

## 肌萎缩侧索硬化 - 额颞痴呆: 基因、分子标志物及代谢

尚丽 综述 卢祖能 审校

武汉大学人民医院神经内科, 湖北省武汉市 430000

**摘要:**肌萎缩侧索硬化(ALS)是累及脑和脊髓运动神经元的神经退行性疾病, 认知功能障碍增加了其临床异质性, 来自流行病学、临床、遗传、及代谢方面的证据表明其与额颞痴呆(FTD)属于同一疾病谱; ALS-FTD 目前被认为是一种重要的痴呆综合征, 对其诊断和治疗提出了挑战。本文主要围绕 ALS-FTD 的临床特征、常见致病基因、分子标志物及代谢特征作一综述。

**关键词:**肌萎缩侧索硬化; 额颞痴呆; C9orf72; 分子标志物; 饮食与代谢

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.022

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是成人发病的致死性神经退行性疾病, 主要影响脑和脊髓的运动神经元, 导致随意肌的萎缩、无力, 肌肉无力从发病部位逐渐扩展, 导致患者瘫痪, 最终因呼吸衰竭而死亡<sup>[1,2]</sup>; 患者的生存差异很大, 从数月到十余年不等<sup>[2]</sup>。目前被美国 FDA 批准用于 ALS 治疗的药物仅有利鲁唑和依达拉奉<sup>[3,4]</sup>。近年来, 越来越多的证据表明, ALS 与额颞痴呆(frontotemporal dementia, FTD)具有重叠的临床及病理特征, 表明两者属于同一谱系疾病<sup>[5]</sup>。ALS 患者中, 高达 50% 出现认知和行为障碍, 15% 可能满足 FTD 诊断标准<sup>[6]</sup>, 约 13% 伴有行为变异型额颞痴呆(behavioral variant of frontotemporal dementia, bvFTD)<sup>[1]</sup>; 而 15% 的 FTD 患者也会发展为 ALS<sup>[2]</sup>。我国仅 5% 散发性 ALS 患者合并 FTD, 16% 的 ALS 患者伴有认知功能障碍, 其中以执行功能障碍为主<sup>[7]</sup>。以往研究表明, ALS 出现认知障碍的原因, 可能是其病理变化向相邻部位逐步扩散所致, 包括 4 个阶段, 即起始于运动新皮质, 进展到脊髓和脑干, 进而顶叶前区受累, 最后累及颞叶<sup>[6]</sup>, 这意味着 ALS 是神经退行性疾病而非神经肌肉疾病<sup>[1]</sup>。

## 1 临床特征

ALS-FTD 的发病年龄在 27 ~ 83 岁, 病程 1 ~ 22 年<sup>[8]</sup>。ALS-FTD 的临床特点主要表现为 2 个症候群: 其一是 ALS/运动神经元病(motor neuron disease, MND)症候群, 表现为中老年起病的进行性肌无力、萎缩, 下运动神经元损害多较上运动神经元损害明显, 这一症候群在以往文献中已有详尽阐述<sup>[9,10]</sup>; 另一个是 FTD 症候群, 表现为精神行为异

常、性格改变、非流利性失语、记忆力障碍等<sup>[10]</sup>。2 个症候群可同时或先后出现<sup>[10]</sup>。FTD 包括 3 种临床综合征——bvFTD、进行性非流利性失语(progressive non-fluent aphasia)和语义痴呆(semantic dementia)<sup>[11]</sup>。最常见的临床表型是 bvFTD<sup>[12]</sup>, 典型特征包括情绪低落、丧失同理心、冷漠、自私和忽视个人卫生; 此外, 行为去抑制、强制或刻板行为、执行功能障碍及超重或饮食行为改变, 也是常见症状<sup>[11]</sup>。携带 C9orf72 致病突变的 bvFTD 患者, 与非携带者及其他基因突变者相比, 其精神症状(幻觉、妄想)更加突出<sup>[12]</sup>。但大多数情况下, 此症状较少见, 其机制不清<sup>[13]</sup>。过去认为 bvFTD 患者的记忆功能未受损害, 现已成为标志性的神经心理缺陷<sup>[14]</sup>。研究表明, bvFTD 患者可能伴随严重的顺行性遗忘, 在多达 15% 的、病理证实的 bvFTD 患者中, 可观察到严重的遗忘症<sup>[15,16]</sup>; 涉及丘脑的、广泛的记忆回路, 与 bvFTD 患者的记忆缺陷有关<sup>[17]</sup>。

年龄增加使得 ALS 患者认知功能障碍的风险增加<sup>[18]</sup>。Chiò 等<sup>[18]</sup>研究发现, 延髓起病不是 ALS 患者认知障碍的独立危险因素。然而, 以延髓起病的 ALS 是否合并 FTD, 目前仍存争议<sup>[19]</sup>。过去认为 ALS-FTD 患者发病时延髓症状较肢体症状常见, 但在之后的队列研究中尚未得到证实<sup>[12]</sup>。约 15% ~ 20% 的 FTD 患者存在运动神经元病的临床证据, 而高达 60% 的患者存在微妙的临床异常, 这些发现是否预示了运动神经元病的发展尚不清楚<sup>[20]</sup>。

## 2 常见致病基因

位于 C9orf72 5' 端调节区非编码六核苷酸(G4C2)的病理性重复扩增, 是 ALS-FTD 最常见的

收稿日期: 2019-01-07; 修回日期: 2019-09-02

作者简介: 尚丽(1994-), 女, 硕士研究生在读, 主要从事神经肌肉疾病的研究。

通信作者: 卢祖能(1964-), 男, 医学博士, 教授、主任医师, 主要从事神经肌肉疾病、脑血管病等方面的研究。

遗传原因<sup>[8,21]</sup>,高达88%的家族性FTD或ALS患者伴有C9orf72的重复扩增<sup>[22]</sup>。目前已知的、C9orf72基因突变的致病机制,包括C9orf72蛋白功能丧失、有义和反义C9orf72重复、RNA功能毒性增加及二肽重复蛋白(dipeptide repeat proteins, DPRs)功能毒性增加<sup>[8]</sup>。正常人群中,G4C2的重复扩增数通常在小于30,而患者中该数目常达数百到数千<sup>[8,23]</sup>;但由于突变的体细胞的不稳定性,导致可检测出的重复长度有差异,加之在大脑不同区域重复长度的变异<sup>[21]</sup>,使得确定致病性G4C2重复长度的最小值这一问题尚不清楚<sup>[8]</sup>;表观遗传现象(例如DNA高甲基化),被认为是C9orf72在不同组织中重复扩增长度差异的原因<sup>[24]</sup>。携带C9orf72重复扩增的个体,其发病年龄差异很大。通过研究血液和脑组织来源的DNA,发现C9orf72中G4C2重复扩增的长度与发病年龄呈负相关;此外,C9orf72中G4C2重复扩增的长度,与其5'端CpG岛甲基化水平成正相关<sup>[23]</sup>。但横断面研究发现,C9orf72中G4C2重复扩增的长度与发病年龄无相关性;在小脑,G4C2重复扩增的长度与发病后存活时间成负相关,故小脑中重复扩增的长度,可能成为疾病严重程度的预测因子<sup>[21]</sup>。C9orf72中G4C2重复扩增的长度,与发病年龄及死亡年龄无相关性,但扩增长度与FTD患者疾病持续时间呈负相关,而与ALS患者疾病持续时间几乎无相关性<sup>[25]</sup>。因此,C9orf72中G4C2重复扩增的长度与临床异质性之间的关系仍需进一步研究,以确定致病的最小重复扩增,这对于遗传咨询及指导疾病建模至关重要。

除C9orf72重复扩增外,VCP、SQSTM1、OPTN和UBQLN2基因突变,也是ALS-FTD的罕见遗传病因<sup>[26]</sup>。其中,VCP基因突变与多系统蛋白病相关,除引起ALS-FTD外,还与FTD、包涵体肌病、Paget骨病的发病相关<sup>[26]</sup>。40%的家族性ALS-FTD患者中暂未发现遗传原因,推测未知基因可能是其中的原因<sup>[27]</sup>。单纯的FTD或ALS的遗传原因可能不会引起ALS-FTD,或者很少发生<sup>[20]</sup>。例如微管相关蛋白tau(MAPT)基因突变是家族性FTD的重要原因,但不会引起ALS-FTD<sup>[20]</sup>;TAR DNA结合蛋白43(TAR DNA-binding protein 43, TDP-43)的编码基因TARDBP突变,可引起散发性和家族性ALS,但很少发生ALS-FTD或单纯性FTD<sup>[28]</sup>;同样,超氧化物歧化酶-1基因(SOD1)突变引起家族性ALS,但很

少引起ALS-FTD<sup>[28]</sup>;融合肉瘤(FUS)基因突变引起家族性ALS,但是在FTD中很少见<sup>[26]</sup>。

### 3 分子标志物

探索与ALS-FTD相关的分子标志物,可能为疾病诊断及治疗提供新靶点,也可为监测疾病进展提供客观依据<sup>[5,29-31]</sup>。TDP-43是一种重要的核蛋白,在ALS-FTD的发病机制中起关键作用<sup>[32,33]</sup>;大部分ALS和FTD患者中,可见TDP-43移位、聚集于细胞质<sup>[26]</sup>。TDP-43的异常聚集可引起广泛的神经毒性和细胞死亡,导致TDP-43释放;因此,脑脊液TDP-43可能增加<sup>[32,33]</sup>。ALS-FTD患者脑脊液TDP-43水平增高,但与ALS患者、FTD患者及对照组相比,这种差异无统计学意义<sup>[34]</sup>;ALS和FTD患者脑脊液TDP-43水平均增加,但前者高于后者,这可能与ALS神经元变性及其疾病进展速度更快相关<sup>[33,34]</sup>;一项Meta分析也显示,与对照组相比,ALS-FTD和ALS患者脑脊液TDP-43水平显著增加,但在FTD患者中未得出此结论<sup>[32]</sup>。脑脊液TDP-43可能是ALS-FTD疾病谱潜在的生物标志物,但其诊断价值仍需进一步研究<sup>[32]</sup>。

神经丝蛋白轻链(neurofilament light, NfL)是轴突细胞中最重要的细胞骨架蛋白,是轴突损伤和神经细胞变性的敏感标志物,并且与脑萎缩相关<sup>[29]</sup>。已有研究证实NfL在ALS的诊断及预后方面的价值,表明NfL越高,疾病进展越快,生存期越短,且ALS患者脑脊液NfL浓度高于FTD患者<sup>[5]</sup>。脑脊液淀粉样前体蛋白可溶性 $\beta$ 片段(soluble  $\beta$  fragment of amyloid precursor protein, sAPP $\beta$ )、YKL-40和NfL对于FTD具有良好的诊断价值,可提高FTD临床综合征诊断的准确性<sup>[30]</sup>。ALS-FTD疾病谱中,sAPP $\beta$ 、YKL-40和NfL可作为疾病进展和预后评估的重要工具<sup>[31]</sup>。ALS-FTD患者脑脊液NfL增加,在疾病初期,NfL浓度越高,预示着疾病进展越快及预后不良;sAPP $\beta$ 水平降低,与疾病持续时间呈负相关<sup>[31]</sup>。sAPP $\beta$ 降低与额颞叶神经退行性病变有关<sup>[30]</sup>,FTD患者脑脊液sAPP $\beta$ 水平低于ALS患者,且与FTD患者疾病严重程度成正相关<sup>[31]</sup>;YKL-40是星形胶质细胞活性的标志,在ALS和FTD患者脑脊液中均增加,与ALS疾病进展率呈正相关,但在ALS-FTD患者中却很少有报道<sup>[30,31,35]</sup>。sAPP $\beta$ 、YKL-40和NfL在疾病进展及预后评估方面的作用,需要进一步的队列研究来证实<sup>[31]</sup>。

一项研究发现,脂联素(adiponectin, APN)在

ALS 和 FTD 患者血清中明显升高,后者高于前者;血清中 APN 水平增加,是否为 ALS 患者痴呆或认知障碍的“前驱因子”,目前尚不清楚<sup>[36]</sup>。

#### 4 饮食与代谢

越来越多的证据表明,ALS-FTD 疾病谱患者存在明显的饮食与代谢变化,这可能与疾病进展及预后有关<sup>[6]</sup>。ALS 和 FTD 作为疾病谱的两个极端,前者可能出现体重减轻、代谢亢进、营养不良、高脂血症和胰岛素抵抗<sup>[37]</sup>;后者可能会表现出胰岛素抵抗、热量摄入增加、体重增加等<sup>[37]</sup>。FTD 三种亚型均出现吞咽困难,这与脑干吞咽中枢相关的皮质及皮质下通路的破坏相关<sup>[38]</sup>;可能是 FTD 并发 ALS 的早期征象,预示预后较差<sup>[38]</sup>。饮食行为的变化是否影响患者的日常功能活动,目前尚未有研究证实<sup>[6]</sup>。一项研究表明,ALS 患者在症状显现前其每日总耗能高于健康对照组,极端情况下,一些患者可能出现重度营养不良并发症,其中包括 Wernicke 脑病<sup>[6]</sup>;而几乎没有证据表明特定饮食可减缓疾病的进展<sup>[6]</sup>。超过 60% 的 bvFTD 患者会出现超重及饮食行为的改变,如摄入碳水化合物增加、偏爱甜食,这将有助于该疾病的诊断,以及与阿尔茨海默病相鉴别<sup>[39, 40]</sup>。就体重指数 (body mass index, BMI) 而言,FTD 患者摄食增多,但由于代谢增强,使得 FTD 患者的 BMI 仅适度增加<sup>[37]</sup>。ALS 患者此指数正常或低于正常<sup>[6]</sup>,但与没有认知缺陷的 ALS 患者相比,伴发认知缺陷的 ALS 患者的 BMI 增加,而已知 FTD 患者 BMI 增加,这也解释了 ALS 与 FTD 是同一谱系疾病<sup>[6]</sup>。目前,代谢变化是 ALS 和 FTD 神经变性的结果,还是其导致了神经变性,这一问题尚不清楚;BMI、胰岛素浓度、脂质浓度及代谢率,对 FTD 和 ALS 患者的疾病进展和预后的影响,也有待进一步研究<sup>[6]</sup>。

#### 5 小结

尽管已经进行了大量的临床、遗传学、分子标志物及代谢方面的研究,但 ALS-FTD 中仍然存在着一些不确定因素。已证实 C9orf72 基因 G4C2 重复扩增是主要的致病基因,但其致病的最小重复扩增,以及与临床异质性之间的关系,仍需进一步研究;饮食与代谢行为的研究,有助于患者的早期饮食干预,以便延长患者生存期,但其与神经变性之间的关系及延缓疾病进展的饮食结构还有待探索;脑脊液分子标志物的未来进展,可能有助于疾病的早期诊断及预后评估。

#### 参 考 文 献

- [1] van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10107): 2084-2098.
- [2] Westeneng HJ, Debray T, Visser AE, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (5): 423-433.
- [3] 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 (9): 585-591.
- [4] Writing Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16 (7): 505-512.
- [5] Gaiani A, Martinelli I, Bello L, et al. Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Neurofilament Light Chain Levels in Definite Subtypes of Disease [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74 (5): 525-532.
- [6] Ahmed RM, Irish M, Piguet O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: distinct and overlapping changes in eating behaviour and metabolism [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (3): 332-342.
- [7] Cui B, Cui L, Gao J, et al. Cognitive Impairment in Chinese Patients with Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e137921.
- [8] Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14 (9): 544-558.
- [9] Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9769): 942-955.
- [10] Lomen-Hoerth C. Clinical phenomenology and neuroimaging correlates in ALS-FTD [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 45 (3): 656-662.
- [11] Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82 (5): 476-486.
- [12] Rohrer JD, Isaacs AM, Mizielska S, et al. C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14 (3): 291-301.
- [13] Devenney E, Hornberger M, Irish M, et al. Frontotemporal dementia associated with the C9ORF72 mutation: a unique clinical profile [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71 (3): 331-339.
- [14] Devenney E, Bartley L, Hoon C, et al. Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Study [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (12): 1501-1509.

- [15] Graham A, Davies R, Xuereb J, et al. Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia [J]. *Brain*, 2005, 128 (Pt 3) : 597-605.
- [16] Womack KB, Diaz-Arrastia R, Aizenstein H J, et al. Temporoparietal hypometabolism in frontotemporal lobar degeneration and associated imaging diagnostic errors [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68 (3) : 329-337.
- [17] Tu S, Miller L, Piguet O, et al. Accelerated forgetting of contextual details due to focal medio-dorsal thalamic lesion [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8 : 320.
- [18] Chio A, Brunetti M, Barberis M, et al. The Role of APOE in the Occurrence of Frontotemporal Dementia in Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73 (4) : 425-430.
- [19] Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, et al. Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients [J]. *J Neurol*, 2005, 252 (7) : 772-781.
- [20] Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10047) : 919-931.
- [21] van Blitterswijk M, Dejesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72) : a cross-sectional cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (10) : 978-988.
- [22] van Mossevelde S, van der Zee J, Gijssels I, et al. Clinical Evidence of Disease Anticipation in Families Segregating a C9orf72 Repeat Expansion [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74 (4) : 445-452.
- [23] Gijssels I, van Mossevelde S, van der Zee J, et al. The C9orf72 repeat size correlates with onset age of disease, DNA methylation and transcriptional downregulation of the promoter [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21 (8) : 1112-1124.
- [24] Xi Z, Yunusova Y, van Blitterswijk M, et al. Identical twins with the C9orf72 repeat expansion are discordant for ALS [J]. *Neurology*, 2014, 83 (16) : 1476-1478.
- [25] Suh E, Lee EB, Neal D, et al. Semi-automated quantification of C9orf72 expansion size reveals inverse correlation between hexanucleotide repeat number and disease duration in frontotemporal degeneration [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130 (3) : 363-372.
- [26] Hardy J, Rogaeva E. Motor neuron disease and frontotemporal dementia : sometimes related, sometimes not [J]. *Exp Neurol*, 2014, 262 (Pt B) : 75-83.
- [27] Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS : a conspiracy of genes, environment and time [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9 (11) : 617-628.
- [28] Canosa A, Calvo A, Moglia C, et al. A familial ALS case carrying a novel p. G147C SOD1 heterozygous missense mutation with non-executive cognitive impairment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85 (12) : 1437-1439.
- [29] Scherling CS, Hall T, Berisha F, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament concentration reflects disease severity in frontotemporal degeneration [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75 (1) : 116-126.
- [30] Alcolea D, Vilaplana E, Suarez-Calvet M, et al. CSF sAPP $\beta$ , YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration [J]. *Neurology*, 2017, 89 (2) : 178-188.
- [31] Illan-Gala I, Alcolea D, Montal V, et al. CSF sAPP $\beta$ , YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum [J]. *Neurology*, 2018, 91 (17) : e1619-e1628.
- [32] Majumder V, Gregory JM, Barria MA, et al. TDP-43 as a potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis : a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18 (1) : 90.
- [33] Junttila A, Kuvaja M, Hartikainen P, et al. Cerebrospinal Fluid TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients with and without the C9ORF72 Hexanucleotide Expansion [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2016, 6 (1) : 142-149.
- [34] Steinacker P, Hendrich C, Sperfeld AD, et al. TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65 (11) : 1481-1487.
- [35] Alcolea D, Carmona-Iragui M, Suarez-Calvet M, et al. Relationship between beta-Secretase, inflammation and core cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42 (1) : 157-167.
- [36] Bossolasco P, Cancelli R, Doretta A, et al. Adiponectin levels in the serum and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients : possible influence on neuroinflammation? [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14 (1) : 85.
- [37] Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley W W, et al. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia [J]. *Neurology*, 2007, 69 (14) : 1424-1433.
- [38] Langmore SE, Olney RK, Lomen-Hoerth C, et al. Dysphagia in patients with frontotemporal lobar dementia [J]. *Arch Neurol*, 2007, 64 (1) : 58-62.
- [39] Piguet O, Hornberger M, Shelley BP, et al. Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia [J]. *Neurology*, 2009, 72 (8) : 732-737.
- [40] Mendez MF, Licht EA, Shapira JS. Changes in dietary or eating behavior in frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2008, 23 (3) : 280-285.