渐冻症：“ 解冻 ”之路在何方

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/28032.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

渐冻症：“ 解冻 ”之路在何方。

一位渐冻症患者的妻子，每晚睡前都要做什么？吸痰，拍背，再吸痰，一系列动作已成为她的睡前仪式。

“ 即使血氧仪的数据很漂亮，只要老公觉得不舒服，我都会耐着性子给他整痰，因为他要安全感，我也不要‘ 万一 ’。 ”这是博主“ 慧子~为爱坚守 ”的一条视频文案，其账号点赞量已达6.7万。网友的鼓励，却难以缓解慧子夫妇二人的煎熬。

渐冻症，被列为世界五大绝症之首，至今没有阻止病情发展之法。数据显示，我国每年新增渐冻症患者约2.3万例。按照病程2到5年估算，目前全国的渐冻症患者约有6至10万人，占全球渐冻症患者的10%到20%。

面对生命的倒计时，有的渐冻症患者抱团取暖，相互扶持走向终点，也有的在“ 破冰 ”之路上与时间赛跑。渐愈互助之家平台创始人、京东集团前副总裁蔡磊在接受科技日报记者专访时表示，渐冻症的治疗前景是光明的，人类终将能够把它从绝症名单中抹去。

6月7日，蔡磊与华大集团CEO尹烨签署战略合作协议，旨在推动渐冻症在生命科学研究领域的科研进展，“ 蔡磊-华大渐冻症（ALS）多组学研究联合实验室 ”正式成立。

渐冻之谜：病理机制不明晰、误诊率高

10年前，一项由美国前棒球选手Pete
Frates发起的冰桶挑战传遍全网，将渐冻症这一罕见病症带进大众视野。

同年，在以斯蒂芬·霍金为原型的电影《万物理论》中，人们更清楚地了解了渐冻症患者的生活：从突如其来的摔倒到说话含糊、吞咽困难，渐冻症一步步侵蚀这位天才物理学家的运动能力，直至全身只有眼球能随意志转动。

斯蒂芬·霍金以顽强的生命力与病魔抗争55年，成为世界上存活时间最长的渐冻症患者，创造了人类历史上的一个奇迹。然而，几乎没有人像他那么幸运。

渐冻症，医学上称为肌萎缩侧索硬化症（ALS），罹患渐冻症的患者四肢肌肉进行性萎缩无力，最后无法活动，仿佛被冰冻住一样，因此患者也被称为“渐冻人”。

“它如一支点燃的蜡烛，不断融化你的神经，使你的躯体变成一堆蜡。通常，‘燃烧’从腿部慢慢向上，最终只能靠插在喉部的管子呼吸，而你清醒的神志像被禁锢在一个软壳内。”美国作家米奇·阿尔博姆曾这样描述渐冻症的发病过程。

渐冻症患者往往只能眼睁睁看着自己的身体逐渐僵硬，直至呼吸衰竭而亡。

“1974年，渐冻症被正式命名，其病理机制迄今仍未完全揭示。”华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科教授张旻告诉记者，目前已知的是，只有5%到10%的渐冻症患者具有家族性遗传背景，如SOD1基因突变等明确原因，而其余超过9成的渐冻症患者，病因不明。

关于渐冻症是否会遗传的问题，张旻解释说，基因突变可通过遗传给下一代，使他们具有患病风险。但因为发病还受到基因表达方式和环境等多种因素的影响，并非所有携带这些突变基因的家庭成员都会发病。

渐冻症既无法预防，也难以诊断。北京协和医院公布的研究数据显示，有1/3的ALS患者最初被误诊为假性球麻痹或颈椎病等其他疾病，甚至有20%的患者接受了不必要的颈椎手术；从症状出现到最终确诊，平均需要9到15个月的时间。

湖北省中医院推拿科、康复医学科主任赵焰说，渐冻症早期症状可能是轻微的肌肉无力或肌肉痉挛，很容易被误解为其他疾病。由于这些症状具有非特异性且可能逐渐恶化，因此也很容易被忽视或与其他神经肌肉疾病相混淆。

目前渐冻症的诊断，主要依赖于临床症状和一系列排除性测试，如神经肌肉电图和磁共振成像等。但由于缺乏特异性的生物标志物，这些测试并不能提供确切的诊断结果。“患者的临床表现和病程可能存在较大的个体差异。”赵焰说，因此，在一些情况下可能需要经历多次测试和专家会诊才能最终确诊，这无疑延误了治疗和干预的时机。

针对这一问题，渐冻症诊断标准历经多次更新。从最初的EI标准到2012年的中国指南标准，分类标准与具体要求趋于简化。

2020年，国际协会提出的黄金海岸标准，使诊断的敏感性进一步提高。“但该标准的敏感性和特异性，还有待临床进一步探索与验证。”张旻说。

融冻之法：创新药物带来一丝光明

2023年4月，美国食品药品监督管理局（FDA）批准反义寡核苷酸疗法Qalsody的上市，用以治疗超氧化物歧化酶1（SOD1）突变所致的ALS。

Qalsody是一种反义寡核苷酸药物，其独特作用机制在于与编码SOD1的mRNA结合。它通过核糖核酸酶RNase-H的作用使其降解，进而抑制SOD1蛋白的生成。这是首款基于生物标志物获批治疗ALS的靶向疗法。

在渐冻症治疗领域，国内药企神济昌华取得了积极进展。清华大学医学院教授贾怡昌基于团队在

神经科学领域10多年的研究成果创立了神济昌华。不久前，神济昌华自主研发的渐冻症AAV基因治疗药物SNUG01首例同情用药受试者完成满1年随访，病情得到了有效控制。

基因治疗的原理是将正常基因导入靶细胞，以纠正渐冻症的致病基因、易感基因和疾病修饰基因。近年来，渐冻症基因治疗药物的临床试验数量逐步增加，尽管大部分临床试验仍处于早期阶段，但试验初步结果显示，基因治疗药物具有良好的安全性和一定的有效性。

近日，国内科研团队自主研发的RJK002注射液，其临床试验申请已获受理。这是我国首款临床获批的渐冻症AAV基因治疗药物，也是全球首款靶向蛋白质异常聚集的渐冻症AAV基因治疗药物。

目前，全球已有4种药物获得食品药品监管部门的批准用于渐冻症治疗，包括利鲁唑、依达拉奉、Relyvrio和Tofersen。这些药物虽然能在一定程度上缓解症状、延缓疾病进程，但都无法阻止渐冻症病情发展。

赵焰告诉记者，治疗渐冻症，我国还有另一种技术路线。“中药具备较好抗炎特性，可通过干预免疫细胞和炎症因子活性、纠正免疫失衡及改善免疫微环境等多维度调节免疫系统失调疾病。”他说，渐冻症是一种与免疫系统相关的运动神经元变性疾病，中医药在治疗渐冻症中具有独特优势。

4月23日，一个治疗渐冻症的中药创新药II期临床试验在河北以岭医院启动。“该药在中医络病理论指导下研制，是由我们医院肌萎缩科院内制剂转化而来。非常期待该药物在后续临床中的表现。”中国医师协会渐冻人项目专家委员会委员、河北以岭医院荣誉副院长李建军表示。

“越来越多的医生和神经科学家参与到渐冻症研究领域，推动了这一领域研究不断取得进展。有关药物临床试验数量日益增多，包括老药新用、基因治疗、干细胞治疗、中医中药等，其中有些治疗药物已经在动物实验阶段取得了较好效果。”张旻相信，曙光就在不久的将来。

冰封之人：建立渐冻症病理样本库

“全世界都没办法，我来干，我就是这么想的。”2019年，蔡磊的事业被一纸确诊书粉碎。短暂迷茫后，他开启人生又一次“创业”。

过去的四年多时间里，蔡磊投入了大量的精力和财力。他与全球的病友、科学家、医生和医药企业携手，共同向这个近200年来都未有重大突破的罕见病发起挑战。今年年初，他又宣布未来将捐助一亿元，支持渐冻症临床科研和药物研发。

蔡磊坦言：“渐冻症作为神经退行性疾病，至今没有成熟的生物标志物，也没法进行活体研究。根本原因是其作为罕见病，受到的关注不足，甚至大部分神经科医生对渐冻症的了解也很有限。”为了唤起更多人对渐冻症的关注，他一直竭尽全力联系更多的医学家和科学家，以期能够深入探讨渐冻症的病因，并推动相关的基础研究。

“在我去世之后，我的大脑和脊髓组织将会无偿捐献给医学科研使用。”2022年9月，蔡磊宣布了自己的决定，“我要打光我的最后一颗子弹——把自己的身体捐出去！”

他的这一号召，很快得到了千余名渐冻症患者积极响应。

在中国科学院院士、国家健康和疾病人脑组织资源库学术委员会主任段树民看来，蔡磊和病友们的举动，在世界上绝无仅有，可能会改写中国脑库的发展历史。“脑库成立10年来，共收集标本300多例，但罕见病标本仍是零。”段树民说。

这注定不是一个人的战斗。中国器官移植发展基金会联合中国人脑组织库协作联盟和渐愈互助之家，全力支持并发起了中国渐冻人脑组织库计划。该计划的目的是帮助渐冻症患者实现逝后捐献的最后愿望，同时推动相关脑组织捐献体系的建设、科研共享机制和慈善救助工作。

此外，蔡磊还组织建起了世界最大、以患者为中心360度全生命周期的渐冻症科研数据平台。该平台联接了约一万五千名患者，“从0到1”推动建立中国的渐冻症病理科研样本库。

“我们携手华大集团、中国科学院超算中心，进行了渐冻症患者规模化开放基因库建设和分析，目前已在基因层面病因研究方面有了新发现。”蔡磊分享道，他还建立了大规模的患者血液和脑脊液蛋白组学、代谢组学、毛发血液重金属分析、iPSC分化运动神经元、ALS类器官等科研样本平台。

采访中，蔡磊向记者列举了很多令人振奋的研发进展。不过，他也表示，还有许多困难摆在面前。“人才、资金等方面依然面临困难。由于罕见病药物人数少、研发风险高、成本高昂，一般投资机构和大型药物企业并不愿意进行过多投入。”

“近二三十年来，人类在干细胞技术、基因组学技术、基因编辑技术等不断取得突破，先进的蛋白组学、代谢组学、冷冻电镜、分子生物学等科技手段，为渐冻症的病因发现、靶点确认、药物研发，带来极大的希望。”蔡磊说。

一位神经系统的资深科学家认为，蔡磊将渐冻症药物研发的进程，向前推动了至少10年。对蔡磊来说，他代表的不仅仅是自己，在他身后站着千千万万的患者，等待“生的希望”。

暖冰之要：提高患者生活质量

“一个人活着的意义，不能以生命长短作为标准，而应该以生命的质量和厚度来衡量。得了这个病，活着对我是一种折磨和痛苦。我走之后，头部可用于医学研究。希望医学能早日攻克这个难题，让那些因为‘渐冻症’而饱受折磨的人，早日摆脱痛苦……”这段感人的文字，出自29岁的北大博士娄滔之手。她在被渐冻症困扰的日子里，留下了这一遗嘱。

2018年1月，娄滔在湖北咸丰的老家，静静地离开了这个世界。

渐冻症患者的身体仿佛被冰雪逐渐封存，然而他们的智慧、记忆与情感依旧活跃。这种身心的撕裂给他们带来无尽的痛苦。

北京大学医学部神经病学系主任、北京大学第三医院神经科主任樊东升说，患者及其照护者在疾病的不同阶段，会出现不同程度的焦虑、抑郁、倦怠、绝望、愤怒等情绪。

在赵焰看来，提高渐冻症患者的生活质量，除了药物治疗，家属提供的积极心理支持同等重要。

张旻说，可以从衣食住行等各个方面给予患者帮助和支持，多鼓励安慰，给予情感支持，让他们感受到爱和关心。在必要时，还可以使用抗焦虑、抗抑郁药物，帮助患者维持有尊严、有质量的

生活。

樊东升还提到，渐冻症患者睡眠障碍类型多种多样，其中失眠、做噩梦最常见。有效地治疗这些睡眠障碍，可以延缓疾病的进展，并显著提高患者的生活质量。同时，渐冻症患者处于一种高代谢状态，他们的能量消耗远超过正常人，这使得他们很容易陷入能量负平衡的状态。为了维持神经细胞的活力，除了依赖药物外，更重要的是确保充足的营养和能量供应。

早期使用无创呼吸机可以显著延长患者的生存期。然而，目前我国患者的早期使用率仅占10%左右，远低于欧美发达国家。

樊东升教授透露，目前已有多种新药正在研发中，而基因治疗也已经进入临床试验阶段。随着科学的不断进步，人们有理由相信未来会有更多、更有效的治疗手段问世。

中国医师协会渐冻人项目专家委员会主任委员、北京协和医院神经病学系主任崔丽英也曾呼吁，希望推动相关制度的创新以改善渐冻症患者的生存环境。“ 渐冻症患者的照护问题不仅关乎家庭，更是一个社会问题。 ”她说，“ 目前已有部分治疗药物纳入了国家医保，我们期待广泛使用的无创呼吸机也能尽快纳入医保范围，以进一步减轻患者的经济负担。 ”

令人鼓舞的是，随着脑机接口等前沿技术的突破，除了生命得以延长，渐冻症患者生命质量提高也迎来新的可能。

今年1月，清华大学与宣武医院团队成功进行了首例无线微创脑机接口临床试验，脊髓损伤患者可以通过脑电活动驱动气动手套，实现自主喝水等脑控功能，抓握准确率超过90%。

张旻表示，渐冻症患者在疾病后期往往面临说话和交流的困难，这是导致他们生活质量下降的主要因素。然而，随着脑机接口技术的突破，以渐冻症患者为代表的瘫痪人群有望进入一个“ 心灵感应 ”、无障碍交流的新时代。

科学家、医学家、药企、患者正奋力与时间赛跑。他们都坚信，“ 解冻 ”渐冻症就在不远的将来。

作者：吴纯新 来源：科技日报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发