

肌萎缩侧索硬化的康复研究现况

杨璇 巫嘉陵

天津市环湖医院神经康复科,天津市脑血管与神经变性重点实验室,天津 300350

通信作者:巫嘉陵,Email:wywj12009@hotmail.com

【摘要】 肌萎缩侧索硬化(ALS)是一种致命的、进展的神经变性疾病,它主要损害大脑及脊髓的上下运动神经元,导致患者瘫痪、呼吸肌麻痹甚至死亡。目前该病发病机制尚不清楚,做到准确的早期诊断非常困难,更无有效的治疗措施去改善患者神经功能缺损的状况。康复治疗对 ALS 患者有着重要意义,它能帮助患者改善功能状况,提高生活质量。目前仍缺乏 ALS 康复相关的有力证据,未来需要对 ALS 康复的各个领域进行大规模的临床及基础研究,广泛建立 ALS 中心,规范并指导 ALS 患者的康复治疗。本综述全面探讨 ALS 的康复研究现况,强调了多学科管理的重要性。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化; 康复; 多学科管理; 研究现况

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671169);天津市科委应用基础重点项目(17JCZDJC36500)

Funding: National Natural Science Foundation of China (81671169); Basic Research for Application Project of Tianjin Municipal Science and Technology Commission (17JCZDJC36500)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.07.019

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种以大脑及脊髓中运动神经元变性丢失为特点的神经营养性疾病,通常表现为进展性肌无力、肌肉萎缩、肌束颤动、构音障碍、吞咽障碍等,大部分患者在诊断后 3~5 年内因呼吸衰竭、压疮等并发症而死亡^[1-2]。近年来研究发现,在疾病的各个阶段均可能伴有不同程度的认知功能或行为能力障碍^[3]。

目前 ALS 的发病机制仍不明确,遗传因素、氧化应激、兴奋性毒性损害、线粒体功能障碍及神经营养的缺乏等被认为可能与运动神经元变性相关^[4]。尽管近年来科学研究的迅猛发展,人类至今仍未研发出治疗 ALS 的有效方法。利鲁唑是目前国际上唯一批准用于治疗 ALS 的药物,它或许能保护运动神经元免受谷氨酸介导的兴奋性毒性作用的损害,但其治疗效果相当微弱^[5]。近期研究者们认为,生长/营养因子疗法或干细胞疗法很有前景,但目前仅处于基础研究阶段^[6]。

在缺乏有效治疗手段的情况下,ALS 管理的主要目标是提高患者的生活质量及延长其生存期。近年来,越来越多的研究人员将研究重点转向了 ALS 的康复治疗及多学科管理方面,研究证明康复医学可能在 ALS 的症状性治疗中起着至关重要的作用^[7]。根据 ALS 患者的不同症状和需求,提供康复及辅助治疗能有效地支持 ALS 患者及其护理人员。本文旨在探讨目前 ALS 的康复研究现况以及各症状的综合管理,包括运动障碍、构音障碍、吞咽障碍、心理及认知障碍等,并强调多学科综合治疗对 ALS 的重要性。

ALS 的康复治疗

康复治疗被定义为帮助患者在残疾的情况下最大限度地发挥其功能的过程,它能帮助人们维持自身功能、改善残疾症状并提高生活质量^[8]。面对 ALS 这种无法治愈的疾病,目前医疗的主要目的在于改善神经缺损症状及提高生活质量,故康复治疗对 ALS 至关重要^[9]。

一、运动障碍的康复

75%~80% 的 ALS 患者以肢体症状首发起病,主要表现为四肢的肌无力、肌肉萎缩,广泛的肌束颤动、肌肉痉挛及运动协调^[10]。随着疾病的进展,ALS 患者运动功能受损明显限制了患者的社会参与,影响患者的生活质量^[11]。目前,运动锻炼及辅助器械治疗是改善患者运动障碍的主要手段。

1. ALS 的运动锻炼治疗:众所周知,运动锻炼能给全身各个系统及器官带来获益,而运动在 ALS 患者中的作用仍存在争议。多年来,ALS 患者被建议避免运动,因为一些研究者认为过度劳累可能会引发氧化应激、兴奋性毒性损伤或线粒体功能紊乱,进而导致代谢产物或激素的异常生成,加速患者症状的恶化^[12-14]。此外,肌肉的过度使用还可能造成运动后的疲劳和肌肉疼痛^[8]。

近年来,随着康复医学的迅速发展,研究人员针对运动锻炼与 ALS 的关系进行了一系列临床前及临床试验。Bello-Haas 等^[15]共纳入 27 例 ALS 患者进行为期 6 个月的随机对照试验,27 例患者被随机分配至抗阻运动组和常规治疗组,抗阻运动组患者每周进行 3 次拉伸及抗阻运动训练,而常规治疗组的患者每日仅接受拉伸运动训练;经 6 个月运动训练后,所有 ALS 患者耐受良好,且与常规治疗组相比,抗阻运动组患者的 ALS 功能评分及生活质量均显著提高。另一类似研究报道,接受适度日常运动训练的 ALS 患者(由物理治疗师规划的肢体及躯干运动训练)对其运动障碍产生了短暂的积极影响^[16]。此外,一项循证医学分析纳入 2 项随机对照试验以系统评估运动锻炼对 ALS 患者的作用,分析后发现接受运动锻炼的 ALS 患者,其 ALS 功能评分显著得到改善^[17]。这些研究表明适度的运动对 ALS 患者而言是安全而有效的。最近,Lunetta 等^[18]将 60 例 ALS 患者随机分为严格监控的运动治疗组和常规治疗组,又将运动治疗组分为 3 个亚组,一组给予主动运动训练联合功率脚踏车训练,一组仅接受主动运动训练,一组仅接受被动运动训练。经过 6 个月的训练,运

运动治疗组的 ALS 功能评分均高于常规治疗组,这意味着严格监控的运动训练能减少 ALS 患者运动功能的恶化。

为进一步了解运动诱导效应的细胞学基础,研究者在 ALS 小鼠模型上进行了相关临床前研究。Deforges 等^[19]利用小鼠模型对比游泳训练及高频振幅训练,研究发现游泳训练维持了 ALS 小鼠的运动功能,延长了小鼠的寿命;而在细胞水平上,游泳训练显著延缓了脊髓中运动神经元的死亡,保存了 ALS 小鼠脊髓中少突胶质细胞及星形胶质细胞的数量。另一项动物研究表明,由于金属硫蛋白(强效活性氧物质的清除剂)的诱导,运动可能对 ALS 脊髓中的运动神经元发挥保护作用^[20]。

总之,目前尚无强有力的证据来证实运动对 ALS 患者的作用,但结合近年来研究结果,适度的运动锻炼是安全的,值得被推荐。至于运动的合适方式、运动的精准强度以及运动训练的持续时长均需要未来进一步大规模的临床研究来明确。

2. ALS 的辅助器械治疗:ALS 的发病往往从上肢的远端肌肉开始,表现为手无力及丧失精细运动功能,故使用辅助器械,如手部矫形器,是协助 ALS 患者日常活动的必要干预手段。Ivy 等^[21]描述了 3 种被试者使用上肢矫正器的病例,表明上肢矫正器在疼痛控制、功能定位、挛缩管理及增强患者独立性方面是有效的,有利于 ALS 患者生活质量的提高。随着下肢运动功能的恶化,ALS 患者最终需要依赖辅助器械进行活动,如手杖、拐杖,最后变为轮椅;合适的使用轮椅不仅能改善患者的运动能力,还能预防可能的并发症。随着技术的进步,电动轮椅尽管价格昂贵,但已被证实对 ALS 患者的活动、社会心理及生活质量产生重要的积极影响^[22-23]。各种辅助器械可以帮助 ALS 患者改善运动功能,但如何根据患者需求选择合适的设备,需要专业的作业治疗师指导。

二、构音障碍及语言功能的康复

随着疾病进展,几乎所有 ALS 患者均会出现构音障碍,患者无法通过口头语言来满足日常交流的需要,进而直接影响其生活质量^[24-25]。目前,ALS 患者的沟通辅助设备正在积极研发,常用的包括辅助沟通系统(augmentative and alternative communication, AAC)、脑-机接口技术(brain-computer interface, BCI)及眼球追踪计算机系统(eye-tracking computer system, ETCS),其中后两者往往用于 ALS 终末期。

1. 辅助沟通系统:“辅助沟通”这一术语被定义为表达需求及想法的任何形式的沟通方式^[26]。低科技的 AAC 是一系列非计算机设备,如书写板或指示板,患者可以通过书写信息或绘画与他人交流;而高科技的 AAC 是电子系统,往往通过计算机设备提供语音输出^[9,26-27]。

近年来,许多研究人员致力于开发 AAC 技术,并纷纷验证其疗效。Lancioni 等^[28-31]对一项 AAC 项目进行系列评估,项目包含一台装有软件包的笔记本电脑,ALS 患者可以在系统中选择歌曲或视频,也可以通过键盘书写信息,最后系统将文字变成语音输出给其他人;Lancioni 发现这项 AAC 系统能促进 ALS 患者的休闲活动及沟通交流。另一项随机对照研究纳入 27 例延髓症状起病的 ALS 患者,随机分为 AAC 组和对照组,7~10 个月,研究发现接受早期交流支持的 AAC 组患者,其生活质量明显优于对照组^[32]。因此,早期对 ALS 患者进行 AAC 设备的干预,将对其生活质量产生积极的影响,也提高患者在后期使用这些设备的能力。

2. ALS 患者终末期的语言管理:对于那些完全丧失自主语言活动,或者接受气管切开术维持生命,甚至处于闭锁状态的 ALS 终末期患者,BCI 或 ETCS 将是必需的。

ETCS 实际上是一种高科技的 AAC 技术,它将患者的眼球运动信息转化为有效的沟通交流^[33]。通过一些 ETCS 使用者的描述及一系列试验的验证,目前认为,ETCS 能显著提高 ALS 患者的沟通能力及生活质量,也减轻了 ALS 护理者的负担^[33-35]。故 ETCS 是一种有价值的设备,推荐在 ALS 晚期使用。

另一选择是 BCI,这是一种将脑电信号转化成指令的设备^[36]。BCI 是目前热门的研究领域,一系列非侵入性的 BCI 设备被研发并证明有效,如 P300 型 BCI^[37]、可视型 P300 型 BCI^[38]以及一些通过倾听“是”或“否”来交流的直观 BCI 技术^[39]。2016 年 Vansteensel 等^[40]对闭锁状态的一例 ALS 患者成功进行了首例全植入 BCI 的手术,这个 BCI 装置由植入运动皮层的硬膜电极和放置在胸腔左侧的皮下发射器组成,ALS 患者能在家中使用时,通过最少的帮助,获得精确的交流。尽管这项侵入性 BCI 技术带来的巨大获益,但仍需关注一些弊端,包括侵入性皮肤损伤、认知功能损伤及护理因素导致感染等。

三、呼吸困难及呼吸功能管理

大部分 ALS 患者在诊断后 3~5 年内因呼吸衰竭而死亡,故延缓患者呼吸功能的恶化能明显延长其生存期。下面归纳了无创通气(non-invasive ventilation, NIV)、有创机械通气(invasive mechanical ventilation, IMV)、膈肌起搏及呼吸训练等手段的研究现况。

1. NIV:NIV 通常为存在低通气症状的患者提供通气支持。许多研究表明,NIV 能为 ALS 患者提供有效的通气支持,延长其生存期^[41-42]。Piepers 等^[43]纳入了 12 个临床对照试验及观察性研究进行分析,发现所有研究均证实 NIV 对 ALS 患者有益处。故 NIV 应该被推荐为 ALS 标准治疗的一部分,尽管 NIV 的疗效常常受到气道分泌物增多、认知功能障碍及患者耐受性的影响^[44]。

2. IMV:与 NIV 不同,IMV 往往用来治疗严重球麻痹导致呼吸困难、气道分泌物增加、对 NIV 无法耐受以及尽管使用了 NIV 但仍存在严重通气不足的患者^[10,45]。IMV 通过气管切开术或气管内导管连接上呼吸道,从而提供更有效的通气支持及气体交换。尽管如此,IMV 仍是一种有创的治疗手段,存在支气管及肺部感染、气管狭窄及食管管瘘等风险^[36]。

3. 膈肌起搏:膈肌起搏是目前新的通气支持的方法,实际上是一种被动式呼吸肌锻炼方法,它通常用于高位脊髓损伤的患者^[46]。2011 年美国食品和药品管理局批准使用膈肌起搏治疗 ALS 患者的通气不足^[47]。尽管这一治疗非常有前景,但它在改善患者生活质量及延长生存期的有效性方面仍不确定。Mahahan 等^[48]对比了 362 例 ALS 患者使用 NIV 和膈肌起搏的疗效,发现膈肌起搏对于 ALS 患者并无显著益处,这一观点也在其它研究中得到证实^[49]。故根据现有证据,膈肌起搏不应作为 ALS 的常规治疗。

4. 呼吸训练:尽管存在上述基于技术的治疗手段,传统呼吸训练也应该被重视。Tabor 等^[50]使用呼吸阻力设备对一例 71 岁 ALS 患者进行 6 个月的呼吸训练,研究发现患者声门下压力的产生、咳嗽功能均得到改善,延缓了疾病进展。近期 Plowman 等^[51]进行了一项小型自身对照研究,25 例 ALS 患者完

成 5 周的呼吸训练后接受各项呼吸功能检测,研究发现呼吸训练能有效提高 ALS 患者的呼气力量及吞咽功能。此外,一些系统性评价研究也证实呼吸训练可有效改善患者的呼吸功能及呼吸肌的力量^[52-53]。

四、吞咽障碍及营养管理

频繁气短、进食时咳嗽、频繁清嗓、声音改变及感觉食物被卡在喉咙里等,这些都是吞咽障碍的常见症状,也是 85% 的 ALS 患者存在的困扰^[8, 10, 36]。因吞咽障碍导致营养不良,ALS 患者可能出现体重下降,这也是 ALS 不良预后因素之一^[54-55]。故对 ALS 患者吞咽障碍进行评估及管理至关重要。

目前,吞咽功能的评估主要由语言病理学家来进行,并指导 ALS 患者的相关行为策略,如头部倾斜、下巴突出、小口进食及延长咀嚼时间等^[9]。专家们也会推荐 ALS 适合的饮食搭配,如 ALS 患者很难吞咽液体食物,因此需要浓稠的液体或柔软、湿润的食物;此外,ALS 患者的日常饮食需要包括高热量的食物,以保持患者的体重^[56-57]。

如果 ALS 患者经口摄入食物已经无法满足身体需求,就应考虑非经口的营养途径。常用的肠内营养方法包括鼻胃管置入、经皮内镜下胃造口术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)及经皮 X 线下胃造口术(percutaneous radiological gastrostomy, PRG)。鼻胃管置入目前广泛应用于各种吞咽障碍的患者,但由于患者无法长期耐受以及口咽部分泌物增加,这种治疗仅是暂时的处理手段^[36]。PEG 和 PRG 是类似的营养途径,唯一区别是 PRG 无需镇静,对 ALS 患者而言更安全^[58]。此外,ALS 晚期患者也可选择肠外营养,以便于管理药物、液体及营养的摄入情况^[59-60]。

五、心理及认知功能障碍的管理

面对这种无法治愈的疾病,ALS 患者在疾病的任何阶段都面临巨大的心理挑战。焦虑、抑郁以及表现为强笑或强哭的假球麻痹症状,都是常见的情绪障碍^[61]。Van Groenestijn 等^[62]对 22 项研究进行筛选及系统分析,以评估心理因素与生活质量之间的关联,研究提出焦虑及抑郁的严重程度与患者的生活质量明显相关,故心理因素应该引起所有医疗及护理人员的关注。近期一项随机对照试验研究^[63],评估积极音乐疗法(active music therapy, AMT)对 ALS 患者焦虑、抑郁和生活质量的疗效,音乐疗法是一种无创、廉价、形式多样,且易于被患者接受的治疗方案,目前在神经康复领域应用越来越多,该研究发现 AMT 明显提高了 ALS 患者的生活质量,改善了患者的情绪状态^[64]。而在疾病的后期,患有严重精神障碍的患者需要在心理学家或精神病学家的指导下使用适当的药物。

正如前言所述,ALS 患者在疾病的各个阶段均可能伴有不同程度的认知功能或行为能力障碍,这会增大患者使用辅助设备的难度,增加护理人员的压力。目前,一些证据表明,认知行为疗法可能给 ALS 患者及其护理人员带来益处^[65-66],但对于严重认知功能障碍,以及无法完成认知行为治疗的患者,迫切需要其它有效的干预措施及药物治疗。

ALS 中心及多学科治疗

结合 ALS 症状的多样化,包括运动功能、语言沟通能力、营养状况、呼吸功能、心理及认知功能等方面的障碍,多学科综合治疗必不可少。ALS 中心是一个包括神经科医师、物理治疗师、

职业治疗师、语言病理学家、呼吸治疗师、营养学家、心理学家、辅助设备专家、护士及社会工作者的团队。一个成熟的 ALS 中心能够:①全面评估 ALS 患者的病情,并根据患者需要给予准确的指导;②更好地观察 ALS 患者的状态变化,及时修改治疗或康复计划;③由于中心均是 ALS 患者,故患者的心理状态更容易得到改善。越来越多证据表明,ALS 中心的患者存活时间更长,生活质量更高,并增加了对利鲁唑、NIV 及辅助设备的使用,故美国神经病学学会推荐 ALS 患者应尽早转诊至 ALS 中心治疗^[67-69]。

由于 ALS 治疗药物方面的匮乏,在发展新的治疗策略的背景下,干细胞治疗是非常有前景的方向之一。这种疗法的假设是,能分化成神经元细胞的干细胞可能会取代退化的神经元。此外,干细胞能够释放不同的生长因子,进而促进神经保护的微环境。其中,间充质干细胞是干细胞治疗最合适的类型,它是一种多能、自我更新的干细胞,其特点是在体外易于获得和扩展,所有这些特性使骨髓间充质干细胞成为细胞治疗和再生医学的良好干细胞来源^[70]。

结 论

本综述概述了 ALS 康复的研究现状,并强调了多学科管理的重要性。而目前仍缺乏 ALS 康复相关的有力证据,未来需要对 ALS 康复的各个领域进行大规模的临床及基础研究,以及广泛建立 ALS 中心,以规范并指导 ALS 患者的康复及管理。

参 考 文 献

- [1] Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. Lancet, 2011, 377(9769):942-955. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61156-7.
- [2] Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(4):248-264. DOI: 10.1038/nrn3430.
- [3] Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(4):368-380. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70026-7.
- [4] Tarasiuk J, Kulakowska A, Drozdowski W, et al. CSF markers in amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neural Transm, 2012, 119(7):747-757. DOI: 10.1007/s00702-012-0806-y.
- [5] Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(3):CD001447. DOI: 10.1002/14651858.
- [6] Musaro A. Understanding ALS: new therapeutic approaches[J]. FEBS J, 2013, 280(17):4315-4322. DOI:10.1111/febs.12087.
- [7] Van den Berg JP, de Groot IJ, Joha BC, et al. Development and implementation of the Dutch protocol for rehabilitative management in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2004, 5(4):226-229.
- [8] Paganoni S, Karam C, Joyce N, et al. Comprehensive rehabilitative care across the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis[J]. NeuroRehabilitation, 2015, 37(1):53-68. DOI: 10.3233/NRE-151240.
- [9] Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters [J]. Muscle Nerve, 2014, 50(1):4-13. DOI: 10.1002/mus.24202.
- [10] Rocha JA, Reis C, Simoes F, et al. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease [J]. J Neurol, 2005, 252(12):1435-1447. DOI: 10.1007/s00415-005-0007-9.

- [11] Van Groenestijn AC, Schroder CD, Kruitwagen-Van Reenen ET, et al. Participation restrictions in ambulatory amyotrophic lateral sclerosis patients: Physical and psychological factors[J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56(5):912-918. DOI:10.1002/mus.25574.
- [12] De Almeida JP, Silvestre R, Pinto AC, et al. Exercise and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(1):9-15. DOI:10.1007/s10072-011-0921-9.
- [13] Aboussouan LS. Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with neuromuscular disease[J]. *Chron Respir Dis*, 2009, 6(4):231-249. DOI:10.1177/1479972309345927.
- [14] Abresch RT, Han JJ, Carter GT. Rehabilitation management of neuromuscular disease: the role of exercise training[J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2009, 11(1):7-21. DOI:10.1097/CND.0b013e3181a8d36b.
- [15] Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS[J]. *Neurology*, 2007, 68(23):2003-2007. DOI:10.1212/01.wnl.0000264418.92308.a4.
- [16] Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, et al. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2001, 191(1-2):133-137. DOI:S0022510X01006104.
- [17] Dalbello-Haas V, Florence JM, Krivickas LS. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2):CD005229. DOI:10.1002/14651858.
- [18] Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial[J]. *J Neurol*, 2016, 263(1):52-60. DOI:10.1007/s00415-015-7924-z.
- [19] Deforges S, Branchu J, Biondi O, et al. Motoneuron survival is promoted by specific exercise in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 14):3561-3572. DOI:10.1113/jphysiol.2009.169748.
- [20] Hashimoto K, Hayashi Y, Inuzuka T, et al. Exercise induces metallothioneins in mouse spinal cord[J]. *Neuroscience*, 2009, 163(1):244-251. DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.05.067.
- [21] Ivy CC, Smith SM, Materi MM. Upper extremity orthoses use in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: three case reports[J]. *Hand*, 2014, 9(4):543-550. DOI:10.1007/s11552-014-9626-x.
- [22] Ward AL, Hammond S, Holsten S, et al. Power wheelchair use in persons with amyotrophic lateral sclerosis: changes over time[J]. *Assist Technol*, 2015, 27(4):238-245. DOI:10.1080/10400435.2015.1040896.
- [23] Ward AL, Sanjak M, Duffy K, et al. Power wheelchair prescription, utilization, satisfaction, and cost for patients with amyotrophic lateral sclerosis: preliminary data for evidence-based guidelines[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(2):268-272. DOI:10.1016/j.apmr.2009.10.023.
- [24] Felgoise SH, Zaccheo V, Duff J, et al. Verbal communication impacts quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2016, 17(3-4):179-183. DOI:10.3109/21678421.2015.1125499.
- [25] Beukelman D, Fager S, Nordness A. Communication Support for People with ALS[J]. *Neurol Res Int*, 2011, 2011:714693. DOI:10.1155/2011/714693.
- [26] Fried-Oken M, Mooney A, Peters B. Supporting communication for patients with neurodegenerative disease[J]. *NeuroRehabilitation*, 2015, 37(1):69-87. DOI:10.3233/NRE-151241.
- [27] Brownlee A, Palovcak M. The role of augmentative communication devices in the medical management of ALS[J]. *NeuroRehabilitation*, 2007, 22(6):445-450.
- [28] Lancioni GE, Simone IL, De Caro MF, et al. Assisting persons with advanced amyotrophic lateral sclerosis in their leisure engagement and communication needs with a basic technology-aided program[J]. *NeuroRehabilitation*, 2015, 36(3):355-365. DOI:10.3233/NRE-151224.
- [29] Lancioni GE, Singh NN, O'Reilly MF, et al. A technology-aided program to support leisure engagement and communication by a man with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Dev Neurorehabil*, 2012, 15(2):149-153. DOI:10.3109/17518423.2011.633572.
- [30] Lancioni GE, Singh NN, O'Reilly MF, et al. A basic technology-aided programme for leisure and communication of persons with advanced amyotrophic lateral sclerosis: performance and social rating[J]. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 2017, 12(2):145-152. DOI:10.3109/17483107.2015.1104561.
- [31] Lancioni GE, Singh NN, O'Reilly MF, et al. Technology-aided programs for assisting communication and leisure engagement of persons with amyotrophic lateral sclerosis: two single-case studies[J]. *Res Dev Disabil*, 2012, 33(5):1605-1614. DOI:10.1016/j.ridd.2012.03.028.
- [32] Londral A, Pinto A, Pinto S, et al. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(6):933-941. DOI:10.1002/mus.24659.
- [33] Spataro R, Ciriaco M, Manno C, et al. The eye-tracking computer device for communication in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(1):40-45. DOI:10.1111/ane.12214.
- [34] Caligari M, Godi M, Guglielmetti S, et al. Eye tracking communication devices in amyotrophic lateral sclerosis: impact on disability and quality of life[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2013, 14(7-8):546-552. DOI:10.3109/21678421.2013.803576.
- [35] Hwang CS, Weng HH, Wang LF, et al. An eye-tracking assistive device improves the quality of life for ALS patients and reduces the caregivers' burden[J]. *J Mot Behav*, 2014, 46(4):233-238. DOI:10.1080/00222895.2014.891970.
- [36] Soriani MH, Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Rev Neurol*, 2017, 173(5):288-299. DOI:10.1016/j.neurol.2017.03.031.
- [37] Ikegami S, Takano K, Kondo K, et al. A region-based two-step P300-based brain-computer interface for patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11):2305-2312. DOI:10.1016/j.clinph.2014.03.013.
- [38] McCane LM, Sellers EW, McFarland DJ, et al. Brain-computer interface (BCI) evaluation in people with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2014, 15(3-4):207-215. DOI:10.3109/21678421.2013.865750.
- [39] Hill NJ, Ricci E, Haider S, et al. A practical, intuitive brain-computer interface for communicating 'yes' or 'no' by listening[J]. *J Neural Eng*, 2014, 11(3):035003. DOI:10.1088/1741-2560/11/3/035003.
- [40] Vansteensel MJ, Pels EG, Bleichner MG, et al. Fully Implanted Brain-Computer Interface in a Locked-In Patient with ALS[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(21):2060-2066. DOI:10.1056/NEJMoa1608085.
- [41] Bedard ME, McKim DA. Daytime mouthpiece for continuous noninvasive ventilation in individuals with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Respir Care*, 2016, 61(10):1341-1348. DOI:10.4187/respcare.04309.
- [42] Pinto A, Almeida JP, Pinto S, et al. Home telemonitoring of non-invasive ventilation decreases healthcare utilisation in a prospective controlled trial of patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(11):1238-1242. DOI:10.1136/jnnp.2010.206680.

- [43] Piepers S, van den Berg JP, Kalmijn S, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature[J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2006, 7(4):195-200. DOI:10.1080/14660820500514974.
- [44] Gruis KL, Brown DL, Schoennemann A, et al. Predictors of noninvasive ventilation tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(6):808-811. DOI: 10.1002/mus.20415.
- [45] Park D, Lee GJ, Kim HY, et al. Different characteristics of ventilator application between tracheostomy- and noninvasive positive pressure ventilation patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Medicine*, 2017, 96(10):e6251. DOI:10.1097/MD.0000000000006251.
- [46] 唐文庆,张瑞娣,殷稚飞.体外膈肌起搏在膈肌功能障碍中的应用[J].*中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(11):871-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.11.016.
- [47] Scherer K, Bedlack RS. Diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis: a literature review[J]. *Muscle Nerve*, 2012, 46(1):1-8. DOI: 10.1002/mus.23419.
- [48] Mahajan KR, Bach JR, Saporito L, et al. Diaphragm pacing and non-invasive respiratory management of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease[J]. *Muscle Nerve*, 2012, 46(6):851-855. DOI: 10.1002/mus.23663.
- [49] McDermott CJ, Maguire C, Cooper CL, et al. Protocol for diaphragm pacing in patients with respiratory muscle weakness due to motor neurone disease (DiPALS): a randomised controlled trial[J]. *BMC Neurol*, 2012, 12:74. DOI:10.1186/1471-2377-12-74.
- [50] Tabor LC, Rosado KM, Robison R, et al. Respiratory training in an individual with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(10):819-823. DOI:10.1002/acn3.342.
- [51] Plowman EK, Watts SA, Tabor L, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(1):48-53. DOI:10.1002/mus.24990.
- [52] Ferreira GD, Costa AC, Plentz RD, et al. Respiratory training improved ventilatory function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis and lateral amyotrophic sclerosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Physiotherapy*, 2016, 102(3):221-228. DOI:10.1016/j.physio.2016.01.002.
- [53] Eidenberger M, Nowotny S. Inspiratory muscle training in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review[J]. *NeuroRehabilitation*, 2014, 35(3):349-361. DOI:10.3233/NRE-141148.
- [54] Kawai S, Tsukuda M, Mochimatsu I, et al. A study of the early stage of Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Dysphagia*, 2003, 18(1):1-8. DOI:10.1007/s00455-002-0074-3.
- [55] Paganoni S, Deng J, Jaffa M, et al. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44(1):20-24. DOI: 10.1002/mus.22114.
- [56] Braun MM, Osecheck M, Joyce NC. Nutrition assessment and management in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2012, 23(4):751-771. DOI:10.1016/j.pmr.2012.08.006.
- [57] Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nutr Clin Pract*, 2013, 28(3):392-399. DOI: 10.1177/0884533613476554.
- [58] Thornton FJ, Fotheringham T, Alexander M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision--endoscopic or radiologic gastrostomy[J]. *Radiology*, 2002, 224(3):713-717. DOI: 10.1148/radiol.2243010909.
- [59] Abdelnour-Mallet M, Verschueren A, Guy N, et al. Safety of home parenteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a French national survey[J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2011, 12(3):178-184. DOI:10.3109/17482968.2010.531741.
- [60] Verschueren A, Monnier A, Attarian S, et al. Enteral and parenteral nutrition in the later stages of ALS: an observational study [J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10(1):42-46. DOI: 10.1080/17482960802267480.
- [61] Mayadev AS, Weiss MD, Distad BJ, et al. The amyotrophic lateral sclerosis center: a model of multidisciplinary management[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2008, 19(3):619-631, xi. DOI:10.1016/j.pmr.2008.04.004.
- [62] Van Groenestijn AC, Kruitwagen-van Reenen ET, Visser-Meily JM, et al. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14(1):107. DOI:10.1186/s12955-016-0507-6.
- [63] 郑嘉璇,陈伟观,沈光宇.音乐疗法在神经系统疾病康复中的研究进展[J].*中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(2):154-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.02.021
- [64] Raglio A, Giovanazzi E, Pain D, et al. Active music therapy approach in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized-controlled trial[J]. *Int J Rehabil Res*, 2016, 39(4):365-367. DOI: 10.1097/MRR.000000000000187.
- [65] Van Groenestijn AC, Schroder CD, Visser-Meily JM, et al. Cognitive behavioural therapy and quality of life in psychologically distressed patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers: Results of a prematurely stopped randomized controlled trial[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2015, 16(5-6):309-315. DOI: 10.3109/21678421.2015.1038276.
- [66] Van Groenestijn AC, van de Port IG, Schroder CD, et al. Effects of aerobic exercise therapy and cognitive behavioural therapy on functioning and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis: protocol of the FACTS-2-ALS trial[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11:70. DOI:10.1186/1471-2377-11-70.
- [67] 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): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2009, 73(15):1227-1233. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181bc01a4.
- [68] Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS[J]. *Neurology*, 2005, 65(8):1264-1267. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180717.29273.12.
- [69] 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]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(9):1258-1261. DOI:10.1136/jnnp.74.9.1258.
- [70] Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Mesenchymal stem cells: a potential therapeutic approach for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:3675627. DOI:10.1155/2019/3675627.

(修回日期:2020-03-21)

(本文编辑:汪 玲)