

## 选择性环氧酶-2 抑制剂的研究现状及应用评价

贺 巍,刘楚锋,黄昌全(第一军医大学珠江医院药剂科,广东 广州 510282)

**摘要** 选择性环氧酶(COX)-2 抑制剂可有效地治疗炎症,同时避免或减轻由于抑制 COX-1 而导致的毒副作用,有乐观的临床应用前景,但其不良反应亦不容忽视。寻找临床评价好的选择性 COX-2 抑制剂是当前非甾体类抗炎药物研究的重点。

**关键词** 环氧酶-2 抑制剂;非甾体类抗炎药物

中图分类号:R971.1 文献标识码:A 文章编号:1000-2588(2002)02-0184-03

### Current status of study on selective cyclooxygenase-2 inhibitors and evaluation of its application

HE Wei, LIU Chu-feng, HUANG Chang-quan

Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, China

**Abstract:** Selective cyclooxygenase-2 inhibitors has anti-inflammatory efficacy and can reduce the side effects and toxicity induced by inhibition of cyclooxygenase-1, thus can be widely used in clinical practice. However, the adverse effects of these drugs should be given their due attention. Currently, looking for better selective cyclooxygenase-2 inhibitors has become a hot topic in developing the non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** cyclooxygenase-2 inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory drugs

非甾体类抗炎药物(NSAIDs)是一大类具有抗炎、止痛和解热作用的非固醇类药物,临床上广泛用于急慢性炎症及疼痛的治疗。Vane 等<sup>[1]</sup>在 1971 年首次提出 NSAIDs 的疗效和毒副作用源于其对环氧酶(cyclooxygenase, COX)的抑制。后来的进一步研究发现 COX 存在两种异构体,即 COX-1 和 COX-2<sup>[2,3]</sup>,这两种酶的生理意义不同。COX-1 是结构酶,在正常情况下就有一定活性,其基本作用是维持机体的生理过程,保持内环境的稳定,例如在 COX-1 的催化下内皮细胞产生的 PG12 具有抗血栓作用,胃粘膜产生的 PGE2 等对粘膜起营养、修复与保护作用,防止溃疡的形成。而 COX-2 是诱导酶,早期认为生理状态下不存在于细胞内,只有受到多种因子刺激后,才在炎症细胞中表达,水平急剧增加,进而引起炎症部位 PGE2、PG12 和 PGE1 产量的增加,促进炎症反应和组织损伤。这样,选择性 COX-2 抑制剂就可有效的治疗炎症,同时避免或减轻由于抑制 COX-1 而导致的毒副作用。但近年来发现 COX-2 在前列腺、肺等器官以及正常肾脏皮质的致密斑及髓质间质细胞中也都有少量表达<sup>[4]</sup>。寻找 COX-2 选择性抑制剂已正成为 NSAIDs 研究的热点。本文对近年来选择性 COX-2 抑制剂的研究状况加以综述,并对其临床应用加以评价。

#### 1 选择性 COX-2 抑制剂的种类及特性

近几年,国内外一些大的制药公司都在积极进行选择选择性 COX-2 抑制剂的研究,且已发现了一些具有药用前景的化学实体。目前的 COX-2 抑制剂从结构上可分为二苯基取代芳环类、甲磺酰苯胺类和二叔丁基取代苯酚类等几大类,分述如下。

##### 1.1 二苯基取代芳环类

Dup697<sup>[5]</sup>由 Dupont 公司合成,具有消炎解热作用,并能缓解炎症诱致的疼痛,未见不良反应,也不抑制肾脏合成前列腺素。Searle 公司开发了一系列 SC 类化合物,如 SC-58125 和 SC-58635(又称 YM-177、celecoxib)等,其中 SC-58125 对多种慢性炎症均呈较强的口服活性,且对胃肠道毒副作用小于传统的 NSAIDs<sup>[6]</sup>;同样 celecoxib(塞来昔布)也具有与吲哚美辛等常规 NSAIDs 相当的抗炎活性,而胃肠道不良反应很少<sup>[7]</sup>,目前本品已被美国 FDA 批准上市。此外,与 celecoxib 结构类似的 JTE522 对 COX-2 的抑制作用比对 COX-1 的抑制作用强 1 176 倍,是迄今发现的选择性最高的 COX 抑制剂<sup>[8]</sup>;Rofecoxib(罗非昔布,又称 MK966)的解热作用与布洛芬相当,但对胃粘膜或十二指肠粘膜的损伤作用远较布洛芬或阿斯匹林轻<sup>[9]</sup>。

##### 1.2 甲磺酰苯胺类

NS-398 由 Taisho 药业公司开发,据 Futaki 等人<sup>[10]</sup>报道,大鼠口服本品 0.3~5 mg/kg·b.w.产生的抗炎镇痛活性与吲哚美辛相当,而一次口服 100 mg/kg·b.w.不会引起明显的胃肠损伤。由 Ciba-Geigy 公司开发

收稿日期:2001-11-16

基金项目:广东省科技计划项目(2001C30801)

作者简介:贺巍(1972-),女,湖南长沙人,1995年毕业于广东药学院,本科,药师,电话 020-85143552

的 CGP28238 具有强抗炎镇痛和解热活性<sup>[11]</sup>。Nimesulide(尼美舒利)也能抑制炎症组织内前列腺素的合成,而不抑制胃粘膜内前列腺素的合成,因而能缓解炎症症状,对骨关节炎、耳科等炎症病人的镇痛及解热作用不逊于其他 NSAIDs,而胃及十二指肠不良反应则较轻<sup>[12]</sup>。

### 1.3 二叔丁基取代苯酚类

对该类化合物研究报道相对较少,报道较多的 BF389 由 Biofer 公司开发,本品药效强而毒副作用低,这是由其较高的组织水平而较低的血浆浓度的药代动力学特征决定的<sup>[13]</sup>。此外,本类还包括 Warner-Lambert 公司开发的 PD-138387 和 PD-164387 等。

### 1.4 其他类

NSAIDs 中还有烯醇酸类的 Meloxicam(美洛昔康),也具有一定的 COX-2 选择性。临床试验显示,本品对骨关节炎等有明显疗效,作用与常规 NSAIDs 相当,而安全性优于后者<sup>[14,15]</sup>。该药 1996 年在南非首次上市。另外,对阿斯匹林进行结构改造得到了以 APHS 为代表的一类药,APHS 对 COX-2 的抑制作用比对 COX-1 的作用强 15 倍<sup>[16]</sup>。

## 2 选择性 COX-2 抑制剂的临床应用评价

### 2.1 药效

选择性 COX-2 抑制剂对类风湿性关节炎的疗效一开始就确定下来,这是因为 COX-2 在非感染性炎症的关节滑膜内的含量占有明显优势<sup>[17]</sup>;但后来发现滑膜内 COX-1 也过分表达,说明导致类风湿性关节炎的 PGs 不仅仅由 COX-2 调控<sup>[18]</sup>。临床上对类风湿性关节炎等疾病的治疗,Rofecoxib 和 Celecoxib 比传统的 NSAIDs 作用强<sup>[19,20]</sup>。

对于骨关节炎,由于其形成原因多种多样,所以选择性 COX-2 抑制剂一般不作为治疗该病的一线药物。然而,对 10 004 名患有骤发性骨关节炎的病人随机采用不同剂量的 Celecoxib、萘普生和安慰剂治疗,发现 Celecoxib 与萘普生具有相同的疗效,而安全性与安慰剂相似<sup>[21]</sup>;其他实验中也见到相同疗效<sup>[22,23]</sup>。Rofecoxib 也在实验中显示了与二氯酚酸相似的疗效,采用随机双盲法对 700 名患有膝和髋关节炎的患者服用 12.5 mg/d 或 25 mg/d 的 Rofecoxib 和 150 mg/d 的二氯酚酸治疗 26 周,发现两者疗效相似<sup>[24,25]</sup>。

目前正在研究选择性 COX-2 抑制剂是否能延迟、抑制或阻止胃肠道恶性肿瘤,特别是结肠恶性肿瘤的转移和扩散。Celecoxib 已被 FDA 批准用于治疗家族性腺瘤性息肉<sup>[26]</sup>。经动物实验和流行病学调查均发现,COX-2 表达于人直肠癌<sup>[27]</sup>,85%的人直肠癌组织 COX-2 的表达增加 2~50 倍,而 COX-1 的水平

无变化,经选择性 COX-2 抑制剂治疗后可见瘤块缩小或消失。推测其机制与药物抑制 COX-2 并使细胞出现程序死亡有关。此外,COX-2 还有望可抑制或阻止老年痴呆病的发生<sup>[28]</sup>。

### 2.2 安全性

COX-2 和 COX-1 三维结构的阐述为选择性 COX-2 抑制剂的安全性打下了理论基础。而在临床试验中,给健康志愿者口服相对高剂量的 Rofecoxib (25 mg/d 或 50 mg/d)结果显示与传统的 NSAIDs 相比,Rofecoxib 对胃粘膜前列腺素的产生没有抑制作用,也不导致小肠通透性的改变和胃肠道出血<sup>[29,30]</sup>。给健康志愿者口服 Rofecoxib 或 Celecoxib 与口服安慰剂相比,胃粘膜的变化呈现相同的结果<sup>[31,32]</sup>。对服用 Rofecoxib 的骨关节炎患者<sup>[33,34]</sup>和服用 Celecoxib 的类风湿性关节炎患者<sup>[19,20]</sup>进行 6 个月的观察,显示 Rofecoxib 和 Celecoxib 与传统的 NSAIDs 相比对胃粘膜的损伤明显减轻,与安慰剂组没有明显差异。

### 2.3 选择性 COX-2 抑制剂的毒副作用

NSAIDs 的毒副作用在选择性 COX-2 抑制剂仍然可见。COX-2 在肾脏的致密斑上表达,服用选择性 COX-2 抑制剂造成液体潴留的发生率与服用传统 NSAIDs 相同<sup>[35]</sup>。虽然用选择性 COX-2 抑制剂进行治疗时胃及十二指肠溃疡的发生率明显减少,但同时伴随消化不良的发生也是事实<sup>[36]</sup>,这种潜在地造成消化不良的机制已引起人们的广泛关注。此外,由于选择性 COX-2 抑制剂不能抑制血栓的形成和血小板的聚集,因而对伴有心血管疾病的患者使用时尤应注意。

选择性 COX-2 抑制剂的临床应用前景非常乐观,其疗效突出,往往超过预期的疗效,但其造成的液体潴留和消化不良等副作用仍不能忽略。为此,研制出疗效肯定、安全低毒的选择性 COX-2 抑制剂,是当前及今后 NSAIDs 研究工作的重点。

### 参考文献:

- [1] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs [J]. *Nat New Biol*, 1971, 231(25): 232-5.
- [2] Vane JR, Mitchell JA, Appleton I, et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(6): 2046-50.
- [3] Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease [J]. *FASEB J*, 1998, 12(12): 1063-73.
- [4] Longo WE, Damore LJ, Norton MB, et al. The role of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide and interleukin-1 stimulated enterocyte prostanoid formation [J]. *Mediators Inflamm*, 1998, 7(2): 85-91.
- [5] Gans KR, Galbraith W, Roman RJ, et al. Anti-inflammatory and safety profile of DuP 697, a novel orally effective prostaglandin synthesis inhibitor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990, 254(1): 180-7.
- [6] Reitz DB, Li JJ, Norton MB, et al. Selective cyclooxygenase inhibitors: novel 1,2-diarylcyclopentenes are potent and orally active

- COX-2 inhibitors [ J ] J Med Chem, 1994, 37(23): 3878-81.
- [ 7 ] Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, *et al.* Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4- [5- (4-methylphenyl)-3- (trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzene sulfonamide (SC-58635, celecoxib) [ J ] J Med Chem, 1997, 40(9):1347-65.
- [ 8 ] Hussey HJ, Tisdale MJ. Effect of the specific cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on tumour growth and cachexia in a murine model [ J ] Int J Cancer, 2000, 87(1): 95-100.
- [ 9 ] Fischer SM, Lo HH, *et al.* Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, and indomethacin against ultraviolet light-induced skin carcinogenesis [ J ] Mol Carcinog, 1999, 25(4):231-40.
- [ 10 ] Futaki N, Arai I, Hamasaka Y, Hirschelmann R, *et al.* Selective inhibition of NS-398 on prostanoid production in inflamed tissue in rat carrageenan-pouch inflammation [ J ] J Pharm Pharmacol, 1993, 45(8): 753-5.
- [ 11 ] Hirschelmann R, Hentschel M, *et al.* CGP 28,238, a new potent non-steroidal anti-inflammatory agent: its relation to arachidonic acid metabolism [ J ] Agents Actions, 1991, 32(1-2): 54-5.
- [ 12 ] Cullen L, Kelly L, Connor SO, *et al.* Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man [ J ] J Pharmacol Exp Ther, 1998, 287(2): 578-82.
- [ 13 ] Bendele AM, Benslay DN, Hom JT, *et al.* Anti-inflammatory activity of BF389, a Di-T-butylphenol, in animal models of arthritis [ J ] J Pharmacol Exp Ther, 1992, 260(1): 300-5.
- [ 14 ] Engelhardt G, Bogel R, Schnitzer C, *et al.* Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part II. *In vivo* findings [ J ] Biochem Pharmacol, 1996, 51(1): 29-38.
- [ 15 ] Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, *et al.* Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance [ J ] Inflamm Res, 1995, 44(10): 423-33.
- [ 16 ] Kalgutkar AS, Kozak KR, Crews BC, *et al.* Covalent modification of cyclooxygenase-2 (COX-2) by 2-acetoxyphenyl alkyl sulfides, a new class of selective COX-2 inactivators [ J ] J Med Chem, 1998, 41(24): 4800-18.
- [ 17 ] Crofford LJ. COX-2 in synovial tissues [ J ] Osteoarthritis Cartilage, 1999, 7(4): 406-8.
- [ 18 ] Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions [ J ] J Rheumatol, 1997, 24( Suppl): 4915-9.
- [ 19 ] Simon LS, Weaver AL, Graham DY, *et al.* Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial [ J ] JAMA, 1999, 282(20): 1921-8.
- [ 20 ] Emery P, Zeidler H, Kvien TK, *et al.* Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison [ J ] Lancet, 1999, 354(9196): 2106-11.
- [ 21 ] Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, *et al.* Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial [ J ] Mayo Clin Proc, 1999, 74(11): 1095-105.
- [ 22 ] Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, *et al.* Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib [ J ] Pharmacotherapy, 1999, 19(11):1269-78.
- [ 23 ] Zhao SZ, Dedhiya SD, Verburg K, *et al.* Celecoxib 200 mg administered once-a-day or in split doses has equal impact on health-related quality of life (HRQOL) of patients with osteoarthritis (OA) [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(Suppl): 297-9.
- [ 24 ] Ehrlich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, *et al.* Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib [ J ] J Rheumatol, 1999, 26(11): 2438-47.
- [ 25 ] Woolf E, Fu I, Matuszewski B. Determination of rofecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, in human plasma using high-performance liquid chromatography with post-column photochemical derivatization and fluorescence detection [ J ] J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1999, 730(2): 221-7.
- [ 26 ] Steinbach G, Lynch PM, Phillips R, *et al.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis [ J ] N Engl J Med, 2000, 342(26):1946-52.
- [ 27 ] Kutchera W, Jones DA, Matsunami N, *et al.* Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect [ J ] Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(10): 4816-20.
- [ 28 ] Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984 [ J ] Mayo Clin Proc, 1998, 73(10):951-5.
- [ 29 ] Sawaoka H, Tsuji S, Tsujii M, *et al.* Involvement of cyclooxygenase-2 in proliferation and morphogenesis induced by transforming growth factor alpha in gastric epithelial cells [ J ] Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1999, 61(5):315-22.
- [ 30 ] Bjarnason I, Macpherson A. A randomized, double-blind, crossover comparative endoscopy study on the gastroduodenal tolerability of a highly specific cyclooxygenase-2 inhibitor, flosulide, and naproxen [ J ] Scand J Gastroenterol, 1997, 32(2):126-30.
- [ 31 ] 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 [ J ] Arthritis Rheum, 1998, 41(9):1591-602.
- [ 32 ] Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, *et al.* Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen [ J ] Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13(6): 761-7.
- [ 33 ] Laine L. Effect of the COX-2 specific inhibitor (C-2SI) rofecoxib on ulcer formation: a double-blind comparison with ibuprofen and placebo [ J ] Gastroenterology, 1999, 116(Suppl): 29-32.
- [ 34 ] Hawkey C, Simon T, Beaulieu A, *et al.* Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [ J ] Arthritis Rheum, 2000, 43(2): 370-7.
- [ 35 ] Cheng HF, Wang JL, Zhang MZ, *et al.* Angiotensin II attenuates renal cortical cyclooxygenase-2 expression [ J ] J Clin Invest, 1999, 103(7): 953-61.
- [ 36 ] Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, *et al.* Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs [ J ] JAMA, 1999, 282(20): 1929-33.