

## 肌萎缩侧索硬化症临床诊疗新进展

朱晓颀<sup>1</sup> 岳茂兴<sup>1,2</sup> 郝冬琳<sup>1</sup> 叶笑寒<sup>3</sup> 徐君晨<sup>1</sup>

运动神经元病(motor neuron disease, MND)是一组病因尚不明确,与上、下运动神经元(upper/lower motor neuron, U/LMN)选择性损伤相关的慢性进行性神经退行性疾病<sup>[1]</sup>,主要累及脊髓前角细胞、脑干运动神经核和锥体束<sup>[2]</sup>。主要疾病类型包括有肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、进行性肌萎缩(progressive muscular atrophy, PMA)、进行性延髓麻痹(progressive bulbar palsy, PBP)、原发性侧索硬化(primary lateral sclerosis, PLS)<sup>[3]</sup>。其特征性在于隐匿性起病、进行性加重的肌肉无力以及运动神经元在电生理学检测中的退化表现。该组疾病的临床进程和预后取决于具体的疾病类型,存在较大的异质性。由于病因不明,且缺乏特异性的临床生物学诊断标志物,因此早期确诊困难,目前在世界范围内仍无特效的治疗方法<sup>[4]</sup>。ALS是最常见的MND, PMA、PBP、PLS往往最终也会进展成为ALS。其患者病变同时累及多节段的UMN和LMN(ALS疾病早期症状局限于局部时可有LMN受损表现),以进行性加重的骨骼肌无力、萎缩、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现,具有高致死性,无法治愈。ALS还与癌症、艾滋病、白血病和类风湿一起被世界卫生组织列为五大绝症之一<sup>[5]</sup>。深入对该疾病的病因和治疗相关基础与临床研究对寻找快速有效的诊断与治疗方法有重要意义,故现将2018年国内外ALS临床诊疗的研究进展做一综述,以期为该疾病后续的基础研究和临床治疗提供有价值的线索。

### 一、概念与简史

ALS俗称“渐冻人症”,也被称为经典型MND(其他亚型称为变异型),是脊髓前角细胞、脑干与大脑皮层受累,以UMN和LMN变性损害并存为特征的神经系统非对称性、进行性、退行性疾病。发病年龄多在30~60岁,多数45岁以上发病,男性多于女性<sup>[6]</sup>。患者的生存期通常为3~5年,5年生存率仅为10%<sup>[7-8]</sup>。延髓起病患者的生存期更短,一般很少超过5年<sup>[9]</sup>。多数患者死于呼吸衰竭,部分患者死于营养不良和吸入性肺炎<sup>[10-11]</sup>。

这种疾病在1824年被首次报道,其症状与潜在的神经系统问题之间的联系在1869年由法国“神经学之父”让-马丁·沙可(Jean-Martin Charcot)首先描述(因此ALS也曾被称为

为“Charcot病”),并由他于1874年开始使用术语“肌萎缩侧索硬化症”<sup>[12]</sup>。随着著名棒球运动员卢格里格和科学巨匠斯蒂芬霍金分别在1939年和1963年被诊断为ALS,该疾病开始被人熟知并逐渐影响了全世界<sup>[13-14]</sup>。自20世纪30年代末和40年代初期以来,ALS也被称为“卢伽雷氏病(Lou Gehrig病)”<sup>[15]</sup>。在2000年丹麦举行的国际病友大会上正式确定每年的6月21日为“全球渐冻人日”,以引起世人对这种可怕疾病患者的诊疗和社会关爱的重视。2014年,“冰桶挑战赛”的视频在互联网上传播开来,使公众对此疾病的认识得到了大幅度提高<sup>[16]</sup>。2018年5月11日,ALS已被列入由国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局和国家中医药管理局5部门联合发布的《第一批罕见病目录》中<sup>[17]</sup>。

### 二、易混淆的概念

国内常将“MND”“ALS”和“渐冻人”互相混用。实际上,在不同的国家,MND和ALS有着不同的含义:在英国、澳洲和部分欧洲地区,“MND”常被用以代替“ALS”,特指“肌萎缩侧索硬化症”这一疾病。而其他国家和地区则以“MND”表示包含ALS在内的,存在UMN和(或)LMN损害的一组疾病。在美国、加拿大和南美地区,“ALS”则更为通用,有时也作为总称来使用。“渐冻人”一词则是为了帮助民众区分“运动神经元疾病”和“运动损伤所致疾病”,在1998年由台湾“渐冻人协会(中华民国运动神经元疾病病友协会)”第一届理事会议讨论所得出的形象化名称,意指MND,并等同于ALS。目前,国际上尚未统一其命名,但世界神经病学联盟(World Federation of Neurology, WFN)采用MND为总称、ALS为特指肌萎缩侧索硬化症的命名方式。此外,连枷臂综合征(FAL)、连枷腿综合征(FLS)、ALS合并额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)(ALS-FTD)以及孤立型延髓麻痹均代表不同类型的ALS亚型。

### 三、流行病学特征

2018年11月Lancet发表了基于1990年至2016年调查数据的全球MND疾病[调查囊括了包含ALS、脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)、遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)、PLS、PMA和假性延髓麻痹(pseudobulbar palsy)]负担结果:2016年全球共有33万例MND患者,造成平均926 090(881 566~961 758)伤残调整生命年及平均34 325(33 051~35 364)例患者死亡,其中中国共有5.4万例MND患者(1990年至2016年的年龄标准化率增加18.6%)造成约10.7万伤残调整生命年及3 000例死亡。全球范围内全年龄组的患病率约为4.5(4.1~5.0)/10万,年龄标准化患病率增加了4.5%(3.4~5.7)。全球全年龄组年发病率为0.78(95% UI 0.71~0.86)/10万

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2019.01.010

基金项目:创伤、烧伤、复合伤国家重点实验室开放课题(SKLF201601);常州市2016年度应用基础研究项目(CJ20160006);常州市武进区2016年度社会发展项目(WS201608)

作者单位:213017 江苏常州,常州市武进人民医院<sup>1</sup>;100101 北京,战略支援部队特色医学中心(原解放军第三〇六医院)<sup>2</sup>;212013 江苏镇江,江苏大学医学院临床医学系<sup>3</sup>

通信作者:岳茂兴,Email:yuemx888@163.com

人。年龄标化患病率最高的地区集中于社会人口学指数 ( socio-demographic index , SDI ) 较高的国家 , 包括北美、澳大利亚和西欧 , 但亚太高 SDI 国家 ( 日本、韩国、新加坡 ) 的患病率及发病率却低于预期。所有年龄段的男性患病率均高于女性; 1990 年男女年龄标准化患病率比为 1.22 ( 1.19 ~ 1.24 ) , 2016 年则为 1.25 ( 1.23 ~ 1.28 ) 。致死率在 0 ~ 1 岁组和 70 ~ 74 岁组两次达到峰值 , 在 80 ~ 84 岁时致残率稳步上升至稳定水平 , 且致残率远低于致死率 , 反映了 MND 的高病死率<sup>[18]</sup>。作为发病率最高的一种 MND , 该统计数据对评价 ALS 的流行病学特征具有一定的指导性意义。

与欧洲相比 , 中国人群 ALS 的发病率、患病率以及家族性肌萎缩侧索硬化 ( family amyotrophic lateral sclerosis , fALS ) 病例比例均较低<sup>[19]</sup>。且我国 ALS 患者发病高峰年龄不仅早于欧美国家 , 亦早于日本: 2009 年由北京协和医院等国内 10 家单位组成的中国 ALS 协作组开展了多中心的登记注册研究 ( 共纳入 455 名 ALS 患者 ) 结果显示 , 患者的平均发病年龄为 52.4 岁 , 男女患者的发病年龄高峰分别为 55 ~ 59 岁组和 45 ~ 49 岁组<sup>[20-21]</sup>。2010 年至 2015 年北京市 ALS 的年平均发病率为 0.8/10 万人 , 男女比例为 1.63:1 , 平均诊断年龄为 54.11 岁; 首发症状至诊断的平均时间为 14.8 个月 , 诊断时的中位生存时间为 49.4 个月<sup>[22]</sup>。但目前暂无覆盖全国范围和系统性中国 ALS 流行病学统计数据报道。

#### 四、典型临床表现

ALS 患者的临床表现存在较大的个体差异 , 通常与运动功能相关: 局部或全身肌肉萎缩、肌束颤动、肢体无力、易疲劳、活动障碍、尿便功能障碍<sup>[23]</sup>、端坐呼吸、呼吸困难、构音障碍、咀嚼和吞咽困难、饮食呛咳、流涎等症状 , 以及腱反射亢进、病理征阳性、肌张力增高、强哭强笑、肌肉强直等体征 , 但眼外肌一般不受影响。还可合并肌痛<sup>[24]</sup>、营养障碍<sup>[25-26]</sup>、口干、睡眠障碍<sup>[27]</sup>、睡眠呼吸暂停<sup>[28-29]</sup>、情绪障碍 ( 焦虑、情绪不稳定 ) 和认知与行为改变 ( 如影响语言流畅性、决策和记忆功能 )<sup>[30-31]</sup>。患者的客观感觉功能通常不受影响 , 但可能伴有主观感觉异常 ( 如麻木、刺痛感和温度觉减退等 )<sup>[6, 32]</sup>。5% ~ 15% ALS 患者表现有 FTD<sup>[33-34]</sup>。其他较为少见的临床表现还包括眼球运动异常、锥体外系异常 ( 动作迟缓、肌肉僵直 )、共济失调等<sup>[35]</sup>。

#### 五、ALS 的病因及研究新进展

5% ~ 10% 的 ALS 患者与家族遗传有关 , 被称为 fALS<sup>[36]</sup>; 其余 90% ~ 95% ALS 患者没有明确的致病相关危险因素也无家族史 , 发病原因尚不清楚 , 为散发性肌萎缩侧索硬化症 ( scattered amyotrophic lateral sclerosis , sALS ) 。研究表明 , sALS 的发病原因也与遗传相关: sALS 的兄弟姐妹发生 ALS 的风险为 0.5% , 其后代发生 ALS 的风险为 1% ; 到 85 岁时 , 与无遗传背景的人群相比 , sALS 的兄弟姐妹发现 ALS 的风险增加了 8 倍<sup>[37]</sup>。除此之外 , 普遍认为 sALS 的发病还与神经炎症反应、自由基诱导的氧化应激、兴奋性氨基酸毒性、神经营养因子缺乏、异常蛋白聚集、细胞凋亡、钙超载、线粒体功能障碍、轴突运输受损、中毒、病毒、环境、创伤等相关<sup>[38-40]</sup> , 并提出了多种病因学说<sup>[41]</sup>。2018 年国内外研

究的热点仍为遗传学病因 , 自然环境、生活行为习惯等流行性病学分析也是较为集中的研究方向 , 研究多聚焦于分子和细胞致病机制。

#### (一) 遗传性病因

一直以来 , 遗传性致病因素都是 ALS 相关研究的热点方向。ALS 的致病基因遗传方式遵循常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 染色体连锁遗传 , 但以常染色体显性遗传最为常见<sup>[42]</sup>。目前 ALS 相关的致病基因已有 33 种被定位 ( <http://alsod.iop.kcl.ac.uk/Als/index.aspx> ) , 患者可因其中的任何一种基因异常致病 , 且根据致病基因的不同可分为不同亚型 , 临床表型也不相同<sup>[43-44]</sup>。25% ~ 40% 的 fALS 由 C9orf72 基因缺陷引起 , 其他突变基因还包括铜锌超氧化物歧化酶 ( Cu/Zn superoxide dismutase , SOD1 ) 、肉瘤融合蛋白 ( FUS ) 与反式激活反应-DNA 结合蛋白 ( TAR DNA binding protein , TARDBP ) 、Alsin、SETX、SPG11、囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B ( vesicle-associated membrane protein-associated protein B , VAPB ) 、血管生成素、TDP-43、FIG4、视神经蛋白 ( OPTN ) 、ATXN2、VCP、UBQLN2、SIGMAR1、CHMP2B、PFN1、ERBB4、HNRNPA1、MATR3、CHCHD10、TBK1、SQSTM1、UNC13A、DAO、DCTN1、NEFH、PRPH、TAF15、SPAST、ELP3、LMNB1 等<sup>[42, 45-53]</sup>。SOD1、TARDBP、C9orf72、SQSTM1、OPTN、TBK1 等 fALS 致病基因也已在部分 sALS 患者中被筛查检出<sup>[54-60]</sup>。随着研究的深入 , 已被定位基因的新突变形式和新致病基因的相关报道始终在不断持续更新中。如最早发现且研究最多的一种 fALS 致病基因 SOD1 已报道了 183 种突变类型 , 在中国 fALS 人群中的研究已有 19 种 SOD1 基因突变、17 个错义突变、1 个插入突变和 1 个缺失突变被报道<sup>[43]</sup>。日本人群 fALS 的遗传流行病学研究结果显示在 HNRNPA1、TBK1 和 VCP 中发现的新突变<sup>[61]</sup>。ARPP21<sup>[62]</sup>、ZNF512B<sup>[63]</sup>等均可能成为 ALS 候选致病基因。SETX 基因突变可能是中国人群部分 sALS 患者的病因之一<sup>[64]</sup>。

ALS 的遗传性病因主要与多基因致病有关 , 为多个罕见变异协同作用致病 , 最常见的遗传变异为缺失。可以通过 TDP-43、FUS、ATXN2、TAF15、EWSR1、hnRNPA1、hnRNPA2/B1、MATR3 和 TIA1 等编码 RNA 结合蛋白 ( RNA binding proteins , RBPs ) 基因的突变 , 使 RNA 代谢失调 , RBPs 胞内定位错误、应激颗粒动力学功能障碍以及突变体聚集倾向增加发挥 ALS 致病作用<sup>[65]</sup>。也可通过改变细胞或蛋白功能而致病: TDP-43 突变介导的树突棘密度形态学改变可能是 ALS 的早期损害<sup>[62]</sup>。Fus 缺失不足以导致运动神经元变性 , 但胞浆内 Fus 错位可触发运动神经元丢失以及运动神经元和邻近细胞的毒性反应而导致 MND 及额颞叶相关功能缺损<sup>[62]</sup>。qRT-PCR 测定皮质、脑干、脊髓、肝、淋巴结、骨骼肌等 ALS 尸检组织中的 miR-1825 水平 , 发现其在 ALS 中系统性下调 , 且 miR-1825 的主要靶标提示了微管在 ALS 发病中的中心作用<sup>[62]</sup>。线粒体上 Rab5 的激活依赖于 Rab5-GEF ALS2 / Alsin , Alsin 缺陷的 ALS 患者诱导多能干细胞分化生成的脊髓运动神经元在将 Rab5 重新定位到线粒体上存在缺陷 , 并且显示出对氧化应激的易感性增加: Alsin 介导了 Rab5 在线

粒体上的内吞机制,核内体对应激感知的缺陷对于 ALS 发病期间的线粒体质量控制至关重要<sup>[66]</sup>。错义形成的 ALS2/Alsin 无序高级结构变体可能是导致核内体定位功能和稳定性受损的原因,从而导致 ALS2 功能的丧失<sup>[67]</sup>。ALS 的发生发展也可能与周围非神经元的基因型有关:在嵌合突变 SOD1 小鼠中进行的实验表明,突变表达 SOD1 的非神经元细胞包围的正常运动神经元表现出类似于 ALS 的病理学改变;而不表达突变 SOD1 的非神经元细胞能延迟神经元的变性并显著延长的基因突变运动神经元的存活时间<sup>[68]</sup>。

遗传因素同样影响 ALS 患者的病程进展:SCFD1 rs10139154 与大量中国人群中 ALS 的风险缺乏关联,但这种变异可能调节 ALS 的发病年龄<sup>[69]</sup>。CHCHD10 基因突变是中国人群中罕见的 ALS 病因,且其突变与延缓疾病进展和延长病程有关<sup>[70]</sup>。

## (二) 神经炎症反应

ALS 中的神经变性伴随着中枢神经系统内的神经炎症反应,外周免疫细胞(特别是单核细胞)与 ALS 的发病机理有关<sup>[71]</sup>。fALS 及突变基因携带者、sALS 以及 ALS-FTD 的病程阶段均与患者脑脊液中的神经炎症标志物几丁质酶 1 (壳三糖酶) (CHIT1)、YKL-40 和胶质原纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 有关:无症状的突变基因携带者中,三者水平无明显变化;ALS 患者的脑脊液中 CHIT1、YKL-40 水平升高<sup>[72]</sup>。反应性星形胶质细胞在运动神经元毒性和 ALS 病程进展中均起重要作用<sup>[73]</sup>。

## (三) 细胞凋亡

一项以 sALS、(FUS, TARDBP 和 SOD1) 突变 ALS 患者为研究对象的完整转录组 RNA-seq 分析研究发现,共有 87 个 mRNA 在 sALS 患者中差异表达,受影响的基因与转录调节、免疫和凋亡途径有关<sup>[74]</sup>。C9orf72 中的内含子 GGGGCC (G4C2) 六核苷酸重复扩增是 C9ALS-FTD 的最常见遗传原因,不同长度的 G4C2 重复可引起细胞凋亡。G4C2 RNA 的重复相关非 AUG (repeat-associated non-AUG, RAN) 可翻译成 5 种二肽重复蛋白 (dipeptide repeat protein, DRP): poly GA、poly GP、poly GR、poly PA 和 poly PR,且每种 DRP 在体外和体内实验中都被证实对鸡胚胎脊髓有一定毒性,其中 poly GA 毒性最大,其在体外细胞模型中的表达以剂量依赖性方式激活细胞程序性死亡和 TDP-43 裂解<sup>[75]</sup>。

## (四) 线粒体功能障碍

线粒体动力学及其轴突运输在阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病和 ALS 等神经退行性疾病中起重要作用,线粒体裂变和融合过程平衡的任何改变都会导致三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 生成障碍,其介导的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 可能诱导神经元中的脂质和蛋白质过氧化,造成能量缺乏并导致细胞死亡和神经传导障碍<sup>[76]</sup>。此外,通过两个离子型谷氨酸受体 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体和非 NMDA 受体介导的谷氨酸兴奋性毒性可致慢性线粒体功能抑制<sup>[77]</sup>。尽管线粒体是一种经过充分研究的调节细胞能量需求的细胞器,但其在 ALS 中的作用和关联细节仍需进一步

观察与研究。

## (五) 轴突运输受损

FUS/Caz 突变或过度表达可致突触线粒体减少、突触内钙离子浓度骤变、突触结合蛋白减少,特异性地破坏轴突突触小泡的运输并诱导过度兴奋<sup>[78]</sup>。ALS 患者与正常对照受试者之间大约 99% 的轴突兴奋性变化差异可以通过被累及运动神经元细胞上所有离子通道的非选择性表达降低 (离子通道和其他膜蛋白缺失) 来解释:在中重度损害的神经-肌细胞中表现为动作电位阈值增加,在条件脉冲刺激下离子内流和外流减少以及更高的超兴奋性,改变幅度与损伤程度相关;严重功能损害的神经-肌肉单位中,轴突离子通道的变化还与精细运动功能的丧失相关<sup>[79]</sup>。当运动神经元功能进行性丧失时,存活的运动神经元轴突通过对去神经支配肌纤维的神经支配重建来部分保留肌肉的功能,至患者首次出现症状时,约 60% ~ 80% 的运动神经元已经丢失了有效功能<sup>[79]</sup>。

## (六) 环境因素

ALS 的环境致病因素在 sALS 中发挥着重要作用,但缺少系统和确切的论证。许多可能的环境和职业风险因素已见相关报道,如军队服役、吸烟、遭受电击和头部创伤,以及有毒物质接触史 [如有机溶剂、汞和铅等重金属、农药,以及蓝藻源性神经毒素  $\beta$ -N-甲氨基-L-丙氨酸 ( $\beta$ -N-methylamino-L-alanine, BMAA) 等]<sup>[11, 80-81]</sup>。

### 1. 微量元素

有研究证明长期慢性接触无机六价硒可能会增加 ALS 和帕金森病的患病风险<sup>[82]</sup>。但也有学者提出了相反的观点,认为硒参与了保护性抗氧化机制,对 ALS 患者具有功能保护作用<sup>[83]</sup>。血液中的铅是 ALS 的危险因素,但其他金属 (镉、铝、汞、锰、铁、铜、锌、镁和钙) 的水平暂未证实与 ALS 存在直接联系<sup>[83-84]</sup>。

### 2. 生物因素

Torbick 等<sup>[85]</sup>绘制了新英格兰北部面积大于 8 ha (1 ha = 10 000 m<sup>2</sup>) 的 4 117 个湖泊的藻蓝蛋白浓度图,使用空间流行病学方法评估与 ALS 的关系发现:当平均藻蓝蛋白浓度为 100  $\mu$ g/L 时,平均 ALS 风险增加约 48%,蓝藻毒素增加了 ALS 患病的风险。饮用受污染水源和使用受污染海鲜等水产品是感染蓝藻毒素的常见途径。研究表明,自水体的气溶胶似乎也可能是蓝藻毒素暴露机制之一<sup>[86]</sup>。

### 3. 职业暴露

一项纳入 79 项高质量流行病学研究的系统性文献回顾研究结果显示,过度体力劳动、化学品 (特别是农药) 接触,金属 (特别是铅) 接触等职业暴露将显著提高 ALS 的患病风险,其他可能的职业暴露危险因素还有电磁场工作环境和医疗保健等<sup>[87]</sup>。使用丹麦前瞻性队列研究的数据对某些行业的就业者与 ALS 诊断之间的关联性进行调查发现,从事农业、狩猎、林业或渔业的男性患 ALS 的概率增加;从事建筑工作的男性也有积极的关联,接触有毒物质的各种职业,如柴油机尾气和铅,以及与男性肌萎缩侧索硬化增加相关的剧烈体力活动;而在女性中,清洁行业就业显示出 ALS 保护性关联<sup>[88]</sup>。这些研究都提示关注收集有关某些体力消耗和毒

物暴露的特殊职业详细信息应在未来的流行病学和临床研究中予以重视。

(七) 生活行为习惯

世界各地关于饮食习惯与 ALS 相关性的流行病学统计存在较大的差异 样本来源不同 调查的结果也不同甚至相反。吸烟、饮茶与 ALS 的患病风险的相关性未得到证实。饮酒可能与降低 ALS 患病风险相关 过量的体力活动可能与增加 ALS 患病风险相关<sup>[89]</sup>。有学者认为 肠道微生物群在神经退行性疾病的发生发展中其重要作用 细菌性生态失调可能导致不良的神经炎症状态 导致阿尔茨海默病、帕金森病和 ALS 等神经退行性疾病的风险增加<sup>[90]</sup>。意大利一项关于饮食习惯的研究表明 一些食物/营养素可能是 ALS 的危险因素和其他保护因素: 咖啡和茶( OR = 0.29 ,95% CI 0.14 ~ 0.60)、全面包( OR = 0.55 ,95% CI 0.31 ~ 0.99)、生蔬菜( OR = 0.25 ,95% CI 0.13 ~ 0.52) 和柑橘类水果( OR = 0.49 ,95% CI 0.25 ~ 0.97) 可降低 ALS 的发病风险; 红肉( OR = 2.96 ,95% CI 1.46 ~ 5.99)、猪肉和加工肉类( OR = 3.87 ,95% CI 1.86 ~ 8.07) 使风险增加 ,高钠( OR = 3.96 ,95% CI 1.45 ~ 10.84)、锌( OR = 2.78 ,95% CI 1.01 ~ 7.83) 和谷氨酸( OR = 3.63 ,95% CI 1.08 ~ 12.2) 饮食以及高总蛋白( OR = 2.96 ,95% CI 1.08 ~ 8.10) ,尤其是高动物蛋白( OR = 2.91 ,95% CI 1.33~6.38) 同样是 ALS 的危险因素<sup>[91]</sup>。

(八) 外伤

联合意大利、英国、苏格兰、爱尔兰、法国、塞尔维亚等欧盟多个国家和地区的国际合作研究<sup>[92]</sup> 显示 ,导致功能障碍或局限于头部的创伤史是 ALS 的风险因素 ,其中导致功能性残疾的创伤事件占主导地位且具有显著的梯度; 在 35 ~ 54 岁发生创伤事件人群中发生 ALS 的风险几乎增加 1 倍;

但损伤部位与 ALS 症状发作部位之间未发现关联。蒋金泰等<sup>[93]</sup> 的研究也证实了头颈部外伤史是 ALS 的独立危险因素 [OR = 12.50( 95% CI 1.21 ~ 129.40 ,P = 0.03) ]。

(九) 疾病的播散

将 ALS 患者的脑脊液移植入正常成年大鼠的脑室内 ,可诱导大鼠出现与 sALS 相似的病理学改变: 胱抑素 C、转铁蛋白和 TDP-43 蛋白过表达以及细胞凋亡增加<sup>[94]</sup>。据此可提出 ALS 可通过脑脊液播散的推测。

六、诊断与鉴别诊断研究进展

由于 ALS 在疾病早期的临床表现存在较大的差异性 ,与多种神经系统疾病之间存在相同或相似的临床表现 ,且缺乏特异性生物学诊断标记 因此诊断较为困难。ALS 的诊断通常基于临床发现在脑干、颈段、胸段、腰骶段 4 个区域中存在 UMN 和 LMN 共同受累的症状和体征 结合家族史以及各种辅助检查的综合考量 ,多以排除法除外存在相同表现的其他神经系统疾病后予以确诊。

基于在 1990 年首次提出的 El Escorial 标准<sup>[95]</sup> ,ALS 的诊断标准被修订了多次<sup>[96-97]</sup>。目前主要依据临床表现、体征或神经电生理检查结果所证实的侵犯范围 ,将诊断级别分为临床确诊、很可能和可能的 ALS 3 级( 表 1)。中华医学会神经病学分会于 2012 年提出了中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南 ,指出 ALS 早期症状与多种病类似 ,缺乏特异的生物学确诊指标。医师常经过颈、胸、腰椎、脑部等多部位的磁共振成像( magnetic resonance imaging ,MRI) 检查 ,与各科医师联合诊断 ,先排除其他各种可能的病变 ,最终结合详细的病史、细致的体检和规范的神经电生理检查结果才能确诊为 ALS。并根据上述证据指示的累及范围 ,将 ALS 分为临床确诊、临床拟诊和临床可能 3 级<sup>[98]</sup>。见表 2。

表 1 Awaji-shima 诊断标准与诊断分级<sup>[97]</sup>

诊断标准	
必备条件	1. 通过临床、电生理或神经病理学检查证实 LMN 变性; 2. 通过临床检查证实 UMN 变性; 3. 通过病史、体格检查或电生理检查发现症状或体征在确定的 1 个区域或延展区域内进行性发展。
同时除外	1. 可以用其他疾病过程的电生理学或病理学证据解释 LMN 和( 或) UMN 变性现象; 2. 可以用其他疾病中观察到的临床和电生理学证据解释的 LMN 和( 或) UMN 变性现象。
诊断分级	
临床确诊 ALS	临床或电生理学证据证实存在延髓区和至少 2 个脊髓节段同时存在 LMN 和 UMN 征象; 或同时存在 3 个脊髓节段的 LMN 和 UMN 征象。
临床很可能 ALS	临床或电生理学证据证实存在至少 2 个脊髓节段同时存在 LMN 和 UMN 征象 ,且 UMN 损伤征象的节段高于 LMN 损伤征象的节段。
临床可能 ALS	仅在 1 个区域发现 UMN 和 LMN 功能障碍的临床或电生理学征象; 或在 ≥2 个节段仅发现 UMN 损伤征象; 或在病程由低节段向高节段发展过程中 ,LMN 损伤征象伴发出现 UMN 损伤征象。必需在排除其他疾病的前提下通过神经影像学 and 实验室辅助检查进行诊断。

注: ALS 为肌萎缩侧索硬化症 ,UMN 为上运动神经元 ,LMN 为下运动神经元

表 2 ALS 诊断标准<sup>[98]</sup>

诊断标准	
1. 病情进行性发展: 通过病史、体检或电生理检查,证实临床症状或体征在一个区域内进行性发展,或从一个区域发展到其他区域。	
2. 临床、神经电生理或病理检查证实有下运动神经元受累的证据。	
3. 临床体检证实有上运动神经元受累的证据。	
4. 排除其他疾病。	
诊断分级	
临床确诊 ALS	通过临床或神经电生理检查,证实 4 个区域中至少有 3 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据
临床拟诊 ALS	通过临床或神经电生理检查,证实 4 个区域中至少有 2 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据
临床可能 ALS	通过临床或神经电生理检查,证实仅有 1 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据,或在 2 或以上区域仅有上运动神经元受累的证据。已经行影像学 and 实验室检查排除了其他疾病。

注: ALS 为肌萎缩侧索硬化症

下列依据支持 ALS 诊断: 一处或多处肌束震颤; 肌电图提示神经源性损害; 运动和感觉神经传导速度正常,但远端运动传导潜伏期可以延长,波幅降低; 无传导阻滞<sup>[99]</sup>。

根据不同的临床表现特点,将 ALS 分为 8 种临床表型<sup>[9]</sup>: 经典型、延髓型、FAL、FLS、锥体束体征 ALS、呼吸型、单纯下运动神经元综合征、单纯上运动神经元综合征。各亚型在发病年龄、延迟诊断时间、合并 FTD 比率、生存期及 3、5、10 年生存率等方面均存在差异。

伦敦 ALS 分期标准根据患者最近一次受累区域的不同,将其病程从发病到死亡分为 5 期<sup>[100]</sup>: 1 期为出现症状(第 1 区域受累); 2 期 A 为确诊时 2 期 B 为第 2 区域受累; 3 期为第 3 区域受累; 4 期 A 为患者需行经皮内镜下胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG) 4 期 B 为患者需要采用无创机械通气; 5 期为死亡或进行有创机械通气。各期平均存活时间及 5 年生存率均不同。

(一) 病史回顾与体格检查

1. 回顾病史与家族史

隐匿性起病,病情呈进行性发展,表现为局部向多部位逐渐进展(多为非对称性发展)或局部症状进行性加重。部分患者可有类似表现的家族史(直系亲属或兄弟姐妹),应详细询问。对于有家族史的无症状患者也可通过基因检测进行筛选诊断。

2. 症状与体征

(1) LMN: 起于脑神经运动核和脊髓前角,止于骨骼肌的突触,其损伤主要表现为肌肉无力、萎缩和肌束颤动,常通过舌肌、面肌、咽喉肌、颈肌、四肢肌群、背肌和胸腹肌等主要肌群的体格检查和神经电生理检查获知损伤累及的节段<sup>[98]</sup>。

(2) UMN: 是从皮质向下延伸到脑干或脊髓的运动神经元,其损伤主要表现为肌张力增高、腱反射亢进、阵挛、病理征阳性等,常通过检查肌张力、吸允反射、咽反射、下颏反射、掌颏反射、四肢腱反射、腹壁反射、Hoffmann 征、下肢病理征,以及有无强笑强哭等假性延髓麻痹症状来判断损伤范围<sup>[98]</sup>。

(二) 辅助检查

神经电生理检查结合脑和脊髓各节段的 MRI 仍是目前

诊断 ALS 的主要辅助检查手段。但神经电生理检查存在偶然性和诊断滞后性, MRI 缺乏诊断特异性和准确性,故仅作为诊断支持证据,而非确诊性信息。SOD1、C9orf72、TARDBP、FUS 等主要致病基因以及关乎重要细胞结构和功能的 CHCHD10 等基因的检查可用于初筛部分幼年发病或具有家族遗传史的患者,但由于 ALS 多基因致病、突变种类繁多以及与其他神经系统疾病的致病基因有重叠的特性,以基因标记物作为诊断依据尚缺乏敏感性和特异性<sup>[101]</sup>。肺功能检查多用于呼吸肌受累程度的评估和机械通气指导应用指标。肌酸激酶、肌酐、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白、胱抑素 C (cystatin C, CysC) 和尿酸等血清学指标可能和疾病进展有关<sup>[9]</sup>。2018 年, ALS 辅助检查的研究方向主要集中于神经电生理检查与 ALS 早期诊断、神经电生理检查与 ALS 病程评估/预测、MRI 协助定位损伤部位以及血清及脑脊液中 ALS 生物标记物探索。

1. 神经电生理检查

在 ALS 病程初期,患者常由于非典型临床表现而被误诊。当疑似诊断 ALS 或难以排除其他神经系统疾病时,早期行神经电生理检查可先于症状发现下运动神经元损害的征象<sup>[102]</sup>。神经电生理检查主要通过神经传导测定(运动神经传导、感觉神经传导以及 F 波)来诊断或排除周围神经疾病,通过同芯针肌电图检查以证实进行性失神经(正锐波、纤颤及束颤电位)和慢性失神经(运动单位电位时限增宽、波幅升高及多相波增多)的下运动神经元损害表现<sup>[98]</sup>。

(1) 复合肌肉动作电位 (compound muscle action potential, CMAP): 同芯针肌电图作为判断下运动神经元损伤部位、范围及程度的重要检查,其结果的可靠性与肌电图医师的临床经验以及被检查者的配合程度有关。检查进行时的疼痛和不适也大大降低了患者的随访接受度,限制了作为病程评估的定期实施。因此,相对而言,数据收集一致度更高、客观性更强、患者配合度和接受度更高的神经传导成为了目前 ALS 神经电生理检查的热点。运动神经传导异常中最常见的 CMAP 波幅下降被认为是客观判断 ALS 病情严重程度电生理指标,不同神经的 CMAP 波幅下降对判断颈髓

大和腰膨大支配肌肉功能损害程度与肌萎缩侧索硬化症改良功能评分量表( amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised , ALSFRS-R) 中各分项评分具有同等评估效能<sup>[103]</sup>。

(2) 感觉神经传导: ALS 患者的感觉神经传导通常正常, 但有个别研究认为其出现轻度感觉传导异常时可表现为感觉传导波幅下降。

(3) F 波: 通常 ALS 患者的 F 波正常, 但当肌肉明显萎缩时, 相应神经可见 F 波出现率下降, 而传导速度相对正常<sup>[104]</sup>。

(4) 重复神经电刺激( repetitive nerve stimulation , RNS) 波幅: ALS 患者近端肌肉的 RNS 递减现象并不少见, 但没有重症肌无力患者 RNS 递减幅度明显, 对 ALS 患者伴乏力症状波动且 RNS 波幅递减阳性者可用于指导鉴别诊断<sup>[105]</sup>。

(5) 神经生理指数( neurophysiological index , NI) : NI 由运动末端潜伏期( distal motor latency , DML) 、CMAP 和 F 波出现率综合确定, 反映了远端运动神经功能及前角细胞兴奋性。袁宝玉等<sup>[106]</sup>分析完成单侧正中神经和尺神经检查的 30 例 ALS 患者 NI 与疾病进展速度之间关系, 发现二者呈指数关系, 且在相对晚期的疾病进展速度随着正中神经 NI 的减小呈指数增加, 可用于 ALS 进展速度的评估和预后判断。

## 2. 血清学与脑脊液检查

(1) CysC: Cys C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 也被称为  $\gamma$ -微量蛋白和  $\gamma$ -后球蛋白, 广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中。在人体内, 脑脊液的 Cys C 含量高于血液。Cys C 是 Bunina 体相关蛋白, 和 TDP-43 共定位在路易体的透明包涵体中<sup>[107]</sup>。Nakane 等<sup>[108]</sup>研究发现, ALS 患者脑脊液中的 Cys C 水平低于多发性硬化和免疫介导的慢性多发性神经病变患者, 且其水平的降低与临床 UMN 受累相关。Watanabe 等<sup>[109]</sup>从脑室内注射重组人 Cys C 治疗 SOD1 突变 ALS 小鼠模型, 延长了它们的存活时间。Wada 等<sup>[110]</sup>通过体外实验证明 Cys C 与鞘脂激活蛋白原( prosaposin , PSAP) 共同作用, 参与了溶酶体酶调节和神经元变性。1 项纳入纳入了 16 项研究的系统性评价和 Meta 分析研究显示<sup>[111]</sup>, ALS 患者脑脊液中的 Cys C 水平低于健康对照组, 但与若干相关神经退行性疾病之间的差异无统计学意义; 与健康对照组比较, ALS 患者的 Cys C 血液水平改变没有统计学意义。故而得出脑脊液中 Cys C 水平可能是 ALS 的辅助诊断生物标志物, 但不是该疾病的特异性生物标志物。虽然目前 ALS 患者脑脊液和血浆中的 CysC 水平变化尚存争议, 多项国内外研究的结果并不统一, 但仍有研究者提出 Cys C 的脑脊液水平可能与疾病的严重程度预测和首发症状部位有关<sup>[101, 112]</sup>。

(2) 血清尿酸: 血清尿酸是人体内表达丰富的天然抗氧化剂, 与高血压、冠心病、肾脏疾病以及多系统萎缩、阿尔茨海默病、ALS 和亨廷顿病等多种神经系统退行性疾病的相关, 与 ALS 的发病、自然病程时间、疾病进展速度以及生存率均表现出相关性<sup>[113]</sup>。美国的一项汇总 5 项前瞻性队列研究的病例对照研究中, 纳入了 319 617 名提供血液样本的未诊断 ALS 受试者, 其中 275 名在随访期间患有 ALS, 分析结果

提示血浆尿酸盐的升高与 ALS 的风险呈中度负相关<sup>[114]</sup>。但二者间的确切联系还需要进一步研究。

(3) TLQP 肽: TLQP 肽是血管生长因子( vascular growth factor , VGF) 的衍生肽, 被证明可用于预防神经元细胞凋亡, TLQP-21 也可通过参与新陈代谢增加静息状态下的能量消耗<sup>[115-116]</sup>, TLQP-62 与海马记忆巩固调节有关<sup>[117]</sup>。从疾病早期开始, TLQP 肽就在 ALS 患者的血浆中减少( 对照组的 14%) , 并且在晚期也呈持续下降趋势( 对照组的 16%) ; 与野生型小鼠相比, ALS 小鼠的血浆和脊髓均在症状出现前就显示出了 TLQP 肽的减少( 分别为约 26% 和 70%) <sup>[118]</sup>。同样的 TLQP 肽下降趋势也表现在了体外实验中: 在 ALS 成纤维细胞( 对照组的 31%) 和用亚砷酸钠处理的小鼠运动神经元细胞系 NSC-34( 减少 53%) 中; 此外, 外源性 TLQP-21 改善细胞活力<sup>[118]</sup>。因此, 在氧化应激下降低的 TLQP 肽可作为血液生物标志物。

(4) SOD、谷胱甘肽过氧化物酶( glutathione peroxidase , GSH-Px) : 病程较长和重度病情 ALS 患者的血清 SOD、GSH-Px 水平降低, 且该指标的血清水平与患者的性别、年龄及起病部位无关<sup>[119]</sup>。

(5) 神经丝蛋白轻链( neurofilament light chain , NFL) 和磷酸化重链( phosphorylated neurofilament heavy chain , pNfH) : NFL 是一种结构性的神经蛋白, 神经损伤后在血清及脑脊液中增高。研究者发现, NFL 与 ALS 病程呈负相关, 与疾病进展率呈正相关, 且用于鉴别诊断的能力有限, 但与正常健康对照组相比仍具有较高的敏感性和特异性, NFL 的血浆水平还可为 ALS 预后标志物<sup>[101]</sup>。在 ALS 患者脑脊液中, pNfH 浓度会随着疾病进展而升高, 区别于正常对照组的敏感性为 97.3% , 且与 ALSFRS-R 的下降速率呈正相关, 其可作为 ALS 的预后标志。pNfH 作为 ALS 的可靠生物标志物, 与壳三糖苷酶( chitotriosidase , CHIT) 组合可提高诊断的准确性( 灵敏度为 83.8% , 特异性为 91.9%) <sup>[120]</sup>。

(6) 蛋白激酶 CEpsilon( protein kinase C epsilon , PKC $\epsilon$ ) : PKC $\epsilon$  是引起运动神经元损伤的一个上游信号, 可显著增强外周蛋白的聚集, 促进星形胶质细胞中 mGluR5 激活的钙震动丢失, 导致神经细胞凋亡, 最终参与肌萎缩侧索硬化症的发生发展<sup>[121]</sup>。

## 3. 基因诊断

可根据目前已定位的 ALS 致病基因对疑似 ALS 患者或由明确家族史的人群行基因检测来早期诊断 ALS 并做预防性干预措施。30% 的幼年肌萎缩侧索硬化症( Juvenile amyotrophic lateral sclerosis , JALS) 患者中发现了早期发病最常见的遗传决定因素——FUS 变异, FUS 变异体筛查将有助于发现早期发病的 JALS<sup>[122]</sup>。ZNF5J2B 基因中风险片段 rs2275294 的单核苷酸多态性对评估 ALS 患者的预后有意义<sup>[123]</sup>; 与 ALS 临床预后相关的 ZNF512B 基因片段 rs2275294 包括 CC、CT 和 TT 3 种基因型, C 为风险等位基因, 含有风险等位基因的患者( CC 型 + CT 型) 较不含风险等位基因的患者( TT 型) 生存率低, CC 型与 CT 型患者生存率差异无统计学意义。UNC13A 中的遗传多态性

rs12608932 可能会改变 sALS 的额颞叶病变,对疾病的预后评估有一定的意义<sup>[124]</sup>。虽然尽早怀疑或确诊 ALS 可能无法阻止疾病的发展,但对已经诊断出患有 ALS、FTD 或 ALS-FTD 的一级或二级亲属进行基因检测必要的,这将有利于其早期诊断和防治。

#### 4. 影像学检查

颅及脊髓各节段 MRI 检查主要提供 ALS 鉴别诊断证据,同样是 ALS 诊断的重要辅助检查手段。枕骨大孔处的脊髓束横截面积与 ALS 的功能损害相关,而与全脑萎缩无关<sup>[125]</sup>;MRI 丘脑纵向扫描具有作为 ALS 中皮质功能障碍的非侵入性替代标记的潜力<sup>[126]</sup>。新的研究还提出 ALS 患者脑(皮质脊髓束)变性的文理解析<sup>[127]</sup>、脑磁图(magnetoencephalogram, MEG)衍生的  $\beta$  振荡偶联<sup>[128]</sup>等 MRI 相关参数同样具备成为 ALS 诊断生物学标志物的潜力。还有少量研究表明,采用影像学新技术[结构磁共振成像(structural MRI, sMRI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、质子磁共振波谱、静息态功能磁共振成像(resting-state functional MRI, RS-fMRI)、正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)等<sup>[129-130]</sup>或 MRI 与结合其他检查手段有望在 ALS 疾病的早期提供诊断及病变定位依据。

(1) sMRI: 主要用于研究大脑皮层局部萎缩和灰白质改变。王倩楠等<sup>[131]</sup>采集 27 例临床确诊 ALS 患者和 27 名健康志愿者的 3D-T1W 脑结构像,分别基于体素形态学(VBM)和表面形态计量学(SBM)方法对受试者的全脑结构进行分析: ALS 患者大脑运动区和运动区域以外脑结构均有所改变,且 BA4a 区的灰质体积与患者的 ALSFR-R 评分呈正相关,有望作为生物学标记物用于监测病程的进展。此外,患者的灰质和白质变化也可用于 ALS 的病程监测<sup>[132-133]</sup>。

(2) DTI<sup>[134]</sup>: DTI 依据组织的 T1、T2 弛豫时间和质子密度以及水分子弥散方向制图,是当前唯一的一种能有效观察和追踪脑白质纤维束的非侵入性检查方法。径向扩散率(radial diffusivity, RD)可能是检测 ALS 白质早期脱髓鞘的最敏感的生物学标志物, RD 和分数各向异性(fractional anisotropy, FA)均可作为 ALS 疾病严重程度评估的客观生物学标志物:与健康受试者相比,非痴呆 ALS 患者的 RD 和平均扩散率(mean diffusivity, MD)升高、FA 降低,主要沿皮质脊髓束和胼胝体分布;在两个半球的皮质脊髓束中, RD 的增加比 FA 的减少更为明显;在受试患者左侧皮质脊髓束中, ALSFRS-R 与 FA 呈正相关,与 RD 呈负相关;皮质脊髓束可能是非痴呆 ALS 中受影响最大的脑区。对于那些具有认知障碍的患者, MRI 和认知分期之间存在高度一致性,因此也被认为是一种易于应用的认知功能障碍快速筛查手段<sup>[135]</sup>。DTI 结合磁共振图像标记用于捕获舌肌在活动中的肌纤维结构,并首次提出了舌肌纤维收缩动态图谱绘制概念,为针对存在舌肌肉萎缩、构音障碍和吞咽功能的 ALS 患者进行评价和原因分析创造了可能<sup>[136]</sup>。

(3) RS-fMRI: 沈东超等<sup>[137]</sup>应用分数低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)和局部一致性(regional homogeneity, ReHo)法探索我国 ALS-FTD 患者的静

息态脑功能特征的研究后发现, ALS-FTD 患者存在运动区外(前额叶、前扣带回)的激活减低,且在灰质体积进行校正后此种差异仍然存在。从而得出 RS-fMRI 有助于探索 ALS 认知功能障碍发生发展的病理生理机制的结论。

(4) 全细胞 3D 图像中的细胞器形态评估: 线粒体、高尔基体和内质网的细胞器形态的紊乱是疾病早期的表现,但对细胞器形态的可靠和定量检测十分困难且耗时多。Lautenschläger 等<sup>[138]</sup>提出了一种新的计算机视觉算法,用于评估全细胞 3D 图像中的细胞器形态,可对细胞器结构进行定量描述(包括片段的总数和长度、细胞和胞核的面积/体积以及裂隙和分形等新纹理参数)。并应用于人类 fALS 转基因小鼠模型 G93A hSOD1 小鼠体外培养的运动神经元,证实了线粒体的网络碎裂、区段的数量增加和线粒体长度减少,管状线粒体数量减少和线粒体片段数量增加等改变,实现了再客观评估疾病相关的细胞器表型的同时,降低了检查者偏见,可能有助于治疗新策略的细胞水平评估。

(5) 高分辨率超声: 高分辨率超声是一种新型的非侵入性工具,越来越多地用于筛查、诊断和辅助治疗疑似神经系统疾病的患者,也被用作神经肌肉疾病综合评估的一种手段。这种方法需要整合临床评估、神经电生理检查、神经影像学检查、病理学和实验室辅助检查(如靶向基因检测)结果,通过准确描绘异常的特定区域或改变直接观察自发性肌肉运动以及监测其他相关病理,来补充临床和神经电生理学诊断。在 ALS 的无临床症状期或肌电图未见阳性发现时能增加 10%~30% 的阳性检出率,提高诊断效能<sup>[139-140]</sup>。ALS 患者常见的超声异常为中等强度回波强度(echo intensity, EI) ( $\uparrow\uparrow$ ) 和肌肉厚度(muscle thickness, MT) 严重下降 ( $\downarrow\downarrow\downarrow$ ),最显著的特征是肌束震颤且 EI 异常(增加)多于萎缩<sup>[141]</sup>。下运动神经元疾病的筛查通常包括四肢骨骼肌、腹直肌、胸锁乳突肌、斜方肌、咬肌、第一背骨间肌和颞下肌,每块肌肉的扫描时间长达 60 s<sup>[140]</sup>。ALS 颅区的超声肌束震颤检出率与肌电图相似,但超声检查更容易多次发现频繁的肌束震颤<sup>[140]</sup>。

#### 5. 其他生物学标志物

来源于脊髓 V0 中间神经元的轴突投射到  $\alpha$ -运动神经元胞体和树突近端的乙酰胆碱能 C 型突触终扣(C-bouton)控制运动神经元的兴奋性。nAChR、P2X7 受体、m2 受体、SK 和 Kv2.1 离子通道、Sig-1R 和 NRG1 等多种突触前后蛋白调控 C-bouton 的结构及功能,在 MND 的病理改变、功能异常以及运动神经元的电活动受损中起重要作用,影响肌肉的收缩特性。其中 Sig-1R 和 NRG1 等蛋白是参与 ALS 发生发展的重要因子<sup>[142]</sup>。

#### (三) 鉴别诊断

ALS 起病隐匿,缺乏特异性生物学标志物,早期临床表现与多种其他神经系统疾病相似,极易发生误诊和延迟诊断:从首发症状到明确诊断的延迟时间通常为 10~18 个月,约 5%~8% 的患者被误诊<sup>[143-145]</sup>。因此,应结合上述诊断标准和详细的病史询问、体格检查、实验室辅助检查来排除易混淆的疾病。见表 3。

表 3 ALS 的鉴别诊断疾病<sup>[146]</sup>

解剖异常/压缩综合征	Arnold-Chiari 1 型和其他后脑畸形 颈、枕骨大孔或后颅窝区肿瘤 颈椎间盘突出症伴骨软骨病 颈部脑膜瘤 咽后壁肿瘤 脊髓硬膜外囊肿 脊髓型颈椎病和(或)神经根病变 脊髓空洞症	肿瘤综合征	慢性淋巴细胞性白血病 髓内胶质瘤 淋巴细胞增生性疾病伴有脑脊液中的副蛋白血症和(或)寡克隆区带 肺尖肿瘤综合征( Pancoast 肿瘤综合征) 伴有前角细胞受累的副肿瘤性脑脊髓炎 僵人综合征
获得性酶缺陷	成人 GM2 神经节苷脂沉积症(己糖胺酶 A 或 B 缺乏症) 葡聚糖体疾病 庞贝病( II 型糖原贮积症)	物理损伤	电击神经元病
自身免疫综合征	单克隆丙种球蛋白病伴运动神经病变 多灶性运动神经病变伴/不伴传导阻滞 免疫异常性下运动神经元综合征( GM1、GD1b 和 asialo-GM1 抗体) 其他运动障碍下运动神经元综合征,包括 CIDP 多发性硬化症 重症肌无力(特别是抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶阳性变体)	血管性疾病	辐射诱发的神经丛病和(或)脊髓病 动静脉畸形 延髓内侧综合征 中风 血管炎
内分泌异常	Allgrove 综合征 糖尿病性肌萎缩 胰岛素瘤引起神经病变 甲状腺功能亢进伴肌病 甲状腺功能减退症伴肌病 甲状旁腺功能亢进(原发性)	其他神经系统疾病	西太平洋非典型 MND/ALS(关岛,新几内亚,日本纪伊半岛) 加勒比非典型 MND-痴呆-PSP(瓜德罗普岛) 青少年发病的马德拉斯型 MND/ALS(印度南部) 伴有 MND/ALS 的额颞叶痴呆(包括伴有肌萎缩的皮克病) 多系统萎缩 橄榄脑桥小脑萎缩综合征 原发性侧索硬化(与 ALS 无关的亚型) 进行性脑脊髓炎伴僵直 进行性核上性麻痹 遗传性痉挛性截瘫(有远端肌萎缩的亚型) 进行性脊髓性肌萎缩(与 ALS 无关的亚型) 延髓性肌肉萎缩伴或不伴动力蛋白激活蛋白或雄激素受体突变 脊髓性肌萎缩 I-IV Brown-Vialletto-van Laere 综合征(早发性延髓和脊髓性 ALS 伴感音神经性耳聋) Fazio-Londe 综合征(婴儿进行性延髓麻痹) Harper-Young 综合征(喉和远端脊髓性肌萎缩) 单纯性散发性脊髓性肌萎缩(良性局灶性肌萎缩,包括平山病)
外源性毒素	铅,汞,镉,铝,砷,铊,锰,有机农		
感染	药;神经嗜血杆菌, Konzo 急性脊髓灰质炎 脊髓灰质炎后发性肌萎缩综合征 HIV-1(伴有水肿性脊髓病) HTLV-1 相关性脊髓病(热带痉挛性截瘫) 神经莱姆症 梅毒性肥厚性硬脑膜炎 脊髓脑炎,水痘-带状疱疹 旋毛虫病 布鲁氏菌病,猫抓病		以运动症状为主的多神经性病变(如遗传性运动感觉神经病 2 型、遗传性运动神经病 5 型) 家族性淀粉样多发性神经病变 良性的自发性收缩 肌纤维颤搐
肌病	朊病毒病 恶病质肌病 良性肿瘤性肌病 抗肌萎缩蛋白缺失性肌病 包涵体肌炎 炎症性肌病 线状体肌病 多发性肌炎 肉瘤肌炎		

注: ALS 为肌萎缩侧索硬化症, MND 为运动神经元病, CIDP 为慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病, HIV-1 为人类免疫缺陷病毒 1 型, HTLV-1 为人嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型



(四) 病情评估

目前尚无针对与 ALS 的特异性病情跟踪及评估指标。ASLFRS-R 是目前最常见的自我报告式功能丢失量表,其随病程进展的下降率是患者功能减退和死亡率最重要的预测指标,评分共分为 12 项,满分为 48 分<sup>[147-150]</sup>。ALSFRS-R 随时间的变化,即疾病进展率(  $\delta$ ALSFRS-R/ $\Delta$ FS) 被证实可以预测患者的生存情况<sup>[151-152]</sup>,计算公式为: 疾病进展率 = ( 48-ALSFRS-R ) / 病程( 月 )<sup>[8,153]</sup>。其他常用功能缺失评估量表还包括 EQ-5D、生活质量量表( amyotrophic lateralsclerosis assessment questionnaire-40 ,ALSAQ-40) 等。快速词汇测验( rapid verbal retrieval ,RVR) 、韦氏成人智力测验( Wechsler Adult Intelligence Scale ,WAIS) 数字广度测验和额叶功能评定表( frontal assessment battery ,FAB) 评分可用于执行功能损害的评估<sup>[154]</sup>。此外,肺功能检查被认为是重要的生存率评价指标,其中用力肺活量( forced vital capacity ,FVC) 及一秒率( 用力呼气一秒量 FEV1/FVC) 是提示呼吸机受累的重要依据<sup>[9]</sup>。

七、临床治疗及研究新进展

目前仍无针对 ALS 的特效治愈方法,大多数干预措施都是针对症状进行的处理和管理,多学科联合的模式能为患者提供更好的治疗和护理效果。美国食品药品监督管理局( Food and Drug Administration ,FDA) 批准用于 ALS 的药物为利鲁唑和依达拉奉。据调查,目前多数 ALS 患者在得到疑似或确定诊断后会选择使用上述两种药物来控制病情的进展。此外,辅酶 Q10( coenzyme Q10 ,EQ10) 、维生素 E、复合 B 族维生素、甲钴胺、神经生长因子等抗氧化和营养神经药物也是常见的临床用药,但均未见明显的疾病预后改善效果。对于功能严重损害的晚期患者,机械通气和 PEG 仍是必要的支持治疗手段。国内患者还会选择采用中医药方法来改善症状和延缓病情发展。干细胞治疗、基因干预和多种研发新药仍处于研究阶段。

(一) 药物治疗<sup>[155]</sup>

1. 利鲁唑( Riluzole)

1995 年,利鲁唑( 50 mg 口服 2 次/d) 成为美国 FDA 批准用于 ALS 的第一种药物,该药通过尚未充分了解的机制干扰谷氨酸的突触前释放、摄取和突触后作用,降低兴奋性氨基酸——谷氨酸的水平、稳定电压门控钠通道的非激活状态,来减少对运动神经元的损害,临床试验表明可延长患者 2~3 个月的存活时间,特别是在延髓形式起病的患者中作用明显,但不会逆转已经对运动神经元造成的损害<sup>[38,98]</sup>。是目前我国 ALS 患者治疗的临床一线用药。最新的体外和体内研究揭示了其新的作用机制<sup>[156]</sup>: 通过选择性降低“即刻释放小泡”(在病理生理刺激中首先被释放的小泡)的大小来降低谷氨酸能传递的效能,该作用与蛋白激酶 C( protein kinase C ,PKC) 依赖性 Munc18-1 磷酸化的抑制相关。老年患者、BMI 偏大者及 ALSFRS 功能评分得分较高者服用利鲁唑的疗效更好;长期服用利鲁唑( 诊断后服用 >6 个月,累计服药剂量 > 16 800 mg) 可有效改善预后,而短期使用对生存率影响不大<sup>[157]</sup>。除 ALS 外,利鲁唑还被认为具有结肠癌、肺癌、黑素

瘤、乳腺癌和前列腺癌的一些抗肿瘤特性<sup>[158]</sup>。

作为目前世界范围内的一线治疗用药,与利鲁唑联合治疗的辅助用药也被进行了大量研究,以期增强利鲁唑治疗的获益或减轻副作用。(1) 纳米结核蛋白: 伊朗研究者取其抗炎和抗氧化作用进行相关研究,其提高利鲁唑治疗患者存活率和改善延髓症状的疗效和用药安全性已被证实<sup>[159]</sup>。(2) 吡格列酮: 噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂,是高选择性的激动过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ ( peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$  ,PPAR- $\gamma$ ) 的活化剂,可调节许多控制葡萄糖及脂类代谢的胰岛素相关基因的转录。3 个独立小组报告了吡格列酮对 ALS 小鼠的有益作用,且作用机理与炎症介质水平的降低有关<sup>[160-162]</sup>。故利用其抗炎、增加体重的作用,被用作增加力如太(利鲁唑的商品名)疗效的附加药物进行了 1 项多中心分层平行组安慰剂对照的 II 期临床试验( NCT00690118)<sup>[163]</sup>。结果显示吡格列酮联合力如太治疗组的患者死亡危险增加了 21% ,与单独使用力如太的治疗组比较,患者的存活率、ALSFRS-R 评分降低的程度及速度、生活质量和肺活量降低等情况均不受吡格列酮的影响,也无法改善无创通气率( 吡格列酮: 20. 2% ,安慰剂: 26. 6%) 和气管切开率( 吡格列酮: 6. 4% ,安慰剂: 4. 6%) 。(3) Mecasin: Mecasin 具有神经保护和抗神经炎症作用,1 项三盲多中心随机安慰剂对照 II-A 期研究已在韩国国家临床试验登记处登记实施( KCT0001984) 。该试验纳入 36 例 ALS 患者进行利鲁唑联合 Mecasin( 1. 6 g 和 2. 4 g ) 的疗效、最佳剂量和安全性评估。患者将在经过 12 周治疗后,使用韩国版 ALSFRS-R 评分、简略健康调查-8( Short Form Health Survey-8) 、医学研究委员会量表( Medical Research Council Scale) 、疼痛视觉模拟量表、抑郁症汉密尔顿评定量表、疲劳严重程度量表、患者总体变化印象、肺功能测试( 1 秒用力呼气量及其与用力肺活量) 、肌酸激酶和体重来总结评估结果<sup>[164]</sup>。

2. 依达拉奉( Edaravone)

由于氧化应激被认为是 ALS 发病和进展的促进因素,消除自由基的药物可以保护运动神经元免受可能由自由基和氧化应激引起的损伤。依达拉奉是一种自由基清除抗氧化剂,于距利鲁唑获批后的 22 年( 2017 年 5 月) 成为第二种被美国 FDA 批准用于 ALS 的治疗药物<sup>[165]</sup>。静脉滴注依达拉奉 60 mg/d( 30 mg 依达拉奉溶于 100 mL 溶剂静脉滴注,2 次/d,每次输液时间为 30 min。初始治疗周期为连续每日给药 14 d,然后停药 14 d;随后的治疗周期为在 14 d 内用药 10 d,然后停药 14 d) 可减缓 ALS 患者 33% 的身体功能丧失速度。关于依达拉奉对 ALS 患者长期影响的回顾性研究证实 ALSFRS-R 评分低于基线水平,对 6 个月和 12 个月后的血清肌酐水平有显著改善,且依达拉奉组 ALS 患者的存活率显著提高<sup>[166]</sup>。它适用于病情较轻、FVC > 80% 预计值、病程 < 2 年的患者。为减少静脉给药途径给治疗带来的不便,增加患者用药依从性,30 mg 舌下含服片剂已被研发,但仍需进一步评估其生物利用度<sup>[167]</sup>。依达拉奉治疗 ALS 的获益和安全性尚存争议,现已有部分研究就此进行了验证: 与未接受依达拉奉治疗的 ALS 患者以及安慰剂 ALS 患者组相比,24 周

治疗组间的 ALSFRS-R 评分的存在差异;不良事件或严重不良事件发生率的差异无统计学意义<sup>[168]</sup>。但在使用期间仍应定期复查肝肾功能损害情况并及时干预。

### 3. 马赛替尼( Masitinib)

马赛替尼是口服给药的酪氨酸激酶抑制剂,可选择性抑制酪氨酸激酶受体集落刺激因子 1R( colony stimulating factor 1R ,CSF-1R)。在体外研究中证实能预防 CSF 诱导的症状性 SOD1( G93A) 脊髓的小胶质细胞增殖、细胞迁移和炎症介质表达;降低脊髓退化中异常神经胶质细胞、小神经胶质细胞增生和运动神经元病理的数量,延长 t 瘫痪后 40% 存活时间。SOD1G93A 大鼠模型研究中,马赛替尼诱导的肥大细胞减少导致神经肌肉接头去神经支配减少 35% 并且减少运动功能损害,巨噬细胞浸润正常化;在晚期麻痹大鼠中观察到施万细胞和毛细血管网络的退行性变化<sup>[169]</sup>。但也有个案报道显示马赛替尼治疗 ALS 时会引起急性重症肝炎<sup>[170]</sup>。马赛替尼用于 ALS 的治疗已进行 II / III 期临床试验,但目前暂未见相关文献报道。

### 4. 替拉生替( Tirasemtiv)

替拉生替是一种快速骨骼肌钙蛋白激活剂,可使肌节对钙敏感,放大肌肉对神经肌肉信号输入的反应,提高肌肉收缩效率。在动物模型( B6SJL-SOD1 G93A) 中显现出了增加小鼠前肢握力、网格悬挂时间、旋棒能力、隔膜力和潮气量的疗效<sup>[171]</sup>。对 ALS 患者功能和力量的改善效果呈药物浓度依赖性<sup>[172]</sup>。虽然该药物在 ALS 患者治疗中的安全性和耐受性得到了证实<sup>[173]</sup>,但在后续进行的纳入 700 多例 ALS 患者的 III 期临床试验( NCT02496767) <sup>[174-175]</sup> 中并未达到主要终点或任何次要重点:与安慰剂组相比,在 24 周的时间内未见静息肺活量、肌力和功能均未见明显改善。

### 5. L-丝氨酸

2013 年以来,已经有体外和体内研究报道 L-丝氨酸具有针对于 BMAA 毒性的神经保护作用,可能成为 ALS 的潜在疗法<sup>[176-178]</sup> 并提出其在体外和体内通过上调 CHOP 基因而不激活未折叠蛋白反应产生神经保护作用,表明 L-丝氨酸可能在神经退行性疾病中具有神经保护作用<sup>[179]</sup>。在一项纳入 20 例 ALS 患者( 2 次/d 0.5 至 15 g) 的口服 L-丝氨酸 I 期临床试验中<sup>[80]</sup> 2 例 ALS 患者因胃肠道副作用退出,3 例患者死亡;余治疗患者的 ALSFRS-R 显示出与剂量相关的进展速率降低( 斜率降低 34%  $P = 0.044$ ) 。

### 6. 瑞替加滨( Retigabine)

神经元钾离子通道开放剂,可增强神经元细胞中  $\gamma$ -氨基丁酸所诱导的电流,降低神经元兴奋性,临床上用于成人癫痫部分发作的辅助治疗。与利鲁唑组和安慰剂组相比,瑞替加滨显著降低了 ALS 患者神经兴奋性实验的强度-持续时间常数( 9.2% ) 和 2 ms 的不应期,提示其可急性逆转既往的异常变量,为评估其对疾病进展和生存影响的进一步研究提供了依据<sup>[180]</sup>。

### 7. PDI 蛋白家族

蛋白质二硫化物异构酶( protein disulphide isomerase , PDI) A1 对表达 SOD1 突变体的神经元细胞中的内质网应激

和细胞凋亡具有保护作用。PDI 家族成员内质网蛋白 57 ( endoplasmic reticulumprotein 57 ,ERp57) 的过表达抑制包涵体形成、内质网应激、泛素蛋白酶系统功能障碍和细胞凋亡,并抑制原代皮质神经元中 SOD1 突变包涵体和细胞凋亡的形成;而 ERp57 表达的沉默增强 SOD1 突变包涵体形成、内质网应激和毒性<sup>[181]</sup>。而其作用机制与 TDP-43 的错误折叠有关。

### 8. ALS-内皮疗法( ALS-Endotherapia ,GEMALS)

GEMALS 由维生素、氨基酸和脂肪酸等小分子与多聚赖氨酸合成,是用于自身免疫、神经退行性疾病和增殖性疾病等慢性病的治疗新策略。基础研究证实对 ALS 大鼠( SOD1) 模型起到延缓病情进展、延长生存期的作用<sup>[182]</sup>。研究者评估了 31 例 ALS 患者的应用疗效:在 83.87% 的患者中观察到了疾病进展的减缓,并且使患者的平均预期寿命增加了 38 个月;呼吸、行走、流涎、言语、吞咽和书写等运动功能也有所改善<sup>[183]</sup>。但结果还需在进一步的随机盲法临床试验中得到证实。

### 9. 辅酶 Q10( coenzyme Q10 ,CoQ10)

CoQ10 也称为泛醌,位于线粒体的内膜中,是电子传递链的组成部分,在 ATP 合成中起主要作用。该药物为亲脂性自由基的清除抗氧化剂,可保护线粒体和脂质膜免受氧化磷酸化过程中产生的 ROS 的影响。主要用于轻中度心力衰竭的辅助治疗,也用于肝炎、癌症的辅助治疗,在 ALS 转基因小鼠和 ALS 以外的神经退行性疾病的临床试验中显示出一定的治疗前景。但在随机双盲安慰剂对照 II 期临床试验中,并未表现出由于对照组的 ALSFRS-R 改善<sup>[184]</sup>。但由于疾病的难治性,目前在国内仍将该药物作为辅助性治疗手段用于 ALS 患者的临床治疗中。

### 10. 丁苯酞与甲钴胺

丁苯酞( dl-3n-butylphthalide ,NBP) 是我国自研的一种多靶点治疗急性脑缺血的药物,在局部脑缺血的动物模型中通过抑制线粒体损伤和神经凋亡,提升脑血流,减小梗死体积而发挥神经保护作用,在动物研究中证实有推迟发病时间、提高运动协调能力、延长生存期、增加细胞质内 Nrf2、HO-1 的表达等作用<sup>[185-186]</sup>。与利鲁唑联用则能获得更好的延长生存期疗效<sup>[187]</sup>。其作用机理可能是通过减缓脊髓前角运动神经元和腓肠肌运动单位的丢失,调节铁代谢来实现对 ALS 的神经保护作用的<sup>[188]</sup>。治疗 ALS 时甲钴胺与丁苯酞具有协同作用,可以显著增加丁苯酞治疗效果,降低丁苯酞的起效剂量,减少其用量,长期应用降低其不良反应的发生<sup>[189]</sup>。但其应用还须通过更多的临床试验来加以论证。

### (二) 药物组合物及滋痿膏中西医结合疗法

岳茂兴等<sup>[190-192]</sup> 将一种促进神经损伤修复的药物组合物( 精氨酸 1.5 ~ 5 g ,异亮氨酸 1.5 ~ 5 g ,亮氨酸 2.5 ~ 7.5 g ,赖氨酸 1.5 ~ 5 g ,蛋氨酸 0.25 ~ 1.5 g ,苯丙氨酸 0.25 ~ 1.5 g ,苏氨酸 1.5 ~ 5 g ,色氨酸 0.25 ~ 1.5 g ,缬氨酸 2.5 ~ 7.5 g ,组氨酸 1.5 ~ 4 g ,甘氨酸 1.5 ~ 4 g ,丙氨酸 1.5 ~ 5 g ,脯氨酸 1.5 ~ 4 g ,天冬酰胺 0.05 ~ 1.5 g ,半胱氨酸 0.05 ~ 1.5 g ,谷氨酸 1.5 ~ 5 g ,丝氨酸 0.25 ~ 2.5 g ,酪氨酸 0.05 ~ 1.5 g ,L-鸟

氨酸 0.25~4 g, 天冬氨酸 0.5~2.5 g; 维生素 B<sub>1</sub> 1~2 mg, 维生素 B<sub>2</sub> 1~2 mg, 维生素 B<sub>3</sub> 10~20 mg, 维生素 B<sub>6</sub> 3~10 g; 维生素 C 1~3 g。药物的使用种类和剂量根据患者的具体情况个性化方案制定。配合具有自主知识产权的个体化中药滋痿膏(主要成分:葛根、骨碎补、益智仁、山茱萸、柏子仁、五味子、地黄、玄参、丹参、麦冬、桔梗、防风、黄芪、黄芩、枳壳、赤芍、甘草等,国家发明专利号:ZL2011 1 0157186·8)用于治疗 ALS 和 MND 患者取得一定效果。部分 ALS 患者临床症状得到改善;治疗 6 个月 27.3% 的患者 ALSFRS-R 评分上升,18.2% 评分不变,且有 72.7% 的患者疾病进展率较治疗前下降;随访至首次治疗后 1 年,患者的 ALSFRS-R 评分上升、不变和下降的占比分别为 18.2%、4.5% 和 77.3%,疾病进展率低于治疗前降低 [(0.584 ± 0.372) 分/月比 (0.716 ± 0.440) 分/月,  $t = 2.706$ ,  $P < 0.05$ ]<sup>[190, 193]</sup>。

该组合物的使用方法为:将各组分配制在 1 个三升输液袋内进行静脉滴注,1 次/d,28 d 为 1 个疗程,停药 2 周后行第 2 个疗程,依此类推,持续治疗时间 ≥ 4 个疗程或 6 个月。于饭后 2 h 嚼化或冲服滋痿膏 2 次/d,吞咽困难患者可从鼻饲管(胃造瘘管)内注入。

研发者根据其经验总结得出“生命之源在于新陈代谢,疾病之因在于代谢紊乱,代谢之本在于底物、辅酶与强劲动能的支撑”的理论基础,通过该中西医结合创新疗法为患者提供机体新陈代谢的底物、辅酶与强劲的动能,从整体上促进人体血液循环、酶代谢、氨基酸代谢及免疫功能逐步恢复,使受损的脑、脊髓等得到一定程度的修复,达到改善患者病情与临床症状,扼止危重状态进展并挽救生命的目的:一方面组合物中含有各种各样人体生命活动不可缺少的氨基酸与丰富的 B 族维生素,在为机体提供合成蛋白质、核酸、激素、抗体、肌酸等含氮物质的重要代谢底物与强劲动能的同时,还能够将产生的有害二氧化碳及氨通过鸟氨酸循环代谢排出体外,从而使得肝内酶代谢逐步恢复;足够剂量的维生素 B<sub>6</sub> 应用,确保了肝酶代谢相关辅酶的充足供应和人体生命代谢活动被有效激活,其解毒排毒功效也起到一定增益。巧妙搭配的创新疗法在人体新陈代谢中发挥着特别重要的作用,使患者受损的脑、脊髓等功能得到一定程度地修复,增强了神经元的存活能力,从而改善患者的病情与临床症状,扼止危重状态的进展。另一方面中药滋痿膏可通过补益脾肝肾、扶元起痿、益气温阳、疏肝理气、养荣生肌、强骨抗痿、健脾祛湿、益气活血、双向免疫调节来改善患者的症状与病情。该疗法具有多途径、多靶点、多环节发挥治疗作用的特点,二者互补,临床证实可使疗效提高<sup>[190, 192]</sup>。在综合治疗和全面护理的基础上实施该中西医结合治疗新方法能取得更为理想的疗效<sup>[194-195]</sup>。但此疗法的确切作用机制还须被深入研究,重复进行大样本的临床试验以验证疗效也是必要的。

(三) 细胞因子与反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO)

ALS 与中枢神经系统中神经营养因子的减少密切相关。目前基于腺病毒 (adeno-associated virus, AAV) 的 SOD1 和

C9orf72 重复扩增相关疾病的 ASO 疗法也在有关基础研究的推动下有了长足发展<sup>[196]</sup>。利用 ASO 进行内源性神经营养因子补充和基因治疗将成为 ALS 病因治疗的一条新途径。

1. 类胰岛素生长因子 (insulin-like growth factors -1, IGF-1)

IGF-1 具有强烈的保护线粒体免于凋亡的作用,并在 ALS 小鼠和细胞模型中上调线粒体自噬,这一研究结果提示“特异性保护线粒体功能”将有希望成为治疗 ALS 的新思路<sup>[197]</sup>。通过肌内注射和髓内注射途径转染编码 IGF-1 载体的方法在 ALS 小鼠模型中体现出了一定的治疗效果。通过静脉转染自体互补腺病毒 (scAAV) 载体途径开启了无创转染补充 IGF-1 的新思路<sup>[198]</sup>,其相关动物实验结果显示:该方法能减少 90 日龄 SOD1-G93A ALS 小鼠的运动神经元死亡和脊神经腹根部的髓鞘病变,延长 SOD1-G93A 小鼠的寿命。该项实验还发现 IGF-1 可通过下调 p38 和 c-Jun-氨基末端激酶 (c-Jun-N-terminal kinase, JNK) 磷酸化来抑制脊髓中 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) -JNK 通路;通过上调凋亡抑制剂 Bcl-2 和下调凋亡启动子 Bax、caspase 3 和 caspase 9 来调控神经元细胞凋亡。此外,IGF-1 处理后,促炎因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF-α) 减少。

2. 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

鞘内注射 scAAV9-VEGF 可减少 ALS 小鼠模型的小胶质细胞的数量并抑制了中枢神经系统的神经炎症反应,同时可抑制巨噬细胞侵入外周神经系统,包括腹神经根、坐骨神经和肌肉<sup>[199]</sup>。

#### (四) 干细胞

一些关于动物和 I 期临床试验研究的报道表明,将干细胞(干细胞来源主要包括骨髓间充质干细胞、胚胎干细胞和神经干细胞)通过鞘内注射(一般为颈膨大附近或腰椎穿刺入路)或直接注射到脊髓腹侧角中可使神经细胞轴突和神经元髓鞘的再生,并可能成为治疗 ALS 的一条有效途径<sup>[200-201]</sup>。通过替代丢失的细胞、增强幸存神经元的存活、移植细胞旁分泌(生长因子和抗炎细胞因子等)和基因修饰等方式达到损伤治疗的作用<sup>[202-203]</sup>。但干细胞用于治疗 ALS 仍需克服许多技术障碍:如何将干细胞引入脊髓而不损伤周围神经组织?如何确保其向运动神经元的定向分化?如何整合与局部的神经电信号回路?如何实现新轴突在成熟中枢神经系统中的生长与功能性桥接?如何矫正肌肉组织的正确轴突引导?如何形成成熟的神经肌肉接头?以及对必要功能活动的充分修整等<sup>[204]</sup>。且由于操作的损伤性,尤其是定位到脊髓腹侧角的精确注射需经多层椎板切除,限制了该技术的推广研究,因而目前多限于疾病终末期的患者。尽管借助医疗机器人可以使脊柱内注射操作更快、侵入性更小,如 MRI 引导针定位系统 SpinoBot<sup>[205]</sup>,但相关技术仍处于研发阶段,尚未大量应用于临床。

#### (五) 中医中药

ALS 在传统中医学中没有相对应的疾病,但多认为属

“痿病”范畴。自《黄帝内经》开始,历代医家根据其临床表现,对病症进行论述,辨证施治。现代中医医家基于临床经验,在中医古方的基础上进行继承和创新,希望用中国传统医学来改善 ALS 患者的临床症状,提高其生活质量,延缓病情的发展。邓铁涛<sup>[206]</sup>主张以健脾益肾治本,熄风、化痰、祛瘀随症配用治标;自拟强肌健力饮、强肌健力口服液。裘昌林<sup>[207]</sup>辨识舌象论治 ALS: 依据舌体变化定脏腑盛衰、立治疗原则;以舌苔变化定夹邪病性,随症用药。其用药特点为:以补虚立论,扶正祛邪,补消相辅,阴阳互佐。王安琦等<sup>[208]</sup>对 60 例肺脾两虚的 ALS 患者开展了中医治疗的随机对照研究,观察组患者接受自拟的健脾益肺方治疗 8 周,结果显示,健脾益肺方对 ALS 患者上肢肌力及肺功能有显著的改善作用。伊达伟<sup>[209]</sup>主张“治痿独取阳明”,肝脾同治,重视情志,配合心理治疗,“肺热叶焦”,治以甘寒。方用补中益气汤合柴胡疏肝散,以滋养肝肾的药物加减。石学敏<sup>[210]</sup>采用醒脑开窍针刺法配合华佗夹脊刺、经筋刺法等多种针刺法治疗 ALS 取得了显著的疗效。赵立杰等<sup>[211]</sup>观察了温针灸对 ALS 的疗效:针刺以补法为主,配合平补平泻,总有效率达 70%,说明温针灸可起到温脾补肾养肝、强肌健力起痿复用的作用。李晓艳等<sup>[212]</sup>的 Meta 分析显示,补益类中药延缓 ALS 进展的作用优于利鲁唑,但无法明显改善患者症状,也不能治愈 ALS。郭颖等<sup>[213]</sup>研究发现,夹脊电针能够改善 ALS-SOD1-G93A 转基因小鼠腰髓前角运动神经元形态学的变化,其疗效优于手针治疗,由此提供了针灸治疗 ALS 的动物实验依据。巫遥<sup>[214]</sup>给 31 例 ALS 患者施以强肾健脾方治疗 3 个月,中医证候分级量化积分被改善,治疗总有效率为 9.68%。

#### (六) 高压氧

高压氧治疗 ALS 被认为是安全的,特别是对于累及呼吸肌出现起限制性通气功能障碍的疾病晚期患者,可在一定程度上改善其构音障碍、流涎、呼吸困难等症状,并且对患者的社交能力及情绪反应的自我评价中亦有积极影响<sup>[215-216]</sup>。但有关研究信息还有待补充。

#### (七) 无创及有创机械通气

应定期检测 ALS 患者的重要脏器功能,及时发现急、慢性缺氧表现,尤其是存在缺氧的非典型表现(如乏力、咳嗽无力、强迫体位、失眠、烦躁甚至是不明原因的轻、中度意识障碍等)时应及时明确是否缺氧<sup>[194]</sup>。当 FVC < 80% 预计值或用力吸气鼻内压( sniff nasal pressure, SNP) < 40 cmH<sub>2</sub>O (1 cmH<sub>2</sub>O = 0.098 kPa) 时应考虑使用无创机械通气辅助治疗;当血氧饱和度 < 90% 或二氧化碳分压 > 45 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 时,可以建议使用有创机械通气辅助治疗。机械通气辅助治疗期间应尤其注意呼吸参数调节和通气管道通畅性与清洁度的护理,防止管道脱落引起呼吸衰竭或管道污染引起呼吸道感染,当发现呼吸道感染征象时应早期甚至预防性抗感染治疗<sup>[194-195]</sup>。

#### (八) 营养支持与 PEG

由于 ALS 患者通常呈高代谢状态,营养状态似乎也是影响 ALS 发病的重要因素之一。研究发现运动员体型和低脂

肪储存者 ALS 发病风险增加,体重指数( body mass index, BMI) 与 ALS 发病风险呈负相关, BMI 基线水平和下降速度也是影响 ALS 预后的独立危险因素<sup>[111]</sup>。在动物模型中,挽救能量缺乏可减轻神经变性<sup>[217]</sup>。此外,中度肥胖<sup>[218]</sup>和高脂血症<sup>[219-220]</sup>与 ALS 的存活率提高有关,提示体重增加可能具有保护作用。意大利一项基于人口普查的时间依赖性变量的糖尿病与 ALS 发病关联的队列研究<sup>[221]</sup>显示,1998 年至 2014 年登记有 397 名受试者发生了 ALS,其中 24 名在 ALS 发病前已患有糖尿病,且糖尿病与降低 ALS 发病风险有关[风险比 = 0.30 (95% CI: 0.19 ~ 0.45)],因此研究结论支持糖尿病对 ALS 的保护作用。

ALS 患者的膳食管理提倡富含优质蛋白、维生素和热量,且易消化;并指导患者及陪护人员建立规律饮食、均衡营养的膳食习惯<sup>[195]</sup>。在对患者进行营养支持治疗时,可参考 2003 年发布的《营养风险筛查表( nutrition risk screening, NRS) 2002》评估结果,结合 BMI、血清白蛋白( albumin, ALB)、血清前白蛋白( prealbumin, PA) 等指标进行综合评估,确定个体化的营养支持方案,合理应用临时或长期的肠内及肠外营养。对于食欲减退、消化功能不良患者,可适当予以促进胃肠蠕动的药物,同时注意调节肠道菌群<sup>[194]</sup>。对于咀嚼困难、吞咽困难的 ALS 患者,可留置鼻饲管,且应在呼吸功能不全发生前完成 PEG<sup>[146]</sup>,以免营养供给缺乏加速疾病进展。对于合并糖尿病的 ALS 患者,应在专科医师的指导下控制血糖,但不提倡严格的血糖控制<sup>[194]</sup>。

#### (九) 心理干预

ALS 患者常合并情绪障碍,加之疾病的难治性,极易出现较大的情绪波动,出现严重的抑郁情绪问题,且抑郁情绪与患者疾病病程、受教育程度、病情直接相关<sup>[222]</sup>,需要及时干预<sup>[194-195]</sup>。借助眼控仪或研发生物-电子信息交流技术能帮助已完全失去言语和有效沟通能力的患者保持与外界的交流,降低其心理压力<sup>[223]</sup>。

#### 八、预后

ALS 患者的预后通常不佳,随着病程的延长,普遍出现局限性症状的加重或累及范围的规律和非规律性扩散,多数患者在确诊后 3 ~ 5 年死于呼吸功能衰竭及呼吸系统相关并发症,少数患者可在伴终生残疾的情况下存活较长时间。有较好医疗条件支持和家庭支持患者的生存期可能得到一定的延长。部分患者在自然病程中可存在病情的波动,出现短暂的症状和功能评估的好转。极少数 ALS 患者可在药物、康复或多方案联合治疗中获益,出现病情逆转,但关于病情逆转患者的报道多基于至少 1 个客观指标的持续改善,缺乏对患者本身抗病能力的评估以及指标改善与治疗方法间的关系分析<sup>[224]</sup>。

#### 九、展望

##### (一) 细胞模型建立

目前多数基础研究多基于遗传同质化的动物模型,探究复制人源性的细胞模型的方法进行体外研究,可正在一定程度上缩短基础研究的周期、减小基础研究与临床实践的差异性,如人源诱导多能干细胞( human induced pluripotent stem

cells iPSC) 衍生的运动神经元的体外模型等<sup>[225]</sup>。

(二) 动物模型的建立<sup>[226-227]</sup>

关于表达人 SOD1 突变的转基因 ALS 小鼠 (hSOD1G93A、hSOD1G85R、hSOD1G37R 等) 建模方法的应用已较为广泛。Endo 等<sup>[228]</sup> 也设计并进行了腺病毒转染针对猴的 FUS 短发夹 RNA (short hairpin RNA ,shRNA) ,并通过立体定位注射成功建立了 FUS 基因沉默猴模型 (Callithrix jacchus) ,获得了约 70% ~ 80% 的 FUS 沉默效果。这都为 ALS 的病理机制研究和病因治疗打下了良好基础。但目前尚不清楚 ALS 遗传同质化动物模型的临床前研究在多大程度上可以提供人类病理学信息 ,大多数治疗药物在动物模型中的疾病改善效果尚未在患者中被复制。

(三) 遗传性病因及基因治疗

fALS 和 sALS 均被证实可受遗传因素影响而致病 ,目前虽已定位数十种致病基因 ,但缺乏共性研究 ,关于 ALS 的遗传病因仍众说纷纭 ,亦无法依据目前研究的成功研发出相应的特异性临床防治策略。因此 ,继续深入研究基于地域或种群性的共性遗传病因研究仍十分必要 ,以指导病因治疗手段的研发和基因防治策略的制定。在缺乏 CX3CL1/CX3CR1 信号轴 (趋化因子 CX3CL1 主要表达于神经元 ,其受体 CX3CR1 主要表达于小胶质细胞) 的末期 ALS 小鼠中存在神经细胞损失增多、小胶质细胞活化增加和 SOD1 聚集加剧 ,NF-κB 通路被激活、自噬-溶酶体降解途径和自噬体成熟受损。CX3CL1/CX3CR1 通讯通路具有抗炎和神经保护作用 ,在维持自噬活动中起重要作用 ,这可能会为 ALS 患者提供新的治疗靶点<sup>[229]</sup>。TDP-43 表达下调降低了轴突中核糖体蛋白 mRNA 含量 ,导致轴突中整个核糖体功能抑制 ,过表达核糖体蛋白不仅减轻 TDP-43 缺失的皮质神经元中轴突延长的阻断 ,也抑制 TDP-43 转基因蝇复合眼的变性;提示提高靶向 mRNA 的传输能力是治疗 ALS 和额颞叶变性的新策略<sup>[62]</sup>。但此类研究应尤其重视医学伦理学问题。

(四) 分类诊疗

ALS 患者表型变异性大 ,通过寻找不同表型的根本共同点来对 ALS 患者进行准确的归纳性分类 ,可能有助于在众多病因学说中找到与该亚型对应的独立病因 ,在此基础上进行病因诊断 (体格检查、神经影像学检查和实验室辅助检查) 与病因治疗的相关研究 ,或许能大大提高临床特异性诊疗技术的研发效率。

(五) 康复训练与心理干预

ALS 患者合并焦虑、抑郁等情绪障碍已被广泛证实 ,如何进行切实有效的心理异常识别和干预尚未见系统性报道。随着病程进展 ,患者的全身功能进行性丧失 ,合理的康复训练能帮助提高一些治疗策略的效果 ,但过度运动或锻炼不足都有可能致病情进展甚至加速恶化 ,相关研究也少有报道。因此 ,关于康复训练和心理干预的评估和策略也可能成为新的研究方向。

十、总结

目前 ALS 仍是世界性难题 ,因遗传因素复杂、多因素致病、隐匿性起病与进行性进展的特点 ,其确诊、病因和有效治

疗手段均尚未形成统一论。世界范围内 ,ALS 有关的基础研究、技术手段更新、方针政策制定、新型药物研发等方面仍处于十分活跃的状态。随着研究的不断深入 ,有关理论也将被不断丰富和更新。研究的可重复性、结论一致性、创新性仍有待提高。

参 考 文 献

- 1 Leigh PN ,Ray-chaudhuri K. Motor neuron disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry ,1994 ,57(8) :886-896.
- 2 冯凯 ,许贤豪 ,孟晓梅 ,等. 运动神经元病的诊治进展 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2006 ,13(1) :57-59.
- 3 贾建平 ,陈生弟. 神经病学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社 ,2013:213-217.
- 4 National Institute of Neurological Disorders and Stroke ( NINDS) . Motor Neuron Diseases Fact Sheet [EB/OL]. ( 2014-04-13) [2019-01-04]. <http://www.ninds.nih.gov>.
- 5 王毅. 渐冻人——肌萎缩侧索硬化症 [J]. 家庭医学(下) 2014 , (10) :8-10.
- 6 贾建平 ,陈生弟. 神经病学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社 ,2013:214.
- 7 Mandrioli J ,Faglioni P ,Nichelli P ,et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Prognostic indicators of survival [J]. Amyotroph Lateral Scler 2006 ,7(4) :211-220.
- 8 康丽 ,胡芳芳 ,靳娇婷 ,等. 肌萎缩侧索硬化症患者生存期的影响因素分析 [J]. 西安交通大学学报(医学版) ,2018 ,39(5) :639-643.
- 9 李晓光 ,刘明生 ,崔丽英. 肌萎缩侧索硬化的临床分型、分期及病情评估 [J]. 协和医学杂志 2018 ,9(1) :69-74.
- 10 陈璐 ,樊东升. 肌萎缩侧索硬化症的自然病史和临床特征 [J]. 中华内科杂志 2014 ,53(9) :752-754.
- 11 冀拓 ,樊东升. 肌萎缩侧索硬化与环境因素关系的研究进展 [J]. 中华内科杂志 2018 ,57(8) :607-609.
- 12 Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot [J]. Arch Neurol ,2001 ,58(3) :512-515.
- 13 Kelly EB. Encyclopedia of human genetics and disease [M]. Santa Barbara ,California: Greenwood 2013:79-80.
- 14 Youngson ,David BJ ,Robert M. Encyclopedia of family health [M]. Tarrytown ,NY: Marshall Cavendish 2004:1256.
- 15 Aebischer P ,Kato AC. Playing defense against Lou Gehrig's disease [J]. Sci Am 2007 ,297(5) :86-93.
- 16 Song PP. The Ice Bucket Challenge: The public sector should get ready to promptly promote the sustained development of a system of medical care for and research into rare diseases [J]. Intractable Rare Dis Res 2014 ,3(3) :94-96.
- 17 国家卫生健康委员会 ,科学技术部 ,工业和信息化部 ,等. 关于公布第一批罕见病目录的通知 (国卫医发 (2018) 10 号) [EB/OL]. (2018-05-11) [2018-12-11]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygi/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>.
- 18 GBD 2016 Motor Neuron Disease Collaborators. Global ,regional ,and national burden of motor neuron diseases 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet Neurol 2018 ,17(12) :1083-1097.
- 19 Liu X ,He J ,Gao FB ,et al. The epidemiology and genetics of Amyotrophic lateral sclerosis in China [J]. Brain Res 2018 ,1693(Pt A) :121-126.

- 20 Liu MS ,Cui LY ,Fan DS. Age at onset of amyotrophic lateral sclerosis in China [J]. *Acta Neurol Scand* 2014 ,129( 3) :163-167.
- 21 崔博 崔丽英. 肌萎缩侧索硬化流行病学研究现状 [J]. *中华神经科杂志* 2015 48( 6) :542-544.
- 22 Zhou S ,Zhou Y ,Qian S ,et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: Epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015 [J]. *Brain Behav* 2018 8( 11) : e01131.
- 23 赵蕾 崔丽英 杜华 等. 运动神经元病伴泌尿功能障碍的原因分析 [J]. *中华神经科杂志* 2014 47( 11) :767-771.
- 24 王一凡 樊东升. 肌萎缩侧索硬化的疼痛问题 [J]. *中国医学前沿杂志( 电子版)* 2015 ( 9) :1-3.
- 25 Braun MM ,Osecheck M ,Joyce NC. Nutrition assessment and management in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012 23( 4) :751-771.
- 26 李和平 张博爱 江泽 等. 间歇经口至食管管饲对运动神经元病所致吞咽障碍患者营养状况及肺部感染的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志* 2016 38( 8) :602-604.
- 27 孙梅影 丁卫江. 肌萎缩侧索硬化夜间睡眠呼吸障碍的研究进展 [J]. *临床神经病学杂志* 2014 27( 1) :76-77.
- 28 孙小英 丁岩 李存江. 神经变性病相关睡眠呼吸暂停研究进展 [J]. *北京医学* 2014 ( 10) :836-838.
- 29 王芳 黄朝阳 丁岩 等. 肌萎缩侧索硬化症患者睡眠障碍及睡眠呼吸障碍特点分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志* 2017 ,17( 10) :741-747.
- 30 Statland JM ,Barohn RJ ,McVey AL ,et al. Patterns of weakness , classification of motor neuron disease ,and clinical diagnosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurol Clin* 2015 33( 4) :735-748.
- 31 彭小雪 郭文婷 马涛 等. 肌萎缩侧索硬化认知功能及行为障碍的研究进展 [J]. *中国神经精神疾病杂志* 2018 44( 9) :562-565.
- 32 刘文秀 黄旭升. 肌萎缩侧索硬化的感觉神经损害 [J]. *中华神经科杂志* 2017 50( 3) :235-238.
- 33 Lillo P ,Mioshi E ,Zoing MC ,et al. How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *Amyotroph Lateral Scler* 2011 ,12( 1) :45-51.
- 34 Goldstein LH ,Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment [J]. *Lancet Neurol* 2013 ,12( 4) :368-380.
- 35 陈慧丰 姚源蓉. 肌萎缩侧索硬化症的非典型临床表现研究进展 [J]. *中华神经医学杂志* 2018 ,17( 1) :53-56.
- 36 Kiernan MC ,Vucic S ,Cheah BC ,et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet* 2011 377( 9769) :942-955.
- 37 Hanby MF ,Scott KM ,Scotton W ,et al. The risk to relatives of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain* 2011 ,134( Pt 12) :3454-3457.
- 38 National Institute of Neurological Disorders and Stroke ( NINDS) . Amyotrophic Lateral Sclerosis( ALS) Fact Sheet [EB/OL]. ( 2018-08-09) [2019-01-14]. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-ALS-Fact-Sheet>.
- 39 van Es MA ,Hardiman O ,Chio A ,et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet* 2017 390( 10107) :2084-2098.
- 40 郭永强 李森 张海鸿 等. 肌萎缩侧索硬化发病机制的研究进展 [J]. *中国康复理论与实践* 2017 23( 6) :685-689.
- 41 董高磊 赵宇. 肌萎缩性侧索硬化的研究进展 [J]. *医学综述* , 2018 24( 13) :2632-2635 2640.
- 42 Yamashita S ,Ando Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Transl Neurodegener* ,2015 ,4( 1) :13.
- 43 Renton AE ,Adriano Chiò A ,Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics [J]. *Nat Neurosci* 2014 ,17( 1) :17-23.
- 44 陈曦 董漪 卢家红 等. 中国华东地区家族性肌萎缩侧索硬化症患者 SOD1 基因突变检测及临床特点分析 [J]. *中国临床神经科学* 2016 24( 2) :146-152.
- 45 White MA ,Sreedharan J. Amyotrophic lateral sclerosis: recent genetic highlights [J]. *Curr Opin Neurol* 2016 29( 5) :557-564.
- 46 Zufiria M ,Gil-Bea FJ ,Fernández-Torrón R ,et al. ALS: A bucket of genes ,environment ,metabolism and unknown ingredients [J]. *Prog Neurobiol* 2016 ,142:104-129.
- 47 Therrien M ,Dion PA ,Rouleau GA. ALS: Recent Developments from Genetics Studies [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016 ,16( 6) :59.
- 48 Sabatelli M ,Marangi G ,Conte A ,et al. New ALS-related genes expand the spectrum paradigm of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain Pathol* 2016 26( 2) :266-275.
- 49 Khairoalsindi OA ,Abuzinadah AR. Maximizing the survival of amyotrophic lateral sclerosis patients: current perspectives [J]. *Neurol Res Int* 2018 2018:1-12.
- 50 张航 陈思宇 黄旭升. 肌萎缩侧索硬化的遗传学研究进展 [J]. *中华神经科杂志* 2017 50( 11) :867-870.
- 51 宋彬彬 李阔 徐畅 等. VAPB 与肌萎缩侧索硬化症 [J]. *脑与神经疾病杂志* 2018 26( 9) :587-592.
- 52 Mayada H ,Neda M ,Bita S ,et al. Clinical presentation and natural history of infantile-onset ascending spastic paralysis from three families with an ALS2 founder variant [J]. *Neurol Sci* ,2018 ,39( 11) :1917-1925.
- 53 Sato K ,Otomo A ,Ueda MT ,et al. Altered oligomeric states in pathogenic ALS2 variants associated with juvenile motor neuron diseases cause loss of ALS2-mediated endosomal function [J]. *J Biol Chem* 2018 293( 44) :17135-17153.
- 54 牛艳芳 熊慧玲 邱剑军 等. 肌萎缩侧索硬化症患者 SOD1 基因突变检测及突变与临床表型的关系 [J]. *遗传* ,2011 ,33( 7) :720-724.
- 55 Zou ZY ,Peng Y ,Wang XN ,et al. Screening of the TARDBP gene in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients of Chinese origin [J]. *Neurobiol Aging* 2012 33( 9) :2229. e11-18.
- 56 Zou ZY ,Li XG ,Liu MS ,et al. Screening for C9orf72 repeat expansions in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. *Neurobiol Aging* 2013 34( 6) :1710. e5-6.
- 57 He J ,Tang L ,Benyamin B ,et al. C9orf72 hexanucleotide repeat expansions in Chinese sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Aging* 2015 36( 9) :2660. e1-8.
- 58 Chen Y ,Zheng ZZ ,Chen X ,et al. SQSTM1 mutations in Han Chinese populations with sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Aging* 2014 35( 3) :726. e7-9.
- 59 Li C ,Ji Y ,Tang L ,et al. Optineurin mutations in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015 ,16( 7-8) :485-489.
- 60 Shu S ,Li XL ,Liu Q ,et al. Screening of the TBK1 gene in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients of Chinese origin [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016 ,17( 7-8) :605-607.
- 61 Naruse H ,Ishiura H ,Mitsui J ,et al. Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation [J]. *Neurobiol Aging* 2018 61:255. e9-16.
- 62 黄旭升 崔丽英 李晓光 等. 第 28 届国际肌萎缩侧索硬化-运动

- 神经元病会议简介 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51 ( 11 ): 932-936.
- 63 幸伟芳, 洪铭范. 锌指蛋白 512B 基因变异的肌萎缩侧索硬化 1 例报告 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21 ( 15 ): 1729-1732.
- 64 张航, 梁加龙, 陈思宇, 等. 中国人群散发性肌萎缩侧索硬化 SETX 基因突变筛查 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 ( 33 ): 2628-2631.
- 65 Zhao M, Kim JR, van Bruggen R, et al. RNA-binding proteins in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Mol Cells 2018, 41 ( 9 ): 818-829.
- 66 Fosheng H, Stephanie S, Charles F, et al. Rab5 and Alsin regulate stress-activated cytoprotective signaling on mitochondria [J]. eLife, 2018, 7.
- 67 Sato K, Otomo A, Ueda MT, et al. Altered oligomeric states in pathogenic ALS2 variants associated with juvenile motor neuron diseases cause loss of ALS2-mediated endosomal function [J]. J Biol Chem 2018, 293 ( 44 ): 17135-17153.
- 68 Clement AM. Wild-Type Nonneuronal Cells Extend Survival of SOD1 Mutant Motor Neurons in ALS Mice [J]. Science 2003, 302 ( 5642 ): 113-117.
- 69 Chen Y, Zhou Q, Gu X, et al. An association study between SCFD1 rs10139154 variant and amyotrophic lateral sclerosis in a Chinese cohort [J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018, 19 ( 5-6 ): 413-418.
- 70 Zhou Q, Chen Y, Wei Q, et al. Mutation screening of the CHCHD10 gene in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. Mol Neurobiol 2017, 54 ( 5 ): 3189-3194.
- 71 Zondler L, Feiler MS, Freischmidt A, et al. Impaired activation of ALS monocytes by exosomes [J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95 ( 2 ): 207-214.
- 72 Oeckl P, Weydt P, Steinacker P, et al. Different neuroinflammatory profile in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia is linked to the clinical phase [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019, 90 ( 1 ): 4-10.
- 73 Liberman AC, Trias E, da Silva Chagas L, et al. Neuroimmune and inflammatory signals in complex disorders of the central nervous system [J]. Neuroimmunomodulation 2018, 5: 1-25.
- 74 Gagliardi S, Zucca S, Pandini C, et al. Long non-coding and coding RNAs characterization in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Spinal Cord from Amyotrophic Lateral Sclerosis patients [J]. Scientific Reports 2018, 8 ( 1 ): 2378.
- 75 Lee YB, Baskaran P, Gomez J, et al. C9orf72 poly GA RAN-translated protein plays a key role in amyotrophic lateral sclerosis via aggregation and toxicity [J]. Hum Mol Genet, 2017, 26 ( 24 ): 4765-4777.
- 76 Panchal K, Tiwari AK. Mitochondrial dynamics, a key executioner in neurodegenerative diseases [J]. Mitochondrion, 2018, 51: 567-7249 ( 18 ): 30120-X.
- 77 甘卫明, 徐仁俚. 帕金森病与肌萎缩侧索硬化发病机制的共性研究 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 ( 7 ): 1818-1820.
- 78 Machamer JB, Woolums BM, Fuller G, et al. FUS causes synaptic hyperexcitability in Drosophila dendritic arborization neurons [J]. Brain Res 2018, 1693 ( Pt A ): 55-66.
- 79 Howells J, Matamala JM, Park SB, et al. In vivo evidence for reduced ion channel expression in motor axons of patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Physiol 2018, 596 ( 22 ): 5379-5396.
- 80 Bradley WG, Miller RX, Levine TD, et al. Studies of environmental risk factors in amyotrophic lateral sclerosis ( ALS ) and a phase I clinical trial of L-serine [J]. Neurotoxicity Research 2018, 33 ( 1 ): 192-198.
- 81 Branca JVV, Morucci G, Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado [J]. Neural Regen Res 2018, 13 ( 11 ): 1879-1882.
- 82 Vinceti M, Ballotari P, Steinmaus C, et al. Long-term mortality patterns in a residential cohort exposed to inorganic selenium in drinking water [J]. Environmental Res 2016, 150: 348-356.
- 83 Oggiano R, Solinas G, Forte G, et al. Trace elements in ALS patients and their relationships with clinical severity [J]. Chemosphere 2018, 197: 457-466.
- 84 Vinceti M, Filippini T, Mandrioli J, et al. Lead, cadmium and mercury in cerebrospinal fluid and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A case-control study [J]. J Trace Elem Med Biol 2017, 43: 121-125.
- 85 Torbick N, Ziniti B, Stommel E, et al. Assessing cyanobacterial harmful algal blooms as risk factors for amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurotox Res 2018, 33 ( 1 ): 1-14.
- 86 Facciponte DN, Bough MW, Seidler D, et al. Identifying aerosolized cyanobacteria in the human respiratory tract: A proposed mechanism for cyanotoxin-associated diseases [J]. Sci Total Environ 2018, 645: 1003-1013.
- 87 Gunnarsson LG, Bodin L. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analysis [J]. Int J Environ Res Public Health 2018, 15 ( 11 ): 2371.
- 88 Dickerson AS, Hansen J, Kioumourtoglou MA, et al. Study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis in a Danish cohort [J]. Occup Environ Med 2018, 75 ( 9 ): 630-638.
- 89 万霞, 杨文波, 刘小妮, 等. 生活方式与肌萎缩侧索硬化症发病相关性分析 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34 ( 14 ): 2139-2144.
- 90 Joy SL, Lynn GD, Andis K. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases [J]. Neurochem Int 2018, 120: 149-163.
- 91 Pupillo E, Bianchi E, Chiò A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and food intake [J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018, 19 ( 3-4 ): 267-274.
- 92 Pupillo E, Poloni M, Bianchi E, et al. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study from the EURALS consortium [J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018, 19 ( 1-2 ): 118-125.
- 93 蒋金泰, 蒙婵婵, 岑祚洁, 等. 肌萎缩侧索硬化症危险因素的病例对照研究 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35 ( 1 ): 112-115.
- 94 Gómez-Pinedo U, Galán L, Yañez M, et al. Histological changes in the rat brain and spinal cord following prolonged intracerebroventricular infusion of cerebrospinal fluid from amyotrophic lateral sclerosis patients are similar to those caused by the disease [J]. Neurologia 2018, 33 ( 4 ): 211-223.
- 95 Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors [J]. J Neurol Sci. 1994, 124 ( 124 ): 96-107.
- 96 Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotrophic Lateral Sclerosis & Other Motor Neuron Disorders, 2000, 1 ( 5 ): 293-299.
- 97 De CM, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS [J]. Clin Neurophysiol 2008, 119 ( 3 ): 497-503.
- 98 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 中国肌萎缩侧索硬化诊

- 断和治疗指南[J]. 中华神经科杂志 2012 45(7):531-533.
- 99 中华医学会神经病学分会. 肌萎缩侧索硬化的诊断标准(草案)[J]. 中华神经科杂志 2001 34(3):190-190.
- 100 Burman R , Wijesekera L , Leigh P , et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain* ,2012 ,135 ( Pt 3 ) : 847-852.
- 101 拱忠影 ,臧大维. 肌萎缩侧索硬化生物标记物研究的新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志 2017 19(3):330-333.
- 102 洗珊 邱嘉茗 谢欢欢,等. 肌电图对肌萎缩侧索硬化症的早期诊断价值[J]. 现代电生理学杂志 2018 25(1):6-8.
- 103 秦星 靳娇婷 胡芳芳,等. 肌萎缩侧索硬化症 CMAP 波幅与 ALSFRS-r 评分的相关性分析[J]. 西安交通大学学报(医学版) 2018 39(5):634-638.
- 104 党静霞. 肌萎缩侧索硬化症临床特征及诊治进展[J]. 西安交通大学学报(医学版) 2018 39(5):613-619.
- 105 党静霞 胡芳芳 靳娇婷. 肌萎缩侧索硬化症的重复电刺激研究[J]. 西安交通大学学报(医学版) 2015 (2):235-241.
- 106 袁宝玉 张金华 沈刚,等. 神经生理指数在评估肌萎缩侧索硬化疾病进展速度中的价值[J]. 中华神经科杂志 2017 50(11):818-821.
- 107 Yasuo M , Fumiaki M , Yusuke S , et al. Colocalization of Bunina bodies and TDP-43 inclusions in a case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis with Lewy body-like hyaline inclusions [J]. *Neuropathology* 2018 38(5):521-528.
- 108 Nakane S , Fujita K , Azuma S , et al. CSF cystatin C and diffusion tensor imaging parameters as biomarkers of upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clin Neurol Neurosurg* 2018 172:162-168.
- 109 Watanabe S , Komine O , Endo F , et al. Intracerebroventricular administration of Cystatin C ameliorates disease in SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis mice[J]. *J Neurochem* 2018 145(1):80-89.
- 110 Wada Y , Nagai A , Sheikh AM , et al. Co-localization of cystatin C and prosaposin in cultured neurons and in anterior horn neurons with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol Sci* 2018 384:67-74.
- 111 Yu Z , Mi Y , Fangjun L , et al. Aberrant levels of cystatin C in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta analysis [J]. *Int J Biol Sci* 2018 14(9):1041-1053.
- 112 俞登虎. 脑脊液和血清 Cys-C 水平在肌萎缩性侧索硬化症患者中的临床价值[J]. 国外医学:医学地理分册,2018,39(2):150-155.
- 113 付洋 马建芳 陈生弟. 血清尿酸与神经变性病研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志 2018 18(3):204-212.
- 114 O' Reilly EJ , Bjornevik K , Schwarzschild MA , et al. Pre-diagnostic plasma urate and the risk of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* ,2018 ,19(3-4):194-200.
- 115 李仁哲 李伶 杨刚毅. TLQP-21 研究进展[J]. 国际检验医学杂志 2008 29(1):31-32.
- 116 Christiansen CB , Svendsen B , Holst JJ. The VGF-derived neuropeptide tlqp-21 shows no impact on hormone secretion in the isolated perfused rat pancreas[J]. *Horm Metab Res* 2015 47(7):537-543.
- 117 Lin WJ , Jiang C , Sadahiro M , et al. VGF and its c-terminal peptide TLQP-62 regulate memory formation in hippocampus via a BDNF-TrkB-dependent mechanism [J]. *J Neurosci* ,2015 ,35 ( 28 ) : 10343-10356.
- 118 Brancia C , Noli B , Boido M , et al. TLQP peptides in amyotrophic lateral sclerosis: possible blood biomarkers with a neuroprotective role[J]. *Neuroscience* 2018 380:152-163.
- 119 唐迪 常庚 董翔,等. 肌萎缩侧索硬化患者血清抗氧化酶水平的临床研究[J]. 大连医科大学学报 2018 40(5):438-440.
- 120 Chen X , Chen Y , Wei Q , et al. Assessment of a multiple biomarker panel for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *BMC Neurol* 2016 16:173.
- 121 米国霞 李生花. PKCε 生物学功能及其在神经系统疾病发生发展中作用机制的研究进展[J]. 山东医药 2018 58(43):93-96.
- 122 Liu ZJ , Lin HX , Liu GL , et al. The investigation of genetic and clinical features in Chinese patients with juvenile amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Genet* 2017 92(3):267-273.
- 123 张颖 俞春江. ZNF512B 基因单核苷酸多态性对肌萎缩侧索硬化患者预后的影响[J]. 中华神经医学杂志,2018,17(4):387-391.
- 124 Placek K , Baer GM , Elman L , et al. UNC13A polymorphism contributes to frontotemporal disease in sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Aging* 2019 73:190-199.
- 125 Piaggio N , Pardini M , Roccatagliata L , et al. Cord cross-sectional area at foramen magnum as a correlate of disability in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Eur Radio Exp* 2018 2(1):13.
- 126 Sicong T , Menke RAL , Kevin T , et al. Regional thalamic MRI as a marker of widespread cortical pathology and progressive frontotemporal involvement in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018 89(12):1250-1258.
- 127 Ishaque A , Maani R , Satkunam J , et al. Texture Analysis to Detect Cerebral Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *Can J Neurol Sci* 2018 45(5):533-539.
- 128 Proudfoot M , Van Ede F , Quinn A , et al. Impaired corticomuscular and interhemispheric cortical beta oscillation coupling in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clin Neurophysiol* 2018 129(7):1479-1489.
- 129 朱文佳 黄旭升. 肌萎缩侧索硬化高级神经影像学研究进展[J]. 北京医学 2016 38(5):467-470.
- 130 Agosta F , Spinelli EG , Filippi M. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: current and emerging uses [J]. *Expert Rev Neurother* 2018 18(5):395-406.
- 131 王倩楠 张静娜 张晔,等. 基于体素形态学和表面形态计量学 MRI 观察肌萎缩侧索硬化患者大脑结构改变[J]. 中国医学影像技术 2018 34(12):1772-1776.
- 132 Christidi F , Karavasilis E , Riederer F , et al. Gray matter and white matter changes in non-demented amyotrophic lateral sclerosis patients with or without cognitive impairment: A combined voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics whole-brain analysis[J]. *Brain Imaging Behav* 2018 12(2):547-563.
- 133 Bede P , Hardiman O. Longitudinal structural changes in ALS: a three time-point imaging study of white and gray matter degeneration [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* ,2018 ,19(3-4):232-241.
- 134 Bao YF , Yang LQ , Chen Y , et al. Radial diffusivity as an imaging biomarker for early diagnosis of non-demented amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Eur Radiol* 2018 28(12):4940-4948.
- 135 Lulé D , Böhm S , Müller HP , et al. Cognitive phenotypes of sequential staging in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cortex* 2018 , 101:163-171.
- 136 Xing F , Prince JL , Stone M , et al. Strain map of the tongue in normal and ALS speech patterns from tagged and diffusion MRI [J]. *Proc Spie Int Soc Opt Eng* 2018 10574:36.



- 137 沈东超,侯波,崔博,等.肌萎缩侧索硬化患者认知功能障碍的静息态功能磁共振成像分析[J].中华医学杂志 2018,98(25):2002-2006.
- 138 Lautenschläger J,Lautenschläger C,Tadic V,et al. Novel computer vision algorithm for the reliable analysis of organelle morphology in whole cell 3D images — A pilot study for the quantitative evaluation of mitochondrial fragmentation in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Mitochondrion 2015,25:49-59.
- 139 Johansson MT,Ellegaard HR,Tankisi H,et al. Fasciculations in nerve and muscle disorders—a prospective study of muscle ultrasound compared to electromyography [J]. Clin Neurophysiol, 2017,128(11):2250-2257.
- 140 Mah JK, Van Alfen N. Neuromuscular ultrasound: clinical applications and diagnostic values [J]. Can J Neurol Sci, 2018,45(6):605-619.
- 141 Pillen S,Arts IM,Zwarts MJ. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders [J]. Muscle Nerve 2010,37(6):679-693.
- 142 宋彬彬,王清,宋秋萍,等. C 型突触终扣与运动神经元病 [J]. 神经损伤与功能重建 2018,13(3):153-155,158.
- 143 Rosen AD. Amyotrophic lateral sclerosis. Clinical features and prognosis [J]. Arch Neurol, 1978,35(10):638-642.
- 144 Chio A,Mora G,Calvo A,et al. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study [J]. Neurology, 2009,72(8):725-731.
- 145 贾蕊,靳娇婷,胡芳芳,等. 221 例散发型肌萎缩侧索硬化症的临床特征 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018,39(5):624-628.
- 146 EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) — revised report of an EFNS task force [J]. Eur J Neurol, 2012,19(3):360-375.
- 147 Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III) [J]. Journal of the Neurological Sciences, 1999,169(1-2):13-21.
- 148 Lee M, McCambridge A. Clinimetrics: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised (ALSFRS-R) [J]. J Physiother 2018,64(4):269-270.
- 149 Chio A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population based study [J]. Neurology, 2002,59:99-103.
- 150 Gomeni R, Fava M. Amyotrophic lateral sclerosis disease progression model [J]. Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degener, 2014,15(1-2):119-129.
- 151 Gordon PH, Cheung YK. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS [J]. Neurology, 2006,66(7):1314-1315.
- 152 Proudfoot M, Jones A, Talbot K, et al. The ALSFRS as an outcome measure in therapeutic trials and its relationship to symptom onset [J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016,17(5-6):414-425.
- 153 郑勇,臧大维.肌萎缩性侧索硬化患者粒细胞集落刺激因子的水平 [J]. 广东医学 2017,38(18):2806-2809.
- 154 靳娇婷,胡芳芳,秦星,等.肌萎缩侧索硬化症患者执行功能损害的量表优化 [J]. 西安交通大学学报(医学版) 2018,39(5):629-633.
- 155 李栩琳,杨婉琪,王贵彬,等.肌萎缩侧索硬化症治疗药物研发进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志 2018,32(3):223-232.
- 156 Lazarevic V, Yang Y, Ivanova D, et al. Riluzole attenuates the efficacy of glutamatergic transmission by interfering with the size of the readily releasable neurotransmitter pool [J]. Neuropharmacology, 2018,143:38-48.
- 157 Lu C, Xiaolu L, Lu T, et al. Long-term use of riluzole could improve the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients: a real-world cohort study in China [J]. Front Aging Neurosci, 2016,8:246.
- 158 Lemieszek MK, Stepulak A, Sawa-Wejksza K, et al. Riluzole inhibits proliferation, migration and cell cycle progression and induces apoptosis in tumor cells of various origins [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018,18(4):565-572.
- 159 Ahmadi M, Agah E, Nafissi S, et al. Safety and efficacy of nanocurcumin as add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a pilot randomized clinical trial [J]. Neurotherapeutics, 2018,15(2):430-438.
- 160 Shibata N, Kawaguchi-Niida M, Yamamoto T, et al. Effects of the PPARgamma activator pioglitazone on p38 MAP kinase and IkappaBalpha in the spinal cord of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neuropathology, 2008,28(4):387-398.
- 161 Schutz, B. The oral antidiabetic pioglitazone protects from neurodegeneration and amyotrophic lateral sclerosis-like symptoms in superoxide dismutase-G93A transgenic mice [J]. J Neurosci, 2005,25(34):7805-7812.
- 162 Kiaei M, Kipiani K, Chen J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist extends survival in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Exp Neurol, 2005,191(2):331-336.
- 163 Luc D, Reinhard D, Heneka MT, et al. A randomized double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis [J]. PLoS ONE, 2012,7(6):e37885.
- 164 Kim S, Kim JK, Son MJ, et al. Mecasin treatment in patients with amyotrophic lateral sclerosis: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2018,19(1):225.
- 165 Brooks BR, Jorgenson JA, Newhouse BJ, et al. Edaravone in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and access to therapy — a roundtable discussion [J]. Am J Manag Care, 2018,24(9 Suppl):S175.
- 166 Masamitsu O, Satoshi Y, Hidetsugu U, et al. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. eNeurologicalSci, 2018,11:11-14.
- 167 Wang J, Chen X, Yuan B, et al. Bioavailability of Edaravone Sublingual Tablet Versus Intravenous Infusion in Healthy Male Volunteers [J]. Clin Ther, 2018,40(10):1683-1691.
- 168 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, 2018, Nov.
- 169 Trias E, Ibarburu S, Barreto-Núñez R, et al. Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neuroinflamm, 2016,13(1):177.
- 170 Salvado M. Autoimmune-like hepatitis during masitinib therapy in an amyotrophic lateral sclerosis patient [J]. World J Gastroenterol, 2015,21(36):10475-1049.
- 171 Hwee DT, Adam K, Julie R, et al. Fast Skeletal Muscle Troponin

- Activator tirasemtiv Increases Muscle Function and Performance in the B6SJL-SOD1G93A ALS Mouse Model [J]. *PLoS ONE* 2014 9 ( 5 ) : e96921.
- 172 Shefner JM ,Wolff AA ,Meng L. The relationship between tirasemtiv serum concentration and functional outcomes in patients with ALS [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013 14( 7-8 ) : 582-585.
- 173 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 Frontotemporal Degener* 2013 14( 7-8 ) : 574-581.
- 174 Andrews JA ,Cudkovic ME ,Hardiman O ,et al. VITALITY-ALS a phase III trial of tirasemtiv a selective fast skeletal muscle troponin activator ,as a potential treatment for patients with amyotrophic lateral sclerosis: study design and baseline characteristics [ J ]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018 19( 3-4 ) : 259-266.
- 175 黄世杰. 医药信息 [J]. *国际药学研究杂志* ,2016 ,43 ( 5 ) : 1008-1008.
- 176 Dunlop RA ,Cox PA ,Banack SA ,et al. The non-protein amino acid bmaa is misincorporated into human proteins in place of l-serine causing protein misfolding and aggregation [J]. *PLOS ONE* 2013 8 ( 9 ) : e75376.
- 177 Cox PA ,Davis DA ,Mash DC ,et al. Dietary exposure to an environmental toxin triggers neurofibrillary tangles and amyloid deposits in the brain [J]. *Proc Biol Sci* 2016 283( 1823 ) : 20152397.
- 178 Metcalf JS ,Dunlop RA ,Powell JT ,et al. L-serine: a naturally-occurring amino acid with therapeutic potential [J]. *Neurotox Res* , 2018 33( 1 ) : 213-221.
- 179 Main BJ ,Dunlop RA ,Rodgers KJ. The use of L-serine to prevent  $\beta$ -methylamino-L-alanine( BMAA )-induced proteotoxic stress in vitro [J]. *Toxicol* 2016 109: 7-12.
- 180 Kovalechuk MO ,Heuberger JA ,Sleutjes BT ,et al. Acute effects of riluzole and retigabine on axonal excitability in patients with ALS: A randomized ,double-blind ,placebo-controlled ,cross-over trial [J]. *Clin Pharmacol Ther* 2018 104( 6 ) : 1136-1145.
- 181 Parakh S ,Jagaraj CJ ,Vidal M ,et al. ERp57 is protective against mutant SOD1-induced cellular pathology in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Hum Mol Genet* 2018 27( 8 ) : 1311-1331.
- 182 Nicaise C ,Coupier J ,Dabadie MP ,et al. Gemals ,a new drug candidate , extends lifespan and improves electromyographic parameters in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis [ J ]. *Amyotroph Lateral Scler* 2008 9( 2 ) : 85-90.
- 183 Geffard M ,Mangas A ,Bedat D ,et al. GEMALS: A promising therapy for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Exp Ther Med* 2018 15( 4 ) : 3203-3210.
- 184 Kaufmann P ,Thompson JLP ,Levy G ,et al. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III [J]. *Ann Neurol* 2009 66( 2 ) : 235-244.
- 185 王坤 ,王舒 ,刘珊 ,等. 丁苯酞对 SOD1G93A 转基因鼠脊髓 Ferritin 表达的影响 [J]. *脑与神经疾病杂志* ,2014 ,22 ( 1 ) : 19-22.
- 186 孙灿 ,闫欣 ,郝澎丽 ,等. 丁苯酞对肌萎缩侧索硬化模型小鼠的生存期脊髓前角运动神经元 Nrf2 及 HO-1 表达 [J]. *脑与神经疾病杂志* 2016 24( 3 ) : 136-141.
- 187 王舒 ,刘亚玲 ,孙灿 ,等. 丁苯酞单独或联合应用利鲁唑对 hSOD1G93A 转基因小鼠影响 [J]. *脑与神经疾病杂志* ,2015 , ( 6 ) : 408-412.
- 188 冯新红 ,袁伟 ,彭英 ,等. 丁苯酞对肌萎缩侧索硬化转基因小鼠神经保护作用的初步探讨 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志* 2013 20( 1 ) : 20-23.
- 189 石药集团恩必普药业有限公司. 一种含有丁苯酞的药物组合物及其在治疗 ALS 病药物中的应用: 中国 ,CN201610546425. 1 [P]. 2018-01-19.
- 190 岳茂兴 ,周培根 ,郝冬琳 ,等. 一种促进神经损伤修复的药物组合物治疗 22 例 ALS 患者 1 年后的疗效观察 [J/CD]. *中华卫生应急电子杂志* 2018 4( 5 ) : 264-272.
- 191 岳茂兴 ,周培根 ,郝冬琳 ,等. 一种促进神经损伤修复的药物组合物治疗 60 例 MND 患者 6 个月后的疗效观察 [J/CD]. *中华卫生应急电子杂志* 2018 4( 5 ) : 281-289.
- 192 岳茂兴 ,周培根 ,郝冬琳 ,等. 中西医结合创新治疗运动神经元病 286 例报告 [J/CD]. *中华卫生应急电子杂志* ,2018 4( 5 ) : 273-280.
- 193 岳茂兴 ,周培根 ,郝冬琳 ,等. 典型病例中西医结合创新疗法治疗运动神经元病 7 例典型病例报告 [J/CD]. *中华卫生应急电子杂志* 2018 4( 5 ) : 317-320.
- 194 尹进南 ,岳茂兴 ,冯斌 ,等. 运动神经元病的综合管理 [J/CD]. *中华卫生应急电子杂志* 2018 4( 5 ) : 302-305.
- 195 钱亿超 ,岳茂兴 ,杨学峰 ,等. 302 例运动神经元病临床护理效果探讨 [J/CD]. *中华卫生应急电子杂志* 2018 4( 5 ) : 308-310.
- 196 Ly CV ,Miller TM. Emerging antisense oligonucleotide and viral therapies for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Curr Opin Neurol* , 2018 31( 5 ) : 648-654.
- 197 Wen D ,Cui C ,Duan W ,et al. The role of insulin-like growth factor 1 in ALS cellandmouse models: A mitochondrial protector [J]. *Brain Res Bull* 2019 144: 1-13.
- 198 Wang W ,Wen D ,Duan W ,et al. Systemic administration of scAAV9-IGF1 extends survival in SOD1G93A ALS mice via inhibiting p38 MAPK and the JNK-mediated apoptosis pathway [J]. *Brain Res Bull* 2018 139( 139 ) : 203-210.
- 199 Wang Y ,Liu Y ,Zhai J ,et al. scAAV9-VEGF-165 inhibits neuroinflammatory response and invasion of macrophages into the peripheral nervous system of ALS transgenic mice [J]. *Brain Res Bull* 2018 140: 233-242.
- 200 Asheuer M ,Pflumio F ,Benhamida S ,et al. Human CD34<sup>+</sup> cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 101( 10 ) : 3557-3562.
- 201 Glass JD ,Boulis NM ,Johe K ,et al. Lumbar Intraspinal Injection of Neural Stem Cells in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of a Phase I Trial in 12 Patients [J]. *Stem Cells* 2012 30 ( 6 ) : 1144-1151.
- 202 Baloh RH ,Glass JD ,Svendsen CN. Stemceltransplantation for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Curr Opin Neurol* 2018 31( 5 ) : 655-661.
- 203 吴焕童 ,赵宇 ,张淑萍 ,等. 间充质干细胞在神经退行性疾病治疗中的应用进展 [J]. *山东医药* 2018 58( 11 ) : 102-104.
- 204 Atassi N ,Beghi E ,Blanquer M ,et al. Intraspinal stem cell transplantation for amyotrophic lateral sclerosis: Ready for efficacy clinical trials? [J]. *Ann Neurol* 2016 18( 12 ) : 1471-1475.
- 205 Squires A ,Oshinski JN ,Boulis NM ,et al. SpinoBot: an MRI-guided needle positioning system for spinal cellular therapeutics [J]. *Ann Biomed Eng* 2018 46( 3 ) : 475-487.
- 206 汪双双 ,杨晓军 ,邓铁涛教授治疗肌萎缩侧索硬化症经验整理 [J]. *广州中医药大学学报* 2017 27( 3 ) : 310-312.
- 207 曹利民 ,张清奇 ,裘昌林 ,裘昌林教授辨识舌象论治肌萎缩侧索硬化临床用药经验 [J]. *中国现代医生* 2017 55( 2 ) : 112-115.

- 208 王安琦,李秀兰,任展能,等. 健脾益肺法治疗肌萎缩侧索硬化的疗效研究[J]. 世界中医药 2017, 12(6): 1364-1367.
- 209 邱连利. 伊达伟老师治疗痿证的经验[J]. 甘肃中医学院学报, 2005, 22(2): 3-4.
- 210 周诗远,石学敏. 醒脑开窍法治疗肌萎缩侧索硬化验案 1 则[J]. 湖南中医杂志 2017, 33(9): 116-117.
- 211 赵立杰,陈新华,李笑男. 温针灸治疗运动神经元病疗效观察[C]. 2013 中国针灸学会学术年会—第四届中医药现代化国际科技大会针灸研究与国际化分会论文集 2013: 1.
- 212 李晓艳,刘明杰,尹安春,等. 中药补益类方药治疗肌萎缩侧索硬化症的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 201-207.
- 213 郭颖,祝鹏宇,孙颖哲,等. 夹脊电针对 ALS-SOD1-G93A 转基因小鼠腰髓前角运动神经元形态学的影响[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(5): 60-64.
- 214 巫遥. 强肾健脾法治疗运动神经元的临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学 2015.
- 215 许浩游,王安琦,侯晓妹,等. 高压氧在治疗肌萎缩侧索硬化中的应用[J]. 广东医学 2014, 35(5): 702-703.
- 216 杜宝新,许浩游,赵晶,等. 高压氧治疗 30 例肌萎缩侧索硬化患者疗效观察[C]. //中华医学会第二十一次全国高压氧医学学术会议论文集 2012: 259-261.
- 217 Dupuis L, Oudart H, René F, et al. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(30): 11159-11164.
- 218 Paganoni S, Deng J, Jaffa M, et al. Body mass index, not dyslipidemia is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Muscle & Nerve 2011, 44(1): 20-24.
- 219 Dupuis L, Corcia P, Fergani A, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurology, 2008, 70(13): 1004.
- 220 Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, et al. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neurol 2011, 258(4): 613-617.
- 221 D' Ovidio F, d' Errico A, Carnà P, et al. The role of pre-morbid diabetes on developing amyotrophic lateral sclerosis [J]. Eur J Neurol 2018, 25(1): 164-170.
- 222 傅小玲,朱文佳,舒刚明,等. 肌萎缩侧索硬化患者心理健康状况与影响因素分析[J]. 北京医学 2016, 38(5): 417-420.
- 223 Guy V, Soriani MH, Bruno M, et al. Brain computer interface with the P300 speller: Usability for disabled people with amyotrophic lateral sclerosis [J]. Ann Phys Rehabil Med 2018, 61(1): 5-11.
- 224 Harrison D, Mehta P, van Es MA, et al. "ALS reversals": demographics, disease characteristics, treatments, and co-morbidities [J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018: 1-5.
- 225 Bonaventura G, Iemmo R, D' Amico AG, et al. PACAP and PAC1R are differentially expressed in motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients and support survival of iPSC-derived motor neurons [J]. J Cell Physiol 2018, 233(4): 3343-3351.
- 226 Daniel H, Richard B. ALS Reversals: Demographics, Disease Characteristics, Treatments and Co-Morbidities ( P3. 135) [J]. Neurology 2017, 88(16 Supplement): P3. 135.
- 227 Morrice JR, Gregory-Evans CY, Shaw CA. Animal models of amyotrophic lateral sclerosis: A comparison of model validity [J]. Neural Regen Res 2018, 13(12): 2050-2054.
- 228 Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, et al. Silencing of FUS in the common marmoset (Callithrix jacchus) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA [J]. Neurosci Res, 2018, 130: 56-64.
- 229 Liu C, Hong K, Chen H, et al. Evidence for a protective role of CX3CL1/CX3CR1 axis in a model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Biol Chem 2018 Oct.

( 收稿日期: 2019-01-23)

( 本文编辑: 楚鹰)

朱晓颺,岳茂兴,郝冬琳,等. 肌萎缩侧索硬化症临床诊疗新进展[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志 2019, 5(1): 38-56.