

## 非经典抗精神病药作用机制及药物发现展望

刘慧芳<sup>1</sup>, 付伟<sup>1\*</sup>, 金国章<sup>2</sup>

(1. 复旦大学药学院药物化学教研室, 上海 200032; 2. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

**摘要:** 精神疾病严重危害人类健康。近10年来,非经典抗精神病药成为治疗精神分裂症的第二代药物。本文综述了非经典抗精神病药物可能的作用机制,并基于其结构特点及作用机制对该类药物进行分类和新型结构设计,为新一代高效低不良反应的非经典抗精神病药物分子的设计提供思路。

**关键词:** 抗精神病药; 精神分裂症; 受体, 多巴胺; 受体, 血清素

中图分类号: R971.41

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2008)06-0470-07

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2008.06.013

精神分裂症的症状分为阳性和阴性症状,前者包括幻觉、妄想和舞蹈症等,后者主要指认知功能缺损、学习记忆障碍和工作记忆障碍等。20世纪50年代发现了第一个作用于精神分裂症的化学治疗药物氯丙嗪(chlorpromazine)<sup>[1]</sup>,此药主要作用于精神分裂症阳性症状,对阴性症状的疗效甚差,锥体外系症状(extrapyramidal symptoms, EPS)的发生率高,称其为经典抗精神病药。20世纪60年代末氯氮平(clozapine)问世,该药对精神分裂症阳性症状有很好的疗效,对认知功能障碍也有一定改善,不会发生明显的EPS和运动障碍,成为第二代抗精神病药<sup>[2]</sup>,又称非经典抗精神病药或非经典安定剂。

目前,精神分裂症治疗的核心难题是针对阴性症状的治疗,特别是对学习记忆、工作记忆和认知功能障碍的治疗。氯氮平尽管对患者的认知功能障碍有一定改善,但未能根本解决这一问题,患者得病后一般很难恢复正常的工作和学习能力。新的非经典抗精神病药物的研发有重要的意义,不仅有助于解决经典抗精神病药难以解决的难题,而且可以作为探索人类学习、工作能力和认知功能的探针。本文对非

经典抗精神病药物的作用机制进行综述,并从分子水平上阐述代表药物分子与其靶标蛋白的作用模式,为设计新一代治疗精神分裂症阴性症状,尤其是治疗学习、工作记忆障碍和认知功能障碍的药物分子提供思路。

### 1 精神分裂症的可能发病机制

精神分裂症病因很复杂,当前研究主要集中于遗传基因学和神经生化病理学方面。临床统计数据显示,遗传因素在精神分裂症的发病中发挥重要作用<sup>[3]</sup>,但其发病机制尚不明确。从现有抗精神分裂症药物的药理作用中,发现精神分裂症与多种中枢神经递质有关<sup>[4]</sup>,其中有关多巴胺(dopamine, DA)系统和谷氨酸(glutamic acid, Glu)系统的研究最多。Glu神经系统紊乱是精神分裂症的首发病因。另外,该病还可能涉及5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)和乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)等神经递质。现有药物主要作用于DA神经系统,配合5-HT系统的调节作用,共同治疗精神分裂症阳性和阴性症状。

### 2 非经典抗精神病药及作用特点

非经典抗精神病药氯氮平虽然具有很好的疗效,但临床使用中部分患者会引起严重的粒细胞减少症,甚至发生致死性的粒细胞缺乏症<sup>[2]</sup>,所以20世纪70年代中期该药曾被迫撤出市场。20世纪80年代后,非经典抗精神病药利培酮(risperidone)、奥氮平(olanzapine)和齐拉西酮(ziprasidone)等相继上市,但其疗效都不及氯氮平。此外,氯氮平还用于对经典抗精神病药无效或者不能耐受的患者及顽固性精神分裂症复发者。因此在严格血液学监测下,目前氯氮平又重新应用于治疗精神分裂症,并且是治疗精神分裂症复发患者的惟一化学药物。2002年非经典抗精神病药阿立哌唑(aripiprazole)经美国食品与药物管理局(FDA)批准上市,临床试验研究表明,该药对精神分裂症阳性和阴性症状都有效<sup>[5]</sup>,长期应用还可能降低精神分裂症的复发率,改善情绪和认知功能障碍,但是其确切疗效还有待于进一步证实。

具有5-羟色胺2A亚型(5-HT<sub>2A</sub>)受体与多巴胺D<sub>2</sub>亚型(D<sub>2</sub>)受体的高阻滞比是非经典抗精神病药的重要特征<sup>[6]</sup>。其次,还包括药物对不同脑区神经核作用的相对特异性。非经典抗精神病药除与经典抗精神病药共同作用在皮质下结构的靶点外,还作用在大脑皮质前额叶(prefrontal cortex,

收稿日期: 2008-04-10 接受日期: 2008-06-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20702009); 中国博士后新教师基金资助课题(20070246092)

作者简介: 刘慧芳,女,硕士研究生,研究方向:非经典抗精神病药物设计与合成, E-mail: huifangliu1985@gmail.com, Tel: (021) 54237419; 付伟,女,副研究员,硕士生导师,研究方向:分子模拟与计算机辅助药物设计; 金国章,男,中国科学院院士,研究方向:脑内多巴胺神经系统功能、结构和配体研究, Tel: (021) 54920509, E-mail: gzjin@mail.shenc.ac.cn

\* 联系作者 Tel: (021)54237419 E-mail: wfu@fudan.edu.cn

PFC)和边缘叶,主要拮抗 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体和多巴胺 $D_3$ 亚型( $D_3$ )受体,激动多巴胺 $D_1$ 亚型( $D_1$ )受体等。与经典抗精神病药相比,非经典抗精神病药具有以下几个特点:①对精神分裂症阳性和阴性症状都有效;②能够明显改善患者的认知功能损伤;③不引起或者较少引起EPS,包括帕金森症、急性肌紧张、静坐不能和迟发性运动障碍等;④不导致催乳素水平升高等不良反应<sup>[7]</sup>。其中,较少产生EPS和明显改善患者的认知功能是非经典抗精神病药的最主要优点。因此,非经典抗精神病药泛指一类对精神病阳性和阴性症状具有良好的治疗作用,能够改善认知功能,不产生或者很少产生EPS、迟发性运动障碍和催乳素水平升高等不良反应的药物。

### 3 非经典抗精神病药物的作用机制假说

现已发现的非经典抗精神病药物作用机制为复合多元作用论,即多受体靶点的协调作用。不同的非经典抗精神病药作用机制也不完全相同。但是从目前临床用药来看,无论是经典抗精神病药还是非经典抗精神病药,对 $D_2$ 受体都有阻断作用。在临床有效剂量下,经典抗精神病药如氟哌啶醇(haloperidol)对脑内 $D_2$ 受体的阻滞率达70%,而非经典抗精神病药如氯氮平对脑内 $D_2$ 受体的阻滞率仅为45%。以下概述研究较为广泛的几种假说。

#### 3.1 5-羟色胺 $2A$ 受体与多巴胺 $D_2$ 受体高阻滞比假说

研究表明,非经典抗精神病药增加PFC而不是边缘系统伏隔核(nucleus accumbens)中DA的释放,这与其具有 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体拮抗及较弱的 $D_2$ 受体拮抗作用有关<sup>[8]</sup>。研究表明,精神分裂症患者中枢5-HT神经递质含量与正常人有所不同<sup>[9]</sup>,5-HT系统和DA系统之间存在广泛的调节作用<sup>[10]</sup>,DA是 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体的部分激动剂,而且可以直接激活5-羟色胺 $1A$ 亚型( $5\text{-HT}_{1A}$ )受体、 $2C$ 亚型( $5\text{-HT}_{2C}$ )受体和 $3$ 亚型( $5\text{-HT}_3$ )受体;DA神经元上表达有 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体; $5\text{-HT}$ 和DA在各种精神性疾病的发病过程中同时起作用<sup>[11]</sup>。因此,联合运用具有 $D_2$ 受体拮抗作用和 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体拮抗作用的药物时,可以明显增强对阴性症状的治疗作用,同时改善由经典抗精神病药物引发的EPS。

这种作用模式已成为当今非经典抗精神病药研究的主要方向之一。根据 $5\text{-HT}_{2A}$ 和 $D_2$ 为靶受体的联合阻滞理论,成功地获得了利培酮和舍吩啉(sertindole)等非经典抗精神病药。 $5\text{-HT}_{2A}/D_2$ 受体的阻滞比例已成为非经典抗精神病药物特性的经验指标之一。现有的多数药物都具有较高的 $5\text{-HT}_{2A}/D_2$ 受体阻滞比<sup>[12]</sup>,如氯氮平、奥氮平、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮和阿立哌唑等。

#### 3.2 多巴胺 $D_2$ 和 $D_3$ 受体拮抗假说

$D_3$ 受体是一种DA神经末梢的突触前受体,选择性地分布于伏隔核,具有调节DA合成和释放的作用。因此, $D_3$ 受体可能参与神经精神性疾病如精神分裂症、帕金森病和药物成瘾的发病过程<sup>[13]</sup>。对 $D_3$ 受体拮抗剂的新论点认为<sup>[14]</sup>, $D_3$ 受

体拮抗剂改善阴性症状和认知功能的作用与PFC释放的ACh有关。对 $D_2$ 和 $D_3$ 受体具有较强拮抗作用的取代苯酰胺类化合物,如氨磺必利(amisulpride)、瑞莫必利(remoxipride)和舒必利(sulpiride)等对精神分裂症阴性症状和抑郁症都具有良好的治疗作用<sup>[15]</sup>;化合物(+)-PD 128,907对精神分裂症也具有一定作用,它对 $D_3$ 受体的选择性是其他DA受体亚型的18~200倍<sup>[16]</sup>。此外,左旋千金藤定碱(*l*-stepholidine, *l*-SPD)也显示一定的 $D_3$ 受体拮抗作用。这表明,中枢神经系统 $D_3$ 受体在精神分裂症的治疗中起着重要作用。

#### 3.3 多巴胺 $D_1$ 受体激动- $D_2$ 受体拮抗双重作用与病因相匹配假说

脑内DA功能不平衡的病因论点指出,患者阳性症状的靶区在皮质下结构,包括伏隔核和中脑腹侧背盖区<sup>[17]</sup>。脑内这些区域的 $D_2$ 受体功能亢进,产生阳性症状,凡具有 $D_2$ 受体拮抗作用的经典和非经典抗精神病药对阳性症状都有很好疗效;患者的阴性症状是由PFC的 $D_1$ 受体功能低下造成, $D_1$ 受体激动剂能改善学习记忆障碍,而 $D_1$ 受体拮抗剂使此功能下降,并且该作用具有剂量依赖性。应用正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)技术直接证明,精神分裂症患者PFC $D_1$ 受体结合能力的降低与患者的阴性症状程度呈正相关,改善PFC $D_1$ 受体功能低下是非经典抗精神病药治疗阴性症状的关键(图1)。具有 $D_1$ 受体激动和 $D_2$ 受体拮抗双重作用的非经典抗精神病药,既匹配改善PFC的 $D_1$ 受体功能低下,又匹配抑制皮质下结构 $D_2$ 受体功能亢进,是新型非经典抗精神病药的研究方向之一。因此,具有 $D_1$ 受体激动和 $D_2$ 受体拮抗双重功效的非经典抗精神病药的研发为非经典抗精神病药的研究提供了新的思路。

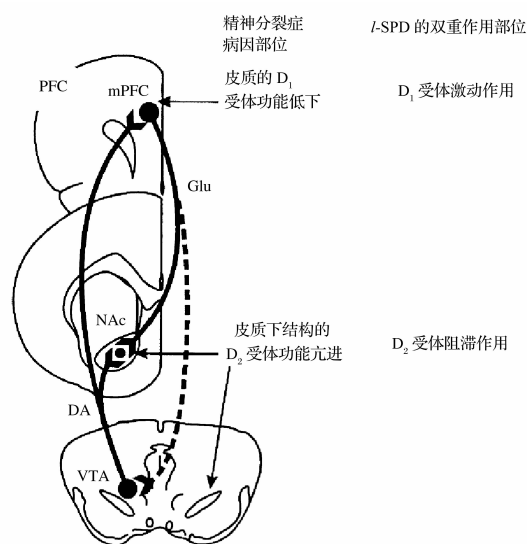


图1. 中脑腹侧背盖区(VTA)-大脑皮质前额叶(PFC)中多巴胺(DA)神经元调节VTA-伏隔核(NAc)DA神经元的两条途径。实线为已确定的通路,虚线为可能的间接通路。*l*-SPD:左旋千金藤定碱。

迄今为止,金国章院士等研究的 *l*-SPD 是国际上第一个具有 D<sub>1</sub> 受体激动和 D<sub>2</sub> 受体拮抗双重作用非经典抗精神病药的先导药物<sup>[18]</sup>。

### 3.4 多受体相关性假说

非经典抗精神病药的药理作用还与 5-HT<sub>1A</sub> 受体有很大关系。多种非经典抗精神病药如齐拉西酮、阿立哌唑都有一定的 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动作用,药物作用强弱可能取决于 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动作用的强弱<sup>[19]</sup>。另外,精神分裂症复发可能与脑内肾上腺素(adrenaline, Adr)受体活性增强有关。临床试验表明,α<sub>2</sub> 肾上腺素受体拮抗剂可以增强经典 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂的临床疗效<sup>[20]</sup>; 氯氮平的强效抗精神病活性与其对 α<sub>2</sub> 肾上腺素受体拮抗作用也有一定的关系。除此之外,由于 DA 和 ACh 可以改善患者的记忆和学习能力,增加 PFC 内 ACh 释放可能对改善认知功能损伤具有重要作用。动物实验显示,非经典抗精神病药能够增加小鼠 PFC 内 ACh 释放,机制目前还不清楚,可能与 D<sub>3</sub> 受体拮抗有关<sup>[21]</sup>。因此,脑内 DA 神经系统的平衡可能与 5-HT, Adr 和 ACh 等多种神经递质相互调节作用有关。DA 受体各亚型中,阻断 D<sub>2</sub> 受体可以治疗精神分裂症阳性症状,激动 D<sub>1</sub> 受体可以使精神分裂症阴性症状得到改善,阻断 D<sub>3</sub> 受体也可以改善精神分裂症阴性症状并且减少成瘾性。而药物通过作用于 5-HT 受体某些亚型可以对精神分裂症的阳性和阴性症状起到很好的配合治疗作用。

基于以上非经典抗精神病药多元复合作用机制,开发具有 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> 受体高阻滞比值,且具有 D<sub>1</sub> 受体激动、D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub> 受体拮抗作用的非经典抗精神病药可能是研发高效低毒副作用新型抗精神分裂症药物的关键。一方面,它保持了非经典抗精神病药的典型特征;另一方面,它既改善 PFC 的 D<sub>1</sub> 受体功能低下,又抑制皮质下结构 D<sub>2</sub> 受体功能亢进,所以能同时改善精神病的阴性和阳性症状;此外,拮抗 D<sub>3</sub> 受体还能减少药物成瘾。

## 4 非经典抗精神病代表药物及其药理性质

### 4.1 5-羟色胺 2A 受体与多巴胺 D<sub>2</sub> 受体高阻滞比类代表药物

现已发现的具有 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> 受体高阻滞比特征的药品主要有三环类如氯氮平、奥氮平、氯替平(clorotepine)、喹硫平和链类如齐拉西酮、哌罗匹隆(perospirone)、利培酮、阿立哌唑,其中绝大多数链类化合物还具有 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动作用。以上药物中,利培酮对 D<sub>2</sub> 受体和 5-HT<sub>2A</sub> 受体的亲和力都比氯氮平强,对肾上腺素 α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> 亚型和组胺 H<sub>1</sub> 亚型受体也有较低亲和力。利培酮在较低剂量即可改善阳性和阴性症状,而在高剂量可引起少数 EPS、镇静、眩晕、泌乳、低血压和体重增加等不良反应。它在治疗难治性精神分裂症时与经典抗精神病药疗效相似,具有中等程度的疗效,但弱于氯氮平,而且易导致更年期前期女性催乳素水平升高,升高程度有时甚至大于经典抗精神病药。

阿立哌唑除了拮抗 D<sub>2</sub> 受体和 5-HT<sub>2A</sub> 受体作用外,还具有特殊的 5-HT<sub>1A</sub> 受体部分激动作用,是目前最新的非经典抗

精神病药。有人认为它的药理作用与内源性 DA 功能水平有关,当治疗中脑边缘系统 DA 神经元功能亢进引起的阳性症状时,它可以减弱 DA 功能;当治疗中脑皮质系统 DA 神经元功能低下引起的阴性症状认知功能障碍时,它可以增强 DA 功能,这可能是其较少 EPS 和内分泌紊乱的原因。此外,它对 5-HT<sub>1A</sub> 受体的激动能起到抗焦虑作用,与精神分裂症的抑郁、认知能力和阴性症状的改善也有关。

### 4.2 多巴胺 D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub> 受体拮抗类代表药物

具有 D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub> 受体双重拮抗功效的代表化合物为苯甲酰胺类化合物。其代表药氨磺必利是选择性边缘系统 D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub> 受体拮抗剂,对 D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> 和 D<sub>5</sub> 受体亚型及非 DA 受体无亲和力和力。低剂量时以阻断突触前 D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub> 自身受体为主,通过消除突触前抑制使进入突触间隙的 DA 量增加,缓解阴性症状;高剂量时主要阻断突触后受体,使 DA 结合位点减少,治疗阳性症状<sup>[22]</sup>。此药物虽然不与 D<sub>1</sub> 和 5-HT<sub>2A</sub> 受体结合,但在治疗急性和阳性症状为主的精神分裂症时能有效控制症状,对阴性症状也有部分疗效,并且对阴性症状的治疗独立于对阳性症状的治疗,较少引起 EPS 和体重增加等不良反应<sup>[23]</sup>,具有非经典抗精神病药高效低副作用的特点。临床试验表明,氨磺必利在适宜的剂量下对各个阶段的精神分裂症患者都有效<sup>[24]</sup>。

### 4.3 多巴胺 D<sub>1</sub> 受体激动和 D<sub>2</sub> 受体拮抗类代表药物

现已发现的具有 D<sub>1</sub> 受体激动和 D<sub>2</sub> 受体拮抗双重功效的药品为金国章院士发现的 *l*-SPD(图 2)。*l*-SPD 属四氢原小檗碱类似物(tetrahydroprotuberberines),是从云南河谷得不溶的块根中分离得到的天然产物。生物化学、电生理学和行为学实验证明,*l*-SPD 具有 D<sub>1</sub> 受体激动-D<sub>2</sub> 受体拮抗双重作用。这一作用首先在黑质-纹状体的 DA 系统得到证实,随后又在中脑腹侧背盖区-伏隔核-PFC 的 DA 系统中也得到证实<sup>[25]</sup>。其中 D<sub>1</sub> 受体激动优先作用于 PFC, D<sub>2</sub> 受体拮抗优先作用于皮质下结构的伏隔核和中脑腹侧背盖区。除此之外,*l*-SPD 还具有 D<sub>3</sub> 受体拮抗作用。临床初步试验证实,*l*-SPD 具有非经典抗精神病药的作用特点<sup>[26]</sup>,对精神分裂症阴性症状改善较快,而且无明显 EPS 和镇静效应,主要不良反应是白细胞减少、发热和轻微的消化道反应。*l*-SPD 的衍生物左旋氯代斯库来碱(*l*-12-chloroscoulerine)亦表现对 D<sub>1</sub> 受体的高亲和力和对 D<sub>2</sub> 受体的中等亲和力,该衍生物的疗效正在进一步研究中<sup>[27]</sup>。

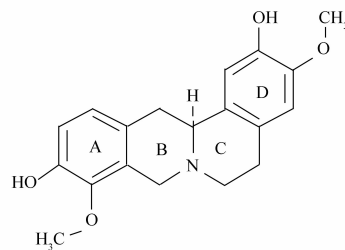


图 2. 左旋千金藤定碱的结构式

## 5 非经典抗精神病药与靶受体相互作用模式

如前所述,所有的非经典抗精神病药都作用于 G-蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),且都是 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂。GPCR 家族的受体具有以下共同结构特征:1 个 C 端,1 个 N 端,7 个跨膜螺旋(transmembrane helix, TM),3 个膜外环和 3 个膜内环。其中,膜内第 3 个环及第 7 个跨膜螺旋(TM7)分别被实验及理论预测为与 GPCR 受体信号转导相关的结构单元。多数非经典抗精神病药物分子与靶标受体之间存在 2 种保守的作用方式:①药物分子的质子化氮原子与受体上 TM3 上 D3.32(氨基酸编号依照 Ballesteros 等<sup>[28]</sup>提出的编号规则)形成静电吸引相互作用;②药物分子中的羟基与受体中 TM5 上丝氨酸(S5.42, S5.46)形成氢键相互作用。除上述保守的作用方式外,非经典抗精神病药与受体的相互作用还具有各自特定的方式,从而表现出不同的药效特征。现有非经典抗精神病药物与受体相互作用模式的研究主要集中于 DA 受体,尚缺乏药物与 5-HT 受体相互作用的报道,以下介绍几类研究较为深入的与非经典抗精神病药有关的配体-受体相互作用模式。

### 5.1 内源性多巴胺与受体相互作用

非经典抗精神病药的药理作用与中枢 DA 系统直接相关。内源性 DA 属儿茶酚胺类化合物,体内儿茶酚胺主要作用于受体的 2 个区域,质子化的氮原子与受体 D3.32 上的羧基形成静电吸引作用,儿茶酚胺结构中的 2 个羟基与 TM5 保守的 S5.42, S5.46 或 S5.43 残基以氢键形式结合<sup>[29]</sup>。由于 D3.32 与 TM5 的丝氨酸处于受体活性口袋的 2 个相反位置,距离较远,因此,DA 常以伸展的构象结合于受体活性口袋中(图 3)。

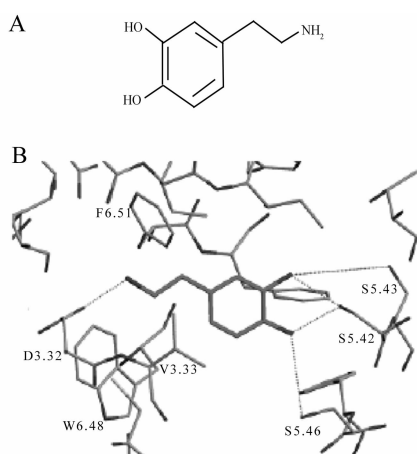


图 3. 多巴胺的化学结构(A)及其与多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的结合模式(B)<sup>[29]</sup>

### 5.2 氯替平与多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的相互作用模式

与内源性 DA 一样,D<sub>2</sub> 受体的配体都有质子化带正电荷的氮,与保守的带负电荷的 D3.32 羧基之间存在保守的静电吸引相互作用,这种相互作用是药物分子进入受体的主要驱动力<sup>[30]</sup>。而经典抗精神病药能更强地与 D<sub>2</sub> 受体的 TM5 和

TM6 氨基酸残基作用,这可能是其对 D<sub>2</sub> 受体拮抗作用较强并导致 EPS 的主要原因。

三环类药物与 D<sub>2</sub> 受体结合的构效关系研究中发现,A 位为疏水基团,B, C 位为氮,Y 位为电负性疏水基团,Z 为小的杂原子(图 4)时能够增加三环类药物与 D<sub>2</sub> 受体的亲和力<sup>[31]</sup>。因此,合适的取代基可以调节配体与 D<sub>2</sub> 受体的亲和力。此类化合物的构象也有一定的规律。以氯替平结构为例<sup>[31]</sup>,一方面,哌嗪环可以绕单键自由旋转,使三环体系发生倒转(图 5A);另一方面,哌嗪环可以处在七元杂环的横键或者竖键(图 5B),所以具有一定的柔性。付伟等<sup>[32]</sup>对天然产物 *l*-SPD 与 D<sub>2</sub> 受体的复合物分子模拟中(图 6)发现,配体分子在表现为 D<sub>2</sub> 受体拮抗作用时,其活性构象亦发生类似的折叠。此外,哌嗪环远距离的氮原子对化合物与受体的亲和力是至关重要的,它与芳香环之间的距离为 0.38 ~ 0.78 nm,这一距离可能决定了抗精神病药物的某些特性<sup>[33]</sup>,如非经典抗精神病药氯氮平为 0.78 nm,而三环类经典抗精神病药为 0.61 ~ 0.63 nm。基于配体的 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂药效团模型显示,D<sub>2</sub> 受体拮抗剂中应该有亲脂性芳香区、碱性氮原子、极性亲水区和一个氢键受体<sup>[34]</sup>。亲脂性芳香区与碱性氮原子距离约 0.60 nm,极性亲水区与亲脂性芳香区距离约 0.75 nm,氢键受体要求处在极性亲水区附近。

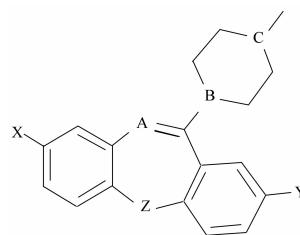


图 4. 三环类化合物骨架结构。A 位为疏水基团,B, C 位为氮,Y 位为电负性疏水基团,Z 为小的杂原子时能够增加三环类药物与 D<sub>2</sub> 受体的亲和力。

### 5.3 左旋千金藤定碱的多巴胺 D<sub>1</sub> 受体激动和 D<sub>2</sub> 受体拮抗双重作用

*l*-SPD 与 DA 受体的相互作用模式中发现,*l*-SPD 作为 D<sub>1</sub> 受体激动剂和 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂,均结合在由 TM3, TM5, TM6 及 TM7 形成的活性结合位点。如图 6 所示,其带正电荷的质子化氮原子均与 D<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 受体中带负电的 D3.32 形成保守的静电相互作用,其 D 环上的羟基均与 D<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 受体中保守的 S5.42 和 S5.46 形成氢键相互作用。同时,*l*-SPD 又具有独特的激动和拮抗作用模式:*l*-SPD 的 A 环与 D<sub>1</sub> 受体中的 W3.28, W7.40 和 W7.43 的侧链形成芳香  $\pi$ - $\pi$  相互作用,并且 D<sub>1</sub> 受体上 W3.28 吡啶环的氮原子还与 *l*-SPD 之间形成直接氢键作用,这些相互作用使 *l*-SPD 呈现为伸展型激动构象。而 D<sub>2</sub> 受体中的 H6.55 与 *l*-SPD 中 A 环上的羟基形成静电和氢键相互作用,使 *l*-SPD 中 A, B 环向上折叠 98°,表现为折叠型拮抗构象。而在 D<sub>1</sub> 受体中,该位置对应残基为 N6.55,它不能与 *l*-SPD A 环上的羟基形成静电相互作用,因

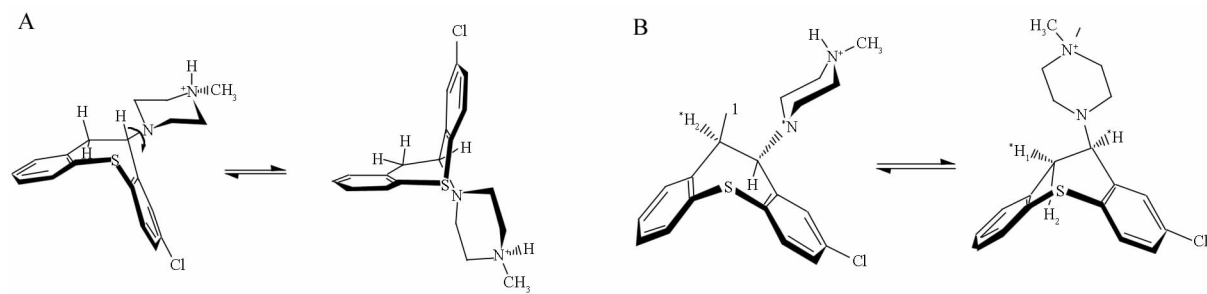


图 5. 哌嗪环的旋转和三环体系的倒转 (A); 哌嗪环处在横键或竖键位置 (B) [31]

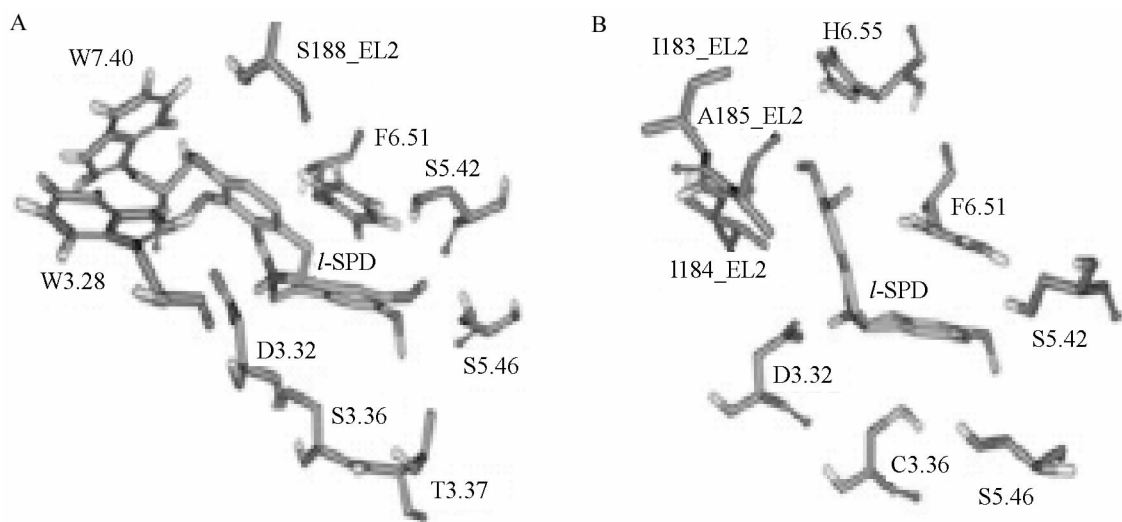


图 6. 左旋千金藤定碱与多巴胺 D<sub>1</sub> 受体的相互作用模式 (A); 左旋千金藤定碱与多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的相互作用模式 (B) [32]

而不能向上折叠而表现为伸展构象。*l*-SPD 在 D<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 受体中的活性构象分别表现为伸展式和折叠式,但是二者相互转化所跨越的能量壁垒很小,密度泛函理论(density function theory)计算结果也表明,它只需跨越很小的能量壁垒即可从 D<sub>1</sub> 受体伸展构象转化为 D<sub>2</sub> 受体拮抗构象。因此,*l*-SPD 很容易发生构象转化,从而展现 D<sub>1</sub> 受体激动和 D<sub>2</sub> 受体拮抗双重功效。模拟结果显示<sup>[32]</sup>,能够既与 D<sub>1</sub> 受体氨基酸残基 W7.40, W7.43 又与 D<sub>2</sub> 受体氨基酸残基 H6.55 相互作用的小分子化合物则可能展现出 D<sub>1</sub> 受体激动和 D<sub>2</sub> 受体拮抗双重功效,这对设计具有 D<sub>1</sub> 受体激动和 D<sub>2</sub> 受体拮抗双重功效的非经典抗精神病药具有重要的指导意义。此外,*l*-SPD 还具有 D<sub>3</sub> 受体拮抗作用,它们之间的相互作用有待于进一步研究。

## 6 药物设计与发现展望

非经典抗精神病药的作用受体均为 GPCR 家族。2000 年牛视紫红质(bovine rhodopsin)受体的表征是 GPCR 家族基于受体药物设计的里程碑。自 2005 年以来,基于 GPCR 的药物设计已取得越来越多的成功。2007 年肾上腺素受体晶体结构的表征为基于胺族 GPCR 的药物设计提供了新的、更加准确的受体模板。分子水平上基于受体的计算机辅助药

物设计与化学合成、分子生物学及药理学的紧密结合为抗精神分裂症药物的设计和发现提供更加可靠的保障。

早在 20 世纪 80 年代初期就有学者提出,与 DA 受体结合的活性化合物的结构应该具有以下基本条件:①含有能形成氢键的 OH 或 NH 活性基团;②含有 N 原子,能形成 N<sup>+</sup> 阳离子,从而与受体带负电的氨基酸残基形成离子键相互作用

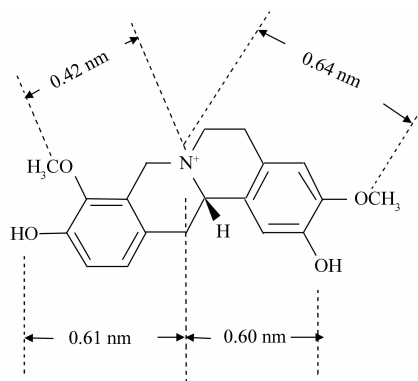


图 7. 左旋千金藤定碱与多巴胺受体相互作用的药效团模型 [36]

用;③氢键与N原子之间的距离为0.55~0.73 nm;④苯环与受体芳香环形成 $\pi$ - $\pi$ 相互作用<sup>[35]</sup>。L-SPD类药效团模型(图7)表明,L-SPD质子化的N与苯环的两个羟基中O及右环甲氧基O的距离均为0.60 nm左右<sup>[35]</sup>。符合此药效团模型的小分子化合物有可能成为具有D<sub>1</sub>受体激动、D<sub>2</sub>受体拮抗和D<sub>3</sub>受体拮抗三重功效的L-SPD类新一代抗精神分裂症的备选药物分子。

从非经典抗精神病药的一些典型结构与受体的相互作用模式中发现,这类药物除具有上述结构特点外,还具有如下特征:①化合物结构通常具有一定的柔性,与不同的受体相互作用时可以发生构象变化,并且这种构象变化所需的能量较小,在生理条件下即可发生;②碱性氮原子不仅与D<sub>3</sub>.32羧基形成氢键之间的距离要适当,与分子内芳香基团之间的距离也适当;③结构中应具有多个氢键供体或受体,它们可与受体的色氨酸、丝氨酸或酪氨酸等形成氢键相互作用。采用计算机辅助设计、分子模拟和建立药效团模型,进行虚拟筛选及分子水平作用模式的研究对药物设计和合成具有重要的意义。早期通过以上手段发现,能与5-HT受体产生相互作用的咪唑类化合物也能与DA受体的某些亚型发生相互作用,而这一特点恰恰匹配了当前非经典抗精神病药具有D<sub>1</sub>受体激动、D<sub>2</sub>受体拮抗和D<sub>3</sub>受体拮抗及5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗和5-HT<sub>1A</sub>受体激动的作用特点,因而,有望成为一类新型抗精神分裂症药物的先导化合物。

## 7 参考文献:

- [1] Blin O. A comparative review of new antipsychotics[J]. *Can J Psychiatry*, 1999, **44**(3):235-244.
- [2] Di Lorenzo R, Tondelli G, Genedani S. Effectiveness of clozapine and olanzapine: a comparison in severe, psychotically ill patients[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2001, **4**(2):135-137.
- [3] Toro CT, Deakin JFW. Adult neurogenesis and schizophrenia: a window on abnormal early brain development[J]. *Schizophr Res*, 2007, **90**(1-3):1-14.
- [4] Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies[J]. *Eur Psychiatry*, 2005, **20**(1):15-27.
- [5] Butini S, Campiani G, Angelis MD, Fattorusso C, Nacci V, Fiorini I. Novel antipsychotic agents: recent advances in the drug treatment of schizophrenia[J]. *Expert Opin Ther Patent*, 2003, **13**(4):425-448.
- [6] Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, **28**(Suppl 1):9-26.
- [7] Littrell K, Peabody CD, Littrell SH. Olanzapine: a new atypical antipsychotic[J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 1996, **34**(8):41-46.
- [8] Liégeois JF, Ichikawa J, Meltzer HY. 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonism potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and inhibits that in the nucleus accumbens in a dose-dependent manner[J]. *Brain Res*, 2002, **947**(2):157-165.
- [9] Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia; emerging role of glutamate mechanisms[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, **31**(2-3):302-312.
- [10] Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, **113**(2):296-320.
- [11] Bhattacharyya S, Raote I, Bhattacharya A, Miledi R, Panicker MM. Activation, internalization, and recycling of the serotonin 2A receptor by dopamine[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(41):15248-15253.
- [12] De Oliveira IR, Jurueña MF. Treatment of psychosis: 30 years of progress[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2006, **31**(6):523-534.
- [13] Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D<sub>3</sub> receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, **31**(2-3):277-287.
- [14] Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, Mulligan R, Flanagan RJ, Ell PJ, et al. Is regionally selective D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? An *in vivo* quantitative [<sup>123</sup>I] epidepride SPET study of amisulpride-treated patients[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, **160**(8):1413-1420.
- [15] Pani L, Gessa GL. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2002, **7**(3):247-253.
- [16] Witkin J, Gasior M, Acri J, Beekman M, Thurkauf A, Yuan J, et al. Atypical antipsychotic-like effects of the dopamine D<sub>3</sub> receptor agonist, (+)-PD 128,907[J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, **347**(2-3):R1-R3.
- [17] Jin GZ, Zhu ZT, Fu Y. (-)-Stepholidine: a potential novel antipsychotic drug with dual D<sub>1</sub> receptor agonist and D<sub>2</sub> receptor antagonist actions[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, **23**(1):4-7.
- [18] Mo YQ, Jin XL, Chen YT, Jin GZ, Shi WX. Effects of l-stepholidine on forebrain Fos expression: comparison with clozapine and haloperidol[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, **30**(2):261-267.
- [19] Newman-Tancredi A, Assié MB, Leduc N, Ormière AM, Danty N, Cosi C. Novel antipsychotics activate recombinant human and native rat serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors: affinity, efficacy and potential implications for treatment of schizophrenia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, **8**(3):341-356.
- [20] Litman RE, Su TP, Potter WZ, Hong WW, Pickar D. Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine[J]. *Br J Psychiatry*, 1996, **168**(5):571-579.
- [21] Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, **26**(3):325-339.
- [22] la Fougère C, Meisenzahl E, Schmitt G, Stauss J, Frodl T, Tatsch K, et al. D<sub>2</sub> receptor occupancy during high- and low-dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpride: a [<sup>123</sup>I]-iodobenzamide SPECT study[J]. *J Nucl Med*, 2005, **46**(6):1028-

- 1033.
- [23] Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. Amisulpride is an “atypical” antipsychotic associated with low weight gain[J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2004, **173**(1-2):112-115.
- [24] Lecrubier Y, Azorin M, Bottai T, Dalery J, Garreau G, Lempérière T, *et al.* Consensus on the practical use of amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of schizophrenia [J]. *Neuropsychobiology*, 2001, **44**(1):41-46.
- [25] Zhu ZT, Fu Y, Hu GY, Jin GZ. Modulation of medial prefrontal cortical D<sub>1</sub> receptors on the excitatory firing activity of nucleus accumbens neurons elicited by (-)-stepholidine [J]. *Life Sci*, 2000, **67**(11):1265-1274.
- [26] Ellenbroek BA, Zhang XX, Jin GZ. Effects of (-)-stepholidine in animal models for schizophrenia [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2006, **27**(9):1111-1118.
- [27] Li JF, Jin GZ, Shen JS, Ji RY. I-Chloroscoulerine mesylate: antipsychotic dopamine D<sub>1</sub> agonist/D<sub>2</sub> antagonist [J]. *Drugs Future*, 2006, **31**(5):379-384.
- [28] Ballesteros JA, Weinstein H. Integrated methods for the construction of three-dimensional models and computational probing of structure-function relations in G protein-coupled receptors [J]. *Methods Neurosci*, 1995, **25**:366-428.
- [29] Xhaard H, Rantanen VV, Nyrönen T, Johnson MS. Molecular evolution of adrenoceptors and dopamine receptors: implications for the binding of catecholamines [J]. *J Med Chem*, 2006, **49**(5):1706-1719.
- [30] Hjerde E, Dahl SG, Sylte I. Atypical and typical antipsychotic drug interactions with the dopamine D<sub>2</sub> receptor [J]. *Eur J Med Chem*, 2005, **40**(2):185-194.
- [31] Tehan BG, Lloyd EJ, Wong MG. Molecular field analysis of clozapine analogs in the development of a pharmacophore model of antipsychotic drug action [J]. *J Mol Graph Model*, 2001, **19**(5):417-26, 468.
- [32] Fu W, Shen J, Luo X, Zhu W, Cheng J, Yu K. Dopamine D<sub>1</sub> receptor agonist and D<sub>2</sub> receptor antagonist effects of the natural product (-)-stepholidine: molecular modeling and dynamics simulations [J]. *Biophys J*, 2007, **93**(5):1431-1441.
- [33] Froimowitz M, Råmsby S. Conformational properties of semirigid antipsychotic drugs: the pharmacophore for dopamine D-2 antagonist activity [J]. *J Med Chem*, 1991, **34**(5):1707-1714.
- [34] Smid P, Coolen HK, Keizer HG, van Hes R, de Moes JP, den Hartog AP, *et al.* Synthesis, structure-activity relationships, and biological properties of 1-heteroaryl-4-[omega-(<sup>1</sup>H-indol-3-yl)alkyl]piperazines, novel potential antipsychotics combining potent dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonism with potent serotonin reuptake inhibition [J]. *J Med Chem*, 2005, **48**(22):6855-6869.
- [35] Seeman P. Brain dopamine receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 1980, **32**(3):229-313.
- [36] Xuan JC, Lin GD, Jin GZ, Chen Y. Relevance of stereo and quantum chemistry of four tetrahydroprotoberberines to effects on dopamine receptors [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1988, **9**(3):197-205.

## Action mechanism of atypical antipsychotics and vista of drug discovery

LIU Hui-Fang<sup>1</sup>, FU Wei<sup>1\*</sup>, JIN Guo-Zhang<sup>2</sup>

(1. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China;  
2. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** In the past 10 years, atypical antipsychotics were developed to be the second generation of medicine without extrapyramidal symptoms side effects to treat schizophrenia. This paper summarizes the structural feature, therapeutic effect of several representative atypical antipsychotics and their binding mechanism with target receptors at molecular levels. In addition, it also classifies atypical antipsychotics, based on their binding mechanism with target receptors. Finally a new clue for drug design and discovery of novel atypical an-

tipsychotics with less side effects was provided.

**Key words:** antipsychotics; schizophrenia; receptors, dopamine; receptors, serotonin

**Foundation item:** The project supported by National Natural Science Foundation of China (20702009); and New Scholar Foundation from Doctoral Program of Institution of Higher Education of China (20070246092)

\* Corresponding author.

(本文编辑 付良青)