

• 综 述 •

糖胺聚糖的结构修饰及其衍生物应用的研究进展

高 娜^{1,2}, 刘 韶^{1,2}, 吴明一³, 赵金华³

(1. 中南大学 药学院, 湖南 长沙 410078; 2. 中南大学 湘雅医院 药剂科, 湖南 长沙 410008; 3. 中国科学院 昆明植物研究所, 云南 昆明 650204)

摘 要: 糖胺聚糖(GAG)因其在生物医药、材料行业应用广泛,而引起人们高度重视。对 GAG 进行结构修饰可有效拓展其用途。本文综述了 GAG 的结构修饰方法及其修饰产物应用的研究成果,主要包括 GAG 的解聚和对乙酰氨基、羧基、羟基、硫酸基等基团的结构修饰。

关键词: 糖胺聚糖; 结构修饰; 应用

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1005-4678(2012)03-0307-05

Chemical modifications of glycosaminoglycans and their derivatives for biomedical applications

GAO Na^{1,2}, LIU Shao^{1,2}, WU Ming-yi³, ZHAO Jin-hua³

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410078, China;
2. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 3. Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

糖胺聚糖(Glycosaminoglycan, GAG)是由己糖醛酸或己糖和己糖胺组成的重复二糖单元,有规则的排列而形成的一种聚阴离子的直链多糖。GAG 在生理学、生物医药、材料方面应用广泛,并具有抗肿瘤、抗凝血、抗病毒和免疫调节等多种药理活性,在医药界引起广泛关注。为优化、调节、控制 GAG 的生物活性或理化性质,可对 GAG 进行化学结构修饰。

1 GAG 的种类和结构特征

GAG 分布广泛,种类繁多,主要包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸皮肤素(dermatan sulfate, DS)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)、硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HPS)、肝素(heparin, HP)、硫酸角质素(keratan sulfate, KS)等,此外,近年来人们还从细菌^[1]、海洋动物如海参^[2]中提取分离得到了类糖胺聚糖。主要 GAG 的结构中几乎都含有-NHAc、-COOH、-OH 和-SO₃H 等基团,这些基团在 GAG 生物活性等作用中起到了重要作用。

2 GAG 的化学结构修饰

2.1 GAG 的解聚

天然 GAG 都是高分子化合物,分子质量从几十万到几

百万不等,为了获得适宜分子质量分布的高效 GAG 片段,可选择不同的方法对 GAG 进行降解,目前主要方法有酶降解、化学降解、物理降解等。

2.1.1 酶方法 酶降解具有专一、高效、无副反应等优点,由于特定的降解酶只作用于特定的糖苷键,故可得到分子质量分布均一,与主体结构相同的降解物。如 HA 对透明质酸裂解酶、细菌 β -内切糖苷酶、细菌 β -外切糖苷酶等均不稳定,可发生不同类型的解聚,解聚后其黏度降低^[3]。而肝素裂解酶、类肝素酶等可在温和的条件下断裂糖苷键而得到低分子肝素(LMWH)。另外,硫酸软骨素裂解酶和水解酶会通过消除或者水解机制对 CS 在不同位置进行裂解,得到不同分子质量的低聚糖^[4]。

2.1.2 化学方法 化学方法主要包括酸或碱降解、氧化剂降解和自由基解聚等,常用的试剂包括无机或有机碱、HIO₄、维生素 C-H₂O₂-醋酸铜混合物等。

酸或碱溶液可使多糖中的糖苷键断裂,将多糖降解为低分子片段。相对于其他降解方法,酸碱降解不易控制条件,且易引起多糖结构的破坏,对环境污染严重。利用亚硝酸或亚硝化试剂对 HP 进行脱氨基解聚,会引起不同位置硫酸基的解离,但此法可用于 HP 的结构解析以及 certoparin sodium, dalteparin sodium 等医用 LMWH 的制备^[5]。Melander 等^[6]建立了在乙醇中对 HA 进行酸水解,发现此降解过程不会引起脱乙酰化反应,可在一定程度上保持多糖结构。

2.1.3 物理方法 采用高能量辐射、超声等物理方法对

收稿日期: 2011-07-25

基金项目: 云南省高层次人才引进项目(课题号 2010CH116); 青年科学基金项目(项目编号 81102372)

作者简介: 高 娜,女,硕士研究生; 赵金华,通信作者,研究员,主要从事多糖类药物的研究, Tel: 0871-5226278, E-mail: zhao.jin-hua@yahoo.com。

GAG 进行解聚,可保持其基本重复结构不变。美国专利^[7]使用⁶⁰Co产生的 γ 射线在小分子醚、醛或酰胺等存在下,对 HP 和 DS 进行解聚,其产物可保留原料的活性基团和硫酸酯基的含量。此外,HA 可用超声和热方法进行降解^[8]。上述物理方法虽可以制备相应的低聚产物,但较难控制产物的分子质量分布,难以满足药理学应用。

2.2 乙酰氨基的结构修饰

欲对 GAG 中的氨基进行硫酸化、硝基化等结构修饰时,首先需对己糖胺进行胍解反应以脱去乙酰基,使之成为游离的-NH₂。Nadkarni 等^[9]利用硫酸胍催化对 DS 和 CS 进行脱

乙酰化反应,得到了脱乙酰化程度高达 75% 的产物。但是,胍解反应的条件较为剧烈,可造成 GAG 分子质量降低。

目前,应用脱乙酰化酶可在较温和的条件下对 HA 进行脱乙酰化^[10],但同样伴有分子质量的降低。

2.3 羧基的结构修饰

GAG 与蛋白质之间的相互作用多数是通过 GAG 上的-OSO₃H 和-COOH 基团与蛋白质上的碱性氨基酸残基结合实现的,羧基是 GAG 的功能基团之一^[11],对其常见的结构修饰方法及其衍生物的生物学活性汇总于表 1。

表 1 GAG 羧基的结构修饰方法及其衍生物的生物学活性

修饰类型	修饰方法	产物	生物活性	文献
-COOH 还原	在 EDC 下经 NaBH ₄ 还原	HP-COOH→HP-CH ₂ OH	抗恶性肿瘤增殖	[12]
		HA-COOH→HA-CH ₂ OH	可用于关节退化或代谢紊乱等疾病	[13]
-COOH 的酰胺化	以 CDMT 和 NMM 介导下的酰胺化	HA-COOH→HA-CONHR	可获得机械强度高的 HA 衍生物,用做生物材料	[14]
-COOH 的硝基化合物	-COOH 经 DCCl 活化,与 X(CH ₂) _n OH 或 X(CH ₂) _n NH ₂ (n=1~3, X=Cl, Br, I, OTos) 反应,经硝酸盐 AgNO ₃ 完成	(a) HP-COOH→HP-COO(CH ₂) _n ONO ₂	具有应用于治疗心血管病的前景	[15]
		(b) HP-COOH→HPCONH(CH ₂) _n ONO ₂		
-COOH 的酯化	将 HP 和 DS 的四丁基铵盐与 RBr 反应得到	HP/DS-COOH→HP/DS-COOR	酯化后 HP 和 DS 的抗凝活性降低,并具有抗 HIV-1 和抗 HIV-2 的活性;	[16]
	将 HA 与 TMSD、MeOH 反应	HA-COOH→HA-COOCH ₃	可提高 HA 对酶的稳定性	[17]
	将 HA 与不同的醇包括脂肪醇、脂环醇、甾醇类反应	HA-COOH→HA-COOR	可用于缓控释制剂的载体,作为生物可降解材料等	[18]

2.3.1 羧基还原 为了拓展 GAG 的新用途,可对其己糖醛酸上的羧基进行还原制备成羟甲基产物。Garg 等^[12]将 HP 与 N-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(EDC)进行酯化,利用金属复氢化合物 NaBH₄ 进行还原得到羟甲基肝素,其还原产物具有抗恶性肿瘤增殖的作用。采用类似的方法对 HA 的羧基进行还原,得到还原比例达 90% 的产物,可用于治疗关节退化或代谢紊乱等相关疾病^[13]。

2.3.2 羧基的酰胺化 对 HA 进行结构修饰,可以得到新型生物学材料,这些材料已经用于医疗器械的制备。Bergman 等^[14]利用 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(CDMT)和 4-甲基吗啡啉使 HA 的羧基与伯胺在室温下反应,便可得到 HA 的酰胺化化合物,该法的优点是过程高度可控。

2.3.3 羧基的硝基酯化 受经典的缓解心绞痛药物硝酸甘油的启发,可对 GAG 的羧基进行硝基酯化,以拓展其药理学应用。例如,HP 经二乙基碳化二亚胺(DCCl)活化后,与 X(CH₂)_nOH 或 X(CH₂)_nNH₂ (n=1~3, X=Cl, Br, I, OTos) 混合首先生成酯或酰胺,再与硝酸盐如 AgNO₃ 或 NBu₄NO₃ 反应便可得到 5-COOH 硝基化的产物。此外,GAG-OH 也可进行硝酸酯化,主要借助硝酸混合物如硫酸和硝酸、磷酸和硝酸等引入-ONO₂。LMWH 己糖醛酸的 3-OH 2 位脱硫酸化后

的-OH,己糖胺的 6 位和 3 位脱硫酸化后的-CH₂OH 和-CHOH 都可以形成硝酸酯。两类产物在体内可以释放 NO,可作为 NO 的供体和一氧化氮合酶的底物,有望用于心血管系统疾病的治疗^[15]。

2.3.4 羧基的酯化 GAG 的羧基酯化方法是采用 GAG 的季铵盐与卤代烷反应获得的。为了规避 HP 和 DS 的抗凝血活性,Barzu 等^[16]采用 HP 和 DS 的四丁基铵盐分别与卤代烷、卤代烯烃和溴化苄等反应,制备了系列 HP 和 DS 的羧基酯化衍生物;对这些产物进行生物学活性研究发现,其中苄基酯的抗凝活性显著降低而保留了抗 HIV 活性,可作为抗 HIV-1 和 HIV-2 的潜在药物。

为提高 HA 的亲脂性及对酶的稳定性,将 HA 与三甲硅重氮甲烷(TMSD)和甲醇反应,可制备成甲酯化产物^[17]。酶降解试验证明,甲酯化产物对酶的稳定性提高。

近年来,多糖高分子材料作为药物载体得到广泛研究。Valle 等^[18]制备了 HA-COOH 的诸多酯化产物,包括:脂肪醇、脂环醇和甾醇类等,它们是在催化剂存在下与相应的醇或 RI、RBr 反应得到。这些酯化产物本身可直接作为药物;或用作缓控释制剂的载体,可提高药物的稳定性和生物利用度;也可用于生物可降解材料。如 HA 通过酯键与氢化可的

松、甲基强的松龙连接,可起到类似前药的性质,通过酯键水解而起效。而 HA 的苯基酯可用于药物传递系统,还可用于培养纤维母细胞、软骨细胞的基质。

2.4 羟基的结构修饰及活性

表 2 GAG 羟基的结构修饰方法及其衍生物的生物学活性

修饰类型	修饰方法	产物	生物活性	文献
-OH 硫酸酯化	三氧化硫-吡啶法	HA-OH→HA-OSO ₃ H	HyalS ₄ 具有与肝素最相似的抗凝活性	[20]
-OH 酰化	吡啶催化与酸酐反应	CS-6-OH→CS-6-OAc	可作为抗癌药物如阿霉素的载体	[22]
	DMAP 和辅助碱催化与酸酐反应	HP/DS-OH→HP/DS-OR	(a) 抗凝活性降低; (b) HP-OOC-CH ₂ CH ₂ CH ₃ 具有抑制肺癌细胞增殖的活性; (c) HP-OH 的己酰化产物具有抑制肺动脉平滑肌细胞增殖的能力	[23-25]
-OH 的硝酸酯	与硝酸混合物反应	LMWH-OH→LMWH-OCO(CH ₂) _n ONO ₂	可作为心血管疾病治疗的联合用药	[15]

2.4.1 羟基的硫酸酯化 硫酸酯化糖胺聚糖为 GAG 单糖分子上的某一羟基或多个羟基被硫酸基所取代而形成的一类活性物质。硫酸酯化的 GAG 具有多种生物活性,如增强免疫功能、抗肿瘤、抗凝血、抗病毒等^[19]。

GAG 的-OH 硫酸酯化的方法很多,如浓硫酸法、三氧化硫-吡啶法、氯磺酸-吡啶法、三氧化硫-DMF、三氧化硫-三乙胺法等。

为了寻找具有抗凝活性的类肝素 GAG,Barbucci 等^[20]制备了不同硫酸酯化程度的 HA,取代位置可为 HA 葡萄糖醛酸的 C-2、C-3 和葡萄糖胺的 C-6、C-4 位的-OH。方法是将 HA 的季铵盐与三氧化硫-吡啶的复合物反应得到,而通过改变-OH/SO₃-吡啶的比例可以获得不同硫酸酯化程度的 HA 即 HyalS_{2.5}、HyalS₃、HyalS₄。通过研究这三种不同硫酸酯化程度的 HA 与血小板的作用,发现 HyalS₄ 具有与 HP 最相似的抗凝活性。

Maza 等^[21]建立了微波辅助肝素-OH 硫酸酯化的方法,反应试剂为 SO₃·Me₃N 复合物,此法可缩短反应时间,提高产率,具有工业化应用的前景。

2.4.2 -OH 酰化 Park 等^[22]将 CS-4 在吡啶催化下,与不同量的乙酸酐,便可得到己糖胺 6-OH 不同取代程度的乙酰化产物 AC-CS,将 AC-CS₃ 制备成凝胶,发现抗癌药物阿霉素与 AC-CS₃ 凝胶的结合能力达 90%,故 AC-CS₃ 凝胶可作为抗癌药物的载体用于化疗。

将酰基引入 GAG 中可降低其抗凝血活性。HP 己糖醛酸的 2 位、3 位和 DS 的-OH 的丁酰化、己酰化、苯甲酰化、丁二酰化、辛酰化产物是采用其四丁基铵盐或三丁基铵盐与相应酸酐在催化剂 4-二甲氨基吡啶(DMAP)和辅助催化剂三丁基胺或三乙胺的条件下反应得到;研究表明其丁酰化和己酰化产物的抗凝活性明显降低且其降低程度与酰化程度相关^[23]。Yu 等^[24]采用同样的方法制备了 HP 的-OH 丁酰化和己酰化产物,并研究了丁酰化 HP 的抗肺癌活性,结果表明此酰化产物的抗凝活性明显降低,且可明显抑制癌细胞增殖;而其己酰化产物具有抑制肺动脉细胞增殖的能力,可用

羟基基团在 GAG 结构中是普遍存在的,对-OH 进行不同类型的结构修饰,也可获得不同活性或不同用途的衍生物(表 2)。

于慢性肺动脉高压的治疗^[25]。然而,目前尚未见有对 GAG 的羟基进行选择性的报道。

2.4.3 -OH 的甲基化 将肝素二糖进行甲基化可有助于糖类化合物的质谱分析^[26]。将肝素三乙基铵盐溶于 DMSO,在碱性环境下与碘甲烷反应得到 HP 的甲基化产物。此产物可用于 HP 的质谱分析,具有较高的灵敏度,能提供更多的信息片段。

2.5 脱硫酸化

硫酸基团的存在使 GAG 具有聚阴离子特性,是 GAG 具有生物化学活性的重要基团。因此,对 GAG 脱硫酸基反应可用于 GAG 构效关系的研究,以探讨硫酸基在 GAG 生物活性中的作用。常用的脱硫酸基的方法主要包括无机酸化法和有机溶剂脱硫酸基法。其中,不同位置脱硫酸化的方法包括^[27]:(1) HCl/MeOH 的酸催化,但酸易引起糖苷键的断裂,使 GAG 分子质量降低;(2) 在极性溶剂如 DMSO、DMF、吡啶、DMSO/MeOH 中反应,可使 GAG 中 N 上的硫酸酯基脱去;(3) 在 N,O-双三甲硅基乙酰胺(BTSA)的存在下,可使 HP 己糖胺的 6-OSO₃H 脱硫酸化;(4) HP 的吡啶盐、四丁基铵盐、N-甲基吗啡啉盐和 N-乙基吗啡啉盐在甲硅烷基化试剂三甲硅基乙酰胺(MTMSA)、DMF 中,可实现 HP 的完全脱硫酸化。

3 GAG 衍生物的应用

目前,LMWH 在临床上作为抗凝药应用广泛,而 HA、CS、DS 也有诸多潜在的治疗作用,并可用于生物医药材料行业。

3.1 GAG 的治疗作用

HP 的解聚产物具有良好的抗凝活性,并且其引起出血的副反应也得到有效控制^[28],如依诺肝素用于预防及治疗深静脉血栓及肺栓塞,磺达肝素在临床上同样可用于深静脉血栓的治疗,并可在血液透析中预防凝血;因 HA 具有生物相容性、生物可降解等性能,可用于药物传递系统,如可做成纳米粒,作为靶向制剂用于肿瘤治疗^[29];另外由快速移动肝素和 DS 组成的多组分生化药物舒洛地特具有抗凝和抗血

栓、抗炎、抗糖尿病肾病等作用^[30]。

CS 和 DS 在细胞生长、分化、迁移中发挥重要作用,其在临床上潜在的治疗作用也得到诸多关注。如由于 CS 的硫酸根可提供负电荷而使细胞表面的 CS 与细菌或病毒结合,因此可以利用 CS 及其衍生物作为微生物的“捉拿者”来治疗细菌或病毒感染。另外,含有 CS 或 DS 的蛋白聚糖(CS/DS-PGs)可用于再生医学,有助于中枢神经的修复,有可能用于阿尔茨海默病和癫痫的治疗。近年来,人们对 CS/DS-PGs 在肿瘤的发生发展中的作用进行了研究,发现 CS/DS 可与多种生长因子和细胞因子结合从而可影响肿瘤细胞的代谢,因此若能调控肿瘤细胞中 CS 和 DS 的合成可发展一种治疗癌症的新思路^[31]。

3.2 GAG 在生物医药材料中的应用

由于 HA 无毒且在体内可被相应的酶降解,因此在生物医药材料中应用广泛。Tan 等^[32]将 HA 与 *N*-丁二酰化壳聚糖结合制备成复合物,并与具有分化能力的软骨细胞进行结合,用于损伤部位的修复。

CS 作为一种存在于动物结缔组织中的黏多糖,可被人体大肠产生的厌氧菌降解。Peng 等^[33]分别将三种不同的非甾体抗炎药布洛芬、酮洛芬、萘普生通过化学键偶联在 CS 上合成出三种大分子前药,结果表明前药的水溶性优于原药;三种前药能降低原药对上消化道的损伤,并能缓慢地释放出药物。

4 结 语

GAG 的活性与其羧基、乙酰胺基、羟基、硫酸酯基等化学官能团结构和分子质量等诸多因素有关。天然存在的 GAG 拥有诸多活性,而各种官能基团的存在给 GAG 的化学结构修饰提供了广阔的空间,通过对 GAG 的-NHAc、-COOH、-OH、-SO₃H 等基团进行分子修饰,可得到多种 GAG 的衍生物,可优化、调节、控制其生物活性。此外,对 GAG 进行结构修饰也是研究其构效关系的重要方法之一。因此,深入开展 GAG 的结构修饰方法的研究,探讨各种修饰方法的机理,进一步拓展 GAG 用途,可推动 GAG 在生物医药和材料行业中的发展。

参考文献:

- [1] 陈祥娥,凌沛学. 大肠杆菌 K5 荚膜多糖硫酸化衍生物的应用[J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(6): 427-429.
- [2] Wu M Y, Xu S M, Zhao J H, et al. Free-radical depolymerization of glycosaminoglycan from sea cucumber *Thelodactylus* by hydrogen peroxide and copper ions[J]. Carbohydr Polym, 2010, 80: 1116-1124.
- [3] Stern R, Jedrzejewski M J. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action[J]. Chem Rev, 2006, 106(3): 818-839.
- [4] Linhardt R J, Aebi F Y, Toida T, et al. CS Lyases: structure, activity and applications in analysis and the treatment of diseases[J]. Adv Pharmacol, 2006, 53: 187-215.
- [5] Linhardt R J, Gunay N S. Production and chemical processing of low molecular weight heparins[J]. Semin Thromb Hemost, 1999, 25: 5-16.
- [6] Melander C, Tommeraa K. Heterogeneous hydrolysis of hyaluronic acid in ethanolic HCl slurry[J]. Carbohydr Polym, 2010, 82: 874-879.
- [7] Ambrosi L, Gonella S, Vismara E. Process for the physical depolymerization of glycosaminoglycans and products obtained therefrom[P]. US: 7091337B2, 2006-08-15.
- [8] Choi J, Kim J, Kim J H, et al. Degradation of hyaluronic acid powder by electron beam irradiation, gamma ray irradiation, microwave irradiation and thermal treatment: A comparative study[J]. Carbohydr Polym, 2010, 79: 1080-1085.
- [9] Nadkarni V D, Toida T G, Van C L, et al. Preparation and biological activity of *N*-sulfonated chondroitin and dermatan sulfate derivatives[J]. Carbohydr Res, 1996, 290: 87-96.
- [10] Chen F C, Kakizaki I, Yamaguchi M, et al. Novel products in hyaluronan digested by bovine testicular hyaluronidase[J]. Glycoconjugate J, 2009, 26: 559-566.
- [11] Gandhi N S, Mancera R L. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins[J]. Chem Biol Drug Des, 2008, 72: 455-482.
- [12] Garg H G, Mrabat H. Effect of carboxyl-reduced heparin on the growth inhibition of bovine pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Carbohydr Res, 2010, 345: 1084-1087.
- [13] Ulmer W, Viskov C, Hubert P. Carboxyl-reduced derivatives of hyaluronic acid, preparation thereof, use thereof as a medicinal product and the pharmaceutical compositions containing them[P]. US: 2005/0203056A1, 2005-09-15.
- [14] Bergman K, Elvingsson C, Bowden T, et al. Hyaluronic acid derivatives prepared in aqueous media by triazine-activated amidation[J]. Biomacromolecules, 2007, 8: 2190-2195.
- [15] Bolla, Monopoli, Angela, et al. Nitro-derivatives of low molecular weight heparin[P]. WO: 03/072612 A1, 2003-09-04.
- [16] Barzu T, Level M, Petitou M, et al. Preparation and anti-HIV activity of *O*-acylated heparin and dermatan sulfate derivatives with low anticoagulant effect[J]. J Med Chem, 1993, 36: 3546-3555.
- [17] Kumar V, Longin F, Schwach-Abdellaoui K, et al. Methyl esters of hyaluronic acid[P]. US: 2008/0182982A1, 2008-01-31.
- [18] Valle D, Romeo. Esters of hyaluronic acid and their salts[P]. EP: 0216453 B1, 1996-03-20.
- [19] 范学强, 迟延青, 姬胜利, 等. 肝素的化学修饰及其修饰产物生物活性的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2004, 25(1): 41-44.
- [20] Barbucci R, Lamponi S, Magnani A, et al. Influence of sulfation on platelet aggregation and activation with differentially sulfated hyaluronic acids[J]. J Thromb Thrombolysis, 1998, 6: 109-115.
- [21] Maza S, de Paz J L, Nieto P M. Microwave-assisted sulfonation of heparin oligosaccharides[J]. Tetrahedron Lett, 2011, 52: 441-443.
- [22] Park W, Park S, Na K. Potential of self-organizing nanogel with acetylated chondroitin sulfate as an anti-cancer drug carrier[J]. Colloid Surface B, 2010, 79: 501-508.
- [23] Petitou M, Coudert C, Level M, et al. Selectively *O*-acylated glycosaminoglycan derivatives[J]. Carbohydr Res, 1992, 236: 107-119.

- [24] Yu L Y ,Garg H G ,Linhardt R J ,et al. Antitumor effect of butanoylated heparin with low anticoagulant activity on lung cancer growth in mice and rats[J]. *Curr Cancer Drug Tar* 2010 ,10: 229-241.
- [25] Garg H G ,Hales C A ,Linhardt R J ,et al. Increase in the growth inhibition of bovine pulmonary artery smooth muscle cells by an *O*-hexanoyl low-molecular-weight heparin derivative [J]. *Carbohydr Res* 2006 ,341: 2607-2612.
- [26] Heiss C ,Wang Z ,Azadi A. Sodium hydroxide permethylation of heparin disaccharides[J]. *Rapid Commun Mass Sp* 2011 ,25: 774-778.
- [27] Kennedy ,Thomas P. Non-anticoagulant desulfated heparins as medicaments[P]. EP: 1164145B1 2007-05-12.
- [28] 贾旭荣,黎红,韦诚等. 低分子肝素与肝素治疗急性冠脉综合症的疗效与安全性[J]. *中国生化药物杂志* 2011 ,32(3): 230-232.
- [29] Gaffney J ,Matou-Nasri S ,Grau-Olivares M ,et al. Therapeutic applications of hyaluronan[J]. *Mol Bio Syst* 2010 ,6: 437-443.
- [30] 薛发刚,姬胜利,张云峰. 多组分糖胺聚糖药物舒洛地特研究进展[J]. *中国生化药物杂志* 2009 ,30(6): 430-432.
- [31] Yamada S ,Sugahara K. Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/dermatan sulfate [J]. *Curr Drug Discov Technol* , 2008 ,5: 289-301.
- [32] Tan H P ,Chu C R ,Payne K A ,et al. Injectable in situ forming biodegradable chitosan-hyaluronic acid based hydrogels for cartilage tissue engineering[J]. *Biomaterials* 2009 ,30: 2499-2506.
- [33] Peng Y S ,Lin S C ,Huang S J ,et al. Chondroitin sulfate-based anti-inflammatory macromolecular prodrugs [J]. *Eur J Pharm Sci* , 2006 ,29: 60-69.

噻唑化合物作为酶和受体抑制剂研究新进展

崔胜峰,周成合,耿蓉霞,吉庆刚

(西南大学 化学化工学院,重庆 400715)

摘要: 噻唑类化合物作为酶和受体抑制剂具有广泛的生物活性,在医药领域发展迅速。本文结合我们的研究工作,参考国内外近年文献综述了噻唑作为酶和受体抑制剂在抗菌、抗癌、抗病毒、消炎镇痛、降血糖、治疗神经退行性疾病和抗寄生虫等领域的研究新进展。

关键词: 噻唑; 抑制剂; 抗菌; 抗癌; 抗病毒; 抗炎镇痛

中图分类号: R961 文献标识码: A 文章编号: 1005-1678(2012)03-0311-05

Recent advances in the researches on thiazole compounds as enzyme and acceptor inhibitors

CUI Sheng-feng ,ZHOU Cheng-he ,GENG Rong-xia ,JI Qing-gang

(School of Chemistry and Chemical Engineering ,Southwest University ,Chongqing 400715 ,China)

靶向性酶和受体的药物设计是当今药物研发十分活跃的热点领域。随着对酶和受体在疾病发病机制和体内代谢过程中所起作用的深入研究,酶和受体抑制剂以其靶点明确、高效和专一等优点在医药领域得到广泛应用^[1]。噻唑类化合物中含有硫氮杂原子的独特噻唑芳杂环结构,不仅易通过氢键、与金属离子配位、发生偶极-偶极以及 $\pi-\pi$ 相互作用

等形成超分子药物^[2-3],也可通过多种非共价键力与生物体内多种酶和受体等作用靶点结合,表现出多种生物活性,如抗菌、抗癌、抗病毒、消炎镇痛、降血糖、治疗神经退行性疾病等,显示出广泛的医用前景。目前,噻唑类酶和受体抑制剂的研究活跃,发展迅速,已取得了一些重要成果。本文结合我们在这方面的研究工作^[4],参考国内外近年文献,综述了噻唑类酶和受体抑制剂在医药领域研究的近况。

1 噻唑类抗菌抑制剂

随着临床上抗菌药的广泛使用,甚至滥用,细菌和真菌的耐药性增强,耐药菌株频发,尤其2010年,在英国、印度和中国等地出现的“超级细菌”,几乎对所有药物都具有很强的耐药性,严重威胁人类健康。因此迫切需要开发高效的抗菌药物。呋唑^[5]、咪唑^[6]、三唑^[7]等唑类化合物已显示出良好的发展潜力。近年来噻唑类抑制剂作为抗菌化合物新成员,以其独特的富电子氮硫杂原子和富电子五元芳香结构,易于通过非共价键力与细菌真菌关键代谢酶类结合从而干

收稿日期: 2011-05-09

基金项目: 国家自然科学基金(21172181); 国家自然科学基金外国青年学者研究基金(81250110089); 重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2012jjB0030); 高等学校博士学科点专项科研基金(博导类)(SRFDP 20110182110007); 中央高校基本科研业务费专项资金(XDJK2011D007,重点项目 XDJK2012B026)

作者简介: 崔胜峰,男,硕士研究生,主要从事生物有机药物化学研究; 周成合,男,通信作者,教授,博士生导师,主要从事生物有机药物化学研究, Tel: 023-68254967, E-mail: zhouch@swu.edu.cn。