

## 67 例中国肌萎缩侧索硬化症患者服用 利鲁唑后药物不良反应的分析

### Analysis of adverse drug reactions of riluzole in 67 Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients

孙卓<sup>1a</sup>, 刘鑫<sup>1a</sup>, 左玮<sup>1a</sup>,  
张波<sup>1a</sup>, 崔丽英<sup>1b</sup>

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 a. 药剂科; b. 神经科, 北京 100730)

SUN Zhuo<sup>1a</sup>, LIU Xin<sup>1a</sup>,  
ZUO Wei<sup>1a</sup>, ZHANG Bo<sup>1a</sup>,  
CUI Li-ying<sup>1b</sup>

(1. a. Pharmacy Department; b. Neurology Department, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**基金项目:** 基于真实世界数据的罕见病药物上市后安全性评价体系构建及评价策略研究-药品监管科学全国重点实验室课题(2025SKLDRS0334); 协和人才培养计划 B 类项目 (No. UGG06314)

**作者简介:** 孙卓(1993-), 女, 药师, 主要从事神经系统罕见病药物临床研究

**通信作者:** 张波, 主任药师

Tel: (010) 69158016

E-mail: zhangbopumch@163.com

崔丽英, 主任医师

Tel: (010) 69158016

E-mail: cuiy@pumch.cn

**摘要:** **目的** 分析肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者口服利鲁唑后药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的发生特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 2018 年 5 月至 2023 年 8 月于北京协和医院服用利鲁唑的 ALS 患者资料, 对发生 ADR 的患者进行回顾性分析, 包括人口学信息、用药情况、ADR 临床表现、发生时间、处置及预后。依据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》进行因果关系评价, 采用 CTCAE V5.0 评估严重程度, 按 MedDRA 术语进行编码。**结果** 共纳入 67 例 ALS 患者, 其中 22 例发生 ADR (32.8%), 女性 ADR 发生率(44.0%) 高于男性(26.2%)。共发生 54 例次 ADR, 最常见为神经系统异常(20 例/54 例, 37.0%), 其次为胃肠道系统异常(13 例/54 例, 24.1%)、全身性疾病及给药部位反应(7 例/54 例, 13.0%) 和各类检查异常(6 例/54 例, 11.1%)。严重 ADR 1 例(1.5%), 表现为 3 级间质性肺疾病。17 例(77.3%) ADR 发生在用药后 3 个月内。16 例(72.7%) 患者 ADR 可耐受, 未做特殊处理; 6 例(27.3%) 患者经停药、减量或对症治疗后好转。**结论** 利鲁唑在 ALS 患者中常见 ADR 涉及神经系统、胃肠道及肝功能指标升高(均不高于 2 倍正常值), 多在用药早期出现。临床需警惕呼吸系统 ADR 及潜在的炎症反应增强风险, 建议用药前 6 个月加强监测。

**关键词:** 利鲁唑; 肌萎缩侧索硬化; 药物不良反应; 间质性肺疾病; 炎症

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.013

**中图分类号:** R969 **文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-6821(2026)10-1433-06

**Abstract: Objective** To analyze the characteristics of adverse drug reactions (adverse drug reaction, ADRs) of oral riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis (amyotrophic lateral sclerosis, ALS), and to provide references for clinical safe medication. **Methods** Data of ALS patients treated with riluzole at Peking Union Medical College Hospital from May 2018 to August 2023 were collected. Patients with ADRs were retrospectively analyzed regarding demographic information, medication details, clinical manifestations, time of onset, management, and outcomes. Causality assessment was performed according to China's Measures for Reporting and Monitoring of Adverse Drug Reactions, severity was evaluated using CTCAE V5.0, and ADRs were coded using MedDRA terms. **Results** A total of 67 ALS patients were included, among whom 22 experienced ADRs (32.8%). The incidence of ADRs was higher in females (44.0%) than in males (26.2%). A total of 54 ADR episodes were recorded. The most common ADRs involved the

nervous system (20 cases/54 cases, 37.0%), followed by gastrointestinal system disorders (13 cases/54 cases, 24.1%), general disorders and administration site conditions (7 cases/54 cases, 13.0%), and various laboratory investigations (6 cases/54 cases, 11.1%). One patient (1.5%) experienced a grade 3 serious ADR (interstitial lung disease). Seventeen patients (77.3%) developed ADRs within the first three months of treatment. Sixteen patients (72.7%) tolerated the ADRs without specific intervention, while six (27.3%) improved after drug discontinuation, dose reduction, or symptomatic treatment. **Conclusion** The most common ADRs of riluzole in ALS patients involve the nervous system, gastrointestinal tract, and elevated liver enzymes (all not higher than twice the normal value), mostly occurring early in the treatment course. Clinicians should remain vigilant for respiratory ADRs and potential heightened inflammatory responses, with close monitoring recommended during the first six months of treatment.

**Key words:** riluzole; amyotrophic lateral sclerosis; adverse drug reactions; interstitial lung disease; inflammation

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种致命的罕见的神经退行性疾病,由来自大脑和脊髓的运动神经元的缺失引起<sup>[1]</sup>。临床表现以进行性发展的骨骼肌萎缩、无力、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主。患者生存期通常为3~5年,最终多因呼吸衰竭死亡<sup>[1]</sup>。利鲁唑是国内唯一一种口服可延长ALS患者生存期的药物。其作用机制尚未完全明确,目前认为其主要通过抑制谷氨酸释放、阻断电压依赖性钠通道、激活钙依赖性钾通道等途径,减少运动神经元的兴奋性毒性损伤,从而延缓疾病进展。并于2018年5月11日被我国《第一批罕见病目录》收录<sup>[2]</sup>。本文对我院2018年5月至2023年8月间ALS患者口服利鲁唑后药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)进行统计,通过分析ADR的发生特点,为临床安全用药提供参考。

## 材料、对象及方法

### 1 研究对象

本研究采用便利抽样法,对2018年5月至2023年8月期间于我院就诊、同意参与不良反应问卷调查并具有完整利鲁唑用药记录的ALS患者进行横断面调查。所有患者均按照标准方案口服利鲁唑,每日2次,每次50 mg。本研究经北京协和医院伦理委员会批准,伦理批号:K2127。所有患者均符合2019版ALS诊疗标准<sup>[3]</sup>。

**入选标准** 利鲁唑ADR信息完整,符合ADR判断标准。

**排除标准** ADR描述不清或者相关信息不完整或重复。

### 2 研究方法与内容

本研究仅利用我院既往住院患者的药物相关信息,没有给患者带来任何经济负担,影响他们的临床

管理,也没有导致任何额外的干预或其他违反道德的行为。因此,北京协和医院伦理委员会批准本研究并给予知情同意豁免。

本研究通过问卷调查和电话随访等方式收集患者资料,并对符合条件的患者信息进行分析。收集患者人口学信息,包括性别、年龄、身高和体重,用药信息,包括开始服用利鲁唑的日期、利鲁唑日剂量及频率和不良反应相关信息,包括是否发生不良事件(adverse event, AE),对于发生AE的患者,需额外收集患者不良事件临床表现、不良事件发生时间等信息。

ADR的因果关系评价按照我国《药品不良反应报告和监测管理办法》的5项评价标准分析确定,评价结果中“可能”“很可能”“肯定”为阳性病例,即判定为ADR。依据常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)评估ADR严重性,并将3、4级ADR定义为严重ADR。

ADR根据监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)术语中的首选术语(preferred terms, PTs)进行编码。

### 3 统计分析

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料若符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若不符合正态分布则以中位数和四分位数表示(median, IQR),组间比较用独立样本 $t$ 检验;计数资料用率表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验。

## 结 果

### 1 一般资料

2018年5月初至2023年8月,共有67例ALS患者服用利鲁唑,患者年龄分布在33~86岁之间,其中以60~69岁( $n=41$ , 61.2%)为主,BMI值分布在

17.2 ~ 41.0 kg · m<sup>-2</sup>之间。对发生 ADR 与未发生 ADR 的两组患者的人口学信息进行比较,年龄、性别、体重、身高和 BMI 均没有差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

患者服用利鲁唑的疗程为 7 天 ~ 61 个月,其中 92.5% 的患者连续服用利鲁唑 1 个月以上。根据统计结果,两组患者服用利鲁唑的疗程具有显著差异,其中,发生 ADR 组整体疗程短于未发生 ADR 组(详见表 1),推测与服药后发生 ADR 随即停药有关。

## 2 ADR 关联性及发生情况

67 例服用利鲁唑治疗的患者中,共 22 例发生不良反应(22 例/67 例,32.8%),其中关联性评价,“肯定”4 例(4 例/22 例,18.2%)、“很可能”3 例(3 例/22 例,13.6%)、“可能”15 例(15 例/22 例,68.2%)。

依据 NCI - CTCAE V5.0 对不良事件的严重程度进行分级。严重 ADR 共 1 例(1 例/22 例,1.5%),表现为 3 级呼吸系统 ADR(严重,但是没有生命危险),其余 21 例均为轻度 ADR。67 例患者中,男性和女性分别为 42 例和 25 例,22 例发生 ADR 的患者中男性和女性分别占 11 例,67 例患者中男性和女性分别为

42 例和 25 例,因此,男性和女性 ADR 发生率分别为 26.2% (11 例/42 例)和 44.0% (11 例/25 例),女性 ADR 发生率高于男性。

## 3 ADR 累及器官/系统及主要临床表现

在 22 例 ADR 患者中,由于 1 例患者可能涉及几种不同的 ADR,分别统计后累计 54 例次 ADR。利鲁唑 ADR 涉及多个系统,以神经系统异常(20 例,37.0%)和胃肠道系统异常(13 例,24.1%),同时出现神经系统和胃肠道系统反应者共 7 例(31.8%)。其他常见 ADR 依次是全身性疾病及给药部位各种反应和各类检查,分别为 7 例(13.0%)和 6 例(11.1%),具体见表 2。各类检查主要为门冬氨酸氨基转移酶和/或丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT/ Aspartate aminotransferase, AST)升高,但均不超过正常值的 2 倍,详见表 3。说明书规定 ALT/AST 升高超过 5 倍需要停止服用利鲁唑,并服用保肝药物治疗以及定期监测 ALT/AST 升高水平。

此外,与利鲁唑(力如太)说明书中列出的常见不良反应相比,本研究还观察到说明书未明确提及的 2 个 ADR:贫血( $n = 1$ )和以尿频、尿急、尿量减少为表

表 1 患者人口学以及用药信息

Table 1 Patient demographics and medication information

|                                  | All Patients         | ADRs Group           | Without ADRs Group   | P Value |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Number of cases                  | 67                   | 22                   | 45                   |         |
| Male(N, %)                       | 42, 62.7%            | 11, 50.0%            | 31, 68.9%            | 0.189   |
| Age( year, IQR)                  | 56.0, 47.0 ~ 65.0    | 55.0, 44.5 ~ 62.3    | 58.0, 49.0 ~ 65.0    | 0.212   |
| Height( cm, IQR)                 | 167.0, 162.0 ~ 173.0 | 163.5, 160.0 ~ 174.0 | 170.0, 162.0 ~ 173.0 | 0.343   |
| Weight( kg, IQR)                 | 67.0, 58.0 ~ 72.0    | 60.0, 55.3 ~ 73.3    | 69.0, 60.0 ~ 72.0    | 0.708   |
| BMI( kg/m <sup>2</sup> , IQR)    | 23.7, 20.5 ~ 25.7    | 22.7, 20.1 ~ 24.3    | 24.2, 20.8 ~ 25.8    | 0.871   |
| Treatment duration( months, IQR) | 8.0, 2.2 ~ 21.5      | 2, 1.3 ~ 6.0         | 2.5, 1.0 ~ 4.2       | 0.009   |

表 2 ADRs 累及系统及主要临床表现

Table 2 Systems affected by ADRs and main clinical manifestations

| Systems                                              | Main clinical manifestations (n)                                                                                              | n  | Percentage( % ) |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------|
| Nervous system                                       | Dizziness or vertigo (7), peripheral or oral paresthesia (7), insomnia (3), somnolence (2), headache (1)                      | 20 | 37.0            |
| Gastrointestinal system                              | Nausea (3), constipation (2), flatulence (2), dry mouth (2), abdominal pain (1), vomiting (1), diarrhea (1), stomach pain (1) | 13 | 24.1            |
| General disorders and administration site conditions | Fatigue (6), joint pain (1), Peripheral edema (2)                                                                             | 9  | 16.7            |
| Investigations                                       | Elevated ALT/AST(5), elevated bilirubin(1)                                                                                    | 6  | 11.1            |
| Renal and Urinary system                             | Urinary tract infection (2), frequent urination, urgency, oliguria (1)                                                        | 3  | 5.6             |
| Respiratory, thoracic, and mediastinal               | Interstitial lung disease (1)                                                                                                 | 1  | 1.9             |
| Cardiovascular system                                | Tachycardia (1)                                                                                                               | 1  | 1.9             |
| Blood and Lymphatic System                           | Anemia (1)                                                                                                                    | 1  | 1.9             |
| Total                                                |                                                                                                                               | 54 | 100.0           |

现的泌尿系统症状( $n=1$ )。尽管发生例数较少,且不排除 ALS 本身或合并疾病的影响,但结合用药时间关系和因果性评价结果,以上事件均被判定为“可能”与利鲁唑相关,提示国内真实世界人群中利鲁唑的安全性谱可能较说明书记载更为广泛,具有一定药物警戒信号意义。

4 ADR 发生时间分布

在 22 例患者中,17 例患者 ADR 的发生时间在开始用药后 3 个月内,最短时间为即刻发生,最长时间为用药后 47 个月,其余患者 ADR 发生时间在用药后 5~14 个月。本研究将发生患者数 $\geq 5$  例的 ADR 详细分析,具体见表 4。对于发生头晕或者眩晕的患者,ADR 发生时间差异较大,即刻发生或者连续服用 1 年以上才发生;对于发生周围感觉异常或者口部感觉异常的患者,均表现为舌头麻,但服药后 2~3 分钟即可缓解。ALT/AST 升高的发生时间受检查时间限制,一般建议在服药 2 周、4 周、2 个月以及 3 个月进行检查。

5 ADR 发生后的处置和预后

在 22 例发生 ADR 的患者中,16 例(72.7%)患者的 ADR 症状可耐受,未进行对症治疗、减少药物剂量

或者停药。其余 6 例患者(27.3%)进行了对症治疗、减少药物剂量或者停药,其中 4 例(18.2%)患者停药后好转;1 例(4.5%)患者减少药物剂量后好转;1 例(4.5%)严重 ADR 患者进行了永久停药和激素治疗处理后好转,4 例患者在 17 天~3 个月内好转,剩余 2 例患者好转时间未知,见表 5。

表 3 门冬氨酸氨基转移酶和/或丙氨酸氨基转移酶异常患者检查结果信息汇总

Table 3 Summary of examination results for patients with abnormal aspartate aminotransferase and/or alanine aminotransferase

| No. | Alanine aminotransferase<br>(U/L) |                    | Aspartate aminotransferase<br>(U/L) |                    |
|-----|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|
|     | Before<br>treatment               | After<br>treatment | Before<br>treatment                 | After<br>treatment |
|     |                                   |                    |                                     |                    |
| 1   |                                   | 82                 |                                     | 34                 |
| 2   |                                   | 45                 |                                     | 26                 |
| 3   | <40                               | 65                 | <35                                 | 34                 |
| 4   |                                   | 64.5               |                                     | /                  |
| 5   |                                   | 57                 |                                     | 33                 |

Note: Pre-treatment ALT/AST data were not obtained, but according to patients or their families, they were within normal ranges; /: Unknown.

表 4 4 种 ADR 发生患者详细信息汇总

Table 4 Summary of detailed information of the patients suffering four types of ADRs

| ADRs                           | Number of<br>cases | Gender<br>(male, %) | Age<br>(years, IQR) | Height<br>(cm, IQR) | Weight<br>(kg, IQR) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> , QR) | Time to ADRs<br>onset( days, IQR) |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Dizziness or vertigo           | 7                  | 2,28.6%             | 45,40~54            | 161,155~165         | 56,51~59.5          | 20.5,20.1~22.7                  | 163,0.5~239.5                     |
| Peripheral or oral paresthesia | 7                  | 4,57.1%             | 45,35.5~58          | 168,161~174.5       | 74,59~75            | 23.9,21.8~26.8                  | 13,6.6~99.5                       |
| Fatigue                        | 6                  | 5,83.3%             | 58.5,50.25~63       | 169.5,164.3~174     | 70,61.8~72.3        | 23.6,23.1~25.5                  | 22,11.5~46.75                     |
| Elevated ALT/AST               | 5                  | 4,80.0%             | 54,48~64            | 168,164~174         | 65,63.5~70          | 23.1,21.0~23.9                  | 46,31~62                          |

表 5 对症治疗、减少药物剂量和/或停药患者详细信息汇总

Table 5 Summary of detailed information of the patients with symptomatic treatment, drug dosage reduction and/or drug withdrawal

| No. | Gender | Age<br>(years) | Height<br>(cm) | Weight<br>(kg) | BMI<br>(kg·m <sup>2</sup> ) | Reason for<br>discontinuation                                                                            | Time to ADR<br>onset (days) | ADR<br>management                     | Time to<br>improvement or<br>recovery (days) |
|-----|--------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1   | Female | 63             | 160            | 59             | 23.0                        | Headache, peripheral or oral paresthesia, somnolence, nausea, vomiting, fatigue, urinary tract infection | 11                          | Dose reduction (50 mg QD)             | 17                                           |
| 2   | Male   | 49             | 174            | 73             | 24.1                        | Somnolence, abdominal pain, elevated ALT/AST, fatigue                                                    | 52                          | Drug discontinuation                  | 45                                           |
| 3   | Female | 67             | 167            | 56             | 20.1                        | Interstitial lung disease                                                                                | 131                         | Drug discontinuation, hormone therapy | 44                                           |
| 4   | Male   | 66             | 174            | 56             | 18.5                        | Dizziness or vertigo, insomnia, constipation, fatigue                                                    | 426                         | Drug discontinuation                  | /                                            |
| 5   | Female | 68             | 163            | 63.5           | 23.9                        | Elevated ALT/AST                                                                                         | 46                          | Drug discontinuation                  | 98                                           |
| 6   | Male   | 60             | 177            | 75             | 23.9                        | Peripheral or oral paresthesia                                                                           | 13                          | Drug discontinuation                  | /                                            |

Note: /: Unknown.

## 讨 论

本研究对 67 例服用利鲁唑的中国 ALS 患者的 ADR 进行了系统分析,发现 ADR 发生率为 32.8%,以神经系统(头晕或者眩晕、周围感觉异常或者口部感觉异常等)和胃肠道系统(恶心等)反应最为常见,部分患者同时出现两类症状。对比国外患者服用利鲁唑后引起的不良反应类型<sup>[4]</sup>,国内外患者常见的 ADRs 所涉及的器官系统大体一致,但国外患者常见的 ADRs 的器官主要集中在呼吸系统(间质性肺疾病等),胃肠道系统(恶心、胰腺炎等)和各项检查(ALT/AST 升高)<sup>[4]</sup>。值得注意的是,由于国内外患者服用利鲁唑的剂量一致,但在国内患者中尚未观察到胰腺炎,其原因尚需进一步探索。在 22 例发生 ADR 患者中,同时出现神经系统和胃肠道系统反应者共 7 例(31.8%)。神经系统与胃肠道反应的稍高并发率可能与利鲁唑对中枢和肠神经系统的双重作用有关,推测是利鲁唑通过调节谷氨酸能传递影响呕吐中枢(延髓极后区)及肠道神经丛,从而同时诱发头晕、恶心等症状<sup>[5]</sup>。

与利鲁唑说明书中主要提示的神经系统、胃肠道和肝功能异常等不良反应相比,本研究在中国 ALS 患者中还观察到两类说明书未列明的 ADR,即贫血( $n=1$ )以及以尿频、尿急、尿量减少为主的泌尿系统症状( $n=1$ )。这一发现提示:在真实世界中国人群中,利鲁唑的潜在安全性谱可能超出现有说明书所载范围。临床实践中,在常规监测神经、胃肠及肝功能不良反应的同时,亦应关注血液学指标变化和泌尿系统症状,对类似罕见或非典型事件保持警惕,并在后续大样本队列和药物警戒数据库分析中进一步验证其信号强度,从而完善对利鲁唑安全性的认识。

由于 ALS 患者随疾病进展本身可出现呼吸困难,临床上往往首先将气促、乏力等归因于基础疾病,使得利鲁唑相关呼吸系统 ADR 易被忽视,进而延误停药或对症治疗,间接加速呼吸功能衰竭。本研究中,我们在 67 例用药患者中观察到 1 例在利鲁唑治疗约 4 个月后(用药第 131 天)出现的新发间质性肺疾病,为 3 级呼吸系统 ADR。该患者停用利鲁唑并接受糖皮质激素治疗后约 6 周临床症状明显缓解,未发现其他更合理的致病因素,因果性评价提示该事件与利鲁唑存在关联。与既往文

献中报道的利鲁唑相关间质性肺病多发生于给药后数周至数月、停药联合(或不联合)糖皮质激素后逐渐改善的特征相一致<sup>[6-7]</sup>,本研究病例从真实世界中国 ALS 人群的角度进一步证实了该严重 ADR 的存在及其可逆性,提示临床应将利鲁唑相关间质性肺疾病视为需要主动识别和排除的高危不良反应,而非偶发的罕见事件。

从“炎症表型”的角度整合本研究 and 既往文献,可以观察到较为一致的安全性信号。本队列中,除上述 ILD 外,还记录到尿路感染( $n=2$ )、周围水肿( $n=2$ )等与炎症或体液滞留相关的事件。文献报道的 22 例利鲁唑相关 ADR 病例中,有 19 例同样以炎症性损伤为主要表现,包括双侧外周肺浸润、超敏性肺炎、间质性肺疾病、胰腺炎、全身炎症反应综合征、急性肝炎及中性粒细胞减少症等<sup>[8-9]</sup>。其中部分患者病情进展为重症,甚至出现死亡<sup>[8-9]</sup>。这一“多器官炎症/免疫激活”模式提示,利鲁唑相关 ADR 可能并非单一器官毒性,而是以肺、肝、胰腺及造血系统等为靶器官的炎症性药物反应谱,其临床表现跨越呼吸、消化、血液等多个系统。

机制方面,现有研究认为利鲁唑可能通过剂量依赖性方式激活细胞介导的免疫反应,在支气管肺泡灌洗液中可见  $CD8^+$  T 淋巴细胞浸润增加<sup>[6]</sup>,与上述肺部 and 全身炎症性 ADR 相吻合。另一方面,ALS 疾病本身已被证实存在神经炎症 and 一定程度的全身炎症状态<sup>[10-11]</sup>,在此基础上再叠加利鲁唑可能诱导的免疫激活,理论上更易触发“第二击”式的炎症事件。本研究在小样本真实世界队列中识别出 1 例利鲁唑相关间质性肺疾病以及多例炎症相关 ADR,为“利鲁唑可在 ALS 固有炎症背景上进一步放大炎症反应”的假说提供了初步临床证据。基于上述发现及既往报道<sup>[6-9]</sup>,我们建议将利鲁唑治疗的前 6 个月视为炎症性不良反应的高风险窗口<sup>[7]</sup>,在常规监测肝功能的基础上,密切评估患者是否出现新发或加重的呼吸道症状、发热、感染倾向及周围水肿,并结合 C 反应蛋白、中性粒细胞计数等炎症指标变化进行综合判断。一旦怀疑药物相关间质性肺疾病或系统性炎症,应及时完善胸部 X 线/CT 检查并考虑停药及糖皮质激素治疗,以降低可预防的严重结局风险。

但本研究仍存在以下局限性:第一,研究设计为单中心回顾性分析,样本量较小( $n=67$ ),可能影响统计效能。此外,需说明,本研究的 67 例患者为依据自愿原则完成不良反应调查且资料完整者,并非我院

2018年5月至2023年8月间服用利鲁唑的全部ALS病例,因此ADR发生率仅供参考,不宜直接外推。第二,数据收集依赖于病历记录及患者/家属的回忆,且部分患者随访时间不统一,可能存在信息偏倚,并导致ADR发生率被低估。第三,缺乏未服用利鲁唑的ALS患者作为对照组,难以完全区分药物不良反应与疾病本身进展所致的症状。

### 参考文献:

- [1] TIRYAKI E, HORAK H A. ALS and other motor neuron diseases. *Continuum (Minneapolis)*, 2014, 20: 1185—1207.
- [2] 陈璐, 张林净, 樊东升. 肌萎缩侧索硬化临床研究的新进展[J]. *中华医学信息导报*, 2020, 35(12): 1.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 肌萎缩侧索硬化的诊断标准. *中华神经科杂志*, 2019, 34: 190.
- [4] SUN Z, LIU X, AN P, *et al.* Real-world safety profile of riluzole: A systematic analysis of data from the FAERS database and case reports [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(10): 967—974.
- [5] Cifra A, Mazzone GL, Nistri A. Riluzole: What it does to spinal and brainstem neurons and how it does it. *Neuroscientist*. 2013 Apr; 19(2): 137—44.
- [6] CAMUS P, FANTON A, BONNIAUD P, *et al.* Interstitial lung disease induced by drugs and radiation [J]. *Respiration*, 2004, 71(4): 301—326.
- [7] INOUE - SHIBUI A, KATO M, SUZUKI N, *et al.* Interstitial pneumonia and other adverse events in riluzole - administered amyotrophic lateral sclerosis patients: A retrospective observational study [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 72.
- [8] SORENSON EJ. An acute, life - threatening, hypersensitivity reaction to riluzole [J]. *Neurology*, 2006, 67(12): 2260—2261.
- [9] REMY A J, CAMU W, RAMOS J, *et al.* Acute hepatitis after riluzole administration [J]. *J Hepatol*, 1999, 30(3): 527—530.
- [10] MCCAULEY ME, BALOH RH. Inflammation in ALS/FTD pathogenesis [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(5): 715—730.
- [11] LYON M S, WOSISKI - KUHN M, GILLESPIE R, *et al.* Inflammation, immunity, and amyotrophic lateral sclerosis: I. Etiology and pathology [J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59(1): 10—22.

(本文编辑:冀希炜 收稿时间 2026-05-03)

### · 信息动态 ·

## 国家药监局药审中心关于发布《慢性失眠治疗药物 临床试验技术指导原则(试行)》的通告 (2026年第1号)

按照国家药品监督管理局的部署,药审中心组织制定了《慢性失眠治疗药物临床试验技术指导原则(试行)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

国家药品监督管理局药品审评中心  
2026-01-05