

利鲁唑药理学作用研究进展

李海亮, 李游嘉, 杜潇洒, 罗杰, 武婉情, 贾贺雪, 武祥龙* (西北工业大学生命学院, 空间生物实验模拟技术重点实验室, 西安 710072)

摘要: 利鲁唑属于苯并噻唑类化合物, 是目前唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗肌萎缩侧索硬化症的药物, 它主要通过调节谷氨酸浓度和作用于离子通道而发挥作用。利鲁唑具有广泛的药理学作用, 例如, 调节谷氨酸及其转运体、神经保护作用、抗抑郁、抗焦虑、镇痛等。笔者综述利鲁唑药理学作用研究的进展, 为利鲁唑的利用提供新的参考。

关键词: 利鲁唑; 谷氨酸; 神经保护; 药理作用

doi: 10.11669/cpj.2015.14.001 中图分类号: R962 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2015)14-1165-04

Research Progress on Pharmacological Action of Riluzole

LI Hai-liang, LI You-jia, DU Xiao-sa, LUO Jie, WU Wan-qing, JIA He-xue, WU Xiang-long* (Key Laboratory for Space Bioscience and Biotechnology, School of Life, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

ABSTRACT: Riluzole is a benzothiazole compounds, and it is the only drug approved by FDA for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. By adjusting the concentration of glutamic acid and interfering with ion channels, riluzole has a wide range of pharmacology action, such as, regulating glutamate concentration, neuroprotective, cardioprotective, anti-depressants, anti-anxiety, analgesic and so on. In this paper, the pharmacological action of riluzole is summarized, aiming at providing help for its research and application.

KEY WORDS: riluzole; glutamic acid; neuroprotection; pharmacology action

利鲁唑(2-氨基-6-三氟甲氧基苯并噻唑, 图1)是苯并噻唑类衍生物。20世纪50年代, 作为中枢肌肉松弛药物进行研究开发, 1995年, 美国FDA批准利鲁唑用于治疗侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。由于利鲁唑具有广泛的药理学作用, 对利鲁唑的研究从未间断。目前的研究主要集中在谷氨酸调节、神经保护作用、抗抑郁、抗焦虑、治疗癫痫、镇痛等生理作用。近年来随着对利鲁唑药理学机制研究不断深入, 对其治疗作用的研究也不断加强, 笔者对利鲁唑药理作用研究的最新进展进行综述。

1 对谷氨酸调节作用

谷氨酸是中枢神经系统中最重要的兴奋性神经递质, 它

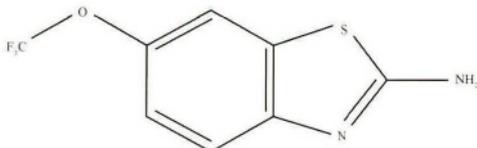


图1 利鲁唑(2-氨基-6-三氟甲氧基苯并噻唑)化学结构式

在脑功能的维持中具有非常特殊的地位。细胞间隙中过多的谷氨酸将会对神经元产生毒性, 引起神经元的退化, 甚至死亡, 从而引起各种神经退行性疾病。利鲁唑是重要的谷氨酸调节剂, 它从不同的环节影响细胞间隙中谷氨酸的浓度。利鲁唑能通过影响谷氨酸转运体的活性影响谷氨酸的浓度。利鲁唑能减弱兴奋性氨基酸转运蛋白3的活性, 且在浓度范围 $0.3 \sim 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (给予卵母细胞的浓度) 具有线性关系, 表明利鲁唑通过蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 抑制性来减弱兴奋性氨基酸转运蛋白3 (excitatory amino acid transporter type 3, EAAT3) 的活性^[1]。

Wall等^[2]报道, 体外分析显示在人黑色素瘤细胞系中抑制谷氨酸释放导致氧化应激增加和DNA损伤, 提示可以用利鲁唑中断GRM1 (metabotropic glutamate receptor 1) 调节信号, 从而导致黑色素瘤细胞DNA损伤而杀死黑色素瘤细胞。通过活化黑色素瘤中糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase 3, GSK-3), 利鲁唑已经显示能抑制黑色素瘤细胞异种移植增长。利鲁唑的0期临床实验中, 利鲁唑应用于黑色素瘤病人, 在34%的病人中抑制有丝分裂原活化蛋白激酶和磷酸

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21202130); 中央高校基本科研业务费专项资金资助(3102014JKY15005); 大学生创新创业训练计划项目(国家级201410699089, 陕西省201410699285)

作者简介: 李海亮, 男, 硕士研究生, 研究方向: 药理学; * 通讯作者: 武祥龙, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 有机合成化学, 药物化学; Tel: 13572128286; E-mail: wuxianglong@nwpu.edu.cn

肌醇-3-激酶/信号通路均与肿瘤退化有关。研究证实,在黑色素瘤细胞系中,利鲁唑抑制 AKT 介导的糖原合成酶激酶 3 磷酸化。进一步研究表明,利鲁唑上调与 TGF β 1 (transforming growth factor, β 1) 信号通路相关的 INHBB 和 PLAU 两个基因。

在培养的星形胶质细胞中,利鲁唑对金属锰诱发的谷氨酸转运体、谷氨酰胺合成酶的中断具有保护作用。长期暴露在锰环境中会引起锰中毒,扰乱谷氨酸/天冬氨酸转运体(L-glutamate/L-aspartate transporter, GLAST),谷氨酸转运体(glutamate transporter 1, GLT-1),以及谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)表达和功能。结果表明,锰通过抑制谷氨酸转运体和谷氨酰胺合成酶扰乱了谷氨酸传递和代谢;利鲁唑则通过提高抑制谷氨酸转运体和谷氨酰胺合成酶发挥作用,从而调整谷氨酸传递^[3]。

利鲁唑和加巴喷丁激活谷氨酸转运体,促进人工培养的星形胶质细胞谷氨酸诱导的谷氨酸盐释放。利鲁唑和加巴喷丁提高 Na⁺-谷氨酸复合物通过谷氨酸转运体的协同转运。引起反向模式钠钙交换导致钙离子内流,因此促进星形胶质细胞钙离子依赖性谷氨酸盐释放^[4]。利鲁唑提升纹状体星形胶质细胞中谷氨酸转运体 GLT-1 的活性和水平;这些发现增强了对利鲁唑药理学认识,表明这个化合物的神经保护作用是通过依赖星形胶质细胞的机制^[5]。

利鲁唑能缓解年龄相关而非 LPS (脂多糖) 诱发的谷氨酸转运缺失和空间记忆。利鲁唑减弱老年鼠的空间记忆的损伤、血清细胞因子水平升高和 GLT1 基因表达下降,但是对 LPS 灌胃的年轻鼠没有影响。结果强调,降低谷氨酸功能对于与衰老有关的神经退化疾病引起记忆损伤具有治疗潜力^[6]。骆驼蓬碱也可以增加小鼠脑部谷氨酸水平,而利鲁唑可以恢复谷氨酸水平。利鲁唑对骆驼蓬碱(harmaline)诱导的大鼠震颤具有保护作用,可能是与它对谷氨酸神经传递抑制作用有关^[7]。

2 神经保护作用

在兴奋性神经毒性诱导的多种神经元损伤动物模型中,利鲁唑均表现出损伤修复功能,利鲁唑也能促进各种神经生长因子的产生。脊髓性肌萎缩模型中,利鲁唑通过小电导钙激活钾离子通道来改善脊髓性肌萎缩模型的缺陷神经保护行为;利鲁唑在运动神经元病中的关键生物学靶点是未知的,但利鲁唑的药理靶点包括小电导钙激活钾离子通道(small conductance calcium-activated potassium channels, SK),小电导钙激活钾通道(SK)是钙激活钾通道家族成员之一,它具有 K⁺ 选择性、Ca²⁺ 高敏性和电压不依赖性等特性。Dimitriadi 等^[8]研究了利鲁唑在两种不同脊髓性肌萎缩模型中的影响。在脊柱动物神经元,利鲁唑可以恢复因运动神经元生存减少而引起轴突的生长。利鲁唑改善线虫脊髓性肌萎缩模型的神经肌肉缺陷,并且发挥着有益于 SK 的功能。利鲁唑改善运动神经元功能通过作用于 SK,并且表明 SK 可能是重要的治疗脊髓性肌萎缩的作用

靶点。

神经保护药物利鲁唑对星形神经胶质 SK3 和 SK4 电流和活化状态的调节;在整个细胞记录中,利鲁唑能迅速激活 SK3 和 SK4 通路直至利鲁唑消失,并且不需要升高细胞内 Ca²⁺,利用原代鼠星形神经胶质细胞来分析活化标志物和炎症介质。利鲁唑减少经典的脂多糖诱发活性,而且增加白介素 4(IL-4) 诱发替代活性。对星形神经胶质细胞 SK3 和 SK4 电流和活化状态的调节可能是利鲁唑神经保护作用的另一个作用机制^[9]。

3 对神经放电的影响

利鲁唑在不同浓度下减少持续性电流刺激时引发的重复性放电,而对瞬变电流的引起的放电影响较小。而且作用浓度与神经元的类型相关,例如在大鼠大脑皮质神经元中,浓度低于 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的利鲁唑能抑制这种重复性放电,而在小鼠和大鼠的脊髓的神经元中,浓度低于 5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的利鲁唑也能抑制这种重复性放电^[10]。

利鲁唑作为一个新的瞬时受体电位通道(transient receptor potential channel, TRPC5) 的激活剂,它的作用机制被证明是单独的 G 蛋白信号和磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 作用。利鲁唑诱发的瞬时受体电位通道(TRPC5) 电流被镧离子(La³⁺) 增强,但 TRPC5 突变体缺乏 La³⁺ 结合位点,这表明利鲁唑和 La³⁺ 激活 TRPC5 的作用机制不同。利鲁唑可以激活 TRPC5 在 HEK293 细胞异源型表达以及 U-87 恶性胶质瘤细胞系的内源性表达。虽然利鲁唑能激活其他离子通道,但是它并没有激活其他 TRPC 成员。因此,在无限增殖化细胞和急性分离的原代细胞中,利鲁唑是专门识别 TRPC5 电流有用的药理学工具^[11]。

4 抗抑郁

抑郁症患者死亡后的大脑形态研究证实,抑郁症患者缺乏前额皮质星形胶质细胞,这种发现与其谷氨酸和 γ 氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA) 异常现象吻合^[12]。而且越来越多的临床前和临床实验证实了谷氨酸钠在抗抑郁中发挥的重要作用。为抑郁症治疗中寻新靶点提供了方向。

难治性抑郁症仍然是抑郁治疗的一个难题。Sanacora 等^[13]发现,利鲁唑联合抗抑郁药能显著改善难治性抑郁症患者的状况,线性混合模型表明,治疗的时间和治疗效果存在一定的关系,在治疗 1 周后,效果显著,并且能持续 12 周。在两极型抑郁症的治疗中,利鲁唑联合锂取得了显著的效果,而且治疗过程没有引起狂躁的发生^[14]。

评估神经保护特性的谷氨酸抑制剂利鲁唑的有效性和耐受性,作为利培酮附属药物改善精神分裂阴性症状。口服给予利鲁唑(100 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$),通过研究,与安慰剂组相比,接受利鲁唑的病人阴性症状、阳性与阴性症状量表总分($P < 0.001$)和精神病理学分量表得分都有显著地改善($P < 0.001$)。利鲁唑可能是安全有效的用于治疗精神分裂阴性症状的药物^[15]。对比单独静脉注射氯胺酮与配合利鲁唑改

善抑郁症状效果,进行了4周、双盲、安慰剂控制研究。结果表明,利鲁唑和安慰剂组没有显著差异,表明氯胺酮单独使用和配合利鲁唑使用没有改变抗抑郁的过程^[16]。

5 抗焦虑

众多证据证实谷氨酸能神经递质系统在治疗情绪及焦虑样疾病中的重要地位,利鲁唑可以在不同环节调节谷氨酸的浓度,因此被用于抗焦虑进行研究。Sugiyama等^[17]用3种不同的小鼠焦虑模型证实了利鲁唑能改善小鼠的焦虑行为,其抗焦虑效果与苯二氮类、地西洋类相当。随后,他们证实了利鲁唑的抗焦虑作用机制与地西洋不同,也不是通过影响GABAA(γ -氨基丁酸A型受体)-苯二氮受体复合物实现抗焦虑。

研究利鲁唑治疗广泛性焦虑障碍过程中,海马体积和海马N-乙酰天冬氨酸的关系;初步研究结果表明,海马N-乙酰天冬氨酸和海马体积是与谷氨酸药物治疗反应相关的神经生物标志物^[18]。利用结构和光谱学初步研究了利鲁唑对枕叶皮质的影响;研究结果表明,枕叶皮质作为脑区与广泛性焦虑障碍临床与病理改善有关系。利鲁唑对该区域的明确作用提示一个明确的枕叶皮质中的病理生理,与其他以前的研究相比,涉及额边缘脑结构^[19]。利鲁唑产生明确的抗焦虑作用而没有苯二氮类药物相关的不良影响^[20]。在抑郁鼠模型中,口服利鲁唑具有抗焦虑的功效,利鲁唑针对情绪紊乱治疗可能涉及胶质细胞谷氨酸转运体GLT-1和脑源性神经营养因子^[21]。

6 抗癫痫

双二苯乙内酰胺、利鲁唑、利多卡因等3个Na⁺通道阻滞剂通过不同作用机制减少海马癫痫样活性。3个化合物作用在不同电压门控钠通道位点,但是产生相似的网状显性兴奋性降低。双二苯乙内酰胺和利鲁唑,对网络活性改变持续发挥作用直至药物彻底消失,但是,利多卡因只有在较高浓度下才可以增加海马CA3簇簇间期(inter-burst intervals, I-BIs)。因此,他们功能并不是永久性的导致海马CA3爆发回归为零。这些数据揭示,海马CA3爆发提供相对简单和快速的平台用来识别能够减弱网络兴奋性的化合物,对进一步更复杂在体动物研究提供初步筛选^[22]。

7 镇痛作用

背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)作为痛觉传入的第一级神经元,在痛觉的外周机制中具有重要的作用。研究表明,利鲁唑能促进DRG神经突的生长。Leinster等^[23]考察了0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (细胞给药,加入培养液孵育)的利鲁唑对特定亚种群成年鼠离体DRG神经突生长的影响。结果显示,利鲁唑能增加降钙素基因相关肽和同工凝集素B4(isolectin B4, IB4)阳性的神经元分支。表明利鲁唑在体外能影响特定亚种群感觉神经元,该影响是通过激活神经营养因子受体发挥作用,因为轴突生长能被K252a抑制,为感觉

神经元再生提高了一种药理学方法。

在多种临床前疼痛模型中都能观察到感觉神经元的异常自发活动,但其机制并未阐明。Xie等^[24]发现,IL-5-DRG炎症能诱导大鼠对机械和冷的敏感性,而利鲁唑能长时间、剂量依赖地减少机械疼痛行为。离体微电极记录表明,炎症DRG自发性活动显著增加,而10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (局部给药)的利鲁唑能完全阻断这种自发活动。这些结果表明,自发放电在DRG炎症刺激造成的疼痛行为中发挥着重要的作用,利鲁唑能抑制DRG的自发放电,从而产生镇痛的效果。可见,利鲁唑可能提供一种新的镇痛策略。在神经压迫疼痛鼠模型中,神经根损伤后给予3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (灌胃)的利鲁唑可以抑制疼痛,利鲁唑通过防止神经根和脊髓神经功能异常活动来抑制早期神经根部疼痛是有效的,现有的临床证据都表明利鲁唑可用于急性外伤性脊髓损伤^[25]。

脊髓根撕裂伤后立即用米诺环素或利鲁唑治疗,可以通过减少小胶质细胞活性来阻止疼痛超敏性。当治疗延迟时,米诺环素可以逆转先前形成的超敏性,但是利鲁唑则不能。因此,这些结果可以提出长期治疗慢性撕裂伤害疼痛的新观点^[26]。在啮齿类动物模型脊髓型颈椎病中利鲁唑减轻神经疼痛,提高功能性修复。在慢性颈脊髓受压时,利鲁唑保护神经组织,保护神经行为功能和减轻神经性疼痛是有效的,可能是通过减少星形胶质细胞的NMDA(N-methyl-D-aspartic acid receptor)受体磷酸化和消除小神经胶质活化而发挥作用。因此,利鲁唑才有可能成为有用的临床治疗脊髓型颈椎病^[27]。

8 结束语

综上所述,利鲁唑具有广泛的药理学作用,在神经退行性疾病和精神紊乱类疾病中具有较好的治疗效果。然而,对利鲁唑的研究和评价多数在细胞及动物层面上,临床研究偏少。因此,非常有必要进一步研究其临床效果,拓展利鲁唑在临床中的应用。

REFERENCES

- [1] CHOI J S, RYU J H, ZUO Z, *et al.* Riluzole attenuates excitatory amino acid transporter type 3 activity in *Xenopus oocytes* via protein kinase C inhibition [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 713(1-3): 39-43.
- [2] WALL B A, WANGARI-TALBOT J, SHIN S S, *et al.* Disruption of GRM1-mediated signalling using riluzole results in DNA damage in melanoma cells [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014, 27(2): 263-274.
- [3] DENG Y, XU Z, XU B, *et al.* The protective effects of riluzole on manganese-induced disruption of glutamate transporters and glutamine synthetase in the cultured astrocytes [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 148(2): 242-249.
- [4] YOSHIZUMI M, EISENACH J C, HAYASHIDA K. Riluzole and gabapentinoids activate glutamate transporters to facilitate glutamate-induced glutamate release from cultured astrocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677(1-3): 87-92.
- [5] CARBONE M, DUTY S, RATTRAY M. Riluzole elevates GLT-1 activity and levels in striatal astrocytes [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(1): 31-38.

- [6] BROTHERS H M , BARDOU I , HOPP S C , *et al.* Riluzole partially rescues age-associated , but not LPS-induced , loss of glutamate transporters and spatial memory [J]. *J Neuroimmune Pharmacol* , 2013 , 8(5) : 1098-1105.
- [7] RAHIMI SHOURMASTI F , GOUDARZI I , LASHKARBOLOUKI T , *et al.* Effects of riluzole on harmaline induced tremor and ataxia in rats: Biochemical , histological and behavioral studies [J]. *Eur J Pharmacol* , 2012 , 695(1-3) : 40-47.
- [8] DIMITRIADI M , KYE M J , KALLOO G , *et al.* The neuroprotective drug riluzole acts via small conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels to ameliorate defects in spinal muscular atrophy models [J]. *J Neurosci* , 2013 , 33(15) : 6557-6562.
- [9] LIU B S , FERREIRA R , LIVELY S , *et al.* Microglial SK3 and SK4 currents and activation state are modulated by the neuroprotective drug , riluzole [J]. *J Neuroimmune Pharmacol* , 2013 , 8(1) : 227-237.
- [10] PIERI M , CARUNCHIO I , CURCIO L , *et al.* Increased persistent sodium current determines cortical hyperexcitability in a genetic model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Exp Neurol* , 2009 , 215(2) : 368-379.
- [11] RICHTER J M , SCHAEFER M , HILL K. Riluzole activates TRPC5 channels independently of PLC activity [J]. *Br J Pharmacol* , 2014 , 171(1) : 158-170.
- [12] BANASR M , CHOWDHURY G , TERWILLIGER R , *et al.* Glial pathology in an animal model of depression: Reversal of stress-induced cellular , metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole [J]. *Mol Psychiatry* , 2008 , 15(5) : 501-511.
- [13] SANACORA G , KENDELL S F , LEVIN Y , *et al.* Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms [J]. *Bio Psychiatry* , 2007 , 61(6) : 822-825.
- [14] ZARATE C A , QUIROZ J A , SINGH J B , *et al.* An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression [J]. *Bio Psychiatry* , 2005 , 57(4) : 430-432.
- [15] FAROKHNIYA M , SABZABADI M , POURMAHMOUD H , *et al.* A double-blind , placebo controlled , randomized trial of riluzole as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia [J]. *Psychopharmacology* , 2014 , 231(3) : 533-542.
- [16] IBRAHIM L , DIAZGRANADOS N , FRANCO-CHAVES J , *et al.* Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: Results from a 4-week , double-blind , placebo-controlled study [J]. *Neuropsychopharmacology* , 2012 , 37(6) : 1526-1533.
- [17] SUGIYAMA A , SAITOH A , IWAI T , *et al.* Riluzole produces distinct anxiolytic-like effects in rats without the adverse effects associated with benzodiazepines [J]. *Neuropharmacology* , 2012 , 62(8) : 2489-2498.
- [18] ABDALLAH C G , COPLAN J D , JACKOWSKI A , *et al.* A pilot study of hippocampal volume and *N*-acetylaspartate (NAA) as response biomarkers in riluzole-treated patients with GAD [J]. *Eur Neuropsychopharmacol* , 2013 , 23(4) : 276-284.
- [19] ABDALLAH C G , COPLAN J D , JACKOWSKI A , *et al.* Riluzole effect on occipital cortex: A structural and spectroscopy pilot study [J]. *Neurosci Lett* , 2012 , 530(1) : 103-107.
- [20] SUGIYAMA A , SAITOH A , IWAI T , *et al.* Riluzole produces distinct anxiolytic-like effects in rats without the adverse effects associated with benzodiazepines [J]. *Neuropharmacology* , 2012 , 62(8) : 2489-2498.
- [21] GOURLEY S L , ESPITIA J W , SANACORA G , *et al.* Antidepressant-like properties of oral riluzole and utility of incentive disengagement models of depression in mice [J]. *Psychopharmacology* 2012 , 219(3) : 805-814.
- [22] DIAO L , HELLIER J L , USKERT-NEWSOM J , *et al.* Diphenytoin , riluzole and lidocaine: Three sodium channel blockers , with different mechanisms of action , decrease hippocampal epileptiform activity [J]. *Neuropharmacology* , 2013 , 73(10) : 48-55.
- [23] LEINSTER V , ROBSON L , SHORTLAND P. Differential effects of riluzole on subpopulations of adult rat dorsal root ganglion neurons *in vitro* [J]. *Neuroscience* , 2010 , 166(3) : 942-951.
- [24] XIE W , STRONG J , KIM D , *et al.* Bursting activity in myelinated sensory neurons plays a key role in pain behavior induced by localized inflammation of the rat sensory ganglion [J]. *Neuroscience* , 2012 , 206(2) : 212-223.
- [25] NICHOLSON K J , ZHANG S J , GILLILAND T M , *et al.* Riluzole effects on behavioral sensitivity and the development of axonal damage and spinal modifications that occur after painful nerve root compression [J]. *J Neurosurg Spine* , 2014 , 20(6) : 751-762.
- [26] CHEW D J , CARLSTEDT T , SHORTLAND P J. The effects of minocycline or riluzole treatment on spinal root avulsion-induced pain in adult rats [J]. *J Pain* , 2014 , 15(6) : 664-675.
- [27] MOON E S , KARADIMAS S K , YU W R , *et al.* Riluzole attenuates neuropathic pain and enhances functional recovery in a rodent model of cervical spondylotic myelopathy [J]. *Neurobiol Dis* , 2014 , 62(2) : 394-406.

(收稿日期: 2014-12-08)