

# 肌萎缩侧索硬化症治疗措施的临床证据评价

贾华 徐严明

**【摘要】** **目的** 评价不同治疗方案对肌萎缩侧索硬化症的作用及药物不良反应,以为循证制定最佳治疗方案。**方法** 以肌萎缩侧索硬化症、利鲁唑、加巴喷丁、拉莫三嗪、神经营养因子、抗氧化和氧自由基清除药、基因治疗、神经干细胞治疗、治疗等词组作为检索词,分别检索 MEDLINE、Cochrane 图书馆、万方数据知识服务平台学术期刊库和中国知网中国期刊全文数据库,按照相应的纳入标准和排除标准,获取临床指南、系统评价、随机对照临床试验、临床对照试验、回顾性病例分析及病例观察研究的相关文献,并采用 Jadad 量表对文献质量进行评价,判断研究结论的真实性和可靠性。同时手工检索有关会议资料和中英文原著、教科书,并与该研究领域从事此方面研究的学者联系,以便对在线检索不到全文者直接 Email 联系以获取全文。**结果** 经筛选纳入与肌萎缩侧索硬化症治疗相关的系统评价 4 篇、随机对照临床试验 18 篇、临床对照试验 11 篇、病例观察研究 6 篇,其中 27 篇为高质量文献(Jadad 量表评价:11 篇 4 分、13 篇 5 分、3 篇 7 分),12 篇为低质量文献(评分 3 分)。对各种治疗方法或药物疗效及安全性进行评价显示:利鲁唑为目前唯一被美国食品与药品管理局批准应用于临床的药物,缺乏其他更有效的治疗药物;利鲁唑无效时可采用多药联合方案及对症治疗。**结论** 借助循证医学评价方法可为肌萎缩侧索硬化症患者的治疗提供最佳临床证据。

**【关键词】** 肌萎缩侧索硬化; 药物疗法; 循证医学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.03.009

## Evidence-based evaluation of therapeutic measures for amyotrophic lateral sclerosis

JIA Hua, XU Yan-ming

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: XU Yan-ming (Email: neuroxym@163.com)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the therapeutic efficacy and side effects of various treatments for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in order to formulate the best therapeutic regimen. **Methods** ALS, Riluzole, Gabapentin, Lamotrigine, neurotrophic factor, antioxidant and free radical scavenger gene therapy, neural stem cell treatment, treatment were appointed as retrieval words. MEDLINE, Cochrane Library, Wanfang Database for Scientific Journals in China and Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) for Scientific Journals Database were used for retrieval. Related clinical guidelines, systematic reviews, randomised controlled trials, controlled clinical trials and case-observation studies were collected following the corresponding inclusion criteria and exclusion criteria and evaluated by Jadad Scale to judge the authenticity and reliability of the conclusion. Manual searching was also used. **Results** After screening, 39 related articles were selected as follow: 4 systematic reviews, 18 randomised controlled trials, 11 controlled clinical trials, and 6 case-observation studies. Twenty-seven articles were of high quality (according to Jadad Scale, 11 with score 4, 13 with score 5, and 3 with score 7), while 12 were of low quality with score 3. According to the evaluation of therapeutic efficacy and side effects of various therapies, it is suggested that: 1) The Riluzole is the only drug approved by American FDA, lacking of more effective treatments. 2) When the patients' condition is not relieved, medicine-combined therapies and symptomatic treatments should be used. **Conclusion** Evidence-based medicine can provide best clinical evidence on ALS treatment.

**【Key words】** Amyotrophic lateral sclerosis; Drug therapy; Evidence-based medicine

**Fund Project:** Sichuan Key Project of Science and Technology (No. 2010SZ0086)

基金项目:四川省科技厅科技支撑项目(项目编号:2010SZ0086)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:徐严明(Email:neuroxym@163.com)

肌萎缩侧索硬化症(ALS)为中枢神经系统变性而引发的致死性疾病,主要临床特征表现为选择性侵犯上、下运动神经元及传导束,呈隐袭发病,慢性进行性进展,多数患者以下肢无力为主要表现,个别患者肌肉无力症状仅局限于呼吸肌或者双侧上肢,后者被命名为连枷臂综合征(flail arm syndrome)<sup>[1]</sup>。神经电生理学检查在临床诊断中具有重要作用<sup>[2-4]</sup>,统计法运动单位数目估计技术可用于随访观察<sup>[5]</sup>。治疗措施包括药物治疗、中医针灸治疗、基因治疗和神经干细胞治疗等,但是目前除了利鲁唑(Riluzole)是经美国食品与药品管理局(FDA)批准作为临床治疗药物外,尚缺乏其他更为有效的治疗药物。中医针灸疗法也缺乏科学依据,基因治疗和神经干细胞治疗仍然处于动物研究阶段,尚不能大规模应用于临床。鉴于上述问题,我们对当前肌萎缩侧索硬化症的治疗证据进行评价,以为临床循证治疗提供参考。

## 资料与方法

### 一、文献筛选

1. 纳入标准 (1)研究类型:选择国内外公开发表的有关肌萎缩侧索硬化症治疗的临床研究,语种不限。(2)研究设计:选择有关肌萎缩侧索硬化症治疗的临床指南、系统评价(SR)、随机对照临床试验(RCT)、临床对照试验、回顾性病例分析、病例观察研究,并采用Jadad量表中的质量标准进行文献质量评价。(3)研究对象:符合肌萎缩侧索硬化症的诊断标准,年龄、性别、种族、受教育程度不限。(4)干预措施:治疗措施包括药物治疗、中医针灸治疗、基因治疗及神经干细胞治疗。(5)设计类型:试验终点时临床资料完整且随访时间>6个月的研究设计。(6)随访结果:病例随访率>90%的临床研究。(7)结局变量或疗效判断指标:主要结局变量为检测随访结束时病死率及病残率。

2. 排除标准 参考Jadad等制定的Jadad量表中的质量标准对所检索的文献进行质量评价,排除随访末期计数不明确,即生存与死亡、有效与无效、失访与退出的病例数未阐明,以及试验质量较差、数据报告不完全或重复性报告的文献。

### 二、文献检索方法

分别以肌萎缩侧索硬化症(ALS)、利鲁唑(Riluzole)、加巴喷丁(Gabapentin)、拉莫三嗪(Lamotrigine)、神经营养因子(neurotrophic factor)、

抗氧化和氧自由基清除药(antioxidant and free radical scavenger)、基因治疗(gene therapy)、神经干细胞治疗(neural stem cell treatment)、治疗(treatment)等词组作为检索词,分别检索MEDLINE(1966年1月-2012年4月)、Cochrane图书馆(2012年第1期)、万方数据知识服务平台学术期刊库(1979年1月-2012年4月)和中国知网中国期刊全文数据库(1989年1月-2012年4月)等数据库中有关肌萎缩侧索硬化症治疗的临床指南、系统评价、随机对照试验、临床对照试验及病例观察研究,并对每篇文章进行质量评价,判断研究结论的真实性和可靠性。同时手工检索有关会议资料和中英文原著、教科书,并与该研究领域从事这方面研究的学者联系,以便在线检索不到全文时直接通过Email联系以获取全文。

### 三、文献质量评价

所纳入文献的方法学质量证据水平按照Jadad量表中质量标准进行评价,若一项试验经过补充资料而多次发表者,选择资料最全的一项。(1)随机分组序列的产生方法:2分,通过计算机产生的随机序列或随机数字表法产生的序列;1分,试验中提到随机分配,但文中未交待随机序列的产生方法;0分,半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双数。(2)随机化隐藏:2分,由医疗中心或药房控制分配方案、使用密封不透光的信封或者其他使临床医师和受试者无法预知分配序列的方法;1分,仅表明使用随机数字表或其他随机分配方案;0分,未使用交替分配、病例号、日期、开放式随机号码表、系列编码信封及任何能阻止分组可预测性的措施。(3)双盲法:2分,描述了实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂;1分,仅提及采用双盲但方法不恰当,如未提到盲法。(4)退出与失访:1分,对退出同时失访的病例数和退出的理由进行了详细描述;0分,未提及退出或失访。凡评价结果 $\geq 4$ 分者为高质量文献,<4分者为低质量文献。本研究主要纳入高质量文献。

## 结 果

### 一、文献质量

经检索共获得2278篇相关文献,其中中文文献139篇,英文文献2139篇。按照纳入与排除标准,通过阅读文题和摘要共选择39篇符合纳入标准的文

献。研究类型分别为系统评价 4 篇<sup>[6-9]</sup>、随机对照临床试验 18 篇<sup>[10-27]</sup>、临床对照试验 11 篇<sup>[28-38]</sup>、病例观察研究 6 篇<sup>[39-44]</sup>, 其中 27 篇为高质量文献(Jadad 量表评分 4 分者 11 篇、5 分 13 篇、7 分 3 篇), 12 篇为低质量文献(评分为 3 分)。

## 二、有关肌萎缩侧索硬化症治疗效果的分析

1. 抗兴奋性氨基酸毒性药物 共纳入 18 篇与抗兴奋性氨基酸毒性药物治疗相关的文献, 其中系统评价 2 篇、随机对照临床试验 7 篇、临床对照试验 6 篇、病例观察研究 3 篇; 13 篇为高质量文献。(1) 利鲁唑: 是目前唯一通过美国食品与药品管理局批准用于治疗肌萎缩侧索硬化症且疗效确实的药物。目前肌萎缩侧索硬化症的发病机制尚未完全阐明, 但有关谷氨酸兴奋性毒性作用已经得到公认, 有多项研究显示, 肌萎缩侧索硬化症患者脑脊液谷氨酸水平升高, 而且升高程度与疾病严重程度呈正相关。利鲁唑属于苯并噻唑类药物, 是抗谷氨酸药物, 其作用机制为抑制脑内神经递质(天冬氨酸和谷氨酸)的释放, 直接或间接阻断兴奋性氨基酸谷氨酸 NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受体和非 NMDA 受体, 以及稳定电压依赖性钠通道的失活状态, 起到神经保护作用。多种体外细胞膜模型业已证实, 利鲁唑可降低兴奋性递质毒性作用, 提高细胞存活率。Bensimon 等<sup>[10]</sup>和 Lacomblez 等<sup>[11]</sup>分别于 1994 年和 1996 年开展两项大样本随机双盲安慰剂对照临床研究, 共纳入成年病例 957 例, 其结果均证实利鲁唑能够延长患者生存时间 3~6 个月, 并能延迟施行气管切开术的时间, 但对改善肌力无效。随后, Bensimon 等<sup>[12]</sup>又于 2002 年进行了一项随机双盲对照临床试验, 观察利鲁唑对以瘫痪发病患者的疗效, 治疗组病死率与对照组之间差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ), 表明该药对以肢体瘫痪发病的患者治疗有效。在最近报道的两项系统评价中, Miller 等<sup>[6]</sup>和 Meininger 等<sup>[7]</sup>进一步肯定了利鲁唑延长患者生存时间的效果, 尤其是对病程为早期的患者, 其效果明显优于晚期患者, 而治疗效果与发病部位无明显关联性。同时, 不同地区的多项临床研究<sup>[28-30, 39]</sup>亦表明, 利鲁唑可延长肌萎缩侧索硬化症患者生存期。最近的大样本临床试验<sup>[13, 31, 40]</sup>结果显示, 患者可从利鲁唑治疗中获得更大的益处, 治疗后平均生存期可延长 4~20 个月。具体给药方法为成年人 50 mg 口服, 2 次/d, 主要不良反应为恶心、无力等。

上述试验均未出现明显的药物不良反应。(2) 谷氨酸合成释放抑制剂: 加巴喷丁是一种结构上与  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)相似的抗惊厥类药物, 其可作为谷氨酸生物合成的突触前抑制剂, 通过抑制支链氨基酸转移酶而有效地抑制支链氨基酸氨基转移酶(BCAA-T), 脑组织中的 BCAA-T 可催化支链氨基酸供体上氨基团的转移, 促进  $\alpha$ -酮戊二酸转化为谷氨酸。此外, 加巴喷丁还可使更多的谷氨酸代谢成为  $\gamma$ -氨基丁酸, 从而减少谷氨酸在脑组织中的蓄积。本研究共纳入 4 篇与加巴喷丁相关的文献。其中, Miller 等<sup>[32]</sup>在 1996 年开展的一项安慰剂对照临床试验结果显示, 加巴喷丁可延缓肌萎缩侧索硬化症患者的肌力减退并延长生存期, 但其在 2001 年<sup>[14-15]</sup>报告的两项随机对照临床试验中却指出, 加巴喷丁与改善症状或缩短进程无明显关联性。Kalra 等<sup>[41]</sup>的一项研究结果表明, 加巴喷丁对肌萎缩侧索硬化症患者的疗效并不十分明显, 他们通过磁共振波谱(MRS)分析患者运动皮质和相邻脑区中 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酸(Cr)比率的变化来反映加巴喷丁的疗效, 结果显示治疗组与对照组之间的疗效差异不具有统计学意义( $P = 0.070$ )。拉莫三嗪是另一种能够抑制谷氨酸和天冬氨酸释放的药物, 本研究共纳入有关拉莫三嗪治疗肌萎缩侧索硬化症的文献 2 篇, Ryberg 等<sup>[16]</sup>的一项双盲对照临床试验结果表明, 拉莫三嗪与肌萎缩侧索硬化症进程无明显关系。另一项研究<sup>[23]</sup>也表明, 该药治疗肌萎缩侧索硬化症无明显效果。其他一些谷氨酸拮抗药包括支链氨基酸、美沙芬等, 也均未在相关临床试验中显示出较好的治疗作用。

2. 神经营养因子 共纳入 9 篇与神经营养因子治疗肌萎缩侧索硬化症相关的文献, 其中系统评价 1 篇、随机对照临床试验 4 篇、临床对照试验 3 篇、病例观察研究 1 篇; 6 篇为高质量文献。(1) 胰岛素样生长因子-I (IGF-I): 对运动单位的所有环节, 包括脊髓运动神经元、轴突、神经肌肉接头和肌纤维等起到促进生存作用。小样本双盲临床研究<sup>[17]</sup>显示, 9 例患者鞘内注射胰岛素样生长因子-I 有效, 但仍有待进一步研究验证其疗效。Sorenson 等<sup>[18]</sup>在 2008 年对皮下注射胰岛素样生长因子-I 治疗肌萎缩侧索硬化症的疗效进行多中心 III 期临床研究, 共 330 例肌萎缩侧索硬化症患者随机双盲分为两组, 167 例接受胰岛素样生长因子-I [0.05 mg/kg 皮下



注射, 2 次/d]、163 例接受安慰剂治疗, 共随访 2 年, 结果显示两组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Sakowski 等<sup>[34]</sup>2009 年的临床观察结果显示, 胰岛素样生长因子-I 对于肌萎缩侧索硬化症患者是一种潜在、安全有效的治疗药物, 但 Pereira 等<sup>[42]</sup>在其 2010 年的研究报告中指出, 胰岛素样生长因子-I 对肌萎缩侧索硬化症的治疗效果尚不能确定。2007 年, Mitchell 等<sup>[9]</sup>的系统评价认为, 尚无足够的证据表明胰岛素样生长因子-I 对肌萎缩侧索硬化症有效, 需要更多的临床研究证实其疗效, 而且应在观察终点指标中补充生存率指标。(2) 脑源性神经营养因子(BDNF): 可促进轴突离断的运动神经元存活, 并通过刺激神经轴突生长而减少运动神经元死亡。2003 年, Kalra 等<sup>[19]</sup>报告一项多中心鞘内注射脑源性神经营养因子治疗肌萎缩侧索硬化症的 III 期临床试验结果, 对经 NAA 标记的神经元进行 MRS 分析, 发现治疗组患者无明显不良反应, 但治疗约 4 周后治疗组与对照组 NAA/Cr 比率无明显差异, 提示脑源性神经营养因子临床疗效不肯定, 可能与其不易透过血-脑脊液屏障有关。在一项来自脑源性神经营养因子研究组(BDNF Study Group)的 III 期临床试验<sup>[20]</sup>中共纳入 1135 例肌萎缩侧索硬化症患者, 结果显示脑源性神经营养因子对改善症状具有积极的治疗意义。(3) 睫状神经营养因子(CNTF): 一项来自 1996 年肌萎缩侧索硬化症睫状神经营养因子治疗研究组(CNTF Treatment Study Group)的试验表明<sup>[35]</sup>, 各组患者均未获得明显疗效, 且因厌食、体质量减轻、咳嗽等药物不良反应而限制了人重组睫状神经营养因子(rhCNTF)的剂量。Miller 等<sup>[36]</sup>1996 年开展的一项安慰剂对照临床试验共纳入 570 例患者, 同样未获得明显疗效, 推测可能与药物不易透过血-脑脊液屏障有关。其他神经营养因子如血管内皮生长因子(VEGF)、人重组肝细胞生长因子(rhHGF)、人重组促红细胞生成素(rhEPO)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等动物实验和部分 II 期临床试验证明有效, 但尚未开展大样本临床试验, 疗效有待进一步确定。

3. 抗氧化和自由基清除药 共纳入 8 篇与抗氧化和自由基清除药治疗相关的文献, 其中系统评价 1 篇、随机对照临床试验 3 篇、临床对照试验 2 篇、病例观察研究 2 篇; 4 篇为高质量文献。(1) 维生素 E: 已知肌萎缩侧索硬化症患者脑和脊髓组织中的碳

酰蛋白和 8-羟-2-脱氢鸟嘌呤水平升高, 表明存在氧化应激性损伤, 其分子遗传学机制为 *SOD1* 基因突变; 而维生素 E 为非酶类抗氧化剂, 动物实验提示维生素 E 具有延迟肌萎缩侧索硬化症发病和瘫痪进行性加重的作用。Desnuelle 等<sup>[21]</sup>观察 289 例接受利鲁唑治疗且病程 < 5 年的肌萎缩侧索硬化症患者, 随机分为维生素 E 治疗组和安慰剂对照组, 连续治疗 1 年, 其结果显示维生素 E 对肌萎缩侧索硬化症患者生存和运动功能无明显改善作用。Graf 等<sup>[22]</sup>进行的随机双盲对照临床试验采用大剂量维生素 E 治疗肌萎缩侧索硬化症患者, 未发现对改善肌萎缩侧索硬化症患者症状与体征有益; 在 Ascherio 等<sup>[43]</sup>进行的维生素 E 预防性治疗肌萎缩侧索硬化症研究中, 发现维生素 E 可降低病死率; 一项系统评价<sup>[8]</sup>表明, 维生素 E 预防性治疗肌萎缩侧索硬化症可在一定程度上降低其发生率, 该药对肌萎缩侧索硬化症的保护作用尚需进一步探讨。(2) 辅酶 Q<sub>10</sub>(CoQ<sub>10</sub>): 辅酶 Q<sub>10</sub> 是一种抗氧化药和线粒体的共因子, 在一项安慰剂对照小样本(31 例) II 期临床试验中<sup>[37]</sup>, 以 3000 mg/d 作为治疗剂量, 主要终点指标为观察改良肌萎缩侧索硬化症功能评价量表评分的减少程度, 通过 8 个月的研究, 结果显示患者耐受性良好且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 有待进一步大样本临床试验。在 Kaufmann 等<sup>[23]</sup>开展的一项随机双盲安慰剂对照临床试验中共纳入 185 例肌萎缩侧索硬化症患者, 辅酶 Q<sub>10</sub> 剂量为 2700 mg/d, 观察 9 个月, 结果同样显示具有一定疗效, 尚需通过大样本 III 期临床试验加以验证。(3) 依达拉奉(Edaravone): 为氧自由基清除药, 对脑神经具有保护作用。Yoshino 和 Kimura<sup>[38]</sup>对依达拉奉治疗肌萎缩侧索硬化症疗效进行非随机双盲安慰剂对照 II 期临床研究, 结果显示该药可延缓病情恶化。张远锦等<sup>[44]</sup>进行的一项关于依达拉奉治疗肌萎缩侧索硬化症的研究显示, 依达拉奉治疗肌萎缩侧索硬化症安全, 疗效有待增加样本量或增加剂量进一步证实。此外, 丙酮酸盐、N-乙酰半胱氨酸(NAC)、富勒烯衍生物(Carboxyfullerene)等药物大多在动物实验阶段显示有效, 尚未纳入相关临床试验, 有待进一步大样本临床试验验证其疗效。

4. 钙拮抗药 本文未纳入针对钙拮抗药的相关治疗文献, 肌萎缩侧索硬化症患者体内产生的抗钙通道抗体可引起运动神经元胞质内钙离子水平异

常升高,而且兴奋毒性作用也可通过激活 NMDA 受体引起胞质内钙离子水平持续升高。匹莫齐特(Pimozide)是一种电压依从性钙拮抗药,相关研究通过与神经保护药司来吉兰(Selegiline)和维生素 E 的比较,发现肌萎缩侧索硬化症患者服用匹莫齐特 1 mg/d, 3~12 个月后匹莫齐特治疗组患者的病情进展指数显著低于其他两组,说明钙拮抗药可能对肌萎缩侧索硬化症患者有一定疗效。

5. 锂剂(lithium) 本文共纳入 2 篇与锂剂治疗有关的文献,均为高质量临床对照试验。锂剂具有神经保护和促进神经再生作用。一项随机对照双盲安慰剂对照临床试验<sup>[24]</sup>显示,碳酸锂可延缓肌萎缩侧索硬化症患者的病程进展,目前尚有一项随机对照临床试验正在进行之中<sup>[25]</sup>。

6. 中药 纳入 2 篇与中药治疗有关的文献,均为高质量临床对照试验。(1)肌萎灵注射液:由人参、鹿茸、何首乌等药物组成。陈金亮等<sup>[26]</sup>将 320 例肌萎缩侧索硬化症患者随机分为两组,其中治疗组 240 例患者以肌萎灵注射液静脉滴注,并根据临床表现分别口服肌萎灵胶囊 1~3 号;对照组 80 例患者,以神经营养因子静脉滴注,同时口服利鲁唑,两组均连续治疗 3 个疗程。其结果显示,治疗组总有效率为 85.42% (205/240)、对照组 3.90% (3/77),治疗组疗效优于对照组,且可显著改善肌萎缩侧索硬化症的主要症状与体征,组间差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。(2)益气强肌汤:其成分包括黄芪、党参、淫羊藿、茯苓、生地、制大黄、升麻、甘草等。苏国良等<sup>[27]</sup>将 35 例肌萎缩侧索硬化症患者随机分为两组,治疗组 25 例,采用利鲁唑联合益气强肌汤治疗;对照组 10 例,单纯应用利鲁唑,观察治疗前后两组患者临床症状、肌萎缩侧索硬化症神经功能量表评分、中医症候评分改善情况,并以肌电图测定正中神经复合肌肉动作电位(CMAP)波幅变化。结果显示,治疗组患者临床症状明显改善,中医症候临床评分减少( $P < 0.05$ ),但两组患者肌萎缩侧索硬化症功能量表评分及正中神经复合肌肉动作电位波幅变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。该项试验表明,利鲁唑联合益气强肌汤治疗肌萎缩侧索硬化症疗效优于单纯使用利鲁唑。

7. 基因治疗 目前主要集中在干扰 RNA (iRNA)、无毒性羧基端破伤风毒素 C 片段(TTC)及 TDP-43 等领域,仍处于动物实验阶段,尚不能在临床推广应用。

8. 神经干细胞治疗 目前对肌萎缩侧索硬化症的神经干细胞治疗仍属于新的领域,未知数较多,需不断探索,尚不能广泛应用于临床。

9. 其他治疗方法 肌酸、塞来考昔(Celecoxib)、米诺环素(Minocycline)、TCH346、己酮可可碱(Pentoxifylline)等药物已证实无效,中医针灸治疗尚待进一步的科学试验加以验证。

## 结 论

自从 *SOD1-FALS* 突变基因被发现以来,对肌萎缩侧索硬化症的分子及细胞病理学知识的理解更加深刻,这些基础研究成果引起了诸多有关肌萎缩侧索硬化症的实验性治疗,包括药物治疗,以及近年来兴起的基因治疗和神经干细胞治疗。其中部分治疗方法已在动物实验中证明有效,但是大多数药物应用于临床后却不尽如人意,目前仅有利鲁唑通过美国食品与药品管理局认证,这可能与肌萎缩侧索硬化症的复杂致病机制及给药途径的局限性有关<sup>[45-46]</sup>。肌萎缩侧索硬化症的致病机制复杂且多样,在选择针对不同致病机制药物方面难以做出准确的判断,同时由于给药途径的限制,某些大分子药物无法达到有效血药浓度,也导致其临床试验不能达到预期效果。因此,进一步深入研究肌萎缩侧索硬化症的发病机制、摸索新的给药途径应是肌萎缩侧索硬化症药物治疗研究中应重视的问题。目前的治疗方案倾向于多药联合应用,但不同药物的配比、给药方式尚不十分清楚,需进一步探索。

## 参 考 文 献

- [1] Zhang W, Li Y, Yuan Y. Flail arm syndrome: a benign motor neuron disease manifesting as wasting and weakness of the arms. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:377-381. [张巍, 李颖, 袁云. 连枷臂综合征:表现为上肢无力和萎缩的良性运动神经元病. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:377-381.]
- [2] Xu YS, Zheng JY, Zhang S, et al. Study of electroneurophysiology of Hirayama disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:314-317. [徐迎胜, 郑菊阳, 张朔, 等. 平山病的神经电生理学研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:314-317.]
- [3] Liu XX, Fan DS, Zhang J, et al. The correlation between clinical manifestations and features of compound muscle action potentials in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:109-113. [刘小璇, 樊东升, 张俊, 等. 肌萎缩侧索硬化患者复合肌肉动作电位特点分析及其与临床关系的研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:109-113.]
- [4] Fan DS. Significance of electroneurophysiology examination in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:281-282. [樊东升. 神经

- 电生理学检查在肌萎缩侧索硬化诊断中的意义. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:281-282.]
- [5] Liu MS, Cui LY, Tang XF, et al. The reproducibility of statistical motor unit number estimation. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:310-313.[刘明生, 崔丽英, 汤晓芙, 等. 统计法运动单位数目估计技术的可重复性研究. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:310-313.]
- [6] Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2003, 4:191-206.
- [7] Meininger V, Bensimon G, Bradley WG, et al. Efficacy and safety of xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: results of two phase III trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2004, 5:107-117.
- [8] Wang H, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of data from 5 prospective cohort studies. *Am J Epidemiol*, 2011, 173:595-602.
- [9] Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF- I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2007, 4:CD002064.
- [10] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*, 1994, 330:585-591.
- [11] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: amyotrophic lateral sclerosis/riluzole study group II. *Lancet*, 1996, 347:1425-1431.
- [12] Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, et al. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 2002, 249:609-615.
- [13] Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, et al. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population based study in Southern Italy. *Eur J Neurol*, 2007, 14:262-268.
- [14] Miller RG, Moore DH, Dronsky V, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci*, 2001, 191:127-131.
- [15] Miller RG, Moore DH, Gelinas DF, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 2001, 56:843.
- [16] Ryberg H, Askmark H, Persson LI. A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108:1-8.
- [17] Nagano I, Shiote M, Murakami T, et al. Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res*, 2005, 27:768-772.
- [18] Sorenson EJ, Windbank AJ, Mandrekar JN, et al. Subcutaneous IGF-1 is not beneficial in 2-year ALS trial. *Neurology*, 2008, 71:1770-1775.
- [19] Kalra S, Genge A, Arnold DL. A prospective, randomized, placebo - controlled evaluation of corticoneuronal response to intrathecal BDNF therapy in ALS using magnetic resonance spectroscopy: feasibility and results. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2003, 4:22-26.
- [20] A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III) . *Neurology*, 1999, 52:1427-1433.
- [21] Desnuelle C, Dib M, Garrel C, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2001, 2:9-18.
- [22] Graf M, Ecker D, Horowski R, et al. High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Neural Transm*, 2005, 112:649-660.
- [23] Kaufmann P, Thompson JL, Levy G, et al. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann Neurol*, 2009, 66:235-244.
- [24] Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:2052-2057.
- [25] Al-Chalabi A, Shaw PJ, Young CA, et al. Protocol for a double-blind randomised placebo-controlled trial of lithium carbonate in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS). *BMC Neurol*, 2011, 11:111.
- [26] Chen JL, Ping Y, Wang DH. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis by Jiweiling serial preparations: a clinical observation of 240 cases. *Xin Zhong Yi*, 2005, 37:38-39.[陈金亮, 平阳, 王殿华. 肌萎灵系列制剂治疗肌萎缩侧索硬化症 240 例疗效观察. 新中医, 2005, 37:38-39.]
- [27] Su GL, Zhang JS, Hong Y. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis by yiqiqiangjitang: a clinical observation of 25 cases. *Zhong Xi Yi Jie He Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2006, 4:452-453.[苏国良, 张金生, 洪永. 益气强肌汤治疗肌萎缩侧索硬化症 25 例. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4:452-453.]
- [28] Traynor BJ, Alexander M, Corr B, et al. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: a population - based study in Ireland, 1996-2000. *J Neurol*, 2003, 250:473-479.
- [29] Hugon J. Riluzole and ALS therapy. *Wien Med Wochenschr*, 1996, 146(9/10):185-187.
- [30] Sojka P, Andersen PM, Forsgren L. Effects of riluzole on symptom progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 1997, 349:176-177.
- [31] Logroscino G, Zoccolella S. Efficacy of riluzole: who are the patients enrolled in the studies? *Amyotroph Lateral Scler*, 2007, 8:124-125.
- [32] Miller RG, Moore D, Young LA, et al. Placebo-controlled trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *WALS Study Group. Western Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. Neurology*, 1996, 47:1383-1388.
- [33] Eisen A, Stewart H, Schulzer M, et al. Anti-glutamate therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a trial using lamotrigine. *Can J Neurol Sci*, 1993, 20:297-301.
- [34] Sakowski SA, Schuyler AD, Feldman EL, et al. Insulin - like growth factor - I for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10:63-73.
- [35] ALS CNTF Treatment Study Group. A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rhCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 1996, 46:1244-1249.
- [36] Miller RG, Petajan JH, Bryan WW, et al. A placebo-controlled trial of recombinant human ciliary neurotrophic (rhCNTF) factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 1996, 39:256-260.
- [37] Levy G, Kaufmann P, Buchsbaum R, et al. A two stage design for a phase II clinical trial of coenzyme Q10 in ALS. *Neurology*, 2006, 66:660-663.
- [38] Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotrophic Lateral Scler*, 2006, 7:247-251.
- [39] Sivori M, Rodriguez GE, Pascansky D, et al. Outcome of sporadic amyotrophic lateral sclerosis treated with non-invasive ventilation and riluzole. *Medicina (B Aires)*, 2007, 67:326-330.



- [40] Sorenson EJ. An acute, life - threatening, hypersensitivity reaction to riluzole. *Neurology*, 2006, 67:2260-2261.
- [41] Kalra S, Cashman NR, Caramons Z, et al. Gabapentin therapy for amyotrophic lateral sclerosis: lack of improvement in neuronal integrity shown by MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24:476-480.
- [42] Pereira EA, Turner MR, Wass JA, et al. Reduction of elevated IGF - 1 levels in coincident amyotrophic lateral sclerosis and acromegaly. *Amyotroph Lateral Scler*, 2010, 11(1/2):255-257.
- [43] Ascherio A, Weisskopf MG, O'reilly EJ, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2005, 57: 104-110.
- [44] Zhang YJ, Zhang J, Zhang N, et al. The randomized open clinical trial on a novel free radical scavenger edaravone in amyotrophic lateral sclerosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:161-164.[张远锦, 张俊, 张楠, 等. 新型自由基清除剂依达拉奉治疗肌萎缩侧索硬化的随机开放临床试验. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:161-164.]
- [45] Wang HF, Fan DS, Zhang J, et al. Analysis of misdiagnosis of amyotrophic lateral sclerosis pre-admission. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2005, 5:240-243.[王惠芳, 樊东升, 张俊, 等. 肌萎缩侧索硬化症的院前误诊分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5:240-243.]
- [46] Fan DS. Pay close attention to the diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2005, 5:287-288.[樊东升. 关注肌萎缩侧索硬化患者的临床诊治. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5:287-288.]

(收稿日期:2012-05-21)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(六)

- 散发性肌萎缩侧索硬化症  
sporadic amyotrophic lateral sclerosis(SALS)
- 上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)
- 少突胶质细胞系转录因子-2  
oligodendrocyte lineage transcription factor-2(Olig-2)
- 神经刺激技术 neural stimulation techniques(NST)
- 神经生长因子 nerve growth factor(NGF)
- 神经微丝 neurofilament(NF)
- 神经元凋亡抑制蛋白  
neuronal apoptosis inhibitory protein(NAIP)
- 神经元核抗原 neuronal nuclei(NeuN)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)
- 神经秩蛋白 neurturin(NTN)
- 肾上腺脑白质营养不良 adrenoleukodystrophy(ALD)
- 世界神经病学联盟 World Federation of Neurology(WFN)
- 视觉诱发电位 visual evoked potential(VEP)
- 视神经蛋白 optineurin(OPTN)
- 斯堪的纳维亚卒中量表 Scandinavian Stroke Scale(SSS)
- P-糖蛋白 P-glycoprotein(P-gp)
- 胎牛血清 fetal bovine serum(FBS)
- 同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)
- 统一多系统萎缩评价量表  
Unified Multiple System Atrophy Rating Scale(UMSARS)
- 统一帕金森病评价量表  
Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)
- 突变型亨廷顿蛋白 mutant huntingtin(mHtt) protein
- 突触素 synaptophysin(Syn)
- 晚期糖基化终末产物受体  
receptor for advanced glycation endproducts(RAGE)
- 微管相关蛋白-2 microtubule-associated protein-2(MAP-2)
- 微小RNA microRNA(miRNA)
- 威尔逊病 Wilson's disease(WD)
- 纹状体黑质变性 striatonigral degeneration(SND)
- 无症状性颈动脉粥样硬化  
asymptomatic carotid artery stenosis(ACAS)
- 细胞间黏附分子-1  
intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)
- 细胞角蛋白 cytokeratin(CK)
- 细菌人工染色体 bacterial artificial chromosome(BAC)
- 酰基载体蛋白 acyl carrier protein(ACP)
- 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作  
mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes(MELAS)
- 腺相关病毒 1 adeno-associated virus 1(AAV1)
- 相对峰面积 relative peak area(RPA)
- 3-硝基丙酸 3-nitropropionic(3-NP)
- 小发夹 RNA small hairpin RNA(shRNA)
- 小干扰 RNA small interfering RNA(siRNA)
- 辛二酰苯胺羟肟酸  
suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA)
- Duchenne 型肌营养不良症  
Duchenne muscular dystrophy(DMD)
- 性病研究实验室试验  
venereal disease research laboratory(VDRL)
- 选择性血清再吸收抑制药  
selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)
- 血管紧张素转换酶抑制药  
angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI)
- 血管内皮生长因子  
vascular endothelial growth factor(VEGF)
- 血管生成素 angiogenin(ANG)
- 血管性痴呆 vascular dementia(VaD)