

# 手性药物雷诺嗪的研究进展

徐旭宇 (浙江普洛家园药业有限公司, 浙江 东阳 322118)

**摘要:** 随着社会的快速发展, 人们的生活质量不断提升, 生活方式也随之发生改变, 再加上我国老龄化人口增加, 导致老年疾病的发病率有所提升, 其中就包括慢性心绞痛。慢性心绞痛的发病机制是短暂性缺血、缺氧, 使得冠状动脉发生供血不足的情况, 该疾病是危害人们健康的常见病。临床治疗的药物有雷诺嗪, 这是一种不完全脂肪酸氧化酶抑制剂, 具有保护心肌收缩的功能, 是治疗心绞痛的新型药物。基于此, 本文将阐述手性药物雷诺嗪的研究进展。

**关键词:** 手性药物; 雷诺嗪; 研究进展

现代社会中心绞痛成为常见病, 并且逐渐趋于年轻化。在进行药物治疗的过程中, 主要是降低心率和血压, 优化心肌收缩从而降低心肌对氧的需求。雷诺嗪在 1962 年首次出现, 经过大量的临床试验后证明可以有效地降低心肌梗死的死亡率, 成为了治疗冠心病的主要药物。该疾病的作用机制不是减少心脏的做功, 而是通过优化心肌能力的供应, 与其他治疗心绞痛的药物相比, 其优势就是不会出现明显的血流动力参数。

## 1 手性药物雷诺嗪的作用机制

雷诺嗪能治疗心绞痛导致的心律失常, 主要是通过缺血阶段抑制脂肪酸氧化, 以及调节线粒体的代谢, 减少心肌细胞内的钙发挥作用。

### 1.1 选择性抑制脂肪酸氧化

人体正常的心脏需要由脂肪酸氧化来提供能量, 其余部分则是由葡萄糖或者是乳酸供给。心脏一旦出现缺血的状态, 脂肪酸会升高, 并且氧化反应也会增加, 从而抑制葡萄糖的氧化。雷诺嗪具有抗心肌缺血的作用, 主要是因为其可以选择性地抑制脂肪酸氧化, 间接地增加局部葡萄糖的氧化, 从而提高线粒体单位耗氧的产能, 进而减少心脏在收缩时对氧气的需求, 缓解心绞痛的症状, 且没有改变药物其他动力学参数。

### 1.2 抑制晚钠电流

在治疗效果中, 雷诺嗪的作用机制是抑制了晚钠电流, 这样可以阻碍细胞内钙出现超载的现象, 避免产生有害的电生理效应<sup>[1]</sup>。因此, 在缺血条件下, 雷诺嗪的影响体现在以下两方面: 首先, 能够避免心室动作电位的异常, 并且能恢复心肌收缩功能, 确保其具有正常的心肌需氧量。同时, 雷诺嗪也可以通过优化心肌舒张功能, 从而改善冠状动脉血流量和心肌供氧量。该药物对正常心肌细胞的产生有微弱的作用, 能够有效地减少晚钠电流。有学者对其进行了测试研究, 在离体心脏中的线粒体水平缺血前注射雷诺嗪, 能够减少心肌梗死的面积, 并且还能在缺血受损时降低钙离子的浓度, 抑制晚钠电流, 保护机体的生物机能, 缩小细胞的破坏和凋亡。

### 1.3 抑制整流钾电流

雷诺嗪抑制晚钠电流会导致动作电位时程缩短, 并

且也能抑制整流钾电流。抑制整流钾电流可以达到延长动作电位持续时间的目的。雷诺嗪还可以在治疗中延长机体的复极、APD 间期, 并且 QT 的间期延长效应比较小, 优于传统的抗心律失常药物。雷诺嗪与 III 类抗心律失常药物进行比较, 能减轻致 T 波高尖效应, 可以达到预防心律失常的效果。

### 1.4 阻止钙钠交换

雷诺嗪在发生反应的过程中, 可以逆转由海葵毒素和氧自由基引起的缺血, 造成的细胞内钠含量的升高。雷诺嗪能够抑制晚钠通道中海葵毒素的增加, 避免多形性室性心动过速状况出现, 减少舒张期细胞内钠含量的浓度, 促进心脏功能的恢复。有学者认为雷诺嗪可以阻碍钠钙的交换, 减少心肌舒张导致的钙蓄积, 并且进行了试验研究证明, 结果表明, 雷诺嗪药物的使用能显著减少肌钙蛋白 T 的释放。

## 2 雷诺嗪的临床应用

### 2.1 治疗心绞痛

雷诺嗪具有抑制晚钠电流的作用, 能改善心脏的舒张功能和心肌缺血的状态。对于没有出现梗阻性冠状动脉疾病的心绞痛患者来说, 异常的冠状动脉会自动发挥调节的作用。对于微血管功能障碍患者来说, 进行多普勒衍生的冠状脉血流储备, 能够降低其反应性, 提高血管的功能作用<sup>[2]</sup>。雷诺嗪还能够有效地降低疾病的死亡率, 主要是因为改善了冠状动脉的调节功能, 降低了血流的速度。雷诺嗪还可以抑制脂肪酸  $\beta$  的氧化作用, 使心肌输血能量正常, 从而达到治疗心绞痛的效果。在对雷诺嗪治疗稳定性心绞痛的试验中发现, 进行适当地锻炼可以延长心绞痛发作的时间, 并且药物剂量越大, 改善越明显。另外, 对于需要长期服药的患者来说, 雷诺嗪具有较好的耐受性。雷诺嗪联合用药治疗心绞痛试验中, 可以体现雷诺嗪具有抗心绞痛和抗缺血的作用, 并且血压和心率不会出现大幅度地改变, 能改善患者预后的生活质量。有学者在研究中发现, 雷诺嗪能减少心肌钙蛋白的释放, 缩小心肌梗死的面积, 并且具有辅助治疗心绞痛的作用。

### 2.2 治疗充血性心力衰竭

雷诺嗪能抑制晚钠, 并且具有改善射血分数正常的

心力衰竭患者的舒张功能。心力衰竭患者占心衰人数的一半，并且到目前为止没有具体的治疗方案。雷诺嗪治疗舒张性心力衰竭的实验，是采取随机方式，具有一定的公正性，患者的治疗过程中，雷诺嗪组输液 30min 后，左心室舒张末压和肺毛细血管楔压下降，另一组却没有明显的变化，这说明雷诺嗪能降低肺动脉压，改善心脏舒张功能，并且不会对其他的血流动力学造成影响。

### 2.3 抗心律失常

雷诺嗪和其他药物进行联合应用，能提高用药的安全性，降低心房颤动时的心室率，延长房室结的传导时间，从而会引起轻微的 QT 间期延长。雷诺嗪通过减少钠电流，阻滞  $\alpha 1$  肾上腺素效能的发挥，能起到抗心律失常的作用<sup>[3]</sup>。雷诺嗪抗心律失常的作用在相关实验中得到了证实，雷诺嗪在治疗心律失常患者和非 ST 段抬高性心肌梗死患者的心律失常中，有着显著的疗效。雷诺嗪能终止阵发性房颤，并且对房颤复律有一定的预防和保护作用，证明雷诺嗪具有预防抗心律失常的作用。

### 2.4 保护心肌缺血再灌注

在对缺血再灌注动物模型实验探讨中发现，雷诺嗪单独使用或者联合其他药物共同治疗，能改善心肌细胞线粒体的结构和功能。在实验中将 30 只猪进行分组，第一组是空白对照组，第二组是 45min 缺血处理，1min 再灌注治疗组，第三组是雷诺嗪组，第四组是普萘洛尔组，第五组是普萘洛尔与雷诺嗪联合用药组。对五组在用药后的同一时间进行测量，并记录数据，观察心律、电位持续时间以及左心室压力变化速度等。结果显示三、四、五组的患者氧耗量有所减少，并且能抑制钙储蓄。这说明雷诺嗪在治疗心肌缺血的过程中，取得了明显的效果，达到了保护心肌的目的。

### 3 药动学

雷诺嗪药物用于口服或者静脉注射，目前临床中比较常见的就是 500mg 片剂药物，口服的有效性从 35%~50% 不等，药物的吸收不受饮食的影响。缓释制剂到达血浆中的处在最大浓度的时间是 4~6h<sup>[4]</sup>。有学者对 18 只 SD 大鼠随机分为不同剂量的组，每组有 6 只，按照不同的剂量给予雷诺嗪药溶液，并且每间隔一定的时间就从眼底进行采血，通过 HPLC 法进行测量，确定雷诺嗪在大鼠体内的药动学过程。实验结果显示，大鼠在口服药物后快速吸收，血药浓度在 20min 和 50min 两个时间段内达到了峰值，并且剂量越高吸收效果越好。另一位学者也研究了肾损伤对多次口服雷诺嗪缓释片药动学，发现雷诺嗪可以被代谢，并且有 5% 的原型药会从肾脏中排出，从而增加肾衰竭的程度。在临床严重并没有发现轻度肝损伤会影响雷诺嗪的代谢和吸收，但是中度肝损伤会导致机体内的雷诺嗪血浆浓度增加。

### 4 安全性

雷诺嗪在对大鼠进行长期毒性试验的过程中，雷

诺嗪反复给药的安全剂量在  $150\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，当其剂量达到  $400\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  后，动物会出现毒物反应，并且是短时间的神经系统毒性，会对动物的生长、肝、肾以及脂代谢产生不可逆的影响。

### 5 药物相互作用

雷诺嗪是一种弱 CYP3A4 和 CYP2D6 抑制药，中度 CYP3A4 能增加雷诺嗪血药浓度，并且该药物对于代谢动力学参数不会产生明显的影响，因此使用雷诺嗪时禁止同时服用 CYP3A4 抑制药，如酮康唑、地尔硫卓等。雷诺嗪还会增加地高辛血浓度峰值与谷值。

### 6 药品的不良反应

雷诺嗪药物在进行临床试验中，比较常见的不良反应就是头疼、眩晕、疲劳等症状，肝肾功能以及其他检查没有明显的异常，对于心率和血压也不会造成显著的影响，具有良好的耐受性和安全性。

### 7 雷诺嗪手性拆分研究

手性药物是指经过药理活性的手性化合物组成的药物，当手性药物进入生物体后，会引起手性生物体系与手性药物之间的识别，能提高代谢效率，会产生不同的治疗效果，因此，手性药物逐渐得到了广泛的研究。雷诺嗪属于  $\beta$  氨基醇，与盐酸进行混合后会具有手性中心性质。该药物和二甲双胍联合应用可以提高二甲双胍在血液中的稳定性以及血浆的浓度。雷诺嗪对于治疗饮食控制不佳、缺乏运动的 2 型糖尿病患者时，能降低患者糖化血红蛋白，以及餐后胰高血糖素。同时，雷诺嗪还能降低神经传导的速度，减少机械性疼痛的反应，具有抑制神经损伤疼痛的作用，具有成为镇痛剂的潜力<sup>[5]</sup>。另外，雷诺嗪还可以通过阻滞晚钠离子电流，消除肌肉收缩，达到治疗先天性肌肉强直的目的。

### 8 结束语

综上所述，雷诺嗪具有全新的作用机制，并且还在治疗心绞痛、心力衰竭等心血管疾病中有积极的作用。手性药物雷诺嗪在临床试验中具有不良反应，需要联合其他药物共同治疗心绞痛。另外，雷诺嗪具有治疗 2 型糖尿病以及成为镇痛剂的潜能，有良好的应用前景。

### 参考文献：

- [1] 廖明琪, 王婷. 手性药物雷诺嗪的研究进展 [J]. 中国药师, 2013, 16(02): 203-206.
- [2] 赵毅, 吴小伟, 吴微, 何光力, 金辉. 抗心绞痛药物雷诺嗪的合成 [J]. 华西药学杂志, 2012, 27(06): 613-615.
- [3] 韩生华, 马鹏飞, 孟双明. 雷诺嗪的合成研究 [J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2012, 28(01): 35-36.
- [4] 韩小茜, 魏燕. 手性药物雷诺嗪在 Chiralcel OD-H 柱上以极性有机相色谱模式的直接拆分 [J]. 分析仪器, 2010(03): 18-20.
- [5] 王海琴, 朱航昌, 陈国华. 新型抗心绞痛药物雷诺嗪的合成工艺改进 [J]. 药学与临床研究, 2007(04): 282-284.