

环氧化酶-2及其抑制剂的研究进展

刘艳,陆波,曹蔚蔚,李晏(中国人民解放军第411医院,上海200434)

摘要 本文综述了近年关于环氧化酶-2及其抑制剂研究进展的国内外文献,侧重于环氧化酶-2及其抑制剂的药理学新进展和不良反应的内容。

关键词 环氧化酶-2(COX-2);环氧化酶-2抑制剂(coxib);进展;不良反应

中图分类号:R971⁺.1 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-0111(2008)02-0090-04

环氧化酶(cyclooxygenase, COX)又称前列腺素G/H合成酶,是前列腺素合成过程中一个重要的限速酶,可将花生四烯酸转变成前列腺素内过氧化物,后者再转变成血栓素A₂、前列腺素(prostaglandin PG)而发挥多种生物学效应,参与机体多种病理生理过程。本文着重对COX-2及其抑制剂药理学进展和COX-2抑制剂的不良反应作一综述。

1 COX-2相关原理及其选择性抑制剂

1971年Vane等指出非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)主要通过抑制COX而实现抗炎作用。1976分离得到COX-1,一种膜结合蛋白。20世纪80年代末,Vane等^[1]发现了另一条4 kb的mRNA,并发现新的活性蛋白。在人类COX-2基因被克隆的基础上,研究者将COX分为COX-1和COX-2两种亚型,传统认为COX-1在绝大多数组织中呈组成型表达,主要合成4种PG(PG_I, TXA₂, PGD₂, HHT)也合成少量的PGE₂,与正常生理功能相联系。COX-2为可诱导型,由于内源性糖皮质激素的抑制作用一般在正常组织较少表达,但可高水平地表达于炎症组织,表达水平与炎症的严重程度相关,是产生PGE₂等炎性介质的关键酶,后又发现,COX-1来源的前列腺素也可促进炎症,而COX-2也可结构型表达,并发挥生理性功能^[2],因此机械地将COX-1和COX-2的功能完全区分开来的概念应得到修正,而应认识到两者在功能上具有部分的重叠。2002年克隆出一种新型的COX称为COX-3^[3]。

COX-2抑制剂(coxib)一开始作为低毒的NSAIDs研究新方向,随着研究的深入,发现其应用范围远超过单纯的抗炎镇痛,从而coxib成为研究的热点。coxib的某些功能团能插入由COX-2部分

氨基酸残基形成的疏水腔,使其发生变构失去催化功能,花生四烯酸不能通过疏水通道,无法在COX-2催化下进行生物转化,PGs合成受阻,阻断了炎症过程。目前已开发的主要为二环类及三环类化合物。三环类化合物主要包括杂环类化合物,环烯系列衍生物,三苯系列衍生物。二环类化合物主要包括昔康系列衍生物、苯胺衍生物、苯磺酰胺和磺酸酯类、二叔丁基取代苯酚类等。目前在国内上市的COX-2抑制剂中,三环类化合物塞来昔布是FDA批准的第1个也是唯一一个COX-2选择性抑制剂,其苯磺酰胺结构对COX-2受体有较高的选择性,而对COX-1无抑制作用。而连环类的尼美舒利,美洛昔康等都对COX-1有一定的抑制作用。

2 COX-2抑制剂的临床应用

2.1 类风湿关节炎和骨关节炎 在对1149例类风湿患者进行的多中心研究中,患者分别接受塞来昔布(100、200或400 mg, bid)奈普生(500 mg, bid)或安慰剂,疗程12周,结果显示塞来昔布和奈普生与安慰剂比较,均能显著改善关节炎的症状和体征^[4],但胃肠道安全性coxib有显著提高。在对293例膝骨关节炎患者进行随机,安慰剂对照试验中^[5],塞来昔布100 mg和200 mg在用药第1周末就可使20%~30%患者的疾病减轻,长期疗效与安慰剂相比有显著差异。

2.2 家族性腺瘤息肉 COX-2可能是家族性腺瘤息肉(FAP)发展中的重要促进因子,参与了腺瘤早期形成以及癌变过程;选择性抑制COX-2是预防治疗FAP的有效靶点。一项随机、双盲、安慰剂对照的研究在83 FAP例患者中进行,塞来昔布(400 mg bid)在息肉数目减少方面相对与安慰剂来说,有显著差异($P=0.003$),故可作为常规疗法(如手术)的一项辅助治疗。

2.3 疼痛 外周组织损伤后,炎症会诱导COX-2的生成,生成前列腺素,从而刺激外周伤害感受器,

使其兴奋阈值降低,对外来刺激和无害刺激的敏感性增加,而损伤部位的信号经体液传导至中枢神经系统,诱导中枢 COX-2表达上调,诱发中枢感觉超敏,coxib在外周及中枢通过抑制 COX-2而发挥双重镇痛作用。

由于血小板只表达 COX-1,coxib对血小板的凝血功能没有影响,故在手术期使用 coxib较传统的 NSAIDs 有更大的优势。coxib在与阿片类药物合用时,不仅具有协同镇痛作用,还可降低阿片类药物的用量和不良反应,国内进行的一项研究显示^[6],在接受手术的 30名患者分成罗非昔布组和安慰剂组,结果显示,罗非昔布组满意度(达到三级或四级的 100%),明显高于安慰剂组(60%)。阿片类药物的不良反应(发热和呕吐)的发生率亦显著降低。

急性张力性疼痛中,现在还没有证据可以假定 coxib与双重抑制剂具有相同的镇痛效果,大多数疼痛,如单在要获得最大镇痛效果这点来说,似乎必须同时抑制两种 COX^[7]。

3 COX-2及其抑制剂的药理学进展

3.1 肿瘤方面 COX-2促进肿瘤发生的分子机制:

抑制肿瘤细胞凋亡,促进增值。用大鼠 COX-2 cDNA 转染大鼠肠上皮细胞 RIE-1,获得稳定表达 COX-2细胞株后,发现 RIE-S细胞抗凋亡能力显著增强,而用 coxib可拮抗这种效应。促进肿瘤新生血管的生成。有研究发现^[8],长期服 coxib可以抑制肿瘤的血管生成来降低肿瘤的发生。抑制机体的免疫反应。机体主要通过细胞免疫机制来发挥抗肿瘤免疫效应,而 COX-2抑制了该免疫反应,促进肿瘤的浸润和转移。参与前致癌物的活化。参与多药耐药。近来实验研究,COX-2高表达可以增加多药耐药表达,这个结果可以被 coxib所阻断。

coxib抗癌的前试验: 联合化疗,已有一些实验研究得出,长春新碱和紫杉醇类药物可以诱导 COX-2的转录。人的巨噬细胞在受到紫杉醇作用后通过肝脏代谢后能产生大量 COX-2,这可能对机体产生不良影响和降低抗癌效果,联合 coxib治疗可以克服这些缺点。联合放疗,有实验表明^[9],裸鼠人 A431 移植瘤模型中 coxib可增强放疗效应(增强系数为 1.43),在肿瘤中 COX-2是否表达可作为是否联合应用 coxib的指征。联合激素治疗,如联合应用依西美坦对二甲苯萘诱导的乳癌模型治疗比单独应用效果更好。联合选择性抗血管物质。

减轻癌痛和癌性发热等。目前对 coxib对肿瘤生长的具体机制还不是很清楚,寻找和建立哪些生物标记用于筛选有应用指征的患者以及怎样联合使用

是尚待解决的问题^[10]。

3.2 消化系统方面 消化道方面,反流性食管炎研究中表明正常食管黏膜不表达 COX-2,炎症黏膜上皮才表达,并且与炎症程度成正相关。国内做过的 39例患者和 20例健康对照组的活检组织实验^[11],结果表明,COX-2表达随炎症活动呈渐进性增加。溃疡性结肠炎中,COX-2通过各种因素的诱导,经多种途径诱发免疫性损伤。又有研究表明,COX-2与另一种肠病-克罗恩病也有所关联,肠道对腔内细菌免疫反应失调可能是其发病机制之一,Harris^[12]等报道 COX-2的代谢产物 PGE₂对于多种免疫细胞都具有免疫抑制作用。提示了克罗恩病治疗的新方向。

大消化腺方面,COX-2与肝病炎症性损伤有关,有报道^[13]COX-2的表达与酒精性肝病的炎症呈明显正相关,且与急性肝炎、重型肝炎、活动性肝炎等肝组织的充血水肿,缺血坏死可能有密切关系。目前公认肝星状细胞是肝纤维化发生发展的关键细胞,COX-2可能参与肝星状细胞的活化,具体机制不清,但有研究显示,应用 coxib能抑制肝星状细胞的活化,证明了 COX-2在肝纤维化中起着重要作用。在重症急性胰腺炎中有研究表明 COX-2有表达,并在其进程进展中起重要作用,coxib可以减轻胰腺的病理损害,可能与减轻中性粒细胞的浸润有关。

3.3 心血管系统方面 在动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)中,Belton等^[14]对 42名 AS患者进行研究,发现 COX-2在 AS区域表达,证据显示使用 coxib可以对 AS心血管事件产生有益的作用,可能与减少单核细胞浸润,增加一氧化氮含量、延缓 AS进程、增加斑块稳定性有关。在心肌缺血缺氧研究中发现,大鼠急性心梗死后两周可检测到强的 COX-2免疫活性,coxib对急性心肌梗死有益作用,与溶酶组相比,用 coxib可显著改善心功能^[15]。还有研究发现,COX-2与充血性心衰过程中的炎症反应和瘢痕形成有关。

3.4 神经系统方面 研究发现,COX-2在大脑信号传导过程和某些基因调控中发挥着重要作用。脑缺血再灌注损伤中有 COX-2的参与,实验证明,大鼠脑缺血再灌注模型,应用 coxib能减轻缺血后的损伤^[16],可能对中风等神经系统疾病有治疗作用。在脑外伤发生发展中,COX-2可通过对 NO通路的调节而产生氧化应激反应从而导致神经元死亡,还与其他细胞因子相互作用,通过多种途径主导脑损伤病理生理过程。在急性脊髓损伤(acute spinal cord injury,ASCI)中也有类似表现,研究发现^[17],大鼠 ASCI数小时至数日间,PGE₂在受损脊髓处浓度明显增高,应用 coxib后,动物的神经功能改善;在神

经病理性疼痛后, COX-2参与其早期过程可能与疼痛的发生有关,而 COX-1可能与疼痛的维持有关。在阿尔茨海默病研究中发现^[18], COX-2抑制剂不仅能延缓本病进程,而且还能预防其发生。可能是阻滞了活性微神经胶质释放因子的神经细胞毒性。

3.5 肾脏方面 实验证实, COX-2在介导肾素产生和释放中具有重要作用, COX-2介导的前列腺素在保护肾髓质血流量、钠分泌、系统血压方面亦发挥重要作用, COX-2对肾脏的生长、分化发挥作用, 阻断 COX-2导致胎肾功能被抑制。在慢性肾功能不全中, 给予肾大部切除的大鼠 coxib可明显降低大鼠的尿蛋白水平, 延缓慢性肾小球硬化的进展^[19], 其肾脏保护作用与阻断 TXA₂的产生有关。在狼疮性肾炎中 COX-2介导 TXA₂增加, 阻断 TXA₂活性可改善肾功能, COX-2可能很快成为这种疾病的靶目标。还有研究结果显示 coxib能减轻大鼠的肾小管间质纤维化病变, 可能是与下调 TGF- β 1的表达有关。

3.6 其他 黄韧带骨化原因不明, 本质是在韧带退变基础上的软骨内异位骨化, 骨化初期的血管增生标志着骨化的开始, 有血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)的参与^[20], coxib通过抑制 COX-2来影响 VEGF的表达, 其作用尚需进一步研究。在糖尿病研究中, 有实验提示^[21] COX-2与胰岛素分泌有关, 并在胰岛细胞的病理生理过程中发挥重要作用, 且对糖尿病并发症 (视网膜病变、肾病、神经病变等)关系密切。COX-2在炎症性角膜及视网膜新生血管的生成过程中表达上调, 在角膜及视网膜新生血管的形成过程中起着重要作用, COX-2抑制剂能有效抑制这种作用。COX-2在牙髓炎中发挥作用, COX-2抑制剂可为牙髓炎预防和治疗提供有效的靶点。COX-2可能在哮喘的发病机制中起到关键作用。COX-2在尖锐湿疣发生、发展中起一定作用。coxib对家兔急性肺损伤有保护性作用。母体感染导致蜕膜中 COX-2mRNA和蛋白表达增加, 前列腺素增多。可能是造成胎儿流产、早产、甚至死亡的原因之一。

4 COX-2抑制剂的不良反应

4.1 心血管方面 2004年9月30日 coxib罗非昔布撤出市场一事, 引发了学术界对 COX-2抑制剂心血管安全性问题的关注。但从另一 coxib塞来昔布上市前后大量研究结果来看, 却未提示心血管安全性方面的问题, 影响心血管安全性究竟是 coxib共同存在的问题还是个别药物自身的问题? 不利研究认为^[22]罗非昔布增加血栓形成危险的机制可能在于内皮细胞中存在的结构型 COX-2, 催化产生 PG_I₂, 罗非昔布抑

制其产生, 造成 PG_I₂/TXA₂平衡失调, 从而引起血栓形成和血压升高。有利研究证实, coxib塞来昔布心血管安全性无论与安慰组, 未服药组, 还是传统 NSAIDs组相比均无明显差异。目前为止, 尚无明确证据证明心血管血栓事件是 coxib的共同效应, 不同 coxib心血管安全性不同的原因可能在于药物的分子结构、药物代谢动力学和药效学特征不同, 现在, coxib的心血管安全性仍是争论的焦点, 还有待更多的生物学和临床试验来证明^[23]。

4.2 胃肠道方面 传统的 NSAIDs胃肠道损害相当常见, 包括消化道不良症状, 溃疡, 出血等并发症。coxib作为减少传统 NSAIDs胃肠道不良反应的主要发展方向一直是人们研究的热点, 总结所有塞来昔布的临床试验, 结果发现所有患者仅2例出现上消化道出血, 每年溃疡并发症发生率为为0.2%, 而服用 NSAIDs的患者有7例出现上消化道出血, 每年的溃疡发生率为1.7%。结果显示 coxib令人鼓舞的消化道安全性。

但也有研究显示, COX-2在某些部位也是原生酶, 产生的 PG对维持正常胃黏膜生理功能起到一定作用。选择性 COX-2抑制对正常大鼠胃肠黏膜不产生毒性损害, 但能加剧已存在的胃肠黏膜损伤, 可引起胃溃疡和小肠坏死。多项结果提示, 与传统 NSAIDs相比, COX-2抑制剂胃肠道安全性明显提高, 但还不是很完善^[24]。

4.3 肾脏方面 肾毒性是传统 NSAIDs最常见的不良反应, 其发生率为3~5%。有综合报道^[25] coxib的肾脏副作用。其资料来自于114个随机试验, 包括116,094个参与者, 提示 coxib的肾毒性与传统的 NSAIDs无明显差异。

4.4 其他 肝脏的不良反应为急性胆汁淤积性肝炎。也有急性肝损害的报道, 需加以注意。还可能造成精神异常, 包括神经错乱、抑郁、幻觉、焦虑及思维异常等。也有皮肤过敏、短暂视觉损伤等的报道。

综上所述, COX-2在机体各组织、系统发挥着重要的生理功能和主要的病理作用, 而 coxib与传统的 NSAIDs相比可能有更好的抗炎效果, 是 NSAIDs的一个发展方向, 但炎症反应是一个复杂的过程, 只抑制了 COX-2的作用是不全面的, 而 COX-2/5-LOX双重抑制剂, 可以达到协同消炎的目的, 为新一代 coxib的发展目标。coxib的应用范围已远超出抗炎镇痛的作用, 涉及到肿瘤、消化、心血管、神经、肾脏等多个领域, 尤其是 COX-2在肿瘤中的高度表达说明了其在肿瘤的发生、发展中起着十分重要的作用, 成为肿瘤防治的研究热点, 进一步探讨 COX-2及其

(下转第102页)

- of cantharidin analogues[J]. Invest New Drugs, 2002, 20(1): 1.
- [15] Yoshiyasu B, Nozomu H, Mikiko S. Optically active cantharidin analogues possessing selective inhibitory activity on Ser/Thr protein phosphatase 2B (calcineurin): Implications for the binding mode[J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13: 5164.
- [16] 高倬, 姜平, 熊惠周. 斑蝥素衍生物与铂络合物体外耐药性初探[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(5): 385.
- [17] 何涛萍, 欧阳植勋, 杜建华, 等. 去甲斑蝥素铂配合物异构体及其应用[P]. 国际专利: 2005097813, 2005-10-20.
- [18] Sodeoka M, Baba Y. Substituted 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid derivative, protein dephosphorylation enzyme inhibitor and medicine[P]. Japanese patent: 2000309590, 2000-11-07.

收稿日期: 2006-06-19

(上接第 92 页)

抑制剂与肿瘤的关系不仅是为了更好的揭示肿瘤发生的机制, 而更重要的意义在于应用 COX-2 抑制剂防治肿瘤, 有关机制有待进一步研究。目前, 比起传统的 NSAIDs, COX-2 抑制剂的不良反应在一定程度上有所减少, 但其安全性尚未确定, 尤其是心血管方面的安全性问题仍是争论的热点, 故还需进行多中心、长期的临床观察和实验研究来进一步规范 COX-2 抑制剂的使用, 且在具体应用时要根据病情权衡利弊。随着对 COX-2 及其抑制剂相关理论的不深入, 将会使 COX-2 抑制剂更好的服务于人类。

参考文献:

- [1] Bazan NG, Flower RJ. Medicine: Lipid signals in pain control[J]. Nature, 2002, 420(6912): 135.
- [2] Wallace JL. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [J]. Am J Med, 1999, 107(6A): 11S.
- [3] Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(21): 13926.
- [4] Lane NE. Pain management in osteoarthritis: the role of COX-2 inhibitors[J]. J Rheumatol, 1997, (Suppl 49): S20.
- [5] Anon. Scientific data on the efficacy of parecoxib [J]. Scrip, 2001, (2625): 24.
- [6] 关振鹏, 冯艺, 吕厚山. 围手术期使用选择性环氧化酶-2 抑制剂对双膝关节置换术后疼痛、出血量以及关节功能恢复的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(6): 4.
- [7] Keith M, Robert T. Are Cox-2 selective inhibitors effective analgesics? [J]. Pain Reviews, 2001, 8: 13.
- [8] Rugg C, Dommond O, Mariotti A. Endothelial cell integrins as COX-2: mediators and therapeutic targets of tumorigenesis[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1654(1): 51.
- [9] Eiko M, Akata M, Kathryn A, et al. Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors[J]. Int J Radiation Oncol Biol, 2004, 58(2): 369.
- [10] Yona D, Arber N. Coxibs and cancer prevention[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2006, 47(Suppl 1): S76.
- [11] 方维丽, 王邦茂, 刘文天, 等. 环氧化酶-2 和前列腺素 E 合酶与反流性食管炎的关系研究[J]. 中华消化杂志, 2004, 24: 629.
- [12] Harris SG, Padilla J, Koumsd L, et al. Prostaglandins as modulators of immunity[J]. Trends Immunol, 2002, 23(3): 144.
- [13] Lahiri T, Laporte JD, Moore PE, et al. Am J Physiol Lung Cell [J]. molphysiol, 2001, 280(6): L1225.
- [14] Belton O, Byrne D, Keamey D, et al. COX-1 and COX-2 dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis [J]. Circulation, 2000, 102(8): 840.
- [15] Saito T, Rodger W, Hu F, et al. Inhibition of COX-2 improves cardiac function in myocardial infarction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 273(2): 772.
- [16] Risnick OK, Nguyen P, Cechvola CF, et al. Selective Cyclooxygenase-2 inhibition lowers spinal cord prostaglandin concentrations after injury[J]. Spine J, 2001, 11(6): 437.
- [17] Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, et al. COX-2: a synaptically induced enzyme is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93: 2317.
- [18] McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease[J]. Alzheimers Dis, 2006, 9(3 Suppl): 271.
- [19] Wang JL, Cheng HF, Shappell S, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor decrease proteinuria and retards progressive renal injury in rats[J]. Kidney Int, 2000, 57(6): 2334.
- [20] Steinbrech DS, Mehrara BJ, Saadeh PB, et al. VEGF expression in an osteoblast-like cell line is regulated by a hypoxia response mechanism [J]. Am J Physiol, 2000, 278(4): C853.
- [21] Luo C, Kallajoki M, Gross R, et al. Cellular distribution and contribution of cyclooxygenase COX-2 to diabetogenesis in NOD mouse[J]. CELL Tissue Res, 2002, 310: 169.
- [22] Rainsford KD. The ever emerging anti-inflammatories: Have there been any real advances? [J]. J Physiol Paris, 2001, 95(1-6): 11.
- [23] Marwali MR, Mehta JL. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk: Inferences based on biology and clinical studies [J]. Thromb Haemost, 2006, 96(4): 401.
- [24] Moore RA, Derry S, Phillips CJ, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2006, 20(7): 79.
- [25] Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events [J]. JAMA, 2006, 296(13): 1653.

收稿日期: 2007-04-29