

肌萎缩侧索硬化症的治疗进展

王晓娟 肖向建 余华峰 综述 李春岩 审校

中图分类号: R744·8

文献标识码: A

文章编号: 1006-351X(2005)02-0153-02

肌萎缩侧索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 是一种选择性累及上下运动神经元的神经系统变性疾病。它是进行性的肌肉无力为特点的致死性疾病,患者多在首次出现症状后的 3-5 年内死于呼吸衰竭。该病的平均发病年龄在 59 岁,发病率为 1/10 万~3/10 万,患病率多在 5/10 万~7/10 万^[1],是成年人最常见的导致瘫痪的疾病之一,并且随着年龄的增长发病人数不断增高,给国家、社会和家庭都带来了沉重的负担,国际上对它的关注与日俱增,每年都要举办一届国际 ALS 专题研讨会,发布在此领域的研究进展,以促进早日攻克这种疾病。由于 ALS 的确切发病机制并未清晰,目前对该病缺乏特效的治疗手段,方法虽多,但疗效并不理想。随着研究的不断进展,人们逐渐认识到 ALS 的发病可能与 SOD1 等基因突变、兴奋性氨基酸毒性、自由基氧化损伤、神经营养障碍、免疫异常、线粒体功能异常及细胞凋亡等有关,在治疗学上也取得一些进展,现就有关治疗方面的进展做一综述。

1. 抗兴奋毒性治疗 利鲁唑 (riluzole) 是第一个获美国 FDA 和欧盟批准用于治疗 ALS 的药物。研究显示,它能延缓 ALS 的进展,并改善患者生存状态,平均延长生存时间约 18 个月^[2,3]。利鲁唑对 ALS 的作用方式不明,其主要药理学性质是抑制中枢神经系统的谷氨酸能神经传导。利鲁唑的抗谷氨酸性质涉及数个突触前和突触后过程:通过突触前抑制谷氨酸释放和突触后干扰兴奋性氨基酸的效能,其还可以通过使电压依赖性钠通道及和第二信使相关的鸟嘌呤核苷酸环化酶失活而起作用。这是第一个成功延长 ALS 患者生命的抗兴奋毒性药物,也是目前唯一通过 FDA 认定确实对 ALS 有效的药物,但不能推迟发病时间,亦不能治愈。其它谷氨酸抑制剂如右甲磺、拉莫三嗪等疗效不佳。抗惊厥药物加巴喷丁 (Gabapentin) 作用与利鲁唑类似。Gabapentin 在结构上与 γ -氨基丁酸 (GABA) 类似。它通过抑制支链氨基酸转移酶而阻断谷氨酸的生物合成。Gabapentin 能延长家族性 ALS 转基因小鼠的生存时间,但对疾病的发生和发展并无影响。Miller 等报道,给 ALS 病人口服 Gabapentin 800mg,每日 3 次,持续 6 个月,发现 Gabapentin 除了可延长病人生存时间外,还可延缓肌力下降。在另一项临床研究中 110 例 ALS 病人口服 Gabapentin 500 或 1000mg/d,持续 6~12 个月。通过治疗前、后比较发现, Gabapentin 治疗组病人的肌力下降速度及 Norris 评分均显著低于安慰剂组,且病人生存时间显著延长。该项研究结果与 Miller 的基本一致^[3]。

作者单位:100730 北京同仁医院神经科(王晓娟,余华峰);河北省人民医院康复科(肖向建);河北医科大学第二医院(李春岩)

2. 抗氧化治疗 维生素 E 是一种主要防护脂质过氧化反应的抗氧化剂,可用于延迟临床症状的出现,但不能延长其生存时间。维生素 E 和脂质过氧化自由基反应,生成可被谷胱甘肽清除的脂质过氧化物,从而缓解氧化压力。乙酰半胱氨酸也是一种自由基清除剂,是细胞内主要的抗氧离子系统谷胱甘肽的直接和间接的前体,有研究已初步证实治疗一年后以脊髓首发症状者死亡率下降。1995 年 Ikeda 等已证实 SOD 能改善 Wobbler 小鼠(一种家族型 ALS 的转基因小鼠)神经肌肉功能障碍及形态学变化。每天两次腹腔内注射卵磷脂结合的铜/锌 SOD(pc-SOD),可延缓小鼠运动功能障碍的进展,预防失神经肌萎缩,并延缓脊髓运动神经元的变性。一种新型自由基清除剂 OPC-14117 经体内、外试验证实对运动神经元具有保护效应。给 Wobbler 小鼠服用 OPC-14117 10 或 30mg/kg/天,共 36 周,临床指标明显改善,而且与剂量相关。OPC-14117 能有效保护脊髓的运动神经元,并减少随年龄增长而增加的脂质过氧化^[4]。经丁二胺修饰的过氧化氢酶是一种抗氧化酶,它通过消除过氧化氢而去除过氧化物酶的活性底物,从而阻断氧化应激过程中的关键环节。由于该酶能较好通过血脑屏障,因此无论是皮下还是腹腔注射,都能延缓家族性 ALS 转基因鼠临床症状的发生,但不能显著延长其生长期^[5]。动物试验证实一氧化氮合酶抑制剂 7-nitroindazole 能延缓运动障碍的发生,7-nitroindazole 能增加 Wobbler 小鼠的抓力和二头肌重量,减少失神经肌萎缩,并抑制脊髓运动神经元变性。故推测一氧化氮合酶抑制剂可能对 ALS 具有一定疗效^[6]。

3. 基因治疗 Bcl-2 为抑制细胞凋亡基因中的一种。其家族性基因被广泛用于减缓细胞死亡,通过转基因手段增加凋亡抑制物表达,可延缓运动神经元变性的发生,延长 ALS 小鼠生存时间 30~35d;但另有研究提示转基因虽可减少运动神经元变性的数量,但不能改变疾病的病程。最近发现部分散发型 ALS 病人有编码神经丝重链亚单位(neurofilament heavy chain, NF-H)的基因突变。因此,利用腺病毒载体介导人类神经丝轻链(NH-L)基因可治疗过度表达 NF-H 小鼠的运动神经元病。移植 NH-L 基因后,NF-H 转基因小鼠的核周体肿胀程度减轻,轴浆运输障碍缓解,并能促进轴突生长^[7]。由于神经丝轻链对神经丝重链介导的 ALS 发病有保护作用,故推测其对有神经丝重链异常的 ALS 病人可能具有一定的治疗作用。

4. 神经保护性治疗 神经营养因子治疗是一种不考虑病因及发病机制的保护性治疗。对患有 ALS 模型鼠进行研究发现,睫状神经营养因子、胰岛素样生长因子、脑源性神经营养因子以及类神经营养因子 SR57746A 等神经营养因子可促进运动神经元的存活,延缓运动神经元变性的进展。Finiels 等研究

发现特异高产生的生长因子可以通过肌注重组腺病毒转录而经轴突逆向传输至运动神经元胞体,并通过注射肌肉的选择来决定基因转至脊髓的特定部位。而且这种转染成功率较高,58~100%支配运动神经元均有目的基因产物的表达,且无副作用,此法动物试验已取得成功。Scott 等于 1983 年率先克隆成功小鼠和人的 NGF 基因,很快这些基因的结构被阐明,人的 NGF 的基因位于第 1 号染色体短臂。用基因工程生 NGF 就要以获得大量的纯品 NGF,广泛开展临床应用。Haase 等利用腺病毒载体介导 NF-3 基因给小鼠肌注,结果使小鼠生存期延长 50%,运动神经元轴突丧失减少,运动功能改善。若同时注射腺病毒载体介导的 CNTF,病情则进一步获得改善。Mohajen 将经基因修饰之分泌 GDNF 的肌母细胞移植至家族性 ALS 转基因鼠后肢,结果表明肌肉移植能延缓疾病的发生、发展,减少肌萎缩,并能促进运动神经元存活和生长。但对人类 ALS 治疗试验尚在进行中^[8]。

5. 免疫治疗 尽管自身免疫的证据逐年增多,但免疫治疗效果尚不肯定。临床大剂量环磷酰胺治疗并未改变 ALS 的病程,意味着在阻止 ALS 进展下抑制 T 细胞非依赖性 B 细胞反应并无益处。根据自身免疫学说,ALS 病人体内产生的抗钙通道抗体可引起运动神经元胞浆内钙浓度的异常升高,而且兴奋毒性作用也可通过激活 NMDA 受体引起胞浆内钙浓度的持续升高。匹莫齐特(Pimozide)是一种电压依从性钙通道的阻滞剂。通过与神经保护剂司立吉林(Selegiline)和维生素 E 的比较,发现 ALS 病人服用匹莫齐特 1mg/天,3~12 个月后,匹莫齐特治疗组病人的病情进展指数(治疗前后 Norris 评分之差值)显著低于其他两组,说明钙通道阻滞剂可能对 ALS 病人有一定疗效^[9]。

6. 呼吸机辅助治疗 目前部分国家(主要是发达国家)应用非侵入性正压呼吸机辅助呼吸(NIPPV),可改善 ALS 气体交换,改善临床症状,延长存活时间及增强对活动后缺氧的耐受。美国 Gelinas 在第十一届国际肌萎缩侧索硬化症/运动神经元病专题研讨会上报道了 29 例确诊和拟诊为 ALS 的病人,FCV 为 16%~111%,部分病人 FCV 正常,但临床上有明显的呼吸困难;23 例夜间血氧饱和度在 90%以下,持续时间 1 分钟以上;19 例行 NIPPV 后,18 例疲劳现象明显改善。NIPPV 也是目前能明确延长 ALS 患者生存期的少数几个有效治疗措施之一,但费用昂贵,在发展中国家尚难以推广。

7. 抗凋亡治疗 米诺霉素是一种四环素类抗生素,可以有效地通过血脑屏障,在体外实验可以抑制 Casapase 1、Casapase3、iNOS 及 P38 丝裂原激活的蛋白激酶的活性、抑制细胞色素 C 在线粒体的翻译,从而抑制凋亡,可推迟 ALS 转基因小鼠的发病时间,延长其生存时间^[10]。

8. 干细胞移植治疗 通常所说的干细胞泛指来源于胚胎或成体,具有自我更新能力,在一定条件下又可分化成某种组织细胞的细胞。干细胞治疗的优势在于其两个基本属性,首先它可以在体外大量扩增以解决细胞数量的问题;其次干细胞具有多项分化潜能。骨髓基质干细胞或神经干细胞^[11]移植是目前研究的热点,很可能成为未来治疗 ALS 的有效方法。在

Parkinson's 病的研究中,科学家已经能够应用干细胞替代死亡和无效的多巴胺能神经元,在脊髓损伤和中风中,神经冲动的传递是必须的,但是目前几乎没有证据能证明移植神经元能正确地传导神经冲动。在 ALS 方面的研究才刚刚开始,需要进一步解决以下问题:治疗 ALS 的合适细胞;移植的合适部位和方法;促进干细胞生长和分化的因子;抗排斥反应;移植的安全性等。

9. 其它 肌酸酐能改善能量代谢,是治疗 ALS 的新方法。最近在对 G93A 转基因大鼠进行研究显示,口服肌酸酐可产生剂量依赖性运动行为和延长存活时间^[12]。水溶性肌酸加米诺霉素合用在体外实验中更可推迟 G93A 小鼠的发病时间,延长其寿命^[13]。但荷兰的 Groeneveld 等对 175 例确诊或拟诊的 ALS 患者(ELEscorial 诊断标准)进行了随机、双盲、安慰剂对照临床观察。用药剂量为 5g,2 次/d,疗程为 6 个月,对存活时间、病程进展和症状均无明显的影响,但也未发现明显的副作用^[14]。

总之,针对 ALS 的治疗,目前方法虽多但还没有一种能有效治愈的疗法,动物实验与临床观察的结果相差较多,即使是多种药物的联合使用,即所谓的“鸡尾酒”疗法也难以达到理想的效果且现研究仍缺乏理想的实验体系来评价各种治疗方案。相信随着本病发病机制的不断阐明,可望找到有效的治疗方法和预防措施,但在此之前我们还有很长的一段路要走。

参 考 文 献

- 1 Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. *Neurology*, 1999, 52:504~509
- 2 Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003,4(3): 191~206
- 3 Mazzini L, Mora G, Balzarini C, et al. *J Neurol Sci*. 1998, 160 Suppl 1 :S57~63
- 4 Abe K, Morita S, Kikuchi T, et al. *J Neurosci Res*. 1997, 48(1):63~70
- 5 Reinholz MM, Merkle CM, Poduslo JF. *Exp Neurol*. 1999, 159(1): 204~216
- 6 Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M. *J Neurol Sci*. 1998, 160(1): 9~15
- 7 Meier J, Couillard-Despres S, Jacomy H, et al. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999, 58(10):1099~1110
- 8 Apfel SC. *Clin Chem Lab Med*. 2001,39(4): 351~355
- 9 Szczudlik A, Tomik B, Slowik A, et al. *Neurol Neurochir Pol*. 1998, 32(4):821~829
- 10 Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, et al. *Nature*, 2002; 417:74~78
- 11 Mazzini L, Fagioli F, Boccaletti R, et al. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003,4(3): 133~134
- 12 Klivenyi P, Kiaei M, Gardian G et al. *J Neurochem*. 2004, 88(3): 576~582
- 13 Zhang W, Narayanan M, Friedlander RM. *Ann Neurol*. 2003, 53(3):263~270
- 14 崔丽英. *中华神经科杂志*, 2003,36(5):394

(2004-12-19 收稿)