

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.10.037

· 专论与综述 ·

NK1 受体拮抗剂的应用研究进展 *

刘祥超 周 恒 詹晓平 刘增路 毛振民[△]

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要: 神经激肽中 P 物质是中枢神经系统最重要的神经递质之一,通过与其最主要的受体 NK1 受体结合在多种疾病的病理过程中发挥作用。NK1 受体拮抗剂近年来在临床上应用广泛,不仅能治疗化疗引起的恶心、呕吐,而且在缓解抑郁,抗肿瘤,治疗急性尿失禁方面都显示有很好的疗效。本文就近年来 NK1 受体拮抗剂的应用研究进展进行综述。

关键词: P 物质; NK1 受体; NK1 受体拮抗剂; 应用

中图分类号: R971 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2015)10-1938-05

The Application of NK1 Receptor Antagonists: Research Advances *

LIU Xiang-chao, ZHOU Heng, ZHAN Xiao-ping, LIU Zeng-lu, MAO Zhen-min[△]

(School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT: Substance P is one of the most important neurotransmitter in the nervous system. It plays an important role in the pathological process of many diseases through combining with its main receptor: NK1 receptor. The antagonists of NK1 receptor that are widely used in recent clinical treatments can not only be used in the treatment of CINV, but also have excellent effects on antitumor, antidepressant and treating UUI. In this review, the relevant study results in this field are described.

Key words: Substance P; NK1 receptor; NK1 receptor antagonist; Application

Chinese Library Classification(CLC): R971 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2015)10-1938-05

P 物质(Substance P, SP)是中枢神经系统中研究最多的神经递质之一。它通过选择性地作用于 NK1(Neurokinin 1, NK1)而发挥药理活性。NK1 受体是三种速激肽受体(NK1, NK2 和 NK3)中的一种,在哺乳动物的神经系统,脊髓和外周组织中广泛存在。大量的临床前和临床试验数据已经将 NK1 受体/P 物质作用体系与一系列病理情况相联系,这些病理情况包括:疼痛、偏头痛、哮喘、恶心、炎症性肠道综合症、癌症、尿失禁、焦虑以及抑郁等。

自 90 年代发现非多肽类 NK1 受体拮抗剂以来,研究者一直在努力研发药用 NK1 受体拮抗剂,并试图将其从临床试验带向市场。迄今为止,阿瑞匹坦是第一个,也是唯一一个获得 FDA 批准的 NK1 受体拮抗剂,用于治疗化疗引发的急性和迟发性恶心呕吐反应。自阿瑞匹坦上市之后,有关 NK1 受体拮抗剂的研究越来越多,已报道的一些 NK1 受体拮抗剂的临床前数据也非常令人欣慰,许多已经进入临床研究阶段。本文就近年来 NK1 受体拮抗剂的应用研究进展进行综述。

1 P 物质与 NK1 受体的结构

1.1 P 物质的结构

Von Euler et al. 在 1930s 从马的脑部和肠部的提取物中首次鉴定出 P 物质^[1]。他们发现这种物质同时拥有使平滑肌收缩和血管舒张的功能。经过 70 年的研究,这个由 11 个氨基酸组

成的多肽可能是神经激肽中被理解最充分的一个。P 物质是哺乳类速激肽众多成员之一,速激肽其羧基端都有一个共同的氨基酸序列,其序列为: Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂(X 是芳香族氨基酸(酪氨酸或苯丙氨酸)或疏水性氨基酸(缬氨酸或异亮氨酸)),P 物质的结构见图 1^[2]。速激肽这个词是 1970 年代创造的,专门用来描述与神经激肽相关的平滑肌收缩过程^[3]。其中 P 物质,神经激肽 A(neurokinin A, NK-A)和神经激肽 B(NK-B)被研究的最多。P 物质在中枢神经系统(CNS)和外围神经系统中分布最广泛,最丰富^[4]。

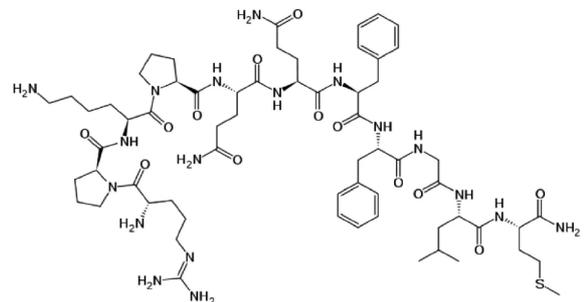


图 1 P 物质结构

Fig. 1 Structure of Substance P

P 物质被首次发现后,研究者在脊髓背角发现了高浓度的 P 物质,因此这种神经激肽被认为主要参与疼痛的传导^[5]。支持

* 基金项目: 国家科技重大新药创制专项(2010ZX09401-404)

作者简介: 刘祥超(1988-),男,硕士,主要研究方向:抗肿瘤药物研发, E-mail: lxc2010@sjtu.edu.cn

△ 通讯作者: 毛振民,男,教授,主要研究方向:抗肿瘤药物研发, E-mail: zmmao@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2014-08-30 接受日期:2014-09-23)

该神经激肽参与伤害感受的证据主要有两个:第一个是该神经激肽的受体 NK1 受体在被认为参与疼痛传导的解剖部位有表达;第二个是 NK1 受体拮抗剂以协同作用的方式抑制 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)介导的疼痛传导^[6]。自这段早期发现之后,更多的研究证实了 P 物质在机体对各种刺激如:炎症,紧张以及呕吐等作出反应的调节过程中都起到了作用^[7]。

1.2 NK1 受体的结构

P 物质主要是通过 P 物质受体实现其对各种功能调节的, P 物质受体又称速激肽受体,包括 NK1、NK2、NK3 三种受体, P 物质与 NK1 受体的结合能力最大,因而将 NK1 受体特称为 P 物质受体。

NK1 受体由 407 个氨基酸残基组成,含 7 个 α 螺旋的疏水跨膜区。胞外的 N 端是糖基化位点,胞内的 C 端是磷酸化位点。NK1 受体广泛存在于中枢和周围神经系统,分布于神经元,脑干,血管内皮细胞,肌肉,胃肠道,泌尿生殖道,肺组织,甲状腺和各种免疫细胞中^[8]。

当 NK1 受体与其配体 P 物质结合后,通过 G 蛋白与磷脂酰肌醇二磷酸第二信使系统相联系,并通过三磷酸肌醇作用于膜上的钙离子通道,引起膜电位的去极化和蛋白激酶活性的改变,进而参与疼痛和应激信号,在炎症反应和平滑肌收缩过程中发挥复杂的生理功能^[9]。

NK1 受体拮抗剂在治疗呕吐,焦虑,抑郁,炎症和疼痛等疾病上都有不错的治疗效果^[10]。2003 年,美国 FDA 批准了默克公司的 Emend 用于治疗化疗引发的恶心和呕吐反应(CINV)。这证实了 NK1 受体拮抗剂的临床应用价值,并大大刺激了该领域的进一步研究开发工作。

2 NK1 受体拮抗剂的应用进展

2.1 NK1 受体拮抗剂在止吐中的临床应用

阿瑞匹坦是 NK1 受体拮抗剂这类新化合物中第一个商业上可获得的药物^[11],于 2003 年在美国上市。阿瑞匹坦通过阻断 P 物质与大脑神经细胞中相应的受体作用,从而治疗由细胞毒性化疗药物引起的急性和迟发性恶心呕吐反应^[12]。此外,在联合用于治疗化疗引起的恶心和呕吐反应时,阿瑞匹坦还可以增强 5-HT 受体拮抗剂昂丹司琼和皮质类固醇地塞米松的治疗效果^[13]。阿瑞匹坦以胶囊的形式口服使用。在体内主要由 CYP3A4 酶代谢,少量通过 CYP1A2 酶和 CYP2C19 酶代谢。阿瑞匹坦的 7 种代谢产物,已经在人体血浆中检测到,其生物活性微弱。阿瑞匹坦可以适度地抑制 CYP3A4 酶,因此会增加体内同时服用的其他通过 CYP3A4 代谢的药物的浓度。阿瑞匹坦在治疗化疗引发的副作用上,最大的优势是它能成功地拮抗 NK1 受体,同时对其他如 5-HT,多巴胺,皮质类固醇等受体几乎无结合能力。

福沙匹坦(Fosaprepitant)是阿瑞匹坦的前体药物,通过静脉注射服用。临床研究显示,注射福沙匹坦 115 mg 与口服阿瑞匹坦胶囊 125 mg 呈生物等效性^[14],目前用于防治由中等催吐和严重催吐抗癌药在化疗(包括大剂量顺铂)初始或反复用药时引起的急性和迟发性恶心和呕吐^[15],主要用于改善对阿瑞匹坦口服耐受性不良的个体病例。

卡索匹坦(Casopitant)是新一代高选择性的 NK1 受体拮抗

剂^[16]。在中度 CINV 试验中,使用 150 mg 卡索匹坦并加地塞米松和昂丹司琼的患者 85%产生完全疗效反应,而仅使用地塞米松和昂丹司琼的患者中 70%有效($P<0.05$)。在重度 CINV 试验中,使用 100 mg 卡索匹坦并加用地塞米松和昂丹司琼的患者 86%产生完全疗效反应,而仅使用地塞米松和昂丹司琼的患者 60%有效($P<0.05$)^[17]。综合性临床数据显示,卡索匹坦的疗效优于单用昂丹司琼,与昂丹司琼及地塞米松合用可明显改善由于化疗导致的重度恶心和呕吐,可用于口服和静脉注射,且安全性较好^[18]。目前该药仍在进行临床试验中。

马罗匹坦(Maropitant)是由 Zoetis 公司开发的一类用于治疗狗的晕动症和呕吐反应的 NK1 受体拮抗剂。2007 年, FDA 批准该药用于狗上,最近增加新的适用范围,批准其用于猫的晕动症和呕吐反应。Bonnie 等人^[19]还报道了其预防术前服用二氢吗啡所引发的呕吐反应上的疗效。

维替匹坦(Vestipitant)也是 GSK 正在研发的另一种选择性 NK1 受体拮抗剂,其具有开发成止吐药和抗焦虑药的潜力,另外也有报道用于联合治疗耳鸣。

2.2 NK1 受体拮抗剂在抗肿瘤中的临床应用

大量的研究已经报道了 P 物质和 NK1 受体在癌症中的作用^[20]。P 物质和 NK1 受体已经在肿瘤细胞以及肿瘤血管内和周围检测到^[21]。P 物质可以诱发普通细胞和肿瘤细胞的有丝分裂,保护后者不凋亡,同时控制肿瘤细胞的迁移^[22]。这在治疗肿瘤中是非常重要的,因为超过 90%的癌症死亡病例不是来自于原发肿瘤,而是来自于转移性肿瘤的扩增。更重要的是,现在已有报道,肿瘤细胞迁移至大脑的过程可能是 P 物质介导完成的^[23]。

Miguel Munoz 等人^[24]假设这个过程是:首先 P 物质与 NK1 受体结合, P 物质诱发肿瘤细胞的增殖,迁移以及血管的新生,而 NK1 受体拮抗剂可以抑制肿瘤细胞的增殖,阻断肿瘤细胞的迁移活性并显示出抗血管生成活性。

Miguel Munoz 等人^[25]也第一次证实 NK1 受体拮抗剂阿瑞匹坦在体外有抑制人类神经胶质瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、胰腺肿瘤、喉肿瘤、胃肿瘤及大肠肿瘤等细胞株生长的活性。作为 NK1 受体拮抗剂,其抗肿瘤活性依赖于给药剂量。作用机制是通过阻断所有肿瘤细胞株的 NK1 受体,抑制 DNA 合成以及由分裂素激活蛋白酶介导的细胞扩散。此外非多肽类 NK-1 受体拮抗剂 L-733,060 和 L-732,138 被报道具有抗肿瘤活性,其中 L-732,138 的活性是 L-733,060 的 3 到 5 倍^[26]。

2.3 NK1 受体拮抗剂在抗抑郁和抗焦虑中的临床应用

NK1 受体拮抗剂可能单独用来治疗抑郁症效果不够好。例如,用于治疗 CINV 的阿瑞匹坦在早期的一些临床研究实验中显示出一定程度的抗抑郁效果。但在随后的 III 期临床中,发现其抗抑郁效果与安慰剂组无显著区别,遂停止了其抗抑郁方面的研究。由于 NK1 受体拮抗剂间接地调节了 5-HT 作用^[27]并减弱了突触前 5-HT_{1A} 受体功能,就很有可能增强抗抑郁药(SSRIs)的作用。在小鼠的强迫游泳实验(Forced swimming test, FST)中,化合物 GR205171(图 2)作为一种选择性可透过血脑屏障的 NK1 受体拮抗剂选择性地增强了两种抗抑郁药:西酞普兰和帕罗西定的抗抑郁活性。因此将 NK1 受体拮抗剂和 SSRIs 联合起来用于治疗抑郁症可能成为一种新的治疗手段。然而联合用药也有许多潜在的问题需要克服,包括两种组分的药代动力学特性不同,药物与药物相互作用导致的风险,副作

用的增强,以及药代动力学上的相互作用。能够取代并规避这些潜在问题最好的办法就是研发一个化合物既具有 5-羟色胺重吸收抑制作用又具有 NK1 受体拮抗作用。2002 年, Ryckmans 等人^[28]描述了一系列苄基-苯乙基哌啶衍生物可同时作为 NK1 拮抗剂和 SERT(血清素再摄取载体)抑制剂。这个系列中,化合物 1(图 2)在动物模型中显示的口服抗抑郁活性最好。

在这个基础上, Yong-Jin WU 等人^[29]以与帕罗西定结构相似的化合物 2(图 3)为先导化合物,进行药物化学研究。最终确定化合物 2 和化合物 3(图 3)是此类化合物中最具潜力的。化合物 2 和 3 在沙鼠 FST 中的行为研究显示了 NK1 受体拮抗剂/SERT 抑制剂在治疗抑郁症上的潜力。有关此类 NK1 受体拮抗剂/SERT 抑制剂更进一步的构效关系研究还在进行中。

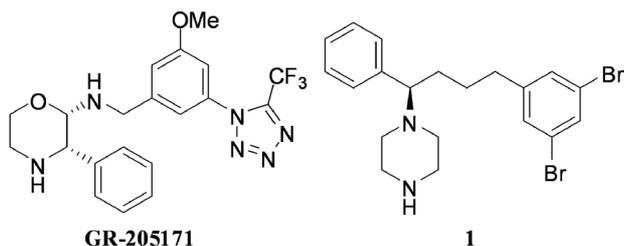


图 2 化合物 GR-205171 和 1 的结构

Fig. 2 Structures of Compound GR-205171 and 1

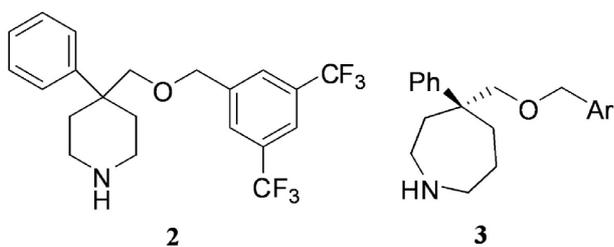


图 3 化合物 2 和 3 的结构

Fig. 3 Structures of Compound 2 and 3

另一方面,在 GSK 发现 casopitant(图 4)之后,研究人员就开始去验证其在临床上抗抑郁的效果,并设计研发了这种 NK1 受体拮抗剂的类似物,最终发现了化合物 4(图 4)^[30]。化合物 4 (orvepitant) 作为一种新的在体内和体外都有着良好的透过血脑屏障能力的 NK1 受体拮抗剂,在沙鼠拍脚 (Gebril foot tapping, GFT) 试验(长达 24 小时)中显示出持久的药理活性,并在受人威胁的绒猴和沙鼠社交接触模型中显示出抗焦虑活性。相对于卡索匹坦设计的 γ -内酰胺紧凑结构,化合物 4 显示出更好的临床前药代动力学特性。基于化合物 4 有利的药代动力学特性和可开发性,已将其选作候选药物并计划进行临床研究。

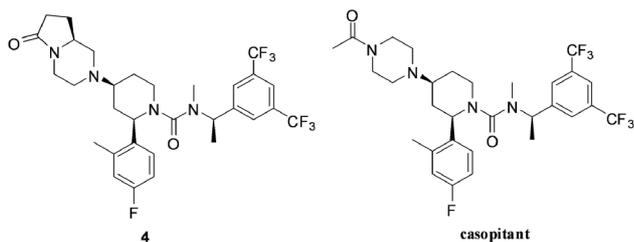


图 4 化合物 4 和 Casopitant 的结构

Fig. 4 Structures of Compound 4 and Casopitant

2.4 NK1 受体拮抗剂在治疗急性尿失禁中的临床应用

2003 年 Merck 揭露的阿瑞匹坦临床 IIa 期研究结果显示其在治疗急性尿失禁(UUI)上的效果^[31],但随后证实阿瑞匹坦是一种适度的 CYP3A4 酶的抑制剂和诱导剂,这就限制了阿瑞匹坦的长期使用^[32]。随后为解决这个问题,开展了一系列研究,最终发现了化合物 5(图 5)。化合物 5 是弱的 CYP3A4 抑制剂,不是人类孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)激动剂,且不会显著地诱发人类肝细胞中 CYP3A4 mRNA 的表达。PET 成像结果显示,化合物 5 大脑渗透能力比阿瑞匹坦强^[33]。尽管化合物 5 在安全性和药理活性上都有所改善,但仍存在 3 个值得关注的问题:1. 在临床前动物实验中显示其半衰期为 24-30 h,预示其在人体内半衰期可能超过 40 h; 2. 环戊烯酮环中的两个 SP3 杂化的碳原子被氧化后形成的单羟基代谢产物在狗中的半衰期比化合物 5 更长,虽然这些代谢产物还未明确显示出任何安全问题; 3. 化合物 5 作为 CYP3A4 酶的抑制剂就存在药物和药物相互作用(DDI)的问题。化合物 5 在体内似乎完全由 CYP3A4 酶代谢分解,在 CYP3A4 抑制剂存在的情况下,化合物 5 的浓度会显著增加,这就增加了其副作用的可能性。基于这些考虑,第二轮的研究工作展开了,主要目的是找到一个安全性高,药效强且半衰期短,DDI 可能性低的化合物。Andrew J. Kassik 等人^[34]以化合物 5 为先导化合物进行药物化学研究,最终得到化合物 6(图 5)。化合物 6 半衰期变短,通过改变苄基位甲基为羟甲基,以及改变可被氧化的环戊烯酮为 N-噁唑酮取代,使得其可以通过葡糖苷酸化反应代谢掉,避免了 CYP3A4 酶的抑制问题。与此同时,化合物 6 保持高的药效,大脑渗透能力,安全性以及化合物 5 本身具有的耐受性。

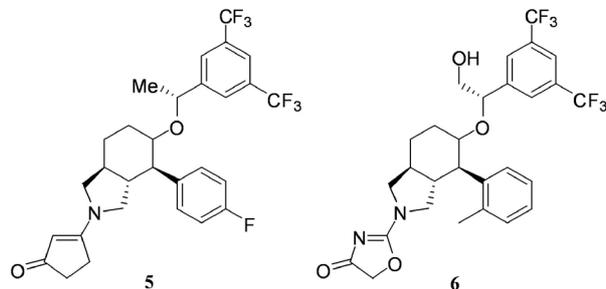


图 5 化合物 5 和 6 的结构

Fig. 5 Structures of Compound 5 and 6

2.5 NK1 受体拮抗剂在治疗酗酒问题中的临床应用

David T George 等人^[35]报道了 NK1 受体拮抗剂作为治疗酗酒问题的可能性。在临床前研究中发现,遗传上缺乏 NK1 受体的老鼠对酒精的自愿消耗明显降低,并对酒精镇静效果的敏感性增强。在随机双盲对照试验中,分别给予刚刚解毒的酗酒住院病人 NK1 受体拮抗剂(LY686017)和安慰剂。结果证实 LY686017 能够抑制患者对酒精的自发渴望,并减弱相伴随的氢化可的松的反应。脑部核磁共振捕获的大脑对情绪刺激图像也显示了 LY686017 的有利影响。这说明 NK1 受体拮抗剂有开发成治疗酗酒问题药物的潜力。

2.6 NK1 受体拮抗剂在治疗肝损伤中的临床应用

Renate Bang 等人^[36]报道了 NK1 受体拮抗剂 CP-96,345 和 L-733,060 可以防止老鼠免受细胞因子介导的肝脏损伤。早先的研究指出由细胞因子介导的肝脏损伤受到由对辣椒素敏感

的神经末端释放的神经肽影响。通过激活 NK1 受体起作用的 P 物质广泛存在于肝脏中,看起来似乎是在整个炎症反应中扮演主要角色。因此,细胞因子介导的肝脏疾病可能可以通过 NK1 受体拮抗剂作用于 NK1 受体来进行治疗。

2.7 NK1 受体拮抗剂在抗 HIV-1 病毒中的临床应用

通过干扰 P 物质与 NK1 受体相互作用,药物可以降低炎症反应^[37]。P 物质可以通过激活 NF- κ B 使免疫细胞如巨噬细胞生产更多的细胞因子 (TNF- α , IL-1 和 IL-6)^[38]。P 物质与 NK1 受体的相互作用在许多病毒性感染中也起到重要作用,包括人类免疫细胞受 HIV-1 病毒的感染。受 HIV-1 病毒感染的细胞需要使用趋化因子受体 CCR5, CXCR4^[39]。非多肽类 P 物质拮抗剂 CP-96,345 和阿瑞匹坦可以通过作用于 CCR5 受体来阻止 HIV-1 病毒进入巨噬细胞,从而在体外显示出抑制 HIV-1 病毒感染巨噬细胞的活性^[40]。Mark M.Manak 等人^[41]证实了阿瑞匹坦在外周血单核细胞培养物中对一系列 HIV-1 病毒株的抵抗活性,同时还观察发现在外周血单核细胞的病毒培养物中阿瑞匹坦和蛋白酶抑制剂存在着协同作用。这个研究发现促使将来开发阿瑞匹坦成为抗 HIV-1 药物用于治疗 HIV-1 病毒导致的神经性感染。

2.8 其它潜在应用

D.Xiao et al 等人^[42]研究发现了一系列 α, α - 双取代哌啶类 NK1 受体拮抗剂。其中以 N 上乙酰胺基取代(7)(图 6)活性最高。随后对 7 进行广泛的研究,额外的药代动力学研究显示其半衰期为 3.2 h,在老鼠身上的生物活性为 63%。尽管如此,却发现 7 在体内会代谢生成二胺结构的化合物 8(图 7),并且会在老鼠大脑累积。这种现象已经在许多二元胺类化合物上观察到,并且被认为很有可能是磷脂质病^[43]。为避免出现这种不期望的代谢产物,研究人员改进酰胺结构,得到新的一系列 NK1 拮抗剂。其中化合物 9(图 6)被证明其体内和体外活性最好的,并且药代动力学特性良好,在老鼠体内的生物活性为 65%。

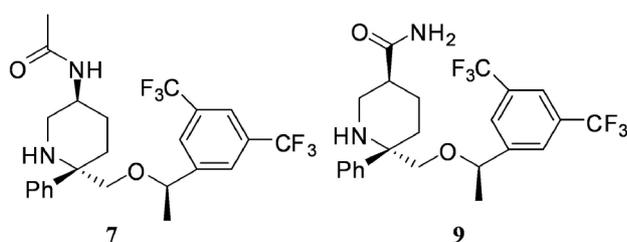


图 6 化合物 7 和 9 的结构

Fig. 6 Structures of Compound 7 and 9

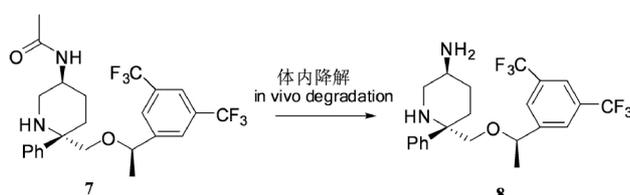


图 7 化合物 7 在体内代谢生成化合物 8

Fig. 7 Compound 7 produces compound 8 by Degradation in Vivo

L-733,060 是由 Merck 公司正在研发的一种口服,非多肽类选择性 NK1 受体拮抗剂。在动物实验中,L-733,060 显示有抗抑郁和抗焦虑活性^[44]。同时还显示出抗炎和抗肝毒素作用,可以阻碍由神经损伤导致的痛觉过敏现象^[45]。

3 小结与展望

综上所述,NK1 受体拮抗剂在止吐,抗抑郁,抗肿瘤,治疗急性尿失禁,酗酒问题,肝损伤,抗 HIV-1 病毒等方面都显示出一定的效果。总体而言,有关 NK1 受体拮抗剂在治疗化疗引发的恶心呕吐,癌症以及抑郁方面的研究是最多的,特别是在抗肿瘤方面,临床前数据结果令人欣慰。虽然目前批准上市的 NK1 受体拮抗剂仅限于在止吐上的临床应用,但随着人们对 NK1 受体拮抗剂结构与药理活性关系和安全性评估研究的不断深入,将来有望找到安全,有效,选择性高的 NK1 受体拮抗剂来治疗癌症,抑郁,HIV 感染等重大疾病。

参考文献(References)

- [1] US v Euler, JH Gaddum. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts[J]. *Physiol*, 1931, 72(1): 74-87
- [2] Harrison S, Geppetti P. Substance P[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33: 555-576
- [3] Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics[J]. *Drugs*, 2000, 60(3): 533-546
- [4] Hokfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides[J]. *Int Med*, 2001, 249: 27-40
- [5] CL DeVane. Substance P: a new era, a new role [J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(9): 1061-1069
- [6] Saria A. The tachykinin NK1 receptor in the brain: pharmacology and putative functions[J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 375(1-3): 51-60
- [7] Andrews PL, Bhandari P. Resiniferatoxin, an ultrapotent capsaicin analogue, has anti-emetic properties in the ferret [J]. *Neuropharmacology*, 1993, 32(8): 799-806
- [8] Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor: Part I: Ligands and mechanisms of cellular activation[J]. *Neuropeptides*, 1997, 31(6): 537-563
- [9] Seto S, Tanioka A, Ikeda M, et al. Design and synthesis of novel 9-substituted-7-aryl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido [4,3-b]-and [2,3-b]-1,5-oxazocin-6-ones as NK1 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(5): 1479-1484
- [10] Jones S, Gibbins JM. The neurokinin 1 receptor: a potent new target for anti-platelet therapy[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(2): 114
- [11] Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists [J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39 (8): 1074-80
- [12] M Bergstrom, RJ Hargreaves, et al. Human positron emission tomography studies of brain neurokinin 1 receptor occupancy by aprepitant[J]. *Biological Psychiatry*, 2004, 55(10): 1007-1012
- [13] Gralla R, de Wit R, Herrstedt J, et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two Phase III randomized clinical trials [J]. *Cancer*, 2005, 104 (4): 864-868
- [14] Olver IN. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on fosaprepitant[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(2): 501-506
- [15] Navari RM. Fosaprepitant: A neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8 (II): 1733-1742

- [16] 纳涛, 范鸣. 葛兰素史克公司开发出新型抗癌药 relacatib 及支持疗法止吐药 casopitant[J]. 药学进展, 2006, 30(3): 141
Nao Tao, Fan Ming. GSK developed a novel anticancer drug:relacatib and an antiemetic drug: casopitant [J]. Progress in Pharmaceutical Science, 2006, 30(3): 141
- [17] Wichit, Istvan A, Vincent LH, et al. Grunberg SM (2009) Phase 2 trial results with the novel neurokinin-1 receptor antagonist casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy [J]. Cancer, 2009, 115 (24): 5807-5816
- [18] Gmnberg SM, Rolski J, Strausz J, et al. Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin 1 (NK1)-receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(6): 549-558
- [19] Hay Kraus BL. Efficacy of maropitant in preventing vomiting in dogs premedicated with hydromorphone [J]. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2013, 40: 28-34
- [20] Munoz M, Rosso M, Covenas R. The NK1 receptor: a new target in cancer therapy[J]. Current Drug Targets, 2011, 12(6): 909-921
- [21] Munoz M, Rosso M, Covenas R. A new frontier in the treatment of cancer: NK1 receptor antagonists [J]. Curr Med Chem, 2010, 17(6): 504 -516
- [22] Munoz M, Gonzalez-Ortega. The substance P/neurokinin-1 receptor system in lung cancer: focus on the antitumor action of neurokinin-1 receptor antagonists[J]. Peptides, 2012, 38(2): 318-325
- [23] Lewis KM, Harford-Wright E. Walker 256 tumor cells increase substance P immunoreactivity locally and modify the blood-brain barrier during extravasation and brain invasion [J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(1): 1-12
- [24] Miguel Munoz, Rafael Covenas. Involvement of substance P and the NK1 receptor in cancer progression[J]. Peptides, 2013, 48: 1-9
- [25] Miguel Munoz, Marisa Rosso. The NK1receptor antagonist aprepitant as a broad spectrum antitumor drug [J]. Invest New Drugs, 2010, 28(2): 187-193
- [26] Miguel Munoz, Marisa Rosso. Neurokinin-1 receptors located in human retinoblastoma cell lines: antitumor action of its antagonist, L-732,138[J]. IOVS, 2007, 48(6): 2775-2781
- [27] Haddjeri N, Blier P. Effect of neurokinin-1 receptor antagonists on the function of 5-HT and noradrenaline neurons [J]. NeuroReport, 2000, 11(6): 1323-1327
- [28] Ryckmans T, Berton O, Crimee R, et al. First dual NK1 antagonists-serotonin reuptake inhibitors:synthesis and SAR of a new class of potential antidepressants[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12 (2): 261-264
- [29] Yong-Jin Wu, Huan He, Robert Bertekap. Discovery of disubstituted piperidines and homopiperidines as potent dual NK1 receptor antagonists-serotonin reuptake transporter inhibitors for the treatment of depression[J]. Bioorg Med Chem, 2013, 21(8): 2217-2228
- [30] Fabio RD, Alvaro G, Braggio S. Identification, biological Characterization and Pharmacophoric Analysis of a New Potent and Selective NK1Receptor Antagonist Clinical Candidate[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, 09, 11, available online
- [31] Green SA, Alon A, Ianus J, et al. Efficacy and Safety of a Neurokinin-1 Receptor Antagonist in Postmenopausal Women with Overactive Bladder with Urge Urinary Incontinence [J]. Urol, 2006, 176(6): 2535-2540
- [32] Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK. Evaluation of Potential Inductive Effects of Aprepitant on Cytochrome P450 3A4 and 2C9Activity [J]. Clin Pharmacol, 2004, 44(3): 215-223
- [33] Jiang J, Bunda JL, Doss GA, et al. Potent, Brain-Penetrant, Hydroisoindoline-Based Human Neurokinin-1 Receptor Antagonists [J]. Med Chem, 2009, 52(9): 3039-3046
- [34] Andrew J Kassick, Jinlong Jiang, et al. 2- [(3aR,4R,5S,7aS)-5-{{(1S)-1-[3, 5-Bis (trifluoromethyl) phenyl] -2-hydroxyethoxy} -4-(2-methylphenyl)octahydro -2H-isoindol -2-yl]-1, 3-oxazol-4 (5H)-one: A Potent Human NK1 Receptor Antagonist with Multiple Clearance Pathways[J]. Med Chem, 2013, 56(14): 5940-5948
- [35] George DT, Gilman J, Hersh J, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism [J]. Science, 2008, 319(5869): 1536-1539
- [36] Bang R, Sass G, Kiemer AK, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96,345 and L-733, 060 protect mice from cytokine-mediated liver injury[J]. Pharmacol Exp Ther, 2003, 305(1): 31-39
- [37] Kennedy PG, Rodgers J, Jennings FW, et al. A substance P antagonist, RP-67, 580, ameliorates a mouse meningoencephalitic response to Trypanosoma brucei brucei [J]. Pro Natl Acad Sci USA. 1997, 94: 4167-4170
- [38] Lai JP, Lai S, Tuluc F, et al. Differences in the length of the carboxyl terminus mediate functional properties of neurokinin-1 receptor [J]. Pro Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 12605-12610.
- [39] Bjorndal A, Deng H, Jansson M, et al. Coreceptor usage of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates varies according to biological phenotype[J]. Virology, 1997, 71: 7478-7487
- [40] Wang X, Douglas SD, et al. Neurokinin-1 receptor antagonist (aprepitant) inhibits drug-resistant HIV-1 infection of macrophages in vitro[J]. Neuroimmune Pharmacol, 2007, 2: 42-48
- [41] Mark M, Manak Dmitry A, Moshkoff, et al. Anti-HIV-1 Activity of the Neurokinin-1 Receptor Antagonist Aprepitant and Synergistic Interactions with other Antiretrovirals[J]. AIDS, 2010, 24(18): 2789-2796
- [42] Dong Xiao, Cheng Wang, Anandan Palani. Discovery of a series of potent, orally active α , α -disubstituted piperidine NK1 antagonists[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20: 6313-6315
- [43] Lang J, Kelly M, Freed BM, et al. Studies of lymphocyte reconstitution in a humanized mouse model reveal a requirement of T cells for human B cell maturation [J]. J Immunol, 2013, 190 (5): 2090-3101
- [44] Wallace-Boone, TL Newton, AE Wright. Behavioral and pharmacological validation of the gerbil forced-swim test:effect of neurokinin-1 receptor antagonists [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(8): 1919-1928
- [45] Bang R, Biburger M. Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96,345 and L-733,060 protect mice from cytokine-mediated liver injury [J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305(1): 31-39