·论著·

药物治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症有效性和安全性的网状Meta分析

刘自强[1],缪锦峰[2],朱舟[2]

作者单位
1. 泰康同济(武汉)医院综合医疗科
2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

基金项目
1. 十三五国家重点研发项目(No. 2017YFC1310000);
2. 华中科技大学自主创新研究基金(No. 2018KFYXMPTO15)
收稿日期
2021-10-17

通讯作者
朱舟
m201875948@hust.edu.cn

摘要 **目的:**运用网状Meta分析比较利鲁唑、依达拉奉、马赛替尼、Tirasemtiv和Arimoclomol 5种药物治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)的有效性和安全性。**方法:**检索建库至2020年7月30日的国内外数据库中与5种药物相关的随机对照试验,依据纳入排除标准对文献进行筛选,提取相关资料并使用R软件进行网状Meta分析。**结果:**共纳入合格文献14篇,共2767例患者。网状Meta分析结果显示,与安慰剂相比,利鲁唑能减少死亡或特定疾病状态的发生(*OR*=0.75, 95%*CI*: 0.58-0.96);Tirasemtiv能明显增加一般副作用的发生(*OR*=3.1, 95%*CI*: 2-4.8),Arimoclomol能引起更多严重副作用的发生(*OR*=8, 95%*CI*: 2.2-36)。相对治疗排序结果和聚类分析结果显示利鲁唑和依达拉奉在有效性和安全性排名均靠前。**结论:**利鲁唑和依达拉奉在治疗ALS患者时兼顾了有效性和安全性,而Arimoclomol在ALS患者身上的应用还需更多的临床实验证实其安全性。

关键词 肌萎缩侧索硬化;网状Meta分析;利鲁唑;依达拉奉

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R746 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210156

本文引用格式:刘自强, 缪锦峰, 朱舟. 药物治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症有效性和安全性的网状Meta分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(6): 320-323, 340.

Efficacy and Safety of Pharmacological Interventions for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Network Meta-Analysis *LIU Zi-qiang[1], MIU Jing-feng[2], ZHU Zhou[2]. 1. Taikang Tongji (Wuhan) Hospital, Wuhan 430000, China; 2. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China*

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of Riluzole, Edaravone, Mosaitini, Tirasemtiv and Arimoclomol for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using network meta-analysis. **Methods:** Domestic and foreign literature databases were searched from their establishment to July 30, 2020 for randomized controlled trials that involve the above 5 medications for ALS. The literature was screened according to established criteria. Data were extracted, and network meta-analysis was performed with R software. **Results:** Fourteen studies involving 2767 patients were included in the analysis. Compared with the placebo, Riluzole reduced the incidence of death or disease progression in specific states (*OR*=0.75, 95% *CI*: 0.58-0.96), Tirasemtiv caused more general adverse events (*OR*=3.1, 95%*CI*: 24.8), and Arimoclomol caused more serious adverse events (*OR*=8, 95%*CI*: 2.2-36). Relative treatment ranking and cluster analysis showed that Riluzole and Edaravone ranked first in efficacy and safety. **Conclusion:** Riluzole and Edaravone are effective and safe in the treatment of ALS. More clinical trials are needed to confirm the safety of Arimoclomol in ALS patients.

Key words amyotrophic lateral sclerosis; network meta-analysis; riluzole; edaravone

肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)是一种进行性脊髓前角运动神经元损害的疾病[1,2];生存期短,多数患者于出现症状后3~5年因瘫痪或呼吸衰竭而死亡[3];目前无根治方案。截止目前,仅利鲁唑、依达拉奉、马赛替尼、Tirasemtiv和Arimoclomol共5种药物可能对ALS具有治疗效果[4,5]。其中,利鲁唑和依达拉奉已得到美国食品和药物管理局的批准[6]。虽然各药物与安慰剂之间的比较研究已有报道,但仍缺乏各药物的直接对照研究。因此,本文通过网状Meta分析方法,对5种ALS治疗药物的有效性和安全性进行系统评估,以期为临床决策提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 数据源和检索方法

通过计算机检索在Cochrane图书馆、Pubmed、Embase、ClinicalTrials、维普期刊资源数据库、万方数据库和中国知网数据库公开发表的5种ALS治疗药物相关的随机对照研究。检索时间自建库至2020年7月30日。同时,手工检索纳入与研究相关的会议论文及学位论文以减少发表偏倚。

1.2 文献纳入和排除标准

文献纳入标准:①研究类型为随机对照试验;②至少包含一种或多种研究所涉及的药物;③至少包含一项或多项研究所需的安全性指标和/或有效性指标。

文献排除标准：①研究类型为非随机对照试验；②研究对象为动物；③无法提取文献所报道的结局指标数据。

1.3 资料提取

由2名研究者分别独立进行文献筛选并提取资料，如遇分歧，则征求第三方意见。若所纳入文献有多个结局观察时间节点，则纳入最后一次时间节点的观察结局；若所用药物剂量、剂型为多种，则对它们报告的最终结果进行平均化处理。另外，使用Cochrane风险偏倚工具对所纳入的研究进行质量评估[7]。

1.4 结局指标

我们从有效性和安全性2个方面评价药物效果。有效性指标包括ALS功能评分量表和死亡或特定疾病状态（特定疾病状态包括不能独立行走、上肢功能丧失、气管切开、使用呼吸机、通过管道进食等）。安全性指标包括药物一般副作用与严重副作用（一般副作用包括头晕、头痛等；严重副作用包括危及生命的呼吸衰竭，吞咽困难等）。

1.5 统计学处理

本研究使用R软件（3.4版本）的Gemtc软件包进行统计学分析。对于连续性变量，采用（$\bar{x}\pm s$）表示，对于二分类变量，采用比值比（*OR*）进行分析；且两者均需计算其95%的置信区间。收敛性则根据Gelman和Rubin所提出的方法进行评估，如规模缩减因子（potential scale reduction factor，PSRF）接近1，则认为模型收敛性较好[8]。研究结果的一致性通过对比一致性模型和非一致性模型的误差信息准则（deviance information criterion，DIC）值来判断；当DIC值的差值<3，表明无明显不一致性。研究的异质性则通过I^2检验推断；当I^2<50%时，可认为各研究间无明显异质性。本研究采用累计概率面积对每种治疗方案进行优劣排序，并采用聚类分析图对药物在有效性和安全性方面的表现情况进行综合呈现。

2 结果

2.1 纳入文献质量及一般资料

初检相关文献2113篇，经阅读文题和摘要，剔除不符合纳入标准的文献后，剩余96篇。最后阅读全文进一步筛选，最终纳入合格文献14篇共2767例患者[9-22]。在剔除2个无法获得具体基线特征的研究后[19,21]，对患者一般资料数据进行提取，其结果如表1所示。

2.2 网状Meta分析结果

2.2.1 网状证据图 本研究纳入14篇文献，分别研究5种药物及其组合与安慰剂的相对安全性和有效性，其网状证据图如图1所示。ALS功能评分量表和死亡或特定疾病状态均是以安慰剂为中心的4个干预节点星形结构。一般副作用是以安慰剂为中心的7个干预节点星形结构，而严重副作用是以安慰剂为中心的6个干预节点星形结构。以上网状证据图均无闭合环。

2.2.2 收敛性检验 本研究各个指标收敛性评估结果显示其PSFR值均为1，提示各模型均比较稳定。

2.2.3 异质性检验 异质性检验结果显示，除了在ALS功能评分量表指标中的安慰剂与依达拉奉的对比结果外（I^2=69.7%），其余指标的I^2均<50%，提示无明显异质性。

2.2.4 一致性检验 本研究中4个指标的一致性模型和非一致性模型的DIC结果差值均<3，提示无明显不一致性。

2.2.5 药物治疗ALS的有效性 与安慰剂相比，依达拉奉、Tirasemtiv、Arimoclomol在ALS功能评分量表方面无统计学差异。利鲁唑可减少死亡或特定疾病状态的发生（*OR*=0.75, 95% *CI*: 0.58-0.96），而依达拉奉、Arimoclomol均无统计学差异，见表2和图2。

2.2.6 药物治疗ALS的安全性 与安慰剂相比，Tirasemtiv能明显增加一般副作用的发生（*OR*=3.1, 95% *CI*: 2-4.8），而其它药物均无统计学差异。Arimoclomol可引起更多严重不良事件的发生（*OR*=8, 95% *CI*: 2.2-36），依达拉奉、利鲁唑、Tirasemtiv、Arimoclomol和马赛替尼+利鲁唑均无统计学差异，见表3、图2。

2.2.7 网状Meta分析排序及聚类分析结果 每种药物的累计概率面积及其在各个指标下排名情况见表4。聚类分析图的结果表明利鲁唑和依达拉奉在有效性和安全性方面均有较好表现，而Arimoclomol在ALS功能评分量表方面表现较好，但其在严重副作用方面表现最差，见图3。

3 讨论

本研究结果显示，利鲁唑和依达拉奉在治疗ALS的有效性和安全性方面均有较好的表现。另外，相比于依达拉奉，利鲁唑可能在降低死亡或特定疾病状态的发生方面具有更好的效果。

从作用机制来看，利鲁唑主要是通过抑制谷氨酸的传递，进而阻断由谷氨酸所介导的兴奋性毒性作用。此外，它还具有清除自由基活性[23]的作用。而依达拉奉主要是通过清除引起神经元和血管损伤的超氧自由基来发挥作用的[6]。利鲁唑作用机制的多样性可

表1 药物治疗ALS纳入研究的14篇文献一般资料情况

第一作者	年份/年	国家	历时/周	患病时长/年	性别/例 男/女	年龄/岁
Genge A[19]	2017	法国	48	-	0/220	-
Cudkowicz M. E[13]	2008	美国	12	-	51/33	52.8
Abe K[16]	2014	日本	24	≤2	132/73	58.3
Koji Abe[20]	2017	日本	24	≤2	79/58	60.3
Lacomblez L[10]	1996	法国	72	<5	575/384	56.7
Bensimon, G[9]	1994	法国	48	<5	91/64	57.5
Abe K[18]	2017	日本	24	≤3	13/12	58.44
Shefner J[14]	2012	美国	3	平均1.7	46/21	58.1
Shefner J[15]	2013	美国	3	平均2.6	25/24	55.9
Shefner J[15]	2013	美国	3	平均2.6	25/24	55.9
Bensimon G[11]	2002	法国	72	<5	82/86	60.4
张远锦[12]	2007	中国	72	<3.5	31/19	50.66
Shefner Jm[17]	2016	美国	12	平均2.5	279/109	56.5
Benatar M[22]	2018	美国	48	平均0.6	13/23	50.9
Mora Js[21]	2017	法国	48	-	0/224	-

第一作者	体重/kg	BMI/(kg/m^2)	实验组药物	对照组药物	文献质量	结局指标
Genge A[19]	-	-	利鲁唑+马赛替尼	利鲁唑+安慰剂	LLLLLLL	③④
Cudkowicz M. E[13]	80.1	-	arimoclomol	安慰剂	UULULLU	④
Abe K[16]	57	-	依达拉奉	安慰剂	LLLLLLU	①②③④
Koji Abe[20]	57.8	21.8	依达拉奉	安慰剂	LLLLLLL	①②③④
Lacomblez L[10]	67.7	-	利鲁唑	安慰剂	LLLLLLL	②③
Bensimon G[9]	65.5	-	利鲁唑	安慰剂	LLLLLLL	②③
Abe K[18]	53.2	20.6	依达拉奉	安慰剂	LLLLLLU	①②③④
Shefner J[14]	-	25.2	Tirasemtiv	安慰剂	UUHULUL	③
Shefner J[15]	-	26.4	Tirasemtiv	安慰剂	LULLLLU	③
Shefner J[15]	-	26.4	Tirasemtiv+利鲁唑	利鲁唑	LULLLLU	③
Bensimon G[11]	60.8	-	利鲁唑	安慰剂	LLLLLLL	②③④
张远锦[12]	-	-	依达拉奉	安慰剂	ULHHLLU	①
Shefner Jm[17]	-	26.8	Tirasemtiv	安慰剂	LLLLLLU	①③④
Benatar M[22]	-	26.8	Arimoclomol	安慰剂	LLLLLLL	①②③④
Mora Js[21]	-		利鲁唑+马赛替尼	利鲁唑+安慰剂	LLLLLLU	③④

注：L: low risk 低风险；U: Unclear risk 不确定风险；H: high risk 高风险；结局指标：①ALS功能评分量表；②死亡或特定疾病状态；③一般副作用；④严重副作用

表2 药物治疗ALS关于ALS功能评分量表和死亡或特殊疾病状态的网状Meta分析结果

Arimoclomol	1.22 (0.17, 7.17)	1.22 (0.23, 6.48)	-	0.88 (0.14, 4.99)
0.14 (-6.48, 7.91)	依达拉奉	1.01 (0.45, 2.61)	-	0.73 (0.26, 2.39)
0.50 (-5.73, 6.87)	0.26 (-3.76, 3.37)	安慰剂	-	0.72 (0.37, 1.39)
1.09 (-7.77, 10.28)	0.96 (-7.09, 7.76)	0.62 (-5.75, 7.13)	tirasemtiv	-
-	-	-	-	利鲁唑

注：右上为死亡或特殊疾病状态的网状Meta分析结果，左下为ALS功能评分量表的网状Meta分析结果

能使其具有更好的效果。

与2019年Luo等[5]得出的依达拉奉与安慰剂相比可减小ALS功能评分量表的结论不同，我们的研究并没有发现统计学意义。可能是本研究所选取的结局指标时间点不同造成的。

Arimoclomol在2个结局指标，即ALS功能评分量表和一般副作用方面均表现良好，但在引起严重副作用指标下却是最差的，可能是由于纳入了1个小样本研究[22]而引起的偏倚。

有几个限制因素可能会影响本研究结论的准确

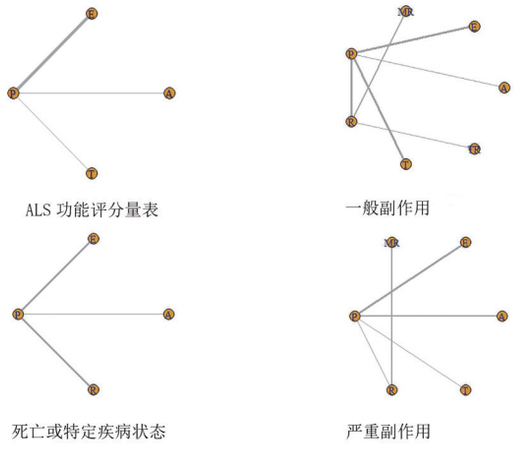
表3 药物治疗ALS关于一般副作用和严重副作用的网状Meta分析结果

Arimoclomol	0.08 (0.01, 0.50)	0.09 (0.01, 0.90)	0.12 (0.01, 0.50)	0.08 (0.01, 0.64)	0.20 (0.02,1.44)	-
1.37 (0.23,10.86)	依达拉奉	1.06 (0.13, 8.12)	1.39 (0.50, 3.39)	0.91 (0.15, 5.34)	2.42 (0.35,13.50)	-
0.69 (0.11, 3.80)	0.52 (0.16, 1.63)	马赛替尼+利鲁唑	1.31 (0.20, 7.95)	0.85 (0.30, 2.42)	2.27 (0.19,23.49)	-
1.32 (0.25, 6.60)	0.94 (0.46, 2.18)	1.85 (0.77, 4.64)	安慰剂	0.65 (0.15, 3.08)	1.72 (0.38,7.83)	-
1.21 (0.21, 6.70)	0.90 (0.35, 2.34)	1.76 (0.85, 3.53)	0.96 (0.52, 1.66)	利鲁唑	2.69 (0.30,21.02)	-
0.43 (0.07, 2.11)	0.31 (0.12, 0.85)	0.61 (0.19, 1.87)	0.33 (0.18, 0.60)	0.34 (0.15, 0.82)	Tirasemtiv	-
0.62 (0.05, 7.52)	0.45 (0.06, 3.84)	0.87 (0.14, 8.13)	0.48 (0.08, 3.82)	0.49 (0.09, 3.76)	1.44 (0.22,13.03)	tirasemtiv+利鲁唑

注：右上为严重副作用的网状Meta分析结果，左下为一般副作用的网状Meta分析结果

表4 药物治疗ALS的SUCRA值结果及各指标下的排名情况

药物	ALS功能评分量表		一般副作用		严重副用药		死亡或特定疾病状态	
	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序
Arimoclomol	0.443	1	0.483	4	0.013	6	0.395	2
依达拉奉	0.42	2	0.629	1	0.61	2	0.3	3
马赛替尼+利鲁唑	-	-	0.279	6	0.537	3	-	-
安慰剂	0.363	3	0.614	2	0.442	4	0.252	4
利鲁唑	-	-	0.584	3	0.643	1	0.552	1
Tirasemtiv	0.27	4	0.099	7	0.248	5	-	-
Tirasemtiv+利鲁唑	-	-	0.309	5	-	-	-	-



注：R-利鲁唑，E-依达拉奉，M-马赛替尼，T-Tirasemtiv，A-Arimoclomol，MR-马赛替尼+利鲁唑，TR-Tirasemtiv+利鲁唑，P-安慰剂

图1 药物治疗ALS的网状关系图

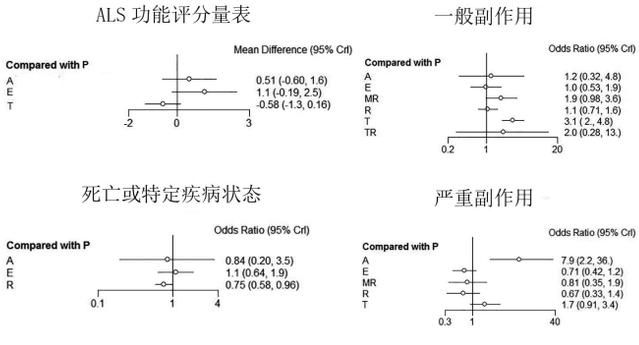


图2 药物治疗ALS的网状分析结果树形图

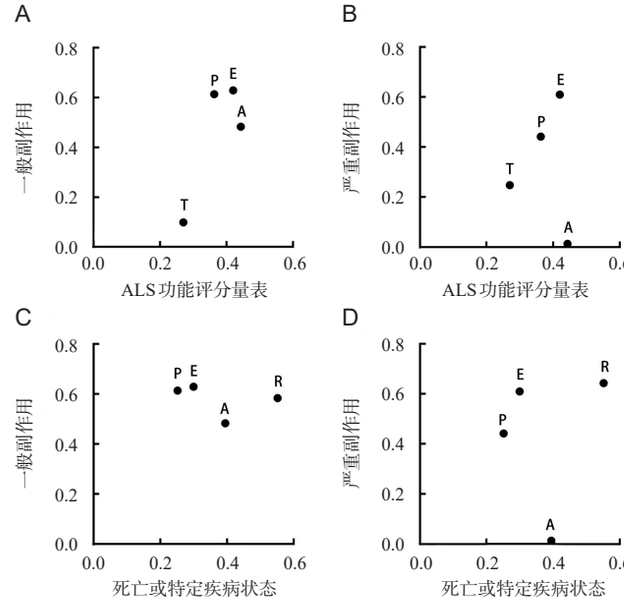


图3 药物治疗ALS的聚类分析图

性。第一，系统评价和网状Meta分析自身的特征使我们无法对一些混杂因素进行调整。在本研究中，患者的人种、年龄等都是不可忽视的混杂因素，均可影响最后结果的准确性。第二，在所形成的研究网络中，所纳入文献数量和质量等的不平衡，可能会影响最终结果。比如关于利鲁唑和依达拉奉的研究数量明显要多于另外3种药物。

综上所述，本研究表明利鲁唑和依达拉奉在治疗ALS患者时兼顾了有效性和安全性。而Arimoclomol在ALS患者身上的应用还需更多的临床实验证实其安全性。未来还需要更多高质量的随机对照试验进一步验证，以确定哪种药物最适合ALS患者的治疗。

（下转第340页）

as a Cognitive Screening Instrument for Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: an Evaluation Using Three Scoring Systems[J]. Dement Neurocogn Disord, 2018, 17: 100-109.
[21] Davis R, Penney D, Pittman D, et al. The Digital Clock Drawing Test (dCDT) I: Development of a new computerized quantitative system[J]. 2011.
[22] Müller S, Preische O, Heymann P, et al. Increased Diagnostic Accuracy of Digital vs. Conventional Clock Drawing Test for Discrimination of Patients in the Early Course of Alzheimer's Disease from Cognitively Healthy Individuals[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 101.
[23] Piers R J, Devlin K N, Ning B, et al. Age and Graphomotor Decision Making Assessed with the Digital Clock Drawing Test: The Framingham Heart Study[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 60: 1611-1620.
[24] Souillard-Mandar W, Davis R, Rudin C, et al. Learning Classification Models of Cognitive Conditions from Subtle Behaviors in the Digital Clock Drawing Test[J]. Machine learning, 2016, 102: 393-441.
[25] Cohen J, Penney D L, Davis R, et al. Digital Clock Drawing: differentiating "thinking" versus "doing" in younger and older adults with depression[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2014, 20: 920-928.
[26] Müller S, Herde L, Preische O, et al. Diagnostic value of digital clock drawing test in comparison with CERAD neuropsychological battery total score for discrimination of patients in the early course of Alzheimer's disease from healthy individuals[J]. Sci Rep, 2019, 9: 3543.
[27] Dion C, Arias F, Amini S, et al. Cognitive Correlates of Digital Clock Drawing Metrics in Older Adults with and without Mild Cognitive Impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 75: 73-83.
[28] Binaco R, Calzaretto N, Epifano J, et al. Machine Learning Analysis of Digital Clock Drawing Test Performance for Differential Classification of Mild Cognitive Impairment Subtypes Versus Alzheimer's Disease[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2020, 26: 690-700..
[29] Lamar M, Ajilore O, Leow A, et al. Cognitive and connectome properties detectable through individual differences in graphomotor organization[J]. Neuropsychologia, 2016, 85: 301-309.
[30] Rentz D M, Papp K V, Mayblyum D V, et al. Association of Digital Clock Drawing With PET Amyloid and Tau Pathology in Normal Older Adults[J]. Neurology, 2021, 96: e1844-e1854.
[31] Zhào H, Wei W, Do E Y, et al. Assessing Performance on Digital Clock Drawing Test in Aged Patients With Cerebral Small Vessel Disease [J]. Front Neurol, 2019, 10: 1259.
[32] Dion C, Frank B E, Crowley S J, et al. Parkinson's Disease Cognitive Phenotypes Show Unique Clock Drawing Features when Measured with Digital Technology[J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11): 779-791.
[33] Buckley R A, Atkins K J, Fortunato E, et al. A novel digital clock drawing test as a screening tool for perioperative neurocognitive disorders: A feasibility study[J]. Acta anaesthesiologica Scandinavica, 2020, doi: 10.1111/aas.13756.
[34] Hizel L P, Warner E D, Wiggins M E, et al. Clock Drawing Performance Slows for Older Adults After Total Knee Replacement Surgery[J]. Anesth Analg, 2019, 129: 212-219.

（本文编辑：唐颖馨）

（上接第323页）

参考文献

[1] Zarei S, Carr K, Reiley L, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Surg Neurol Int, 2015, 6: 171.
[2] Zufiria M, Gil-Bea FJ, Fernandez-Torron R, et al. Als: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients[J]. Prog Neurobiol, 2016, 142: 104-129.
[3] Thomsen GM, Gowing G, Svendsen S, et al. The past, present and future of stem cell clinical trials for als[J]. Exp Neurol, 2014, 262: 127-137.
[4] Liu J, Wang LN. The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: A systematic review with meta-analysis[J]. Drug Deliv, 2018, 25: 43-48.
[5] Luo L, Song Z, Li X, et al. Efficacy and safety of edaravone in treatment of amyotrophic lateral sclerosis-a systematic review and meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2019, 40: 235-241.
[6] Rothstein JD. Edaravone: A new drug approved for als[J]. Cell, 2017, 171: 725.
[7] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials J]. BMJ, 2011, 343: 5928.
[8] Vrabel M. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses [J]. Oncol Nurs Forum, 2015, 42: 552-554.
[9] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Als/riluzole study group[J]. N Engl J Med, 1994, 330: 585-591.
[10] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis/riluzole study group ii [J]. Lancet, 1996, 347: 1425-1431.
[11] 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]. J Neurol, 2002, 249: 609-615.
[12] 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[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7: 161-164.
[13] MSc MECM, PhD JMSM, Elizabeth Simpson BA, et al. Arimoclomol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Muscle Nerve, 2008, 38: 837-844.
[14] Shefner J, Cedarbaum JM, Cudkowicz ME, et al. Safety, tolerability and pharmacodynamics of a skeletal muscle activator in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler, 2012, 13: 430-438.
[15] Shefner JM, Watson ML, Meng L, et al. A study to evaluate safety and tolerability of repeated doses of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotroph Lateral Scler, 2013, 14: 574-581.
[16] Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (mci-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. Amyotroph Lateral Scler, 2014, 15: 610-617.
[17] Shefner JM, Wolff AA, Meng L, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind phase iib trial evaluating the safety and efficacy of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler, 2016, 17: 426-435.
[18] Abe K, Aoki M, Tsuji S, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16: 505-512.
[19] Genge A, Hermine O. masitinib in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Ann Neurol, 2017, 82: S109.
[20] GROUP WGOBOTEAS. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (mci-186) in amyotrophic lateral sclerosis (japan als severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation) [J]. Amyotroph Lateral Scler, 2017, 18: 40-48.
[21] Mora J, Hermine O. masitinib as an add-on therapy to riluzole is safe and effective in the treatment of als[C]. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration Conference: 28th international symposium on ALS/MND United states, 2017: 16.
[22] Benatar M, Wuu J, Andersen PM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive sod1 als[J]. Neurology, 2018, 90: e565-e574.
[23] Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole[J]. Neurology, 1996, 47: 233S-241S.

（本文编辑：唐颖馨）