

依布硒啉及衍生物的药理作用和构效关系研究进展

廖俊, 刘超美 (第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

[摘要] 目的 对依布硒啉及衍生物的药理作用和构效关系的研究进展进行综述。方法 查阅近年来国内外相关文献进行归纳总结。结果 依布硒啉及衍生物具有抗氧化、抗肿瘤和抗微生物等活性; 2位氮原子取代基团的变化将会产生不同的药理活性。结论 依布硒啉及衍生物具有广泛的药理活性, 对其进一步的研究和开发具有重要的意义。

[关键词] 依布硒啉; 衍生物; 构效关系; 抗氧化; 活性氧族; 细胞活素

[中图分类号] R 962 [文献标志码] A [文章编号] 1006-0111(2010)02-0084-05

依布硒林 (图 1-2, Ebs), 化学名为 2-苯基-1, 2-苯并异硒唑-3(2H) 酮, 是一类小分子有机硒化合物。最初在对有机硒化合物研究中发现它们具有毒性小而且稳定的特点, 随后在对有机硒化合物生物活性的测试中发现此类物质具有抗氧化、抗肿瘤和抗微生物等活性^[1-3], 因而引起了研究人员的极大兴趣, 促进了有机硒化合物的研究进展。

Ebs是目前公认具有模拟谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX)作用最好的药物之一, 它能增强组织的抗氧化能力, 还具有抗肿瘤和抗微生物等活性。Ebs对于由于氧化应激所引起的组织损伤及其他疾病, 在抗炎、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、治疗心肌和脑缺血以及免疫系统功能紊乱等疾病方面有相当的疗效。有关 Ebs的生物效应、药理作用已引起了药物学家、化学家、生物化学家的兴趣和重视, 本文主要在依布硒类化合物药理作用、构效关系等方面做一阐述。

1 Ebs及其衍生物的生物活性

1.1 对活性氧族物质的清除 所谓活性氧 (ROS), 就是指由氧形成具有高度活跃的一类化学性质的总称。人体内活性氧族物质主要是超氧化物以及过氧化物, 它们是氧气在线粒体内的代谢产物, 氧气由于接受了多余的电子从而生成了相应的阴离子, 正常情况下在超氧化物歧化酶的作用下, 阴离子被还原为过氧化氢, 进一步在过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的作用下还原成水^[4]。人体在应激等生理病理情况下可持续产生 ROS, 从而打破了活性氧族产物与抗氧化抵御 ROS的平衡, 当人体内 ROS产生过多, 则会攻击核酸、蛋白质、脂肪酸等生物大分子^[5], 增加细胞大分子氧化物的形成, 造成组织氧化性损伤或机体衰老。医学研究已表明, ROS的过量生成与一系列人

体复杂的疾病、老化有着密切的关系^[6]。

Ebs及其类似物具有良好的模拟谷胱甘肽过氧化物酶活性的性质, 即能催化巯基化合物还原分解 H_2O_2 及 ROOH, 因而对于由于活性氧族氧化所造成的组织损伤或疾病有较好的抑制和治疗作用。体内活性氧自由基的堆积是引发炎症的重要原因, Ebs模拟谷胱甘肽过氧化物酶活性, 减少过氧或超氧化物浓度, 能发挥抗炎功效。徐辉碧等^[5]对 Ebs进行体外的 ESR 研究发现只需要很低的浓度就能起到很好的清除羟基自由基的效果。刘善喜等^[7]报道, 在谷胱甘肽 (GSH)存在情况下, 低至 $5 \mu\text{mol/L}$ 的 Ebs就可完全抑制由 Cu^{2+} 和紫外线诱导引发的低密度脂蛋白 (LDL)的氧化修饰。有研究表明^[8], 氧化修饰的 LDL与动脉粥样硬化 (AS)有密切的关系, 因而 Ebs对动脉粥样硬化的防治有着重要意义。此外, Ebs还能降低细胞内乳过氧化酶 (LPO)量, 抑制肝微粒体和肝细胞的脂质过氧化提高心肌的抗氧化能力, 减轻阿霉素诱发的肝脂质过氧化毒性^[9, 10]。Ebs也可以用来治疗脑部局部缺血性损伤^[11, 12], 其机理是抑制氧自由基导致的细胞脂类, DNA及蛋白质的过氧化。Ebs还可以减轻由于 ROS造成的神经毒性, 这可能与它能拮抗超氧根负离子对谷氨酸重摄取的抑制作用有关^[13]。最近的研究还发现 Ebs具有拟抗甲状腺药的作用^[14], 其作用是在谷胱甘肽过氧化物酶存在下, 减少了细胞内的 H_2O_2 , 从而抑制了中间物单-双碘酪氨酸的生成, 因为它的生成需要 H_2O_2 氧化的活化碘的参与。

1.2 对酶活性的影响 研究表明, Ebs能抑制 5-脂氧酶和 15-脂氧酶的活性, 抑制白三烯的生成, 表现出极好抗炎作用且无非甾体抗炎药胃肠道刺激反应。Ebs还能抑制胃壁 H, K-ATPase活性, 抑制质子转移, 进而抑制胃酸的分泌^[13], 可用于治疗胃溃疡。Cinthia等报道 Ebs和维生素 E联合使用可改变脑的不同部位及红细胞乙酰胆碱酯酶 (AChE)的活性

[作者简介] 廖俊 (1986-), 男, 硕士研究生, Tel 15921911942, E-mail liaojun238@126.com.

[通讯作者] 刘超美, E-mail cmliu@smmu.edu.cn.

来影响拟胆碱能药的神经传导,更重要的是能很好的预防由溴乙啶(ET)引起的脱髓鞘^[15],也就提示其对脱髓鞘引起的脑功能障碍有一定治疗作用。研究还表明 Ebs能够增加血管内皮细胞一氧化氮合成酶(eNOS)的表达,增加NO的释放,对心血管有保护作用^[16]。此外, Ebs还能与许多酶的-SH结合,影响体内含-SH酶的活性,如肝微粒体药物代谢酶, GSH转硫酶,微粒体内的G6P脱氢酶及肝细胞浆内的乳酸脱氢酶。

1.3 对细胞活素类的调节 研究表明对于氧化应激诱发的乙醇性肝损伤, Ebs可以抑制其产生,消除炎症及氧化应激作用,减弱乙醇对细胞的破坏作用, Ebs降低由乙醇激活的转录因子NF-κB活性是保护肝脏作用的关键步骤^[17]。Wendel等报道,依布硒啉对于小鼠体内刀豆球蛋白诱导T淋巴细胞所致的肝炎症损伤有保护作用,并呈现出剂量依赖性关系,其机制可能是抑制小鼠体内内毒素肿瘤坏死因子(TNFα)的释放^[18]。还有研究表明, Ebs能够增强恶性胶质瘤细胞对TNFα诱导的细胞凋亡的敏感程度,主要是通过阻止TNFα诱导激活NF-κB以及诱导Fas介导的死亡诱导信号复合体的形成^[19],从而达到抗癌的效果。此外 Ebs及其类似物有着很好的免疫兴奋剂活性,能诱导人体末梢血白细胞产生细胞活素类物质如干扰素、肿瘤坏死因子α、白介素-2表现出了很好的抗炎、抗肿瘤活性^[20, 21]。

2 依布硒啉及其衍生物的构效关系

2.1 依布硒啉衍生物结构如下(图1) 当R₁ = -Ph时,即为依布硒啉(也叫PZ51)。与无机硒化合物不同, Ebs对哺乳动物基本没有毒性,这主要与Se-C键^[22](芳环C原子)的存在有关。由其模拟催化机制我们知道:硒原子在整个过程中的变价对于Ebs

的活性至关重要。尽管Ebs作为模拟谷胱甘肽过氧化物酶活性最好的化合物之一,但是由于其在体内的水溶性不佳,且其治疗作用太广泛,专一性不够强,因而有必要对其结构进行适当的改造,以期得到活性更佳的化合物。

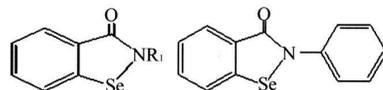


图1 依布硒啉及其衍生物结构

2.2 当R₁ = 氨基酸基团时 研究发现,当引入氨基酸或其成酯基团时,改善了Ebs水溶性差、口味重的特点,这可能与氨基酸本身的性质有关。在对氨基酸衍生物的模拟谷胱甘肽过氧化物酶活性发现^[23]:对于侧链直接与N-Se键相连(图2-1)的氨基酸衍生物来说,氨基酸侧链含较大疏水性的基团的衍生物活性较高,如R₂ = -CH₂CH(CH₃)₂ > -CH₂-Ph > -CH₃ > -H;对于侧链与N-Se键之间含有苯甲酰胺结构(图2-2)的衍生物来讲,因其空间距离远,氨基酸侧链基团的疏水性不太重要,相反极性基团可能由于能形成氢键或静电吸引反而活性更高,如R₃ = -CH₂-Ph-OH > -H > -CH₂-Ph。总而言之,当氨基酸基团的侧链为疏水性基团时,侧链的疏水性占主导地位,当其侧链为亲水性基团时,含有苯甲酰胺结构的氨基酸衍生物活性更好。此外,肖颖歆等^[24]在对合成的9个氨基酸衍生物(图2-3)的体外抗肿瘤活性测试发现这类化合物对人肝癌细胞BeF7902,结肠癌细胞HCT-8,表皮癌细胞A431的抑制作用与其化学结构密切相关, L-亮氨酸衍生物和DL-丙氨酸衍生物表现出较好的活性,提示这两种氨基酸可能是较好的抗肿瘤药物的载体。

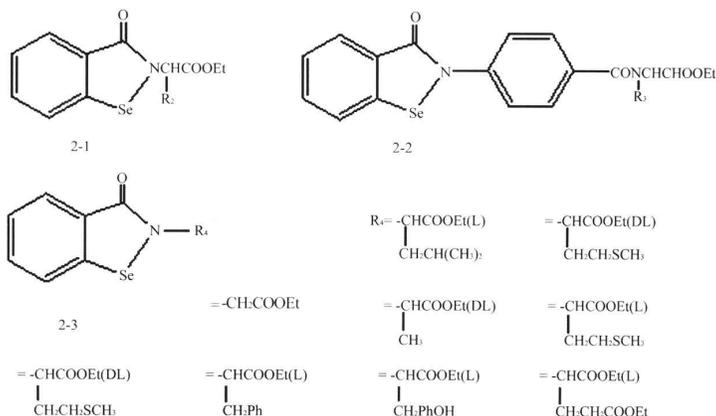


图2 氨基酸衍生物

2.3 当 $R_1 =$ 苯基磺酰胺基团时(见图 3) 研究发现,当 $R_3 = p-OCH_3$ 或 $p-F$ 时,两种化合物对环氧酶的抑制作用较好^[25],两者的 COX-1 与 COX-2 的 IC_{50} 值之比分别为 1 000 和 560 倍,且两化合物在机体能达到的浓度下对 COX-1 几乎无影响,因而可将其视为生成性 COX-2 的选择性抑制剂;磺酰胺基团上的酸性氢原子是抑制花生四烯酸(LTB4)合成的关键,它的存在可以形成分子间的氢键^[26];若磺酰胺化合物中的 Se 被 S 原子等电子等排体取代或磺酰胺基团的缺失则在一定浓度条件下对 LTB4 生物合成无抑制作用; R_3 基团的位置和性质对活性有重要影响,当其处于对位时对活性影响显著;当 R_3 基团出于邻位或邻位有含孤对电子的原子,如卤素原子时,则活性显著下降^[27]。

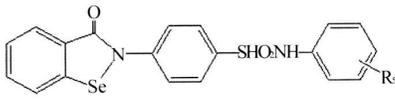


图 3 磺酰胺衍生物

2.4 当 $R_1 =$ 噻唑环时(见图 4) 研究表明,此类化合物在体外抗真菌活性测试中表现出良好的活性^[28],如对新生隐球菌、白念珠菌等深部真菌有一定抑制作用。当 $Ar = -Ph$ 、 $-C_6H_4-p-R$ 、 $-C_6H_4-p-NO_2$ 时,分别记为化合物 1、2、3。活性测试发现,1、2 化合物对新生隐球菌抑制活性分别是对照药氟康唑的 4 倍和 2 倍;化合物 2、3 对裴氏着色真菌抑制活性

均是对照药氟康唑和布替萘芬的 2 倍。

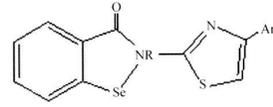


图 4 噻唑衍生物

2.5 大分子或超分子取代基团衍生物 有关研究^[29]发现 Ebs 和卟啉的结合物(见图 5)是以 DNA 为靶标的,能与微生物和病毒的核苷酸发生反应,表现为光灭活效应,因而具有抗肿瘤活性。而这种活性可能是由于卟啉对肿瘤细胞良好的亲和力使得 Ebs 分子在肿瘤细胞里聚集浓度增大而产生。Xu 等^[30]在研究 M_n 四苯基卟啉(TPP)、Ebs-porphyrin 结合物 1、Ebs-porphyrin- M_n 结合物 2 对金黄色酿脓葡萄球菌的抗菌效果中发现四种物质的抗菌活性顺序为结合物 2 > 结合物 1 > M_n > TPP,且呈浓度依赖性关系,推测也可能与卟啉对生物大分子的亲和力有关。此外,将 β -环糊精侧臂上引入苯并异噻唑环^[31],得到了如图 6 所示的两种水溶性较好的化合物,研究发现这类物质具有拟 SOD 酶活性,虽不如天然的 SOD 酶活性高,但却比其更稳定。由一些对比试验还可推测在这种分子结构中,苯并异噻唑发挥活性作用,而 β -环糊精则是与底物结合的部位。这些研究提示我们将 Ebs 与某些功能分子结合,可能会由于两部分基团功能的叠加而取得更好的效果。

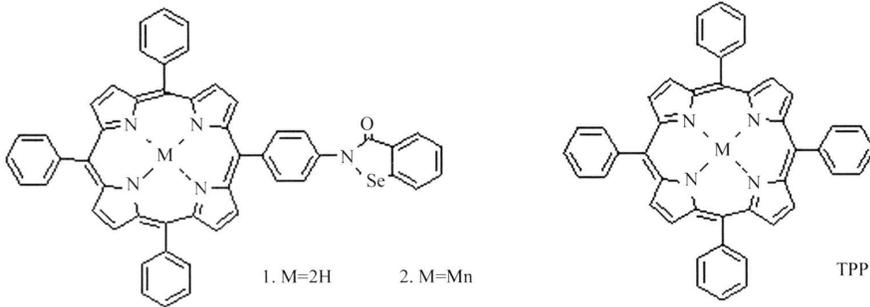


图 5 依布硒林-卟啉及四苯基卟啉结合物

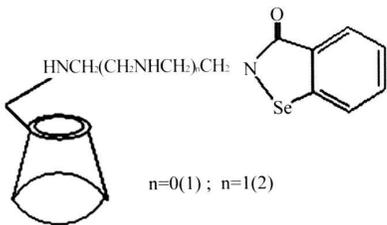


图 6 环糊精衍生物

2.6 其他类似物 在对一系列的苯并异噻唑类化合物的抗真菌、抗病毒活性研究^[31]中发现: N-取代基是小的非极性烷基能够增加抗真菌、抗病毒的活性,但细胞毒性大, N-取代基中含杂原子(O, N)对增加抗病毒、抗真菌活性没显著影响,但能减少细胞毒性。此外, Abraham^[32]在对 4H-benzo[e]-1,2-selenazin-4-ones(如图 7)这类物质研究中提出此类化合物拟谷胱甘肽过氧化物酶活性所具备的 3 个条件: ①具有保护 Se-C(芳环)键的结构来避免 Se 原

子的释放和保持 Ebs低的毒性; ② Se-N键作为拟谷胱甘肽过氧化物酶活性位点保留下来; ③羰基基团与双键增加了 Se原子的亲电特性, 这对其生物活性也是必需的。

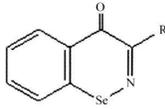


图 7 苯并硒嗪酮衍生物

3 结语

Ebs作为一种小分子、低毒性的有机硒类化合物, 具有很好的模拟谷胱甘肽过氧化物酶活性的作用, 在体内能够很好的发挥抗氧化功效, 因而被用于治疗由于氧化应激所导致的组织损伤或其它疾病。在抗炎、抗病毒、抗真菌、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化, 在治疗心肌和脑的缺血及缺血再灌注损伤、胃溃疡及保肝护肝等方面有一定疗效。但是另一方面由于 Ebs具有水溶性差、治疗作用不够专一等缺点, 因而对其进行适当的结构修饰并得到了一系列的化合物, 初步探讨了它的一些药效基团及构效关系。有关 Ebs及其类似物的药理作用、结构修饰的研究还在不断的进行, 也相继有一些新的研究成果^[15]被报道, 我们相信 Ebs及其类似物一定会拥有更广阔的应用前景。

【参考文献】

[1] Lee SK, Heo YH, Steele VE, *et al* Induction of apoptosis by 1, 4-phenylenebis(methylene) selenocyanate in cultured human colon cancer cells [J]. *Anticancer Res* 2002, 22(1A): 97

[2] Karam E, Anunangshu D, Bhagavathi N, *et al* Molecular targets of the chemopreventive agent 1, 4-phenylenebis(methylene) - selenocyanate in human non-small cell lung cancer [J]. *Carcinogenesis* 2006, 27: 1369

[3] Wojowicz H, Chojnacka M, Mlochowski J *et al* Functionalized alkyl and aryl diselenides as antimicrobial and antiviral agents synthesis and properties [J]. *IL Farmaco* 2003, 58: 1235.

[4] Xu X J, Xue Z, Qi ZD, *et al* Antibacterial activities of manganese(II) ebselel-porphyrin conjugate and its free components on *Staphylococcus aureus* investigated by microcalorimetry [J]. *Thermochim Acta*, 2008, 476: 33

[5] 徐辉碧, 鲍俊毕, 杨祥良. Ebselel对羟基自由基作用的 ESR 研究 [J]. *华中理工大学学报*, 1991, 19(1): 7

[6] Brian J. Catalase and glutathione peroxidase mimics [J]. *Biochemical pharmacology*, 2009, 7: 285

[7] 刘尚喜, 陈 瓓, 周 玫. Ebselel和谷胱甘肽对低密度脂蛋白氧化修饰的抑制和终止作用 [J]. *生物学学报*, 1995, 11(4): 623

[8] Bauguil SC, Tkaczuk J, H aure M J *et al* Mildly oxidized low-

density lipoproteins decrease early production of interleukin 2 and nuclear factor KB binding to DNA in activated T-lymphocytes [J]. *Biochem*, 1999, 337: 269.

[9] Pritsos CA, Sokoloff M, Gustafson DL. PZ-51(Ebselel) in vivo protection against adriamycin induced mouse cardiac and hepatic lipid peroxidation and toxicity [J]. *Biochem Pharmacol* 1992, 44(4): 839.

[10] 吴 兰, 娄 宁, 周 玫, 等. Ebselel对阿霉素致的小鼠亚急性性心、肝、肾组织损伤的保护作用 [J]. *基础医学与临床*, 1996, 16(1): 49.

[11] Li Y, Cao Z. The neuroprotectant ebselel inhibits oxidative DNA damage induced by dopamine in the presence of copper ions [J]. *Neurosci Lett* 2002, 330(1): 69

[12] Takenoti Y, Keiji S. Ebselel in acute ischemic stroke: A placebo-controlled, double-blind clinical trial [J]. *Stroke* 1998, 29: 12

[13] 李秋菊, 李长龄. ebselel的生物活性及机制 [J]. *中国药理学报*, 1998, 14(4): 306

[14] Roy G, Nethajim M, Muges G. Bimetic Studies on Antithyroid Drugs and Thyroid Hormone Synthesis [J]. *J Am Chem Soc* 2004, 126(9): 2712

[15] Mazzanti CM, Spanevello R, Pereira LB *et al* Pre-treatment with ebselel and vitamin E modulate acetylcholinesterase activity: interaction with demyelinating agents [J]. *Dev Neurosci* 2009, 27: 73.

[16] 隋 辉, 王 文, 王佩合, 等. 抗氧化剂 ebselel对 SHRsp冠状动脉 eNOS 蛋白表达的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2005, 10(2): 141.

[17] Kono H, Arteel GE, Rusyn I *et al* Ebselel prevents early alcohol-induced liver injury in rats [J]. *Free Radic Biol Med* 2001, 30(4): 403.

[18] Wendel A, Kuesters S, Tregs G. Ebselel: An in vivo immune response modifier [J]. *Biochemical and environmental sciences* 1997, 10: 253

[19] Sharma V, Tewari Joseph C. Ebselel sensitizes glioblastoma cells to Tumor Necrosis Factor (TNF)-induced apoptosis through two distinct pathways involving NF- κ B downregulation and Fas-mediated formation of death inducing signaling complex [J]. *Int J Cancer* 2008, 123: 2204.

[20] Ingóit AD, Mlochowski J, Zielinska JJ *et al* Seleno-organic compounds as immunostimulants: an approach to the structure-activity relationship [J]. *Archivum Immunol Ther Exp*, 1996, 44(1): 67.

[21] Morelli ST, Rosa RM, Moura D J *et al* Antioxidant and antimutagenic effects of ebselel in yeast and in cultured mammalian V79 cells [J]. *Mutagenesis* 2007, 23(2): 93.

[22] Arteel GE, Sies H. The biochemistry of selenium and the glutathione system [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2001, 10: 153

[23] 肖颖歆, 黄祖云, 刘秀芳, 等. 苯并异噻唑酮氨基酸衍生物的谷胱甘肽过氧化物酶样活性 [J]. *应用化学*, 1997, 14(3): 66.

[24] 肖颖歆, 刘秀芳, 徐汉生. 依布硒啉及苯并异噻唑酮氨基酸衍生物的体外抗肿瘤活性 [J]. *微量元素与健康研究*, 1996, B(3): 5

3.3 氯仿和乙酸乙酯提取物中均富集了对金黄色葡萄球菌 (staphylococcus aureus SA) 杀菌作用的有效成分。SA 是院外感染的常见致病菌种,可引起局部和全身感染,例如:外伤创面感染,急性乳腺炎,肺炎,伪膜性肠炎等。SA 同时也是院内感染的重要原因之一^[11]。本项研究发现,氯仿提取物和乙酸乙酯提取物对 SA 的最小杀菌浓度均为 12.5 mg/ml。笔者拟根据这一特征,进一步分离、提纯和鉴定氯仿提取物和乙酸乙酯提取物中的化合物,以期从中发现对 SA 具有高效杀菌作用的单体。

3.4 对无乳链球菌具有杀菌作用的有效成分主要存在于乙酸乙酯提取物中,在正丁醇提取物中亦有分布。无乳链球菌通常被称为 B 群链球菌 (group B streptococcus GBS),属条件性致病菌。妊娠期妇女生殖泌尿系统感染 GBS 可引发胎膜早破、早产、死胎、宫内感染等一系列妊娠并发症,产妇感染 GBS 可导致产后子宫内膜炎、盆腔炎乃至败血症^[12];新生儿感染 GBS 可导致肺炎、败血症和脑膜炎^[13]。目前,治疗 GBS 感染,可供选择的药物较多^[14]。然而,在特殊情况下,例如发生大规模自然灾害或者爆发战争,导致抗生素紧缺,在奇蒿分布的华东、中南和西南地区^[15],可以考虑采用奇蒿救治受到 GBS 感染的围产期妇女和新生儿。同样原理,亦可采用该法应急治疗志贺菌属所致的细菌性痢疾。

3.5 近年来,新型抗生素虽然不断出现,但是往往由国外公司开发研制,售价昂贵,超过我国人民承受能力,因此,需要开发具有自主知识产权的高效、低毒、价廉的抗生素,从祖国医学中药开发新型药物也是重要途径之一。本实验结果提示:奇蒿不同提取物在体外实验中对临床多种常见致病菌表现出了良好的杀菌作用,为开发相应的新型抗生素提供了线索,显示出较好的开发和应用前景。然而,体外实验结果尚不能完全代表体内过程,因此,需要深入开展研究,以期发现有效单体并阐明其杀菌机理。

【参考文献】

- [1] 容远明,叶琦莉,何善明. 用中药刘寄奴治疗急性细菌性痢疾 34例 [J]. 上海中医药杂志, 1983, (1): 21.
- [2] 北医附属三院外科教研组. 药房. 中药刘寄奴治疗烧伤初步总结 [J]. 北京医学院学报, 1959, 1: 136
- [3] 谌莉媚,熊学平,徐琛. 中药熏蒸法治疗蝮蛇咬伤后肿胀 50例 [J]. 蛇志, 2007, 19(1): 43
- [4] 邓存国. 刘寄奴治疗早期乳痈效佳 [J]. 中医杂志, 2008, 49(9): 820
- [5] 赵慧玲,霍汉玲,郭本德,等. 150例细菌性痢疾临床诊治分析 [J]. 临床荟萃, 2008, 5(8): 977
- [6] 李威,栗绍刚,郑晓燕,等. 70株志贺菌属血清分型及耐药分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(11): 1455.
- [7] 游升荣,孙自镛. 社区获得性腹泻患者中志贺菌的感染耐药状况及基因分型 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2007, 36(5): 658.
- [8] 文细毛,任南,徐秀华,等. 全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(4): 241.
- [9] Ganau J, Xercavins M, Rodriguez-Carballena M, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(11): 2736.
- [10] 程训民,李敏,徐元宏,等. 产超广谱 β 内酰胺酶大肠杆菌耐药性及基因型检测 [J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(16): 1685.
- [11] 茆海丰,刘洪书,赵勇,等. 医院感染的金黄色葡萄球菌耐药性与耐药基因检测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(7): 790.
- [12] 朱敏,范建霞,程利南. 围产期 B 族链球菌感染的研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(2): 137.
- [13] 申阿东,杨永弘. 新生儿 B 族链球菌感染 27 例临床分析 [J]. 中华儿科杂志, 1993, 31(2): 69.
- [14] 郭素芳,张迎华,周敏,等. 泌尿生殖道分离无乳链球菌药物敏感性分析 [J]. 检验医学, 2008, 23(6): 612.
- [15] 年 华,郑汉臣,秦路平,等. 奇蒿的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2002, 20(5): 305

[收稿日期] 2009-05-04

[修回日期] 2009-12-24

(上接第 87页)

- [25] 郭颖,肖颖歆,郭宗儒,等. 苯并异噻唑酮磺酰胺衍生物对环氧酶的抑制作用 [J]. 药学报, 2001, 36(10): 735.
- [26] 郭颖,程桂芳,张成义,等. 苯并异噻唑酮磺酰胺类化合物的抗炎作用 [J]. 药学报, 2000, 35(7): 484
- [27] 郭颖,肖颖歆,郭宗儒,等. 依布罗林衍生物对白三烯 B 生物合成抑制作用及其构效关系 [J]. 药学报, 1999, 34(9): 652
- [28] 孙青葵,姜远英,吴秋业,等. 2-取代噻唑基苯并异噻唑-3(2H)酮衍生物的合成及抗真菌活性 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(12): 709
- [29] Xue Z, Hou AX, Danniell KW, et al. Novel bis-seleno-porphyrin conjugates: Synthesis and nucleic acid interaction study [J].

- Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17: 4266.
- [30] Xu XJ, Xue Z. Antibacterial activities of manganese (II) bis-seleno-porphyrin conjugate and its free components on *Staphylococcus aureus* investigated by microcalorimetry [J]. Thermochim Acta, 2008, 476: 33.
- [31] 厉斌,李莉,刘育,等. 含苯并异噻唑酮 β -环糊精衍生物的合成及其 SOD 类酶研究 [J]. 高等学校化学学报, 2000, 21: 1234
- [32] Messali M, Leon E, Alshahhatel SF, et al. Synthesis of 4H-benzo[e]-1,2-selenazin-4-one derivatives: a new heterocyclic ring system [J]. Tetrahedron Letters, 2007, 48: 7448.

[收稿日期] 2009-09-01

[修回日期] 2009-12-02