

肌萎缩侧索硬化症临床诊断进展

杨琼 樊东升

【摘要】 肌萎缩侧索硬化症为致命性神经系统变性疾病,主要累及锥体束、脑干和脊髓前角细胞,临床表现呈进行性加重的肌肉萎缩、无力及痉挛,以及认知损害等,与额颞叶痴呆的临床表现存在部分重叠。约有 5% 的患者为家族遗传性,临床表现与散发型相似。诊断主要基于患者临床表现、世界神经病学联盟公布的共识,同时排除临床表现相似的疾病。基因检测为加速诊断进程、早期干预提供了新的途径,部分基因突变与特异性表型相关,可据此进行预后评价和遗传学咨询。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化; 诊断; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.03.004

Progress in clinical diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis

YANG Qiong, FAN Dong-sheng

Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

Corresponding author: FAN Dong-sheng (Email: dsfan@sina.com)

【Abstract】 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease, mainly involving the pyramidal tract, brain stem and spinal cord anterior horn cells, manifests as progressive muscle atrophy, weakness and cramps, as well as cognitive impairment, and may overlap with frontotemporal dementia. ALS is familial in 5% of cases, whose clinical manifestations are similar to sporadic. The diagnosis is made mainly based on clinical manifestations, using internationally recognized consensus standard, after rule out conditions that can mimic ALS. Genetic testing provides a new way to accelerate the diagnostic process for early intervention. Part of the gene mutations are associated with specific phenotypes. According to this, prognosis assessment and genetic counseling are able to carry out.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Diagnosis; Review

Fund Project: Key Program of National Natural Science Foundation of China (No. 81030019); National Natural Science Foundation of China (No. 30871359); Beijing Municipal Natural Science Foundation (No. 7082099, 7102161); Doctoral Fund of Ministry of Education of China (No. 20100001110084); Foundation for Medical Development, Beijing Medicine and Health Science Collaborative Research Project (No. SF-2009-III-34)

肌萎缩侧索硬化症(ALS)为致命性神经系统变性疾病,主要累及锥体束、脑干和脊髓前角细胞,临床表现为呈进行性加重的肌肉萎缩、无力及痉挛,60%以上患者于发病后3年内死亡^[1]。最新的研究进展揭示了肌萎缩侧索硬化症临床表型、病理学机

制和遗传倾向的多样性,提示应将其作为一种综合征而非独立的疾病看待^[2-4]。有5%肌萎缩侧索硬化症患者有家族遗传史,表现为孟德尔遗传规律^[5]。家族性肌萎缩侧索硬化症(FALS)的临床表现与散发性肌萎缩侧索硬化症(SALS)相似。目前已知至少有15种基因与家族性肌萎缩侧索硬化症的各种表型相关,其基因变异与30%的患者发病相关;而遗传学和环境因素共同作用增加了散发性患病的风险^[2]。由于肌萎缩侧索硬化症发病率相对较低,加之疾病的异质性、遗传类型的多样性和某些突变减少的外显率,从而增加了明确这些遗传学和环境危险因素的难度。肌萎缩侧索硬化症多学科临床的建立和基于人群登记研究的开展,正在提供丰富

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(项目编号:81030019);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30871359);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7082099,7102161);高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(项目编号:20100001110084);首都医学科技发展基金资助项目(项目编号:SF-2009-III-34)

作者单位:100083 北京大学第三医院神经内科

通讯作者:樊东升(Email:dsfan@sina.com)

的临床、基因类型和流行病学数据,有助于对该疾病之特性的深入了解^[6]。本文就该病的临床表现、诊断进展和预后评价等内容进行概述。

一、流行病学研究

肌萎缩侧索硬化症以 50~75 岁为高峰发病年龄^[6-8],男性好发,此与男性脊髓发病比例高有关^[9],发病率约为 1.50/10 万。导致发病风险增加的环境因素很难确认,1945 年首次有文献报道太平洋关岛肌萎缩侧索硬化症发病率较高,并可同时伴发帕金森病和痴呆^[10],认为与当地居民饮食中蓝藻毒素含量高有关。但深入研究结果并不支持蓝藻毒素致病的假说^[11]。某些职业,包括意大利足球运动员出现肌萎缩侧索硬化症丛集发病^[12-13],以及从事军事服务^[14-15]、吸烟^[16-17]或暴露于杀虫剂、铅、有机毒物和电磁放射^[18]等环境中,都被认为可能是环境危险因素。目前正在进行的国际协作研究可能为明确肌萎缩侧索硬化症的环境危险因素提供一些有用的信息^[6]。

二、临床表现及分型

1. 临床表现 肌萎缩侧索硬化症以上运动神经元变性(主要特征为腱反射亢进、肌张力增高)和下运动神经元变性(肌萎缩、肌无力、束颤和腱反射丧失)为主要症状与体征。发病症状常不对称,从发病部位逐渐进展至其他部位,但眼外肌和括约肌多不受累^[19]。虽然一些患者可能有轻微的感觉症状,但通常感觉系统检查阴性^[1]。传统观念认为,肌萎缩侧索硬化症患者认知功能保存完好,但随着神经影像学、神经心理学等诊断技术的发展,发现认知功能受损亦是肌萎缩侧索硬化症的常见特征。据报道,多达 15% 的肌萎缩侧索硬化症患者发生额颞叶痴呆(FTD)^[20],患者可出现人格改变、易激惹、理解力减退和执行功能下降^[21-22]。我们的研究小组采用简易智能状态检查量表(MMSE)对 100 例中国肌萎缩侧索硬化症患者进行初步研究,发现 24.20% 存在轻度认知损害,2% 有额颞叶痴呆^[23]。依据额颞叶功能不同,可将肌萎缩侧索硬化症分为 5 种亚型:单纯肌萎缩侧索硬化症、肌萎缩侧索硬化症伴认知损害(ALSci)、肌萎缩侧索硬化症伴行为损害(ALSbi)、肌萎缩侧索硬化症伴额颞叶痴呆、肌萎缩侧索硬化症伴痴呆(指伴阿尔茨海默病或血管性痴呆)。ALSci 型患者的认知损害表现极为隐匿,主要表现在执行计划、注意力、语言流畅性等方面,

ALSbi 型患者则表现为情绪迟钝、情感淡漠、社交活动中脱抑制现象、对感觉刺激反应过度、暴食及行为刻板等。研究显示,上述这两种亚型可能为一连续过程,但结论尚不一致^[24]。目前尚缺乏可靠的针对肌萎缩侧索硬化症认知损害的筛选试验,语言流畅性是一项较为敏感的认知功能筛查指标,可以反映额叶和执行功能损害程度;简单的 2 min 找词测验有助于鉴别出需要更为详细的神经心理学评价的患者^[20-21,25-26]。除了痴呆,肌萎缩侧索硬化症的临床表现与帕金森病^[27-28]等其他神经变性疾病相互重叠,这种临床表现和致病原因的重叠,提示某些神经变性表型具有共享的环境因素和遗传易感性^[29]。

2. 分型 根据发病部位可分为肢体发病(占 65%)、延髓发病(30%),极少数患者以呼吸系统症状^[6]、体质量减轻和孤立性情感不稳定为首发症状与体征^[1,30]。根据上下运动神经元受累的程度,可分为肌萎缩侧索硬化症、原发性侧索硬化(PLS)、进行性脊肌萎缩(PSMA)和进行性延髓麻痹(progressive bulbar palsy)等类型(表 1)。原发性侧索硬化是在散发的成人发病的上运动神经元综合征患者中的一项排除诊断,病程为 4 年或者更长^[31],主要以脊髓损害发病,偶伴延髓症状,可进展为肌萎缩侧索硬化症。虽然该症较难与散发型遗传性痉挛性截瘫(HSP)相鉴别,但仍应在疾病早期明确诊断,因为遗传性痉挛性截瘫患者的预后优于肌萎缩侧索硬化症^[29,32]。进行性脊肌萎缩为异质性综合征,较典型的肌萎缩侧索硬化症患者预后良好,约

表 1 肌萎缩侧索硬化症及其相关表型

Table 1. ALS and related phenotypes

分型	临床表现	发病特征	中位生存期
ALS	多节段受累,同时具有上下运动神经元体征	运动神经元病中最常见的成人发病形式	3~5 年
PLS	有上运动神经元受损体征	多可进展为临床或电生理学方面的下运动神经元受累,3~4 年中多达 77% 的患者进展为 ALS	未进展为 ALS 的患者可生存 ≥ 20 年
PSMA	仅有下运动神经元受损体征	与 ALS 相比进展多变	通常 5 年,有些亚型可生存 ≥ 20 年
进行性延髓麻痹	构音和吞咽首先受累,由于第 IX、X 和 XII 对脑神经下运动神经元受累	出现构音障碍、吞咽困难和言语障碍;吸入性肺炎常是致死原因	2~3 年

注:ALS,肌萎缩侧索硬化症;PLS,原发性侧索硬化;PSMA,进行性脊肌萎缩

表 2 肌萎缩侧索硬化症涉及的已知基因和位点
Table 2. The known genes and sites involved in ALS

疾病亚型	基因	基因位点	表达的蛋白质
ALS 1	<i>SOD1</i>	21q22.11	超氧化物歧化酶 1
ALS 2	<i>ALS2</i>	2q33-q35	Alsin
ALS 3	ND	18q21	ND
ALS 4	<i>SETX</i>	9q34	很可能是解旋酶 senataxin
ALS 5	ND	15q15.1-q21.1	ND
ALS 6	<i>FUS</i>	16p11.2	合并肉瘤
ALS 7	ND	20p13	ND
ALS 8	<i>VAPB</i>	20q13	小泡相关膜蛋白相关蛋白 B 和 C
ALS 9	<i>ANG</i>	14q11.1-q11.2	血管生成素
ALS 10	<i>TARDBP</i>	1p36.22	TAR DNA 结合蛋白 43
ALS 11	<i>FIG4</i>	6q21	聚磷酸肌醇磷酸盐
ALS 12	<i>OPTN</i>	10p14	视神经蛋白
ALS 13	<i>ATXN2</i>	12q23q24.1	共济失调蛋白-2
ALS 合并额颞叶痴呆	<i>C9orf72</i>	9p21.1	非典型蛋白 C9orf72
ALS 合并包涵体肌炎	<i>VCP</i>	9p13	内质网转运 ATP 酶

注:ALS,肌萎缩侧索硬化症;ND,无记载

有 30% 的进行性脊肌萎缩患者可在发病 18 个月内出现上运动神经元体征,并进展为肌萎缩侧索硬化症^[33]。当患者表现为下运动神经元症状,而且病程达 4 年或更长时,若其肌肉受累呈节段性分布,一般预后良好^[34]。

3. 基因型-表型相关性 在与肌萎缩侧索硬化症相关的 15 个基因型中(表 2),超氧化物歧化酶 1 (*SOD1*)、TAR DNA 结合蛋白(*TARDBP*)、血管生成素(*ANG*)、内质网转运 ATP 酶(*VCP*)和肉瘤融合基因(*FUS*)突变与典型的肌萎缩侧索硬化症相关;其他基因与不常见表型相关,或在人数较少的谱系中被描述^[3]。遗传性肌萎缩侧索硬化症可以是常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传或 X-连锁遗传。该病外显率较低,遗传因素易被忽略,而家族性肌萎缩侧索硬化症的临床和病理学表现与散发性相似,二者唯一的临床鉴别特点是前者平均发病年龄较小,故许多被诊断为散发性的患者,实际上是外显率较低的家族性肌萎缩侧索硬化症^[35]。除了 *SOD1* 基因,目前鲜有其他已知肌萎缩侧索硬化症基因的相关临床数据发表。*SOD1* 基因突变几乎可引起所有肌萎缩侧索硬化症临床表型,表现为非对称性发病,多累及下肢远端,引起瘫痪和肌肉萎缩,并伴上运动神经元损害体征,可有小脑性共济失调、膀胱功能紊乱、热感觉障碍、感觉神经病或在疾病早期

即出现严重的神经痛等,罕见认知损害。发病年龄 6~94 岁,高外显率突变患者的发病年龄约为 45~47 岁。未经治疗者的生存时间从数月至 44 年不等,部分患者生存时间较短;有些患者以下肢症状首发,表现为极为缓慢上升的轻偏瘫,生存期可达 10 年甚至更长;亦可见生存期较短的患者,而同一家系中也有生存期较长的患者^[35]。*TARDBP*、*FUS*、视神经蛋白(*OPTN*)和 *ANG* 基因突变患者,多表现为成年期发病的下运动神经元受损表型,生存期为 2~5 年。在高外显率家系中,与 *SOD1* 基因突变患者相比,*FUS* 基因突变携带者发病稍早,而 *TARDBP* 基因突变携带者发病更晚,*FUS* 和 *TARDBP* 基因突变患者更易出现延髓症状,而下肢是最常见的发病部位。虽然存在广泛变异,但一般来说 *FUS* 基因突变患者的生存期比 *SOD1* 和 *TARDBP* 更短^[35]。遗传性肌萎缩侧索硬化症还可出现认知损害和爆发性额颞叶痴呆,偶伴帕金森综合征或小脑性共济失调或二者兼有,表明肌萎缩侧索硬化症是一种系统性综合征,部分患者的非运动症状发生在运动症状出现前数月甚至数年^[35]。

三、辅助检查

实验室、电生理学和影像学检查结果常用于排除其他疾病。为加速诊断进程,基因检测现已开始纳入肌萎缩侧索硬化症的临床诊断过程中,并为早期干预提供新的途径。

1. 实验室检查 对表现为肌萎缩侧索硬化症患者的常规实验室检查项目包括:红细胞沉降率、血清和尿蛋白电泳、甲状腺功能、血清钙和磷,以及脑脊液分析。对于有可疑危险因素暴露史的患者还应进行重金属筛查。此外,还可根据患者临床表型进行更特异性地检查^[36]。

2. 电生理学检查 电生理学检查对早期诊断具有重要临床价值,其中多区域检查能够发现无症状部位的下运动神经元缺失。在选择受试肌肉时,一般需考虑延髓、颈髓、胸髓和腰骶髓 4 个区域的远、近端肌肉。主要表现为:(1)进行性运动神经元缺失,如肌束颤动、自发性失神经支配放电(纤颤电位和正锐波)。(2)神经再支配如多相电位。经颅磁刺激有助于确定患者亚临床上运动神经元损害^[37-38]。我们的研究小组在肌萎缩侧索硬化症的电生理学方面做了一些工作^[39-41],观察结果显示:斜方肌肌电图提示延髓下运动神经元受损,特别是当舌肌和胸锁乳突肌肌电图正常时,该肌出现异常改变可提升

诊断级别;与病程 > 8 个月者相比,病程 ≤ 8 个月者出现斜方肌自发电位的比例更高,提示应用斜方肌肌电图有利于早期肌萎缩侧索硬化症的诊断^[39]。对肌萎缩侧索硬化症患者进行的接触性热痛诱发电位(CHEP)检测,显示其疼痛感受通路完整,可用于肌萎缩侧索硬化症与累及感觉系统的疾病间的鉴别,如颈椎病、肯尼迪病(Kennedy disease)等^[40]。

3. 神经影像学检查 头部和脊髓MRI检查目前仍是肌萎缩侧索硬化症诊断过程中不可或缺的神影影像学技术,主要用于排除类似肌萎缩侧索硬化症的疾病^[42-43]。其中,T₂WI、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)和质子密度加权序列均显示沿皮质脊髓通路、中央和额叶皮质明显高信号^[43-45]。我们对肌萎缩侧索硬化症患者进行颈部扩散张量成像(DTI)显示,各组间部分各向异性(FA)比值可以反映颈髓皮质脊髓束的功能异常,用于评价肌萎缩侧索硬化症患者上运动神经元损伤程度,有利于早期诊断^[46]。但是,上述MRI特征并非肌萎缩侧索硬化症特异性表现,与疾病严重程度和上运动神经元体征存在的相关性较弱,而且对预测疾病进展无明显意义。DTI、静息功能磁共振成像(fMRI)和基于体素的形态测量学(VBM)等检查方法可能有助于以无创方式确定特异性肌萎缩侧索硬化症相关的病理学^[43],目前主要应用于科研,具有发展为敏感的新型神经影像学技术的潜能。

4. 基因学检测 目前肌萎缩侧索硬化症单基因检测项目已纳入临床诊断程序,推荐检测 *SOD1*、*TARDBP* 和 *FUS* 基因。如果条件允许,应做更大范围的筛查,包括 *OPTN*、*UBQLN2*、*VCP*, 以及青少年患者的 *SETX*、*ALS2* 基因,而其他基因的研究结果尚难解释病因^[35]。基因检测阳性可加速诊断进程,提高患者在疾病早期即开始接受药物治疗(如利鲁唑)的可能。部分基因突变与特异性表型相关,可据此进行预后评价和遗传学咨询,但是对疑似新发肌萎缩侧索硬化症患者的检测需征得患者理解和同意^[35]。在家族性肌萎缩侧索硬化症患者中进行这些已知基因突变的筛查可能会带动治疗的进展,动物实验初步显示,被动免疫策略可使 *SOD1* 基因模式的疾病进展缓慢^[47]。关于抗转录药物 Arimoclomol [针对 *SOD1* 阳性的家族性肌萎缩侧索硬化症患者进行的 II/III 期随机对照试验(Phase II/III Randomized, Placebo - Controlled Trial of Arimoclomol in *SOD1* Positive Familial Amyotrophic

Lateral Sclerosis, NCT00706147)]^[48]和 pyrimethamine [*SOD1* 抑制药治疗家族性肌萎缩侧索硬化症(I/II 期)(*SOD1* Inhibition by Pyrimethamine in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis, NCT01083667)]^[49]的临床试验正在进行当中。值得注意的是,对于高危亲属的症状前检测需谨慎,在低外显率家系中可能增加家系成员的不安或疑虑。因此,症状前基因检测仅适用于高外显率家族性肌萎缩侧索硬化症家系成员的筛查,可行 *SOD1*、*FUS* 或 *TARDBP* 基因检测。由于目前对其他肌萎缩侧索硬化症相关基因表达临床特征和疾病外显率的研究甚少,尚无法为阳性结果者提供恰当的遗传学咨询^[35]。

四、诊断与鉴别诊断

在疾病早期,由于上下运动神经元同时受累的特征尚未显现,导致诊断困难,从症状出现到确诊的时间一般需要 9~15 个月^[50]。

1. 诊断标准 1994 年世界神经病学联盟(WFN)提出 El Escorial 标准^[51],是基于诊断确定性的分级,通过临床评价判断延髓,以及颈、胸或腰骶髓同一解剖部位同时存在上下运动神经元受累的证据(表 3)。该项指南于 1998 年进行修订并重新命名为 Airlie House 标准^[36],2008 年补充了辅助指标系列即 Awaji-Shima 标准,强调临床和电生理学检查的等价性,提高了诊断的敏感性,而未增高假阳性率^[52-53]。由于上述诊断标准均是在认识到肌萎缩侧索硬化症的非运动症状,如认知和行为功能损害之前编写,因此在这些标准的进一步修订时需要将这些特征考虑在内。

2. 鉴别诊断 在诊断过程中,对疾病缺乏进展、病史不典型或存在不常见的症状者,应注意与其他多种疾病相鉴别,诸如遗传性、代谢性、中毒性、免疫性、炎症,以及其他变性疾病^[42]。临床上易被误诊为肌萎缩侧索硬化症的疾病,以伴传导阻滞的多灶性运动神经病和颈椎型脊髓病最常见,尤其前者与肌萎缩侧索硬化症的鉴别更为重要,因为伴传导阻滞的多灶性运动神经病患者可从静脉注射丙种球蛋白的治疗中获益^[54],其进展较肌萎缩侧索硬化症慢,生存时间更长。Kennedy 病也常被误诊为肌萎缩侧索硬化症,因其为 X 染色体连锁疾病,与雄激素受体基因三核苷酸重复序列扩展相关,临床特征包括缓慢进展、位于延髓和肢体近端的下运动神经元损害体征,50% 的男性患者有乳房发育。神经传导检查有助于区分 Kennedy 病和肌萎缩侧索硬化

表 3 肌萎缩侧索硬化症诊断标准

Table 3. Consensus criteria for the diagnosis of ALS

诊断标准	确诊 ALS	很可能 ALS	可能 ALS	怀疑 ALS
El Escorial	3 个区域上、下运动神经元损害体征	≥ 2 个区域上、下运动神经元损害体征, 且某些上运动神经元体征在下运动神经元体征的上部	1 个区域上、下运动神经元损害体征, 或 ≥ 2 个区域上运动神经元损害体征孤立存在, 或某些下运动神经元体征在上运动神经元体征的上部	仅有 ≥ 2 个区域的下运动神经元损害体征
改良 Airlie House (含 Awaji-Shima)	由临床或电生理学证据证实, 存在延髓和 ≥ 2 个脊髓区域的上、下运动神经元损害证据, 或存在 3 个脊髓区域的上、下运动神经元损害证据	由临床或电生理学证据证实, 存在 ≥ 2 个区域的上、下运动神经元损害证据, 且某些上运动神经元体征在下运动神经元体征的上部	由临床或电生理学证据证实, 1 个区域上、下运动神经元功能障碍, 或 ≥ 2 个区域孤立的上运动神经元损害体征, 或某些下运动神经元体征在上运动神经元体征的上部	不适用

注: ALS, 肌萎缩侧索硬化症

症, 因为前者感觉神经动作电位通常缺失, 而且进展较为缓慢, 预期寿命与常人无异^[55]。

五、预后影响因素

肌萎缩侧索硬化症发病部位对预后具有重要意义: 以肢体症状发病者预后优于延髓症状发病者, 下肢发病者优于上肢者^[56]; 肌萎缩侧索硬化症肢体连带变异型和孤立延髓表型也较典型的肌萎缩侧索硬化症患者预后佳^[57-58]; 以呼吸系统症状发病的类型预后不良^[56]。我院王宏利和樊东升^[59]对 150 例肌萎缩侧索硬化症患者进行横断面研究, 多因素分析显示, 血清同型半胱氨酸(Hcy)水平是肌萎缩侧索硬化症的危险因素, 并与诊断间期相关, 预示血清同型半胱氨酸可能与病程进展程度有关, 此与国外研究结果相一致^[60]。也有证据表明, 良好的心血管风险评价(如血清 C 反应蛋白、低密度脂蛋白和同型半胱氨酸水平较低, 高密度脂蛋白水平较高)与肺功能水平(用力肺活量)下降有关, 并可加速疾病进展^[61-63]。临床量表可用于监测疾病进展, 改良肌萎缩侧索硬化症功能评价量表(ALSFRS-R)临床应用最为广泛, 可评价患者延髓及肢体症状、活动与呼吸功能状态, 其评分下降是生存期缩短的一项预测因子^[64], 也广泛应用于临床试验评价。本研究小组的观察结果提示, 运动单位数目估测(MUNE)亦可能是反映肌萎缩侧索硬化症早期病情变化的敏感指标, 运动单位数目估测与复合肌肉动作电位(CMAP)变化率联合应用, 可将肌萎缩侧索硬化症患者分为快速、中度、缓慢共 3 个进展阶段, 有利于判断预后, 可作为临床试验选择受试者的纳入标准^[41]。与仅在普通神经内科门诊就诊的患者相

比, 接受多学科治疗的患者预后和生活质量改善更佳^[65-67]。

目前, 对肌萎缩侧索硬化症的治疗仍集中于控制症状和维持患者生活质量, 如呼吸功能和营养支持治疗。利鲁唑是唯一具有循证依据、能够改善病情的治疗药物^[68]。随着遗传学检测技术的进步, 对肌萎缩侧索硬化症不同表型、重叠疾病、基因型相关表型等的认识不断提高, 新兴检查方法包括基因学诊断的临床应用, 有利于更深入认识肌萎缩侧索硬化症的起源和本质, 从而早期明确诊断、评判疾病严重程度和预后, 以及进一步改善患者生存的治疗策略。

今后的研究将致力于确认发病和进展的早期生物学标志、探索肌萎缩侧索硬化症致病基因和发病机制、寻求特异性诊断和治疗方法, 这是巨大的也是必须要面对的挑战。

参 考 文 献

- [1] Kiernan MC, Vucis S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 2011, 377:942-955.
- [2] Deng HX, Zhai H, Bigio EH, et al. FUS - immunoreactive inclusions are a common feature in sporadic and non - SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2010, 67:739-748.
- [3] Belez A - Meireles A, Al - Chalabi A. Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10:1-14.
- [4] Beghi E, Chiò A, Couratier P, et al. The epidemiology and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. *Amyotroph Lateral Scler*, 2011, 12:1-10.
- [5] Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta - analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:623-627.
- [6] Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:385-390.
- [7] Chiò A, Mora G, Calvo A, et al. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology*, 2009, 72:725-731.
- [8] O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:30-32.
- [9] Kuzuhara S. Muro disease: amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism - dementia complex in Kii Peninsula of Japan. *Brain Nerve*, 2011, 63:119-129.
- [10] Steele JC. Parkinsonism - dementia complex of Guam. *Mov Disord*, 2005, 20(Suppl 12):99-107.
- [11] Steele JC, McGeer PL. The ALS/PDC syndrome of Guam and

- the cycad hypothesis. *Neurology*, 2008, 70:1984-1990.
- [12] Chiò A, Benzi G, Dossena M, et al. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*, 2005, 128:472-476.
- [13] Chiò A, Calvo A, Dossena M, et al. ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10:205-209.
- [14] Kasarskis EJ, Lindquist JH, Coffman CJ, et al. Clinical aspects of ALS in Gulf War veterans. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10:35-41.
- [15] Horner RD, Grambow SC, Coffman CJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak. *Neuroepidemiology*, 2008, 31:28-32.
- [16] Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*, 2009, 73:1693-1698.
- [17] Alonso A, Logroscino G, Hernán MA. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:1249-1252.
- [18] Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10:302-309.
- [19] Eisen A, Kim S, Pant B. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a phylogenetic disease of the corticomotoneuron? *Muscle Nerve*, 1992, 15:219-224.
- [20] Elamin M, Phukan J, Bede P, et al. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology*, 2011, 76:1263-1269.
- [21] Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*, 2007, 6:994-1003.
- [22] Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10:131-136.
- [23] Gao F, Fan DS, Wang HL, et al. Survey of cognitive function in motor neuron disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2009, 48:31-34. [高飞, 樊东升, 王华丽, 等. 运动神经元病患者认知功能筛查. *中华内科杂志*, 2009, 48:31-34.]
- [24] Fan DS. Pay attention to cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2010, 43:603-606. [樊东升. 重视肌萎缩侧索硬化患者的认知和行为损害. *中华神经科杂志*, 2010, 43:603-606.]
- [25] Phukan J, Elamin M, Bede P, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:102-108.
- [26] Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, et al. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 2000, 38:734-747.
- [27] Gilbert RM, Fahn S, Mitsumoto H, et al. Parkinsonism and motor neuron diseases: twenty - seven patients with diverse overlap syndromes. *Mov Disord*, 2010, 25:1868-1875.
- [28] Farnikova K, Kanovsky P, Nestrail I, et al. Coexistence of parkinsonism, dementia and upper motor neuron syndrome in four Czech patients. *J Neurol Sci*, 2010, 296(1/2):47-54.
- [29] Przedborski S, Vila M, Jackson - Lewis V. Neurodegeneration: what is it and where are we? *J Clin Invest*, 2003, 111:3-10.
- [30] Ferguson TA, Elman LB. Clinical presentation and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuro Rehabilitation*, 2007, 22:409-416.
- [31] Gordon PH, Cheng B, Katz IB, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*, 2006, 66:647-653.
- [32] Brugman F, Veldink JH, Franssen H, et al. Differentiation of hereditary spastic paraparesis from primary lateral sclerosis in sporadic adult - onset upper motor neuron syndromes. *Arch Neurol*, 2009, 66:509-514.
- [33] Visser J, van den Berg - Vos RM, Franssen H, et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol*, 2007, 64:522-528.
- [34] Van den Berg-Vos RM, Visser J, Kalmijn S, et al. A long-term prospective study of the natural course of sporadic adult-onset lower motor neuron syndromes. *Arch Neurol*, 2009, 66:751-757.
- [35] Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol*, 2011, 7:603-615.
- [36] World Federation of Neurology Committee on Research. Consensus guidelines for the design and implementation of clinical trials in ALS. *J Neurol Sci*, 1999, 169:2-12.
- [37] Triggs WJ, Menkes D, Onorato J, et al. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology*, 1999, 53:605-611.
- [38] Mills KR. The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2003, 126:2558-2566.
- [39] Xu YS, Zheng JY, Zhang S, et al. Upper trapezius electromyography aids in the early diagnosis of bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, 2011, 12:345-348.
- [40] Xu Y, Zhang J, Zheng JY, et al. Fully intact contact heat evoked potentials in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2009, 39:735-738.
- [41] Liu XX, Zhang J, Zheng JY, et al. Stratifying disease stages with different progression rates determined by electrophysiological tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2009, 39:304-309.
- [42] Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population - based study. *Arch Neurol*, 2000, 57:108-113.
- [43] Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, et al. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 94-109.
- [44] Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, et al. Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow - up examination including FLAIR images. *J Neurol Sci*, 2002, 199:59-65.
- [45] Lule D, Ludolph AC, Kassubek J. MRI - based functional neuroimaging in ALS: an update. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10:258-268.
- [46] Zhang WW, Zeng XZ, Liu JY, et al. A diffusion tensor MRI study of the cervical spinal cord in motor neuron disorders. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2011, 18:170-173. [张玮玮, 曾祥柱, 刘剑羽, 等. 运动神经元病患者颈髓弥散张量成像研究. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2011, 18:170-173.]
- [47] Gros - Louis F, Soucy G, Larivière R, et al. Intracerebroventricular infusion of monoclonal antibody or its derived Fab fragment against misfolded forms of SOD1 mutant delays mortality in a mouse model of ALS. *J Neurochem*, 2010, 113:1188-1199.
- [48] Benatar M, Cudkovicz M. Phase II/III randomized, placebo - controlled trial of arimoclomol in SOD1 positive familial amyotrophic lateral sclerosis. USA: University of Miami, 2008 (2012-03-23) [2012-04-15] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00706147?term=arimoclomol&rank=1>.
- [49] Lange DJ. SOD1 inhibition by pyrimethamine in familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS). USA: Weill Medical College of Cornell University, 2009 (2011-07-29) [2012-04-15] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01083667?term=pyrimethamine&rank=16>.
- [50] Chiò A. ISIS survey: an international study on the diagnostic

- process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 1999, 246: III 1- III 5.
- [51] Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial [ldquo] Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis [rdquo] workshop contributors. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 1994, 124:96-107.
- [52] de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119:497-503.
- [53] Schrooten M, Smetcoren C, Robberecht W, et al. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Ann Neurol*, 2011, 70:79-83.
- [54] Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*, 2010, 75:818-825.
- [55] Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci*, 2010, 298:1-10.
- [56] Chiò AA, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10:310-323.
- [57] Wijesekera LC, Matchers S, Talman P, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*, 2009, 72:1087-1094.
- [58] Burrell JR, Vucic S, Kiernan MC. Isolated bulbar phenotype of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, 2011, 12: 283-289.
- [59] Wang HL, Fan DS. The relation between plasma homocysteine level and amyotrophic lateral sclerosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2012, 51:308-310. [王宏利, 樊东升. 血浆同型半胱氨酸水平和肌萎缩侧索硬化症的关系. *中华内科杂志*, 2012, 51:308-310.]
- [60] Zoccolella S, Bendotti C, Beghi E, et al. Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: a possible link. *Amyotroph Lateral Scler*, 2010, 11(1/2):140-147.
- [61] Chiò A, Calvo A, Ilardi A, et al. Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. *Neurology*, 2009, 73:1681-1685.
- [62] Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 2011, 258: 613-617.
- [63] Sutedja NA, van der Schouw YT, Fischer K, et al. Beneficial vascular risk profile is associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:638-642.
- [64] Traynor BJ, Zhang H, Shefner JM, et al. Functional outcome measures as clinical trial endpoints in ALS. *Neurology*, 2004, 63:1933-1935.
- [65] Traynor BJ, Alexander M, Corr B, et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74:1258-1261.
- [66] Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology*, 2005, 65:1264-1267.
- [67] Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, et al. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:948-950.
- [68] Miller RG, Mitchell JD, Moore DH, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 3:CD001447. (收稿日期:2012-04-23)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

腱反射保留的早发型小脑共济失调

early onset cerebellar ataxia with retained reflexes (EOCARR)

胶质细胞源性神经营养因子

glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

酵母人工染色体 yeast artificial chromosome(YAC)

接触性热痛诱发电位 contact heat-evoked potential(CHEP)

ERG 结合蛋白

ERG-associated protein with SET domain(ESET)

TAR DNA 结合蛋白

TAR DNA-binding protein(TARDBP)

CCCTC-结合因子 CCCTC-binding factor(CTCF)

结节性硬化症 tuberous sclerosis(TS)

睫状神经营养因子 ciliary neurotrophic factor(CNTF)

进行性脊肌萎缩

progressive spinal muscular atrophy(PSMA)

经颅磁刺激 transcranial magnetic stimulation(TMS)

局部脑血流量 regional cerebral blood flow(rCBF)

巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)

聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)

聚合酶链反应-单链构象多态技术

polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism(PCR-SSCP)

聚合酶链反应-限制性酶切片段长度多态性

polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP)

聚偏二氟乙烯 Polyvinylidene fluoride(PVDF)

克-雅病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)

快速血浆反应素环状卡片试验 rapid plasma reagin(RPR)

快速眼动睡眠期行为障碍

rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)

快速自旋回波序列 turbo spin echo(TSE)

喹啉酸 quinolinic acid(QA)

扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)

粒细胞集落刺激因子

granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)