

· 综述 ·

盐酸美金刚治疗缺血性脑卒中研究进展

杨世畅,李雪梅,王曙霞,何荆贵(解放军总医院,北京 100853)

[摘要] 缺血性脑卒中是临床高发病,也是造成老年人永久残疾的重要原因之一。目前存在的治疗方法窗口期较短,寻找一种有效治疗缺血性脑卒中的药物是近年来研究的重点。盐酸美金刚是 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,可有效缓解阿尔兹海默病的病程,近年来相关研究显示,盐酸美金刚可能具有治疗缺血性脑卒中的作用,综述该方面的研究进展,为相关药物的开发和治疗提供参考。

[关键词] 缺血性脑卒中;盐酸美金刚;N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)04-0293-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.002

Progress in the ischemic stroke treatment with memantine hydrochloride

YANG Shichang, LI Xuemei, WANG Yuxia, HE Jingui (The General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

[Abstract] Ischemic stroke is one of the leading causes of permanent disability in the elderly with high prevalence rate. The therapy window of current treatment is relatively short. Finding an effective treatment for ischemic stroke is the key point of research work. Memantine hydrochloride is an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist which could effectively alleviate the course of Alzheimer's disease. Recent studies have shown that memantine may play a role in the treatment of ischemic stroke. Related literatures were reviewed, hoping to provide new ideas for the protective mechanism of memantine in the treatment of ischemic stroke.

[Key words] ischemic stroke; memantine hydrochloride; N-methyl-D-aspartate receptor antagonist

缺血性脑卒中是引起发展中国家居民永久残疾的重要原因之一,给家庭和社会均带来极大的负担^[1]。其病理生理机制包括细胞供能失效、兴奋性氨基酸受体过度激活、钙离子内流、线粒体损伤等^[2]。尽管大量的基础研究显示多种分子可能参与了缺血性脑卒中的病理生理过程,目前的治疗方法仍局限在重建血流供应、避免二次损伤、营养神经等有限的几种手段上,并且存在着脑出血和神经毒性等并发症^[3]。盐酸美金刚(1-氨基-3,5-二甲基金刚烷盐酸盐, memantine)是一种电压依从性、中亲和度的非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)拮抗剂,具有快速结合及快速解离的特性。多项研究证实,美金刚可应用于治疗阿尔兹海默病(AD),能够缓解病程进展,并且安全有效^[4]。近期研究显示,美金刚可能具

有治疗缺血性脑卒中、改善其预后的作用,具有广阔的应用前景。

1 NMDAR 对缺血性脑卒中的作用机制

在生理条件下,神经细胞正常的膜电位需要代谢产生的能量维持,谷氨酸神经递质 NMDA 通道在静息状态下由镁离子关闭,而在缺血性脑卒中病理生理条件下,细胞的供血及供氧受到影响,无法维持膜电位稳定,细胞膜发生去极化,谷氨酸递质释放至突触间隙,激活 AMPA 受体(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体, AMPAR),导致细胞膜去极化,从而开放 NMDA 通道,导致大量钠离子与钙离子内流,最终介导细胞死亡。由于持续性兴奋性氨基酸释放引起的神经细胞死亡的现象也被称为“兴奋性氨基酸毒性”^[5],而神经组织中谷氨酸水平的长期升高也被认为是许多神经系统退行性疾病的发病机制之一^[6]。据此,相关学者提出阻断兴奋性氨基酸通路可能具有保护神经元的作用,但既往采用的非选择性兴奋性氨基酸通路阻断剂的实验效果并不理想^[3]。生理情况下, NMDAR 在大脑发育、学习、记忆和神经保护过程中起重要作用,但在病理情况

[基金项目] 解放军总医院扶持基金(2016FC-CXY-1009)

[作者简介] 杨世畅,硕士,医师,研究方向:脑血管病和神经系统变性病, Tel:010-66939432

[通讯作者] 何荆贵,硕士,副主任医师,研究方向:睡眠障碍、脑血管病和老年健康管理, Tel:010-66939432

下过度激活时,则能够引起细胞毒作用。其作用如何取决于激活受体的亚细胞位置及亚型^[7]。NMDAR是由4个亚基围绕而成的离子通道型受体,存在NR1、NR2A-D、NR3A-B共7个受体亚基。神经元NMDARs按分布位置可分为突触内NMDAR、突触旁NMDAR和突触外NMDAR^[8]。突触内NMDAR激活可对抗细胞凋亡,突触外NMDAR则存在细胞毒作用。激活突触内NMDAR上调细胞内钙离子浓度,激活钙离子依赖性激酶,使环腺苷酸单磷酸反应元件结合蛋白磷酸化,诱导脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达,对抗凋亡。而激活突触外的NMDAR会通过钙离子使环腺苷酸单磷酸反应元件结合蛋白去磷酸化、BDNF表达降低^[9]。NMDAR介导的下游细胞效应中,神经保护细胞通路主要有:①磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)信号通路:NMDAR激活导致的钙离子内流会激活PI3K通路,合成磷酸肌醇二磷酸和磷酸肌醇三磷酸,激活靶蛋白,保护神经细胞,磷脂酰肌醇3磷酸(PIP3)可激活蛋白激酶B,催化多种底物减轻神经细胞损伤;②环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应元件结合蛋白信号通路:钙离子的内流使cAMP自身磷酸化,发挥转录激活作用,并促进下游基因如BDNF、抗凋亡基因等的表达。细胞毒信号通路主要有:①钙蛋白酶类信号通路:钙离子内流可增加钙蛋白酶量,破坏细胞膜钠钙离子转运体,导致细胞内离子失衡而死亡,同时可激活细胞周期素依赖蛋白激酶,诱导神经细胞死亡;②神经一氧化氮合酶信号通路:钙离子内流会产生活性氧,诱导钙离子进一步内流,形成恶性循环,导致细胞死亡^[10]。同时,对于NMDAR的激活,也具有双向性,NR2B增加神经型氧化亚氮合酶活性,引起神经元死亡;NR2A则抑制神经型氧化亚氮合酶活性,发挥神经保护作用^[11]。

同时,成熟的哺乳动物体内,于海马齿状回与侧脑室存在神经发生的现象,NMDAR在神经干细胞的增殖和分化过程中均可见表达,起重要调控作用^[12]。在脑卒中发生时,神经干细胞分化促进神经再生,NMDAR的激活能够上调缺血损伤后海马齿状回的神经元再生水平^[13]。NMDAR拮抗剂能够减轻全脑缺血动物模型海马齿状回外侧的神经元损伤,但其同时明显抑制了该区域神经干细胞的增殖与分化^[9]。Arvidsson等^[14]建立了成年大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,对其进行观察发现尽管未受到缺血

缺氧损伤,海马齿状回仍存在神经元增殖与分化的现象,但此现象可被NMDAR拮抗剂特异性阻断,提示NMDAR通路在海马神经元再生中起重要作用。由此可见,NMDAR在脑卒中发病中的作用机制十分复杂,存在保护神经元与损害神经元两种截然相反的作用,其详细机制尚不明确。由于NMDAR在神经细胞凋亡中的双向作用,既往开发阻断NMDAR通路的药物的临床试验效果并不理想。

2 盐酸美金刚及其作用机制

盐酸美金刚是一种电压依从性、具中度亲和力的非竞争性NMDA受体拮抗剂,具有快速结合及快速解离的特性。美国FDA在2003年将其批准用于治疗中、重度AD,大量临床应用结果显示,其可改善AD痴呆症状,并且安全有效^[15]。在脑卒中发生后,给予盐酸美金刚对脑保护的详细机制并不明确,在相关文献报道中,其可能的脑保护机制为:①脑卒中发生后,通过阻断突触外NMDAR兴奋介导的钙离子内流避免神经细胞的凋亡,以拮抗病理性谷氨酸兴奋带来的神经细胞毒效应,起到保护神经元的作用。同时由于其中度亲和力,且具有快速结合及快速解离的特性,在生理条件下又快速解离,避免影响其生理功能^[16]。②增强神经突触的可塑性^[17]。③促进BDNF的表达,保护神经细胞^[18]。④减少神经胶质细胞的增生^[19,20]。⑤其他通路避免神经细胞死亡^[21]。

3 盐酸美金刚治疗缺血性脑卒中的动物研究

作为一种潜在的新型抗卒中药物,可见多项美金刚缓解脑卒中动物模型脑梗死严重程度、改善动物行为学的实验研究。Landucci等^[22]将7周龄大鼠建立左颈总动脉永久闭塞模型,缺氧处理120 min,给予托吡酯或美金刚联合低温处理。结果显示两组梗死范围均显著降低,均好于单纯采用低温处理组的梗死面积,同时,联合美金刚组显示其梗死面积最小。Takahashi等^[23]建立了大鼠MCAO模型,缺血后2 h给药,12 h给予追加剂量,24 h对大鼠脑切片进行观察,结果发现美金刚的脑梗死面积较生理盐水组明显减小,而硝基美金刚梗死面积则更小,提示美金刚在大鼠中动脉一过性脑梗死情况下对脑组织具有保护作用。Lopez-Valdes等^[19]采用大鼠建立血栓模型,在2 h时给予口服30 mg/kg的美金刚,结果发现7 d后尽管脑梗死面积、行为无差异,但其运动控制能力较对照组恢复

好,前下肢肌电图恢复较好,组织切片显示星形胶质细胞增生较弱,同时血管密度较高,Liu等^[20]也报道了类似的结果。郭叶群等^[24]建立大鼠右侧MCAO模型,36只大鼠随机分为假手术、MCAO、溶剂和美金刚组。美金刚组术后24h开始给药 $[20\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,腹腔注射,连续7d]。随访8d,发现盐酸美金刚对大鼠MCAO后同侧丘脑继发损害有保护作用,可减少神经元丢失和抑制星形胶质细胞增生,并改善感觉功能,盐酸美金刚可通过抑制MCAO后同侧丘脑GSK3 β 活性,下调P-tau231表达,从而发挥减轻继发损害作用。Chen等^[21]采用大脑中动脉闭塞再灌注建立缺血性脑卒中模型。检测美金刚对模型鼠的保护作用。结果显示,美金刚可以预防缺血性卒中诱发的神经损伤,并减少ATP耗竭诱导的神经元死亡,其功能可能通过抑制钙蛋白酶-Caspase-3途径实现。Wang等^[25]建立小鼠中动脉闭塞模型,建模后72h给予美金刚,连续观察7周,结果发现美金刚可减少神经胶质形成,促进血管和神经生成,提示美金刚在脑卒中亚急性期具有促进神经功能恢复的作用。Trotman等^[26]的研究认为美金刚对卒中过程中的脑组织保护与剂量存在一定关系,其在小鼠可逆性脑卒中模型建模前24h应用美金刚,持续48h,低剂量 $[(0.2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 美金刚治疗能显著减少病灶体积(30%~50%),并改善小鼠临床评分。然而,较高剂量的美金刚 $[20\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 显著增加小鼠脑组织损伤,将其将此现象归咎于过度阻断谷氨酸神经通路影响了神经细胞的正常生理功能,导致了神经细胞损伤。

4 美金刚治疗缺血性脑卒中的临床研究

美金刚用于治疗缺血性脑卒中患者的临床研究资料较少,并且报道的全部为轻-中度脑卒中的患者。Orgogozo等^[27]在2002年进行了一项美金刚治疗轻-中度血管性痴呆的研究,共288名患者纳入此研究,随访时间28周。结果发现美金刚可有效持续改善患者的认知水平,并无用药相关副作用发生。Kafi等^[28]在一项单中心前瞻性随机对照研究中发现,对轻-中度脑卒中患者发病24h之内应用美金刚,可改善患者的卒中神经功能评分,保护患者神经功能。邓娜等^[15]在一项前瞻性临床研究中,对缺血性脑卒中失语的患者给予美金刚治疗,随访期限12周,结果发现:①两组患者在治疗4周末、12周末,各个失语分项目评分均较各自治疗前有不同程度提高。②在治疗4周末、12周末,试验组患者在听理解、复述、自发语言、出声读、阅读理解5个方面评分

均较对照组明显提高,且差异具有统计学意义,提示美金刚可能对缺血性脑卒中后失语具有改善作用。相似的结果亦为Berthier等^[29]报道。Barbancho等^[30]进行的一项随机双盲的前瞻性研究显示,在慢性脑卒中失语的患者中,应用美金刚能够改善其脑图及脑电图表现,促进失语症的恢复。Luk'ianiuk等^[31]进行了一项包含50名患者的前瞻性随机对照研究,实验组美金刚干预剂量起始为5~10mg/kg,后期增加到20mg/kg,研究显示应用美金刚可加速患者康复。尽管目前美金刚治疗脑卒中具体机制并不明确,但在目前并不多的应用美金刚治疗轻-中度脑卒中患者的临床研究中,均显示出了改善临床症状的效果。

5 小结与展望

盐酸美金刚作为治疗AD的有效药物,其安全性已得到有效验证。在缺血性脑卒中的治疗中,其作为潜在的新型药物,在动物体内已获得了广泛的研究,显示出一定保护脑组织、促进功能恢复的效果。目前,临床应用研究较少,且仅见于轻-中度缺血性脑卒中患者,其作用亟待更高循证医学等级、更大样本量的前瞻性研究证实。

【参考文献】

- [1] VENKETASUBRAMANIAN N, YOON BW, PANDIAN J, et al. Erratum: stroke epidemiology in South, East, and South-East Asia: A review[J]. J Stroke, 2018, 20(1): 142.
- [2] SLOMKA M, KUSZCZYK M, LAZAREWICZ JW, et al. NMDA receptor antagonists MK-801 and memantine induce tolerance to oxygen and glucose deprivation in primary cultures of rat cerebellar granule cells[J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2014, 74(4): 396-404.
- [3] AMANTEA D, BAGETTA G. Excitatory and inhibitory amino acid neurotransmitters in stroke: from neurotoxicity to ischemic tolerance[J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 35: 111-119.
- [4] ERKKINEN MG, KIM MO, GESCHWIND MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 10(4): a033118.
- [5] WU QJ, TYMIANSKI M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection[J]. Mol Brain, 2018, 11(1): 15.
- [6] MATTSON MP. Excitotoxicity [M]// Neurodegeneration. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd, 2017.
- [7] DO S, LUO JH, QIU S. Mechanism of NMDA receptor-dependent neuronal survival and neuroprotection[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2011, 40(4): 440-445.
- [8] LIU DD, YANG Q, LI ST. Activation of extrasynaptic NM-

- DA receptors induces LTD in rat hippocampal CA1 neurons [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 93(4): 10-16.
- [9] 韩思雨, 肇玉明. N-甲基-D-天冬氨酸受体在脑中风发病机制中的作用研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(17): 1483-1487.
- [10] 骆 媛, 王永安. N-甲基-D-天冬氨酸受体激活在脑缺血中的神经保护及神经毒性作用研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(3): 379-382.
- [11] LIU SB, ZHAO MG. Neuroprotective effect of estrogen: role of nonsynaptic NR2B-containing NMDA receptors [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 93(4): 27-31.
- [12] RUBIO-CASILLAS A, FERNÁNDEZ-GUASTI A. The dose makes the poison: from glutamate-mediated neurogenesis to neuronal atrophy and depression [J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27(6): 599-622.
- [13] CHAKRABORTY A, MURPHY S, COLEMAN N. The role of NMDA receptors in neural stem cell proliferation and differentiation [J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(11): 798-807.
- [14] ARVIDSSON A, KOKAIA Z, LINDVALL O. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(1): 10-18.
- [15] 邓 娜. 美金刚治疗缺血性脑卒中后失语的疗效观察[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [16] WILD AR, AKYOL E, BROTHWELL SL, *et al.* Memantine block depends on agonist presentation at the NMDA receptor in substantia nigra pars compacta dopamine neurones [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 73(5): 138-146.
- [17] VAN WAGENINGEN H, JORGENSEN HA, SPECHT K, *et al.* The effects of the glutamate antagonist memantine on brain activation to an auditory perception task [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(11): 3616-3624.
- [18] MEISNER F, SCHELLER C, KNEITZ S, *et al.* Memantine upregulates BDNF and prevents dopamine deficits in SIV-infected macaques: a novel pharmacological action of memantine [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9): 2228-2236.
- [19] LOPEZ-VALDES HE, CLARKSON AN, AO Y, *et al.* Memantine enhances recovery from stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2093-2100.
- [20] LIU C, LIN N, WU B, *et al.* Neuroprotective effect of memantine combined with topiramate in hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Brain Res*, 2009, 1282: 173-182.
- [21] CHEN B, WANG G, LI W, *et al.* Memantine attenuates cell apoptosis by suppressing the calpain-caspase-3 pathway in an experimental model of ischemic stroke [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 351(2): 163-172.
- [22] LANDUCCI E, FILIPPI L, GERACE E, *et al.* Neuroprotective effects of topiramate and memantine in combination with hypothermia in hypoxic-ischemic brain injury in vitro and in vivo [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 668: 103-107.
- [23] TAKAHASHI H, XIA P, CUI J, *et al.* Corrigendum: Pharmacologically targeted NMDA receptor antagonism by NitroMemantine for cerebrovascular disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 20750.
- [24] 郭叶群. 盐酸美金刚对大鼠大脑中动脉闭塞后同侧丘脑继发损害的保护作用及其机制研究[D]. 广州: 暨南大学, 2015.
- [25] WANG YC, SANCHEZ-MENDOZA EH, DOEPPNER TR, *et al.* Post-acute delivery of memantine promotes post-ischemic neurological recovery, peri-infarct tissue remodeling, and contralesional brain plasticity [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(3): 980-993.
- [26] TROTMAN M, VERMEHREN P, GIBSON CL, *et al.* The dichotomy of memantine treatment for ischemic stroke: dose-dependent protective and detrimental effects [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(2): 230-239.
- [27] ORGOGOZO JM, RIGAUD AS, STOFFLER A, *et al.* Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) [J]. *Stroke*, 2002, 33(7): 1834-1839.
- [28] KAFI H, SALAMZADEH J, BELADIMOGHADAM N, *et al.* Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke [J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(2): 591-598.
- [29] BERTHIER ML, GREEN C, LARA JP, *et al.* Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(5): 577-585.
- [30] BARBANCHO MA, BERTHIER ML, NAVAS-SANCHEZ P, *et al.* Bilateral brain reorganization with memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia: An ERP study [J]. *Brain Lang*, 2015, 145-146: 1-10.
- [31] LUK'IANIUK EV, MALIUKOVA NG, SHKLOVSKII VM, *et al.* The use of akatinol memantine in the residual phase of stroke [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS korsakova*, 2010, 110(12 Pt2): 28-33.

[收稿日期] 2018-05-23 [修回日期] 2018-06-25

[本文编辑] 李睿旻