

doi:10.3969/j.issn.1672-5425.2017.02.002

刘柳,汪晴川,盖冬玮,等.利鲁唑在神经保护、镇痛及抗抑郁领域的研究进展[J].化学与生物工程,2017,34(2):6-9.

利鲁唑在神经保护、镇痛及抗抑郁领域的研究进展

刘柳¹,汪晴川¹,盖冬玮¹,徐小康¹,徐强强¹,贺聪¹,陈威¹,梅其炳^{1,2},武祥龙^{1*}

(1.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,

陕西 西安 710072;2.第四军医大学药理学教研室,陕西 西安 710032)

摘要:利鲁唑是苯并噻唑类衍生物,具有非常广泛的药理学作用。利鲁唑对谷氨酸的抑制、对钠通道和钙通道的抑制以及神经保护等作用机制是目前的研究热点,利鲁唑在镇痛、抗抑郁、抗焦虑等方面的应用研究也引起了广泛关注。综述了近3年来利鲁唑在神经保护、镇痛及抗抑郁领域的研究进展。

关键词:利鲁唑;神经保护;镇痛;抗抑郁

中图分类号:O 625 R 962

文献标识码:A

文章编号:1672-5425(2017)02-0006-04

Research Progress of Riluzole on Neuroprotection, Analgesia and Anti-Depressant Applications

LIU Liu¹, WANG Qing-chuan¹, GAI Dong-wei¹, XU Xiao-kang¹, XU Qiang-qiang¹,

HE Cong¹, CHEN Wei¹, MEI Qi-bing^{1,2}, WU Xiang-long^{1*}

(1. Key Laboratory for Space Bioscience and Biotechnology, School of Life, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China; 2. Department of Pharmacology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Riluzole is a benzothiazole derivative, which has a wide range of pharmacology action. The current research is focused on the mechanism about glutamate inhibition, sodium and calcium channel inhibitions, neuroprotection and its application research on analgesia, anti-depressant, anti-anxiety and so on. In this paper, the research progress of riluzole on neuroprotection, analgesia and anti-depressant applications in recent three years is summarized.

Keywords: riluzole; neuroprotection; analgesia; anti-depressant

利鲁唑属于苯并噻唑类化合物,是被美国FDA批准治疗侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的药物。利鲁唑具有非常广泛的药理学作用,如,调节谷氨酸及其转运体、抗抑郁、抗焦虑、镇痛及神经保护等^[1]。利鲁唑作用机制比较复杂,已经证实的包括:抑制谷氨酸释放,间接抑制氨基酸受体的兴奋性;通过抑制电压门控钠通道减少神经递质的释放;

非竞争性抑制N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate receptor subunit, NMDA)受体,增加星形胶质细胞摄取谷氨酸量^[2]。利鲁唑的药理学作用一直是研究热点,李海亮等^[3]综述了2013年以前利鲁唑对谷氨酸的调节作用、神经保护作用、对神经放电的影响、抗抑郁、抗焦虑、抗癫痫及镇痛等方面药理学活性的研究进展。

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项目(3102014JKY15005, 31082916004),陕西省自然科学基金面上项目(2015JM2067),西北工业大学研究生创新创业种子基金资助项目(Z2016195),国家级大学生创新创业训练计划项目(201510699278, 201610699258)

收稿日期:2016-10-08

作者简介:刘柳(1992-),女,河北保定人,硕士研究生,研究方向:有机合成化学, E-mail: 2356054360@qq.com; 通讯作者:武祥龙,副教授, E-mail: wuxianglong@nwpu.edu.cn.

作者在此对 2014~2016 年利鲁唑在神经保护、镇痛及抗抑郁领域方面的研究新进展进行了综述。

1 神经保护领域

利鲁唑作为钠通道/谷氨酸受体阻断剂,在各种神经保护模型中能够通过降低神经毒性从而表现出显著的神经保护作用,采用神经保护治疗脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是目前临床上非常具有吸引力的研究方向。脊髓损伤是最严重的神经系统疾病之一,能够造成神经功能的永久性丧失及脊髓组织的机械性破裂^[4],其特点是高发病率和致残率。脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy,CSM)是脊髓损伤的常见原因,即使进行外科治疗,它仍然会导致神经性疼痛和神经功能缺损。在脊髓损伤模型中,钠和谷氨酸盐的介导起着关键作用。Moon 等^[5]研究了利鲁唑作为钠通道/谷氨酸受体阻断剂改善脊髓型颈椎病模型中大鼠的神经性表现行为。通过分级机械脊髓压迫模型建立慢性进行性颈脊髓压迫,从而导致持续性机械性痛觉过敏、热痛觉过敏、磷酸化 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体 1(*N*-methyl-D-aspartate receptor subunit 1, NR1)和 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体 2B(*N*-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B, NR2B)在脊髓背角的表达增加、星形胶质细胞增生、小神经胶质细胞在脊髓背角的表达增加等。利鲁唑给药($8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)显著减轻了前肢和后肢的机械性痛觉过敏及尾部的热痛觉过敏,缩短了摆动期持续时间,提高了后腿摆动速度,增强了足爪强度,同时减少了背角和小胶质细胞活化的背角中磷酸化 NR1 和磷酸化 NR2B 阳性细胞的数量。表明,利鲁唑可能通过降低 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体在星形胶质细胞中的磷酸化以及降低小胶质细胞的活性来保护脊髓组织与神经功能。

利鲁唑的抗谷氨酸作用也具有调节神经元的功能,可以起到神经保护的作用,影响谷氨酸连接从而使脊髓损伤后功能性恢复增强。Satkunendrarajah 等^[6]利用高颈脊髓半横断模型,中断所有支配同侧前肢和膈肌的下行输入运动神经元的行为。第二颈神经脊髓(cervical 2,C2)半切后,将动物分成两组:第一组在损伤后 1 h 进行利鲁唑给药($8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),之后每 12 h 给药($6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),连续给药 7 d;第二组则在相同时间给予空白溶剂作为对照;同时以假损伤大鼠 C2 椎板无损伤作为健康组对照。结果表明,内颈脊髓半切损伤组前肢运动神经元发生严重损失,用利鲁唑治疗可以显著改善下行输入端破坏所导致的谷氨酸能突触和神经元减少;霍夫曼反射记录显示利鲁唑能够提高

仍保留的同侧颈神经元活性,并且前肢功能和呼吸运动功能也有明显改善。

利鲁唑在急性脊髓损伤的 I 期临床试验中的安全性和药代动力学数据表明利鲁唑具有神经保护作用。Fehlings 等^[7]通过一项随机、双盲、安慰剂对照的平行多中心实验评估利鲁唑的神经保护作用。前期损伤处理后,在第一个 24 h 注射 100 mg 利鲁唑,再每 24 h 注射 50 mg,连续注射 13 d。与安慰剂组对照发现,利鲁唑作为临床治疗急性脊髓损伤的安全性以及神经保护是有效的。

2 镇痛领域

疼痛是一种多维度体验(包括情感以及认知等多方面),影响患者生活质量。控制情感的杏仁核区域在疼痛、情感驱动认知缺陷以及痛觉调控等多方面发挥着重要作用^[8]。

神经性疼痛是一个棘手的健康威胁,严重影响患者生活质量,在临床治疗中具有挑战性。尽管报道了利鲁唑在某些疼痛模型中的功效,但是最根本的作用机制仍然未知。Jiang 等^[9]评估了利鲁唑在慢性缩窄性损伤(chronic constriction injury,CCI)所致神经病理性疼痛大鼠模型中的影响。在慢性缩窄性损伤模型中,缩爪潜伏期缩短,缩爪机械阈值降低,胶质细胞活性提高,同时 P2X7R(配体门控型非选择性阳离子通道)在脊髓背角中的表达上调。损伤第 3 d 后连续 5 d 进行利鲁唑腹腔给药($4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),肢体机械性异常性痛觉过敏和热痛觉过敏显著减弱;此外,利鲁唑可以下调 P2X7R 在脊髓背角中的表达,从而有效减轻神经性疼痛,抑制微小胶质细胞活化。

神经根损伤性疼痛易导致椎间盘突出、脊柱狭窄及颈部外伤^[10]。神经根型颈椎病往往是由于颈神经根损伤引起大面积变性使轴突初级传递受阻造成^[11]。在动物模型中,压迫神经根导致根部轴索变性、背角轴突末端扩大以及神经递质含量改变^[12]。利鲁唑在神经损伤的动物模型中可以抑制神经兴奋性毒性。Nicholson 等^[13]评估了利鲁唑在大鼠的神经根疼痛受压模型中的镇痛及神经保护特性。结果发现,利鲁唑解决了热痛觉过敏和机械性痛觉过敏的问题,减少了轴突肿胀;分子实验表明,利鲁唑降低了降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide,CGRP)和谷氨酸转运体 1(glutamate transporter 1,GLT-1)的表达,降低了脊髓背角神经元的兴奋性,对脊髓神经根疼痛的临床治疗具有很好的应用前景。

脊髓根性撕脱会导致触觉和热超敏性、神经退行

性疾病、神经传输阻滞、相邻的完整神经节段的小胶质细胞和星形胶质细胞活性增强等。Chew等^[14]将第五腰椎脊神经根撕脱之后,用利鲁唑和米诺环素进行为期两周的即时和长期治疗从而改变行为反应。结果表明,利鲁唑可以延缓热痛觉过敏和逆转部分已经发生的疼痛行为,能够有效防止和逆转行为类型的改变;组织学分析表明,2种药物均能减轻脊髓中的小胶质细胞染色;星形胶质细胞激活程度被改善,并且药物对撕脱起到了神经保护作用。利鲁唑即时治疗脊神经根撕脱是通过降低小胶质细胞的活性来防止诱发性痛觉过敏的发生。

背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)作为痛觉传入的第一级神经元,在神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)的外周机制中具有重要作用。背根神经节又是位于血脑屏障之外的神经结构,如果药物能在背根神经节局部干扰诱发簇放电(evoked-bursting, EB),不但可在疼痛产生的源头抑制痛信号,而且能避免全身给药的中枢神经系统发生不良反应。诱发簇放电是由外周刺激产生的动作电位传导至背根神经节诱发胞体产生的一串高频簇放电,对外周信号有放大作用,能有效提高脊髓背角突触传递效率,契合了轻触刺激诱发的剧烈的、电击样的触诱发疼痛的感觉特征,可能是神经病理性疼痛的触诱发疼痛发生的外周痛信号^[15]。背根神经节局部给予一定浓度利鲁唑,可能通过阻断持续性钠电流(persistent sodium currents, I_{NaP})抑制阈下膜电位振荡(subthreshold membrane potential oscillations, SMPO)的幅度,进而抑制诱发簇放电模式而发挥外周镇痛作用^[16]。

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,但其机理并未阐明。Xie等^[17]发现, L5-DRG炎症能诱导大鼠提高对机械和冷刺激的敏感性,而利鲁唑能长时间、剂量依赖性地减少机械性疼痛行为。离体微电极记录表明,背根神经节炎症自发活动显著增加,而 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的利鲁唑局部给药能完全阻断这种自发活动。表明,自发放电在背根神经节炎性刺激造成的疼痛行为中发挥着重要的作用,利鲁唑能抑制背根神经节的自发放电,从而达到镇痛的效果。

3 抗抑郁领域

抑郁症是一种以显著而持久的兴趣缺失、心境低落为主要特征的慢性、反复发作性情感精神障碍。认知功能(如学习记忆、注意力及执行力)障碍是抑郁症的常见并发症^[18]。全球抑郁症的发病率约为 10%~

15%。

重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种慢性、致残性精神障碍疾病。抑郁症的病理生理学特征表明,皮质-边缘电路的结构和活性受损,与情感过程、注意力调节和认知控制相关的脑网络受损^[19]。研究表明,谷氨酸失调与中枢可塑性密切相关。利鲁唑可以靶向谷氨酸进行神经传递,具有抗抑郁作用。Salardini等^[20]研究评估了利鲁唑对重度抑郁症患者的疗效与耐受性,对 64 例中度至重度抑郁症患者进行平行、随机、安慰剂对照试验并通过汉密尔顿抑郁量表(HDRS)进行评估。HDRS 是验证 17 项关于抑郁症严重程度参数的表格,伊朗已用 HDRS 评估临床治疗抑郁症的有效性和严重程度^[21]。通过统计 HDRS 基线,给药 2 周、4 周和 6 周参数表明利鲁唑组 HDRS 得分显著高于安慰剂组得分,并且利鲁唑组的恢复速度显著大于安慰剂组且无副作用发生。充分证实了利鲁唑治疗抑郁症的安全性和有效性。

难治性抑郁症目前仍是抑郁治疗中的一项难题。Sanacora等^[22]研究发现,利鲁唑与抗抑郁药的联合使用对难治性抑郁症患者的治疗效果较好,治疗效果与治疗时间有关,治疗一周有明显的效果且能够维持 12 周。利鲁唑联合锂对两极性抑郁症治疗效果显著,且整个治疗过程不会出现狂躁等副作用^[23]。

4 结语

利鲁唑在神经保护、镇痛及抗抑郁领域应用广泛,已经开展了众多临床试验,利鲁唑和其它药物联合用药实验也引起研究人员关注。然而,关于利鲁唑的作用机制研究仍停留在实验与推测阶段,因此有必要进一步研究利鲁唑作用机制,为临床应用提供理论基础,进一步开拓利鲁唑新用途。

参考文献:

- [1] VERMA S K, ARORA I, JAVED K, et al. Enhancement in the neuroprotective power of riluzole against cerebral ischemia using a brain targeted drug delivery vehicle[J]. Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(30):19716-19723.
- [2] ANZINI M, CHELINI A, MANCINI A, et al. Synthesis and biological evaluation of amidine, guanidine, and thiourea derivatives of 2-amino(6-trifluoromethoxy) benzothiazole as neuroprotective agents potentially useful in brain diseases[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53(2):734-744.
- [3] 李海亮, 李游嘉, 杜潇洒, 等. 利鲁唑药理学作用研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(14):1165-1168.
- [4] WANG C, LIU C, GAO K, et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury

- [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 477(4):534-540.
- [5] 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]. Neurobiology of Disease, 2014, 62:394-406.
- [6] SATKUNENDRARAJAH K, NSSIRI F, KARADIMAS S K, et al. Riluzole promotes motor and respiratory recovery associated with enhanced neuronal survival and function following high cervical spinal hemisection[J]. Experimental Neurology, 2016, 276:59-71.
- [7] FEHLINGS M G, NAKASHIMA H, NAGOSHI N, et al. Rationale, design and critical end points for the riluzole in acute spinal cord injury study (RISCIS): a randomized, double-blinded, placebo-controlled parallel multi-center trial[J]. Spinal Cord, 2016, 54(1):8-15.
- [8] NEUGEBAUER V. Amygdala Pain Mechanisms[M]. Heidelberg: Springer, 2015:261-284.
- [9] JIANG K, ZHUANG Y, YAN M, et al. Effects of riluzole on P2X7R expression in the spinal cord in rat model of neuropathic pain[J]. Neuroscience Letters, 2016, 618:127-133.
- [10] CROSBY N D, WEISSHAAR C L, SMITH J R, et al. Burst and tonic spinal cord stimulation differentially activate GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of cervical radiculopathy[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2015, 62(6):1604-1613.
- [11] KRAS J V, WEISSHAAR C L, PALL P S, et al. Pain from intra-articular NGF or joint injury in the rat requires contributions from peptidergic joint afferents[J]. Neuroscience Letters, 2015, 604:193-198.
- [12] JAUMARD N V, LEUNG J, GOKHALE A J, et al. Relevant anatomic and morphological measurements of the rat spine: considerations for rodent models of human spine trauma[J]. Spine, 2015, 40(20):e1084-e1092.
- [13] NICHOLSON K J, ZHANG S, 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]. Journal of Neurosurgery: Spine, 2014, 20(6):751-762.
- [14] 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]. The Journal of Pain, 2014, 15(6):664-675.
- [15] SONG Y, LI H M, XIE R G, et al. Evoked bursting in injured A β dorsal root ganglion neurons: a mechanism underlying tactile allodynia [J]. Pain, 2012, 153(3):657-665.
- [16] 宋英, 张咏梅, 徐洁, 等. 利鲁唑对大鼠背根节神经元诱发簇放电的抑制作用及电流机制[J]. 徐州医学院学报, 2013, 33(9):561-564.
- [17] XIE W, STRONG J A, 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, 206:212-223.
- [18] 张颖, 陈宇霞, 黄世敬, 柴胡及柴胡类复方的抗抑郁研究现状[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9):985-988.
- [19] KAISER R H, ANDREWS-HANNA J R, WAGER T D, et al. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity[J]. JAMA Psychiatry, 2015, 72(6):603-611.
- [20] SALARDINI E, ZEINODDINI A, MOHAMMADINEJAD P, et al. Riluzole combination therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Journal of Psychiatric Research, 2016, 75:24-30.
- [21] EMADI-KOUCHAK H, MOHAMMADINEJAD P, ASADOLLAHI-AMIN A, et al. Therapeutic effects of minocycline on mild-to-moderate depression in HIV patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial[J]. International Clinical Psychopharmacology, 2016, 31(1):20-26.
- [22] SANACORA G, KENDELL S F, LEVIN Y, et al. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms[J]. Biological Psychiatry, 2007, 61(6):822-825.
- [23] 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]. Biological Psychiatry, 2005, 57(4):430-432.