同类型的酯和酰胺衍生物在极低浓度时就可抑制COX₂之活性,而在高达66 mmol/L时也不抑制COX₁^[19]。

3 研究现状

3.1 特异性抑制剂 在X射线晶体衍射方法确定COX的三维结构后,Hawkey^[20]对COX₂特异性抑制剂的作用机制作了简明概括:非特异性COX抑制剂一般其分子略小,易于和COX₁或COX₂的第120位精氨酸残基以氢键结合,从而竞争性地阻碍了其于底物——花生四烯酸的相互作用,使酶失效。而特异性COX₂抑制剂在分子结构上大多带有一个含有苯环的刚性结构,且其整个分子较大,难以进入开口较小的COX₁通道,故不能抑制COX₁,但此类药物却能进入口径较大,后段略有柔性的COX₂通道进而产生抑制效果。非特异性COX抑制剂对COX₁和COX₂的抑制作用都是瞬时发生和可逆性的,而特异性COX₂抑制剂对酶的抑制作用是逐渐发展并且是不可逆的。以上作用机制是一般而言,特定药物也可有所不同。

1999年,第一代口服COX₂特异性抑制剂塞来昔布和罗非昔布经FDA批准上市,两药在重组人体酶系试验中对COX₂的IC₅₀分别为4×10⁻⁸M和1.8×10⁻⁸M,而对COX₁的IC₅₀均为1.5×10⁻⁵M,其IC₅₀COX₂/COX₁的比值远低于传统NSAIDs和倾向性COX₂抑制剂,显示出对COX₂的高度选择性^[21]。临床研究显示,塞来昔布在治疗骨关节炎、类风湿关节炎及镇痛方面的效果与传统NSAIDs,如萘普生、双氯芬酸和阿斯匹林等相当;罗非昔布对骨关节炎的疗效和对拔牙及原发性痛经患者的镇痛作用

与传统NSAIDs药物,如萘普生和布洛芬相似;而因服用塞来昔布和罗非昔布所引发的胃肠道不良反应发生率却远低于传统NSAIDs^[22]。目前,第二代COX₂特异性抑制剂已经陆续上市或进入临床试验,包括氯美昔布(iumiracoxib)^[23]和帕瑞昔布(parecixib)^[24]等。

3.2 选择性抑制剂 特异性COX₂抑制剂并未能完全克服传统NSAIDs的缺点,其不良反应包括上腹疼痛、血栓形成、肾功能损害、诱发结肠炎症、血管神经性水肿、延迟炎症及溃疡愈合过程等。随着对COX家族研究的不断深入,人们发现除了COX₁和COX₂外还存在新的亚型^[25]即COX₃。COX₃全长2706 bp,人类COX₃约为5.2 kb,主要存在于大脑皮质、心脏和主动脉中,具有糖基化依赖性COX活性,可被对乙酰氨基酚等解热镇痛药物选择性地抑制。虽然COX₃并不在炎症反应中发挥作用,但对乙酰氨基酚等COX₃选择性抑制剂对炎症性疼痛却有较好的缓解疗效^[26]。因此,研制具有良好解热镇痛而缺乏抗炎作用的NSAIDs曾被认为对处于临床炎症自然缓解期患者的治疗可能会有新的突破^[27]。

3.3 双重性抑制剂 花生四烯酸经历两种酶的代谢,即除了COX外,还有5-LOX。在NSAIDs抑制COX活性、阻断前列腺素生物合成的同时,LOX催化的代谢产物白三烯(leukotriens, LTS)之生成将相对增加,而后者却是一类重要的致炎物质^[28-29]。这种平衡关系决定了发展全面的NSAIDs必须考虑如何对COX₂和5-LOX产生双重抑制作用。对已经上市的替尼达普(tenidap)^[30]之临床研究表明,其治疗类风湿关节炎的效果显著优于双氯芬酸和萘普生,同时对牛皮癣也有效,不良反应仅为轻微的胃肠不适。另一个药物达布飞龙(darbufelone)^[31]正在进行治疗类风湿关节炎和骨关节炎的III期临床试验,现有的结果提示它是一种不易导致消化道溃疡的新型NSAIDs,具有较强的抗炎镇痛活性,最常见的副作用是轻微的消化不良和恶心。

综上所述,非甾体抗炎药物种类繁多,应用广泛,市场巨大。最近的临床撤药事件告诫人们,必须科学和谨慎地看待此类药物的发展,不断通过临床研究和实践总结来发现和开发更为安全、有效、经济及合理的新药,提高和改善患者的生命质量。

致谢: 感谢李娜教授和王光星教授在百忙之中校正本文并提出宝贵意见。

[参 考 文 献]

- [1] Raymond V G. Merck announce voluntary worldwide withdrawal of VIOXX [DB/OL]. <http://www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp>, 2004-09-30.
- [2] Pfizer statement on new information regarding cardiovascular safety of celebrex [DB/OL]. http://www.celebrex.com/cardiovascular_safety_of_celebrex_tp.asp, 2004-12-17.
- [3] Report: Bextra heart risks similar to Vioxx [DB/OL]. <http://www.msnbc.msn.com/id/6450969>, 2004-11-10.
- [4] 国家食品药品监督管理局药品评估中心[DB/OL]. <http://www.cdr.gov.cn/doc/content.jsp>, 2005-01-16.
- [5] 俊 德. FDA 警告: 慎用环氧合酶-2 抑制剂和萘普生[N]. 中国医药报, 2005-01-11(8).
- [6] Some scientists say aleve's dangers may be overblown[DB/OL]. WSJ.com, 2005-12-24.
- [7] 仇文升, 李安良. 药物化学[M]. 北京: 高等教育出版社, 1999. 349~381
- [8] 刘 红, 李国珍, 葛泉丽. 非甾体抗炎药的作用机制及进展. 实用医技杂志, 2003, 10(4): 401~402
- [9] 张凤山, 聂英坤. 非甾体抗炎药. 哈尔滨医科大学学报, 2002, 36(4): 342~344
- [10] Flower R T, Vane J R. Inhibition of prostaglandin synthesis in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol. *Nature*, 1972, 240: 410~411
- [11] Xie W L, Chipman J G, Robertson D L, et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin: Synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 2692~2696
- [12] Miyamoto T, Ogino N, Yamamoto S. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J Biol Chem*, 1976, 251: 2629~2636
- [13] Dewitt D L, Smith W L. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 1412~1416
- [14] Vane J R, Bakhle Y S, Botting R M. Cyclo-oxygenase-1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1998, 38: 97~120
- [15] Needleman P, Isakson P C. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol*, 1997, 24 (Suppl 49):6~8
- [16] 黄毅岚, 杨 虹. 非甾体抗炎药的研究进展. 泸州医学院学报, 2002, 25(5):447-448
- [17] 刘 琨, 马桂林, 黎文志. 选择性环氧酶-2 抑制剂的构效关系和研究进展. 河北医科大学学报, 2003, 24(3):176~179
- [18] 王振刚. 非甾体抗炎药物在中国的应用. 中国医刊, 2004, 39(5): 13~16
- [19] Amit S K, Alan B M, Brendan C C, et al. Ester and amide derivatives of the nonsteroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Med Chem*, 2000, 43(15): 2860~2870
- [20] Hawkey C J. COX-2 inhibitor. *Lancet*, 1999, 353(9149): 307~314
- [21] 谢 健, 赵晓林. 新型非甾体抗炎药——环氧合酶-2 特异性抑制剂. 中华现代医药, 2002, 12(6): 434~435
- [22] 章元沛. 环氧合酶-2 特异性抑制剂非甾体抗炎药的研究进展. 国外医学药学分册, 2001, 28(5): 285~289
- [23] 张玲玲, 丁长海, 沈玉先, 等. 新一代 COX-2 抑制剂氯美昔布. 中国药理学通报, 2003, 19(2): 238~240
- [24] 封宇飞, 雷 静, 吕俊玲, 等. 特异性环氧合酶-2 抑制剂——帕瑞昔布. 中国临床药理学杂志, 2003, 19(3): 207~210
- [25] 施 文, 王永铭. 环氧酶(COX)家族的生物学研究进展. 中国药学杂志, 2004, 39(4): 246~249
- [26] 张海港, 李晓辉. 环氧酶——研究与展望. 中国药理通讯, 2003, 20(2): 53
- [27] Willoughby D A, Moore A R, Colville P R. Cox-1, Cox-2 and Cox-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet*, 2000, 355(9204): 646~648
- [28] Vane J R, Botting R M. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 1998, 104(3A): 2S~8S
- [29] Christopher J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract: consensus and controversy. *Am J Med*, 2001, 110(1A):1S~3S
- [30] 颜文革, 张守芳. 非甾体抗炎药物及其作用机理进展. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(1): 64~68
- [31] 王尊元, 沈正荣. 非甾体抗炎药达布飞龙的合成. 浙江省医学科学院学报, 2003, 55:19~21

Cell: 精子干细胞成为新的“万能细胞”

日本京都大学教授筱原隆司领导的研究小组最近通过动物实验, 用精子干细胞制成像胚胎干细胞一样可生成各种器官和组织的细胞, 作为又一种“万能细胞”引起了广泛关注。

据《读卖新闻》29日报道, 筱原教授在实验中培养刚诞生的幼鼠的精囊细胞, 约一个月后出现了和胚胎干细胞形状相似的细胞, 筱原教授用培养胚胎干细胞的条件对这种细胞继续加以培养, 发现这种细胞不但发生了分化, 而且还出现了增殖现象, 细胞的性质和功能与胚胎干细胞相似。一旦改变培养条件, 就会分化成血液、心肌和血管细胞等。

筱原教授说, 与通过破坏受精卵培养胚胎干细胞相比, 用精子干细胞可培养成各种器官和组织与胚胎干细胞相似的细胞, 应用于研究和临床伦理问题更少。研究人员计划今后用成年老鼠的精子干细胞制成与胚胎干细胞相同的细胞。这一成果发表在2004年12月29日出版的美国 *Cell* 月刊上。

摘自“生物谷”