

· 综 述 ·

多聚谷氨酰胺脊髓小脑性共济失调的治疗研究进展

孙迪 胡兴越

脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar ataxias, SCAs)是一组常染色体显性遗传疾病,临床特征是进行性的共济失调,其中最常见的是多聚谷氨酰胺(polyglutamine, polyQ)SCAs,它们都是由于基因编码区的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(cytosine-adenine-guanine, CAG)异常重复扩增导致的,到目前为止并没有针对这类疾病的根治疗法,随着对疾病发病机制的研究进展,越来越多的潜在治疗方法被研究,本文将从药物治疗、基因修饰治疗、干细胞移植治疗、神经调节和支持治疗对目前polyQ SCAs的治疗研究进展进行综述。

1 SCAs概况

遗传性共济失调是一组以慢性进行共济失调为特征的疾病,根据遗传方式不同可以分为不同类型,其中SCAs是属于常染色体显性遗传性小脑性共济失调,是具有遗传异质性的神经退行性疾病,目前遗传学上发现超过40种亚型,临床特点是逐渐丧失平衡和协调能力并伴有含糊语言^[1]。据一项患病率系统回顾分析显示,全球SCAs的患病率约为1/100 000~5/100 000,但是不同地区具有差异^[2]。其中最常见的是polyQ SCAs,包括SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7和SCA17,它们都是由于蛋白中编码polyQ的CAG核苷酸重复扩增引起的。在全世界发现的SCAs家系中,SCA3占比例最多,之后是SCA2和SCA6^[3]。SCAs的临床特征是共济失调,大多数患者以步态不稳为首发症状,很多也合并有非共济失调症状,包括痉挛、肌萎缩、肌张力障碍、舞蹈样动作等^[1]。各种亚型的症状也互有重叠,给临床诊断带来挑战,SCA1、SCA2、SCA3和SCA17除了

有小脑共济失调症状,还有锥体症状,锥体外系症状以及肌萎缩,SCA6仅表现为小脑共济失调的症状,SCA7表现为小脑共济失调和视网膜变性沉着^[1]。不同的polyQ SCAs是由不同致病基因导致的,SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7和SCA17分别是由于ATXN1、ATXN2、ATXN3、CACNA1A、ATXN7和TBP基因上CAG的异常扩增导致的^[4]。尽管对于每一亚型的SCAs,病理生理学机制并未完全清楚,异常蛋白的毒性被认为在致病机制中起到重要作用。到目前为止,仍没有根治SCAs的方法,临床主要以缓解患者的临床症状,提高生活质量的支持治疗为主。

2 治疗研究进展

2.1 药物治疗 随着对polyQ SCAs的病理生理途径的认识增加,药物治疗有希望缓解疾病的进程,但是由于疾病的异质性,每一种亚型可能需要特定的药物治疗方式。一些药物已进行了临床和临床前期试验,但是并没有给出肯定疗效的充分证据。尽管在动物模型上,利鲁唑没有改善小鼠的运动症状,但在Romano等^[5]利用利鲁唑对55例遗传性共济失调的患者进行随机双盲安慰剂对照试验的结果显示利鲁唑组患者共济失调等级量表(scale for the assessment and rating of ataxia, SARA)评分平均降低1.02分,而安慰剂组平均升高1.66分。虽然SARA评分降低被认为是有临床意义的,但是考虑到此评分和不同亚型的CAG重复长度,以及发病年龄均有关系,因此需要更多针对单一亚型的研究来证实利鲁唑的有效性。在一项有关丙戊酸的随机非盲研究中,接受治疗的12例SCA3患者在运用大剂量的丙戊酸后,SARA分数均有降低,但是2例有头晕和食欲不振的副作用,研究认为大剂量的丙戊酸的作用机制可能是抑制了组蛋白去乙酰化酶从而调控了异常蛋白的表达,从而对患者的共济失调症状有

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.020

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科

通讯作者:胡兴越,Email:huxingyue2003@zju.edu.cn

所缓解^[6]。由于研究的样本量小,只观察了短时间的药物作用疗效,并不能得到决定性的结论。在对SCAs患者服用辅酶Q10的回顾性研究显示,服用了辅酶Q10的患者,SARA分数有改善,并且在SCA3的患者中发现了剂量依赖效应^[7]。关于辅酶Q10在SCAs的作用机理以及最佳剂量,还需要更多进一步的随机对照安慰剂试验来验证。由于锂剂的多效性以及它的自噬潜能,已被运用于神经退行性疾病的研究,Saute等^[8]用碳酸锂对62例SCA3患者治疗4个月的一项临床2期试验显示,在共济失调的神经病学量表上并没有发现有改变。基于上述临床试验,并没有足够的证据来支持用锂剂治疗polyQ SCAs患者,需要更多大型的临床试验进一步明确锂在此病的疗效。Varenicline是烟碱性乙酰胆碱受体激动剂,一项随机双盲安慰剂对照研究显示可以改善SCA3患者症状,但是药物可能会和易怒及抑郁症状有关^[9]。在Santana等^[10]的研究中,运用海藻糖作用于SCA3模型小鼠,通过足迹分析发现小鼠模型的步态有改善,并且浦肯野细胞中ataxin-3聚集物也有减少。到目前为止,没有针对polyQ SCAs特定药物,需要更多临床前以及临床试验进行验证。

2.2 基因修饰治疗 基因治疗是通过各种方式减少变异扩增的polyQ蛋白表达水平,主要方法包括运用反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASOs), DNA编辑技术CRISPR/CRISPR-Cas9或是通过RNA干扰敲除改变polyQ基因。在McLoughlin等^[11]的研究中显示在SCA3模型小鼠中,经脑室内注射靶向于ATXN3的ASOs在小鼠大脑中分布良好,能够缓解运动症状,并能在至少14周内防止ATXN3的低聚物聚集和核聚集。同样ASOs经脑室注射入不同的SCA2模型小鼠,发现SCA2小鼠的运动症状有改善并且降低了小脑中ATXN2表达,小脑ataxin-2蛋白减低^[12]。在Friedrich的研究中将ASOs作用于SCA1模型小鼠后,减少了疾病蛋白的产生,并提高了SCA1模型小鼠的运动协调能力^[13]。除了运用ASOs,还可以通过RNA干扰抑制致病基因的表达,有研究用RNA干扰抑制在SCA3小鼠模型中的ATXN3,显示可以提高其运动功能。在Miyazaki等^[14]的研究中,通过微小核糖核酸对抗毒性基因产物产生可以提高SCA6模型小鼠的运动功能减少小脑浦肯野细胞变性。基因工程技术的发展使得在真核生物中有效编辑基因成为可能。在Ouyang等^[15]的研究中,运用CRISPR/Cas9的技术能够使来

自SCA3患者衍生的多能诱导干细胞中的包含编码polyQ区域的外显子10的缺失。CRISPR/Cas9可能在polyQ SCAs的临床试验中具有潜力,但是包括基因组不稳定等问题仍需要解决。现阶段运用各种基因治疗polyQ SCAs的方法都在临床前试验阶段,随着研究的不断深入,基因治疗有潜力从病因方面治疗polyQ SCAs,并对各亚型SCAs进行疾病修饰治疗。

2.3 干细胞移植治疗 首次运用干细胞治疗的研究是将小脑的干细胞移植进入SCA1的小鼠模型中,结果显示移植小鼠脑行为测试表现强于对照组,持续3个月后运动功能出现进行性的降低^[16]。在Mendonca等^[17]的研究中将小脑神经干细胞移植到成年SCA3小鼠的小脑,发现其运动行为障碍得到缓解,并且发现神经炎症因子降低,神经营养因子水平增高,这可能与移植触发了神经保护效应有关。除此之外,具有迁移和融入内源性神经网络能力的间充质干细胞也被用于移植实验^[18-20]。在SCA1小鼠中,移植间充质干细胞6个月后发现其行为学有提高,并发现小脑病理学上有减轻^[18]。在另一移植间充质干细胞到SCA3小鼠中的研究中,也发现了行为学的改善^[20]。Tsai等^[19]向polyQ SCAs患者中鞘内注射间充质干细胞,在一年的随访观察中证实是安全的,无副作用。但是具体效果还需要更多随机对照试验来证明并观察长期疗效。尽管现阶段还没有多能诱导干细胞替代治疗在polyQ SCAs的研究,但是基于亨廷顿疾病动物试验以及其他疾病的研究结果,多能诱导干细胞也可能用于polyQ SCAs。

2.4 神经调节治疗 神经调节治疗主要包括深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS),经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)以及经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS),除了DBS需要经手术有创安装电极,其余均是无创的。近年来,多项研究显示神经调节可能对改善共济失调的症状有帮助。在对122例已报道的运用rTMS治疗的回顾研究中,发现患者的并发症少,但是不同研究中的刺激参数,持续时间间隔并不相同,结果测量和报道的获益也不相同^[21]。因此还需要更多随机对照试验来验证rTMS作用于小脑,是否对polyQ SCAs症状有确切的改善。在另一项研究中,用阳极作用于小脑,阴极作用于脊髓的tDCS刺激21例有退行性共济失调的患者,结果显示经过2周的刺激治疗,1个月,3个月后分别评定疗

效,发现患者在SARA评分上取得改善,这为tDCS的治疗长期效果提供了依据,对药物治疗不能改善共济失调症状的患者提供了新的可能^[22]。DBS治疗polyQ SCAs只有少量的病例报道,选择进行DBS的SCAs大多数伴有肌张力障碍以及震颤,有文献报道1例SCA2患者进行了丘脑的DBS手术,术后患者的震颤获得缓解,并且SARA分数得到改善^[23]。运用DBS治疗polyQ SCAs患者的现有病例报道多是伴发严重肌张力障碍以及震颤患者,需要考虑治疗风险以及疗效的不确定性。

2.5 支持治疗 目前,没有具体药物治疗被批准针对polyQ SCAs患者的常规使用,临床主要是缓解症状,支持日常功能,一般的支持性治疗方案包括物理治疗、职业治疗和语言治疗。物理治疗主要针对改善患者的步态、协调和平衡能力、姿势等。在一项对38名SCA2患者的研究中显示,接受了24周神经康复治疗计划的患者SARA分数显著改善^[24]。在一篇关于康复治疗的系统综述中认为,尽管不同研究采用的康复治疗方法有很大差异,但是大多数患者在经过个性化的康复计划后在平衡和协调方面取得了显著的改善,平衡与协调训练,特别是传统的物理/职业疗法,能够改善遗传性退行性共济失调患者的平衡与协调功能,但还需要更多高质量的研究来制定临床实践的建议^[25]。关于言语和语言疗法在共济失调患者中的应用,目前还没有足够的资料来得出结论,语言治疗师可以对患者和家属进行教育和培训可以在一定程度上改善患者的生活质量。

3 总结

根据各种研究的结果显示,目前没有明确的特定的针对polyQ SCAs的治疗方法,主要以支持治疗为主。在药物研究上,利鲁唑,丙戊酸和辅酶Q10显示了一定的疗效,但是需要进一步针对不同亚型进行验证。其余药物在小鼠模型上的研究结果显示可能具有改善疾病症状的前景,但还需要进一步的临床试验加以验证。干细胞移植在小鼠实验上显示了安全性和一段观察期内的有效性,在人体试验上显示出了安全性,需要更多针对疗效的临床试验来验证有效性,具有一定的潜力。随着基因技术的快速发展,基于基因编辑等技术的疾病修饰治疗具有良好的前景,运用ASOs, RNA干扰, CRISPR/Cas9在不同的亚型小鼠模型中都显示出了临床潜力,尽管都处在临床前试验阶段,随着更多研究的进行基

因治疗有望从根本上对polyQ SCAs进行明确的针对病因的治疗。

参考文献

- 1 Sullivan R, Yau WY, O'connor E, et al. Spinocerebellar ataxia: An update[J]. J Neurol, 2019, 266(2): 533-544.
- 2 Ruano L, Melo C, Silva MC, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies[J]. Neuroepidemiology, 2014, 42(3): 174-183.
- 3 Hersheson J, Haworth A, Houlden H. The inherited ataxias: Genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics[J]. Hum Mutat, 2012, 33(9): 1324-1332.
- 4 Buijsen RaM, Toonen LJA, Gardiner SL, et al. Genetics, mechanisms, and therapeutic progress in polyglutamine spinocerebellar ataxias[J]. Neurotherapeutics, 2019, 16(2): 263-286.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, et al. Coenzyme Q10 and spinocerebellar ataxias[J]. Mov Disord, 2015, 30(2): 214-220.
- 8 Saute JaM, De Castilhos RM, Monte TL, et al. A randomized, phase 2 clinical trial of lithium carbonate in Machado-Joseph disease[J]. Mov Disord, 2014, 29(4): 568-573.
- 9 Ta Z, Pe G, Kl S, et al. A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3[J]. Neurology, 2012, 78(8): 545-550.
- 10 Santana MM, Paixao S, Cunha-Santos J, et al. Trehalose alleviates the phenotype of Machado-Joseph disease mouse models[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 161.
- 11 McLoughlin HS, Moore LR, Chopra R, et al. Oligonucleotide therapy mitigates disease in spinocerebellar ataxia type 3 mice[J]. Ann Neurol, 2018, 84(1): 64-77.
- 12 Scoles DR, Meera P, Schneider MD, et al. Antisense oligonucleotide therapy for spinocerebellar ataxia type 2[J]. Nature, 2017, 544(7650): 362-366.
- 13 Friedrich J, Kordasiewicz HB, O'callaghan B, et al. Antisense oligonucleotide-mediated ataxin-1 reduction prolongs survival in SCA1 mice and reveals disease-associated transcriptome profiles[J]. JCI Insight, 2018, 3(21):

- e123193.
- 14 Miyazaki Y, Du X, Muramatsu S, et al. An miRNA-mediated therapy for SCA6 blocks IRES-driven translation of the CACNA1A second cistron[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(347):347-394.
 - 15 Ouyang S, Xie Y, Xiong Z, et al. CRISPR/Cas9-targeted deletion of polyglutamine in spinocerebellar ataxia type 3-derived induced pluripotent stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(11):756-770.
 - 16 Kaemmerer WF, Low WC. Cerebellar allografts survive and transiently alleviate ataxia in a transgenic model of spinocerebellar ataxia type-1[J]. *Exp Neurol*, 1999, 158(2):301-311.
 - 17 Mendonca LS, Nobrega C, Hirai H, et al. Transplantation of cerebellar neural stem cells improves motor coordination and neuropathology in Machado-Joseph disease mice [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 2):320-335.
 - 18 Mieda T, Suto N, Iizuka A, et al. Mesenchymal stem cells attenuate peripheral neuronal degeneration in spinocerebellar ataxia type 1 knockin mice[J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(3):246-252.
 - 19 Tsai YA, Liu RS, Lirng JF, et al. Treatment of spinocerebellar ataxia with mesenchymal stem cells: A phase I/IIa clinical study[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(3):503-512.
 - 20 Oliveira Miranda C, Marcelo A, Silva TP, et al. Repeated mesenchymal stromal cell treatment sustainably alleviates Machado-Joseph disease[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(9):2131-2151.
 - 21 Benussi A, Pascual-Leone A, Borroni B. Non-invasive cerebellar stimulation in neurodegenerative ataxia: A literature review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):1948.
 - 22 Benussi A, Dell'era V, Cantoni V, et al. Cerebello-spinal tDCS in ataxia: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial[J]. *Neurology*, 2018, 91(12):e1090-e1101.
 - 23 Isobe T, Sato H, Goto T, et al. Long-term suppression of disabling tremor by thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2019, 97(4):241-243.
 - 24 Rodriguez-Diaz JC, Velazquez-Perez L, Rodriguez Labrada R, et al. Neurorehabilitation therapy in spinocerebellar ataxia type 2: A 24-week, rater-blinded, randomized, controlled trial[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(9):1481-1487.
 - 25 He M, Zhang HN, Tang ZC, et al. Balance and coordination training for patients with genetic degenerative ataxia: A systematic review[J]. *J Neurol*, 2020, 325:83055.
- (收稿日期 2020-11-20)
(本文编辑 蔡华波)

(上接第350页)

- 6 赵佳琦, 章建全. 布鲁姆-特内教学提问模式在住院医师规范化培训超声教学出科考核中的应用 [J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(12):871-873.
 - 7 Smith EB, Gellatly M, Schwartz CJ, et al. Training radiology residents, bloom style[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(9):1-5.
 - 8 Lynette G, Leonard C. Advances in medical education and practice: role of massive open online courses[J]. *Adv Med Educ Prac*, 2017, 8:603-609.
 - 9 韩晓平, 郭国骥. 线上医学教育的探索与思考[J]. *基础医学教育*, 2020, 22(5):382-384.
 - 10 孙菲菲, 陈映馨, 张昕彤, 等. 雨课堂及腾讯会议在新冠肺炎疫情期的超声教学实践[J]. *基础医学教育*, 2020, 22(4):297-299.
 - 11 薛公伟, 温建明, 王若蛟, 等. 浅谈临床医学专业学位研究生医疗安全管理[J]. *医学与社会*, 2010, 23(3):104-106.
 - 12 杭菁, 王慧, 李奥, 等. 超声医学住院医师规范化培训中人文素质的培养[J]. *教育教学论坛*, 2017, 50(12):230-231.
 - 13 熊吟, 胡显锋, 杨乔欣, 等. 住院医师规范化培训职业导师模式的探索——以学习者为中心的综合素质培养新尝试[J]. *中国毕业后医学教育*, 2019, 3(6):481-485.
- (收稿日期 2021-01-25)
(本文编辑 蔡华波)