

抗帕金森综合征药物雷沙吉兰选择性改进路径探析

司晨晓

(合肥市第六中学,安徽 合肥 230071)

摘要:雷沙吉兰是第二代单胺氧化酶 B(MAO-B)抑制剂,用于治疗帕金森综合征。该药存在心绞痛、头痛、眩晕、抑郁等多种不良反应。其中出现在中枢神经系统的不良反应可能与雷沙吉兰也作用于单胺氧化酶 A(MAO-A)有关。本文通过改造雷沙吉兰的化学结构,希望加强对 MAO-B 的作用,同时降低对 MAO-A 的作用,即提高对 MAO-B 的选择性,从而提高药效,降低可能的毒副作用。通过用 MOE 软件观察雷沙吉兰与其受体 MAO-B 的共晶结构,并根据 MAO-A 与 MAO-B 结构的差别,我们提出了对雷沙吉兰结构的修改方案。根据该方案,我们成功合成了雷沙吉兰和其类似物 5,并测试了它们分别对 MAO-B 的抑制活性及选择性。设计合成的化合物 5 对 MAO-B 的抑制活性比雷沙吉兰提高了 2 倍,而对 MAO-A 的选择性提高到了 928.6,大大高于雷沙吉兰。研究表明该化合物可避免或者降低因作用于 MAO-A 而产生的不良反应或者毒副作用。

关键词:雷沙吉兰,帕金森综合征,选择性,单胺氧化酶 B,药物合成

1 引言与文献综述

众所周知,绝大多数的药品都有不良反应或者毒副作用,它可能会让人觉得身体不舒服、病情会加重,甚至在某些情况下会让人有生命危险,这些药物后果往往是难以预料的。实际上,不良反应或者毒副作用产生的原因之一,药物不仅作用于它们的靶标,而且会作用于其他体内正常行使功能的蛋白。因此,为了减少这些不良反应或副作用,应尽可能使药物只作用于它们的靶标。这就是近年来提倡的精准用药,或者说是靶向用药^[1-3]。

帕金森综合征(Parkinson's Disease, PD)往往在老年人群中患病率较高,它是一种危害性非常大的神经性疾病^[4,5]。在 PD 患者中,痴呆的发生率是正常人的 6 倍,死亡率高出正常人的 2-5 倍。PD 致病基因多样,机制复杂。现如今,PD 主要依赖于药物治疗,但也只会缓解症状,难以痊愈。随着老年人口的日益增长,罹患 PD 的人数会急剧增加。

雷沙吉兰是第二代 MAO-B,它本身是具有选择性和抑制作用的药剂^[7],对帕金森综合征的早中期状况均有较好的疗效。然而,雷沙吉兰在心血管系统、中枢神经系统、肌肉骨骼系统、泌尿生殖系统等多个系统存在不良反应。其中,人的中枢神经系统时常会有头痛、晕眩、情绪消极等诸多致险因素,它们可能是雷沙吉兰对于 MAO-B 选择性不够好造成的,即雷沙吉兰也作用于 MAO-A。佟玉珊等^[8]基于文献研究与数据收集,并且利用 RevMan 5.1 软件对收集到的数据进行定性研究,验证了雷沙吉兰对于治疗早期的帕金森症具有不可磨灭的作用,同时也验证了其安全性。顾霄等^[9]为研究雷沙吉兰在高脂饮食的作用下会对人体产生何种作用,选取了 12 名健康者进行实验,结果显示人们选择的高脂肪饮食会在雷沙吉兰的作用下,对食物吸收性会有积极的作用。陈茜等^[10]就雷沙吉兰治疗帕金森综合征的药物原理、临床评价、安全性等方面进行了详细的论述。谷福根等^[11]研究发现雷沙吉兰鼻用凝胶剂质量稳定,对治疗鼻症有比较理想的效果。鲍波等^[12]证明了雷沙吉兰能够有效缓解人体行为学及组织病理学表现,可以很好地保护神经系统,减轻帕金森症影响,其运行机制可减少 TH 阳性细胞丢失。

本项目的目的是改造雷沙吉兰的化学结构,试图能让 MAO-B 的强度加大,并让 MAO-A 的强度减弱,也就是增强新得到的化合物对 MAO-B 的选择性,希望可以最大程度地挖掘药物的有利作用,降低甚至消除不良反应和副作用,特别是降低中枢神经系统的不良反应。

2 研究材料的选择

本文借助 MOE(Molecular Operating Environment)药物设计软件,进行小分子药物雷沙吉兰与其受体 MAO-B 相互作用的观察,并基于此开展对雷沙吉兰结构的修改。

2.1 药物合成实验仪器:见表 1。

2.2 药物合成实验试剂:见表 2。

表 1 药物合成实验仪器

名称	型号	生产厂家
电子天平	CP-213	奥豪斯仪器(上海)有限公司
磁力加热搅拌器	79-1 型	武汉格莱莫检测设备有限公司
三用紫外分析仪	ZT-2 型	上海安亭电子仪器厂
旋转式蒸发器	RE-52AA	上海亚荣生化仪器厂
真空干燥箱	DZF-6050	上海一恒科技有限公司
核磁共振波谱仪	600/400MHz	美国安捷伦科技公司
液相色谱-高分辨质谱联用仪	LTQ-Orbitrap XL	美国 Thermo Fisher 公司
气相色谱仪	Agilent-7890B	美国安捷伦科技公司
真空油泵	2XZ-2	上海磊固仪器有限公司

表 2 药物合成实验试剂

名称	规格	生产厂家
4-溴-1-茛菪酮	97%	上海毕得医药科技有限公司
茛菪酮	97%	上海毕得医药科技有限公司
炔丙胺	AR	西亚化学试剂有限公司
三乙酰氧基硼氢化钠	98%	北京百灵威科技有限公司
三(二亚苄基丙酮)二钯	98%	北京百灵威科技有限公司
甲醇(氯化氢)	97%	西亚化学试剂有限公司
3-氟苯乙硫醇	97%	阿达玛斯试剂有限公司
三乙酰氧基硼氢化钠	AR	阿拉丁试剂有限公司
NaOH	AR	国药集团化学试剂有限公司
二氯甲烷	AR	西陇化工有限公司
乙酸乙酯	AR	西陇化工有限公司
石油醚	AR	西陇化工有限公司
四氢呋喃	AR	国药集团化学试剂有限公司
1,4-二氧六环	AR	国药集团化学试剂有限公司

3 研究的主要步骤及方法

3.1 雷沙吉兰结构的修改

雷沙吉兰与其受体 MAO-B 的共晶结构已被报道,并存储在 Protein Data Bank 数据库中(代码 2FXQ)。用 MOE 软件观察这个

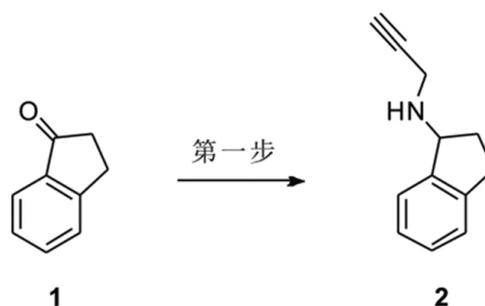


图 1 雷沙吉兰(2)的合成

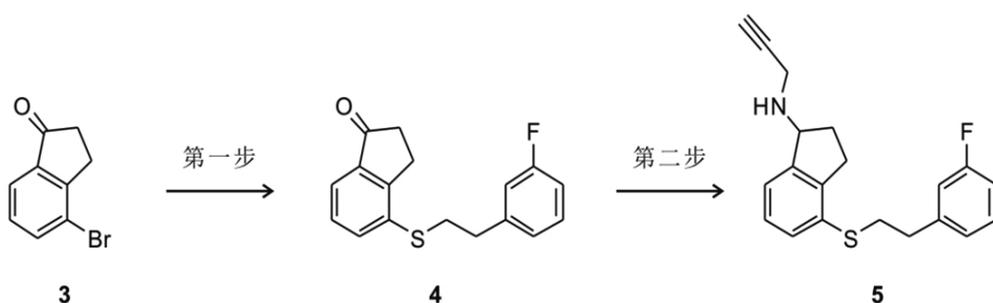


图2 对雷沙吉兰修改后的化合物(5)的合成

共晶结构,并基于 MAO-A 与 MAO-B 不同的结构,提出对雷沙吉兰的结构进行修改方案。

3.2 雷沙吉兰及其类似物的合成

我们按图 1 合成已上市的药物雷沙吉兰(2),按图 2 合成对雷沙吉兰改造后的化合物(5)。

取 1g 茛菪酮(1)溶于二氯甲烷中,加入 0.30mL 炔丙胺,反应 1h 后,加入 0.7g 乙酸钠,反应 13h。抽取并过滤掉反应液,将 0.25g 乙酸钠倒入过滤液中,前后共五次将 1g 左右的三乙酰氧基硼氢化钠放入水中,待水温达到 25℃之后,再将 6mL 的甲醇倒进滤液中,此时需要调节 pH 值,使其整体小于 2,此时会发现四周有白色状的固体溢出来,等到这些固状物再次凝结成晶体了,再借助于融化掉这些晶体,待其完全浓缩后加入乙酸乙酯,等到干燥后会便得到白色固体,即为目标产物 2。

第一步:取 1g 4-溴-1-茛菪酮(3)、0.90g 3-氟苯乙硫醇、0.522g Pd2(dba)3 和 2.3g 碳酸铯,在 30mL 1,4-二氧六环中溶解,等到水温达到 100℃后,让其反应 13h,之后使其冷却直到室温,通过将蒸馏水和乙酸乙酯加入其中的方式进行萃取(50mL×2),再用已经饱和的食盐水洗涤干净,再利用硫酸钠使其干燥,再进行过滤,等到滤液压力降低到一定程度后浓缩,并基于柱层析色谱法进行分离,此时从中提取纯度,大约会得到 0.625g 的中间产物 4。

第二步:取 1.51g 化合物 4 和 0.2mL 醋酸,在二氯甲烷中溶解,加入 0.25mL 炔丙胺,反应 1h 后,加入 0.6g 乙酸钠,充分反应达到 13h。抽离过滤反应液,并加入 0.2g 乙酸钠到滤液中,前后分为五次,按顺序往里面放入 1g 三乙酰氧基硼氢化钠,等到水温超过 25℃,再保持此状态连续 4 个小时,再往滤液中放进去 6mL 左右的甲醇,并调节以使其 pH 值小于 2 为宜,有白色固体析出,再借助于甲醇将其溶解,等到它完全浓缩后放入乙酸乙酯,真空干燥后得到的白色固体,即目标产物 5。

3.3 酶活性及选择性测试

测试雷沙吉兰(2)及其修改后的化合物(5)对 MAO-A 及 MAO-B 的结合强度,用半数抑制浓度 IC50 值来表示,单位为 nM (10⁻⁹mol/L⁻¹)。我们采用了 MAO-A 选择性抑制剂药物氯吉灵 Clorgyline 作为参照。

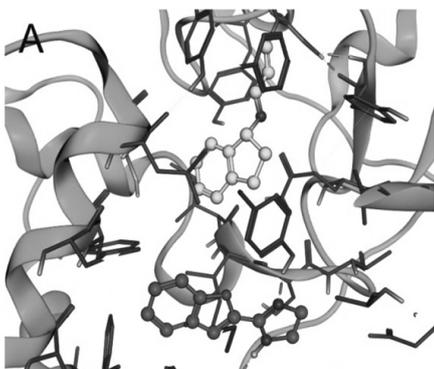


图3(A)活性分子片段和底物雷沙吉兰在 MAO-B 中的共晶结构(PDB 代码:2FXQ)

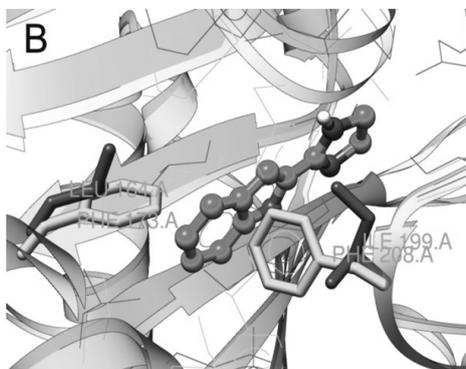


图3(B)MAO-A(黄色)和 MAO-B(紫色)蛋白叠合

4 研究结果

4.1 目标化合物的设计

用 MOE 软件观察雷沙吉兰与其受体 MAO-B 的共晶结构(代码:2FXQ),发现在 MAO-B 的结合口袋,除了雷沙吉兰外,还有一个分子片段 a(见图 3A)。叠加 MAO-A 和 MAO-B 蛋白的结构,如图 3B 所示。因此,从雷沙吉兰的 4 位引入一个基团,使其能伸入到分子片段 a 所占的区域,一方面可增加对 MAO-B 的亲合力,另

一方面对 MAO-B 的选择性也会有一定程度地提高。据此,我们设计了化合物 5。

4.2 目标化合物的合成

得到样品后,目标化合物(2 和 5)的结构都通过核磁和高分辨质谱进行表征,确保最终得到的物质是我们需要的化合物。

4.3 酶活性及选择性测试结果

化合物对 MAO-B 的选择性用 [IC50 (hMAO-A)]/[IC50 (hMAO-B)]来表示(其中的 h 代表人类的 MAO)。酶活性及选择性结果见表 3。

表3 目标化合物对 MAO-A 和 MAO-B 的活性及选择性

化合物	IC50 (nM, hMAO-A)	IC50 (nM, hMAO-B)	选择性 hMAO-B (A/B)
雷沙吉兰(2)	1,010	10.0	101.0
5	5,200	5.6	928.6
氯吉灵	189.0	>60,000	<0.003

5 结论与展望

通过研究可得出以下结论:

(1) 通过用 MOE 软件观察雷沙吉兰与其受体 MAO-B 的共晶结构,并基于 MAO-A 与 MAO-B 不同的层次结构,提出了对雷沙吉兰结构的修改方案。

(2) 根据该方案,在实验室成功合成了雷沙吉兰和其类似物 5。

(3) 酶活性测试显示,设计合成的化合物 5 对 MAO-B 的抑制活性比雷沙吉兰高 2 倍,而对 MAO-B 的选择性提高到了 928.6,超过了雷沙吉兰的值 101。说明该化合物可避免或者降低因作用于 MAO-A 而产生的不良反应或者毒副作用。

实验结果表明,雷沙吉兰对于 MAO-B 的 IC50 值为 10.0 nM,相比于 MAO-A 而言会有 101 倍的抑制活性强度,而设计合成的化合物 5 对 MAO-B 的抑制活性 IC50 值为 5.6 nM,提高了近 2 倍。而且该化合物就 MAO-B 的选择性而言已经达到了 928.6,远远超过了雷沙吉兰的值(101)。说明对雷沙吉兰的结构改造是成功的。在后续的工作中可继续对其结构进行改造和优化。另外,在此基础上,可进一步推动临床前实验,验证该化合物在不良反应方面的改进效果。

参考文献

- [1]毛伟豪.用药需向精准回归.《半月谈》,2016,24,70-71.
- [2]付青姐,凌志扬,李明春.精准医疗下的药学服务.《解放军药学学报》,2016,6,574-576.
- [3]刘峰,董少红,吴美善,等.“精准医疗”背景下的靶向药物研究——心肌缺血区靶向机制及药物设计策略.《中国药物经济学》,2017,12,159-161.
- [4]彭洪业.帕金森综合征.《大家健康》,2013,9,20.
- [5]王卫红,孟兰芳,王洋,等.帕金森综合征患者并发症特征与临床用药特点探析.《世界临

大学生黑暗三联征与拖延的关系 ——生命史策略的中介作用

霍 达

(华东师范大学心理与认知科学学院,上海 200062)

摘要:从生命史视角出发,探察大学生黑暗三联征、生命史策略及拖延三者的相互关系,考察生命史策略在黑暗三联征及拖延之间起到的中介作用。结果表明:(1)拖延与黑暗三联征呈正相关,与生命史策略呈负相关。生命史策略与黑暗三联征呈负相关。(2)生命史策略在黑暗三联征和拖延之间起到中介作用。

关键词:大学生;黑暗三联征;生命史策略;拖延

1 引言

随着特质论人格心理学的发展,研究者对于人格的分析与测量不再局限于单一人格特质,而是转向对人格特质群。近年来,黑暗人格三合一(也称黑暗三联征)受到研究者的关注。这一人格特质群包括马基雅维利主义、自恋和精神病态三种人格特质(Paulhus et al., 2002)。三者共同之处表现为冷漠、自控力低下、不能延迟满足等。生命史理论认为该人格特质群形成的原因是在适应环境的过程中逐渐演化而成,且与个体的生命史策略保持一致(Figueroa et al., 2005)。采用慢生命史策略的个体表现为对冲动的控制、对风险的规避以及着眼于长期目标;而快生命史策略个体则表现为冲动、缺乏远见、需要及时奖励和满足。因此黑暗三联征不应被贴上“适应不良”、“需要医治”的标签,反而它是个体对环境主动适应的结果。具体而言,黑暗三联征个体由于不能延迟满足,便会采取快生命史策略以及时满足其自身需要(Jonason et al., 2010)。此外,拖延作为一种典型的以当下为导向的行为,其特征是寻求即时享乐的回报并避免对未来回报的投资,可以被视为快生命史策略(Chen & Chang, 2016)。而在生命发展过程中,其自身人格特质又与拖延行为密切相关,黑暗三联征就是其中之一(Paulhus et al., 2002)。

以往研究较少将黑暗三联征、生命史策略及拖延这三者整合到一起进行分析。而人格又难以改变或干预的变量,因而我们必须同时关注人格与拖延关系间可能存在的中介变量,才能实现有效干预。

2 研究方法

以网络在线发放黑暗三联征问卷、生命史策略问卷及一般拖延问卷的方式对在校大学生进行调查,共收集到118份问卷,得到有效问卷118份。其中男生28人,女生90人,平均年龄为20.63岁(SD=1.02)。

3 研究结果

3.1 黑暗三联征、生命史策略及拖延的相关分析

对大学生黑暗三联征、生命史策略和拖延进行 Pearson 相关分析。拖延与黑暗三联征呈显著正相关($r=0.279^{**}$, $p<0.01$);与生命史策略呈显著负相关($r=-0.353^{**}$, $p<0.01$)。生命史策略与黑暗三联征总分呈显著负相关($r=-0.314^{**}$, $p<0.01$)。

3.2 生命史策略的中介效应检验

按照 Zhao 等(2010)提出的中介效应分析程序,样本量选择 5000,在 95%置信区间下,中介检验的结果不包含 0(LLCI=-0.0363, ULCI=0.2195),表明生命史策略在黑暗三联征和拖延之间起到中介作用,中介效应为 0.12,中介效应占总效应的 33.33%。

4 讨论

4.1 黑暗三联征、生命史策略及拖延的关系

本研究表明拖延与黑暗三联征呈正相关,与生命史策略呈负相关,生命史策略与黑暗三联征总分呈负相关。从生命史角度出发,黑暗三联征得分较高的个体在面对不稳定的外界环境时,便会相应采取较快的生命史策略,着眼于当下,以避免未来不确定环境可能会给他们带来的风险,因而拖延行为便成为其自适应的一部分。

4.2 生命史策略的中介作用

生命史策略在黑暗三联征与拖延之间起到中介作用。这一结果很好地对个体成长进行了诠释。个体在环境影响下形成了某种人格特质,而拥有该人格特质的人便会采取相应的生命史策略适应环境,并做出某种行为。即黑暗三联征个体因较为冲动,不能延迟满足,于是他们便会采取快生命史策略,以寻求及时地满足,避免对未来回报的投入,因而拖延行为便顺势而生。

4.3 研究意义与不足

本研究有助于使人们认识到个体是在适应环境的过程中形成了独特的人格,并表现出与环境相适应的行为,从而进一步理解黑暗三联征、拖延等行为的出现。然而,本研究的相关性设计使我们无法确定研究变量之间的因果联系。今后可以考虑使用纵向设计来确定所提及的关系。

参考文献

- [1]Chen, B. -B., & Chang, L. Procrastination as a fast life history strategy. *Evolutionary Psychology*, 2016 (14) : 1- 5.
- [2]Figueroa, A. J., Vázquez, G., Brumbach, B. H., Sefcek, J. A., Kirsner, B. R., & Jacobs, W. J. 2005.
- [3]The K-factor: Individual differences in life history strategy. *Personality and Individual Differences*, 39(8) :1349- 1360.
- [4]Jonason, P. K., Koenig, B. L., & Tost, J. Living a fast life: The Dark Triad and life history theory. *Human Nature*, 2010(21) #28- 442.
- [5]Paulhus, D. L., & Williams, K. M. The Dark Triad of personality: Narcissism, Machiavellianism, and psychopathy. *Journal of Research in Personality*, 2002 (36) 556- 563.
- [6]Zhao X, Lynch J G, & Chen Q. Reconsidering Baron and Kenny: myths and truths about mediation analysis. *Journal of Consumer Research*, 2010(37) :197- 206.

床医学》2017,11,38.

[6]陈剑峰,王恩多.单胺氧化酶.《生物化学与生物物理进展》,2000,27,504-508.

[7]孙铜,郝丽娜.帕金森病治疗新药——雷沙吉兰.《药学研究》,2007,26,509-510.

[8]佟玉珊,杨新玲.雷沙吉兰治疗帕金森病的 Meta 分析.《中国循证医学杂志》,2014,2,205-210.

[9]顾霄,张圆,宋敏,等.饮食对甲磺酸雷沙吉兰人体药代动力学的

影响.《中国药科大学学报》,2013,1,85-88.

[10]陈茜,陈嶙,曹国颖,等.抗帕金森病药雷沙吉兰的药理作用和临床评价.《临床药物治疗杂志》,2018,6,37-41.

[11]谷福根,张艺馨,王毅,等.甲磺酸雷沙吉兰鼻用凝胶剂的制备及质量评价.《中国新药杂志》,2017,3,351-356.

[12]鲍波,朱少平,胡利,等.雷沙吉兰对乳酪素诱导帕金森大鼠神经的保护作用及机制.《中国老年学杂志》,2016,9,2065-2067.

作者简介:司晨晓(2002-),男,安徽合肥人,研究方向:生物工程。