

Application Potential of Chiral Drugs in Diagnostics

Jiandong Han, Meiling Wang, Gegentana, Yanqing Du, Fengying Liang, Eerdun*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia
Email: *523074081@163.com

Received: Mar. 6th, 2019; accepted: Mar. 19th, 2019; published: Mar. 26th, 2019

Abstract

In recent years, chiral drugs have attracted widespread attention in clinical diagnostics. The development of chiral drugs has become a hot spot in international research. This article describes the concept of chirality and chiral drugs, the practical significance of the research, and the current research status of chiral drugs in diagnostics, indicating that chiral drugs have broad market prospects. The current methods for the separation of chiral drugs in laboratory and industrial production are reviewed, including: crystallographic resolution, chemical resolution, kinetic resolution, biological resolution, chromatographic resolution, chiral extraction method and membrane splitting method, etc., and it briefly introduces the situation, advantages and disadvantages of each method. The research and development of chiral drugs have become an important direction and hotspot of new drug development in the world today. Two-thirds of chiral drugs under development are chiral. According to experts' prediction, by 2025, about 80% of the new chemical synthetic drugs listed globally are single enantiomer chiral drugs. These figures fully reflect the wave of chiralization of chiral drugs. The increasing number of chiral drugs has changed the composition of chemical chiral drugs, becoming the new darling of the pharmaceutical industry, making it a greater application in diagnostics.

Keywords

Chirality, Chiral Drugs, Diagnostics

手性药物在诊断学中的应用潜力

韩建冬, 王美玲, 格格塔娜, 杜艳青, 梁凤英, 额尔敦*

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特
Email: *523074081@163.com

收稿日期: 2019年3月6日; 录用日期: 2019年3月19日; 发布日期: 2019年3月26日

*通讯作者。

文章引用: 韩建冬, 王美玲, 格格塔娜, 杜艳青, 梁凤英, 额尔敦. 手性药物在诊断学中的应用潜力[J]. 医学诊断, 2019, 9(1): 29-33. DOI: 10.12677/md.2019.91006

摘要

近年来,手性药物在临床诊断学上引起人们的广泛关注,手性药物的开发已成为国际研究的热点。本文对手性和手性药物的概念、研究的实际意义以及手性药物在诊断学中的应用研究现状进行阐述,说明手性药物具有广阔的市场前景。综述了目前实验室和工业生产领域手性药物的拆分方法,包括:结晶拆分法,化学拆分法,动力学拆分法,生物拆分法,色谱拆分法,手性萃取拆分法和膜拆分法等,并简要介绍了每种方法的情况及优缺点。手性药物的研究与开发,已经成为当今世界新药发展的重要方向和热点领域。正在开发中的手性药物有三分之二是手性的。据专家预测,到2025年,全球上市的化学合成新药中约有80%的为单一对映体手性药物。这些数字充分体现了手性药物手性化的浪潮,手性药物的不断增加改变着化学手性药物的构成,成为制药工业的新宠儿,在诊断学中发挥更大的应用。

关键词

手性,手性药物,诊断学

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

手性(chirality)是自然界普遍存在的现象。1848年,法国化学家及生物学家 Louis Pasteur 首次发现了酒石酸铵钠盐的同分异构体,由此开启了手性化学的发展。然而直到一个世纪后,人们才发现手性不仅在植物和动物生命活动中扮演重要的角色,而且在医学、农业等其它化学领域也具有很重要的作用[1][2][3][4][5]。自然界中大多数的蛋白质、酶类、氨基酸、糖类、核苷类以及一些生物碱类和激素类都是手性化合物,例如多数天然存在的氨基酸是 L 构型的,而大多数糖类是 D 构型的。据统计,在全球上市的药物中有 56% 的药物为单一构型,剩余的 44% 中仍有 88% 的药物是以外消旋体形式上市的[6]。虽然消旋化合物的两个对映异构体化学结构相似,但是其药理学、毒理学及药物代谢动力学等生物活性却有明显的不同。由于机体内许多手性化合物具有很好的手性选择性,可以通过不同的结合方式与消旋药物在机体内达到不同的药理活性,因此,一种异构体可能产生药效活性,而另外一种异构体可能没有活性甚至产生毒副作用。

在医学领域,消旋药物根据活性的不同主要分为三大类:第一类,多数的消旋药物,即只有一种异构体具有生物活性(又叫优性异构体),另外一种具有很小的活性(低活性光学异构体)、没有活性或有毒副作用。例如广泛用于治疗高血压、心律不齐及其它心血管疾病的 β 受体阻断剂普萘洛尔, S(-)-普萘洛尔药理活性是 R-(+)-普萘洛尔的 100 倍[7]。第二类,两种光学异构体具有相同的活性和药效动力学。例如抗肿瘤药物环磷酰胺、抗心律失常药物氟卡胺和抗抑郁药氟苯氧丙胺。第三类,消旋药物只有一种优性异构体,而另外一种可以通过手性转化在机体内转化为其光学异构体。例如非甾体类抗炎药布洛芬, S-布洛芬的环加氧酶抑制活性是 R-布洛芬的 100 倍。

现阶段,手性药物与机体环境之间的作用机制已很明确,研究手性药物的拆分方法则尤为重要。手性分离一直是学术研究和医学发展上的一个热门话题,美国化学家 Dr. William S. Knowles 和 Pr. K. Barry Sharpless, 日本化学家 Pr. Ryori Nyori 均利用手性催化剂不对称合成了单一构型的化合物,因此获得了 2001 年的诺贝尔化学奖[8]。由于手性分离新技术的广泛应用,美国食品药品监督管理局规定消旋药物上

市前, 其每个单一异构体都必须经过独立的活性评定, 这就促进了新的手性药物向单一构型对映异构体的发展[9]。

一般来说, 获得单一构型手性药物的方法主要有手性源合成法、不对称合成法、酶催化法和外消旋体拆分法等。其中外消旋体拆分法应用最为广泛, 主要包括结晶法、动力学拆分法、化学拆分法、膜拆分法、色谱法以及包合拆分法等。

2. 手性药物之间的差异

手性是自然界最重要的性质之一, 分子的手性识别在生命活动中起着极其重要的作用。生命体三大物质基础是蛋白质、核酸及糖, 且它们均是由具有手性的结构单元组成的。例如组成蛋白质的氨基酸, 他大多数为氧基酸; 组成多糖及其核酸的天然单糖也大都均为构型[10]。所以生物体内一切生化反应和生理反应都表现出了高度的立体特异性, 并且外源性物质进入生命体内所引发的生理反应、生化反应也都具有很高的立体选择性。因此获得手性化合物显得尤为重要。手性化合物的对映体之间有许多相同的物理化学性质, 如溶解度、发生相同类型的化学反应等等, 但也有些理化性质有极大的差异, 如旋光性、气味、与手性物质相互作用产生不同的产物, 特别是在许多与生物体密切相关的生化反应中, 它们性质的差异均和物质的手性相关联。通常情况下, 药物在进入生命体内后和体内具有特定立体特异性的酶以及蛋白质等相互作用, 故而在体内会表现出不同的药理学特征, 具有立体选择性。并且值得注意的是, 某些手性化合物在体内有可能会发生构型变化从而改变其药效及其毒副作用。因此手性药物的对映体的生物活性、毒性、代谢和药物性质往往是不同的。所以手性药物的研究对于人类生命活动显得尤为重要。因此单一手性化合物的获得, 对人类来讲具有不可轻视的重大意义, 已成为科研人员研究的热点, 目前, 获得单一手性化合物的方法有以下几种, 天然来源获得, 不对称合成法和外消旋体拆分法。在药物中发现的大多数大分子是手性的, 这意味着它们不能叠加在它们的镜像上。然而, 药物本身也可以是手性的, 直到最近才受到很少关注的受试者。果蝇左右(LR)不对称发育机制的研究中, 我们发现药物可以对其结构具有内在的手性, 并且这种“药物手性”通常是造成某些器官 LR 不对称发育的原因[11][12][13][14][15]。肌动蛋白药物骨架在药物手性的形成中起重要作用[16]-[21]。此外, 编码果蝇肌球蛋白 ID 的 Myosin31DF (Myo31DF)被鉴定为药物手性的分子开关。因此, 药物水平的手性可能广泛地促成各种无脊椎动物物种中的 LR 不对称发育。虽然药物手性在脊椎动物中的生物学作用仍然未知, 但它可能控制 LR 不对称发育或其他形态发生事件[22][23][24][25]。药物手性的研究刚刚开始, 这个新领域应该为生物学和医学提供有价值的见解。身体结构和功能的方向性左右(LR)不对称性在跨越动物的动物中发现。在这篇综述中, 定向 LR 不对称被称为“LR 不对称”。LR 不对称是动物发育的基本属性, LR 不对称发育的机制是各种生物和医学领域的强烈兴趣的话题。

3. 手性药物在诊断学中的应用条件

一、抑制药物或组织器官功能的试验它指手性药物作用于机体某种药物或组织器官产生抑制作用, 进而判定其功能状况, 推断是否存在某种疾病的可能。比如, 生长激素分泌抑制试验, 就是给予患者口服或静注葡萄糖, 采血测定血浆生长激素值。高血糖可抑制激素分泌, 如人为的使血糖水平突然升高, 根据血浆生长激素水平的变化, 即可了解垂体分泌生长激素的功能状态。临床试验中若生长激素的水平不降低或仅有轻微降低, 是垂体生长激素分泌功能亢进的表现, 故可用于诊断肢端肥大症和巨人症。

二、增加药物或组织器官负荷的试验它指手性药物作用于机体某类药物或组织器官, 观察使其增加负荷时所表现的功能状态, 借以帮助临床对疾病的判断。如多年来采用的各种心电图负荷试验就是例证。又如, 异丙基肾上腺素试验, 由于该手性药物可使心率加快, 循环血容量增多, 心肌收缩力增强等, 即

给予了心脏一定量的负荷，从而引起心肌氧耗增加；如氧耗超过了冠状动脉供氧能力，便可出现心肌缺血，以此来估计受试者冠脉供血情况。

三、减轻药物或组织器官负荷的试验它指某一手性药物通过减轻机体某类药物或组织器官负荷时所表现的功能状态，来进一步推断疾病。比如，对疑是梗阻型肥厚性心肌病患者，应用心得安后，即减轻了心脏负荷，表现为可使心率减慢、心肌耗氧量减少，且心肌收缩力减弱，流出道梗阻减轻，临床听诊其杂音减低，来作为评判本病的一项指标。

四、影响物质代谢的试验它指手性药物进入机体后，参加体内某些药物或组织器官的物质合成与分解代谢，据此来推断某一疾病。例如，维生素 K 凝血酶原时间测定，凝血因子 n、111、W、X，都是在肝药物内合成的，维生素 K 是合成这些因子不可缺少的物质，当给予足量的维生素 K 后，上述因子的合成则决定于肝药物的合成功能[26]-[33]。因此，利用凝血酶原时间对维生素 K 的反应，就可测知肝药物的合成功能。本实验尚可用于确定体内维生素 K 是否缺乏，以及肝药物的功能和黄疸的鉴别。又如，肾上腺素或胰高血糖素耐量试验，即在正常情况下，肌注胰高血糖素 0.5 毫克，由于它能引起肝酚原的分解，可使血糖升高 40~60 毫克/升，但在肝药物病和酪原沉积病患者，由于胰高血糖素引起的肝酪原分解显著减少，因而血糖不升高。

五、影响血液动力学试验它指手性药物使机体的血流动力学发生一系列变化，而据此分析其特异的征象，来达到，诊断疾病的目的。比如，亚硝酸异戊酯在鉴别主动脉瓣狭窄和肌性瓣下狭窄时，减少每搏血量能使瓣膜狭窄的喷射性杂音强度减弱，而减少心室的充盈量，反使肥厚性心肌病的肌性流出道周边对合更加接近，即梗阻加重，使杂音强度可能增加。

六、手性药物治疗试验手性药物是临床医治疾病的主要手段之一。手性药物进入机体不仅能消除相应的病源，在一定情况下，尚可达到诊断性治疗试验。如给予铁剂治疗后，网织红药物计数显著升高，显示了确定的疗效，又有助于病因诊断。临床上借试验治疗以帮助确定疾病的病因，亦即病原学诊断。

4. 手性药物在诊断学中的开发前景与展望

常用的诊断学药品有造影(碘化油)、器官功能检查(组织胺)及其他疾病诊断用的制剂(刚果红)。包括体内使用的诊断药品和按药品管理的体外诊断试剂。如：乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体、艾滋病(人体免疫缺陷)抗体、梅毒检测试剂和 ABO 血型分型检测试剂。实际应用的手性药物在诊断学中的应用仍在开发之中。自从 20 世纪 60 年代的沙利度胺的悲剧以来，随着对映体的药理学和药代动力学的差异变得更加让人容易理解，对药物作用的立体选择性的认识也越来越强。利物浦大学医学院院长约翰·考德威尔说，到 20 世纪 80 年代中期，人们真正想到的是单一对映体比外消旋体更好。考德威尔在突出药物开发中的手性问题方面发挥了重要作用。外消旋药物可能会引起问题，因为不仅在生物效应方面存在差异，而且在对映体的药代动力学方面存在差异。除了提高单一对映体手性药物之外，治疗学中的手性效应正在以另外两种方式被开发：通过开发更好的已经批准的外消旋药物的单一对映体形式，称为手性转换；通过发现手性药物对映体的独特治疗用途。但有专家指出，总体来说，我国手性药物的化学合成和生物合成研究不多，基础性和创新性研究更少，与世界手性药物领域的研发水平还存在较大差距。如果国内科研机构不做进一步的探索研究，将来医药生产厂家采用国外技术的时候就要交付大量的专利费用。因此，进一步加强我国手性技术在诊断学中的研究与开发已成当务之急。

参考文献

- [1] 官家乐, 高原, 高鸿慈. 手性药物[J]. 中国医院医学杂志, 2001, 21(7): 443-445.
- [2] 马纪伟, 闰东良. 手性和手性药物[J]. 井冈山医学报, 2005, 12(3): 24-26.

- [3] 顿彬, 刘会臣. 手性药物对映体在药效学与药代动力学的相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 22(1): 66-69.
- [4] 杜建红, 夏叔泉. 手性药物发展中的外消旋体和对映体[J]. 国外医药-合成药、生化药、制剂分册(world pharmacy), 1994, 15(4): 206-208.
- [5] Turk, E., Zabel, B., Mundlos, S., *et al.* (1991) Glucose/Galactose Malabsorption Caused by a Defect in the Na⁺/Glucose Cotransporter. *Nature*, **350**, 354-356. <https://doi.org/10.1038/350354a0>
- [6] 孟飞. 手性药物开发战略及研究进展[J]. 医药化工, 2004(8): 12-18.
- [7] 王艳波, 张瑛, 聂文辉. 开发生产手性药物的重要意义[J]. 首都医药, 2005, 12(22): 25.
- [8] 华维一, 许国友. 手性药物手性、药理作用与新药开发[J]. 现代应用医学, 1993, 10(3): 4-7.
- [9] Yamate, J., Sato, K., Ide, M., *et al.* (2002) Participation of Different Macrophage Populations and Myofibroblastic Cells in Chronically Developed Renal Interstitial Fibrosis after Cisplatin-Induced Renal Injury in Rats. *Veterinary Pathology*, **39**, 322-333. <https://doi.org/10.1354/vp.39-3-322>
- [10] 白蕾, 霍淑慧, 陈晶. 用于手性识别 α -氨基酸的方酰胺荧光探针分子[J]. 分析化学, 2019, 40(1): 41-46.
- [11] 朱宇萍, 倪萍. 还原氧化石墨烯/硫堇复合物修饰的手性表面对色氨酸的选择性识别[J]. 吉林大学学报(理学版), 2018, 56(5): 1278-1284.
- [12] 吴超飞. 手性溶剂化法识别的研究进展[J]. 开发与应用, 2018, 47(6): 546-548.
- [13] Kawano, S., Horikawa, M., Yasohara, Y., *et al.* (2003) Microbial Enantioselective Reduction of Acetylpyridine Derivatives. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **67**, 809-815. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.809>
- [14] 郭莉娜, 陈灿, 黄明智, 等. 不对称催化反应合成手性药物的研究进展[J]. 精细化工中间体, 2006, 36(2): 1-5.
- [15] 丁慈. 手性药物的开发与前景[J]. 中国医药情报, 1998(4): 83-85.
- [16] 王普善, 王宇梅. 手性药物开发战略的再认识[J]. 精细与专用化学品, 2004, 12(10): 4-7.
- [17] Kanai, Y., Lee, W.S., You, G., *et al.* (1994) The Human Kidney Low Affinity Na⁺/Glucose Cotransporter SGLT2. Delineation of the Major Renal Reabsorptive Mechanism for D-Glucose. *Journal of Clinical Investigation*, **93**, 397-404. <https://doi.org/10.1172/JCI116972>
- [18] 张宇. 手性药物研究取得重要进展[J]. 中国医药技术与市场, 2005, 5(4): 37.
- [19] 丁慈. 手性药物研究进展和国内市场[J]. 制药原料及中间体信息, 2005(12): 27-28.
- [20] 钱鸣蓉, 陈亚坤, 曾苏. 手性药物的研究策略[J]. 中国现代应用医学, 2004, 21(6): 461-464.
- [21] Jin, D.Q., Yin, S.N. and Mu, Y.M. (2007) Advance in Research of PPAR. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, **4**, 46-49.
- [22] Cai, L. and Liu, P. (2010) Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors: A New Class of Oral Agents for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of International Pharmaceutical Research*, **37**, 361-365.
- [23] Tong, S.Q., Guan, Y.X., Yan, J.Z., *et al.* (2011) Enantiomeric Separation of (R,S)-Naproxen by Recycling High Speed Counter-Current Chromatography with Hydroxypropyl- β -cyclodextrin as Chiral Selector. *Journal of Chromatography A*, **1218**, 5434-5440. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.06.015>
- [24] 谢娜. 高速逆流色谱拆分酮康唑等三种手性药物的研究[D]: [硕士学位论文]. 湘潭: 湘潭大学, 2016.
- [25] Ennarz, W.J. (2006) Encyclopedia of Biological Chemistry. Science Press, 208-212.
- [26] Hediger, M.A. and Rhoads, D.B. (1994) Molecular Physiology of Sodium-Glucose Cotransporters. *Physiological Reviews*, **74**, 993-1026. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.4.993>
- [27] 成化. “手性药物国家工程研究中心”项目通过评估[J]. 中国西部科技, 2005(11): 15.
- [28] List, J.F., Woo, V., Morales, E., *et al.* (2009) Sodium-Glucose Cotransport Inhibition with Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **32**, 650-657. <https://doi.org/10.2337/dc08-1863>
- [29] Ehrenkranz, J.R.L., Lewis, N.G., Kahn, C.R., *et al.* (2005) Phlorizin: A Review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **21**, 31-38. <https://doi.org/10.1002/dmrr.532>
- [30] 李全, 谢毓云. 手性药物的光学异构体与药效[J]. 中国手性药物化学杂志, 1996, 6(2): 151-154.
- [31] 于平, 岑沛霖, 励建荣. 手性化合物制备的方法[J]. 生物工程进展, 2001, 21(6): 89-92.
- [32] Imamura, M., Murakami, T., Shiraki, R., *et al.* (2004) C-Glycoside Derivatives and Salts There of. PCT/JP2004/0033324. 2004-12-03.
- [33] Mascitti, V. and Ville, C.P. (2010) Stereoselective Synthesis of a Dioxo-Bicyclo[3.2.1]octane SGLT2 Inhibitor. *Organic Letters*, **12**, 2940-2943. <https://doi.org/10.1021/ol100940w>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2164-540X，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：md@hanspub.org