

物,可增加患者抵抗力;蒲黄具止血作用;桃仁具破血行瘀的疗效,有治疗瘀血腹痛的作用;益母草有治疗痛经、产后出血、血滞腹痛的作用,几种中草药物配伍使用有协同作用^[2]。妇科千金片或妇舒安冲剂,因这二种药物均含有川芎、丹参、香附、五灵脂等成分,具有治疗产后腹痛、气血瘀滞等作用^[3]。上述中成药均未见不良反应。同时,药物流产后越早服用中成药止血效果越好,恢复越快^[4]。

参考文献:

- [1] 容健材,廖锡麟.新编药物手册[M].南京:东南大学出版社,1996:328~329.
- [2] 李志文,柴国剑,吴秀贤,等.中国当代名医妙方精华[M].长春:长春出版社,1993:395.
- [3] 蒋丽芳,陈予梅,张建国,等.复方断血流胶囊治疗药物流产后阴道出血的临床研究[J].中国妇幼保健,2002,17(5):311.
- [4] 白小洁.安血冲剂治疗药物流产后出血 176 例疗效分析[J].中国妇幼保健,2001,16(3):193.

收稿日期:2003-05-01

核苷类抗病毒药物的研究概况

吴秋业¹,郭培恩²,廖洪利¹,叶光明¹,陆健³,俞世冲¹(1.第二军医大学药学院有机化学教研室,上海 200433;2.中国人民解放军第 532 医院,安徽 黄山 245041;3.中国人民解放军第 102 医院,江苏 常州 213003)

摘要 目的:介绍核苷类抗病毒药物的研究进展。**方法:**以核苷(酸)的碱基分类,综述了核苷类抗病毒药物的研究概况。**结果和结论:**开环核苷(酸)类化合物是开发新型抗病毒药物的有效途径。

关键词 核苷;抗病毒药物

中图分类号:R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)05-0267-05

Research of the antivirus agents in nucleotide

WU Qiu-ye¹, GUO Pe-en², LIAO Hong-li¹, YE Guang-ming¹, LU Jian³, YU Shi-chong¹, (1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433 China; 2. The 532th Hospital of PLA, Huangshan 245041 China; 3. The 102th Hospital of PLA, Changzhou 213003 China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To introduce the research progress of the antivirus agents in nucleotide. **METHODS:** Summarize the research actualities of the antivirus agents in nucleotide according to the classify of the alkali radicle in nucleotide. **RESULTS AND CONCLUSION:** Opening the loop of the nucleotide compounds is a valid path to discover the new antivirus agents.

KEY WORDS nucleotide; antivirus agents

病毒性疾病是严重危害人类健康的常见病和多发病,据统计大约 60% 的流行性传染病是由病毒感染引起的。人类致病性病毒达 150 种以上,分 DNA 和 RNA 两大类。危害性极大的疾病有病毒性肝炎、流感、麻疹、腮腺炎、脊髓灰质炎、狂犬病、流行性出血热、疱疹、疱疹性脑炎、眼角膜炎及危害性极大的艾滋病等。

自从 20 世纪 50 年代末抗肿瘤药物碘苷(IDU)被临床局部用于治疗疱疹性角膜炎成功以来,抗病

毒化疗取得了巨大进展。几十年来,经过研究的具有一定抗病毒活性的化合物数以万计,目前用于临床的药物也有 20 余个。但与临床需求相比,仍存在着巨大的差距。一些严重的病毒性疾病如乙型肝炎、狂犬病、肠道病毒、出血热等仍严重缺乏防治手段;死亡率极高的艾滋病更是如此。目前临床使用的药物还存在许多缺点,如阿昔洛韦口服吸收差,阿糖腺苷溶解度小并在体内迅速失效,碘苷、三氟胸苷抗病毒谱窄且毒性较大,因此寻找新的抗病毒药物仍是药物研究和制药集团(企业)十分紧迫的任务。

就近几年获得批准及在临床试用的抗病毒药以及近几年相继发现的有效化合物来看,天然产物虽

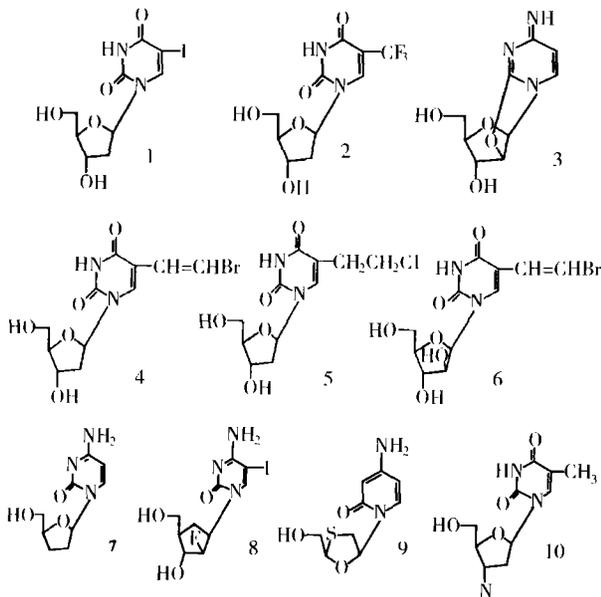
作者简介:吴秋业(1964~),男,副教授,主要从事药物合成研究。
Tel: (021)25070381, E-mail: qywu@smmu.edu.cn.

不乏有活性的化合物,但至今尚未发现临床有效的药物。三四十年前发现有抗病毒作用的苯并咪唑类化合物,其中活性最高的 enviroxime(思韦)目前也未能通过临床的考验。20世纪60年代发现的金刚烷胺类,除金刚烷胺、甲基金刚烷胺、金刚乙胺外,获得临床承认的也是屈指可数。而核苷(酸)类衍生物则不然,近几年获得批准临床使用的抗病毒药物多属于此类。尤其是80年代以来涌现的大量高效、低毒的开环核苷(酸)类化合物,开辟了寻找新型抗病毒药物的新领域,取得了突破性进展^[1,2]。现以核苷(酸)的碱基分类,分别介绍如下:

1 嘧啶核苷(酸)衍生物[单环核苷(酸)]

早期使用的有效抗病毒药物碘苷(1)、三氟胸苷(2)均来自抗肿瘤药物。它们毒副作用大,只能局部应用。为获得毒副作用低、能全身应用的抗病毒药,药物科研工作者合成了大量嘧啶核苷酸衍生物。

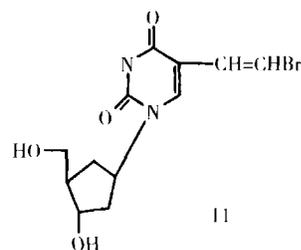
1.1 糖苷衍生物 如碘苷(IDU, 1)、三氟胸苷(TFT, 2)、环胞苷(3)、BVDU(4)、CEDU(5)、BVAU(6)、DCC(7)、FIAC(8)、拉米夫定3TC(9)、齐多夫定AZT(10)^[3]等等。



无论碱基是尿嘧啶或胞嘧啶,当糖基换为2'-脱氧-2'-氟阿糖时,大多数衍生物都有很高的抗病毒活性。此外糖C2'-3'成双键等一系列结构变化都导致了新衍生物的生成。

1.2 碳苷衍生物 根据电子等排原理,将环状糖苷衍生物中的糖部分的氧原子换以“-CH₂-”(亚甲基)、合成了大量新化合物,有不少化合物具有较强的抗病毒活性。如BVDU的类似物C-BVDU

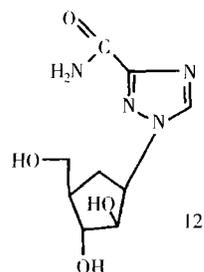
(11)^[4],克服了BVDU有效血浓度维持时间短的缺点,与BVDU有相近的抗病毒活性,但无致畸作用,然而其体内活性方面取得的进展不大,仍有待于进一步研究。



1.3 开环核苷(酸)衍生物 自从无环鸟苷(阿昔洛韦, ACV)问世以来,无环核苷作为抗病毒药逐渐引起人们的注意,从而合成了大量的开环核苷(酸)衍生物。但这方面取得进展的大多为嘌呤类衍生物。嘧啶类开环核苷(酸)衍生物,也做了大量的研究工作。除极个别有一定的抗病毒活性,至今尚未发现抗病毒活性高而副作用低的化合物。

1.4 嘧啶含氮环类似物核苷衍生物 从药物分子设计的观点来看,嘧啶和嘌呤的氮杂(AGA-)或脱氮(DEAGE-)杂环类似物核苷是具有很强吸引力的,都是依据电子等排原理设计合成的嘧啶或嘌呤的同电异素体,它们有可能在细胞内作为抗代谢物参与生化过程,影响或干扰蛋白质的合成,而产生较强的生物活性。由于高等动物的细胞生化过程中酶系统对底物的要求可能比病毒高,因此这类核苷(酸)有可能在抗病毒方面具有更高的选择性,毒性也可能降低。就目前对这类核苷(酸)衍生物研究的结果而言,已证实上述想法确有一定的合理性。

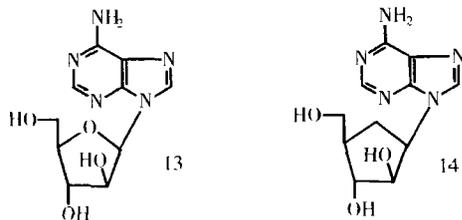
在这方面所做的工作不少,合成了大量的嘧啶或嘌呤同电异素体衍生物,但投入临床试用或使用的不多,有的是体外有效,体内无效;有的虽有很强的抗病毒活性,但毒性太大,无临床意义。在这类药物中,已上市有三氮唑核苷(12)^[15],为一广谱抗病毒剂。



2 嘌呤类核苷(酸)衍生物

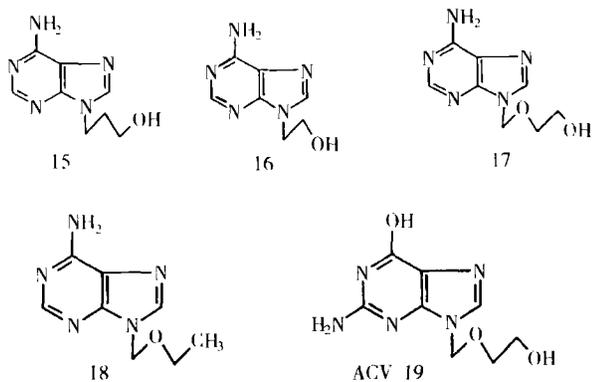
2.1 糖苷衍生物和碳苷衍生物 阿糖腺苷(Ara-

A, 13) 是源出抗肿瘤的一种广谱抗病毒剂, 对 DNA 病毒和 RNA 病毒都有作用。鉴于乙型肝炎病毒属于 DNA 病毒, 因此曾将 Ara - A 试用于治疗乙型肝炎, 有一定的疗效。主要缺点是溶解度小, 且易为体内腺苷脱氨酶水解失效, 产物为活性很小的次黄嘌呤核苷, 故而很难维持有效浓度。加大剂量, 毒副作用增大。因而合成了大量结构类似物(依据电子等排原理)。其碳苷类似物(14)可以耐腺苷脱氨酶, 对单纯疱疹感染体内外效果都很好, 临床效果有待肯定。在阿糖腺苷结构改造中合成的大量化合物, 其中不乏抗病毒性强的化合物, 但因毒性、副作用等原因, 投入临床使用的药物尚未见报道。



这类药物的发展因开环嘌呤类衍生物的发展, 其地位和作用已日益下降。

2.2 开环嘌呤核苷(酸)衍生物 Schaeffer 等首先发现化合物 15、16 有较强的抑制腺苷脱氨酶活性, 其活性比阿糖腺苷要强 2 倍以上, 并且发现阿糖腺苷 5' - OH 对维持活性十分重要。化合物 15、16 的 9 - 位取代侧链再延长, 活性也大大下降, 以 2 - 3 个亚甲基长度为好^[6]。基于这一结果, Schaeffer 等合成了化合物 17、18^[7]。化合物 17 有一定活性, 而化合物 18 则无活性。不难看出, 化合物 15 糖基部分(侧链)是阿糖腺苷的部分结构, 他们推测化合物 17 的糖基部分与阿糖腺苷糖基部分结构的构象(构象)也很相似, 因而有较强的活性, 进一步的研究工作, 他们发现了阿昔洛韦(acyclovir, ACV)(19)。



ACV(19)能抑制 HSV - I、HSR II、H2V、EBV、

SIMICA 疱疹病毒 DNA 的复制, 但对 CMV、牛痘、腺病毒及 RNA 病毒无效。ACV 对宿主细胞毒性极低, 为其它临床使用的抗病毒药物所不及。

ACV 在疱疹病毒感染的细胞中, 首先被病毒编码的胸苷激酶(thymidine kinase)单磷酸化。然后再被宿主细胞 - 磷酸脱氢鸟苷激酶(dGMPK)二磷酸化, 再被宿主细胞二磷酸核苷激酶(NDPK)转化为三磷酸化物。ACV 三磷酸化物是一个很强的病毒 DNA 聚合酶抑制剂, 对宿主细胞 2 - DNA 聚合酶作用较弱, 从而抑制(阻止)病毒核酸链的延长。另外, ACV 在未感染的宿主细胞内也很难被激活为三磷酸化物, 因此对未感染细胞毒性极低。CMV、牛痘等病毒胸苷激酶不能将 ACV 活化为一磷酸化物, 故 ACV 对它们无效。

由于 ACV 结构简单, 又具有较强抗病毒活性, 毒性也较低, 导致了大量 ACV 衍生物(开环嘌呤核苷衍生物)的合成及筛选, 取得了重大进展。

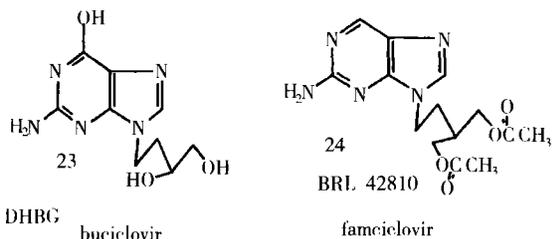
化合物 20(DHPG)是继 ACV 发现之后, 在抗病毒药物研究方面取得的又一里程碑式的成就之一, DHPG(更昔洛韦)是一高效、低毒、选择性强的广谱抗疱疹病毒化疗剂, 对人体感染的 5 种疱疹病毒均有较强活性。是第一个批准用于治疗巨细胞病毒感染的药物。1988 年由美国 SYNTEX 公司推向市场, 1989 年获 FDA 批准。

化合物 21(DCV, 地昔洛韦)是 ACV 的衍生物之一, 它比 ACV 水溶度大得多(两者相差 18 倍)。DCV 口服后在体内可转变为 ACV(被黄嘌呤氧化酶氧化), 其血液浓度(ACV)比口服 ACV 本身要高 5 ~ 6 倍, 这对临床有重要意义。对于扩大 ACV 的治疗范围也有重要意义。DCV 是 ACV 的前药。

其它几个化合物^[8,9]如 22(BRL39123), 23(DHBG), 24(BRL42810)都有较强的抗病毒活性, 而毒副作用皆很低。

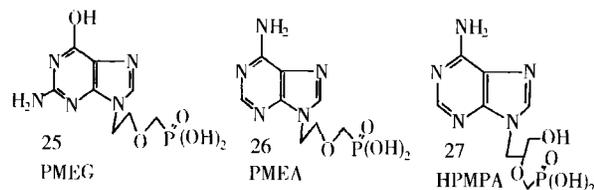


由于 ACV 和 DHPG 及其衍生物都是通过磷酸化合物才能发挥抗病毒作用, 对于一些缺乏磷酸化酶的病毒或变异病毒则缺乏抗病毒作用。另外, 从提高 ACV 和 DHPG 及它们的衍生物的抗病毒活性考虑, 也合成了一系列磷酸化衍生物(开链核酸)。发现了一些活性很高的化合物, 如化合物 25、26、27



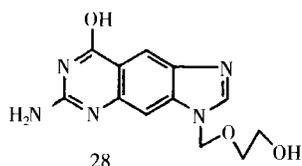
等。它们不论在体内或体外,都能抑制各种 DNA 病毒的复制如疱疹病毒 (HSV、CMV、V2V、EBV), adenoviruses, poxviruses (vaccinia virus) 和 iridovirus (african swine fever virus), 化合物 27 (HPMPA) 与 DHPG 相当。化合物 25 (PMEG) 和化合物 26 (PMEA) 主要对疱疹病毒有效,对 vaccinia viruses 和 adenoviruses 无效,但对 HIV 有效。

开环嘌呤核苷磷酸化物不依赖于病毒胸苷激酶或病毒诱导的细胞脱氧鸟苷激酶的磷酸酸化,对缺乏胸苷激酶的病毒及变异病毒株仍有效。

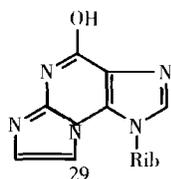


3 杂环并嘌呤环类三环核苷(酸)衍生物

英国 WELLCOME 的研究人员 Beauchamp^[10] 等在进行开环核苷的抗病毒研究过程中,合成了碱基为三个环的化合物 28,它的结构与 ACV 和 DHPG 相比,碱基部分有很大的变化,可仍有很强的抑制 HSV - I 胸苷激酶的作用,因不能三磷酸化而无抗病毒活性。

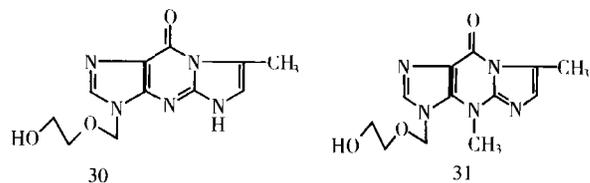


Kusmieriek 等^[11] 也合成了一类三环核苷,其结构为折线型,如化合物 29 但未见抗病毒活性的报道。

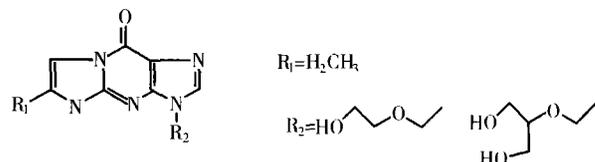


Golankiewicz 等^[12] 合成了一类直线型三环核苷,他们发现了 3 - 位 N 甲基化导致活性丧失,而 1 - 位 N 烷基化对活性也有影响,有时使抗病毒活性下降。化合物 30 活性降低,化合物 31 则无抗病毒

活性。



Boryski 等^[13,14] 也合成了一类直线型三环核苷:



当 $R_1 = CH_3$, H 及 R_2 为 ACV 或 DHPG 的侧链时,有较强抗病毒活性。 $R_1 = CH_3$ 比 $R_1 = H$ 时要强几十倍到几百倍(对不同病毒)。尤以 DHPG (更昔洛韦) 侧链活性为强,它不但毒性比 ACV 低,对一些 ACV 无效的病毒如 TK - VZV 也有很强活性,对 ACV 无效的 CMV 有强大抗病毒活性。

有关碱基为三环的开环核苷(酸)衍生物的研究工作才刚起步,报道的不多。笔者近年来合成了大量的直线型和折线型咪唑并嘌呤碱基的开环核苷衍生物,发现了一些活性较好的化合物,药理作用正在进一步的研究之中。

开环核苷(酸)类抗病毒药物的发展,是抗病毒药物研究所取得的最重大的成就。在 20 世纪 80 年代及以前主要从事的是 ACV 及 DHPG 的衍生物的研究工作。碱基主要为鸟嘌呤或在体内可能变为鸟嘌呤的 2 - 氨基嘌呤或鸟嘌呤的同电异素体。侧链(糖基)变换也十分有限,大都与 ACV 或 DHPG 相同或相似(同电异素体)。80 年代末 90 年代初对 ACV 和 DHPG 及其衍生物的磷酸化物研究得较多。近几年报道的有效的抗病毒化合物大多也属于此类。

参考文献:

- [1] Chu CK, Cutler SJ. Chemistry and Antiviral Activities of Acyclo-nucleosides [J]. J Heterocyclic Chem, 1986, 23: 289.
- [2] 李子成, 陈淑华, 蒋 宇, 等. 核苷类抗病毒药物的研究进展 [J]. 化学研究与应用, 2002, 14(1): 15.
- [3] 陈发善, 余宏宇, 李云华, 等. 齐多夫定的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(11): 483.
- [4] Herdewijn P, Clercq ED, Balzarini J, et al. Synthesis and Antiviral Activity of the Carbocyclic Analogues of (E) - 5 - (2 - Halorinyl) - 2' - deoxyuridines and (E) - 5 - (2 - Halorinyl) - 2' - deoxycytidines [J]. J Med Chem, 1985, 28: 550.
- [5] 潘启超. 抗病毒药物的进展 [J]. 药学通报, 1983, 18(12): 50.
- [6] Schaeffer HJ, Vogel D, Vince R. Enzyme Inhibitors. VIII. Studies

- on the Mode of Binding of Some 6 - Substituted 9 - (Hydroxylalkyl)purines to Adenosine Deaminase [J]. *J Med Chem*, 1965, 8;502.
- [7] Schaeffer HJ, Gurwara S, Vince R, *et al*. Novel Substrate of Adenosine Deaminase [J]. *J Med Chem*, 1971, 14;367.
- [8] Hamden MR, Jarvest RL, Boyd MR, *et al*. Prodrugs of the Selective Antiherpesvirus Agent 9 - [4 - Hydroxy - 3 - (hydroxymethyl)but - 1 - yl] guanine (BRL 39123) with Improved Gastrointestinal Absorption Properties [J]. *J Med Chem*, 1989, 32;1738.
- [9] 关维先, 关月秋. 嘌呤类抗病毒药物的进展[J]. *中国医药情报*, 1995, 1(3):182.
- [10] Beauchamp LM, Dolmatch BL, Schaeffer HJ, *et al*. Modifications on the Heterocyclic Base of Acyclovir; Syntheses and Antiviral Properties [J]. *J Med Chem*, 1985, 28;982.
- [11] Kusmierck JT, Jensen DE, Spengler SJ, *et al*. Synthesis and Properties of N², 3 - Ethenoguanosine and N², 3 - Ethenoguanosine 5' - Diphosphate [J]. *J Org Chem*, 1987, 52;2374.
- [12] Golankiewicz B, Ostrowski T, Boryski J, *et al*. Synthesis of Acycloxyosine and Acyclo - 3 - methylguanosine, as Probes for some Chemical and Biological Properties resulting from the N - 3 Substitution of Guanosine and its Analogues [J]. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1991;589.
- [13] Boryski J, Golankiewicz B, Clercq ED. Synthesis and Antiviral Activity of Novel N - Substituted Derivatives of Acyclovir [J]. *J Med Chem*, 1988, 31;1351.
- [14] Boryski J, Golankiewicz B, Clercq ED. Synthesis and Antiviral Activity of 3 - Substituted Derivatives of 3, 9 - Dihydro - 9 - oxo - 5H - imidazo[1, 2 - a]purines, Tricyclic Analogues of Acyclovir and Ganciclovir [J]. *J Med Chem*, 1991, 34;2380.

收稿日期:2003 - 04 - 24

浅析目前抗“非典”的药物

戴德银¹, 赵俊¹, 卢海波¹, 王萍² (1. 中国人民解放军第452医院, 四川成都 610021; 2. 中国人民解放军第95788部队卫生队, 四川成都 610043)

摘要 目的:简介目前抗传染性非典型肺炎(简称“非典”)的药物。方法:分类介绍8类药物:①居室、环境及公共场所消毒剂;②抗病毒剂;③中药制剂及方剂;④糖皮质激素;⑤抗菌药物;⑥免疫增强剂;⑦对症用药;⑧氧气。结论:对于“非典”目前尚无特效药物,但经及时的支持治疗和对症治疗,极大多数病人可以痊愈康复。

关键词 传染性非典型肺炎;冠状病毒(SARS病毒);药物防治

中图分类号:R974

文献标识码:B

文章编号:1006 - 0111(2003)05 - 0271 - 04

非典型肺炎(atypical pneumonia)始见于20世纪30年代末,用于区别肺炎链球菌引起的典型肺炎。本次“非典”首发于广东,流行于北京、山西太原发病的疫情较重。全世界在32个国家和地区亦有发生非典的报道。经WHO专家确认,国内非典型肺炎报告的病例定义与WHO所定义的严重急性呼吸道综合症(severe acute respiratory syndrome, SARS)一致。目前,流行性非典型肺炎(简称“非典”)的病原体已经确定,是冠状病毒的一个变种,约3万个碱基对,全基因组的完整序列已经由中国、加拿大、美国等国科学家完全测出。该变种病毒与流感病毒有亲缘关系,但以前从未从人体发现,确定为一种全新病毒;据推测,可能是由动物传给人的,被命名为“SARS病毒”^[1]。

在室内条件下,SARS病毒在滤纸、棉布、木块、土壤、金属、塑料、玻璃等表面存活3d。在24℃条件下,其在痰中和粪便中的存活约5d,在尿液中存活

10d,在血液中可存活15d。微波炉高温5min条件下可杀灭SARS病毒。含氯消毒剂和过氧乙酸在几分钟内可完全杀灭粪便和尿中SARS病毒;紫外线照射30min,30℃以上可杀灭体外SARS病毒;阳光暴晒3h亦可消灭SARS病毒。

此外,无血清培养条件下,SARS病毒在37℃可以存活4d;56℃加热90min,75℃加热30min亦能杀灭SARS病毒。

现将目前预防和治疗“非典”的8类药物简介如下:

1 居室、环境及公共场所消毒剂^[1]

1.1 过氧乙酸(Peracetic Acid) 强氧化剂,遇有机物放出新生态氧而起氧化作用,为消毒杀菌药。目前按比例用水稀释,以往最常用的稀释倍数为(1:500)500倍,即用本品20% 2mL加水998mL制得,含过氧乙酸实际浓度为0.04%。

对病人住过的房间应及时进行空气消毒和物体