



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109999030 A

(43)申请公布日 2019.07.12

(21)申请号 201910097334.8 *A61P 25/16*(2006.01)

(22)申请日 2013.07.01 *A61P 25/14*(2006.01)

(62)分案原申请数据 *A61P 27/02*(2006.01)

201380077879.3 2013.07.01

(71)申请人 贝斯迪大药厂

地址 意大利,热那亚

(72)发明人 G·里纳尔迪

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限

公司 11314

代理人 程伟 刘彬娜

(51)Int.Cl.

A61K 31/428(2006.01)

A61K 31/575(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页 附图3页

(54)发明名称

牛磺熊去氧胆酸用于治疗神经退行性疾病的用途

(57)摘要

本发明涉及牛磺熊去氧胆酸用于治疗神经退行性疾病的用途。特别地,公开用于治疗神经退行性疾病,例如ALS、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病和/或色素性视网膜炎的方法,该方法包括向患者施用牛磺熊去氧胆酸或其药学上可接受的盐。

1. 包含牛磺熊去氧胆酸或其药学上可接受的盐和至少一种生理学上可接受的赋形剂的药物组合物作为与利鲁唑的联合制剂在制备用于治疗哺乳动物中神经退行性疾病的药物中的用途,其特征在于,所述神经退行性疾病为肌萎缩性侧索硬化症,其中将所述牛磺熊去氧胆酸以至少每日1.5g的剂量施用,至少持续30周。

2. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,将所述牛磺熊去氧胆酸以每日2g的剂量施用,至少持续30周。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于所述哺乳动物是人。

4. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于将所述牛磺熊去氧胆酸或其药学上可接受的盐通过口服或肠胃外途径施用。

5. 根据权利要求4所述的用途,其特征在于将所述牛磺熊去氧胆酸或其药学上可接受的盐通过口服途径施用。

6. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于将所述牛磺熊去氧胆酸至少每日施用两次。

7. 根据权利要求6所述的用途,其特征在于将所述牛磺熊去氧胆酸以1g的剂量每日施用两次。

8. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于将所述牛磺熊去氧胆酸施用持续至少54周。

9. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于将所述牛磺熊去氧胆酸或其药学上可接受的盐施用至传统的肌萎缩性侧索硬化症治疗难治的患者。

10. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于将所述牛磺熊去氧胆酸或其药学上可接受的盐在基于利鲁唑的治疗之后施用。

11. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于将所述牛磺熊去氧胆酸或其药学上可接受的盐与利鲁唑同时、分别或依次施用。

牛磺熊去氧胆酸用于治疗神经退行性疾病的用途

[0001] 本申请是申请号为201380077879.3,申请日为2013年7月1日,发明名称为“牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)用于治疗神经退行性疾病的用途”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明的目的是TUDCA或其药学上可接受的盐在治疗神经退行性疾病,例如ALS、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病和/或色素性视网膜炎中的用途。这种治疗的接受者优选是人。

背景技术

[0003] 肌萎缩性侧索硬化症(ALS)是一种迅速进行性的和致命的神经退行性病症,其特征在于中枢神经系统的上和下运动神经元的损失(1)。脊髓前角和脑干中的下运动神经元的退化导致进行性肌萎缩,并因呼吸衰竭最终导致在几年内死亡。一些复杂的生化和调控通路可能参与ALS的发病(2)。这些不同的通路彼此相互作用,最终导致受控的细胞死亡或细胞凋亡,其被认为是许多神经退行性疾病(包括ALS)的共同促进因子(3、4)。此外,最近的证据提示线粒体功能障碍在这种必然且迅速致命的疾病的发病中的作用(5、6)。

[0004] 在ALS研究中,可能逆转失能进展的疾病改变疗法(disease modifying therapy)的开发具有最高的优先级。迄今为止,只有利鲁唑(一种抑制谷氨酸释放的药物)显示了适度的疾病改变效果,因为在18个月的治疗后利鲁唑将生存期延长三个月,尽管如果有针对机能恶化的任何作用也是很小的(7)。不幸的是,在阻止或显著减缓ALS的退化进程中,这种方法尚未被证明是令人满意的(8、9)。

[0005] 牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)是亲水性胆汁酸,其通常在人肝脏中通过将牛磺酸轭合至熊去氧胆酸以非常低的水平内源地产生。通常将这种物质用作胆汁酸替代疗法用于治疗一些慢性胆汁淤积性肝病,以溶解胆结石,并作为胆结石形成的预防剂(10)。TUDCA增加胆汁的胆固醇溶解活性,此外拥有多种辅助功能,包括通过不同机制抑制线粒体相关的细胞凋亡(11)。还已知TUDCA具有细胞保护和抗细胞凋亡作用(12、13)。在亨廷顿病的转基因动物模型中和在中风动物模型中,TUDCA是有效的神经保护药物(20、21)。在帕金森病的大鼠模型中,TUDCA改善黑质移植物的存活和功能(22)。最近,已经证明在大鼠脊髓损伤后,TUDCA保护其免受二次伤害(23)。可以将熊去氧胆酸(ursodesossicollic acid)的治疗效果归因于成功地将TUDCA递送至中枢神经系统(24),及其多种细胞保护作用。

[0006] 在最近的出版物中,在ALS患者中使用交叉、随机、安慰剂对照设计,测试口服可溶的熊去氧胆酸处方持续三个月(19)。相比于安慰剂,在治疗组中观察到恶化率的非显著的34%的相对减缓。

[0007] 因此,需要改进的治疗,其将阻止或显著减缓神经退行性的进程,并且被患者良好地耐受。

发明内容

[0008] 现已出人意料地发现,向传统治疗难治的患者施用TUDCA对于治疗神经退行性疾病特别有效,特别是对于治疗ALS,因为其显著减缓疾病的进展,因而改善患者的生活质量。

[0009] 因此,本发明的目的是TUDCA或其药学上可接受的盐在治疗神经退行性疾病,例如ALS、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病和/或色素性视网膜炎中的用途。

[0010] 更优选地,所述神经退行性疾病为肌萎缩性侧索硬化症。

[0011] 如本文所使用,术语“治疗神经退行性疾病”是指阻止或显著减缓这种神经退行性疾病的进展。

[0012] 根据本发明的实施方案,将TUDCA或其药学上可接受的盐施用至哺乳动物,优选施用至人。

[0013] 对于TUDCA或其药学上可接受的盐的合适的施用途径包括口服途径或肠胃外途径,优选口服途径。

[0014] 根据另一个实施方案,将TUDCA或其药学上可接受的盐施用至传统治疗难治的患者,所述传统治疗例如基于利鲁唑的ALS治疗。

[0015] 根据另一个实施方案,在传统治疗之后施用TUDCA或其药学上可接受的盐,所述传统治疗例如基于利鲁唑的ALS治疗。

[0016] 根据另一个实施方案,将TUDCA或其药学上可接受的盐与传统治疗组合施用,所述传统治疗例如基于利鲁唑的ALS治疗(含或不含维生素E)。

[0017] 根据另一个实施方案,将TUDCA或其药学上可接受的盐以至少每日1.5g的剂量施用,优选以每日约2g的剂量施用。

[0018] 根据另一个实施方案,将TUDCA或其药学上可接受的盐至少每日施用两次,更优选以1g的剂量每日施用两次。

[0019] 根据另一个实施方案,将TUDCA施用持续至少30周,优选持续至少54周。

[0020] 本发明另外的目的是包含TUDCA或其药学上可接受的盐和至少一种生理学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于治疗神经退行性疾病,例如ALS、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病和/或色素性视网膜炎的用途。

[0021] 根据一个实施方案,将本发明的药物组合物作为与利鲁唑的联合制剂施用,用于同时、分别或依次使用。

附图说明

[0022] 图1研究流程图和患者的安排。

[0023] 图2A和图2B在使用安慰剂(空心柱, n=17) 或TUDCA(牛磺熊去氧胆酸, 灰色柱, n=17) 的54周治疗结束时, ALSFRS-R得分的基线调整绝对值(图2A) 和基线调整百分比变化(图2B)。数据显示为全分析集的平均值和95%置信区间。p值是指组间差异的统计显著性。

[0024] 图3在两个组(安慰剂患者和TUDCA患者)中生存概率的Kaplan-Meier估计(P=0.092; 对数秩检验)。

[0025] 图4线性回归分析:TUDCA患者(黑色圆圈, 斜率=-0.388) 和安慰剂患者(白色圆圈, 斜率=-0.262) 的ALSFFRS-R平均得分和时间(周)之间的关系。

具体实施方式

[0026] 实验部分

[0027] 本临床研究旨在评价当将TUDCA加入至利鲁唑时，TUDCA在ALS患者中的疾病改变作用。

[0028] 研究人群

[0029] 符合条件的患者年龄在18-75岁，且具有如修订的El Escorial标准(the revised El Escorial criteria) (14)所定义的临床上拟诊的(probable)或确诊的ALS疾病，在研究开始时具有小于12个月的病程。患者需要具有等于或大于预测值的75%的用力肺活量(FVC)，具有使用利鲁唑和维生素E的稳定的治疗方案至少3个月，并且具有在过去3个月期间疾病进展的证据。这些入选标准是旨在招募没有严重失能的患者，其病情进展可以被有效地监控。

[0030] 不适合本研究的患者为之前接受过气管造口术或胆囊切除术的那些患者，有运动或感觉神经传导阻滞的迹象、有痴呆、患有活动性消化性溃疡或活动性恶性肿瘤的那些患者。也排除孕妇和哺乳母亲，或者有生育的可能性，但未采取有效的节育措施的女性。

[0031] 所有符合条件的患者作出书面知情同意以参与这项研究，所述研究已被医院伦理委员会批准。

[0032] 研究设计

[0033] 这项研究是II期、多中心(3个意大利中心)、随机(1:1)、双盲、安慰剂对照、平行组研究。在用稳定的利鲁唑(50mg每日两次)和维生素E(300mg每日四次)治疗的12周磨合期后，研究治疗的研究持续时间为54周，使用安慰剂或TUDCA(1g每日两次口服)。通过生成对研究者和统计人员保密的随机列表独立地进行随机分组。

[0034] 在12周的磨合观察期期间跟踪所有患者，在其间他们经历了两次面对面访问(in-person visit)，以评估合并用药、不良事件的发生、对利鲁唑和维生素E治疗的依从性以及失能的程度(ALSFRS-R)。在磨合阶段结束时，符合条件的患者进入54周的随机分组治疗期，其中每6周进行面对面访问。在随机分组和在每次随访中，采集用于常规检查的血液样品，进行以下的评估：使用ALSFRS-R量表评估身体机能和患者的失能的进展(15)、合并用药的使用、不良事件的发生、以及对治疗的依从性。此外，在随机分组、在第24周和在治疗期结束时，进行以下的评估：神经学体格检查、呼吸功能(FVC)、肌肉力量(MRC量表)(16)、以及生活质量(SF-36问卷)(17)。通过在每次访问中进行的不良事件监控(安全性问卷和患者的自发呈报)、生命体征和用于全血细胞计数的实验室测试数据的评估、基础化学专家组(panel)、肝功能测试和肌酸激酶(CK)来评估安全性。

[0035] 主要研究终点为在研究结束时ALSFRS-R的治疗间比较。研究假设是使用TUDCA的治疗在减少或延缓ALS患者中的临床疾病活动性方面优于使用安慰剂的治疗。这被作为先导性研究，以获得TUDCA作为同时服用利鲁唑和维生素E的ALS患者中的补充治疗的可能治疗效果的初步信息。因此，没有进行基于预期结果的样本量估计。

[0036] 对全分析组用意向性治疗(intention-to-treat)设计进行分析，所述全分析组包括在随机分组后接受至少一个剂量的研究药物，并且具有至少一次主要疗效评估的全部随机分组的患者，不考虑违反协议的可能。在研究结束时，使用末次观察结转估算法(last observation carried forward imputation method)以替换提前退出研究的患者所造成

的缺失的值。

[0037] 次要疗效结果包括以下的治疗间比较:a) 响应者患者 (responder patient) 的比率, 所述响应者患者定义为在治疗期间ALSFRS-R斜率相比于基线显示出至少15%的改善的所有受试者;b) 治疗结束时的FCV;c) 随访期间的生存时间;d) 治疗结束时SF-36的身体组成总结 (PCS) 和精神组成总结 (MCS) 得分;e) 在研究结束时左右肌肉群的MRC得分。

[0038] 在连续变量的情况下通过方差分析, 以及在离散变量的情况下通过卡方检验, 评估两个随机组之间在基线处的临床特征和疗效变量的一致性。在研究结束时, 利用协方差分析 (调节基线值和中心作用), 比较两个随机组之间的全部疗效终点。此外, 使用基线值经调节的协方差分析以比较一些疗效终点的变化对基线 (changes vs. baseline)。使用性别和ALS发病时的年龄作为协变量, 通过Kaplan-Meier生存分析和Cox比例风险模型比较治疗之间的存活时间。

[0039] 在整个研究中将统计显著性的水平保持在0.05, 并且报告的全部结果都有双侧p值。以平均值±SD或以平均值和95%置信区间 (CI) (连续变量) 或以绝对值 (n) 和相对频数 (类别变量) 显示数据。

[0040] 结果

[0041] 将总共34位患者随机分组, 其中17位为安慰剂组, 17位为TUDCA治疗组 (图1)。随机分组处理的34位患者中, 有五位未包括在意向性治疗 (ITT) 人群中, 因为他们在访问2之前退出。全分析组包括29位随机分组的患者, 其中四位在研究期间去世 (图1)。在两个处理组中, 患者的基线特征相似 (表1)。

[0042] 表1.

[0043]

	安慰剂 (n=17)	TUDCA (n=17)	p 值
年龄 (年)	58.8±12.1	54.9±11.9	0.3505
性别			
男性	10 (58.8)	11 (64.7)	0.7242
女性	7 (41.2)	6 (35.3)	
ALSFRS-R 量表	38.4±6.4	38.7±4.9	0.8870
FVC (%)	96.1±7.9	94.9±12.2	0.7358
SF-36 问卷			
PCS	38.0±7.0	39.3±9.9	0.695
MCS	45.4±13.0	50.9±11.8	0.263
MRC 量表			
右侧肌肉群	56.9±7.6	58.2±3.9	0.626
左侧肌肉群	54.9±9.0	55.6±8.9	0.851

[0044] 缩写:

[0045] ALSFRS-R:修订的肌萎缩性侧索硬化症功能评分量表;FVC:用力肺活量;SF-36:简表36;PCS:身体组成总结;MCS:精神组成总结;MRC:医学研究委员会。

[0046] 在随机分组时,研究人群的人口统计学和临床特征。对于随机分至安慰剂组的患者和随机分至牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)组的那些患者,以平均值±SD或以绝对值(n)和相对百分数(%)显示数据。p值是指组间差异的统计学显著性。

[0047] 治疗在所有患者中耐受良好,没有报告不良事件。实验室参数与基线访问获得的值一致。在两个处理组中,没有观察到实验室参数中显著的平均变化。

[0048] 主要疗效评估

[0049] 在研究结束时,TUDCA治疗的患者的基线调整的绝对ALSFRS-R得分明显高于安慰剂治疗的患者[平均值和95%CI:23.3(19.9至26.6)对比于16.3(12.9至19.7)](p=0.007;图2A和图2B)。在治疗期至研究结束期间,基线ALSFRS-R逐渐下降,但是在TUDCA下比在安慰剂下具有显著更少程度的下降[平均下降百分比和95%CI:53.0(62.3至43.7)对比于36.8(45.8至27.9)](p=0.016)。

[0050] 次要疗效评估

[0051] 响应者患者比率在TUDCA下(87%)显著高于安慰剂(43%)(p=0.021)。在处理组之间,其他次要结果没有显著差异(表2)。

[0052] 表2

[0053]

	安慰剂 (基线)	安慰剂 (54 周)	TUDCA (基线)	TUDCA (54 周)	p-值
FVC (%)	96.1 (90.0-102.2)	87.7 (80.9-95.3)	94.9 (86.8-101.4)	89.1 (81.4-96.7)	0.778
SF-36 问卷					
PCS	38.0 (33.8-42.2)	35.0 (30.4-39.6)	39.3 (33.3-45.3)	34.8 (30.2-39.4)	0.951
MCS	45.4 (37.5-53.2)	42.3 (35.5-49.2)	50.9 (43.8-58.1)	49.0 (42.1-55.8)	0.173
MRC 量表					
右侧肌 肉群	56.91 (51.8-62.0)	47.0 (35.6-58.5)	58.2 (55.6-60.8)	49.2 (44.9-53.4)	0.695
左侧肌 肉群	54.9 (48.8-61.0)	43.7 (32.9-54.6)	55.6 (49.6-61.6)	47.0 (41.6-52.4)	0.553

[0054] 缩写:

[0055] FVC:用力肺活量;SF-36:简表36;PCS:身体组成总结;MCS:精神组成总结;MRC:医

学研究委员会。

[0056] 测量次要结果,对于随机分至安慰剂组的患者和随机分至牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)组的那些患者,以相对百分数(%)或基线调整的平均值和95%置信区间显示数据。p值是指组间差异的统计学显著性。

[0057] 观察期间内死亡的累积发生率(中位随访66周)在安慰剂组中(3位去世,18%的患者)比在TUDCA组中(1位去世,6%的患者)倾向于更高(图3)。因此,在TUDCA治疗下平均存活时间更长(平均值和95%CI:65.7周(65.2至66.3)对比于用安慰剂61.1周(55.3至66.9))。

[0058] 在研究期结束时(54周),TUDCA组中的ALSFRS-R平均得分相当于安慰剂组在第36周达到的平均值,即提早18周(图4)。两条回归线的斜率是不同的(TUDCA组为-0.262,安慰剂组为-0.388;p<0.01)。

[0059] 讨论

[0060] 这项研究显示,使用处方剂量的TUDCA一年的治疗与ALS患者中较慢的功能恶化有关系。这种疾病改变作用对于利鲁唑的作用是补充,因为两个处理组都接受利鲁唑和维生素E治疗。在持续一年的研究期结束时(54周),TUDCA组的患者在ALSFRS-R中得23分,与安慰剂组在第36周得到的平均值一致。这表明,一年的TUDCA治疗可以减缓ALS的恶化达18周。观察到的进展趋势进一步表明,更长的治疗持续时间可以产生更大的组间差异。与此一致,在TUDCA组中“响应者”患者的数量显著更高。

[0061] 其他次要终点的非显著性结果可能取决于这项前导性研究的小的样本量。固然,在TUDCA治疗的患者中观察到肺功能的更少的下降,表明治疗对于呼吸系统损害的可能的积极影响。已知病程期间逐渐减小的FVC与患者的不良预后相关(18)。此外,TUDCA治疗与肌肉力量和生活质量的不那么明显的恶化有关系。最后,在TUDCA组中观察到更低死亡率的趋势。目前尚不清楚,在未来更大的研究中这些测量是否将证明是显著的。

[0062] 所有患者对治疗耐受良好。除了ALS预期的并发症,例如呼吸困难和吞咽困难,没有记录到可能归因于研究药物或安慰剂的不良事件;此外,在研究期间生命体征的值和实验室值是稳定的。这项研究的结果耐人寻味,因为它们显示TUDCA发挥的疾病改变作用对于利鲁唑的作用是补充,表明可以使用多于一种化合物以减缓ALS中的疾病进展。在本试验中使用的TUDCA剂量(每日2g)高于通常建议用于治疗肝脏疾病的剂量(每日500至700mg)。然而,考虑到其被良好耐受,我们不排除可以使用甚至更高的口服剂量或者TUDCA的静脉内递送。

[0063] 参考文献列表:

[0064] (1) Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998Apr;24(2):104-17.

[0065] (2) Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001May 31;344(22):1688-700.

[0066] (3) Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007Jun 16;369(9578):2031-41.

[0067] (4) Sathasivam S, Shaw PJ. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis--what is the evidence? *Lancet Neurol* 2005Aug;4(8):500-9.

- [0068] (5) Caroppi P, Sinibaldi F, Fiorucci L, Santucci R. Apoptosis and human diseases: mitochondrion damage and lethal role of released cytochrome C as proapoptotic protein. *Curr Med Chem* 2009;16(31):4058-65.
- [0069] (6) Rizzardini M, Lupi M, Bernasconi S, Mangolini A, Cantoni L. Mitochondrial dysfunction and death in motor neurons exposed to the glutathione-depleting agent ethacrynic acid. *J Neurol Sci* 2003 Mar 15;207(1-2):51-8.
- [0070] (7) Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 1996 May 25;347(9013):1425-31.
- [0071] (8) Leigh PN, Swash M, Iwasaki Y, Ludolph A, Meininger V, Miller RG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a consensus viewpoint on designing and implementing a clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004 Jun;5(2):84-98.
- [0072] (9) Ludolph AC, Brettschneider J, Weishaupt JH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2012 Oct;25(5):530-5.
- [0073] (10) Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999 Dec 13;159(22):2647-58.
- [0074] (11) Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ, Rodrigues CM. The role of p53 in apoptosis. *Discov Med* 2010 Feb;9(45):145-52.
- [0075] (12) Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues CM. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009 Sep;50(9):1721-34.
- [0076] (13) Jain K. *The Handbook of Neuroprotection*. New York: Springer; 2011.
- [0077] (14) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000 Dec;1(5):293-9.
- [0078] (15) Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci* 1999 Oct 31;169(1-2):13-21.
- [0079] (16) Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45. Her Majesty's Stationery Office ed. London: 1981.
- [0080] (17) Jenkinson C, Hobart J, Chandola T, Fitzpatrick R, Peto V, Swash M. Use of the short form health survey (SF-36) in patients with amyotrophic lateral sclerosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions. *J Neurol* 2002 Feb;249(2):178-83.
- [0081] (18) Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an

indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Mar;77(3):390-2.

[0082] (19) Min JH, Hong YH, Sung JJ, Kim SM, Lee JB, Lee KW. Oral solubilized ursodeoxycholic acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized cross-over trial. *J Korean Med Sci* 2012 Feb;27(2):200-6.

[0083] (20) Keene CD, Rodrigues CM, Eich T, Chhabra MS, Steer CJ, Low WC. Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid, is neuroprotective in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Aug 6;99(16):10671-6.

[0084] (21) Rodrigues CM, Sola S, Nan Z, Castro RE, Ribeiro PS, Low WC, et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 May 13;100(10):6087-92.

[0085] (22) Duan WM, Rodrigues CM, Zhao LR, Steer CJ, Low WC. Tauroursodeoxycholic acid improves the survival and function of nigral transplants in a rat model of Parkinson's disease. *Cell Transplant* 2002;11(3):195-205.

[0086] (23) Macedo B, Batista AR, Ferreira N, Almeida MR, Saraiva MJ. Anti-apoptotic treatment reduces transthyretin deposition in a transgenic mouse model of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta* 2008 Sep;1782(9):517-22.

[0087] (24) Parry GJ, Rodrigues CM, Aranha MM, Hilbert SJ, Davey C, Kelkar P, et al. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic Acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010 Jan;33(1):17-21.

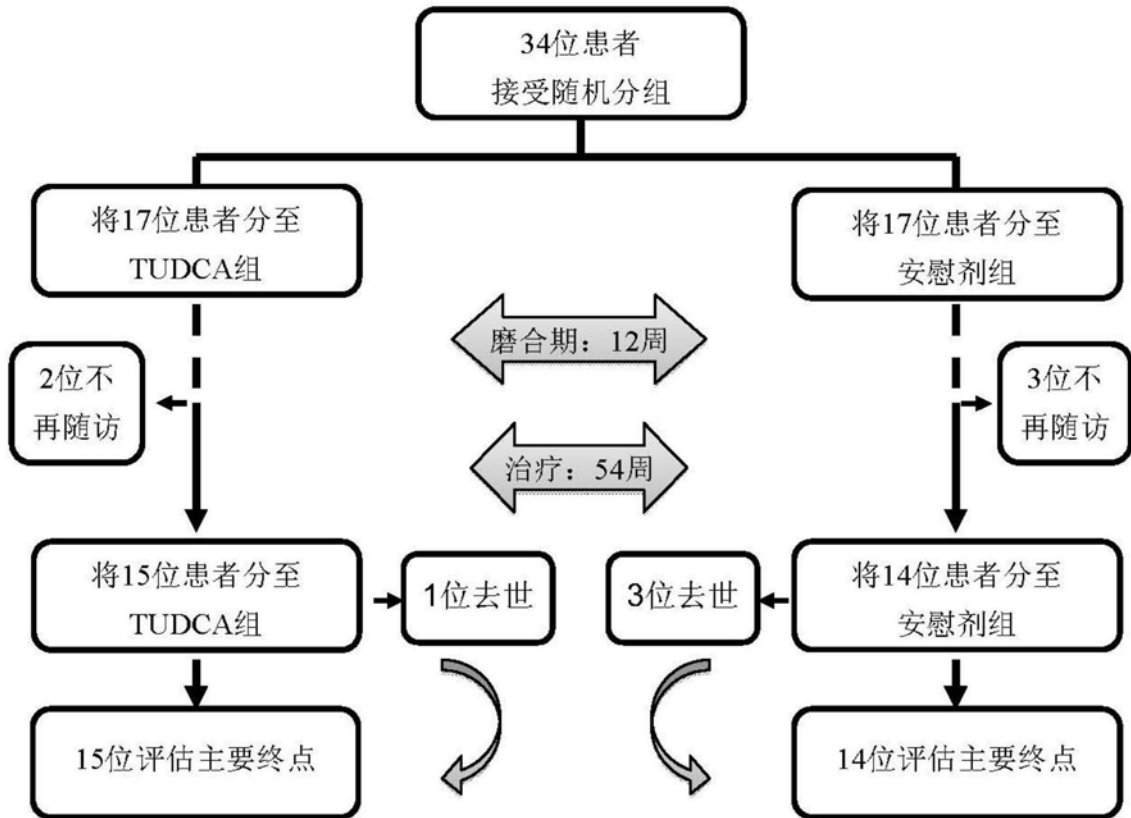


图1

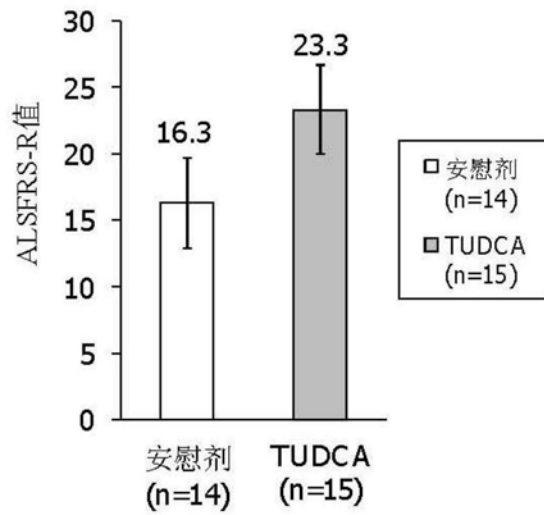


图2A

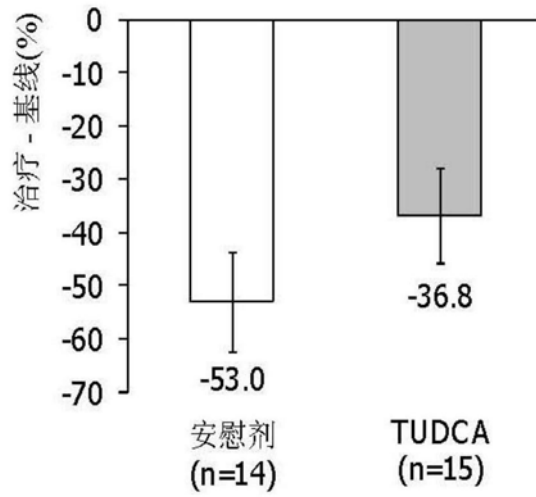


图2B

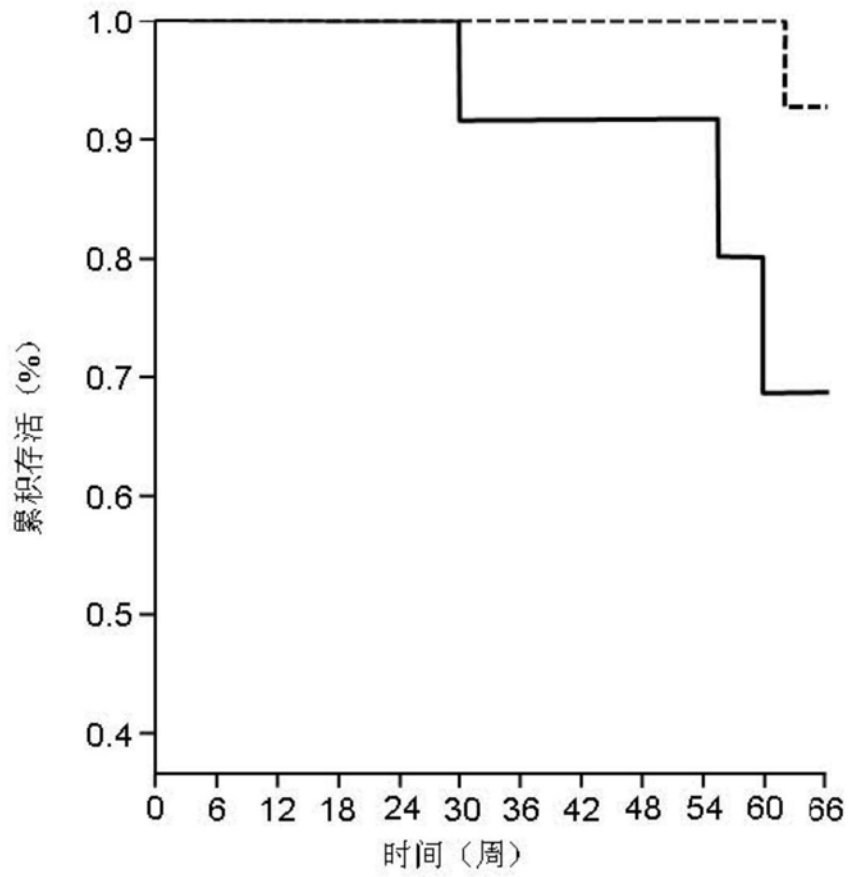


图3

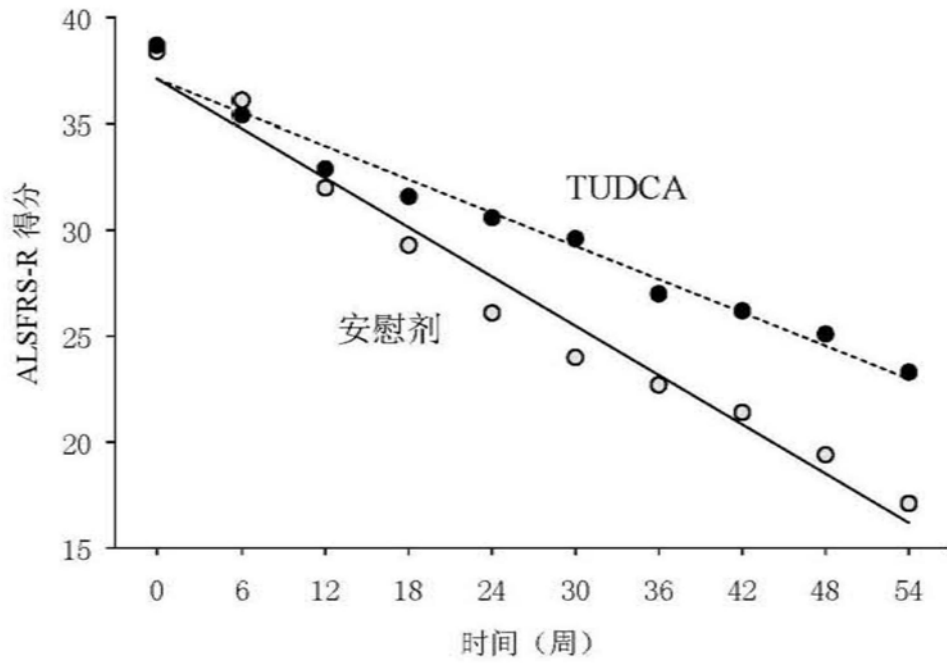


图4