

· 综述 ·

烟碱乙酰胆碱受体作为镇痛靶点的研究进展

诸德源^a, 王一帆^a, 蔡国君^b, 徐添颖^b (第二军医大学 a. 长海医院, b. 药学院药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)亦称神经型尼古丁受体,在中枢和外周神经系统有广泛表达。该类受体在疼痛的信号调节中发挥重要作用。近几年,人们发现以 nAChRs 不同亚单位作为靶点的激动剂在多种急性和慢性疼痛模型上显示良好效果,对于发展新型低成瘾性的镇痛药物具有重要的指导意义。nAChRs 阳性变构调节剂为进一步提高该类药物的镇痛效能和拓展治疗窗提供了新思路。综述近几年 nAChRs 与镇痛研究的最新进展,并分析该领域未来的研究热点。

[关键词] 烟碱受体;镇痛;阳性变构调节剂

[中图分类号] R338;R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0309-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.005

Advance in nicotinic acetylcholine receptors as analgesic targets

ZHU Deyuan^a, WANG Yiran^a, CAI Guojun^b, XU Tianying^b (a. Changhai Hospital, b. Department of pharmacology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), also known as neuronal nicotinic receptors, are widely expressed throughout the central and peripheral nervous system. nAChRs play crucial roles in pain signaling. Recently, agonists that target specific nAChR subtypes have shown substantial efficacy in a wide range of acute and chronic pain models, contributing to developing novel analgesic drugs with low drug dependence. Positive allosteric modulators offer new approaches for increasing the potency and therapeutic window of these drugs. This review summarizes the advances in nicotinic acetylcholine receptors as analgesic targets and anticipate the future directions in this field.

[Key words] nAChRs; analgesia; positive allosteric modulators

1 引言

疼痛已成为日益严重的公共健康问题。2011 年对欧盟范围的调查显示,16% 的人正在承受非癌性疼痛的折磨^[1]。目前,阿片类药物和非甾体抗炎药物是最常用的镇痛药物。但这些药物有诸多副作用,如困倦、恶心、呼吸抑制、呕吐、便秘和胃肠道紊乱等^[2]。特别是阿片类药物有明显的滥用倾向^[3]。患者往往在缓解某种痛苦之后迎来另一种“痛苦”。虽然阿片类药物有强大的镇痛作用,但对某些神经性疼痛效果欠佳^[4]。因此,研究者们正在研发高效、

低不良反应的疼痛治疗新型药物来代替传统药物。

1.1 烟碱(尼古丁)与镇痛 烟碱乙酰胆碱受体(neuronal acetylcholinergic receptor, nAChRs)是新型镇痛剂的潜在靶点。虽然该类受体的镇痛特性是相对较新的发现,但是烟碱和镇痛作用之间的关系早在 16 世纪前期就被西班牙历史学家 Oviedo y Valdes 首先提及^[5]。他发现烟草可以缓解梅毒患者的疼痛,但当时烟碱并没有被发现,直到 20 世纪,当烟碱被分离、提取并应用于动物实验之后,人们才证实烟碱的确具有镇痛效应^[6]。

科学家们将小剂量的烟碱注射到不同动物的脑干,发现烟碱具有镇痛的效果。由烟碱诱导的镇痛效应可以被一种非选择性神经烟碱受体拮抗剂——美卡拉明所阻断^[7]。所有的发现都表明烟碱是一种新型镇痛剂。尽管人们对于烟碱的成瘾性和耐受性有所顾虑,但烟碱受体介导的镇痛研究正成为世界范围的热点。

1.2 nAChRs 介导的镇痛效应 1974 年,有研究者发现,从三纹毒镖蛙皮肤提取的一种生物碱能够

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81102487);国家科技重大专项“重大新药创制”(2009ZX09303-002);第二军医大学教学改革重点项目(临床医学 8 年制课程整合-心血管系统, BMB2014016)

[作者简介] 诸德源,8 年制临床医学本科生.E-mail:18801765077@163.com

[通讯作者] 徐添颖,讲师.研究方向:心脑血管药理学.Tel:(021)81871277-201;E-mail:xty7910@163.com

产生类似于阿片类药物导致的 Straub 样鼠尾反应(小鼠的尾巴呈竖立状、僵硬、S形)^[8]。这种生物碱的活性成分最初被命名为毒镖蛙素,后来证实可诱导 nAChR 介导的镇痛效应。毒镖蛙素的镇痛效能与吗啡类似,但效价强度是吗啡的 100 倍^[9]。与此同时,它也会引起一些不良反应。比如,剂量依赖的降低体温和活动减少,使得啮齿类动物的血压升高。由于毒镖蛙素是一种非选择性的 nAChRs 激动剂,可以激动 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 7$ 和 $\alpha 1\beta 1\delta\gamma$ 亚型^[10]。这提示人们 nAChRs 的不同亚型可能分别介导了镇痛作用和不良反应。因此,靶向特定的 nAChRs 亚型就可能在保持高效镇痛的同时减少不良反应,成为真正意义的新型镇痛靶点。

2 nAChRs 作为镇痛治疗的相关靶点

2.1 $\alpha 4\beta 2$ nAChR $\alpha 4\beta 2$ nAChR 是大脑中分布最为广泛的烟碱受体亚型。早在 1999 年,Marubio 等^[11]利用 $\alpha 4$ -和 $\beta 2$ -敲除的小鼠进行研究,发现烟碱的镇痛效应明显减弱,从而证实 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 的作用。 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 可通过调节多种神经递质如乙酰胆碱、多巴胺、 γ 氨基丁酸、去甲肾上腺素等,在疼痛信号传递中发挥重要作用^[12]。

脊髓上部和脊髓是 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 镇痛相关的分布位置^[12]。脊髓上部的许多区域是脑下行抑制通路的组成部分。毒镖蛙素就是部分经由脊髓上部的 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 发挥镇痛作用。另一个 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 镇痛的有关部位是脊髓。研究者们通过在已损伤的动物背根神经节中注射 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 激动剂 A-B5380,结果伤害感受明显受到抑制,从而镇痛效应得以证实。此外,有实验证实脊髓 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 的激动可以促进 5-羟色胺和去甲肾上腺素的释放,而这些物质本身就会参与到大脑的下行抑制通路中^[13]。

$\alpha 4\beta 2$ nAChR 被认为是神经性疼痛和炎症性疼痛潜在的镇痛靶点^[12]。激动 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 对多种神经性疼痛模型,如部分坐骨神经结扎模型、慢性压缩损伤模型、脊椎神经结扎模型、糖尿病和化疗诱导的神经性疼痛有效。机制除了促进脊髓 5-羟色胺等递质释放,还与调控脊髓抑制性 γ 氨基丁酸能神经元和甘氨酸能神经元有关。激动 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 还对多种炎症模型,如福尔马林诱导的疼痛模型、完全弗氏佐剂诱导的痛觉过敏、膝关节炎疼痛和膀胱炎症有效。其机制与抑制炎症因子表达有关。

$\alpha 4\beta 2$ nAChR 主要的激动剂为 ABT-594^[10,12]。Abbott 实验室的科学家们在研究 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 激动剂来治疗阿尔兹海默症时,无意中发现一种结构

和毒镖蛙素相似的物质^[14],即 ABT-594。但 ABT-594 对 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 有更高的选择性,其产生的镇痛效应比吗啡和烟碱更高,对多种临床前疼痛模型(包括急性和慢性疼痛)的镇痛效果不亚于吗啡和烟碱^[12]。与烟碱及毒镖蛙素类似,ABT-594 诱导的镇痛作用也可以被美卡拉明所阻断^[15,16],值得一提的是,ABT-594 并不会影响心血管系统^[17],在小鼠模型上也不显示躯体依赖现象,而毒镖蛙素则相反。各项临床前数据表明,ABT-594 可作为理想的药物来治疗慢性疼痛。然而,ABT-594 并未通过临床 II 期试验。其原因在于,与安慰剂组相比,对于神经痛患者来说,低剂量的 ABT-594 (25~75 μg /次,2 次/d)可以被患者完全耐受,其本身却没有明显的镇痛效果;高剂量的 ABT-594 (150~300 μg /次,2 次/d)可以明显缓解疼痛,却会引发严重的不良反应,如恶心、呕吐、头晕等^[10]。虽然 ABT-594 具有与阿片类药物相仿的镇痛效能,但其广泛、严重的不良反应还是限制了其进一步的应用。

2.2 $\alpha 7$ nAChR 除 $\alpha 4\beta 2$ 亚单位外, $\alpha 7$ nAChR 亚单位在慢性神经性和炎症性疼痛的信号通路中起到重要作用。Alsharari 等^[18]研究了 $\alpha 7$ 受体敲除的小鼠($\alpha 7$ knockout, $\alpha 7$ KO)和补充 $\alpha 7$ 高敏感受体的小鼠($\alpha 7$ knockin, $\alpha 7$ KI),发现两种小鼠对急性损伤性的热刺激或机械刺激的反应没有显著差异。然而,在应对慢性神经损伤所致的疼痛模型实验中, $\alpha 7$ KI 小鼠对疼痛的反应明显降低。同样,在炎症性疼痛模型中, $\alpha 7$ KO 比野生型小鼠表现出更强的痛觉增敏和异常疼痛,而 $\alpha 7$ KI 小鼠则相反。与来自转基因动物的结果类似,绝大多数受体激动剂实验支持 $\alpha 7$ nAChR 是镇痛的良好靶点,但也有个别报道指出:有些 $\alpha 7$ nAChR 激动剂不表现镇痛作用^[19]。可能的原因是不同激动剂存在选择性和效能差异,以及反复给药导致的受体脱敏。

有证据显示,脊髓上部的 $\alpha 7$ nAChR 参与产生镇痛效应^[20]。有趣的是,Gao 等^[19]报道,一种选择性 $\alpha 7$ nAChR 激动剂复合物 Q 在 50 mg/kg 注射剂量下出现了镇痛效应。由于复合物 Q 本是无法通过血-脑屏障的,这说明外周的 $\alpha 7$ nAChRs 可能也参与了镇痛效应的发挥。

$\alpha 7$ nAChR 激动剂的镇痛作用机制尚不完全清楚。研究认为可能与激活胆碱能抗炎通路有关^[18,21]。此外,有报道显示,有些 $\alpha 7$ nAChR 激动剂可以对抗脊髓的 5-羟色胺受体活性从而发挥镇痛作用。因为当机体发生损伤或炎症反应时,5-羟色胺 3 型受体被激活,可通过脊髓神经通路产生痛

感^[22]。鉴于此,一种具有该效应的 $\alpha 7$ nAChR 激动剂托烷司琼被运用到有纤维肌疼痛的患者身上,患者体内 $\alpha 7$ nAChRs 被激活的同时,5-羟色胺 3 型受体被抑制,从而起到了较好的镇痛效果^[23]。

2.3 $\alpha 9$ -和 $\alpha 10$ nAChR 现有证据显示, $\alpha 9\alpha 10$ nAChR 可能是慢性疼痛,特别是神经性疼痛的潜在作用靶点^[1]。慢性疼痛可由炎症性伤害性疼痛和神经性疼痛导致。而现有的药物对于神经性疼痛普遍效果欠佳。 α 芋螺毒素是从食肉海螺中提取的一类小肽,其中含有的 RgIA 和 Vc1.1 (或 ACV1) 是 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR 的选择性拮抗剂。在多种疼痛模型特别是神经性疼痛模型上,这 2 个小肽可发挥快速、长效的镇痛作用。比如 Vc1.1 在给药后 24 h 还能观察到镇痛效果,虽然此时血清中已几乎检测不到该物质。值得一提的是,RgIA 和 Vc1.1 还能加速受损神经功能的修复,其机制可能与免疫调节或炎症调节有关。由于在动物模型上的良好表现,Vc1.1 被快速推向临床试验。但遗憾的是,研发止步于 II 期临床试验。因为同期的一项研究显示,由于人和鼠单位点氨基酸的差异,导致 Vc1.1 对人型 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR 的阻断作用明显弱于鼠型。目前,科学家们已经新合成了一些对人型 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR 有更高亲和力的 α 芋螺毒素衍生物,以及一些非肽类的 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR 拮抗剂,如 ZZ-204G,这些新结构的拮抗剂也已证实对多种炎症性和神经性疼痛的动物模型有效,期待它们会有更好的临床表现。

2.4 $\alpha 5$ -和 $\alpha 3\beta 4$ nAChR 研究发现,有些 nAChRs 介导的小鼠镇痛模型中,小鼠体内并无 $\alpha 4$ 或者 $\beta 2$ 亚单位的 nAChR。因此,有人推测其他的 nAChR 亚单位也可能具有镇痛作用,例如,含 $\alpha 5$ 亚基的 nAChRs 和 $\alpha 3\beta 4$ nAChR^[24]。 $\alpha 5$ 亚基并不能单独发挥作用,它通常和 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 、 $\alpha 3\beta 2$ nAChR 亚单位协同发挥药理学作用。在使用烟碱镇痛治疗时,缺乏 $\alpha 5$ 亚基的小鼠相比野生型小鼠的镇痛效果弱^[24]。进一步研究表明,在对表达 $\alpha 5$ 亚基的小鼠进行基因敲除后,毒镖蛙素诱导的镇痛效果完全丧失。以上说明 $\alpha 5$ 亚基很有可能在镇痛效应中发挥了较大作用,但仍需要将其运用到临床前实验的疼痛模型中,从而验证这一观点。

$\alpha 3\beta 4$ nAChRs 亚单位在自主神经节中大量表达,对于该亚单位的研究较少,仅有研究证实,选择性拮抗剂芋螺毒素 AuIB 在烟碱介导的镇痛效应中不发挥作用^[25]。

2.5 nAChR 阳性变构调节剂 nAChR 阳性变构调节剂(positive allosteric modulators, PAMs)是一

种特定的分子,通过作用于变构位点从而增强激动剂的效价强度^[12]。它可以降低受体激活所需的能量,从而使 nAChRs 更易激活。PAMs 可分为两大类: I 型和 II 型。I 型主要增强受体的功能但不影响受体的去敏感化; II 型可以减少受体的去敏感化,从而延长受体的激活时间^[10]。

2.5.1 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 阳性变构调节剂 PAMs 给人们提供了激活 nAChRs 的新思路。NS9283 是一种 I 型 PAM,单独运用时对急、慢性神经性或炎症性疼痛并没有显著的镇痛作用。但将 NS9283 和 ABT-594 联合运用可显示良好的镇痛效果^[26, 27]。在临床前疼痛模型中,NS9283 能增强 ABT594 的镇痛效能,但并不增加催吐阈值^[28],这一点非常关键,说明 ABT594 的不良反应该得到了较好的控制。NS9283 和 ABT594 联合运用能够增加药物镇痛作用的治疗窗。

2.5.2 $\alpha 7$ nAChR 阳性变构调节剂 研究显示,以 $\alpha 7$ nAChR 为靶点的 II 型 PAM 比 I 型 PAM 在缓解疼痛方面更有优势^[10, 27]。该现象表明内源性的类胆碱信号可以诱导显著的受体去敏感化,如果对该信号传递的过程加以限制,那么就有可能抑制疼痛感受的神经冲动传入入脑。在损伤后 6 h 进行的疼痛测试中,II 型的 $\alpha 7$ PAM PNU-120596 在缓解疼痛方面显著优于 I 型的 $\alpha 7$ PAM NS-1738^[10]。Freitas 等^[29]通过小鼠甲醛实验证实,在向患有慢性疼痛的小鼠模型注射 PNU-120596 后,其伤害感受行为明显减弱,且减弱程度与剂量成正相关。此外,当 PNU-120596 和 $\alpha 7$ nAChR 激动剂胆碱共同注射时,伤害感受行为下降更为显著。依循这一思路,有人提出将 PNU-120596 和 $\alpha 7$ nAChR 激动剂联合运用,而不是 $\alpha 7$ nAChR 激动剂或 PAM 单独使用^[24]。

3 小结

简而言之,nAChRs 介导的镇痛效应是通过作用于分布在中枢或者外周神经的不同的 nAChRs 亚型来实现,不同的亚单位在镇痛方面各具特点。人们对 $\alpha 7$ 和 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs 的认识较多,对其余受体的研究还有待深入。虽然运用选择性 nAChRs 激动剂可以有效镇痛并较少出现类似于阿片类药物和烟碱的成瘾现象,但其严重的不良反应还是成为限制其发展的制约因素。PAMs 的发现和运用大大提升了人们对烟碱受体类镇痛剂的期望值,其与 nAChRs 亚型激动剂的联用在实验中被证明有效且不良反应较低,虽然这些研究还处于实验室研究阶段,但这对新型镇痛药的研发有重要意义。下一步

的研究重点应集中于 PAMs 和 nAChRs 亚型激动剂联合用药的有效性、安全性方面。当然,寻找高选择性和高效能的人型 nAChRs 激动剂也是该领域研究的热点之一。

【参考文献】

[1] Del Bufalo A, Cesario A, Salinaro G, *et al.* Alpha9 alpha10 nicotinic acetylcholine receptors as target for the treatment of chronic pain [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(38): 6042-6047.

[2] Woodcock J. A difficult balance——pain management, drug safety, and the FDA [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(22): 2105-2107.

[3] Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence [J]. *Clin J Pain*, 2008, 24(6): 469-478.

[4] Smith HS. Opioids and neuropathic pain [J]. *Pain Physician*, 2012, 15(3 Suppl): ES93-110.

[5] Corti C. A history of smoking [M]. Montana: Kessinger Publishing, 2007:112.

[6] Davis L, Pollock LJ, Stone T. Visceral pain [J]. *Surg Gynecol Obstetr*, 1932, 55: 418-427.

[7] Sahley TL, Berntson GG. Antinociceptive effects of central and systemic administrations of nicotine in the rat [J]. *Psychopharmacology*, 1979, 65(3):279-283.

[8] Garraffo HM, Spande TF, Williams M. Epibatidine: from frog alkaloid to analgesic clinical candidates. A testimonial to true grit! [J]. *Heterocycles*, 2009, 79: 207-217.

[9] Rupniak NM, Patel S, Marwood R, *et al.* Antinociceptive and toxic effects of (+)-epibatidine oxalate attributable to nicotinic agonist activity [J]. *Br J Pharmacol*, 1994, 113(4): 1487-1493.

[10] Umana IC, Daniele CA, McGehee DS. Neuronal nicotinic receptors as analgesic targets: it's a winding road [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(8): 1208-1214.

[11] Marubio LM, del Mar Arroyo-Jimenez M, Cordero-Erausquin M, *et al.* Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits [J]. *Nature*, 1999, 398(6730): 805-810.

[12] Nirogi R, Goura V, Abraham R, *et al.* $\alpha 4\beta 2$ * neuronal nicotinic receptor ligands (agonist, partial agonist and positive allosteric modulators) as therapeutic prospects for pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 712(1-3): 22-29.

[13] Rueter LE, Meyer MD, Decker MW. Spinal mechanisms underlying A-85380-induced effects on acute thermal pain [J]. *Brain Res*, 2000, 872(1-2): 93-101.

[14] Daly JW, Garraffo HM, Spande TF, *et al.* Alkaloids from frog skin: the discovery of epibatidine and the potential for developing novel non-opioid analgesics [J]. *Nat Prod Rep*, 2000, 17(2): 131-135.

[15] Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, *et al.* Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Science*, 1998, 279(5347): 77-81.

[16] Lynch JJ 3rd, Wade CL, Mikusa JP, *et al.* ABT-594 (a nicotinic acetylcholine agonist): anti-allodynia in a rat chemotherapy-induced pain model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 509(1): 43-48.

[17] Holladay MW, Wasicak JT, Lin NH, *et al.* Identification and initial structure-activity relationships of (R)-5-(2-azetidylmethoxy)-2-chloropyridine (ABT-594), a potent, orally active, non-opiate analgesic agent acting via neuronal nicotinic acetylcholine receptors [J]. *J Med Chem*, 1998, 41(4): 407-412.

[18] Alsharari SD, Freitas K, Damaj MI. Functional role of alpha7 nicotinic receptor in chronic neuropathic and inflammatory pain: studies in transgenic mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(8):1201-1207.

[19] Gao B, Hierl M, Clarkin K, *et al.* Pharmacological effects of nonselective and subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonists in animal models of persistent pain [J]. *Pain*, 2010, 149(1): 33-49.

[20] Bagdas D, Sonat FA, Hamurtekin E, *et al.* The antihyperalgesic effect of cytidine-50-diphosphate-choline in neuropathic and inflammatory pain models [J]. *Behav Pharmacol*, 2011, 22(5-6): 589-598.

[21] 刘献文, 张宗旺. 尼古丁镇痛作用机制的研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34(4): 368-370.

[22] Cordero-Erausquin M, Changeux JP. Tonic nicotinic modulation of serotonergic transmission in the spinal cord [J]. *Proc Natl Acad Sci(USA)*, 2001, 98(5): 2803-2807.

[23] Färber L, Stratz T, Brückle W, *et al.* Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia—a highly selective and competitive 5-HT₃ receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group [J]. *Scand J Rheumatol Suppl*, 2000, 113: 49-54.

[24] Ramirez-Latorre J, Yu CR, Qu X, *et al.* Functional contributions of alpha5 subunit to neuronal acetylcholine receptor channels [J]. *Nature*, 1996, 380(6572): 347-351.

[25] Jackson KJ, Sanjakdar SS, Muldoon PP, *et al.* $\alpha 3\beta 4$ * nicotinic acetylcholine receptor subtype mediates nicotine reward and physical nicotine withdrawal signs independently of the $\alpha 5$ subunit in the mouse [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 70: 228-235.

[26] Lee CH, Zhu C, Malysz J, *et al.* $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor positive allosteric modulation: an approach for improving the therapeutic index of $\alpha 4\beta 2$ nAChR agonists in pain [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(8):959-966.

[27] Uteshev VV. The therapeutic promise of positive allosteric modulation of nicotinic receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 727: 181-185.

[28] Zhu CZ, Chin CL, Rustay NR, *et al.* Potentiation of analgesic efficacy but not side effects: co-administration of an alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonist and its positive allosteric modulator in experimental models of pain in rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(8): 967-976.

征/急性髓系白血病[myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML)]。在一项单臂临床研究中,奥拉帕尼单独治疗有 gBRCAm 基因突变的晚期乳腺癌患者,已经确认在 298 例患者中有 6 例(2%)出现 MDS/AML;在另一项随机安慰对照试验中,136 例晚期乳腺癌患者中有 3 例(2%)出现 MDS/AML。在使用奥拉帕尼治疗的 2 618 名患者中有 22 名(1%)出现 MDS/AML,大多数病例(17/22)是致命的,使用该药治疗的患者可在 0.5~2 年的时间内继发 MDS/AML。所有患者前期都使用过铂化疗剂或其他 DNA 损伤剂。在使用奥拉帕尼治疗时,肺炎的发生率<1%,其中有死亡病例;如果在治疗过程中出现如呼吸困难、发热、咳嗽、气喘或放射性异常时,需要中断奥拉帕尼治疗;如果确诊是肺炎,则应停用奥拉帕尼。

此外,常见的不良反应包括:贫血、胃肠功能紊乱、食欲降低、恶心、呕吐、腹泻、乏力、咳嗽、便秘、水肿、背部疼痛、头晕、头痛、尿路感染、呼吸困难以及皮疹,发生率为 10%~20%。较少见的不良反应和实验室异常有:血红蛋白减少、白血球减少、血小板减少、淋巴细胞减少、肌酐增高、口腔发炎、周围神经病变、发热、低镁症、血糖增高、焦虑、抑郁、失眠、排尿困难、尿失禁、皮肤干燥、湿疹、瘙痒、高血压以及静脉血栓形成,发生率为 1%~10%。

6 规格与储存

奥拉帕尼的胶囊剂含有 50 mg 原料药,胶囊应存于 15~30 °C(不可高于 40 °C)的密闭容器中。

7 总结

传统治疗肿瘤细胞的模式,由于其靶点不明,抗肿瘤药物在杀死肿瘤细胞的同时,也严重损害了人体正常细胞;靶向治疗一直是人们向往的治疗肿瘤的理想方式。奥拉帕尼的出现为人类对靶向治疗肿瘤提供了武器,遗传性卵巢癌患者中 BRCA1/BRCA2 杂合突变,而其肿瘤细胞存在同源重组缺陷;PARP 抑制剂可对存在同源重组缺陷的肿瘤进行靶向治疗。PARP 抑制剂治疗肿瘤是一种新的治

疗方法,实验显示 BRCA2 的回复变异可导致 PARP 抑制剂的耐药性产生^[9,10],提示奥拉帕尼可合用其他抗肿瘤药物,以减少肿瘤细胞耐药性的产生。

【参考文献】

- [1] FDA. LYNPARZA [EB/OL]. [2014-12-19] (2015-02-02). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206162lbl.pdf.
- [2] Althaus FR, Richter C. ADP-ribosylation of proteins: enzymology and biological significance[J]. Mol Biol Biochem Biophys, 1987, 37(1):1-237.
- [3] Domchek SM, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. Oncogene, 2006, 25(43): 5825-5831.
- [4] Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, et al. BRCA1 controls homology-directed DNA repair [J]. Mol Cell, 1999, 4(4): 511-518.
- [5] Tutt A, Bertwistle D, Valentine J, et al. Mutation in BRCA2 stimulates error-prone homology-directed repair of DNA double-strand breaks occurring between repeated sequenced[J]. EMBO J, 2001, 20(17):4704-4716.
- [6] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy [J]. Nature, 2005, 434(7035):917-921.
- [7] Bundred N, Gardovskis J, Jaskiewicz J, et al. Evaluation of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the PARP inhibitor olaparib: a phase I multicentre trial in patients scheduled for elective breast cancer surgery [J]. Invest New Drugs, 2013, 31(4): 949-958.
- [8] Norris RE, Adamson PC, Nguyen VT, et al. Preclinical evaluation of the PARP inhibitor, olaparib, in combination with cytotoxic chemotherapy in pediatric solid tumors [J]. Pediatr Blood Cancer, 2014 61(1): 145-150.
- [9] Sakai W, Swisher EM, Jacquemont C, et al. Functional restoration of BRCA2 protein by secondary BRCA2-mutated ovarian carcinoma [J]. Cancer Res, 2009, 69(16):6381-6386.
- [10] Gilabert M, Launay S, Ginestier C, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) overexpression in human breast cancer stem cells and resistance to olaparib [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104302.

[收稿日期] 2015-02-02 [修回日期] 2015-04-29

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 312 页)

- [29] Freitas K, Negus SS, Carroll FI, et al. In vivo pharmacological interactions between a type II positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors and nicotinic agonists in a

murine tonic pain model [J]. Br J Pharmacol, 2013, 169(3): 567-579.

[收稿日期] 2015-01-07 [修回日期] 2015-05-05

[本文编辑] 陈静