

【共识】中国遗传性共济失调诊治专家共识2024

原创 中华神经科杂志 中华神经科杂志 2024年07月23日 18:04 北京

点击标题下「蓝色微信名」可快速关注

文章来源: 中华神经科杂志, 2024, 57(4): 315-325.

作者: 中华医学会神经病学分会神经遗传学组

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。

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。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^[3,4,5,6]。

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, 10, 11, 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 , 4 , 5 , 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, 26, 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, 40, 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。

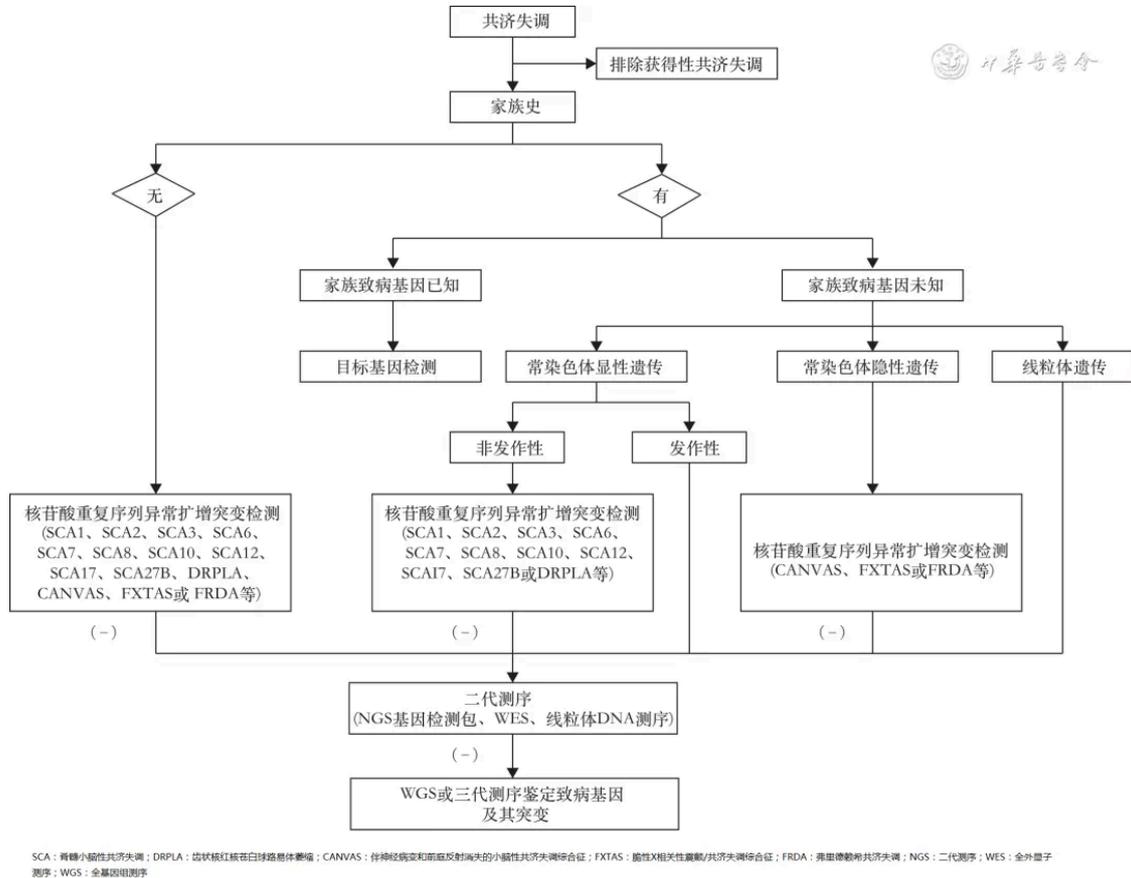


图1 遗传性共济失调患者基因检测策略流程图

Figure 1 Genetic testing strategy flowchart for hereditary ataxia patients

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。

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

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, 51, 52, 53, 54, 55, 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, 60, 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, 63, 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、丙戊酸和氯硝西洋等可实现有效控制 [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, 82, 83, 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) 。

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）、欧阳凝（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）

参考文献略

与杂志官方微信的
9万神经医学同道
一起见证中国神经医学的发展