

脊髓小脑共济失调 2 型临床和神经影像学特征分析

陈园园 郝莹 顾卫红 张瑾 王国相 王康 金淼 段晓慧

【摘要】 研究背景 脊髓小脑共济失调 2 型(SCA2)为常染色体显性遗传性疾病,是由致病基因 *ATXN2* 编码区胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)三核苷酸重复序列扩展突变引起,目前较公认的正常重复范围为 13~31 次,异常重复范围 >34 次。主要表现包括小脑共济失调、眼肌麻痹、慢眼动、腱反射减弱,可伴有动作性震颤、智力减退和周围性感觉神经病等;头部 MRI 显示脑干、小脑明显萎缩(典型的橄榄脑桥小脑萎缩改变)。本研究针对 5 例经基因检测明确诊断的 SCA2 家系先证者进行临床和影像学特点,以及表型与基因型相关性分析。方法 对 708 例常染色体显性遗传性 SCA 家系的先证者和 119 例临床拟诊 SCA 的散发患者进行常规基因学检测,分析 SCA1~3、6、7、17 型和齿状核红核苍白球路易体萎缩致病基因 CAG 序列重复动态突变。采用聚合酶链反应扩增重复序列、琼脂糖凝胶电泳检测扩增产物,对于出现 2 个电泳条带的样品通过荧光标记毛细管电泳片段分析方法进行重复序列计数。结合基因学检测结果,对患者临床表型和神经影像学特征进行分析。结果 其中 45 例患者携带 SCA2 基因 CAG 重复扩展突变,临床表现为小脑共济失调、眼肌麻痹、慢眼动、腱反射减弱或消失,部分患者可伴有动作性震颤, MRI 均显示脑干、小脑明显萎缩。其中 5 例典型病例的临床表型均与其基因型相符。结论 基因学检测可为 SCA2 的明确诊断提供依据,临床和神经影像学特征有助于诊断与鉴别诊断。对于携带中间重复等位基因个体的诊断,需结合临床和影像学特点以及家系上下代动态突变进行分析。

【关键词】 脊髓小脑共济失调; 三核苷酸重复; 核苷酸类; 磁共振成像

Clinical and neuroimaging study of spinocerebellar ataxia type 2

CHEN Yuan-yuan, HAO Ying, GU Wei-hong, ZHANG Jin, WANG Guo-xiang, WANG Kang, JIN Miao, DUAN Xiao-hui

Movement Disorder & Neurogenetics Research Center, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: GU Wei-hong (Email: jane55.gu@vip.sina.com)

【Abstract】 Background Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is an autosomal dominant genetic disease characterized by cerebellar ataxia, ophthalmoplegia, slow saccade, hyporeflexia, action tremor, cognitive decline and peripheral neuropathy. The brain MRI shows obvious atrophy of cerebellum and brainstem, indicating typical change of olivopontocerebellar atrophy. SCA2 is caused by an expanded cytosine-adenine-guanine (CAG) trinucleotide repeat in the encoding region of *ATXN2*. The normal CAG repeats range from 13 to 31, and ataxic phenotype occurs when the repeats are more than 34. This study focused on the clinical and imaging features of 5 SCA2 families confirmed by genetic testing. The correlation between phenotype and genotype was analyzed. Methods The pathological CAG triplet repeat expansions of SCA1-3, 6, 7, 17 and dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) genes were analyzed in the probands of 708 autosomal dominant SCA families and 119 sporadic SCA cases. The CAG repeat of *ATXN2* gene was amplified by polymerase chain reaction (PCR) and agarose gel electrophoresis. Fragment analysis based on CEQ8000 sequencer were applied to analyze expanded alleles. Results Expanded CAG repeats of *ATXN2* gene were detected in 45 probands of SCA2 families. Most of the patients manifested with the typical clinical features of SCA2 such as cerebellar ataxia, ophthalmoplegia, slow saccade and hyporeflexia. Some of them also associated with action tremor. The brain MRI showed obvious atrophy of cerebellum and brainstem. The correlation between clinical features and CAG repeat of *ATXN2* gene was studied carefully in 5 families. Conclusion Genetic analysis provides the basis for the diagnosis of SCA2.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.06.011

基金项目:卫生部部属(管)医院临床学科重点项目;首都特色应用研究专项项目

作者单位:100029 北京,卫生部中日友好医院运动障碍与神经遗传病研究中心

通讯作者:顾卫红 (Email:jane55.gu@vip.sina.com)

Clinical and neuroimaging features are very helpful in the diagnosis and differential diagnosis of this disease. For the identification of cases carrying intermediate allele, it is important to combine clinical, imaging features with dynamic mutation analysis in the affected cases within the family.

【Key words】 Spinocerebellar ataxias; Trinucleotide repeats; Nucleotides; Magnetic resonance imaging

This study was supported by Grant Awarded from Ministry of Health Foundation of China and Grant Awarded from Science and Technology Committee of Beijing.

遗传性脊髓小脑共济失调(SCA)是一组包括多种共济失调亚型的常染色体显性遗传性中枢神经系统退行性疾病^[1],其中脊髓小脑共济失调2型(SCA2)的临床特征除共济失调外,还伴有智力障碍、构音障碍、视神经萎缩、慢眼动、眼肌麻痹、腱反射减弱、感觉性周围神经病和锥体外系症状。Pulst等^[1]于1996年经克隆获得SCA2基因,将其定位于12q24.1,长度为130 kb,包括25个外显子;并发现其5'端第1外显子胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)三核苷酸重复序列异常扩增是SCA2的致病原因^[1-2],正常CAG重复次数为13~31次,异常重复次数为>34次^[3-4]。笔者拟对卫生部中日友好医院运动障碍与神经遗传病研究中心近年收集的5例SCA2家系先证者的临床表型和神经影像学特征进行分析,以为临床诊断与鉴别诊断提供帮助。

对象与方法

一、研究对象

我院2005-2011年共收集827例临床拟诊SCA患者,包括708例常染色体显性遗传性SCA家系先证者和119例临床拟诊SCA的散发患者。散发病例发病年龄20~40岁;无明显诱因出现共济失调症状,排除慢性酒精及药物中毒;无慢性腹泻表现;病情呈逐渐进展;家族中无类似病史,父母为非近亲婚配。

二、研究方法

1. 样本采集 空腹采集患者及其家属外周静脉血5 ml,质量分数为3.8%枸橼酸钠抗凝,采用标准酚氯仿DNA提取法提取基因组DNA。

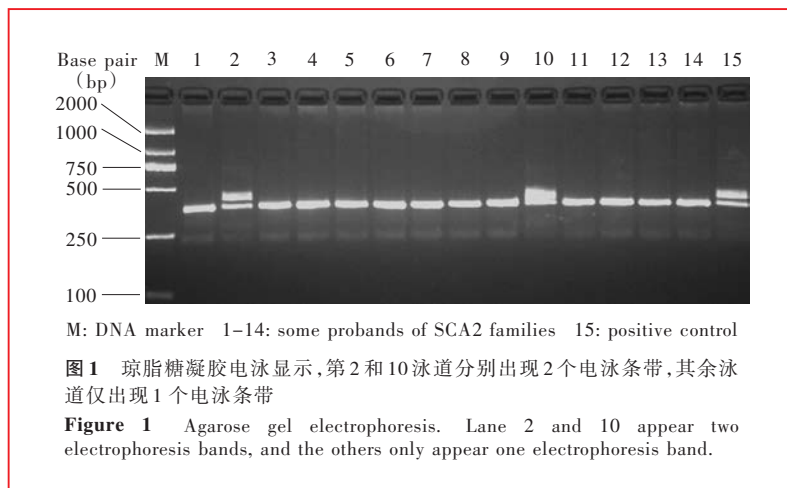
2. SCA2基因CAG三核苷酸重复突变检测 根据SCA2基因第1外显子CAG重复片段两侧序列,由北京赛百盛基因技术有限公司设计引物序列,正向引物(F引物)序列:5'-TTT GGT AGC AAC GGC AAC-3';反向引物(R引物)序列:5'-CGG GCT TGC GGA CAT TGG-3'。聚合酶链反应(PCR)体系共计

25 μ l,然后再依次加入dNTPs 2.50 mmol、2 \times GC Buffer I 12.50 μ l、引物各5 pmol、模板DNA 100 ng和r-Taq 1 U,加水补充至25 μ l;反应条件为94 $^{\circ}$ C预变性5 min,94 $^{\circ}$ C 30 s、58 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 45 s,共循环35次,72 $^{\circ}$ C延伸10 min。PCR扩增产物以质量分数为3%的琼脂糖凝胶电泳,于100 V电压下电泳50 min,对出现2个电泳条带的外周血样品进行毛细管电泳片段分析(图1)。

3. 基于毛细管电泳的片段分析 对出现2个电泳条带的血液样品行进一步毛细管电泳。采用荧光标记M13末端加尾法进行PCR检测,引物序列包括M13-F引物序列(反向引物5'端加M13引物序列:5'-CAC GAC GTT GTA AAA CGA+反向引物-3')和经D4荧光标记的M13引物序列(5'-CAC GAC GTT GTA AAA ACG AC-3'),均由上海生工生物工程技术有限公司合成,以及正向引物(F引物)序列。PCR反应体系25 μ l,依次加入dNTPs 2.50 mmol、2 \times GC Buffer I 12.50 μ l、Primer-R 5 pmol、Primer-M13 2 pmol、Primer-F-M13 1.50 pmol、模板DNA 100 ng和r-Taq 1 U,加水补充至25 μ l。采用美国Beckman Coulter公司生产的CEQ-8000核酸分析仪对PCR扩增产物进行片段分析:取20 μ l甲酰胺,以0.25 μ l CEQ DNA Size Standard kit-600片段作为标准内标,1 μ l SCA2-PCR扩增产物混匀、上样。预设程序进行电泳分离,分离条件为毛细管温度达50 $^{\circ}$ C时,90 $^{\circ}$ C变性120 s,2 kV电压下注入样本30 s,然后4.80 kV电压下电泳70 min,采用预设的分析参数进行片段分析并计数。

结 果

经基因检测显示,827例临床拟诊SCA患者中,45例(来自不同家系)携带异常扩展的SCA2基因CAG三核苷酸重复序列,选择其中5例家系先证者(分别来自我国山西省、新疆维吾尔自治区、陕西省和北京市,均为汉族)进行临床表型及典型影像学



特征分析。

一、临床表现及影像学特征

1. H家系 可追溯3代5例发病,男性2例,女性3例;发病年龄23~50岁;呈常染色体显性遗传。先证者为男性,26岁,主因行走不稳3年,于2009年5月至我院首诊。患者3年前无明显诱因出现行走不稳伴持物不稳,言语欠流畅,进食呛咳,并逐渐加重,其余无异常。神经系统检查:构音障碍,头部静止性震颤;双眼外展受限,眼睑退缩,慢眼动。四肢肌力5级,肌张力降低;腱反射减弱,双侧跟腱反射未引出,足跖反射中性,指鼻及跟-膝-胫试验欠稳准,步基宽,Romberg征阳性。头部MRI检查显示脑干、小脑萎缩(图2a)。

2. W家系 可追溯4代6例发病,男性4例,女性2例;发病年龄34~65岁;呈常染色体显性遗传。先证者为男性,47岁,主因行走不稳13年,于2011年2月至我院首诊。患者13年前无明显诱因出现行走不稳伴持物手抖、双侧下肢发僵,记忆力减退;5年前出现便秘、尿频、尿急。神经系统检查:轻度构音障碍,可疑突眼,眼动不充分,慢眼动。四肢肌力5级,双侧上肢肌张力尚可,双侧下肢肌张力可疑增高;双侧腱反射未引出,病理征可疑,痉挛步态;双侧指鼻及跟-膝-胫试验欠稳准,快复轮替动作笨拙,Romberg征阳性。头部MRI检查显示脑干、小脑萎缩(图2b)。

3. L家系 可追溯4代7例发病,男性4例,女性3例;发病年龄12~26岁;呈常染色体显性遗传。先证者为女性,35岁,因行走不稳10年,2012年8月至我院就诊。患者10年前无诱因出现行走不稳,言语不清,进食呛咳,并逐渐加重。近来自觉视物成双,

视近物模糊,行走时头晕,下肢无力。神经系统检查:明显构音障碍,情绪不稳。眼动充分、慢眼动。四肢肌力5级,双侧上肢肌张力尚可、双侧下肢肌张力可疑增高;双侧腱反射未引出,足跖反射中性;指鼻及跟-膝-胫试验不稳,快复轮替动作笨拙。头部MRI检查显示脑干、小脑明显萎缩(图2c)。

4. B家系 可追溯3代2例发病,男性1例,女性1例;发病年龄为27~45岁;呈常染色体显性遗传。先证者为女性,32岁,因双侧下肢乏力4年,

于2011年3月至我院首诊。患者4年前无明显诱因出现行走不稳伴持物不稳,言语不清,进食呛咳,双侧下肢乏力等症状与体征。神经系统检查:构音障碍,慢眼动。四肢肌力5级,肌张力正常;腱反射低下,病理征阴性,步态不稳;双侧指鼻以及跟-膝-胫试验欠稳准,Romberg征阳性。头部MRI检查显示脑干、小脑萎缩(图2d)。

5. Z家系 可追溯3代3例发病,男性1例,女性2例;发病年龄25~36岁;呈常染色体显性遗传。先证者为男性,27岁,因头重脚轻2年,2012年5月至我院首诊。患者2年前无明显诱因出现头重脚轻伴持物不稳,继而出现行走不稳,下肢发僵。神经系统检查:轻度构音障碍;各方向眼动欠充分,轻度慢眼动。四肢肌力5级,肌张力偏低;腱反射未引出;呈动作性震颤,步态基本正常;双侧指鼻及跟-膝-胫试验欠稳准。头部MRI检查显示脑干、小脑明显萎缩(图2e)。

二、SCA2基因CAG三核苷酸重复片段分析

对上述5例先证者样本的基因片段分析结果显示,CAG重复次数H家系先证者为15/39次(图3),W家系先证者为17/36次(图4),L家系先证者为14/33次(图5),B家系先证者为15/38次(图6),Z家系先证者为15/34次(图7)。

讨 论

SCA具有明显的临床变异性和遗传异质性,目前已报道的亚型有SCA1~31和齿状核红核苍白路易体萎缩(DRPLA),其中20个致病基因已被克隆^[5-6],共发现9种因其致病基因编码区CAG三核苷酸重复扩展突变导致编码蛋白中的多聚谷氨酰胺

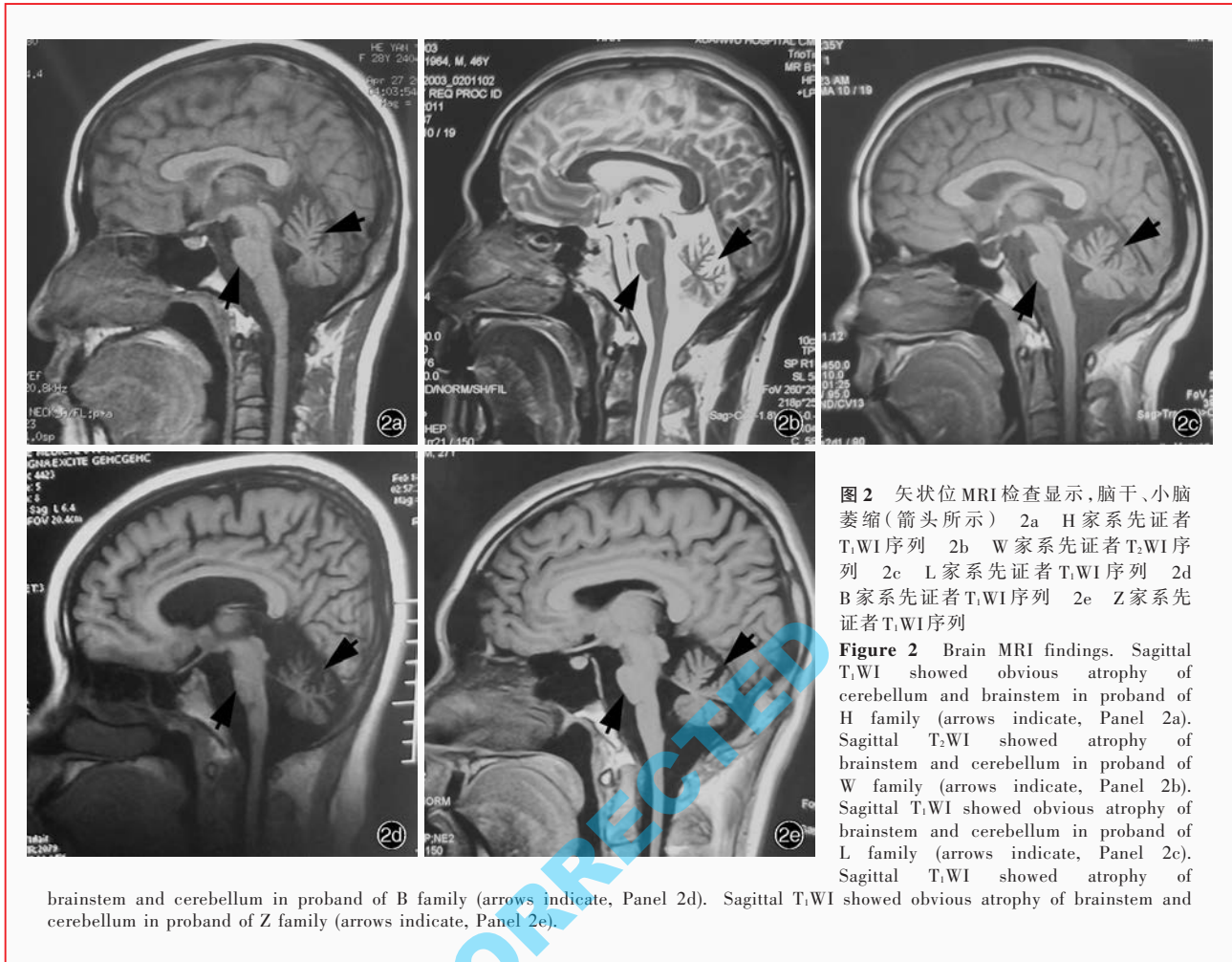


图 2 矢状位 MRI 检查显示,脑干、小脑萎缩(箭头所示) 2a H 家系先证者 T₁WI 序列 2b W 家系先证者 T₁WI 序列 2c L 家系先证者 T₁WI 序列 2d B 家系先证者 T₁WI 序列 2e Z 家系先证者 T₁WI 序列

Figure 2 Brain MRI findings. Sagittal T₁WI showed obvious atrophy of cerebellum and brainstem in proband of H family (arrows indicate, Panel 2a). Sagittal T₂WI showed atrophy of brainstem and cerebellum in proband of W family (arrows indicate, Panel 2b). Sagittal T₁WI showed obvious atrophy of brainstem and cerebellum in proband of L family (arrows indicate, Panel 2c). Sagittal T₁WI showed obvious atrophy of brainstem and cerebellum in proband of B family (arrows indicate, Panel 2d). Sagittal T₁WI showed obvious atrophy of brainstem and cerebellum in proband of Z family (arrows indicate, Panel 2e).

链延长而致病的神经系统变性疾病,称多聚谷氨酰胺病(polyglutamine disease)。SCA1~3,6,7,17型,以及亨廷顿病(HD)、齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA)、X连锁脊髓小脑肌萎缩症(SBMA)等疾病患者,其扩展的CAG三核苷酸重复序列均具有代间不稳定性,呈逐代延长之趋势,因此造成遗传早现现象^[7-9]。SCA2致病基因ATXN2编码Ataxin-2蛋白,相对分子质量约为 140×10^3 ,含1312个氨基酸残基^[10-11],第1外显子CAG三核苷酸异常重复扩展而致病。目前较为公认的观点是:SCA2基因CAG三核苷酸正常重复范围为13~31次,异常重复范围为>34次,介于32~34次为中间重复范围。有文献报道,重复次数为32~34次者可以出现外显不全现象^[3]。SCA2临床表现以小脑共济失调、智力障碍、构音障碍、眼肌麻痹、视神经萎缩、慢眼动、腱反射减弱、感觉性周围神经病以及锥体外系症状为主,可以出现橄榄脑桥小脑萎缩,属于橄榄脑桥小脑萎缩2型(OPCA2)中的常染色体显性遗传性共济

失调^[12-13],头部MRI检查显示不同程度的脑干、小脑萎缩。

自2005年至今,我院共检测708例常染色体显性遗传性SCA家系先证者和119例临床拟诊SCA散发患者,发现45例SCA2基因阳性患者,发病年龄为23~45岁,CAG三核苷酸重复次数为34~42次。笔者对其中5例家系先证者的临床表型及与基因型的相关性进行了细致分析。

一、临床特征及其变异

Sanpei等^[14]曾经报告SCA2患者CAG三核苷酸重复次数与发病年龄呈明显负相关,本研究也发现了这一现象。例如,H家系中先证者23岁发病,CAG重复数目为15/39次,先证者之姐28岁发病,CAG重复数目为15/35次;先证者之父50岁发病,CAG重复数目为15/31次,存在明显的遗传早现现象。先证者之父的CAG重复范围处于正常重复范围边界,发病年龄较晚,患者临床表型符合SCA2特点。对于SCA2基因检测来讲,携带中间重复的患者

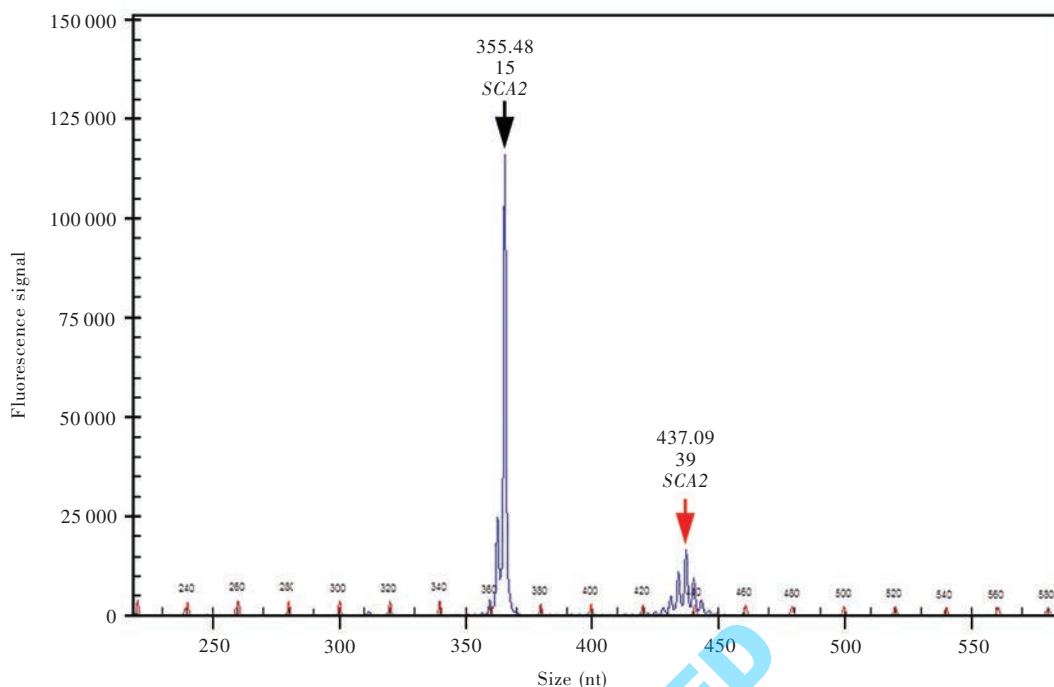


图 3 H 家系先证者 SCA2 基因 CAG 三核苷酸重复片段分析图显示, CAG 重复次数为 15/39 次(黑色箭头示短片段重复, 红色箭头示长片段重复)

Figure 3 The CAG repeats of SCA2 gene by fragment analysis (black arrow indicates short fragment repeat, and red arrow indicates long fragment repeat) in proband of H family.

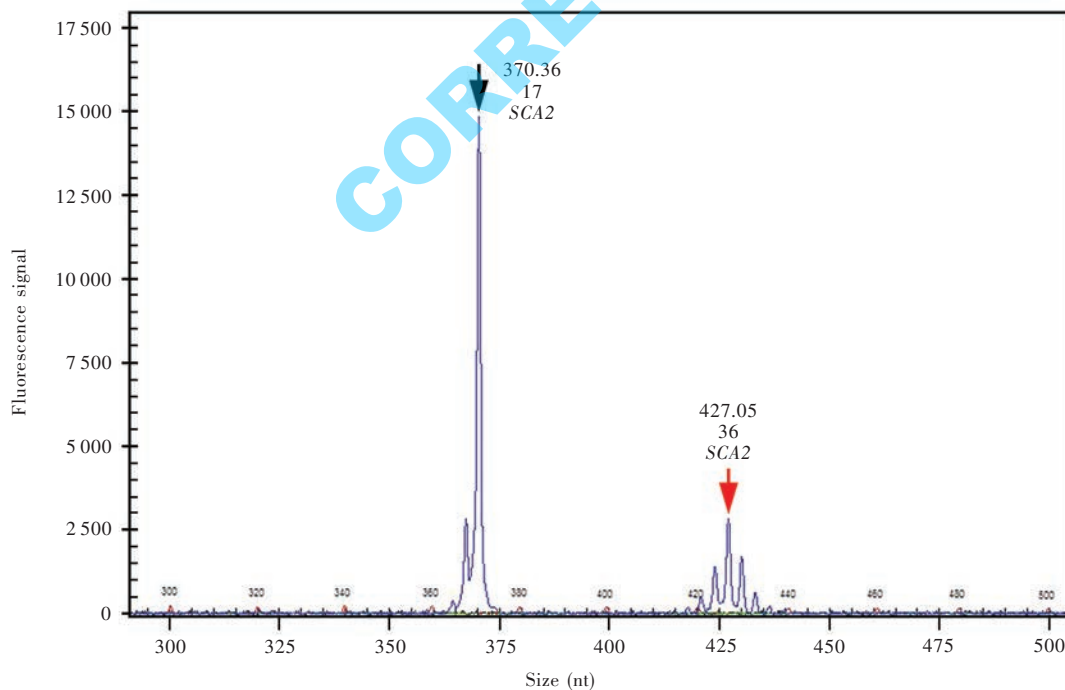


图 4 W 家系先证者 SCA2 基因 CAG 三核苷酸重复片段分析图显示, CAG 重复次数为 17/36 次(黑色箭头示短片段重复, 红色箭头示长片段重复)

Figure 4 The CAG repeats of SCA2 gene by fragment analysis (black arrow indicates short fragment repeat, and red arrow indicates long fragment repeat) in proband of W family.

需进一步根据临床表型和家系中上下代患者的基因检测结果进行核对。据文献报道,慢眼动和腱反

射减弱是 SCA2 特征性临床表现,可与 SCA1 和 SCA3 进行初步鉴别。本研究中 5 例 SCA2 基因阳性

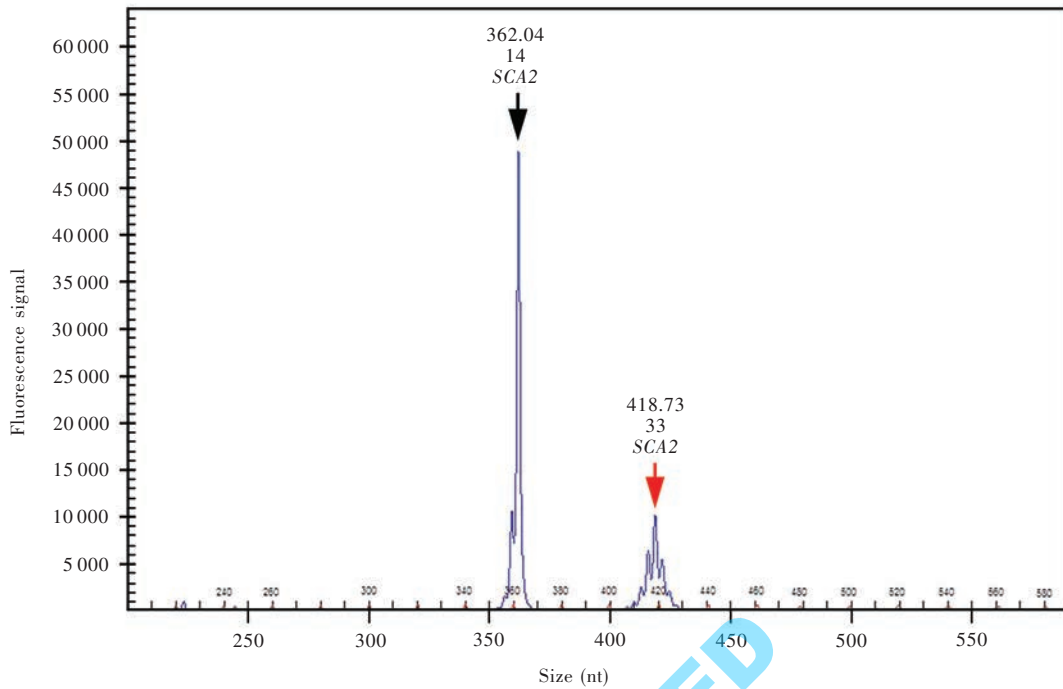


图 5 L 家系先证者 SCA2 基因 CAG 三核苷酸重复片段分析图显示, CAG 重复次数为 14/33 次(黑色箭头示短片段重复, 红色箭头示长片段重复)
Figure 5 The CAG repeats of SCA2 gene by fragment analysis (black arrow indicates short fragment repeat, and red arrow indicates long fragment repeat) in proband of L family.

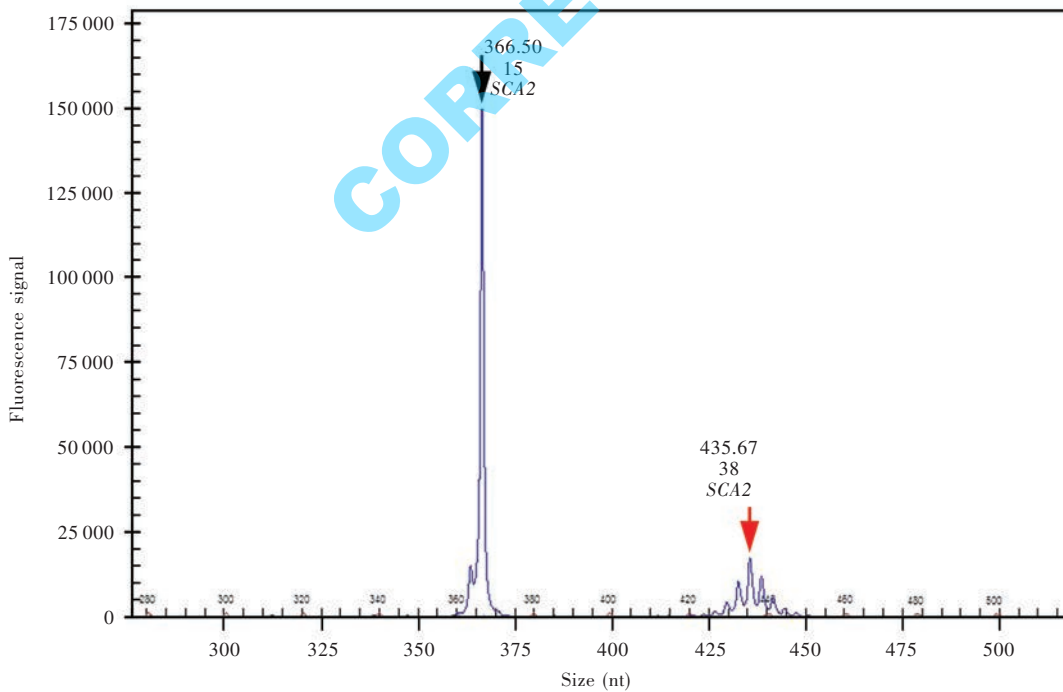
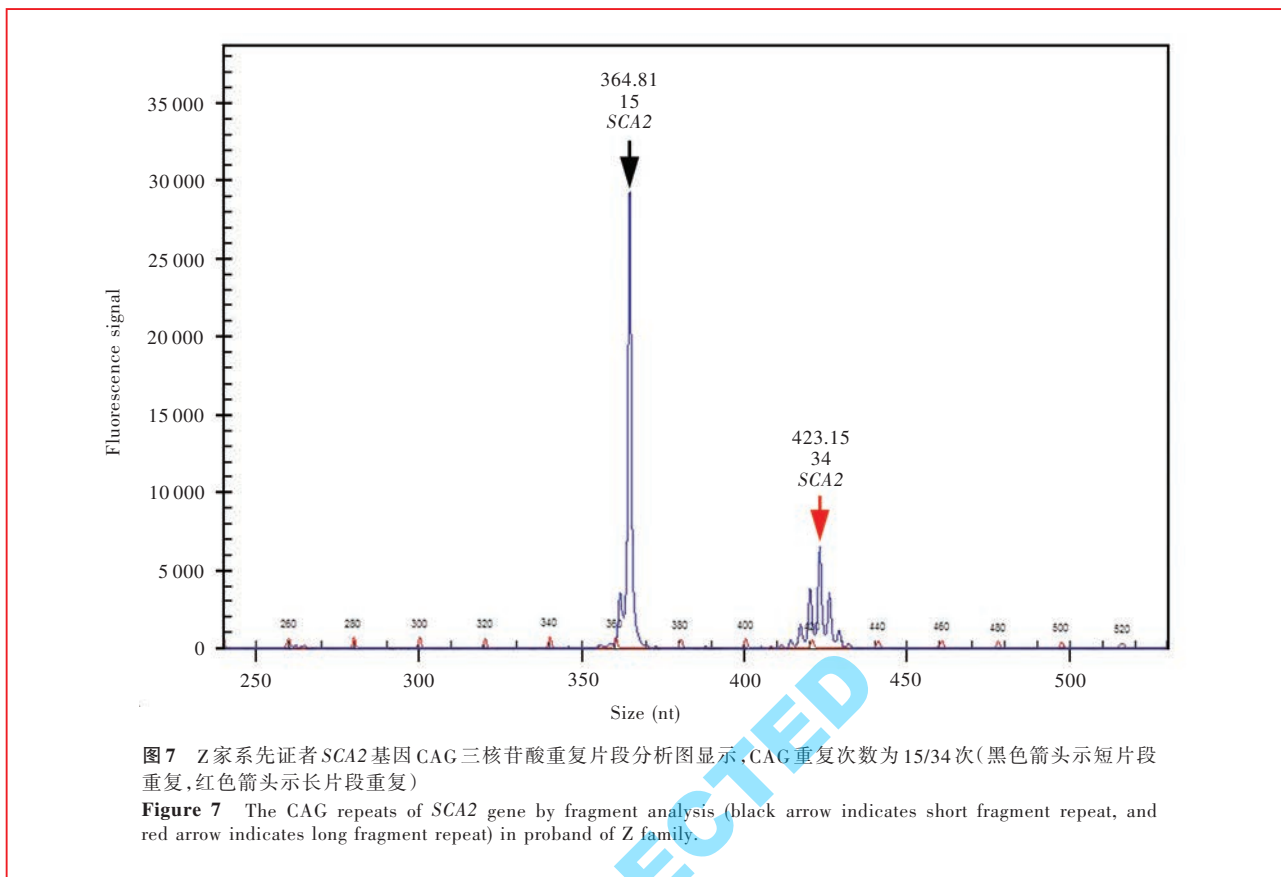


图 6 B 家系先证者 SCA2 基因 CAG 三核苷酸重复片段分析图显示, CAG 重复次数为 15/38 次(黑色箭头示短片段重复, 红色箭头示长片段重复)
Figure 6 The CAG repeats of SCA2 gene by fragment analysis (black arrow indicates short fragment repeat, and red arrow indicates long fragment repeat) in proband of B family.

患者的主要临床特征均表现为共济失调、构音障碍、慢眼动和腱反射减弱。H 家系先证者表现为典

型的 SCA2 临床特征, 该家系中余 2 例患者均出现慢眼动。先证者因行走不稳就诊, 神经系统检查除小



脑共济失调特征外, 还可见头部静止性震颤, 家系中其余 2 例患者无此表现。W 家系先证者 13 年前出现行走不稳伴持物手抖, 双侧下肢发僵, 记忆力减退症状, 神经系统检查除小脑共济失调特征外, 还伴有慢眼动, 符合 SCA2 的临床特征。有研究显示, SCA2 患者可出现帕金森样表现, 约 30% 的 SCA2 患者可出现认知功能障碍^[12,15], 本研究 SCA2 家系患者未发现此类表现。

二、影像学特征分析

1900 年, Dejerine 和 Thomas 首先提出“OPCA”的概念, 即“橄榄脑桥小脑萎缩”。此后的一个世纪里, 逐渐将散发性和遗传性小脑功能异常, 尤其是常染色体显性遗传性疾病归于 OPCA, 但是时至今日仍对这一概念存有争议。其基本病理特征是小脑、脑桥和下橄榄体神经元变性, 引发小脑白质纤维的脱髓鞘和纤维胶质增生性改变^[13]。分为 5 型, 分别为 OPCA1~5; 其命名系统中的 3 种类型目前已被 SCA 所取代, 其中 OPCA2 中的常染色体显性遗传型被归为 SCA2。本研究发现的 5 例 SCA2 基因阳性患者 MRI 检查均存在脑干、小脑萎缩, 这一影像学特点在一定程度可为 SCA2 的诊断提供依据。

三、SCA2 基因中间重复的致病性

SCA2 基因 CAG 三核苷酸正常重复范围与异常重复范围的界限并不十分明显, 介于正常重复范围与异常重复范围之间, 称为中间重复范围。位于中间重复范围内的 CAG 重复次数, 是否具有致病性需结合发病年龄、临床表型和家系特点进行分析。有研究表明, SCA2 基因 CAG 重复序列为 27~31 次时具有不稳定性, 可能会进一步扩展^[3]。在本研究中, H 家系先证者之父, SCA2 基因 CAG 重复次数为 15/31 次, 具有 SCA2 特征性慢眼动, 31 次属中间重复范围, 其后代 CAG 重复进一步扩展, 证实了 31 次重复的致病性; L 家系先证者 SCA2 基因 CAG 重复次数为 14/33 次, 属中间重复, 25 岁发病, 发病年龄较早, 临床上具有慢眼动特征, 头部 MRI 显示脑干、小脑明显萎缩, 临床和影像学均符合 SCA2 特征, 重复次数较低但发病年龄早, 尚有待进一步临床观察。

综上所述, 本研究采用荧光标记毛细管电泳片段分析方法共确认 45 个 SCA2 家系, 对其中 5 例家系先证者的临床表型和影像学特征进行分析。与其他 SCA 相比, SCA2 具有特殊的临床表型, 且存在临床变异, 基因检测可为临床诊断提供可靠依据。

对于携带中间重复等位基因的个体,诊断需与临床和影像学特征以及家系上下代的动态突变相结合,并进行长期随访。

参 考 文 献

- [1] Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, Pearlman S, Starkman S, Orozco-Diaz G, Lunke A, DeJong P, Rouleau GA, Auburger G, Korenberg JR, Figueroa C, Sahba S. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet*, 1996, 14:269-276.
- [2] Giurga K, Bürk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C, Vuksic M, Schöls L, de Vos RA, Braak H, Deller T, Rüb U. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol*, 2005, 109: 617-631.
- [3] Laffita-Mesa JM, Velázquez-Pérez LC, Santos Falcón N, Cruz-Mariño T, González Zaldívar Y, Vázquez Mojena Y, Almaguer-Gotay D, Almaguer Mederos LE, Rodríguez Labrada R. Unexpanded and intermediate CAG polymorphisms at the SCA2 locus (ATXN2) in the Cuban population: evidence about the origin of expanded SCA2 alleles. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20:41-49.
- [4] Ostad SN, Salarian AA, Ghahramani MH, Fazeli MR, Samadi N, Jamalifar H. Live and heat-inactivated lactobacilli from feces inhibit *Salmonella typhi* and *Escherichia coli* adherence to Caco-2 cells. *Folia Microbiol (Praha)*, 2009, 54:157-160.
- [5] Li J, Zhang C, Zhan YX, Feng SW, Yang J, Cao JQ, Yu CS, Li YQ, Wang YY, Chen F, Kong J, Zheng MY, Liao L. Dynamic mutation analysis of a SCA3 Chinese Han family and prenatal diagnosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12: 282-287. [利婧, 张成, 詹益鑫, 冯善伟, 杨娟, 操基清, 喻长顺, 李亚勤, 王艳云, 陈菲, 孔杰, 郑民纓, 廖玲. 脊髓小脑共济失调 3 型家系 CAG 动态突变分析和产前诊断. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:282-287.]
- [6] Chen P, Ma MY, Shang HF, Su D, Zhang SZ, Yang Y. Copy number variation of trinucleotide repeat in dynamic mutation sites of autosomal dominant cerebellar ataxias related genes. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2009, 26:626-633. [陈朴, 马明义, 商慧芳, 苏丹, 张思仲, 杨元. 常染色体显性小脑性共济失调致病基因动态突变位点三核苷酸重复变异的研究. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26:626-633.]
- [7] Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30:575-621.
- [8] Zhang J, Hao Y, Gu WH, Chen YY, Wang GX, Wang K, Jin M, Duan XH. Molecular and clinical study of spinocerebellar ataxia type 17. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:861-865. [张瑾, 郝莹, 顾卫红, 陈园园, 王国相, 王康, 金森, 段晓慧. 脊髓小脑共济失调 17 型临床特征和基因突变分析. *中华神经科杂志*, 2012, 45:861-865.]
- [9] Hao Y, Gu WH, Wang GX, Wang K, Jin M, Duan XH, Yang SL. Clinical and genetic study of one DRPLA case. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:637-641. [郝莹, 顾卫红, 王国相, 王康, 金森, 段晓慧, 杨斯柳. 齿状核红核苍白球路易体萎缩一例:临床表型与基因突变分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:637-641.]
- [10] Sahba S, Nechiporuk A, Figueroa KP, Nechiporuk T, Pulst SM. Genomic structure of the human gene for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) on chromosome 12q24.1. *Genomics*, 1998, 47:359-364.
- [11] Magaña JJ, Velázquez-Pérez L, Cisneros B. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical presentation, molecular mechanisms, and therapeutic perspectives. *Mol Neurobiol*, 2013, 47:90-104.
- [12] Lastres-Becker I, Rüb U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum*, 2008, 7:115-124.
- [13] Gu WH, Wang GX. Diagnosis and differential diagnosis of olivopontocerebellar atrophy, spinocerebellar ataxia and cerebellar type multiple system atrophy. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2008, 41:135-137. [顾卫红, 王国相. 橄榄脑桥小脑萎缩、脊髓小脑共济失调和多系统萎缩小脑型的诊断和鉴别. *中华神经科杂志*, 2008, 41:135-137.]
- [14] Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, Wakisaka A, Tashiro K, Ishida Y, Ikeuchi T, Koide R, Saito M, Sato A, Tanaka T, Hanyu S, Takiyama Y, Nishizawa M, Shimizu N, Nomura Y, Segawa M, Iwabuchi K, Eguchi I, Tanaka H, Takahashi H, Tsuji S. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet*, 1996, 14:277-284.
- [15] Ross OA, Rutherford NJ, Baker M, Soto-Ortolaza AI, Carrasquillo MM, DeJesus-Hernandez M, Adamson J, Li M, Volkening K, Finger E, Seeley WW, Hatanpaa KJ, Lomen-Hoerth C, Kertesz A, Bigio EH, Lippa C, Woodruff BK, Knopman DS, White CL 3rd, Van Gerpen JA, Meschia JF, Mackenzie IR, Boylan K, Boeve BF, Miller BL, Strong MJ, Uitti RJ, Younkin SG, Graff-Radford NR, Petersen RC, Wszolek ZK, Dickson DW, Rademakers R. Ataxin-2 repeat-length variation and neurodegeneration. *Hum Mol Genet*, 2011, 20:3207-3212.

(收稿日期:2013-03-06)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于《中国现代神经疾病杂志》变更 2013 年下半年征订方式的通知

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN:1672-6731;CN:12-1363/R)2013 年变更刊期为月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共 180 元。2013 年上半年(第 1~6 期)仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。下半年(第 7~12 期)请直接向编辑部订阅,共 6 册 90 元(免邮寄费)。欲购者,请速与《中国现代神经疾病杂志》编辑部陈雪联系。《中国现代神经疾病杂志》2014 年全年杂志(12 册)仍由邮政局发行。

编辑部地址:天津市河西区气象台路 122 号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623。Email 地址:xdsjbjzz@263.net.cn。网站:www.xdjb.org。