

# 医学信息速递

## Medical Information Express

# 苯丁酸钠和利鲁唑在治疗肌萎缩侧索硬化中的应用

医学与信息部—信息事务组

2022-03-22



传递最有价值的医学信息

# 目录

## CONTENTS

### 01 文献1：利鲁唑联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化临床疗效及其安全性研究

- 文献简介
- 研究背景及方法
- 研究结果
- 研究结论

### 02 文献2：苯丁酸钠-牛磺酸二醇联合治疗肌萎缩性侧索硬化症的临床试验

- 文献简介
- 研究背景及方法
- 研究结果
- 研究结论

### 03 研究提示



## - 利鲁唑联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化临床疗效及其安全性研究 -



利鲁唑联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化临床疗效及其安全性研究

陈鹏,孔维,李冲,李璐,程少强 (咸阳市第一人民医院神经内科,陕西 咸阳 712000)

摘要 目的:探究利鲁唑(RLZ)联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)的临床疗效及安全性。方法:选取48例ALS患者为研究对象,按照随机数字表法分为两组,观察组和对照组,每组24例。收集两组患者的一般资料,对照组给予RLZ片治疗,观察组患者在对照组的基础上给予依达拉奉注射液治疗。两组患者以治疗前的肌萎缩侧索硬化等级评分(AALSRS)评分为基线值,记录两组患者治疗后3、6、9、12、15、18个月的AALSRS评分,以AALSRS评分变化值评估临床疗效,应用Kaplan-Meier法计算累积生存率,行Log-Rank检验。结果:两组患者一般资料比较差异无统计学意义(均P>0.05),具有可比性。各组组长在治疗后第3、6、9、12、15、18个月的AALSRS评分变化值比较差异具有统计学意义(均P<0.05)。但是两组治疗后各时间点的AALSRS评分变化值比较差异无统计学意义(均P>0.05)。生存分析显示,对照组和观察组的平均生存时间分别为14.80个月、15.60个月。对照组患者治疗后第3、6、9、12、15和18个月的累积生存率分别为96%、96%、80%、76%、60%和60%,观察组患者治疗后第3、6、9、12、15和18个月的累积生存率分别为92%、88%、84%、80%、80%和80%。两组Log-Rank差异具有统计学意义(P<0.05)。两组患者在药物治疗期间未发生严重不良反应,且均未出现肝肾功能异常。结论:RLZ联合依达拉奉注射液用于ALS的治疗具有有效、安全的特点,并且可延长患者的生存时间,患者满意度较高,可能推荐临床应用。关键词 肌萎缩侧索硬化;治疗;利鲁唑;依达拉奉;临床疗效;安全性

中图分类号:R746.4 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2021.11.027

肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是致命性的神经退行性疾病,其可使运动神经元进行性退化,患者临床表现为肌肉萎缩、无力、吞咽、言语、呼吸功能障碍,最终导致全身肌肉麻痹直至死亡[1]。根据ALS流行病学调查结果,ALS呈全球分布且多发于30~60岁人群[2]。目前ALS的发病原因尚不明确,缺乏特异性的治疗方案,发病后患者的生存期限大多3~5年[3]。研究[4]认为ALS的发病机制主要包括基因突变、氧化应激、病毒感染、兴奋性毒性、微量元素被破坏、免疫炎症反应以及线粒体异常等。这些发病机制间联系密切、互相影响,最终诱发了以运动神经系统为主的多系统病变。目前该疾病在临床上并没有治愈或有效治疗方式。临床上相关的治疗方法主要有药物治疗、营养支持、呼吸支持等,干细胞移植、基因治疗尚在实验阶段[5]。利鲁唑(Riluzole, RLZ)通过抑制谷氨酸(Glutamic acid, GLU)的释放和干扰兴奋性氨基酸GLU受体反应等发挥治疗ALS的作用,但大量研究证实RLZ不能改善ALS的相关症状,对四肢肌病的ALS治疗效果较差[6]。依达拉奉(Edaravone)是临床上常用于治疗面神经炎、血管源性帕金森综合征、急性脑梗死、脑出血以及糖尿病周围神经病变等疾病的药物,属于自由基清除剂,在保护神经方面效果较好,治疗ALS耐受性较好且能有效延长患者的生

存时间,能够减轻已经临床治疗ALS的药物副作用形成互补作用[7-9]。目前关于RLZ联合依达拉奉注射液治疗ALS的研究报道相对较少,基于此本研究选取48例ALS患者为研究对象,考察RLZ联合依达拉奉注射液治疗ALS的有效性和安全性,以期能为ALS的临床诊疗提供科学参考和依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取自2015年1月至2019年2月咸阳市第一人民医院收治的48例ALS患者为研究对象,按照随机数字表法分为两组,观察组和对照组,每组24例。观察组中男17例,女7例,年龄25~69岁,平均(52.60±12.72)岁;病程3~36个月,平均(12.84±8.90)个月。对照组中男15例,女9例,年龄26~61岁,平均(48.72±9.53)岁;病程2~48个月,平均(14.32±10.07)个月。本研究经由我院伦理委员会审核并批准,患者及其家属签署知情同意书。病例纳入标准:①发病时间<2年者;②参照肌萎缩侧索硬化健康状态等级评分(Amyotrophic Lateral Sclerosis Health Status Rating, ALS-HSS)为1~3级者。排除标准:①药物过敏史者;②器官功能障碍者;③精神、心理障碍者;④妊娠和哺乳期妇女;⑤生命体征不稳定者。

1.2 治疗方法 对照组患者给予RLZ片(国药准字H20073149)治疗,餐前或餐后2h服用,50mg/次,2次/d,

通讯作者:程少强 邮箱:chengshaoqiang1386@126.com

利鲁唑联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化临床疗效及其安全性研究

✓杂志: 陕西医学杂志

✓发表时间: 2021年11月

陈鹏,等. 利鲁唑联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化临床疗效及其安全性研究[J].陕西医学杂志, 2021,50(11):1430-1432



传递最有价值的医学信息



## 研究目的

探究利鲁唑(RLZ)联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)的临床疗效及安全性。



## 研究结果

对照组和观察组的平均生存时间分别为14.80个月和15.60个月。第3、6、9、12、15、18个月对照组累积生存率为96%、96%、80%、76%、60%、60%；观察组为92%、88%、84%、80%、80%、80%，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。



## 研究方法

将48例ALS患者随机分为观察组和对照组，每组24例。对照组给予RLZ片治疗，观察组患者在对照组的基础上给予依达拉奉注射液治疗，比较两组疗效。



## 研究结论

RLZ联合依达拉奉注射液用于ALS的治疗具有有效、安全的特点，并且可延长患者的生存时间，患者满意度较高，可推荐临床应用。



## - 利鲁唑联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化临床疗效及其安全性研究 -



## 01 研究对象

- 将48例ALS患者随机分为观察组和对照组，每组24例。
- 病例纳入标准：①发病时间<2年者；②参照肌萎缩侧索硬化健康状态等级评分（ALS-HSS）为1~3级者。

## 02 治疗方法

- **对照组**：给予**RLZ片**治疗，餐前或餐后2h服用，50mg/次，2次/d。
- **观察组**：在**对照组的基础上给予依达拉奉注射液静脉滴注**，2次/d。6个月为1个疗程，每个疗程第1个月前14d给予依达拉奉治疗，后5个月中，每个月前14d须有10d给予依达拉奉，其余时间暂停输注。
- 两组均连续治疗2个疗程以上，共观察18个月。

## 03 检测指标

- 收集两组患者基本信息、病程和肌萎缩侧索硬化等级评分（AALSRS）、用力肺活量(FVC)等临床资料。
- 两组患者治疗3、6、9、12、15、18个月的AALSRS评分。
- 比较两组患者的累计生存率。
- 药物安全性评价。





## - 利鲁唑联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化临床疗效及其安全性研究 -



# 研究结果：两组治疗后各时间点的AALSRS 评分变化值无统计学意义

- 两组患者在治疗后第 3、6、9、12、15、18 个月时，AALSRS 评分变化值绝对值均增加。各组组内不同时间点 AALSRS 评分变化值比较差异具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。
- 但是两组治疗后各时间点的 AALSRS 评分变化值比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。
- 说明两组患在不同观察时间点病程进展程度虽有所不同，但**总体进展速度并未因治疗药物的不同而发生改变**。

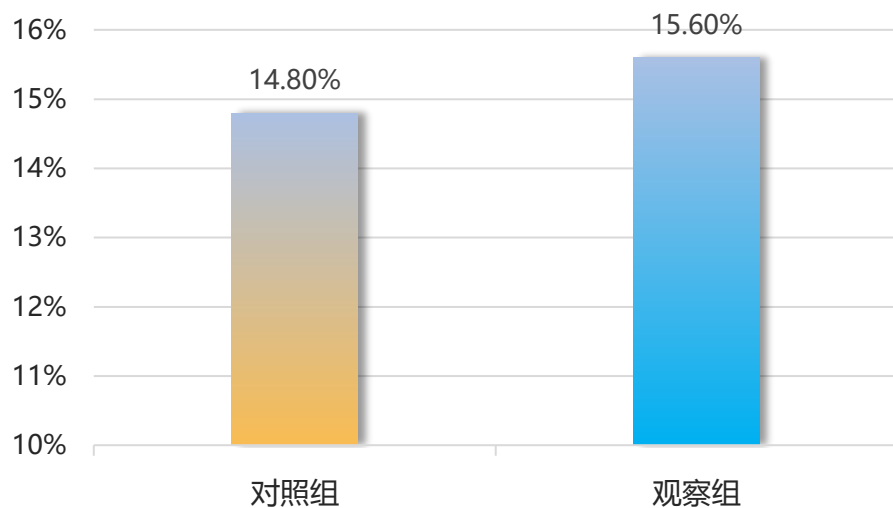
组别	n	AALSRS评分变化值						F值	P值
		第3个月	第6个月	第9个月	第12个月	第15个月	第18个月		
对照组	24	-1.35±1.77	-4.43±5.62	-6.17±7.25	-8.61±9.16	-9.65±9.18	-10.52±9.10	19.418	0.000
观察组	24	-2.00±2.06	-3.42±2.45	-8.54±9.67	-10.3±9.79	-14.83±12.01	-15.79±11.59	17.537	0.000
t值	-	-1.159	1.631	-1.134	0.056	-1.011	-1.076	-	-
P值	-	0.252	0.114	0.894	0.956	0.317	0.287	-	-



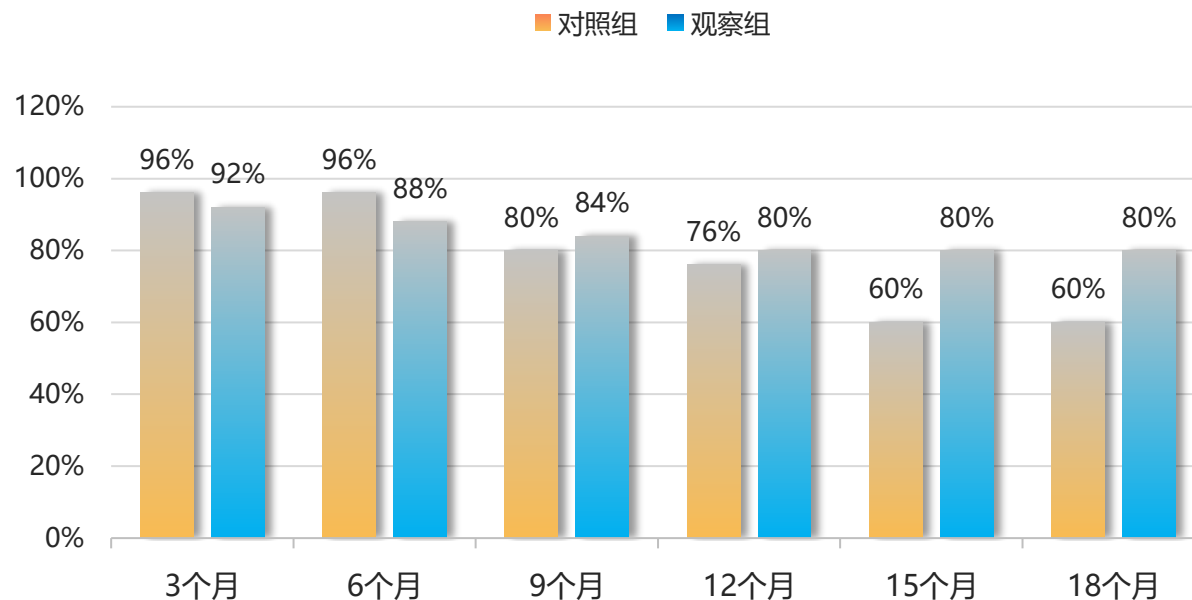
# 研究结果：RLZ 联合依达拉奉可以延长 ALS 患者的生存时间

- 对照组患者平均生存时间14.80个月，观察组患者平均生存时间15.60个月。
- 对照组患者治疗后第 3、6、9、12、15、18个月的累积生存率分别为 96%、96%、80%、76%、60%和60%，观察组分别为 92%、88%、84%、80%、80% 和 80%，两 Log-Rank 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。
- 说明相比较于常规治疗，**RLZ 联合依达拉奉可以延长 ALS 患者的生存时间。**

### 对照组和观察组生存时间比较 (单位：月)



### 对照组和观察组治疗后生存率比较



# 研究结果：两组患者安全性比较



- 两组患者在药物治疗期间未发生严重不良反应，且均未出现肝肾功能等异常。



## - 利鲁唑联合依达拉奉注射液治疗肌萎缩侧索硬化临床疗效及其安全性研究 -



## 研究结论

- RLZ（利鲁唑）联合依达拉奉用于 ALS（肌萎缩侧索硬化）的治疗具有**有效、安全**的特点，并且**可延长患者的生存时间**，患者满意度较高，可推荐临床应用。



## Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis

### 苯丁酸钠-牛磺酸二醇联合治疗肌萎缩性侧索硬化症的临床试验

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE  
ORIGINAL ARTICLE

#### Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis

S. Paganoni, E.A. Macklin, S. Hendrix, J.D. Berry, M.A. Elliott, S. Malsler, C. Karam, J.B. Cares, M.A. O'wegi, A. Quick, J. Wymer, S.A. Goutman, D. Heitzman, T. Helman-Patterson, C.E. Jackson, C. Quinn, J.D. Rothstein, E.J. Kasarskis, J. Katz, L. Jenkins, S. Ladha, T.M. Miller, S.N. Szeles, T.H. Vu, C.N. Fournier, J.D. Glass, K.M. Johnson, A. Swenson, N.A. Goyal, G.L. Pattee, P.L. Andres, S. Babu, M. Chase, D. Dagostino, S.P. Dickson, N. Ellison, M. Hall, K. Hendrix, G. Kiefer, M. McGovern, J. Ostrow, L. Pothier, R. Randall, J.M. Shefner, A.V. Sherman, E. Tustison, P. Vignesswaran, J. Waller, H. Yu, J. Chan, J. Wittes, J. Cohen, J. Klee, K. Leslie, R.E. Tarzi, W. Gilbert, P.D. Yemman, D. Schoenfeld, and M.E. Cudkowicz

#### ABSTRACT

**BACKGROUND**  
Sodium phenylbutyrate and taurursodiol have been found to reduce neuronal death in experimental models. The efficacy and safety of a combination of the two compounds in persons with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are not known.

**METHODS**  
In this multicenter, randomized, double-blind trial, we enrolled participants with definite ALS who had had an onset of symptoms within the previous 18 months. Participants were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive sodium phenylbutyrate-taurursodiol (3 g of sodium phenylbutyrate and 1 g of taurursodiol, administered once a day for 3 weeks and then twice a day) or placebo. The primary outcome was the rate of decline in the total score on the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R; range, 0 to 48, with higher scores indicating better function) through 24 weeks. Secondary outcomes were the rates of decline in isometric muscle strength, plasma phosphorylated axonal neurofilament H subunit levels, and the slow vital capacity; the time to death, tracheostomy, or permanent ventilation; and the time to death, tracheostomy, permanent ventilation, or hospitalization.

**RESULTS**  
A total of 177 persons with ALS were screened for eligibility, and 137 were randomly assigned to receive sodium phenylbutyrate-taurursodiol (89 participants) or placebo (48 participants). In a modified intention-to-treat analysis, the mean rate of change in the ALSFRS-R score was -1.24 points per month with the active drug and -1.66 points per month with placebo (difference, 0.42 points per month; 95% confidence interval, 0.03 to 0.81; P=0.08). Secondary outcomes did not differ significantly between the two groups. Adverse events with the active drug were mainly gastrointestinal.

**CONCLUSIONS**  
Sodium phenylbutyrate-taurursodiol resulted in slower functional decline than placebo as measured by the ALSFRS-R score over a period of 24 weeks. Secondary outcomes were not significantly different between the two groups. Longer and larger trials are necessary to evaluate the efficacy and safety of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in persons with ALS. (Funded by Amgen; pharmaceuticals and others; CENTAUR ClinicalTrials.gov number, NCT03127514)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Paganoni at the Sean M. Healey and ALSIC Center for ALS, Massachusetts General Hospital, 333 Cornhill St, Suite 600, Boston, MA 02114, or at spaganoni@mgm.harvard.edu.

N Engl J Med 2020;383:919-30  
DOI:10.1056/NEJMoa190945  
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

The New England Journal of Medicine  
Downloaded from nejm.org on March 2, 2022. For personal use only. No other uses without permission.  
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

✓发表时间：2020.09

✓杂志：The new england journal of medicine

✓影响因子：74.699

S. Paganoni, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. N Engl J Med ,2020,383(10):919-930.



传递最有价值的医学信息

## - 苯丁酸钠-牛磺酸二醇联合治疗肌萎缩性侧索硬化症的临床试验 -







## 目的

苯丁酸钠-牛磺酸二醇联合对肌萎缩性侧索硬化症(ALS)患者的疗效和安全性。



## 研究结果

持续24周的ALSFRS-S评分结果显示, 试验组评分每月下降1.24份, 而对照组则下降1.66分, 差异显著 (P=0.03) 。

两组间次要结局均无显著差异。活性药物的不良反应主要为胃肠道反应。



## 研究方法

**分组:** 将ALS患者随机分为试验组 (苯丁酸钠-牛磺酸二醇) 和对照组 (同等剂量安慰剂) 。

**主要结局:** 24周ALS功能评分量表 (分数越高表示功能越好) 的总分下降率。



## 研究结论

采用苯丁酸钠-牛磺酸二醇治疗ALS患者24周, ALSFRS评分下降慢于安慰剂组。



## - 苯丁酸钠-牛磺酸二醇联合治疗肌萎缩性侧索硬化症的临床试验 -



利鲁唑和埃达拉丰已被证明可以调节肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 的病程，并得到FDA的批准。

苯丁酸钠-牛磺酸二醇可以通过减轻内质网应激损伤和线粒体功能障碍来减少ALS患者的神经元死亡。

苯丁酸钠-牛磺酸二醇联合对肌萎缩性侧索硬化症(ALS)患者的疗效和安全性尚未知晓。



## 01 研究设计

- 多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验。

## 02 入组患者

- 共招募177名ALS患者（实际参加试验为137人），其按2：1随机分配。
- **试验组（89人）**：3g苯丁酸钠和1g牛磺酸二醇，口服1次/日，连续口服3周后，改为2次/日；
- **对照组（48人）**：服用同等剂量的安慰剂。

## 03 检测指标

- **主要结局**：24周内肌萎缩侧索硬化功能评分量表（ALSFRS-R；范围0-48，分数越高表示功能越好）的总分下降率。
- **次要结局**：等长肌力、血浆磷酸化神经丝H水平的下降率、肺活量的快慢程度；以及死亡、气管切开、永久通气或住院的时间。

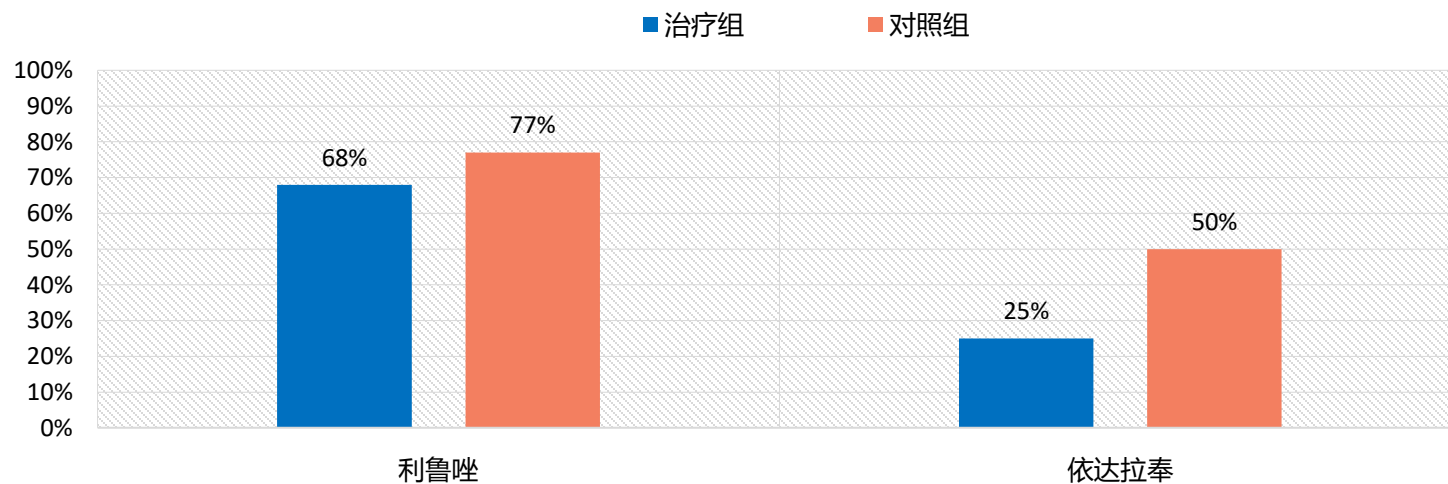


# 患者利鲁唑和依达拉奉的使用情况

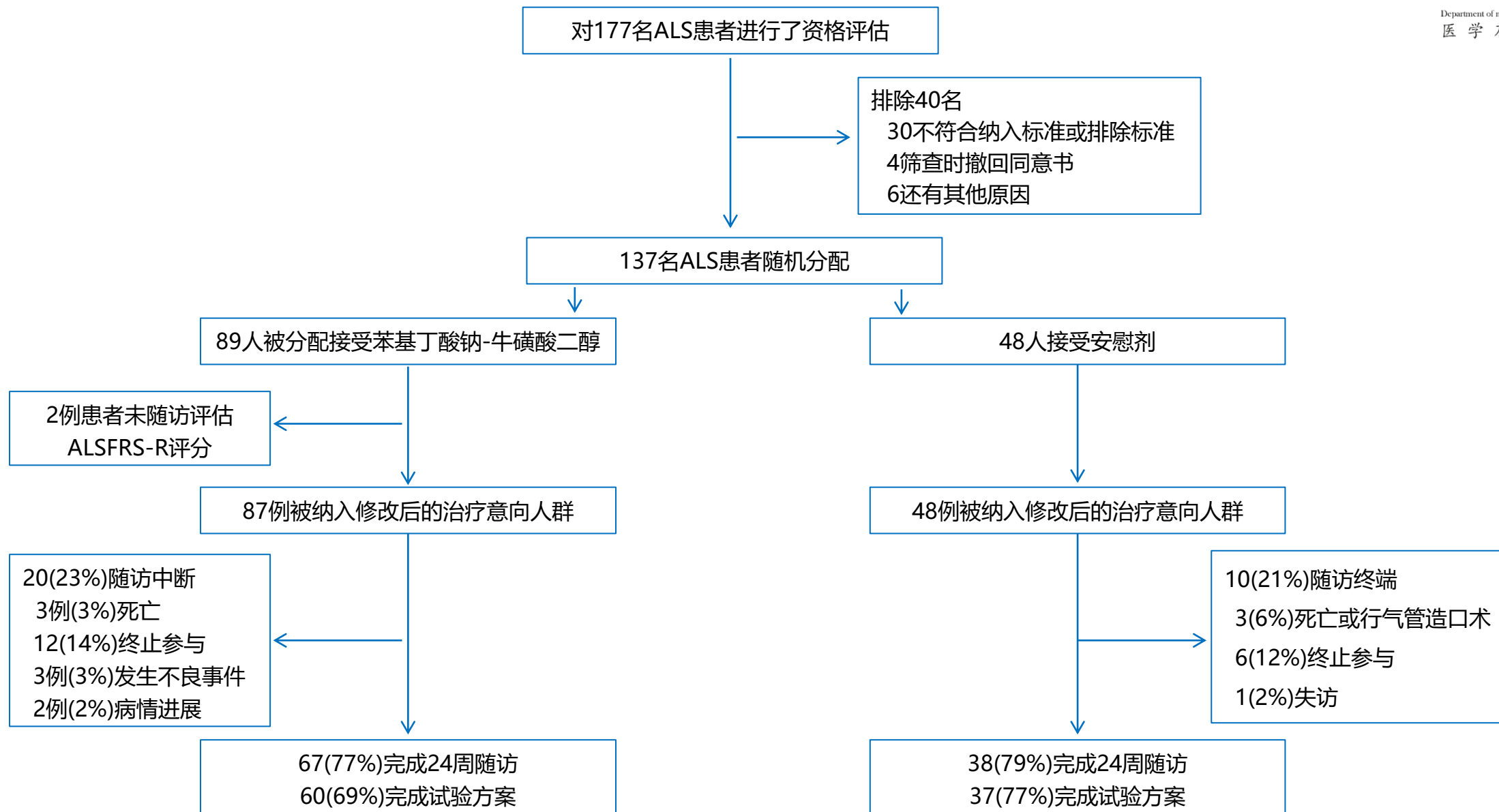


- 有68%的治疗组和77%的对照组服用了利鲁唑，25%的治疗组和50%的对照组则服用了依达拉奉。

## 患者利鲁唑和依达拉奉的使用情况



# 患者的筛选、随机分配、以及随访



## - 苯丁酸钠-牛磺酸二醇联合治疗肌萎缩性侧索硬化症的临床试验 -



# 研究结果：主要结局——治疗组患者的功能下降比安慰剂慢

- 在改良的意向性治疗分析中，持续24周的ALSFERS-S评分结果显示，试验组评分每月**下降1.24分**，而对照组则**下降1.66分** (P = 0.03)。
- 试验结束时，治疗组的平均ALSFERS-S评分为**29.06**，安慰剂组为**26.73**，相差**2.33分**。
- 治疗组患者的功能下降比安慰剂慢，表明使用**苯丁酸钠-牛磺酸二醇可延缓疾病进展**。

	每月变化		24周分数		
	苯丁酸钠-牛磺酸二醇 (N=87)	安慰剂 (N=48)	苯丁酸钠-牛磺酸二醇 (N=87)	安慰剂 (N=48)	分数差异
ALSFERS-R评分	-1.24±0.12	-1.66±0.16	29.06±0.78	26.73±0.98	2.32 (0.18 to 4.47)





# 研究结果：次要结局——两组间次要结局均无显著差异

- 实验组每月ATLIS总评分的平均变化率为-3.03%，对照组为-3.54%。
- 对于肌肉力量和肺活量的而言，尽管试验组与安慰剂组的差异没有统计学意义，但是**试验组比安慰剂组的评分要更好。**
- 试验组和对照组的磷酸化神经丝H的水平无显著性差异。
- 治疗组需要住院、死亡或行气管造口术的患者是安慰剂参与者的一半，但是两组间无显著性差异。

Outcome	Least-Squares Mean Change per Month <sup>†</sup>		Least-Squares Mean at Week 24 <sup>†</sup>			Estimated Percentage of Patients with Event		Hazard Ratio (95% CI) <sup>‡</sup>
	Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol (N=87)	Placebo (N=48)	Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol (N=87)	Placebo (N=48)	Least-Squares Difference (95% CI) <sup>†§</sup>	Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol (N=87)	Placebo (N=48)	
<b>Secondary outcomes: continuous</b>								
ATLIS total score — % of predicted normal value <sup>  </sup>	-3.03±0.19	-3.54±0.26	39.08±1.99	36.26±2.22	2.82 (-0.67 to 6.31)			
ATLIS upper-limb score — % of predicted normal value <sup>**</sup>	-3.04±0.23	-3.81±0.31	36.63±2.32	32.36±2.59	4.27 (0.16 to 8.38)			
ATLIS lower-limb score — % of predicted normal value <sup>**</sup>	-2.98±0.24	-3.36±0.33	41.17±2.37	39.09±2.66	2.09 (-2.23 to 6.41)			
Plasma pNF-H level — pg/ml	3.58±3.19	-2.34±4.20	406.95±35.82	374.25±38.81	32.70 (-24.34 to 89.75)			
Slow vital capacity — % of predicted normal value	-3.10±0.31	-4.03±0.42	66.17±2.33	61.06±2.81	5.11 (-0.54 to 10.76)			
<b>Secondary outcomes: survival</b>								
Death, tracheostomy, or hospitalization <sup>††</sup>						19.3±4.2	33.1±6.9	0.53 (0.27 to 1.05)
Death or tracheostomy <sup>††</sup>						2.8±1.7	4.4±3.0	0.63 (0.11 to 3.92)
Hospitalization						17.5±4.1	29.7±6.6	0.54 (0.27 to 1.12)



# 研究结果：安全性

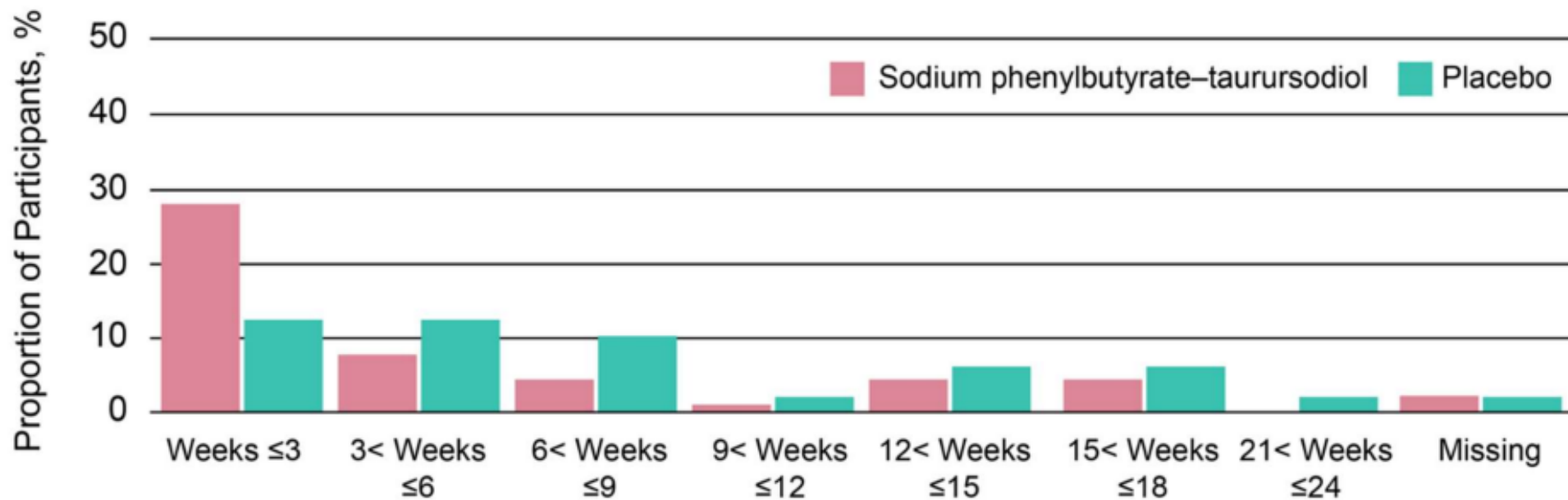
	苯丁酸钠-牛磺酸二醇 (N=89)	安慰剂 (N=48)
不良事件——例 (%)	86 (97)	46 (96%)
严重不良事件——例 (%)	11(12)	9(19)
死亡——例 (%)	5 (6)	2 (4)
不良事件发生率≥5%		
胃肠道功能紊乱	60 (67)	29 (60)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	38 (43)	21 (33)
损伤, 中毒和手术并发症	35 (39)	23 (48)
神经系统疾病	33 (37)	19 (40)
感染	28 (31)	21 (44)
呼吸、胸部和纵隔疾病	29 (33)	10 (21)
一般疾病和给药部位限制	20 (22)	13 (27)
皮肤病变	16 (18)	8 (17)
精神疾病	14 (16)	9 (19)
肾脏和泌尿系统疾病	10 (11)	8 (17)
代谢和营养失调	10 (11)	4 (8)
心脏病	7 (8)	0
眼病	5 (6)	1 (2)

- 研究期间，苯丁酸钠-牛磺酸二醇组和安慰剂组共有**97%**和**96%**的患者出现一个或多个不良事件。
- 在苯丁酸钠-牛磺酸二醇组中，发生**频率最高的是胃肠道反应**(腹泻、恶心、唾液分泌过多和腹部不适)，除唾液分泌过多外，其他都是与牛磺酸二醇相关的已知不良事件。

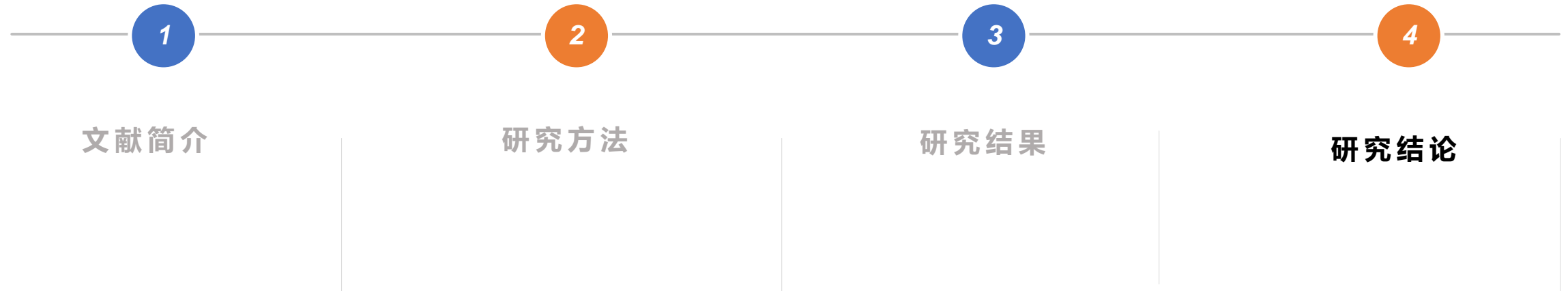


## 研究结果：安全性——胃肠道反应会随着用药时间的推移而缓解

- 在试验的前3周，苯丁酸钠-牛磺酸二醇组胃肠道不良事件的发生率达到高峰，随后下降到低于安慰剂组的观察值。



## - 苯丁酸钠-牛磺酸二醇联合治疗肌萎缩性侧索硬化症的临床试验 -



## 研究结论

- 采用苯丁酸钠-牛磺二醇治疗ALS患者24周，**可以减缓ALSFRS评分下降。**
- 次要结果组间差异不显著。
- 接受苯基丁酸钠-牛磺酸二醇的参与者比接受安慰剂的参与者更有可能因不良事件和早期胃肠道不良事件而停止试验方案。因此，需要更更大规模的试验来评估苯丁酸钠-牛磺酸二醇对肌萎缩侧索硬化症患者的疗效和安全性。



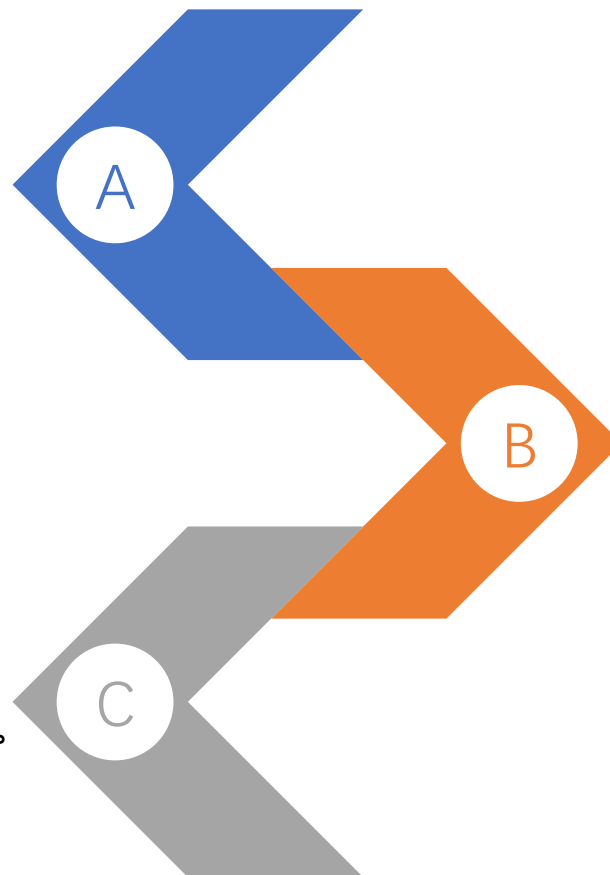
3

研究提示



利鲁唑通过抑制谷氨酸的释放和干扰兴奋性氨基酸 GLU 受体反应等发挥治疗 ALS 的作用，且与依达拉奉联合后可形成互补作用。

苯丁酸钠-牛磺二醇可减缓ALS患者的ALSFRS评分下降，具有延缓ALS患者疾病进展的作用。



苯丁酸钠是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂，已被证明可以改善内质网应激的毒性。在神经退行性疾病的实验模型中（包括肌萎缩性脊髓侧索硬化症），**苯丁酸钠已被证明能够减弱神经元死亡。**

提示

苯丁酸钠能够减弱神经元死亡，具有潜在延缓ALS病程的作用。未来或可与利鲁唑联用，共同发挥治疗ALS的作用。



# 谢谢关注！

thanks for your attention.

