

遗传性共济失调诊断与治疗专家策略

唐北沙 江泓

【摘要】 遗传性共济失调是一大类具有高度临床和遗传异质性、病死率和病残率较高的遗传性神经系统退行性疾病。临床上以小脑共济失调为主要特征,表现为平衡障碍、进行性肢体协调运动障碍、步态不稳、构音障碍、眼球运动障碍等,并可伴有复杂的神经系统损害。本文结合疾病分子分型提出了遗传性共济失调的分子诊断流程。目前此类疾病尚缺乏有效的治疗方法,主要以对症治疗为主。

【关键词】 共济失调; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.03.008

Study on diagnosis and treatment of hereditary ataxia

TANG Bei-sha, JIANG Hong

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China

Corresponding author: TANG Bei-sha (Email: bstang7398@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Hereditary ataxia (HA) is a clinically and genetically heterogeneous group of neurodegenerative disorders with high mortality and morbidity. It is characterized by progressive cerebellar ataxia of gait and limbs variably associated with ophthalmoplegia, pigmentary retinopathy, pyramidal and extrapyramidal signs, dementia and peripheral neuropathy. The molecular diagnosis process is proposed based on molecular classification. So far, symptomatic treatment is the mainly approach, with the lack of effective therapeutic method.

【Key words】 Ataxia; Review

Fund Project: National Basic Research Program (973 Program, No. 2012CB944601, No. 2012CB517900); National Nature Science Foundation of China (No. 30971585, No. 30871354, No. 30710303061, No. 30400262)

遗传性共济失调(HA)是一大类具有高度临床和遗传异质性、病死率和病残率较高的遗传性神经系统退行性疾病,占神经系统遗传性疾病的10%~15%。其遗传方式以常染色体显性遗传(AD)为主,部分可呈常染色体隐性遗传(AR),极少数为X-连锁遗传(X-linked)和线粒体遗传(mitochondrial);散发病例亦不少见。该病可见于全世界各种族人群,欧洲人常染色体显性遗传性共济失调(ADCA)的患

病率为1~3/10万^[1],弗里德赖希共济失调(Friedreich共济失调,FRDA)为临床最常见的常染色体隐性遗传性共济失调(ARCA),患病率约为2~4/10万^[2];中国汉族人常染色体显性遗传性脊髓小脑共济失调3型(SCA3)[马查多约瑟夫病(Machado-Joseph病,MJD)]约占常染色体显性遗传性共济失调半数以上^[3-7],而SCA1、SCA2、SCA6和SCA7型少见^[3,5,8-9],其他类型如SCA8、SCA12、SCA17和SCA35型,以及齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA)等亚型则极为罕见^[3,5,10-14]。目前我国常染色体隐性遗传共济失调仅有少数报道,如X-连锁小脑共济失调(X-linked cerebellar ataxia)、线粒体遗传小脑共济失调(mitochondrial cerebellar ataxia)鲜见报道。遗传性共济失调患者多于成年期(>30岁)发病,临床以小脑共济失调为主要特征,表现为平衡障碍、进行性肢体协调运动障碍、步态不稳、构音障碍、眼球运动障碍等,并可伴有复杂的神经系统损害,如锥体

基金项目:国家重大科学研究(“973”项目)计划项目(项目编号:2012CB944601);国家重大科学研究(“973”项目)计划项目(项目编号:2012CB517900);国家自然科学基金面上项目(项目编号:30971585);国家自然科学基金面上项目(项目编号:30871354);国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(项目编号:30710303061);国家自然科学基金青年基金资助项目(项目编号:30400262)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院神经内科
通讯作者:唐北沙 (Email: bstang7398@yahoo.com.cn)

系、锥体外系、视觉、听觉、脊髓、周围神经损害,亦可伴大脑皮质功能损害如认知功能障碍和(或)精神行为异常等。目前尚缺乏有效的治疗方法,仍以对症治疗为主。

一、遗传性共济失调临床特征

1. 典型临床表现 遗传性共济失调的典型临床表现包括运动障碍、认知功能及精神障碍,以及其他非特异性症状。(1)运动障碍:①共济运动障碍。步态异常是遗传性共济失调最为常见、也多为首发症状,表现为醉酒样或剪刀步伐,道路不平时行走不稳更加明显。随着病情的进展,可出现起坐不稳或不能,直至卧床。构音障碍为遗传性共济失调的特征之一,患者主要表现为发音生硬(爆发性言语)、缓慢,单调而含糊,构音不清,音量强弱不等,或时断时续,呈呐吃语言或吟诗样语言;病情进展至晚期时,几乎所有患者均出现运动失调性构音障碍。书写障碍为上肢共济失调的代表症状,患者常继下肢共济失调症状后随病情进展而发生,表现为字线不规则、字行间距不等,字越写越大,称为“书写过大症”,严重者无法书写。眼球震颤及眼球运动障碍可表现为水平性、垂直性、旋转性或混合性眼球震颤,部分患者可出现不协调性眼震、周期交替性眼震或分离性眼震等;眼球运动障碍多见于核上性眼肌麻痹,或注视麻痹、眼球急动缓慢、上视困难等。吞咽困难和饮水呛咳是由于脑干神经核团受损所致,随着病情的进展,临床表现逐渐明显且多见。震颤主要表现为运动性震颤、姿势性震颤或意向性震颤,若伴有锥体外系损害,也可出现静止性震颤。②痉挛状态。由锥体束受损所致,表现为躯干及肢体肌张力增高、腱反射活跃或亢进、踝阵挛、Babinski 征阳性等,行走时呈明显的痉挛性步态。③锥体外系症状。部分患者由于基底节受损,故可伴发帕金森病样表现,或出现面、舌肌搐搦,肌阵挛、手足徐动症、扭转痉挛、舞蹈样动作等锥体外系表现。(2)认知功能及精神障碍:表现为注意力、记忆力受损,任务执行功能下降^[15],其中抑郁^[16-17]、睡眠障碍^[17]、精神行为异常、偏执倾向是临床常见的精神障碍。(3)其他症状与体征:①视神经病变。原发性视神经萎缩、视网膜色素变性等症状可见于常染色体显性遗传性共济失调 II 型、Friedreich 共济失调、共济失调-毛细血管扩张症(AT)、植烷酸贮积病(又称 Refsum 综合征, RD)等亚型,患者多伴有视

力、视野及瞳孔改变。②骨骼畸形。为常见体征,主要表现为脊柱侧弯或后侧凸,少数患者还可发生爪形手或隐性脊柱裂等畸形;尤其是 Friedreich 共济失调患者,以弓形足及脊柱弯曲最常见。③皮肤病变。多见于眼球结膜、面颈部皮肤毛细血管扩张、皮肤鱼鳞症、牛奶咖啡色素斑等表现,常见于共济失调-毛细血管扩张症或 Refsum 综合征患者。

2. 辅助检查 (1)常规影像学检查:CT 或 MRI 检查显示小脑或脑干不同程度萎缩,有些亚型尚可见脊髓变细、萎缩。(2)血清学检测:血清化合物检测多无明显异常,一些特殊类型的遗传性共济失调患者可表现有血清葡萄糖、脂质、维生素 E 或血涂片异常。(3)功能影像学检查:遗传性共济失调患者呈现以小脑、脑干和基底节为主的局部脑血流量(rCBF)、脑局部氧代谢率(CMRO₂)和葡萄糖代谢率显著降低。(4)神经电生理学检查:可发现部分脊髓小脑共济失调患者体感诱发电位和听觉诱发电位、眼球运动检测及眼震电图的异常。

二、遗传性共济失调诊断

1. 临床分型 (1)按照遗传方式分:①常染色体显性遗传共济失调,如脊髓小脑共济失调(包括齿状核红核苍白球路易体萎缩)和发作性共济失调(EA)等,根据 Harding 分型^[8]可分为常染色体显性遗传性共济失调 I、II 和 III 型。②常染色体隐性遗传共济失调,主要亚型包括 Friedreich 共济失调、共济失调-毛细血管扩张症等。③X-连锁小脑共济失调,包括肾上腺脑白质营养不良(ALD)、脆性 X 相关震颤/共济失调综合征(FXTAS, 亦称 X-连锁共济失调)等亚型。④线粒体小脑共济失调,包括肌阵挛性癫痫伴破碎红边纤维(MERRF)综合征、线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作(MELAS)综合征等。(2)按照病理损害部位及临床表现分:①以脊髓型为主的遗传性共济失调,包括 Friedreich 共济失调、遗传性痉挛性共济失调(HSA)等。②以小脑型为主的遗传性共济失调,分为脊髓小脑共济失调、发作性共济失调等亚型。③其他遗传性共济失调,有共济失调-毛细血管扩张症、肌阵挛性小脑协调障碍(RHS)等。(3)Harding^[18]根据遗传性共济失调病因、临床表现及分子遗传学类型分为:①先天性共济失调(congenital ataxia),主要包括 Arnold-Chiari 畸形、Dandy-Walker 综合征等。②代谢障碍性共济失调(metabolic ataxia),分为 β 脂蛋白缺乏症、共济

失调伴选择性维生素 E 缺乏症(AVED)等。③DNA 修复缺陷共济失调(DNA repair defects),分为共济失调-毛细血管扩张症、伴眼球运动不能共济失调 I 和 II 型(AOA1/AOA2)等亚型。④早发性遗传性共济失调(early-onset hereditary ataxia),包括 Friedreich 共济失调、肌阵挛性小脑协调障碍等类型。⑤迟发性遗传性共济失调(late-onset hereditary ataxia),包括脊髓小脑共济失调、共济失调等。(4)按照分子遗传学分:①常染色体显性遗传性脊髓小脑共济失调(AD-SCA),如齿状核红核苍白球路易体萎缩、SCA1、SCA2、SCA3 和 SCA4 型等。②常染色体显性遗传性发作性共济失调(AD-EA),共有 7 种亚型,为 EA1~7 型。③常染色体隐性遗传性脊髓小脑共济失调(AR-SCA),如 Friedreich 共济失调、共济失调-毛细血管扩张症、腱反射保留的早发型小脑共济失调(EOCARR)、伴眼球运动不能共济失调 I 型和 II 型、共济失调伴选择性维生素 E 缺乏症等。④X 连锁显性遗传共济失调(XDA),包括 X-连锁共济失调、CASM 综合征等。⑤X 连锁隐性遗传共济失调(XRA),例如 X 连锁小脑共济失调 1~5 型(SCAX1-5)、X-连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD)等。

2. 基本诊断策略 遗传性共济失调的诊断主要依据两项共同特征,一是缓慢发生(少数为急性发作或间歇性发作)和进展对称性共济失调,二是有家族遗传史。诊断遗传性共济失调的一般顺序:首先需确认患者的主要临床特征是共济失调,并收集家族史资料;其次排除非遗传性病因,并检测有无特定的生化指标异常,最后进行基因学检测。具体诊断方法为:(1)确认共济失调综合征并确定其遗传学特点。眼震、吟诗样语言、辨距不良、震颤和步态共济失调等为小脑主要体征,同时可伴痴呆、锥体束征,以及脊髓、周围神经损害体征。根据临床表现确定为进行性共济失调后还应详细收集家族史,根据家族遗传学特点确定其遗传类型。(2)排除非遗传性病因。许多神经系统获得性疾病亦可导致进行性平衡障碍,但无家族史可鉴别。对于家族史不能确定的患者,必须逐一排除非遗传性病因(表 1)。常见病因有多发性硬化、多发性脑梗死、酒精性或中毒性小脑变性、小脑肿瘤、肿瘤或炎症浸润基底脑膜、副肿瘤综合征和甲状腺功能减退等。某些疾病的病程亦与遗传性共济失调相似呈缓慢进展并有小脑萎缩,但不遗传,被称为“散发性共济

表 1 遗传性共济失调的非遗传性病因

Table 1. Non-hereditary cause of hereditary ataxia

疾病类型	病 因
1. 变性性共济失调	1. 多系统萎缩 2. 原发性晚发小脑共济失调
2. 获得性共济失调	1. 卒中(脑梗死、脑出血) 2. 中毒:酒精、药物(抗癫痫药物、锂盐、抗肿瘤药物、环孢素、灭滴灵)、重金属、有机溶剂 3. 免疫介导性:多发性硬化、小脑共济失调伴抗谷氨酸脱羧酶抗体、谷蛋白共济失调、Miller-Fisher 综合征、系统性红斑狼疮、干燥综合征、Cogan 综合征、甲状腺炎、副肿瘤综合征 4. 感染/感染后疾病(脓肿、小脑炎) 5. 创伤 6. 新生性疾病(小脑肿瘤、转移性肿瘤) 7. 内分泌异常(甲状腺功能减退) 8. 结构性疾病(Chiari 畸形、发育异常)

失调”^[19]。目前已确认部分患者存在基因突变,一些伴锥体外系和自主神经功能缺陷者属多系统萎缩,常于 55 岁后发病,而原发性晚发小脑共济失调于 40~55 岁发病。酒精中毒是最常见的中毒性病因,其典型症状是下肢体征重于上肢。谷蛋白共济失调与循环抗麸朊抗体有关,易感个体摄入谷蛋白后即可出现进行性小脑共济失调,以发病缓慢的步态共济失调为临床特征,约有半数患者伴感觉运动性轴索神经病,可发生于不伴小肠谷蛋白敏感性肠病(表现为乳糜泻)患者,人类白细胞抗原 DQ2(HLA-DQ2)蛋白在患者中呈高表达。副肿瘤性小脑变性常呈亚急性发病,最常见于小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌和淋巴瘤患者,其小脑变性可在发现肿瘤前出现,影像学检查表现为小脑进行性萎缩,血液和脑脊液中可检出抗神经(Yo)、抗自身(Hu)、抗核糖核酸酶抑制因子(Ri)等相应抗体,有助诊断。(3)确定特殊的生化指标异常:某些遗传性共济失调伴特异性生化指标异常,如果血液化合物检测比基因突变分析容易或治疗试验可行,则应优先选择血液化合物检查。①共济失调伴肌阵挛或肌阵挛癫痫,包括线粒体脑肌病、蜡样脂质褐质沉积病(ceroid lipofuscinosis)、唾液酸沉积症(sialidosis)等。②肝豆状核变性(HLD),有些肝豆状核变性患者小脑体征十分显著,血清铜蓝蛋白检测有助于诊断。③ β 脂蛋白缺乏症,与维生素 E 吸收障碍有关,但随着年龄的增长其症状可逐渐减弱。光学显微镜下常可发现棘红细胞,且血清中不能检测到 β 脂蛋白。④脑髓黄瘤病,以年轻人好发,主要表现为

痉挛-共济失调综合征、动脉粥样硬化、白内障。髓黄瘤的存在和血清高胆甾醇水平有助于诊断颅内可能存在的黄瘤,鹅脱氧胆酸和普伐他汀对患者治疗有效。(4)确定特异性基因类型:有许多遗传性共济失调患者实验室检查并无特殊异常,唯有依赖于详尽的临床资料所提供的线索,选择基因突变和连锁分析方法是确诊的唯一手段。选择基因检测项目的主要依据是家族史、临床表型、疾病类型在人群中所占的比例。鉴于我国目前尚缺乏相应的临床和基因分析的流行病学数据,因此基因检测主要依据家族史和特征性表型进行选择。

3. 基因诊断 (1)常染色体显性遗传性共济失调:①进行性共济失调,呈进行性病程的常染色体显性遗传性共济失调的发病机制,可能与多聚谷氨酰胺扩增(polyglutamine expansion)、非编码区扩增(non-coding expansion)和常规突变(conventional mutation)的脊髓小脑共济失调有关。对于显性遗传家系,临床表型也具有参考价值(表2)^[18,20-21]。②发作性共济失调,目前共发现7种发作性共济失调亚型,其中4种致病基因明确,即钾通道基因 *KCNA1* (EA1型)、钙通道基因 *CACNA1A* (EA2型)和 *CACNB4* (EA5型)、谷氨酸转运蛋白基因 *SLC1A3* (EA6型)。其中SCA2、SCA6型和家族性偏瘫性偏头痛为等位基因疾病(表3)。(2)常染色体隐性遗传性共济失调:常染色体隐性遗传性共济失调为一组病因各异的临床罕见疾病,一般为早发性共济失调,涉及不同的致病基因(表4)。(3)X-连锁共济失调:系由Xq27.3的 *FMRI* 基因内胞嘧啶-鸟嘌呤-鸟嘌呤(CGG)三核苷酸重复扩增所致,重复次数55~200次者称为前突变(premutation),具有不完全外显率,重复次数>200次则导致脆性X综合征。(4)线粒体遗传共济失调:小脑共济失调主要是某种线粒体综合征的一部分,依据其临床典型表现、组织病理学、呼吸链酶活性降低和线粒体DNA突变即可明确诊断,除了某些热点基因突变外,一般的实验室很难常规进行全线粒体DNA突变分析。

4. 诊断流程 具有典型小脑共济失调临床表现的患者,排除继发原因后,可根据家族遗传史确定遗传类型。常染色体显性遗传性共济失调患者,依据症状是否为发作性,可分为发作性和脊髓小脑共济失调两大类。在发作性共济失调患者中,EA2型最为常见,因此诊断过程中应首先筛查EA2型,其次为EA1型,再次为EA5型和EA6型^[22]。对脊髓小

脑共济失调患者而言,临床表现及基因突变频率决定其分子检测顺序,由于临床上以SCA3型最为常见,故筛查顺序依次为SCA3、SCA2和SCA1型、SCA6和SCA7型,最后检测SCA12型、SCA17型、齿状核红核苍白球路易体萎缩等,其中,伴有帕金森样表现的患者应首先筛查SCA2和SCA3型;有周围神经病表现者首先筛查SCA3和SCA4型;单纯小脑共济失调且发病年龄较晚者首先筛查SCA6型;有视网膜变性者首先筛查SCA7型;呈痴呆或小舞蹈症者首先筛查齿状核红核苍白球路易体萎缩和SCA17型;伴有肌阵挛表现者首先筛查齿状核红核苍白球路易体萎缩;癫痫发作者首先筛查SCA10型和齿状核红核苍白球路易体萎缩;以震颤为主要表现者首先筛查SCA2、SCA8和SCA12型;具有智力障碍表现者首先筛查SCA17型和齿状核红核苍白球路易体萎缩^[23]。在常染色体隐性遗传性共济失调中以Friedreich共济失调发病率最高,因此,应首先筛查Friedreich共济失调,其次为共济失调-毛细血管扩张症,随后检测伴眼球运动不能共济失调I型和II型、植烷酸贮积病、共济失调伴选择性维生素E缺乏症和 β 脂蛋白缺乏症等,其中,伴共济失调和腓骨肌萎缩患者首先筛查腓骨肌萎缩型共济失调(又称Roussy-Lévy综合征);伴毛细血管扩张、反复肺感染者首先检测共济失调-毛细血管扩张症;伴有眼球活动障碍、周围神经病的患者首先检测伴眼球运动不能共济失调;伴周围神经病、血清维生素E水平降低的患者,首先筛查共济失调伴选择性维生素E缺乏症;伴角膜K-F环、肝硬化、血清铜蓝蛋白水平降低患者主要筛查肝豆状核变性,结果阴性者则应考虑其他亚型的常染色体隐性遗传性共济失调,也可能为常染色体显性遗传性共济失调,需进行常染色体显性遗传性共济失调相关基因的筛查^[24]。对于散发型脊髓小脑共济失调患者,首先检测SCA3型和Friedreich共济失调,再依次筛查SCA6型、SCA2型、SCA1型、齿状核红核苍白球路易体萎缩等。于儿童期发病的X连锁性共济失调患者,则应先检测肾上腺脑白质营养不良;而中晚年发病者首先检测X-连锁共济失调^[24-25],流程图参见图1~3。

三、遗传性共济失调的治疗

1. 治疗原则 目前尚无能够完全阻止遗传性共济失调病情进展的治疗,遗传性共济失调的临床治疗仍以经验性对症治疗为主,主要目标是减轻症状、缓解病情进展,维持日常生活自理能力。

表 2 进行性共济失调的基因学诊断

Table 2. Genetic diagnosis of progressive ataxia

亚型	致病基因及定位区间	突变(核苷酸重复次数)	小脑共济失调以外的特征性症状	亚型	致病基因及定位区间	突变	小脑共济失调以外的特征性症状
多聚谷氨酰胺扩展的 SCA				SCA13	KCNC3	错义突变	精神发育迟滞
SCA1	ATXN1	CAG 重复 (正常 6~39 致病 40~88)	眼震、慢眼动、锥体束征、周围神经病、痴呆	SCA14	PRKCG	错义突变	认知功能障碍、抑郁、面部肌肉搐搦、肌阵挛
SCA2	ATXN2	CAG 重复 (正常 14~30 致病 33~77)	慢眼动、周围神经病、帕金森综合征、肌萎缩、肌阵挛	SCA15/16/29	ITPR1	错义突变、缺失突变	头部震颤、病程进展缓慢
SCA3	ATXN3	CAG 重复 (正常 12~40 致病 51~86)	睑退缩、眼震、眼外肌麻痹、肌张力障碍、帕金森综合征、周围神经病	SCA27	FGF14	错义突变、移码突变	震颤、异动、精神症状
SCA6	CACNA1A	CAG 重复 (正常 4~18 致病 20~31)	下沉性眼震、进展缓慢	SCA28	AFG3L2	错义突变	眼睑下垂、腱反射亢进、病程进展缓慢
SCA7	ATXN7	CAG 重复 (正常 4~27 致病 37~200)	视力减退、视网膜变性、锥体束征	SCA35	TGM6	错义突变	构音障碍、辨距不良、假性球麻痹、腱反射活跃
SCA17	TBP	CAG 重复 (正常 25~42 致病 45~63)	痴呆、精神症状、舞蹈、抽搐、亨廷顿病样表现	位点(基因未知)			
DRPLA	ATN1	CAG 重复 (正常 4~36 致病 45~63)	癫痫、痴呆、肌阵挛、舞蹈样症状	SCA4	16q22.1		感觉神经病
非编码区扩展的 SCA				SCA18	7q22-q32		感觉神经病
SCA8	ATXN8 和 ATXN8OS	CTG 重复 (正常 5~36 致病 80~800)	感觉性神经病	SCA19	1p21-q21		痴呆
SCA10	ATXN10	ATTCT 重复 (正常 10~22 致病 800~4500)	抽搐、锥体束和锥体外系表现	SCA20	11p13-q11	重复	构音障碍、上颌震颤、痉挛性咳嗽、运动迟缓、齿状核钙化
SCA12	PPP2R2B	CAG 重复 (正常 7~32 致病 55~93)	痴呆、头部和上肢震颤、腱反射亢进、周围神经病	SCA21	7p21		认知功能障碍、帕金森综合征
SCA31=6qlinked	BEAN-TK2	TGGAA 重复	轻度听力减退	SCA22	1p21-1q23		构音障碍、吞咽困难、眼震、腱反射减弱
SCA36	NOP56	GGCCTG 重复(致病 1500~2500)	肌萎缩(舌肌和肢体近端)、肌肉搐搦、腱反射亢进	SCA23	20p13-p12.3		构音障碍、慢眼动、震颤、深感觉障碍、锥体束征
传统突变形式的 SCA				SCA25	2p21-p13		感觉神经病
SCA5	SPTBN2	错义突变、框内缺失	下沉性眼震、年轻患者有球麻痹、病程缓慢进展	SCA26	19p13		构音障碍、眼球扫视运动障碍、眼震
SCA11	TTBK2	移码突变	腱反射亢进、病程进展极为缓慢	SCA30	4q34.3-q35.1		轻度锥体束征

注:SCA, 脊髓小脑共济失调; DRPLA, 齿状核红核苍白球路易体萎缩

2. 运动障碍的治疗 (1)共济失调症状:5-羟色胺 1A(5-HT1A)受体激动药丁螺环酮可部分改善轻度小脑共济失调症状^[26],坦度螺酮(Tandospirone)治疗 SCA3 型部分有效^[27]。应用左旋 5-羟色胺(5-HT 前体)治疗小脑共济失调,疗效尚不明确。D-环丝氨酸(NMDA 受体变构激活药)可用于治疗共济失调^[28],能够部分改善躯体共济失调和构音障碍,而对四肢共济失调和眼球运动障碍效果不明显。支链氨基酸如亮氨酸、异亮氨酸等能够显著改善脊髓小脑共济失调患者的小脑症状,尤其对 SCA6 型患者疗效显著,而且中等剂量更为有效,但具体机制尚未阐明^[29]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂亦具有一定治疗作用^[30]。此外,非药物治疗亦不失为辅助治疗方法,例如:步态不稳可通过持续性神经肌肉锻炼加以改善;共济失调伴骨骼畸形可行择期矫形手术。此外,可尝试施行小脑血管搭桥手术通过改善

小脑供血而减轻患者共济失调症状,但疗效不十分明显;经颅磁刺激(TMS)为神经刺激技术(NST)^[31],可明显改善患者躯干共济失调症状,增加小脑血流量;慢性丘脑刺激(chronic thalamic stimulation)能够部分改善 SCA2 型患者的临床震颤症状^[32]。(2)锥体外系及痉挛症状:左旋多巴(Levodopa)可通过血-脑脊液屏障进入中枢神经系统,经多巴脱羧酶作用转化为多巴胺从而改善肌强直、运动减少等症状;苯海索(Trihexyphenidyl)对中枢神经系统胆碱受体有阻断作用,可改善肌强直、运动减少等症状;毒扁豆碱(Physostigmine)则具有抗胆碱酯酶作用;某些遗传性共济失调患者的中枢神经系统可通过补充丙酮酸脱氢酶,而改善脑组织乙酰胆碱的合成;乙苯哌丁酮(Myonal)能够抑制脊髓内多突触、单突触反射传递,抑制脊髓γ-运动神经元的自发性冲动,具有松弛肌张力之作用。共济失调伴肌阵挛的患者可

表 3 发作性共济失调的基因诊断

Table 3. Genetic diagnosis of paroxysmal ataxia

发作性共济失调	临床表型	发病时间	诱发因素	基因突变/基因位点
EA1	发作间肌纤维抽搐	儿童早期	运动、情绪应激、惊恐	KCNA1 (12q13)
EA2	发作间眼震	儿童期或青春期, 极少出现在成年期	运动、精神紧张	CACNA1A (19p13)
EA3	发作性眩晕、耳鸣和共济失调, 无基线缺陷			与 1q42 关联
EA4	发作性眩晕、发作间眼震、对乙酰唑胺治疗无反应	晚发		
EA5	发作持续数小时, 间期眼震、构音障碍、共济失调	20~30 岁		CACNB4
EA6	偏瘫、偏头痛发作			SLC1A3 (5p13)
EA7	癫痫发作、眩晕、无力及言语不清	<20 岁	运动、兴奋	19q13

注: EA, 发作性共济失调

表 4 常染色体隐性遗传性共济失调的基因诊断

Table 4. Genetic diagnosis of autosomal recessive HA

疾病类型	致病基因及定位区间	突变(核苷酸重复次数)	小脑共济失调以外的特征性症状
AOA	APTX, SETX	错义突变	感觉运动神经病、眼震、眼动失用、锥体外系体征、轻度认知功能障碍
AT	ATM	错义突变, 框内缺失	眼动失用、毛细血管扩张(常见于睑结膜、面、颈部)、免疫缺陷、肿瘤易感性
FRDA	FRDA	GAA 重复(正常 6~34 致病 67~1700)	构音障碍、感觉障碍、腱反射消失、心脏病、糖尿病及继发性骨骼畸形
AVED	TTPA	错义突变	类似 FRDA, 血清维生素 E 水平显著降低
痉挛性共济失调	SACS	错义突变/插入缺失突变	构音障碍、痉挛性截瘫、肢体畸形、感觉运动性周围神经病
HLD	ATP7B	错义突变	构音障碍、震颤、手足徐动、肌张力障碍

注: AOA: 共济失调伴眼动失用; AT: 共济失调-毛细血管扩张症; FRDA: 弗里德赖希共济失调; AVED: 共济失调伴维生素 E 缺乏症; HLD: 肝豆状核变性

首选氯硝西泮, 伴肌痉挛者适用氯苯氨丁酸, 主要作用于 γ -氨基丁酸 B 型受体。新型抗癫痫药物加巴喷丁(Gabapentin)可改善患者的小脑症状, 对肌痉挛和神经损伤后的疼痛效果也有较好疗效^[33]。对于有肌张力障碍表现的患者可通过注射肉毒杆菌毒素治疗。(3)其他症状: 抗癫痫药物卡马西平可较好地控制患者的癫痫发作症状。目前, 对于患者所伴随的构音障碍症状尚无有效的对症治疗药物, 可通过言语矫正训练进行改善^[34]。非药物干预措施包括: 改善生活环境、加强与患者交流、日常护理, 以及对患者自我防护的行为训练。

3. 认知功能及精神障碍的治疗 (1) 认知功能障碍: 目前尚无有效的药物治疗, 对患者早期的心理治疗策略包括认知行为干预治疗, 有助于症状出现后的积极应对。心理治疗主要采取认知治疗, 以改变患者非理性信念, 改善认知曲解及负性思维, 唤起患者的正性情感, 使其发挥自身能动性。除此之外, 还应加强情感关怀, 当患者出现对事物不感兴趣、自我评价过低时, 应给予积极的关爱, 帮助其重树信心。尽量使患者摆脱单调的生活方式, 积极主动与患者沟通, 同时可采取团体治疗方法, 定期举行病友交流会, 让患者之间互相交流、鼓励。(2) 抑郁症: 伴发抑郁症的患者可首选选择性血清再吸收抑制剂(SSRI)^[35], 包括帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰等; 米氮平也有一定效果; 喹硫平常用于并发幻觉者。伴有躁狂的患者, 可选用心情稳定药物如丙戊酸钠、碳酸锂; 表现有强迫症状、易激惹的患者, 应提供情感支持, 同时辅以选择性血清再吸收抑制剂类抗抑郁药物。

4. 营养保护治疗 (1) 扩张血管和改善循环:

① 烟酸(Nicotinic acid)具有较强的周围血管扩张作用, 而且进入体内的烟酸可转变为烟酰胺, 后者是辅酶 I 和辅酶 II 的组成部分, 参与体内生物氧化过程。② 维生素 E 烟酸酯(Vit E, nicotinate)能够直接作用于血管壁舒张周围血管, 促进脑组织血液循环。③ 环扁桃酯(Cyclandelate)具有直接扩张血管平滑肌, 使血管扩张、增加局部脑血流量的作用。④ 己酮可可碱(Pentoxifylline)可扩张外周血管, 改善血液循环。(2) 神经元活化药: 此类药物均具有提高神经元活性、延缓遗传性共济失调进展之作用。① 胞二磷胆碱(Citicoline)为核苷衍生物, 可改善脑组织代谢, 促进神经功能恢复。② 吡硫醇(Pyritinol)为维生素 B₆ 衍生物, 能够促进脑组织葡萄糖及氨基酸代谢, 改善脑血流量。③ 吡拉西坦(Piracetam)是一种 γ -氨基丁酸衍生物, 可直接作用于脑组织, 具有保护和修复神经元作用。④ 都可喜(Duxil)具有抗缺氧、改善脑代谢和微循环的作用, 从而增强神经元功能。⑤ 辅酶 Q₁₀(Ubidecarenone)可促进神经元代谢和呼吸功能, 促进氧化磷酸化, 具有抗氧化、保护生物膜结构完整性的功效^[36]。(3) 维生素类: 对维持神经元正常代谢过程和改善功能有一定作用。尽管大多数遗传性共济失调患者可能并不缺乏维生素, 但维生素具有

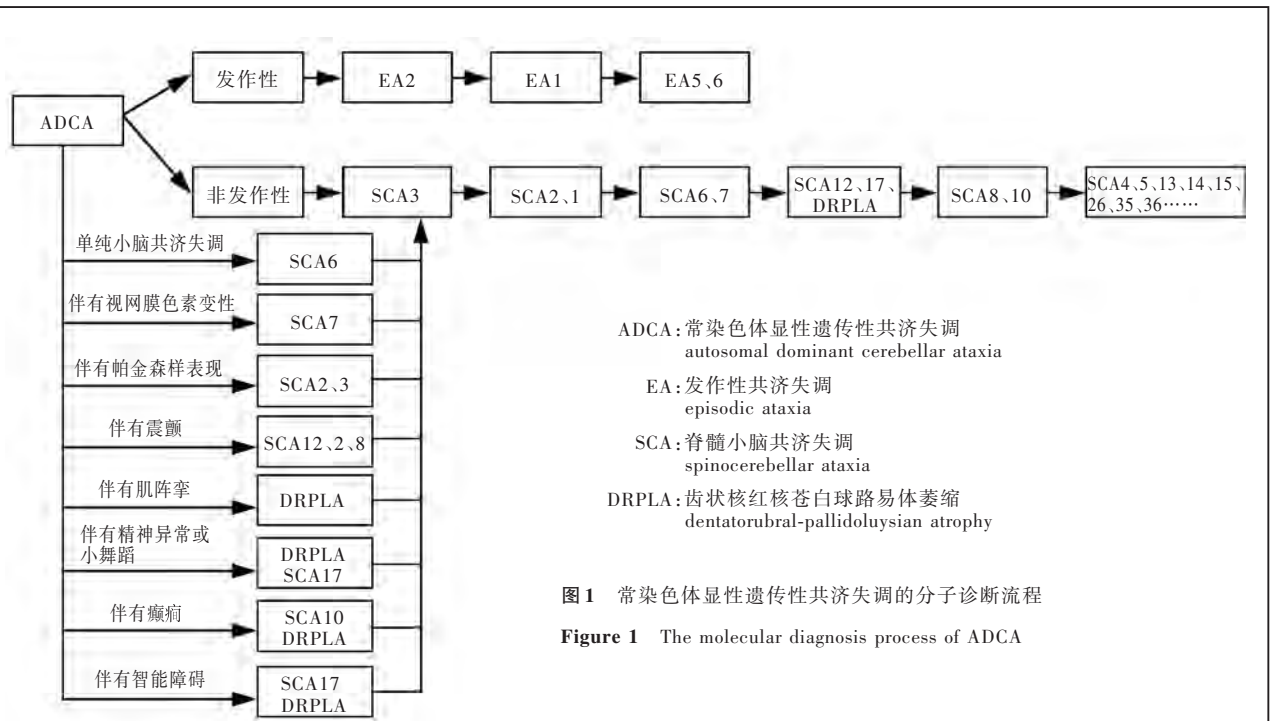


图 1 常染色体显性遗传性共济失调的分子诊断流程
 Figure 1 The molecular diagnosis process of ADCA

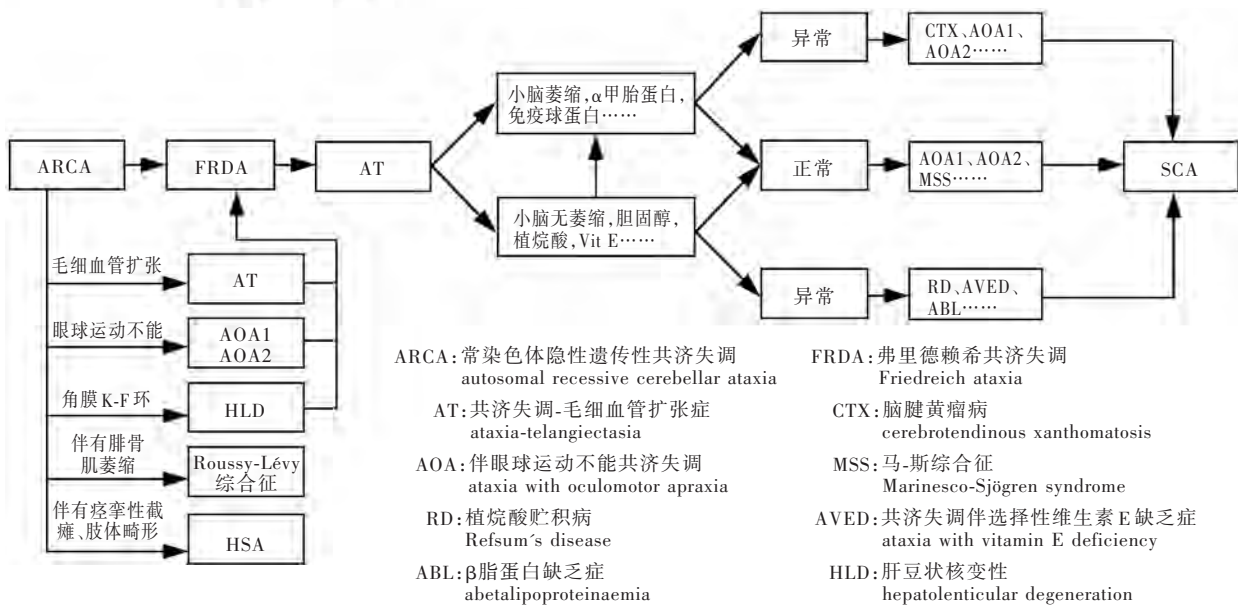


图 2 常染色体隐性遗传性共济失调的分子诊断流程
 Figure 2 The molecular diagnosis process of ARCA

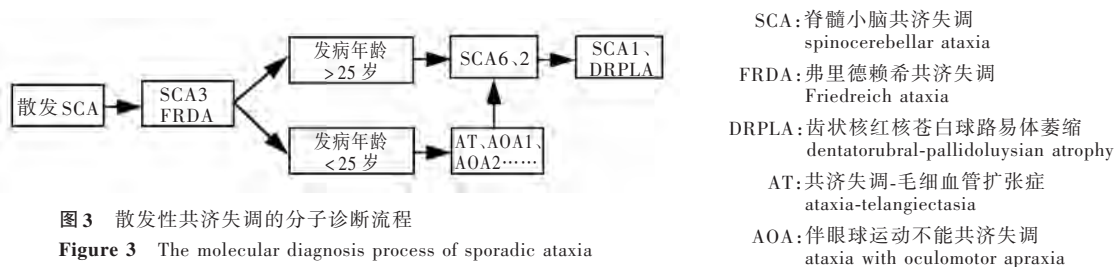


图 3 散发性共济失调的分子诊断流程
 Figure 3 The molecular diagnosis process of sporadic ataxia

保护神经元的作用,于改善患者病情有益。①维生素 B₁(Vit B₁),参与体内葡萄糖代谢过程中的丙酮酸和 α -酮戊二酸氧化脱羧反应,缺乏时氧化还原反应受阻,形成酮酸并使乳酸堆积,进而影响能量代谢。②烟酰胺(Nicotinamide),为辅酶 I 和 II 的组成成分,为许多脱氢酶之辅酶,缺乏时可影响细胞的呼吸代谢。③维生素 B₆(Vit B₆),经代谢后可转变为具有生理活性的磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺,后者为某些氨基酸的氨基转移酶和脱羧酶的辅酶,参与体内的多种代谢过程。④维生素 B₁₂(Vit B₁₂),作为辅酶参与体内许多物质的代谢过程,如同型半胱氨酸形成蛋氨酸的过程中起甲基传递作用、胸腺嘧啶核苷酸合成中的四氢叶酸代谢、三羧酸循环代谢和巯基酶代谢等,因此具有神经元保护作用。⑤维生素 C(Vit C),参与氨基酸代谢和神经递质的合成,多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺在体内的代谢过程中均需羟化酶的羟化作用,而羟化作用则需要维生素 C 的辅助。⑥维生素 E(Vit E),能够增强细胞抗氧化作用,参与脱氧核糖核酸酶、核糖核酸酶、芳香基硫酸酯酶等的代谢,对巯基酶具有保护作用。有益于伴选择性维生素 E 缺乏性共济失调^[37-38]、 β 脂蛋白缺乏症患者补充维生素 E^[38]。

四、小结

遗传性共济失调是一大类具有高度遗传和临床异质性的神经系统退行性疾病。参照诊断流程,结合阳性家族史、典型临床表现和基因检测阳性结果,可以明确诊断。目前,药物治疗主要以对症治疗为主,应注重个体化治疗,同时辅助非药物干预手段,包括日常护理、社会心理支持等。但上述方法和措施尚不能阻止疾病进展,且药物治疗也缺乏足够的循证医学依据。期待国内外学者在临床和基础研究领域开展进一步合作,以期早日攻克遗传性共济失调这一顽疾,造福于广大患者和社会。

参 考 文 献

- [1] Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*, 2010, 9:885-894.
- [2] Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1:47.
- [3] Wang J, Shen L, Lei L, et al. Spinocerebellar ataxias in mainland China: an updated genetic analysis among a large cohort of familial and sporadic cases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 36:482-489.
- [4] Gan SR, Shi SS, Wu JJ, et al. High frequency of Machado-Joseph disease identified in southeastern Chinese kindreds with spinocerebellar ataxia. *BMC Med Genet*, 2010, 11:47.
- [5] Xie QY, Liang XL, Li XH. Molecular genetics and its clinical application in the diagnosis of spinocerebellar ataxias. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2005, 22:71-73. [谢秋幼, 梁秀龄, 李润桦. 脊髓小脑共济失调的分子遗传学诊断与临床应用. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22:71-73.]
- [6] Huang ZH, Xu PY, Liang XL. A research on trinucleotide dynamic mutation of hereditary spinocerebellar ataxia in Cantonese with Han nationality. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2002, 28:248-251. [黄智恒, 徐评议, 梁秀龄. 广东汉族人遗传性脊髓小脑型共济失调基因突变的研究. *中国神经精神疾病杂志*, 2002, 28:248-251.]
- [7] Tang B, Liu C, Shen L, et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol*, 2000, 57:540-544.
- [8] Zhou YX, Qiao WH, Gu WH, et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in China: molecular analysis and genotype - phenotype correlation in 5 families. *Arch Neurol*, 2001, 58:789-794.
- [9] Zhou YX, Wang GX, Tang BS, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 in China: molecular analysis and genotype - phenotype correlation in nine families. *Neurology*, 1998, 51:595-598.
- [10] Xu Q, Li Q, Wang J, et al. A spinocerebellar ataxia family with expanded alleles in the TATA-binding protein gene and ataxin-3 gene. *Int J Neurosci*, 2010, 120:159-161.
- [11] Xu Q, Li XH, Wang JL, et al. Mutation analysis of the TATA box-binding protein (TBP) gene in Chinese Han patients with spinocerebellar ataxia. *J Clin Neurosci*, 2009, 16:1374-1375.
- [12] Soong BW, Lu YC, Choo KB, et al. Frequency analysis of autosomal dominant cerebellar ataxias in Taiwanese patients and clinical and molecular characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Arch Neurol*, 2001, 58:1105-1109.
- [13] Wu YR, Lin HY, Chen CM, et al. Genetic testing in spinocerebellar ataxia in Taiwan: expansions of trinucleotide repeats in SCA8 and SCA17 are associated with typical Parkinson's disease. *Clin Genet*, 2004, 65:209-214.
- [14] Li HT, Lei J, Ma JH, et al. Gene mutation and clinical characteristics of a Chinese Uygur family with spinocerebellar ataxia type 12. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2011, 28:137-141. [李海涛, 雷晶, 马建华, 等. 脊髓小脑性共济失调 12 型维吾尔族一家系的基因突变及临床特点. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28:137-141.]
- [15] Klinker I, Minnerop M, Schmitz - Hübsch T, et al. Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3 and 6. *Cerebellum*, 2010, 9:433-442.
- [16] Schmitz - Hübsch T, Coudert M, Tezenas du Montcel S, et al. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord*, 2011, 26:870-876.
- [17] Pedroso JL, Braga-Neto P, Felicio AC, et al. Sleep disorders in machado - joseph disease: frequency, discriminative thresholds, predictive values, and correlation with ataxia-related motor and non-motor features. *Cerebellum*, 2011, 10:291-295.
- [18] Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol*, 1993, 61:1-14.
- [19] Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*, 2010, 9:94-104.
- [20] Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neurogenetic. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 99-101. [刘焯霖, 梁秀龄, 张成. *神经遗传病学*. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 99-101.]
- [21] Gu WH, Wang GX, Wang K, et al. The characteristics of clinical variation and mutation analysis on spinocerebellar ataxia type 3. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:134-138. [顾卫红, 王国相, 王康, 等. 脊髓小脑共济失

- 调 3 型临床变异型特征及突变分析. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:134-138.]
- [22] Jen JC, Graves TD, Hess EJ, et al. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain*, 2007, 130(Pt 10): 2484-2493.
- [23] Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*, 2004, 3:291-304.
- [24] Espinós - Armero C, González - Cabo P, Palau - Martínez F. Autosomal recessive cerebellar ataxias: their classification, genetic features and pathophysiology. *Rev Neurol*, 2005, 41:409-422.
- [25] Guo X, Shen H, Xiao X, et al. Cataracts, ataxia, short stature, and mental retardation in a Chinese family mapped to Xpter-q13.1. *J Hum Genet*, 2006, 51:695-700.
- [26] Lou JS, Goldfarb L, McShane L, et al. Use of buspirone for treatment of cerebellar ataxia: an open - label study. *Arch Neurol*, 1995, 52:982-988.
- [27] Takei A, Fukazawa T, Hamada T, et al. Effects of tandospirone on "5-HT1A receptor - associated symptoms" in patients with Machado - Josephe disease: an open - label study. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27:9-13.
- [28] Ogawa M, Shigeto H, Yamamoto T, et al. D-cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci*, 2003, 210(1/2):53-56.
- [29] Mori M, Adachi Y, Mori N, et al. Double-blind crossover study of branched - chain amino acid therapy in patients with spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci*, 2002, 195:149-152.
- [30] Butler R, Bates GP. Histone deacetylase inhibitors as therapeutics for polyglutamine disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7:784-796.
- [31] Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:124-126.
- [32] Pirker W, Back C, Gerschlager W, et al. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord*, 2003, 18:222-225.
- [33] Gazulla J, Errea JM, Benavente I, et al. Treatment of ataxia in cortical cerebellar atrophy with the GABAergic drug gabapentin: a preliminary study. *Eur Neurol*, 2004, 52:7-11.
- [34] Revuelta GJ, Wilmot GR. Therapeutic interventions in the primary hereditary ataxias. *Curr Treat Options Neurol*, 2010, 12: 257-273.
- [35] Wozniak G, Toska A, Saridi M, et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants (SSRIs) against atherosclerosis. *Med Sci Monit*, 2011, 17:205-214.
- [36] Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE, et al. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol*, 2008, 15:1371-1379.
- [37] Tranchant C, Anheim M. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Press Med*, 2009, 38:1852-1859.
- [38] Hentati F, El-Euch G, Bouhhal Y, et al. Ataxia with vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia. *Handb Clin Neurol*, 2011, 103:295-305.

(收稿日期:2012-05-07)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

美国国立卫生研究院 National Institutes of Health(NIH)
 美国疾病控制与预防中心
 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)
 蒙特利尔认知评价量表
 Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
 脑出血 intracerebral hemorrhage(ICH)
 脑局部氧代谢率 cerebral metabolic rate of oxygen(CMRO₂)
 脑源性神经营养因子
 brain-derived neurotrophic factor(BDNF)
 脑组织铁沉积性神经变性
 neurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)
 内质网转运 ATP 酶 valosin-containing protein(VCP)
 内-中膜厚度 intima-media thickness(IMT)
 破伤风毒素 C 片段 tetanus toxin fragment C(TTC)
 脯-谷-丝-苏 proline, glutamic acid, serine, threonine(PEST)
 气相色谱-质谱
 gas chromatography-mass spectrometry(GC-MS)
 羟基红花黄色素 A hydroxysafflor yellow A(HSYA)
 曲古抑菌素 A trichostatin A(TSA)
 热休克同源蛋白 70 heat shock cognate protein 70(Hsc70)
 人重组促红细胞生成素

recombinant human erythropoietin(rhEPO)
 人重组肝细胞生长因子
 recombinant human hepatocyte growth factor(rhHGF)
 人重组睫状神经营养因子
 recombinant human ciliary neurotrophic factor(rhCNTF)
 人类基因突变数据库
 Human Gene Mutation Database(HGMD)
 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)
 人类免疫缺陷病毒相关痴呆
 HIV-associated dementia(HAD)
 人绒毛膜促性腺激素β亚单位
 β-human chorionic gonadotropin(β-hCG)
 人胎盘催乳素 human placental lactogen(hPL)
 Schwab and England 日常生活能力评价量表
 Schwab and England Scale(SES)
 肉瘤融合基因 fused in sarcoma(FUS)
 三核苷酸重复序列疾病 trinucleotide repeat disease(TRD)
 三磷酸肌醇 inositol 1, 4, 5-triphosphate(IP₃)
 三磷酸腺苷结合盒转运子 1
 ATP-binding cassette transporter A1(ABCA1)
 散发型克-雅病 sporadic Creutzfeldt-Jakob disease(sCJD)