

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0001-05

昔布类药物临床药理学新进展

【作者】 郭宗儒¹ 王汝龙²

1 中国医学科学院药物研究所 (北京 100050)

2 首都医科大学附属北京友谊医院 (北京 100050)

【摘要】 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 的作用及二者关系, 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。

【关键词】 环氧酶; 非甾体抗炎药; 昔布类药物

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

环氧酶 (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 转变成前列腺前体 PGH₂, 后者进一步转化成前列腺素 PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ 和血栓素 A₂。其中 PGE₂ 和 PGI₂ 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 PGE₂, 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理^[1]。

环氧酶-1 和环氧酶-2 相互制约而并存

1990 年在炎症细胞中发现 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。由于减少了 PGE₂ 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。

其实, 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生成的 PGH₂, 进而被前列环素合成酶催化

生成 PGI₂, PGI₂ 具有舒张血管、降低血压和抑制血小板聚集作用^[4,5]。Warner 和 Mitchell 因此提出构成性 COX-2 负责血液循环中 PGI₂ 的生成, 而诱导性 COX-2 与炎症和发热相关^[6]。

另一方面, 血小板中只有 COX-1, 催化生成 PGH₂, 后经血栓素合成酶转变成血栓素 A₂ (TXA₂), 后者有引发血小板聚集、凝血和收缩血管作用。PGI₂ 是在内皮细胞中 COX-2 和 COX-1 催化由 PGH₂ 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 PGI₂ 与收缩血管引发血栓形成的 TXA₂ 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 PGI₂ 的生成而不降低 TXA₂ 水平, 会导致血栓的形成^[7]。

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]。

过分抑制 COX-2 的不良反应

长时间高选择性地抑制 COX-2, 会阻止 PGI₂ 的合成, 降低血液循环中的 PGI₂ 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, 诱导肾衰, 延迟溃疡的愈合, 影响排卵和分娩等^[9,10]。

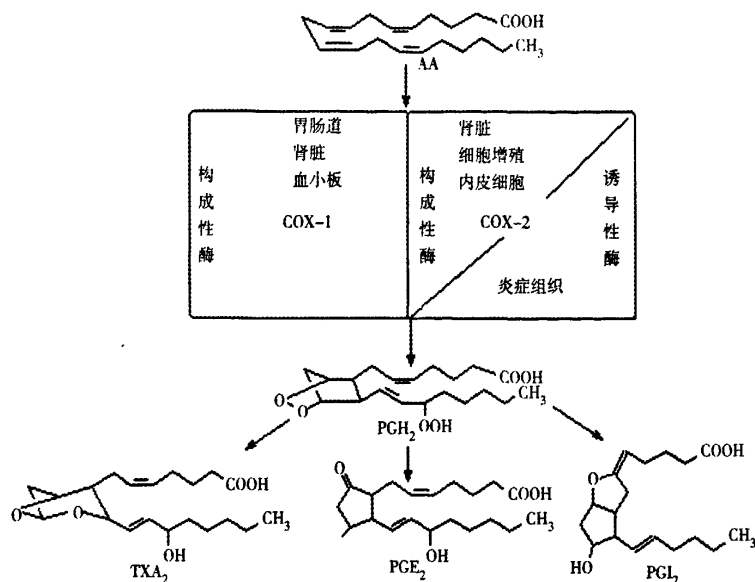


图1 环氧酶产生前列腺素和血栓素的示意图

Bombardier 等^[11]进行了有 8076 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 8059 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, 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]。

3 临床需要对 COX-2 和 COX-1 适度抑制的药物

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。笔者基于 Warner 等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 (IC₅₀) 的数据^[3], 归纳出比值小于 1 的如萘普生 (0.33)、

布洛芬 (0.38) 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 (比值 > 20) 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 (0.91) 由于不是高选择性抑制剂, 仍在临床应用。

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。用计算机辅助分子模拟方法设计抑制剂, 虽然可通过调整化合物的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, 尚有许多未知的生物学因素, 以致不能准确地把握适度抑制的范围。例如, 这两种酶在组织内的分布是不同的, 而且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

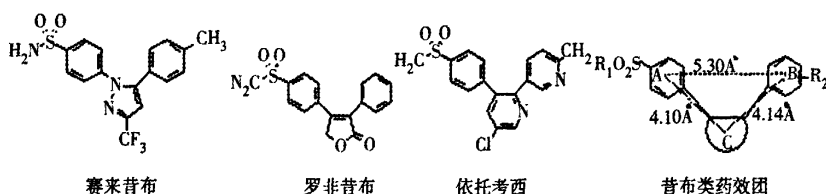


图2 重要昔布类药物和药效团模型

还没有因抑制 COX-2 导致心血管障碍的模型和评价方法。如果能够对动物血液中 PGI₂ 和 TXA₂ 的水平作实时地检测, 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, 也会因双氧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。随着实验室研究以及临床数据和经验的积累, 会研制出新型安全有效的抗炎药物。

4 昔布类的化学特征

现有的昔布类药物具有共同的化学特征, 均为三环组成的化合物, 呈大体平面三角形排布, A 环的对位连接氨磺酰基或甲磺酰基苯基; B 环为苯基或取代的苯基; C 环为五元或六元芳香环、芳杂环或脂肪(杂)环, 连接 AB 两环。为保障活性要求, A 环和 B 环与 C 环的邻位相联, 并呈顺式构型。图 2 是塞来昔布、罗非昔布和依托考西的化学结构和昔布类药效团示意图。

5 昔布类选择性抑制 COX-2 的机理

COX-1 和 COX-2 为同工酶, 基因编码定位于不同的染色体上, 分别含有 600-602 和 603-604 个氨基酸残基, 二者的序列同源性约为 60%, 并经 X-线晶体衍射解析了酶的结构。COX-1 和 COX-2 与底物 AA 的结合部位呈窄长疏水性通道, 开口处由 Arg120、Glu524、Tyr355 和 His/Arg513 构成氢键网络, 成为结合部位门户, 不同的药物对该网络的干扰不同, 决定了动力学过程和选择性作用^[14]。例如传统的 NSAIDs 结构中含有羧基, 多与 Arg120 和 Glu524 之间的盐桥键发生相互作用,

而无羧基的昔布类药物不干扰该氢键。COX-1 和 COX-2 酶的重要区别是构成结合腔的 523 残基, 分别为异亮氨酸和缬氨酸, 异亮氨酸多一个碳原子, 使 COX-1 的结合腔小于 COX-2, 导致三环的昔布类不易进入和结合 COX-1, 成为选择性抑制 COX-2 主要起因; 而传统的 NSAIDs 可与两个酶结合, 选择性作用较低。

6 临床药效学

6.1 治疗风湿性疾病

2006 年发表的 SUCCESS 治疗骨关节炎研究中, 对 39 个国家, 1142 个中心的 13 274 例患者进行 VAS 评分、关节炎整体评价和 WOMAC 评价。结果表明, 塞来昔布与萘普生和双氯芬酸的疗效相当, 而发生症状性溃疡和溃疡并发症的不良反应危险能降低 87.5%, 充分体现了塞来昔布在胃肠道安全性的优势。

美国疼痛学会 (APS) 建议在选择 COX-2 抑制剂治疗中、重度关节炎疼痛者应避免使用非选择性 NSAIDs, 需 NSAIDs 治疗的老年人应首选选择性 COX-2 抑制剂。

6.2 围手术期镇痛

围手术期应用选择性 COX-2 抑制剂的优势主要是镇痛抗炎不增加出血, 胃肠道安全性高, 且与吗啡类镇痛药有协同作用, 可单独或与吗啡类联用于牙科手术、骨关节手术、腹部手术等, 与吗啡类联用可减少后者剂量和不良反应。与非选择性 NSAIDs 相比, 阿司匹林围手术期需停用 5~7d, 其他非昔布类 NSAIDs 需停用 24~28h, 而昔布类不需要停用。

7 安全性

7.1 对凝血功能影响

非昔布类 NSAIDs 常用量可引起 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 比值下降, 抑制血小板聚集使出血时间延长; 昔布类可引起 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 比值升高 (抑制 PGI_2), 有促血栓形成倾向。

7.2 对心血管系统影响

塞来昔布由于促血栓形成倾向, 每天高于 200mg 可能升高急性心肌梗死 (AMI) 发生率, 但塞来昔布可增加内皮 NO 释放, 具有心血管保护作用, 这一点不同于罗非昔布, 后者可产生活性代谢产物, 改变细胞膜脂质结构。

7.3 对肾功能影响

所有的 NSAIDs 由于抑制 PGs 合成, 降低 PG 的扩血管代偿机制, 从而减少肾小球灌注, 特别对肝肾功能不全和心力衰竭患者有不利影响。

8 适应证与给药方案

8.1 塞来昔布

塞来昔布 $t_{1/2}$ 为 11h, 其骨关节炎适应证的剂量为 100mg, bid, 风湿性关节炎适应证的剂量为 200mg, bid; 疼痛适应证的剂量为 400mg (负荷)、200mg, bid。

8.2 依托考昔

依托考昔 $t_{1/2}$ 为 22h, 急性痛风性关节炎适应证的剂量为 120mg, bid, 使用 120mg 只适用于症状急性发作期, 最长使用 8d。

9 常见重要的代谢性相互作用

9.1 塞来昔布

塞来昔布的代谢途径主要是 CYP4502C9 氧化。

①与华法林相互作用使凝血酶原时间延长, 而可能导致出血, 应监测凝血酶原时间。②接受氟康唑治疗的患者应给予本品的最低推荐剂量。③与甲氨蝶呤等未发现重要的临床意义的代谢性相互作用。

9.2 依托考昔

主要经 CYP4503A4 氧化, 其次分别是 CYP4502C9、CYP4502D6 和 CYP4501A2 氧化。①与华法林相互作用使凝血酶原时间延长, 而可能导致出血, 应监测凝血酶原时间。②依托考昔 120mg 使甲氨蝶呤浓度升高 28%, 并使肾消除率降低 13%,

应监测甲氨蝶呤浓度及不良反应。③与利福平药酶诱导剂并用使血药浓度曲线 (AUC) 降低 65%。

10 我国昔布类药物临床应用的概况

我国一直在使用塞来昔布 (西乐葆) 治疗风湿性疾病, 2007 年国家食品药品监督管理局 (SFDA) 批准了塞来昔布的新适应证围手术期镇痛; 而依托考昔 (依托昔布, 安康信) 于 2008 年 6 月被 SFDA 批准用于治疗急性痛风性关节炎。

【参考文献】

- [1] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *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. *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. *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. *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. *Kidney Int*, 2002, 61 (4): 1210-1219
- [6] Waener TD and Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (21): 13371-13373
- [7] Vane JR. Biomedicine. Back to an aspirin a day? *Science*, 2002, 296 (5567): 474-475
- [8] Tacconelli S, Capone ML and Patrignani P. Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des*, 2004, 10 (6), 589-601
- [9] Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *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. *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. *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 Am Med Ass*, 2000, 284 (10), 1247-1255
- [13] Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *Canad Med Ass J*, 2002, 167 (10): 1131-1137
- [14] Flower RJ. The development of COX-2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2 (1): 79-191

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0005-04

风湿病治疗中糖皮质激素的合理应用

【作者】 马丽

卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R977.1; R593.22

【文献标识码】 B

糖皮质激素 (glucocorticosteroid) 是抗风湿病治疗中应用最多的药物之一, 因其强大的抗炎作用及其免疫抑制作用奠定了它在抗风湿病治疗中的地位。但因其众所周知的不良反应, 故在临床应用中也还是争议最多的药物之一。本文就风湿病治疗中糖皮质激素合理应用的几个热点问题抛砖引玉, 供大家讨论。

糖皮质激素的药理作用

合理应用糖皮质激素, 首先要理解它的药理作用, 在风湿病的治疗中糖皮质激素的主要作用是抗炎和免疫抑制。

1.1 抗炎作用

糖皮质激素有强大的抗炎作用, 能抑制各种原因引起的炎症, 包括物理、化学、生物和免疫等原因引起的炎症。主要机制为: ①抑制炎症反应细胞核因子- κ B (NF- κ B) 的活性, 进而抑制细胞因子, 粘附分子和趋化因子等多种炎症介质的释放, 阻断炎症细胞活化及其粘附和聚集, 使炎症反应得以控制; ②抑制磷酸酶 A2, 阻止花生四烯酸的释放及其随后转化为前列腺素、血栓素、前列环素和白三烯的过程; ③抑制诱生型一氧化氮 (NO) 合成酶; ④降低血管通透性。表现在炎症早

期可减轻渗出、水肿、毛细血管扩张、白细胞浸润及吞噬反应, 从而改善红、肿、热、痛等症状; 在后期可抑制毛细血管和纤维母细胞的增生, 延缓肉芽组织生成, 防止粘连及瘢痕形成, 减轻后遗症^[1]。就抗炎能力而言, 目前无其他药物能与其相比。糖皮质激素可通过多个环节抑制炎症过程, 如细胞因子、炎症介质和一氧化氮合成酶等。

1.2 免疫抑制作用

糖皮质激素对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用。对细胞免疫的影响包括抗原识别、免疫活化、细胞增殖和免疫效应。对 B 细胞增殖和功能均有抑制作用, 抑制了自身抗体的产生。

应用糖皮质激素的适应证

2.1 绝对适应证

以系统损害为主的炎症反应明显的风湿性疾病是糖皮质激素应用的绝对适应证, 如系统性红斑狼疮 (SLE)、系统性血管炎、皮肌炎/多发性肌炎在疾病活动期必须选用激素, 即使病人不愿接受激素治疗, 但别无选择。

2.2 相对适应证

某些风湿疾病属激素应用的相对适应证, 如干燥综合征患者仅有口、眼干燥症状并不需激素治疗。