

· 经验与教学 ·

一种抗精神病新药卡利拉嗪的受体作用模式介绍

周小东, 刘知源, 马 锐*

(解放军白求恩国际和平医院, 河北 石家庄 050800)

*通信作者: 马 锐, E-mail: marui256yy@tom.com)

【摘要】 本文目的是系统阐述新型抗精神病药卡利拉嗪(cariprazine)的神经受体主要作用模式。抗精神病药物治疗是临床生物干预的重要手段之一,在一定程度上可以影响疾病预后的发展趋势。新型药物的开发始终是科研人员不懈的追求。卡利拉嗪是 2015 年美国 FDA 批准上市的新药,有望被引入国内,本文对其进行介绍便于临床医生参考。

【关键词】 新型抗精神病药物;卡利拉嗪;受体作用模式

中图分类号:R749

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.02.017

Receptor action model of a new antipsychotic drug: cariprazine

Zhou Xiaodong, Liu Zhiyuan, Ma Rui*

(Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050800, China)

*Corresponding author: Ma Rui, E-mail: marui256yy@tom.com)

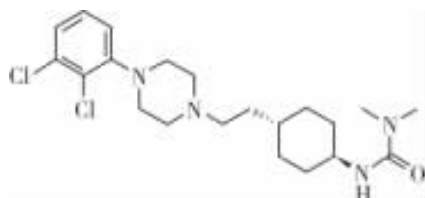
【Abstract】 The purpose of this paper is to systematically illustrate the main action mode of the neuroreceptors of the new antipsychotic drug cariprazine. Antipsychotic drug therapy is one of the important means of clinical biological intervention, which can affect the development trend of disease prognosis to a certain extent. The development of new drugs has always been the unremitting pursuit of researchers. As a new drug approved by US FDA in 2015, caliprazine is expected to be introduced into China, so its introduction is convenient for clinical reference.

【Keywords】 New antipsychotic drug; Cariprazine; Receptor action mode

卡利拉嗪(cariprazine)是一种新型抗精神病药物,商品名为 Vraylar,于 2015 年 9 月获 FDA 批准上市,用于治疗成人精神分裂症和双相障碍。该药由 Actavis 公司和 Gedeon Richter 公司生产,属于非典型抗精神病药之一,为多巴胺 D₃/D₂ 受体部分激动剂,对 5-HT_{1A} 受体也具有一定的亲和力。国内目前尚未接到允许使用的批准文件。相关资料提示该药的最大益处是可以改善精神分裂症患者的情感淡漠。因此,对于许多慢性患者而言,或许是可以作为选择的药物之一。本文介绍该药物主要的受体作用模式以供临床医生参考。

1 受体作用模式

1.1 卡利拉嗪的化学结构式



(trans-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexyl-amine hydrochloride, RGH-170 万方数据

188), 分子式: C₂₁H₃₂Cl₂N₄O; 分子量: 427.41。

1.2 卡利拉嗪的受体作用模式概要

研究表明该药对人脑组织中 D₃ 的亲合力是 D_{2L} 和 D_{2S} 受体的 10 倍左右(pKi 分别是 10.07、1.16 和 1.31), 与纯的 5-HT 受体拮抗剂相比, 该药对 5-HT_{2B} 受体也具有很高的亲和力(pKi9.24)^[1]。但是该药对人和鼠类海马中的 5-HT_{1A} 受体的亲和力却很微弱, 导致相应的生理效应也相对较弱。对人类 5-HT_{2A} 受体的影响力也比较弱(pKi1.73)。对组织胺 H₁ 和 5-HT_{2C} 受体的亲和力是中等和低度的影响(pKi 分别为 5.63 和 5.87), 提示该药因此类受体影响而导致的不良反应较轻微。研究结果显示, 卡利拉嗪对 DA 系统的影响不同于其他药物, 如氟哌啶醇^[1]。在[35S]GTPγS 结合试验中, 该药显示出明显的 D₂ 和 D₃ 受体拮抗效应, 但可以刺激肌醇磷酸的产生, 却在鼠科动物细胞中所表达的人类 D_{2L} 受体中又能拮抗因喹吡罗所诱导的肌醇磷酸的集聚。该药可以通过潜在性拮抗因 7-羟基-氢溴酸盐(7-OH-DPAT)诱导所致 CAMP 聚集的抑制, 而显现出针对 D₃ 受体部分激动效应。与阿立哌唑

相比,卡利拉嗪具有相似的 D_2 受体拮抗和较强的 D_3 受体的部分激动效应,大约为 3 ~ 10 倍。

1.3 卡利拉嗪对 DA 受体的部分激动和拮抗特点

卡利拉嗪所表现出针对 DA 受体有关的部分激动和拮抗特性依赖于患者治疗前 DA 功能状态。所以针对 D_2 和 D_3 受体所具有的部分拮抗和激动效应,尤其是对 D_3 受体有很强亲和力的卡利拉嗪就成为了抗精神病药物具有此类特性的唯一候选药物^[1]。目前多数抗精神病药物的研发,除了阻断 D_2 受体外,还关注其针对 D_3 受体的阻断效应。但是,目前所开发出的选择性 D_3 受体拮抗剂(如 SB-277011、S33084)在各种动物疾病模型中均未显示出治疗效应^[2]。

近来的人类脑影像学研究证实, D_2 受体必须被阻断或占位达 60% ~ 75% 才能发挥临床治疗效益^[3-4]。然而,根据 D_3 受体有关的功能、特性、分布情况形成了一种假设:在极为微量程度上(subnanomolar 级别)拮抗 D_3 受体的同时,再拮抗 D_2 受体(nanomolar 级别),这样或许可以开发出一种副反应较少并能改善认知功能的复方制剂,如 S33138 和 RG-15,实验显示具有一定的抗精神病作用,而且副反应轻微^[5]。卡利拉嗪并无 D_3 受体的拮抗作用^[5]。

Werner 等^[3-5]采用 D_2 受体部分激动剂治疗精神分裂症,如使用丙克拉莫(preclamol)和特麦角胺等,研究结果显示这些复方制剂只有部分或一过性的疗效。卡利拉嗪尚无针对 D_2 受体的整体激动效应,但有轻微的部分激动特性。与非典型抗精神病药阿立哌唑相比,该药是一种 D_2 受体的部分激动剂,但亲和力较弱^[5-6]。

1.4 卡利拉嗪对其他神经受体的影响情况

该药在体外实验中发现对其他几种受体(如 5-HT_{2B}、5-HT_{2A}、H₁ 受体),也具有一定程度的亲和力或部分激动效应(如针对 D_3 受体和 5-HT_{1A} 受体)。与卡利拉嗪较为单一的作用途径不同,阿立哌唑的作用机制更复杂^[6]。提示阿立哌唑与卡利拉嗪在受体作用模式上存在差异。

精神科医生认为一种高效的抗精神病药物还应该具有其他特点,如不良反应轻微且能改善认知功能,作用应该是在次纳摩尔级别上对 D_3 受体的亲和力以及在纳摩尔级别上对 D_2 受体的亲和力上产生^[6]。作为一种新型抗精神病药物——卡利拉嗪, 万方数据

其作用特点正是具有在次纳摩尔级别上对 D_3 受体的拮抗以及在纳摩尔级别上对 D_2 受体的部分激动特性。在目前的体外研究中,已经明确了卡利拉嗪对 DA 受体的结合特点和功能性质(如拮抗/激动性性质)以及与 D_3 / D_2 受体相关的信号途径^[6-7]。与已知的 D_3 / D_2 受体激动和拮抗剂、第一代抗精神病药物和非典型抗精神病药物,如阿立哌唑等比较,卡利拉嗪是目前临床上唯一一种具有 D_2 / D_3 受体的部分激动和拮抗特性的药物^[6-8]。

2 卡利拉嗪的体外受体作用和功能特点

2.1 体外研究卡利拉嗪对不同的 DA 亚受体的亲和力

研究显示,卡利拉嗪对人类 D_3 受体有皮摩尔级别(picomolar)的亲和力,在鼠中针对 D_{2s} 、 D_{2L} 、5-HT_{2B} 和 5-HT_{1A} 受体的选择性亲和力与在人类中比较,在次纳摩尔级别上分别是 6、8、7 和 31 倍,甚至在其他测试中可达 100 倍。卡利拉嗪与阿立哌唑在受体的影响方面有显著的区别,表现为针对 D_3 受体的选择性拮抗,而对 D_2 受体有更强的选择性亲和力,对其他受体的影响轻微^[7]。正是由于卡利拉嗪针对 D_3 受体的高度选择性影响,使其与联苯芦诺(2013 年被 FDA 批准临床使用的第二代非典型抗精神病药物)有所区别,后者属于 D_2 受体的部分激动剂,曾被报道过有一定的抗精神病作用。在鼠纹状体细胞膜配置中,由 D_2 和 D_3 受体激动剂[如多巴胺、普拉克索、阿朴吗啡、7-OH-DPAT、喹吡罗、(+)-PHNO 等]被充分绑定后形成 KEK293- D_2 和 CHO- D_3 细胞群。在这些研究中^[7-8],卡利拉嗪和阿立哌唑在浓度为 10 μ M 时并没有显示出 G-蛋白的活性。运用[35S]GTP γ S 结合技术发现阿立哌唑缺乏针对 D_2 受体的激动效应,这与报道的结果一致。 D_2 和 D_3 受体拮抗剂(如氟哌啶醇、L741626、SB-277011、奥氮平和利培酮等),卡利拉嗪和阿立哌唑都具有拮抗 DA 刺激[35S]GTP γ S 的结合效应。还有类似的报道认为阿立哌唑、SB-277011 和 L741626 等有针对 D_2 受体的拮抗和对 D_3 受体的选择性作用。在这些复合物的比较研究中发现,SB-277011 显示出很强的 D_3 受体选择性拮抗特性(约 100 倍),而卡利拉嗪针对 D_3 受体的选择性拮抗能力就较弱(约 2.4 倍)。针对[35S]GTP γ S 结合的拮抗性研究与卡利拉嗪和阿立哌唑对受体绑定亲和力观察结果也是一致的^[7]。

在 CHO 细胞群中人类 D_3 受体的表达,卡利拉

嗉显示出有部分激动特性,能强烈影响并抑制由毛喉素(forskolin)诱导的 cAMP 累积(E_{max})达 71%。阿立哌唑也显示出相似的内在特性,但只能达到 10 倍左右的程度^[8]。同时,研究也发现阿立哌唑有部分 D_3 受体的激动性质,但程度轻微得多。在功能测定中发现卡利拉嗉针对 D_3 受体有很强的潜在性和固有性的拮抗特性。另外,与 D_2 受体相比,卡利拉嗉显示出对 D_3 受体有选择性的拮抗力达 3 倍。反之,则是阿立哌唑的药理特性。体外受体结合实验和功能性研究的结果都清楚地显示出卡利拉嗉对 D_3 和 D_2 受体具有较高的、优先选择性的作用,这也说明了像卡利拉嗉以及阿立哌唑这样的化合物的作用机制都是依靠这种测试系统来论证的。卡利拉嗉和阿立哌唑都表现出在纳摩尔级别的程度上对人和鼠的 $5-HT_{1A}$ 受体的亲和力。两种化合物在运用鼠海马膜配体的[35S] GTP γ S 结合测试中都显示出较低的内在活性(E_{max} 38.6%)。在较高的剂量时,卡利拉嗉和阿立哌唑对鼠纹状体、嗅结节、前额叶皮层的血清素都具有逆转效应,提示对 $5-HT_{1A}$ 受体有部分激动特性^[8-9]。

2.2 体外研究卡利拉嗉对不同的 5-HT 亚受体影响情况

某些新型抗精神病药物可以导致木僵反应,被认为是为对 $5-HT_{1A}$ 受体的部分激动作用所致。神经生化研究资料提示,小剂量卡利拉嗉有体内 $5-HT_{1A}$ 受体的激动特性,可以极大地降低药物副作用、增强抗精神病效应;但剂量较大时,对 $5-HT_{1A}$ 受体的部分激动特性就会显示出一些副作用,如锥体外系症状。针对 $5-HT_{2A}$ 受体的亲和力被认为是第二代非典型抗精神病药物的一个重要特性。与目前非典型抗精神病药物如利培酮、奥氮平、氯氮平和阿立哌唑等相比,卡利拉嗉显示出 1~6 倍的低 $5-HT_{2A}$ 受体亲和力,说明该药有较弱的拮抗力(pKb 6.85)。而阿立哌唑对人类 $5-HT_{2A}$ 受体亲和力和拮抗潜力较卡利拉嗉更强,达到了 10~60 倍(分别是 PKI 8.75 和 PKb 7.72)。PET 扫描结果显示,阿立哌唑产生临床治疗效果的原因是针对 $5-HT_{2A}$ 受体的占位达到了 54%~60%^[9]。所以,认为卡利拉嗉发挥治疗效应的机理是通过影响 $5-HT_{2A}$ 受体的依据并不充分。

卡利拉嗉显示了对 $5-HT_{2B}$ 受体较强的亲和力以及纯粹的拮抗效益。阿立哌唑也显示出对 $5-HT_{2B}$ 受体有一定的亲和力。其他的一些非典型抗精神病药物,如奥氮平、氯氮平和利培酮,同样对这一受体有一定的亲和力。无论是卡利拉嗉还是阿

立哌唑,其抗精神病活性均是由于有 $5-HT_{2B}$ 受体的拮抗性质,同时可作用于 D_3 、 D_2 受体以及 $5-HT_{1A}$ 受体,但副反应的机制仍不十分清楚。与阿立哌唑比较,卡利拉嗉对组胺 H_1 受体和 $5-HT_{2C}$ 受体的影响弱于 10 倍左右;在豚鼠的气管细胞配体中,卡利拉嗉表现出对 H_1 受体有拮抗作用。因此,推测卡利拉嗉可导致镇静、体质量增加的几率较低^[9]。

3 卡利拉嗉体内研究显示的 DA 拮抗 - 部分性激动性质

3.1 体内研究卡利拉嗉对 D_2 受体的影响

卡利拉嗉和阿立哌唑在发挥抗精神病治疗效益,且剂量在安全范围内时,在猫体内纹状体、嗅结节以及额叶区域发现有中度的 DA 逆转和生物合成反应,说明对 D_2 受体有“常规的敏感性”。卡利拉嗉在两个区域中可以诱导 DA 产生最大程度的逆转反应,但仍低于利培酮、奥氮平和氟哌啶醇所导致反应的 2~3 倍左右。不同于利培酮、奥氮平或氟哌啶醇,卡利拉嗉和阿立哌唑这两种药物对猫的嗅结节比纹状体更易强化 DA 的逆转和生物合成反应。另外,阿立哌唑对 DA 的逆转和合成反应在嗅结节中的反应要强于纹状体。总之,卡利拉嗉与阿立哌唑类似,对纹状体和边缘系统中的 DA 神经递质系统的抑制低于其他抗精神病药物,如利培酮、奥氮平和氟哌啶醇等。这些都提示卡利拉嗉不容易导致锥体外系症状的出现。卡利拉嗉和阿立哌唑对 DA 系统的逆转和强化生物合成反应具有中等程度的影响^[10]。在 GBL 模型中,卡利拉嗉和阿立哌唑都显示出针对突触前自身受体的轻微的部分激动特性。而在 GBL 动物模型中,卡利拉嗉却能完全拮抗因阿扑吗啡对 D_2 受体充分激动而导致的 DA 生物合成的减少,而阿立哌唑只是部分拮抗。另外,在暴露于利血平的鼠中,卡利拉嗉具有部分抑制纹状体 DA 的合成能力,从而逆转控制水平。相反,较高剂量的阿立哌唑几乎达到完全的逆转。说明在体内试验中,卡利拉嗉比阿立哌唑有更强的 D_2 受体拮抗特性。

3.2 体内研究卡利拉嗉对 D_3/D_2 受体的影响情况

在受体结合试验中^[9-10],卡利拉嗉显示出较强的 D_3 和 D_2 受体亲和力,对 D_3 和 D_2 受体的影响,前者是后者的 10 倍左右。因此,卡利拉嗉与阿立哌唑、原生态型的 D_2 受体部分激动性的抗精神病药物以及其他典型或非典型抗精神病药物作用于 D_2

受体或 $D_2/5-HT_{2A}$ 受体拮抗剂都有着本质的区别。卡利拉嗪显示出相对明显的抗精神病作用,但对 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 和 H_1 受体的作用又相对较弱。利用测试/信号系统检测卡利拉嗪对 D_3 、 D_2 受体的拮抗性和部分激动特性,结果显示,卡利拉嗪有较强的对 D_3 受体的拮抗特性。在体内的神经生化试验中,卡利拉嗪与阿立哌唑作用类似,都表现出了对 D_2 受体的部分激动特性,这种特性的出现有赖于 DA 系统的低张力状态,高张力状态时则显示出拮抗特性,而对 D_2 受体表现出的拮抗特性比阿立哌唑强。对 D_2 和 D_3 受体潜在的拮抗和部分激动性,同时对 D_3 受体又具有较强的亲和力,这些内在特点决定了该药具有抗精神病特性的基础。

4 结 论

新型抗精神病药物的研发,除关注疗效以外,也需注意耐受性、不良反应和患者治疗的依从性^[11]。这些现象的发生有赖于药物针对不同受体产生不同影响的结果。本文介绍的新药卡利拉嗪具有 D_2 受体部分激动和 D_3 受体的亲和特性,优先作用于 D_3 受体,而且针对 D_3 受体的作用强度是 D_2 受体的 10 倍,同时又具有针对 $5-HT_{1A}$ 受体的激动效应。这些特点都是该药物有别于其他第二代抗精神病药物之处。

参 考 文 献

- [1] Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH - 188), a dopamine $D(3)$ receptor - preferring, $D(3)/D(2)$ dopamine receptor antagonist - partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 333 (1): 328 - 340.
- [2] Agai - Csongor E, Domány G, Nógrádi K, et al. Discovery of cariprazine(RGH - 188): a novel antipsychotic acting on dopam-

ine D_3/D_2 receptors[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(6): 3437 - 3440.

- [3] Werner FM, Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine [J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 20(11): 1657 - 1661.
- [4] Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinic utility of cariprazine in schizophrenia[J]. Ther Clin Risk Manag, 2013, 8(7): 319 - 325.
- [5] Roberts RJ, Findlay LJ, El - Mallakh PL, et al. Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 25(7): 1837 - 1841.
- [6] Gao Y, Peterson S, Masri B, et al. Cariprazine exerts antimanic properties and interferes with dopamine D_2 receptor β - arrestin interactions[J]. Pharmacol Res Perspect, 2014, 3(1): e00073.
- [7] Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double - blind, placebo - controlled, phase III trial[J]. J Affect Disord, 2015, 174(11): 296 - 302.
- [8] Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, et al. Cariprazine, a dopamine D_3 - receptor - preferring partial agonist, blocks phencyclidine - induced impairments of working memory, attention set - shifting, and recognition memory in mouse[J]. Psychopharmacology(Berl), 2013, 226(1): 91 - 100.
- [9] Altınba K, Guloksuz S, Oral ET, et al. Clinical potential of cariprazine in the treatment of acute mania[J]. Psychiatr Danub, 2013, 25(3): 207 - 213.
- [10] Seneca N, Finnema SJ, Laszlovszky I, et al. Occupancy of dopamine D_2 and D_3 and serotonin $5-HT_{1A}$ receptors by the novel antipsychotic drug candidate, cariprazine(RGH - 188), in monkey brain measured using positron emission tomography[J]. Psychopharmacology(Berl), 2011, 218(12): 579 - 587.
- [11] 高帅, 张瑜良, 蔡丽莉. 阿立哌唑联合奥氮平对精神分裂症患者体质量、糖脂代谢影响的研究[J]. 四川精神卫生, 2015, 28 (2): 127 - 130.

(收稿日期:2018 - 06 - 29)

(本文编辑:吴俊林)