

稀土在医药领域的研究概况

张欣荣, 杨 峰, 李武宏(第二军医大学药学院无机化学教研室, 上海 200433)

摘要 本文综述了近 10 余年来稀土及稀土配合物药物的抗凝血、抗炎、杀菌、抗动脉硬化、抗肿瘤、抗病毒作用以及对消化系统、内分泌系统、神经系统等方面影响的研究状况。

关键词 稀土; 稀土配合物; 药理作用

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2007)01-0001-04

稀土(rare earth)是化学元素周期表中镧系元素: 镧(La)、铈(Ce)、镨(Pr)、钕(Nd)、钷(Pm)、钐(Sm)、铕(Eu)、钆(Gd)、铽(Tb)、镝(Dy)、钬(Ho)、铒(Er)、铥(Tm)、镱(Yb)、镱(Lu), 以及与镧系的 15 个元素密切相关的两个元素: 钪(Sc)和钇(Y)共 17 种元素。因为稀土元素最初是从瑞典产的比较稀少的矿物中发现的,“土”是按当时的习惯,称不溶于水的物质,故得名稀土。

自上世纪 60 年代以来陆续发现稀土化合物具有一系列特殊的药效作用,可广泛用于治疗烧伤、炎症、皮肤病、血栓病以及镇静止痛等。很多稀土化合物可直接用作药物,如铈盐可用于医治慢性呕吐症和晕船病;铒盐和铈盐可提高血液中血红蛋白和红细胞含量。此外,简单的无机铈盐可用作伤口消毒剂。因此稀土在医药学领域的应用研究也日益受到重视。稀土生物化学、毒理学、药理学、人体组织学、临床医学以及稀土环境科学方面的研究在全球广泛展开,并取得了不少很有价值的研究成果。近年来,人们在稀土及稀土配合物的抗肿瘤、抗突变、抗菌、抗病毒,以及其对消化系统和内分泌系统的作用等方面的研究均取得了很大的进展。本文就稀土的药理作用及对人体组织系统的作用进行综述。

1 稀土的药理作用

1.1 抗凝血作用 稀土在抗凝血方面占有特殊地位,稀土化合物作为抗凝剂的一个重要优点是作用迅速,并且具有长效性。它们体内应用都能降低血液的凝固,特别是静脉注射能立即产生抗凝作用,并可持续 1d 左右。稀土的乙酸盐、烟酸盐和香豆素类稀土配合物的防止血凝的作用已得到实验证实,并进行了临床试用^[1-3]。近年人们对稀土抗凝作用的研究又取得了新的进展,如将稀土与高分子材料

结合,制得具有抗凝血作用的新型材料,由这种高分子材料制成导管及体外血液循环装置可以防止血液凝固。尽管稀土及稀土配合物在抗凝血方面已得到广泛的研究和应用,但由于稀土离子的毒性和累积问题,在临床应用受到一定限制。尽管稀土属于低毒范围,比很多过渡元素的化合物要安全得多,但仍需进一步考虑包括从体内排出等问题。

1.2 抗炎、杀菌作用 稀土化合物具有抗炎作用,据报道^[4],东欧国家曾利用磺基水杨酸的钕或钐盐制成“Phlog”软膏,用来治疗接触性、过敏性皮炎,其疗效不亚于肾上腺皮质激素药物,具有抗炎、止痒的功能,并且不易复发,长期使用无副作用。另外使用稀土药物对皮炎、过敏性皮炎、牙龈炎、鼻炎和静脉炎等炎症均有满意的效果。国内也曾经合成多种具有抗菌、消炎作用的氯灭酸、消炎痛、丙磺舒等稀土络合物^[5]。有一种含铈盐的药物,可涂在皮肤上治疗漆中毒;一种叫“稀土银消喷剂”的药物对牛皮癣和白癜风等各种皮肤病有显著疗效;用 1:1 的氯化铈和氯化钠制成的膏剂,可用来治疗各种皮肤病。目前稀土抗炎药物大部分为局部外用,但也有一些学者在探索将其内用治疗胶原性疾病(风湿性关节炎、风湿热等)和过敏性疾病(荨麻疹、湿疹、漆中毒等),这对皮质激素类药物禁忌的患者更具有重要意义。

治疗烧伤是稀土药物在抗炎方面应用较多的领域,国内外研究都证明把硝酸铈与磺胺嘧啶银配成霜剂,治疗烧伤比单用后者效果更显著^[6-9]。稀土铈盐的抗炎作用是提高治疗烧伤效果的主要因素。使用含铈盐药物,能使创面炎症减轻,加速愈合,稀土离子能抑制血液中细胞成分的增殖及液体从血管中的过度渗出,从而促进肉芽组织生长及上皮组织的代谢。硝酸铈能迅速控制严重感染的创面使其转为阴性,为进一步治疗创造条件。稀土元素镧、镨、钕和钐等与一些杂环配体形成的配合物具有抗菌、抗肿瘤以及抗病毒等作用。现在许多国家都在进行

基金项目: 第二军医大学专项(NO. 05JS08)。

作者简介: 张欣荣(1963-),男,副教授。Tel: (021)25070379。

E-mail: zhixinrong@163.com。

着稀土抗炎药物的研究,人们期望有进一步突破。

1.3 抗动脉硬化作用 近年来发现稀土化合物有抗动脉硬化作用,很受人们关注。冠状动脉硬化是世界工业化国家发病死亡的首要原因,我国大城市近年来也出现了同样的趋势。因此动脉粥样硬化的病因和防治是当今医药研究的重大课题之一。稀土元素镧可预防、改善主动脉和冠状动脉粥样硬化。

1.4 抗肿瘤作用

1.4.1 用作放射核素 稀土元素的抗癌作用已引起人们的关注。利用稀土诊断及治疗癌症最早使用的是其放射性同位素。1965 年用稀土放射性同位素治疗与垂体有关的肿瘤。近来还发现稀土的某些稳定同位素具有抗肿瘤活性。最近研究出一种核磁成像技术,利用了稀土元素 Gd 的核磁特性,以增强成像对比度,如二乙三胺五乙酸钆(Gd-DTPA)已被正式用于临床作为核磁成像造影剂,这也是第 1 次稀土化合物被正式作为注射用药物^[10,11]。

1.4.2 抗肿瘤细胞作用 稀土元素除了可以清除机体内的有害自由基外,还可使癌细胞内的钙调素水平下降,抑癌基因的水平上升。经稀土化合物处理过的人癌细胞,其细胞生长能力下降,说明稀土化合物有抑癌作用。硫酸铈对兔子的某些转移性肿瘤的发展有明显的抑制作用;在患淋巴肉瘤和淋巴性白血病的小鼠身上,同样证明稀土的抗肿瘤活性。稀土元素的抑癌作用可能是通过使癌细胞恶性程度下降而实现的。

近年稀土配合物的抗肿瘤作用研究进展神速。由氨基胍啉与苯甲醛类衍生物合成的新型 Schiff 碱配体,与稀土结合形成的稀土配合物对人体的肿瘤细胞有很好的抑制作用^[12,13];动物实验证明稀土元素镧的柠檬酸配合物针剂,对 DNA 和 RNA 等遗传物质有明显的抑制和断裂作用,目前拟开展治疗肺癌临床试验。天津大学化工院研究人员发现稀土对抗癌药物紫杉醇的合成有促进作用^[14]。其机理可能是稀土作为诱导物,来促进培养体系中的红豆杉细胞合成紫杉醇,使紫杉醇产量提高 5 倍左右。这项科研成果为稀土的应用开辟了一个全新的领域。

1.5 抗病毒作用

1.5.1 对艾滋病病毒的影响 20 世纪 80 年代发现杂多化合物 $(\text{NH}_4)_{27} \text{Na} [\text{NaSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{66}] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ (HPA-23) 可抑制艾滋病病毒的逆转录酶活性,并作为抗艾滋病候选药物进行临床研究。但由于其对骨髓细胞的抑制作用,其使用受到限制。后续研究表明稀土杂多配合物具有较强的抗艾滋病病毒活性及较低的细胞毒性,是目前为止发现的一种较好的抗艾滋病病毒杂多配合物^[15,16]。新型稀土杂多蓝抗艾滋

病药物是国家 1035 工程新药项目,该研究采用 DB-1 新药抗艾滋病病毒的体内、外实验均取得进展。经体外的细胞毒性实验、对 HIV 吸附细胞的影响,艾滋病病毒感染细胞的抑制活性实验、耐药性实验,证明具有良好的抗艾滋病效果;经对小鼠的免疫功能测定及 T 细胞增殖及反应能力的体内实验,证明其可有效抑制艾滋病病毒生长,极具深入开发价值。

1.5.2 对流感病毒的影响 目前研究较多的稀土抗流感病毒药物是稀土杂多酸盐(蓝)类化合物,是一类具有 Keggin 结构的稀土多酸化合物。刘杰等^[17,18]测定了混合价态钨硼稀土杂多蓝化合物在 MDCK 细胞内抗流感病毒活性,结果表明化合物 $\text{CeH} [\text{BW}_{11}\text{Co}(\text{H}_2\text{O})\text{O}_{39}]$ 表现出优异的抗病毒活性,杂多蓝类化合物的抗病毒活性优于其母体杂多酸,杂多化合物可抑制病毒早期的复制过程,也可能干扰 RNA 转录酶的活性,从而表现出对正常细胞有保护作用,将开辟出稀土生物材料应用的新领域。

2 稀土对人体组织系统的作用

2.1 对消化系统作用 实验表明,稀土可促进消化系统细胞的活性,低剂量三氯化钆有调节胰岛素细胞分泌功能的作用。其作用机制可解释为稀土离子可以取代钙离子。氯化钆的抗应激作用表现在对胃黏膜的保护作用,使胃黏膜的出血、溃疡等损伤较少,这与应激反应时对垂体—肾上腺功能抑制可能有关系。另外,有研究表明稀土对肝细胞的弱分裂活性也有一定的促进作用。

2.2 对内分泌系统的作用 聂毓秀等^[19,20]研究了低剂量三氯化钆(SmCl_3)对大鼠腺垂体细胞、甲状腺滤泡细胞、糖尿病大鼠胰岛素细胞等形态和功能的影响,用三氯化钆处理后可观察到:大鼠腺垂体嗜酸性细胞胞质内的粗面内质网扩张,高尔基复合体发达,分泌颗粒增多,而嗜碱性细胞数量减少,胞质中分泌颗粒减少;生长激素、催乳激素浓度增高,促甲状腺素、黄体生成素、卵泡刺激素浓度降低。说明三氯化钆对大鼠腺垂体嗜酸性细胞的合成及分泌生长激素的功能有促进作用,而对嗜碱性细胞的合成及分泌激素的功能有抑制作用。低剂量 SmCl_3 可使大鼠甲状腺滤泡上皮细胞的核明显皱缩,形状不规则,胞质中粗面内质网高度扩张,使滤泡上皮细胞出现病理性改变,促进大鼠甲状腺滤泡细胞合成甲状腺激素。低剂量三氯化钆对糖尿病大鼠胰岛细胞分泌功能具有调节作用,可促进糖尿病大鼠胰岛素水平明显降低、胰高血糖素及生长抑素的水平明显增高。

2.3 对神经系统的作用 目前对神经组织研究较

少,也不够深入。章子贵等^[21]研究了长期服用不同剂量的铈对大鼠其学习记忆力等的影响,结果表明高剂量铈组大鼠的脑重与体重的比值显著降低,其学习记忆力以及脑内超氧化物歧化酶(SOD)活性均显著下降,提示高剂量硝酸铈对脑功能有明显的损伤作用。祝世功等^[22]以不同剂量 LaCl_3 注射大鼠侧脑室,表明小剂量 LaCl_3 可使下丘脑内侧(VMN)中血清生长素(GH)相关神经元放电明显增加,并可引起血清中GH含量的增加;而大剂量则使VMN放电呈抑制反应,血清中GH含量呈减少趋势,说明 LaCl_3 可影响神经内分泌系统功能。镧可明显抑制大鼠脑部游离神经末梢前膜的钙离子通道,对大鼠的神经末梢摄取谷氨酸有非竞争性抑制作用。目前,稀土对动物的神经系统影响的研究正在逐渐展开,特别是对动物的脑、脊髓的神经细胞以及神经纤维的形态及功能的作用。

2.4 稀土可能具有人体激素的作用 稀土元素对植物生长具有广泛的促进作用。所以通常认为稀土元素可能有类似植物激素的作用,其作用机制可能与钙调蛋白有关。稀土元素对人体健康的影响,当然会比对植物的影响复杂得多。稀土元素对人体的细胞、组织、器官的作用各异,但似乎是低剂量时起促进作用,高剂量则起负效应,一般认为稀土可能起到人体激素的作用。稀土元素可激活许多酶系统,可能还起到金属活化剂的作用。稀土具有类似于钙的化学性质。它不但占据钙的位置与生物大分子结合,而且还可取代包括已结合的 Ca^{2+} 。

3 稀土药物的研究前景

稀土药物除了有上述药理作用外,人们还不断研制具有其他功能的药物。如稀土氨基磺酸镧或氨基磺酸铈(Ⅲ)具有停止病人发汗的功能;水杨酸铈和镧有良好的防腐剂;稀土黄酮类配合物在抗骨质疏松症方面表现出良好的前景。中国稀土资源丰富,也非常重视稀土的基础和应用研究,但是相关研究水平和深度还有待于进一步提高。今后人类在稀土药物研究方面的发展趋势,可能会更多的倾向于研究药效好、副作用小的稀土配合物。而参与药物合成的配体以杂环化合物类为主,稀土元素以镧、镨、铈、钆为多。虽然稀土化合物作为药物具有诱人的前景,但在某种稀土元素对人体的作用机理尚未搞清楚之前,使用稀土药物应持十分谨慎的态度。

参考文献:

[1] Deng RW, Wu JG, Long LS. Lanthanide complexes of ethyl biscoumocate and their anticoagulant action [J]. Synth React

Inorg Met-Org Chem, 1993, 23(4):493.

- [2] Deng RW, Wu JG, Long LS. Lanthanide complexes of di(4-hydroxycoumarinyl-3) acetic acid and their anticoagulant action [J]. Bull Soc Chim. Belg, 1992, 101(5):439.
- [3] Vincke E, Sucker E. Nd salt of 3-salfoisonicotinic acid as all antithrombotic [J]. Klin Wschr, 1950, 28:74.
- [4] 霍春芳,刘进荣,张冬艳. 稀土抑菌剂的研究现状[J]. 内蒙古工业大学学报, 2000, 19(2):144.
- [5] 曾正志,吴集贵,邓汝温. 稀土化合物的药理学性质[J]. 化学通报, 1986, (11):28.
- [6] Monafu WW, Tandon SN, Ayazian VH, et al. Cerium nitrate: a new topical antiseptic for extensive burns [J]. Surgery, 1976, 80:465.
- [7] Fox CL, Monafu WW, Ayazian VH. Comparative efficacy of type-, iso-, and hypertonic sodium solutions in experimental burn shock [J]. Surg Gynecol Obstet, 1977, 144:686.
- [8] 吴集贵,邓汝温,纳新力,等. 磺胺嘧啶稀土络合物的研究[J]. 中国稀土学报, 1985, 3(1):7.
- [9] 高翔,王玉苗,王流芳,等. 1-(2-硫代乙酸)-3-甲基-4-丁基-5-羟基嘧啶及其稀土配合物的合成和其抗菌活性[J]. 兰州大学学报(自然科学版), 1993, 29(2):99.
- [10] Caravan P. Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents [J]. Chem Soc Rev, 2006, 35(6):512.
- [11] Caravan P, Amedio JC, Dunham SU, et al. When are two waters worse than one? Doubling the hydration number of a Gd-DTPA derivative decreases relaxivity [J]. Chemistry, 2005, 11(20):5866.
- [12] 孔德源,卿晨,谢毓元. 氨基酸类 Schiff 碱稀土配合物的合成及其抗肿瘤活性 III [J]. 中国药物化学杂志, 2000, 10(1):13.
- [13] Yang XP, Xu PF, Gao QX, et al. Synthesis, characterization, and antitumor activity of some trivalent lanthanide complexes with 2-formylphenoxycetic acid thiosemicarbazone [J], Synth React Inorg Met-Org Chem, 2002, 32(1):59.
- [14] 李景川,马忠海,孙安慈,等. 铈对悬浮培养南方红豆杉细胞可溶性蛋白和紫杉醇合成动态的影响 [J]. 中国稀土学报, 2001, 19(2):162.
- [15] Hill CL, Kim GS, Prosser-Mccartha CM, et al. Polyoxometalates in catalytic selective homogeneous oxygenation and anti-HIV chemotherapy [J]. Mol Engineering, 1993, 3:263.
- [16] 刘术侠,刘彦勇,王恩波,等. Keggin 结构钨磷酸稀土错盐杂多蓝的合成及抗艾滋病病毒(HIV-1)活性的研究 [J]. 高等学校化学学报, 1996, 17(8):1188.
- [17] 刘杰,王恩波,周云山,等. 稀土杂多配合物的合成及抗流感病毒的活性研究 [J]. 药理学, 1998, 33(7):54.
- [18] 刘杰,梅文杰,李安兴,等. 混合价态钨磷酸稀土杂多蓝化合物在 MDCK 细胞内抑制流感病毒的活性 [J]. 高等学校化学学报, 2004, 25(1):1.
- [19] 崔丽,聂毓秀. 体外培养大鼠腺垂体细胞三氯化钆作用下的电镜观察 [J]. 解剖学杂志, 1993, 16(1):31.
- [20] 聂毓秀,周莉. 低剂量三氯化钆对糖尿病大鼠胰岛细胞分泌功能的调节作用 [J]. 白求恩医科大学学报, 1997, 23(6):588.
- [21] 章子贵,申秀英,许晓路,等. 稀土元素铈对大鼠学习记忆和

抗氧化能力的影响[J]. 浙江师范大学学报(自然科学版), 2004,27(2):167.

内侧核放电及血清中生长素含量的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2000,16(2):97.

[22] 祝世功,孙成彦,陈嘉峰,等. 三氯化镧脑室注射对下丘脑腹

收稿日期:2006-07-19

他汀类药物调脂外临床应用概况

吴苏舒¹,刘玉明¹,陈静²(1. 海军医学研究所,上海 200433;2. 第二军医大学药学院,上海 200433)

摘要 他汀类药物是传统调脂药物,但除了调脂以外,还具有抗炎、抗栓、神经保护、改善血管内皮功能等药理作用,因此,在防止心肌肥厚、抗慢性心衰、抗心律失常、预防骨质疏松、预防败血症等方面均有较好的临床疗效。

关键词 他汀类药物;非调脂作用

中图分类号:R972

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2007)01-0004-03

他汀类药物是 3-羟-3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)抑制剂。其主要机制是抑制胆固醇合成途径的还原酶,阻止该酶催化产物甲羟戊酸的合成,从而降低了血浆中总胆固醇(LDL-C)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),起到调脂作用;近年来发现这类药物不但有调脂作用,还有着抗炎、改善内皮功能、抗栓等其他作用,发挥着抗心肌肥厚、抗血小板、预防骨质疏松、抗心律失常等作用。本文对该药物调脂外的应用进展作一概述。

1 抗心肌肥厚及心肌纤维化

心肌肥厚和纤维化是心肌对各种损伤产生非特异性适应的结果,是获得性心血管疾病致残和致死的主要决定因素。包括血管紧张素 II 升高在内的神经内分泌激活在心肌肥厚和纤维化的形成发展过程中起重要作用,有研究表明他汀类药物能抑制血管紧张素 II 介导的心肌肥厚和纤维化^[1]。辛伐他汀能使肥厚型心肌病转基因兔的心肌肥厚和纤维化消退,并伴有心脏收缩和舒张功能明显改善^[2]。实验研究表现为减少人类心房成纤维细胞的增殖,使多种细胞生长停滞在细胞周期的 G1 期,抑制多种原因引起的心肌细胞的肥大^[3]。近期发现,阿托伐他汀使血管紧张素受体 1(AT1)下调^[4],他汀类的抗心肌肥厚作用可能是通过减少 AT1 受体的表达,抑制心肌细胞的血管紧张素转化酶(ACE)活性而实现的。

2 抗慢性心力衰竭作用

他汀类药物可改善左心室功能,尤其是冠

状动脉结扎导致心肌梗死的病理性心室重塑导致的心力衰竭。动物试验证实,在梗死后慢性心力衰竭的豚鼠模型中,氟伐他汀通过降低左心室腔扩张、心肌肥大及间质纤维化来降低死亡率^[5];一项高盐饮食导致大鼠心力衰竭的动物实验观察发现,辛伐他汀治疗可减少死亡率,组织学检查发现大鼠的心肌肥大、纤维化明显减轻、凋亡细胞减少,提示他汀类药物对心肌细胞的保护作用,可能预防高血压性心力衰竭的发展^[6]。在 ELITE II 研究中(入选者为老年心力衰竭患者),使用他汀类药物的患者死亡率显著低于未用者;对 PRAISE 研究的亚组分析显示,1 153 例严重心力衰竭的患者(LVEF < 30%, NYHA 分级 III~IV 级,缺血性与非缺血性病因)使用他汀类药物治疗的 134 例(12%)死亡率降低 62%^[7]。他汀类药物对抗心力衰竭的作用机制目前尚不清楚,可能与以下几个方面有关:心肌缺血是慢性心力衰竭的主要病因,其中高达 50% 以上的慢性心衰为冠心病患者。他汀类药物对于无心力衰竭的冠心病患者的益处是经过多项临床试验肯定的;他汀类药物改善心肌细胞功能,减少氧自由基的生成、抑制炎症细胞、促进新生血管的形成等因素,被认为是其非抗缺血的益处。

3 保护肾功能

在一系列的肾脏疾病当中,尤其是增殖性肾脏疾病,细胞增殖和凋亡及细胞外基质合成和降解这两对平衡遭到破坏,导致肾功能损害,他汀类药物通过对这两对平衡的调节,从而有效保护肾功能。他汀类药物可抑制肾组织内多种细胞增殖,包括肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、血管平滑肌细胞等。Nagasawa 等^[8]研究了辛伐他汀和洛伐他汀对