

铈促排药物的研究进展

山东省医学科学院药物研究所 任红玉综述

上海药物研究所 谢毓元审

提 要: 铈在体内长期滞留是一个强的致癌物质。本文综述了几种不同类型螯合剂的结构特点以及对铈的促排情况, 介绍仿生化学设计合成铈促排药物的基本原理, 分析了今后铈促排药物研究的动向。

铈是重要的核工业原料, 应用极为广泛。铈具有很强的放射性和化学毒性, 属亲骨性和亲网状内皮细胞系统的放射性核素, 在人体各组织器官中长期滞留是人体严重的致癌因素。因此, 减少体内铈危害的唯一方法是加速排除, 而螯合剂的使用则是促排措施中的最佳选择。

铈的促排药物按配位功能基分类, 大致有三种: 氨基酸类, 儿茶酚类和羟肟酸类, 后二种一般称为新型铈促排药。现分述如下。

一、氨基酸类铈螯合剂

乙撑二胺四乙酸(EDTA)是第一个用做排铈的药物。对铈内污染病例用EDTA促排曾使污染后最初24小时铈随尿排出量提高了99倍。但由于EDTA选择性差, 长期使用会引起多种体内必需金属元素的缺乏, 而导致严重毒副作用。

增加EDTA氨基酸数目得到二亚乙撑三胺五乙酸(DTPA), 对铈的螯合能力高于EDTA。给动物肌注铈(IV)1小时后用DTPA, 可排除体内63%的铈。但DTPA比EDTA毒性更大, 同样会引起体内具有重要生理功能的二价金属离子尤其是锌和锰的过度排除, 长期使用会引起肾脏损伤、致畸以至死亡^[1]。改用锌盐后, 毒性降低, 虽然长期用药过程中显示出较大优势, 但应急用药时排铈能力降低。DTPA的另一缺陷是脂溶性差, 只能与血浆及细胞间隙游离的铈结合, 而无法排除吞噬细胞内蓄积的铈, 对骨

骼中沉积的铈排除能力也较差。为了提高对细胞膜的通透性, 在DTPA分子中引入长链脂肪基, 合成了DTPA-双(N-烷基酰胺)(俗名Puchel)^[2], 对肺、骨中铈的促排优于DTPA, 但毒性比DTPA更大。增加DTPA脂溶性的另一途径是用脂质体包埋DTPA, DTPA-脂质体可有效地从肝中排铈, 对尿铈排泄量明显提高。由于脂质体小球对细胞有明显的毒性效应, 因而限制了推广应用。

CaNa₃DTPA作为临床上排铈药沿用至今, 但DTPA对四价锕系元素并不是理想的螯合剂, 其分子中有些供电基团不能围绕铈离子周围合适地定位, 因而不能形成1:1最稳定的螯合物, 且由于DTPA能产生上述毒性作用, 这就迫切需要寻找高效、低毒的新型铈螯合剂。

二、新型铈促排药物

仿生化学的概念为设计合成排铈药物提供了新的思路, 使促排药物的研究有了新进展。

1. 儿茶酚类铈螯合剂

在哺乳动物中, 铈(IV)与血浆蛋白中的转铁蛋白以及在肝脏中, 与贮铁蛋白中原先结合铁(III)的某几个部位结合^[3, 4]。铈(IV)与铁(III)都是电荷高、半径小的金属离子, 它们的离子势相近, 分别为4.2和4.6e/Å。这种化学和生物化学性质上的相似性说明, 能与铁(III)形成稳定络合物的配位原子也能与铈(IV)紧密结合, 这就是

仿生设计合成铁促排药物的基础。

微生物是依赖一类称为Siderophore的转运蛋白从周围环境中摄取铁的。Siderophore是一类对铁(Ⅲ)具有很大亲和力的铁螯合剂,结构上有两种类型的功能基:儿茶酚和羟肟酸,其中与铁(Ⅲ)作用最强的是含六个儿茶酚功能基的Enterobactin(简称EB)^[6],它与铁(Ⅲ)的螯合物的稳定常数高达 10^{52} 。在对EB及合成的儿茶酚类铁螯合剂研究的基础上,Raymond等设计合成了一系列铁促排药物^[6、7]。

铁的有效促排药物应具有以下几个条件:

(1)铁的稳定性螯合物具有8个配位数,为了形成1:1最稳定的螯合物,螯合剂应具备四(2,3-二羟基苯甲酰)胺。

(2)儿茶酚胺的酸性很弱,在生理pH下不易失去质子与铁(Ⅳ)结合,在2,3-二羟基苯环上引入磺酸基^[8]、羟基^[9]这样的吸电子基团,可增加羟基的酸性,从而增强了化合物的抗氧化能力和水溶性,相应提高了螯合物的稳定性和在肾脏中的排泄。

(3)分子结构具有较大自由度的化合物在热力学上有利于与铁(Ⅳ)形成最稳定的螯合物。适当的分子大小有利于螯合剂与铁(Ⅳ)生成八配位十二面体螯合物。

(4)对半径小、电荷高的金属离子具有较高的选择性,而对具有重要生理功能的二价金属离子则很弱。

Raymond等设计合成了环状(CY)和链状(LI)的儿茶酚胺(CAM)类螯合剂,经过反复实验^[10],筛选出排铁效果最好的3,4,3-LICAMS〔N,N',N'',N'''-四(2,3-二羟基-5-磺酸基苯甲酰)-1,5,10,14-四氮十四烷四钠〕和3,4,3-LICAMC(以羧基取代3,4,3-LICAMS中的磺酸基)。

实验^[11]对3,4,3-LICAMS和DTPA的排铁能力进行了比较,前者对铁促排量为65%,后者为63%。当3,4,3-LICAMS的剂

量由 $30\mu\text{mol/kg}$ 降为 $3\mu\text{mol/kg}$ 时,排铁量几乎没有多少差别,而DTPA在相同条件下几乎无效。但3,4,3-LICAMS多次给药伴有肾远曲小管坏死,分析表明,其毒性来源于对肾脏细胞内铁的螯合。

实验^[12]也比较了3,4,3-LICAMC和3,4,3-LICAMS的排铁能力,前者对铁的促排大于后者,分别使铁的蓄积量降低到27%和35%。LICAMC对肝铁促排优于LICAMS,但后者对骨铁促排效果好。LICAMC毒性低于LICAMS,这是由于LICAMC酸性低于LICAMS,降低了它在肾小管pH(偏酸性)下螯合铁的能力,而且其弱亲水性使部分铁经胃肠道排出,从而减少了肾脏的毒性^[13]。3,4,3-LICAMC可以从肝胆及胃肠道排泄表明可能具备口服效用,对此方面的研究还在进行。但LICAMC对肾脏的铁不仅没有促排作用,反而增加了肾铁含量^[14、15]。

1982年,山东医科大学王慧才等^[16、17]在研究儿茶酚胺螯合剂的基础上,设计合成了一类新骨架的儿茶酚胺类促排药物HNCAMS〔N,N,N',N'-四(2,3-二羟基-5-磺酸基苯甲酰胺基)二胺〕。这类化合物的结构特点是四个2,3-二羟基苯甲酰基均匀分布,连接在四个仲氮原子上,比只有二个仲氮原子的LICAMS自由度大大提高,因此HNCAMS具有良好的热力学稳定性。经核工业部辐射防护研究院对促排效果的实验表明,所合成的化合物对铁都有很好的促排作用,对肝铁促排均接近DTPA;2,2-HNCAMS、2,3-HNCAMS均超过DTPA,2,B-HNCAMS与DTPA相当。实验结果说明,骨架桥链适当增长,可提高促排效果;而刚性增加,使螯合铁的能力有所下降。

2. 羟肟酸类铁螯合剂

儿茶酚胺类功能基配位体虽然对铁(Ⅳ)有很强的亲和力,但每个邻苯二酚要失去两个质子后与金属离子配位,由于酸性较弱

($pK_a = 13$)，影响了儿茶酚胺类配体在中性和酸性环境中整合铈的能力。促排效果很好的3,4,3-LICAMS和3,4,3-LICAMC对肾脏的毒性已经引起人们的重视。很多学者致力于寻找比儿茶酚胺类毒性低，效果更好的促排药物。近年来，人们对已经显示出很强整合能力的 α -羟基吡啶酮类化合物发生了极大的兴趣。

Kontoghiorghes^[18~21]首先报道了1,2-二甲基-3-羟基-4-吡啶酮(A)，2-甲基-3-羟基-4-吡啶酮(B)及2,4-二羟基吡啶N-氧化物(C)的体外实验结果：A和C在3~4小时内即可从转铁蛋白上除去80%的铁，而作为目前临床上治疗铁过多症的首选药去铁氧胺(Desferroxamine)只能除去20%的铁。这类化合物对贮铁蛋白上的铁也显示出很强的排除能力，而Raymond等设计的儿茶酚胺类整合剂几乎无作用。

Scarrow^[22~23]认为：1-羟基-2-吡啶酮(1,2-HOPO)，3-羟基-2-吡啶酮(3,2-HOPO)，3-羟基-4-吡啶酮(3,4-HOPO)都具有儿茶酚和羟肟酸的共同性质：(1)与金属离子以五元状整合；(2)整合方式与羟肟酸相同，羰基氧原子和羟基氧提供电子，事实上，1,2-HOPO可看作是环状羟肟酸；(3)脱去质子后，均是两性芳香共振形式，与儿茶酚脱去质子后情形相似， α -羟基吡啶酮与金属离子键合时发生了与儿茶酚类似的离域效应。

从 pK_a 上看，1,2-HOPO的酸性在三种 α -羟基吡啶酮中属最强者，它是在弱酸环境中迄今发现的最强的二价配体。3,4-HOPO是在 $pH7\sim9$ 环境中最好的配体，而邻苯二酚在偏碱性环境中是很好的整合剂。

1,2-HOPO与四价金属元素离子钍、铀等整合的配位化学研究表明，它们形成的是4:1的络合物。由于钍和铀同属锕系元素，且具有相同的电荷数，性质上也存在许多相似之处，因此，铈也应该满足这一配位

数，即只有分子上带有4个1,2-HOPO这类功能基的化合物，才能与铈形成1:1最稳定的螯合物。

Raymond等最近报道了几种多聚羟基吡啶酮(Poly-HOPO)整合剂的合成，并进行了动物实验^[24]。结果表明，二聚、三聚、四聚链状以HOPO为功能基的配体，对肝、骨和软组织中的铈都有较好的促排作用，对肝铈效果最好。二聚、三聚HOPO的钍盐可将体内铈的量减少到33~38%，几乎与四聚儿茶酚胺配体和 $CaNa_3DTPA$ 作用相同。以苯环为平面骨架的三聚HOPO配体ME-HOPO，由于其空间构象不能满足与铈(IV)几何配位要求，因此排铈作用最小，但由于排铈量46%仍高于相应结构的儿茶酚胺配体MECAM的排铈量(仅为28%)，说明了HOPO是比CAM更为有利的铈(IV)配位功能基。四聚HOPO中最有代表性的是3,4,3-LIHOPO，其钍盐可使肝铈量降到对照组的4%，而对肝铈有较好促排效果的3,4,3-LICAMC使肝铈量降到对照组的11%。3,4,3-LIHOPO对肾铈促排效果好，因此克服了3,4,3-LICAMC引起的肾脏毒性。总体排铈量3,4,3-LIHOPO优于同剂量的 $CaNa_3DTPA$ ，也克服了由 $CaNa_3DTPA$ 引起体内微量元素缺乏而产生的毒副作用。1,2-HOPO与DFO(Desferroxamine)相连得到了DFO-HOPO，它与3,4,3-LIHOPO具有相同的排铈效果，但毒性更小。

3,4,3-LIHOPO与DFO-HOPO水溶性好，分子酸性有利于在生理环境中与铈(IV)有效地结合，由于它们的排铈效果比 $CaNa_3DTPA$ 更具优势，因此，很有希望在临床上发挥作用。

三、展 望

到目前为至，铈促排药物的研究已发展到一个新水平，出现的新一类排铈效果较好的3,4,3-LIHOPO和DFO-HOPO，已基

本上具备高效、低毒、口服有效的特点。在确定了HOPO为最强配位功能基的基础上,借鉴以往的经验,选择设计合适的多胺骨架将成为今后这方面研究的重点。预计钪促排药物的研究将会有更新的突破。

参 考 文 献

1. Tandon SK, et al, Environ Res 1984, 35:237
2. Bulman KN, Coord Chem Rev 1980, 31:221
3. Durbin PW, Health Phys 1975, 29:495
4. Lehmann M, et al, Int J Radiat Biol 1983, 44:65
5. Harris WR, et al, J Am Chem Soc 1979, 101:221
6. Raymond KN, et al, J Am Chem Soc 1979, 101:6097
7. Raymond KN, et al, J Am Chem Soc 1980, 102:2289
8. Weigl FL, et al, J Med Chem 1979, 22:1281
9. Weigl FL, et al, J Med Chem 1981, 24:203
10. Raymond KN, et al, Health Phys 1986, 50:530
11. Durbin PW, et al, Radiat Res 1980, 81:170
12. Durbin PW, et al, Radiat Res 1984, 99:90
13. Metivier H, et al, Health Phys 1985, 49:1302
14. Szot Z, et al, Radiat Environ Biophys 1986, 25:31
15. Volf V, Int J Radiat Biol 1986, 49:449
16. 季颖,等,山东医学院学报 1982,(8):26
17. 王如斌,等,山东医科大学学报 1986,(2):39
18. Kontoghionghes GJ, Lancet 1985, 1:817
19. Kontoghionghes GJ, Biochim Biophys Acta 1986, 869:141
20. Kontoghionghes GJ, Biochem J 1986, 223:299
21. Scarrow RC, et al, Inorg Chem 1985, 24:954
22. Scarrow RC, et al, J Am Chem Soc 1985, 107:5640
23. Riley PE, et al, Inorg Chem 1983, 22:3940
24. Raymond KN, et al, J Med Chem 1988, 31:11

(上接第220页)

参 考 文 献

1. 瞿光耀,等,中华核医学杂志 1989,9:246
2. 陈盛祖,国外医学·放射医学核医学分册 1988,12(3):163
3. 李晶皎,ibid 1989,14(6):275
4. 袁爱娜,等,中华核医学杂志 1990,10:58
5. Akihiro K, et al, J Nucl Med 1989, 30:508
6. Harkness BA, et al, J Nucl Med Technol 1983, 11:55
7. Greer K, et al, J Nucl Med Technol 1985, 13:76
8. English RJ, et al, J Nucl Med Technol 1988, 16:132
9. Gilland DR, et al, ibid 1988,29:643
10. Jagek U, et al, Eur J Nucl Med 1990, 16:441
11. Todd-Pekropek, et al, Eur J Nucl Med 1990, 16:441