

本文引用:王东浩,黄艳梅,杨保胜. 脊髓小脑性共济失调的基因诊断及治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(7):639-641. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.07.025.

【综述】

脊髓小脑性共济失调的基因诊断及治疗研究进展

王东浩<sup>1</sup>, 黄艳梅<sup>1</sup>, 杨保胜<sup>2</sup>  
(1. 新乡医学院法医物证学教研室,河南 新乡 453003;2. 新乡医学院基础医学院,河南 新乡 453003)

**摘要:** 脊髓小脑性共济失调(SCAs)是一类常染色体显性遗传的神经退行性疾病,临床表现异质性强,分型困难。目前通过基因诊断可以确诊 SCAs 致病亚型,但仍有多数 SCAs 亚型致病基因未被发现和归类,发病机制暂不明确。为了完善 SCAs 致病基因信息,提供较为规范的基因诊断流程和治疗方案,本文就 SCAs 基因诊断的特点及流程、发病机制、临床治疗方案等方面进行系统总结,以展现 SCAs 基因诊断及治疗研究现状。

**关键词:** 脊髓小脑性共济失调;基因诊断;发病机制;治疗方案

**中图分类号:** R744.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)07-0639-03

脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxias, SCAs) 是一类多为常染色体显性遗传的神经系统退行性疾病,临床主要表现为共济失调、构音障碍、意向性震颤、锥体束征、认知功能障碍等。该病临床表现和遗传呈高度异质性,占神经系统遗传病的 10% ~ 15%。SCAs 各亚型之间临床表现极为相似,仅依照其临床症状、影像学表现等辅助检查进行分型及确诊非常困难<sup>[1]</sup>。而 SCAs 各亚型致病基因及突变位点不同,通过基因突变检测可将其区别开来,目前基因诊断已经成为了 SCAs 诊断及分型的金标准<sup>[2]</sup>。及时结合国内外的研究,逐步建立和完善规范化及标准化的基因检测流程,对疾病的及早确诊和接受合适的治疗方案有重要意义。

1 SCAs 基因诊断的特点及流程

**1.1 SCAs 分子分型及基因学特点** 随着分子生物学技术的不断发展和广泛普及,以及大量对 SCAs 致病基因和发病机制的研究,每年均有新的 SCAs 位点被发现。至今为止,已有 31 个 SCAs 亚型致病基因被定位<sup>[3]</sup>。SCAs 亚型主要分为多聚谷氨酰胺异常重复扩展类 SCAs 亚型、非编码区异常重复扩展类 SCAs 亚型、致病基因编码区非核苷酸异常重复扩展突变(点突变、插入/缺失突变等)SCAs 等亚型(表 1)<sup>[4-11]</sup>。

1.2 SCAs 基因诊断筛查流程 基因诊断中快速

筛选出致病 SCAs 亚型有利于临床及早确诊和治疗,各 SCAs 亚型的基因检测顺序应按国内 SCAs 亚型分布频率先后进行。首先为 SCA3,其次依次为 SCA2、1、6、7、12,再者为 SCA17、35、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA)等。此外,多数 SCAs 亚型具有特征性临床表现,在进行基因诊断前应进行相应的分析和排除,以便能快速进行合适的 SCAs 突变基因检测,确定其 SCAs 亚型。其中,有帕金森样表现的患者应首先筛查 SCA2、3<sup>[12]</sup>,单纯小脑性共济失调者首先筛查 SCA6,有视网膜色素变性者首先筛查 SCA7,伴震颤表现者首先筛查 SCA8、12,有癫痫表现者首先筛查 SCA10,有智力障碍或舞蹈症者首先筛查 DRPLA 和 SCA17,伴肌阵挛表现者首先筛查 DRPLA,晚发伴锥体外系表现者首先筛查 SCA35<sup>[13]</sup>。

2 SCAs 致病机制假说

SCAs 发病机制尚不明确,目前存在多种试图阐明其致病机制的假说,以解释 SCAs 的神经退行性病变和临床表现异质性:(1)多聚谷氨酰胺对神经元的毒性作用,此类假说目前广为认可<sup>[14]</sup>;(2)基因转录及表达异常;(3)钙离子通道障碍;(4)泛素化和蛋白酶体通路、自噬/溶酶体通路、磷酸化调节通路、苏素化修饰通路、组蛋白乙酰化修饰通路、分子伴侣通路等破坏造成细胞内蛋白稳态失衡<sup>[15]</sup>;(5)线粒体 DNA 突变导致 SCAs 延迟显性及表型高度异质性;(6)铁等物质代谢异常,集聚在神经组织造成损害<sup>[16]</sup>。

3 SCAs 临床治疗方案

目前,SCAs 尚无完全治愈的方法,但针对其发

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.07.025  
收稿日期:2016-03-14  
基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(编号:201410472027);河南省教育科学“十二五”规划立项重点课题(编号:2013-JKGHB-0035)。  
作者简介:王东浩(1994-),男,河南平顶山人,新乡医学院 2012 级临床医学本科学生。  
通信作者:杨保胜(1956-),男,河南新乡人,硕士,教授,主要从事人类遗传学研究;E-mail:ybs@xxmu.edu.cn。

表 1 脊髓小脑性共济失调基因学特点

SCA 亚型	致病基因	基因定位	突变类型	正常 CAG 重复次数	异常 CAG 重复次数
SCA1	ATXN1	6p22.3	CAG 重复	6 ~ 44	45 ~ 88
SCA2	ATXN2	12q24.12	CAG 重复	14 ~ 30	33 ~ 77
SCA3	ATXN3	14q32.12	CAG 重复	13 ~ 36	51 ~ 86
SCA6	CACNA1A	19p13.2	CAG 重复	4 ~ 18	20 ~ 31 <sup>[6]</sup>
SCA7	ATXN7	3p14.1	CAG 重复	4 ~ 19	37 ~ 200 <sup>[7]</sup>
SCA17	TBP	6q27	CAG 重复	25 ~ 42	45 ~ 63
DRPLA	ATN1	12p13.31	CAG 重复	4 ~ 36	45 ~ 63 <sup>[8]</sup>
SCA8	ATXN8 ATXN8OS	13q21 ~ 13q21.33	CTG 重复	5 ~ 36	80 ~ 800
SCA10	ATXN10	22q13.31	ATTCT 重复	10 ~ 29	800 ~ 4 500 <sup>[9]</sup>
SCA12	PPP2R2B	5q32	CAG 重复	7 ~ 30	55 ~ 78
SCA31	BEAN-TK2	16q21	TGGAA 重复	—	1 500 ~ 2 500
SCA36	NOP56	20q13	GGCCTG 重复	10 ~ 20	>25 <sup>[10]</sup>
SCA4	Puratrophin-1	16q22.1	5'UTR 替换突变	—	—
SCA5	SPTBN2	11q13.2	错义突变,框内缺失	—	—
SCA11	TTBK2	15q15.2	移码突变	—	—
SCA13	KCNC3	19q13.33	错义突变	—	—
SCA14	PRKCG	19q13.42	错义突变	—	—
SCA15/16	ITPR1	3p26.1	错义突变,缺失突变	—	—
SCA19	KCND3	1p21 ~ q21	错义突变	—	—
SCA22	KCND3	1p21 ~ q23	错义突变	—	—
SCA23	PDYN	20p13 ~ p12.3	错义突变	—	—
SCA26	EEF2	19p13.3	错义突变	—	—
SCA27	FGF14	13q33.1	错义突变,移码突变 <sup>[11]</sup>	—	—
SCA28	AFG3L2	18p11.21	错义突变	—	—
SCA35	TGM6	20p13	错义突变	—	—

注:未知基因位点类 SCAs 因致病基因未明确未列出;DRPLA:齿状核红核苍白球路易体萎缩。

病机制和临床表现,治疗方案多种多样。临床上大部分治疗措施为对症药物治疗,干细胞移植是目前研究较为热门的治疗方法,但效果欠佳<sup>[17]</sup>。SCAs 的临床主要治疗目的为减轻症状,延缓疾病恶化速度,提高患者生活质量。

**3.1 临床对症治疗** (1)共济失调表现:金刚烷胺类药物可提高患者自身敏感度;利鲁唑具有广泛神经保护作用,延缓神经病变<sup>[18]</sup>;丁螺环酮、5-羟色胺受体激动剂可调节脑内递质,改善共济失调症状<sup>[19]</sup>。(2)视网膜色素变性表现:视网膜移植尚在临床研究阶段,可使用神经营养因子,如睫状神经营养因子、碱性成纤维细胞生长因子、脑源性神经营养因子等具有视网膜保护作用<sup>[20-21]</sup>。(3)癫痫表现:可使用丙戊酸钠、拉莫三嗪、加巴贲丁、左乙拉西坦、托吡酯等治疗癫痫发作<sup>[22]</sup>。(4)肌阵挛表现:首选氯硝西泮,具有抗惊厥作用,对舞蹈症表现亦有效<sup>[23]</sup>。(5)痉挛表现:氯苯氨丁酸为目前解除肌强直、痉挛状态的最有效药物,也可用肌肉松弛剂巴氯芬<sup>[24]</sup>。(6)锥体外系表现:可使用左旋多巴、苯海索治疗类帕金森症状。(7)认知障碍表现:可使用多奈哌齐、美金刚、二氢麦角碱、阿米三嗪等。(8)精神障碍:可选用帕罗西丁、阿米替林、地昔帕明治疗患者抑郁症状<sup>[25]</sup>。(9)关节挛缩或畸形:手术治疗,佩戴支具进行矫正治疗。

**3.2 其他药物治疗** (1)抗氧化剂:辅酶 Q<sub>10</sub>和维生素 E、艾地苯醌等。(2)神经营养药物:三磷腺苷、肌酐、维生素 B 族等。(3)交感神经药物抑制剂:安非他明、莫达非尼等。(4)改善代谢治疗:吡拉西坦、左旋肉碱、铁螯合剂、盐酸多奈哌齐等。(5)其他药物:人促红细胞生成素、钾通道阻滞剂、环丝氨酸等<sup>[26]</sup>。

**3.3 基因治疗及神经干细胞移植** 基因治疗尚在研究阶段,原理多为选择性抑制 SCAs 致病基因表达。干细胞移植手术已在国内临床上相继开展<sup>[27]</sup>,其基本原理为诱导多能干细胞分化为神经干细胞,替换受损细胞,并通过旁分泌作用为神经传导提供更好的微环境。但其有效性和安全性还有待于进一步观察研究<sup>[28]</sup>。

**3.4 其他辅助治疗** (1)物理治疗:使用辅助行走机械,改善患者的平衡、肌力和步行速度。(2)康复治疗:适当锻炼,保持肌肉活动,防止肌萎缩和关节挛缩,延缓病情恶化速度。(3)刺激治疗:经颅磁刺激可改善共济失调症状,深部电刺激可缓解震颤症状。(4)手术治疗:视丘损毁术可治疗伴发的难治性癫痫。(5)中医治疗:枕三经排刺法<sup>[29]</sup>,按摩。(6)心理治疗:对患者进行及时的社会和心理支持治疗。

**3.5 预防措施** 有 SCAs 家族史的健康人应及早

进行基因检测,预防和延缓疾病发生发展<sup>[30]</sup>。结婚生育时应积极进行遗传咨询和产前诊断,尽可能减少携带致病基因患儿的出生<sup>[31]</sup>。

## 4 展望

尽管目前仍有多种 SCAs 亚型的致病基因未被发现,且暂无有效及完全治愈的治疗方法,但国内外对 SCAs 的研究众多,相信随着分子生物学、遗传学及医学技术的不断进步和发展,基因治疗和神经干细胞移植技术的逐步成熟,人类对此类疾病的诊断和治疗效果会越来越好。

### 参考文献:

[1] GONZALEZ-ZALDIVAR Y,VAZQUEZ-MOJENA Y,LAFFITA-MESA J M,et al. Epidemiological, clinical, and molecular characterization of Cuban families with spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease[J]. *Cerebellum Ataxias*,2015,2(1):1-6.

[2] STOREY E. Genetic cerebellar ataxias[J]. *Semin Neurol*,2014,34(3):280-292.

[3] CHEN J W,ZHAO L,ZHANG F,et al. Clinical characteristics, radiological features and gene mutation in 10 Chinese families with spinocerebellar ataxias[J]. *Chin Med J*,2015,128(13):1714-1723.

[4] 刘钰鹏. 脊髓小脑性共济失调的基因研究进展[J]. 医学综述,2013,19(15):2722-2725.

[5] TROTT A,HOUENOU L J. Mini-review: spinocerebellar ataxias; an update of SCA genes[J]. *Recent Pat DNA Gene Seq*,2012,6(2):115-121.

[6] MORINO H,MATSUDA Y,MUGURUMA K,et al. A mutation in the low voltage-gated calcium channel CACNA1G alters the physiological properties of the channel, causing spinocerebellar ataxia[J]. *Mol Brain*,2015,8(1):89.

[7] MAGANA J J,TAPIA-GUERRERO Y S,VELAZQUEZ-PEREZ L,et al. Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population; epidemiological evidence of a SCA7 founder effect[J]. *Clin Genet*,2014,85(2):159-165.

[8] FIGURA G,KOSCIANSKA E,KRZYZOSIAK W J. In vitro expansion of CAG,CAA, and mixed CAG/CAA repeats[J]. *Int J Mol Sci*,2015,16(8):18741-18751.

[9] WANG K,MCFARLAND K N,LIU J,et al. Spinocerebellar ataxia type 10 in Chinese Han[J]. *Neurology*,2015,1(3):e26.

[10] LEE Y C, TSAI P C, GUO Y C, et al. Spinocerebellar ataxia type 36 in the Han Chinese[J]. *Neurol Genet*,2016,2(3):e68.

[11] COEBERGH J A,FRANSEN VAN DE PUTTE D E,SNOECK I N,et al. A new variable phenotype in spinocerebellar ataxia 27 (SCA 27) caused by a deletion in the FGF14 gene[J]. *Eur J Paediatr Neurol*,2014,18(3):413-415.

[12] 孙宇,吴士文. 脊髓小脑共济失调2型家系的临床表现和基因型分析[J]. 中华灾害救援医学,2015,3(4):202-205.

[13] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 遗传性共济失调诊断与治疗专家共识[J]. 中华神经科杂志,2015,48(6):459-463.

[14] EVERS M M,TOONEN L J,VAN ROON-MOM W M. Ataxin-3 protein and RNA toxicity in spinocerebellar ataxia type 3: current insights and emerging therapeutic strategies[J]. *Mol Neurobiol*,2014,49(3):1513-1531.

[15] RUB U,SCHOLS L,PAULSON H,et al. Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1,2,3,6 and 7[J]. *Prog Neurobiol*,2013,104(1):38-66.

[16] 曾爱源. 线粒体与脊髓小脑性共济失调3型[J]. 华夏医学,2015,28(1):181-184.

[17] NAKAMURA K, MIEDA T, SUTO N, et al. Mesenchymal stem cells as a potential therapeutic tool for spinocerebellar ataxia[J]. *Cerebellum*,2015,14(2):165-170.

[18] WOOD H. Movement disorders: repurposing riluzole to treat hereditary cerebellar ataxia[J]. *Nat Rev Neurol*,2015,11(10):547.

[19] 毛旭强,张剑平,程卫国,等. 5-羟色胺1A受体激动剂治疗遗传性小脑共济失调的Meta分析[J]. 神经损伤与功能重建,2012,7(1):40-43.

[20] 周朋义,彭广华. 视网膜色素变性治疗的研究进展[J]. 眼科新进展,2012,32(5):493-496.

[21] 陈娟,马晓晔. 视网膜色素变性治疗最新进展[J]. 眼科新进展,2012,32(2):188-189.

[22] WU Y,PENG Y,WANG Y. An insight into advances in the pathogenesis and therapeutic strategies of spinocerebellar ataxia type 3[J]. *Rev Neurosci*,2015,26(1):95-104.

[23] BHALSING K S,SOWMYA V,NETRAVATHI M,et al. Spinocerebellar ataxia (SCA) type 2 presenting with chorea[J]. *Parkinsonism Relat Disord*,2013,19(12):1171-1172.

[24] MATOS C A,NOBREGA C,LOUROS S R,et al. Ataxin-3 phosphorylation decreases neuronal defects in spinocerebellar ataxia type 3 models[J]. *J Cell Biol*,2016,212(4):465-480.

[25] SHAKKOTTAI V G,FOGEL B L. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia[J]. *Neurol Clin*,2013,31(4):987-1007.

[26] MATILLA-DUENAS A,ASHIZAWA T,BRICE A,et al. Consensus paper: pathological mechanisms underlying neurodegeneration in spinocerebellar ataxias[J]. *Cerebellum*,2014,13(2):269-302.

[27] 白瑞樱,张艳,朱涵. 人骨髓间充质干细胞分离培养及其向神经细胞分化的研究[J]. 新乡医学院学报,2014,31(2):104-106.

[28] 罗敏,胡丹,牛晓华,等. 脊髓小脑共济失调3型诱导多能干细胞系的建立和神经分化[J]. 中国组织工程研究,2015,19(28):4555-4561.

[29] 廖超,韩力,杜宇征,等. 枕三经排刺法治疗小脑性共济失调33例[J]. 上海针灸杂志,2015,34(5):454.

[30] MAAS R P,VAN GAALEN J,KLOCKGETHER T,et al. The pre-clinical stage of spinocerebellar ataxias[J]. *Neurology*,2015,85(1):96-103.

[31] 杨笑,窦春阳,杨燕文,等. 脊髓小脑共济失调3型的产前诊断方法研究[J]. 临床神经病学杂志,2015,28(4):287-290,309.

( 本文编辑:李胜利)