

抗炎药物的研制——环氧合酶的适度抑制策略

郭宗儒*

(中国医学科学院·中国协和医科大学 药物研究所, 北京 100050)

关键词: 抗炎药物; 环氧合酶; 适度抑制

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513 - 4870(2005)11 - 0967 - 03

Innovation of anti-inflammatory drugs —— strategy of moderate inhibition of cyclooxygenases

GUO Zong-ni*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Key words: anti-inflammatory drugs; cyclooxygenases; moderate inhibition

1 由来

罗非昔布 (rofecoxib) 为选择性环氧合酶 -2 (COX-2) 抑制剂, 由默克公司研发, 以商品名万络于 1999 年上市, 临床上治疗骨关节炎和风湿性关节炎。数年来与辉瑞公司的新药塞来昔布 (celecoxib, 商品名西乐葆) 并驾称雄于抗炎药物市场, 年销售额各达 30 亿美元。然而好景不长, 罗非昔布因引起心血管事件于 2004 年 9 月被迫撤出市场, 尽管美国 FDA 的专家以微弱多数肯定了抗炎效果, 但元气大伤, 已无回天之力。

罗非昔布事件还引发了深层次问题: 对 COX-2 是否适于抗炎药物靶标以及对整个非甾体抗药物的安全性提出了质疑, 从而导致要求 21 种抗炎药物在说明书中明确标示出对胃肠道或心血管系统不良反应。如此“大面积”地检讨一类药品的安全性, 在药物发展史上是少见的。问题的根源是什么呢? 这要从环氧合酶 (COX) 抑制剂的作用机理谈起。

2 环氧合酶 -1 和 -2 相互制约而存在

环氧合酶 (COX) 的作用是催化花生四烯酸 (AA) 生成一系列前列腺素和血栓素反应的重要酶系。在 COX 作用下, AA 转变成前列腺素前体 PGH_2 ,

后者进一步转化成前列腺素 PGD_2 , PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGI_2 和血栓素 A_2 。其中 PGE_2 和 PGI_2 具有保护胃黏膜和维持肾脏对体液的调节作用。炎症细胞也产生 PGE_2 , 致敏疼痛中枢末梢, 增加血流引起组织红肿等炎症。抑制 COX 催化产生前列腺素是非甾体抗炎药的共同作用机制^[1]。

迄今已知 COX 有 3 种亚型: COX-1, COX-2 和 COX-3, 本文拟就 COX-1 和 COX-2 的作用和二者关系, 讨论这类抑制剂的作用特征, 并由此提出研制新型抗炎药物的设想。

20 世纪 90 年代在炎症细胞中发现 COX-2^[2], 人们认为是在炎症细胞中产生的诱导性酶。COX-1 是构成性酶, 维持正常生理功能。传统的非甾体抗炎药 (NSAIDs) 同时抑制 COX-1 和 COX-2, 而且大都对 COX-1 抑制更强, 减少了 PGE_2 等前列腺素的形成, 以致在发挥抗炎作用的同时, 引起胃肠道损伤^[3], 这是 NSAIDs 重要的毒副作用, 也是研制 COX-2 抑制剂的主要原因。

当初认为, COX-1 和 COX-2 分别是有利和有害性酶, “泾渭分明”, 因而高选择性地抑制 COX-2 必然是无消化道不良反应的优良抗炎药。塞来昔布和罗非昔布等选择性 COX-2 抑制剂就是在这种背景下研制成功的新型抗炎药。

实际上, COX-2 并非只是诱导性酶, 它也是构成性酶, 履行正常的生理功能, 例如在内皮细胞中催化

收稿日期: 2005-08-23.

* 通讯作者 Tel / Fax: 86 - 10 - 83155752,
E-mail: zrguo@imm.ac.cn

生成的 PGH_2 , 进而被前列环素合成酶催化生成 PGI_2 , PGI_2 具有舒张血管、降低血压和抑制血小板聚集作用^[4,5]。Waener 和 Mitchell^[6] 因此提出构成性 COX-2 负责血液循环中 PGI_2 的生成, 而诱导性 COX-2 与炎症和发热相关。

另一方面, 血小板中只有 COX-1 催化生成 PGH_2 , 后经血栓素合成酶转变成血栓素 A_2 (TXA_2), 后者有引发血小板、凝血和收缩血管作用。前列环素 (PGI_2) 是以内皮细胞中 COX-2 和 COX-1 催化由 PGH_2 为前体生成的, 自血管壁释放出来, 有抑制血小板聚集和扩张血管作用。在正常情况下, 具有舒张血管和阻止血栓形成作用的 PGI_2 与收缩血管引发血栓形成的 TXA_2 相互制约, 维持体内的平衡, 图 1 是该过程的示意图。倘若抑制了 PGI_2 的生成而不降低 TXA_2 水平, 会导致血栓的形成^[7]。

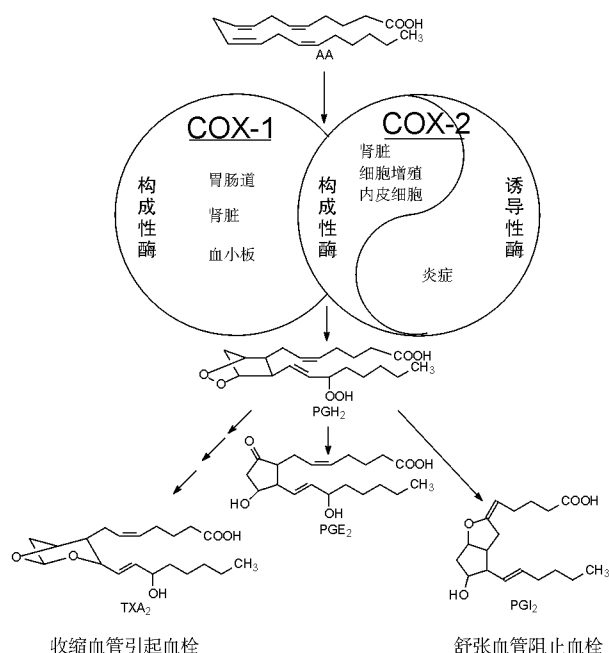


图 1 环氧合酶产生前列腺素和血栓素的示意图

临床试验证明, 塞来昔布等 COX-2 抑制剂的胃肠道副作用都较小, 在治疗剂量下, 对 COX-1 不抑制或较少的抑制是胃肠道副作用小的原因^[8]。

3 过分抑制环氧合酶-2 的危险

然而, 高选择性地抑制 COX-2, 会阻止 PGI_2 的合成, 降低血循环中的 PGI_2 水平, 因而增加了发生血栓的危险, 也会因抑制肾脏 COX-2 活性, 引起体液的失衡而水肿。研究发现 COX-2 选择性抑制剂的主要副作用有: 诱导血栓形成、对心血管系统造成不良影响、诱导肾炎、延迟溃疡的愈合和影响排卵和分娩等^[9,10]。

Bombardier 等^[11] 进行了有 8 076 例骨关节炎患者参加的临床研究, 结果表明, 罗非昔布治疗组患血栓性心血管病的比例是萘普生治疗组的 2.38 倍。而 Silverstein 等^[12] 观察了塞来昔布对 8 059 例患者的不良反应, 结果表明, 塞来昔布导致的血栓性心血管病的危险与布洛芬和双氯芬酸相比没有显著差异, 这说明罗非昔布和塞来昔布虽然都是 COX-2 抑制剂, 但不良反应有显著性差异, 这可能是因为罗非昔布对 COX-2 的选择度比塞来昔布大的缘故^[12]。

4 对环氧合酶-2 和-1 的适度抑制是研制抗炎药物的准则

COX-2 选择性抑制剂既可发挥抗炎镇痛作用, 又避免或减轻了胃肠道毒副作用, 同时对癌症和老年痴呆等病症有预防和治疗作用, 有巨大的临床应用价值。但是长时间大剂量服用高选择性抑制剂, 会引起心血管和肾脏等方面的毒副作用, 所以, COX-2 是个双刃剑靶标^[13]。

理想的抗炎药物的发展方向, 不应追求更高的选择性, 而是对 COX-2 的适度的选择性抑制, 就抑制程度而言, 与 COX-1 的选择度为 5 ~ 50 倍可能是适宜的, 塞来昔布、依托度酸和美洛昔康的选择度 (分别是 30, 13 和 25) 在这一范围, 其临床表现都比较好^[8]。笔者基于 Wamer 等^[3] 发表的常用非甾体抗炎药对体外白细胞的 COX-1 和 COX-2 抑制作用 (IC_{80}) 的数据, 计算了这些药物的选择性作用 ($COX-1-IC_{80} / COX-2-IC_{80}$), 见表 1。比值小于 1, 对 COX-1 的抑制强于 COX-2, 临床表现的不良反应为胃肠道刺激和损伤; 比值过高有引发心血管事件的危险, 罗非昔布因具有过高的选择性, 长时间和大剂量应用, 明显地增加了心血管疾患的危险, 导致被淘汰的后果。而塞来昔布由于不是高选择性抑制剂, 仍在临床应用。

表 1 一些抗炎药物对白细胞 COX-1 和 COX-2 抑制作用

药物	IC_{80} (COX-1 / COX-2)	药物	IC_{80} (COX-1 / COX-2)
酮咯酸 (ketorolac)	0.003 4	非诺洛芬 (fenopofen)	1.0
氟比洛芬 (flubipofen)	0.02	吡洛昔康 (piroxicam)	2.13
酮基布洛芬 (ketoprofen)	0.17	双氯芬酸 (diclofenac)	4.3
吲哚美辛 (indomethacin)	0.23	塞来昔布 (celecoxib)	9.1
萘普生 (naproxen)	0.33	美洛昔康 (meloxicam)	11.0
布洛芬 (ibuprofen)	0.38	依托度酸 (etodolac)	>20
托美丁 (tolmetin)	0.38	罗非昔布 (rofecoxib)	>20

本文提出的适度抑制, 系指在抑制炎症组织的

COX-2前提下,不抑制正常组织的 COX-2,或在抑制 COX-2的同时,对 COX-1 有适度抑制作用,从而在治疗炎症同时,维持正常组织中 COX-1 和 COX-2 功能上的平衡,避免或减少药物对胃肠道刺激和心血管的不良反应。用计算机分子模拟方法设计抑制剂,虽然可通过调整结构对适度抑制作出预测,但由酶水平过渡到细胞和整体动物实验,有许多未知的生物学因素,以致尚难以确定准确的适度范围,例如,这两种酶在组织内的分布是不同的,不同药物在各种组织中的分布也各异,因而用体外实验得到的相对选择性数据未必能够在人体内展现。其次,用啮齿动物虽然可以评价化合物对胃肠道的刺激作用,但尚无因抑制 COX-2 导致心血管障碍的模型和评价方法。倘能够建立实时的方便检测动物血液中 PGE₂ 和 TXA₂ 的水平,并与病理学检查相结合,或许是确定“适度抑制”的一种方法,当然由动物过渡到人体,还会有种属间差异的问题。此外,即使使用体外方法评价选择性程度,也会因 COX 酶的材料来源不同有很大差异,也给制定所谓“适度”标准带来困难。随着实验室研究和临床数据和经验的积累,相信会研制出新型安全有效的抗炎药物。

References

- [1] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs [J]. *Nat New Biol*, 1971, **231**(25): 232 - 235.
- [2] Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, *et al*. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**(7): 2692 - 2696.
- [3] Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, *et al*. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenases-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with gastrointestinal toxicity: A full *in vitro* analysis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(13): 7563 - 7568.
- [4] FitzGerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations [J]. *Am J Cardiol*, 2002, **89**(6A): 26D - 32D.
- [5] Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, *et al*. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney [J]. *Kidney Int*, 2002, **61**(4): 1210 - 1219.
- [6] Waener TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(21): 13371 - 13373.
- [7] Vane JR. Biomedicine. Back to an aspirin a day? [J]. *Science*, 2002, **296**(5567): 474 - 475.
- [8] Tacconelli S, Capone ML, Patrignani P. Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors [J]. *Curr Pharm Des*, 2004, **10**(6): 589 - 601.
- [9] Mitchell JA, Akaracereenont P, Thiemermann C, *et al*. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**(24): 11693 - 11697.
- [10] de Leval X, Delarge J, Somers F, *et al*. Recent advances in inducible cyclooxygenase (COX-2) inhibition [J]. *Curr Med Chem*, 2000, **7**(10): 1041 - 1062.
- [11] Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al*. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group [J]. *New Engl J Med*, 2000, **343**(21): 1520 - 1528.
- [12] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, *et al*. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study [J]. *J Am Med Ass*, 2000, **284**(10): 1247 - 1255.
- [13] Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs [J]. *Can Med Assoc J*, 2002, **167**(10): 1131 - 1137.