

环境因素与肌萎缩侧索硬化相关性的研究进展

张冬梅 丰宏林

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 丰宏林, Email: fenghonglin186@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.011

【摘要】 肌萎缩侧索硬化是一种常见的致死性神经系统退行性疾病,可分为家族型肌萎缩侧索硬化和散发型肌萎缩侧索硬化。多项研究表明,许多环境和遗传风险因素共同导致了散发型肌萎缩侧索硬化的发生。我国对遗传因素的研究处于起步阶段,且对环境因素的研究相对不足,需要进一步明确。现将对与肌萎缩侧索硬化相关的环境风险因素的作用及机制进行综述。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化; 环境因素; 发病机制; 氧化应激; 综述

Research progress on the relationship between environmental factors and amyotrophic lateral sclerosis

Zhang Dongmei, Feng Honglin

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Feng Honglin, Email: fenghonglin186@sina.com

【Abstract】 Amyotrophic lateral sclerosis is a common and fatal neurodegenerative diseases, which can be divided into familial amyotrophic lateral sclerosis and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Several studies have shown that a combination of environmental and genetic risk factors contribute to sporadic amyotrophic lateral sclerosis. The research on genetic factors is in the initial stage in China, and the research on environmental factors is relatively insufficient, which needs to be further clarified. The role and mechanism of environmental risk factors associated with amyotrophic lateral sclerosis are reviewed.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Environmental factors; Pathogenesis; Oxidative stress; Review

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)又称为“渐冻症”或“卢伽雷病”,是运动神经元病中最常见的一种类型,也是最常见的进行性和致死性神经系统退行性疾病。该病起病缓慢,成人发病,以同时累及上、下运动神经元病变为特征,导致患者延髓支配肌、四肢、躯干、胸腹部肌肉的进行性萎缩和无力。

根据其发病和遗传特点可将ALS分为家族型肌萎缩侧索硬化(familial amyotrophic lateral sclerosis, fALS)和散发型肌萎缩侧索硬化(sporadic amyotrophic lateral sclerosis, sALS)。fALS占有病例的5%~10%,其余90%~95%的病例为sALS^[1]。fALS与特异性基因突变相关,已被报道的ALS主要相关致病基因包括超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase type 1, SOD1)基因、肉瘤融合蛋白基因(FUS)、TAR-DNA结合蛋白基因(TARDBP)、TAR-DNA/RNA结合蛋白43基因(TDP-43)、视神经病变诱变反应蛋白基因(OPTN)、TANK结合激酶1基因

(TBK1)、C9orf72基因等^[2]。sALS的发生可能是环境和遗传因素相互作用产生的结果。

ALS的病因及发病机制尚未完全阐明。流行病学研究表明,ALS相关的危险因素包括饮食、头部外伤、饮酒、重金属、农药、杀虫剂等^[3]。ALS可能相关的致病机制包括氧化应激、RNA加工异常、SOD1基因突变、细胞兴奋性毒性、线粒体功能障碍、细胞凋亡、生长因子异常、细胞骨架排列紊乱、炎症反应等^[4]。其中氧化应激机制被认为是与ALS相关的主要致病机制。研究表明,以上众多机制之间可能存在协同作用或因果关系,说明ALS发病机制可能受多因素共同作用或影响。

广泛的科学共识认为,环境因素和遗传因素共同作用,导致了ALS中遗传易感性个体发病和疾病进展^[5]。因此,环境因素在ALS的病因及发病机制中的作用越来越受到重视,探讨不同环境因素对ALS的保护或有害作用及机制,对于开发针对ALS患者的新的预防、诊断和治疗方法是至关重要的一

步。现对与ALS相关的环境因素的国内外研究进行综述,在不否定遗传和基因的作用下,特别关注支持环境因素在ALS中的作用。

一、环境污染物

环境污染物对人体神经系统的作用越来越受到重视。尽管有证据表明各种环境因素在疾病病因学中起着作用,但还没有确定它们与ALS之间的明确关系。

1. 铅、汞等重金属:重金属是指相对密度 $>4.5\text{g/cm}^3$ 的金属。自19世纪中叶以来,全球范围内的重金属排放量不断增加,在空气、土壤、水等环境中广泛存在。研究报道与ALS相关的重金属包括铅、锰、汞、铬等。其中,铅是研究最多的重金属,是已知的ALS危险因素^[5],但对于铅暴露与ALS之间关系的研究结果是不一致的。在最近的一项研究中,Meng等^[6]研究表明铅暴露与ALS的风险呈正相关关系。然而,一项动物实验研究表明暴露于低剂量铅的SOD1-G93A小鼠的存活时间显著延长,这可能是通过增加血管内皮生长因子的表达而介导的^[7]。Kamel等^[8]研究表明与调节铅暴露的易感性相关的因素与ALS发病风险相关,如氨基乙酰丙酸脱水酶和维生素D受体基因的多态性。

急性慢性汞中毒都可产生ALS样综合征,关于汞中毒与ALS之间关系的研究存在矛盾观点,但大多数研究显示汞暴露与ALS发病之间有正相关关系。在最近的一篇病例报道中,Portaro等^[9]提出某种形式的sALS可能是由于食物摄入后的汞积累所致。Johnson和Atchison^[10]发现暴露于汞的ALS转基因小鼠的发病时间明显缩短,支持环境因素和遗传易感性在ALS中起共同作用。

多项研究发现汞暴露导致运动神经元功能障碍的可能机制包括:破坏 Ca^{2+} 稳态、诱导谷氨酸的兴奋性毒性、导致自由基积累参与氧化应激、减少谷胱甘肽含量、增加线粒体损伤、抑制核因子 κB 通路等^[11-12]。此外,铅、镉和汞等还可通过耗尽细胞的抗氧化剂,主要是含有硫醇的抗氧化剂和酶参与氧化应激^[13]。这些研究结果提示,今后在诸如ALS等神经退行性疾病中可进行适当的毒理学筛查,以确定重金属在疾病发病机制中的作用,并且可试用螯合剂作为一种可能的附加治疗方法^[9],为ALS的诊断及治疗提供新的方向。

2. 农药:农药包括杀虫剂、除草剂、除菌剂等,其中有机磷农药(organo-phosphates, OP)是应用较为广泛的一种化合物。农药渗透入人体的途径包括口

服、皮肤、吸入等。研究发现,暴露于高剂量的OP可导致有机磷引起的迟发性神经病变/神经毒性,出现类似于ALS的病变表现。此外,OP引起的神经系统慢性病变还表现为认知功能障碍,而研究发现大约30%的ALS患者会出现认知功能障碍^[14],也提示OP可能在ALS中起一定作用。

对氧磷酶(paraoxonase, PON)是一种可以水解OP的酶,在机体内起抗氧化作用,PON基因突变与sALS和fALS均存在关联^[15]。在人体内PON基因家族中,PON1是研究最深入的基因,Slowik等^[16]的研究表明PON1突变可能通过减少农药水解和促进氧化应激而导致ALS的发生。

3. 甲醛:在关于其他化学物质与ALS关系的研究中,Weisskopf等^[17]评估了经常接触包括石棉、煤焦油、染料、甲醛等11种不同的化学物质以及X线与ALS死亡率之间的关系。他们发现甲醛的暴露与ALS之间有明显相关性,并且描述了甲醛暴露年数与ALS发展风险的强剂量反应关系^[17]。体外实验表明,甲醛可引起线粒体紊乱、降低SOD1活性,从而增强氧化应激反应,导致神经元变性^[18]。而个体间对甲醛的易感性被认为是由编码PON和细胞色素P450的基因变异导致的^[19],这也支持了环境因素和遗传因素对遗传易感性个体发病起到共同作用。

4. β -N-甲基-L-丙氨酸(β -N-methylamino-L-alanine, BMAA):蓝藻细菌是一种广泛分布于自然界的单细胞原核生物,BMAA是由蓝藻细菌产生的一种非蛋白质氨基酸。蓝藻细菌及BMAA与人类的潜在接触途径包括气溶胶化、皮肤接触、饮食接触等^[20]。已有相关文献记录并阐明BMAA与一些sALS相关的证据及可能的发病机制^[21]。据报道,在法国、日本等地,蓝藻水华爆发时ALS的患病率有显著增高。关岛、法国南部和马里兰州的ALS发病率增加与BMAA暴露有关^[22]。

Cox等^[23]在饮食长期暴露于BMAA的ALS/帕金森病痴呆综合征患者的大脑中发现,神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)和 β -淀粉样蛋白沉积物形成,说明长期暴露于BMAA可以触发易感个体的神经退行性变。此外,他们还通过动物实验发现增加饮食中丝氨酸的含量可以降低NFT的密度,从而降低ALS的风险^[23],这为ALS的治疗提供了新的研究方向。Powers等^[22]报道了暴露于BMAA使SOD1-G93R斑马鱼的胚胎神经长度减少,并导致成年SOD1-G93R斑马鱼的游泳能力减弱和运动疲劳性增强,这些研究都支持了BMAA是ALS

环境诱因的观点。BMAA对神经元的毒性作用表现为直接激活门冬氨酸受体、诱导氧化应激、消耗谷胱甘肽,作为一种非蛋白质氨基酸,BMAA也可能引起神经元内蛋白质错误折叠,这是神经变性的标志^[20]。

二、电磁场

通信系统的发展使人们开始关注电磁场与神经系统疾病的关系。关于电磁场与ALS之间关系的研究结果是矛盾的。先前的一些研究表明,职业性电磁场暴露与ALS风险之间存在正相关关系^[24],但少数研究没有证实这种相关性^[25-26]。Poullietier等^[27]将SOD1-G93A小鼠暴露于两种不同磁通量密度(100 mT和1 000 mT)的50 Hz磁场中,通过监测小鼠平均体重、运动功能和生存期对ALS的发展进行评分,实验结果表明电磁场暴露与ALS之间没有显著关系,但这并不排除工作场所的电击对ALS发生中的作用。

研究发现,体外暴露于极低频电磁波中使细胞产生大量活性氧^[28],此外,Stopczyk等^[29]发现电磁辐射作用于人的血小板悬液能使SOD的活性下降,引起体内自由基清除障碍,并对DNA分子造成损害,这些研究结果提示了电磁场可能通过诱导氧化应激参与ALS发病。但由于动物模型对应于fALS而不是sALS,所以电磁场与ALS之间的关系需要更多流行病学证据及动物实验进一步证实和明确。

三、病毒、细菌、真菌感染

一些文献提出,与其他感染性神经系统疾病类似,ALS也可能是由于感染性微生物引起或触发的神经系统疾病^[30]。此外,某一特定个体的遗传背景也会影响其对微生物感染的易感性^[31]。虽然支持微生物参与ALS的证据还不是很确凿,但这是一个值得进一步研究的方向和领域,可能有助于在未来更好地了解这种疾病。

1. 病毒感染:既往在与ALS相关的病毒感染方面被广泛研究的是表现出神经毒性的病毒,如肠道病毒(脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、艾柯病毒、肠道病毒-A71和肠道病毒-D68)^[32]、逆转录病毒和疱疹病毒^[33]等。人类反转录病毒人类免疫缺陷病毒(HIV-1)和人类T淋巴细胞白血病病毒I型(HTLV-1)均可引起类似ALS的综合征^[34-35]。在一些情况下,抗反转录病毒的治疗可缓解类ALS症状^[36]。既往的研究强调了人类内源性反转录病毒(human endogenous retroviruses, HERVs)在ALS中起到重要作用。最近,Li等^[37]报道了在ALS患者的大

脑皮层中发现了HERV-K RNA水平增高,HERV-K包膜蛋白在ALS患者的神经元中选择性表达,提示HERV-K表达可能参与了ALS的发病。这些研究的结果提示应用抑制HERV-K活性的抗反转录病毒药物可能会对ALS的治疗提供一定帮助。

研究表明,某些与病毒相关的基因传递系统可作为ALS的治疗靶点。Miller等^[38]发现带有腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)的siRNA基因可通过降低SOD1 mRNA水平而保护运动神经元,支持肌肉内注射编码AAV的小分子siRNA作为fALS疗法的可行性。Stoica等^[39]的研究发现AAV9处理的SOD1-G93A小鼠的SOD1 mRNA水平降低,脊髓神经元数量、神经炎症程度、肺功能、生存期等多项指标均有所改善,表明AAV9介导的RNA基因可治疗ALS。

病毒感染参与ALS的可能发病机制包括内质网应激通路、神经炎症反应、蛋白质错误折叠、线粒体功能障碍、氧化应激等^[40]。此外,病毒感染可能通过激活由于遗传易感性而已经丧失功能的途径来触发疾病,既往的研究忽略了此方面的关系,值得进一步研究和探索。

2. 细菌感染:已经报道的与ALS可能相关的细菌包括布鲁菌^[46]、副结核分枝杆菌亚种^[41]等。近年来,肠道微生物群与ALS的关系成为了研究热点。微生物群广泛参与了糖尿病、肥胖等多种疾病的病程。在神经系统退行性疾病中,有一些证据支持它在阿尔茨海默病和帕金森病中的潜在作用^[42]。Zhang等^[43]的研究表明SOD1-G93A小鼠存在肠道微生物异常,而经2%丁酸盐(一种天然细菌产品)处理的小鼠的异常肠上皮细胞显著减少,这种作用与SOD1突变蛋白的聚集减少相关。该研究的结果突出了肠道微生物在ALS中的作用,以及表明丁酸盐通过恢复ALS相关生态失调,可作为ALS的潜在治疗试剂^[43]。Fang等^[44]表明ALS患者的异常肠道微生物可通过上调或下调一氧化氮、 γ -氨基丁酸、短链脂肪酸和脂多糖的产生,从而参与ALS发病,反之,ALS也可加剧肠道微生物的不平衡,造成宿主健康的恶性循环。因此认为肠道微生物可以作为ALS的致病因素进一步研究,并可能由此提供一种新的潜在的治疗方法。

3. 真菌感染:Alonso等^[45]提出了ALS可能是由真菌感染引起的观点,最直接的证据是在ALS患者神经组织中发现了真菌酵母和菌丝结构,其中以念珠菌属、葡萄球菌属、木霉菌属、隐球菌属的作用最

为突出。此外, Varghese等^[46]在ALS患者脑脊液中检测到高水平的几丁质酶,该酶可破坏真菌细胞壁,提示了真菌感染参与ALS发病的可能。

研究人员提出环境暴露导致的机会性真菌感染可导致ALS发病,可能的作用机制包括DNA损伤、氧化应激等^[47]。某些真菌神经毒素可通过增加氨基酸的产生对神经元产生毒性作用。神经元分泌过多的谷氨酸是ALS的标志之一,并且由于谷氨酸受体的过度激活而导致运动神经元的破坏。谷氨酸也显著增加Cu/Zn-SOD1基因突变在fALS中的毒性作用。SOD1突变可能与环境真菌毒素协同作用,增强谷氨酸分泌诱导的神经毒性^[47]。真菌感染也可通过T淋巴细胞明显浸润参与ALS中的神经炎症反应而加速ALS发病^[48]。真菌感染还可引起神经元应激反应,阻断蛋白的核质转运,导致应激颗粒的形成和细胞死亡。

四、小结与展望

ALS被认为是一种具有环境和遗传危险因素的多因素疾病,是基因、环境、衰老和其他未知因素相互作用的最终结果。尽管有关环境因素与ALS关系的认识已经有了很大的提高,但一些关键问题仍需进一步被阐明,如环境因素影响疾病的常见形式、环境暴露的积累如何与遗传易感性共同作用导致ALS发病或进展、每种环境条件诱导运动神经元退化的准确机制(如表观遗传修饰、直接毒性)等。需应用流行病学、遗传学、动物模型和其他基本工具进一步评估ALS发病的环境危险因素及具体机制。这些研究方法无疑将增加对ALS的了解,也将为确定新的诊断和治疗策略提供新的机会。此外,对于ALS病因学中环境因素的了解,也可提示通过对生活方式的干预来预防或延缓疾病的进展。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章的构思与设计、文献收集、文献整理、撰写论文、文章的修订为张冬梅,文章的质量控制及审校为张冬梅、丰宏林

参 考 文 献

- [1] Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(6): 623-627. DOI: 10.1136/jnnp.2010.224501.
- [2] Nowicka N, Juranek J, Juranek JK, et al. Risk Factors and Emerging Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): E2616. DOI: 10.3390/ijms20112616.
- [3] Lian L, Liu MS, Cui LY, et al. Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Case-Control Study of ALS in China[J]. J Clin Neurosci, 2019, 66: 12-18. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.05.036.
- [4] Peters OM, Ghasemi M, Brown RH Jr. Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS[J]. J Clin Invest, 2015, 125(5): 1767-1779. DOI: 10.1172/JCI71601.
- [5] Fang F, Peters TL, Beard JD, et al. Blood Lead, Bone Turnover, and Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Am J Epidemiol, 2017, 186(9): 1057-1064. DOI: 10.1093/aje/kwx176.
- [6] Meng E, Mao Y, Yao Q, et al. Population-based study of environmental/occupational lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2020, 41(1): 35-40. DOI: 10.1007/s10072-019-04067-z.
- [7] Barbeito AG, Martinez-Palma L, Vargas MR, et al. Lead exposure stimulates VEGF expression in the spinal cord and extends survival in a mouse model of ALS[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(3): 574-580. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.11.007.
- [8] Kamel F, Umbach DM, Hu H, et al. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neurodegener Dis, 2005, 2(3/4): 195-201. DOI: 10.1159/000089625.
- [9] Portaro S, Naro A, Giorgianni R, et al. Heavy metal intoxication and amyotrophic lateral sclerosis: causal or casual relationship[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(2): 351-352. DOI: 10.1007/s40520-019-01177-8.
- [10] Johnson FO, Atchison WD. The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neurotoxicology, 2009, 30(5): 761-765. DOI: 10.1016/j.neuro.2009.07.010.
- [11] Bailey JM, Colón-Rodríguez A, Atchison WD. Evaluating a Gene-Environment Interaction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Methylmercury Exposure and Mutated SOD1[J]. Curr Environ Health Rep, 2017, 4(2): 200-207. DOI: 10.1007/s40572-017-0144-1.
- [12] Monnet-Tschudi F, Zurich MG, Boschat C, et al. Involvement of environmental mercury and lead in the etiology of neurodegenerative diseases[J]. Rev Environ Health, 2006, 21(2): 105-117. DOI: 10.1515/reveh.2006.21.2.105.
- [13] Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS[J]. Neurology, 2007, 69(15): 1508-1514. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277463.87361.8c.
- [14] Merwin SJ, Obis T, Nunez Y, et al. Organophosphate neurotoxicity to the voluntary motor system on the trail of environment-caused amyotrophic lateral sclerosis: the known, the misknown, and the unknown[J]. Arch Toxicol, 2017, 91(8): 2939-2952. DOI: 10.1007/s00204-016-1926-1.
- [15] Ticozzi N, Le Clerc AL, Keagle PJ, et al. Paraoxonase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Ann Neurol, 2010, 68(1): 102-107. DOI: 10.1002/ana.21993.
- [16] Slowik A, Tomik B, Wolkow PP, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and sporadic ALS[J]. Neurology, 2006, 67(5): 766-770. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219565.32247.11.
- [17] Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, et al. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(5): 558-561. DOI: 10.1136/jnnp.2008.156976.
- [18] Gurel A, Coskun O, Armutcu F, et al. Vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in frontal cortex and hippocampus: biochemical and histological studies[J]. J Chem Neuroanat, 2005, 29(3): 173-178. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2005.01.001.
- [19] Boccia S, Sayed-Tabatabaei FA, Persiani R, et al. Polymorphisms in metabolic genes, their combination and interaction with

- tobacco smoke and alcohol consumption and risk of gastric cancer: a case-control study in an Italian population[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 206. DOI: 10.1186/1471-2407-7-206.
- [20] Banack SA, Caller TA, Stommel EW. The cyanobacteria derived toxin Beta-N-methylamino-L-alanine and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Toxins (Basel)*, 2010, 2(12): 2837-2850. DOI: 10.3390/toxins2122837.
- [21] Caller TA, Chipman JW, Field NC, et al. Spatial analysis of amyotrophic lateral sclerosis in Northern New England, USA, 1997-2009 [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(2): 235-241. DOI: 10.1002/mus.23761.
- [22] Powers S, Kwok S, Lovejoy E, et al. Editor's Highlight: Embryonic Exposure to the Environmental Neurotoxin BMAA Negatively Impacts Early Neuronal Development and Progression of Neurodegeneration in the Sod1-G93R Zebrafish Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 157(1): 129-140. DOI: 10.1093/toxsci/kfx020.
- [23] Cox PA, Davis DA, Mash DC, et al. Dietary exposure to an environmental toxin triggers neurofibrillary tangles and amyloid deposits in the brain[J]. *Proc Biol Sci*, 2016, 283(1823). pii: 20152397. DOI: 10.1098/rspb.2015.2397.
- [24] Weisskopf MG, McCullough ML, Morozova N, et al. Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(12): 1146-1152. DOI: 10.1093/aje/kwi343.
- [25] Park RM, Schulte PA, Bowman JD, et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases[J]. *Am J Ind Med*, 2005, 48(1): 63-77. DOI: 10.1002/ajim.20178.
- [26] Zhou H, Chen G, Chen C, et al. Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48354. DOI: 10.1371/journal.pone.0048354.
- [27] Poulletier de Gannes F, Ruffié G, Taxile M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and extremely-low frequency (ELF) magnetic fields: a study in the SOD-1 transgenic mouse model[J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10(5/6): 370-373. DOI: 10.3109/17482960802320396.
- [28] Gray GC, Coate BD, Anderson CM, et al. The postwar hospitalization experience of U.S. veterans of the Persian Gulf War[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(20): 1505-1513. DOI: 10.1056/NEJM199611143352007.
- [29] Stopczyk D, Gnitecki W, Buczyński A, et al. Effect of electromagnetic field produced by mobile phones on the activity of superoxide dismutase (SOD-1) and the level of malonyldialdehyde (MDA)—in vitro study[J]. *Med Pr*, 2002, 53(4): 311-314.
- [30] De Chiara G, Marcocci ME, Sgarbanti R, et al. Infectious agents and neurodegeneration[J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 46(3): 614-638. DOI: 10.1007/s12035-012-8320-7.
- [31] Maskarinec SA, Johnson MD, Perfect JR. Genetic Susceptibility to Fungal Infections: What is in the Genes[J]. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2016, 3(2): 81-91. DOI: 10.1007/s40588-016-0037-3.
- [32] Xue YC, Feuer R, Cashman N, et al. Enteroviral Infection: The Forgotten Link to Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 63. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00063.
- [33] Cermelli C, Vinceti M, Beretti F, et al. Risk of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with seropositivity for herpesviruses and echovirus-7 [J]. *Eur J Epidemiol*, 2003, 18(2): 123-127. DOI: 10.1023/a: 1023067728557.
- [34] Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM)/tropical spastic paraparesis (TSP) with amyotrophic lateral sclerosis-like manifestations[J]. *J Neurovirol*, 2000, 6(6): 544-548. DOI: 10.3109/13550280009091955.
- [35] Verma A, Berger JR. ALS syndrome in patients with HIV-1 infection[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 240(1/2): 59-64. DOI: 10.1016/j.jns.2005.09.005.
- [36] MacGowan DJ, Scelsa SN, Waldron M. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy [J]. *Neurology*, 2001, 57(6): 1094-1097. DOI: 10.1212/wnl.57.6.1094.
- [37] Li W, Lee MH, Henderson L, et al. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307): 307ra153. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac8201.
- [38] Miller TM, Kaspar BK, Kops GJ, et al. Virus-delivered small RNA silencing sustains strength in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(5): 773-776. DOI: 10.1002/ana.20453.
- [39] Stoica L, Todeasa SH, Cabrera GT, et al. Adeno-associated virus-delivered artificial microRNA extends survival and delays paralysis in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(4): 687-700. DOI: 10.1002/ana.24618.
- [40] Celeste DB, Miller MS. Reviewing the evidence for viruses as environmental risk factors for ALS: A new perspective[J]. *Cytokine*, 2018, 108: 173-178. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.04.010.
- [41] Pierce ES. How did Lou Gehrig get Lou Gehrig's disease? *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in manure, soil, dirt, dust and grass and amyotrophic lateral sclerosis (motor neurone disease) clusters in football, rugby and soccer players[J]. *Med Hypotheses*, 2018, 119: 1-5. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.07.009.
- [42] Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, et al. The gut microbiome in human neurological disease: A review[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(3): 369-382. DOI: 10.1002/ana.24901.
- [43] Zhang YG, Wu S, Yi J, et al. Target Intestinal Microbiota to Alleviate Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(2): 322-336. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.12.014.
- [44] Fang X, Wang X, Yang S, et al. Evaluation of the Microbial Diversity in Amyotrophic Lateral Sclerosis Using High-Throughput Sequencing[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1479. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01479.
- [45] Alonso R, Pisa D, Fernández-Fernández AM, et al. Fungal infection in neural tissue of patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 108: 249-260. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.09.001.
- [46] Varghese AM, Sharma A, Mishra P, et al. Chitotriosidase - a putative biomarker for sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Proteomics*, 2013, 10(1): 19. DOI: 10.1186/1559-0275-10-19.
- [47] French PW, Ludowyke RI, Guillemin GJ. Fungal-contaminated grass and well water and sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(9): 1490-1493. DOI: 10.4103/1673-5374.255959.
- [48] Henkel JS, Beers DR, Wen S, et al. Regulatory T-lymphocytes mediate amyotrophic lateral sclerosis progression and survival[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(1): 64-79. DOI: 10.1002/emmm.201201544.

(收稿日期: 2020-01-03)

(本文编辑: 戚红丹)