



肌萎缩侧索硬化症治疗的研究进展

朱银伟, 王国军

(常熟市第一人民医院神经内科, 常熟 215500)

关键词 肌萎缩侧索硬化症; 治疗; 临床研究

摘要 肌萎缩侧索硬化症是以大脑和脊髓运动神经元退行性改变为特征的进行性麻痹性疾病。目前, 尚无有效治疗方法可以使肌萎缩侧索硬化症患者有实质性获益。对肌萎缩侧索硬化症患者干预的主要观点为尽早进行症状干预, 包括营养支持、防止误吸、呼吸支持。随着遗传及药物的技术新进展, 一些创新的治疗方法已进入临床前和临床研究。文中就肌萎缩侧索硬化症的药物治疗、非药物症状干预、新型治疗方法予以介绍。

New Progress of the Treatment on Amyotrophic Lateral Sclerosis ZHU Yin-wei, WANG Guo-jun Department of Neurology, Changshu Hospital Affiliated to Soochow University, the First People's Hospital of Changshu City, Changshu 215500, China.

KEY WORDS amyotrophic lateral sclerosis; clinical research; treatment progress

ABSTRACT Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive, paralytic disorder characterized by degeneration of motor neurons in the brain and spinal cord. There is not yet any treatment that can make ALS patients have substantial benefits. The main point of ALS patient management is to do symptom intervention early, including nutritional support, prevention of mistaken aspiration, and respiratory support. With the new technology progress in genetics and pharmacology, some innovative treatment methods have entered into preclinical and clinical research. The drug treatment, the symptoms intervention, and the new treatment methods of ALS were reviewed.

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种以大脑和脊髓运动神经元退行性改变为特征的进行性麻痹性疾病, 通常以隐匿性的局部无力起病, 然后快速进展至包括膈肌在内的多数肌肉麻痹。ALS 临床表现因受累及存活运动神经元的不同而存在较大的异质性, 典型症状为四肢无力起病, 但有大约 1/3 患者以咀嚼、构音及吞咽障碍等延髓麻痹症状为首发症状, 疾病晚期常仅有支配眼肌及括约肌的运动神经元未受累^[1]。全球 ALS 流行病学调查显示, 每年 ALS 新发

患者为每 10 万人中 1~2 例, 发病率和患病率随着年龄的增大而增加^[2]。大约有 10% 的 ALS 为家族性, 其余均为散发性, 男女患病比例: 家族性 ALS 为 1:1; 散发性 ALS 为 2:1^[3]。ALS 从发病进展至呼吸麻痹死亡通常年限为 3~5 年。ALS 的核心病理改变为运动皮质及脊髓运动神经元凋亡, 伴有星形胶质细胞、小胶质细胞及少突胶质细胞增生的神经炎症反应^[4]。大部分家族性和散发性 ALS 患者的运动神经细胞胞质内发现异常蛋白聚集, 主要为 TAR DNA 结合蛋白 43(TAR DNA-

[文章编号] 1008-0678(2018)05-0564-06 [中图分类号] R744.8 [文献标识码] A
[作者简介] 朱银伟, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事神经变性疾病的研究。
[通信作者] 王国军, E-mail: csyysjnk@126.com

binding protein 43, TDP 43)^[5]。自从1993年过氧化物歧化酶1(SOD1)基因被证实与ALS相关,至今已至少发现25个相关基因,包括TDP 43及C9orf72等^[6]。迄今为止,尚无有效治疗方法可以给ALS患者带来实质性获益。FDA批准的治疗用药只有利鲁唑(riluzole)和依达拉奉(edaravone)^[7]。随着基因技术等研究的进展,ALS的新型治疗方法成为研究热点,包括基因疗法及干细胞移植疗法^[8]等。本文就ALS治疗方法的研究进展进行综述。

药物治疗

利鲁唑是首个被FDA批准上市用于治疗ALS的药物^[7],之后20年有超过60种药物因其可能存在的潜在治疗ALS疗效而进行过临床研究,其中大部分以失败告终。

抗兴奋性毒性药物

1. 利鲁唑:已用于临床近30年,是目前唯一同时被美国和欧洲批准上市的ALS治疗药物^[7]。Bensimon等^[9](1994)进行了首项利鲁唑的临床研究,开始认为利鲁唑的治疗靶点是调节谷氨酸能神经递质的传递。但是,针对调节谷氨酸能神经递质药物的临床试验都失败了(包括头孢曲松、美金刚和他仑帕奈)。因此,研究者对利鲁唑的作用机制进行了进一步研究,发现利鲁唑的作用机制是多方面和高度复杂的,包括调节钠离子通道开放,增强钙依赖性钾离子通道活性,抑制神经递质释放,抑制快速钠离子通道开放,抑制电压门控钙离子通道开放及其他对神经传递的作用^[10]。尽管利鲁唑的作用机制研究并不明确,但Bensimon等^[11]、Lacomblez等^[12]、Miller等^[13]进行的纳入总数超过1000例患者的3个大样本临床研究都提示利鲁唑可延长患者的生存时间,临床治疗是可以获益的。目前,美国、欧洲和中国的ALS指南,一致推荐尽早使用利鲁唑治疗ALS^[8]。研究也发现其累积剂量需达半年以上才可收获疗效。因此,仍需要进一步关于利鲁唑服药剂量及周期的临床研究。

2. 头孢曲松:是一种 β -内酰胺类的抗生素。在ALS动物模型的体内及体外实验中发现,其表现出抗兴奋性毒性的作用,主要机制为下调了谷氨酸递质转运体1(glutamate transporter 1, GLT1)的活性。头孢曲松在动物实验中延迟了神经元凋亡及肌肉强度下降,最终提高了ALS模型小鼠的生存率^[14]。但在一项纳入513例ALS患者的大样本临床3期随机对照研究中,研究者并没有发现任何生存率及临床功能转归提高的现象^[15]。

同样,治疗阿尔茨海默病的一线用药美金刚,在动物模型研究中也延长了SOD1模型小鼠的生存时间^[16]。

但另一项纳入63例ALS患者的小样本随机对照研究中,却未发现任何治疗获益^[17]。另一种作用于谷氨酸递质转运靶点的药物他仑帕奈的临床研究也宣告失败^[18]。

抗神经炎症反应药物 ALS还有一个重要的病理发现是存在神经炎症反应,包括小胶质细胞活化、星形胶质细胞增生及单核细胞和T细胞浸润。这些神经炎症反应对运动神经元可能有益也可能有害,在疾病早期可能释放神经保护因子修复受损的运动神经元;但随着疾病进展,这种平衡最终会被打破,导致疾病进展恶化^[19]。如果早期抑制或延缓这些神经炎症反应,可能会延缓ALS的病理进展,从而改善患者预后。因此,至今有7种抗神经炎症反应药物:塞来昔布、促红细胞生成素、醋酸格拉替雷、米诺环素、NP001、吡格列酮和丙戊酸钠,被用于治疗ALS。这些备选药物在SOD1模型小鼠上获得疗效,然而在临床试验中全部失败。

抗氧化治疗药物 氧化应激反应过度活化和抗氧化能力不足是许多神经退行性疾病的常见发病机制^[20]。ALS发病过程中,也发现了早期氧化信号通路的受累。目前,SOD1转基因小鼠是最常用于ALS临床前研究的动物模型,SOD1突变可以导致细胞毒性蛋白的积聚,可能进一步引起酶活性的缺失^[21],最终导致氧化应激水平增高^[22]。同样,ALS患者的脑脊液中也检测出氧化应激标志物^[23],证明氧化应激机制参与了ALS发病,抗氧化应激反应也成为ALS的治疗靶点。目前,主要有3种抗氧化应激药物进行的大样本的临床研究,肌酸和辅酶Q10均未证实有临床疗效,依达拉奉的3期临床试验在主要终点事件ALS功能评分量表的评估中提示有临床疗效^[24]。

1. 肌酸:是一种主要存在于骨骼肌中的天然含氮有机酸,具有抗氧化和神经保护的特性,可能对线粒体也有保护作用^[25]。有研究报道^[26](1999)给予SOD1转基因小鼠肌酸治疗,可以观察到剂量依赖性的运动功能改善和生存时间延长。但是,之后在美国和欧洲进行大量的大样本临床研究,没有一项证实有临床疗效^[27]。辅酶Q10是电子传递链中的一个基本辅助因子,在体内具有重要的抗氧化作用,使ALS模型动物的生存时间显著延长,但转化的临床研究全部失败^[28]。

2. 依达拉奉:是一种静脉内使用的自由基清除剂,可以清除脂质过氧化物和羟自由基。在具有类ALS前驱症状的Wobber小鼠的动物实验中,依达拉奉显示了较好的效果^[29]。临床试验项目采用开放性设计,共纳入19例ALS患者,分为两个剂量组:5例患者接受30 mg·d⁻¹静脉给药,14例患者接受60 mg·d⁻¹静脉给药,给药2

周停止2周,共计6个月。研究的主要观察指标是同例患者治疗前6个月和治疗开始后6个月的ALSFRS-R量表变化值评估,最终研究结果显示高剂量组有显著的治疗效果。基于该结果,进一步开展了下述临床试验。

第一项:大型临床随机对照试验随后启动^[27],共纳入206例患者,其中安慰剂组104例,依达拉奉组102例;纳入标准为最大肺活量超过70%,发病时间<3年,或者为EI诊断标准诊断为实验室检查可能的ALS患者,主要采用ALSFRS-R量表评分评估。最终结果:在任何功能性的指标评估上均无显著治疗效果;但根据病情严重程度分为3个亚组分析中提示存在差异,但无统计学意义,即对于中、重度患者可能有治疗效果,而对轻度患者无治疗效果^[30]。基于这些临床试验结果,研究者继续启动了后续的临床试验。

第二项:3期临床试验招募了25例严重ALS患者,纳入标准为最大肺活量至少60%,发病时间<3年。但该研究最终发现相对于安慰剂而言,未见任何临床获益^[31]。

第三项:3期临床试验较第一项入组标准更为严格,将较严重的和较轻的两类患者均排除(包括实验室诊断为可能的ALS患者)。其纳入标准为最大肺活量至少80%,发病时间<2年。共纳入137例最终完成ALSFRS-R评分和ALSAQ-40生存质量问卷终点评估的患者。中位ALSFRS-R评分变化:安慰剂组(-7.50±0.66)、治疗组(-5.01±0.64),组间差异为(2.49±0.76),差异有显著统计学意义($P=0.001$);ALSAQ40评分组间差异为(-8.79±4.03),差异有统计学意义($P=0.031$)^[24]。基于该药在临床试验中取得的成功,继2015年被批准在日本上市后,目前FDA已批准依达拉奉上市用于治疗ALS^[7]。

神经保护剂 ALS患者最终存在大量运动神经元破坏。因此,有学者提出假说:具有神经保护功能的药物也许可能使ALS患者获益。基于该假说,奥利索西、TCH346、普拉克索及扎利罗登的临床试验相继开展,均募集了大量的患者参与。

1. 普拉克索:是一种苯并噻唑类化合物,对中枢神经系统有多种生物活性作用,且SOD1模型小鼠实验中证实可轻度延长生存时间,但是其相关临床试验均未观察到疗效^[32]。普拉克索是一种作用于线粒体的类胆固醇类小分子药物,在SOD1转基因小鼠模型实验中观察到普拉克索可以提高运动能力,延迟疾病发病时间及延长生存时间,但其临床试验仍是以失败告终^[33]。

2. TCH346:是一种通过抑制细胞凋亡所致糖酵解酶和甘油醛3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)升高及GAPDH核内积聚的小

分子药物。

3. 扎利罗登:扎利罗登和普拉克索是为数不多的几种未在SOD1转基因小鼠模型取得阳性结果即开始临床研究的药物。但在进行性运动神经元病的转基因动物模型实验中却证实扎利罗登可以减少运动神经元丢失及运动纤维的减少,随后的大样本量临床试验还是没有观察到任何的临床效果^[34]。扎利罗登是一种低相对分子质量的非肽类化合物,可以促进几种内生性生长因子的分泌和其受体的活化。与TCH346一样,其在PMN动物模型实验中也观察到可延缓疾病进程及提高生存率。扎利罗登的2项3期临床试验也是最大规模的,累积入组患者超过2000例,根据患者是否有利鲁唑治疗史分为研究1和研究2,这两项研究最终仍然没有观察到终点获益与对照组有任何显著差异^[35]。

神经营养因子 许多神经营养因子被公认为可以促进神经元的生存和再生,因此在ALS动物模型中开展应用与研究:包括脑源性神经营养因子、亲胆碱能神经元因子、神经胶质源神经营养因子、胰岛素样生长因子1、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子、重组人骨形态发生蛋白-7和粒细胞集落刺激因子。其中脑源性神经营养因子^[36]、亲胆碱能神经元因子^[37]和胰岛素样生长因子1^[38]进行了人类大规模的临床研究。但是,在ALS患者中均没有发现任何临床获益。

其他药物

1. 锂剂:碳酸锂是一种情绪调节剂,具有一定的神经保护作用。Fornai等^[39](2008)研究报道了碳酸锂在SOD1转基因小鼠模型及一个小规模的人体试验结果,发现碳酸锂可以使ALS患者的生存率显著提高。研究随机将16例ALS患者为治疗组,使用碳酸锂联合利鲁唑治疗;28例ALS患者为对照组,仅使用利鲁唑治疗。最终在15个月的治疗期后,治疗组无患者死亡,而对照组有8例(28.57%)患者病死。这一结果引发研究者对碳酸锂治疗ALS的兴趣,随后有3项大规模的随机对照试验开展,令人遗憾的是所有后续的碳酸锂临床研究都未复制出试点试验的阳性结果^[40],研究者在总结时认为可能是因为没有选择合适的患者,所以导致了阴性结果。

2. tirasemtiv:是一种快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂,可以增加肌肉的收缩,从而减少肌肉疲劳和萎缩。因为ALS的主要症状为肌肉萎缩,tirasemtiv可能带来潜在获益。因此,许多相关的临床研究相继展开。其中,最大的一项大样本2期临床试验使用ALSFRS-R量表功能评估作为主要观察指标,募集了605例患者,但最终并没有达到期望效果^[41]。但该研究5个次要终点事件中的

2个显示差异有显著性,包括慢肺活量和肌肉强度。后续研究者又展开了一项3期临床试验研究,但是2017年年底研究者发布消息称,服药48周后次要终点事件肌肉强度及慢肺活量并没有优于安慰剂组,宣告3期临床试验失败。

3. 马赛替尼:是一种高选择性的酪氨酸激酶抑制剂,在众多神经退行性疾病的动物模型中被证实可抑制中枢神经系统的炎症反应。在 *SOD1* 转基因小鼠瘫痪开始发作后给予马赛替尼,显著延长其生存时间,这在 ALS 临床前模型中是绝无仅有的,其机制主要是能够控制小胶质细胞、神经炎症及异常出现或扩增的胶质细胞^[42]。目前正在进行的一项3期临床试验是在利鲁唑治疗基础上加用马赛替尼,观察其有效性及安全性。研究的纳入标准较为宽泛,主要为最大肺活量 > 60% 及发病时间 < 3年,共纳入 382 例 ALS 患者,随机分成 3 组:安慰剂组、马赛替尼 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 组和马赛替尼 4.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 组。在一半患者完成 48 周的治疗后,研究者公布了中期分析结果,其以 ALSFRS-R 评分下降作为主要终点指标,提示与安慰剂组比较,治疗组在主要指标和一些次要指标均差异有显著性,期待试验完成时最终的统计可以带来令人欣慰的结果。

非药物治疗和综合对症治疗

回顾 ALS 药物治疗研究,发现选择一个药物需花费数年时间。因此,选择其他治疗方法逐渐引起重视。近年来,干细胞治疗成为 ALS 的非药物治疗新方法。有研究认为干细胞可以通过减少炎症反应、释放生长因子及其他一些可能的机制支撑濒死的运动神经元^[43]。已有几项临床前及临床试验使用了人类骨髓来源的间充质干细胞,这些细胞可以分化为特殊的分泌神经营养因子的神经支持细胞。临床前动物实验证实干细胞治疗具有显著神经保护作用,延迟 *SOD1* 转基因模型小鼠发病时间及延长生存时间。但对于干细胞治疗的一些技术问题,比如选择哪种来源的干细胞、给药剂量、给药方式、如何调控干细胞的分化及到达有效区域前控制过度凋亡的问题还在研究与争论中,相信不久的将来干细胞在 ALS 治疗领域将会有令人惊喜的进展^[44]。

综合性对症治疗可以显著提高个体患者生存质量,但是对症支持治疗在一个完整的随机对照试验中不能完全用主要分析指标评估,临床医生只能根据一些无对照的个人经验或文献报道选择治疗方法^[45]。目前,研究者已经认识到对呼吸衰竭、营养、疼痛、疲劳及认知功能障碍的管理和建立循证医学证据的重要性,期待良好控

制的临床研究开展。

总结及展望

目前尚未有哪一种治疗方法可以使 ALS 患者有实质性的获益,利鲁唑和依达拉奉是目前 FDA 批准用于治疗 ALS 的药物^[7],但也仅能有限提高患者生存率。利鲁唑主要作用为抑制运动神经元的过度凋亡,依达拉奉为缓解氧化应激压力,其他很多药物都还没有被证实有明确的疗效。目前,针对 ALS 患者管理的主要观点为尽早进行症状干预,包括营养支持、防止误吸、呼吸支持。但是一些对症治疗方法还涉及严重的伦理学争论,如是否要进行气管切开术,一旦给予机械通气支持,牵涉到何时以及怎样撤机等。

随着遗传学及药物学的技术新进展,对 ALS 的创新治疗方法已进入临床前和临床研究,如使用腺病毒运载缺失基因、治疗基因或基因沉默剂到中枢神经系统和使用干细胞治疗^[46]。细胞、动物及人体试验也支持如反义寡核苷酸及腺病毒运载的 mRNA 可以使致病基因失活,从而通过调控相关基因如 *SOD1*、*C9ORF72* 达到治疗 ALS 的目的。目前,使用反义寡核苷酸沉默 *SOD1* 基因的临床研究已经启动^[47]。毋庸置疑,高通量基因组学联合改善患者临床症状研究,将会成为 ALS 遗传研究的热点。随着大量基因序列的获取,将可能发现多基因突变的复杂关系,从而对家族性及散发性 ALS 发病机制有更深入的了解。对散发性 ALS 的环境因素也应该有更深入的研究,从而对多学科治疗提供依据。最终,对 ALS 病理生理的理解将是改变疾病进程的关键,希望在不久的将来在 ALS 治疗领域可以取得突破性进展。

参考文献

- [1] Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 1182-1194
- [2] 蒋雨平. 运动神经元病[J]. *中国临床神经科学*, 2014, 22: 663-665
- [3] Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London[J]. *J Neurol*, 2006, 253: 1642-1643
- [4] Philips T, Rothstein JD. Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Exp Neurol*, 2014, 262 Pt B: 111-120
- [5] Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Science*, 2006, 314: 130-133
- [6] Therrien M, Dion PA, Rouleau GA. ALS: Recent Developments from Genetics Studies[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16: 59
- [7] Robert HB, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *N Engl J*

- Med, 2017, 377: 162-172
- [8] 蒋雯巍, 蒋雨平, 陈熾. 肌萎缩侧索硬化症的治疗进展 [J]. 中国临床神经科学, 2009, 17: 298-299
- [9] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330: 585-591
- [10] Bellingham MC. A review of the neural mechanisms of action and clinical efficiency of riluzole in treating amyotrophic lateral sclerosis: What have we learned in the last decade?[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17: 4-31
- [11] Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, et al. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol*, 2002, 249: 609-615
- [12] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II[J]. *Lancet*, 1996, 347: 1425-1431
- [13] Miller R, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 822: 2007-2009
- [14] Rothstein JD, Patel S, Regan MR, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression[J]. *Nature*, 2005, 433: 73-77
- [15] Berry JD, Shefner JM, Conwit R, et al. Design and initial results of a multi-phase randomized trial of ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e61177
- [16] Wang R, Zhang D. Memantine prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22: 2376-2380
- [17] de Carvalho M, Pinto S, Costa J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2010, 11: 456-460
- [18] Pascuzzi RM, Shefner J, Chappell AS, et al. A phase II trial of talampanel in subjects with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2010, 11: 266-271
- [19] Zhao W, Beers DR, Appel SH. Immune-mediated mechanisms in the pathoprosession of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8: 888-899
- [20] Li J, O W, Li W, et al. Oxidative stress and neurodegenerative disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 24438-24475
- [21] Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RK, Fisher EM, et al. Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis?[J]. *Brain*, 2013, 136: 2342-2358
- [22] Lacomblez L, Bensimon G, Douillet P, et al. Xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: early clinical trials[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2004, 5: 99-106
- [23] Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, et al. Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 1999, 46: 129-131
- [24] Tanaka M, Sakata T, Palumbo J, et al. A 24-week, phase III, double-blind, parallel-group study of edaravone (MCI-186) for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [J]. *Neurology*, 2016, 86(Suppl. P3. 189)
- [25] Adhichetty PJ, Beal MF. Creatine and its potential therapeutic value for targeting cellular energy impairment in neurodegenerative diseases[J]. *Neuromolecular Med*, 2008, 10: 275-290
- [26] Klivenyi P, Ferrante RJ, Matthews RT, et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Med*, 1999, 5: 347-350
- [27] Bozik ME, Mitsumoto H, Brooks BR, et al. A post hoc analysis of subgroup outcomes and creatinine in the phase III clinical trial (EMPOWER) of dexamipexole in ALS[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2014, 15: 406-413
- [28] Kaufmann P, Thompson JL, Levy G, et al. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66: 235-244
- [29] Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study)[J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2006, 7: 241-245
- [30] Koji Abe, Yasuto Itoyama, Gen Sobue, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2014, 15: 610-617
- [31] Masahiko T, Makoto A, Joseph P, et al. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, 24-week, exploratory study of edaravone(MCI-186) for the treatment of advanced amyotrophic lateral sclerosis (ALS)[J]. *Neurology*, 2016, 86: (Suppl. P3. 191)
- [32] Cudkovic ME, van den Berg LH, Shefner JM, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 1059-1067
- [33] Lenglet T, Lacomblez L, Abitbol JL, et al. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21: 529-536
- [34] Miller R, Bradley W, Cudkovic M, et al. Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS[J]. *Neurology*, 2007, 69: 776-784
- [35] Masahiko T, Makoto A, Joseph P, et al. Meininger V, Bensimon G, Bradley WR, et al. Efficacy and safety of xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: results of two phase III trials[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2004, 5: 107-117
- [36] Kasarskis EJ, Shefner JM, Miller R. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: the BDNF study group(phase III)[J]. *Neurology*, 1999, 52: 1427-1433
- [37] ALS CNTF Treatment Study Group. A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rHCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurology*, 1996, 46: 1244-1249
- [38] Sorenson EJ, Windbank AJ, Mandrekar JN, et al. Subcutaneous IGF-1 is not beneficial in 2-year ALS trial[J]. *Neurology*, 2008, 71: 1770-1775
- [39] Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 2052-2057
- [40] UKMND-LiCALS Study Group, Morrison KE, Dhariwal S, et al. Lithium in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS): a phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 339-345

- [41] Shefner JM, Wolff AA, Meng L, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind phase IIb trial evaluating the safety and efficacy of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2016, 17: 426-435
- [42] 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 Neuroinflammation*, 2016, 13: 177
- [43] Thomsen GM, Gowing G, Svendsen S, et al. The past, present and future of stem cell clinical trials for ALS[J]. *Exp Neurol*, 2014, 262: 127-137
- [44] Ciervo Y, Ning K, Jun X, et al. Advances, challenges and future directions for stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12: 85
- [45] Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, et al. Symptom Management and End-of-Life care in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Neurol Clin*, 2015, 33: 889-908
- [46] Glass JD, Hertzberg VS, Boullis NM, et al. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: Analysis of phase 1 and 2 trials[J]. *Neurology*, 2016, 87: 392-400
- [47] Miller TM, Pestronk A, David W, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 435-442

(2018-01-24 收稿 2018-06-25 修回)

(上接第 554 页)

上述表现而无法以常见病解释, 则需考虑 SDAVF 的可能^[10]。②影像学检查: 疑似 SDAVF 的患者应及时行 MRI 检查, 认真分析间接征象, 同时大致评估病变范围^[11]; ③在 MRI 检查的基础上尽早行 DSA 检查: 根据 MRI 的病变范围评估, 对重点节段的血管进行造影, 若 MRI 无提示则对每一条供应脊髓的动脉进行造影, 在避免遗漏的同时最大程度减少造影剂的使用。DSA 检查发现, SDAVF 可有 1 支及以上的供血动脉, 但引流静脉均到达脊髓表面, 无畸形血管团, 但可看见动静脉之间的短路吻合^[12]。

SDAVF 的治疗方法主要为手术夹闭瘘口和血管内栓塞, 前者属于根治性治疗, 后者适用于无法耐受手术或同时存在多个瘘口患者。本研究入组的患者中, 4 例选择手术夹闭瘘口, 余 16 例实施血管内栓塞术, 术后症状明显改善, 未出现复发病例。

综上所述, SDAVF 以中老年男性最为常见, 临床多表现为四肢和二便功能障碍, 缺乏特异性。脊髓 MRI 可作为初步诊断依据, 及时行 DSA 检查是早期确诊的关键, 绝大部分患者经血管栓塞或手术夹闭瘘口后预后良好。

参考文献

- [1] 李焕英, 刘峥. 硬脊膜动静脉瘘五例误诊分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2013, 21: 57-61

- [2] 齐向前, 黄承光, 卢亦成. 硬脊膜动静脉瘘的诊断和治疗进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2014, 24: 574-576
- [3] 杜金明, 赵宝宏, 李宗辉, 等. 硬脊膜动静脉瘘误诊为急性脊髓炎 1 例[J]. *临床合理用药*, 2014, 7: 175-177
- [4] 彭秋菊, 金涌, 高想杰, 等. 脊髓血管畸形 22 例误诊分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2015, 22: 101-105
- [5] Muralidharan R, Saladino A, Lanzino G, et al. The clinical and radiological presentation of spinal dural arteriovenous fistula[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36: E1641-E1647
- [6] 齐向前, 韩凯伟, 许政, 等. 硬脊膜动静脉瘘 28 例误诊及预后分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2015, 14: 421-424
- [7] 郭祈福, 方玲, 吴华. 延-颈髓硬脊膜动静脉瘘的临床分析[J]. *中国医药指南*, 2015, 13: 177-178
- [8] Owen NC, Smith LT, Massey L, et al. Decompensation of undiagnosed spinal dural arteriovenous fistulae after lumbar epidural injection and spinal anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107: 109-111
- [9] 胡洪涛, 马志刚, 闫立荣, 等. 硬脊膜动静脉瘘临床及影像学特点分析[J]. *中国卒中杂志*, 2011, 6: 620-662
- [10] 葛许华, 于德华, 张含之, 等. 13 例硬脊膜动静脉瘘的临床特征与误诊分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34: 157-160
- [11] 高俊华, 李务荣, 郑博文, 等. 以颅内蛛网膜下腔出血为表现的脊髓硬脊膜动静脉瘘 4 例分析[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17: 286-289
- [12] 王刚, 佟志勇, 刘源, 等. 硬脊膜动静脉瘘的临床特点和治疗现状[J]. *医学综述*, 2018, 24: 527-532

(2018-06-06 收稿 2018-08-09 修回)