

· 共识 ·

中国遗传性共济失调诊治专家共识 2024

中华医学会神经病学分会神经遗传学组

通信作者: 江泓, 中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008, Email: jianghong73868@csu.edu.cn; 吴志英, 浙江大学医学院附属第二医院医学遗传科, 罕见病诊治中心, 杭州 310009, Email: zhiyingwu@zju.edu.cn

【摘要】 遗传性共济失调(HA)是一大类具有高度临床和遗传异质性的神经遗传性疾病。为提高临床医师对HA的认识及诊治水平,我国HA诊治领域的专家在2015版《遗传性共济失调诊断与治疗专家共识》的基础上进行了更新和完善,并在中华医学会神经病学分会神经遗传学组会议上反复讨论修改后定稿,进一步制订了此共识。共识内容包括HA的分子分型、临床表现、辅助检查、诊断、鉴别诊断、治疗及遗传咨询等。

【关键词】 遗传性共济失调; 诊断; 治疗; 专家共识

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of hereditary ataxia 2024

Chinese Society of Neurogenetics

Corresponding authors: Jiang Hong, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China, Email: jianghong73868@csu.edu.cn; Wu Zhiying, Department of Medical Genetics and Center for Rare Diseases, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China, Email: zhiyingwu@zju.edu.cn

【 Abstract 】 Hereditary ataxia (HA) is a group of neurogenetic diseases with high clinical and genetic heterogeneity. In order to improve the understanding of this disease, experts in the field of HA in China have improved and revised the 2015 version of the "Expert consensus on the diagnosis and treatment of genetic ataxia" and developed this consensus. The revised consensus has been repeatedly discussed and finalized at meetings of Chinese Society of Neurogenetics. This consensus includes molecular genetics, clinical manifestations, diagnostic tests, diagnosis and differential diagnosis, treatment, and genetic counseling of HA.

【 Key words 】 Hereditary ataxia; Diagnosis; Treatment; Consensus

Conflicts of interest: None declared

遗传性共济失调(hereditary ataxia, HA)是一大类以共济失调为主要特征的神经遗传性疾病。主要病变部位为小脑、脑干、脊髓及其传导纤维,亦可累及大脑皮质、基底核、丘脑、脑神经、脊神经、自主神经等。HA具有高度的临床异质性,从婴儿期到成年期均可发病,临床表现以共济运动障碍为主,伴有锥体束、锥体外系症状以及周围神经病等神经系统受损表现,也可累及心脏、内分泌、骨骼、皮肤、

视网膜等神经系统以外的器官系统。遗传方式包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X-连锁遗传和线粒体遗传,散发病例亦不少见,提示HA具有高度遗传异质性。核苷酸重复序列异常扩增突变,特别是三核苷酸重复序列异常扩增突变是HA的主要病因之一;基因组错义/无义突变、插入/缺失突变、剪切位点突变等是HA的另一类主要病因,但仍有部分患者未找到致病基因及其变异。

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230906-00124

收稿日期 2023-09-06 本文编辑 汪谋岳

引用本文: 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国遗传性共济失调诊治专家共识 2024[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(4): 315-325. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230906-00124.



目前大部分 HA 尚无对因治疗方法,临床上多以对症治疗为主,结合康复治疗、护理照料;少部分 HA 亚型经特殊治疗后症状可显著改善。近 10 年来,HA 的诊疗研究取得了较大进展。为更好地提升临床医师对 HA 的规范化诊治水平,我们对 2015 版《遗传性共济失调诊断与治疗专家共识》^[1]进行了更新和完善,并基于循证医学证据制订了推荐意见。本专家共识的推荐等级和证据级别标准参考了《中国肝豆状核变性诊治指南 2021》^[2]。

分子分型

HA 遗传异质性大,根据遗传方式可将 HA 分为以下 4 种^[3-6]。

一、常染色体显性小脑性共济失调 (autosomal dominant cerebellar ataxia, ADCA)

ADCA 患者一般在 30~50 岁隐袭起病,病情缓慢进展,也有儿童期、青少年期及老年期起病者。

1. 脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia, SCA): 是最常见的 ADCA, 目前已发现的 SCA 亚型 (基因型) 已超过 50 种, 小脑性共济失调和小脑、脑干、脊髓变性萎缩是其共同特征, 不同亚型其他临床症状和体征有所差异。脊髓小脑性共济失调 3 型/马查多-约瑟夫病 (spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease, SCA3/MJD) 是最常见的 SCA 亚型, 约占中国 SCA 患者的 2/3, 其次为 SCA2、SCA1 亚型, 其他亚型少见^[7]。SCA 的遗传病因包括: (1) 致病基因编码区内 CAG 三核苷酸重复序列异常扩增突变, 如包括 SCA1、SCA2、SCA3/MJD、SCA6、SCA7、SCA17、SCA51 以及齿状核红核苍白球路易体萎缩 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA) 在内的 8 种多聚谷氨酰胺 (polyglutamine, polyQ) 病; (2) 致病基因非编码区内三/多核苷酸重复序列异常扩增突变, 如 SCA8、SCA10、SCA27B、SCA31、SCA36、SCA37、伴神经病变和前庭反射消失的小脑性共济失调综合征 (cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome, CANVAS) 等; (3) 其他突变 (点突变、插入/缺失突变等), 如 SCA5、SCA13、SCA14、SCA15、SCA19、SCA28 等。在部分由于动态突变 (dynamic mutation) 导致的 SCA 患者中, 异常扩增的重复序列拷贝数在代间传递过程中可能会出现进一步扩增, 导致子代 SCA 患者发病年龄提前且症状加重的现象, 称为遗传早现 (anticipation); 也有少

部分患者的异常扩增重复序列拷贝数在代间传递过程中出现缩减^[8]; 内含子区动态突变患者的遗传早现不常见。

2. 发作性共济失调 (episodic ataxia, EA): 是一类中枢神经系统离子通道病, 目前已鉴定了 9 个亚型 (基因型), 主要特征为反复发作性的小脑功能障碍。EA 在中国较为罕见, 仅见零星报道^[9-12]。

二、常染色体隐性小脑性共济失调 (autosomal recessive cerebellar ataxia, ARCA)

ARCA 患者多于儿童期、青少年期起病, 也可见成年期起病患者。目前已发现的 ARCA 亚型 (基因型) 超过百余种, 代表性疾病如下。

1. 常染色体隐性遗传性痉挛性共济失调 Charlevoix-Saguenay 型 (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, ARSACS): 由 SACS 基因突变所致, 以进行性小脑性共济失调、双下肢痉挛和周围神经病为主要表现, 多于儿童期发病。

2. 共济失调毛细血管扩张症 (ataxia telangiectasia, AT)^[13-14]: 由 ATM 基因突变所致, 以进行性小脑共济失调、球结膜与皮肤的毛细血管扩张和反复呼吸道感染等为特征, 多于儿童期发病。

3. 共济失调伴眼动失用症 (ataxia with oculomotor apraxia, AOA)^[15]: 包括 AOA1~AOA4 共 4 种亚型 (基因型), 分别由 APTX、SETX、PIK3R5 及 PNKP 基因突变所致, 典型临床表现包括小脑性共济失调、锥体外系症状、眼动失用及周围神经病等, 多于儿童期、青少年期发病。

4. 共济失调伴维生素 E 缺乏症 (ataxia with vitamin E deficiency, AVED)^[13]: 由 α -TTP 基因突变所致, 临床表现包括小脑性共济失调、腱反射减弱或消失、深感觉障碍、锥体束征、周围神经病及骨骼畸形、视网膜色素变性等, 通常在 20 岁之前发病, 早期补充维生素 E 可显著改善共济失调等症状。

5. 脑腱黄瘤病 (cerebrotendinous xanthomatosis, CTX)^[14]: 由 CYP27A1 基因突变所致, 典型临床表现包括小脑性共济失调、早发性动脉粥样硬化、腱黄瘤、白内障、慢性腹泻、锥体束征、周围神经病等, 发病年龄从婴幼儿期到成年期不等。

6. 弗里德赖希共济失调 (Friedreich ataxia, FRDA)^[13]: 主要由致病基因 FXN 内含子区 GAA 三核苷酸重复序列异常扩增突变所致, 少数由点突变导致。FRDA 主要病变部位涉及小脑、脊髓、周围神经等神经系统和心血管、内分泌、骨骼等器官系

统,发病年龄常小于 25 岁。FRDA 是欧洲 ARCA 人群中最常见的亚型^[13],但在中国未见基因确诊的病例报道^[16]。

三、X 连锁遗传性共济失调

常见的是脆性 X 相关性震颤/共济失调综合征(fragile X-associated tremor ataxia syndrome, FXTAS)。FXTAS 是一种晚发性神经退行性疾病,由 X 染色体上 *FMR1* 基因 5'UTR 区的 CGG 三核苷酸重复序列异常扩增突变所致(CGG 重复数目在 55~200 个),主要临床特征为意向性震颤、小脑性共济失调和认知障碍,发病年龄通常>50 岁。

四、线粒体遗传性共济失调

线粒体遗传性共济失调由线粒体 DNA 突变所致,呈母系遗传;主要包括线粒体基因突变导致的 Leigh 综合征、肌阵挛癫痫伴破碎红纤维(myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF)综合征、卡恩斯-塞尔综合征(Kearns-Sayre syndrome, KSS)及神经病、共济失调和视网膜色素变性(neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa)综合征等。

临床表现

HA 临床异质性大,主要表现可分为神经系统受累的症状体征及其他系统如心血管系统、内分泌代谢系统、骨骼系统及皮肤系统受累的症状体征两大类。

一、神经系统临床表现^[3-6, 13, 17]

(一)运动障碍

1. 小脑性共济失调:(1)姿势及步态异常:行走不稳是大多数 HA 患者的首发表现,也是最常见的症状,表现为站立不稳,行走时呈两腿分开呈宽基底或醉酒步态,步态蹒跚易跌倒,随着疾病进展可出现起坐不稳或不能,直至卧床。(2)精细运动障碍:为上肢共济失调的代表症状,表现为写字及持筷等动作不协调。(3)眼球震颤及眼动障碍:眼震可表现为水平性、垂直性、旋转性或混合性等;眼球运动障碍具体可表现为方波急跳(square wave jerk)、平滑追踪异常(abnormal smooth pursuit)、慢眼动(slow saccade)、核上性凝视麻痹(supranuclear gaze palsy)、眼动失用(oculomotor apraxia)、眼扑动(ocular flutter)、视性眼阵挛(opsoclonus)等。(4)言语障碍:表现为发音生硬、声音强弱不等,呈爆发性语言;言语缓慢、单调而含糊或时断时续,呈讷吃语言或吟诗样语言。(5)吞咽障碍:表现为饮水呛咳、

吞咽困难。(6)震颤:以意向性震颤为主,也可表现为姿势性或静止性震颤。

2. 锥体束征:表现为躯干及四肢肌张力增高、腱反射亢进、髌/踝阵挛、巴宾斯基征阳性等,可出现痉挛性步态;常见于 SCA1、SCA2、SCA3/MJD、SCA7、AVED 等亚型患者。

3. 锥体外系表现:表现为帕金森样症状、手足徐动症、肌张力障碍、肌痉挛、舞蹈样动作等;常见于 SCA1、SCA2、SCA3/MJD、SCA8、SCA17、DRPLA、AOA 等亚型患者。

4. 周围神经病:表现为四肢肌萎缩、肌无力、肌束震颤、肌纤维颤搐等;常见于 SCA2、SCA12、SCA36 等亚型患者等。

5. 其他运动障碍:如眼外肌麻痹、复视、面肌痉挛、肌阵挛等。

(二)非运动障碍

1. 认知功能障碍:表现为注意力、记忆力受损,任务执行功能下降等;多见于 SCA17、DRPLA、CTX 等亚型患者。

2. 精神行为异常:表现为焦虑、抑郁、睡眠障碍、冲动及强迫行为等。

3. 癫痫:多见于 SCA10、DRPLA 等亚型患者。

4. 视神经及视网膜病变:表现为原发性视神经萎缩、视网膜色素变性等;多见于 SCA7、FRDA 等亚型患者。

5. 听力障碍及嗅觉异常:多见于 SCA36、FRDA、雷夫叙姆病(Refsum disease, RD)等亚型患者。

6. 自主神经病:表现为自主神经功能紊乱、排尿、排便障碍等;多见于 CANVAS 患者。

7. 感觉障碍:表现为感觉减退、感觉缺失、感觉异常、疼痛等;多见于 SCA8、SCA23、SCA25、SCA46 等亚型患者。

二、其他系统临床表现

1. 心血管系统病变:表现为心肌肥厚及心律失常如房室传导阻滞等;常见于 FRDA 患者。

2. 内分泌代谢系统病变:糖耐量异常、血糖升高或糖尿病等多见于 FRDA、AT 等患者;脂代谢异常可见于 CTX、RD、FRDA 及脊髓小脑性共济失调伴轴索性神经病变 1 型(spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 1, SCAN1)等患者^[14];维生素 E 水平异常可见于 AVED 等患者。

3. 骨骼畸形:表现为脊柱侧弯或后侧凸、弓形足等,常见于 FRDA 等患者。

4. 皮肤病变:球结膜和耳、面、颈部等易暴露于日光的皮肤区域毛细血管扩张等,常见于 AT 等患者^[18];个别 SCAR10 患者可见巩膜和球结膜毛细血管扩张和弯曲^[19];鱼鳞病,可见于 RD 等患者^[20];红斑角皮症,常见于 SCA34 等患者^[21-22]。

辅助检查

一、实验室生化检查

多无明显异常,某些 HA 亚型患者可存在特征性生化指标异常,如血白蛋白降低可见于 AOA1 患者;血甲胎蛋白升高及免疫球蛋白降低可见于 AT 患者,另外血甲胎蛋白升高还可见于 AOA2 患者;血维生素 E 水平降低可见于 AVED 患者;血植烷酸水平升高可见于 RD 患者;血胆固烷醇水平升高可见于 CTX 患者;血胆固醇水平升高可见于 AOA1、AOA2 及 SCAN1 患者;肌肉辅酶 Q10 (coenzyme Q10) 水平降低可见于原发性辅酶 Q10 缺乏症、AOA1、SCAR9、SCAR10 等患者;糖耐量异常、血糖升高可见于 FRDA 患者等。

二、神经影像学检查

结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)是评估 HA 患者脑萎缩情况的首选检查(Ⅰ级推荐, B 级证据),可见小脑、脑干、脊髓等部位萎缩^[23];此外,脑白质病变常见于 DRPLA、肾上腺脑白质营养不良等患者^[24]。SPECT、PET 可发现某些 HA 患者大脑代谢紊乱。

三、神经电生理检查

部分 HA 亚型患者存在神经传导检查(nerve conduction studies)、视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)、脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)、体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SSEP)、运动诱发电位(motor evoked potential)、脑电图(electroencephalogram)的异常^[25-27],特别是眼震电图可发现亚临床表现;其中 VEP、BAEP、SSEP 异常多见于 SCA1、SCA2 和 SCA3/MJD(Ⅱ级推荐, B 级证据)^[26-27];SCA17 可有 BAEP 及 SSEP 异常;EA2、SCA10、DRPLA 可存在脑电图异常^[26]。

四、神经量表评估检查

评估 SCA 患者的共济失调症状严重程度可采用共济失调等级量表(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA)及国际合作共济失调评估量表(International Cooperative Ataxia Rating Scale,

ICARS)(Ⅰ级推荐, B 级证据)^[17]。根据 SARA 评分是否小于 3 分,可将 SCA 患者分为共济失调前期(pre-ataxic stage)及共济失调期(ataxic stage)。其中,共济失调前期是指携带 SCA 致病基因但尚未出现步态异常等小脑性共济失调相关症状的疾病阶段,包括无症状期及临床前期,临床前期患者可能有肌肉痉挛等非特异性神经系统症状或轻度肢体协调障碍,但 SARA 评分小于 3 分^[28]。评估非共济失调症状严重程度可采用非共济失调症状量表(Inventory of Non-Ataxia Signs, INAS);评估 FRDA 患者的共济失调症状可采用弗里德赖希共济失调评定量表(Friedreich's Ataxia Rating Scale, FARS)(Ⅰ级推荐, B 级证据)^[13];其他量表,如日常生活量表等。

五、生化标志物

1. 神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL):血和脑脊液 NfL 水平在 SCA1、SCA2、SCA3/MJD、AT 等多种 HA 亚型中升高^[29-30]。多项研究发现血 NfL 水平在 SCA3/MJD 及 AT 中与疾病严重程度相关,表明其可作为评估疾病进展的生物标志物(Ⅰ级推荐, B 级证据)^[29]。

2. 含 polyQ 的 ataxin-3 蛋白:SCA3/MJD 患者血及尿液中可检测到该蛋白,可作为评估 SCA3/MJD 患者发病年龄及疾病严重程度的生物标志物(Ⅱ级推荐, B 级证据)^[31-32]。

六、影像标志物

sMRI 研究结果显示,小脑、脑桥的体积变化可作为评估 SCA3/MJD 疾病进展的标志物(Ⅱ级推荐, B 级证据)^[33-34];齿状核体积变化可作为评估 FRDA 疾病严重程度的标志物(Ⅱ级推荐, B 级证据)^[35-36]。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究结果显示 SCA1、SCA2、SCA3/MJD 及 FRDA 中存在脑白质微结构受损,其中 SCA3/MJD 患者小脑及脑干的各向异性指数(fractional anisotropy, FA)降低,且与疾病严重程度相关(Ⅱ级推荐, B 级证据)^[34, 37]。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)研究结果显示 N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)可作为 SCA 及 FRDA 神经退行性变的标志物(Ⅱ级推荐, B 级证据)^[38]。

视网膜成像研究结果显示 SCA3/MJD 患者视乳头周围视网膜神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)、神经节细胞层、内丛状层及黄斑变薄,且 pRNFL 厚度变化与疾病严重程度相关(Ⅱ级推荐, B 级证据)^[39-41]。

七、基因检测及流程

基因检测是确定 HA 致病基因的“金标准”。基因检测策略的选择主要依据流行病学、患者临床特征及家族史。如有明确的家族致病基因或具有高度提示某种亚型的表型(如 SCA7 的视力障碍、EA 的发作性共济失调、FRDA 的脊柱侧弯及肥厚型心肌病等),优先检测目标基因;若不符合上述特点或目标基因检测阴性,则首先通过毛细管电泳、多重引物 PCR 及 Sanger 测序等技术检测三/多核苷酸重复序列异常扩增突变相关致病基因(ATXN1、ATXN2、ATXN3、CACNA1A、ATXN7、ATXN8/ATXN8OS、ATXN10、PPP2R2B、TBP、ATN1、RFC1、FMR1、FXN、FGF14、THAP11 等);若仍无阳性发现,再通过全外显子测序(whole-exome sequencing, WES)、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)、长读长测序(long-read sequencing, LRS)等技术进行检测。推荐的 HA 基因检测流程见图 1。

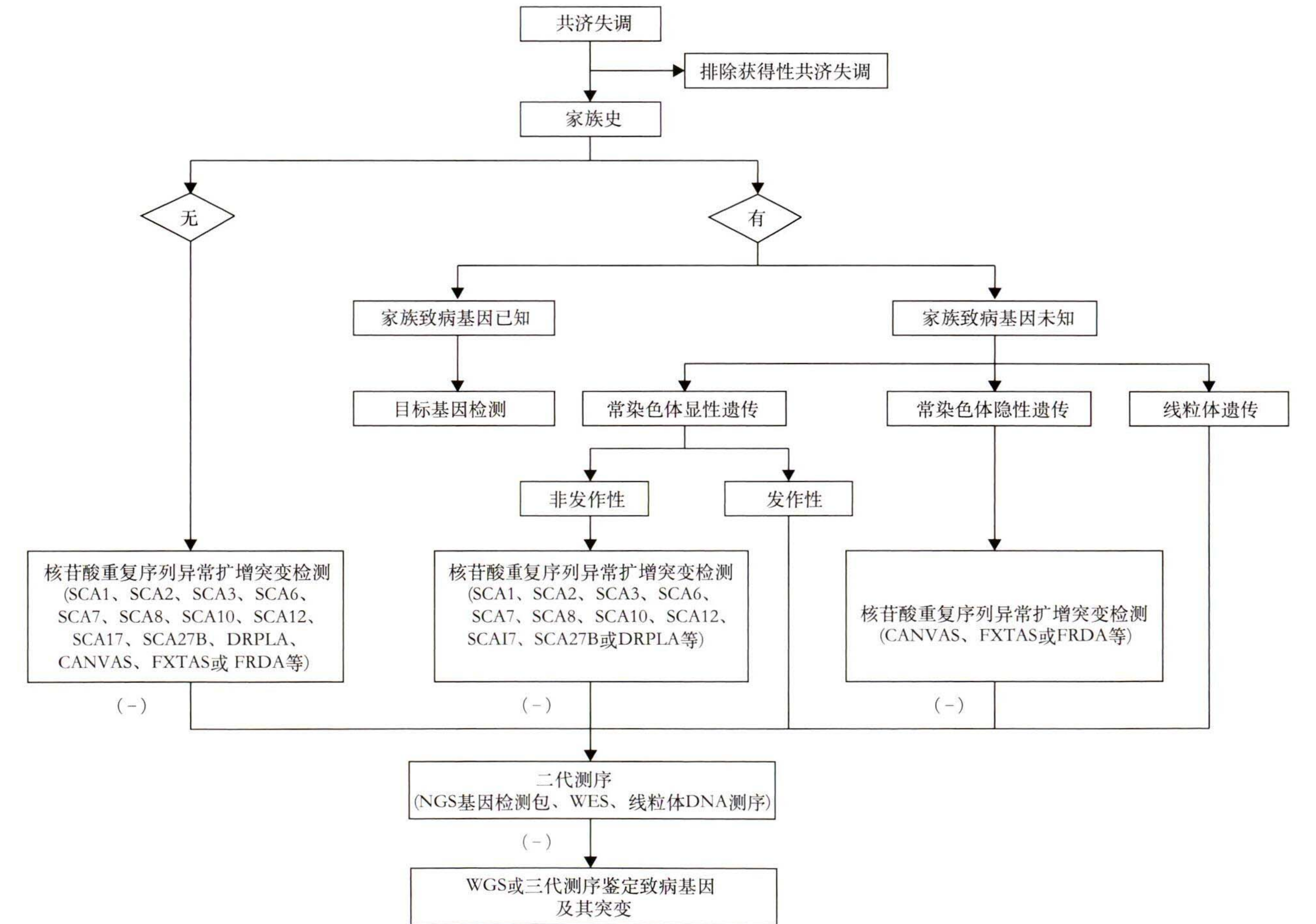
推荐意见:(1)对于临床考虑为 HA 的患者,应完善基因检测明确诊断(I 级推荐, B 级证据);(2)HA 患者常规血液生化检验一般正常,但由于部分亚型患者可存在特征性生化指标改变,建议根据临床特点完善相关生化检验;(3)sMRI 是 HA 患者辅助诊断的首选影像学检查(I 级推荐, B 级证据);(4)神经量表如 SARA、ICRAS、INAS 等有助于评估患者疾病严重程度(I 级推荐, B 级证据);(5)血液 NfL 水平有助于评估部分 HA 亚型的疾病进展(I 级推荐, B 级证据)。

诊 断

HA 的基本诊断策略如下。

一、HA 相关临床表现

确认患者的主要临床特征是缓慢发生(少数为急性发作或间歇性发作)、进行性、对称性的共济



SCA: 脊髓小脑性共济失调; DRPLA: 齿状核红核苍白球路易体萎缩; CANVAS: 伴神经病变和前庭反射消失的小脑性共济失调综合征; FXTAS: 脆性 X 相关性震颤/共济失调综合征; FRDA: 弗里德赖希共济失调; NGS: 二代测序; WES: 全外显子测序; WGS: 全基因组测序

图 1 遗传性共济失调患者基因检测策略流程图
Figure 1 Genetic testing strategy flowchart for hereditary ataxia patients

失调。

二、遗传家族史

收集家族史资料,根据有无家族史确定其是家族性还是散发性共济失调;家族性进一步确定遗传方式是AD、AR还是X连锁。对于家族史不详的病例,需要排除AD模式;大部分ARCA可能没有近亲婚配及同胞患病,可结合发病年龄和病程特点判断。

三、辅助检查

排除非遗传性病因,检查有无特征性生化指标异常,完善HA相关神经影像学及电生理检查。

四、基因检测及家系筛查

明确HA相关致病基因及致病突变。

鉴别诊断

一、其他遗传性因素所致的共济失调

1. 遗传性痉挛性截瘫 (hereditary spastic paraplegia, HSP) 复杂型: HSP是一组以皮质脊髓束进行性变性为特征的神经系统遗传病,其特征性临床表现为下肢痉挛和无力;HSP复杂型除上述痉挛性截瘫典型表现外,也可出现共济失调症状;HSP致病基因检测呈阳性,可与HA鉴别^[42];特别是与SCA3/MJD、AR-SACS鉴别。

2. 亨廷顿病 (Huntington's disease): 亨廷顿病是由HTT基因突变引起的常染色体显性遗传的神经系统遗传病,临床主要表现为舞蹈样不自主运动、精神症状和认知功能障碍“三联征”。亨廷顿病可表现为步态异常,在舞蹈样动作不明显时,需与SCA鉴别,如SCA17和DRPLA也可有肢体不自主动作、认知功能障碍及精神异常,需特别注意与亨廷顿病鉴别。

二、非遗传性共济失调

1. 非遗传性神经退行性共济失调: 主要包括多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA)、散发性成年起病型共济失调 (sporadic adult onset ataxia, SAOA), 其中MSA小脑型 (MSA-C型) 是鉴别的重点。该病以自主神经功能障碍和小脑性共济失调为主要表现, 症状进展较为迅速, 肛门括约肌肌电图多呈阳性, 膀胱残余尿检查多异常, HA致病基因突变检测呈阴性^[43]。

2. 获得性共济失调: 获得性共济失调指有明确病因导致的共济失调, 多数可以进行治疗, 主要包括以下8种类型 (表1)。可根据病因、前驱症状、是否存在家族史等因素予以鉴别。

治 疗

一、治疗原则

HA迄今尚缺乏有效的治疗方法, 临床上仍以经验性对症治疗为主, 结合康复治疗、照料护理, 主要目标是减轻症状、缓解疾病进展、维持日常生活能力。近年来开展了多项药物临床试验, 发现了一些潜在的治疗方法, 但多数药物仍缺乏足够的循证医学证据。

二、药物治疗

尽管缺乏特效治疗方法, 但是针对不同的临床表型给予对症治疗, 可帮助改善患者症状。

(一) 运动障碍的治疗

1. 共济失调症状: 目前尚无明确、公认的药物可改善HA患者的共济失调症状。国内外大部分药物均处于临床试验阶段, 如曲鲁唑治疗可改善SCA3的f-SARA评分; 利鲁唑可改善FRDA及部分SCA亚型的SARA或ICARS评分^[44-45], 但对SCA2无

表1 获得性共济失调的类型

Table 1 Types of acquired ataxia

疾病类型	病因
血管性	脑梗死、脑出血等
中毒	酒精、药物 (抗癫痫药物、锂盐、抗肿瘤药物、环孢霉素、甲硝唑)、重金属、有机溶剂等
免疫相关	多发性硬化、副肿瘤性小脑变性、自身免疫性小脑炎、谷蛋白共济失调、Miller-Fisher综合征、伴抗谷氨酸脱羧酶抗体阳性的小脑性共济失调、抗神经束蛋白155抗体阳性的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病、桥本脑病、系统性红斑狼疮、干燥综合征等
感染性疾病	小脑脓肿、非特异性小脑炎等
颅脑创伤	脑外伤
肿瘤	小脑原发性肿瘤、小脑转移性肿瘤等
内分泌及代谢异常	甲状腺功能减退或亢进、Wernicke脑病、亚急性联合变性等
发育性疾病	Chiari畸形、Dandy-Walker综合征等

效^[46]；坦度螺酮可改善 SCA1、SCA3 及 SCA6 的 ICARS 评分^[47-48]；丙戊酸钠可改善 SCA3 患者的 SARA 评分^[49]。此外，他替瑞林仅在日本上市用于治疗 SCA，Omaveloxolone 近期已于国外上市用于治疗成人和 16 岁及以上青少年 FRDA。

2. 锥体外系症状：左旋多巴（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[50-56]、苯海索（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[57-58]可改善肌强直、震颤等症状。

3. 痉挛症状：巴氯芬可改善肌痉挛症状（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[59-61]；伴神经损伤后疼痛的患者，加巴喷丁、普瑞巴林（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[62-64]等可缓解症状。

4. 肌张力障碍：局部注射 A 型肉毒毒素有效（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[65]。

5. 癫痫和肌阵挛：抗癫痫发作药物及苯二氮草类药物，如左乙拉西坦、托吡酯、卡马西平、丙戊酸和氯硝西泮等可实现有效控制^[17]。

（二）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。对于中、重度认知功能障碍的患者，可选用多奈哌齐和美金刚等。

2. 精神障碍：伴发抑郁症状、强迫症状、易激惹等精神障碍的患者，排除器质性原因后建议去精神专科就诊。

（三）营养保护治疗

1. 神经元保护：艾地苯醌、辅酶 Q10、丁苯酞等神经营养药物可能在一定程度上起到提高神经元活性、延缓疾病进展的作用^[66-67]，尚缺乏循证医学证据。

2. 维生素类：补充 B 族维生素、维生素 C、维生素 E 等，可能通过改善细胞代谢等，在一定程度上维持神经元正常功能^[68]，尚缺乏循证医学证据。

（四）其他

1. EA 亚型的治疗：EA1 的首选治疗是卡马西平（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[69-70]，还可通过拉莫三嗪等抗癫痫药物或苯二氮草类药物予以控制^[69-70]；EA2 的首选治疗是乙酰唑胺（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[71]，且该药对部分 EA1、EA3、EA5、EA6 等亚型患者同样有效，但对 EA4 和 EA8 无效。对于服用乙酰唑胺无效或乙酰唑胺过敏的 EA2 患者，可选用 4-氨基吡啶（Ⅱ级推荐，B 级证据）^[72]。此外，避免精神紧张、疲劳、过度运动等诱因和适当锻炼可减少 EA 患者发作频率。

2. 某些特殊型 ARCA 的治疗：补充维生素 E 可

延缓 AVED 进展、改善共济失调症状（Ⅱ级推荐，B 级证据）^[73]；辅酶 Q10 口服治疗对原发性辅酶 Q10 缺乏症导致的共济失调有效（Ⅱ级推荐，B 级证据）^[74-75]；低植烷酸饮食用于 RD 患者的一般治疗，有助于延缓疾病进程（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[76]；鹅脱氧胆酸对 CTX 患者治疗有效（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[77-78]。

三、非药物治疗

（一）理疗、康复及功能锻炼

在疾病早期阶段及时进行物理康复治疗，对延长行走能力、保持平衡、改善上肢精细运动、改善语言和吞咽功能等都有一定作用。可根据患者的年龄和疾病严重程度进行个体化处理，以提升康复效果，如步态不稳者可通过平衡功能锻炼予以改善^[79-80]，构音障碍者可通过言语训练矫正发音。

（二）神经调控及手术治疗

1. 经颅磁刺激和经颅电刺激均为无创性神经调控技术，可部分改善患者的共济失调症状（Ⅱ级推荐，B 级证据）^[81-84]。

2. FRDA 伴骨骼畸形可行矫形手术（Ⅱ级推荐，C 级证据）^[85-86]。

推荐意见：（1）目前尚无针对 HA 患者共济失调症状的特效药物，利鲁唑、坦度螺酮、他替瑞林等药物可能有效；（2）HA 患者的非共济失调症状根据个体表现不同以对症治疗为主（Ⅱ级推荐，C 级证据）；（3）系统规范的物理治疗方案，有助于改善患者的运动及协调能力（Ⅱ级推荐，B 级证据）。

遗传咨询

HA 预后差，因此预防重点在于明确诊断、遗传咨询和生殖干预，在遗传咨询过程中强调多学科合作。近亲婚育会增加 ARCA 的发生风险，应避免近亲婚育。对于有生育需求的患者，胚胎植入前进行遗传学检测或产前诊断是目前有效控制疾病遗传链条的最佳手段，建议咨询生殖与遗传专科医师。对于患者的后代及其他家系成员，应在符合伦理要求的情况下进行基因检测。

执笔 江泓（中南大学湘雅医院）、吴志英（浙江大学医学院附属第二医院）、甘世锐（福建医科大学附属第一医院）、唐北沙（中南大学湘雅医院）

参与讨论专家（按姓氏汉语拼音顺序）曹立（上海交通大学医学院附属第六人民医院）、程楠（安徽中医药大学神经病学研究所）、陈定邦（中山大学附属第一医院）、陈涛（昆明医

科大学附属第一医院)、陈万金(福建医科大学附属第一医院)、陈召(中南大学湘雅医院)、丛树艳(中国医科大学附属盛京医院)、董毅(浙江大学医学院附属第二医院)、戴毅(中国医学科学院北京协和医院)、方琪(苏州大学附属第一医院)、甘世锐(福建医科大学附属第一医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、胡晓(贵州省人民医院)、黄珊珊(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、黄旭升(解放军总医院)、江泓(中南大学湘雅医院)、江文(空军军医大学西京医院)、柯青(浙江大学医学院附属第一医院)、李东(天津市儿童医院)、李宏福(浙江大学医学院附属第二医院)、李伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、林鹏飞(山东大学齐鲁医院)、刘小璇(北京大学第三医院)、卢正娟(南京大学医学院附属鼓楼医院)、罗曼(广西医科大学附属第一医院)、吕鹤(北京大学第一医院)、吕洋(重庆医科大学附属第一医院)、马爱军(青岛大学附属医院)、欧阳焱(中国医科大学附属第一医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、宋晓南(吉林大学第一医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、汤建光(中南大学湘雅二医院)、王朝东(首都医科大学宣武医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、卫玲(安徽医科大学附属第一医院)、邬剑军(复旦大学附属华山医院)、吴军(郑州大学第一附属医院)、吴志英(浙江大学医学院附属第二医院)、曾凡(陆军特色医学中心)、张成(中山大学附属第一医院)、张炜(山西医科大学第一医院)、赵玉华(西藏自治区人民医院)、郑卉(南方医科大学南方医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.005. Chinese Society of Neurogenetics. Expert consensus on the diagnosis and treatment of hereditary ataxia[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(6): 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.005.
- [2] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 2021[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(4): 310-319. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661. Chinese Society of Neurogenetics. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Wilson's disease 2021[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(4): 310-319. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661.
- [3] Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview[J]. Genet Med, 2013, 15(9): 673-683. DOI: 10.1038/gim.2013.28.
- [4] Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(9): 885-894. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70183-6.
- [5] Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(3): 245-257. DOI: 10.1016/s1474-4422(07)70054-6.
- [6] Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(5): 291-304. DOI: 10.1016/s1474-4422(04)00737-9.
- [7] Chen Z, Wang P, Wang C, et al. Updated frequency analysis of spinocerebellar ataxia in China[J]. Brain, 2018, 141(4): e22. DOI: 10.1093/brain/awy016.
- [8] Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, et al. Deep intronic FGF14 GAA repeat expansion in late-onset cerebellar ataxia[J]. N Engl J Med, 2023, 388(2): 128-141. DOI: 10.1056/NEJMoa2207406.
- [9] 徐迎辉, 王智沁, 孙启英, 等. 一个发作性共济失调 2 型家系的临床表现及 CACNA1A 基因突变[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(6): 801-808. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210650. Xu YH, Wang ZQ, Sun QY, et al. Clinical features and CACNA1A gene mutation in a family with episodic ataxia type 2[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2022, 47(6): 801-808, DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210650.
- [10] Yuan H, Yuan H, Wang Q, et al. Two novel KCNA1 variants identified in two unrelated Chinese families affected by episodic ataxia type 1 and neurodevelopmental disorders[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(10): e1434. DOI: 10.1002/mgg3.1434.
- [11] Zhang L, Wen Y, Zhang Q, et al. CACNA1A gene variants in eight Chinese patients with a wide range of phenotypes[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 577544. DOI: 10.3389/fped.2020.577544.
- [12] Hu Y, Jiang H, Wang Q, et al. Identification of a novel nonsense mutation p. Tyr1957Ter of CACNA1A in a Chinese family with episodic ataxia 2[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56362. DOI: 10.1371/journal.pone.0056362.
- [13] Beaudin M, Manto M, Schmähmann JD, et al. Recessive cerebellar and afferent ataxias-clinical challenges and future directions[J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(5): 257-272. DOI: 10.1038/s41582-022-00634-9.
- [14] Synofzik M, Puccio H, Mochel F, et al. Autosomal recessive cerebellar ataxias: paving the way toward targeted molecular therapies[J]. Neuron, 2019, 101(4): 560-583. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.049.
- [15] Da Costa SCG, De Rezende-Filho FC, De Freitas JL, et al. Clinical and genetic characterization of Brazilian patients with ataxia and oculomotor apraxia[J]. Mov Disord, 2022, 37(6): 1309-1316. DOI: 10.1002/mds.29015.
- [16] Zeng J, Wang J, Zeng S, et al. Friedreich's ataxia (FRDA) is an extremely rare cause of autosomal recessive ataxia in Chinese Han population[J]. J Neurol Sci, 2015, 351(1-2): 124-126. DOI: 10.1016/j.jns.2015.03.002.
- [17] Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 24. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3.
- [18] Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30(3): 277-288. DOI: 10.1111/pai.13020.
- [19] Bogdanova-Mihaylova P, Austin N, Alexander MD, et al. Anoctamin 10-related autosomal recessive cerebellar ataxia: comprehensive clinical phenotyping of an Irish sibship[J]. Mov Disord Clin Pract, 2017, 4(2): 258-262. DOI: 10.1002/mdc3.12396.
- [20] Rüether K, Baldwin E, Casteels M, et al. Adult Refsum disease: a form of tapetoretinal dystrophy accessible to therapy[J]. Surv Ophthalmol, 2010, 55(6): 531-538. DOI:

- 10.1016/j.survophthal.2010.03.007.
- [21] Cadieux-Dion M, Turcotte-Gauthier M, Noreau A, et al. Expanding the clinical phenotype associated with ELOVL4 mutation: study of a large French-Canadian family with autosomal dominant spinocerebellar ataxia and erythrokeratoderma[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(4): 470-475. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.6337.
- [22] Haeri G, Hajiakhoundi F, Alavi A, et al. Congenital ichthyosis in a case of spinocerebellar ataxia type 34: a novel presentation for a known mutation[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2021, 8(2): 275-278. DOI: 10.1002/mdc3.13123.
- [23] Coccozza S, Pontillo G, De Michele G, et al. Conventional MRI findings in hereditary degenerative ataxias: a pictorial review[J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(7): 983-999. DOI: 10.1007/s00234-021-02682-2.
- [24] Sugiyama A, Sato N, Nakata Y, et al. Clinical and magnetic resonance imaging features of elderly onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy[J]. *J Neurol*, 2018, 265(2): 322-329. DOI: 10.1007/s00415-017-8705-7.
- [25] Shi Y, Peng L, Zou G, et al. Characterization of the central motor conduction time in a large cohort of spinocerebellar ataxia type 3 patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 104: 58-63. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.10.006.
- [26] Liang L, Chen T, Wu Y. The electrophysiology of spinocerebellar ataxias[J]. *Neurophysiol Clin*, 2016, 46(1): 27-34. DOI: 10.1016/j.neucli.2015.12.006.
- [27] Linnemann C, Tezenas Du Montcel S, Rakowicz M, et al. Peripheral neuropathy in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6[J]. *Cerebellum*, 2016, 15(2): 165-173. DOI: 10.1007/s12311-015-0684-6.
- [28] Maas RP, Van Gaalen J, Klockgether T, et al. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias[J]. *Neurology*, 2015, 85(1): 96-103. DOI: 10.1212/wnl.0000000000001711.
- [29] Peng L, Wang S, Chen Z, et al. Blood Neurofilament light chain in genetic ataxia: a meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(1): 171-181. DOI: 10.1002/mds.28783.
- [30] Yang L, Shao YR, Li XY, et al. Association of the level of neurofilament light with disease severity in patients with spinocerebellar ataxia type 2[J]. *Neurology*, 2021, 97(24): e2404-e2413. DOI: 10.1212/wnl.00000000000012945.
- [31] Gonsior K, Kaucher GA, Pelz P, et al. PolyQ-expanded ataxin-3 protein levels in peripheral blood mononuclear cells correlate with clinical parameters in SCA3: a pilot study[J]. *J Neurol*, 2021, 268(4): 1304-1315. DOI: 10.1007/s00415-020-10274-y.
- [32] Koike Y, Jansen-West KR, Hanna Al-Shaikh R, et al. Urine levels of the polyglutamine ataxin-3 protein are elevated in patients with spinocerebellar ataxia type 3[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 89: 151-154. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.07.018.
- [33] Faber J, Schaprian T, Berkan K, et al. Regional brain and spinal cord volume loss in spinocerebellar ataxia type 3[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(10): 2273-2281. DOI: 10.1002/mds.28610.
- [34] Li M, Chen X, Xu HL, et al. Brain structural abnormalities in the preclinical stage of Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3 (MJD/SCA3): evaluation by MRI morphometry, diffusion tensor imaging and neurite orientation dispersion and density imaging[J]. *J Neurol*, 2022, 269(6): 2989-2998. DOI: 10.1007/s00415-021-10890-2.
- [35] Harding IH, Chopra S, Arrigoni F, et al. Brain structure and degeneration staging in Friedreich ataxia: magnetic resonance imaging volumetrics from the ENIGMA-Ataxia Working Group[J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(4): 570-583. DOI: 10.1002/ana.26200.
- [36] Selvadurai LP, Harding IH, Corben LA, et al. Cerebral abnormalities in Friedreich ataxia: a review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 394-406. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.006.
- [37] Wan N, Chen Z, Wan L, et al. MR imaging of SCA3/MJD[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 749. DOI: 10.3389/fnins.2020.00749.
- [38] Krahe J, Binkofski F, Schulz JB, et al. Neurochemical profiles in hereditary ataxias: a meta-analysis of magnetic resonance spectroscopy studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108: 854-865. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.019.
- [39] Toulis V, Casaroli-Marano R, Camós-Carreras A, et al. Altered retinal structure and function in spinocerebellar ataxia type 3[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 170: 105774. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105774.
- [40] Alvarez G, Rey A, Sanchez-Dalmau FB, et al. Optical coherence tomography findings in spinocerebellar ataxia-3[J]. *Eye (Lond)*, 2013, 27(12): 1376-1381. DOI: 10.1038/eye.2013.201.
- [41] Rezende Filho FM, Bremner F, Pedroso JL, et al. Retinal architecture in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): insights into disease pathogenesis and biomarkers[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(9): 2027-2035. DOI: 10.1002/mds.28612.
- [42] Shribman S, Reid E, Crosby AH, et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(12): 1136-1146. DOI: 10.1016/s1474-4422(19)30235-2.
- [43] Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 249-263. DOI: 10.1056/NEJMr1311488.
- [44] Ristori G, Romano S, Visconti A, et al. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. *Neurology*, 2010, 74(10): 839-845. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d31e23.
- [45] Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 985-991. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00201-X.
- [46] Coarelli G, Heinzmann A, Ewencyk C, et al. Safety and efficacy of riluzole in spinocerebellar ataxia type 2 in France (ATRIL): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(3): 225-233. DOI: 10.1016/s1474-4422(21)00457-9.
- [47] Takei A, Hamada S, Homma S, et al. Difference in the effects of tandospirone on ataxia in various types of spinocerebellar degeneration: an open-label study[J]. *Cerebellum*, 2010, 9(4): 567-570. DOI: 10.1007/s12311-010-0199-0.
- [48] 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[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27(1): 9-13. DOI: 10.1097/00002826-200401000-00005.
- [49] Lei LF, Yang GP, Wang JL, et al. Safety and efficacy of valproic acid treatment in SCA3/MJD patients[J].

- Parkinsonism Relat Disord, 2016, 26: 55-61. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.005.
- [50] Lu CS, Wu Chou YH, Yen TC, et al. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of spinocerebellar ataxia type 2[J]. *Mov Disord*, 2002, 17(5): 1046-1051. DOI: 10.1002/mds.10243.
- [51] Miura M, Numasawa Y, Takahisa M, et al. Levodopa-responsive truncal tremor in a patient with spinocerebellar ataxia type 3[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 392: 32-33. DOI: 10.1016/j.jns.2018.06.023.
- [52] Nandagopal R, Moorthy SG. Dramatic levodopa responsiveness of dystonia in a sporadic case of spinocerebellar ataxia type 3[J]. *Postgrad Med J*, 2004, 80(944): 363-365. DOI: 10.1136/pgmj.2003.015297.
- [53] Park H, Kim HJ, Jeon BS. Parkinsonism in spinocerebellar ataxia[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 125273. DOI: 10.1155/2015/125273.
- [54] Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia-clinical and genetic heterogeneity[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(7): 414-424. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.86.
- [55] Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese[J]. *Neurology*, 2000, 55(6): 800-805. DOI: 10.1212/wnl.55.6.800.
- [56] Buhmann C, Bussopulos A, Oechsner M. Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(2): 219-221. DOI: 10.1002/mds.10322.
- [57] Shirai S, Yabe I, Naganuma R, et al. Tremor during orthostatism as the initial symptom of Machado-Joseph disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 173: 173-175. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.08.009.
- [58] Koepp M, Schelosky L, Cordes I, et al. Dystonia in ataxia telangiectasia: report of a case with putaminal lesions and decreased striatal [¹²³I]iodobenzamide binding[J]. *Mov Disord*, 1994, 9(4): 455-459. DOI: 10.1002/mds.870090414.
- [59] Berntsson SG, Gauffin H, Melberg A, et al. Inherited ataxia and intrathecal baclofen for the treatment of spasticity and painful spasms[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2019, 97(1): 18-23. DOI: 10.1159/000497165.
- [60] Ben Smail D, Jacq C, Denys P, et al. Intrathecal baclofen in the treatment of painful, disabling spasms in Friedreich's ataxia[J]. *Mov Disord*, 2005, 20(6): 758-759. DOI: 10.1002/mds.20405.
- [61] Tsou AY, Friedman LS, Wilson RB, et al. Pharmacotherapy for Friedreich ataxia[J]. *CNS Drugs*, 2009, 23(3): 213-223. DOI: 10.2165/00023210-200923030-00003.
- [62] Alles SRA, Smith PA. Etiology and pharmacology of neuropathic pain[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2): 315-347. DOI: 10.1124/pr.117.014399.
- [63] Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): Cd007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
- [64] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.
- [65] Nunes MB, Martinez AR, Rezende TJ, et al. Dystonia in Machado-Joseph disease: clinical profile, therapy and anatomical basis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(12): 1441-1447. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.10.016.
- [66] Clay A, Hearle P, Schadt K, et al. New developments in pharmacotherapy for Friedreich ataxia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(15): 1855-1867. DOI: 10.1080/14656566.2019.1639671.
- [67] Pradhan N, Singh C, Singh A. Coenzyme Q10 a mitochondrial restorer for various brain disorders[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(11): 2197-2222. DOI: 10.1007/s00210-021-02161-8.
- [68] Salman MS. Epidemiology of cerebellar diseases and therapeutic approaches[J]. *Cerebellum*, 2018, 17(1): 4-11. DOI: 10.1007/s12311-017-0885-2.
- [69] D'adamo MC, Hasan S, Guglielmi L, et al. New insights into the pathogenesis and therapeutics of episodic ataxia type 1[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 317. DOI: 10.3389/fncel.2015.00317.
- [70] Jen JC, Wan J. Episodic ataxias[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 155: 205-215. DOI: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00013-5.
- [71] Jen J, Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2[J]. *Neurology*, 2004, 62(1): 17-22. DOI: 10.1212/01.wnl.0000101675.61074.50.
- [72] Strupp M, Kalla R, Dichgans M, et al. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine[J]. *Neurology*, 2004, 62(9): 1623-1625. DOI: 10.1212/01.wnl.0000125691.74109.53.
- [73] Gabsi S, Gouider-Khouja N, Belal S, et al. Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency[J]. *Eur J Neurol*, 2001, 8(5): 477-481. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2001.00273.x.
- [74] Pineda M, Montero R, Aracil A, et al. Coenzyme Q (10)-responsive ataxia: 2-year-treatment follow-up[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(9): 1262-1268. DOI: 10.1002/mds.23129.
- [75] Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, et al. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiency[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38(1): 145-156. DOI: 10.1007/s10545-014-9749-9.
- [76] Wills AJ, Manning NJ, Reilly MM. Refsum's disease[J]. *QJM*, 2001, 94(8): 403-406. DOI: 10.1093/qjmed/94.8.403.
- [77] Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40(6): 771-781. DOI: 10.1007/s10545-017-0093-8.
- [78] Salen G, Batta AK, Tint GS, et al. Comparative effects of lovastatin and chenodeoxycholic acid on plasma cholestanol levels and abnormal bile acid metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis[J]. *Metabolism*, 1994, 43(8): 1018-1022. DOI: 10.1016/0026-0495(94)90183-x.
- [79] Milne SC, Corben LA, Georgiou-Karistianis N, et al. Rehabilitation for individuals with genetic degenerative ataxia: a systematic review[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2017, 31(7): 609-622. DOI: 10.1177/1545968317712469.
- [80] He M, Zhang HN, Tang ZC, et al. Balance and coordination training for patients with genetic degenerative ataxia: a systematic review[J]. *J Neurol*, 2021, 268(10): 3690-3705. DOI: 10.1007/s00415-020-09938-6.
- [81] Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(1): 124-126. DOI: 10.1136/jnnp.72.1.124.
- [82] Manor B, Greenstein PE, Davila-Perez P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar

- ataxia: a pilot randomized controlled trial[J]. Front Neurol, 2019, 10: 73. DOI: 10.3389/fneur.2019.00073.
- [83] Chen TX, Yang CY, Willson G, et al. The efficacy and safety of transcranial direct current stimulation for cerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis[J]. Cerebellum, 2021, 20(1): 124-133. DOI: 10.1007/s12311-020-01181-z.
- [84] Benussi A, Cantoni V, Manes M, et al. Motor and cognitive outcomes of cerebello-spinal stimulation in neurodegenerative ataxia[J]. Brain, 2021, 144(8): 2310-2321. DOI: 10.1093/brain/awab157.
- [85] Delatycki MB, Holian A, Corben L, et al. Surgery for equinovarus deformity in Friedreich's ataxia improves mobility and independence[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005(430): 138-141. DOI: 10.1097/01.blo.0000150339.74041.0e.
- [86] Rummey C, Flynn JM, Corben LA, et al. Scoliosis in Friedreich's ataxia: longitudinal characterization in a large heterogeneous cohort[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(6): 1239-1250. DOI: 10.1002/acn3.51352.

· 启事 ·

本刊对文稿中参考文献书写格式的要求

本刊参考文献执行 GB/T 7714—2015《信息与文献参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用,确需引用时,可在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后请标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称;外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引(Index Medicus)中的格式为准;Index Medicus 未收录者,依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。文献 DOI 号著录在该条文献最后。

具体举例如下:

[1] 杨璐萌, 程忻, 凌倚峰, 等. 华山医院急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗依从性分析[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

Yang LM, Cheng X, Ling YF, et al. Intravenous thrombolysis treatment compliance with alteplase in patients with acute ischemic stroke in Huashan Hospital[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

专著中析出文献时需列出文献主要责任者,在文献题名和专著主要责任者之间加用“//”,并列出版本项(第 1 版不著录)。

电子文献在题名后必须标注文献类型标志、引用日期以及获取和访问路径。

以电子版优先发表的文献,著录格式为:主要责任者.题名[文献类型标识].刊名,年,卷(更新或修改日期)[引用日期].获取和访问路径.数字对象唯一标志符.[网络预发表(published online ahead of print)].

具体举例如下:

[2] Li Y, Chen SH, Guniganti R, et al. Onyx embolization for dural arteriovenous fistulas: a multi-institutional study[J]. J Neurointerv Surg, 2021(2021-02-25)[2021-05-10]. <https://jnisl.bmj.com/content/early/2021/02/25/neurintsurg-2020-017109>. long. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-017109. [published online ahead of print].

中华神经科杂志编辑部