



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102139107 A

(43) 申请公布日 2011.08.03

(21) 申请号 201110070470.1

(22) 申请日 2011.03.23

(71) 申请人 浙江理工大学

地址 310018 浙江省杭州市下沙高校园区 2  
号大街 5 号

(72) 发明人 付彩云 赵辅昆 张世馥 王宇沙  
陈攀峰

(74) 专利代理机构 北京国浩君伍知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11346  
代理人 朱登河

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

A61K 31/451(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 4 页

### (54) 发明名称

神经激肽受体拮抗剂的抗癌作用

### (57) 摘要

本发明涉及神经激肽受体拮抗剂的抗癌作用,具体涉及:治疗受试者中癌症、缓解受试者中癌症症状或抑制癌细胞增殖的方法;神经激肽受体的拮抗剂在制备用于治疗癌症、缓解癌症症状或抑制癌细胞增殖的药物、药剂或药物组合物中的用途;以及一种药学产品,其包括作为活性成分的神神经激肽受体的拮抗剂和包括该涉及药学产品的说明书。

1. 神经激肽受体的拮抗剂在制备用于治疗受试者中癌症、缓解受试者中癌症症状或抑制癌细胞增殖的药物或药剂或药物组合物中的用途。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述的癌症选自:原发性黑素瘤、转移性黑素瘤,腺癌、鳞状细胞癌、鳞腺细胞癌、胸腺瘤、肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、白血病、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、结肠癌、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、NPC、膀胱癌、子宫颈癌、肾癌、脑癌、骨癌、胃癌、食道癌、胃癌、肠癌(例如直肠癌和十二指肠癌)、肝癌、胰腺癌、肺癌、骨癌、膀胱癌、卵巢癌、淋巴瘤、血癌、乳腺癌、头颈癌、宫颈癌、子宫癌、黑色素瘤及相关癌症症状。

3. 根据权利要求 2 所述的用途,其中所述的癌症为血癌。

4. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述的癌细胞是血癌细胞。

5. 根据权利要求 1 中所述的用途,其中所述的受试者为哺乳动物。

6. 根据权利要求 5 所述的用途,其中所述的哺乳动物为人。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的用途,其中所述的神经激肽受体的拮抗剂为 SR140333 和 SR48968。

8. 用于治疗受试者中癌症、缓解受试者中癌症症状或抑制癌细胞增殖的药学产品,其包括作为活性成分的神经激肽受体的拮抗剂;以及包括该涉及药学产品的说明书。

9. 根据权利要求 8 所述的药学产品,其中所述的神经激肽受体的拮抗剂为 SR140333 和 SR48968。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的药学产品,其中还包括其他的用于治疗受试者中癌症、缓解受试者中癌症症状或抑制癌细胞增殖的活性成分。

## 神经激肽受体拮抗剂的抗癌作用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及神经激肽受体拮抗剂的抗癌作用。具体地,本发明涉及:治疗受试者中癌症、缓解受试者中癌症症状或抑制癌细胞增殖的方法;神经激肽受体的拮抗剂在制备用于治疗癌症、缓解癌症症状或抑制癌细胞增殖的药物、药剂或药物组合物中的用途;以及涉及一种药学产品,其包括作为活性成分的神经激肽受体的拮抗剂和包括涉及该药学产品的说明书。

### 背景技术

[0002] 癌症是一类严重危害人类健康的疾病,目前全球癌症死亡人数高于艾滋病、结核病和疟疾死亡人数的总和,已成为全球头号杀手。全世界每年死于恶性肿瘤的人数超过700万,其中中国约有160多万人。美国癌症学会负责人约翰·塞弗林说,如今全球每8名死者中就有1人死于癌症。而白血病是一类造血系统的恶性疾病,是国内十大高发恶性肿瘤之一,占肿瘤发病率的第六位,在我国各年龄组恶性肿瘤的死亡率中分别占男性的第6位和女性的第8位,在儿童及35岁以下的死亡率中占第1位。WHO预计,在全球范围内,新增癌症病例和癌症患者死亡率也将会以每年1%的速度递增,而在中国、俄罗斯和印度这些国家增长速度会更快,估计到2030年全球将可能有7500万人遭受癌症的折磨,将新增2700万癌症病例,死于癌症的人数将达到1700万人,这一数字对许多国家的健康护理体系来说是难以承受的。

[0003] 近年来,随着肿瘤基础研究与临床应用研究的不断深入,化疗药物的使用也越来越广泛。但是,目前绝大多数常用化疗药物如:顺铂、5'-氟尿嘧啶、博来霉素、长春新碱等,虽然有较好疗效却缺乏选择性抗肿瘤作用,且化疗的毒副作用较大,不能使病人的治疗达到预期的效果。因而寻找疗效好且副作用小的新型药物将对目前化疗现状的改善具有重大的意义。

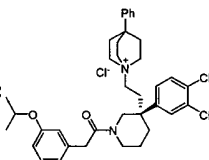
[0004] 随着神经科学的发展,越来越多的研究发现,神经肽及神经递质不仅参与了支配局部组织的生理活动,它还可以通过与细胞膜表面的特异性受体结合进行信号传导,进而对靶细胞分化、生长、代谢、细胞骨架结构、基因表达产生影响。其中,神经肽及神经递质对肿瘤增殖和分化的调控作用、调控机理及肿瘤细胞表面神经肽受体的表达与肿瘤浸润及转移的密切关系正日益受到研究者的关注。

[0005] 神经激肽受体(Neurokinin Receptors)是国际上研究热点的常规药靶受体—G蛋白偶联受体家族的成员,由七个疏水跨膜区构成,有三种亚型,分别为神经激肽受体1,神经激肽受体2和神经激肽受体3。神经激肽受体1在中枢和外周的神经元、血管内皮细胞、肌肉和不同类型的免疫细胞中广泛地、连续地表达。神经激肽受体2主要在外周表达,在中枢只有在特定脑区有表达。相反,神经激肽受体3主要在中枢神经系统表达,在外周的表达被限制在特定的组织中<sup>[1-4]</sup>。神经激肽受体的内源性配体为速激肽,目前已鉴定出40多种,这些速激肽广泛分布于哺乳动物和非哺乳动物体内,具有多种生理和药理活性<sup>[5-13]</sup>。

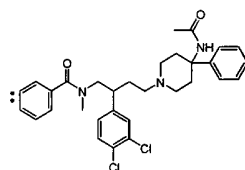
[0006] 由于神经激肽受体的序列已经明确,加之神经激肽受体的内源性配体速激肽在体

内参与了多种生理活性的调节,因此神经激肽受体的拮抗剂目前已成为许多制药公司的研究热点和方向之一。神经激肽受体拮抗剂的研究始于 1965 年。第一代拮抗剂从改变速激肽氨基酸入手,以右旋氨基酸取代得到的一些有拮抗作用的多肽,但其作用弱,选择性低,且有神经毒性和释放组胺的作用。第二代拮抗剂是在缩短肽链和化学修饰的基础上得到高亲和性、高选择性的短肽和环肽拮抗剂,但其口服的生物利用度低,代谢较快。第三代拮抗剂的出现,为开发新的治疗药物开辟了一个崭新的领域。第三代拮抗剂的代表是由法国 Sanofi-Synthelabo 公司研制的 SR140333(神经激肽受体 1 的拮抗剂),SR48968(神经激肽受体 2 的拮抗剂)和 SR142801(神经激肽受体 3 的拮抗剂)。SR140333 的化学结构为 ((S)-1-{2-[3-(3,4-dichlorophenyl)-1-(3-iso-propoxyphenylacetyl)piperidin-3-yl]ethyl}-phenyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, chloride), SR48968 的化学结构为 (S)-N-methyl-N-[4-acetylamino-4-phenylpiperidino]-2-(3,4-dichlorophenyl)butyl]benzamide。其中,SR48968 是法国 Sanofi-Synthelabo 公司正在进行临床研究的第三代选择性的神经激肽受体 2 的拮抗剂。通过 II 期临床研究发现,SR48968 是很有前途的抗哮喘药物,同时也可能成为一个很好的抗抑郁药。但是该公司未进行该有机小分子的抗肿瘤作用的研究,也没有文献报道其具有抗肿瘤作用。

[0007] (1)SR140333 的分子结构为:



[0008] (2)SR48968 的分子结构为:



## 发明内容

[0009] 为了向癌症患者提供治疗癌症的新途径或提供更广泛的选择,本发明的发明人研究发现神经激肽受体的拮抗剂具有显著的抗肿瘤作用。

[0010] 因此,本发明一方面提供了一种治疗受试者中癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的神经激肽受体的拮抗剂。

[0011] 本发明的另一方面提供了神经激肽受体的拮抗剂在制备用于治疗癌症的药物或药剂中的用途。

[0012] 本发明的再一方面提供了一种药学产品,其包括作为活性成分的神经激肽受体的拮抗剂;以及包括该涉及药学产品的说明书。

## 附图说明

[0013] 图 1 为 SR48968 对 K562 细胞作用 72h 时的代表性照片。

[0014] 图 2 为 SR48968 在不同时间点对 K562 细胞作用的 MTT 数据统计结果。

[0015] 图 3 为 SR48968 对 MEL 细胞作用 72h 时的代表性照片。

[0016] 图 4 为 SR48968 在不同时间点对 MEL 细胞作用的 MTT 数据统计结果。

[0017] 图 5 为 SR140333 对 K562 细胞作用 72h 时的代表性照片。

[0018] 图 6 为 SR140333 在不同时间点对 K562 细胞作用的 MTT 数据统计结果。

[0019] 图 7 为 SR140333 对 MEL 细胞作用 72h 时的代表性照片。

[0020] 图 8 为 SR140333 在不同时间点对 MEL 细胞作用的 MTT 数据统计结果。

### 具体实施方式

[0021] 本发明的发明人选用慢性粒性白血病细胞 K562 和小鼠红白血病细胞 MEL 为肿瘤细胞。研究发现神经激肽受体 1 的拮抗剂 SR140333 和神经激肽受体 2 的拮抗剂 SR48968 具有的抗肿瘤作用。

[0022] 因此,本发明一方面提供了一种治疗受试者中癌症或缓解受试者中癌症症状的方法,其包括向所述受试者施用有效量的神经激肽受体的拮抗剂。本发明也提供了一种抑制癌细胞(例如血癌细胞)增殖的方法,其包括将所述癌细胞与神经激肽受体的拮抗剂接触的步骤。本发明的另一方面提供了神经激肽受体的拮抗剂在制备用于治疗癌症、或缓解癌症症状或抑制癌细胞(例如血癌细胞)增殖的药物或药剂或药物组合物中的用途。本发明的再一方面提供了一种药学产品(例如药物或药剂)或药物组合物,其包括作为活性成分的神经激肽受体的拮抗剂;以及包括该涉及药学产品的说明书。

[0023] 对于本发明所述的受试者,其优选为哺乳动物,更优选为人。虽然本发明以血癌细胞进行了举例说明,但术语“癌症”可包括,但不限于原发性黑素瘤、转移性黑素瘤,腺癌、鳞状细胞癌、鳞腺细胞癌、胸腺瘤、肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、白血病、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、结肠癌、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、NPC、膀胱癌、子宫颈癌、肾癌、脑癌、骨癌、胃癌、食道癌、胃癌、肠癌(例如直肠癌和十二指肠癌)、肝癌、胰腺癌、肺癌、骨癌、膀胱癌、卵巢癌、淋巴癌、血癌、乳腺癌、头颈癌、宫颈癌、子宫癌、黑色素瘤等各种癌症及相关癌症症状。优选地,使用本发明治疗的癌症为血癌及其相关症状。

[0024] 对于本发明的神经激肽受体的拮抗剂,其可为任何能够治疗受试者中癌症或缓解受试者中癌症症状的神经激肽受体的拮抗剂,例如 SR140333 和 SR48968。如上述“背景技术”中所述,神经激肽受体拮抗剂的研究始于 1965 年,且本文所示例性验证的拮抗剂是属于第三代的拮抗剂(SR140333 和 SR48968)。在本发明教导的基础上,第一代和第二代的神经激肽受体拮抗剂也是能够实现本发明的目的的。当然,本发明的拮抗剂也可为潜在的那些神经激肽受体拮抗剂。当然,对于目前已知的神经激肽受体拮抗剂,本领域技术人员可对其进行各种修饰以提高拮抗剂的拮抗功效。这类修改的拮抗剂也是在本发明的范围之内的。

[0025] 本发明的作为活性成分的神经激肽受体的拮抗剂可以连同药学上可接受的载体一起使用。除活性成分外,本发明的方法、用途和产品还可以包含合适的药学上可接受的载体,包括促进活性化合物加工成制剂的赋形剂和助剂。

[0026] 例如适于注射或输注的制剂包括水性和非水性无菌注射液和水性和非水性无菌混悬剂,所述无菌注射液可任选地包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和能使制剂与目的接收者的血液等压的溶质,所述无菌混悬剂可包括悬浮剂和增稠剂。所述制剂可存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿,并且可以保存在冻结干燥的(冻干)条件,在立即使用前仅需要加入无菌液体载体,例如注射用水。

[0027] 本发明的活性成分任选地可与固体赋形剂相组合,且任选地磨碎所得到的混合物,并且需要时,在加入合适的助剂后,加工颗粒的混合物,以获得所需剂型。合适的赋形剂

特别是填充剂例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素或淀粉制剂、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。需要时,可以加入崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。

[0028] 本发明的活性成分的有效量可为治疗癌症、或缓解癌症症状或抑制癌细胞的任何量,其可以是相当于约 0.1-15mg 神经激肽受体的拮抗剂,优选 0.2-12mg 神经激肽受体的拮抗剂的剂量单位。更优选地,剂量单位包括约 2-5mg 的神经激肽受体的拮抗剂。最优选地,剂量单位包括约 3-4mg 的神经激肽受体的拮抗剂。有效量的测定在本领域技术人员的能力内,特别是根据本文提供的公开内容的启示下。

[0029] 根据本发明,本发明的药学产品(药物、药剂)或药物组合物可以以任意有效剂量数施用给药受试者。优选地,本发明的药学产品(药物、药剂)或药物组合物可以以多次剂量给药,例如从约 2 至约 15 次剂量,更优选从约 4-10 次剂量,最优选约 6 次剂量。在特别优选的实施方案,在给药过程中,以每三周给药约一次的频率将本发明的药学产品(药物、药剂)或药物组合物给药至受试者,例如注射、输注或口服。在特别优选的实施方案,给药为通过注射。

[0030] 应当理解本发明的药学产品(药物、药剂)或药物组合物可以按用于通过任意适宜的途径给药的任意适宜的方式配制。

[0031] 本发明的药学产品(药物、药剂)或药物组合物的剂量单位是基于常规进行给药受试者。例如,剂量单位可以给药多于每日一次、每周一次、每月一次等。剂量单位可以是以两次/周为基础给药,即每周两次,例如每三天一次。

[0032] 如本文所使用的,“包含”与“包括”、“含有”或“特征在于”同义,并且是包括在内的或开放性的,并且不排除另外的未陈述的元件或方法步骤。术语“包含”在本文中的任何表述,特别是在描述本发明的方法、用途或产品时,应理解为包括基本上由所述组分或元件或步骤组成和由所述组分或元件或步骤组成的那些产品、方法和用途。本文示例性描述的本发明适当地可以在不存在本文未具体公开的任何一种或多种元件、一种或多种限制的情况下进行实践。

[0033] 本发明的药学产品中所包含的涉及该药学产品的说明书可以含有如下内容:适应症(例如血癌)、施用剂量(例如上述所示例性说明的)以及可能产生的副作用等等。

[0034] 本文已采用的术语和表述用作描述性而不是限制性术语,并且在此种术语和表述的使用中不预期排除所示和所述特征或其部分的任何等价物,但应认识到各种修饰在请求保护的本发明的范围内是可能的。因此,应当理解尽管本发明已通过优选实施方案和任选特征具体公开,但本领域技术人员可以采用本文公开的概念的修饰和变化,并且此类修饰和变化被视为在如由附加权利要求定义的本发明的范围内。

[0035] 为更清楚地说明本发明,现结合如下实施例进行详细说明,但这些实施例仅仅是对本发明的示例性描述,并不能解释为对本申请的限制。

[0036] 实施例

[0037] 1. 材料和方法

[0038] 1.1 材料、仪器和试剂

[0039] 1.1.1 细胞株

[0040] 人慢性粒性白血病细胞 K562 和小鼠红白血病 MEL 细胞均购自中国医学科学院肿

瘤细胞库。神经激肽受体 1 的拮抗剂 SR140333 和神经激肽受体 2 的拮抗剂 SR48968 由法国 Sanofi-Synthelabo 公司提供。

[0041] 1.1.2 主要试剂

[0042] DMEM 培养基 Gibco 公司

[0043] FBS Hyclone 公司

[0044] DMSO Sigma-Aldrich 公司

[0045] 1.1.3 试剂配制

[0046] 磷酸盐缓冲液 (Phosphate buffer saline, PBS) :8g 氯化钠, 0.2g 氯化钾, 2.9g 磷酸氢二钠, 0.2g 磷酸二氢钾, 1L 去离子水, 4℃ 保存。

[0047] SR140333, SR48968 先分别用 DMSO 溶解后, 再加入 PBS 配成  $9 \times 10^{-3} \text{M}$  的母液。在工作液中的 DMSO 的浓度小于 1%。配成的母液经  $0.22 \mu \text{m}$  滤膜过滤除菌后分装至 1.5mL 的 EP 管中,  $-20^\circ \text{C}$  分别保存。

[0048] 1.2 实验方法

[0049] 1.2.1 细胞培养

[0050] 将 K562 和 MEL 细胞分别培养于含 10% FBS (Fetal bovine serum) 的 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) 培养基中 (含谷氨酰胺、10mM HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid)、1.0mM 丙酮酸钠、100U/mL 青霉素和  $100 \mu \text{g/mL}$  链霉素), 于  $37^\circ \text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、饱和湿度下培养, 每 3 天传代一次, 取对数生长期细胞用于实验。

[0051] 1.2.2 MTT 比色法检测 SR140333 和 SR48968 对细胞活力的影响

[0052] 取对数生长期的细胞进行细胞计数, 并用 DMEM 培养基将细胞稀释至终浓度为  $1.5 \times 10^4$  个/mL, 然后将其接种于 96 孔板中, 每孔体积为  $200 \mu \text{L}$ , 置于  $37^\circ \text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  和饱和湿度的细胞培养箱中培养 24h 后再加入不同浓度的 SR140333 或 SR48968, 设置培养基空白对照组和细胞阴性对照组, 每个浓度设 3 个平行孔, 加药后 48h、72h、96h, 每孔加入  $10 \mu \text{L}$   $5 \text{mg/mL}$  的 MTT 溶液, 暗处孵育 4h 后, 3000rpm 常温离心 10min 后, 吸掉培养液, 加入  $150 \mu \text{L}$  DMSO, 摇床摇 10min 后, 测定 570nm 处吸光值 ( $\text{OD}_{570}$ )。按下述公式计算 SR140333 和 SR48968 分别对每种肿瘤细胞生长的抑制作用:

[0053]

$$\text{肿瘤细胞抑制率}\% = \frac{\text{实验组 } \text{OD}_{570} - \text{空白对照组 } \text{OD}_{570} - \text{细胞对照组 } \text{OD}_{570}}{\text{细胞对照组 } \text{OD}_{570} - \text{空白对照组 } \text{OD}_{570}} \times 100\%$$

[0054] 2. 实验结果

[0055] 2.1 SR48968 对两种血癌细胞生长的抑制作用的实验结果如下:

[0056] (1) 人慢性粒性白血病细胞 K562

[0057] SR48968 在不同时间点对 K562 细胞作用的 MTT 数据统计结果表明: SR48968 的浓度为  $90 \mu \text{M}$ ,  $45 \mu \text{M}$  和  $22.5 \mu \text{M}$  时对人慢性粒性白血病细胞 K562 在加药后 48 小时的抑制率分别为  $97.40 \pm 0.82\%$ ,  $45.19 \pm 10.90\%$ ,  $13.55 \pm 5.39\%$ ; 在加药后 72 小时的抑制率分别为  $94.68 \pm 0.87\%$ ,  $58.23 \pm 5.55\%$ ,  $27.0 \pm 4.37\%$ ; 在加药后 96 小时的抑制率分别为  $98.92 \pm 1.51\%$ ,  $82.94 \pm 3.61\%$ ,  $33.84 \pm 14.34\%$ 。即 SR48968 对人慢性粒性白血病细胞 K562 具有剂量和时间依赖的抑制作用, 其中在浓度为  $90 \mu \text{M}$  时对 K562 的抑制率几乎为

100%。

[0058] 另外,附图 1 和图 2 也更加直观地显示不同剂量下 SR48968 对 K562 细胞的抑制作用。

[0059] (2) 小鼠红白血病细胞 MEL

[0060] SR48968 在不同时间点对 MEL 细胞作用的 MTT 数据统计结果表明:SR48968 的浓度为 90  $\mu$ M, 45  $\mu$ M 和 22.5  $\mu$ M 时对小鼠红白血病细胞 MEL 在加药后 48 小时的抑制率分别为 94.08 $\pm$ 4.86%, 87.88 $\pm$ 3.70%, 47.43 $\pm$ 2.50%, 在加药后 72 小时的抑制率分别为 97.65 $\pm$ 1.19%, 91.12 $\pm$ 2.39%, 60.64 $\pm$ 5.16%, 在加药后 96 小时的抑制率分别为 98.37 $\pm$ 2.54%, 92.93 $\pm$ 5.22%, 76.24 $\pm$ 7.97%。

[0061] 另外,附图 3 和图 4 也更加直观地显示不同剂量下 SR48968 对 MEL 细胞的抑制作用。

[0062] 2.2 SR140333 对两种血癌细胞生长的抑制作用:

[0063] (1) 人慢性粒性白血病细胞 K562

[0064] SR140333 在不同时间点对 K562 细胞作用的 MTT 数据统计结果表明:SR140333 的浓度为 90  $\mu$ M, 45  $\mu$ M 和 22.5  $\mu$ M 时对人慢性粒性白血病细胞 K562 在加药后 48 小时的抑制率分别为 23.50 $\pm$ 4.78%, 8.82 $\pm$ 2.13%, 6.29 $\pm$ 4.44%, 在加药后 72 小时的抑制率分别为 34.91 $\pm$ 2.20%, 21.21 $\pm$ 2.54%, 22.94 $\pm$ 1.88%, 在加药后 96 小时的抑制率分别为 31.56 $\pm$ 7.37%, 16.34 $\pm$ 9.63%, 9.55 $\pm$ 3.20%。

[0065] 另外,附图 5 和图 6 也更加直观地显示不同剂量下 SR140333 对 K562 细胞的抑制作用。

[0066] (2) 小鼠红白血病细胞 MEL

[0067] SR140333 在不同时间点对 MEL 细胞作用的 MTT 数据统计结果表明:SR140333 的浓度为 90  $\mu$ M, 45  $\mu$ M 和 22.5  $\mu$ M 时对小鼠红白血病细胞 MEL 在加药后 48 小时的抑制率分别为 56.64 $\pm$ 8.77%, 37.53 $\pm$ 8.56%, 30.13 $\pm$ 10.68%, 在加药后 72 小时的抑制率分别为 59.76 $\pm$ 9.66%, 63.98 $\pm$ 5.98%, 37.12 $\pm$ 9.02%, 在加药后 96 小时的抑制率分别为 80.26 $\pm$ 8.08%, 67.01 $\pm$ 13.20%, 48.50 $\pm$ 14.33%。

[0068] 另外,附图 7 和图 8 也更加直观地显示不同剂量下 SR140333 对 MEL 细胞的抑制作用。

[0069] 综上所述,神经激肽受体 1 的拮抗剂 SR140333 和神经激肽受体 2 的拮抗剂 SR48968 对所测试的两种血癌细胞都具有抑制其生长的作用。但是神经激肽受体 2 的拮抗剂 SR48968 对所测试的两种血癌细胞的作用强度明显强于神经激肽受体 1 的拮抗剂 SR140333。对所测试的两种血癌细胞而言,SR140333 和 SR48968 对它们的作用强度具有一定的选择性,作用由强到弱的细胞为 MEL > K562。

[0070] 本领域普通技术人员应当理解,可以在本发明的实践中采用除具体例示那些外的方法和原材料等而无需过度实验。任何此类方法和原材料等的所有的本领域已知的功能等价物都预期包括在本发明中。本领域技术人员还应当理解,可对本说明书及权利要求书中描述的本发明进行各种变动和修饰,且本发明包括所有此类变动和修饰。本发明还包括本说明书中单独或同时提及或指出的所有步骤、特征、组合物和化合物,以及所述步骤或特征中的任何 2 个或更多的任何和所有组合。



[0071] 参考文献：

- [0072] [1]Gerard NP, Bao L, Xiao-Ping H, Gerard C. Molecular aspects of the tachykinin receptors. *RegulatoryPeptides*, 1993, 43 :21-35.
- [0073] [2]Maggi CA. The mammalian tachykinin receptors. *General Pharmacology*, 1995, 26 :911-944.
- [0074] [3]Pennefather JN, Lecci A, Candenas ML, Patak E, Pinto FM, Maggi CA. Tachykinins and tachykininreceptors :a growing family. *Life Sciences*, 2004, 74 : 1445-1463.
- [0075] [4]Severini C, Improta G, Falconieri-Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacological Reviews*, 2002, 54 :285-322.
- [0076] [5]Fu CY, Zhao YL, Dong L, Chen Q, Ni JM, Wang R. In vivo characterization of the effects of humanhemokinin-1 and human hemokinin-1(4-11), mammalian tachykinin peptides, on the modulation ofpain in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008, 22 :850-860.
- [0077] [6]Fu CY, Tang XL, Yang Q, Chen Q, Wang R. Effects of rat/mouse hemokinin-1, a mammalian tachykininpeptide, on the antinociceptive activity of pethidine administered at the peripheral and supraspinallevel. *Behavioural Brain Research*, 2007, 184 :39-46.
- [0078] [7]Fu CY, Yang Q, Wang KR, Kong ZQ, Chen Q, Wang R. Rat/mouse hemokinin-1, a mammaliantachykinin peptide, markedly potentiates the antinociceptive effects of morphine administered at theperipheral and supraspinal level. *Behavioural Brain Research*, 2006, 170 :293-301.
- [0079] [8]Fu CY, Kong ZQ, Wang KR, Yang Q, Zhai K, Chen Q, Wang R. Effects and mechanisms of supraspinaladministration of rat/mouse hemokinin-1, a mammalian tachykinin peptide, on nociception in mice. *Brain Research*, 2005, 1056 :51-58.
- [0080] [9]Fu CY, Kong ZQ, Long Y, Chen Q, Wang R. Cardiovascular responses to rat/mouse hemokinin-1, amammalian tachykinin peptide :Systemic study in anesthetized rats. *European Journal ofPharmacology*, 2007, 572 :175-181.
- [0081] [10]Long Y, Fu CY, Tian XZ, Chen J, Han M, Wang R. Mechanisms of relaxing response induced byrat/mouse hemokinin-1 in porcine coronary arteries :Roles of potassium ion and nitric oxide. *European Journal of Pharmacology*, 2007, 569 : 119-125.
- [0082] [11]Kong ZQ, Fu CY, Chen Q, Wang R. Cardiovascular responses to intravenous administration of humanhemokinin-1 and its truncated form hemokinin-1(4-11) in anesthetized rats. *European Journal ofPharmacology*, 2008, 590 :310-316.
- [0083] [12]Emonds-Alt X, Doutremepuich JD, Heaulme M, Neliat G, Santucci V, Steinberg R, VilainP, Bichon D, Ducoux JP, Proietto V, Broeck DV, SoubriéP, Le Fur G, Brelière JC. Invitro and in vivo biological activities of SR140333, a novel potent non-peptide tachykininNK 1 receptor antagonist. *European Journal of*

Pharmacology, 1993, 250 403-413.

[0084] [13]Emonds-Alt X, Advenier C, Vilain P, Goulaouic P, Proietto V, Van Broeck D, Naline E, Neliat G, LeFur G, Brelière JC. Pharmacological profile of SR 48968, a potent non-peptide antagonist of the neurokinin A (NK2) receptor. *Neuropeptides*, 1992, 22 :21-22.

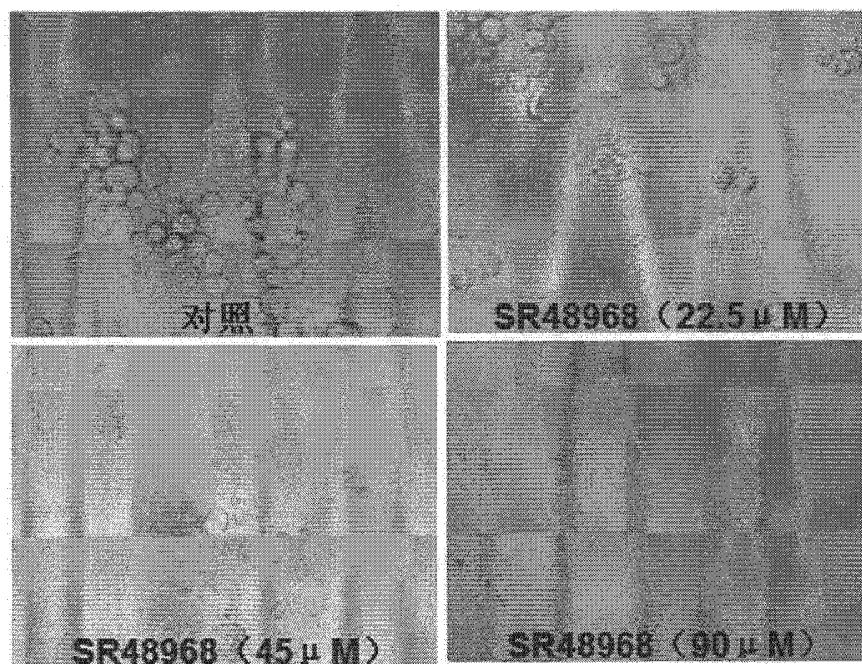


图 1

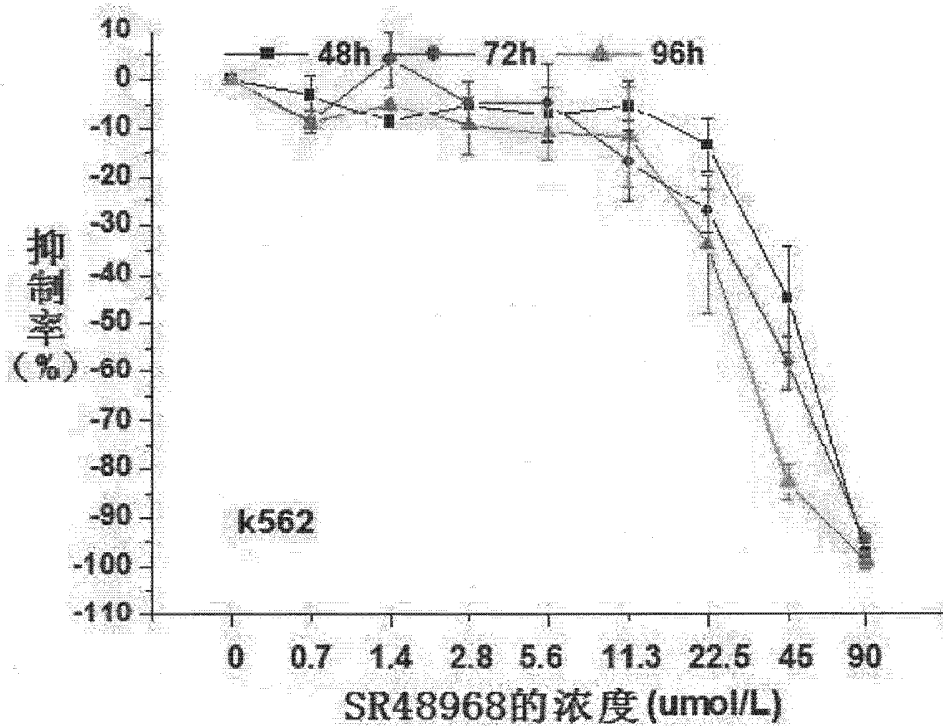


图 2

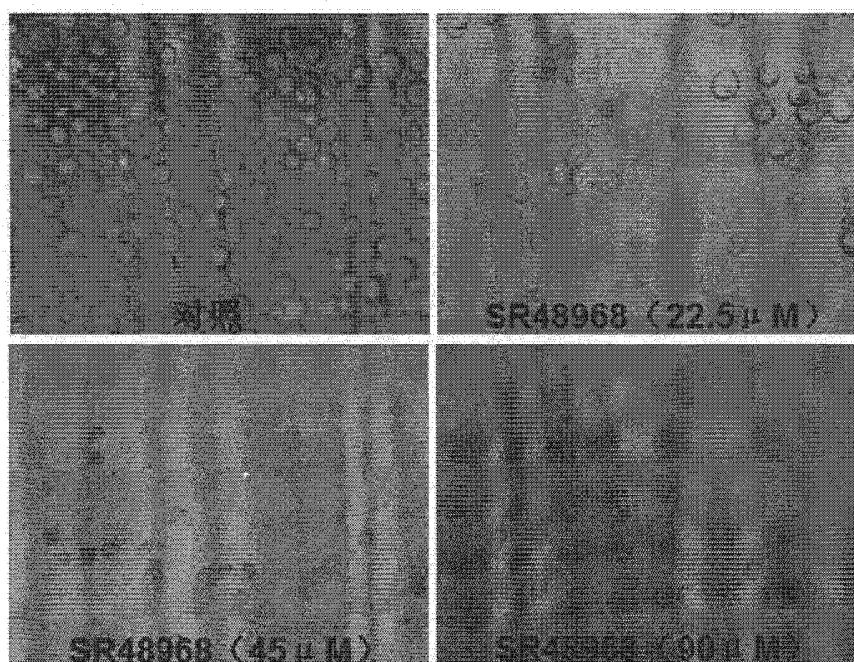


图 3

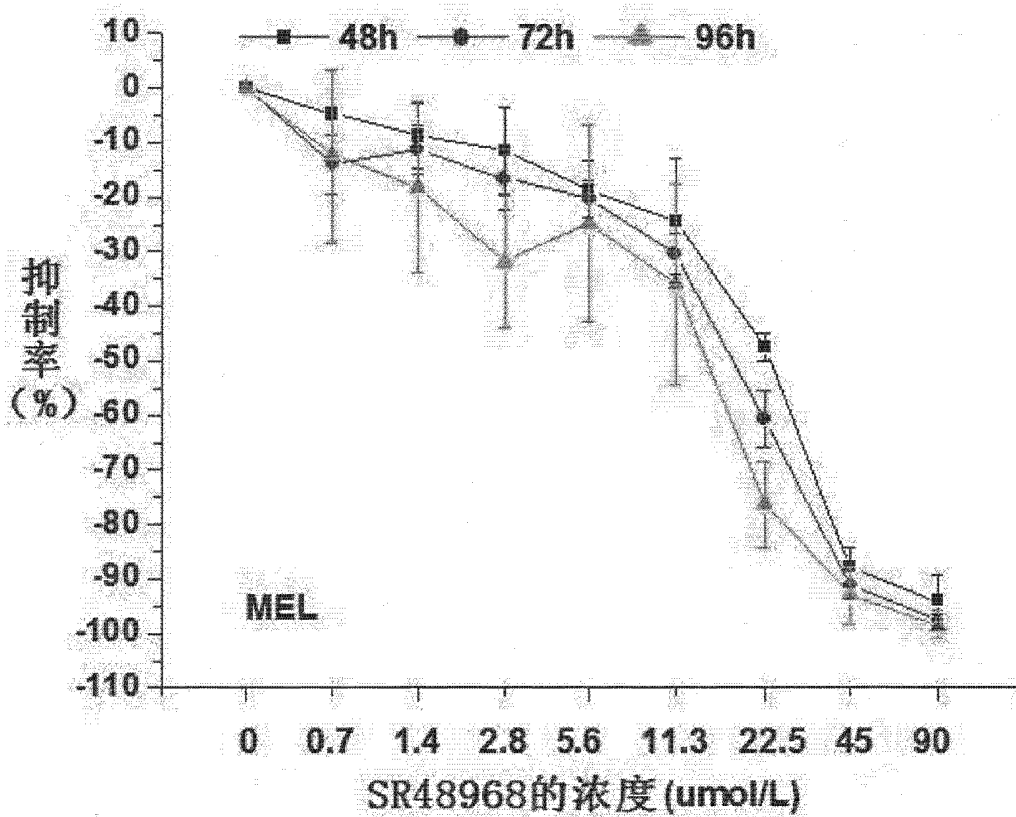


图 4

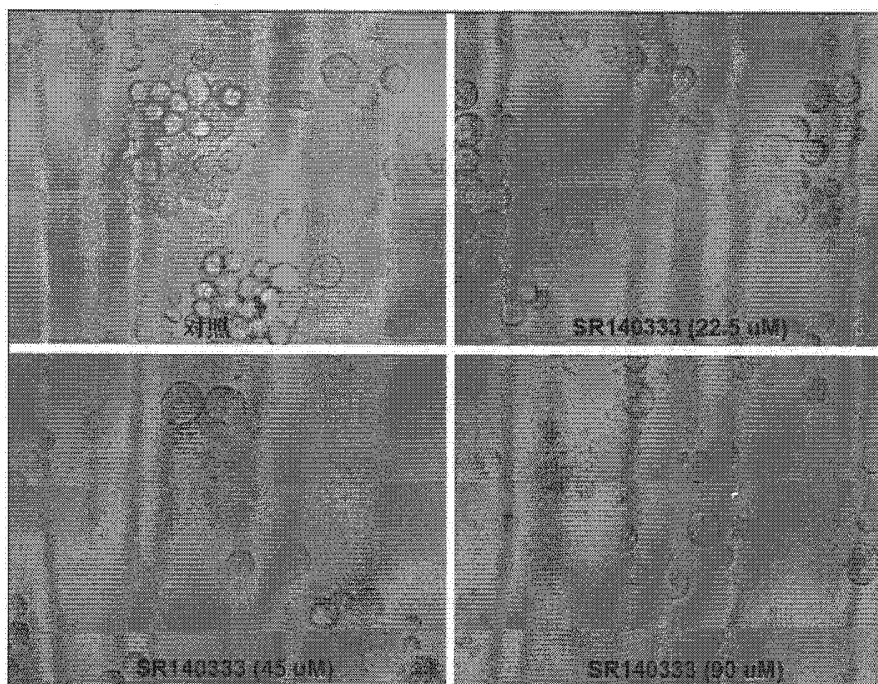


图 5

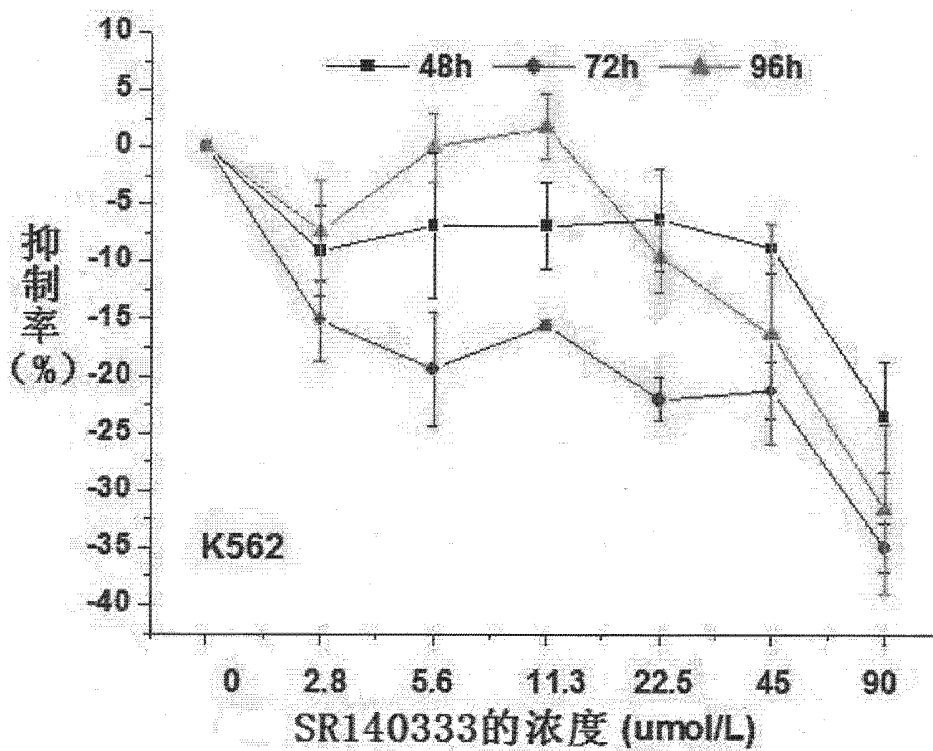


图 6

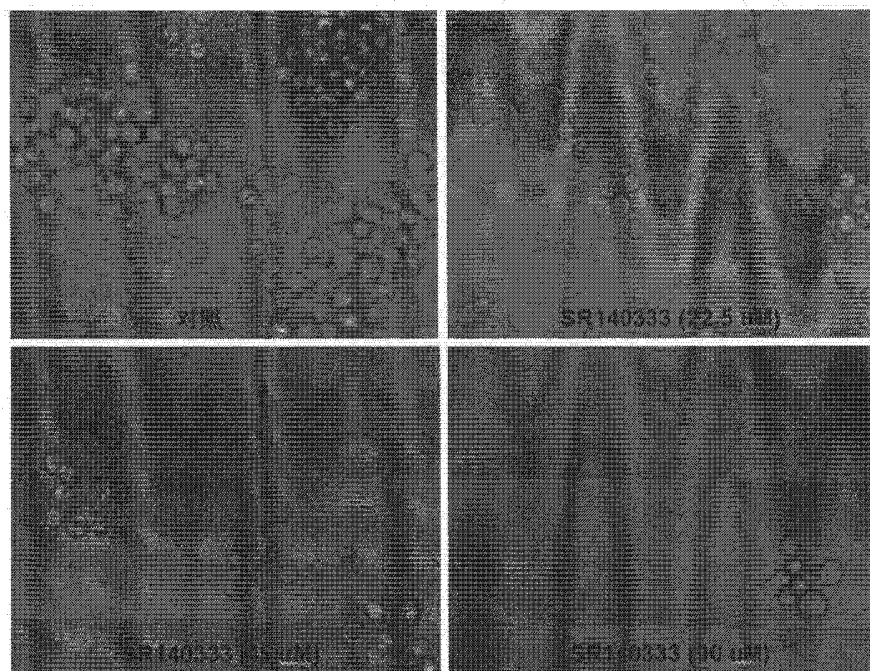


图 7

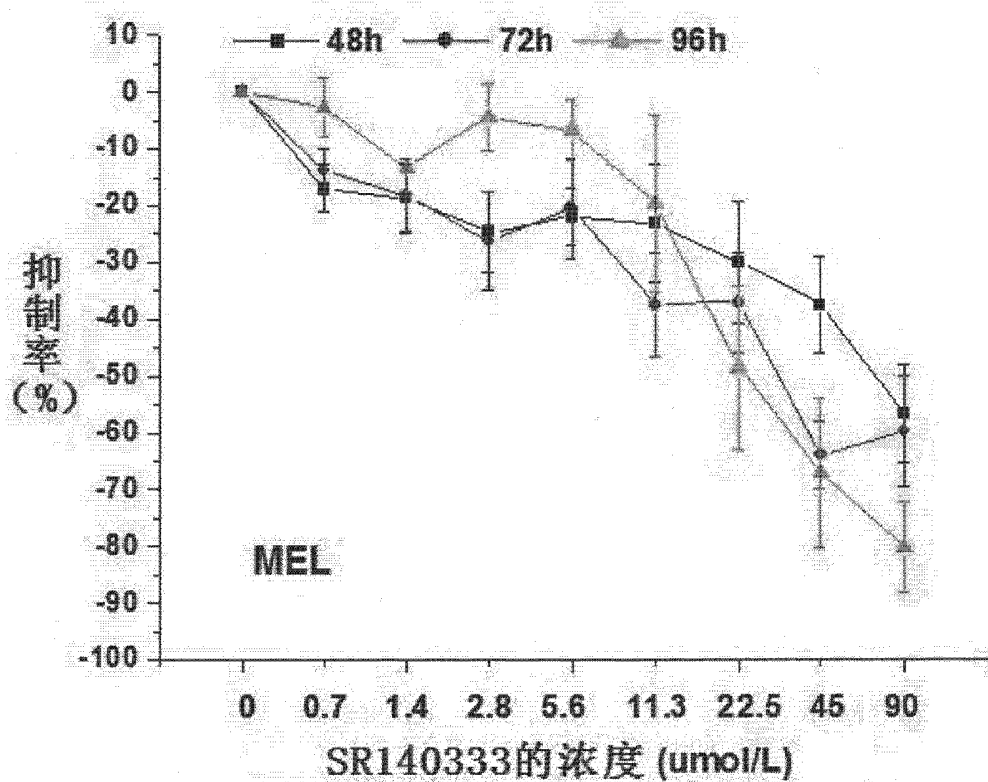


图 8