

•科普•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202305007

www.dxxh.pku.edu.cn

流感病毒的克星——磷酸奥司他韦

马倩楠, 周发, 陈立妙, 李嘉伟, 厉江华, 黄健涵*, 刘又年

中南大学化学化工学院, 长沙 410083

摘要: 磷酸奥司他韦是一类高效的抗流感病毒药物。本文采用拟人的手法, 用浅显易懂的化学和医学知识, 简述了磷酸奥司他韦的合成历史、作用机理及临床用途。

关键词: 磷酸奥司他韦; 流感

中图分类号: G64; O6

Oseltamivir Phosphate: Influenza's Nemesis

Qiannan Ma, Fa Zhou, Limiao Chen, Jiawei Li, Jianghua Li, Jianhan Huang*, Younian Liu

College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China.

Abstract: Oseltamivir phosphate is an effective anti-influenza drug. In this paper, the synthetic history, mechanism, and clinical application of oseltamivir phosphate are briefly described based on anthropomorphic techniques and easily understandable medical knowledge.

Key Words: Oseltamivir phosphate; Influenza

“姐, 我感染甲流了, 昨晚高烧了一宿, 吃了奥司他韦, 刚退烧了, 您也去药店买点备用。” 珍珍妈妈看到妹妹发来的消息, 随手给珍珍打了个电话, “你小姨说最近甲流盛行, 奥司他韦是克星, 你去药店看看有没有? 我们也备点吧。”

1 磷酸奥司他韦初来乍到

午夜时分, 药箱内, 药品们都在好奇地打量着新来的小伙伴。磷酸奥司他韦鼓足了勇气, 向大家介绍起自己, “我是磷酸奥司他韦(图1), 英文名是Oseltamivir phosphate, 大家可叫我达菲(Tamiflu), 我的分子式是 $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$, 化学名是(3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-羧酸乙酯磷酸盐^[1]。”

话音刚落, 莲花清瘟小姐惊讶地问, “磷酸奥司他韦? 主人不是叫你奥司他韦(Oseltamivir, 图2)吗, 是不是同一个名字?”

“奥司他韦是我哥哥, 我是他活性代谢产物的药物前体, 也是市场上唯一的奥司他韦制剂, 人们习惯性地称呼我奥司他韦。”

旁边的快克先生按捺不住, 凑上前来, “你们兄弟俩什么时候来到这个世界的?”

磷酸奥司他韦顿了顿, 说, “我们都是神经氨酸类似物, 和扎那米韦功效类似(图3)。扎那米韦

收稿: 2023-05-08; 录用: 2023-06-05; 网络发表: 2023-07-03

*通讯作者, Email: jianhanhuang@csu.edu.cn

基金资助: 国家一流本科专业建设点(教高厅函[2021] 7号); 湖南省学位与研究生教育教学改革项目(2022JGYB039); 中南大学教育教学改革项目(2023YJSKS001, 2022JGB027)

需要注射使用，人们用起来比较麻烦。1996年，罗氏(Roche)公司在扎那米韦的基础上合成了口服药物——我，使用方便，保存便捷，很受市场青睐。简单来说，奥司他韦是根据神经氨酸酶活性中心的空间结构理性设计制备的^[2]。我是被吉利德科技(Gilead Science and Technology)制造出来的，随后与Roche公司联合开发并率先在美国上市，2004年7月在中国上市。”

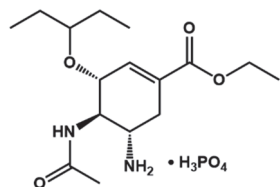


图1 磷酸奥司他韦的结构式

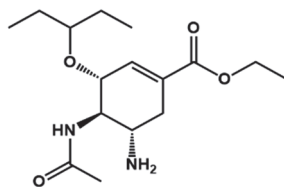


图2 奥司他韦的结构式

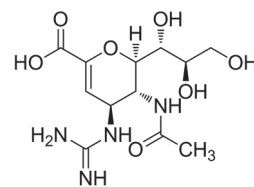


图3 扎那米韦的结构式

2 磷酸奥司他韦的深知

快克先生露出了羡慕的眼神，好奇地问：“你的结构好复杂呀，有氨基、酰胺基、酯基，还有醚氧键，合成起来是不是很繁琐？”

磷酸奥司他韦点了点头说：“是的，我的结构和作用机理密切相关。大家都知道，我是甲流的克星，应该也都了解流感和普通感冒是不一样的吧(表1)^[3]。”

表1 流感和普通感冒的区别对比

类别	流感	普通感冒
病原体	流感病毒	鼻病毒等多种病原体
传染性	强	弱
症状	高热、头痛、乏力、全身肌肉酸痛	鼻塞、流涕、喷嚏、咳嗽、一般无全身症状
流行范围	大范围流行	小规模传染
发病季节	明显	不明显
自愈	有自限性，但容易引起其他并发症	一般5-7天
并发症	肺炎、神经系统损伤、心脏损害、肌炎、横纹肌溶解综合征、脓毒性休克	少见

“啊，它们不一样吗？”还没等磷酸奥司他韦继续，大家被双黄连口服液弟弟震惊的声音打断。

磷酸奥司他韦认真地解释道，“是的，流感的全称是流行性感，它是由流感病毒感染引起的。由于病毒是经过空气传播的，因此鼻子是最先受到进攻的部位，鼻黏膜经病毒感染后，由于病毒不断地繁殖，使之发炎。而普通感冒，则是急性上呼吸道感染的一种临床类型^[3]。”

“那你是甲流的克星，难道还有乙流和丙流？”藿香正气水小姐也提出了疑问。

磷酸奥司他韦点点头，“没错，流感病毒根据抗原的不同分好几种类型，最常见的就是甲、乙、丙三种类型，也称它们为A、B、C型流感。又根据血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)的抗原性不同，将甲型病毒划分为不同的亚型。HA抗原共有18个亚型(H1-H18)，NA抗原共有11个亚型(N1-N11)^[4,5]。”

“神经氨酸酶，怎么听起来这么耳熟啊？”双黄连口服液弟弟低声嘟囔着。

磷酸奥司他韦眼神里含着笑，摸了摸双黄连口服液的头，继续说：“刚说到了流感病毒，流感病毒的生命周期有黏附、内吞、膜融合、入核、病毒核糖核酸(vRNA)的复制、出核、子代病毒释放等过程(图4)^[6]。理论上讲，只要抑制流感病毒生命周期的任何一个过程，就会减少流感病毒的传播。正如双黄连口服液弟弟说的那样，我和奥司他韦属于神经氨酸类似物，大家不妨猜猜我是在流感病毒生命周期的哪个过程起作用的。”

“我先来，我先来！”双黄连口服液弟弟快速举起胳膊，“我觉得应该是在入核这个过程。”

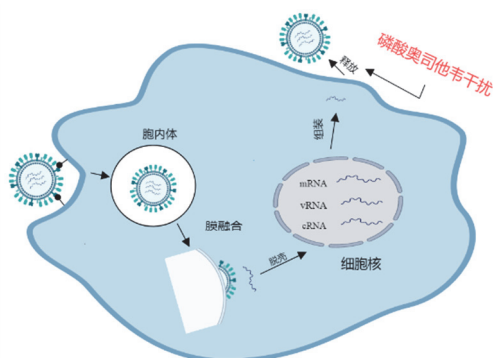


图4 流感病毒的细胞周期图

他身边的布洛芬先生轻轻地拍了下他的头，说：“什么叫你觉得啊！猜测要有依据，他们兄弟俩是神经氨酸类似物，说明他们可和神经氨酸酶的活动位点结合，这样就会干扰病毒从被感染的宿主细胞中释放，从而减少甲型和乙型流感病毒的传播^[7]。所以他们是在子代病毒释放这一过程起作用的。”

双黄连口服液弟弟听得一头雾水，疑惑地问：“布洛芬哥哥，为什么磷酸奥司他韦哥哥抢走了神经氨酸酶的活性位点，就会减少流感病毒的传播啊？”

磷酸奥司他韦笑了笑，解释说：“当流感病毒在宿主细胞内完成复制、表达和组装后，神经氨酸酶会出现在宿主细胞外部。这个酶会与宿主细胞以凝血酶-唾液酸(图5)相连接，并利用唾液酸作为底物进行催化反应，加速唾液酸的水解。这样一来，子代病毒与宿主细胞之间的联系被解除，成熟的子代病毒就能自由地移动并感染其他健康细胞，从而导致病毒快速扩散。因此，如果能够有效地抑制神经氨酸酶的活性，就可阻止子代病毒快速脱离宿主细胞，从而切断病毒的扩散链，抑制流感病毒在人体内的传播，起到治疗流行性感冒的作用^[5]。

“我被人们口服后，在胃、肠道内被快速吸收，经过肝脏、肠壁等通道后，转化为强效的选择性流感病毒神经氨酸酶抑制剂——奥司他韦羧酸盐。它是我的活性代谢产物，具有高选择性，能靶向作用于神经氨酸盐。在唾液作用下与细胞结合，抑制病毒聚集及扩散，达到预防效果。同时，对已感染的细胞进行抑制，阻止其传播并达到清除病毒的效果，最后通过肾小球的过滤作用排出体外^[8,9]。

“以上就是我的作用机理，简单来说，就是NA抑制剂。

“NA的三维结构通过X射线衍射确定，并且揭示了其活性中心的信息。研究表明，该活性中心由11个高度保守的氨基酸序列构成，它们形成了一个口袋。口袋入口处存在疏水区和正电荷集中区，而底部则是一个负电荷集中的裂隙(图6)^[10]。

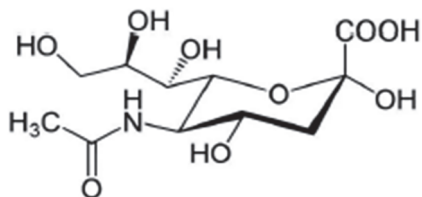


图5 唾液酸的结构式

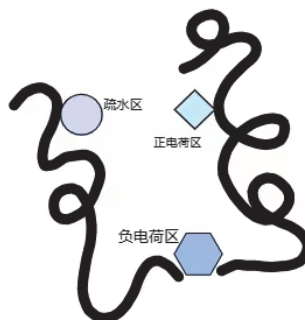


图6 NA活性中心示意图

“弄清楚了神经氨酸酶的活性中心状似口袋之后，接下来要做什么呢？”磷酸奥司他韦向大家抛了个问题。

“找出符合它结构的分子，然后合成药物。”藿香正气小姐答道。

“对，人们利用计算机辅助设计工具模拟了符合口袋结构的分子，然后再进行药物合成。”

“这样岂不是有很多分子？如何进行药物筛选，标准是什么呢？”快克先生立刻问。

“首先是药品，这已经是一个隐藏的筛选条件了，因为药品要方便人们服用，所以选择剂量小的分子。”藿香正气小姐冷静地回答。

大家听完她的话，都豁然开朗。磷酸奥司他韦看见大家恍然大悟的样子，笑了笑，“没错，当然，除了藿香正气小姐说到的，合成的分子也要有良好的选择性，仅针对流感病毒神经氨酸酶，不影响其他类似于NA结构的分子，起效快、无毒性等。

“化学家合成了一种毫克级的化合物后，交由生物学家进行体外药效学试验筛选。这个过程反复进行多次，最终找到了一个含有44个原子的化合物分子，也就是扎那米韦，它似乎符合所有条件。

“因为NA活性中心与唾液酸结合，所以设计者从唾液酸的结构入手，合成神经氨酸酶抑制剂的结构。首先，唾液酸中的甘油基被一个大体积的烷基所替代，这种结构可以与NA活性口袋中的疏水区相结合。其次，唾液酸中的羟基被氨基所替代，氨基可以与活性口袋底部的负电中心结合。最后，唾液酸中的羧酸结构与活性口袋口部的正电中心相结合^[10]。前面我也提到过扎那米韦是注射药物，因为其分子结构中的羧酸部分带有较强的负电荷，这使得人体难以通过胃肠道吸收。因此，为了提高其吸收率，进行了多次结构改造。人们通过将扎那米韦与乙醇反应生成酯提升了药物分子在人体内的吸收程度。药物被人体吸收后，水解释放出抑制病毒活性的羧酸，也就是奥司他韦。

“奥司他韦的合成路线有很多。但是大多数是以莽草酸(图7a)或奎宁(图7b)为原料，经过很多步化学反应合成，具有合成路线长，收率低等缺点。近年来，科学家们发展了不少新路线，但是，大多数仍存在试剂昂贵、反应路线长、收率低等缺点。因此，发展原料来源广泛、合成路线简便、产率高的方法是当前研究重点。”

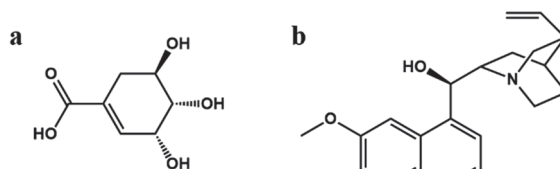


图7 莽草酸(a)和奎宁(b)的结构式

3 磷酸奥司他韦的愿望

“除在治疗和预防流感方面有独特疗效，科学家近年来发现我与其他药物联合，在治疗儿童性流感疾病方面也有显著疗效^[11]。”磷酸奥司他韦腼腆地笑了笑，眼神却透露出丝丝坚定，“现如今医疗水平不断提高，我真希望在科学家们帮助下，也可进一步提升自己，帮助人们治好疾病，让大家都拥有健康的身体。”

参 考 文 献

- [1] 王喜芬. 磷酸奥司他韦. 医药导报, 2007, 26 (8), 909.
- [2] 张万年. 药物合成设计, 2010, No. 5, 78.
- [3] 姜荣猛. 中国感染控制杂志, 2018, 17 (2), 93.
- [4] Bouvier, N. M.; Lowen, A. C. *Viruses* 2020, 2 (8), 1530.

-
- [5] Ducatez, M. F.; Webster, R. G.; Webby, R. J. *Vaccine* **2008**, *26*, D67.
- [6] 朱艳慧, 王升启. 生物技术通讯, **2019**, No. 30, 430.
- [7] 程能能, 陈斌艳, 王永铭. 中国临床药学杂志, **2022**, *11* (1), 57.
- [8] 王新敏, 薛继军, 陈富新. 中国处方药, **2014**, *12* (3), 125.
- [9] 董孝云, 张璋, 朱宏瑞. 中华医院感染学杂志, **2017**, *27* (11), 2603.
- [10] 安明榜. 药学与临床研究, **2010**, *18* (1), 6.
- [11] 郭以杭, 徐婵娟, 胡元辉. 中国现代药物应用, **2022**, *16* (24), 148.