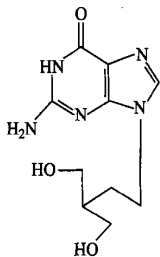
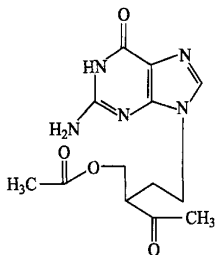


2.2.4 泛昔洛韦 (famciclovir, FCV) 是开环鸟苷喷昔洛韦 (penciclovir, PCV) 的前药, 于 1994 年被 FDA 批准为抗疱疹药物。



喷昔洛韦



泛昔洛韦

泛昔洛韦在体内水解成喷昔洛韦后首先由病毒的腺苷激酶转换成相应的单磷酸形式, 然后再在正常细胞酶作用下进一步转化成二磷酸和三磷酸形式。最终形成的三磷酸形式是此类药物的活性形式, 可以作为病毒 DNA 聚合酶抑制剂而发

挥其抗病毒活性。比较 FCV 与 3TC 治疗 100 例 CHB 亚洲患者的疗效, 用药 12 周时, HBV DNA 载量下降程度, FCV 明显不如 3TC。FCV 在临床试验治疗肝移植及免疫功能正常 HBV 感染患者时, 较 3TC 更易产生耐药, 发生耐药突变的位置与 3TC 不同。

#### 【参考文献】

- [1] 中华医学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 世界临床药物, 2006, 27 (2): 70-75
- [2] 董铭心, 赵国铭. 抗乙型肝炎病毒药物的研究进展. 国外医学药学分册, 2004, 31 (5): 296-298
- [3] 陶佩珍. 核苷类抗乙型肝炎病毒药物进展. 中国抗感染化疗杂志, 2004, 4 (1): 57-62
- [4] 何军林. 抗病毒药物研究进展. 国外医学药学分册, 1996, 23 (6): 321-326

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0007-06

## 乙型肝炎病毒感染的临床免疫学应答特点和疾病转归

【作者】 段学章 王福生

解放军第 302 医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R512.603

【文献标识码】 B

人体感染乙型肝炎病毒 (HBV) 后, 病毒、肝细胞和人体的免疫应答 3 者之间相互作用, 从而影响临床乙肝的病程进展。根据慢性 HBV 感染者的免疫应答特点, 在临床上可表现为免疫耐受期、免疫活跃期和免疫稳定期。不同时期的免疫特点、体内的病毒水平和肝脏损伤的程度均不相同。它们的特点分别是: ①免疫耐受期: 如患者持续处于耐受期, 外周血 HBV 病毒量高, 但肝脏病理学结果显示, 患者没有或仅有极轻微的肝损伤; ②免疫活跃期: 患者免疫系统对 HBV 蛋白抗原开始识别, 临

床上会有 2 种结果, 一种是外周血病毒量下降, 伴随肝组织的损伤而后进入免疫稳定期, 另外一种则是持续性的免疫活跃造成肝损伤持续进行, 最后发展为肝硬化甚至肝癌; ③免疫稳定期则是较低的病毒载量和稳定的肝功能为特征。

总之, 人体针对 HBV 的免疫反应不同, 决定了不同的临床类型和转归, 包括急性肝炎和慢性肝炎。抗病毒的免疫应答一方面可控制病毒的复制或清除病毒, 使部分患者达到临床恢复和产生保护性的免疫应答; 另一方面免疫细胞和细胞因子参予的

炎症反应导致部分慢性乙肝患者的肝脏损伤和坏死,持续性的损伤可导致肝硬化和肝细胞癌等病变。因此阐明 HBV 感染后免疫学应答的特点和临床转归,对新治疗方法的发现、治疗时机、方案的选择、治疗效果及预后的判断具有重要的临床意义。

## 1 慢性乙型肝炎患者的免疫特点

人体抗 HBV 的免疫应答可分为天然免疫和获得性免疫 2 种类型。后者可进一步分为细胞免疫、体液免疫。在慢性乙型肝炎病人体内,抗病毒的免疫功能低下或免疫耐受,主要表现为 CD8+T 细胞对病毒抗原的耐受、树突状细胞功能的低下、CD4 细胞功能缺陷等。它们的主要表现如下:

### 1.1 CD8+T 细胞对病毒抗原耐受

乙肝、丙肝病毒慢性感染患者细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 反应降低,即可识别的抗原谱及对各个病毒抗原成分的反应强度都降低。急性 HBV 感染的黑猩猩产生强的 CTL 反应,而那些慢性感染者则大大降低了 CTL 反应,但保持正常的体液免疫反应。研究发现慢性感染黑猩猩 CTL 反应降低与 CTL 识别部位的变异有关<sup>[1]</sup>,这些发现证明 CTL 是清除病毒的主要效应细胞。在慢性感染中,首先是 HBV/HCV 特异性 CD8+T 细胞失能,对病毒抗原刺激无应答;其次是 CD4+CD25+调节细胞抑制 CD8+T 细胞对病毒抗原的反应<sup>[2]</sup>。

### 1.2 CD4 辅助 T 细胞功能缺陷

CD4+T 细胞辅助产生抗病毒的 CD8+CTL 和抗体,该细胞的持续活性是机体自动清除病毒感染重要标志。很多 HCV 急性感染个体最终发展为慢性感染似乎由于缺乏 CD4 辅助 T 细胞反应,而在那些从血清中清除 HCV RNA 患者中可检测到 HCV 特异性 CD4+T 细胞增多<sup>[3]</sup>,在病毒血症永久性反弹之前病毒特异性 CD4+T 细胞的数量开始下降。这些结果意味着慢性 HCV 感染并不是由于初始 CD4+T 细胞启动及扩增的缺乏,而是由于无法维持记忆性 CD4+T 细胞反应。CD4+T 细胞功能下降也能导致 CTL 反应受破坏。

### 1.3 树突状细胞 (DC) 缺陷

无论是 HCV 还是 HBV 慢性感染患者,其专职抗原递呈细胞-树突状细胞的数量和功能都被降低<sup>[4]</sup>,髓样树突状细胞无法产生 IL-12,不能够启动 I 型辅助 T 淋巴细胞及特异性 CTL 反应,类浆细胞样前体 DC 细胞 (pDC) 产生 IFN- $\alpha$  及启动 I 型辅助 T 淋巴细胞的能力受破坏。

## 2 HBV 感染的天然免疫应答特点和临床转归

HBV 感染人体后存在一较长的潜伏期,4~8 周后病毒开始大量复制,此后的 1~2 周病毒量可达到  $10^9 \sim 10^{10}$  拷贝/mL,大部分肝细胞均被病毒感染。天然免疫在此期间起重要的作用。在感染初期的几分钟到几小时,天然免疫重要组成因素的 NK、NKT 细胞即可产生 IFN- $\gamma$ ,杀死感染 HBV 的肝细胞<sup>[5]</sup>。而慢性乙型肝炎的模型则缺乏急性期的反应,不能启动获得性免疫。因此,激活天然免疫是控制 HBV 感染的关键因素。而且,天然免疫在病毒清除过程中的效率非常高,复制高峰期的病毒中,80%被天然免疫的作用清除,而后才出现抗原特异性的 CD8+T 细胞作用和肝损伤。在 HBV 感染的开始阶段,许多研究证实,IFN- $\gamma$  的产生和维持由 NK 和 NKT 细胞完成<sup>[6]</sup>,NKT 细胞可通过直接的抗原识别,应激信号的表达或者 DC 的作用得到活化。黑猩猩模型感染 HBV 后,体内 NK 和 NKT 细胞在急性乙肝早期即发挥作用,是早期感染的 IFN- $\gamma$  的主要来源,IFN- $\gamma$  导致快速抑制 HBV 的复制和病毒特异性及非特异性细胞的聚集<sup>[7,8]</sup>。

而慢性乙肝患者机体天然免疫的功能较低下,NK/NKT 细胞的功能呈下降趋势。利用 HBV 转基因鼠模型研究发现,HBV 转基因鼠伴有 NKT 细胞暂时性从肝脏迅速消失,提示 NKT 细胞的激活能够抑制 HBV 的复制<sup>[6]</sup>。

DC 在早期感染中的作用也非常关键。天然免疫启动后释放的 IFN- $\gamma$ ,和活化的 NK 细胞 (NK-DC 之间的 cross-talk),促使 DC 细胞成熟,然后 DC 启动抗原特异性的细胞免疫和体液免疫反应。HBV 感染过程中,是否存在类似的机制以及作用如

何,尚需进一步研究。关于 HBV 病毒本身能否感染 DC,目前的资料倾向于 HBV 能够感染 DC,而感染后 DC 的功能也受到影响<sup>[9,10]</sup>。

此外,作为 DC 亚群的 II 型树突状细胞 (type 2 pre-dendritic cells, pDCs) 的作用值得关注, pDCs 最早由 Liu<sup>[11]</sup>鉴定成功,也称为干扰素产生细胞 (interferon producing cells, IPCs),它典型的细胞表面标志为谱系标志阴性, CD4 阳性、HLA-DR 阳性和 CD123 阳性。在机体受到病毒感染的过程中 pDCs 能产生大量干扰素 (IFN),是抗病毒非特异性免疫最重要的效应细胞之一。IFN 在非特异性免疫中发挥的重要作用,具体作用表现为抑制新的 HBV 壳核的形成,使已经形成的壳核稳定性下降,降解 HBV RNA。而且, NKT<sup>[12]</sup>细胞和 T 细胞<sup>[13]</sup>参与其中。pDCs 可能还有较弱的抗原提呈功能,在接受抗原刺激后可以转化为成熟的 DC 细胞,促进辅助性 T 细胞向 TH2 转化,并分泌有促进体液免疫反应的作用。在慢性肝炎病人体内存在着不同程度的 pDCs 数量和功能的下降,后者是机体发生机会性感染的必要条件<sup>[10]</sup>。pDCs 还有可能通过释放相关的细胞因子、趋化因子以及提高合适抗原,从而调节 NK、T 细胞和 B 细胞应答的强度、持续时间和这些免疫细胞反应的质量。因此增强 pDCs 细胞的功能及增加其数量可以克服 IFN 抗性并促进抗病毒获得性免疫反应。

### 3 乙肝特异性免疫应答特点和临床转归

人体针对 HBV 的特异性的免疫应答包括细胞免疫和体液免疫 2 个方面。关于体液免疫, HBcAg-特异性的 IgM 是早期感染的一个标志,而针对 HBeAg 和 HBsAg 抗体的出现标志着感染朝有利的方向转化, HBsAg-特异性的抗体能中和病毒,调节保护性免疫, HBcAg-特异性的 IgG 和 HBsAg-特异性的抗体在疾病恢复后可维持终生。但急性或慢性 HBV 感染均有较强和持续性的抗体反应。因此,细胞免疫在乙型肝炎发病机制中有更为重要的作用。T 细胞免疫尤其 CTL 反应在病毒清除中起主要的作用。

急性自限性乙型肝炎患者体内如外周血中,针对 HBV 多个抗原的 T-细胞反应很强,这些反应包括:受 MHC-II 类抗原限制的 CD4+T 细胞和受 MHC-I 类限制的 CD8+T 细胞。针对 HBV 多个抗原的 CD8+T 细胞反应可针对多个表位,包括 C、P、E 蛋白。发现很强的辅助性 T 细胞反应可针对 C 和 P 蛋白<sup>[14,15]</sup>。而 HBV 感染慢性化的结果是肝内和外周血 CD4+ 的辅助性 T 细胞和 CD8+ CTL 数量的不断降低,不能或很少产生保护性抗体。慢性乙肝的感染者体内有大量的病毒抗原可删除或使体内的 T 细胞和 B 细胞发生免疫耐受。如 HBV 转基因小鼠体内的 HBeAg,被证实能够删除体内的 Th1 细胞,使小鼠体内表现为 Th2 类型,体内存在的 CD8+T 细胞出现了功能和数量的变化,比如不能结合 HLA-四聚体<sup>[16]</sup>,表明 CTL 的功能出现了异常。上述情况是乙肝感染慢性化的原因还是结果目前仍不清楚,如果是原因,问题在于如何诱导出慢性肝炎体内的多表位、较强的 T 细胞反应,如果是结果,还需要寻找什么原因导致了这样的结果。慢性乙肝特异性免疫功能的质量和数量的逐渐低下对体内的病毒群有很大的影响,慢性患者不能快速控制感染,体内就会出现逃避 T-细胞和 B 细胞攻击的变异株病毒,慢性乙肝患者体内可检测到各种各样的 HBV 逃避株。然而,有关急性肝炎的免疫学数据主要是由黑猩猩的动物模型实验中获得的,缺乏临床急性肝炎病人的免疫学研究,后者应该是下一步工作的重点之一。

对 CTL 杀伤肝细胞和导致肝细胞清除机制的研究资料主要来源于 HBV 转基因小鼠模型。转基因小鼠对体内 HBV 的抗原表现为免疫耐受状态,但输入同源小鼠针对 HBV 的 CTL 后,转基因小鼠出现急性肝炎的表现。输入的 CTL 数量较少,而被杀死的肝细胞数量大,后者不足以造成大量的肝细胞损伤。这就提示,继发的抗原非特异性的炎症反应在输入 CTL 后得以启动。这些因子包括 TNF- $\alpha$ 、自由基和蛋白酶<sup>[17]</sup>。近期的研究证实,CTL 的后续效应,主要包括 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ ,具有抗病毒作用

而不损伤肝细胞,而针对 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的抗体可阻断上述作用。在自然感染的过程中,上述非杀伤性的抗病毒作用比较重要。

HBV 感染还有一个特点是溶解机制的存在<sup>[18]</sup>,转基因小鼠模型显示,CD8+T 细胞有能力以非细胞溶解的方式从肝细胞中清除病毒。巨噬细胞、NKT 细胞和 HBV-非特异性的 T 细胞也参予其中<sup>[19-22]</sup>。

#### 4 抗慢性乙肝的免疫学应答需要深入研究的问题

##### 4.1 pDC 抗肝炎病毒作用的研究

目前对 pDCs 的起源及它在体内抗肝炎病毒功能还是一个谜。例如在乙肝病人体内 pDCs 与 mDC 的相互关系如何,是否 pDCs 是成熟 DCs 的前体,经分化发育成熟后具备抗原提呈功能?这仍是一个重要的研究课题。一个关键问题是与 DCs 相比,pDCs 对免疫应答的贡献有多大?因此,在乙肝的临床免疫学研究中,上述问题可能是今后研究的方向<sup>[23]</sup>。

##### 4.2 调节性 T 细胞与乙肝免疫耐受的关系

调节性 T 细胞是 CD4+ CD25+ 的一群细胞,可维持一定时间的免疫记忆功能。有研究显示慢性乙肝患者调节性 T 细胞频率增加,抑制辅助性 T 细胞的功能,促使 HBV 感染的慢性化<sup>[24,25]</sup>。

##### 4.3 肝脏独特的免疫作用

当讨论 HBV-特异性的 T 细胞的诱导和效应功能时,必须考虑到如下的独特的肝脏因素:正常的未感染的肝脏维持着大部分的免疫耐受环境,肝内有大量的 T 细胞。目前,仍不知道这些免疫耐受的环境如何由肝内特异性的抗原提呈细胞(肝窦内皮细胞和枯否细胞)介导后转化为炎症环境,仍不清楚病毒性肝炎患者肝内存在的 T 细胞如何参与特异性免疫反应,是否 T 细胞的始动仅在淋巴结内进行,以及是否肝细胞在炎症条件下也能始动 T 细胞的免疫反应<sup>[26]</sup>,它们的免疫反应对肝内病毒的影响值得进一步研究。

##### 4.4 旁观淋巴细胞的作用

过继 HBsAg 特异性的 CD8+T 细胞给转基因小鼠可导致肝细胞内 HBV 非特异性的旁观淋巴细胞

(Bystander) 迅速聚集<sup>[27,28]</sup>,而过继的 HBsAg 特异性的 T 细胞只溶解少量的肝细胞,通过分泌细胞因子以非溶解方式下调 HBV 复制,当非特异性的化学因子介导的中性粒细胞、NK 细胞和活化的旁观淋巴细胞参与其中时,急性肝损伤的表现非常明显。有趣的是,通过失活巨噬细胞的方法或中和趋化因子或阻断中性粒细胞来源基质蛋白酶的方法可以减少抗原非特异性的单个核细胞和防止肝损伤,而且上述方法不影响 HBV 特异性的 CD8+T 细胞的非细胞溶解机制中的下调 HBV 复制功能,上述机制在急性肝炎中的抗原非特异性的反应中显示出有意义的作用,需要建立慢性肝炎的动物模型以明确是否上述机制参予了慢性肝损伤,如果这样的话,可以发展出抑制炎症的治疗方法,防止慢性肝炎的长期炎症造成的并发症如肝硬化甚至肝细胞癌。

##### 4.5 体内残留 HBV DNA 的可能作用

尽管急性乙肝的临床恢复后可产生终生的保护性免疫,但恢复期的患者,在细胞免疫和体液免疫的控制之下,外周血中仍有少量的病毒存在,而少量患者如果接受肿瘤的化疗,免疫功能受到损伤,HBV 可重新激活。而且,这样的患者如果捐赠器官,可将 HBV 传染给服用免疫抑制剂的患者。HBV 复制体不仅存在于肝脏,在肝外组织中也可发现,后者可有助于低水平的 HBV 感染。可能这些微量的病毒有助于维持 HBV 特异性的免疫。但相反的观点认为,即使抗体降到检测不到的水平,抗原特异性的 T 细胞和 B 细胞提供的免疫记忆足以使提供快速的回忆反应。

因此,全面深入地了解慢性肝炎是机体内的免疫状态和抗病毒机制、特点,尤其是阐明体内天然的和特异性免疫反应的协同抗病毒作用以及它们与慢性病毒性肝病的严重程度和病程进展的关系,有助于建立有效的临床免疫治疗方案,从而促进病人的康复。

#### 【参考文献】

- [1] Erickson AL, Kimura Y, Igarashi S, et al. The outcome of hepati-

- tis C virus infection is predicted by escape mutations in epitopes targeted by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*, 2001, 15: 883-895
- [2] Xu DP, Fu JL, Jin L, et al. Circulating and liver resident CD4+ CD25+ regulatory T cells actively influence the antiviral immune and disease progression in patients with hepatitis B. *J Immunology*, 2006, 177 (1)
- [3] Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4 (+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology*, 1999, 117: 933-941
- [4] Wang FS, Xing LH, Liu MX, et al. Dysfunction of peripheral blood dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2001, 7: 537-541
- [5] Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology*, 2000, 32: 129-134
- [6] Baron JL, Gardiner L, Nishimura S, et al. Activation of a non-classical NKT cell subset in a transgenic mouse model of hepatitis B virus infection. *Immunity*, 2002, 16: 583-594
- [7] Kakimi K, Lane TE, Chisari FV, et al. Cutting edge: inhibition of hepatitis B virus replication by activated NK T cells does not require inflammatory cell recruitment to the liver. *J Immunol*, 2001, 167: 6701-6705
- [8] Kakimi K, Lane TE, Wieland S, et al. Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med*, 2001, 194: 1755-1766
- [9] Duan XZ, Zhuang H, Wang M, et al. Decrease number and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic HBV infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2005, 20: 234-242
- [10] Duan XZ, Wang M, Li HW, et al. Decreased frequency and function of circulating plasmacytoid dendritic cells (pDC) in Hepatitis B virus infected humans. *Journal of Clinical Immunology*, 2004, 24: 637-646
- [11] Liu YJ. IPC: Professional Type 1 Interferon-Producing Cells and Plasmacytoid Dendritic Cell Precursors. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 275-306
- [12] Kakimi K, Lane TE, Chisari FV, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by activated NK T cells does not require inflammatory cell recruitment to the liver. *J Immunol*, 2001, 167: 6701-6705
- [13] Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*, 1996, 4: 35-36
- [14] Penna A, Artini M, Cavalli A, et al. Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Clin Invest*, 1996, 98: 1185-1194
- [15] Thimme R, Wieland S, Steiger C, et al. CD8 (+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol*, 2003, 77: 68-76
- [16] Maini MK, Boni C, Lee CK, et al. The role of virus-specific CD8+ T Cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med*, 2000, 191: 1269-1280
- [17] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1118-1129
- [18] Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science*, 1999, 284, 825-829
- [19] Guidotti LG, Borrow P, Hobbs MV, et al. Viral cross talk: intracellular inactivation of the hepatitis B virus during an unrelated viral infection of the liver. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 1996, 93, 4589-4594
- [20] Pasquetto V, Guidotti LG, Kakimi K, et al. Host-virus interactions during malaria infection in hepatitis B virus transgenic mice. *J Exp Med*, 2000, 192: 529-536
- [21] Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med*, 2000, 192: 921-930
- [22] Tsui LV, Guidotti LG, Ishikawa T, et al. Posttranscriptional clearance of hepatitis B virus RNA by cytotoxic T lymphocyte activated hepatocytes. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 12398-12402
- [23] Zhang Z, Wang FS. Plasmacytoid dendritic cells act as the most competent cell type in linking antiviral innate and adaptive immune responses. *Cellular and Molecular Immunology*, 2005, 2: 411-417
- [24] Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, et al. Modulation of the CD8+-T-cell response by CD4+ CD25+ regulatory T cells in

patients with hepatitis B virus infection. *J Virol*, 2005, 79: 3322-3328

- [25] Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, et al. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2005, 41: 771-778

- [26] Crispe I N. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nature Rev Im-*

*munol*, 2003, 3: 51-62

- [27] Ando K, Moriyama T, Guidotti LG, et al. Mechanisms of class I restricted immunopathology: A transgenic mouse model of fulminant hepatitis. *J Exp Med*, 1993, 178: 1541-1554

- [28] Sitia, G, Isogawa M, Iannacone M, et al. MMPs are required for recruitment of antigennonspecific mononuclear cells into the liver by CTLs. *J Clin Invest*, 2004, 113: 1158-1167

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0012-05

## 非甾体抗炎药的合理应用

【作者】 施桂英

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

1899年阿司匹林问世开创了人类用合成抗炎药的历史。百余年来,以其为代表相继开发的一大批具有独特药理作用的抗炎药在临床上占有重要治疗地位,成为一日不可或缺的药品。为此临床医师应了解并合理地应用。

### 1 非甾体抗炎药与环氧化酶

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 下简称抗炎药)是一大类非皮质激素结构而兼有抗炎、止痛和解热功能,以及抗血小板作用的药物。可见,抗炎药既不同于仅有止痛作用的阿片类,也不同于只有解热、止痛而无抗炎作用的对乙酰氨基酚(扑热息痛)。抗炎药因有广泛的临床用途,使其成为全球最常用的药物类别之一,如在美国,每天每5人中就有1人使用1种这类非处方药品。

阿司匹林问世后人们一直在研究其抗炎机制,直到1971年John Vane发现阿司匹林抑制豚鼠肺匀浆的环氧化酶(cyclooxygenase, COX),并观察到阿司匹林对前列腺素(prostaglandin, PG)的形成存在剂量相关的抑制作用。自此,抗炎药通过抑制COX,阻断花生四烯酸转化为PG而发挥抗炎作用,

以及因COX受抑制的同时引发的药物不良反应的假说被普遍接受。John Vane也因此项成就在10年后获得诺贝尔奖。

20世纪90年代初,国外发现COX的2种同工酶,即COX-1和COX-2。当时认为:COX-1是生理性酶,主要表达在胃肠、肾和血小板,由它催化产生的PG参与机体正常生理过程和保护作用,如维持胃黏膜完整性,调节肾血流和血小板功能;而COX-2主要表达在巨噬、纤维母、软骨、表皮及内皮等细胞以及肠癌的癌细胞,在基础状态其水平极低,但一旦受体内因素刺激可呈十几倍增长,由其产生的PG参与炎症反应,故将该酶称为诱导酶或病理性酶。因此,研究者推测,以往抗炎药的抗炎止痛作用系抑制COX-2所致,而药物的不良反应与抑制COX-1有关。于是,为了消除或减少抗炎药的副反应并保持其疗效,即针对抑制COX-2而不抑制COX-1,着手研制被称为选择性COX-2抑制剂(selective COX-2 inhibitor, SCOX-2 I)的产品。不久,第一代SCOX-2 I塞来昔布和罗非昔布于1999年和2001年先后在美国和我国问世。

但是,在SCOX-2 I问世前,已有许多实验研