

- signals cooperatively regulate platelet adhesion under flow [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4): 2965-2972.
- [13] Yap CL, Anderson KE, Hugham SC, *et al*. Essential role for phosphoinositide 3-kinase in shear dependent signaling between platelet glycoprotein I b/V/IX and integrin α II b β 3 [J]. *Blood*, 2002, 99(1): 151-158.
- [14] Jennings IK, Jacoski MV, White MM. The pharmacodynamics of parenteral glycoprotein II b/IIIa inhibitors [J]. *J Interv Cardiol*, 2002, 15(1): 45-60.
- [15] Lederc JR. Platelet glycoprotein II b/IIIa antagonists; lessons learned from clinical trials and future directions [J]. *Crit Care Med*, 2002 (5 Suppl): S332-S340.
- [16] Dean JK, John PR, Thomas MB, *et al*. II b's are not II b's [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85: 23c-31c.
- [17] Kamata T, Takada Y. Platelet integrin α II b β 3-ligand interaction: what can we learn from the structure [J]? *Int J Hematol*, 2001, 74(4): 382-389.
- [18] Wu D, Meining M, Kotze HF, *et al*. Inhibition of platelet glycoprotein I b, glycoprotein II b/IIIa or both by monoclonal antibodies prevents arterial thrombosis in baboons [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(2): 323-328.
- [19] Van De Graaff E, Steinhubl SR. Complications of oral antiplatelet medication [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2001, 3(5): 371-379.
- [20] Moritani Y, Sato K, Shigenaga T, *et al*. Pharmacological properties of YM-57029, a novel platelet glycoprotein II b/IIIa antagonist [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 439(1/3): 43-52.

利鲁唑的药理作用及其机制的研究进展

粟文杰¹ 综述 李 锦² 审校

(1. 第一军医大学药理学教研室, 广东 广州 510515; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 利鲁唑(2-氨基-6-三氟甲氧基-苯并噻唑)属苯噻唑类化合物, 具有明确的药理活性。它主要通过抑制钠通道的激活和减少谷氨酸的释放等机制产生神经保护、抗惊厥、抗抑郁、镇静和抗躯体依赖等药理作用。本文对近年来这一领域的研究进展加以综述, 为利鲁唑的进一步研究提供依据。

关键词: 利鲁唑; 神经元保护; *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体; 钠通道; 谷氨酸

中图分类号: R971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2003)02-0090-04

利鲁唑 (riluzole) 属苯噻唑类化合物, 1996 年作为谷氨酸释放抑制剂被用于治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis)。国外许多实验室从整体、离体和分子水平探讨了利鲁唑在麻醉、神经保护、抗惊厥、抗抑郁、镇痛和抗依赖等方面的药理作用及其作用机制。研究表明, 利鲁唑的作用机制可能与其影响多种受体和离子通道功能相关, 至少通过 4 条途径产生作用: (1) 稳定电压依赖性钠通道; (2) 通过激活 G 蛋白而抑制 Ca^{2+} 内流; (3) 减少谷氨酸的释放; (4) 抑制 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体功能。本文根据近年来的文献报道, 对利鲁唑的药理作用及其机制进行综述。

1 神经元保护作用及其临床应用

1.1 神经元保护作用

在与兴奋性神经毒性相关的多种神经元损伤动

物模型中, 证实利鲁唑具有较强的神经元保护作用。在大脑动脉闭塞小鼠模型中, 手术 30 min 后注射利鲁唑 (4 和 8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip), 结果大脑皮层的损伤分别为 (94 ± 12) 和 (73 ± 15) mm^3 , 显著小于对照组 (139 ± 8) mm^3 [1]。钳夹沙鼠两侧颈动脉造成大脑半球缺血, 手术后 0.5, 4.5, 24 和 48 h 注射利鲁唑 (4 和 8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip) 15 d 后, 脑组织活检发现利鲁唑能显著减少因缺血缺氧造成的海马 CA1 区锥形细胞坏死; 以 [³H]-二苯羟乙酸喹宁酯为放射配体, 在沙鼠脑缺血模型中用放射自显影技术检测 CA1 区内的毒蕈碱受体量, 发现其显著减少, 而利鲁唑处理后能明显提高 CA1 区内的毒蕈碱受体数量; 同时, 皮层脑电图显示利鲁唑 (4 和 8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip) 与对照组相比显著改善缺血造成的脑皮层电活动的抑制 [2]。利鲁唑的这些神经元保护作用与其抑制谷氨酸的释放相关。在自由落体致大鼠弥漫性脑损伤实验中发现, 利鲁唑对脑创伤早期出现的脑组织水肿与谷氨酸释放量和对照组相比均明显降低; 用硝酸

镧标记电子显微镜技术观察到,通过毛细血管渗透到脑组织中的硝酸镧沉淀颗粒减少,血脑屏障的通透性下降。这些实验结果提示,利鲁唑对大鼠弥漫性脑损伤的保护作用与其抑制中枢神经系统谷氨酸释放、改善脑细胞内外离子平衡和渗透压、降低血脑屏障通透性,以及调节神经细胞内生化代谢和信号转导功能等机制相关。在兔脊髓缺血模型中,术后72 h 盐水对照组和海藻氨酸给药组的截瘫发生率分别为100%和93%,而利鲁唑($8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv)给药后截瘫发生率显著降低,仅为53%^[3]。同时,利鲁唑对多种神经生长因子的分泌具有调节作用^[4]。采用酶联免疫吸附技术和半定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术分别测定不同脑区不同的神经因子和 mRNA 显示,利鲁唑能明显增加神经营养因子的表达量,并呈现良好的量效关系。用药后 2, 4 和 24 h 能使表达量较对照组分别提高 1.9, 2.1 和 7.3 倍,因此认为,利鲁唑的神经元保护作用除与影响 NMDA 受体功能相关外,还可能与提高神经营养因子的表达量有关。利鲁唑($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)能逆转 1-甲基-4-苯基-四氢吡啶($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)引起的小鼠纹状体多巴胺水平下降。在大鼠模型中,利鲁唑($8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)能部分(45%)对抗由纹状体局部灌注 1-甲基-4-苯基-四氢吡啶的代谢产物 *N*-甲基-吡啶引起的多巴胺释放^[5, 9]。利鲁唑在猴帕金森病模型中显示出良好的治疗作用。在行为药理学研究中发现,利鲁唑处理组在运动功能和神经精神行为等方面显著好于对照组;在神经组织学研究中发现,利鲁唑处理组的纹状体和壳核的一系列多巴胺能神经元特征性病理学改变明显轻于对照组。结果表明,利鲁唑能保护多巴胺能神经元,同时能减少行为的丧失。因此认为,利鲁唑的保护机制是通过调节谷氨酸的转运而反馈调节黑质多巴胺能神经元功能,从而在帕金森病动物模型上发挥神经元保护作用^[7]。

1.2 利鲁唑神经元保护作用的临床应用

肌萎缩性脊髓侧索硬化症是以脊髓、脑干及皮层运动神经元进行性、退行性病变,而感觉性神经、膀胱及肠功能不受影响为特征的疾病。其病因可能与遗传、神经生长因子缺乏、免疫功能异常及谷氨酸对运动神经元产生的兴奋性毒性作用有关。利鲁唑通过抑制谷氨酸的释放,影响 NMDA 受体功能而成为第一个能延长肌萎缩性脊髓侧索硬化症病人存活时间的药物。在随机、双盲、对照临床试验中^[8], 156 名患者分别口服利鲁唑 100 mg 或安慰剂。以肌肉

功能、呼吸功能、是否必须气管切开和死亡为指标观察了利鲁唑对肌萎缩性脊髓侧索硬化症的治疗作用,为期 12 个月。结果发现组间生存率有统计学差异,对照组生存率为 58%,而利鲁唑组生存率为 74%。试验结束后仍以存活率为指标对病人进行了随访(最长 21 个月),结果显示,两组间存活率的差别仍有统计学意义,对照组存活率为 37%,利鲁唑组存活率为 49%。两组平均存活时间分别为 449 和 532 d。在此研究工作的基础上,欧美等地的 31 个治疗中心联合组织了利鲁唑抗肌萎缩性脊髓侧索硬化症的临床疗效观察^[9]。将 959 名患者随机分为 4 组,给予安慰剂或利鲁唑的 3 个不同剂量组(50, 100 和 $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, tid),为期 12~18 个月,终点事件为死亡或气管切开。结果显示,在 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组的患者中 18 个月后存活率为 50.4%,与安慰剂组比较增加了 12.7%;而 100 和 $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组的存活率分别为 56.8% 和 57.8%。用 Cox's 模型处理后 100 和 $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组均能降低气管切开或死亡的危险;而 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组和对照组相比较没有明显差异。由于 100 和 $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组存活率无显著差异,所以临床上一般采用 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (bid) 的给药方案。1995~1997 年,在大规模的临床试验中,对来自 39 个国家的 7 916 名患者进行了同样的治疗^[10],进一步证实了以上结果。

近年来对帕金森病的治疗是一项新的研究热点。帕金森病为原发于黑质-纹状体通路的变性病,主要以随意运动减慢、肌张力僵直、肢体震颤和正常的姿势平衡反射丧失为临床症状。大量实验已证实利鲁唑对不同的帕金森病动物模型有效,然而在双盲、安慰剂对照的临床试验中,对 20 名早期帕金森病患者口服利鲁唑 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (bid),通过统一帕金森病评分量表(unified Parkinson's disease rating scale)对患者进行评估比较发现,尽管利鲁唑组与安慰剂对照组相比较,能明显抑制病情的恶化,但无统计学差异^[11]。虽然仅仅为小样本的前期临床试验,但对将来大规模临床试验具有指导性意义。

大量动物实验及临床试验证明,利鲁唑除对肌萎缩性脊髓侧索硬化症具有明显的治疗作用外,对阿尔茨海默病、Huntington 病、帕金森病、中风或脑损伤等神经伤害或退行性疾病均有明显疗效^[12]。利鲁唑的作用机制不仅仅与抑制谷氨酸的释放相关,也可能直接或间接影响神经元功能,并抑制 γ -氨基丁酸(GABA)释放和拮抗钙通道的功能。

2 抗惊厥作用

给予大脑皮层表面致惊剂、直接急性刺激皮层组织或是消除抑制性神经递质等造成的各种不同惊厥模型中,利鲁唑灌胃、静脉和腹腔给药均表现出广泛的抗惊厥作用。而地西泮(安定)、 γ -GABA 拮抗剂或 γ -GABA 合成抑制剂仅在相对较高的剂量下才有抗惊厥作用,或仅有部分抗惊厥作用。在惊厥发作过程中利鲁唑对动物有较强的保护作用。强烈的听源性刺激诱发小鼠(DBA/2)惊厥,静脉给予利鲁唑能抑制动物发生阵挛和紧张性发作,其量效曲线为钟型反应($ED_{50}=2.5$ 和 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。在狒狒的诱发感光性癫痫实验中,利鲁唑(4 和 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)给药后能拮抗用频闪观测仪刺激引起的肌阵挛。目前,大量实验证实兴奋性氨基酸及 NMDA 受体与惊厥产生有关。因为兴奋性氨基酸具有较强的致惊厥作用,局部注射兴奋性氨基酸可通过 NMDA 受体产生惊厥作用,NMDA 受体拮抗剂具有抗惊厥特性并能阻抗惊厥造成的形态学改变。同时, γ -GABA 与惊厥关系密切。经典的抗惊厥药物可通过调节 γ -GABA 受体或增加该递质的浓度产生抗惊厥作用。因此,利鲁唑可能通过直接抑制兴奋性氨基酸的释放,并进一步抑制兴奋性氨基酸受体的功能及降低 γ -GABA 的重摄取而发挥其强大的抗惊厥特性。

3 抗抑郁作用

在操作式条件反射实验中,与谷氨酸释放有关的利鲁唑可能具有抗焦虑作用。在此实验中,尽管利鲁唑(2 和 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)处理后在对冲突和促进冲突实验中无效,但在同样的剂量下,利鲁唑却能抑制喹啉类衍生物 FG7142(一种反向拮抗 γ -GABA-苯二氮草-氯离子载体复合物)所致的冲突行为。因为喹啉类衍生物能引起抑郁作用,故利鲁唑可能具有抗抑郁作用。

4 镇静和催眠作用

利鲁唑($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv)能减少大鼠的自主活动,影响小鼠($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)及大鼠($8.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)的运动协调活动,增加大鼠脑电图中的慢波和快波睡眠(2 和 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip),减少大鼠大脑葡萄糖的消耗($9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv)。利鲁唑($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv)给药 1 h 后,大鼠体温下降 1.4°C 。同时,利鲁唑($2.5 \sim 45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)能增加小鼠的翻正反射;利鲁唑(2.5 和 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)能延长红藻氨酸

(30 和 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)及硫喷妥钠(25 和 $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)所致的睡眠时间;利鲁唑($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)及 NMDA 受体拮抗剂 MK-801($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)均显著减少毒蕈碱型乙酰胆碱的释放。说明利鲁唑本身有催眠作用,同时它可能与麻醉药有协同作用。

5 镇痛和抗依赖作用

利鲁唑急性给药($0.5, 1, 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc)和慢性给药($0.5, 1, 2, 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc, 在吗啡给药前 7, 21, 27, 30 h 注射)能抑制吗啡镇痛^[13]。然而,Hammer 等^[14]的试验结果发现,利鲁唑口服与安慰剂相对照,在志愿者下肢末端造成的伤口所引起的疼痛模型中无明显镇痛效果。在角叉菜胶诱发的大鼠后爪炎性痛觉致敏模型实验中,利鲁唑($2, 4, 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc)均有降低痛觉过敏的作用^[13]。通过微透析法分析,无论是否存在疼痛刺激,利鲁唑均能抑制丘脑背外侧核多种氨基酸的释放,包括谷氨酸、天冬氨酸及精氨酸等。提示利鲁唑降低由角叉菜胶诱发的大鼠后爪炎症所致的痛觉过敏,可能是通过抑制丘脑背外侧核的谷氨酸释放实现的。

利鲁唑($1, 2$ 和 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc)能抑制纳洛酮诱发的吗啡依赖性大鼠的戒断症状^[13]。国内外大量报道了 NMDA 受体拮抗剂能抑制戒断症状。1996 年, Tokuyama 等^[16]报道给吗啡依赖性大鼠脑室注射兴奋性氨基酸能产生与纳洛酮催促的吗啡依赖性大鼠相似的症状,说明躯体依赖的过程与谷氨酸系统转运有关。而利鲁唑的抗躯体依赖作用,可能与它减少谷氨酸释放及拮抗 NMDA 受体功能相关。在条件位置偏爱实验中,吗啡($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、苯丙胺($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、利鲁唑($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc)均能产生显著的精神依赖性。然而利鲁唑和吗啡或苯丙胺联合给药,未见致精神依赖作用,提示利鲁唑能明显抑制吗啡和苯丙胺的行为依赖症状^[17]。因此,考虑可能与奖赏机制、条件位置和影响了与条件定位有关的学习及记忆中枢等因素有关。其作用机制可能通过直接与 NMDA 受体上未知结合位点结合,而抑制谷氨酸的转运,或通过间接途径与多巴胺的转运有关。

6 对心血管系统的作用

许多研究表明,利鲁唑与电压依赖性钠通道有关,因此它可能对心脏节律有影响。在离体豚鼠乳突肌细胞和 Purkinje 细胞中,利鲁唑对心脏的动作电位有影响。利鲁唑 $0 \sim 30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,轻微减少

Purkinje 纤维的动作电位,而在较高浓度($100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)时使动作电位显著减少。然而在整体动物实验中,利鲁唑对心血管系统无显著影响。利鲁唑($3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv 和 $30 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)对麻醉大鼠、豚鼠、狗等动物的动脉压、心率和心电图均无明显影响,说明对心脏功能无明显作用^[18]。可能由于利鲁唑在心肌细胞中的浓度明显低于脑组织中的浓度,而且利鲁唑能特异性稳定钠通道,它可能只会在较高的浓度时才能激活去极化细胞。

7 结语

综上所述,尽管利鲁唑与谷氨酸系统相关,但是其作用机制与其他 NMDA 受体拮抗剂不同,它能稳定钠通道,抑制谷氨酸的释放。因此,它有强大的神经保护功能及抗惊厥作用,在较高的剂量下显示出它的镇静作用,有抗依赖作用及抗痛觉过敏作用,在治疗运动神经退行性病变疾病方面有着深远的意义。目前,利鲁唑在临床应用中与其他兴奋性氨基酸受体拮抗剂相比其副作用要小得多,虽然仅用于肌萎缩性脊髓侧索硬化症的治疗,但大量整体和离体的动物实验、临床及基础研究提示利鲁唑有较大的开发前景。

参考文献

[1] Wahl F, Allix M, Plotkine M, *et al.* Effect of riluzole on focal cerebral ischemia in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 1993, 230(2): 209—214.

[2] Pratt J, Rataud J, Bardot F, *et al.* Neuroprotective actions of riluzole in rodent models of global and focal cerebral ischaemia[J]. *Neurosci Lett*, 1992, 140(2): 225—230.

[3] Lips J, de Haan P, Bodewits P, *et al.* Neuroprotective effects of riluzole and ketamine during transient spinal cord ischemia in the rabbit[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(5): 1303—1311.

[4] Mizuta I, Ohta M, Ohta K, *et al.* Riluzole stimulates nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis in cultured mouse astrocytes[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 310(2/3): 117—120.

[5] Boireau A, Dubedat P, Bordier F, *et al.* Riluzole and experimental parkinsonism: antagonism of MPTP-induced decrease in central dopamine levels in mice[J]. *Neuroreport*, 1994, 5(18): 2657—2660.

[6] Boireau A, Miquet JM, Dubedat P, *et al.* Riluzole and experimental parkinsonism: partial antagonism of MPP⁺-

induced increase in striatal extracellular dopamine in rats *in vivo*[J]. *Neuroreport*, 1994, 5(16): 2157—2160.

[7] Obinu MC, Reibaud M, Blanchard V, *et al.* Neuroprotective effect of riluzole in a primate model of Parkinson's disease: behavioral and histological evidence[J]. *Mov Disord*, 2002, 17(1): 13—19.

[8] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(9): 585—591.

[9] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, *et al.* Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II[J]. *Lancet*, 1996, 347(9013): 1425—1431.

[10] Pongratz D, Neundorfer B, Fischer W. German open label trial of riluzole 50 mg b. i. d. in treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)[J]. *J Neurol Sci*, 2000, 180(1/2): 82—85.

[11] Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 1999, 81(3): 163—221.

[12] Jankovic J, Hunter C. A double-blind, placebo-controlled and longitudinal study of riluzole in early Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2002, 8(4): 271—276.

[13] Sepulveda J, Astorga JG, Contremas E. Riluzole decreases the abstinence syndrome and physical dependence in morphine dependent mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 379(1): 59—62.

[14] Hammer NA, Lilleso J, Pedersen JL, *et al.* Effect of riluzole on acute pain and hyperalgesia in humans[J]. *Br J Anaesth*, 1999, 82(5): 718—722.

[15] Abarca C, Silva E, Sepulveda MJ, *et al.* Neurochemical changes after morphine, dizocilpine or riluzole in the ventral posterolateral thalamic nuclei of rats with hyperalgesia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 403(1/2): 67—74.

[16] Tokuyama S, Wakabayashi H, Ho IK. Direct evidence for a role of glutamate in the expression of the opioid withdrawal syndrome[J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 295(2/3): 123—129.

[17] Tzschenke TM, Schmidt WJ. Blockade of morphine- and amphetamine-induced conditioned place preference in the rat by riluzole[J]. *Neurosci Lett*, 1998, 242(2): 114—116.

[18] Mestre M, Djellas Y, Carriot T, *et al.* Frequency-independent blockade of cardiac Na⁺ channels by riluzole: comparison with established anticonvulsants and class I anti-arrhythmics[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2000, 14(2): 107—117.