

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.050

儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂临床应用进展*

高博闻 孙凡[△] 朱亮

(上海交通大学医学院药理学教研室 上海交通大学医学科学研究院 上海 200025)

摘要:多巴胺(DA)是脑内重要的神经递质,参与调控锥体外系的运动功能以及人类的精神活动,情绪反应,认知、思想、感觉、理解和推理能力。多巴胺在各条通路的增多或减少可以导致各种疾病。儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)参与代谢降解多巴胺。COMT抑制剂可以减慢DA的代谢,且可以延长左旋多巴(L-dopa)在体内的半衰期,达到治疗由于DA减少的相关疾病。COMT抑制剂主要有托卡朋和恩他卡朋,两者分别在1997年和1998年由FDA首次批准上市。2004年,由卡比多巴、左旋多巴和恩他卡朋组成的复方制剂Stalevo被重新投放市场。本文总结了COMT抑制剂目前在临床上的应用进展,如协助治疗帕金森病,抗抑郁,抗Ⅱ型精神失常和治疗神经痛。

关键词:多巴胺;儿茶酚-O-甲基转移酶;帕金森病;抑郁;Ⅱ型精神失常;神经痛

中图分类号:R969 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)05-982-04

Current Clinical Progress of COMT Inhibitor*

GAO Bo-wen, SUN Fan[△], ZHU Liang

(Department of pharmacology, College of Basic Medicine, Shanghai Jiaotong university, Shanghai, 200025, China)

ABSTRACT: Dopamine (DA) is an important brain neurotransmitter, which involved in the regulation of extrapyramidal motor function, as well as human mental activity, emotional response, cognition, thinking, feeling, understanding and reasoning ability. The increase or decrease of Dopamine in each pathway can lead to various diseases. Catechol-O-methyl transferase (COMT) is involved in the metabolic degradation of dopamine. COMT inhibitors can reduce the degradation of DA, and also can be extended to levodopa (L-dopa) half-life in vivo, so as to achieve treatment due to reduction of DA related diseases. COMT inhibitors include tolcapone and entacapone, respectively in 1997 and 1998 by FDA first approved listing. Carbidopa, levodopa and entacapone compounded preparation composed as Stalevo was back on the market in 2004. This paper summarizes current clinical progress of COMT inhibitor, such as assisting the treatment of Parkinson's disease, anti-depression, anti-schizophrenia and the treatment of neuralgia.

Key words: Dopamine; Catechol-O-methyl transferase; Parkinson's disease; Depression; Schizophrenia; Neuralgia

Chinese Library Classification(CLC): R969 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)05-982-04

COMT抑制剂主要有托卡朋和恩他卡朋。两者分别在1997年和1998年由FDA首次批准上市。2004年,由卡比多巴、左旋多巴和恩他卡朋组成的复方制剂Stalevo被重新投放市场^[1]。COMT抑制剂的临床应用自上世纪50年代以来一直局限在配合治疗帕金森(Parkinson's disease, PD)中。但近年来国际上出现不少对COMT抑制剂其他作用的研究,国内目前还没有对COMT抑制剂的临床应用进展的综述类文献。

多巴胺(Dopamine, DA)是脑内重要的神经递质。DA在大脑的运动控制、情感思维和神经内分泌方面发挥重要的生理作用。脑内DA能神经纤维主要投射至纹状体、广泛的边缘系统和新皮质,人类CNS主要存在4条DA通路,即黑质-纹状体、中脑-皮层通路、中脑-边缘通路和结节-漏斗通路。

儿茶酚-O-位甲基转移酶(catechol-O-methyl transferase, COMT),在体内作用是降解DA。酪氨酸在酪氨酸羟化酶(TH)作用下羟化形成二羟苯丙氨酸(DOPA),然后在L-芳香

氨基酸脱羧酶(AAD)作用下形成多巴胺(DA)。合成的DA储存于囊泡中,在突触前神经元去极化时,释放入突触间隙。DA在结合于线粒体外膜的单胺氧化酶(MAO)作用下脱氨基,形成二羟苯乙醛,继续氧化成二羟苯乙酸(DOPAC)、DA和DOPAC可被COMT甲基化,最终形成香草酸(HVA),经尿排出。COMT抑制剂可以减慢DA的代谢,且可以延长左旋多巴(L-dopa)在体内的半衰期,达到治疗由于DA减少的相关疾病。COMT抑制剂在临床上应用主要有:辅助左旋多巴治疗帕金森病,治疗神经痛,治疗抑郁和Ⅱ型精神分裂。

1 辅助治疗帕金森

帕金森病是老年性神经退行性疾病的其中之一。发病机制中的“多巴胺缺失”理论得到大多数学者认可。在纹状体和黑质水平,胆碱能和多巴胺能系统间的平衡对于锥体外系控制运动功能至关重要。在发病的过程中,主要是中脑黑质中的多巴胺

* 基金项目:上海市自然科学基金(12ZR1415700);上海市重点学科开放课题(S30201);

国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-007)

作者简介:高博闻(1991-),男,本科

△通讯作者:孙凡(1983-),女,博士研究生,研究方向:神经退行性疾病及药物干预, E-mail: amelie.sunfan@gmail.com

(收稿日期:2013-05-18 接受日期:2013-06-12)

神经元严重受损,出现特有的黑质多巴胺能神经元的特异性损伤^[2],导致多巴胺缺失,造成黑质-纹状体通路 DA 能神经功能减弱,而胆碱能神经功能相对占优势,导致肌张力增高等症状。左旋多巴(L-dopa)及其复方制剂是最常选用且最有效缓解症状的药物,但在长期应用后疗效会逐渐减退,大多数 PD 患者服用复方制剂 5-7 年后,会出现反应性运动波动和异动症等。COMT 抑制剂通过延长 L-dopa 半衰期,稳定血浆浓度使更多的 L-Dopa 进入脑组织,有效地延长了“开”的时间,增加患者对 L-dopa 的反应和减轻 L-dopa 引起的运动波动和异动症^[3]。循证学上证明了托卡朋比恩他卡朋效应更好^[4]。

1.1 机制

周围部分:①外源性左旋多巴在周围的多巴胺脱羧酶作用下生成多巴胺,当口服含有多巴胺脱羧酶抑制剂的左旋多巴时使左旋多巴以原型存在,不被脱羧。②周围组织(胃肠道,肝脏等)的 COMT 功能活跃,将左旋多巴转化为 3-氧甲基多巴,致左旋多巴原型入脑减少、在脑内脱羧形成的多巴胺减少,影响

疗效。若用脱羧酶抑制剂的同时加用 COMT 抑制剂 (COMT-I),封闭外周的 COMT,使左旋多巴不转化为 3-氧甲基多巴,则有更多的左旋多巴入脑、在脑内脱羧产生更多的多巴胺则提高疗效,见图 1A。中枢部分:①在脑内的 COMT 同样将脑内的左旋多巴转化为 3-OMD,COMT-I 可阻止其转化,有利于聚集较多的左旋多巴。②左旋多巴脱羧成为多巴胺后,COMT 可使多巴胺降解为 3-甲氧基酪胺(3-MT),COMT-I 可阻止其降解,而延缓多巴胺的代谢。③COMT 抑制剂可阻碍 COMT 将二羟基-苯-乙酸代谢为最终产物高香草酸(HAV),而延缓多巴胺的代谢。见图 1B。由上述可知,COMT 的代谢过程对多巴胺的影响至关重要它通过改变血浆左旋多巴动力学及延长其半衰期,不增加左旋多巴血浆峰浓度(Cmax),而增加其生物利用度,并减少左旋多巴高峰剂量出现的不良反应,从而减少左旋多巴长期治疗后产生的症状波动^[5]。

1.2 药动学

托卡朋,恩他卡朋吸收很快,但是首过效应明显。口服生物

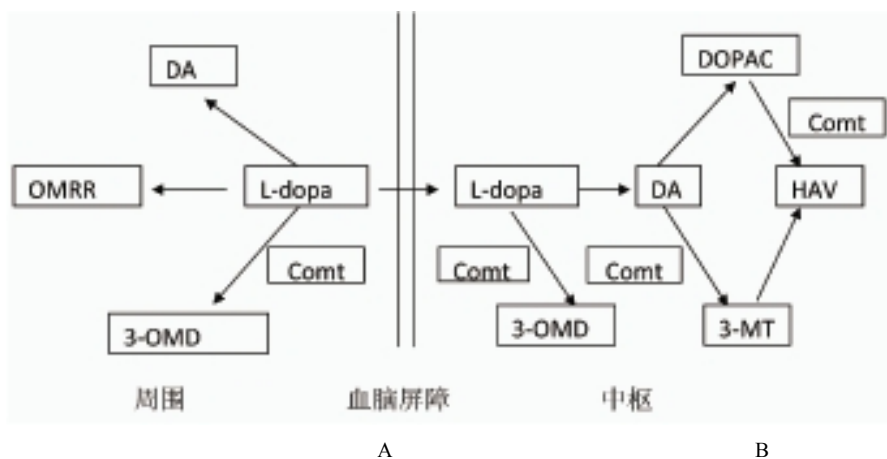


图 1 左旋多巴的代谢途径

Fig.1 a model of the metabolic pathway of L-dopa

Note; Dopamine (DA)= 多巴胺; Catechol-O-methyl transferase (COMT)= 儿茶酚-O-甲基转移酶;

Dihydroxy-phenyl acetic acid (DOPAC)=3,4 二羟基苯乙酸; Homovanillic acid; homovanillic acid (HAV)= 高香草酸; levodopa(L-dopa)= 左旋多巴;

3-methoxytyramine (3-MT)=3-甲氧基酪胺; 3-O-metheldopa (3-OMD)=3-氧甲基多巴; Other metabolism pathway (OMRR)= 其他代谢途径

表 1 各类药物单剂量经口给药的主要药代学参数

Table 1 Main pharmacokinetic parameters of three compounds by single oral dose

Compound and oral dose	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC∞(μg/mL)	t1/2β(h)
Tolcapone				
50 mg	2.4	1.2	5.7	1.7
100 mg	4.6	1.7	12.2	2.0
200 mg	6.3	1.8	18.5	2.1
Entacapone				
100 mg	1.1	0.6	0.7	1.6
200 mg	1.8	0.7	1.6	3.4
Nebicapone				
50 mg	2.7	0.5	4	2.4
100 mg	4.1	1.5	7.4	2.9
200 mg	5.9	2.0	16.0	2.0

利用度约为: 恩他卡朋 35%, 托卡朋 60%。最大血浆浓度在 0.5-2 小时内达到。半衰期很短, 在 1.6-3.4 小时内。单剂量经口给药的主要药代学参数如表 1^[6]。托卡朋和恩他卡朋主要在肝脏代谢, 主要被葡萄糖苷化。托卡朋在血浆中有小部分被甲基化, 从而有很长的半衰期, 可能导致在人体内聚集。但是在长期用药过程中, 只有很少的甲基化的代谢出现。恩他卡朋在人体内不被甲基化。少部分代谢途径包括氧化和还原反应等。在血浆中, 恩他卡朋唯一的代谢物为 Z 异构体。Z 异构体是一种有活性的代谢物, 占总生物利用度, 即 AUC 的 5%。恩他卡朋 10% 在尿中排泄, 90% 在粪便中排泄, 仅 0.2% 在尿中以原型药物排出。

1.3 药效学

在临床试验中, COMT 被抑制的程度通常通过测定红细胞 S-COMT 的活性来评估。所有 COMT 抑制剂在一种剂量依赖性和可逆的方式中减少红细胞的 S-COMT 的活性。口服 100 mg 和 200 mg 的托卡朋后, 最多抑制 72% 和 80% 的 COMT。在服用 200 mg 的托卡朋 18 小时后 COMT 的活性降到基线。在口服 200 mg 的恩他卡朋后最多抑制 65% 的 COMT, 此酶在 8 小时内会恢复所有活性^[7]。

1.4 COMT 抑制剂对 L-dopa 代谢的影响

恩他卡朋和托卡朋对红细胞 COMT 活性的抑制程度和持续时间呈剂量依赖性, 它们可以抑制左旋多巴生成 3-OMD, 从而增加左旋多巴的 AUC, 可以延长左旋多巴的血浆半衰期一倍左右, 使其血浆浓度保持稳定, 而不增加它的峰浓度 (Cmax) 和达峰时间 (Tmax)。但是当 COMT 抑制剂的剂量大于 200 mg 可能不会升高 (或者可能减小) 左旋多巴的生物利用度。COMT 抑制剂与 DDC 合用时能更好地增加左旋多巴疗效, 但它作为 PD 治疗的辅助药物需与左旋多巴合用, 本身并无单独的治疗作用。COMT 抑制剂另一个好处是可以减少左旋多巴胺治疗中产生的过多的同型半胱氨酸^[8]。

1.5 COMT 抑制剂对 PD 病人睡眠的影响

近年来有研究表明长效儿茶酚 -O- 甲基转移酶 (COMT) 抑制剂托卡朋提高患有晚期 PD 患者睡眠质量, 减少白天嗜睡。帕金森氏症患者大部分患有睡眠障碍^[9]。原因包括原发性的睡眠 - 觉醒失调, PD 症状, 药物引起的失眠等。患者最常见的表现是夜间觉醒次数增多, 更进一步的表现是白天的嗜睡。PD 患者经常有白天过度嗜睡的现象。夜间的 PD 症状不仅局限于运动不能和震颤, 而且包括疼痛, 抑郁和自主障碍。虽然给予左旋多巴胺可以改善睡眠的间断, 但即使是在睡前缓慢释放左旋多巴制剂也不能提供足够的下半夜的多巴胺。相比之下, 托卡朋较长的半衰期很可能提供晚间左旋多巴足够的生物利用度, 而且具有很好的耐受性和安全性^[10]。

1.6 副作用

COMT 抑制剂引起的副作用主要是与 L-dopa 有关的多巴胺的副作用。临床研究资料显示, 大于 5% 的病人出现剂峰运动障碍, 幻觉, 但这些副作用都比较缓和。在治疗帕金森病人时如果联用恩他卡朋会解决由左旋多巴引起的同型半胱氨酸的升高^[11]。长期应用 COMT 抑制剂所致的非 DA 的副作用有主要是腹泻, 其原因不明。

2 治疗神经痛

硝替卡朋, 另一种 COMT 抑制剂, 通过小鼠实验证明可以缓解神经痛的症状。神经痛是由于神经系统受损或障碍引起的比其他疼痛更难以治愈的疼痛。Kambur O 用被结扎脊髓神经 L5-6 的被麻醉的小鼠来制造神经痛模型。实验表明给予硝替卡朋的小鼠相比对照组的小鼠更能抵抗机械痛和冷疼痛刺激, 疼痛提高了 80-95%^[12]。硝替卡朋还被证明可以缓解以糖尿病引起的神经痛的小鼠模型。原因是硝替卡朋可以降低这些有糖尿病的小鼠的脊髓后角的宽动态范围神经的自发性的活性。另外, 硝替卡朋的抗氧化作用可以产生抗痛觉的作用, 原因是临床相关浓度下的硝替卡朋可以清除活性氧和一氧化氮, 还可以防止脂质的过氧化反应^[13]。而在一些神经痛的动物模型中, 自由基的清除可以降低的 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体 (NMDA receptor) 磷酸化。NMDA 受体与中枢的感觉, 痛觉过敏等有关^[14], 而且很多研究都表明氧化应激在神经痛和其他持续性疼痛有关。

3 抗抑郁

COMT 抑制剂在抗抑郁方面同样也有作用。抑郁症目前认为的因素之一是单胺能神经通路信号异常, 即 5-HT、去甲肾上腺素和多巴胺功能不足与抑郁症的关系密切。Moreau JL 利用 CMS (慢性轻度刺激) 诱导的快感缺失的老鼠模拟抑郁状态的模型证明了 COMT 抑制剂可以缓解此类病。把一组老鼠经过 19 天的暴露在一系列的间歇性的, 不可预知的, 轻度的刺激后, 它们的快感刺激阈值大大上升, 直到 12 天后才会恢复, 期间这种状态称为“无法快乐”的状态。而另一组托卡朋 (10 或 30 mg/kg, 每日两次) 治疗的小鼠没有出现“无法快乐”的状态, 它们的刺激阈值没有很大的改变。这个实验显示这种选择性的, 可逆性的 COMT 抑制剂可能是一种抗抑郁的创新性的药物, 但是要用于临床还需要更多的研究和试验^[15]。

4 精神分裂

精神分裂的病因是大脑额叶前部皮质病变, 即此处多巴胺信号的异常^[17]。II 型精神分裂往往是由于 DA 不足导致。COMT 抑制剂, 如托卡朋, 可以进入血脑屏障, 有 60% 的生物利用度, 其在脑中的浓度是血浆中浓度的 1%。在 27 mg/kg 的剂量下在 30 分钟内可以抑制 70% 的 COMT 活性。托卡朋被认为可以特异性得增加额叶前部皮质的 DA, 它对前额叶中的去甲肾上腺素影响较小。COMT 抑制剂耐受性很强, 但是服药的不持续性可能导致需要量的增加^[18]。托卡朋在临床试验中作为常规抗精神分裂的辅助治疗显示了很好的改善精神分裂的结果。口服 200mg 的托卡朋在 17 个精神病患者中改善了感觉门控和工作记忆^[19]。托卡朋在正式用于临床之前还需要大量的试验, 如功能, 副作用, 适用者的年龄, 性别, 急性或慢性等^[20]。

5 总结和展望

COMT 抑制剂目前主要的临床应用是辅助左旋多巴治疗帕金森病, 它可以延长血浆中 L-dopa 的半衰期, 改善 PD 病人的运动功能障碍。其效应快, 可迅速缓解症状, 是理想的抗 PD 辅助药物。但在长期应用中的副作用有待进一步研究。COMT 抑制剂在治疗神经痛, 抗抑郁, 治疗精神分裂的效果仍然在研

究阶段,它的功能,药效学,药动学,副作用,药物相互作用都需要进一步研究。由于 COMT 抑制剂主要影响 DA 的代谢,而 DA 在体内的作用有多条通路,每条通路有其不同方面的效应,所以在应用时怎样避免产生与 DA 其他通路相关的副作用是我们需要研究的课题。

参考文献(References)

- [1] Han Y, Chen J, Tian SY. COMT inhibitors: a new kind of medicine for treating Parkinson's disease[J]. Foreign Medical, 2000, 21(1): 33-35
- [2] Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine Parkinson's-divergent causes convergent mechanisms[J]. Science, 2004, 304(15): 1120-1122
- [3] Marin C, Obeso JA. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in preclinical models as adjuncts of L-dopa treatment [J]. Int Rev Neurobiol, 2010, 95(12): 191-205
- [4] Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease [J]. CNS Neurosci Ther, 2008, 14(1):83-93
- [5] Yuan LJ, Ji LW. Pharmacology and clinical evaluation of a new anti-parkinson agent entacapone [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2007, 16(22): 171-174
- [6] Maria JB, P. Nuno P, Lu s A. Catechol-O-methyltransferase and Its Inhibitors in Parkinson's Disease [J]. CNS Drug Reviews, 2007, 13(23): 352-379
- [7] Kaakkola S. Problems with the present inhibitors and a relevance of new and improved COMT inhibitors in Parkinson's disease[J]. Int Rev Neurobiol, 2010, 95(43):207-225
- [8] Thomas M, Dirk W, Siegfried M. Inhibition of catechol-O-methyltransferase modifies acute homocysteine rise during repeated levodopa application in patients with Parkinson's disease [J]. Naunyn-Schmied Arch Pharmacol, 2011, 383(74):627-633
- [9] Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S. Sleep and parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies [J]. Mov Disord, 2012, 1002(11):251-257
- [10] Georg Ebersbach, Kirsten Hahn, Michael Lorrain, et al. Tolcapone improves sleep in patients with advanced Parkinson's disease (PD) [J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2010, 51(22):125-128
- [11] Neurol N. Safety and tolerability of adjunctive tolcapone treatment in patients with early Parkinson's disease [J]. Psychiatry, 2007, 78(12): 944-948
- [12] Muller T, Muhlack S. peripheral COMT inhibition prevents levodopa associated homocystein increase[J]. J Neural Transm, 2009, 116(10): 1253-1256
- [13] Kambur O, M nnist PT, Pusa AM, K enm ki M, et al. Nitecapone reduces development and symptoms of neuropathic pain after spinal nerve ligation in rats[J]. Eur J Pain, 2011, 15(7):732-740
- [14] Anne T, Pekka TM. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacogenetics and Genomics, 2012, 12(21):670-675
- [15] Mehta AK, Halder S, Khanna N. Role of NMDA and opioid receptors in neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve in rats[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2012, 23(2):49-55
- [16] Gallagher DA, Schrag A. Impact of newer pharmacological treatments on quality of life in patients with Parkinson's disease [J]. CNS drug, 2008, 22(7):563-586
- [17] Lopez GP, Young EL, Molero SP. Impact of COMT genotype on cognition in schizophrenia spectrum patients and their relatives[J]. Psychiatry Res, 2012, 12(23):544-546
- [18] Apud JA, Weinberger DR. Treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia: potential role of catechol-O-methyltransferase inhibitors[J]. CNS Drugs, 2007, 21(7):535-557
- [19] Giakoumaki S, Tsapakis EM, Roussos P, et al. Single dose tolcapone administration improves working memory and sensorimotor gating in psychotic patients[J]. Schizophr Res, 2010, 117 (2):263-266
- [20] Panos B. Tolcapone, COMT polymorphisms and pharmacogenomic treatment of schizophrenia [J]. Pharmacogenomics, 2011, 12 (4): 559-656