

## 肌萎缩侧索硬化症的治疗进展

蒋雯巍<sup>1</sup>, 蒋雨平<sup>2</sup>, 陈 嫵<sup>2</sup>

(复旦大学附属华山医院<sup>1</sup>老年科; <sup>2</sup>神经科 200040)

关键词 治疗; 肌萎缩侧索硬化症; 药物

摘要 自身骨髓衍生造血干细胞、KNS-760704 和碳酸锂均能延迟肌萎缩侧索硬化症(ALS)患者的病情进展。在 ALS 的鼠实验模型中, 锂盐 + 丙戊酸或利鲁唑 + 去氧苯丁酸钠治疗后也能延迟疾病的发生和发展。

Drug Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis JIANG Wen-Wei<sup>1</sup>, JIANG Yu-Ping<sup>2</sup>, CHEN Yan<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Geriatrics, <sup>2</sup>Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

KEY WORDS treatment; amyotrophic lateral sclerosis; drug

ABSTRACT Autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation, KNS-760704 and lithium can delay progression of disease in the patients with amyotrophic lateral sclerosis. Combined lithium and valproate or combined riluzole and sodium phenylbutyrate prolong survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model.

Distad 等<sup>[1]</sup>报道目前肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)在世界上的流行率为5~7/10万人。其发病的危险因素尚难肯定。潜在可能的危险因素有食用高脂肪和低纤维素食物的饮食习惯、家住城市周围的农村、爱用运动和节食减肥者及强体力劳动者。此外尚有遗传因素, 5%~10%的ALS为遗传性, 目前至少发现11个异常疾病基因区<sup>[1]</sup>。

Steele 等<sup>[2]</sup>报道高压氧治疗 ALS 期临床试验无效。Stommel 等<sup>[3]</sup>进行沙利度胺(thalidomid)治疗 ALS 的 期开放临床试验, 最初是从转基因动物实验中证实沙利度胺减少了体内的肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )的水平, 延长了 ALS 动物模型的生存期, 是一个良好的 TNF- $\alpha$  抑制剂。对 23 例 ALS 患者予以沙利度胺 400 mg·d<sup>-1</sup> 治疗, 仅有 18 例完成整个 期试验。对 ALS 患者进行了下列各种评

价指标的评定: ALS 功能评分(ALSFRS)、肺功能、疾病进展时间、生活质量评分、血清细胞激动素(cytokine)水平以及不良反应等, 发现 期试验中 ALS 有效评价指标无好转, 并有不良反应, 结果显示临床试验无效<sup>[3]</sup>。

Deda 等<sup>[4]</sup>报道自身骨髓衍生造血干细胞移植治疗 ALS。因为 ALS 患者的血脑屏障(BBB)无损害, 处于正常状态。13 例延髓麻痹并有严重肢体运动损害的 ALS 患者在全身麻醉下将 C1 和 C2 骨板去除, 将培养的自身骨髓衍生造血干细胞直接注射到前角。治疗后 1 年随访: 在 13 例 ALS 患者中 9 例术后肌电图较术前好转, 存活的前角细胞明显增多; 有 1 例 ALS 患者干细胞移植后病情稳定, 无恶化; 3 例 ALS 患者于移植后 1.5、2 和 9 个月时死亡。表明上述干细胞移植治疗有效和安全, 可进一步深入研究。

Gribkoff 等<sup>[5]</sup>报道 KNS-760704 与利鲁唑(riluzole)主

[文章编号] 1008-0678(2009)03-0298-02

[中图分类号] R746

[文献标识码] A

[作者简介] 蒋雯巍, 女(1970-), 汉族, 江苏省人, 主治医师, 主要从事老年神经系统疾病的研究。

[通讯作者] 蒋雨平

要化学结构类似。利鲁唑治疗 ALS 有效, 其结构为 2-amino-6-trifluoromethoxy-benzothiazole; 而 KNS-760704 的化学结构为 6(R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine dihydrochloride, 两药均有一个相同的 amino-benzothiazole 结构; 两药在体内和体外实验中表明有相类似的线粒体保护作用; 同样在 G93A-SOD1 基因突变鼠模型中也具有神经保护作用。

KNS-760704 的研究设想源自普拉克索, 普拉克索的化学结构是[6(S)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine, pramipexole dihydrochloride]。KNS-760704 与普拉克索仅差别于 6(R)和 6(S), KNS-760704 因此差异而不具有多巴胺受体激动作用。KNS-760704 和普拉克索都具有减少自由基(reactive oxygen species, ROS)的作用、减弱凋亡通路的激活、不受神经毒物的影响和增加细胞的存活, 故 KNS-760704 具有良好的神经保护作用, 可应用于 ALS 的治疗。KNS-760704 的临床前期资料支持此药有临床前景<sup>[5]</sup>。

去氧苯丁酸钠(sodium phenylbutyrate)是组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor), 能纠正畸变基因。Del Signore 等<sup>[6]</sup>报道在转基因 ALS 鼠中, 用利鲁唑+去氧苯丁酸钠联合治疗有效。将 G93A 转基因 ALS 实验鼠分 3 组: 利鲁唑组、去氧苯丁酸钠组和利鲁唑+去氧苯丁酸钠组给药。结果发现利鲁唑+去氧苯丁酸钠组的 ALS 实验模型鼠存活期延长 21.5%, 体重减轻少, 爪子抓力大; 利鲁唑组存活期延长 7.5%; 去氧苯丁酸钠组存活期延长 12.8%。

此外, 尚发现利鲁唑+去氧苯丁酸钠组鼠肉眼可见的腰段腹侧角(前角)萎缩减少; 腰段腹侧角(前角)神经细胞死亡减少、反应性星形胶质化减少。在实验动物中 利鲁唑+去氧苯丁酸钠治疗后在 H4 处脱乙酰基作用增加, NF-KappaBP50 易位到细胞核。这些结果均证明利鲁唑+去氧苯丁酸钠治疗有效, 去氧苯丁酸钠不干涉利鲁唑的药理作用<sup>[6]</sup>。

Feng 等<sup>[7]</sup>报道锂盐(lithium)和丙戊酸钠(sodium valproate)合用有协同对培养中的脑神经细胞抗谷氨酸兴奋性毒性。通过强化糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)磷酸化又抑制了 GSK-3 的活性。锂盐、丙戊酸钠和其他组蛋白脱乙酰基酶抑制剂在神经细胞中有协同的神经保护作用。本研究中将 G93A 突变 ALS 模型鼠(SOD<sub>1</sub> 基因突变模型)分 3 组进行实验, 第 1 组为腹腔注射氯化锂(LiCl) 60 mg·kg<sup>-1</sup> 组, 第 2 组为丙戊酸钠组 300 mg·kg<sup>-1</sup> 组, 第 3 组为锂盐+丙戊酸钠组。将总剂量

分为每日 2 次注射, 自出生后第 30 天起用至死亡日。在模型鼠中, 锂盐+丙戊酸钠合用延迟了疾病的发生、延长了生存期和改善了神经损害的症状评分, 疗效比单用锂盐和单用丙戊酸钠好。此外, 锂盐+丙戊酸钠合用组的脑和脊髓切片磷酸-GSK-3beta(Ser9)免疫组化染色更清晰, 比单药应用的切片染色更佳, 该研究为锂盐和丙戊酸钠合用治疗 ALS 提供了实验依据。

Fornai 等<sup>[8]</sup>报道在 G93A 模型鼠中锂盐有明显的神经系统保护作用、延迟疾病发生, 延长生命。而且在 44 例 ALS 患者中分别应用锂盐+利鲁唑、单用利鲁唑进行 15 个月观察随访。15 个月后锂盐+利鲁唑组 100% 存活, 单用利鲁唑组 71% 存活。锂盐+利鲁唑组的 Norris 评分明显好于单用利鲁唑组, 说明联合用药可减缓疾病的进展。

Tysne 等<sup>[9]</sup>综述 2000 至 2008 年的文献中对 ALS 流涎的治疗, 近年共有文献 22 篇、原文 13 篇及综述 9 篇。在原文中, 4 篇采用放射治疗使腮腺等分泌唾液减少; 5 篇文献中谈到肉毒毒素注射腮腺使流涎减少; 2 篇用不同部位注射肉毒毒素来减少流涎。

## 参考文献

- [1] Distad BJ, Meeking GD, Lion LL, et al. Drug therapy in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2008, 19:633-651
- [2] Steele J, Zutshi D, Bradley WG. Negative results of a phase II study of hyperbaric oxygen therapy for amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotroph Lateral Sclera, 2007, 8:274-275
- [3] Stommel EW, Cohen JA, Fadul CE, et al. Efficacy of thalidomide for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A phase II open label clinical trial[J]. Amyotroph Lateral Sclera, 2009, 28:1-12
- [4] Deda H, Inci MC, Kurekci AE, et al. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients by autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up[J]. Cytotherapy, 2009, 11:18-25
- [5] Gribkoff VK, Bozik ME. KNS-760704 [(6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine dihydrochloride monohydrate] for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. CNS Neurosci Ther, 2008, 14:215-226
- [6] Del Signore SJ, Amante DJ, Kim J et al. Combined riluzole and sodium phenylbutyrate therapy in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mic[J]. Amyotroph Lateral Scler, 2009, 10:85-94
- [7] Feng HL, Leng Y, Ma CH, et al. Combined lithium and valproate treatment delays disease onset, reduces neurological deficits and prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model [J]. Neuroscience, 2008, 26:567-572
- [8] Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis[J]. PNAS, 2008, 105:2052-2057
- [9] Tysne OB. Treatment of sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2008, 188:77-81

(2009-04-01 收稿 2009-04-10 修回)