

DOI:10.19538/j.ek2025030601

# 儿童遗传性痉挛性截瘫的康复评定和治疗专家共识

中华医学会儿科学分会康复学组  
中国康复医学会物理治疗专业委员会

执笔:钟敏,姜红芳,黄琴蓉,黄真,李海峰,朱登纳

制定专家(按单位首字和姓氏汉语拼音顺序排序):北京大学第一医院(黄真);重庆医科大学附属儿童医院(黄琴蓉,梁小华,唐香,肖农,钟敏,周渝东);重庆医科大学附属儿童医院江西医院(钟敏);复旦大学附属儿科医院(周浩);广州医科大学附属妇女儿童医疗中心(徐开寿);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(朱红敏);昆明市儿童医院(刘芸);南京医科大学附属儿童医院(赵晓科);青岛市妇女儿童医院(候梅);首都医科大学附属北京儿童医院(李久伟);苏州大学附属儿童医院(霍洪亮);深圳市儿童医院(曹建国);天津市儿童医院(天津大学儿童医院)(赵澎);温州医科大学附属第二医院(汤行录);西安交通大学附属儿童医院 西安市儿童医院(陈艳妮);浙江大学医学院附属儿童医院(李海峰,姜红芳);郑州大学第三附属医院(朱登纳)

**【摘要】** 遗传性痉挛性截瘫是一组在临床和遗传上具有高度异质性的中枢神经系统退行性疾病,目前没有根治手段,但规范的诊治和管理可以改善患者症状,延缓疾病的进展并提高生活质量。目前国内对儿童遗传性痉挛性截瘫的认识存在很大不足,尚缺乏康复评定及治疗规范,参考国内外文献,结合临床实践经验,由中华医学会儿科学分会康复学组联合中国康复医学会物理治疗专业委员会组织国内专家组,讨论并提出《儿童遗传性痉挛性截瘫的康复评定和治疗专家共识》,旨在为国内儿童遗传性痉挛性截瘫的临床实践提供重要参考。

**【关键词】** 遗传性痉挛性截瘫;儿童;康复;共识

中图分类号:R72 文献标志码:C

**Expert consensus on rehabilitation assessment and treatment of hereditary spastic paraplegia in children** *The Subspecialty Group of Rehabilitation, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association Physiotherapy Professional Committee, Chinese Rehabilitation Medical Association*

*Corresponding author: XIAO Nong, E-mail: xiaonongwl@163.com; XU Kai-shou, E-mail: xksyi@126.com*

**Abstract** Hereditary spastic paraplegia (HSP) encompasses a group of degenerative disorders of the central nervous system characterized by significant clinical and genetic heterogeneity. Currently, there is no definitive cure; however, standardized diagnostic and management strategies can mitigate symptoms, delay disease progression, and improve quality of life. At present, there is a significant lack in the understanding of HSP in China, and there is no standardized rehabilitation assessment and treatment. By referring to the literature at home and abroad and through combination with clinical practice experience, the experts in China are organized by The Subspecialty Group of Rehabilitation, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association and Physiotherapy Professional Committee, Chinese Rehabilitation Medical Association to deliberate and formulate the "Expert Consensus on Rehabilitation Assessment and Treatment of HSP in Children," which is aimed at providing a valuable reference for clinical practice in the management of HSP.

**Keywords** hereditary spastic paraplegia; child; rehabilitation; consensus

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)是一组具有高度临床和遗传异质性的中枢神经系统退行性疾病,其共同特征是皮质脊髓束长度依赖性轴索变性,以胸段病变最为显著,

及由此导致的进行性下肢痉挛、肌力减退和步态异常<sup>[1-3]</sup>。不同人群中,HSP的发病率为(1.8~9.8)/100,000<sup>[2,4-5]</sup>。随着诊断技术不断提高,HSP的确诊病例不断增多,但迄今国内外仍缺乏HSP康复相关指南或专家共识。基于中国儿童康复工作的需要,特制定本共识。

通信作者:肖农,电子信箱:xiaonongwl@163.com;徐开寿,电子信箱:xksyi@126.com

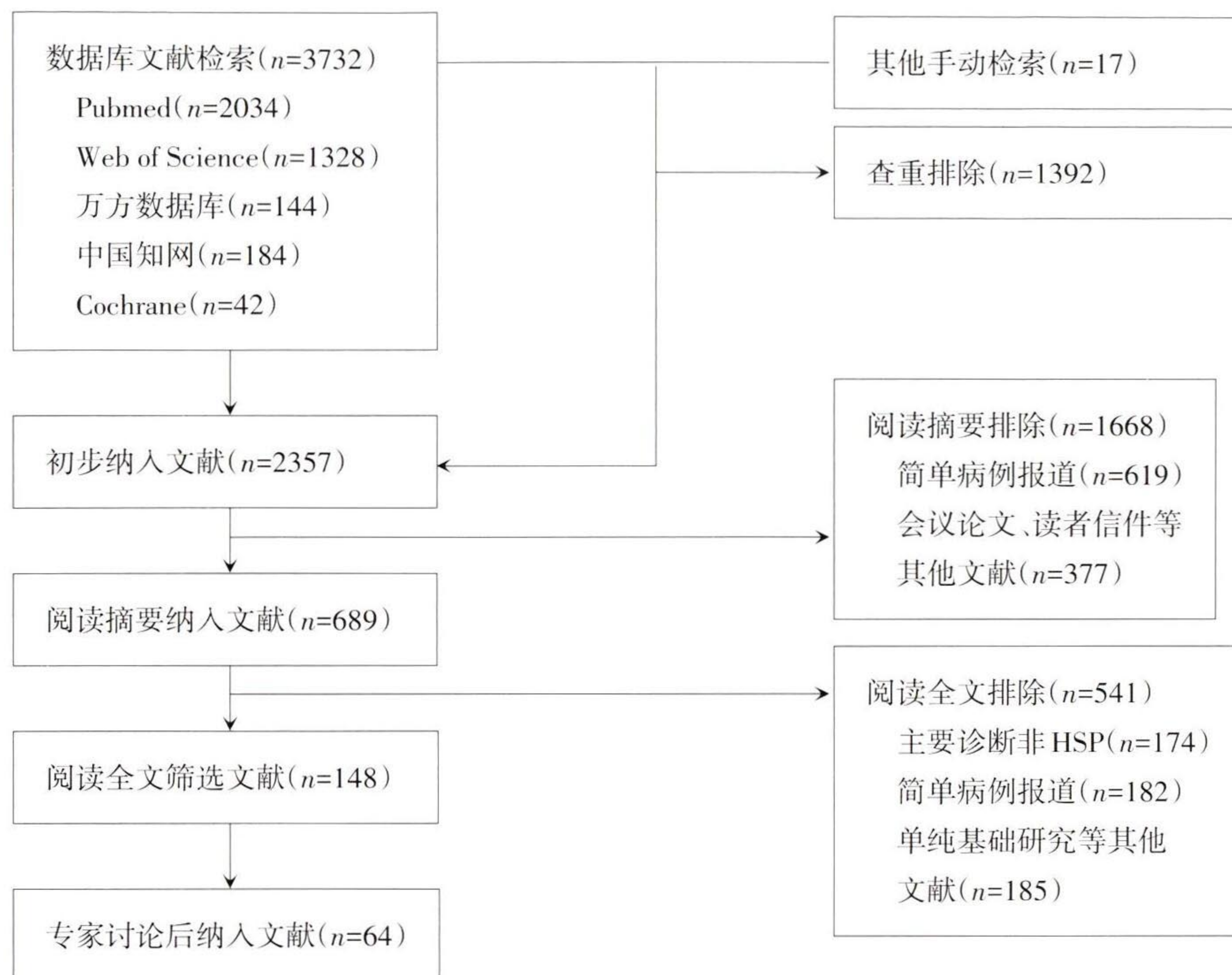


图1 文献筛选流程

在国内外数据库检索HSP临床研究、指南和专家共识文献,包括PubMed、Web of Science、Cochrane数据库、万方数据库、中国知网,检索时限为2010年1月1日至2024年8月1日。以“hereditary spastic paraplegias”“遗传性痉挛性截瘫”为关键词检索,选择中文和英文全文文献。经查重、初步筛选,最终纳入64篇文献,文献筛选流程见图1。以文献分析为基础,结合多学科临床经验,就HSP相关重点问题制订初稿条目,采用Delphi法,由所有专家组成员对共识初稿匿名投票,70%的“同意”或“强烈同意”则纳入专家共识,不符合70%同意率的意见经过修改,重新提交下一轮,最多进行三轮投票,最终形成共识意见。本专家共识已经在国际实践指南注册平台注册(注册号:PREPARE-2024CN917)。

## 1 HSP的分类与症状

根据HSP致病基因(spastic paraplegia gene, SPG)及其发现的顺序,依次命名为SPG1~SPG93。根据发病年龄、遗传模式和临床表型,对HSP分类如下:(1)根据发病年龄,分为I型HSP(又称早发型,年龄 $\leq 35$ 岁)和II型HSP(又称晚发型,年龄 $> 35$ 岁),HSP起病隐匿,可起病于任何年龄,不同亚型之间存在很大差异,但多于儿童期或成年早期起病<sup>[6-7]</sup>;(2)根据遗传模式,分为常染色体显性

(autosomal dominant, AD)、常染色体隐性(autosomal recessive, AR)、X连锁(X linkage, XL)或线粒体母系遗传。AD-HSP占70%~80%,其中以SPG4、SPG3A和SPG31较为常见,而SPG7、SPG11和SPG15在AR-HSP患者中较常见;(3)根据有无脊髓外表现,分为单纯型HSP和复杂型HSP,单纯型HSP以AD遗传方式为主,而复杂型HSP以AR遗传方式为主。

单纯型HSP临床表现包括进行性下肢痉挛、肌力减退、腱反射活跃、病理征阳性,以及深感觉和括约肌功能障碍;肢体远端轻度萎缩、高弓足和轻度认知下降,上肢也可能出现反射亢进,但很少累及脑神经<sup>[4,8]</sup>。复杂型HSP常伴随锥体束以外的神经系统症状和非神经系统症状<sup>[4]</sup>,前者主要包括:(1)小脑功能障碍,如震颤、共济失调和眼球震颤;(2)认知功能障碍,包括痴呆、智力障碍;(3)癫痫;(4)脱髓鞘性周围神经病,包括自主神经功能障碍和明显的感觉障碍;(5)肌病特征,包括眼睑下垂和眼肌麻痹;(6)锥体外系特征,如舞蹈症和肌张力障碍;(7)脑和脊髓MRI异常,包括髓鞘化不足、脑白质营养不良、胼胝体薄、小脑萎缩和脊髓萎缩,但均非特异性改变。非神经系统症状主要包括:(1)眼科异常,如白内障、视神经病变、黄斑变性和视网膜色素变性;(2)畸形特征,如大头畸形、小头畸形、身材矮小、面部畸形和其他复杂

畸形综合征;(3)骨骼异常,包括脊柱侧弯、髋关节脱位和各种足部畸形;(4)皮肤改变,如鱼鳞病<sup>[4,8-10]</sup>。

专家共识一:HSP存在不同的遗传模式,发病年龄也有早晚差异。单纯型HSP临床表现主要集中在锥体束受损,而复杂型HSP则可能同时存在小脑、眼部、皮肤、骨骼异常及认知障碍等表现。

## 2 HSP的诊断流程和基因检查策略推荐

2.1 HSP的诊断流程 儿童HSP通常症状进展非常缓慢,与其他神经系统疾病(炎症、代谢、退行性疾病等)在临床上不容易鉴别。根据典型临床表现,结合磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和神经电生理等辅助检查有助于HSP的准确诊断。同时,还需仔细排查能够引起下肢痉挛的其他疾病,最终需要基因检测确诊<sup>[4,6,10-12]</sup>。

需鉴别或排除的主要疾病:(1)脑和脊髓结构性疾病(脑性瘫痪、脊髓栓系综合征、退行性脊髓病、肿瘤引起的脊髓压迫、脊髓动静脉畸形、Chiari畸形等);(2)脑白质病变和脱髓鞘性疾病(维生素B12缺乏症、多发性硬化症、肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、线粒体病、Krabbe病等);(3)感染性疾病[人类嗜T淋巴细胞病毒-1(human T-cell lymphotropic virus type-1, HTLV-1)感染引起的热带痉挛性截瘫、三期梅毒引起的硬脑膜炎等];(4)伴痉挛的遗传性共济失调(Friedreich共济失调、Machado-Joseph病等);(5)各种肌张力障碍;(6)环境毒素中毒(有机磷酸盐引起的迟发性神经病变等);(7)代谢性疾病(低铜血症、维生素E缺乏、叶酸缺乏、戊二酸血症等);(8)其他退行性神经系统疾病[肌萎缩侧索硬化,

淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、早老蛋白1(presenilin 1, PS1)或早老蛋白2(presenilin 2, PS2)基因突变相关疾病等]<sup>[4,13-14]</sup>。

2.2 HSP基因检查策略 临床高度疑诊HSP患者,应考虑进行基因检测。虽然二代测序(next-generation sequencing, NGS)大大提高了HSP基因诊断的效率,但目前HSP的基因诊断阳性率仍然只有45%~50%,部分有阳性家族史的HSP患者仍可能未发现致病基因<sup>[11,13]</sup>。

首先推荐全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)或WES与多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、动态突变检测相结合。其次,当第一步检查无法基因确诊,但仍高度怀疑HSP的患者,可考虑进一步检查包括全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)、RNA测序、三代测序等。WGS除了检测非编码变异外,还可以检测整个基因组拷贝数变异(copy number variation, CNV)和结构变异的存在<sup>[11,13,15-18]</sup>。更重要的是,随着对疾病遗传学认识的提高,结合患者新的疾病表型,可对WES和WGS的检测数据进行再次分析,为遗传学确诊提供可能。对于系列检测均未能基因确诊HSP的病例,可考虑保存DNA标本以待新的技术帮助确诊。

专家共识二:根据典型症状、病情进展及有无阳性家族史,并排除其他疾病可以临床诊断HSP。HSP的分子诊断依赖基因检测,如图2所示,临床疑诊HSP病例,基因检查首选WES,未能确诊则考虑MLPA或动态突变,如上述均阴性,可考虑WGS,还不能确诊者考虑RNA测序、三代测序等。



图2 HSP的诊断及基因检测流程

### 3 HSP的康复评定

在《国际功能、残疾和健康分类(儿童和青少年版)》(International Classification of Functioning, Disability and Health: Children and Youth Version, ICF-CY)的框架下,对HSP患者的身体结构和功能、活动与参与进行系统准确评定,可以了解功能状态、指导治疗、判断疗效。每次评定的内容尽量保持一致,如果疾病进展迅速或有特定临床需要,可根据需要调整评定项目。

#### 3.1 身体结构与功能评定

3.1.1 肌力评定 建议采用徒手肌力评定(manual muscle testing, MMT)评估四肢肌力,可通过英国医学研究理事会(Medical Research Council, MRC)提出的百分比肌力计算公式评价整体肌力: $MRC(\%) = \text{被测肌群总级数} \times 100 / (\text{被测肌群数} \times 5)$ ;也可采用手持式肌力测定仪进行定量肌力测定<sup>[19-21]</sup>。

3.1.2 肌张力评定 可采用改良Ashworth量表(Modified Ashworth Scale, MAS)及改良Tardieu量表(Modified Tardieu Scale, MTS)评定肌张力,前者应用最为广泛<sup>[19-23]</sup>。

3.1.3 关节活动度评定 HSP患者常出现关节活动范围减小,下肢踝关节尤为明显<sup>[19]</sup>。关节活动度(range of motion, ROM)测定主要是通过量角器测定各关节的主动和被动活动范围<sup>[23]</sup>。

3.1.4 骨骼评定 马蹄足(内翻)是HSP的最常见畸形,通常也是最早出现的畸形,还可能伴随高弓足<sup>[19]</sup>。可进行骨骼X线或CT检查以了解有无骨骼畸形。

3.1.5 本体感觉评定 HSP患者通常会伴随本体感觉减退<sup>[19,22]</sup>,可采用外踝和第一跖趾关节振动觉及关节位置觉、运动觉进行本体感觉评估<sup>[19]</sup>。

3.1.6 膀胱功能评定 HSP患者通常会出现神经源性膀胱,出现尿急、尿频、尿失禁、排尿等待、夜尿症等症状<sup>[22,24-25]</sup>。女性患者更容易出现尿失禁,可采用帕金森病自主神经症状结局量表(Scale for Outcomes in Parkinson's disease- Autonomic, SCOPA-AUT)评估HSP患者的排尿功能,它与尿失禁的严重程度呈正相关<sup>[25]</sup>。尿动力学检查常用于评估HSP患者的排尿功能,结果显示超80% HSP患者存在中枢神经源性膀胱,常表现为逼尿肌过度活跃(detrusor overactivity, DO)、逼尿肌括约

肌功能失调(detrusor sphincter dyssynergia, DSD)<sup>[24,26]</sup>。泌尿系超声可用于随访HSP患者有无上下尿路并发症,但该并发症发生率很低<sup>[26]</sup>。因此,建议采用SCOPA-AUT和尿动力学检查评估HSP的膀胱功能。

3.1.7 步态评定 HSP患者呈现一定特征的姿势体态及步态,异常步态主要表现为交叉、膝过伸、足内旋内翻,膝关节过伸、非矢状面骨盆运动及髌膝踝关节活动减少是HSP最特殊的表现,建议采用三维步态分析全面评估HSP患者的运动学、动力学、肌电参数和时空参数情况<sup>[5,19,23,27]</sup>。

3.1.8 认知、语言、心理评定 部分HSP患者可能伴随认知语言发育障碍,可选择韦氏智力测试量表、Gesell发育量表、贝利婴幼儿发展量表第三版(Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, Bayley-III)、Griffiths发育评估量表(Griffiths Mental Development Scales- Chinese Version, GDS-C)评定其认知语言发育水平;共患焦虑、抑郁可采用汉密尔焦虑抑郁量表进行评定<sup>[10,22-23,28]</sup>。

3.1.9 疼痛评定 HSP患者可能出现疼痛,尤其是大龄患者<sup>[23,28]</sup>。<3岁或不能进行自我评价的患者可用儿童疼痛行为量表(Face, Leg, Activity, Cry, Comfort, FLACC),≥3岁的儿童可用Wong-Baker面部表情疼痛分级量表,对于7岁以上能自我表述的患者可用视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)进行疼痛评定<sup>[23,29]</sup>。

3.1.10 血生化检测 神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)是检测轴突损伤的灵敏指标,且和痉挛性截瘫评定量表(Spastic Paraplegia Rating Scale, SPRS)评分相关,有望成为HSP客观生物标志物,还需进一步研究确定其敏感性和特异性<sup>[23]</sup>。

3.1.11 电生理检查 运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)/躯体感觉诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)和神经传导检查(nerve conduction study, NCS)/肌电图(electromyography, EMG)可反映HSP患者的皮质脊髓束、脊髓后束等异常,78% HSP患者存在中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)延长,但电生理检查通常只用作描述性测量,很少用来做纵向队列研究或评估干预措施<sup>[23]</sup>。

3.1.12 神经影像学检查 HSP影像学表现无特异性。部分HSP患者可能出现皮质脊髓侧束退行性

变,主要累及脊髓颈胸段,部分病例MRI显示脑/脊髓相应部位出现萎缩,弥散张量成像(diffusion tensor image, DTI)显示轴突损伤。部分HSP患者还可能出现中枢神经系统髓鞘化障碍<sup>[22-23]</sup>。虽然上述改变缺乏特异性,但仍建议积极完善,以帮助鉴别其他疾病。

### 3.2 活动与参与评定

3.2.1 功能计时测试 建议采用6分钟步行试验(6 min walk test, 6MWT)、10米步行测试(10m walk test, 10MWT)、起立-行走计时测试(timed up and go test, TUG)等用于有氧运动能力、行走能力和平衡能力的评价<sup>[20-21, 23]</sup>。

3.2.2 SPRS SPRS是HSP应用最为广泛的功能评定量表,总分52分,得分越高,疾病越严重,没有地板和天花板效应<sup>[21, 23, 30]</sup>。在不同种族已进行信效度验证,可作为HSP患者的纵向评估工具,也可与其他生物标志和结局指标联用以评价疾病干预效果和疾病预测<sup>[23, 30]</sup>。

3.2.3 平衡功能评定 平衡障碍是HSP患者的常见症状,也是最严重的症状之一,常导致跌倒<sup>[19]</sup>。可通过观察体位转换(如坐-站体位转换、双腿站立-单腿站立)、后推试验、步态观察了解有无平衡障碍,也可采用简易平衡评定系统测试(mini-Balance Evaluation Systems Test, mini-BESTest)及儿童平衡量表(Pediatric Balance Scale, PBS)对HSP患者进行平衡功能评定。

HSP患者容易跌倒而对日常活动产生恐惧心理,即跌倒恐慌(fear of falling, FOF),极大限制日常活动。可采用活动平衡信心量表(Activity-specific Balance Confidence Scale, ABC)及跌倒效能感量表-国际版(Falls Efficacy Scale-International, FES-I)评估患者的跌倒恐慌。前者要求被测试者给自己在基本日常活动时的平衡信心打分,包括16个条目,得分为0~100分,得分越高,信心越充分<sup>[31]</sup>。FES-I是自填式问卷,包含16个项目,分数越高表示在特定活动中跌倒的恐惧越大;此外,FES-I大多数项目能够区分跌倒过1次、跌倒过2次或2次以上和未跌倒过<sup>[32]</sup>。

因此,选用上述适宜的方法评定HSP患者平衡功能和跌倒恐慌,有助于更好地评估病情和指导治疗。

3.2.4 HSP自我概念和感知问卷 HSP自我概念和感知问卷(hereditary spastic paraplegia-self

notion and perception questionnaire, HSP-SNAP)是针对HSP的特定问卷,旨在收集HSP患者对其相关运动症状的感知情况,侧重于对HSP患者可能影响行走能力的6个关键特征(僵硬、虚弱、不平衡、耐力下降、疲劳和疼痛)的个人评估,共12个条目,评分采用5分制,得分范围为0~48分,得分越高,个人幸福感越高,症状越轻。HSP-SNAP得分几乎呈正态分布,没有地板和天花板效应。评估时间3~5 min,最多10 min<sup>[21]</sup>。

3.2.5 生活质量评定 建议采用HSP健康相关生活质量问卷(health-related quality of life, HRQoL)中TreatHSP-QoL评定HSP患者的生活质量,TreatHSP-QoL是一种以HSP患者为中心的特异性结局测量工具(patient-centered outcome measure, PCOM),得分范围为0~100分,得分越高,健康相关生活质量越高,具有良好的信度和效度<sup>[33]</sup>。也可以采用SF-36或RAND-36进行生活质量评定<sup>[23, 34-35]</sup>。国际尿失禁咨询问卷简表(International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form, ICIQ-SF)和国际尿失禁咨询问卷-下尿路症状生活质量(International Consultation on Incontinence Questionnaire-Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life, ICIQ-LUTSQoL)可用于评估尿失禁等对生活质量的影晌<sup>[25]</sup>。

3.2.6 日常生活活动能力评定 建议采用婴儿-初中生社会生活能力量表(S-M量表)评定6月龄至15岁患儿社会生活能力。也可选用Barthel指数/改良Barthel指数评分进行日常生活活动能力评定。有条件也可以选用儿童功能独立性测定(Wee Functional Independence Measure, Wee-FIM)、儿童健康问卷、残疾儿童评定量表(Pediatric Evaluation of Disability Index, PEDI)等用于日常生活活动能力的评定。建议每3~6个月评定1次。

3.2.7 运动功能量表评定 可选用GMFM-66/GMFM-88评估HSP患者在不同运动中的表现,也可以采用Fugl-Meyer下肢模块评估HSP患者的运动功能<sup>[23]</sup>。可采用GMFCS及运动障碍四阶段功能量表(4-Stage Motor Function Scale, 4MFS)对运动功能障碍进行分级。采用九孔柱测试(Nine-hole peg test, NHPT)、点击测试、书写测试及敲击测试评定HSP患者的手操作功能<sup>[23]</sup>。

专家共识三:HSP患者,应以ICF-CY框架为指导,全面进行身体功能和结构、活动与参与能力相关评定,并多次纵向评定;身体功能和结构方面重点评定肌力、肌张力、ROM、骨关节畸形、本体感觉、膀胱功能和步态;活动与参与方面重点采用功能计时测试、SPRS、平衡功能、HSP-SNAP、生活质量及日常生活活动力量表评定个体活动和社会参与能力。

#### 4 HSP的康复治疗

目前尚无针对HSP的特异性治疗方法,以多学科协作治疗为主,康复治疗是HSP多学科管理最重要的组成部分,康复治疗旨在增强肌力、缓解痉挛、改善平衡、提高行走能力,并最终提高HSP患者的整体生活质量,需要定期评定,终身康复<sup>[36-39]</sup>。因HSP是罕见病,临床异质性明显,其康复治疗的现有证据非常有限。

##### 4.1 运动疗法

4.1.1 牵伸训练 系统牵伸可以保持肌肉软组织延展性、维持关节活动范围、预防或减少关节畸形。牵伸治疗是HSP患者重要的康复治疗手段<sup>[37,39]</sup>。一旦明确诊断,就应开始牵伸,疾病早期主要为预防性牵伸,疾病晚期则为延缓关节挛缩,应注意动作轻柔,牵伸角度需逐渐增加,避免损伤。牵伸的方法包括被动牵伸、主动-助力牵伸、主动姿势性牵伸等,有能力者建议优先选择主动牵伸,也可配合主动踏步和敏捷性训练以改善关节活动度<sup>[19]</sup>。

建议每次缓慢牵伸至最大角度维持20~30s,重复3~5遍,每日牵伸10~20min,每周至少5次。

4.1.2 机器人和虚拟现实(virtual reality, VR)训练 每周3次,为期6周的机器人步态训练,能显著改善HSP患者的行走能力、平衡能力和生活质量<sup>[40]</sup>。结合了悬吊减重系统的Lokomat是一种机器人步态矫正器,可以显著改善平衡功能<sup>[41]</sup>。在C-mill机器人训练系统上进行步态适应性训练,可以改善HSP患者的步行能力及动态平衡<sup>[27]</sup>。

利用VR技术进行前庭神经康复训练,可改善HSP患者的平衡功能,提高日常活动独立性<sup>[29]</sup>。HSP患者可进行家庭日常平衡训练以改善平衡,如交替扶物单足站立,并逐渐减少物体的支撑。

建议HSP患者每周至少进行3次步态训练以改善步态和平衡功能。可结合VR技术及家庭日

常平衡训练改善平衡功能。对严重平衡障碍以致经常摔倒的患者,建议使用补偿策略如助行器、轮椅等改善平衡。

4.1.3 其他运动疗法 HSP存在与脑性瘫痪类似的肌肉表现,可采取类似脑瘫的运动治疗方法,但需更突出肌力、耐力及本体感觉等训练,包括肌力训练、耐力训练、功能训练、姿势控制等,但不建议进行长时间步行,推荐运动项目有骑自行车、游泳等<sup>[19,42]</sup>。有报道每次20 min,每周2 d,连续12周的康复训练(包括下蹲练习、跪姿练习和洗澡动作练习)有助于维持HSP患者的姿势、日常生活活动能力和肌力<sup>[43]</sup>。还有研究显示每次60~90 min,每周6d,连续8周的运动治疗后HSP患者的TUG、上肢及物测试、10MWT和2米步行测试均改善<sup>[44]</sup>。

关于运动治疗频次、时间及强度尚需更多的研究证据,建议以轻-中度强度高频率治疗为宜,并根据治疗时及治疗后患者的精神、运动等表现进行调整。

##### 4.2 物理因子治疗

4.2.1 电刺激治疗 功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)可改善肌肉黏弹性并抑制牵张反射,双侧腓总神经FES可以减少足下垂并提高步行速度<sup>[39]</sup>。

4.2.2 磁刺激治疗 重复性经颅磁刺激治疗(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可改善HSP患者下肢痉挛并提高肌肉力量,可参考治疗方案:(1)10Hz 7.5s刺激序列,每半球40次刺激,每序列75次刺激,刺激序列间隔56s;(2)5Hz,每日5次,每次5组,每组持续1min(每次1500次脉冲)<sup>[38-39]</sup>。关于脊髓功能的研究证实,非侵入性经脊髓磁刺激(transspinal magnetic stimulation, TsMS)可改善脊髓病变所致痉挛及神经源性膀胱,但尚缺乏最佳治疗参数<sup>[39,45]</sup>。

4.2.3 水疗 水疗是利用热、物理和心理效应来进行一系列运动、力量和耐力训练的方法。Zhang等<sup>[46]</sup>报告HSP患者进行每周2次,每次45min,为期10周的水疗,下肢痉挛改善、步态改善、步行速度加快。

4.2.4 热疗 热疗可缓解下肢痉挛,提高步行速度,改善踝背屈灵活度,建议热疗时间30 min<sup>[39]</sup>。

对HSP患者,物理因子治疗是潜在有效治疗手段,可尝试选择电刺激、磁刺激、水疗和热疗多种物理因子治疗,以缓解痉挛状态、提高肌肉力

量、改善步态。

4.3 其他治疗 作业治疗可以提高上肢受累患者的运动技能和生活质量。合并认知障碍、构音障碍的患者,需给予语言认知功能训练及构音训练。对存在咀嚼或吞咽功能障碍的患者给予口腔吞咽功能训练。有焦虑抑郁等心理问题的患者,进行心理治疗。

专家共识四:康复治疗是HSP多学科管理中最重要的一部分,一旦明确诊断,应尽早开始适宜、个体化的康复治疗,以改善HSP患者的痉挛、力量、步态和平衡,延缓运动功能下降,减少并发症,提高生活质量。但关于HSP康复治疗现有证据非常有限,仍需进一步实践、探讨。

## 5 药物治疗

5.1 肉毒毒素 肌肉注射A型肉毒毒素(type A botulinum toxin, BoNT-A)是治疗局部痉挛的主要方法之一。但HSP肉毒毒素注射治疗的研究结果存在较大差异。

多项临床研究表明,在BoNT-A注射后,痉挛评分MAS有所改善,以内收肌肌张力降低为主,小腿三头肌没有明显变化,注射后4~18周内ROM有所增加<sup>[5,47-48]</sup>。BoNT-A治疗患者步行速度短期改善,疲劳症状有改善;最大步速和自我选择速度下的步态,以及平衡能力在BoNT-A治疗后效果不一,运动范围和非运动症状得到改善<sup>[5,20,36,47,49]</sup>。接受5年肉毒毒素注射和物理治疗的患者,其肌张力和足底压力检查参数随着时间的推移均显著改善<sup>[50]</sup>。多篇研究都强调同步进行锻炼、肌肉拉伸和(或)矫形辅具的重要性,HSP患者BoNT-A治疗结合强化物理治疗的益处还需要通过更多随机对照研究试验来验证<sup>[5]</sup>。

专家共识五:BoNT-A对HSP患者是安全的,能改善痉挛肌群肌张力,但它对整体运动功能改善疗效有限。BoNT-A疗效仍需进一步大样本随机对照研究进行证实。

5.2 巴氯芬 巴氯芬口服已被证实有效,但由于很难通过血脑屏障,多数患者临床获益并不明显,且容易出现嗜睡、便秘、呼吸抑制等副反应。当患者无法耐受其副反应时,巴氯芬鞘内注射(intrathecal baclofen, ITB)(又称巴氯芬泵)显示出了更好的疗效和更低的全身副反应。ITB目标不是消除痉挛本身,而是将痉挛缓解到促进物理治

疗效果的程度,提高灵活性和运动范围,提高肌肉力量,维持步行能力以及减轻照护者的负担<sup>[51-52]</sup>。

多项研究探索了巴氯芬泵缓解痉挛的效果,50%~87.5%的患者对巴氯芬推注试验有反应,下肢运动协调性、步幅和节奏、痉挛均得到改善,肌力没有明显减弱,且能维持运动能力<sup>[36,51,53]</sup>。长期ITB植入后,肌肉痉挛改善持续数年,行走和其他活动功能处于稳定阶段<sup>[48,53-54]</sup>。在病程早期开始ITB治疗效果更好,能将HSP的进展过程推迟6~8年<sup>[55]</sup>。所有接受持续ITB治疗的患者均报告症状明显改善,评估显示膀胱顺应性和容量也有增加<sup>[56]</sup>。因此,ITB被认为是HSP患者目前最有效的缓解痉挛的药物治疗方法,根据患者的药物剂量反应选择最适宜用量能确保患者的用药安全。

5.3 其他药物 口服缓解肌张力药物还包括普洛加胺、氯硝西洋、替扎尼定等。普洛加胺是一种高选择性 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)受体激动剂,少数研究结果显示可显著改善痉挛,但因研究数量少、证据级别低,需进一步对照研究来证实<sup>[36-37]</sup>。苯二氮草类药物可以缓解痉挛,但要注意成瘾性。替扎尼定已被证实有效,但多数患者临床获益并不明显<sup>[10]</sup>。对于痉挛性膀胱,托特罗定、奥昔布宁、索非那新和米拉贝隆等药物常用来减轻症状。

专家共识六:对于轻度痉挛的患者,口服巴氯芬有效,但全身副反应比较常见,且有停药综合征。对于不能耐受口服药物副反应或对口服解痉药无反应,但仍有行走能力的患者,建议使用巴氯芬泵,且在行走能力明显恶化之前开始ITB治疗,效果可能最好。

## 6 手术治疗

选择性脊神经后根离断术(selective dorsal rhizotomy, SDR)既往主要用于治疗痉挛性脑瘫,对HSP的双下肢痉挛也有效,已有多项研究显示规范且精准SDR可用于HSP治疗<sup>[36,57]</sup>。但是,因为HSP疾病本身具有进展性,故SDR手术的时机选择尤其重要。保留有行走能力的患者,在病情相对稳定的平台期评估实施手术,术后进行积极有效的康复训练有助于患者手术更明显获益,对于病情严重且处于进展期的儿童,还需要谨慎评估后综合考虑<sup>[57-58]</sup>。HSP继发有严重马蹄内翻、脊柱侧弯等情况,经评估后可酌情考虑矫形手术改善症状。

专家共识七:HSP是遗传性病因导致的双下肢痉挛,病情会有进展。对于有一定行走能力但肌肉痉挛严重的患者,准确评估核心肌群肌力后,可慎重考虑选择SDR手术,并在术后进行积极的康复训练。

## 7 辅助器具的选择和使用

辅助器具能有效地减轻和降低残损、增加活动范围等,在HSP病程的不同阶段,根据疾病严重程度和功能障碍特征,可选用下列不同类型的辅助设备:(1)矫形器:踝-足矫形器(ankle-foot orthosis, AFO)、特殊的鞋垫、夹板或支具,缓解步态异常和足踝畸形,有助于增加平衡或减轻组织受压处疼痛。(2)手杖(或前臂拐杖):支撑体重,保持平衡,辅助步行,有助于步行能力降低但尚保留的HSP患者选用,以提高步行能力和活动参与度。(3)助行器:有带轮和不带轮、手杖式等助行器,帮助步行能力受损更严重但仍有一定能力保留的HSP患者选用。(4)踏板车:不能独立行走,下肢肌力有一定程度保留的患者可考虑使用。(5)轮椅(手动或电动):丧失行走能力者可选用。(6)语音设备:对出现语言和言语功能障碍的HSP患者,可适当选用。

专家共识八:HSP患者随着病情进展,以运动障碍为主的症状会不断进展,出现严重功能受限。根据严重程度不同,需要选用手杖、助行器、轮椅等不同的辅具帮助维持患者残存的功能,增加活动能力和社会参与度。

## 8 HSP的多学科协作管理推荐

HSP目前尚未有根治方法,以对症康复治疗为主的多学科管理必不可少<sup>[14]</sup>:(1)康复科医生和康复治疗师,负责进行功能评估,制订和实施康复治疗方案。(2)神经内科医生,负责病情诊断、治疗药物的选择和调整等。(3)临床遗传学家参与患者及家系成员遗传咨询。(4)外科医生,骨科负责并发骨关节异常的评估和治疗。药物管理失败的膀胱挛缩,可考虑泌尿外科会诊膀胱镜下的肉毒毒素注射。神经外科等多学科进行SDR等手术的评估和实施。(5)营养管理团队,负责对患者进行营养评估和指导,钙剂等微量元素的补充,保证适度的体重、骨密度和肌肉。(6)心理行为专家针对成长过程中的行为、情绪等提供指导。

专家共识九:HSP缺乏根治手段,需要多学科合作长期管理肌张力增高、肌无力、神经源性膀胱、营养、心理和骨关节等功能状况。

## 9 遗传咨询

遗传咨询由康复科医生、神经科医生和临床遗传学家联合,为患者父母、兄弟姐妹,以及其他家系成员提供遗传风险咨询<sup>[2, 14, 59-60]</sup>。

AD遗传的HSP占有所有病例的70%~80%,子代患病概率为50%。AR遗传的HSP占有所有病例的25%,患者子女有50%概率为无症状的杂合携带者。XL遗传的HSP,男性患者的女儿必然会是杂合携带者,可有不同程度患病,儿子则不会携带该突变。如先证者为女性,则所有后代都有50%概率携带致病突变。线粒体遗传的HSP呈母系遗传的特点,女性患者后代都会携带同样的突变,不同程度发病,男性患者后代则不会有同样的致病突变<sup>[14, 61]</sup>。

总之,无论是上述哪一种遗传模式的HSP,都需要极其谨慎地核实患者和家系成员的各种典型和不典型症状,充分考虑到各种遗传模式、起病年龄、疾病严重程度、外显不全、生殖细胞嵌合等因素,并警惕某些类型的HSP可能同时存在显性或隐性两种遗传模式<sup>[60-64]</sup>。对HSP患者、致病基因携带者,以及有患病/携带致病基因风险的家系成员,提供遗传咨询非常必要,做好正确的防控措施可最大程度规避后代罹患此病。

专家共识十:明确HSP患者的致病基因突变,判断致病基因的遗传类型至关重要。其父母、同胞和家系成员进行严格的遗传指导极其重要。

## 10 病情宣教

HSP属于慢性、进行性、退行性疾病,不同类型的病例,严重程度和进展速度有所不同。根据不同疾病亚型的临床特点,做好病情预后评估和指导非常重要。协调护理、义工社团等,指导多个亚专科预约、设备、药物和用品及家居适用设施改造等。三级医院和就近康复机构双向转诊,参与姑息治疗和(或)家庭护理的需要进行定期评估。

专家共识十一:HSP是慢性、进行性的神经退行性疾病,没有根治手段,详细的病情沟通宣教,对患者及其家属充分理解病情演变、治疗和转归非常重要。



## 11 结语

HSP 管理的关键是多学科协作,根据疾病严重程度和功能状态制订针对性康复策略,并实施“医院-社区-家庭”的康复模式,让 HSP 患者得到长程、规范、专业的康复管理及居家照护,最大限度优化功能状况及生活质量。本专家共识是基于现有研究证据制订,未来 3~5 年应该会有更多 HSP 康复临床实践经验和研究证据,届时可进行更新和完善。

**利益冲突** 本共识专家无利益冲突

## 参考文献

- [1] Méreaux JL, Banneau G, Papin M, et al. Clinical and genetic spectra of 1550 index patients with hereditary spastic paraplegia[J]. *Brain*, 2022,145(3):1029-1037.
- [2] Blackstone C. Importance of genetic testing for childhood-onset hereditary spastic paraplegia[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2023, 65(3):307-308.
- [3] Kilic MA, Yildiz EP, Deniz A, et al. A Retrospective review of 18 patients with childhood-onset hereditary spastic paraplegia, nine with novel variants [J]. *Pediatr Neurol*, 2024, 152: 189-195.
- [4] Murala S, Nagarajan E, Bollu PC. Hereditary spastic paraplegia[J]. *Neurol Sci*, 2021,42(3):883-894.
- [5] Faccioli S, Cavalagli A, Falocci N, et al. Gait analysis patterns and rehabilitative interventions to improve gait in persons with hereditary spastic paraplegia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1256392.
- [6] de Souza PVS, de Rezende PWBV, de Rezende BGN, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks[J]. *Cerebellum*, 2017,16(2):525-551.
- [7] Erfanian OM, Torkamandi S, Rezaei S, et al. Genotype-phenotype associations in hereditary spastic paraplegia: a systematic review and meta-analysis on 13,570 patients[J]. *J Neurol*, 2021,268(6):2065-2082.
- [8] Salinas S, Proukakis C, Crosby A, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms [J]. *Lancet Neurol*, 2008,7(12):1127-1138.
- [9] Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms[J]. *Exp Neurol*, 2014,261:518-539.
- [10] 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.
- [11] Ortega R, Rosemberg S. Hereditary spastic paraplegia: a clinical and epidemiological study of a Brazilian pediatric population[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2019,77(1):10-18.
- [12] 姜红芳,余永林,阮雯聪,等. 儿童遗传性痉挛性截瘫临床与康复进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2023,38(1):19-23.
- [13] Saputra L, Kumar KR. Challenges and controversies in the genetic diagnosis of hereditary spastic paraplegia [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021,21(4):15.
- [14] Fink JK. The hereditary spastic paraplegias [J]. *Handb Clin Neurol*, 2023,196:59-88.
- [15] Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinical principles and genetic advances[J]. *Semin Neurol*, 2014,34(3):293-305.
- [16] Kumar KR, Blair NF, Sue CM. An update on the hereditary spastic paraplegias: new genes and new disease models [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2015,2(3):213-223.
- [17] Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Pearl PL. Childhood-onset hereditary spastic paraplegia and its treatable mimics [J]. *Mol Genet Metab*, 2022,137(4):436-444.
- [18] Chen YJ, Wang MW, Qiu YS, et al. Alu retrotransposition event in SPAST gene as a novel cause of hereditary spastic paraplegia[J]. *Mov Disord*, 2023,38(9):1750-1755.
- [19] Nonnekes J, van Lith B, van de Warrenburg BP, et al. Pathophysiology, diagnostic work-up and management of balance impairments and falls in patients with hereditary spastic paraplegia[J]. *J Rehabil Med*, 2017,49(5):369-377.
- [20] Trummer B, Haubenberger D, Blackstone C. Clinical trial designs and measures in hereditary spastic paraplegias [J]. *Front Neurol*, 2018,9:1017.
- [21] Diella E, D'Angelo MG, Stefan C, et al. Validation of the Italian version of a patient-reported outcome measure for hereditary spastic paraplegia [J]. *PLoS One*, 2024, 19(4): e0301452.
- [22] Meyyazhagan A, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(3):1697.
- [23] Siow SF, Yeow D, Rudaks LI, et al. Outcome measures and biomarkers for clinical trials in hereditary spastic paraplegia: a scoping review[J]. *Genes (Basel)*, 2023,14(9):1756.
- [24] Jousain C, Levy J, Charlanes A, et al. Urological dysfunction in patients with hereditary spastic paraplegia [J]. *Neurourol Urodyn*, 2019,38(4):1081-1085.
- [25] Schneider SA, Beckinger VE, Möller B, et al. Urinary symptoms, quality of life, and patient satisfaction in genetic and sporadic hereditary spastic paraplegia [J]. *J Neurol*, 2019,266(1):207-211.
- [26] Fourtassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira MC, et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation [J]. *Spinal Cord*, 2012,50(7):558-562.
- [27] van de Venis L, van de Warrenburg B, Weerdesteyn V, et al. Gait-adaptability training in people with hereditary spastic paraplegia: a randomized clinical trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023,37(1):27-36.
- [28] Fjermestad KW, Kanavin ØJ, Næss EE, et al. Health survey of adults with hereditary spastic paraparesis compared to

- population study controls [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1):98.
- [29] Zeigelboim BS, José MR, Santos G, et al. Balance rehabilitation with a virtual reality protocol for patients with hereditary spastic paraplegia: protocol for a clinical trial [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4):e0249095.
- [30] Schüle R, Holland-Letz T, Klimpe S, et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity [J]. *Neurology*, 2006, 67(3):430-434.
- [31] 管强, 韩红杰, 詹青, 等. 活动平衡信心量表(中文版)的信度与效度研究 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2011, 32(3): 81-84.
- [32] Yardley L, Beyer N, Hauer K, et al. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I) [J]. *Age Ageing*, 2005, 34(6):614-619.
- [33] Malina J, Huessler EM, Jöckel KH, et al. Development and validation of TreatHSP-QoL: a patient-reported outcome measure for health-related quality of life in hereditary spastic paraplegia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1):2.
- [34] Braschinsky M, Rannikmäe K, Krikmann U, et al. Health-related quality of life in patients with hereditary spastic paraplegia in Estonia [J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(2):175-181.
- [35] Klimpe S, Schüle R, Kassubek J, et al. Disease severity affects quality of life of hereditary spastic paraplegia patients [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1):168-171.
- [36] Bellofatto M, De Michele G, Iovino A, et al. Management of hereditary spastic paraplegia: a systematic review of the literature [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:3.
- [37] Meyyazhagan A, Kuchi BH, Pappuswamy M, et al. The puzzle of hereditary spastic paraplegia: from epidemiology to treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14):7665.
- [38] Di Ludovico A, Ciarelli F, La Bella S, et al. The therapeutic effects of physical treatment for patients with hereditary spastic paraplegia: a narrative review [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1292527.
- [39] Maccora S, Torrente A, Di Stefano V, et al. Non-pharmacological treatment of hereditary spastic paraplegia: a systematic review [J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(3):963-976.
- [40] Seo HG, Oh BM, Kim K. Robot-assisted gait training in a patient with hereditary spastic paraplegia [J]. *PMR*, 2015, 7(2):210-213.
- [41] Bertolucci F, Di Martino S, Orsucci D, et al. Robotic gait training improves motor skills and quality of life in hereditary spastic paraplegia [J]. *Neuro Rehabilitation*, 2015, 36(1):93-99.
- [42] De Beukelaer N, Bar-On L, Hanssen B, et al. Muscle characteristics in pediatric hereditary spastic paraplegia vs. bilateral spastic cerebral palsy: an exploratory study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:635032.
- [43] Sato M, Kannari K, Tomari M, et al. Physical therapy intervention with a low frequency of exercise for a patient with a complicated form of hereditary spastic paraplegia: a case report [J]. *J Phys Ther Sci*, 2019, 31(7):545-549.
- [44] Samuel AJ, Aranha VP, Kamath T, et al. Physical therapy interventions for the patient with hereditary spastic paraparesis - an exploratory case reports [J]. *Int J Physiotherapy Rese*, 2013(3):110-113.
- [45] Carra RB, Silva GD, Paraguay IBB, et al. Controversies and clinical applications of non-invasive transspinal magnetic stimulation: a critical review and exploratory trial in hereditary spastic paraplegia [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(16):4748.
- [46] Zhang Y, Roxburgh R, Huang L, et al. The effect of hydrotherapy treatment on gait characteristics of hereditary spastic paraparesis patients [J]. *Gait Posture*, 2014, 39(4):1074-1079.
- [47] Diniz de LF, Faber I, Servelhere KR, et al. Randomized trial of botulinum toxin type A in hereditary spastic paraplegia - the SPASTOX trial [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(7):1654-1663.
- [48] Awuah WA, Tan JK, Shkodina AD, et al. Hereditary spastic paraplegia: novel insights into the pathogenesis and management [J]. *SAGE Open Med*, 2023, 12:1-20.
- [49] Servelhere KR, Faber I, Martinez A, et al. Botulinum toxin for hereditary spastic paraplegia: effects on motor and non-motor manifestations [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(3):183-188.
- [50] Riccardo M, Angela L, Angela D, et al. Combined treatment Fkt- botulinum toxin type A (Btx-A) in patients with strumpell-lorain disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(6):758-763.
- [51] Margetis K, Korfiatis S, Boutos N, et al. Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 123:142-145.
- [52] Bensmail D, Quera Salva MA, Roche N, et al. Effect of intrathecal baclofen on sleep and respiratory function in patients with spasticity [J]. *Neurology*, 2006, 67(8):1432-1436.
- [53] van de Pol LA, Burgert N, van Schie P, et al. Surgical treatment options for spasticity in children and adolescents with hereditary spastic paraplegia [J]. *Childs Nerv Syst*, 2024, 40(3):855-861.
- [54] Pucks-Faes E, Dobesberger J, Hitzemberger G, et al. Intrathecal baclofen in hereditary spastic paraparesis [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:901.
- [55] Coulter IC, Lohkamp LN, Ibrahim GM. Intrathecal baclofen for hereditary spastic paraplegia (HSP) [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(8):1585-1587.
- [56] Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 1993, 12(2):163-170.
- [57] Lohkamp LN, Coulter I, Ibrahim GM. Selective dorsal rhizotomy for spasticity of genetic etiology [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(7):1357-1365.
- [58] Kai M, Yongjie L, Ping Z. Long-term results of selective dorsal rhizotomy for hereditary spastic paraparesis [J]. *J Clin*

- Neurosci, 2014, 21(1):116-120.
- [59] Du JS, Bason L, Woffendin H, et al. Somatic and germ line mosaicism and mutation origin for a mutation in the LI gene in a family with X-linked hydrocephalus [J]. Am J Med Genet, 1998, 75(2):200-202.
- [60] Depienne C, Fedirko E, Faucheux JM, et al. A de novo SPAST mutation leading to somatic mosaicism is associated with a later age at onset in HSP [J]. Neurogenetics, 2007, 8(3):231-233.
- [61] Hedera P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview [2021-02-11]//Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. Ed. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1509/>
- [62] Coutelier M, Goizet C, Durr A, et al. Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia [J]. Brain, 2015, 138(Pt 8):2191-2205.
- [63] Kancheva D, Chamova T, Guerguelcheva V, et al. Mosaic dominant TUBB4A mutation in an inbred family with complicated hereditary spastic paraplegia [J]. Mov Disord, 2015, 30(6):854-858.
- [64] Angelini C, Goizet C, Said SA, et al. Evidence of mosaicism in SPAST variant carriers in four French families [J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(7):1158-1163.

(2025-01-10收稿)

## 继续医学教育专栏

## 力欣奇继续医学教育园地——思考病例系列(3)答案

(病例见本期彩页)

为明确诊断,进一步完善染色体检查和基因检测分析(二代测序)。结果显示:染色体 SNP Array: arr(1-22,X)x2,显示女性,未见染色体片段拷贝数异常;二代测序检出 CYP21A2 基因:c.293-13C/A>G 纯合变异,分别来自于父母。

诊断:先天性肾上腺皮质增生症[CAH, 21-羟化酶缺乏症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)];两性畸形。

诊断依据:本例患儿生后足跟血筛查 17-羟孕酮水平升高,临床有进食差、体重下降、皮肤色素沉着和外生殖器畸形等表现,完善相关检查显示 17-羟孕酮(17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和睾酮水平升高、高血钾,肾上腺超声显示双侧肾上腺增大,皮质呈“叻状”,CYP21A2 基因检出 c.293-13C/A>G 纯合变异。

鉴别诊断:(1)21-OHD 以外类型 CAH 鉴别:①11β-羟化酶缺乏症(11β-OHD):也表现为高雄激素血症,但无失盐,其他表现有水钠潴留、低血钾和高血压,肾素-血管紧张素活性低下等;②17α-羟化酶缺乏症(17α-OHD):孕酮水平升高,但无失盐,具有低血钾、高血压和雄激素合成低下等表现;③细胞色素 P450 氧化还原酶缺陷症(PORD):以肾上腺危象多见,患儿母亲孕期有高雄激素表现,女患出生时可有外阴男性化,生后雄激素和性激素水平均下降;④3β-羟类固醇脱氢酶缺乏症(3β-HSD):患者雄烯二酮和睾酮低下,但以脱氢表雄酮增高为特征;⑤类脂性肾上腺皮质增生症(LCAH):所有类固醇皮质激素合成障碍,女患出生时外阴发育正常;CAH 不同类型可以通过基因检测明确鉴别。(2)肾上腺皮质肿瘤:患者常以高雄激素血症的临床表现起病,伴或不伴有皮质醇分泌增多,17-OHP 显著升高,但 ACTH 明显降低,影像学证实占位性病变。(3)母亲患分泌雄激素的肿瘤:如分泌雄激素过多的卵巢囊肿、卵巢

肿瘤、黄体瘤等,母亲在孕期出现男性化表现,胎儿外生殖器也出现女性男性化,但生后监测相关激素水平无异常。

治疗:依据 CAH 相关指南与共识,立即给予氢化可的松(HC)和 9α-氟氢可的松(FHC)两种激素,及氯化钠口服对症治疗。

随访:本例患儿经治疗病情稳定,无肾上腺危象发生,监测血压平稳,于 20 月龄行外生殖器矫形术,术后恢复良好。定期监测 17-OHP、ACTH、孕酮、睾酮、雄烯二酮、电解质、肾素和醛固酮等实验室指标;同时评估肾上腺超声未见明显异常,骨龄与实际年龄一致。

21-OHD 是 CAH 最常见类型,占 90%~95%;17-OHP 增高是诊断 21-OHD 的关键指标。21-OHD 以失盐型为主,如未经诊治于生后 2 周左右即可出现糖盐皮质激素缺乏所致的肾上腺皮质功能减低的危象表现。本患儿于生后 10 d 即给予诊断治疗,有效避免了肾上腺危象发生,提示了新生儿疾病筛查 17-OHP 的重要性和必要性,有助于 CAH 早期诊治并改善不良预后。

CAH 呈常染色体隐性遗传,c.293-13C/A>G, c.518T>A 和 c.1069C>T 是中国常见突变类型。本患儿基因检出 c.293-13A/C>G 纯合变异,为国内热点突变类型。

CAH 激素替代治疗原则是以最低有效剂量达到良好的代谢控制,避免生长抑制、医源性库欣综合征和高血压等发生。本患儿随访病情稳定,HC 处于维持剂量,身高和体重均位于正常范围,骨龄评估与年龄一致、无超前表现;但目前年龄较小且未到青春发育期,仍需长期随访评价疗效和生长情况。

(感谢首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院新生儿疾病筛查科宫丽霏医生、孔元原主任提供病例和答案)