

抗帕金森病药物的研究进展

王丽云*, 刘丽星, 吕海军, 付德才*(河北科技大学化学与制药工程学院, 石家庄 050018)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1143-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.39

摘要 目的:了解抗帕金森病(PD)药物的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就抗PD的临床治疗药物、新型药物及候选药物的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:左旋多巴(L-DOPA)类制剂为治疗PD最有效的药物,长期应用L-DOPA类制剂会出现严重的运动并发症。多巴胺受体激动药以选择性高、半衰期长、具有神经保护作用等优势,用于单独治疗早期PD或辅助L-DOPA治疗晚期PD,可推迟或缓解运动并发症的发生,是治疗PD的一线药物。抗PD新型药物的作用靶点主要为 α -肾上腺素受体、5-羟色胺(5-HT)受体、腺苷A2A受体和谷氨酸受体。作用于5-HT受体的匹莫范色林在治疗PD精神异常方面有效且耐受性好;单胺氧化酶-B抑制剂沙芬酰胺, α -肾上腺素受体拮抗药菲帕麦唑,5-HT受体激动药候选药物SUNN4057、F15599,腺苷A2A受体拮抗药伊曲茶碱及候选药物SYNN15,谷氨酸受体拮抗药候选药物ADS-5102、ADX48621等均可辅助L-DOPA显著改善晚期PD患者的运动症状,为PD治疗提供了新的选择。

关键词 抗帕金森病药物;左旋多巴;运动症状;精神障碍;药物靶点

帕金森病(PD)是一种老年人常见的中枢神经系统变性疾病,临床主要表现为静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓和姿势步态异常等运动症状,以及麻木疼痛、嗅觉障碍、睡眠紊乱和焦虑抑郁等非运动症状,是排名第二的严重影响人类健康的神经退行性疾病,其发病率约为0.3%,且患者的发病率随年龄增长而迅速升高,65岁以上人群的发病率为1%~2%,85岁以上人群为3%~5%^[1]。目前,我国PD患者约有200余万例,约占全球PD

患者的50%。随着我国人口的老龄化趋势加剧,PD患者例数将会持续增长并长期维持在较高状态。目前,尚未发现完全逆转和治愈PD的确切方法,主要治疗策略为对症治疗,治疗的重点内容为提高临床疗效、减少并发症的发生、延缓PD进程。笔者查阅近年来国内外相关文献,就抗PD的临床治疗药物、新型药物及候选药物的研究进展进行归纳和总结。

1 抗PD药物的分类

- pregnancy[J]. *Seizure*, 2008, 17(2): 192-198.
- [20] Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(10): 1692-1695.
- [21] Garrity LC, Turner M, Standridge SM. Increased levetiracetam clearance associated with a breakthrough seizure in a pregnant patient receiving once/day extended-release levetiracetam[J]. *Pharmacother*, 2014, 34(7): 128-132.
- [22] Cappellari AM, Cattaneo D, Clementi E, et al. Increased levetiracetam clearance and breakthrough seizure in a pregnant patient successfully handled by intensive therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(3): 285-287.
- [23] Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, et al. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs[J]. *Farm Hosp*, 2011, 35(6): 326-339.
- [24] Ohman I, Sabers A, de Flon P, et al. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 87(2/3): 124-129.
- [25] Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, et al. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 480-485.
- [26] Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(8): 627-645.
- [27] Petrenaitė V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 84(2/3): 245-249.
- [28] Costoloni G, Pierantozzi E, Goracci A, et al. Mood stabilisers and pregnancy outcomes: a review[J]. *Psychiatr Pol*, 2014, 48(5): 865-887.
- [29] Reimers A. New antiepileptic drugs and women[J]. *Seizure*, 2014, 23(8): 585-591.
- [30] Philbert A, Pedersen B, Dam M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breast milk[J]. *Acta Neurol Scand*, 1985, 72(5): 460-463.
- [31] Koerner M, Yerby M, Friel P, et al. Valproic acid disposition and protein binding in pregnancy[J]. *Ther Drug Monit*, 1989, 11(3): 228-230.
- [32] Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, doi: 10.1016/j.yebep.2014.02.011.
- [33] Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2008, doi: 10.1016/S0074-7742(08)00013-5.

* 硕士研究生。研究方向:药物化学。电话:0311-88632256。E-mail: 18633022043@163.com

通信作者:教授,博士后。研究方向:药物化学。电话:0311-88632256。E-mail: dc6310@sina.com

(收稿日期:2016-07-12 修回日期:2016-09-22)

(编辑:陶婷婷)

根据抗PD药物的作用靶点可分为多巴胺替代药物、多巴胺释放剂、单胺氧化酶-B(MAO-B)抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、多巴胺受体激动药(DA)和辅助治疗药物(如抗胆碱能药物、抗组胺药和抗抑郁药)等。其中,DA以选择性高、半衰期长和神经保护作用等优势,可单独用于治疗早期PD患者,辅助左旋多巴(L-DOPA)推迟或缓解运动并发症的发生,成为当前治疗PD的一线药物。

新型抗PD药物的作用靶点主要为肾上腺素受体、谷氨酸受体和5-羟色胺(5-HT)受体、腺苷A_{2A}受体、谷氨酸受体等,具有提高临床疗效、减少并发症的发生和延缓PD进程的作用,作用于新靶点及多靶点的抗PD药物的研发,将成为未来抗PD药物的研发方向。

2 临床治疗药物

2.1 多巴胺替代药物

L-DOPA为DA的前体药物,通过在脑内脱羧成DA,补充PD患者纹状体中DA含量。L-DOPA用于治疗PD已40多年,是治疗PD的主要药物,但长期服用会出现严重的运动并发症,如异动症(LID)、运动波动(开-关现象、剂末现象)、恶心、幻觉、直立性低血压和睡眠障碍等^[2-3],临床常将其与外周多巴脱羧酶抑制剂(DDC)卡比多巴、苄丝肼制成复方制剂[如息宁(Sinemet)、美多巴(Madopar)],可减少L-DOPA约60%~80%剂量的同时,增加其中枢系统的生物利用度近10倍,使L-DOPA半衰期从50 min延长至1.5 h,减少了心血管系统不良反应的发生。但是,复方制剂治疗PD临床应用4~6年后,约40%~70%的患者依然会出现症状波动和运动障碍等并发症。由L-DOPA引起的运动并发症仍是临床治疗PD的一项难题。

2.2 多巴胺释放剂

金刚烷胺(Amantadine)为非竞争性N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体拮抗药,可促进纹状体内DA释放,缓解患者震颤、肌肉强直等症状^[4],抑制兴奋性递质谷氨酸的含量增加,避免神经元受损,其临床疗效优于抗胆碱药物。金刚烷胺与其他抗PD药物联用,有可能增加对中枢神经系统的毒性作用。金刚烷胺常单独用于非震颤性的轻、中度运动迟缓和肌肉强直的PD患者的短期治疗^[5],常用剂量为100 mg/次,qd或bid,常见的不良反应为幻觉、精神错乱、失眠、多梦、腿部网状青斑和踝关节水肿等。

2.3 MAO-B抑制剂

MAO-B参与DA的分解和代谢过程,DA在脑内经MAO-B途径分解产生大量的自由基,可促进神经元的凋亡。抑制MAO-B的活性,可提高脑内DA浓度,且对神经元有保护作用^[6]。MAO-B抑制剂可单独使用,也可与L-DOPA复方制剂联用,能推迟PD患者运动并发症的出现,且减少其使用剂量。常用的MAO-B抑制剂为司来吉兰(Selegiline)和雷沙吉兰(Rasagiline)。司来吉兰是第一代MAO-B抑制剂^[7],雷沙吉兰为新型

MAO-B抑制剂^[8]。雷沙吉兰对MAO-B的抑制作用为司来吉兰的50倍,对MAO-B的选择性更高,且代谢产物为无活性的非苯丙胺物质,具有神经保护作用,无拟交感活性,不良反应小;司来吉兰代谢生成苯丙胺衍生物,具有拟交感活性,常有睡眠障碍、恶心、排尿困难等不良反应。司来吉兰常用剂量为2.5~5.0 mg,bid。新型的司来吉兰口腔崩解剂型(ZelaparTM)适用于吞咽困难的PD患者。雷沙吉兰常剂量为0.5~1.0 mg,qd,胃溃疡患者慎用,禁止与5-HT再摄取抑制剂联用,易发生严重的不良反应。

2.4 COMT抑制剂

COMT抑制剂不能单独使用,常与L-DOPA联用,通过抑制L-DOPA的3-OH甲基化,延长血浆中L-DOPA的半衰期,使血浆中L-DOPA浓度稳定,避免L-DOPA峰剂量反应,且可减少其使用剂量,改善L-DOPA长期治疗引起的运动波动。目前,已上市的COMT抑制剂有托卡朋和恩他卡朋。托卡朋由Roche公司研发,用于治疗上述药物不能控制的晚期PD,因具有急性肝损害的不良反应,较少在临床使用,其使用期间应密切监测患者肝功能,其症状在用药3周内若好转应及时停药^[9]。恩他卡朋由Orion公司研发,用于治疗伴有剂末现象的PD患者,增加“开”期时间,减少“关”期时间,常见不良反应有LID、幻觉、恶心和直立性低血压等^[10]。

2.5 DA

DA模拟内源性多巴胺,直接作用于纹状体黑质突触后膜DA受体,不依赖于外源性L-DOPA脱羧降解,不产生自由基或诱导氧化应激效应,对神经细胞有保护作用。DA对早期PD的疗效较好,能够对L-DOPA类制剂治疗所带来的运动并发症起到延缓或阻滞作用。DA半衰期长,对多巴胺受体的刺激优于复方L-DOPA制剂的脉冲样刺激,是接近生理状态的持续性DA,已成为目前发展最迅速的PD治疗药物。

临床使用的DA包括麦角碱类和非麦角碱类药物。麦角碱类药物包括溴隐亭、培高利特、卡麦角林和麦角乙脲;非麦角碱类药物包括阿朴吗啡、普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔和罗替戈汀。麦角碱类药物可导致心瓣膜病变和肺胸膜纤维化,已不主张其临床使用,其中培高利特在我国已停用。非麦角碱类药物为DA的首选药物,适用于早发型PD患者的病程初期。

2.5.1 阿朴吗啡(Apomorphine) 阿朴吗啡为催吐药物,脂溶性大,可透过血脑屏障,为强效的D₁、D₂受体激动药,其抗PD作用与L-DOPA相当,经皮下注射后能改善晚期PD患者的“关”期症状^[11]。阿朴吗啡会引起严重的恶心和呕吐等不良反应,故在服药3 d前应开始服用止吐药物至治疗后6周,禁止服用具有抗多巴胺能作用的止吐药^[12],禁止与5-HT₃受体拮抗药联用。阿朴吗啡常见的不良反应为注射部位脂膜炎、皮肤炎症反应、体位性低血压和幻觉等。

2.5.2 普拉克索(Pramipexole) 普拉克索为非麦角类

选择性多巴胺 D2/D3 受体激动药,其对 D3 受体的亲和力是对 D2 受体的 7~10 倍^[13]。普拉克索单独用于治疗早期 PD,与 L-DOPA 联用治疗晚期 PD,同时还具有神经保护作用^[14]和缓解 PD 患者伴发的抑郁症状、不宁腿综合征的作用,是当前 PD 治疗的一线药物。普拉克索常见不良反应为体位性低血压、恶心、头晕、胃内不适、过度嗜睡及突然陷入睡眠、视物异常、幻觉等。《中国帕金森病治疗指南》(以下简称“《指南》”)^[15]推荐普拉克索的初始剂量为 0.125 mg/d, tid; 有效剂量为 0.50~0.75 mg/d, tid; 最大日剂量为 4.5 mg; 普拉克索缓释剂和常释剂的 2 种剂型使用剂量相同,但其缓释剂应按 qd 服用。

2.5.3 罗匹尼罗(Ropinirole) 罗匹尼罗为非麦角碱类选择性多巴胺 D2 受体激动药,具有抗焦虑的作用。罗匹尼罗单独用于治疗早期 PD,与 L-DOPA 联用治疗晚期 PD。《指南》推荐罗匹尼罗的初始剂量为 0.25 mg/d, tid, 每周增加剂量 0.75~3 mg/d; 有效剂量为 3~9 mg/d, tid; 最大日剂量为 24 mg。罗匹尼罗的不良反应与其他类型的 DA 相似^[16]。

2.5.4 吡贝地尔(Piribedil) 吡贝地尔为非麦角类选择性多巴胺 D2/D3 受体激动药。吡贝地尔单独用于治疗早期 PD,与 L-DOPA 联用治疗晚期 PD,可改善 PD 患者的精神症状和睡眠状态^[17]。《指南》推荐吡贝地尔的初始剂量为 50 mg/d, qd, 易发生不良反应的患者可改为 25 mg/d, bid; 第 2 周剂量增至 50 mg/d, bid; 有效剂量为 150 mg/d, tid; 最大日剂量为 250 mg。吡贝地尔的不良反应主要为消化道不适,偶有出现突然陷入睡眠。

2.5.5 罗替戈汀(Rotigotine) 罗替戈汀透皮贴剂是第一个经皮持续释药的非麦角类选择性多巴胺 D2 受体激动药,同时可激动 5-HT_{1A} 受体,产生同丁螺环酮类相似的抗焦虑作用^[18],每日 1 贴即可稳定血药浓度持续 24 h。罗替戈汀单用或与 L-DOPA 联用治疗早、晚期 PD,特别适用于吞咽困难的患者,常见的不良反应是局部皮肤反应。《指南》推荐罗替戈汀的初始剂量为 2 mg/d, qd, 每周增加剂量 2 mg/d, 早期 PD 患者的有效剂量为 6~8 mg/d, 中晚期 PD 患者为 8~16 mg/d。

2.6 抗胆碱能药物

中枢神经系统内部多巴胺和乙酰胆碱神经递质平衡失调,使得乙酰胆碱相对敏感,导致肌张力亢进等运动障碍。抗胆碱能药物通过抑制胆碱能神经活性,调整多巴胺能系统和胆碱能系统间的平衡性发挥作用。抗胆碱能药物主要用于伴有震颤的患者,对无震颤的患者一般不推荐使用,长期使用可导致认知功能下降^[12]。常用的抗胆碱能药物有苯海索(Artane)、苯扎托品(Cogentin),常与 L-DOPA、DA 联用治疗难以控制震颤的 PD 患者。抗胆碱能药物的不良反应为口干、视力模糊、便秘、恶心、尿潴留、心动过速等,老年人则可能出现记忆丧失和幻觉等。

3 新型抗 PD 药物

3.1 L-DOPA 类药物

3.1.1 达灵复(Stalevo) 达灵复是由 Novartis 公司研发的卡比多巴/L-DOPA 和恩他卡朋的三联复方制剂,于 2003 年在美国食品与药物管理局(FDA)批准上市,2013 年在我国上市,用于治疗经 L-DOPA+DDC 疗法不能控制的伴有剂末现象的晚期 PD 患者,其常见的不良反应为嗜睡和低血压^[19]。目前, FDA 批准了达灵复的 6 种规格,卡比多巴/L-DOPA/恩他卡朋分别为 12.50/50/200 mg、18.75/75/200 mg、25.00/100/200 mg、31.25/125/200 mg、37.50/150/200 mg 和 50.00/200/200 mg。多中心、双盲、随机试验的结果表明,卡比多巴/L-DOPA/恩他卡朋组 PD 患者与卡比多巴/L-DOPA 组在改善 PD 症状波动上并无明显差异(症状波动的发生率为 13.9% vs. 20.0%, $P=0.099$); 但卡比多巴/L-DOPA/恩他卡朋在缩短“关”期时间和减少“关”期的发生率等方面的疗效均低于卡比多巴/L-DOPA^[20-21]。

3.1.2 艾伯维(Duopa) 艾伯维是由 Abbvie 公司研发的卡比多巴和 L-DOPA 组成的新型复方制剂,为一种凝胶样载药系统,于 2015 年获 FDA 批准用于治疗晚期 PD 患者的症状波动,已在加拿大上市。艾伯维与传统的口服药物不同,患者在给药时需要由一个通过胃的导管经泵直接将药物输送至小肠部位,避免胃部酸性环境和酶对药物的破坏,保证药效,释放时间可达 16 h。艾伯维与非选择性 MAO-B 抑制剂存在配伍禁忌。服用艾伯维后嗜睡、抑郁、幻觉和精神错乱等不良反应发生率较速释剂型高^[22]。使用艾伯维需采用肠内输液系统,存在经皮内镜下胃造瘘术管打结、局部感染、管错位等问题,严重时可能引起患者死亡^[23],并且可能引起维生素 B₆、B₁₂ 和叶酸的缺乏,导致难治性癫痫的产生^[24]。因此, PD 患者给予艾伯维时,应权衡利弊后再给药。

3.1.3 IPX066(Rytary) 长效剂型 IPX066 为由卡比多巴和 L-DOPA 组成的口服缓释胶囊复方制剂,于 2015 年经 FDA 批准用于治疗 PD,改善 PD 患者的早期或晚期运动症状。Hauser RA 等^[25]的研究旨在比较 IPX066 与卡比多巴/L-DOPA 速释剂治疗晚期 PD 的安全性和疗效。试验纳入 393 例具有症状波动的晚期 PD 患者,结果显示 IPX066 可减少患者的“关”期时间占比,由基线值 36.9% 减至 23.8%; 卡比多巴/L-DOPA 速释剂则只降至 29.8%, IPX066 组患者可比卡比多巴/L-DOPA 速释剂组延长“关”期时间 1.2 h。该研究另纳入 91 例伴有症状波动的晚期 PD 患者,比较 IPX066、L-DOPA 与卡比多巴/恩他卡朋的疗效,纳入患者的“关”期时间基线值为 5.9 h (占 36.1%), 结果显示 IPX066 组和卡比多巴/恩他卡朋组患者在醒时的“关”期时间分别为 3.8 h (24.0%) 和 5.2 h (32.5%), 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

3.2 MAO-B 抑制剂

沙芬酰胺(Safinamide)由 Newron 公司研发,具有高度选择性和可逆性的 MAO-B 抑制剂,同时可抑制 DA 再摄取,阻断 N-型钙通道和电压依赖性钠通道,抑制兴奋性神经递质谷氨酸的释放。Borghain R 等^[26]为期 24 周

的多中心、双盲、安慰剂对照的临床试验旨在评估沙芬酰胺(50、100 mg/d)辅助L-DOPA治疗伴有运动障碍的晚期PD患者的疗效及安全性。结果显示,沙芬酰胺50 mg/d组患者“开”期时间延长1.37 h,沙芬酰胺100 mg/d组延长1.36 h,安慰剂组延长0.97 h,且沙芬酰胺能显著改善PD患者的运动症状、日常生活能力、认知能力^[27]、目前,沙芬酰胺处于递交注册申请过程中。

3.3 作用于多巴胺系统的候选药物

SLV-308为Solvay公司研发中的D2受体激动药,同时具5-HT_{1A}受体激动活性,口服治疗PD、焦虑症和抑郁症,正处于Ⅲ期临床试验阶段。同时,XP-21279^[28],ND-0611^[29]等候选药物均具有抗PD活性,正处于Ⅱ期临床试验阶段。

3.4 α -肾上腺素受体拮抗药

菲帕麦唑(Fipamezole)是一种新型非选择性 α -肾上腺素受体拮抗药,由芬兰Juvantia公司和Santhera公司共同研发,可通过阻断突触前 α -肾上腺素受体有效减轻L-DOPA的LID症状,正处于Ⅱ期临床试验阶段。Lewitt PA等^[30]进行的为期28 d的多中心、双盲、安慰剂对照试验纳入服用L-DOPA并伴有运动障碍的晚期PD患者,给予菲帕麦唑由初始剂量30 mg/d逐渐增加至90、180、270 mg/d,结果显示90 mg/d组可明显减轻患者L-DOPA诱导的运动障碍,但具有使血压轻微升高的不良反应,患者耐受性良好。

3.5 作用于5-HT受体的药物

脑内5-HT能神经元主要起源于脑干内中缝核群,其神经纤维向包括丘脑底核在内的多脑区进行投射,在调节神经元兴奋性和调控机体行为中发挥着重要的作用^[31]。

3.5.1 氯氮平(Clozapine) 氯氮平是唯一通过临床试验证实对精神异常PD患者有效的抗精神病药物,但该药易导致粒细胞缺乏症,且需要频繁抽血检查进行血药浓度监测,故限制了其临床应用。

3.5.2 匹莫范色林(Pimavanserin) 匹莫范色林是由Acadia公司研发的选择性5-HT_{2A}受体反向激动药,对多巴胺能受体、肾上腺素能受体、组胺能受体均无亲和力,用于PD患者精神异常的治疗^[32],无明显运动症状恶化现象,耐受性及安全性均显示良好^[33]。匹莫范色林常见的不良反应有恶心、头疼、尿路感染和外周性水肿。2014年9月,匹莫范色林被FDA授予“突破性疗法”认证,已完成Ⅲ期临床试验。

3.5.3 SUNN4057(Piclozotan) SUNN4057对5-HT_{1A}受体和多巴胺D3受体均具有激动作用。Tani Y等^[34]的动物实验采用儿茶酚胺羟基化衍生物(6-OHDA)诱导的PD小鼠模型,喂食L-DOPA 8~9周至小鼠出现转圈行为和前肢运动亢进,并持续5周。将小鼠分为3组,分别给予SUNN4057 0.018和0.036 mg/(kg·d),皮下注射3~4周后评估其对由L-DOPA诱导的运动症状的效果。结果显示,0.018 mg/(kg·d)组和0.036 mg/(kg·d)组小鼠的

血浆浓度分别为(5.3 ± 0.7)、(14.3 ± 2.9) ng/mL,由L-DOPA诱导的前肢运动亢进症状分别改善55%和69%,且0.036 mg/(kg·d)组小鼠转圈持续时间缩短26%,可见SUNN4057具有改善晚期PD小鼠运动症状的作用,其具体疗效及安全性正在进一步研究中。

3.5.4 F15599 F15599对5-HT_{1A}受体产生激动作用,具有高度选择性。Huot P等^[35]的研究通过对猕猴注射神经毒素1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP),诱导其出现PD症状后注射L-DOPA至出现运动波动症状。研究发现,当F15599的注射剂量为0.1 mg/kg时,能够有效缓解猕猴的运动障碍,可进一步对其药理作用进行研究。

3.6 腺苷A2A受体拮抗药

腺苷A2A受体拮抗药表现出适度的PD症状改善作用^[36],且不会加重晚期PD患者的运动症状。腺苷A2A受体能够与多种受体相互作用,如与多巴胺D2受体存在的相互拮抗作用,腺苷A2A受体拮抗药能够促进多巴胺D2受体信号通路,显示出一定的抗PD活性^[37];与代谢性谷氨酸受体第5亚型(mGluR5)相互作用,能够降低兴奋性神经递质谷氨酸的释放或谷氨酸受体的磷酸化,从而缓解神经毒性。目前,以腺苷A2A受体为靶点的抗PD药物正处于临床试验阶段。

3.6.1 伊曲茶碱(Istradefylline) 伊曲茶碱为选择性腺苷A2A受体拮抗药,由日本Kyowa Hakko Kogyo公司研发,通过激活丘脑底核的 γ -氨基丁酸(GABA)能通路^[38],改善PD患者的运动症状。2009年,伊曲茶碱完成了Ⅲ期临床试验。Mark MH等^[39]的随机、双盲临床试验显示,伊曲茶碱可缩短PD患者“关”期时间,当其剂量为20 mg/d时,可缩短0.64 h;剂量为40 mg/d时,可缩短1.20 h;剂量为60 mg/d时,可缩短0.77 h。伊曲茶碱可单独用于治疗早期PD症状,辅助L-DOPA治疗晚期PD运动症状。伊曲茶碱于2013年3月在日本上市,在美国正处于Ⅱ期临床试验阶段。

3.6.2 SYN115(Tozadenant) SYN115为选择性的腺苷A2A受体拮抗药的候选药物。Hauser RA等^[40]的随机、双盲对照试验纳入420例PD患者,均服用L-DOPA并出现“关”期症状,且日常“关”期时间 ≥ 2.5 h,分别给予患者SYN115 60、120、180、240 mg/d, bid, 12周。结果显示,120、180 mg/d组患者均较安慰剂对照组“关”期时间显著缩短,且PD综合评分量表(UPDRS)评分改善至Ⅲ级^[40-41]。SYN115常见的不良反应为运动障碍、恶心、头晕、便秘和PD症状恶化,目前处于Ⅲ期临床试验阶段。

3.7 谷氨酸受体拮抗药

谷氨酸是脑内最重要的兴奋性神经递质,抑制谷氨酸释放可有效缓解PD症状。谷氨酸受体包括离子型(iGluRs)和代谢型(mGluRs)两类,NMDA受体属配体门控iGluRs,高表达于黑质多巴胺神经元;mGluRs高表达于基底核神经节,NMDA受体和mGluRs对谷氨酸能突触传递起重要的调节作用,在治疗LID的临床研究中

具有显著的疗效。

3.7.1 ADS-5102 ADS-5102为金刚烷胺缓释胶囊,是非竞争性NMDA受体拮抗药,由Adamas公司研发,用于治疗L-DOPA诱发的LID,每日睡前服用1次,目前处于Ⅲ期临床试验阶段,于2015年4月被FDA授予“孤儿药”资格。ADS-5102的Ⅱ/Ⅲ期临床试验旨在评估其疗效和安全性,主要终点是改善患者LID症状,即12周LID评定量表(UDysRS)评分相比基线值的改善水平。数据显示,用药12周时,ADS-5102组患者较安慰剂组的“开”期时间延长2.7 h,不伴随LID症状;“关”期时间缩短0.9 h,且疗效可维持至24周^[42]。Pahwa R等^[43]的随机、双盲、安慰剂对照试验旨在评估ADS-5102的疗效、安全性和耐受性,纳入83例伴有LID的PD患者,分别服用安慰剂和3种剂量(260、340、420 mg)的ADS-5102,维持给药8周,结果显示ADS-5102(340 mg)组患者与安慰剂组相比,可显著改善患者LID症状;ADS-5102(260、340、420 mg)3组患者在安慰剂组“开”期时间基础上分别延长3.3、3.0、2.7 h,且安全性和耐受性良好,常见不良反应为幻觉、头晕、口干和便秘。

3.7.2 ADX48621(Dipraglurant) ADX48621为选择性mGluRs拮抗药的候选药物,用于改善PD患者LID症状,正处于临床研究中。ADX48621的Ⅱa期临床研究纳入76例伴有LID的PD患者,ADX48621的初始剂量为50 mg/d,2周后增至100 mg/d,继续服用2周后的结果显示,ADX48621能够显著改善患者LID症状,具有良好的安全性和耐受性,同时具有抗焦虑和抗抑郁活性的作用^[44]。

4 结语

综上所述,L-DOPA类制剂为治疗PD最有效的药物,长期应用L-DOPA类制剂会出现严重的运动并发症。DA以选择性高、半衰期长、具有神经保护作用等优势,用于单独治疗早期PD或辅助L-DOPA治疗晚期PD,可推迟或缓解运动并发症的发生,是治疗PD的一线药物。抗PD新型药物的研发也取得了进展,已研发出一系列新型、不同作用靶点的抗PD药物和候选药物,其新的作用靶点主要为 α -肾上腺素受体、5-HT受体、腺苷A2A受体、谷氨酸受体。作用于5-HT受体的匹莫范色林在治疗PD精神异常方面有效且耐受性好;MAO-B抑制剂沙芬酰胺, α -肾上腺素受体拮抗药非帕麦唑,5-HT受体激动药候选药物SUNN4057、F15599,腺苷A2A受体拮抗药伊曲茶碱及候选药物SYNN15,谷氨酸受体拮抗药候选药物ADS-5102、ADX48621等均可辅助L-DOPA显著改善晚期PD患者的运动症状,为PD治疗提供了新的选择。随着对基因组学和蛋白质组学的深入研究,抗PD药物的更多潜在靶点被发现,新型治疗药物的研发为治愈PD带来希望。

参考文献

[1] 刘疏影,陈彪.帕金森病流行现状[J].中国现代神经疾

病杂志,2016,16(2):98-101.

- [2] Sweet RD, Mc Dowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa[J]. *Ann Intern Med*, 1975,83(4):456.
- [3] Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 132(7):96-168.
- [4] Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2012, 78(14):1096-1099.
- [5] Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39(4):465-472.
- [6] 张雪,张雯,杜立达,等.抗帕金森病药物及其作用靶点研究进展[J].国际药理学研究杂志,2016,43(1):87-96.
- [7] Mizuno Y, Kondo T, Kuno S, et al. Early addition of selegiline to L-Dopa treatment is beneficial for patients with Parkinson's disease[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(1):1-4.
- [8] Teo KC, Ho SL. Monoamine oxidase-B(MAO-B) inhibitors: implications for disease-modification in Parkinson's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2013, 2(1):19-22.
- [9] Antonini A, Abbruzzese G, Barone P, et al. COMT inhibition with tolcapone in the treatment algorithm of patients with Parkinson's disease(PD): relevance for motor and non-motor features[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(1):1-9.
- [10] 高博闻,孙凡,朱亮.儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂临床应用进展[J].现代生物医学进展,2014,14(5):982-985.
- [11] Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease[J]. *Drugs Aging*, 2004, 21(11):687-709.
- [12] Kriebel-Gasparro A. Parkinson's disease: update on medication management[J]. *J Nurse Pract*, 2016, 12(3):e81-85.
- [13] Mierau J, Schneider FJ, Ensinger HA, et al. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3 and D4 receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 290(1):29-36.
- [14] Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8):747-755.
- [15] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病治疗指南:第三版[J].中华神经科杂志,2014, 47(6): 428-433.
- [16] Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drug Saf*, 2010, 33(2): 147-161.

- [17] Millan MJ. From the cell to the clinic: A comparative review of the partial D2/D3 receptor agonist and α 2-adrenoceptor antagonist, pibedil, in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(2):229-273.
- [18] Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, et al. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(12):1388-1393.
- [19] Koller W, Guarnieri M, Hubble J, et al. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo® (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off[J]. *J Neural Transm*, 2005, 112(2):221-230.
- [20] Hause RA, Panisset M, Abbruzzese G, et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(4):541-550.
- [21] Stocchi F, Hsu A, Khanna S, et al. Comparison of IPX066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced PD patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(12):1335-1340.
- [22] Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(8):916-929.
- [23] Negreanu L, Popescu BO, Babiuc RD, et al. Duodopa infusion treatment: a point of view from the gastroenterologist [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2011, 20(3):325-327.
- [24] Skodda S, Müller T. Refractory epileptic seizures due to vitamin B₆ deficiency in a patient with Parkinson's disease under duodopa® therapy[J]. *J Neural Transm*, 2013, 120(2):315-318.
- [25] Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(4):346-350.
- [26] Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(2):229-234.
- [27] Stocchi F, Borgohain R, Onofri M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(1):106-112.
- [28] LeWitt PA, Huff FJ, Hauser RA, et al. Double-blind study of the actively transported levodopa prodrug XP21279 in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(1):75-79.
- [29] Hauser RA. Future treatments for Parkinson's disease: surfing the PD pipeline[J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(Suppl 2):53-62.
- [30] Lewitt PA, Hauser RA, Lu M, et al. Randomized clinical trial of fipamezole for dyskinesia in Parkinson's disease: FJORD study[J]. *Neurology*, 2012, 79(2):163-169.
- [31] Nicholson SL, Brotchie JM. 5-Hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) and Parkinson's disease-opportunities for novel therapeutics to reduce the problems of levodopa therapy [J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9(Suppl 3):1-6.
- [32] Meltzer HY, Mills R, Revell S, et al. Pimavanserin, a serotonin 2A receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(4):881-892.
- [33] Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(13):533-540.
- [34] Tani Y, Ogata A, Koyama M, et al. Effects of piclozotan (SUNN4057), a partial serotonin 1A receptor agonist on motor complications induced by repeated administration of levodopa in parkinsonian rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1/2/3):218-223.
- [35] Huot P, Johnston TH, Fox SH, et al. The highly-selective 5-HT1A agonist F15599 reduces L-DOPA induced dyskinesia without compromising anti-parkinsonian benefits in the MPTP-lesioned macaque[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 40(97):306-311.
- [36] Morelli M, Wardas J. Adenosine A2A receptor antagonists: potential therapeutic and neuroprotective effects in Parkinson's disease[J]. *Neurotox Res*, 2001, 3(6):545-556.
- [37] Golembiowska K, Dziubina A. The effect of adenosine A2A receptor antagonists on hydroxyl radical, dopamine, and glutamate in the striatum of rats with altered function of VMAT2[J]. *Neurotox Res*, 2012, 22(2):150-157.
- [38] Hazama T, Fukada K, Mitani Y, et al. Clinical characteristics of Parkinson's disease patients responsive to istradefylline treatment[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22(5):e99-e141.
- [39] Mark MH, Watts R, Struck L, et al. A long-term study of istradefylline in subjects with fluctuating Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(6):423-425.
- [40] Hauser RA, Olanow CW, Kieburtz KD, et al. Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: a phase 2b, double-blind, randomized trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8):767-776.
- [41] Robinson SJ, Petzer JP, Rousseau AL, et al. Carbamate substituted 2-amino-4, 6-diphenylpyrimidines as adenosine receptor antagonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(3):734-738.
- [42] Kakkar AK, Dahiya N. Management of Parkinson's disease: current and future pharmacotherapy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 750(1):74-81.
- [43] Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkin-

实体瘤靶向药物的研究进展

王绍钧*, 王 锐, 朱冬波(荆州市第二人民医院药剂科, 湖北 荆州 434000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1149-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.40

摘要 目的:了解实体瘤靶向药物的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就实体瘤靶向药物的研究进行归纳和总结。结果:临床的实体瘤靶向药物主要分为单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。单克隆抗体中的曲妥珠单抗针对乳腺癌能选择性与内表皮生长因子2(HER-2)基因调控的p185糖蛋白结合,阻滞表皮细胞生长因子与HER-2再结合,延缓癌细胞生长,但对心脏功能有一定影响;贝伐单抗通过特异性结合并阻滞血管内皮生长因子,抑制肿瘤血管生成,是用于晚期结直肠癌一线药物,辅助用于晚期结直肠癌、肺癌、卵巢癌的疗效均较好;帕尼单抗用于转移性结直肠癌,但易出现较严重的不良反应;凡德他尼用于甲状腺髓样癌;阿帕西普用于转移性结直肠癌,但应警惕其引起的严重不良反应;舍瑞替尼是治疗间变性淋巴瘤激酶阳性的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的高效靶向药物。TKI中的克唑替尼用于NSCLC患者疗效较好;维罗非尼用于黑色素瘤;维莫德吉用于晚期基底细胞癌;瑞戈非尼用于转移性结直肠癌;阿西替尼用于其他药物治疗无效的晚期肾细胞癌患者;卡博替尼用于不可手术切除的晚期局部或转移性甲状腺髓样癌。结论:靶向药物治疗实体瘤取得显著疗效的同时,其暴露的问题也在增多,需要开展大量的研究来推动和完善实体瘤的个体化、靶向治疗,提高其治疗效果和安全性。

关键词 实体瘤;靶向药物;精准医疗;单克隆抗体;信号传导抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂

肿瘤为机体在致癌因子作用下,局部组织细胞增生所形成新生物,较多呈占位性块状突起,在分子遗传学上具有较大的异质性,即使相同病理类型的肿瘤患者,对药物反应也有差别。精准医疗指与患者分子生物学特征相匹配的个体化诊治策略,肿瘤学已成为精准医疗的重要研究领域。研究者对实体瘤的认识已深入至细胞、分子和基因水平,实体瘤诊治也从形态和功能改变向细胞学、分子生物学和基因组学发展。从分子水平研究实体瘤的发病机制和细胞增殖,以细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗方式成为该领域的研究热点^[1]。随着材料科学、计算机技术、数字成像技术的发展,生物医学工程技术逐渐与临床肿瘤学诊治技术相结合,肿瘤靶向药物精准医疗技术诞生。美国食品与药物管理局(FDA)批准的实体瘤靶向药物主要为单克隆抗体和信号传导抑制剂[如酪氨酸激酶抑制剂(TKI)]。笔者查阅近年来国内外相关文献,就实体瘤靶向药物的研究进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

1 单克隆抗体

1.1 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体,FDA批准其用于晚期乳腺癌和晚期胃癌的治疗,其作用机制为选择性地和由细胞核内表皮生长因子2(HER-2)基因调控的

p185糖蛋白结合,是抗体依赖性细胞介导的细胞毒性的潜在介质,具有抗肿瘤和提高肿瘤细胞对化疗敏感性的作用。Dent S等^[2]的研究显示,曲妥珠单抗参与的新辅助化疗可显著改善乳腺癌患者的总生存期(OS)和无疾病生存期(DFS),使患者完全缓解率提高至30%~70%。殷科等^[3]的研究显示,曲妥珠单抗与紫杉醇或环磷酰胺+吡柔比星(AC)联用疗效较好。该研究还分析了美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(NSABP)和美国北方中心癌症治疗组(NCCTG)的两项临床试验,比较了表阿霉素+环磷酰胺+紫杉醇(AC-T)方案与表阿霉素+环磷酰胺+紫杉醇+曲妥珠单抗(AC-TH)方案的疗效。结果显示,AC-TH方案在第3年时显示出比AC-T方案多12%的患者DFS获益,且AC-TH方案的患者病死率降低33%,可见AC-TH方案的明显优势。NSABP试验中患者3~4级心衰或心源性死亡的3年累积发生率为4.1%,而NCCTG试验则为2.9%。

1.2 贝伐单抗

贝伐单抗是一种人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体,是一种血管生成抑制剂,是FDA批准的第1个用于晚期结直肠癌一线药物。贝伐单抗结合VEGF并防止其与内皮细胞表面受体结合。在体外血管生成模型上,VEGF与其相应的受体结合可导致内皮细胞增殖和新生血管形成。Kopetz S等^[4]的Ⅲ期临床

son's disease: EASED Study[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(6):788-798.

[44] Karolina P, Agnieszka P, Sonia P, et al. Potential anxiolytic and antidepressant-like activity of Dipraglurant

(ADX48621), the novel negative allosteric modulator (NAM) of the metabotropic glutamate 5(mGlu5) receptor [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, doi: 10.1016/j.pharep.2015.06.105.

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0716-8225624。E-mail:329350615@qq.com

(收稿日期:2016-05-10 修回日期:2016-12-02)

(编辑:陶婷婷)