

中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南

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

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、进行性延髓麻痹和原发性侧索硬化 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,以进行性加重的骨骼肌无力、萎缩、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现,生存期通常 3~5 年。

ALS 的早期临床表现多样,缺乏特异的生物学确诊指标。详细的病史、细致的体检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一定价值。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。

一、临床检查

通过详细询问病史和体格检查,在脑干、颈段、胸段、腰骶段 4 个区域中寻找上、下运动神经元共同受累的证据,是诊断 ALS 的基础。根据情况可选择适当的辅助检查以排除其他疾病,如神经电生理、影像学以及实验室检查等。对于在发病早期诊断的 ALS,特别是当临床表现不典型或进展过程不明确时,应定期(3 个月)进行随访,重新评估诊断^[1-2]。

1. 病史:是证实疾病进行性发展的主要依据,应从首发无力的部位开始,追问症状发展、加重以及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、呼吸功能以及有无感觉障碍、尿便障碍等。

2. 体格检查:在同一区域,同时存在上、下运动神经元受累的体征,是诊断 ALS 的要点。(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。(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、下颏反射、掌颏反射、四肢腱反射、肌张力、Hoffmann 征、下肢病理征、腹壁反射,以及有无强哭强笑等假性延髓麻痹表现。(3)临床体检是发现上运动神经元受累的主要方法。在出现明显肌肉萎

缩无力的区域,如果腱反射不低或活跃,即使没有病理征,也可以提示锥体束受损。(4)对患者进行随访,动态观察体征的变化,也可以反映出疾病的进行性发展过程。

3. 当病史、体检中发现某些不能用 ALS 解释的表现时,如病程中出现稳定或好转、有肢体麻木疼痛等,诊断 ALS 需谨慎,并注意是否合并有其他疾病。

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临床体检的延伸,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。

1. 神经传导测定:神经传导测定主要用来诊断或排除周围神经疾病。运动和感觉神经传导测定应至少包括上、下肢各 2 条神经。(1)运动神经传导测定: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。随病情发展,复合肌肉动作电位波幅可以明显降低,传导速度也可以有轻度减慢。(2)感觉神经传导测定:一般正常。当合并存在嵌压性周围神经病或同时存在其他的周围神经病时,感觉神经传导可以异常。(3)F 波测定:通常正常。当肌肉明显萎缩时,相应神经可见 F 波出现率下降,而传导速度相对正常。

2. 同芯针肌电图检查:下运动神经元病变的判断主要通过同芯针肌电图检查,肌电图可以证实进行性失神经和慢性失神经的表现。当肌电图显示某一区域存在下运动神经元受累时,其诊断价值与临床发现肌肉无力、萎缩的价值相同。(1)进行性失神经表现:主要包括纤颤电位、正锐波。当所测定肌肉同时存在慢性失神经的表现时,束颤电位与纤颤电位、正锐波具有同等临床意义^[3]。(2)慢性失神经的表现: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进行性失神经和慢性失神经共存时,对于诊断 ALS 有更强的支持价值。在某些肌肉可以仅有慢性失神经表现,而无纤颤电位或正锐波。如果所有测定肌肉均无进行性失神经表现,诊断 ALS 需谨慎。(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测定。其中脑干区域可选择测定一块肌肉,如胸锁乳突肌、舌肌、面肌或咬肌。胸段可选择胸。水平以下的脊旁肌或腹直肌进行测定。在颈段和腰骶段,应至少测定

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.021

通信作者:崔丽英,100730 中国医学科学院北京协和医院神经内科,Email:pumchcly@yahoo.com.cn;蒲传强,100853 北京,解放军总医院神经内科,Email:pucq30128@yahoo.com.cn;樊东升,100191 北京大学第三医院神经内科,Email:dsfan@sina.com

不同神经根和不同周围神经支配的 2 块肌肉。(5) 在 ALS 病程早期, 肌电图检查时可仅仅出现 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, 需要间隔 3 个月进行随访复查。(6) 肌电图出现 3 个或以上区域下运动神经元性损害时, 并非都是 ALS。电生理检查结果应该密切结合临床进行分析, 避免孤立的对肌电图结果进行解释。

3. 运动诱发电位: 有助于发现 ALS 临床下的上运动神经元病变, 但敏感度不高。

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 MRI 检查可以帮助鉴别诊断。

2. 在 ALS, MRI 检查可以发现锥体束走行部位的异常信号。

3. 某些常见疾病, 如颈椎病、腰椎病等可与 ALS 合并存在, 需要注意鉴别。

四、ALS 的诊断标准

1. ALS 诊断的基本条件: (1) 病情进行性发展: 通过病史、体检或电生理检查, 证实临床症状或体征在一个区域内进行性发展, 或从一个区域发展到其他区域。(2) 临床、神经电生理或病理检查证实有下运动神经元受累的证据。(3) 临床体检证实有上运动神经元受累的证据。(4) 排除其他疾病。

2. ALS 的诊断分级: (1) 临床确诊 ALS: 通过临床或神经电生理检查, 证实 4 个区域中至少有 3 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据。(2) 临床拟诊 ALS: 通过临床或神经电生理检查, 证实 4 个区域中至少有 2 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据。(3) 临床可能 ALS: 通过临床或神经电生理检查, 证实仅有 1 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据, 或者在 2 或以上区域仅有上运动神经元受累的证据。已经行影像学 and 实验室检查排除了其他疾病^[1-4]。

五、鉴别诊断

在 ALS 的诊断过程中, 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、脊髓性肌萎缩、肯尼迪病、遗传性痉挛性截瘫、副肿瘤综合征等。

六、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、呼吸支持和心理治疗等综合治疗^[5-7]。

1. 延缓病情发展的药物: (1) 利鲁唑 (riluzole): 化学名为 2-氨基-6-(三氟甲基)-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力如太 (rilutek) 用于 ALS 治疗, 该药是目前惟一经多项临床研究证实可以在一定程度上延缓病情发展的药物, 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。(2) 其他药物: 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, 如肌酸、大剂量维生素 E、辅酶 Q₁₀、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。

2. 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 应在用力肺活量 (forced vital capacity, 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。

3. 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, BiPAP)。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, SNP) < 40 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa), 或最大吸气压力 (maximal inspiratory pressure, MIP) < 60 cm H₂O, 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 mm Hg (1 mm Hg = 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。

4. 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。

执笔: 刘明生

参与讨论人员 (按姓氏拼音顺序排序): 包雅琳、曹秉振、陈琳、崔丽英、丁新生、樊东升、郭力、黄旭升、贾志荣、李存江、李晓光、刘明生、刘亚玲、卢家红、卢祖能、蒲传强、商慧芳、王玉平、肖波、焉传祝、姚晓黎、张成、张俊、张哲成、周晖

参 考 文 献

- [1] Brooks BR. EI Escorial World Federation of Neurology criteria for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World

Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. J Neurol Sci, 1994, 124 Suppl: 96-107.

[2] 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.

[3] de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for the diagnosis of ALS. Clin Neurophys, 2008, 119: 497-503.

[4] 中华医学会神经病学分会. 肌萎缩侧索硬化的诊断标准. 中华神经科杂志, 2001, 34: 190.

[5] Bensimon L, Lacomblez L, Meininger V, et al. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med, 1994, 330: 585-591.

[6] Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review). Neurology, 2009, 73: 1227-1233.

[7] Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosis and clinical care of patients and relatives. Eur J Neurol, 2005, 12: 921-938.

(收稿日期: 2011-11-09)

(本文编辑: 高蓓蕾)

· 启事 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,文题原则上不能使用缩略语,文中尽量少使用缩略语。已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表 1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第 1 次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第 1 次

出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:重症肌无力(myasthenia gravis, MG)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表 1 中华神经科杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
ALT	丙氨酸氨基转移酶	GABA	γ-氨基丁酸	mtDNA	线粒体 DNA
ApoE	载脂蛋白 E	GC	糖皮质激素	NE	去甲肾上腺素
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBV	乙型肝炎病毒	NGF	神经生长因子
ATP	三磷酸腺苷	HE	苏木素-伊红	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分
CMV	巨细胞病毒	HIV	人类免疫缺陷病毒	PBS	磷酸盐缓冲液
CNS	中枢神经系统	HLA	人类白细胞抗原	PET	正电子发射断层摄影术
CK	肌酸激酶	HPLC-FD	高效液相色谱	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
CRP	C 反应蛋白	IFN	干扰素	SOD	超氧化物歧化酶
CT	电子计算机体层扫描	IL	白细胞介素	SPECT	单光子发射计算机断层扫描
DAB	联苯胺显色剂	LDH	乳酸脱氢酶	TCD	经颅多普勒超声
DSA	数字减影血管造影	MHC	组织相容性复合物	TH	酪氨酸羟化酶
DTI	磁共振弥散张量成像	MMSE	简易精神状态检查	TIA	短暂性脑缺血发作
DWI	弥散加权成像	MRI	磁共振成像	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	MRA	磁共振脑血管造影	WHO	世界卫生组织

中华神经科杂志编辑部