

抗肝炎新药双环醇的研究

刘耕陶 张纯贞 李 燕



【作者简介】刘耕陶,男,1932 年 5 月出生,2010 年 2 月 27 日逝世。中国医学科学院药物研究所药理学研究室研究员,博士生导师。中国工程院院士。享受国务院政府特殊津贴专家。1956 年毕业于湖南湘雅医学院,同年分配至中国医学科学院药物研究所药理学研究室工作。1994 年当选为中国工程院首批院士。曾任卫生部药物咨询委员会委员,中国药物学会抗炎免疫专业委员会副主任,中国生物物理学会中国自由生物学与医学专业委员会副主任、名誉主任,中国药理学会理事。50 余年来,刘耕陶院士一直致力于生化药理和药物创新的研究,是我国从中药中寻找抗肝炎新药的开拓者。20 世纪 70 年代初开始,以肝脏药理学结合中医“扶正培本”理论作为研究方向,在我国开辟肝脏生化药理研究领域。在对中药五味子的研究基础上,与药化及药理专家合作,研究成功两种抗肝炎新药联苯双酯(DDB)和双环醇(商品名:百赛诺)。联苯双酯(DDB)被收载入中国药典;又经过 10 余年努力,主持研制成功我国第 1 个拥有自主知识产权的治疗肝炎新药双环醇,该药在 15 个国家及台湾地区获得专利保护。先后获得第 35 届比利时布鲁塞尔世界发明博览会“尤里卡”金质奖、国家科技进步奖二等奖、国家发明奖三等奖等国家科技奖励 10 余项。1987 年获首都“五一”劳动奖章,1988 年获有突出贡献中青年专家称号,1996 年获北京市优秀教师称号,2007 年被授予中国药学会天士力创新药物奖特别贡献奖,2009 年获中国药理学会颁发的中国药理学发展突出贡献奖。发表论文 200 余篇,培养 50 余名研究生,完成科研课题 30 余项,撰写和参编论著 21 部。

病毒性肝炎是严重危害人类健康的重大传染病之一,而我国是慢性乙型病毒性肝炎(HBV)的高发区。流行病学资料显示,我国现有 1.2 亿 HBsAg 携带者,3000 万慢性 HBV 患者需要治疗。此外,慢性 HBV 病人经 5~20 年后约 12% 可发展为肝硬化,甚至肝衰竭和肝癌。目前虽有众多药物用于慢性病毒性肝炎的治疗,但至今尚无完全满意的药物,即便是抗病毒疗效肯定的 Peg-干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯等,也不同程度地存在耐药、复发、变异及其他不良反应等问题,且上述药物多为国外产品。因此,研制具有我国自主知识产权的安全、有效、反跳率低、不良反应小的抗肝炎药是多年来中国医学科学院药物研究所肝脏药理研究的热点,也是为之不懈努力目标。

20 世纪 80 年代末,中国医学科学院药物研究所化学和药理学家紧密合作,对联苯类化合物进行了结构-活性关系的研究,合成了一系列结构新颖的衍生物。经不同类型的化学和药物性肝损伤模型的活性筛选,发现联苯类衍生物的保肝活性与两个苯环上次甲二氧基的位置、侧链羧酸的长度、两个羧酸基因被羟基还是羧基取代以及两个苯环间的杂环密切相关,

最终设计并成功合成了一个侧链被羟甲基取代、活性优于联苯双酯的新化合物——双环醇[4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-双(亚甲二氧基)-2-羟甲基-2'-甲氧羰基联苯,Bicyclol]。由于在联苯结构中引入了不同侧链取代基 6-羟甲基、6'-甲氧羰基,促进了体内吸收,提高了药物生物利用度及生物活性。

药效学研究表明,双环醇对急慢性化学毒物、药物、免疫性肝损伤及肝纤维化均有明显的保护和治疗作用,不仅体现在肝损伤生化指标的改善,肝脏病理形态学改变也明显减轻。同时在体外乙型肝炎病毒细胞模型和鸭肝模型也有一定的抗病毒活性。此外,双环醇对肝癌模型亦有化学预防作用。作用机制研究表明,双环醇可清除自由基以维持肝细胞膜的稳定性;保护肝细胞线粒体损伤;诱导热休克蛋白,抑制多种信号转导通路引起的肝细胞凋亡,提示双环醇可通过调控肝损伤病理过程中的多靶点和转导通路发挥其综合肝保护作用。

1996 年 12 月经国家药品及食品监督局批准后,按照双盲、随机及多中心的 GCP(Good Clinical Practice)原则,在北京、上海、广州等全国多家医院进行了双环醇 I~IV 期的临床试验研究。健康志愿者的耐受性试验表明,双环醇口服给药后(450mg/d)未见明

显不良反应,提示此药口服的安全性好。临床疗效评价选择慢性乙肝患者 ALT 和 AST 高于正常值 2 倍以上,同时 HBeAg 和 HBV DNA 阳性,以联苯双酯作为对照药,双环醇和联苯双酯剂量均为每次 25mg,每日 3 次,口服,连续服药 6 个月,停药后随访 3 个月。结果表明,慢性乙肝患者服用双环醇后血清 ALT 和 AST 水平均显著降低,复常率约为 50%,兼有 HBeAg 和 HBV DNA 阴转和血清抗 e 抗体转为阳性的作用;停药后反跳率降低,未见明显不良反应。双环醇的保肝疗效与对照药联苯双酯相当,但对血清 ALT 超过 200 单位患者 HBeAg 转阴及抗 e 抗体阳转的疗效明显优于联苯双酯。此外,双环醇对慢性丙肝患者亦有较好疗效,ALT 复常率约达 60%,停药后仍正常者为 48.7%,部分患者 HCV RNA 转阴。基于双环醇治疗慢性乙型和丙型病毒性肝炎安全、有效、反跳率较低的临床疗效,2004 年 9 月国家药品监督管理局正式颁发生产证书,并由北京协和药厂独家生产。目前双环醇已在全国范围内广泛使用,并列为国家基本药物。

双环醇上市后,对其药理和临床作用的特点和机制研究延续至今。临床研究报告,将双环醇与干扰素合用,可增加抗病毒的疗效,减少干扰素的不良反应;双环醇与拉米夫定合用可减少后者停药后的乙肝病毒(HBV-DBA)的反跳率,对拉米夫定耐药者仍有疗效;双环醇与阿德福韦酯或病毒唑合用亦可提高抗病毒的疗效;双环醇治疗肝纤维化患者,治疗前后肝

穿刺标本对比,可明显改善肝纤维化、炎症和坏死程度以及血清肝纤维化生产指标;双环醇对酒精性肝炎和脂肪肝亦有疗效。后续药理研究也提示,双环醇对实验性酒精性和非酒精性脂肪肝、肝衰竭、药物性肝损伤动物模型均有较好的疗效,其作用机制与调控免疫炎症因子/抗炎因子的失衡、抑制氧化损伤和细胞凋亡、调控脂肪代谢通路密切相关。上述研究为后续临床观察和扩大临床应用提供了重要的实验依据。

目前双环醇已在美国、欧盟等 15 个国家和我国台湾地区获得专利保护,是我国第 1 个拥有自主知识产权的抗肝炎新药。商品名称为百赛诺。该药自 2004 年上市后已累积销售近 4.5 亿元,并远销东欧等国并正在其他国家注册。该药成功地实现了科研成果的产业化,已产生了重大的社会效益和经济效益。双环醇的研究成果已荣获 2005 年北京市科学技术一等奖和 2006 年国家科技进步二等奖。

新药的研发是周期长、投入高、风险大的科研工作,需要多学科的科研人员合作共同努力,方有可能取得成功。从 1985 年双环醇的合成到 2004 年获得正式生产证书,充分体现了药物研究所化学合成、药理、制剂、质量控制等不同专业的数十位专家历经 20 余年的通力合作和呕心沥血的艰辛研制历程,也证实了大胆创新是未来我国创新药物研究重要途径之一。

(收稿:2010-03-11)

(修回:2010-04-08)

《医学研究杂志》2010 年征订征稿启事

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由卫生部主管,中国医学科学院主办的国家级医学学术刊物。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。中文科技期刊数据库统计源期刊,中文科技期刊数据库核心期刊,中国学术期刊全文数据库收录期刊,中国学术期刊引证报告统计源期刊。本刊的服务对象为从事医、教、研工作的医务人员。月刊。CN11-5453/R,ISSN1673-548X。

《医学研究杂志》紧跟医学发展趋势,对医学热点予以及时追踪,内容新颖,学术水平较高,以从事医疗、科研工作者为读者对象,以报道医学领域的科研成果和诊疗经验为主要内容,突出科学性、创新性和实用性,及时反映我国医学领域基础、临床、科研工作的重大进展,以促进医学科学领域的学术交流。

《医学研究杂志》自 2008 年起改为大 16 开,120 页,80g 铜版纸。杂志信息量大,装帧精美。每册定价:10 元,全年 120 元(含邮费)。每月 25 日出版,国内外公开发行。邮发代号:2-590。全国各地邮局均可订阅,也可通过编辑部订阅。编辑部电话 010-52328676,52328677,52328678,52328679;传真:010-65230946。汇款地址:北京市朝阳区雅宝路 3 号(100020)医科院信息所《医学研究杂志》编辑部。欢迎广大医务人员踊跃投稿,尤其欢迎国家级基金项目论文及省部级基金项目论文投稿。

《医学研究杂志》编辑部