

# 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, 李帅帅, 车璐, 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。各组组长内治疗后第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等异常。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:**R 746.4 **文献标志码:**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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>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,干细胞移植术、基因治疗尚在实验阶段<sup>[5]</sup>。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,对四肢起病的ALS治疗效果较差<sup>[6]</sup>。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 and 已经临床治疗ALS的药物利鲁唑形成互补作用<sup>[7-8]</sup>。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。

观察组患者在对照组的基础上给予依达拉奉注射液(国药准字 H20051992),具体用法为:在 100 ml 0.9%氯化钠溶液中加入依达拉奉 30 mg 静脉滴注,30 min 内滴完,2 次/d,6 个月为 1 个疗程,每个疗程第 1 个月前 14 d 给予依达拉奉治疗,后 5 个月中,每个月前 14 d 中须有 10 d 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。

1.3 评价指标 ①收集两组患者的年龄、性别、发病部位、病程和肌萎缩侧索硬化等级评分(Appel Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale, AALSRS)<sup>[9]</sup>、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)等临床资料。②两组患者以治疗前的 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(必要时可采用面对面或电话随访等方式),其由呼吸功能指标、两个上肢功能指标(用餐具和穿衣)、两个下肢功能指标(走路和爬行)等组成。总分从 0(不能完成任务)~40 分(正常),分数越低表示受损越严重<sup>[10]</sup>。以呼吸衰竭致死或气管切开作为本试验的终点事件。以 AALSRS 评分变化值评估临床疗效, AALSRS 评分变化值 = 治疗后各时间点评分 - 基线

值。③比较两组患者的累计生存率。④药物安全性评价:两组患者分别于治疗前、治疗后第 3、6、9、12、15、18 个月进行血常规、尿常规和肝肾功能检查,同时观察两组患者治疗期间的药物不良反应发生情况并及时记录。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 *t* 检验,计数资料以[例(%)]表示,行  $\chi^2$  检验。应用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率,行 Log-Rank 检验,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者平均年龄、性别、发病部位、平均病程和 AALSRS 评分等一般资料比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者临床疗效比较 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  $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	性别[例(%)]		发病部位[例(%)]		病程(月)	AALSRS 评分(分)	FVC(%)
			男	女	肢体	球部			
对照组	24	48.72±9.53	19(79.17)	5(20.83)	21(87.50)	3(12.50)	12.84±8.90	71.36±30.21	75.14±20.40
观察组	24	52.60±12.72	17(70.83)	7(29.17)	20(83.33)	4(16.67)	14.32±10.07	66.20±34.45	75.13±18.60
<i>t</i> / $\chi^2$ 值	—	1.221	1.333		1.049		0.551	0.664	1.741
<i>P</i> 值	—	0.228	0.248		0.306		0.584	0.510	0.089

表 2 两组患者 AALSRS 评分变化值比较(分)

组别	n	AALSRS 评分变化值						<i>F</i> 值	<i>P</i> 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	-10.33±9.79	-14.83±12.01	-15.79±11.59	17.537	0.000
<i>t</i> 值	—	-1.159	1.631	-1.134	0.056	-1.011	-1.076	—	—
<i>P</i> 值	—	0.252	0.114	0.894	0.956	0.317	0.287	—	—

2.3 两组患者累计生存率比较 至观察结束时,患者无脱失。生存分析显示,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%,观察组患者治疗后第 3、6、9、12、15、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( $P < 0.05$ )。

2.4 两组患者药物安全性比较 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。

## 3 讨论

ALS 作为一类运动神经元选择性损伤的疾病,目前临床上关于该病的机制并不清楚,也缺乏相应有效

的治疗手段,ALS 可同时累及上、下运动神经元,患者临床表现为逐渐加重的肌无力和肌萎缩,严重者甚至呼吸衰竭而死亡<sup>[11-12]</sup>。ALS 的发病机制有线粒体异常、兴奋性氨基酸毒性以及基因缺陷等<sup>[13]</sup>。临床上对于 ALS 治疗的药物研究一直受到重视,其中基于兴奋性氨基酸毒性学说等诞生了首个 FDA 批准的 ALS 的治疗药物利鲁唑<sup>[14]</sup>。该药可以通过抑制突触前释放谷氨酸,防止受体结合并激活谷氨酸,从而延缓 ALS 患者的疾病进展,但该药的价格较为昂贵;此外,患者长期使用后会有一定程度的肝功能损伤,限制了该药临床大规模的使用<sup>[15]</sup>。

近年来,越来越多的研究发现,氧化应激和 ALS 的发生、发展关系密切,ALS 患者体内超氧化物酶对自由基的控制被破坏,产生了大量的自由基,从而结

合神经细胞中的各种蛋白、脂质、DNA 导致神经细胞发生无法逆转的损伤,而胞二磷胆碱、维生素 E 等抗氧化剂能够在一定程度上改善患者症状、延缓疾病的进程<sup>[16]</sup>。此外,相关研究发现 ALS 患者体内反映神经氧化产物程度的标志物 8-羟基-2 脱氧鸟嘌呤核苷、硝基化酪氨酸分别出现不同程度的增高,针对这种自由基损伤学说,临床主要的治疗方案是以维生素 C、E 和谷胱甘肽等保护神经方式为主,临床研究证实依达拉奉能够有效改善急性缺血性脑卒中、脑损伤等神经功能障碍,且多数医疗机构已启动相关治疗的临床试验,该药作为新型的清除自由基药物,能够明显抑制人体脂质过氧化反应,并具血脑屏障通过率较高,能够抑制脂质过氧化,使人体中的自由基浓度下降,发挥防治运动神经元和胶质细胞死亡的作用<sup>[17-19]</sup>。

目前,临床上 ALS 药物治疗可分为抗兴奋性氨基酸毒性、神经营养因子、免疫调节类和抗凋亡等药物,RLZ 是第一个经 FDA 审批通过用于 ALS 治疗的药物,其属于抗兴奋性氨基酸毒性药物。有研究指出 RLZ 可延长 ALS 患者的生存时间。依达拉奉是第二个经 FDA 批准用于 ALS 治疗的药物,其耐药性较好,但有一定的毒副作用<sup>[20]</sup>。目前关于 RLZ 联合依达拉奉治疗 ALS 的有效性、安全性及其对患者生存时间影响的研究较少见。本研究以 AALSRS 评分变化值评估临床疗效,结果显示两组治疗后各时间点的 AALSRS 评分变化值差异无统计学意义,说明两组患者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。其原因可能是依达拉奉能够利用抑制脊髓运动神经元产生活性氧并上调线粒体活性氧,从而让脊髓运动神经元受损的神经进一步发育;另外,依达拉奉利用抗氧化来保护机体多种神经元细胞及血管内皮细胞。本研究中无 1 例患者发生文献所报道的急性肾功能衰竭、中性粒细胞减少症和急性肺部疾病等药物不良反应,表明 RLZ 联合依达拉奉安全性较高。生存分析显示,观察组的累计生存率高于对照组,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。

综上所述,RLZ 联合依达拉奉用于 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。

#### 参考文献

[1] 李娜,李林臣.肌萎缩侧索硬化症基因研究进展[J].河北北方学院学报:自然科学版,2016,32(4):53-55.  
[2] 胡一婷,侯漩,唐北沙,等.肌萎缩侧索硬化感觉神经系统损害研究进展[J].中华神经科杂志,2021,54(3):296-302.  
[3] 阳洪,潘丽雅,韦柠琳,等.肌萎缩侧索硬化症患者的认知

功能及其影响因素[J].广西医学,2018,40(1):37-39,43.

- [4] 贺韵涵,王强,孙嫒,等.肌萎缩侧索硬化症治疗的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(6):679-684.  
[5] Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs[J]. Med Res Rev, 2019, 39(2):733-748.  
[6] 让莹子,孙秀平,陈頔,等.依达拉奉治疗肌萎缩侧索硬化症的机制和研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(9):1150-1152.  
[7] 王涛,贺中正,朱莽,等.依达拉奉对重型颅脑损伤患者急性期脑水肿及神经功能的影响[J].陕西医学杂志,2017,46(1):34-36.  
[8] 张建强,焦永平.脉血康胶囊与依达拉奉联合治疗对出血性脑梗死患者血清 MMP-9、S100 $\beta$  蛋白水平和神经功能的影响[J].陕西中医,2018,39(11):35-37.  
[9] 金平飞,丛树艳.肌萎缩侧索硬化的治疗研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2018,35(9):856-858.  
[10] Appel V, Stewart SS, Smith G, et al. A rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: Description and preliminary experience[J]. Ann Neurol, 1987, 22:328-333.  
[11] 贺韵涵,李晓峰,符涛,等.针刺干预对肌萎缩侧索硬化症模型小鼠脑及脊髓中 IBA-1 和 TNF- $\alpha$  表达的影响[J].陕西中医,2020,41(3):292-296.  
[12] 李响,侯雨淳.肌萎缩侧索硬化的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(8):767-768.  
[13] 印凡,王雪琦.小胶质细胞在肌萎缩侧索硬化症发病机制中的作用[J].第二军医大学学报,2009,30(2):208-212.  
[14] Mora JS, Genge A, Chio A, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomized clinical trial[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2020, 21(1):5-14.  
[15] Saitoh Y, Takahashi Y. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurodegener Dis Manag, 2020, 10(6):343-355.  
[16] 赵翠萍,张成.星形胶质细胞在肌萎缩侧索硬化症发病机制中的作用[J].国际神经病学神经外科学杂志,2006(3):295-298.  
[17] 李海军,于盈,梁海燕,等.依达拉奉治疗老年人急性脑梗死的临床有效性及安全性[J].中华老年医学杂志,2006,25:625-627.  
[18] 张文沫,丰宏林.干细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化的研究进展[J].医学综述,2020,26(18):3583-3588.  
[19] 单淑慧,张艳丽,罗永梅,等.肌萎缩侧索硬化症患者呼吸障碍护理的研究进展[J].中华护理杂志,2020,55(9):1431-1435.  
[20] 陈永平,高慧芳.肌萎缩侧索硬化的临床诊治进展[J].重庆医科大学学报,2019,44(4):539-542.

(收稿:2021-08-30)