

Thinking About
ALS
Exploration



文献阅读组

渐冻症（ALS）志愿研究进展与思考

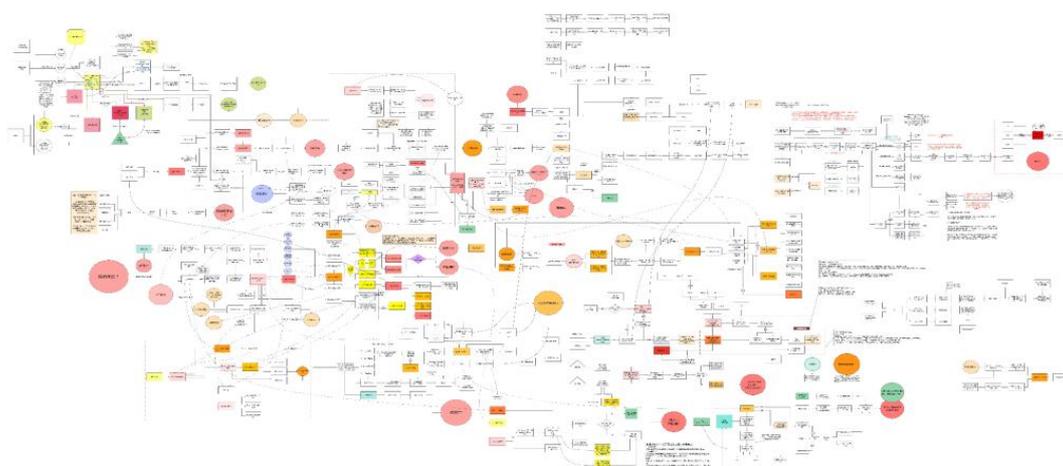
(Phase I: 2024-08 — 2025-03; Phase II: 2025-04 — 2025-09)

1. 渐冻症（ALS）机制与治疗策略的探索

Abstract: 本文简述了肌萎缩侧索硬化症（ALS，即渐冻症）的潜在靶点、治疗策略、评价量表与生物标志物、科研范式以及启发性思考。

1.1 潜在靶点：ALS 机制知识图谱与核心事件筛选

蔡总科研团队整理出超过 **60,000** 个“**实体事件**”即生物过程，如“TDP-43 磷酸化”“慢性炎症”及其因果关系，构建了覆盖 ALS 机制的全面知识图谱。在此基础上，团队进一步筛选出 **700** 个“**核心事件**”，这些事件是在 ALS 病理中反高频发生或起关键驱动作用的生物过程（如 TDP-43 异常、SOD1 突变、氧化应激等）。然而基于该图谱识别可成药的潜在靶点仍面临重大挑战。（来源：[ALS 机制图谱看不懂？用“工厂故事”帮你读懂渐冻症](#)）



1.2 治疗策略：ALS 治疗策略的发展与局限

肌萎缩侧索硬化症（渐冻症）的治疗策略正处于快速发展阶段。目前的核心治疗策略主要包括：利用小分子药物抑制异常蛋白聚集、调控神经炎症通路以减轻神经元损伤、通过抗氧化疗法保护线粒体功能，以及采用基因疗法和干细胞治疗等新兴手段。然而，上述各类策略及其对应的药物与疗法，在临床应用中均存在各自的优势与局限性。（来源：[Amyotrophic Lateral Sclerosis: Insights and New Prospects in Disease Pathophysiology, Biomarkers and Therapies\(2024\)](#)）。

heterogeneity, complicating stem cell transplantation. The advantages and disadvantages of various therapeutic approaches are listed in Table 2.

Table 2. Main advantages and limitations of the different therapeutic approaches in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Therapy	Advantages	Disadvantages/Limitations	References
Small Molecules	Molecular tweezers—CLR01	Reduces the aggregation of SOD1 in the spinal cord of mouse models.	Did not improve the motor function of the mice. [108]
	Epigallocatechingallate (EGCG)	Significant delay in the onset of symptoms and prolonged survival in ALS mice.	[110]
	Pyrazolone derivatives	Improved motor function and extended survival in ALS mouse models.	Extensive testing in ALS models is still required for therapeutic efficacy. [111]
	Lipoamide	Modulates stress granule proteins such as FUS and TDP-43.	[112]
Microglial Activation Inhibitors	Diphenyl diselenide (DPDS)	Suppresses microglial activation by inhibiting the NLRP3 inflammasome and the I κ B/NF- κ B pathways.	[113]
	Nitroalkene Benzoxo Acid Derivative (BANNA)	Reduced reactive microglia and prolonged survival in SOD1G93A mice.	[114]
	RIPK1—SAR445820	Reduces microglial inflammation.	Understanding the regulation and release of microglial-associated inhibitors is crucial for assessing therapeutic potential. [115]
	CSF1R kinase inhibitor, BLZ945	Depletes microglia and enhances remyelination in the cortex and striatum in mice.	[116,117]
	GW2580	Reduces microglial proliferation and slows disease progression.	[118]
Antioxidant Therapies and Mitochondrial Protection	Drugs—mainitih, Ibadifant, and NP001	Target microglia by inhibiting the production of molecules that play a crucial role in the inflammatory response.	[119]
	Vitamin E	Delays the onset of disease in the SOD1 mutant mouse model. Enhances the systemic antioxidant defense mechanisms in patients with ALS. Reduced risk of mortality in ALS patients.	[121–123]
	Plant pigments—astaxanthin and lycopene	Antioxidant properties.	Need for more studies due to the limited availability of results, which are often contradictory, inconclusive, or statistically insignificant. [124]
	Carotenoids	Prevent ALS and/or delay its onset. Therapeutic molecule for treating neuroinflammation and apoptosis in ALS patients.	[125,126]

Therapy	Advantages	Disadvantages/Limitations	References
Antioxidant Therapies and Mitochondrial Protection	Flavonoids—Fisetin, and quercetin	Improves motor deficits and reduces ROS levels. Inhibits SOD1 aggregation and enhances stability.	[127–129]
	Salvianolic acid A, 7,8-dihydroxyflavone	Inhibits SOD1 aggregation and enhances stability.	[129]
	Curcumin	Reduces oxidative stress, inflammation, and protein aggregation.	Need for more studies due to the limited availability of results, which are often contradictory, inconclusive, or statistically insignificant. [130–133]
	Resveratrol	Upregulates sirtuin 1 (SIRT1), delays ALS onset, and enhances motor neuron survival.	[134,135]
	Coenzyme Q10	Extends survival in ALS mice and increases brain mitochondrial levels.	[136–138]
	Melatonin	Delayed disease progression and improved survival rates in the SOD1G93A transgenic mouse model.	[111,139]
Gene Therapy	AAV-mediated siRNA delivery	Reduced SOD1 levels in ALS.	Challenges such as in vivo instability, siRNA specificity, and potential toxicity remain for RNAi-based gene therapy. [141–144]
	Antisense oligonucleotides (ASOs)	Slowed disease progression in animal models.	[48]
	CRISPR-Cas9	Prevented disease progression in SOD1 mice using AAV-SaCas9-sgRNA. Improved life expectancy by 54.6%.	Ethical and safety concerns. [145,149]
	MSC-SOD1G93A mice model	Delay in motor neuron degeneration, improved motor function, and extended lifespan.	Limited migration into CNS. [152]
Stem Cell-based Therapies	Autologous bone marrow MSCs	Linear decline in FVC and ALSFRS-R score was noted.	Absence of control group and small sample size. [155]
	Autologous BM-MSCs	Showed temporary improvements in ALSFRS-R score with good safety profiles.	Limited sample size and the heterogeneity of individual disease progression. [157]
	NurOwn [®] autologous MSCs	Safe, increase of neurotrophic factors.	The trial did not meet its primary outcome. [158]

5. Conclusions and Prospects

ALS remains a damaging neurodegenerative disorder with significant clinical and therapeutic challenges. This review has provided a comprehensive overview of ALS, highlighting its epidemiology, pathology, and clinical symptoms. The necessity of developing effective therapies is underscored by the progressive and fatal nature of the disease, necessitating a deep understanding of its complex pathophysiology. The pathophysiology of ALS involves a confluence of molecular mechanisms, including protein aggregation, neuroinflammation, oxidative stress, and excitotoxicity. These interconnected pathways contribute to motor neuron degeneration and the progressive loss of muscle function.

1.3 评价量表与生物标志物：ALSFERS-R & 生物标志物 NfL:

1.3.1 ALSFRS-R:

该量表最初于 1996 年由美国麻省总医院 (MGH) 等机构的神经科学研究团队开发并推广，随后逐步完善，并获得世界神经病学联合会 (WFN) 和国际肌萎缩侧索硬化症协会 (International Alliance of ALS/MND Associations) 等组织的认可与推荐，广泛应用于临床研究、指南制定及教育材料中。目前，并无单一组织、协会或个人完全负责其更新与版权管理，其维护更多依赖于学术界的共识与协作。

尽管 ALSFRS-R 量表被广泛采用，但其应用中也逐渐显现出一些局限性。例如，在 2024 年 ALS 峰会中提出的 ROADS (Rasch-Built 总体肌萎缩侧索硬化症残疾量表) 与 ALSFRS-R 的直接比较表明，ROADS 可能对 ALS 病情变化更为敏感 (来源: [The ALSFRS-R Summit: a global call to action on the use of the ALSFRS-R in ALS clinical trial](#))。此外，樊东升医生早在 2021 年就指出，ALSFERS-R 评分存在敏感性不足的问题——患者实际感受到的病情变化往往无法充分体现于评分之中 (来源: https://mp.weixin.qq.com/s/kxPe7HvzQWM9-JADG9_VLA)。

尽管如此，截至目前，ALSFERS-R 仍是监管机构评价 ALS 治疗效果的主要临床终点指标。

1.3.2 NfL: 早在 20 世纪 80 年代，研究者已成功识别出神经丝蛋白的多个亚基，包括轻链 (NfL)、中链 (NfM) 和重链 (NfH)。在早期，因技术所限，NfL 的检测主要依赖于脑脊液 (CSF) 样本。直至 2010 年左右，随着单分子阵列 (Simoa) 等超灵敏检测技术的问世，才实现了对血液中极低浓度 NfL 的精确测量。2023 年 4 月，美国食品药品监督管理局 (FDA) 作出了一项具有里程碑意义的决定：加速批准基

于降低血液 NfL 水平这一替代终点的 ALS 治疗药物 Tofersen, 用于治疗 SOD1 基因突变的肌萎缩侧索硬化症。此举标志着 NfL 首次作为生物标志物支持创新药物的加速批准, 目前该指标已被多项在研药物与疗法纳入疗效评估体系。

当前正在开发的 ALS 生物标志物主要包括基于血液和脑脊液的“湿”生物标志物 (如 NfL、NfH、IL-6 等)、影像学生物标志物 (如 MRI 与 PET), 以及神经生理学测量指标。然而, 由于 ALS 疾病机制高度复杂, 目前尚无任何一种单一生物标志物能够全面满足诊断、分型、预后及药效评价等多方面需求, 以完全支持新疗法的成功开发。这也解释了为何部分患者即使 NfL 水平较低甚至为个位数, 病情仍持续进展。因此, 未来很可能需要根据具体的临床应用场景, 整合多种类型的生物标志物, 以形成更全面、准确的评估体系。(来源: 发表在 Nature 上的论文《[Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: current status and future prospects](#)》)。

1.4 科研范式: 神经退行性疾病研究的局限与新路径探索

当前, 全球范围内越来越多的学者、专家与企业正积极投身于攻克以渐冻症为代表的神经系统疾病的研发工作。在这一背景下, 我国牵头推动延缓阿尔茨海默症发病年龄战略的蒲慕明院士 (中国科学院院士、美国国家科学院外籍院士、神经科学研究所所长) 指出, 据其统计, 自 1970 年至 2024 年间, 约四分之一的诺贝尔生理学或医学奖授予了欧美神经科学家, 然而即便如此, 比神经退行性疾病更为普遍的神经/精神类疾病至今仍缺乏有效治疗方案。这一现实反映出当前科研范式存在局限, 亟需探索新的研究路径以实现根本性突破。(来源: 蒲院士: [欧美科研范式有问题, 我们要走新路](#))。

1.4.1 启发思考:

渐冻症 (ALS) 不仅病理机制复杂, 其产业链条更涉及患者、医院、行业协会、科研组织等多个主体, 存在样本量少、研究资金需求巨大等现实挑战, 无法依靠任何单一的个人或机构独立解决。然而, 比科研经费和样本更根本的, 可能是我们的认知与提问方式: 我们是否尚未提出那个最根本的“正确问题”? 是否尚未直面“彻底攻克渐冻症”——而不只是延缓病情——这一目标本身?

我们都明白, 有效解决问题的前提, 是提出真正切中要害的问题。在渐冻症群体中, 许多病友“久病成医”, 积累了甚至超过一般从业者的专业知识。在此抛砖引玉, 提出以下几方面问题, 期待引发更多深入讨论与系统性思考:

1.4.1.1 治疗标准问题:

所谓“攻克”渐冻症, 应依据怎样的标准? 延缓疾病进展又应如何衡量? 是否仍完全依赖目前发现存在瑕疵的 ALSFRS-R 量表和 NfL 等生物标志物? 我们是否需要或者如何建立更敏感、更全面且更具预测性的新评估体系?

1.4.1.2 病理靶点问题:

攻克渐冻症, 关键在于当前已发现的某个单一靶点? 还是多个靶点的组合干预? 或者它源于我们尚未发现的全新机制? 更进一步说, “靶点”这一思路本身, 是否在某种程度上限制了我们的认知与突破?

1.4.1.3 治疗药物问题：

现有药物针对哪些病理靶点环节？又忽略了哪些潜在影响因素？最终攻克渐冻症是否必须依靠药物？

1.4.1.4 临床试验问题：

目前的临床观测项目是否足够全面？参与试验的患者是否同时接受了其他干预方式，这些因素是否被全面的记录与分析？观测周期是否合理？试验结束之后是否具备长期追踪机制？在出具统计性临床报告之前，能否加强针对个体疗效差异进行全面深入的分析？

Version: Phase I

Last updated: 2025-09-08

Author/Contributors: Icebreaker Volunteers

2. 渐冻症（ALS）研究的启发性思考与未来方向

Abstract: 本文概述了渐冻症（ALS）的确诊、疗愈与逆转标准，生物标志物的应用现状，以及在研药物的多元治疗策略与未来方向。

2.1 患者确诊标准：以正规医院与权威专家诊断为主，参考《2022 中国专家共识》确立西医标准

由于渐冻症的复杂性，目前正规医院主要通过排除法进行确诊，许多患者在病情严重时仍无法确诊，导致一些患者在确诊后几个月内去世。因此，我们希望患者能够通过正规医院，尤其是知名医院和专家进行确诊，以减少不必要的争端。西医所称的渐冻症与中医所称的“渐冻症”存在不同的理解，这种争论源于定义的不同。从学术研究的角度来看，确诊标准应参考《肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识 2022》（链接：[点击查看](#)），毕竟目前对渐冻症的定义仍以西医的标准为主。

2.2 患者疗愈标准：以 ALSFRS-R 及生存时间为主要指标，结合 CAFS、ROADS 和患者感受

学院派中医在《中医病证诊断疗效标准（2024 版）》中定义了“痿病”的诊断依据和疗效评定，而各大西药厂商的评价标准也各不相同。对于 ALS（渐冻症），常用的结果衡量指标包括生存时间、功能评分量表（ALSFRS-R）、功能与生存综合评估（CAFS）以及 Rasch 构建的全面 ALS 残疾量表（ROADS）等。目前，生存时间和功能评分量表（ALSFRS-R）是最常用的衡量指标（详见美国政府主导的论文《Considerations for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Clinical Trial Design》，[链接：点击查看](#)）。评估药物或疗法的有效性通常通过观察在评价时间段（一般为 3、6、9 或 12 个月）内主要终点指标的变化来判断。当前的生物标志物评估（如神经轻丝链蛋白 NfL 等）在大部分药物实验中仍属于次要终点指标，NfL 的关注主要随着 Sod1 基因药物 Toferson 的出现而增加。因此，建议将功能评分量表（ALSFRS-R）作为基本依据（可在群文件中查看，该量表根据患者的多个方面进行综合评价），同时也考虑患者的其他感受。

2.3 患者逆转标准：遵循国际定义，要求功能持续改善且无伴随恶化

国际上对 ALS 症状逆转的定义是满足以下任一条件：ALS 功能评定量表（ALSFRS-R）至少增加 4 分，并持续至少 6 个月；手动肌肉测试的力量有显著的客观改善；步态显著改善（例如，从坐轮椅改善为能够长距离行走）；或其他日常生活活动的改善及 EMG 去神经支配的解决。尽管患者只需在一项措施上有所改善，但在其他措施上不能出现恶化。如果患者的改善是突然的（即与逐渐的神经再支配不一致），或在随访期间没有持续改善，则将其排除在外（详见文献《Genetic Associations With an Amyotrophic Lateral Sclerosis Reversal Phenotype》，[链接：点击查看](#)）。因此，为了避免争论，建议暂时认可此标准。

2.4 生物标志物标准：整合血液/CSF、影像学和神经生理学指标，多模式联合应用

生物标志物是指能够用于诊断、衡量疾病发展和评估药物性能的生物指标，潜在的可靠标记物可能揭示药物的靶向性和疗效。目前，正在开发的 ALS 生物标志物包括基于血液和脑脊液（CSF）的“湿”生物标志物（如 NfL、NfH 和 IL-2 等）、成像（MRI 和 PET）生物标志物，以及应用神经生理学的测量。鉴于 ALS 的复杂性，目前尚无单一的生物标志物模式能够全面满足所有诊断、分类、预后和药效学要求，从而支持新疗法的成功开发。这也解释了为何部分患者的 NfL 数值很低甚至个位数，但病情仍在恶化。因此，未来可能需要根据具体临床要求整合不同的生物标志物模式（详见发表在 Nature 上的论文《Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: current status and future prospects》，[链接：点击查看](#)）。

2.5 在研药物的治疗策略标准：涵盖小分子抑制、炎症调控、抗氧化保护、基因与干细胞疗法

已上市或在研的西药和疗法采用的关键治疗策略各有优缺点，包括：小分子抑制蛋白质聚集：如 InFlectis BioScience 的 IFB-088 和广州喜鹊医药的硝酮嗪；调节神经炎症以减少神经元损伤：如 masitinib（马西替尼）、MN-166（异丁司特）和 NP001；抗氧化疗法与线粒体保护：如 Relyvrio（Amx0035，已下市）和 Pridopidine（普替尼）；基因治疗：如 Toferson 采用反义寡核苷酸（ASO）治疗 SOD1 基因。基于干细胞的神经保护和再生疗法：如伦迈托赛（lenzumestrocel, NurOwn）；行业内人士对各种治疗方法的优缺点较为清楚，药物研发厂家也在趋利避害地综合解决问题。患者应避免被部分信息夸大某些药物的作用而误导，关注药物实验结果的进展（[详见链接：点击查看](#)）。

Version: Phase II

Last updated: 2025-09-08

Author/Contributors: Icebreaker Volunteers



文献阅读组

相信相信的力量

Believe in the power of belief