

表1 受试化合物在重水中对NADPH光氧化作用的敏化效应

化合物	不同浓度的 NADPH 残存率%				
	5	10	15	20	25($\mu\text{mol/L}$)
I ₄	81.2 \pm 0.96	74.31 \pm 0.56	65.40 \pm 0.85	56.31 \pm 0.21	49.25 \pm 0.92
HPD	91.45 \pm 0.81	86.25 \pm 0.29	80.12 \pm 0.37	72.46 \pm 0.64	64.97 \pm 0.55

结果:卟啉类化合物吸收一定波长光,可产生一系列光化学反应,其中生成的单线态氧是光动力治疗肿瘤的重要基础。通过测定单线态氧氧化后残留量,就可以间接知道受试化合物的光敏化力, NADPH 量越小,生产的单线态氧就越多,对肿瘤的杀伤力就越大。

3 讨论

合成的目标化合物的光敏活性明显高于参比药物 HPD ($P < 0.01$)。由于该化合物结构明确,理化性质稳定,有望克服常用光敏剂的缺点,值得进一步研究。

致谢:本课题得到了二军医大学万维勤教授、陈志龙博士的大力帮助与悉心指导。

参考文献

- 1 杨继彰. 1994年世界新药的研究和开发. 中国新药杂志, 1995, 4(3): 59
- 2 Tamara VA, Andrey AR. Insulin-mediated intracellular targeting enhance the Photodynamic activity of chlorine e_6 . Cancer Res, 1995, 55(5): 1014
- 3 Sandra OG, Xiaonan L, Barbara O. et al. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy in vivo. Cancer Res, 1997, 57(18): 3904

(收稿: 1999-03-03)

手性药物对映体药效学的立体选择性

田四琦 刘会臣 (白求恩国际和平医院 石家庄 050082)

药物的手性是指药物分子内部的一种不对称性,手性药物立体异构分为对映异构和非对映异构。对映异构体就好像人的左右手一样,互呈镜像关系,相似但不能重合;能引起偏振光旋转,旋光强度相同但方向相反。手性药物的非对映异构体之间不是实物与镜象的关系,大部分具有旋光性。

在人体内,核酸、蛋白质、糖类分别由 D-DNA、L-氨基酸、L-单糖构成,载体、酶、受体等都具有手性。人体的手性环境可以识别手性药物的立体异构体,并和特定的异构体相互作用;由于这种相互作用具有立体选择性,因此手性药物异构体间的药理活性往往存在质和量的差异。一般情况下,只有其中一种异构体具有显著的治疗作用,我们将高活性的对映体称之为优对映体,反之为劣对映体;有的劣对映体不仅没有治疗作用,而且还会部分抵消优对映体的治疗作用,有时甚至还会产生毒副反应。因此,传统的手性药物外消旋体给药方式所产生

的一些问题引起了越来越广泛的关注和重视。本文拟就手性药物对映体间药效学的差异作一分类阐述。

1 两种对映体的治疗作用相同

1.1 两种对映体有相同的治疗作用,但作用强度不同

这类手性药物的两对映体具有相同性质的治疗作用,但由于对映体与受体的亲和力不同,因而作用强度不同。此类药物包括一些 β 受体阻滞剂、 α -芳基丙酸类的非甾体抗炎镇痛药、抗凝药、抗癌药、抗抑郁药和抗组胺药等,详见表 1^[1~4]。

1.2 两种对映体治疗作用相同,副作用由其中一种对映体产生

沙利度胺(反应停)是一种镇静药,曾作为妊娠反应的治疗药风行一时,它的两种对映体有相同的镇静作用,致畸胎作用是由(S)-(-)-异构体所致,而(R)-(+) -异构体则是安全有效的^[5]。噻吗洛尔两对映体的降血压作用

相同, 但仅(S)-异构体具有较强的 β -阻滞作用, 局部应用治疗青光眼可因吸收进入循环而引起支气管收缩, 造成支气管哮喘性致死, 所以(R)-噻吗洛尔治疗青光眼是安全的^[5]。美沙

芬的两对映体都有相似的镇咳作用, 但左旋体有镇痛活性且极易成瘾, 右旋美沙芬则没有成瘾性和吗啡样副作用, 因此是一种优良的镇咳药^[2]。

表 1 手性药物两对映体作用强度比较

药名	药理作用	作用强度
普萘洛尔	β -阻滞作用	(S)-(-)比(R)-(+)强 100 倍
噻吗洛尔	β -阻滞作用	(S)-(-)比(R)-(+)强 80- 90 倍
萘普生	抗炎作用	(S)比(R)强 35 倍
布洛芬	抗炎作用	(S)比(R)强 28 倍
酮咯酸	抗炎作用	(S)比(R)强 60 倍
	镇痛作用	(S)比(R)强 230 倍
华法令	抗凝作用	(S)/(R)活性比为 5 左右
环磷酸胺	抗肿瘤药	(S)是(R)活性 2 倍
氯苯那敏	抗组胺作用	(S)-(+)比(R)-(-)强 100 倍
异博定	钙通道拮抗作用	(R)仅为(S)的 1/ 10

1.3 两种对映体有相同的治疗作用, 但其中一种对映体还有另外的治疗作用

丙氧芬的左旋体和右旋体有相似的镇咳活性, 但仅右旋体有镇痛作用, 作为单一对映体镇痛药或镇咳药已分别开发上市^[2]。异博定的两对映体具有不同程度的钙通道拮抗作用, 但(R)-异构体还能明显提高抗肿瘤药物的抗肿瘤活性, 因此(R)-异构体作为化疗增敏剂开发具有重要的意义^[6]。

2 两种对映体治疗作用不同

2.1 两种对映体治疗作用互补, 合并或以外消旋体给药有利

抗休克药多巴酚丁胺的左旋体为 α -受体激动剂, 对 β -受体激动作用轻微, 而右旋体为 β -受体激动剂, 对 α -受体作用轻微; 因此该药消旋体能增加心肌收缩力, 但不加快心率和升高血压^[6]。利尿药茚达立酮的(R)-(-)-异构体具有利尿作用, 但有引起血中尿酸升高的副作用; 而(S)-(+)-异构体有促进尿酸排泄的作用; 当两种对映体达到一定比例能取得最佳疗效^[7]。奈必洛尔是一种降压药, 它的(+)-异构体为 β_1 受体阻滞剂, 而(-)-异构体可降低外周血管阻力, 并对心脏有保护作用; 因此以外消旋体给药为佳^[2]。氨磺洛尔也是一种降压药, (R)-异构体为 β_1 -受体阻滞剂, (S)-异构体为 α_1 -受体阻滞剂; 这两个对映体

分别从不同的途径降低血压, 因此也以外消旋体给药^[2]。镇痛新的镇痛作用和呼吸抑制作用主要由(-)-异构体产生, 但(+)-异构体能产生主观紧张意识, 对缓解呼吸抑制作用有利, 因此仍以外消旋体给药^[2]。盐酸曲马多的(-)-异构体和(+)-异构体的镇痛作用的机理分别是激动吗啡受体和抑制单胺递质再摄取, 有协同作用, 目前临床以消旋体给药^[8]。

2.2 一种对映体有治疗作用, 另一种无治疗作用

合霉素中具有抗菌活性的是(R, R)-异构体(氯霉素); (S, S)-异构体无活性, 现已淘汰。氧氟沙星为氟喹诺酮类广谱抗菌药, 左旋体具有抗菌作用, 右旋体无效。 α -甲基多巴亦属此类, 其降压作用都是由(S)-(-)-异构体所产生^[5]。

2.3 一种对映体主要起治疗作用, 另一种对映体主要产生毒副作用

此类手性药物较多, 详见表 2^[2~6]。

2.4 两种对映体分别有不同的治疗作用

普洛帕芬的右旋体有止咳作用, 而左旋体有止痛作用^[6]。奎宁与奎尼丁是一对非对映体, 左旋奎宁是抗疟药, 而右旋的奎尼丁则是抗心律失常药。

3 两种对映体治疗作用相反

这类手性药物的两对映体药效拮抗, 往往

一种对映体能抵消另一种对映体的部分药效, 如表 3 所例^[2~7]。

表 2 两对映体分别起治疗作用和产生毒副作用

药名	光学异构体/治疗作用	光学异构体/毒副作用
羟苯派嗪	(S)/镇咳	(R)/嗜睡
氯胺酮	(S)/安眠镇痛	(R)/术后幻觉
青霉胺	(-)/免疫抑制, 抗风湿	(+)/致癌
四咪唑	(S)/广谱驱虫药	(R)/呕吐
氟苯丙胺	(S)/减肥	(R)/头晕, 催眠
米安色林	(S)/抗抑郁	(R)/细胞毒作用
苯并吗啡烷	(-)/镇痛, 无成瘾性	(+)/高度成瘾性
左旋多巴	(S)/抗震颤麻痹药	(R)/粒细胞减少

表 3 两种对映体的药理作用相反

药名	对映体/药理作用	对映体/相反药理作用
派拉西朵	(+)/阿片受体激动剂, 镇痛作用	(-)阿片受体拮抗剂
扎考必利	(R)/5-HT ₃ 受体拮抗剂, 抗精神病	(S)/5-HT ₃ 受体激动剂
DMBB 和 MPPB	(R)/巴比妥类药, 抗惊厥活性	(S)/促惊厥活性
依托唑啉	(-)/利尿作用	(+)/抗利尿利用
异丙肾上腺素	(R)/ α -受体兴奋剂	(S)/竞争拮抗剂

综上所述, 手性药物对映体间存在着复杂的药效学差异。对于两种对映体分别有不同治疗作用的手性药物; 或一种是起治疗作用, 而另一种无药理活性或主要产生毒副作用的手性药物; 或两种对映体治疗作用相反、药效相互拮抗的手性药物, 应选用单一对映体给药。对于两对映体治疗作用互补, 或能降低毒副作用的手性药物, 应以消旋体给药。对两对映体在治疗作用上没有明显差别的手性药物, 从经济方面考虑, 以选择生产成本低的为好。

手性药物对映体药效学的立体选择性还受到年龄、性别、疾病、遗传因素以及给药时间、途径、剂量等多方面的影响^[6,9], 有的手性药物在体内生理条件下还可能发生异构体转化, 如布洛芬在人体内辅酶 A 的作用, 低活性的(R)-异构体能转变成有活性的(S)-异构体^[3]。因此, 不仅要充分认识各对映体药效学和毒副作用特点, 而且要考虑各对映体的药动学选择性。

随着手性分离技术的不断发展, 新手性药物的开发研究必将以较高的水平和速度向前发展, 以适应临床用药安全有效的需求。鉴于单一对映体药物用药剂量小, 还可以避免或降低毒副作用, 目前单一对映体药物的开发已成为

新药研究的发展方向之一^[10,11]。

参考文献

- 1 张文典, 王希军. 分子手性与药物活性. 中国医院药学杂志, 1996, 16(8): 366
- 2 廖永卫, 陈卫平. 手性药物与单一对映体药物的发展. 国外医药合成药、生化药、制剂分册, 1996, 17(1): 9
- 3 何煦昌. 手性药物的发展. 中国医药工业杂志, 1997, 28(11): 519
- 4 杨世安. 光学异构体与生物活性. 医药工业, 1987, 18(3): 138
- 5 曾 苏, 沈向忠, 刘志强. 手性药物的药理及其体内对映体的 HPLC 的测定. 浙江医科大学学报, 1994, 23(5): 235
- 6 芮建中, 吴锦芳, 庞晓东. 手性药物对映体选择性的药代动力学和药效学与临床合理用药. 中国药理学通报, 1998, 14(1): 14
- 7 郭荷民, 胡季平. 手性药物的立体选择考虑. 中国药理学通报, 1997, 13(3): 284
- 8 Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J pharmacol Exp Ther, 1993, 267: 331
- 9 曾 苏, 李 艳, 王似菊. 手性新药的开发及临床药物动力学因素. 中国医药工业杂志, 1996, 27(9): 430
- 10 丁 慈. 手性药物的开发与前景. 药学进展, 1996, 20(3): 147
- 11 蒋光祖. 对我国开发手性药物的思考. 药学进展, 1997, 21(4): 226

(收稿: 1999-04-08)