

# 肌萎缩侧索硬化的研究进展

王建宇, 沈宏锐 综述 胡静 审校

河北医科大学第三医院神经肌肉病科, 河北省石家庄市 050051

**摘要:**肌萎缩侧索硬化(ALS)是最常见的运动神经元病,表现为上下运动神经元同时受累症状、体征。继 SOD1 之后,又发现多个 ALS 相关基因,新近的 C9orf72 六核苷酸重复突变考虑影响 RNA 加工过程致病。该病诊断依赖临床表现及神经电生理结果, Criteria 认为束颤电位与纤颤电位、正尖波有同等价值,增加了诊断灵敏性,且特异性不受影响。利鲁唑是目前唯一一个国际公认的可延缓病情进展的药物,对症治疗可改善患者生存质量。

**关键词:**肌萎缩侧索硬化;基因;诊断;治疗

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是运动神经元病(motor neuron disease, MND)的一个主要类型,由 Charcot 在 1865 年第一次描述<sup>[1]</sup>。其年发病率约为 2/10 万,发病年龄为 50~60 岁,男性多于女性,起病后平均生存时间为 2~5 年<sup>[2]</sup>。其中,5%~10% 有明确家族史,为家族性 ALS(familial ALS, FALS),90%~95% 为散发性 ALS(sporadic ALS, SALS)。该病早期诊断依赖于详细的病史、细致的体检及规范的神经电生理检查<sup>[3]</sup>。并排除与 ALS 相似症状的类 ALS 综合征,如多灶性运动神经病、甲状腺功能亢进症、Pancoast 综合征等<sup>[4]</sup>。本病病因及发病机制尚不明确,且缺乏有效的治疗。本文就近年来有关 ALS 的研究进展进行综述。

## 1 ALS 临床表现

多数患者以肢体起病(约 65%),也可以延髓受累(约 30%)或呼吸受累起病<sup>[5]</sup>。因选择性侵犯脊髓前角细胞、锥体束、脑干运动神经核和大脑皮质锥体细胞。临床表现为上下运动神经元同时受累的症状、体征。受累肢体肌无力、肌萎缩、肌束震颤、痉挛、腱反射活跃、出现病理反射。延髓上运动神经元受累可出现痉挛性构音障碍,表现为言语缓慢、吃力、失真,并常伴有鼻音,下颌反射呈阳性;延髓下运动神经元受累主要表现为舌肌无力、萎缩、纤颤,发音无力和吞咽障碍<sup>[6]</sup>。该病呈进行性加重,50% 患者在发病后 30 个月内死亡,约 20% 可生存至 5~10 年<sup>[7]</sup>。高龄、早期呼吸肌受累、延髓起病者生存期较短,而成年早期发病、肢

体起病是生存期较长的独立因素<sup>[7]</sup>。此外,部分患者以双上肢近端或双下肢远端对称性肌无力、肌萎缩为主要表现,称为连枷臂或连枷腿综合征,一般认为是 ALS 的变异型。该两者病情进展相对缓慢,下运动神经元(lower motor neuron, LMN)受累局限于一个部位的时间往往大于 12 个月。预后较经典 ALS 相对良好<sup>[8]</sup>。

## 2 ALS 病因和发病机制

迄今为止,ALS 的病因及发病机制仍未完全明确,可能是多因素共同作用的结果。近年来,随着分子生物学的飞速发展,继 SOD1 基因之后,又发现有多个基因与 ALS 发病有关,而其中许多编码 RNA 连接蛋白,或在 RNA 加工和调节过程中发挥作用,如 TARDBP、FUS/TLS、ANG、SETX<sup>[9]</sup>,以及最近发现的 C9ORF72<sup>[10, 11]</sup>。

1993 年, Bowling 等报道了 SOD1 基因突变与部分 FALS 相关。SOD1 位于 21q22.1-22.2,基因全长 11 kb,有 5 个外显子。基因产物 SOD1 为体内的自由基清除剂,使细胞免受自由基堆积产生的氧化损伤。基因突变可致蛋白肽链错折叠,空间构象发生变化,淀粉样纤维在运动神经元内质网聚集,引起细胞死亡<sup>[12]</sup>。如今已报道了 100 多个 SOD1 突变位点。其中 A4V 突变约占 SOD1 突变的 50%,起病后平均存活期为 12 个月<sup>[13]</sup>。

近年研究发现,在一些 SALS 和额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)病人的运动神经元胞浆中出现含有 TDP-43 的泛素化包涵体。TDP-43 由 414 个氨基酸组成,是一种 RNA 加工蛋白,正常

收稿日期:2013-02-22;修回日期:2013-04-01

作者简介:王建宇(1986-),男,硕士研究生,主要从事神经肌肉疾病研究。

通讯作者:胡静(1963-),女,教授,主任医师,主要从事神经肌肉疾病研究。E-mail:jinghuij@yaho.com.cn。

存在于神经元细胞核。绝大多数 TARDBP 基因突变位于编码入核转运有关的富含甘氨酸的第 6 号外显子 C-末端<sup>[14]</sup>, 基因突变导致 TDP-43 在细胞浆内聚集, 在应激条件下形成应激颗粒<sup>[15]</sup>; TDP-43 含有 2 个 RNA 识别域, 在 mRNA 转运时与其它作用蛋白形成转运体, 基因突变时, mRNA 转运障碍引起运动神经元损害<sup>[16]</sup>。TDP-43 阳性包涵体发现不久, 在非 SOD1 的 FALS 患者也发现了该物质。TDP-43 基因突变占 FALS 的 3%, SALS 的 1.5%<sup>[17]</sup>。

2009 年, 有文献报道约 5% FALS 和不到 1% SALS 存在 FUS 突变<sup>[18,19]</sup>。FUS 位于 16 号染色体, 编码另一个 RNA 加工蛋白-FUS。FUS 蛋白属于 RNA 结合蛋白家族, 在基因表达、基因组完整性保存和 mRNA/microRNA 加工过程中发挥作用。正常情况下, FUS 蛋白分子存在于细胞核, 不会在胞浆聚集。但是, FUS 基因突变后, 他们很可能聚集于胞浆。这种类型的聚集可引起 ALS 神经元的变性<sup>[20]</sup>。FUS 突变的 ALS 患者, 可发现 FUS 阳性而 TDP-43 为阴性的包涵体<sup>[2]</sup>。

ANG 基因编码血管生成因子-Ang, 一种在缺血缺氧引起血管再生时发挥作用的小分子核糖核酸酶 A, 其 tRNA 特异的核糖核酸酶活性可调节核糖体 RNA 转录, 通过抑制凋亡防止细胞死亡, 基因突变可能通过功能丧失而致病<sup>[16]</sup>。SETX 蛋白是一种含有 DNA/RNA 解螺旋酶功能的大分子蛋白质, 参与 RNA 转录后加工及翻译启动<sup>[21]</sup>, 因此, 其致病机制可能也涉及 RNA 转录。

2011 年, DeJesus-Hernandez 等应用高通量测序技术发现在 ALS 和 FTD 患者 C9orf72 基因的 第一个内含子非编码区 GGGGCC 六核苷酸大量重复突变<sup>[10,11]</sup>。正常人群 GGGGCC 六核苷酸重复数少于 30 个, 而 8% ~ 10% FTD 和 ALS 患者此序列重复数达到 700 ~ 1600<sup>[11]</sup>。DNA 和 RNA 内 G-富集序列倾向形成稳定的四联体结构, 称为 G-四复合体<sup>[22]</sup>。该复合体具有稳定端粒作用, 并参与 RNA 转录、剪接、翻译<sup>[23]</sup>。Pietro 等<sup>[23]</sup>发现 C9orf72 扩展序列可形成 G-四复合体, 提示其在 ALS 和 FTD 发病机制方面有重要作用。

尽管很多基因异常可能是 ALS 的病因或危险因素, 但哪个基因在 ALS 的发病机制中发挥关键作用及怎样发挥作用仍然未知。

### 3 ALS 诊断

没有一个特异性的检查可以单独确诊 ALS。

世界神经病学联盟的 El Escorial 标准要求诊断 ALS 需根据上下运动神经元均受累证据、及病情进行性加重证据(包括发病部位内的进展及向原发部位以外的进展)来判断<sup>[24,25]</sup>。并排除可引起相似表现的其它疾病。

根据修订的 El Escorial 标准<sup>[24]</sup>, ALS 的诊断有以下 5 个级别: ①确诊 ALS: 颅颈胸腰 4 个区域中 3 个或以上既有上运动神经元(upper motor neuron, UMN)、又有下运动神经元(lower motor neuron, LMN)受累; ②拟诊 ALS: 2 个区域既有 UMN、又有 LMN 受累; ③实验室支持拟诊 ALS: 1 个或以上区域 UMN 受累伴肌电图 2 个或以上肢体 LMN 受累的证据; ④可能 ALS: 1 个区域既有 UMN、又有 LMN 受累; ⑤可疑 ALS: 1 个或以上区域出现 UMN 或 LMN 受累。

根据这一标准, 典型的 ALS 诊断并不困难。但用于临床工作, 这一标准显得过于严格。ALS 患者发病早期可以仅表现为单纯下运动神经元或上运动神经元受累, 也可以单纯表现为延髓受累症状, 当病情进展至符合该确诊标准时往往延误了治疗时机。

2006 年, 日本淡路岛(Awaji)会议提出在临床可疑 ALS 时, 肌电图束颤电位具有与纤颤电位和正尖波同等诊断意义, 尤其在有力的肢体肌肉和颅神经支配肌肉<sup>[26]</sup>。多项研究显示新的诊断标准灵敏性高, 且特异性不受影响<sup>[27-30]</sup>。Okita 等<sup>[29]</sup>在一项纵向评估中指出新标准可将 ALS 诊断提前 6 个月, 而假阳性率并不增加。Krupar<sup>[31]</sup>研究了 220 例(966 块肌肉)临床诊断 ALS 患者, 发现 25% 临床仅表现为一个节段受累, 按照 Awaji 标准进行肌电图检查, 93% 的患者受累节段数目增加, 说明在疾病早期, 不同节段的肌群是广泛受累的。

### 4 ALS 治疗

目前, 只有利鲁唑被国际公认具有明确延缓 ALS 病程的作用。利鲁唑的可能药理机制: 干扰 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的反应, 稳定电压依赖钠通道的失活状态。抑制谷氨酸在突触前的释放, 促进其在细胞外的摄取。该药对体外培养的运动神经元和 SOD1 转基因小鼠模型均具有神经保护作用<sup>[32,33]</sup>。Miller 等<sup>[34]</sup>进行的一项利鲁唑应用 Meta 分析得出结论: 对于临床可能、确诊 ALS 患者(病程小于 5 年, FVC > 60%, 年龄 < 75 岁), 利鲁唑(100 mg/d, 持续服用 18 个月)可能延缓患者中位生存期 2 ~ 3 个月。更早的研究曾认为利鲁唑

对于球部起病的患者更有效。但越来越多的证据证实起病部位和利鲁唑疗效无相关性<sup>[34]</sup>。利鲁唑没有严重的不良反应,恶心、乏力是最常见的症状。肝酶升高也可见到,因此对服用利鲁唑的患者,应在前3个月每月检测肝功能一次,以后可间隔3个月检测一次。日本学者通过对SOD1转基因小鼠研究,发现自由基清除剂——依达拉奉,可改善小鼠的运动能力<sup>[35,36]</sup>。

对症治疗的目的在于改善患者及家属的生活质量。口服或皮肤涂搽东莨菪碱、阿托品滴剂、甘罗溴铵或阿米替林可用于治疗流涎,腮腺注射肉毒毒素仍在试验阶段,药物治疗流涎无效时可考虑唾液腺放射治疗<sup>[37,38]</sup>。ALS患者呼吸肌受累时,会因咳嗽无力导致痰液不易咳出,此时可加用化痰药、 $\beta$ -受体阻滞剂、抗胆碱能药等促进痰液稀释及排出<sup>[39]</sup>。多数患者有抑郁及焦虑情绪,可表现有绝望、易激惹及失眠,最常使用的四类抗抑郁药有阿米替林、舍曲林、氟西汀、帕罗西汀。

ALS患者呼吸功能不全由呼吸肌或延髓麻痹引起,误吸和肺部感染后可加重,是导致患者死亡的主要原因。现在公认的一般是使用用力肺活量(forced vital capacity, FVC)作为评定呼吸功能的指标,并且已经知道FVC越低,存活时间越短,FVC是预示疾病进展的一个特异并敏感的指标,且与呼吸症状的相关性最好<sup>[40]</sup>。当存在夜间换气不足可以使用夜间血氧监测作为筛选。无创正压通气(Non-invasive positive-pressure ventilation, NIV)和有创机械通气(invasive mechanical ventilation via tracheostomy, TV)均可用来缓解呼吸症状,改善生活质量和延长生存期。而NIV为首选方法,对于球部严重受损的患者,NIV可改善睡眠相关症状<sup>[41]</sup>。目前仍然没有关于何时开始使用无创通气治疗的相应指南,但是当出现各种神经肌肉病呼吸功能不全的症状时,尽早给予无创通气治疗已成为临床医生的共识。当疾病进展或患者无法配合使用NIV时,可考虑使用TV辅助呼吸<sup>[42]</sup>。

ALS患者常伴有高代谢状态,病情进展会出现吞咽困难,导致营养不良。因此,需增加热量的摄取和改变进食方式,进食高蛋白、高热量的半流质甚至流质饮食,严重者则需鼻饲。当体重下降大于10%基础体重时要进行肠道营养补充。包括经皮内镜下胃造瘘术、经皮放射学胃造瘘术和鼻胃管喂养<sup>[43]</sup>。

## 5 小结

ALS迄今仍是困扰世界神经科医生的一大难题。随着分子生物学的飞速发展,对于该病的病因、发病机制、诊断、治疗已有了一定的了解。作为一个尚无有效治疗手段的疾病,早期诊断,尽早开展多学科合作参与干预治疗,能显著改善ALS患者及家属的生活质量,适当延长患者生存期。

## 参 考 文 献

- [1] Meininger V. ALS, what new 144 years after Charcot? Arch Ital Biol, 2011, 149: 29-37.
- [2] Naganska E, Matyja E. Amyotrophic lateral sclerosis-looking for pathogenesis and effective therapy. Folia Neuropathol, 2011, 49: 1-13.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 531-533.
- [4] Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. Arch Neurol, 2000, 57: 109-113.
- [5] Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(4): 385-390.
- [6] Duffy JR, Peach RK, Strand EA. Progressive apraxia of speech as a sign of motor neuron disease. Am J Speech Lang Pathol, 2007, 16(3): 198-208.
- [7] Talbot K. Motor neuron disease: the bare essentials. Pract Neurol, 2009, 9(5): 303-309.
- [8] Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. Neurology, 2009, 72: 1087-1094.
- [9] van Blitterswijk M, Landers JE. RNA processing pathways in amyotrophic lateral sclerosis. Neurogenetics, 2010, 11: 275-290.
- [10] Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron, 2011, 72(2): 257-268.
- [11] DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron, 2011, 72(2): 245-256.
- [12] Chia R, Tattum MH, Jones S, et al. Superoxide dismutase 1 and tgSOD1 mouse spinal cord seed fibrils, suggesting a propagative cell death mechanism in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One, 2010, 5: e10627.
- [13] Saeed M, Yang Y, Deng HX, et al. Age and founder effect of SOD1 A4V mutation causing ALS. Neurology, 2009, 72: 1634-1639.
- [14] Pesiridis GS, Lee VM, Trojanowski JQ. Mutations in TDP-43

- link glycine-rich domain functions to amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(R2): R156-R162.
- [15] Ferraiuolo L, Kirby J, Grierson AJ, et al. Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(11): 616-630.
- [16] 邹漳钰, 李晓光, 崔丽英. 肌萎缩侧索硬化研究进展及面临的挑战. *中华神经科杂志*, 2012, 45(12): 893-896.
- [17] Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2008, 319: 1668-1672.
- [18] Lagier-Tourenne C, Cleveland DW. Rethinking ALS: the FUS about TDP-43. *Cell*, 2009, 136: 1001-1004.
- [19] Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 995-1007.
- [20] Tateishi T, Hokenohara T, Yamasaki R, et al. Multiple system degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients with FUS mutation. *Acta Neuropathol*, 2010, 119: 355-364.
- [21] Hirano M, Quinzii CM, Mitsumoto H, et al. Senataxin mutations and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, 2011, 12(3): 223-227.
- [22] Wu Y, Brosh RM Jr. G-quadruplex nucleic acids and human disease. *FEBS J*, 2010, 277(17): 3470-3488.
- [23] Fratta P, Mizielinska S, Nicoll AJ, et al. C9orf72 hexanucleotide repeat associated with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia forms RNA G-quadruplexes. *Sci Rep*, 2012, 2: 1016.
- [24] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1: 293-299.
- [25] 杨娟, 张成, 任惠. 肌萎缩侧索硬化症患者脑脊液及血液中的生物学标记研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(5): 433-436.
- [26] de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(3): 497-503.
- [27] Boekestein WA, Kleine BU, Hageman G, et al. Sensitivity and specificity of the 'Awaji' electrodiagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: retrospective comparison of the Awaji and revised El Escorial criteria for ALS. *Amyotroph Lateral Scler*, 2010, 11(6): 497-501.
- [28] Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, et al. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 646-649.
- [29] Okita T, Nodera H, Shibuta Y, et al. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci*, 2011, 302(1-2): 29-32.
- [30] Schrooten M, Smetcoren C, Robberecht W, et al. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Ann Neurol*, 2011, 70(1): 79-83.
- [31] Krarup C. Lower motor neuron involvement examined by quantitative electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(2): 414-422.
- [32] 黄慧, 张成. 肌萎缩侧索硬化症药物治疗的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(4): 322-326.
- [33] Levine TD, Bowser R, Hank N, et al. A pilot trial of memantine and riluzole in ALS: correlation to CSF biomarkers. *Amyotroph Lateral Scler*, 2010, 11: 514-519.
- [34] Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 3: CD001447.
- [35] Takahashi R. Edaravone in ALS. *Exp Neurol*, 2009, 217(2): 235-236.
- [36] Aoki M, Warita H, Mizuno H, et al. Feasibility study for functional test battery of SOD transgenic rat (H46R) and evaluation of edaravone, a free radical scavenger. *Brain Res*, 2011, 1382: 321-325.
- [37] Tysnes OB. Treatment of sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2008, 188: 77-81.
- [38] Kasarskis EJ, Hodskins J, St Clair WH. Unilateral parotid electron beam radiotherapy as palliative treatment for sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 2011, 308: 155-157.
- [39] Newall AR, Orser R, Hunt M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. *J Neurol Sci*, 1996, 139(suppl): 43-44.
- [40] 王力平, 张俊. 肌萎缩侧索硬化症患者呼吸支持和营养管理. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(2): 111-113.
- [41] Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2006, 5: 140-147.
- [42] Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler*, 2007, 8: 195-213.
- [43] Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, et al. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2004, 5: 72-83.