

微粒体前列腺素 E₂ 合成酶-1 抑制剂研究进展张畅斌¹, 陆茵¹, 姜廷良^{2*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046; 2. 中国中医科学院中药研究所 唐氏中药研究中心, 北京 100700)

摘要:传统的解热镇痛抗炎药主要以环氧合酶-2(COX-2)为靶点,在世界范围内拥有巨大的市场,虽几经改良,但仍存在较多副作用,一直没有良好的替代品。自1999年发现微粒体前列腺素 E₂ 合成酶-1(mPGES-1)以来,部分目光敏锐的研究人员注意到这可能是解热镇痛抗炎药的一个新靶点。此后近10年时间内,人们就其生物化学、病理生理学特性进行了大量研究。然而,其药理学方面的研究尚处于起始阶段,但国际制药公司已将其作为开发提高解热镇痛抗炎药的重要靶标。主要就 mPGES-1 抑制剂的研究进展作一简述。

关键词:微粒体前列腺素 E₂ 合成酶-1; 解热镇痛抗炎药; 靶点

中图分类号: R971.1

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)01-0011-04

Research on microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitorZHANG Chang-bin¹, LU Yin¹, JIANG Ting-liang²

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Tang Center for Herbal Medicine Research, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Most antipyretic-analgesic and anti-inflammatory drugs are COX-2 inhibitors. There is a huge market for antipyretic-analgesic and anti-inflammatory drugs. Although these drugs have some toxic and side effects, there is no better substitute for them. After the discovery of mPGES-1, researchers pay much attention to this novel target, and have done many studies on biochemical and pathophysiological aspects of mPGES-1. Nevertheless the studies on pharmaceutical aspect of mPGES-1 are still in the initial stage. It is promising to developing new mPGES-1 inhibitors.

Key words: microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1); antipyretic-analgesic and anti-inflammatory drugs; target

磷脂酶 A₂ 水解膜磷脂, 释放花生四烯酸, 而后花生四烯酸主要以两条途径代谢, 分别以各种前列腺素和白三烯类为主要产物^[1]。前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 是从花生四烯酸生成的各种前列腺素中量最多的一种, 可引起血管舒张、缓激肽释放、产生过氧化物、水肿等, 多年来一直被认为是重要的炎症介质^[2], 与发热的关系极为密切^[3]。目前, 已基本明确花生四烯酸通过环氧合酶(COX)、PGE 合成酶(PGES)等酶的催化, 经由前列腺素 G₂ (PGG₂)、前列腺素 H₂ (PGH₂) 最终生成 PGE₂^[4], 而后被 15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH)、细胞色素 P450 等分解。PGH₂ 也可由其他酶催化生成 PGI₂、PGF 等前列腺素。目

前使用的解热镇痛抗炎药主要以 COX-2 为靶点, 但都不同程度地存在副作用。

1 解热镇痛抗炎药现状

人类应用解热镇痛药已有 150 余年历史。目前, 全球解热镇痛药的年产量达 20 余万吨, 年销售额达 50 多亿美元^[5]。其中, 阿司匹林的世界年消耗量逾 4 万吨, 我国年消耗量在 3 500 t 左右, 是世界应用最广泛的药物之一^[6]。阿司匹林等传统的解热镇痛抗炎药主要以 COX-2 为作用靶点, 但它们是非选择性 COX 抑制剂, 也同时抑制了 COX-1 和 COX-2 的活性, 切断了其他类型前列腺素的合成途径, 从而引发了胃肠道反应、加重出血倾向等一系列不良反应。20 世纪 90 年代, 一些制药公司开发出

万络(罗非昔布, Rofecoxib)、希乐葆(塞来昔布, Celecoxib)等特异性 COX-2 抑制剂, 而对 COX-1 影响极小。但因为特异性 COX-2 抑制剂同时也影响了 PGI₂ 等其他前列腺素的合成, 从而引发心肌梗死、血栓症等心血管不良事件。2004 年 9 月 30 日美国默沙东制药公司从全球市场上召回万络; 随后美国辉瑞公司于 2004 年 12 月停止了电视、电台、报纸和杂志上有关希乐葆的广告; 美国国家卫生研究所也暂停了有关测试希乐葆或萘普生能否减少患阿尔茨海默症风险的临床研究。因此, 开发作用更特异、副作用更少的解热镇痛抗炎药, 具有巨大的社会与经济效益。

2 mPGES-1 研究概述

药物影响 PGE₂ 合成通路中越靠上游的酶, 牵涉面越大, 引起不良反应的可能性也就越大。1999 年, Jakobsson 等^[7]发现了在人体中催化合成 PGE₂ 的一种酶, 将其命名为微粒体前列腺素 E₂ 合成酶-1 (microsomal prostaglandin E₂ synthase-1, mPGES-1)。而后, Watanabe 等^[8]、Tanioka 等^[9]相继发现另外 2 种 PGE₂ 合成酶——cytosolic PGE synthase (cPGES) 和 mPGES-2。目前认为, PGES 是催化生成 PGE₂ 的末端酶类, 至少包括 cPGES 和 mPGES-1、mPGES-2 三种亚型, 其中 cPGES 和 mPGES-2 是持续性表达, 维持 PGE₂ 基础分泌的, 只有 mPGES-1 是“可诱导型”的, 较适合于作为药物作用的靶点。mPGES-1 抑制剂只抑制 PGE₂ 的合成, 而不影响其他前列腺素的合成, 特异性更强、产生副作用的可能性更小。

然而, 对于 mPGES-1 的研究, 目前主要集中在生物化学和病理生理学方面, 认为 mPGES-1 与关节炎、发热、疼痛、心血管疾病(如动脉粥样硬化、高血压、中风等)、肾脏疾病、肿瘤、生殖内分泌等均有密切的关系, 而极少涉及药学方面的研究。通过对“Web of Science”的检索, 截至 2009 年 1 月 7 日, 与 mPGES-1 相关的论文总共 360 篇(其中, 美国 130 篇, 日本 87 篇, 加拿大 51 篇, 中国 9 篇), 而药理学和药学研究方面的论文仅 39 篇。可见, 以 mPGES-1 为靶点的药学开发研究, 尚处于初始状态。研究开发以 mPGES-1 为靶点的中药和植物药, 应更适合我国科研实力相对薄弱, 而中药、天然药物研究方面又有一定优势的国情。

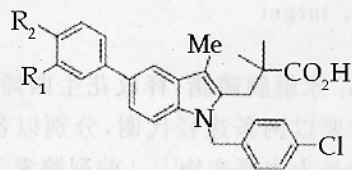
3 mPGES-1 抑制剂研究现状

自 mPGES-1 被发现以来的短短数年间, 已有少数单位和研究工作者检测评估了一些市售的传统解热镇痛抗炎药对 mPGES-1 的抑制作用, 也发现了少量特异性或非特异性的 mPGES-1 抑制剂。

3.1 国外研究现状

2004 年, 瑞典 Yucel-Lindberg 等^[10]以人牙龈成纤维细胞为研究对象, 发现甾体类抗炎药地塞米松能抑制 IL-1 β 或 TNF α 诱导的 mPGES-1 mRNA 及蛋白表达; 特异性 COX-2 抑制剂塞来昔布比非特异性 COX 抑制剂吲哚美辛能更显著地抑制 IL-1 β 诱导的 mPGES-1 的表达。而后有 3-[1-(4-chlorobenzyl)-3-*t*-butyl-thio-5-isopropylindol-2-yl]-2, 2-dimethylpropanoic acid (MK-886) 和 [2-(6-chloro-1*H*-phenanthro[9, 10-*d*]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile] (MF63) 2 种选择性 mPGES-1 抑制剂被发现。

2005 年 Riendeau 等^[11]研究与 mPGES-1 同属 MAPEG 家族的 5-脂氧合酶活化蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)的几种抑制剂, 在细胞水平发现其中的 MK-886 能选择性地抑制 mPGES-1 (IC₅₀ = 1.6 μ mol/L)。以 MK-886 为先导化合物, 通过构效关系研究, 得到一系列高效、特异的 mPGES-1 抑制剂, 其中该文献中编号为 23 号和 30 号(见图 1)化合物的 IC₅₀ 分别为 75、3 nmol/L。但目前暂未见该群化合物的整体动物实验或临床试验。



化合物 23: R₁=F, R₂=Ph

化合物 30: R₁=F, R₂=2-MeCO-Ph

图 1 化合物 23、30 的结构

2007 年 Côté 等^[12]发现蛋白酪氨酸激酶抑制剂 azaphenanthrenone 2a(见图 2)具有 mPGES-1 抑制作用, 通过构效关系研究, 发现 MF63(见图 2)具有特异性 mPGES-1 抑制作用, 且进一步的研究表明, MF63 给豚鼠动物模型 ig 30、100 mg/kg 时表现出较强的 mPGES-1 选择性抑制作用(但对大鼠、小鼠均无效), 对人全血的 mPGES-1 也有抑制作用。2008 年, Xu 等^[13]利用转基因小鼠、松鼠猴、豚鼠等实验证明, MF63 对 mPGES-1 有选择性抑制作用,

可有效缓解发热和炎性疼痛,且无 NSAIDs 样胃肠道不良反应。

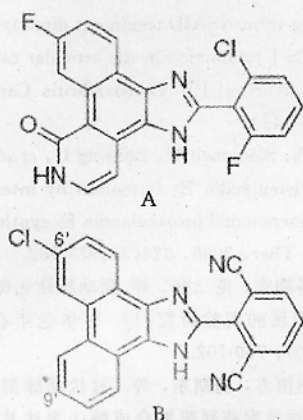


图2 化合物 azaphenanthrene 2a (A) 和 MF63 (B) 的结构

2008年,西班牙 Alvarez-Soria 等^[14]发现塞来昔布和醋氯芬酸(aceclofenac)均能同时减少软骨 COX-2 和 mPGES-1 的产生。

2008年,德国 Koeberle 等^[15]报道非甾体抗炎药 Licofelone{即 2-[6-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-7-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl]acetic acid}(见图3),对 COX-1、COX-2、mPGES-1 均有抑制作用,已作为骨关节炎治疗药,进入第Ⅲ期临床试验。Licofelone 作用的分子机制还未完全明了,但目前已发现,其抑制 COX-1 所需浓度最低,抑制 COX-2 所需浓度最高,抑制 mPGES-1 所需浓度稍高于抑制 COX-1 所需浓度,可以在较低浓度优先抑制 mPGES-1 和 COX-1,而不影响到 COX-2。Licofelone 为非选择性 mPGES-1 抑制剂,目前仍在等待其心血管毒性实验结果。

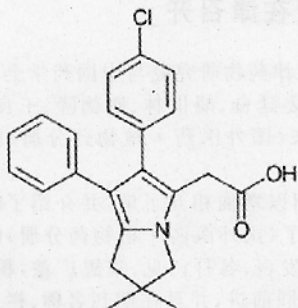


图3 化合物 licofelone 的结构

3.2 国内研究现状

国内针对 mPGES-1 抑制剂做了一些研究,已见报道。2006年,中南大学湘雅医院的刘恒方等^[16]报道塞来昔布、通心络胶囊均能同时下调兔颈动脉粥样硬化性狭窄动物模型的 COX-2 和 mPGES-1。

2007年,郑州大学第五附属医院李新华、刘恒方等^[17-18]报道塞来昔布可同时抑制兔冠状动脉粥样硬化组织及兔颈动脉粥样硬化斑块中 COX-2 和 mPGES-1 的表达。广东医学院的王旭光等^[19-20]于2007年分别报道中药成分原花青素能抑制脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞 mPGES-1 mRNA 和蛋白表达,从而减少 PGE₂ 的合成;木犀草素能同时抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 COX-2 及 mPGES-1 mRNA 和蛋白的表达。2008年郭雷等^[21]从金叶子中得到的槲皮素具有强烈的抑制 mPGES-1 基因表达的活性。

4 小结

解热镇痛抗炎药的社会需求量很大,但目前大量使用的非选择性 COX 抑制剂及 COX-2 选择性抑制剂都存在不可避免的副作用。PGES 作为 PGE₂ 合成途径末端酶类,其中只有 mPGES-1 是可诱导型的,通过抑制 mPGES-1 来抑制 PGE₂,具有更强的特异性,副反应更少,mPGES-1 是解热镇痛抗炎药更优选的一个靶点,可能是提升现有解热镇痛抗炎药的一个重要靶标。同时也是开发动脉粥样硬化、中风、肿瘤等疾病治疗药物的一个潜在靶标^[1]。但目前特异性 mPGES-1 抑制剂的研发还很少。我国的中药中有许多解表、清热、解毒、散瘀的饮片及复方,大都具有抗炎作用,且如上文所述,国内已有研究人员初步探讨了通心络胶囊、原花青素、木犀草素、槲皮素等具有 mPGES-1 抑制作用,中药有可能为开发 mPGES-1 抑制剂提供丰富的资源。同时,也要注意,影响 PGE₂ 合成途径中其他酶的药物均不同程度地产生了毒副作用。有报道称,mPGES-1 催化生成的 PGE₂ 在缓冲血管紧张素Ⅱ诱导的血管收缩方面起重要作用^[22]。同时,也有报道称 mPGES-1 在肾脏的水、盐转运中起一定的作用,在生殖活动中也发挥重要作用,但 mPGES-1 基因敲除小鼠并未表现出肾脏异常及生殖异常^[4]。至于 mPGES-1 抑制剂的不良反应,尚待更深入的研究来明确。

参考文献

- [1] Samuelsson B, Morgenstern R, Jakobsson P J. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target[J]. Pharmacol Rev, 2007, 59(3):207-224.
- [2] Jr Kuehl F A, Egan R W. Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation[J]. Science, 1980, 210 (4473):978-984.
- [3] 王迪寻,金惠铭.人体病理生理学[M].北京:人民卫生出版社,2002:262,365.

- [4] Iyer J P, Srivastava P K, Dev R, *et al.* Prostaglandin E(2) synthase inhibition as a therapeutic target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(7):849-865.
- [5] 张 伦. 我国解热镇痛药产销分析[J]. *中国药房*, 2006, 17(1): 10-12.
- [6] 张 伦. 论我国阿司匹林产销发展[J]. *精细与专用化学品*, 1999(2): 3-5.
- [7] Jakobsson P J, Morgenstern R, Mancini J, *et al.* Common structural features of MAPEG — a widespread superfamily of membrane associated proteins with highly divergent functions in eicosanoid and glutathione metabolism[J]. *Protein Sci*, 1999, 8(3):689-692.
- [8] Watanabe K, Kurihara K, Suzuki T. Purification and characterization of membrane-bound prostaglandin E synthase from bovine heart[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1439(3):406-414.
- [9] Tanioka T, Nakatani Y, Semmyo N, *et al.* Molecular identification of cytosolic prostaglandin E₂ synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E₂ biosynthesis[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(42): 32775-32782.
- [10] Yucel-Lindberg T, Hallström T, Kats A, *et al.* Induction of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human gingival fibroblasts[J]. *Inflammation*, 2004, 28(2):89-95.
- [11] Riendeau D, Aspiotis R, Ethier D, *et al.* Inhibitors of the inducible microsomal prostaglandin E₂ synthase (mPGES-1) derived from MK-886[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(14):3352-3355.
- [12] Côté B, Boulet L, Brideau C, *et al.* Substituted phenanthrene imidazoles as potent, selective, and orally active mPGES-1 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(24): 6816-6820.
- [13] Xu D, Rowland S E, Clark P, *et al.* MF63[2-(6-chloro-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(3):754-763.
- [14] Alvarez-Soria M A, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J, *et al.* Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(12):1484-1493.
- [15] Koeberle A, Siemoneit U, Bühring U, *et al.* Licofelone suppresses prostaglandin E₂ formation by interference with the inducible microsomal prostaglandin E₂ synthase-1[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(3):975-982.
- [16] 刘恒方, 杨期东, 苗 旺, 等. 颈动脉硬化斑块环氧化物酶-2 表达及其干预的实验研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2006, 8(10): 700-702.
- [17] 李新华, 刘恒方, 杨期东, 等. 冠状动脉粥样硬化组织环氧化物酶-2、诱导型前列腺素合成酶-1 表达及塞来昔布的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2007, 12(3): 175-177, 181.
- [18] 刘恒方, 杨期东, 苗 旺. 颈动脉粥样硬化斑块中 COX-2、mPGES-1 表达及塞来昔布对其的影响作用[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(11): 1134-1137.
- [19] 王旭光, 陈根股, 杨 展. 原花青素对 RAW264.7 细胞膜相关前列腺素 E₂ 合成酶-1 表达的影响[J]. *沈阳药科大学学报*, 2007, 24(7): 429-432.
- [20] 王旭光, 陈根股, 陈妙萍. 木犀草素对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 COX-2 及 mPGES-1 表达的影响[J]. *中药材*, 2007, 30(10): 1263-1266.
- [21] 郭 雷, 龚邦强. 金叶子中抑制膜结合型 PGE₂ 合酶-1 表达活性物质的分离与鉴定[J]. *天然产物研究与开发*, 2008, 20(5): 839-841.
- [22] Jia Z, Guo X, Zhang H, *et al.* Microsomal prostaglandin synthase-1-derived prostaglandin E₂ protects against angiotensin II-induced hypertension via inhibition of oxidative stress[J]. *Hypertension*, 2008, 52(5):952-959.

(收稿日期 2009-09-03)

《现代药物与临床》杂志第一届编委会在津召开

2009年10月22日下午,在庆祝天津药物研究院成立50周年的日子里,由天津药物研究院与中国药学会共同主办的《现代药物与临床》杂志在天津会宾园酒店召开了第一届编委会。袁天锡、周荣汉、姜廷良、胡世林、谢德隆、王良信、张贵君、陆阳、秦路平、徐世杰等来自全国各地的42位专家学者出席了会议,其中既有原来《国外医药·植物药分册》的老编委,又有2009年当选的新编委。

首先由陈常青副主编介绍了此次编委会的筹备情况,请编委们进行自我介绍以增加相互了解,并介绍了编辑部成员;然后由邹美香主编主持编委会,对大家出席会议表示欢迎,编辑部主任李红珠介绍了《国外医药·植物药分册》的改革情况、改刊名为《现代药物与临床》的经过和目前编辑部的工作情况。接下来编委们自由发言,各抒己见、集思广益,积极地为杂志的发展献计献策。大多数编委都叙述了自己与杂志的深厚感情,表示愿意与杂志共同前进,并且在期刊名称、栏目设置、增加稿源、保持特色、提高质量等方面提出了很多有益的意见与建议,为杂志的下一步发展奠定了良好的基础。

邹美香主编代表主办单位与编辑部对编委们的建议表示感谢,并且表示要采取切实有效的措施改进工作,2010年杂志将以全新的面貌出现。中国药学会袁天锡副理事长代表中国药学会对编委们积极参与杂志的活动表示感谢,充分肯定了编委会和编辑部在更名前后所做的大量工作与努力,并对以后的工作提出期望。最后编委会主任委员、天津药物研究院汤立达院长作总结发言,他认为要办好学术期刊,编委有重要的把关作用;感谢编委对杂志的支持,希望在编委共同支持下办好刊物;请大家继续支持、推荐稿件,争取将《现代药物与临床》办成《中草药》一样的精品期刊。

编委会在和谐、热烈的气氛中结束,大家仍然意犹未尽,相约下次编委会再相见。