

拼合原理在降血糖新药研发中的应用设想

王忠雷¹, 张小华^{1*}, 杨丽燕², 李朋收¹, 潘激扬¹, 袁建娜¹, 杨珍¹

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 中国石油大学(北京)理学院, 北京 102249)

[摘要] 介绍克服糖尿病治疗和控制难题的研究进展。根据糖尿病联合用药的趋势, 查阅相关文献进行整理、分析、归类, 结果显示结合拼合原理的发展、分类及其在新药研发中的应用理论, 并提出利用拼合原理, 将适宜的中西药分子经共价键结合制成孪药。且结合中西药优势, 获得毒副作用小、药理效应相加的降血糖新药。此应用设想即为联合用药开辟一条新的思路, 又可体现联合用药新的发展趋势。

[关键词] 糖尿病; 拼合原理; 降血糖新药

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0351-04

Application of Combination Principles in the Research and Development of New Hypoglycemic Drugs

WANG Zhong-lei¹, ZHANG Xiao-hua^{1*}, YANG Li-yan²,

LI Peng-shou¹, PAN Ji-yang¹, YUAN Jian-na¹, YANG Zhen¹

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. College of Science, China University of Petroleum, Beijing 102249, China)

[Abstract] To overcome problems about the treatment and control of diabetes mellitus. According to the trend of drug combination of diabetes, combined with the classification, development and application of combination principles, proposed making twin medicine with the covalent bond by using suitable traditional Chinese and Western medicine molecule using the principle. Combined the superiority of traditional Chinese medicine and Western medicine, we will obtain the new hpyerglycemic drugs with decreased toxic side effects and increased pharmacological effect. This application will not only open up a new way for drug combination, but reflect a new development trend of drug combination.

[Key words] diabetes mellitus; combination principles; new hypoglycemic drugs

糖尿病作为当今临床迫切需要解决的全球性慢性疾病, 其心血管病、眼病、肾病、神经病变等心、脑、眼、肾并发症, 不仅严重消耗医疗和社会资源, 而且给家庭和国家造成沉重负担。临床试验证实, 单药治疗糖尿病常不能使血糖降至理想水平, 而联合使用 2~3 种降糖药效果明显, 且不良反应发生减少。针对降血糖新药及联合用药的临床需求, 若将拼合

原理应用于降血糖新药的研发, 对适宜的降血糖药物, 利用拼合原理进行改造。预计在增效减毒、长效等方面有所突破, 这不仅为联合用药开辟了一条新的途径, 也体现了联合用药新的发展趋势。本文将针对拼合原理在降血糖新药研发中的应用构想进行系统论述, 以期降血糖新药的研发注入新的思路。

1 糖尿病概述

1.1 糖尿病的病机和危害 糖尿病是一组与遗传及环境因素相关联的、以血浆葡萄糖(血糖)水平升高为特征的、非传染性慢性代谢性疾病群, 其中又与高血压、脂代谢异常等有关的称为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM), 约占糖尿病患者的 90%~95%^[1]。2 型糖尿病属中医学“消渴”、“肺

[收稿日期] 20120809(010)

[第一作者] 王忠雷, 在读硕士, 药物合成与结构修饰方向, Tel:18801022235, E-mail:634729875@qq.com

[通讯作者] * 张小华, 教授, 从事药物合成与结构修饰研究, Tel:010-84738668, E-mail:xhua_zhang@sina.com

消”、“消中”等范畴。中医认为,其病变在胃、肾、肺三脏,尤以肾为主。本病中医学病机^[2]为饮食失节、肾气虚弱及升降失司等,其西医发病机制一般认为主要与胰岛 β 细胞分泌缺陷及周围组织胰岛素作用不足所致的糖、脂肪及蛋白质等物质代谢紊乱有关^[3]。

Nigel U^[4]等人认为,2011 年全球糖尿病患者为 3.66 亿人,并预计到 2030 年,患病率将升至 9.9% 并超过 5 亿。另据世界卫生组织(WHO)于 2012 年 5 月发布的《2012 年世界卫生统计》显示,目前我国患病人数超过 9 240 万,已成为世界第一糖尿病大国^[5]。较高的发病率及其对心、脑、眼、肾等器官的严重威胁,已使其成为当今临床迫切需要解决的世界性慢性非传染性疾病,故而降血糖新药的研发将具有很高的科研需求和临床价值。

1.2 糖尿病的联合用药 就 2 型糖尿病本身而言,其发病原因较为复杂、发病机制亦不明确、常伴有各种并发症等原因,常导致临床上单药治疗不能使血糖达标,而联合使用 2~3 种降糖药较单用一种药物效果明显,且不良反应减少^[6]。就其患者依从性而言^[7],作用机制不同的药物、峰时不同的药物合用,不仅可发挥协同降血糖作用,而且可延长其作用的时间,在实现降血糖达标的同时,可减少副作用的叠加,从而大大改善患者的依从性。

总之,糖尿病患者使用 2 种及以上药物联合治疗已日益普遍。如 Winkler K 等^[8]在依泽替米贝 10 mg、辛伐他汀 20 mg、依泽替米贝 10 mg 与辛伐他汀 20 mg 联合 3 种情况下,考察对其小致密低密度脂蛋白动脉粥样化浓度的影响,结果发现,两者联合应用使低密度脂蛋白胆固醇下降 44%,远高于两者单独应用。

2 拼合原理概述

2.1 拼合原理的提出及发展 早在 19 世纪,科研工作者就已经有了将 2 个药物分子合二为一的“拼合”设想,以期获得高效低毒的新药,标志着拼合原理的萌芽。至 20 世纪,这一设想随着现代学科的迅猛发展逐渐得到完善,贝诺酯等一系列高效孪药的合成,使得“拼合原理”真正形成,并应用于新药设计之中。21 世纪以来,拼合原理在新药研发中的应用日益普遍,并取得了较好的效果,已逐渐成为新药研发的突破口。拼合原理(combination principles)主要是将两种及以上药物的基本结构拼合在一个分子中,或将不同药物的药效基团兼容于一个分子中,常将拼合成功的药物称为孪药(twin drug),其定义

为将 2 个或 3 个相同的或不同的先导物或药物经共价键连接,缀合成新的分子,以发挥药理活性或双重作用等^[9]。

2.2 拼合原理分类

2.2.1 按先导化合物分类 孪药的拼合原理按先导化合物类型可分为同生型孪药、共生型孪药两类。同生型孪药(同孪药)是由相同的药效结构单元或药效基团结合而成的药物,裂解作用于同一受体或同一受体的两个位点以产生更强的药理作用。共生型孪药(异孪药)由两个不同的分子相连接,作用于两个不同受体或同一受体的两个位点,产生双重药理作用。

2.2.2 按合成分类 孪药的拼合原理按合成类型可分为成酯拼合、成盐拼合、非酯非盐拼合 3 类。首先是成酯拼合,指一种药物分子中羧基与另一种药物分子中羟基脱水成酯的拼合,这一类型目前在药物拼合中应用最广;其次是成盐拼合,属于广义的酸碱成盐拼合,指具有药理活性的有机酸性化合物与碱性化合物拼合成复盐,以协同发挥药理活性;最后是药效基团的拼合(非酯非盐拼合),指新拼合而成的化合物,虽然同时具有发挥药理作用的两种活性基团,但这两种基团并非简单的成酯成盐拼合,这种拼合基本上属于从头合成的类型。

2.2.3 按代谢分类 孪药的拼合原理按代谢类型可分为还原型孪药、非还原型孪药两类。就还原型孪药而言,这一代谢类型目前在药物拼合中占绝大多数,指将 2 个或 3 个相同的或不同的先导物或药物经共价键连接,缀合成新的分子,此类孪药经吸收后,再通过体内相关酶的代谢分解作用,还原为原型药物,以发挥各自疗效或起到协同增效作用^[10]。就非还原型孪药来说,指先导物或药物经共价键连接,缀合成新的分子,经吸收后,在体内以整体发挥作用并参与体内代谢,而不是水解后分别发挥药理作用,如 Christenson J G 等^[11]对 Ro2329424 进行的药代动力学研究表明,Ro2329424 在体内是以头孢噻肟和氟罗沙星的拼合物发挥药理作用的。

2.3 拼合原理在降血糖新药研发中的应用 拼合原理降低了新药研发的风险,缩减了新药研发的周期,并已成功的应用于多种药物的合成,如用于抗溃疡的雷尼替丁枸橼酸铋(RBC)、解热镇痛的贝诺酯(benorilate)等。就其在降血糖方面:祁刚等^[12]运用拼合原理将磺酰脲类降糖活性化合物的药效团磺酰脲基与有降糖活性的香豆素拼合,将此两者降血糖作用机制不同的药物设计合成了 6 个新的香豆素磺

酰脲类化合物,初步药理实验表明 MSU-3 在 2 h 和 4 h 对正常小鼠都有明显的降血糖作用,其降血糖效果与优降糖组相当,同时有作用时间延长的趋势。另外,随着研究的深入,葡萄糖激酶已成为治疗 2 型糖尿病的一个重要靶标,据此,王士学^[13]利用拼合原理,以吡啶-2-酮环为中心进行合成,获得了 40 个新化合物,其中 8 个化合物对葡萄糖激酶具有一定的激活活性。

总之,药物拼合作为一种发现新药的快速、有效手段,已经日益应用于新药研发中。目前,国内许多学者正致力于应用拼合原理研发新药,我们有理由相信药物拼合必将成为新药研发的突破口。

3 拼合原理在降血糖新药研发中的应用构想

3.1 降血糖新药研发的思路 一方面,中药因其多靶点、多途径等特点,加上毒副作用低、靶器官保护等优势,临床上日益受到青睐,但作用缓慢等劣势又影响了其临床应用;另一方面,西药具有起效快、降压明显等优势,但其毒副作用临床表现较为突出。针对中西药各自优势,结合降血糖新药及联合用药的临床需求,不难想象,若通过拼合原理在西药分子中添加适宜的中药元素,则有望弥补两者的不足,并保留或增强降血糖疗效。

3.2 降血糖新药研发的构想 针对降血糖新药及联合用药的临床需求,加之拼合原理在药物研发中的广泛应用,现构想以中药中分离的具有清除自由基、降糖降压、心血管保护等药理活性的黄酮类化合物与应用 30 多年的具有治疗肾功能不全、降血压、抗心力衰竭等作用的西药卡托普利为原料,利用拼合原理进行结构修饰,以创制卡托普利黄酮酯类降血糖新药。先导化合物的选择是目标分子活性强弱的关键所在,下面将具体阐述中西药分子的选取原因。

关于西药降压靶点的选择,设想以血管紧张素转换酶(ACE)为作用靶点的卡托普利为例进行结构拼合。具体原因:首先,ACEI 已被建议作为糖尿病伴高血压患者的首选降压药物,此类药物作用明显且研究深入,利于工作的展开;其次,不论短期和长期使用 ACEI 均不同程度改善机体对胰岛素的敏感性,如卡托普利能持续轻微改善胰岛素敏感性;再次,卡托普利有明显不足,单独使用接受胰岛素或口服抗糖尿病药物治疗的糖尿病患者因低血糖而住院的危险性升高 2~4 倍^[14];另外,研究表明^[15]卡托普利的羧基被酯化后,脂溶性增强,有利于吸收,不良反应降低,作用时间延长。

中药降血糖药物拟选黄酮类化合物。首先,因为黄酮类化合物在植物界分布较广,且大量研究发现黄酮类化合物具有降血糖、降血压、抗肿瘤及抗 HIV 等生物活性^[16-17]。如 Jeong S M 等^[18]研究表明,在给予 0.08% 的槲皮素 6 周后,2 型糖尿病小鼠的血浆葡萄糖、血浆甘油三酯水平等均有明显降低,证实槲皮素可有效改善 2 型糖尿病的高血糖、血脂和抗氧化状态。其次,因为黄酮类化合物的特殊结构导致其水溶性不好,脂溶性也较差,难于吸收、生物利用度低,进一步限制了其临床应用,有较迫切的临床需求。此外,因为黄酮类化合物也具有多靶点降血糖的优势,以槲皮素为例,其靶点包括胰高血糖素样肽-1(GLP-1)^[19]、过氧化物酶体增殖活化受体(PPAR)^[20]等。

选好适宜的中西药分子后,将二者通过拼合原理进行修饰,对所合化合物进行结构表征及适宜的药物代谢动力学(PK)及药物效应动力学(PD)验证,以期获得降血糖疗效优越的目标分子。

3.3 降血糖新药研发的意义 现代社会糖尿病已成为严重危害人类健康的重要疾病之一,常引起心、眼、脑、肾等重要器官的病变并出现相应严重的后果。因此,寻找更有效,且毒副作用低的降血糖新药已成为摆在我们面前亟待解决的任务。故而,将适宜的中西药分子经共价键结合制成孪药,通过向西药分子中添加适宜的中药元素,不仅可为降血糖新药的研发注入新的活力,而且可以获得结构新颖、低毒高效的降血糖药,还可以提高新药研发的成功率,因此,拼合原理在降血糖新药研发中的应用构想,具有很高的科研价值。

4 结语

中西药是维持人民群众健康生活的重要手段和基本保障,而新药研发则直接关系到我国医药事业的健康持续发展。本文以拼合原理在降血糖新药研发中的应用构想为例,不难看出,基于拼合原理在西药分子中添加适宜的中药元素,不仅可为降血糖药的研发注入新的活力,而且有望通过弥补两者的不足而获得惊人的收获。相信具有中西药特色与现代研究技术相适应的降血糖新药研发的热潮必将到来,相信本文对降血糖新药的研发能产生些许实质性的推进作用。

[参考文献]

- [1] 张玉领,孙长颢. 2 型糖尿病动物模型的研究进展[J]. 现代预防医学,2012,39(8):2015.

- [2] 邱国华. 加味六味地黄汤治疗 2 型糖尿病(气阴两虚型)的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2009:3.
- [3] Zinman B. Initial combination therapy for type 2 diabetes mellitus: is it ready for prime time? [J]. American J Med,2011,124(1):19.
- [4] Nigel U, Leonor G, David W, et al. Complementary approaches to estimation of the global burden of diabetes [J]. Lancet,2012,379(9825):1487.
- [5] 露西,付建然. 中国糖尿病医疗改革势在必行[J]. 糖尿病天地(临床),2012,6(5):198.
- [6] 夏庆丽. 贝那普利联合氯沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(11C):45.
- [7] 许洪文. 浅析 2 型糖尿病联合用药治疗现状[J]. 海峡药学,2010,22(10):167.
- [8] Winkler K, Jacob S, Müller-Schewe T, et al. Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small, dense low-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus[J]. Atherosclerosis,2012,220(1):189.
- [9] Fujii, Hideaki. Twin and triplet drugs in opioid research [J]. Topics in Current Chem, 2011,299:239.
- [10] Muregi F W, Kirira P G, Ishih A. Novel rational drug design strategies with potential to revolutionize malaria chemotherapy [J]. Current Med Chem, 2011, 18 (1):113.
- [11] Christenson J G, Chan K K, Cleeland R, et al. Pharmacokinetics of Ro 23-9424, a dual-action cephalosporin, in animals[J]. Anti Agent Chem,1990,34(10):1895.
- [12] 祁刚,屠树滋. 香豆素-7-磺酰脲类化合物的合成及降血糖活性研究[J]. 中国现代应用药学,2010,27(3):201.
- [13] 王士学. 新型小分子葡萄糖激酶活化剂的设计与合成[D]. 长春:吉林大学,2011:48.
- [14] 叶山东,朱禧星. 血管紧张素转换酶抑制剂对糖代谢的影响[J]. 国外医学:生理、病理科学与临床分册,1998,18(1):12.
- [15] 雷小平,徐萍. 药物化学[M]. 北京:高等教育出版社,2010:381.
- [16] 黄敬群,孙文娟,王四旺,等. 槲皮素对大鼠痛风性关节炎抗炎抗氧化活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):169.
- [17] 王晓建,王珊,黄胜阳. 天然产物中槲皮素类化合物的抗 HIV 作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):274.
- [18] Jeong S M, Kang M J, Choi H N, et al. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice[J]. Nutri Res Prac,2012,6(3):201.
- [19] Wootten D, Simms J, Koole C, et al. Modulation of the glucagon-like peptide-1 receptor signaling by naturally occurring and synthetic flavonoids[J]. J Pharm Experim Therap, 2011,336(2):540.
- [20] Jungbauer A, Medjakovi S. Anti-inflammatory properties of culinary herbs and spices that ameliorate the effects of metabolic syndrome[J]. Maturitas,2012,71(3):227.

[责任编辑 邹晓翠]

《天津中医药》2013 年征订启事

《天津中医药》(原名《天津中医》)创刊于 1984 年,是由天津市卫生局主管、天津中医药大学、天津中医药学会和天津中西医结合学会主办的综合性中医药学术期刊。本刊继承与发展并重,中医与中药兼顾,理论与实践并举,坚持中医特色,内容丰富,实用性强,是中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊、美国《化学文摘》(CA)俄罗斯《文摘杂志》(AJ)和波兰哥白尼索引(IC)源期刊、天津市一级期刊。2011 年被评为天津市优秀期刊、获得全国高校优秀科技期刊二等奖、第 3 届全国中医药优秀期刊奖。本刊设有专家论坛、名医精粹、博士之窗、临床论著、针灸与推拿、理论探讨、实验研究、中药研究、国际交流、留学生园地、科研动态、综述等专栏,以满足广大读者日益增长的需要。

本刊国内外公开发行,ISSN:1672-1519,CN:12-1349/R。国内邮发代号为 6-83,国外发行代号:1040-BM,2013 年每期定价 6.00 元,全年 6 期定价为 36 元。合订本 60 元。本刊编辑部也办理邮购。邮购地址:天津市南开区鞍山西道 312 号《天津中医药》编辑部收,邮编:300193,电话:(022)59596310,传真:(022)59596595,E-mail: xuebaobj@tjutm.edu.cn; xuebaobj@126.com