

· 共识 ·

# 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识 2022

中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组

通信作者: 崔丽英, 中国医学科学院北京协和医院神经科, 北京 100730, Email: pumhcui@sina.com

**【摘要】** 本共识经中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组专家讨论而成稿, 在前一版肌萎缩侧索硬化诊治指南的基础上, 结合近年来的诊断和治疗新进展, 进行了更新。内容包括肌萎缩侧索硬化临床表现、电生理、影像学等生物学标志物以及治疗要点。

**【关键词】** 肌萎缩侧索硬化; 诊断; 治疗; 共识

## Consensus for diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis 2022

Amyotrophic Lateral Sclerosis Collaboration Group of Chinese Society of Neurology

Corresponding author: Cui Liying, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumhcui@sina.com

**【Abstract】** The consensus for diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis 2022 was updated from the last version based on the discussion of members of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Collaboration Group of Chinese Society of Neurology. It consists of clinical manifestations, neuroelectrophysiology, image and other biomarkers for diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis.

**【Key words】** Amyotrophic lateral sclerosis; Diagnosis; Treatment; Consensus

**Conflicts of interest:** None declared

运动神经元病是一种病因未明、主要累及大脑皮质、脑干和脊髓运动神经元的神经系统变性疾病, 包括肌萎缩侧索硬化 (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) 和原发性侧索硬化 (primary lateral sclerosis, PLS) 4 种临床类型。ALS 是运动神经元病中最常见的类型, 一般中老年发病多见, 我国 ALS 发病年龄高峰在 50 岁左右, 并且发病年龄有年轻化趋势, 少数患者可 20 岁左右即发病<sup>[1]</sup>。临床以进行性发展的骨骼肌无力、萎缩、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现, 部分 ALS 患者可伴有不同程度的认知和(或)行为障

碍等额颞叶受累的表现<sup>[2]</sup>。约 10% 的 ALS 患者为家族性, 目前已发现多个基因与之关联。

ALS 的早期临床表现多样, 缺乏特异的生物学确诊指标。在临床诊断过程中, 确定上、下运动神经元受累范围是诊断的关键步骤, 根据患者所出现症状、体征的解剖部位, 通常将受累范围分为脑干、颈段、胸段和腰骶段 4 个区域。详细的病史询问、细致的体格检查和规范的神经电生理检查对于早期诊断具有关键性的作用, 影像学等其他辅助检查在鉴别诊断中具有重要价值<sup>[3-8]</sup>。

### 一、临床检查

通过详细的病史询问和体格检查, 在脑干、颈段、胸段、腰骶段 4 个区域中寻找上、下运动神经元

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211212-00877

收稿日期 2021-12-12 本文编辑 汪谋岳

引用本文: 中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组. 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识 2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(6): 581-588. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211212-00877.



受累的证据,是诊断 ALS 的基础。

### (一) 病史

病史是证实疾病进行性发展的主要依据。ALS 早期临床表现通常不对称,多从某一部位开始发病,之后逐步在该区域内扩展,逐渐扩展到其他区域。病史询问时,应从首发无力的部位开始,追问症状由一个区域扩展至另一个区域的时间过程。注意询问吞咽情况、构音障碍、呼吸功能以及有无认知和(或)行为障碍、感觉障碍、大小便障碍等。

### (二) 体格检查

在同一区域,同时存在上、下运动神经元受累的特征,是诊断 ALS 的要点。对患者进行随诊,比较体征的变化,也可以反映出疾病的进行性发展过程。

1. 下运动神经元受累体征主要包括肌肉无力、萎缩和肌束颤动。通常检查舌肌、面肌、咽喉肌、颈肌、四肢不同肌群、背肌和胸腹肌。建议对上述肌群逐一检查并左右对比,如闭目、鼓腮、低头、仰头、转颈、上肢平举、屈肘、伸肘、屈腕、伸腕、屈指、伸指、拇指外展、小指外展和内收、屈髋、屈膝、伸膝、足背屈、足跖屈、趾背屈、趾跖屈等。在 ALS 患者,可出现拇短展肌和第一骨间背侧肌受累程度重于小指展肌,称为分裂手现象<sup>[9]</sup>,其他肌群也可有类似分裂现象,如早期可存在闭目有力而鼓腮力弱、小指外展有力而内收力弱、足跖屈有力而背屈力弱等<sup>[10]</sup>。

ALS 患者某一肢体受累早期,肌肉无力可以主要局限于单个肢体的远端或近端,当无力扩展到其他肢体时,最早发病的肢体通常近端和远端均会受累。发病早期肢体无力通常不对称,但随着病情进展,两侧均明显受累时,可出现类似相对对称的体征,仔细追问无力的演变过程至关重要。部分患者可能会否认肉跳,详细的体格检查,可有助于发现肌束颤动。

肌束颤动是 ALS 常见的重要体征,其本身并无特异性,也可以见于周围神经病变等,某些生理情况下也可以出现肌束颤动,如焦虑、饮用咖啡等。但如果经过仔细检查,一直无肌束颤动的表现,诊断 ALS 需慎重<sup>[8]</sup>。

2. 上运动神经元受累体征主要包括肌张力增高、腱反射亢进、阵挛、病理征阳性等。通常检查吸吮反射、咽反射、下颌反射、掌颌反射、四肢腱反射、Hoffmann 征、腹壁反射、下肢病理征、肢体肌张力,观察和询问有无强哭、强笑等假性延髓麻痹表现。

在出现萎缩无力的肢体,如果腱反射存在,即使没有病理征,也提示锥体束受损。在部分 ALS 患者中,下肢即使存在腱反射亢进或踝阵挛,也常引不出病理征。在肢体萎缩无力明显时,锥体束征有可能被下运动神经元病变掩盖,当上肢无力萎缩明显,腱反射明显减低或消失时,检查胸大肌反射,有助于发现颈段锥体束受累的线索。腹直肌反射活跃,可支持胸段锥体束受累。部分患者可表现为主动运动缓慢、协调性差,严重者可出现姿势不稳,类似帕金森症,但体格检查所见无法用下运动神经元病变导致的无力或帕金森症的肌张力增高解释,也提示存在上运动神经元病变。速度依赖的张力增高、痉挛,也是上运动神经元受累的表现<sup>[8]</sup>。

3. ALS 的非运动症状:部分 ALS 患者可以伴有认知、行为和精神异常,应注意精神和认知方面的病史询问和功能检查,程度较轻者,需要进行详细的精神和认知量表筛查方可发现<sup>[2]</sup>。患者常伴有因疾病预后不良而产生的焦虑、抑郁。锥体束体征明显者可有尿急表现。部分患者可有不安腿综合征和睡眠障碍。肢体长时间无力、萎缩和运动减少可出现水肿、皮温低。部分患者可有非持续性肢体麻木疼痛等主诉,呼吸功能下降时可有头晕、困倦、失眠等非特异性表现。延髓受累或情绪等因素导致患者进食减少等,可导致患者出现体重下降。晚期可出现眼外肌受累的表现。当病史、体格检查发现某些不能用 ALS 解释的表现时,需要注意鉴别是否合并其他疾病。非运动症状并非诊断 ALS 所必需,但认识和关注患者非运动症状,有助于对疾病的认识和鉴别诊断。

### (三) 注意事项

1. ALS 患者的某些症状可在对症治疗后好转,如痉挛、步态异常、疼痛等,肌束颤动可随病情的变化而减少。已经萎缩无力的肌肉不会出现肌力的增加,但经过训练或康复,可能因为其他肌肉的代偿而可以实现某些既往不能完成的动作。多种 ALS 功能评分量表或临床肌力测定可在一定程度上反映疾病进展,但各有不足,有可能会在 3 个月或更长时间的平台期甚至改善的现象,可能与评估方法的局限性有关<sup>[11-12]</sup>。

2. 对于病史中部分患者诉述急性出现的无力、萎缩,常为偶然发现,需要追问发现肢体无力后,症状是否仍持续进展,以确认进行性发展的病程,而非急性发病。

3. 对于主诉发病时间短而临床体格检查发现

残疾较重的患者,需要注意仔细询问病史,注意从日常生活中肢体活动能力角度进行询问,了解最早何时感觉到与正常时不同,如上举重物、拧瓶盖、爬楼梯、跳跃等。

4. 少数患者可能会主诉起病早期即有多个部位受累,此时尤其应注意进行鉴别诊断。仔细追问日常生活中功能受累的表现,有可能将起病部位进一步细化,而证实早期不对称局部起病的特点。

5. 对于在发病早期诊断的 ALS,特别是当临床有不典型表现或进展过程不明确时,应定期(3~6个月)进行随诊,重新评估诊断。

6. ALS 肌肉无力和萎缩的程度一致,如果有明显的无力,而萎缩并不明显,在排除脂肪增多因素影响后,需要注意鉴别其他疾病导致的无力。

## 二、神经电生理检查

当临床考虑为 ALS 时,需要进行神经电生理检查,以确认临床受累区域为下运动神经元病变,并发现在临床未受累区域也存在下运动神经元病变,同时排除其他疾病。神经电生理检查可以看作是神经系统体格检查的延伸,应该由专业肌电图医生和技师完成,并依据明确标准进行判断。

### (一)神经传导检查

神经传导检查主要用来诊断或排除周围神经疾病。运动和感觉神经传导检查应至少包括上、下肢各 2 条神经。

1. 运动神经传导检查:远端运动潜伏期和神经传导速度通常正常,无运动神经部分传导阻滞或异常波形离散等髓鞘病变的表现。随病情发展,复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)波幅可以明显降低,传导速度也可以有轻微减慢。

CMAP 波幅降低与该神经所支配肌肉的无力萎缩程度一致,如果患者有明显肌肉无力,而远端 CMAP 波幅降低并不明显,需要注意进行鉴别是否存在近端传导阻滞。特别是在以下运动神经元损害为主要表现者,运动神经传导检查时应包括近端刺激,如上肢的 Erb's 点刺激。

2. 感觉神经传导检查:一般正常。当存在嵌压性周围神经病或同时存在其他周围神经病时,感觉神经传导可以异常。

3. F 波检查:可见 F 波出现率下降,单个 F 波的波幅可明显增高,相同形态的 F 波出现率增加<sup>[13]</sup>。F 波传导速度相对正常。在肌力较好的肌肉进行检查时,F 波可以正常。

### (二)同芯针肌电图检查

同芯针肌电图检查可以较体格检查更早发现下运动神经元病变。肌电图检查内容主要包括活动性失神经支配和慢性神经再生支配两个方面。当肌电图显示某一区域存在下运动神经元受累时,其诊断价值和临床发现肌肉无力、萎缩的价值相同。

1. 活动性失神经支配的表现:主要包括纤颤电位、正锐波。当所检测肌肉同时存在慢性神经再生支配的表现时,束颤电位与纤颤电位、正锐波具有同等临床意义。

2. 慢性神经再生支配的表现:主要包括:(1)运动单位电位的时限增宽、波幅增高,通常伴有多相波增多;(2)大力收缩时运动单位募集减少,波幅增高,严重时呈单纯相;(3)大部分 ALS 可见发放不稳定、波形复杂的运动单位电位。

3. 当同一肌肉肌电图检查表现为活动性失神经支配和慢性神经再生共存时,对于诊断 ALS 有更强的支持价值。在病程中的某一个阶段,某些肌肉可以仅有慢性神经再生表现,或仅有纤颤电位或正锐波。如果所有检测肌肉均无活动性失神经支配表现,或所有肌肉均无慢性神经再生支配的表现,诊断 ALS 需慎重。

4. 肌电图诊断 ALS 时的检测范围:应对 4 个区域均进行肌电图检查,其中脑干区域可以检测 1 块肌肉,如胸锁乳突肌、舌肌、面肌或咬肌。胸段可在胸 6 水平以下的脊旁肌或腹直肌进行检测。对于颈段和腰骶段,应至少检测不同神经根和不同周围神经支配的 2 块肌肉<sup>[3-5]</sup>。

5. 在 ALS 早期,肌电图检查时可以仅仅发现 1 个或 2 个区域的下运动神经元损害,此时对于临床怀疑 ALS 的患者,可间隔 3 个月进行随访复查。由于针电极肌电图不可能对所有肌肉进行检测,临床细致的体格检查,有可能较日常模式化的肌电图检测更早发现肢体无力,提供下运动神经元受累的证据。

6. 肌电图发现 3 个或以上区域下运动神经源性损害时,并非都是 ALS。对电生理检查结果应该密切结合临床进行分析,不应孤立地根据肌电图结果做临床诊断。

### (三)磁刺激运动诱发电位

磁刺激运动诱发电位有助于发现 ALS 临床上的上运动神经元病变,但敏感度不高。针对皮质兴奋的磁刺激诱发电位研究,也可提供上运动神经元

受累的证据,但目前尚未能推广<sup>[14]</sup>。

#### (四)重复神经电刺激检查

在 ALS 患者中,可以出现低频刺激波幅递减 10% 以上<sup>[15-16]</sup>。认识这一现象,有助于避免将 ALS 误诊为重症肌无力。但重复神经电刺激检查并非诊断 ALS 所必需。

#### 三、神经影像学检查

1. 影像学检查不能提供确诊 ALS 的依据,但有助于 ALS 与其他疾病鉴别,排除结构性损害。例如,颅底、脑干、脊髓或椎管结构性病变导致上和(或)下运动神经元受累时,相应部位的磁共振检查可提供帮助。

2. 在部分 ALS 患者,磁共振 T<sub>2</sub>WI、FLAIR 和 DWI 序列可以发现脑内锥体束部位的对称性高信号。少数患者磁敏感加权成像序列可见沿运动皮质走行的含铁血黄素沉积。

3. 某些常见疾病,如颈椎病、腰椎病等,常与 ALS 合并存在,需要注意鉴别,避免对 ALS 合并颈椎病、腰椎病的患者进行不必要的手术治疗。

4. 周围神经和肌肉的影像学检查:肌肉超声对于检测肌束颤动更为敏感,发现多部位、大量肌束颤动,有助于 ALS 的诊断<sup>[17-18]</sup>。在下运动神经元受累为主的患者,可以进行周围神经超声或磁共振检查,如发现神经较正常人明显增粗,对于排除 ALS 有一定帮助<sup>[19-20]</sup>。ALS 患者的肌肉磁共振检查可见明显萎缩表现,部分肌肉可见片状脂肪化信号或水肿信号。周围神经和肌肉影像学检查并无特异性,并非诊断所必需。

5. 功能磁共振、大脑运动皮质厚度分析、磁共振波谱成像、锥体束弥散张量成像等技术,作为生物学标志物,可反映上运动神经元受累的表现,有可能在随诊中有一定作用,但仍处于研究阶段,尚无法用于临床诊断。

#### 四、基因检测

基因检测阳性可加速 ALS 诊断进程,患者可尽早开始接受药物治疗。部分基因致病性变异与疾病的特异性表型相关,还可据此对其进行预后评价和遗传咨询。在部分患者中,基因检测也有助于与成人发病的脊髓性肌萎缩、肯尼迪病鉴别。但基因检测并非诊断 ALS 所必需,不建议对所有 ALS 患者常规进行基因筛查。

目前已知 20% 左右的家族性 ALS 与超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 基因突变有关,有报道肉瘤融合基因 (fused in sarcoma,

FUS)、血管生成素 (angiopoietin, ANG)、TAR DNA 结合蛋白 (TAR DNA binding protein, TARDBP) 和 FIG4 基因突变在家族性 ALS 中的致病比例分别达 5%、2%、5% 和 3%<sup>[21]</sup>。我国家族性 ALS 的致病基因谱与欧美不同,其中 FUS、TARDBP 基因是我国常见的突变基因,但 ANG 和 FIG4 基因在我国较为少见。欧美患者家族性 ALS 有 50% 为 9 号染色体开放阅读框 72 基因 (open reading frame 72 gene on chromosome 9, C9ORF72) 突变,比例较高,而国内较低<sup>[22]</sup>。

对于需要进行基因检测的 ALS 患者通常建议进行 C9ORF72、SOD1、TARDBP 和 FUS 基因突变检测,如果条件允许,建议行 C9ORF72 基因重复突变检测及二代测序筛查外显子测序。需要注意的是,许多 ALS 相关基因的研究结果尚难判断其致病性,故需要结合患者的临床表现分析<sup>[23-25]</sup>。

对家族性 ALS 家族成员进行特定致病突变的基因检测对确诊和评估风险会有帮助。家族中 ALS 的再现风险可以通过确定遗传方式进行评估,ALS 基因检测可为未患病但有风险的家族成员提供风险信息,但对于家族性 ALS 患者无症状子女,尤其是未成年子女是否应该进行基因检测,还存在伦理学问题。

部分散发性 ALS 患者同样存在与家族性 ALS 相关的基因突变,这些基因包括 TARDBP、C9ORF72、SOD1、ANG、FUS、OPTN (optineurin) 和 SETX (senataxin) 等。在这些病例中,没有 ALS 家族史可能是因为突变外显率低或 ALS 相关基因为新发突变。在散发性 ALS 是否有必要进行基因检测,还需结合患者发病年龄、发展速度等因素综合判断。

#### 五、其他检查项目

目前尚缺乏用于 ALS 诊断的生物学标志物。化验检查主要包括 ALS 可以出现的异常,以及鉴别诊断涉及的项目。

1. 生化检测:血清肌酸激酶可有轻中度升高,通常不超过 1 000 U/L。脑脊液蛋白可有轻微升高,通常不超过 1 g/L。

2. 神经丝轻链:脑脊液和血清神经丝轻链增高,在 ALS 可提示上运动神经元病变的线索<sup>[8]</sup>。但并无特异性,并非诊断 ALS 所必需。

3. 根据临床不同表型,从鉴别诊断角度,有时需要进行相关化验,寻找有无可治性疾病或其他原因,如叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、同型半胱氨酸、甲状腺功

能、抗神经节苷脂抗体、红细胞沉降率、C 反应蛋白、免疫固定电泳等。

4. 肺功能检查和血气分析:可用于 ALS 患者呼吸功能的评估。

5. 对于临床并无特殊提示肿瘤线索的 ALS 患者,常规筛查肿瘤并无必要。

## 六、ALS 的诊断标准

### (一)ALS 诊断要点

1. 病情进行性发展:通过病史和体格检查,证实病变进行性发展的过程。临床症状或体征通常从某一个局部开始,在一个区域内进行性发展,并从一个区域发展到其他区域。少数患者也可在发病早期出现多个部位同时受累的情况。

2. 临床主要为上、下运动神经元受累表现。至少在 1 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据,或在 2 个区域存在下运动神经元受累的证据。下运动神经元受累的证据主要来源于临床体格检查和(或)肌电图检查。上运动神经元受累的证据主要来源于临床体格检查,但上运动神经元受累的表现,常常会被下运动神经元的体征掩盖。

3. 根据患者临床表现,选择必要的影像学、电生理或化验检查排除其他疾病导致的上、下运动神经元受累。

### (二)ALS 诊断过程中需要注意的问题

1. ALS 患者可以伴有认知、行为和(或)精神异常,诊断过程中应注意对其进行评估,但并非诊断 ALS 所必需。

2. 肌电图和神经传导检查在 ALS 诊断中发挥着关键性的作用,对于下运动神经元病变的早期识别和鉴别至关重要,尽管并非所有患者都必须检查。

3. 临床疑诊 ALS 的患者,伴有相关基因异常时,可支持诊断。但基因检测并非诊断 ALS 所必需,即使有明确基因异常的患者,也并非一定发病。

4. 经颅磁刺激、头磁共振或脑脊液神经丝轻链水平,可提供上运动神经元受累的证据,但并非诊断所必需。

5. 肌肉超声检查在多个肌群发现肌束颤动,可以提示下运动神经元受累,广泛的肌束颤动可支持 ALS 的诊断,缺乏肌束颤动时诊断 ALS 需谨慎。但肌肉超声寻找肌束颤动并非诊断 ALS 所必需<sup>[8]</sup>。

6. 基因检测有助于早期或者不典型 ALS 的诊断,但并非诊断 ALS 所必需。

## 七、ALS 的临床类型

1. ALS 经典类型:包括 ALS、PMA 和 PBP。PMA 可看作是下运动神经元起病的 ALS, PBP 则是延髓症状起病的 ALS, 临床诊断时均可归类为 ALS;但 PLS 与前三者有明显不同,有可能为相对独立的疾病实体,少数 PLS 可表现为球部起病,长时间表现为痉挛性构音障碍。临床以上运动神经元起病的患者,早期可类似 PLS,但通常在发病后 4 年内会出现下运动神经元受累的表现。

2. 连枷臂综合征:临床以上肢近端无力为主要表现,可对称性或不对称起病,逐渐缓慢进展,累及双侧上肢,随病情进展,可累及远端,腱反射可减低或消失,可有 Hoffman 征阳性,在发病后 1 年内,症状仍局限于上肢<sup>[26]</sup>。

3. 连枷腿综合征:临床以下肢无力为主要表现,可对称性或不对称起病,逐渐缓慢进展,腱反射可减低或消失,下肢可有病理征,在发病后 1 年内,症状仍局限于下肢。随病情进展,双侧下肢可完全瘫痪,并扩展至其他区域<sup>[27]</sup>。

4. ALS 伴额颞叶痴呆:患者的首发症状和主要表现可以上、下运动神经元受累为主,也可以认知和精神行为异常为主,随病情发展而出现两个方面均受累的症状和体征。患者常有家族史<sup>[2]</sup>。

## 八、鉴别诊断

ALS 临床表型多样,起病部位可为上肢、下肢、延髓或呼吸肌,早期体征可以为单纯下运动神经元受累、上下运动神经元同时受累或单纯上运动神经元受累表现,部分患者可伴有认识障碍。在早期诊断过程中,根据症状和体征的不同,需要与多种疾病进行鉴别,常见的有颈椎病、腰椎病、多灶性运动神经病、平山病、晚发型脊髓性肌萎缩、肯尼迪病、遗传性痉挛性截瘫、副肿瘤综合征、ALS 叠加综合征等。临床应根据每例患者的具体表现,针对不同疾病,选择必要的辅助检查,进行个体化鉴别诊断。

## 九、ALS 的治疗

尽管 ALS 仍是一种无法治愈的疾病,但有许多方法可以改善患者的生活质量。应早期诊断,早期治疗,尽可能延长生存期。治疗中除了使用延缓病情发展的药物外,还包括营养管理、呼吸支持、对症和心理治疗等综合治疗<sup>[28-29]</sup>。

### (一)延缓病情进展的药物

1. 利鲁唑(riluzole):化学名为 2-氨基-6(三氟甲氧基)-苯并噻唑,其作用机制包括稳定电压门控钠通道的非激活状态、抑制突触前谷氨酸释放、激

活突触后谷氨酸受体以促进谷氨酸的摄取等。1994 年法国开展的一项临床研究首次报道该药能够减缓 ALS 病情发展。1996 年美国食品药品监督管理局批准利鲁唑用于 ALS 治疗,该药经多项临床试验证实可以在一定程度上延缓病情进展,用法为 50 mg,每日 2 次口服。常见不良反应为疲乏和恶心,个别患者可出现丙氨酸氨基转移酶升高,需注意监测肝功能。当病程晚期患者已经使用有创呼吸机辅助呼吸时,不建议继续服用<sup>[30-31]</sup>。

2. 依达拉奉注射液:依达拉奉是一种自由基清除剂,具有抗氧化应激作用,通常用于治疗急性脑梗死。日本研究人员使用依达拉奉治疗 ALS 的临床试验经历了 10 多年的历程,早期的治疗研究并未显示出任何效果,直到在依达拉奉(MCI-186)试验的基础上选择符合以下标准的 ALS 患者:符合 El Escorial 诊断标准确诊或拟诊、ALS 严重程度分类为 1 级或 2 级、改良 ALS 功能评分量表(ALSFRS-R)评分所有项目在 2 分以上、发病时间 2 年以内及用力肺活量(forced vital capacity, FVC)为 80% 以上,进行事后分析(post-hoc analysis)结果显示依达拉奉可延缓这些特定 ALS 人群的病情进展。随后进行的 24 周开放标签扩展研究结果提示,依达拉奉疗效仍显著优于安慰剂组,且另一项采用此事后分析纳入标准的 3 期临床试验也证实,依达拉奉对这部分 ALS 患者有效。日本 2015 年 6 月批准应用依达拉奉治疗 ALS,之后包括我国在内的几个国家也批准了该适应证。依达拉奉治疗 ALS 的推荐使用方法为:60 mg 依达拉奉,100 ml 生理盐水稀释,60 min 内静脉滴注,每日 1 次;给药期与停药期组合 28 d 为 1 个周期,共 6 个周期:第 1 周期连续给药 14 d,停药 14 d;第 2 周期起 14 d 内给药 10 d(5 d/周);之后停药 14 d,以此重复(第 2~6 周期)<sup>[32-34]</sup>。

3. 其他药物:苯丁酸钠联合牛磺熊去氧胆酸在临床试验中证实可显著延缓 ALS 功能评分的下降,并可延长生存期<sup>[35-36]</sup>。反义寡核苷酸治疗 SOD1 基因突变 ALS 患者的初步研究结果也显示出了一定的效果。在动物实验中,尽管有多个药物在 ALS 动物模型的治疗中显示出一定的疗效,如雷沙吉兰、大剂量维生素 B<sub>12</sub>、右旋普拉克索、肌酸、大剂量维生素 E、辅酶 Q、碳酸锂、睫状神经营养因子、胰岛素样生长因子、拉莫三嗪等,但在针对 ALS 患者的临床研究中均未能证实有效。

## (二) 营养管理

1. 在能够正常进食时,应采用均衡饮食,吞咽

困难时宜采用高蛋白、高热量饮食以保证营养摄入。

2. 对于咀嚼和吞咽困难的患者应改变食谱,进食软食、半流食,少食多餐。对于肢体或颈部无力者,可调整进食姿势和用具。

3. 当患者吞咽明显困难、体重下降、脱水或存在呛咳误吸风险时,应尽早行经皮内镜胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG),可以保证营养摄取,稳定体重,延长生存期。建议 PEG 应在 FVC 降至预计值 50% 以前尽早进行,否则需要评估麻醉风险、呼吸机支持下进行。对于拒绝或无法行 PEG 者,可采用鼻胃管进食。

## (三) 呼吸支持

1. 建议定期检查肺功能。

2. 注意患者呼吸肌无力的早期表现,尽早使用双水平正压通气(bi-level positive airway pressure)。开始无创通气的指征包括:端坐呼吸,或用力吸气鼻内压(sniff nasal pressure) < 40 cmH<sub>2</sub>O (1 cmH<sub>2</sub>O = 0.098 kPa),或最大吸气压力(maximal inspiratory pressure) < 60 cmH<sub>2</sub>O,或夜间血氧饱和度降低,或 FVC < 70%。

3. 当患者咳嗽无力时(咳嗽呼气流峰值低于 270 L/min),应使用吸痰器或人工辅助咳嗽,排除呼吸道分泌物。

4. 当 ALS 病情进展、无创通气不能维持血氧饱和度 > 90%、二氧化碳分压 < 50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或分泌物过多无法排出时,可以选择有创呼吸机辅助呼吸。在采用有创呼吸机辅助呼吸后,通常难以脱机。

## (四) 综合治疗

在 ALS 病程的不同阶段,患者所面临的问题有所不同,如抑郁焦虑、失眠、流涎、构音障碍、交流困难、肢体痉挛、疼痛等,应根据患者具体情况,给予针对性的指导和治疗。选择适当的药物和辅助设施,提高生活质量,加强护理,预防各种并发症。

## (五) ALS 治疗中应该注意的问题

1. 病情交流时,应避免生硬地告知 ALS 无药可治,建议委婉地告知治疗现状以及未来的希望。应客观交流目前治疗药物的效果和利弊,建议与患者家属讨论,根据经济情况以及个人意愿,选择药物治疗方案。

2. 重视营养支持和呼吸支持等综合治疗,对于提高 ALS 患者生存质量和生存期至关重要。



## 十、预后

ALS 生存期通常为 3~5 年,有 10% 左右的患者生存期可达 10 年以上。呼吸肌受累起病的 ALS 通常进展较快,生存期明显较短。我国 ALS 患者发病年龄早于欧美、生存期长于欧美,随着经济发展和治疗水平的提高,生存期仍有增加趋势<sup>[37]</sup>。

**执笔** 刘明生(中国医学科学院北京协和医院)、李晓光(中国医学科学院北京协和医院)、黄旭升(解放军总医院)

**参与讨论的专家名单**(按姓氏拼音排序) 卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、曹丽丽(山东大学齐鲁医院)、陈康宁(陆军军医大学西南医院)、陈嫵(复旦大学附属华山医院)、崔芳(解放军总医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、笪宇威(首都医科大学宣武医院)、丁新生(江苏省人民医院)、丁岩(首都医科大学宣武医院)、杜宝新(广东省中医院)、樊东升(北京大学第三医院)、丰宏林(哈尔滨医科大学附属第一医院)、冯国栋(复旦大学附属中山医院)、冯娟(中国医科大学附属盛京医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郭军红(山西医科大学第一医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、黄旭升(解放军总医院)、贾志荣(北京大学第一医院)、李存江(首都医科大学宣武医院)、李晓光(中国医学科学院北京协和医院)、李洵桦(中山大学附属第一医院)、梁战华(大连医科大学附属第一医院)、刘明生(中国医学科学院北京协和医院)、刘亚玲(河北医科大学第二医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、卢祖能(湖北省人民医院)、鲁明(北京大学第三医院)、罗本燕(浙江大学附属第一医院)、牛琦(江苏省人民医院)、蒲传强(解放军总医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、沈定国(解放军总医院)、宋学琴(河北医科大学第二医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王占军(首都医科大学宣武医院)、魏东宁(解放军总医院第八医学中心)、吴江(吉林大学第一医院)、吴志英(浙江大学附属第二医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、徐严明(四川大学华西医院)、徐迎胜(北京大学第三医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨飞(解放军总医院)、杨洵哲(中国医学科学院北京协和医院)、姚晓黎(中山大学附属第一医院)、袁云(北京大学第一医院)、张宝荣(浙江大学附属第二医院)、张成(中山大学附属第一医院)、张杰文(河南省人民医院)、张俊(北京大学人民医院)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张在强(首都医科大学附属北京天坛医院)、张哲成(天津第三中心医院)、赵钢(空军军医大学西京医院)、邹漳钰(福建医科大学附属协和医院)

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Rosenbohm A, Liu M, Nagel G, et al. Phenotypic differences of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in China and Germany[J]. J Neurol, 2018, 265(4): 774-782. DOI:

10.1007/s00415-018-8735-9.

- [2] Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2017, 18(3-4): 153-174. DOI: 10.1080/21678421.2016.1267768.
- [3] Brooks BR, World Federation of Neurology Sub-Committee on Motor Neuron Disease. El Escorial WFN criteria for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Sci, 1994, 124(Suppl 1): 96-107. DOI: 10.1016/0022-510x(94)90191-0.
- [4] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000, 1(5): 293-299. DOI: 10.1080/146608200300079536.
- [5] De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for the diagnosis of ALS[J]. Clin Neurophysiol, 2008, 119(3):497-503.DOI:10.1016/j.clinph.2007.09.143.
- [6] 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. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2001.03.032. Chinese Society of Neurology. The criteria for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (draft) [J]. Chin J Neurol, 2001,34(3):190.DOI:10.3760/j.issn.1006-7876.2001.03.032.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.021. Chinese Society of Electromyography and Clinical Neurophysiology, Chinese Society of Neuromuscular Disease. The guideline of diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Chin J Neurol, 2012, 45(7): 531-533. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.021.
- [8] Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(8): 1975-1978. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.005.
- [9] Hu N, Wang J, Liu M. Split hand in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Neurosci, 2021, 90(6): 293-301. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.06.015.
- [10] Liu J, Wang Z, Shen D, et al. Split phenomenon of antagonistic muscle groups in amyotrophic lateral sclerosis: relative preservation of flexor muscles[J]. Neurol Res, 2021, 43(5): 372-380. DOI: 10.1080/01616412.2020.1866354.
- [11] Hu N, Shen D, Yang X, et al. The frequency of ALSFRS-R reversals and plateaus in patients with limb-onset amyotrophic lateral sclerosis: a cohort study[J/OL]. Acta Neurol Belg, 2022 (2022-01-16) [2022-02-05]. DOI: 10.1007/s13760-021-01849-1. [published online ahead of print].
- [12] Hu N, Shen D, Yang X, et al. Plateaus and reversals evaluated by different methods in patients with limb-onset amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Clin Neurosci, 2022, 97(1):93-98.DOI:10.1016/j.jocn.2022.01.016.
- [13] Fang J, Cui LY, Liu MS, et al. F wave study in amyotrophic lateral sclerosis: assessment of segmental motoneuronal dysfunction[J]. Chin Med J, 2015, 128(13): 1738-1742. DOI: 10.4103/0366-6999.159346.
- [14] Huynh W, Simon NG, Grosskreutz J, et al. Assessment of

- the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(7): 2643-2660. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025.
- [15] Sun XS, Liu WX, Chen ZH, et al. Repetitive nerve stimulation in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(18): 2146-2151. DOI: 10.4103/0366-6999.240798.
- [16] Fu LL, Yin HX, Liu MS, et al. Study on variation trend of repetitive nerve stimulation waveform in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Chin Med J*, 2019, 132(5): 542-550. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000117.
- [17] Wee TC, Simon NG. Applications of neuromuscular ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(12): 2638-2639. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.10.003.
- [18] Liu J, Li Y, Niu J, et al. Fasciculation differences between ALS and non-ALS patients: an ultrasound study[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 441. DOI: 10.1186/s12883-021-02473-5.
- [19] Niu J, Li Y, Zhang L, et al. Cross-sectional area reference values for sonography of nerves in the upper extremities [J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61(3): 338-346. DOI: 10.1002/mus.26781.
- [20] Li Y, Niu J, Liu T, et al. Conduction block and nerve cross-sectional area in multifocal motor neuropathy[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1055. DOI: 10.3389/fneur.2019.01055.
- [21] Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(2): 96-104. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.182.
- [22] Zou ZY, Liu MS, Li XG, et al. The distinctive genetic architecture of ALS in mainland China[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(8): 906-907. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311654.
- [23] Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know?[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(11): 603-615. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.150.
- [24] Ghasemi M, Brown RH. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(5): a024125. DOI: 10.1101/cshperspect.a024125.
- [25] Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(1): 17-23. DOI: 10.1038/nn.3584.
- [26] Chen L, Tang L, Fan D. Twelve-month duration as an appropriate criterion for flail arm syndrome[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2020, 21(1): 29-33. DOI: 10.1080/21678421.2019.1663872.
- [27] Schito P, Ceccardi G, Calvo A, et al. Clinical features and outcomes of the flail arm and flail leg and pure lower motor neuron MND variants: a multicentre Italian study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(9): 1001-1003. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323542.
- [28] Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2009, 73(15): 1218-1226. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141.
- [29] 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. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x.
- [30] 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. DOI: 10.1056/NEJM199403033300901
- [31] 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(9013): 1425-1431. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)91680-3.
- [32] Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1.
- [33] Writing Group on Behalf of the Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Open-label 24-week extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2017, 18 Suppl 1: 55-63. DOI: 10.1080/21678421.2017.1364269.
- [34] Takei K, Tsuda K, Takahashi F, et al. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2017, 18 Suppl 1: 64-70. DOI: 10.1080/21678421.2017.1365372.
- [35] Paganoni S, Macklin S, Hendrix S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 919-930. DOI: 10.1056/NEJMoa1916945.
- [36] Paganoni S, Hendrix S, Dickson S, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63(1): 31-39. DOI: 10.1002/mus.27091.
- [37] Chen L, Zhang B, Chen R, et al. Natural history and clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(10): 1075-1081. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310471.