

文章编号: 1003-2754(2002)02-0116-02

中图分类号: R744.8

## 利鲁唑治疗肌萎缩侧索硬化症患者 5例

侯晓军, 郑惠民

运动神经元病 (motor neuron disease, MND) 是发生在脊髓和脑部上、下运动神经元的一组缓慢发展、进行性加重的变性疾病。肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是运动神经元病的代表性病种, 病因尚不明, 治疗亦无明确针对病因的有效方法。利鲁唑 Rilutek (力如太 Riluzole) 是目前全球唯一通过 FDA (美国食品和药品管理局) 和欧盟批准的用于治疗 ALS 的孤儿药 (orphan drug)<sup>[2]</sup>。从 2000 年 10 月至 2001 年 7 月我们对临床诊断明确的 5 例肌萎缩侧索硬化症患者使用利鲁唑, 并进行疗效观察, 报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 例 1, 男, 54 岁。进行性言语不清, 右侧肢体无力伴全身肉跳 8 个月。查体: 舌肌纤颤, 四肢远端肌肉萎缩, 右上肢肌力 2 级, 余肢体肌力 4 级, 双侧 Babinski 征 (+); 例 2, 男, 62 岁。四肢无力 4 年, 加重伴声音嘶哑、饮水呛咳 2 年余。查体: 舌肌纤颤、萎缩, 双大小鱼际肌萎缩, 双上肢肌力 2~3 级, 双 Hoffmann 征 (+); 例 3, 女, 55 岁。吞咽困难, 四肢无力 1 年余, 加重伴呼吸困难 2 月。查体: 舌肌纤颤、萎缩, 四肢肌力 3~4 级, 双 Babinski 征 (+); 例 4, 女, 42 岁。全身无力 4 年, 加重伴言语不清、吞咽困难 2 年。查体: 舌肌纤颤、萎缩, 四肢远端肌萎缩, 肌力 3~4 级, 双 Babinski 征 (+); 例 5, 男, 52 岁。四肢无力 1 年半, 加重伴呼吸困难、咳嗽无力 1 年。查体: 右手大小鱼际肌萎缩, 右手握力 4 级, 双掌颏反射 (+)。所有患者受累肌肉肌电图检查均示神经元性损害。

以上病例均经神经系统体格检查、腰穿脑脊液常规检查、头颅或颈椎磁共振检查, 排除脊髓压迫症、颈椎病, 符合世界神经病学联盟的诊断标准 (EI Esconial World Federation of Neurology Criterion for the Diagnosis of ALS)。所有患者均排除心、肝、肾和血液系统严重疾患。

1.2 研究方法 所有患者予力如太 (利鲁唑) 50mg, 口服, 一日两次, 连续用药 12 周, 每月随访一次, 每次随访均进行神经系统体格检查, 评估患者的症状和肌力, 并复查肝、肾功能和血常规。

### 2 结果

2.1 症状和体征 例 1, 服药 2 周后言语较前清晰, 约 1 周后仍言语不清, 以后症状和体征同服药前; 例 2, 第 1 个月症状和体征同服药前, 第 2 个月腰部沉重感减轻, 梳头时上肢可以举过头, 声音嘶哑、呛咳减轻, 以后同服药前; 例 3, 第 1 个月流涎加重, 双上肢肌力 4 级, 呼吸困难减轻, 第 2 个月除呼吸困难减轻外症状和体征同服药前, 第 3 个月症状和体征同服药前; 例 4, 服药后 3 个月症状和体征同服药前; 例 5, 服药后 24 天因上呼吸道感染, 痰阻窒息死亡。

2.2 安全性 1 例患者在服药 4 周后转氨酶升高, 但未

超过正常值的 2 倍, 第 8 周复查即恢复正常, 其余患者每次复查肝肾功能和血常规均正常。

2.3 副反应 2 名患者出现恶心、食欲下降, 其中 1 名出现体重下降, 但均未导致治疗中断, 继续服药后以上副反应逐渐减轻, 停药后症状消失。

### 3 讨论

运动神经元病主要累及下运动神经元、脊髓前角细胞、延髓颅神经运动核和上运动神经元-锥体束。根据上下运动神经元损害的不同组合出现肌无力、肌萎缩、延髓麻痹和锥体束征, 根据临床症状的不同组合将该病分为不同类型, 肌萎缩侧索硬化症同时累及上下运动神经元。肌萎缩侧索硬化症为神经系统变性疾病, 病因不明, 目前认为遗传、自身免疫、病毒感染、中毒与损伤和兴奋性氨基酸毒为可能的发病机制。

目前在 ALS 的病因假说中谷氨酸兴奋毒性和氧化反应过度是研究的热点。哺乳动物中枢神经系统约三分之一的快速兴奋性突触是谷氨酸介导的, 部分谷氨酸能神经元轴突与运动神经元细胞体形成神经突触。生理情况下谷氨酸在兴奋冲动的作用下, 释放至突触间隙, 弥散到突触后膜, 与突触后膜上的 NMDA (N-甲基-D-天门冬氨酸受体) 和 AMPA 受体 (红藻氨酸受体) 结合, 导致受体依赖型离子通道开放, 引起钠离子和钙离子内流, 从而提高运动神经元的兴奋性。剩余的谷氨酸被突触前膜的受体再摄取或被胶质细胞的摄取分解。当谷氨酸过度释放或清除路径发生障碍的病理情况下, 过多的谷氨酸聚集在突触间隙中, 过度而持久地作用于相应受体, 导致 (1) 钠离子过度内流; (2) 钙离子内流和内源性钙离子介导的胞外分泌, 激活各种蛋白激酶, 产生大量自由基。这种破坏性的作用称为兴奋性氨基酸神经毒性作用<sup>[1-4]</sup>。

利鲁唑化学名 2-氨基-6-(三氟甲氧基)苯并噻唑 [2-amino-6-(trifluoro-methoxy)-enzothiazole]。它能抑制谷氨酸释放, 阻断兴奋性氨基酸受体, 抑制电压依赖性钠通道的作用, 从而对抗细胞内谷氨酸的兴奋毒性作用。国外的两项前瞻性、随机、双盲、平行分组、安慰剂对照的多中心临床实验表明: 力如太治疗组患者在 12 个月及 18 个月时的存活率高于安慰剂治疗组患者, 这种疗效在延髓首发型和肢体首发型患者中均可见到, 每日 100mg 的剂量疗效最佳。但力如太并未能改善患者的运动功能。力如太治疗延长了患者从轻或中等受损的健康状况进展到重或终末期的时间<sup>[5, 6]</sup>。

实验显示相对于安慰剂组, 力如太治疗组乏力、恶心、血清谷丙转氨酶 (ALT) 升高、厌食等不良反应较为常见。力如

收稿日期: 2001-10-22; 修订日期: 2002-02-04

作者单位: (第二军医大学长海医院神经内科, 上海 200433)

太组的患者中 ALT升高的发生率增加,因 ALT升高而终止治疗的患者数为 3%。增高的 ALT水平很少超过正常范围上限的 5倍,低于此水平的 ALT增高为可逆的,即使继续用力如太治疗,ALT水平也会在 2~ 6个月内降至正常范围上限的 2倍以下<sup>[5,6]</sup>。

我们观察的 5例患者中有 3例出现不同程度的躯干肌和延髓肌的肌力改善,而这肌力改善的 3例中都有延髓肌肌力改善,其中 2例伴随有躯干肌的肌力改善,这与国外报道的力如太改善患者延髓症状要优于肢体症状改善一致。

就安全性和副反应而言,5例患者中有 1例发生 ALT升高,但未超过正常范围上限的 2倍,经复查很快恢复正常。5名患者中有 2名出现恶心、食欲下降,其中 1名出现体重下降,但均未导致治疗中断,继续服药后以上副反应逐渐减轻,停药后上述症状消失。

该药在国内使用刚刚开始,对其长期疗效和安全性的研究尚待病例数和资料的进一步积累。

[参考文献]

[1] Brooks BR, Lewis D, Rawling J, et al. The natural history of

amyotrophic lateral sclerosis [M]. England: Chapman and Hall Medical, 1994. 131-169.

[2] Chemamy A, Romo R, Barbelto L, et al. Riluzole inhibits the release of glutamate in the caudate nucleus of the cat in vivo [J]. Neurosci Lett, 1992, 147: 209-212.

[3] Debono MW, LeGuern J, Canton T, et al. Inhibition by riluzole of electrophysiological responses mediated by rate kainite and NMDA receptors expressed in xenopus oocytes [J]. Eur J Pharmacol, 1993, 235: 283-289.

[4] Hebert T, Drapeau P, Pradier L, et al. Block of the rat brain II A sodium channel subunit by the neuroprotective drug riluzole [J]. Mol Pharmacol, 1994, 45: 1055-1060.

[5] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. ALS/Riluzole Study Group a controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis [J]. N Engl J Med, 1994, 330: 585-591.

[6] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Lancet, 1996, 347: 1425-1431.

文章编号: 1003-2754(2002) 02-0117-01

中图分类号: R742

## 霉变甘蔗致中毒性脑病 1例报告

华文凤<sup>1</sup>, 周亮<sup>2</sup>

霉变甘蔗可引起严重的中毒性脑病,发病急骤,死亡率高达 23%,有的终生残废,预后差,应引起高度重视,现报道 1例如下。

患者,女,38岁。进食霉变甘蔗 2小时后出现恶心、呕吐,2个半小时后神志不清,四肢呈现屈曲样抽搐,两眼上翻,伴小便失禁。每次发作 5~ 6分钟,每天发作 7~ 8次。病前无感冒、发热病史。查体:体温 37℃,血压 16/10k Pa。浅昏迷,双瞳孔等大同圆,光反应存在,眼底正常。四肢肌张力增高,呈铅管样。四肢腱反射(++) ,双下肢 Babinski征(+ )。实验室检查:脑脊液压力、常规及生化均正常。脑电图表现为以 5~ 7c/s, 30~ 80uV 的 θ 活动为基本节律。头颅磁共振示左侧小脑、两侧中脑及双侧基底节区可见多发长 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 异常信号。无周边水肿及占位效应。立即给予大量清水洗胃,静点大量葡萄糖及维生素 C,控制抽搐,脱水,降颅压,同时静点金尔伦、胞二磷胆碱及地塞米松。半月后神志转清,出现强哭、强笑、构音障碍,左侧肢体肌力 III 级,右侧肢体肌力 II 级。2个月后可以简单的语言,左侧肢体肌力、肌张力恢复正常,右上肢肌力 III 级,右下肢肌力 V 级。

讨论 霉变甘蔗中毒的致病菌是节菱孢霉菌,它产生的毒素 3-硝基丙酸 (O<sub>2</sub>N-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H) 具有很强的嗜神经性,食后很快发作,潜伏期 10分钟至 3小时不等,以胃肠

道为首发症状,随即出现中枢神经系统症状和体征,如头痛、嗜睡、昏迷、抽搐、两眼上翻、四肢活动障碍、肌张力呈铅管样增高、腱反射亢进等,主要以锥体外系症状为主。尸解表明,此毒素引起的脑损害主要是以双侧基底节为主。急性期脑水肿明显,后遗症期是破坏性变化与增生性变化同时存在,表现为神经细胞变性、固缩,胶质细胞坏死崩解,神经毡部分区域组织结构消失,形成软化灶,髓鞘损伤明显。脑脊液呈非特异性改变,主要为单核细胞比例明显高于淋巴细胞,并有转化型淋巴细胞和淋巴样细胞出现,提示此病是由毒素所致的中毒性脑病,脑电图呈弥漫性节律失调。在治疗上,应及早洗胃、大量静点葡萄糖及维生素 C,促进毒物排泄,同时脱水、降颅压、营养脑细胞,促进脑功能的恢复。本例患者有明确的进食霉变甘蔗病史,2小时出现消化道症状,2个半小时出现神经系统症状和体征,头颅磁共振表明双侧基底节、中脑及左侧小脑均有病变,诊断明确。此患者出现锥体束征的原因与患者头部病变广泛有关。经过积极抢救治疗,恢复良好,但仍遗留有右上肢轻瘫,所以本病应以预防为主。

收稿日期: 2001-12-05; 修订日期: 2002-03-20

作者单位: (1.河北省石家庄市三院神经内科,河北石家庄 050034; 2.广州第一军医大学南方医院神经内科,广东 广州 510515)