

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)12-0001-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.12.001



利马前列素治疗退行性腰椎管狭窄症有效性与安全性评价*

张 田, 赵紫楠, 李 婷, 张淼淼, 张 欣, 熊东川, 金鹏飞[△]

(北京医院<国家老年医学中心>药学部·老年疾病国家临床医学研究中心·国家卫生健康委老年医学重点实验室·
中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

摘要:目的 评价利马前列素治疗退行性腰椎管狭窄症(DLSS)的有效性与安全性。方法 检索国内外公开发表的药理学研究、随机对照试验(RCT)、系统评价/Meta分析、真实世界研究、病例报告及指南,收集利马前列素治疗DLSS的相关文献,综合分析其药理学机制、药物代谢(简称药代)动力学特征、临床有效性、安全性及特殊人群用药数据,并提出临床建议。结果 利马前列素通过激活前列腺素受体、升高环磷酸腺苷水平,实现血管扩张、增加神经组织血流量;同时抑制血小板聚集、增强红细胞变形能力、改善血液流变学,并具有神经保护及抗炎作用。药代动力学研究显示其口服吸收迅速(平均达峰时间0.4~0.5 h),消除半衰期短(0.45~1.64 h),不受CYP450酶影响,且产生稳定,暴露量可预测。该药在改善DLSS患者下肢麻木、步行距离、生活质量及Oswestry功能障碍指数方面具有优势,疗效与普瑞巴林相当,联合治疗时具有协同作用。安全性方面,该药总体耐受良好,常见不良反应为轻度、可逆的血管扩张症状和胃肠道反应;真实世界研究提示用药后出血风险有所增加[$IRR = 1.47, 95\%CI(1.43, 1.50)$],尤其在用药初期[$IRR = 2.11, 95\%CI(2.03, 2.18)$];此外,还需关注肝功能异常、皮肤反应、对糖尿病肾病患者的潜在肾功能影响及特殊人群用药管理。结论 利马前列素是治疗DLSS有效且整体安全性可控的药物,临床应用需结合循证证据与患者个体情况。

关键词: 利马前列素;退行性腰椎管狭窄症;循证医学;有效性;安全性

Evaluation of the Efficacy and Safety of Limaprost in the Treatment of Degenerative Lumbar Spinal Stenosis

ZHANG Tian, ZHAO Zinan, LI Ting, ZHANG Miaomiao, ZHANG Xin, XIONG Dongchuan, JIN Pengfei[△]

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center for Gerontology·National Clinical Research Center for Gerontology·The Key Laboratory of Geriatrics of NHC·Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of limaprost in the treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (DLSS). **Methods** Published pharmacological studies, randomized controlled trials (RCTs), systematic reviews / Meta-analyses, real-world studies, case reports, and guidelines were retrieved. Relevant literatures on limaprost in the treatment of DLSS were collected, and its pharmacological mechanism, pharmacokinetic characteristics, clinical efficacy, safety, and medication data in special populations were comprehensively analyzed, followed by clinical recommendations. **Results** Through activation of prostaglandin receptors and elevation of cyclic adenosine monophosphate levels, vasodilation achieved and blood flow to neural tissues increased by limaprost; meanwhile, platelet aggregation was inhibited, erythrocyte deformability was enhanced, hemorheology was improved, and neuroprotective and anti-inflammatory effects were also demonstrated. Pharmacokinetic studies showed that oral absorption was rapid (mean time to peak, 0.4 - 0.5 h), the elimination half-life was short (0.45 - 1.64 h), no influence from CYP450 enzymes was observed, production was stable, and exposure was predictable. The drug was shown to have advantages in improving lower limb numbness, walking distance, quality of life, and Oswestry Disability Index in DLSS patients, with efficacy comparable to that of pregabalin, and synergistic effects were observed when used in combination therapy. Regarding safety, the drug was generally well tolerated, and common adverse reactions were mild, reversible vasodilatory symptoms and gastrointestinal reactions. Real-world studies indicated that the risk of bleeding after medication increased [$IRR = 1.47, 95\%CI(1.43, 1.50)$], especially in the early treatment period [$IRR = 2.11, 95\%CI(2.03, 2.18)$]. In addition, attention was required for abnormal liver function, skin reactions, potential renal effects in patients with diabetic nephropathy, and medication management in special populations. **Conclusion** Limaprost is effective in the treatment of DLSS with generally controllable safety. Clinical application should integrate evidence-based data with individual patient conditions.

Key words: limaprost; degenerative lumbar spinal stenosis; evidence-based medicine; efficacy; safety

*基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心立项课题[WKZX2023CX210007];中国医药教育协会研究专项课题。

第一作者:张田,女,硕士,主管药师,研究方向为循证药学,(电子信箱)15201008872@163.com。

[△]通信作者:金鹏飞,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学、药物分析,(电子信箱)j790101@163.com。

腰椎管狭窄症(LSS)是指因多种病因导致腰椎管腔绝对或相对狭窄,进而刺激或压迫马尾神经与神经根,从而引发相应神经功能障碍的一类疾病^[1]。其中,退行性腰椎管狭窄症(DLSS)是最主要的类型,其临床特征包括腰痛、腿痛及典型的神经源性间歇性跛行等^[2]。该疾病具有显著的年龄相关性。全球研究显示,LSS在普通人群中患病率约为11%,而在60岁以上人群中可达19%^[3];19%~47%的美国60岁以上老年人存在椎管狭窄的影像学改变^[4];日本普通人群中DLSS患病率约为10%^[5]。从疾病负担来看,LSS是导致老年人疼痛与功能障碍的主要病因之一,也是65岁以上人群接受脊柱手术的首要原因^[6]。据估计,全球每年约1.02亿人被诊断为椎管狭窄^[7]。我国目前尚缺乏大规模、全国性的DLSS流行病学调查数据,现有文献提示其患病率为3.9%~11.0%^[8]。随着社会人口老龄化程度的持续加深,中国LSS的疾病负担可能进一步加重。DLSS的治疗遵循阶梯化与个体化原则,非手术治疗是大部分患者的初始选择。传统的药物治疗方案主要包括非甾体抗炎药(NSAID)、镇痛药、肌肉松弛剂及神经病理性疼痛治疗药物(如普瑞巴林)等。然而,这些药物多侧重于缓解疼痛症状,对神经组织受压后导致的局部微循环障碍、缺血缺氧及继发性神经炎症缺乏特异性的靶向治疗作用。利马前列素作为一种具有口服活性的人工合成前列腺素E₁(PGE₁)衍生物,可通过扩张血管及增加神经组织血流量、改善血液流变学及潜在的神经保护与抗炎作用等多重机制,协同改善病变区域微循环,从而有针对性地缓解DLSS的缺血性症状^[9]。该药物用于改善血栓闭塞性脉管炎和LSS引起的缺血性症状,已被《日本骨科协会腰椎管狭窄诊疗指南》^[10]和《北美脊柱外科学会循证医学临床指南》^[11]等国际权威指南推荐使用。2023年3月,利马前列素片获批在中国上市,用于改善DLSS引起的症状,填补了国内该领域有效化学药物的空白,并被《退行性腰椎管狭窄症诊疗专家共识》^[8]列为重要治疗选择。利马前列素在中国临床的应用逐渐增多,因此,亟须对其有效性、安全性及用药管理的循证医学证据进行系统性梳理与整合。为此,本研究中立足药学工作者视角,通过对现有药理学、药物代谢(简称药代)动力学、临床疗效研究、安全性数据及特殊人群用药证据进行全方位述评,旨在为临床提供科学、系统的用药参考,推动利马前列素在DLSS治疗中的规范、安全与精准应用。现报道如下。

1 药理学与药代动力学

1.1 药理作用机制

扩张血管和增加神经组织血流量:利马前列素核心的作用机制为扩张血管和增加神经组织血流量,药

物通过激活血管平滑肌细胞上的前列腺素(PG)受体[主要为前列环素(IP)受体和部分前列腺素E(EP)受体],进而刺激腺苷酸环化酶,使细胞内第二信使环磷酸腺苷(cAMP)水平显著升高,导致血管平滑肌松弛,产生强效的血管扩张效应^[12]。在DLSS的病理环境下,受压的神经根和马尾神经区域处于慢性缺血状态。利马前列素的血管扩张作用能直接增加这些区域的血液灌注,有效缓解神经组织的缺血缺氧,这是其改善下肢疼痛、麻木和间歇性跛行等临床症状的首要机制^[13]。研究表明,其扩血管作用不依赖于腰部交感神经系统,可直接作用于血管^[12]。

改善血液流变学:除直接扩张血管外,利马前列素还能显著改善血液流变学性质。通过升高血小板内cAMP水平,显著抑制血小板的聚集和粘附,其活性是天然PGE₁的10倍以上^[12]。同时,该药可增强红细胞的变形能力,降低血液黏稠度,并抑制血栓素A₂的生成^[14-15]。三者协同作用,共同降低外周循环阻力,显著改善了病变区域的微循环血流动力学,为神经功能的恢复创造了有利的微环境。

潜在的神经保护与抗炎作用:有研究提示,利马前列素的获益可能超越单纯的血流动力学改善,被认为具有直接的神经保护与抗炎效应,其作用包括抑制兴奋性氨基酸的神经毒性,并减少炎性介质[如肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白细胞介素(IL-1 β)]的产生与释放^[16]。同时,利马前列素可减轻模型大鼠神经炎症和缓解其神经病理性疼痛^[17]。

1.2 药代动力学特征

利马前列素克服了天然PG口服无效的缺陷,具有优良的药代动力学特性,支持其作为口服药物的临床应用。

吸收方面,利马前列素口服后能有效抵抗消化道酶的降解,被迅速吸收并进入血液循环。多项在不同人群(如日本、韩国和中国健康志愿者)中进行的研究均证实,单次口服5 μ g利马前列素后,平均达峰时间($t_{\max}$)为0.4~0.5 h,峰浓度($C_{\max}$)为1.26~2.56 pg/mL,表明其起效迅速^[18-20]。利马前列素在体内分布广泛,其血浆蛋白结合率达95.8%,主要与白蛋白结合^[20]。

代谢与排泄方面,现有证据表明利马前列素在体内的代谢途径独特。体外研究证实,其不受常见的CYP P450酶(包括CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6)基因多态性的影响^[18]。这一特性显著减少了利马前列素与经这些主流CYP酶代谢的药物发生药代动力学相互作用的风险,提升了联合用药的安全性。该药物在体内清除迅速,消除半衰期($t_{1/2}$)较短,为0.45~1.64 h^[18-20],多次给药后体内无显著蓄积。口服给药后72 h内,约30%的给药剂量经尿液排出,约70%

经粪便排出^[18]。

个体差异方面,中国研究数据显示,在单次给药和多次给药之间,利马前列素的主要药代动力学参数[如 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $C_{\max}$ 和药时曲线下面积(AUC)]均无显著差异^[20],表明利马前列素在临床应用中产生稳定、暴露量可预测,为其疗效和安全性的一致性提供了保障。

2 临床有效性证据

2.1 随机对照试验(RCT)证据

RCT是评价干预措施有效性的金标准。MATSUDAIRA等^[21]的多中心RTC中纳入伴有神经源性跛行和马尾神经受压症状的LSS患者79例,随机分为利马前列素组和NSAID组。结果表明,利马前列素组患者治疗8周后的健康调查量表36(SF-36)生活质量量表的多个维度(包括躯体功能、角色躯体、躯体疼痛等)均显著优于NSAID组。更重要的是,利马前列素在改善腿部麻木症状、神经源性跛行距离及患者主观改善度方面均表现出显著优势。

KIM等^[22]的前瞻性、双盲、双模拟RCT采用非劣效性设计,比较了利马前列素、普瑞巴林及联合用药的疗效。结果显示,利马前列素组患者治疗8周后的Oswestry功能障碍指数(ODI)改善情况与其他两组相当。3组患者在ODI、腿部疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分及欧洲五维健康量表(EQ-5D)生活质量评分方面均显示出显著改善,但组间无统计学差异,提示联合用药并未提供额外的症状缓解优势。这一发现与PARK等^[23]的最新研究结论一致,该研究纳入222例DLSS患者,经6周治疗后,利马前列素与普瑞巴林在改善疼痛、功能障碍和生活质量方面效果相当。

2.2 系统评价与Meta分析证据

CHEN等^[24]进行的网状Meta分析纳入12项RCT,共1194例患者,综合比较了多种保守治疗方案的相对疗效。结果显示,在改善日本骨科协会(JOA)评分方面,利马前列素和传统中药显著优于其他方案;在降低ODI方面,利马前列素和降钙素效果更突出;在腿部疼痛VAS评分方面,传统中药和物理治疗效果较优,利马前列素则与镇痛药物效果相当;在改善EQ-5D生活质量方面,利马前列素联合镇痛药物效果最佳。综合分析表明,利马前列素在改善DLSS患者功能状态和生活质量方面具有相对优势,尤其在JOA评分和ODI方面可能优于其他保守治疗方案。

2.3 联合治疗策略的探索与证据

临床实践中,联合用药是常见策略。ONDA等^[16]探讨了利马前列素与NSAID联合治疗的协同作用。该多中心前瞻性RCT研究将DLSS患者分为利马前列素组、NSAID组和联合治疗组,治疗6周后评估疗效。结果显

示,3种治疗方案均能显著改善神经根性疼痛,其中联合治疗显示出更显著的改善效果。值得注意的是,利马前列素单药对腰背痛改善有限,而联合治疗在腰背痛和Roland-Morris残疾问卷评分方面的改善显著优于利马前列素单药。研究提示,对于伴有明显腰背痛的DLSS患者,利马前列素与NSAID的联合使用可能提供更全面的症状控制。

EGUCHI等^[25]探索了利马前列素与Neurotrophin的联合疗效。结果显示,联合用药在改善步行速度方面产生了显著的附加效应,优于单药治疗,即利马前列素单药在改善腿部疼痛VAS评分和生活质量方面表现突出,而Neurotrophin可显著改善腰痛和步行参数。

2.4 合并症人群应用证据

合并骨质疏松应用证据:在合并骨质疏松的DLSS患者中,KANCHIKU等^[26]的交叉设计研究结果显示,依降钙素在改善臀腿疼痛和麻木方面效果显著,而利马前列素则在改善行走功能方面表现更优。提示对利马前列素治疗6~8周反应欠佳的患者,可考虑联用依降钙素。这一策略特别适合骨质疏松并DLSS的老年患者群体,体现了精准医疗的理念。

术后应用证据:药物治疗在DLSS管理中的角色是长期的,甚至延伸至术后。KASUKAWA等^[27]研究发现,术后21个月(平均时间),23%的DLSS患者需要继续使用药物治疗疼痛或麻木症状,显著低于术前需要药物治疗的比例(43%)。在上述23%的患者中,有11%的患者选择利马前列素,仅4%的患者选择利马前列素联合普瑞巴林治疗。需要术后使用药物治疗的独立预测因素包括术前药物治疗史、较长的术后时间和术后持续性跛行。研究提示,利马前列素等药物在DLSS治疗中的角色应视为整体管理策略的一部分。LIMTHONGKUL等^[28]的RCT研究进一步明确了利马前列素在术后患者中的应用价值。虽然该研究未发现利马前列素在改善术后腿部麻木方面的优势,但其在减轻背痛方面的显著效果表明,利马前列素在特定术后症状管理中仍具有应用价值。目前领域内,关于利马前列素在术后患者中的有效性仍需更多高质量研究确认。

3 安全性证据与风险管理

3.1 出血风险

出血风险是利马前列素最值得关注的安全性特征。LEE等^[29]基于韩国国民健康保险数据库的大规模真实世界研究结果显示,在72860例使用利马前列素并发生出血事件的患者中,与未暴露期比较,利马前列素暴露期间的出血风险显著增加[$IRR = 1.47, 95\%CI(1.43, 1.50)$]。风险在用药初期最显著,用药后0~7d的风险较高[$IRR = 2.11, 95\%CI(2.03, 2.18)$]。当利马

前列素联用抗血栓药物,以及使用较高日剂量时,出血风险进一步增加。结果提示,在使用利马前列素治疗时,特别是初始阶段或以更高日剂量给药时,需进行审慎的风险效益评估。

然而,与其他影响血小板功能的药物(如抗血小板聚集药物)相比,利马前列素的出血风险相对可控。WATANABE等^[30]研究分析了1 050例接受结肠镜下息肉切除术的患者,发现在单药抗血小板治疗中,阿司匹林、噻吩吡啶类和西洛他唑用药后显著增加了术后出血风险,而利马前列素等药物用药后无该趋势。研究提示,在需要抗血小板治疗但出血风险较高的患者中,利马前列素可能相对安全。

在侵入性操作情境下,PARK等^[31]的回顾性研究纳入2 469例接受经椎间孔硬膜外类固醇注射的患者,比较了继续用药、停药和未用药3种方案的安全性。结果显示,3种方案在疼痛缓解程度、症状改善持续时间和并发症发生率方面无显著差异。值得注意的是,继续使用利马前列素等影响出血倾向的药物,并未增加硬膜外血肿或症状加重的风险。这一发现提示,在特定操作中继续使用利马前列素可能相对安全。

3.2 其他安全性证据

糖尿病肾病患者的风险特征尤为特殊。AOKI等^[32]报道了2例在服用利马前列素期间糖尿病肾病加重的病例。观察发现,短期使用利马前列素后,患者肾小球滤过率升高,但伴随滤过分数和尿蛋白排泄增加。研究表明,利马前列素可能通过影响肾脏血流动力学,促进代偿性肾小球超滤过,从而加重已有的肾损伤。这对合并糖尿病肾病的LSS患者的药物选择提出了警示。

INOUE等^[33]报道了1例罕见的由利马前列素引起的苔藓样药疹。该例88岁女性患者在服用利马前列素2个月后发现全身性鳞屑性红斑斑块。皮肤活检显示真皮乳头层致密带状淋巴细胞浸润,表皮内有坏死角质形成细胞。淋巴细胞刺激试验显示其对利马前列素有显著反应。提示临床医师需警惕此类特异性反应。

SATO等^[34]和KAWANISHI等^[35]的研究探讨了利马前列素在勃起功能障碍治疗中的应用。研究显示,利马前列素对轻度勃起功能障碍,特别是心源性勃起功能障碍有一定疗效,且不良反应较轻,主要为面部潮红,患者耐受性良好。

老年人群作为LSS的主要患病人群,其药代动力学特征显示,利马前列素在老年患者中的吸收和清除与年轻人群相似,但考虑到老年人常合并肝肾功能减退和多重用药,初始治疗时仍需谨慎。

3.3 药物相互作用风险

SUGIYAMA等^[36]报道了1例帕罗西汀与利马前列

素联用导致严重鼻出血和结膜下出血的病例。研究提示,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类药物也可能通过与利马前列素协同影响血小板功能而增加出血风险,合并精神类疾病的患者需高度警惕。

3.4 制剂稳定性管理

研究表明利马前列素在高温高湿条件下相对不稳定。如INOUE等^[37]和SEKIYA等^[38]的研究表明,通过添加 β -环糊精和选择合适的辅料(如右旋糖酐),可显著提高其化学稳定性。NAKADE等^[18]的生物等效性研究证实,改进后的防潮片剂与标准片剂生物等效,这为保证药物质量和疗效的一致性提供了技术保障。

4 特殊人群用药管理

老年患者:药代动力学研究显示无须调整剂量。但由于共病和多药合用普遍,应谨慎使用,起始治疗后加强不良反应监测。

肝肾功能不全患者:轻度者可在密切监测下使用;中重度者因缺乏安全数据且风险增加,应避免使用。

肾功能不全:轻度者可按标准剂量使用;中度者应慎用,可从较低剂量开始;重度者因缺乏数据,应避免使用或仅在严密监测下使用最低有效剂量。

妊娠与哺乳期妇女:动物实验显示利马前列素具有收缩子宫作用,故禁用于妊娠期或可能妊娠的妇女。哺乳期妇女应避免使用,如必须使用,应停止哺乳。

儿童患者:安全性未确立,无使用经验,不推荐18岁以下患者使用。

高危出血倾向患者:包括有活动性出血、消化道溃疡史、凝血功能障碍者。启用前必须严格评估获益风险。避免与高出血风险药物联用,如需联用,需极为谨慎并加强监测。

糖尿病肾病患者:虽非绝对禁忌,但需高度警惕。用药前评估基线肾功能和尿蛋白,治疗中定期监测,一旦出现肾功能恶化或蛋白尿显著增加,应考虑减量或停药。

5 临床实践建议

明确适用人群:利马前列素适用于诊断为DLSS,并以下肢麻木、神经源性间歇性跛行、疼痛等神经缺血性症状为主要表现的患者。它是非手术治疗阶段的基础性药物之一。

规范化用药方案:成人推荐1次5 μ g,1日3次,口服。为减轻胃肠道反应,建议餐后服用。

疗程管理:推荐初始治疗疗程为8周。8周后进行系统疗效评估。如有效且耐受,可继续维持治疗;若效果不显著,应重新评估诊断与治疗方案。

停药指征:出现严重不良反应;治疗8周后核心症状无明确改善;患者计划妊娠。

系统的临床监测与风险管理路径:在治疗启动前

进行基线评估,涵盖症状与功能(VAS、ODI)、安全指标(血常规、肝功能、肾功能、尿常规)及出血风险(病史、用药史);用药初期(第1~8周)应重点关注不良反应,特别是出血迹象与肝功能异常;进入稳定治疗阶段后,需于第8~12周及之后每3~6个月定期随访,复查疗效指标与安全指标(肝功能、肾功能、血常规)。

强化患者教育与依从性:指导患者正确服药(取出药片后服用,勿误服包装),告知预期效果、不良反应识别、规范贮存药物以及定期复查的重要性。

6 总结与展望

利马前列素通过其独特的改善微循环、神经保护及抗炎的多靶点机制,为DLSS的药物治疗提供了重要的循证医学证据。当前研究充分表明,其在改善DLSS患者下肢麻木、间歇性跛行及生活质量方面具有明确的疗效,且总体安全性可控。可靠的临床应用依赖于完整的闭环管理,包括对患者病情的准确评估和对药物特性的深刻理解,规范化的用药方案,系统性的随访监测,对出血等关键风险的全程警惕,以及充分的医患沟通。

未来关于利马前列素的研究与实践仍可进一步深化。首先,亟须积累其在中国真实世界医疗环境中的大规模长期疗效与安全性数据,特别是对于合并多种复杂疾病的老年患者。其次,探索基于临床症状分型、影像学特征乃至生物标志物的精准获益人群筛选模型。同时,深入研究其与物理治疗、微创介入手术等其他非药物和手术疗法的最佳联合模式与时机,优化DLSS的全程管理策略。此外,随着利马前列素在中国临床的逐步推广,其药物经济学价值亟待系统评估。未来应开展基于中国医疗体系的成本-效用分析,明确其在医保准入、临床路径管理及长期治疗策略中的卫生技术评估定位,为临床决策与卫生政策制定提供循证依据。最后,持续关注其新的潜在适应证和作用机制,不断拓展其临床价值边界。通过持续的循证证据积累与临床实践优化,利马前列素有望在减轻DLSS这一日益增长的公共健康负担中,发挥更为精准和重要的作用。

参考文献

- [1] KATZ JN, ZIMMERMAN ZE, MASS H, et al. Diagnosis and Management of Lumbar Spinal Stenosis: A Review[J]. JAMA, 2022, 327(17): 1688 - 1699.
- [2] LURIE J, TOMKINS - LANE C. Management of lumbar spinal stenosis[J]. BMJ, 2016, 352: h6234.
- [3] JENSEN RK, HARHANGI BS, HUYGEN F, et al. Lumbar spinal stenosis[J]. BMJ, 2021, 373: n1581.
- [4] 安 易, 陈 红, 周彦吉, 等. 退行性腰椎管狭窄症相关指南的质量评价和推荐意见比较研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(11): 1310 - 1317.
- [5] ISHIMOTO Y, YOSHIMURA N, MURAKI S, et al. Prevalence

of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population - based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(10): 1103 - 1108.

- [6] DEYO RA, MIRZA SK, MARTIN BI, et al. Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults[J]. JAMA, 2010, 303(13): 1259 - 1265.
- [7] RAVINDRA VM, SENGLAUB SS, RATTANI A, et al. Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume[J]. Global Spine J, 2018, 8(8): 784 - 794.
- [8] 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会, 中国老年保健协会骨科微创分会. 退行性腰椎管狭窄症诊疗专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023, 16(2): 97 - 103.
- [9] NAKAI K, TAKENOBU Y, TAKIMIZU H, et al. Effects of orally administered OP - 1206 alpha - CD with loxoprofen - Na on walking dysfunction in the rat neuropathic intermittent claudication model[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2003, 69(4): 269 - 273.
- [10] KAWAKAMI M, TAKESHITA K, INOUE G, et al. Structured abstract preparation team. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of lumbar spinal stenosis, 2021 - Secondary publication[J]. J Orthop Sci, 2023, 28(1): 46 - 91.
- [11] KREINER DS, SHAFFER WO, BAISDEN JL, et al. An evidence - based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update)[J]. Spine J, 2013, 13(7): 734 - 743.
- [12] SWAINSTON HARRISON T, PLOSKER GL. Limaprost[J]. Drugs, 2007, 67(1): 109 - 118.
- [13] SUGAWARA T, HIRANO Y, HIGASHIYAMA N, et al. Limaprost alfadex improves myelopathy symptoms in patients with cervical spinal canal stenosis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(6): 551 - 555.
- [14] ADAIKAN PG, KARIM SM. Some pharmacological effects of 17(S) methyl - omega - homo - trans - delta2 - PGE1 (ONO 1206)[J]. Prostaglandins Med, 1981, 6(4): 449 - 458.
- [15] 郭义明, 郭 鑫, 刘玉梅, 等. 利马前列素应用研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 16 - 18.
- [16] ONDA A, KIKUCHI S, YABUKI S, et al. Limaprost alfadex and nonsteroidal anti - inflammatory drugs for sciatica due to lumbar spinal stenosis[J]. Eur Spine J, 2013, 22(4): 794 - 801.
- [17] UMEMURA T, HARADA N, KITAMURA T, et al. Limaprost reduces motor disturbances by increasing the production of insulin - like growth factor I in rats subjected to spinal cord injury[J]. Transl Res, 2010, 156(5): 292 - 301.
- [18] NAKADE S, KOMABA J, OHNO T, et al. Bioequivalence study of two limaprost alfadex 5 microg tablets in healthy

- subjects: moisture - resistant tablet (dextran formulation) versus standard tablet (lactose formulation) [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008, 46(1): 42 - 47.
- [19] PARK YS, PARK JH, KIM SH, et al. Pharmacokinetic characteristics of a vasodilatory and antiplatelet agent, limaprost alfadex, in the healthy Korean volunteers [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 16(3): 326 - 333.
- [20] CHEN H, ZHANG Q, LI XJ, et al. Single - and multiple - dose pharmacokinetics and tolerability of limaprost in healthy Chinese subjects [J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(3): 151 - 157.
- [21] MATSUDAIRA K, SEICHI A, KUNOGI J, et al. The efficacy of prostaglandin E1 derivative in patients with lumbar spinal stenosis [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(2): 115 - 120.
- [22] KIM HJ, KIM JH, PARK YS, et al. Comparative study of the efficacy of limaprost and pregabalin as single agents and in combination for the treatment of lumbar spinal stenosis: a prospective, double - blind, randomized controlled non - inferiority trial [J]. *Spine J*, 2016, 16(6): 756 - 763.
- [23] PARK JH, YEOM JS, PARK SM, et al. Comparative Study on the Efficacy of Pregabalin Versus Limaprost in Patients With Lumbar Spinal Stenosis: A Prospective, Randomized Controlled Trial [J]. *World Neurosurg*, 2024, 186: e694 - e701.
- [24] CHEN XW, ZHENG ZZ, LIN JH. Clinical Effectiveness of Conservative Treatments on Lumbar Spinal Stenosis: A Network Meta - Analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 859296.
- [25] EGUCHI Y, AOKI Y, YAMASHITA M, et al. Clinical Efficacy of Neurotrophin for Lumbar Spinal Stenosis with Low Back Pain [J]. *Pain Ther*, 2023, 12(2): 461 - 473.
- [26] KANCHIKU T, IMAJO Y, SUZUKI H, et al. Comparisons on efficacy of elcatonin and limaprost alfadex in patients with lumbar spinal stenosis and concurrent osteoporosis: a preliminary study using a crossover design [J]. *Asian Spine J*, 2014, 8(4): 469 - 475.
- [27] KASUKAWA Y, MIYAKOSHI N, KOBAYASHI T, et al. Limaprost or Pregabalin: Preoperative and Postoperative Medication for Pain due to Lumbar Spinal Stenosis [J]. *Pain Pract*, 2018, 18(5): 625 - 630.
- [28] LIMTHONGKUL W, PUTTASEAN K, TANAYAVONG M, et al. The Patient - Reported Outcomes of Postoperative Prostaglandin E1 Derivative in Lumbar Spine Surgery: A Randomized, Double - Blind, Controlled Trial [J]. *Global Spine J*, 2026, 16(1): 19 - 24.
- [29] LEE EJ, JEONG HE, CHANG Y, et al. Limaprost and the Risk of Bleeding: A Self - Controlled Case Series Study [J]. *Neurospine*, 2023, 20(4): 1490 - 1500.
- [30] WATANABE K, NAGATA N, YANAGISAWA N, et al. Effect of antiplatelet agent number, types, and pre - endoscopic management on post - polypectomy bleeding: validation of endoscopy guidelines [J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(1): 317 - 325.
- [31] PARK TK, SHIN SJ, LEE JH. Effect of Drugs Associated With Bleeding Tendency on the Complications and Outcomes of Transforaminal Epidural Steroid Injection [J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(2): E104 - E110.
- [32] AOKI Y, YANAGISAWA Y, OGUCHI H, et al. Possible participation of a prostaglandin E1 analogue in the aggravation of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1992, 16(3): 233 - 238.
- [33] INOUE A, SAWADA Y, OHMORI S, et al. Lichenoid Drug Eruption Caused by Limaprost Alfadex [J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(7): 997 - 998.
- [34] SATO Y, HORITA H, ADACHI H, et al. Effect of oral administration of prostaglandin E1 on erectile dysfunction [J]. *Br J Urol*, 1997, 80(5): 772 - 775.
- [35] KAWANISHI Y, KIMURA K, IRIGUCHI H, et al. Double - blind trial of oral prostaglandin E1 on impotence [J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1992, 83(10): 1655 - 1661.
- [36] SUGIYAMA N, SASAYAMA D, AMANO N. Massive epistaxis and subconjunctival hemorrhage due to combination of paroxetine and limaprost alfadex: a case report [J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2007, 9(3): 240 - 241.
- [37] INOUE Y, SEKIYA N, KATAYAMA K, et al. Stabilizing effect of β - cyclodextrin on Limaprost, a PGE₁ derivative, in Limaprost alfadex tablets (Opalmon) in highly humid conditions [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2014, 62(8): 786 - 792.
- [38] SEKIYA N, NISHIWAKI A, NISHIURA A, et al. Improved stability of Opalmon tablets under humid conditions IV: effect of polysaccharides and disintegrants on the stability and dissolution property of Opalmon tablets [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2008, 56(1): 7 - 11.

(收稿日期: 2025 - 11 - 17; 修回日期: 2026 - 02 - 19)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78 - 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoe023.com> 或中国药业在线投稿系统