·综述·

肌萎缩侧索硬化症的运动疗法研究进展*

雷雨¹ 黄啸¹

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种渐进性、致死性的神经退行性疾病,其特征表现为肌无力、痉挛、呼吸衰竭和沟通障碍等;也因肌肉逐渐萎缩无力,身体如同被缓慢冻住而俗称“渐冻人症”。ALS 患者因病参与社会活动受限制,平均生存期约 2—5 年,多数患者死于呼吸衰竭^[1,2]。近年来,ALS 的发病率呈逐年上升趋势。2015 年全世界 ALS 病例数量约 222801 例,预计到 2040 年至少增加至 376674 例,增长 69% 以上^[3],可见 ALS 对人类健康的危害性越来越大。

适度运动对促进和维持人体健康是非常必要的,且不同的运动形式、强度和时间所产生的锻炼效果也不一样。有氧运动可提高骨骼肌线粒体生物合成、酶的活性、氧化磷酸化的水平以及吸氧能力^[4]。力量训练可使肌纤维发生微损伤,随之引发机体启动基因转录,使肌肉发生收缩力和做功能力增强等有益的适应性反应^[5]。研究显示,患有心脑血管疾病、糖尿病等慢性病的患者经常从事适度运动,可以改善疾病状态以及提高生存质量^[6]。研究认为,ALS 患者适度运动可能同样有益^[7]。但由于 ALS 患者本身虚弱的体质,常伴有神经肌肉紊乱、易疲劳和心血管失调等并发症,医护人员担心运动可能使患者虚弱的身体更易受到损伤而加重病情,通常不推荐运动疗法,并且认为运动可能有害^[8]。然而,最近许多研究认为运动是一种有效的干预方式,不但有助于改善 ALS 患者机体状态,延缓疾病进程,且能减轻照顾者的负担^[7,9]。可见,运动对 ALS 的作用以及与其关系的相关研究结果并不一致。

因此,我们对 PubMed 和 CNKI 发表的运动与 ALS 相关文献资料进行了收集和整理。在 PubMed 数据库以“amyotrophic lateral sclerosis”为篇名,并以“exercise”为关键词检索,共搜索到相关文献 83 篇。以“肌萎缩侧索硬化症”为篇名和“运动”为关键词,在 CNKI 共检索到 53 篇文献。通过研读这些文献资料发现,国内关于运动与 ALS 的发生及其运动疗法的研究很少。在选择分析的基础上,排除重复或类似的研究,参考杂志的权威性和论文的被引次数,筛选提炼出 39 篇关于运动与 ALS 的发生以及 ALS 的运动疗法及其可能机

制的新近研究文献进行了综述。为进一步研究 ALS 的运动疗法提供参考。

1 运动与 ALS 的发生

目前 ALS 病因尚不完全清楚,大多数病例是散发性的,只有约 5%—10% 是家族遗传性的。研究认为 ALS 的发生可能与重金属、电磁场和电击、杀虫剂、 β -N-甲基氨基-L-丙氨酸、体力活动和体育运动等环境因素相关,最终因个体遗传易感基因和环境因素等多因素相互作用下而导致机体发生 ALS^[10-11]。大多数 ALS 发生在老年人,年龄可能也是重要的影响因素之一。因此,ALS 的发生与基因、年龄及环境因素等特定条件下的相互作用有关。然而,这些因素是如何相互作用而导致机体发生 ALS 的风险增加尚不清楚。众所周知,适度运动具有延缓衰老、改善肌肉功能以及防治某些慢性疾病等众多益处。那么,运动与 ALS 的关系如何呢?

自美国传奇棒球运动员卢·格里克和意大利足球运动员等职业运动员出现 ALS 病例以来,许多研究者试图阐明机体发生 ALS 的风险增加可能与运动相关^[12-14]。但他们的研究结果并不一致,不一致的原因可能与运动强度、时间和方式以及研究方法的严谨性和 ALS 患者的特质性有关。Gotkine 等^[15]研究显示,高强度运动训练的专业运动员发生 ALS 的风险增加。Visser 等^[16]对 487 例患者的父母与 1092 例对照组的父母进行对比,无论是父母死于心血管疾病的比率还是存活率,都与患者在闲暇时间的体力活动程度无关 ($P>0.05$)。Eaglehouse 等^[17]评价运动在 50—79 岁绝经后妇女中的作用。他们鉴定了 165 例 ALS 病例,其中对 161000 例以上的女性随访了 10 年,在研究中发现长期高强度运动的女性与发生 ALS 有显著正向关联 ($P<0.05$)。Fang 等^[18]对瑞典 2 万多例越野滑雪运动员的研究也有类似趋势,长距离越野滑雪高水平运动员发生 ALS 的风险更高,而业余滑雪者发生 ALS 的风险大大降低。由上可知,低强度的体育运动或一般体力活动与机体发生 ALS 的风险无关,而长期高强度的体育运动或过度的体力劳动可能会增加机体发生 ALS 的风险。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.02.025

*基金项目:国家自然科学基金项目(31470902);贵州省科学技术基金项目(黔科合基础[2016]1152);铜仁市科技计划项目(铜市科研[2017]34号)

1 铜仁学院大健康学院,贵州铜仁,554300

第一作者简介:雷雨,男,硕士,副教授;收稿日期:2018-07-26

然而,也有研究认为运动可以降低机体发生ALS的风险。Gallo等^[19]基于欧洲癌症和营养的前瞻性研究对ALS与体力活动的关联性进行了探讨,他们调查了472100例,其中包括219例死于ALS的患者。研究结果表明,体力活动与ALS死亡率呈弱的负相关,且具有显著性差异($P<0.05$),从事体力活动的人死于ALS的可能性要低33%。Pupillo等^[20]研究表明,体力活动与ALS之间存在负相关,可能对疾病有防护作用。最近许多研究进一步表明,运动并不是ALS的危险因素,遗传以及环境和生活方式等因素在疾病的发生中起着重要的作用^[21]。Lisle S等^[22]和Alberto等^[23]的研究表明,ALS患者有针对性的采用轻度至中度的运动治疗是有益的,且ALS患者的死亡率可能随着剧烈体力活动频率和/或持续时间的增加而增加。由上可知,适度运动具有防护机体发生ALS的作用;而遗传、环境以及生活方式的相互作用可能决定了ALS的发生。

上述表明,遗传因素及环境和生活方式因素的相互作用,在ALS的发生中起着关键作用;而长期高强度运动可能会增加机体发生ALS的风险,适度的身体活动却具有防护作用,且ALS患者进行特定的运动锻炼是有益的。近年来的研究表明,ALS患者严格执行运动训练计划,可以改善患者病情、提高生存质量^[20,23]。因此,进一步深入研究ALS的运动疗法具有重要的现实意义。

2 ALS的运动疗法

Clawson等^[24]研究评估了ALS患者参与运动的安全性以及耐受性,参与者被随机分为阻力、耐力和伸展运动组。研究显示,按指定的方案执行运动训练后,各组间疾病进展率没有差异,也没有导致ALS患者病情恶化,表明三种运动形式都是安全的。Sanjak等^[25]研究认为,6分钟步行试验(6 minute walk test, 6MWT)可作为评估ALS患者步行能力的一项有效性指标,也可为ALS患者的早期临床试验提供一种定量、简单和廉价的步行能力测量结果。此外,可以用肌萎缩侧索硬化症功能评定量表修订版(revised ALS functional rating scale, ALS-FRS-R)等量表监测ALS患者症状的进程和/或运动的益处^[26-27]。最近Braga等^[28]研究认为,通过远程监控ALS患者运动训练,也是可行和安全的。Majmudar等^[29]研究认为康复治疗对ALS患者的生活产生重大影响,其中运动疗法是重点。上述研究充分说明ALS患者适度运动是必需的、安全的和有益的,且ALS运动疗法的评价指标体系也是可行和有效的,这为进一步研究ALS的运动疗法提供了依据。

2.1 有氧运动疗法

有氧运动是指人体在氧供充分情况下进行的身体活动,具有增强体质、防治慢性疾病、调节心理和精神状态等作

用。van等^[30]随机将120例ALS患者分成常规护理有氧运动组、常规护理认知行为组和常规护理三组。常规护理有氧训练组的强度从心率储备(HRR)的50%逐渐增加到75%,训练时间从15min逐渐增加到30min,每周3次,共16周。结果显示ALS患者常规护理有氧运动组与对照组相比,其耗氧量峰值、腿部力量、循环炎症标志物和血清肌酸激酶、最大吸气和呼气均发生了有益改变,且患者抑郁程度降低,照顾者较为轻松。Lunetta等^[31]对60例ALS患者分成常规护理组和有氧运动训练组,研究显示严格监控的运动计划可以大大减少ALS患者肌肉功能的恶化以及显著降低患者肌肉退化进程。Braga等^[9]对48例ALS的研究证实,采取中等强度有氧运动是可行的,并可以改善患者心肺功能。研究者把48例ALS患者随机分为2组,一组进行有氧运动,运动强度由心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET)分级确定;另一组日常管理;每3个月用ALS-FRS-R和用力肺活量评定患者状况;与对照组相比,有氧运动组气体交换变量显著改善($P<0.05$),表明该研究由CPET定义的有氧运动计划是可行的。研究者依据ALS患者心肺功能调整有氧运动方案,每周进行2次有氧运动,训练内容包括日常活动、肢体放松、平衡练习和步态训练,结果显示有氧运动改善了ALS患者预后功能。由上可知,ALS患者进行中、低强度的有氧运动疗法是有益和安全可靠的,运动形式可多样化,可由CPET确定运动强度,应随着患者病程状况调整运动计划,以利于改善患者的健康状况和生存质量。

一项研究游泳训练是否可以改善肌萎缩侧索硬化症、骨骼肌能量代谢、氧化应激和线粒体胆固醇含量的研究结果显示,游泳训练延长了ALS小鼠的寿命,且内质网膜成分、氧化应激水平和线粒体功能发生了有益变化^[32]。这说明,游泳运动可能对ALS患者是有益的,但有待证实。此外推测,太极或易筋经等中国传统体育可能同样具有防护ALS的发生以及对ALS患者具有一定的治疗效果,尚有待研究。

上述实验并没有针对ALS患者不同形式有氧运动疗法的疗效进行比较研究,只是单一研究了各种有氧运动疗法的安全性,以及对ALS患者的有益作用。由于不同运动方式、强度和时间的特定ALS患者疗效存在差异。因此,有氧运动疗法疗效的比较研究是必要的,也是为患者制定相对有效的运动处方所必需。总之,有氧运动具有改善ALS患者的肌肉功能、延缓病情以及提高生存质量等有益作用。有氧运动疗法的运动方式可多样化;运动强度可由CPET来确定,心率宜控制在其心率储备的75%或以下;运动时间宜控制在每周2—5次,每次约20—30min。此外,应依据患者个体状况,选择适宜的有氧运动训练手段,并控制好训练强度和时间的,避免发生不良后果。

2.2 抗阻力疗法

抗阻力训练即力量训练,是指利用器械或克服自身重阻力的运动方式,具有促进机体新陈代谢、维持健康以及控制血糖、调整心态和预防疾病等作用。Drory等^[33]随机选择25例ALS患者每天进行中等强度锻炼或日常体力活动1年。运动组按照有经验的门诊理疗师的训练计划每天练习2次,每次持续15min。结果显示,ALS患者力量训练组功能评分量表(functional rating scale,FRS)好于对照组,且恶化减小,但力量、生存质量、疼痛及疲劳并没有表现出显著差异;停止运动6个月,这些益处消失。对26例ALS患者进行8周抗阻运动与“本体感觉神经肌肉促进法”的研究结果显示,抗阻练习使患者维持机体性能的时间延长,且显著改善了患者肌肉的力量和关节的灵活性^[34]。Dal等^[35]根据患者的耐受性制定抗阻运动方案,对ALS患者个性化抗阻训练(每周锻炼3次)与常规护理6个月的比较研究显示,8例抗阻力运动组的FRS和生理功能量表的评分明显较高,且认为运动可更好地保持患者机体功能,并可提高患者的生存质量和幸福感。上述表明,ALS患者从事中、低强度的抗阻力训练疗法是安全和有益的,且应长期坚持训练,但其疗效可能因个体特性和/或抗阻力训练的时间、方法的不同而有差异。

Plowman等^[36]采用双盲、随机对照试验研究呼气肌肉力量训练对ALS的影响。结果显示,48例ALS患者完成8周积极性呼气肌肉力量训练($n=24$)或假装呼气肌肉力量训练($n=24$),治疗耐受性良好,96%的患者完成训练计划;呼气肌肉力量训练组动态变化评分与吞咽功能动态评分相对较好,且具有显著性意义($P<0.05$),说明呼吸训练组耐受性良好,ALS患者呼吸和延髓功能得以改善。25例ALS患者参与延迟干预开放性临床试验,患者完成了为期5周的呼吸肌力量训练,结果显示ALS患者最大呼气压力和吞咽功能改善^[37]。Ferreira等^[38]综合分析了ALS患者呼吸肌训练的相关研究报告,认为呼吸肌训练可作为神经退行性疾病康复治疗的重要手段,对改善ALS患者的呼吸功能非常有益。上述表明,有针对性的呼吸肌力量训练,可能是改善ALS患者病情,延长患者生命的重要辅助治疗手段。

由上可知,ALS患者抗阻力疗法同样有改善肌肉功能、延缓患者病情、提高生存质量的良好作用。抗阻力疗法的形式可多样化,中、低强度较适宜,每周3—5次,每次锻炼时间依患者状况及其运动耐受性来定,且可能有针对性的呼吸肌训练疗效较好。由于缺少对ALS患者采用不同抗阻训练疗效的比较研究,尚未能确定何种阻力疗法效果相对较好。

2.3 有氧运动联合阻力训练的疗法

Lisle S等^[22]综述了运动对ALS的作用,他们认为中、低强度的有氧运动和力量训练对ALS患者是有益的,且中等强度训练的效果相对较好。Trenell等^[39]研究表明,采用有氧运动和抗阻力的组合训练可能对ALS患者的日常能量代谢和

抗疲劳方面具有积极作用。Antonio等^[40]评估联合运动(等长收缩和耐力训练)的临床效果,以增加ALS患者康复知识。该研究将38例ALS患者随机分为两组:一组在适度有氧运动和等长收缩的基础上进行特定的运动计划;另一组采用标准的神经运动康复治疗。运动计划包括:亚等长收缩练习,每段双侧肌肉的重复次数为3次,重复间隔30s的休息时间;使用橡皮筋进行循序渐进的抗阻力拉伸练习;有氧运动练习,以最大心率65%的强度持续练习15—20min;每周5天,每天1次,锻炼时间约1h。根据每个患者的虚弱和残疾程度,分别选择使用功率自行车、手臂和腿练习器和/或跑步机进行运动训练;实验结束后,客观评价患者心血管功能、肌肉力量和疲劳状况。研究结果表明,运动组6MWT功能评分提高,肌肉力量显著增强($P<0.05$),且耗氧量和疲劳状况均得到改善。由上可知,ALS患者采用联合运动疗法是有益的。联合运动疗法的运动形式可多样化,强度宜控制在中、低强度,每天总运动时间约1h,运动顺序先阻力练习后有氧运动较适宜。由于有氧运动联合阻力训练可能会更好的延缓患者病情,同时也增加了运动的趣味性,这对于患者来说都是有益的。因此,ALS的联合运动疗法可能是今后研究的主要方向。

最近Kato等^[41]探讨了2例ALS患者运动锻炼效果与时间的关系。采用功率自行车训练、呼吸练习和步态练习,结果显示,患者早期运动训练对肌肉功能的积极作用效果更好,可以延缓延髓型ALS患者疾病进展。此外发现,在发病后约1年内,ALS-FRS-R评分为40分或以上的患者运动获益较好。可见,运动对早期ALS患者的病情控制十分有益,但由于研究的样本太少,尚有待证实。

综上所述,ALS患者采用有氧运动和/或力量训练的运动疗法是安全和可行的。采用运动疗法应尽可能选择适宜的、多样化的运动形式;运动强度可由CPET分级确定;运动时间和次数应依据患者个体状况和不同的运动方式来确定。此外,有针对性的呼吸肌训练可能效果更佳。总之,运动疗法应根据患者的实际病情和体质状况动态调整运动计划,尽可能在疾病早期进行,且长期坚持有规律的运动锻炼,可能对ALS的治疗效果较好。由于缺乏纵向的比较研究以及现有研究的局限性,如何针对特定的ALS患者选择适宜的、多样化的运动形式以及合理的运动强度和时间的最佳疗效等,尚有待深入研究。

3 ALS运动疗法的可能机制

目前ALS的发病机制仍不明了,主要存在的学说有基因突变、神经兴奋毒性、线粒体异常、氧化应激、免疫炎症反应等。研究证实ALS患者骨骼肌在疾病的发生、发展和严重程度起着直接的作用^[42]。ALS患者骨骼肌损伤、骨骼肌卫星

细胞活化、增殖和分化以及线粒体的功能障碍,使神经肌肉接头神经支配维持在不太理想的环境中而激发逆行信号,导致运动神经元的受损或退化,最终引起以运动神经系统为主的多系统病变。此外,ALS患者另一重要特征是能量代谢紊乱,能量稳态不平衡^[43]。从分子水平上推测,涉及肌肉发生和线粒体生物合成的关键基因/蛋白的转录和翻译发生改变,可能导致机体发生ALS。

尽管运动改善ALS的机制还不明确,但通过运动可激活各种细胞因子,如PGC-1 α 、葡萄糖转运体4(glucose transporter 4, GLUT4)及其他肌肉因子等,进而改善肌肉功能、延缓衰老以及防治慢性疾病。Hashimoto等^[44]研究表明,运动可以诱导金属硫蛋白(metallothioneins, MTs)在小鼠脊髓中增加。由于MTs可清除机体内活性氧,并具有神经营养活性。因此,运动可能会对ALS患者的脊髓运动神经元产生一些有益的影响。研究发现,小鼠在跑步机上运动2周,导致MTs在小鼠脊髓中逐渐积累,同时也导致小鼠星形胶质细胞MTs含量增多,且常规运动即可诱导MT mRNA表达水平的瞬时增加,最终导致MTs蛋白在正常小鼠脊髓中的积累,清除活性氧能力增强,并对运动神经元起保护作用^[42]。此外, Kassa等^[45]研究显示,运动具有保护ALS模型小鼠胶质细胞的作用,当运动神经元损伤较轻,运动后最显著的是小胶质细胞活化。因此,运动可能诱导ALS患者脊髓灰质MTs含量增加以及胶质细胞的活化,可能具有保护其运动神经元的作用。

众所周知,运动有改善肌肉功能,促进线粒体生成,延缓肌肉衰老等众多益处。然而运动改善ALS与健康机体机制是否相同,尚不清楚。Desseille等^[46]对特定的体育锻炼改善ALS小鼠骨骼肌的能量代谢的研究显示,游泳锻炼可显著改善ALS小鼠的葡萄糖代谢。该研究发现ALS小鼠肌肉中有GLUT4和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)表达缺陷,而通过游泳运动可恢复ALS小鼠胫骨肌关键葡萄糖转运蛋白和代谢酶的表达,包括GLUT4和GAPDH。此外,游泳运动诱导甘油三酯积累在ALS患者胫骨,可能是由于脂质转运蛋白和生物合成酶表达水平的增加,特别是二酰甘油酰基转移酶1。因此认为,游泳运动改善ALS患者状况的分子机制可能与GLUT4转运和GAPDH蛋白表达等有关。

由上可知,运动改善ALS的可能机制如下:①适度运动具有保护ALS运动神经元的功能,可能与运动诱导脊髓MTs含量增加和星形胶质细胞变化等有关;②适度运动可以改善ALS肌肉功能进而抑制疾病发展进程,可能与各种肌细胞因子的激活以及葡萄糖转运蛋白和代谢酶的表达等有关。但具体作用机制尚不清楚,有待研究。

4 小结

长期高强度的体育运动和/或过度体力劳动可能是引发ALS的危险因素,适度的中、低强度运动不但有助于防护ALS的发生,而且可以延缓患者的病情进程和提高其生存质量。ALS患者,特别是在疾病的早期阶段,适当运动可能是身体和心理上最需要的。Kitano等^[47]的研究认为,早期ALS患者完全可以在家人照顾下进行运动锻炼,无需专业人士照顾,也不会发生不良后果;患者ALS-FRS-R的功能评分明显高于对照组($P < 0.05$),CBET评估是安全和有益的,且认为ALS患者应该考虑多中心方法确定治疗手段。目前ALS患者的临床管理主要是个体化康复保守治疗。Karam等^[48]对ALS患者的康复保守治疗就营养补充、饮食、运动和其他常见预防医学干预措施的使用提出了指导性建议。他们认为应尽可能的鼓励患者参与运动治疗,运动时应考虑患者个体状况以确定中低、强度运动的幅度、方式和时间,且运动后疲劳不应超过5—15min;同时指出运动疗法尚待完善。可见运动治疗ALS仍然缺乏运动效能和益处的有力证据,也影响了运动疗法提供康复服务的可用性和质量。因此,未来的研究应考虑多中心法以确定运动治疗方法的效益评估以及对患者和照顾者生存质量的影响。

总之,近年来关注运动治疗ALS患者的专家学者逐渐增多,也发现了一些有效的运动治疗方法,并且取得了一定的研究成果。然而,由于不同ALS患者的个体特性,现有研究的局限性,精确为患者制定特定有效的运动处方仍有难度。因此,进一步研究如何针对特定ALS患者制定相对有效的运动处方,并配合其他手段联合治疗,进而延长患者寿命、提高生存质量等具有重要意义。

参考文献

- [1] 李晓光,刘明生,崔丽英.肌萎缩侧索硬化的临床分型、分期及病情评估[J].协和医学杂志,2018,9(1):69—74.
- [2] 郭永强,李森,张海鸿,等.肌萎缩侧索硬化发病机制的研究进展[J].中国康复理论与实践,2017,23(6):685—689.
- [3] Arthur KC, Calvo A, Price TR. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040[J].Nat Commun, 2016,7:12408.
- [4] Timmons JA, Knudsen S, Rankinen T, et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans[J].J Appl Physiol,2010,108:1487—1496.
- [5] O'Hagan C, De Vito G, Boreham CA. Exercise prescription in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Sports Med, 2013, 43(1):39—49.
- [6] Farrell TC, Keeping-Burke L. The primary prevention of cardiovascular disease: nurse practitioners using behaviour

- modification strategies[J].*Can J Cardiovasc Nurs*, 2014, 24(1):8—15.
- [7] Anziska Y, Sternberg A. Exercise in neuromuscular disease[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(1):3—20.
- [8] Kilmer DD. Response to resistive strengthening exercise training in humans with neuromuscular disease[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2002, 81(11 Suppl):S121—126.
- [9] Braga ACM, Pinto A, Pinto S, et al. The role of moderate aerobic exercise as determined by cardiopulmonary exercise testing in ALS[EB/OL]. *Neurol Res Int*, 2018-1-31.
- [10] Riancho J, Bosque-Varela P, Perez-Pereda S, et al. The increasing importance of environmental conditions in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *International Journal of Biometeorology*, 2018 (Suppl 12):1—14.
- [11] Zufiria M, Gil-Bea FJ, Fernandez-Torron R, et al. ALS: a bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142:104—129.
- [12] Feddermann-Demont N, Junge A, Weber KP, et al. Prevalence of potential sports-associated risk factors in Swiss amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(4):e00630.
- [13] Janssen PH, Mandrekar J, Mielke MM, et al. High school football and late-life risk of neurodegenerative syndromes, 1956—1970[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(1):66—71.
- [14] Pearce N, Gallo V, McElvenny D. Head trauma in sport and neurodegenerative disease: an issue whose time has come[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(3):1383—1389.
- [15] Gotkine M, Friedlander Y, Hochner H. Triathletes are over-represented in a population of patients with ALS[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2014, 15(7—8):534—536.
- [16] Visser AE, Seelen M, Hulsbergen A, et al. Exploring the fitness hypothesis in ALS: a population-based case-control study of parental cause of death and lifespan[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(7):550—556.
- [17] Eaglehouse YL, Talbott EO, Chang Y, et al. Participation in physical activity and risk for amyotrophic lateral sclerosis mortality among postmenopausal women[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(3):329—336.
- [18] Fang X. Potential role of gut microbiota and tissue barriers in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(9):771—776.
- [19] Gallo V, Vanacore N, Bueno-De-Mesquita HB, et al. Physical activity and risk of amyotrophic lateral sclerosis in a prospective cohort study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(3):255—266.
- [20] Pupillo E, Messina P, Giussani G, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case—control study[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(5):708—716.
- [21] Luna J, Logroscino G, Couratier P, et al. Current issues in ALS epidemiology: Variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173(5):244—253.
- [22] Lisle S, Tennison M. Amyotrophic lateral sclerosis: the role of exercise[J]. *Curr Sports Med Rep*, 2015, 14(1):45—46.
- [23] Ascherio A, O'Reilly EJ. New insights on physical activity and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(3):213—215.
- [24] Clawson LL, Cudkowicz M, Krivickas L, et al. A randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2018, 19(3—4):250—258.
- [25] Sanjak M, Langford V, Holsten S, et al. Six-minute walk test as a measure of walking capacity in ambulatory individuals with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98(11):2301—2307.
- [26] Daghlas I, Lever TE, Leary EA. Retrospective investigation of the relationship between baseline covariates and rate of ALSFRS-R decline in ALS clinical trials[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2018, 19(3—4):206—211.
- [27] Smith RA, Macklin EA, Myers KJ, et al. Assessment of bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: validation of a self-report scale (Center for Neurologic Study Bulbar Function Scale)[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(7):907-e66.
- [28] Braga AC, Pinto A, Pinto S, et al. Tele-monitoring of a home-based exercise program in amyotrophic lateral sclerosis: a feasibility study[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018, 54(3):501—503.
- [29] Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters[J]. *Muscle Nerve*, 2014, 50(1):4—13.
- [30] van Groenestijn AC, van de Port IG, Schröder 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 [EB/OL]. *BMC Neurol*, 2011-6-14.
- [31] 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.
- [32] Flis DJ, Dzik K, Kaczor JJ, et al. Swim training modu-

- lates skeletal muscle energy metabolism, oxidative stress, and mitochondrial cholesterol content in amyotrophic lateral sclerosis mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(4):1—12.
- [33] 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.
- [34] Aksu S, Karaduman A, Yakut Y, et al. The effects of exercise therapy in amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. *Fitz Rehab*, 2002, 13:105—112.
- [35] 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.
- [36] Plowman EK, Tabor-Gray L, Rosado KM, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: Results of a randomized sham controlled trial[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59(1):40—46.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Trenell MI, Thompson CH, Sue CM. Exercise and myotonic dystrophy. A 31P magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging case study[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(5):871—872.
- [40] Merico A, Cavinato M, Gregorio C, et al. Effects of combined endurance and resistance training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A pilot, randomized, controlled study[J]. *Eur J Transl Myol*, 2018, 28 (1): 132—140.
- [41] Kato N, Hashida G, Konaka K. Effect of muscle strengthening exercise and time since onset in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A 2-patient case series study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(25):e11145.
- [42] Tsitkanou S, Della Gatta PA, Russell AP. Skeletal muscle satellite cells, mitochondria, and microRNAs: their involvement in the pathogenesis of ALS[J]. *Front Physiol*, 2016, 7.
- [43] Vandoorne T, De Bock K, Van Den Bosch L. Energy metabolism in ALS: an underappreciated opportunity[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(4):489—509.
- [44] Hashimoto K, Hayashi Y, Inuzuka T, et al. Exercise induces metallothioneins in mouse spinal cord[J]. *Neuroscience*, 2009, 163(1):244—251.
- [45] Kassa RM, Bonafede R, Boschi F, et al. Effect of physical exercise and anabolic steroid treatment on spinal motoneurons and surrounding glia of wild-type and ALS mice[J]. *Brain Res*, 2017, 1657:269—278.
- [46] Desseille C, Deforges S, Biondi O, et al. Specific physical exercise improves energetic metabolism in the skeletal muscle of amyotrophic-lateral-sclerosis mice[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:332.
- [47] Kitano K, Asakawa T, Kamide N, et al. Effectiveness of home-based exercises without supervision by physical therapists for patients with early-stage amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study[EB/OL]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018-4-31.
- [48] Karam CY, Paganoni S, Joyce N, et al. Palliative care issues in amyotrophic lateral sclerosis: an evidenced-based review[J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2016, 33(1):84—92.