

从核酸合成抑制剂的研究谈对肿瘤和病毒的防治

孙玉昆

(中国科学院上海生物化学研究所)

伟大的革命导师恩格斯在《反杜林论》中指出：“生命是蛋白体的存在方式，这种存在方式本质上就在于这些蛋白体的化学组成部分的不断自我更新。”蛋白体是以蛋白质，核酸为主要组成部分的复杂体系。生命现象中的遗传、生长、变异等都与核酸和蛋白质有密切关系。近年来，研究核酸合成不同水平上的选择性抑制剂对防治细菌、噬菌体、霉菌、病毒引起的疾病和对肿瘤的治疗都起了很大作用。

一、抗肿瘤药物

治疗肿瘤有手术、放射线、免疫以及化学疗法等，其中化学治疗药物中很多都和抑制肿瘤细胞的核酸合成有关。肿瘤细胞与正常细胞相比，肿瘤细胞中处在增殖状态的细胞比静止状态的多；正常细胞却相反，静止状态的细胞多。增殖状态的细胞中，核酸和蛋白的合成旺盛，因而可将肿瘤细胞按增殖快慢分为二类：增殖比较快的，如急性淋巴性白血病，何杰金氏病等十多种。这类肿瘤对化学治疗药物比较敏感，其中很多通过化学治疗可以控制。增殖比较慢的，有肺癌、结肠癌和乳癌等。这一类肿瘤对化学药物敏感程度比前者差。对肿瘤细胞核酸合成不同水平上的抑制剂如图1所示。可分为抑

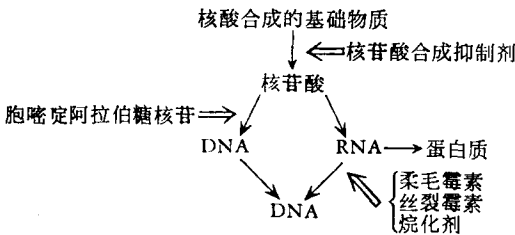


图 1

制从原料物质合成核苷酸；抑制从核苷酸合成高分子的脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸

（RNA）；以及抑制核酸的复制和转录。药物的作用取决于：肿瘤细胞对药物的吸收；药物在体内的活化和代谢及 DNA 受药物作用损伤后的修复能力等。此外还必须根据肿瘤细胞的增殖方式，考虑用药方法和时间。例如急性白血病细胞（L₁₂₁₀ 细胞）接种于小白鼠，用胞嘧啶阿拉伯糖核苷进行治疗。图2中曲线A表示对

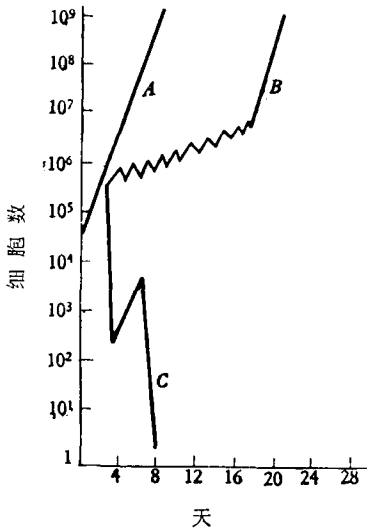


图 2

照组，接种白血病细胞8天后全部死亡。曲线B表示接种白血病细胞后，从第2—16天，每天给一次胞嘧啶阿拉伯糖核苷30毫克/公斤，线命延长效果比对照组长162%，但不能痊愈，至第20天全部死亡。这是由于白血病细胞（L₁₂₁₀）一代的周期为12小时，其中8—9小时用于DNA的复制，每天给药一次可杀死67—75%。每次用药后仍残余相当量癌细胞进行增殖。曲线C改变用药方式，每3小时给药15毫克/公斤，有效的抑制其复制，35天后仍然全部成活，使治愈成为可能。除考虑L₁₂₁₀白血病细胞的复制周期外，也和胞嘧啶阿拉伯糖核苷

表1 嘌呤类

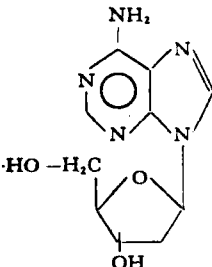
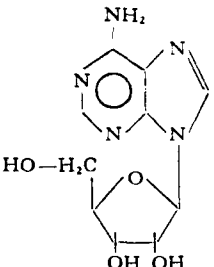
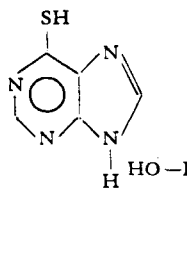
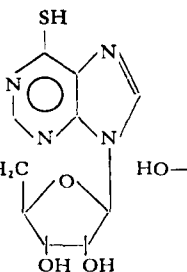
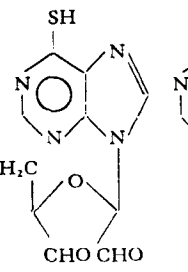
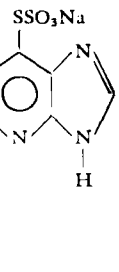
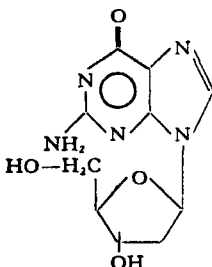
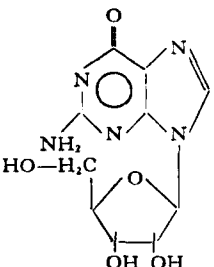
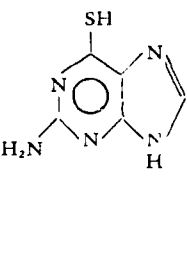
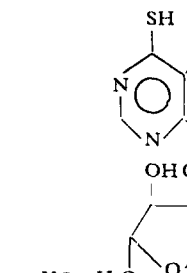
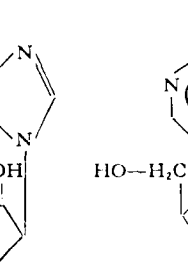
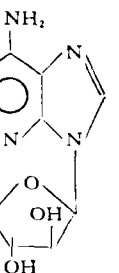
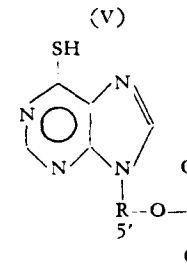
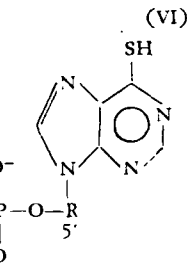
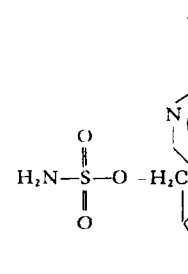
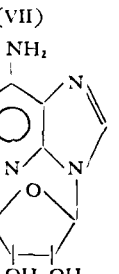
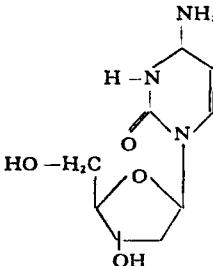
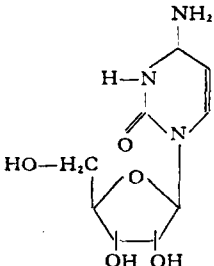
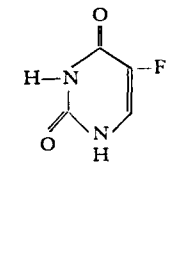
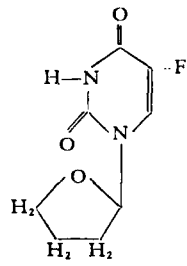
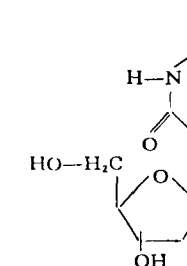
正 常		类 似 物			
 脱氧腺嘌呤核苷	 腺嘌呤核苷	 (I)	 (II)	 (III)	 (IV)
 脱氧鸟嘌呤核苷	 鸟嘌呤核苷	 (V)	 (VI)	 (VII)	 (VIII)
		 (IX)	 (X)	 (XI)	 (XII)

表2 嘧啶类

正	常	类	似	物
 脱氧胞嘧啶核苷	 胞嘧啶核苷	 (I)	 (II)	 (III)

续表 2

正 常	类 似 物
脱氧胸腺嘧啶核苷 尿嘧啶核苷	(XIV) (XV) (XVI) (XVII) (XVIII) (XIX) (XX) (XXI)

在体内迅速脱氨失效有关。

1. 核苷酸衍生物

表 1、2 列举了一些碱基、核苷及核苷酸的类似物。仅取其中几个,讨论其对核酸合成的抑制作用机制。6-巯基嘌呤(6MP)[表 1 中(I)]临床应用于治疗小儿白血病已有廿多年历史,表现了较好的效果,它在体内先经过活化转变成 6-巯基嘌呤核苷酸(TIMP)起作用(图 3),抑制如表 3 所示的一些酶反应。根据表中 TIMP 对这些酶促反应抑制的常数(K_i)大小来判断,

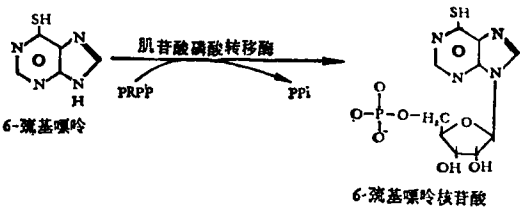


图 3 6-巯基嘌呤的活化

可能主要是抑制了表 3 中第 2 个酶反应即肌苷酸脱氢生成黄嘌呤核苷酸并进一步导致对鸟嘌呤核苷酸合成的抑制。6-巯基嘌呤核苷(II)比

表 3

酶	反 应	抑 制 物	$K_M(M)$	$K_i(M)$
1.	肌苷酸→琥珀酰→腺嘌呤核苷酸	6-巯基嘌呤核苷酸	3×10^{-5}	3×10^{-4}
2.	肌苷酸→黄嘌呤核苷酸	6-巯基嘌呤核苷酸	1.4×10^{-5}	3.6×10^{-6}
3.	次黄嘌呤→肌苷酸	6-巯基嘌呤	1.1×10^{-5}	8.3×10^{-6}
4.	腺嘌呤核苷二磷酸→RNA	6-巯基嘌呤核苷酸	1.7×10^{-5}	3.3×10^{-5}
5.	琥珀酰-腺嘌呤核苷酸→腺嘌呤核苷酸	6-巯基嘌呤核苷酸	2.8×10^{-6}	3×10^{-4}
6.	腺三磷+辅酶 I→辅酶 II	6-巯基嘌呤核苷酸	7.4×10^{-5}	5×10^{-5}

6-巯基嘌呤(I)疗效维持时间长,毒性低。另外我国将 6-巯基嘌呤制成二硫键磺酸盐形式(IV),在体内经过还原释放出 6MP,是一种运输型式。

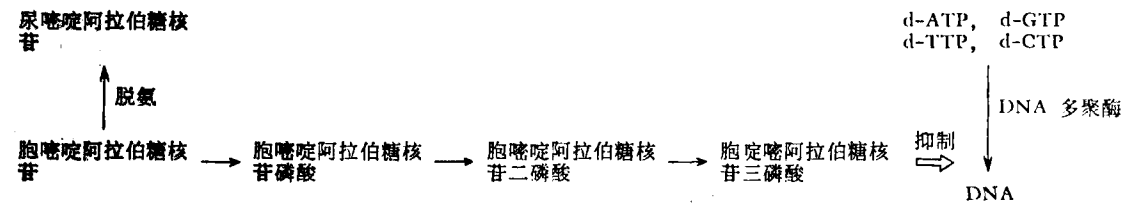
人的固型肿瘤和增生的骨髓能同时利用 α -6-巯基鸟嘌呤核苷(VI)和 β -6-巯基鸟嘌呤核苷,在体内经过磷酸化转变成相应的三磷酸,对一些肿瘤具有选择性抑制效果。因为正常骨髓不能利用 α -6-巯基鸟嘌呤核苷,所以毒性低。

5'-硫酰胺腺嘌呤核苷(IX)和 7-去氮腺嘌呤核苷,口服或注射全身性毒性较大,但外用能

使一些皮肤增生性肿瘤病斑消失。

另一方面伊姆兰(X)、6MP、6-巯基鸟嘌呤(V)都具有免疫抑制作用。临床用于器官移植。同时对红斑狼疮一类自身免疫性疾病也有抑制作用,近年还在离体实验中发现,寡核苷酸(多聚胸腺嘧啶核苷酸)能与红斑狼疮患者血液中的抗体结合,形成可溶性化合物,从而减少肾损伤。

胞嘧啶阿拉伯糖核苷(Ara-C)(XV)临床用于治疗急性白血病。它在细胞内经过图 4 所示激酶的作用转变成相应的三磷酸与 d-CTP 竞争抑制 DNA 的合成。



5-氟尿嘧啶(XI)临床用于治疗胃癌、固型癌等,配合手术疗法或放射线治疗可以防止复发。5-氟尿嘧啶于细胞内在酶的催化下转变成

5-氟尿嘧啶核苷酸(图 5)。阻碍 d-UMP 的甲基化形成 d-胸腺嘧啶核苷酸,因而影响 DNA 的合成。5-氟尿嘧啶-1-四氢呋喃(XII)于肝脏中

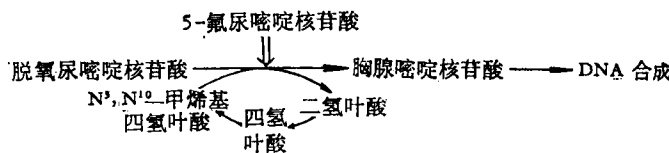


图 5

水解,释放出 5-氟尿嘧啶,其副作用比 5-氟尿嘧啶小,可以口服,维持血液中有有效浓度时间长。从肿瘤细胞对某些药物的抗药性研究可知,其原因有以下几个方面,如降低了对药物的吸收能力,对一些抗生素、阿霉素、放线菌素 D, Viblastin, Vincristin, 柔毛霉素等的抗药性系改变了细胞膜通透性的结果。其次是增加了药物的代谢或丧失了对药物的活化能力,如对 6MP 产生抗药性的肿瘤细胞丧失了图 3 所述的活化 6MP 成 TIMP 的过程,因此改用 6-巯基嘌呤核苷,其活化则不依赖图 3 过程而通过嘌呤核苷激酶作用形成 TIMP。另外还可以将 6MP 制成 6-巯基嘌呤二核苷一磷酸形式(VIII),吸收后在细胞内通过二酯酶的作用水解释放 TIMP。实际应用中,对 6MP 有抗药性的肿瘤细胞增加疗效达 240 倍,取得良好效果。

前述的胞嘧啶阿拉伯糖核苷(Ara-C)于体内容易脱氨基变成无效的 Ara-U;急性白血病细胞的 Ara-C 脱氨酶活力低;慢性骨髓性白血病细胞对 Ara-C 脱氨酶活力高;动物模型实验小白鼠脱氨酶活力低;而人和猴的 Ara-C 脱氨酶活力高,容易使 Ara-C 失效。另外将 Ara-C 转变成活化形式的激酶(图 4)在小白鼠和大白鼠,活力都很低,而人则较高,因此用动物实验评价这些药物效果必须注意其活化和失活与人都有所不同。为了克服 Ara-C 的脱氨失活,制成金刚烷酯(XVII),或氨基的棕榈酰化合物(XVIII),使其在细胞内慢慢释放出 Ara-C,防止脱氨失活,延长作用时间;Ara-C 棕榈酰胺衍生物并能通过脑屏障,具有特殊的优点。另外 2,2'-环化胞嘧啶核苷(XVI)对 Ara-C 脱氨酶对抗作用强,毒性比 Ara-C 低,在体内维持时间比 Ara-C 长约 5 倍。用 ³H 标记的 2,2'-环化胞嘧啶核苷实验说明其无积累中毒,主要仍以原来形式由尿排出,疗效比 Ara-C 高。

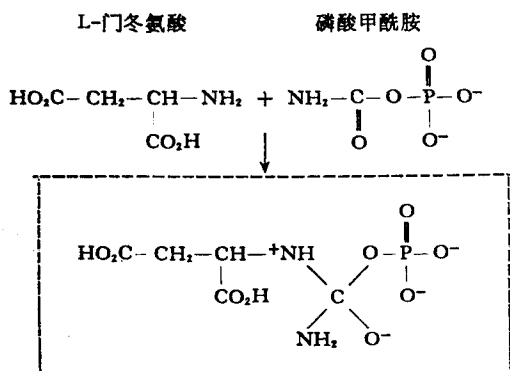
另外一些对 Ara-C 产生抗药性的患者不是由于 Ara-C 脱氨失活,而是缺乏如图 4 所示的活化过程,因此将 Ara-C 制成二核苷一磷酸形式(XX),吸收后在体内水解释放 Ara-CMP,其中以 3', 5'-联结的 Ara-C 二核苷一磷酸效果较好。因此根据上述可将核苷酸类衍生物归纳成原型及运输型列于表 4,运输型系针对原型药物的抗药性或为了长时间维持血液中的浓度而设计的。

表 4

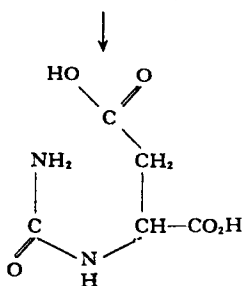
类型	碱基类似物	核苷类似物	核苷酸类似物
原型	6-巯基嘌呤	胞嘧啶阿拉伯糖核苷	Ara-CMP
	6-巯基鸟嘌呤	6-巯基嘌呤核苷	5-FUMP
	5-氟尿嘧啶		
运输型	5-氟尿嘧啶-1-四氢呋喃	棕榈酰胺-Ara-C	(1)磷酸基的酯化
	6-巯基嘌呤磷酸盐(IV)	2,2'-环化胞嘧啶核苷	(2)磷酸基的 3',5'环化 (3)二核苷一磷酸型

2. 过渡态抑制剂

近年来的很多工作说明,在酶催化反应过程中,不仅酶分子发生构象变化,底物在酶的作用下经过中间的过渡状态变成产物;但由于底物在酶催化下呈现过渡态是瞬间的,不稳定而且量也很微,分离困难,因此利用过渡态类似物作为竞争性抑制剂进行研究比较方便。L-门冬氨酸转氨甲酰基酶的作用如图6,参与嘧啶碱基的合成,过渡态类似物 DL-DEKEP 及 PALA 对于 L-门冬氨酸转氨甲酰基酶呈现强烈的竞争性抑制,与该酶结合的紧密程度比正常底物大 4000 多倍。小白鼠注射 1 毫克 PALA,2 小时后体内可达 $1.5 \times 10^{-6}M$ 浓度,72 小时后 90% 仍以原来形式存在,动物实验性 DNA 增殖可被 PALA 抑制。另外转移核糖核酸(tRNA)在氨基酸的活化转移过程中形成酶-氨基酸-



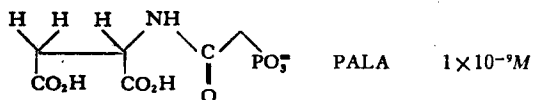
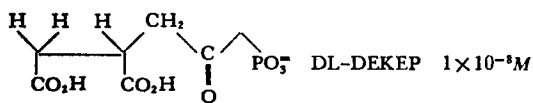
(过渡态中间物*)



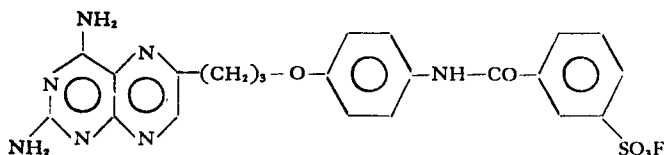
氨甲酰 L-门冬氨酸

图 6

过渡态类似物 K_i



AMP 中间体, 然后再与 tRNA 作用形成氨基酰-tRNA 进行蛋白合成。氨基酰-AMP 的过渡态类似物氨基烷基-AMP (表 5) 对相应的氨基酸活化酶有强烈抑制, 因此说明研究酶的过渡态类似物将它作为选择性抑制肿瘤和病毒的



对小白鼠 L₁₂₁₀ 白血病细胞的叶酸还原酶有强烈抑制, 对组织中的叶酸还原酶却无抑制, 但是目

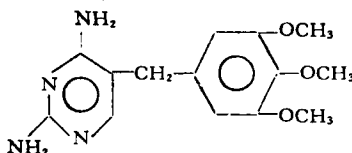
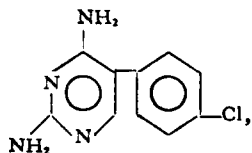
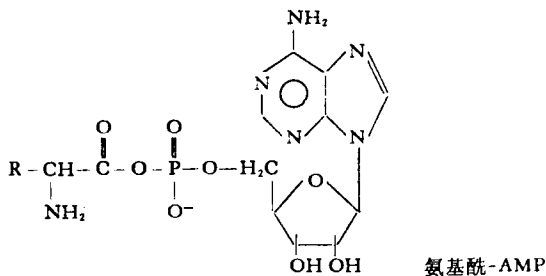


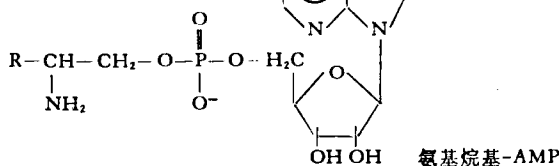
表 5

底 物	抑 制 剂	$K_M(M)$	$K_i(M)$
L-甲硫氨酸	DL-甲硫氨基醇	4.0×10^{-5}	1.7×10^{-5}
L-甲硫氨酸	L-甲硫氨酸烷基-AMP	4.0×10^{-5}	8.6×10^{-9}
L-亮氨酸	DL-亮氨基醇	7.1×10^{-6}	2.3×10^{-5}
L-亮氨酸	L-亮氨酸烷基-AMP*	7.1×10^{-6}	7.4×10^{-9}
L-酪氨酸	L-酪氨酸烷基-AMP	8.4×10^{-5}	2.9×10^{-8}

*



氨基酰-AMP



氨基烷基-AMP

防治药物具有重要意义。

3. 叶酸抗代谢物

叶酸以四氢叶酸 N⁵, N¹⁰-甲烯基形式作为转一碳反应的供体参与核苷酸合成, 如甲基氨基叶酸与叶酸竞争叶酸还原酶, 其与叶酸还原酶结合的松紧程度比叶酸约大 10⁴—10⁵ 倍, 已用于临床。肿瘤细胞对叶酸的抗药性系大量合成叶酸还原酶以抵消其抑制的结果。

前尚未解决通过细胞膜的问题, 抗原虫药物的嘧啶衍生物

能选择性的通过原虫细胞膜而对哺乳动物毒性很低,这些都为设计高效,低毒药物提供了线索。

4. 与模板 DNA 作用

放线菌素 C、D 能与 DNA 结合,平均每 16 个核苷酸残基结合一个放线菌素 D。其结合和 DNA 分子中的鸟嘌呤碱基有密切关系,结合后使 DNA 失去模板作用,抑制其复制和转录。此外还有前黄素、柔毛霉素、丝裂霉素、阿霉素、Neocarzinostantin (NCS), ^3H 标记的实验说明 NCS 与 DNA 的结合比柔毛霉素等强,并使 DNA 双链中的一条链切断。NCS 切断的 DNA 链比柔毛霉素等切断的 DNA 链容易修复,断链 DNA 的修复能力反映了药物疗效的高低。

烷化剂,如氮芥类药物化学结构通式为 $\text{R}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 具氯代的双功能团与 DNA 作用能同时使 DNA 的二条链烷化,其烷化位置可能在鸟嘌呤碱基的 N_7 位置。通过在 DNA 双链中架桥,抑制其复制和转录,如图 7 所示, DNA 与氮芥试剂作用后,于碱性条件下,使其

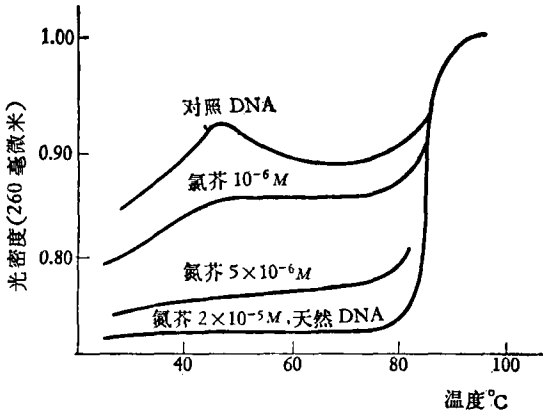
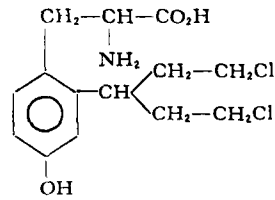


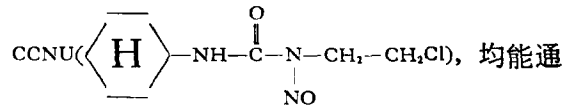
图 7

结构松散再中和,观察其温度变性曲线,图中天然 DNA 分子经过碱处理松散后再中和,只有部分重新形成碱基配对,因此温度变性曲线增光效应较小,如图 7 中对照曲线。而与氮芥作用过的 DNA 分子,在同样条件处理(图中 $2 \times 10^{-5} \text{M}$ 氮芥)后,其温度变性曲线表现与天然 DNA 相同,说明氮芥于 DNA 分子二条链间架

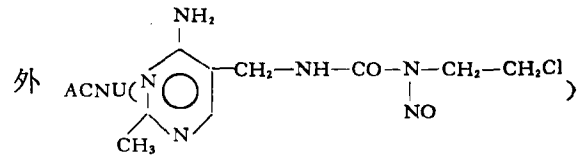
桥,保持了原来碱基配对的相对关系的结果。目前临床使用的氮芥类,我国合成的有甲酰溶肉瘤素及酪氨酸衍生物的



最近新合成的氮芥类药物有 $\text{BCNU}(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})$,



均能通过脑屏障对白血病转移至脑表现治疗效果。另



和 GCNU 等对骨髓抑制程度很低为其优点。丝裂霉素为醌的衍生物,也是与 DNA 烷化起作用。

由于上述各种药物能在不同水平上抑制核酸的合成,因此目前多采用几种药物混合治疗,如 BCNU 与 5-氟尿嘧啶协同作用,效果相乘而毒性低于二者相加之和。又如 5-氟尿嘧啶与甲基-CCNU 共用能增强对胃癌的疗效。Ara-C 与 6-巯基鸟嘌呤二者作用机制不同,混合使用效果较好。另外由于抑制核酸合成药物有些具有免疫抑制的副作用,因而降低了身体的防御能力,有时可同时给予卡芥苗,溶血性链球菌制剂 (PSK, OK-432) 以提高机体的免疫力。还有利用诱导同步法,目的使肿瘤细胞能先诱导集中于某一复制周期,再用第二种药物杀死,如博来霉素用于恶性黑色素瘤,给药 4 天后,处于 S 期的肿瘤细胞比用药前多 1.5—4 倍,使之蓄积于 S 期。

二、抗病毒药物

病毒对人,畜和农作物的危害很大,如天

花、小儿麻痹症等已有免疫预防方法控制,但还有很多病毒性疾病如感冒、肝炎、白血病,畜牧业中猪的水泡病,马的传染性贫血,植物中水稻矮缩病,麦类矮缩病,烟草、蔬菜的花叶病,昆虫中蚕的脓病、软化病以及发酵工业中常见的噬菌体污染等。这些病毒性疾病和细菌性疾病相

比,目前还缺乏有效的防治方法,因此有必要研究病毒的感染、复制规律和寄主代谢的差异等,以便进行选择控制。病毒的特点是具有严格的寄生性,它的复制完全依靠寄主细胞提供酶系、能量和原料,病毒按其核酸组成成分 DNA 及 RNA 二类,如表 6 所示。动物病毒的核酸组成

表 6

动 物 病 毒	植 物 病 毒	细 菌 病 毒	昆 虫 病 毒
痘疮病毒 ds-DNA 腺病毒 ds-DNA 疱疹病毒 ds-DNA 感冒、副感冒病毒 ss-RNA 脑炎病毒 ss-RNA 急性灰白质炎病毒 RNA 口蹄疫 ss-RNA	水稻矮缩病病毒 ds-RNA 芜菁花叶病毒 ss-RNA 烟草花叶病毒 ss-RNA	T ₂ -噬菌体 ds-DNA φx-174,3173 ss-c-DNA RNA 噬菌体 RNA	核多角体病毒 DNA 细胞质多角体病毒 ds-RNA

ds——双链; ss——单链; c——环状

有 DNA 及 RNA 两类,其中核酸有单链及双链两种形式。植物病毒除花菜病毒为 DNA 外,目前已知的都是 RNA 病毒,同样有双链和单链。病毒的核酸分子量大小差异悬殊,信息含量也不同,如痘疮病毒含有复制所需的全部基因,但有的病毒含信息量较少,如大肠杆菌 MS2 的 RNA 只含三个蛋白质合成基因,即病毒的蛋白外壳,核酸多聚酶以及 A 蛋白。烟草坏死卫星病毒的 RNA 由 1200 个核苷酸残基组成,按三字码计算仅相当于外壳蛋白 400 个氨基酸组成的密码。因而必须在另外病毒的共同存在下,提供信息共同进行复制。烟草皱曲病毒基因分布在两个病毒粒子中,所以只有当两个病毒粒子同时感染一个细胞的条件下才能进行复制。当病毒感染细胞后,首先吸着于细胞膜受体部分,脱壳透过细胞膜,核酸进入细胞内部,此时寄主细胞的核酸、蛋白合成停止,寄主的 mRNA 也降解,多聚核蛋白体解离成亚基,经过重组后再以病毒的 DNA 或 RNA 的信息进行核酸及蛋白的复制。关于病毒的核酸复制简述如下:

双链 DNA 病毒:如痘疮病毒,双链 DNA 以半保留方式复制,病毒粒子中含有以 DNA 为模板的 DNA 多聚酶,感染后可立即进行复制。

单链 DNA 病毒:在复制过程中先合成双链 DNA 中间体,然后再以半保留方式进行复

制。这类病毒粒子中也含有以 DNA 为模板的 DNA 多聚酶。

双链 RNA 病毒:如呼肠孤病毒,细胞质多角体病毒,水稻矮缩病病毒等,其中一条链转录合成 mRNA,另一条链作为模板以互补方式进行复制。这类病毒粒子中带有以 RNA 为模板的 RNA 多聚酶,目前都可以在离体实验条件下进行病毒核酸的复制。

单链 RNA 病毒:感冒和副感冒病毒,复制过程中先合成互补的双链 RNA 中间体, RNA 本身也起着 mRNA 的作用。病毒粒子中含有以 RNA 为模板的 RNA 聚合酶,它可能在感染后担任复制任务。还有一类单链 RNA 病毒和上述 RNA 病毒不同,感染后反转录酶即(以 RNA 为模板的 DNA 多聚酶)合成双链 DNA 中间体,再进行 RNA 复制,病毒粒子中不带有以 RNA 为模板的 RNA 多聚酶。

病毒核酸是病毒感染、复制的决定物质,蛋白外壳是保护核酸,并决定感染寄主的种属专一性和器官专一性。病毒侵入、复制到成熟释放至细胞外的过程如图 8 所示。

第一步,病毒侵入机体首先吸着于寄主的特定的组织细胞与细胞膜的受体部分结合。例如小儿麻痹症病毒对脑、脊髓细胞有高度专一性,对其他组织则不吸着。利用抗体在病毒侵

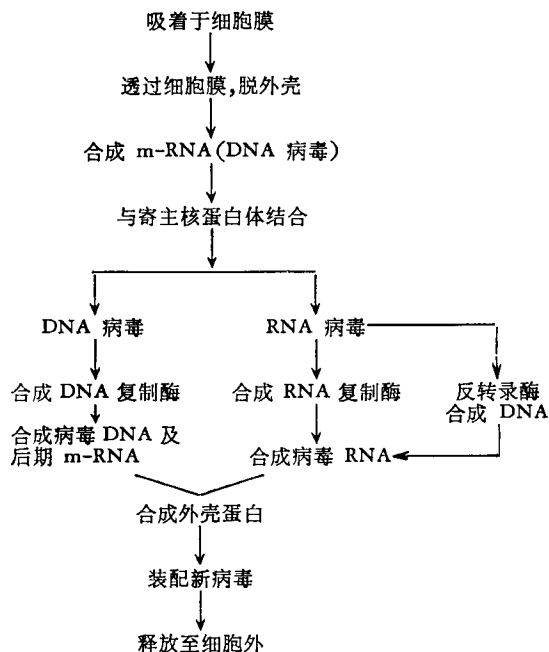
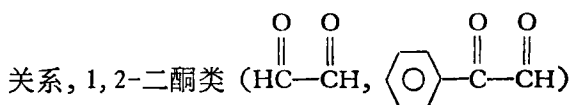


图 8

入细胞之前使之中和,是最为有效的预防方法。对天花、小儿麻痹症、狂犬病等都成功地进行了控制。感冒病毒凝集红血球,系由于感冒病毒表面的神经氨酸酶水解了细胞膜上糖蛋白中丝氨酸的羟基连结的糖苷键所致。感冒病毒经过复制,释放至细胞外也需要神经氨酸酶的参与。因此近来有人研究抑制神经氨酸酶的竞争性抑制剂,以期控制感冒病毒。腺病毒的吸着与感冒病毒不同,与细胞膜表面电荷即精氨酸有密切



能抑制其吸着,具有抗腺病毒作用。脑炎病毒的吸着可能和脂蛋白的亲和相关,而急性灰白质炎病毒的吸着和细胞膜的巯基关系密切,用巯基尿嘧啶硫酸盐能抑制其吸着。疱疹病毒的吸着和负电荷有关。肝素,多聚琼脂糖硫酸盐表现抑制作用。

第二步,干扰病毒的脱外壳和透过细胞膜,这方面研究比较成功的是金刚烷胺类盐酸盐能抑制感冒病毒的脱外壳和透过细胞膜,已用于临床,特别是对于香港 A2 型感冒病毒,能缩短病程并减轻症状。除金刚烷胺盐酸盐外,还有 Rimantandine 盐酸盐, N-Methyl-amantandine-prio-3-Pyrrolidine 盐酸盐。这类化合物的特点是毒性低,对日本 A2 型、香港 A2 型感冒病毒都有效,临床效果达 73—90%。环辛烷胺盐酸盐点鼻,防止感冒对亚洲 A2 型效果较好。吗啉双胍也具有预防感冒的作用。

第三步,抑制核酸的合成:

(1) 核苷酸衍生物 核苷酸衍生物中最早作为化学药物治疗病毒病的是 5-碘脱氧尿嘧啶核苷,用于病毒性角膜炎及疱疹病毒等,由于 5-卤代嘧啶衍生物的卤原子半径和胸腺嘧啶甲基的半径相近(表 7),因而可以取代胸腺嘧啶

表 7

化 合 物	表[1]、[2]中编号	R	范德瓦氏半径(Å)	核 苷
	(XI)	H	1.2	尿嘧啶核苷
	(XIV)	F	1.35	5-氟脱氧尿嘧啶核苷
	(XIV)	Cl	1.80	5-氯脱氧尿嘧啶核苷
	(XIV)	Br	1.95	5-溴脱氧尿嘧啶核苷
	(XIII)	CH ₃	2.02	胸腺嘧啶核苷
		I	2.15	5-碘脱氧尿嘧啶核苷
		CF ₃	2.44	5-三氟代胸腺嘧啶核苷

掺入 DNA 的合成,取代程度可达 70—80% 之多。另外当 5-溴代或 5-碘代脱氧尿嘧啶核苷掺入 DNA 分子后, DNA 的光吸收高峰向长波转移至 300 毫微米,受光照射时 DNA 脱卤断链。这类药物虽临床应用多年,但最近动物

实验发现 5-碘(溴)代脱氧尿嘧啶核苷能诱发 C-型病毒的产生,因此对它的临床应用应特别慎重。其他核苷酸衍生物已在抗肿瘤药物中涉及。值得重视的是,腺嘌呤阿拉伯糖核苷对于某些 DNA 病毒有较好的疗效。其毒性比

Ara-C 低。它的作用机制是在细胞内转变成腺嘌呤阿拉伯糖苷三磷酸与 d-ATP 竞争抑制 DNA 的复制。核苷酸衍生物中最近关于 Virazol (XXI) 的研究认为对 DNA、RNA 病毒皆有效,用于感冒病毒,小白鼠试验有 90% 的抗病毒效果。目前正在美国南部进行感冒病毒、肝炎病毒、水痘病毒的临床试验,对 B 型肝炎病毒无效,其作用机制是抑制 GMP 的合成。

急性白血病细胞对半胱氨酸需要量较多,设计的多种半胱氨酸类似物都无抑制作用,而以硒原子代替半胱氨酸的硫原子的类似物对于以 RNA 为模板的 RNA 多聚酶有显著的抑制作用,动物实验表明能抑制白血病细胞对半胱氨酸的吸收,延长了感染白血病动物的寿命,但对于以 DNA 为模板的 RNA 多聚酶却无抑制作用。

(2) 利福霉素 利福霉素对革兰氏阴性菌呈现特异性抑制(抑菌浓度为 0.0025 微克/毫升),对大肠杆菌抑制浓度为 0.01 微克/毫升,利福霉素能与大肠杆菌的以 DNA 为模板的 RNA 多聚酶按克分子比 1:1 结合,但对于哺乳动物的以 DNA 为模板的 RNA 多聚酶抑制能力很弱,抑制所需浓度比大肠杆菌高约 1000 倍,因此毒性低,副作用小。利福霉素半合成衍生物已合成了千余种,其中利福平对于痘疮病毒、腺病毒 I 型等较大的病毒有抑制作用,抑制其以 DNA 为模板的 RNA 多聚酶,但对于较小的 DNA 及 RNA 病毒缺乏抑制能力。利福霉素的衍生物 AF/DNF, AF/ABDP, 146—373 等对于一些致癌病毒的反转录酶(即以 RNA 为模板的 DNA 多聚酶)表现较好的抑制效果,受到各方面的注意。目前已知这些致癌病毒感染后数小时内合成反转录酶,一旦通过反转录酶合成了病毒 DNA 之后,此时再抑制反转录酶则无意义。

(3) 缩氨基硫脲 缩氨基硫脲衍生物中的吡啶满二酮- β -缩氨基硫脲等几个药物已用于临床治疗细菌、霉菌、病毒和某些肿瘤。其作用机制是抑制了以 RNA 为模板的 DNA 多聚酶,实验表明,对劳氏肉瘤病毒的以 RNA 为模板

的 DNA 多聚酶的抑制同时,相应程度的抑制了细胞的癌变。除抑制反转录酶外,亦能抑制核苷二磷酸还原酶。应用于痘疮病毒,疱疹病毒及腺病毒的防治。

(4) 多核苷酸 近来的研究发现,某些病毒如 Q β -RNA, 转录开始部分含有腺嘌呤碱基比较多,因而用多聚尿嘧啶核苷酸可以抑制其转录。表明针对病毒核酸、多聚酶对模板的专一选择性抑制是可能的。致病的病毒 RNA 中,腺嘌呤碱基比不致病的病毒 RNA 中多 25—50 倍。除上述多聚尿嘧啶核苷酸外,多聚胸腺嘧啶核苷酸也有较好的抑制效果。

前黄素类物质对于阴部,皮肤和简单疱疹病毒作用后,配合光照(450 毫微米)可使鸟嘌呤碱基断裂 DNA 丧失模板作用,病毒不能复制,已用于临床。对于防止这类病毒病的复发具有良好的效果,致癌试验检查说明,前黄素类芳香环物质没有致癌作用。

(5) 干扰素及干扰素诱导物质 当病毒侵入动物体后,机体产生一种蛋白质,能抑制病毒的复制,这种蛋白称为干扰素。它是一种糖蛋白,分子量 2—5 万,它与抗体的区别在于抗体是病毒或其他蛋白作为抗原特异产生的专一地与对应的抗原中和,而干扰素是由双链核糖核酸,人工合成的高分子化合物,如聚丙烯酸,聚多糖磷酸酯以及一些人工合成的小分子化合物诱导产生。抗体中和病毒是在细胞外进行,而干扰素抑制病毒的复制是在细胞内部,并且其作用较广,对 RNA 病毒和 DNA 病毒都能抑制。从作用时间来看病毒抗体维持有效时间长,有的甚至能终身免疫,而干扰素的有效时间较短,但干扰素的产生却比抗体迅速。干扰素目前应用于预防感冒和减轻感冒后的初期症状。用干扰素滴鼻或喉头喷雾使发烧及其他症状大为减轻和消失,已大量用于临床。其次干扰素对病毒性角膜炎的治疗也有较好的效果。1975 年 Strander 发表了利用干扰素治疗骨肉瘤患者的报告。一般骨肉瘤患者 90% 以上由于肺转移死亡,而用干扰素注射的 16 名骨肉瘤患者(2—5 年)仍然健在,并且长期使用未产生副

作用,从而引起注意。Paris III 小白鼠 90% 以上能产生自发性乳癌,每周注射干扰素可抑制其肿瘤的发生。这方面的工作还在初始阶段,有待进一步研究。

干扰素由于种类专一性,它的生产方法主要用人的白血球接种仙台病毒或新城病毒进行培养,分离纯化,活力为 10^6 单位/毫克蛋白,于 4°C 保存二年不失活。目前已有较多的国家生产。另外用胎儿的二倍体细胞(肺、肾或人工流产全胎儿细胞、羊膜、胎盘)培养可大量制备,成年人的组织仅数代能保持正常染色体进行分裂增殖,而胎儿细胞则能长时间增殖达 50 代。淋巴芽状细胞亦可进行培养。最近有二个实验室,从多聚肌苷酸/多聚胞嘧啶核苷酸处理的人纤维芽状细胞中分离出干扰素的 mRNA,再于无细胞制剂系统中,离体合成了干扰素,可能为进一步利用遗传工程方法合成干扰素提供了某些线索。

对干扰素诱导物质的研究有很多方面,目的是利用干扰素诱导物,使机体自身产生干扰素以干扰病毒的增殖。这方面研究较多的是人工合成的双链多聚核苷酸,如多聚肌苷酸/多聚胞嘧啶核苷酸(即多聚 I/C),分子量在 2.5×10^4 ~ 6 ,超离心常数在 10S 左右,诱导干扰素的效果较好,双链多聚核苷酸可以抵抗核糖核酸酶的水解。目前有人利用多聚 I/C 治疗病毒性肝炎收到了一定的疗效。于多聚 I/C 中,加入 DEAE-糊精或多聚赖氨酸作为佐剂,可提高其干扰素诱导作用。一些小分子干扰素诱导物,

在动物实验中虽有效但对高等动物无效。葡聚糖磷酸作为干扰素诱导物正在进行研究,它的用量比多聚 I/C 稍大,但毒性低为其特点,在生物体中分解后是糖和磷酸等无毒物质。

分析一些病毒的核酸结构,发现很多病毒核酸的 5'-末端化学结构以 N_7 -甲基化的鸟嘌呤核苷二磷酸与核酸的 5'-末端连结,因此说明这些病毒核酸的复制除核酸多聚酶外,还有转甲基化酶参与,离体实验表明,病毒核酸的复制 5'-末端可以甲基化,甲基化的供体是 S-腺嘌呤核苷甲硫氨酸。因此,人工合成了一系列 S-腺嘌呤核苷甲硫氨酸的类似物与之竞争,以抑制病毒核酸复制过程中的甲基化。其中 S-腺嘌呤核苷比半胱氨酸呈现较好的竞争性抑制病毒核酸的甲基化过程,特别是表 8 中所列几个

表 8 一些病毒核酸的 5'-末端结构

名 称	5'-末 端 结 构
痘苗病毒 (mRNA)	$7\text{me}^*-G''-ppp-G''\text{mepNp}-$ $7\text{me}-G''-ppp-G''\text{mepNp}-$
呼吸道感染病毒	$7\text{me}-G''-ppp-G''\text{me-Gp-Up}-$
细胞质多角体	$7\text{me}-G''-ppp-A''\text{me}-$
烟草花叶病毒	$7\text{me}-G''-ppp-G''\text{p}-$
紫苜蓿花叶病毒	$7\text{me}-G''-ppp-G''\text{p}-$

* me 系甲基

病毒的 5'-末端结构与寄主不同,研究这类抑制剂可能为寻求选择性病毒抑制药物开辟一个途径。

[本文于 1976 年 1 月 27 日收到]

电子计算机在现代医学中的应用

陈 惟 昌

(内蒙古医学院)

目前,电子计算机作为一种先进的计算和控制技术,正在日益广泛地应用于生产和科学研究的各个部门。由于电子计算机具有运算速

度快、存储容量大、运算精确度高以及能同时进行数值运算与逻辑推理等特点,故在现代医学的理论研究和临床实践等方面,电子计算机已