



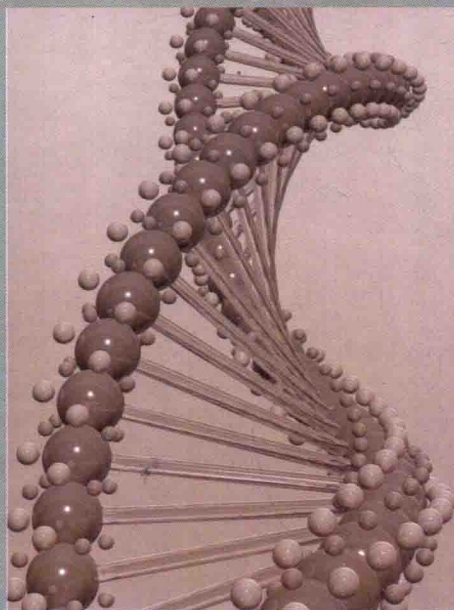
CARBOHYDRATE DRUG

生物药物研究与应用丛书

总主编 甄永苏 赵 铠

糖类药物研究与应用

主 编 王凤山



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

生物药物研究与应用丛书

糖类药物研究与应用

总主编 甄永苏 赵 铠

主 编 王凤山

编 者 (以姓氏笔画为序)

王凤山(山东大学药学院)

生举正(山东大学药学院)

师以康(山东大学国家糖工程技术研究中心)

刘玉红(山东中医药大学药学院)

刘纯慧(山东大学药学院)

孙 斌(山东大学国家糖工程技术研究中心)

张 燕(山东大学齐鲁医院)

迟连利(山东大学国家糖工程技术研究中心)

曹鸿志(山东大学国家糖工程技术研究中心)

崔慧斐(山东大学药学院)

靳 岚(山东大学国家糖工程技术研究中心)

臧恒昌(山东大学药学院)

谭海宁(山东大学国家糖工程技术研究中心)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

糖类药物研究与应用/王凤山主编. —北京:人民
卫生出版社, 2017

(生物药物研究与应用丛书)

ISBN 978-7-117-24805-1

I. ①糖… II. ①王… III. ①多糖-药理学-研究
IV. ①R915

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 149006 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

糖类药物研究与应用

主 编: 王凤山

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23

字 数: 560 千字

版 次: 2017 年 7 月第 1 版 2017 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-24805-1/R · 24806

定 价: 78.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

糖是除蛋白质、核酸之外的第三类生物大分子,细胞表面结构复杂的糖链在生物体内多种生理和病理过程中扮演着重要角色。然而,由于糖结构的高度复杂性和多样性,与蛋白质和核酸研究相比,糖类的结构和功能研究在许多方面尚未建立起成熟统一的概念和技术。糖类药物的开发也远远滞后于蛋白质药物和核酸类药物。近年来,随着糖组学、糖生物学的发展,以及糖的分离纯化、结构解析、定性定量分析手段的提高,更多具有优良药理活性的糖类进入了糖科学家和药学家们的视野。糖科学和糖类药物已成为 21 世纪生命科学研究以及新药研发的重要组成部分。

目前,全球范围内已有数百种糖类药物上市应用于临床,处在研究阶段的糖类药物更是种类繁多,然而,国内关于糖类药物的著作资料却极为有限。鉴于此,为了进一步推动国内糖类药物研究的开展,我们集合了山东大学药学院和山东大学国家糖工程技术研究中心几位多年从事糖及糖类药物分离、分析、合成以及活性研究的中青年学者,结合各自多年来研究工作中的成果和国内外糖类药物研究的最新进展,完成了本书的编写,以期从糖类药物研究方法和代表性糖类药物详解两个层面,较为全面地介绍糖类药物的研究、应用现状以及发展趋势。

本书分为上、下两篇。上篇为糖类药物研究方法总论,包括糖类药物概述、糖类药物的制备、糖类药物的结构解析、糖类药物分析、糖类药物的质量标准以及糖类药物的临床前和临床评价。结合糖类药物的特点,介绍了糖类药物从制备到定性定量分析、质量控制,再到临床评价的各种研究方法,涉及其原理、方法和适用范围等。下篇为糖类药物各论,包括单糖、寡糖以及包括药用辅料在内的多糖类药物。选取了有代表性的糖类药物,针对其结构与性质、制备原理、制备方法以及药理作用与临床应用进行了介绍。最后,本书对糖类药物未来发展进行了展望。

本书是面向从事糖类药物研究与应用的科研和临床工作者而编写的,同时也希望能够为从事其他糖类药物相关工作者提供帮助,亦可作为相关领域研究生教材使用。在本书的编纂过程中,编者们都承担着繁重的科研教学任务,在此对于编者们的辛苦付出我们表示衷心的感谢。此外,部分研究生也参与了本书的修改、校稿工作。因此,本书是集体智慧的结晶,是集体创作的成果。然而,由于糖类药物领域发展迅速,受到编者所从事的专业领域、知识结构以及编写时间的限制,本书中难免出现错漏和不足之处,恳切希望广大读者反馈指正,以便我们再版时及时补充和更正。

王凤山

2017年5月

目 录

上篇 糖类药物研究方法总论

第一章 糖类药物概述	3
第一节 糖类药物的概念和特征	4
第二节 糖类药物的来源	4
第三节 糖类药物的分类	9
第二章 糖类药物的制备	20
第一节 提取、分离	21
第二节 合成法制备	24
第三节 降解法制备	55
第四节 发酵法制备	59
第三章 糖类药物的结构解析	66
第一节 纯度鉴定	66
第二节 多糖分子量的测定	68
第三节 单糖组成分析	72
第四节 糖苷键分析	75
第五节 酶降解分析	78
第六节 波谱(光谱)分析	78
第七节 高级结构研究	91
第四章 糖类药物分析	101
第一节 糖的比色分析法	101
第二节 糖的高效液相色谱分析法	111
第三节 糖的毛细管电泳分析法	161
第五章 糖类药物的质量标准	180
第一节 糖类药物的鉴别	180
第二节 糖类药物的检查	182
第三节 糖类药物的含量(效价)测定	190
第六章 糖类药物的临床前和临床评价	193
第一节 糖类药物的一般药理学研究	193
第二节 糖类药物的毒理学研究	195

第三节	糖类药物的药效学评价	206
第四节	糖类药物的药代动力学评价	208
第五节	糖类药物的临床评价	212
第六节	糖类药物的临床前和临床评价实例	215

下篇 糖类药物各论

第七章	单糖类药物	237
第一节	葡萄糖	237
第二节	果糖	239
第三节	葡萄糖酸	241
第四节	葡萄糖酸钙	243
第五节	葡萄糖酸锌	244
第六节	木糖醇	246
第七节	甘露醇	249
第八节	托吡酯	251
第八章	寡糖类药物	254
第一节	乳糖	254
第二节	乳果糖	257
第三节	蔗糖	261
第四节	麦芽糖	264
第五节	阿卡波糖	266
第六节	磺达肝癸钠	268
第九章	多糖类药物	273
第一节	肝素	273
第二节	低分子肝素	277
第三节	硫酸软骨素	283
第四节	透明质酸	287
第五节	壳聚糖	297
第六节	香菇多糖	305
第七节	人参多糖	310
第八节	云芝多糖	312
第九节	黄芪多糖	316
第十节	猪苓多糖	320
第十一节	右旋糖酐	323
第十二节	果胶	327
第十三节	氧化淀粉	332
第十四节	微晶纤维素	336
第十五节	羧甲淀粉钠	339
第十六节	糊精	341
第十章	糖类药物展望	347
名词中英文对照索引		354



上篇 糖类药物研究方法总论

第一章 糖类药物概述

糖类是生命科学中除核酸、蛋白质之外具有重要生物学意义的第三类生物大分子,是四大生命基本物质之一。从结构上讲,一方面,单糖的多羟基醛结构骨架决定了糖苷键可以有多种连接方式和空间构型,也就奠定了糖类分子结构多样性的基础;另一方面,糖链的生物合成途径既不具有像核酸合成途径中碱基配对规律那样的规矩可循,也尚未发现有像蛋白质合成途径中翻译密码子那样的指令可依,这更加决定了糖类分子结构的高度复杂性,从而带来其功能的多样性。长期以来,人们对于糖类化合物作用的认识不外乎是能量来源、结构骨架、保护细胞等。20世纪80年代研究发现,不仅糖与蛋白质结合形成的糖蛋白具有重要的生物学功能,而且糖与蛋白质受体结合也能引起生物学反应。特别是20世纪末能与凝集素类蛋白质结合的含有唾液酸化 Lewis X 结构的糖类化合物被分离、鉴定,这激发了人们探求糖生物学作用的极大兴趣。随之而来的大量研究表明,天然存在的糖类化合物以单糖、寡糖、多糖及其糖缀合物等多种形式广泛存在于生物体内,它们发挥着重要的生物学功能。生物体内的糖类除了作为生物体能量的来源及结构骨架外,还对细胞间及生物大分子间的相互识别和信号传递起着复杂的作用,具有调节细胞粘连、机体防御等多种功能,参与生物体的细胞分化、胚胎发育、生物体免疫、衰老等复杂的生理过程。

由于糖生物学发展的滞后和糖结构的复杂,使得糖类化合物的研究一度为药学家们所忽视,糖类药物开发远远落后于核酸及蛋白质类药物。但近20年来,随着糖生物学的飞速发展和糖结构解析技术的进步,糖类化合物结构多样性被逐步阐明,其所担负的众多生物学功能被认识,逐步奠定了糖类药物研究的结构和分子生物学基础。糖类药物的研究受到了越来越多的重视,而糖类化合物也被药物化学家们认为是当前药物发现的重要先导化合物。

目前,糖类药物的使用和销售量已在药物市场上占有很大的比例,糖类药物的研究工作也已成为药学的热点之一。当前《美国药典》《欧洲药典》《日本药典》和《中国药典》4部药典收录的糖类药物共有136种,但是还有许多在使用的糖类药物没有收入这些药典中,当前市场销售的糖类药物数量约有500种。此外,在研发方面,以“carbohydrate drugs”和“carbohydrate-based drugs”为检索词在 Pubmed、SciFinder 等常用检索工具中都可检索到数以万计的相关文献。迄今为止,糖类药物涉及的临床适应证包括肿瘤、糖尿病、艾滋病、流行性感 冒、细菌感染、风湿性关节炎等,糖疫苗的研究也已成为热点。本章内容将就糖类药物的概念和特征、来源及分类等进行介绍。

第一节 糖类药物的概念和特征

一、糖类药物的概念

国外专著中经常用“carbohydrate drugs”和“carbohydrate-based drugs”来表示“糖药物”和“糖类药物”，国内也有专著讨论了糖类药物的定义。但是，目前对于糖类药物概念的看法是不统一的。通常认为，狭义的糖类药物是指不含糖类以外的其他组分的药物，主要包括不同来源的多糖、寡糖和一些单糖及其衍生物等，这类糖类药物将是本书介绍的重点。广义的糖类药物是指含有糖结构的药物，除了包括狭义的糖类药物外，还包括结合有糖基或糖链的药物，如糖蛋白、蛋白多糖、糖脂、脂多糖、糖苷类等药物。简而言之，糖类药物(carbohydrate-based drugs)是指药物分子中含糖分子骨架或源于糖类化合物及其衍生物的一类药物。

二、糖类药物的特征

糖类药物的特点是由其在生物体内存在的位置、理化性质和生物学功能所决定的。糖类化合物的基本特点包括：多羟基结构带来的高亲水性，可溶解于水中，存在于细胞外围的水相中；或与生物大分子相连形成糖缀合物，如糖脂、糖蛋白，进而发挥生物学功能；可参与生物信息的传递等。

糖类药物最重要的特点是：大多数糖类药物发挥作用的部位是在细胞表面而非细胞内。首先，因为寡糖或者糖复合物主要分布在细胞表面，参与细胞间的识别、细胞的分化及细胞与外部的相互作用等细胞间及细胞和活性分子间的相互作用，这种相互作用与人体的生理和病理过程如受精、细胞的生长和分化、免疫应答、细菌和病毒感染、肿瘤转移等有关。而且，有时糖类化合物参与的这些过程往往是一系列生理和病理过程的第一步，如果第一步被阻断，有关的生理病理过程也就不能随之发生了。因此，使用特定结构的寡糖阻止病原体表面蛋白质与人体宿主细胞膜表面寡糖的结合，成为研制新型抗菌、抗病毒药物的新思路，肿瘤相关糖抗原 T_N 、 ST_N 、TF、STF等的存在也成为研制肿瘤相关糖疫苗的生物学基础，相关糖抗原作为肿瘤诊断和恶变的标志物已应用于临床检查。其次，由于大多数糖类药物作用于细胞表面，而不进入细胞内部，因此这类药物对于整个细胞进而对于整个机体的干扰，要比进入细胞核、细胞质内的药物小得多，就这一点而言，糖类药物应该是毒副作用相对很小的药物。因此，糖类化合物不仅可以作为治疗疾病的药物，而且可以作为保健类药物乃至保健食品进行开发。

第二节 糖类药物的来源

糖类药物的来源很广，包括天然存在的以及合成的糖类化合物。天然来源的糖类药物又包括植物来源、动物来源和微生物来源的多糖、寡糖、单糖和糖苷类。

一、植物来源

糖类在植物中含量很高，常常占植物干重的80%~90%。一些具有营养、强壮作用的中

药,如人参、黄芪、枸杞子、刺五加等,都含有大量的糖类,糖类亦是它们的有效成分。植物来源的糖药物是研究最多、应用最早的药物之一,其植物来源既包括树木、谷物、豆类等高等植物,也包括红藻、褐藻等海洋藻类。植物来源的糖药物有大分子的多糖类药物,也有小分子的寡糖、单糖类药物,其中相当一部分用作药用辅料,也有很多是有特定治疗功能的糖类原料药。

(一) 植物来源的糖类药用辅料

来源丰富种类多样的植物糖类已广泛应用于多种药物的开发和各类疾病的治疗。首先,植物来源的糖药物在药用辅料中占有相当大的比重。比如从豆科植物阿拉伯胶树的茎和枝中提取的阿拉伯胶,提取自马铃薯或木薯块茎、玉米或小麦颖果的淀粉,还有纤维素及其衍生物、瓜尔胶等,都是已经应用多年的植物来源药用辅料并被多国药典收载。我们所熟悉的广泛应用于医药及食品工业的琼脂则是一种提取自红藻纲藻类植物石花菜、江蓠等的亲水性胶质多糖;海藻酸也是用稀碱液从多种褐藻中提取到的一种亲水胶质多糖,被广泛地用作黏合剂或缓释剂。除多糖外,来源于植物的寡糖和单糖,如来自于甘蔗或甜菜汁的蔗糖,从玉米芯、蔗渣中提取的木糖,以及葡萄糖、半乳糖等,也是广泛应用多年的植物来源药用辅料或食品添加剂。

(二) 植物来源的糖类原料药

除作药用辅料外,很多植物来源的糖类化合物也因其独特的理化性质和生物学活性而用于新药的研发和临床多种疾病的治疗,其中大多数为植物多糖。比如,新型胶体渗透剂艾考糊精(icodextrin)就是一种源自于玉米淀粉的高分子量葡萄糖聚合物,用于临床慢性肾衰的腹膜透析治疗。世界胃肠病组织推荐的便秘首选药物非比麸(fiberform),其有效成分即为从优质小麦麸中提取精制的纯天然小麦纤维素,纤维素含量高达80%。植物来源的多糖除依靠其物理性质成药外,不同植物多糖还具有不同药理及药效学活性,有效地用于各种疾病的治疗。比如黄芪多糖、人参多糖等从我国传统药用植物中提取的多糖类药物,就因其特有的免疫调节作用在临床上普遍用作抗肿瘤辅助治疗药。海洋藻类糖药物方面,以褐藻酸为基础原料,经降解、分子修饰而得的酸性多糖藻酸双酯钠,已用于缺血性脑血管病治疗多年,并收录于《中华人民共和国卫生部药品标准》。此外,还有多种植物多糖或寡糖仍处于试验研究阶段,如枸杞多糖、牛膝多糖、刺五加多糖等,其活性研究主要集中于免疫调节、抗肿瘤、抗氧化等方面。以昆布为基础原料的海洋寡糖类化合物971,目前也正在进行抗阿尔茨海默病的Ⅲ期临床试验。

植物多糖在现有糖类药物中占有重要的比重,也是未来新的糖类药物发现的重要来源,尤其是海洋藻类糖药物的研究正成为植物糖药物研究的新热点。

二、动物来源

来源于动物的糖化合物是另一类研究最多、临床应用最早的糖类物质,包括从动物器官或组织中提取的多糖、糖复合物及其降解产物。

动物来源的糖类药物中,最具代表性的是各种相对分子质量(M_r)的肝素类抗凝血药。对于肝素的来源,各国药典的规定有所不同:《中国药典》(CP)规定的来源是猪或牛的肠黏膜;《美国药典》(USP)为可供人类食用的家养动物的肠黏膜或其他合适的组织;《欧洲药典》(EP)为牛肺以及猪、牛或羊的肠黏膜;《日本药典》(JP)为健康可食用动物的肝、肺或肠

黏膜。未分级肝素(UFH)是以新鲜的动物肠黏膜或其他脏器为原料,经脏器预处理、蛋白酶解、除杂蛋白、醇沉等提取纯化而来,是一种高分散性化合物, M_r 为2.5kD~30kD,范围很广。低分子量肝素(LMWH)则是由UFH经化学法或酶法降解得到的肝素片段或经分级法得到的LMWH组分,但不同制备方法得到的产品 M_r 范围及平均 M_r 不同。LMWH收载最全面的是《欧洲药典》,表1-1中列出了EP中收录的LMWH的制备方法及重均分子量(\bar{M}_w)范围。

表 1-1 EP 收录的 LMWH

	Enoxaparin	Parnaparin	Dalteparin	Nadroparin	Tinzaparin
制备方法	苄基化后碱解	铜离子催化与过氧化解聚	亚硝酸解聚	亚硝酸解聚	肝素酶解聚
$\bar{M}_w(D)$	4500	4000~6000	5600~6400	3600~5000	5500~7500

此外,透明质酸(hyaluronic acid)也是分离自高等动物软组织的一种酸性黏多糖,具有高度的黏弹性、润滑性及保水性。还有从鲨鱼、牛、猪、鸡等动物软骨组织中提取的硫酸软骨素(chondroitin sulfate)及取自虾、蟹壳的壳聚糖等,都是具有独特生物学活性及优良理化性质的动物来源的多糖类药物。

三、微生物来源

来源于微生物的糖类药物包括部分氨基糖苷类抗生素、传统药用真菌多糖及其他菌体发酵产生的糖类。

(一) 氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类抗生素(aminoglycoside antibiotics)通常由链霉菌(*Streptomyces gresius*)产生,如链霉素、核糖霉素、卡那霉素等,其中链霉素是于1944年第一个被发现的氨基糖苷类抗生素;有的由小单孢菌和细菌产生,1963年发现的庆大霉素就是绛红小单孢菌(*Micromonospora purpurea*)和棘状小单孢菌(*Micromonospora echinospora*)产生的一类多组分氨基糖苷类抗生素。对天然来源的氨基糖苷类分子进行结构修饰又可获得大量衍生物,其中不少已作为新型氨基糖苷类抗生素应用于临床,如奈替米星等。

(二) 传统药用真菌多糖

真菌多糖是从真菌的子实体、菌丝体及其发酵液中分离出的,其中大多数具有控制细胞分裂分化、调节细胞生长的活性。临床用于肿瘤辅助治疗的香菇多糖、茯苓多糖、云芝多糖、紫芝多糖、猪苓多糖、银耳孢糖等,都是来源于真菌的多糖类药物。其中,香菇多糖是从香菇子实体中提取而来,云芝多糖取自云芝的菌丝和发酵液,茯苓多糖、猪苓多糖则分别是茯苓、猪苓菌核中提取获得。在研的真菌多糖还有裂褶菌多糖、猴头菌多糖、金针菇多糖、黑木耳多糖、核盘菌多糖、冬虫夏草多糖等。

(三) 其他菌体发酵产生的糖类

除传统药用真菌外,其他微生物在发酵过程中也会产生多种具有一定药用价值的糖类,主要包括阿卡波糖、右旋糖酐和一些新型多糖类药用辅料。

阿卡波糖(acarbose)是犹他动物放线菌(*Actinoplanes utahensis*)产生的一种假性四糖,因具有糖苷酶抑制活性而用于2型糖尿病的治疗,临床已应用多年。

右旋糖酐(dextran)是肠膜样明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides*)以蔗糖为底物发酵后产生的一种高分子量葡萄糖聚合物,经后续精制处理后因葡萄糖聚合度不同而得到不同 M_r 的产品,其中中分子右旋糖酐(dextran 70)、低分子右旋糖酐(dextran 40)、小分子右旋糖酐(dextran 20)等用于扩充血容。

新型辅料黄原胶(xanthan gum)则是淀粉经黄单胞菌(*Xanthomonas campestris*)纯种培养发酵后产生的多糖类高分子聚合物,其单糖组成包括 *D*-葡萄糖、*D*-甘露糖和 *D*-葡萄糖醛酸。此外,出芽短梗霉菌(*Aureobasidium pullulans*)生长过程中产生的简单中性多糖普鲁兰糖,以及伊乐假单胞菌(*Pseudomonas elodea*)纯种培养发酵产生的高分子量胶质多糖结冷胶,都是具有优良性能的微生物来源的多糖类药用辅料。

四、人工合成

制备过程中涉及化学合成的糖类药物中,一部分是通过已有的天然多糖结构进行改造或修饰而获得的,如羟乙基淀粉、羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素等;另一部分则是全化学合成,或者以一定结构的不具药用价值的天然产物为起始原料又经多步化学操作半合成的糖类药物。下面主要就后者,也就是全合成及半合成的糖类药物中有代表性的例子进行简介。

(一) 硫糖铝

硫糖铝(sucralfate)是八硫酸蔗糖的氢氧化铝盐,是抗溃疡药,结构式见图 1-1。硫糖铝的合成路线很短,以蔗糖为原料,经一步磺化反应后再形成碱式铝盐即可制得。硫糖铝进入胃的酸性环境后,解离为带负电荷的八硫酸蔗糖,与溃疡面带正电荷的变性蛋白结合,形成一层保护性屏障,阻断胃酸、胃蛋白酶对溃疡的消化作用,防止胃黏膜进一步损伤。硫糖铝的抗菌活性、促血管生成活性也有利于溃疡面的愈合。此外,硫糖铝对反流性食管炎、急性糜烂性胃炎也有一定的预防作用,局部涂抹硫糖铝药膏还对直肠炎、皮肤炎、角膜结膜炎等有明显的疗效。

多年临床实践证明,硫糖铝疗效显著可靠,是目前最重要的抗溃疡药物之一,也是最重要的低分子量糖类药物之一,且其成本低、售价低,因而在世界范围内的销售量相当可观。

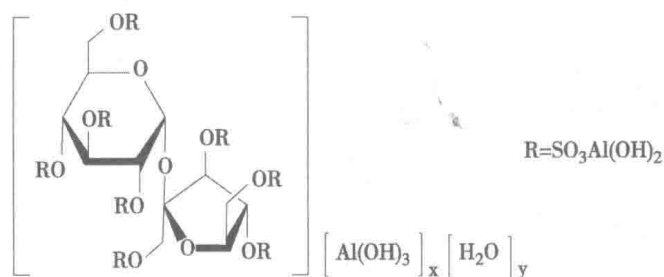


图 1-1 硫糖铝(sucralfate)

(二) 托吡酯

托吡酯(topiramate)是一种新型抗癫痫药物,其化学结构与其他传统抗癫痫药物苯妥英钠、丙戊酸钠等完全不同,为吡喃果糖氨基磺酸酯,见图 1-2。托吡酯于 1979 年由强生公司

首次合成,其合成路线较为复杂。托吡酯最初是作为果糖-1,6-二磷酸酯的结构类似物被发现的,曾用于果糖-1,6-二磷酸酯酶抑制剂的研究,其极高的抗疟活性在后来的研究中被发现。目前,托吡酯是癫痫的二线治疗药,用于伴有或不伴有继发性全身发作的部分发作、两岁及以上患者的 Lennox-Gastaut 综合征相关发作的治疗。

(三) 磺达肝癸钠

磺达肝癸钠(fondaparinux sodium)是第一个全化学合成的肝素类抗凝血药,其化学结构是肝素五糖活性片段的钠盐,见图 1-3。磺达肝癸钠的全合成过程非常复杂,完整路线包括 60 余步,其作用机制类似于肝素类药物。

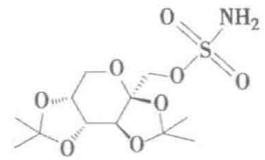


图 1-2 托吡酯 (topiramate)

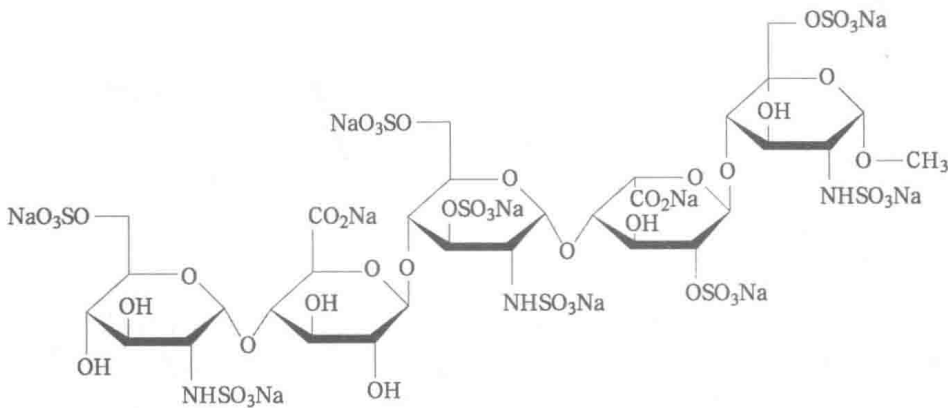


图 1-3 磺达肝癸钠(fondaparinux sodium)

(四) 神经氨酸酶抑制剂

神经氨酸酶抑制剂是一类重要的抗流感病毒药,是在神经氨酸酶三维结构研究的基础上通过基于结构的药物设计和计算机辅助设计(CAD)等新的方法和技术设计并全化学合成的。由于在流感病毒感染复制过程中神经氨酸酶抑制剂的作用位点为细胞表面的唾液酸,因此目前上市和正在研究的流感病毒神经氨酸酶抑制剂都是以唾液酸类似物为首选先导化合物设计合成的,代表药物为扎那米韦(zanamivir),见图 1-4。

(五) 糖苷酶抑制剂

糖苷酶抑制剂是一类重要的临床应用多年的糖尿病治疗药,除微生物发酵而来的阿卡波糖外,还包括化学合成的伏格列波糖和米格列醇,见图 1-5。

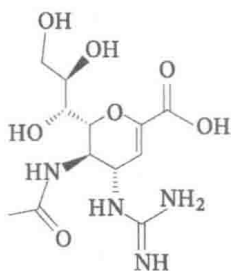
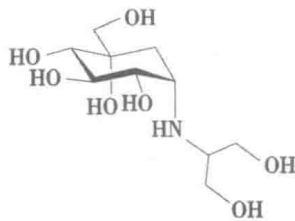
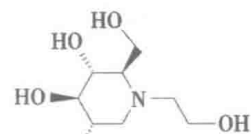


图 1-4 扎那米韦(zanamivir)



伏格列波糖(voglibose)



米格列醇(miglitol)

图 1-5 两种化学合成的糖苷酶抑制剂

伏格列波糖(voglibose)是一种氨基糖类似物,根据合成原料及中间体来源,其合成路线可分为化学全合成和半合成两种。其中,半合成路线的起始物为井冈胺(valienamine),是一种由假单胞菌降解井冈霉素获得的假氨基糖。之后,井冈胺与1,3-二羟基丙酮反应,随后钯炭(Pd/C)加氢还原即制得伏格列波糖。

米格列醇(miglitol)是继伏格列波糖之后又一个化学全合成的假性单糖类糖苷酶抑制剂,其结构与葡萄糖类似,但全合成过程比较复杂。

由于以上两种药物的合成均以天然产物或微生物发酵产物为起始化合物,因此药物对糖苷酶的亲和性和特异性更高,抑制作用更强,副作用更小。此外,化学合成过程中形成的非天然结构或基因使得伏格列波糖和米格列醇与天然产物相比,对水解酶、酸、碱环境都更加稳定。

综上所述,糖类药物的来源广泛,每种来源的糖类化合物都具有其独特的药理活性。同时,不同来源的糖类药物也各有特色。天然来源的糖类药物毒副作用相对较小,且有些天然糖药物的动植物及微生物原材料储备非常丰富。但天然糖药物分离纯化困难,以现有的手段往往费时费力却仍然难以获得理想的纯度和收率,且很多天然糖药物的来源极为有限,原材料珍贵难以获得。合成来源的糖药物则不受原材料来源的限制,且产品纯度高,批次均一性好,但往往合成路线冗长、操作步骤繁多,且目前仅有少部分糖药物能够通过化学法得到。

第三节 糖类药物的分类

一、按含有单糖的数目分类

(一) 单糖类

单糖(monosaccharide)是多羟基醛或多羟基酮类化合物,亦是组成糖类及其衍生物的基本单元。现已发现的天然单糖有200多种,从三碳糖到八碳糖都有,以五碳糖、六碳糖最多。多数单糖在生物体内呈结合状态,只有少数以游离状态存在。其中,某些具有一定生物学功能的游离糖类已被分离提取作为药物。此外,单糖类药物还包括一些天然单糖衍生物及合成的单糖类似物。图1-6列举了一些常见的单糖及其衍生物类药物。

其中,木糖、塔格糖均为药典中收录的单糖类药物或药用辅料;葡糖醛酸是葡萄糖的氧化产物,用于制备葡糖酸锌、葡糖酸钙等葡糖酸盐,临床上用于补充钙铁锌硒等微量元素;木糖醇、甘露醇是对应单糖的醛基还原产物,用作甜味剂,甘露醇还可利尿。葡甲胺、托吡酯、伏格列波糖则是合成或半合成的单糖衍生物类药物,其中葡甲胺为诊断用药,作为临床造影剂的助溶剂及表面活性剂。

(二) 寡糖类

一般将由2~9个单糖通过糖苷键连接而成的直链或含有支链的糖称为寡糖(oligosaccharide, oligose)或者低聚糖。根据寡糖分子中含有的单糖的个数又可将其分为二糖、三糖、四糖等;还可根据是否含有游离的醛基或酮基分为还原糖和非还原糖。常见的寡糖类药物有乳糖、蔗糖、海藻糖等,见图1-7。

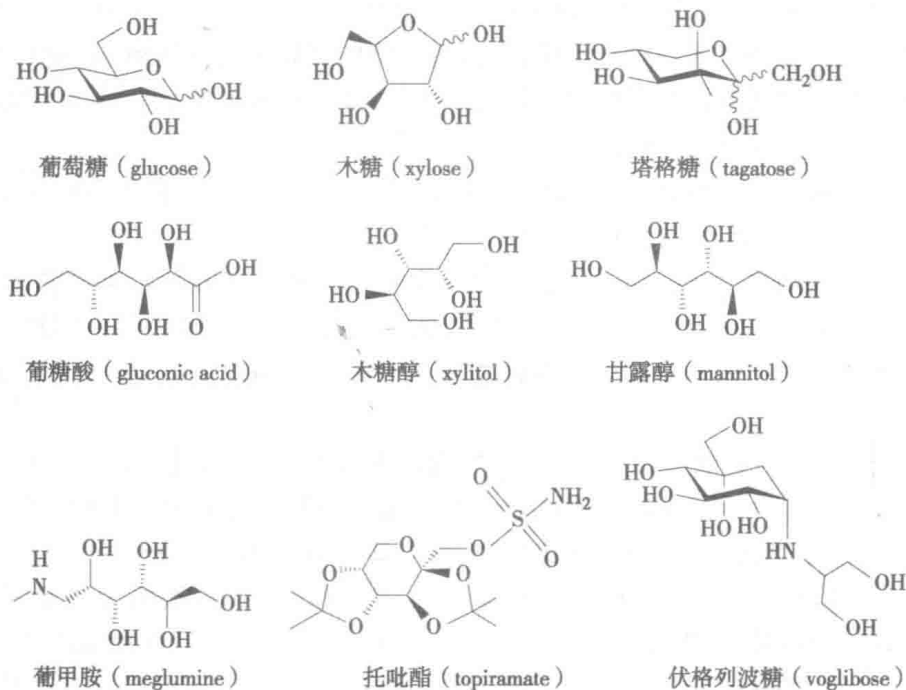


图 1-6 常见单糖及其衍生物类药物

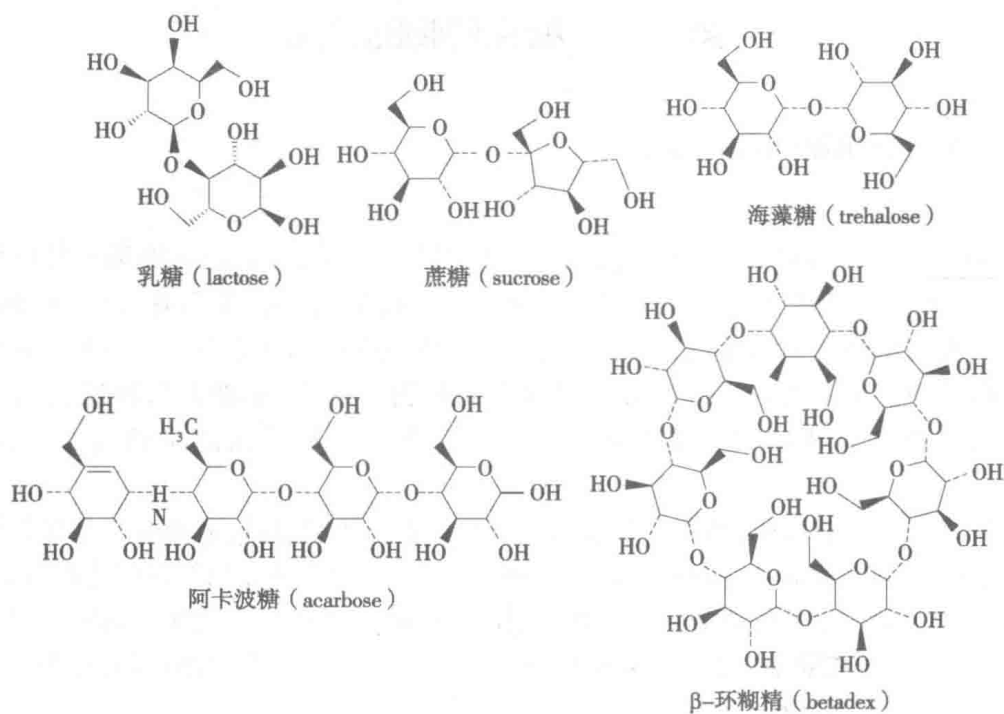


图 1-7 常见的寡糖类药物

在图 1-7 的寡糖中,除阿卡波糖外其余均为药典收录的药用辅料。乳糖、蔗糖、海藻糖为传统二糖类药用辅料,其中乳糖是一分子半乳糖和一分子葡萄糖通过 1,4-糖苷键连接而成的还原性二糖,蔗糖是由葡萄糖和果糖通过 1,2-糖苷键连接而成,海藻糖则是由两分子葡

葡萄糖通过 1,1-糖苷键连接,后两者均为非还原性二糖。

值得注意的是,许多寡糖类物质并非生物体内天然存在的游离物质,而是各种酶或酸对多聚糖水解的产物。比如新型药用辅料环糊精就是由浸麻芽孢杆菌(*Bacillus macerans*)产生的一种淀粉酶水解淀粉生成的一种由 6~8 个葡萄糖以 1,4-糖苷键环状结合的结晶性低聚糖,其中的六、七、八聚体分别称为 α 、 β 、 γ -环糊精。环糊精具有良好的水溶性,环状分子内侧具有疏水性,有包合脂溶性药物的性能,可增加难溶性药物的溶解度,并对药物的氧化分解具有一定的保护作用。

(三) 多糖类

一般将由 10 个及以上单糖通过糖苷键连接而成的糖称为多糖(polysaccharide)或多聚糖。按照多糖分子的单糖组成又将其分为同多糖和杂多糖,由同种单糖组成的多糖称为同多糖(homopolysaccharide),由两种以上单糖组成的多糖称为杂多糖(heteropolysaccharide)。根据多糖结构中是否形成分支,又可分为直链多糖和支链多糖。多糖类在糖类药物中占有相当大的比重,经典的多糖类物质包括动物来源的糖胺聚糖类物质、传统药用植物及真菌来源的多糖类物质、多糖类药用辅料。

1. 糖胺聚糖类物质 糖胺聚糖是一种由氨基己糖和糖醛酸组成重复单位的杂多糖,也称为酸性黏多糖,肝素、透明质酸、硫酸软骨素等都属于糖胺聚糖类物质,见图 1-8。

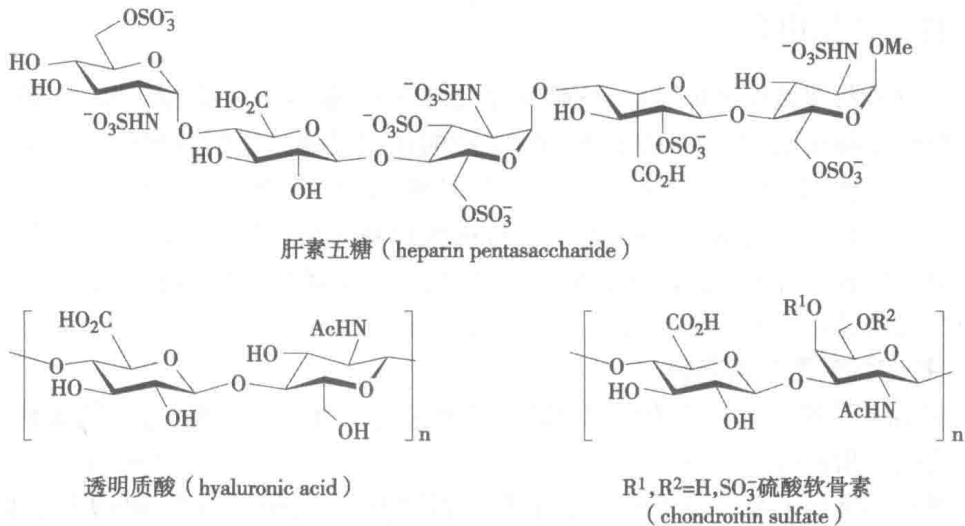


图 1-8 常见的糖胺聚糖类物质

我们所熟知的抗凝药肝素(heparin)就是一类主要由不同硫酸化程度的艾杜糖醛酸和葡萄糖胺组成的糖胺聚糖,其具有活性的最小片段是图 1-8 所示的肝素五糖。因此,肝素是一种高度硫酸酯化的右旋多糖,其硫酸化程度和聚合度对抗凝活性有重要影响。

已应用于化妆品及医药工业中的透明质酸(hyaluronic acid),在结构上也属于典型的糖胺聚糖类。它是以前 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰氨基葡萄糖通过 1,3-糖苷键连接组成的二糖单位为重复单元,每个重复单元又通过 β 1,4-糖苷键相互连接而成,分子量可达几百万道尔顿。

可作为营养补充剂和药物的硫酸软骨素(chondroitin sulphate, CS),也是一种酸性黏多糖。天然来源的硫酸软骨素有 A、B、C 等数种,其中 A 是硫酸软骨素的主要成分,其二糖重复单元为 D-葡萄糖醛酸和 4-硫酸酯基乙酰-D-半乳糖胺通过 β 1,3-糖苷键连接,二糖单元间再以