

理的凝血仪检测结果的准确性。

血浆标本原则上应立即检测, 如果有些项目当天不能做, 可吸取血浆快速冻存在 -20°C 或更低温度。冰冻血浆融化时, 不能静置于室温中逐渐融化, 这样会有纤维蛋白原等冷沉淀蛋白析出, 应置 37°C 水浴中轻轻摇动使其迅速融化。

4 测定条件的标准化

4.1 手工法 ICSH 和 ICTH 推荐的暂定参考方法规定的测定条件: ①必须在 $36.5 \sim 37.5^{\circ}\text{C}$ 温度下操作; ②试剂在实验前必须预温至测定温度, 但不能超过 30 min; ③血浆加入全部试剂后的混合液 pH 值必须在 $7.2 \sim 7.4$; ④凝固时间的终点须用能够保持正确温度的手工操作观察, 并防止终点误差; ⑤测试系统必须用正常和异常的参比血浆进行测试, 做好室内质控。

4.2 仪器法 血凝仪以计算机控制自动检测及处理实验数据、自动定标、自动分配样品和试剂, 测试恒温, 大大提高了实验的精密度和准确度。

5 试剂的标准化

试剂质量是获得检测结果可靠的先决条件。例如

检测 PT 的凝血活酶试剂, 我国虽然生产厂家不少, 但大多未形成规模, 还有不少实验室使用自己制备的凝血活酶, 就更难保证质量, 也无法确定国际敏感度指数 (ISI)。凝血活酶试剂除稳定性和重复性要求符合规格外, 其敏感度也是非常重要的指标。不仅要求用正常人血浆测定结果在一个正常范围内, 而对于抗凝治疗所致的凝血缺陷也要有足够的敏感性, 即正常和异常血浆的差值越大, 则敏感度越高。不同厂家生产的凝血活酶质量不同, 而且凝血活酶来源也有人、兔、牛、猴等脑或其他组织, 其敏感度相差很大。因此, 同 1 份标本用不同凝血活酶试剂其检测结果可有明显差异, 所以对每批凝血活酶制品均应定出 ISI, PT 实验结果也最好采用国际标准化比值 ($\text{INR} = \text{PTR}^{\text{ISI}}$) 报告, 以便使所得结果有可比性。

标准化是质量控制的重要组成部分, 方法标准化对不同的实验室来说是困难的。为了使检测结果在同一实验室或不同实验室有可比性, 必须使用标准品或参比血浆, 国际卫生组织已经建立了许多种血栓与止血的国际标准品, 如 PF_4 、 β -TG、VWF、PAI、AT III、纤维蛋白原等, 均可选用。

[收稿日期] 2001-11-15

利鲁唑——治疗运动神经元病的新药

赵建法, 于苏文

(中国人民解放军一〇二医院神经科, 江苏 常州 213003)

[关键词] 利鲁唑; 运动神经元病; 肌萎缩侧索硬化

[中图分类号] R971.1⁺6 [文献标识码] A [文章编号] 1671-7783(2002)03-0301-03

运动神经元病 (Motor Neuron Disease, MND) 是一种进行性加重的运动神经元变性疾病, 其主要代表疾病为肌萎缩侧索硬化 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。由于这类疾病的病因、发病机制尚不明了, 其治疗也是临床上的一个难题。近年来, 临床上使用利鲁唑 (Riluzole) 延长 ALS 患者的存活时间有着较为满意的结果^[1]。本文就利鲁唑的药理机制、疗效及副作用等综述如下。

1 作用机制

利鲁唑 (Riluzole; 商品名: 力如太, Rilutek) 由 Rhone Poulenc Rorer 公司合成, 化学结构为 2-氨基-6-三氟甲基苯噻唑, 该药能自由透过血脑屏障。在啮齿动物的研究中, 该药具有抗惊厥作用, 这种性质与二羧基氨基酸的拮抗剂相似, 能抵抗兴奋性氨基酸所诱导的脑皮质中鸟苷单磷酸的升高和嗅结节、纹状体中的

乙酰胆碱的释放, 因此, 推测该药可拮抗兴奋性氨基酸如谷氨酸的传递; 在急性脑缺血模型中, 利鲁唑可减少记忆功能损伤及海马锥体神经元的变性, 这更进一步提示利鲁唑与谷氨酸之间的关系^[2], 而且, Estevez 报道^[3], 在动物的谷氨酸损伤模型中, 利鲁唑对胎鼠运动神经元有明显保护作用, 且与剂量相关。

利鲁唑确切的神经保护机制尚未明确, Umemiya 等认为利鲁唑并不是通过抑制突触前神经元兴奋来抑制突触前递质传递^[4], Bryson 等认为利鲁唑通过 3 种机制作用于 ALS^[5], ①抑制谷氨酸释放; ②抑制兴奋性氨基酸受体受刺激后的反应 (阻断兴奋性氨基酸受体); ③稳定电压依赖型钠通道的非激活状态 (抑制神经末梢和神经元细胞体上的电压依赖型钠通道)。

2 药物动力学

利鲁唑口服后约有 90% 吸收, 其生物利用度为

60%, 服药后 1~1.5 h 达高峰浓度, 利鲁唑广泛地与白蛋白及脂蛋白结合, 主要在肝脏中代谢。最初的代谢途径为经 CYP1A₂ 羟化直接葡萄糖醛酸化后产生一系列中间代谢产物, 最后通过肾脏随尿液排出。尿中未代谢的利鲁唑量小于总量的 10%, 不到 10% 的利鲁唑代谢产物通过粪便排出; 高脂饮食可能降低单剂利鲁唑的吸收, 高脂饮食对长期治疗的影响还没有研究^[2]。Bruno 等研究了 100 例 ALS 患者的利鲁唑治疗^[6], 认为利鲁唑的清除率与剂量、治疗时限无关, 而病人的个体差异很大, 女性清除率比男性低 32%, 不吸烟者比吸烟者低 36%。

3 疗效

关于利鲁唑治疗 MND 的两项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中, 来自法国和比利时的 155 例门诊患者, 其中 32 例有早期延髓麻痹症状, 123 例有肢体症状, 随机分为两组, 分别服用利鲁唑 100 mg/d 或安慰剂。每个患者每 2 个月体检 1 次, 使用 MRC 量表评定肌肉功能, 使用呼吸最大肺容积评定呼吸功能, 并评估体质状况及临床全面症状, 评定的终点为死亡或行气管切开术。在治疗 12 个月后安慰剂组 78 人有 45 人存活, 占 58%, 治疗组 77 人有 57 人存活, 占 74%, 两组生存率差异显著, 而治疗 21 个月后安慰剂组 29 人(37%)仍存活, 利鲁唑组 38 人(49%)仍存活, 差异不显著, 两组平均存活时间安慰剂组为 449 天, 治疗组为 532 天, 研究者认为利鲁唑早期明显延长了生存时间, 且减慢了肌力的衰退^[7]。

另一项来自北美及欧洲, 31 个中心 959 例患者按上述标准分组及评定, 分别接受安慰剂、利鲁唑 50 mg/d、100 mg/d 及 200 mg/d 治疗, 他们认为治疗组 100 mg/d 有最佳疗效/最小危险比。利鲁唑 100 mg/d 治疗 18 个月后, 可减少 35% 的死亡率及气管切开率。利鲁唑治疗最有效期为治疗初 12 个月。其结论表明, 利鲁唑具有很好的耐受性, 可延长患者的生存时间, 但无法缓解肌力的衰退, 可能药物的副作用是影响肌力评分的因素之一^[8]。

法国 844 例 ALS 患者双盲对照试验表明, 经服用利鲁唑 50 mg/d、100 mg/d、200 mg/d 12 个月后, 其死亡率及气管切开率较对照组分别下降 24%, 34%, 31%, 他们认为可明显延长 ALS 患者气管切开前的生存时间^[9]。

利鲁唑在欧美国家的治疗, 有明显延长生存时间的作用, 但在日本疗效则不明显, 其原因尚不清楚^[10]。

大多数研究认为, 利鲁唑不能改变生活质量。但从家族性 ALS 转基因鼠的研究中发现, 利鲁唑能保护

运动功能, 且在 ALS 疾病早期效果显著, Guraey 等学者认为利鲁唑能提高 ALS 患者的“生活质量”(quality of life), 产生这一结果的原因可能与转基因鼠模型应用药物较早有关^[11, 12]。

4 药物副反应及其对策

自 1984 年以来, 已有 363 名健康志愿者、数千例 MND 患者及其他神经精神疾病患者服用利鲁唑, 在利鲁唑 I 期临床研究中, 未发现严重副反应, 第 II 期临床研究发现, 150 mg/d 的利鲁唑组中, 7.1% 的患者出现精神症状, 安慰剂组则为 6.5%, 在 I / II 期临床研究中, 共有 794 例患者接受 50 mg/d、100 mg/d、200 mg/d 利鲁唑的治疗, 利鲁唑组与安慰剂组的副反应比例如下: 无力 18%/12%, 恶心 16%/11%, 肺功能下降 13%/10%, 头昏 7%/3%。无力、瞌睡、眩晕、恶心、呕吐、口周感觉异常的发生率似与剂量有关, 50 mg/d 的利鲁唑组无力发生率为 12%, 100 mg/d 组为 16%, 200 mg/d 组为 20%, 其他的副反应还有腹泻、厌食、味觉变化等^[6]; Scelsa 发现, 35 例口服利鲁唑的患者, 28 例出现轻微的血压升高, 与对照组有明显差异^[13]; 比较普遍的是利鲁唑引起肝脏酶指标的升高(丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶), 大多数病例升高 1 倍或不超过 3 倍, 3.5% 服用利鲁唑 100~200 mg/d 的 MND 患者转氨酶更高。许多酶升高发生在治疗初期 2 个月, 继续治疗反而自发恢复, 目前还没有黄疸的报道^[6~8]。

因此必须对服用利鲁唑患者进行随访, 询问患者有无乏力、恶心、瞌睡等副反应, 但这些在安慰剂组也曾观察到, 不必中止治疗。对可能出现的粒细胞减少的副反应, 必须监测血红蛋白、血细胞压积、血细胞计数, 在治疗初期 1~3 个月, 每月检查 1 次, 以后每 3 月检查 1 次, 同时测定丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶, 如有升高, 必须增加检测次数, 如发现粒细胞减少, 必须中止治疗, ALT 值 10 倍于正常值或临床出现黄疸, 必须中止治疗, ALT 值 5 倍于正常值, 建议每周测定 ALT, 不推荐肾功能障碍($Cr \geq 200 \mu\text{mol/L}$)者使用利鲁唑^[4]。

另外, 尚有零星的副反应报道, 在日本的 MND 利鲁唑双盲对照研究中, 发现 3 例患者的中性粒细胞减少, Drory 报道 1 例利鲁唑诱发胰腺炎, 目前尚无利鲁唑致畸或诱发癌变的报道, 但不主张妊娠及哺乳期患者使用利鲁唑。

5 药物的相互作用

体外试验显示细胞色素 P4501A₂ 酶(CYP1A₂)是

利鲁唑氮化代谢的主要同功酶, CYP1A₂ 抑制剂及 CYP1A₂ 诱导剂有影响利鲁唑代谢的作用, 可能的 CYP1A₂ 抑制剂有咖啡因、茶碱、阿米替林、喹诺酮类、非那西汀可降低利鲁唑的清除率, 另一方面, 吸烟、消耗 charcoal-grilled 食物、巴比妥酸盐及利福平能诱导肝脏 CYP1A₂ 系统, 加速清除利鲁唑。体外研究显示利鲁唑对华法令与血浆蛋白结合有影响, 华法令、地高辛、奎宁、西咪嗪对利鲁唑与血浆蛋白结合无影响。临床研究表明, 下列药物体外与利鲁唑无干扰: 阿米替林、阿莫西林、阿司匹林、贝可芬、卡托普利、西米替丁、氯丙咪嗪、地西洋、双氯酚酸、依那普利、依诺沙星、丙米嗪、甲硝唑、尼麦角林、扑热息痛、培氟沙星、脑复康、维生素 B₆、雷尼替丁、维生素 B₁、茶碱^[2]。

6 治疗前景

自 1996 年以来, 美国及欧洲已批准使用利鲁唑, 利鲁唑成为治疗 MND 的一个标准, 利鲁唑治疗 MND 疗效中等, 尚不能终止疾病的发展; Iwasaki 在研究类胰岛素生长因子和利鲁唑防治运动神经元离断后的继发性损伤实验中发现, 二者对于治疗运动神经元坏死具有相似的作用形式, 联合用药具有协同效果, 疗效均好于单用类胰岛素生长因子或利鲁唑, 两种药联合治疗 ALS 的临床效果尚待进一步观察^[14]。

由于利鲁唑的拮抗谷氨酸作用, 该药具有潜在的治疗其他中枢神经系统疾病, 如癫痫、亨廷顿舞蹈病、帕金森病的价值, 目前这些疗效已在动物实验中得到部分验证^[15, 16]。

[参考文献]

[1] Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ motor neuron disease (MND)[J] . Cochrane Database Syst Rev, 2000, 2: 1447.

[2] Joho W. Riluzole[J] . Lancet, 1996, 348: 795—799.

[3] Estevev AG, Stutzmanm JM, Barbeito L. Protective effect of riluzole on excitatory amino acid-mediated neurotoxicity in motoneuron enriched cultures[J] . Eur J Pharmacol, 1995, 280(1): 47—53.

[4] Umemiya M, Berger AJ. Inhibition by riluzole of glycinergic

postsynaptic currents in rat hypoglossal motoneurons[J] . Br J Pharmacol, 1995, 116: 3327—3330.

[5] Bryson HM, Fulton BP. Riluzole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in amyotrophic lateral sclerosis[J] . Drugs, 1996, 52: 549—563.

[6] Bruno R, Vivier N, Montay G, et al. Population pharmacokinetics of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J] . Clin Pharmacol Ther, 1997, 62(5): 518—526.

[7] Hugon J. Riluzole and ALS therapy[J] . Wein Med Wochenschr, 1996, 146: 185—187.

[8] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis/ Riluzole study group II[see comments] [J] . Lancet, 1996, 347: 1425—1431.

[9] Meininger V, Dib M, Aubin F, et al. The riluzole early access programme: descriptive analysis of 844 patients in france. ALS/ Riluzole study group III[J] . J Neurol, 1999, 244(Suppl 2): 22—25.

[10] Yanagisawa N, Shndo M. Neuroprotective therapy for amyotrophic lateral sclerosis[J] . Rinsho Shinkeigaku, 1999, 36: 1329—1330.

[11] Borrás BJ, Plaza ML, Navarro RA, et al. Anticonvulsant riluzole as a treatment for amyotrophic lateral sclerosis[J] . Rev Neurol, 1998, 27: 1021—1027.

[12] Guraey ME, Fleck TJ, Himes CS, et al. Riluzole preserves motor function in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis[J] . Neurology, 1998, 50(1): 62—66.

[13] Scelsa SN, Khan I. Blood pressure elevations in riluzole-treated patients with amyotrophic lateral sclerosis[J] . Eur Neurol, 2000, 43(4): 224—227.

[14] Iwasaki Y, Ikeda K. Prevention by insulin-like growth factor-I and riluzole in motor neuron death after neonatal axotomy[J] . J Neurol Sci, 1999, 169(1—2): 148—155.

[15] Mary V, Wahl F, Stutzmann JM. Effect of riluzole on quinolinate-induced neuronal damage in rats: comparison with blockers of glutamatergic neurotransmission[J] . Neurosci Lett, 1995, 201(1): 92—96.

[16] Benazzouz A, Boraud T, Dubedat P, et al. Riluzole prevents MPTP-induced parkinsonism in the rhesus monkey: a pilot study[J] . Eur J Pharmacol, 1995, 284(3): 299—307.

[收稿日期] 2002—04—09