

- Brain Magnetic Resonance Imaging Diffusion-Weighted Images of Aortogenic Embolic Stroke Comparison With Cardioembolic Stroke. *Circul J*, 2014, 78: 738-742.
- [21] Bonati LH, Lyrer PA, Wetzel SG, et al. Diffusion weighted imaging, apparent diffusion coefficient maps and stroke etiology. *J Neurol*, 2005, 252: 1387-1393.
- [22] Bonati LH, Wetzel SG, Kessel-Schaefer A, et al. Diffusion-weighted imaging findings differ between stroke attributable to spontaneous cervical artery dissection and patent foramen ovale. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 307-313.
- [23] Boutet C, Rouffange-Leclair L, Garnier P, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in cryptogenic stroke patients under 60 years with patent foramen ovale. *Eur J Radiol*, 2014, 83: 824-828.
- [24] Huang YY, Shao B, Ni XD, et al. Differential Lesion Patterns on T2-weighted Magnetic Resonance Imaging and Fluid-attenuated Inversion Recovery Sequences in Cryptogenic Stroke Patients with Patent Foramen Ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1690-1695.

核转录相关因子 2—抗氧化反应元件信号通路 在认知障碍相关疾病中的作用

齐倩倩¹ 综述 吕佩源^{1,2} 审校

1. 河北医科大学研究生学院 河北省石家庄市 050017

2. 河北省人民医院神经内科 河北省石家庄市 050051

摘要: 核转录相关因子 2-抗氧化反应元件(Nrf2-ARE) 信号通路是机体内最重要的抗氧化应激通路之一。近年来研究发现,在血管性痴呆、阿尔兹海默病、帕金森病等认知障碍相关的疾病中,机体可以通过激活 Nrf2-ARE 信号通路来增加内源性的抗氧化能力,最终使认知功能得到改善。因此,本文旨在对 Nrf2-ARE 信号通路的组成、调节及其与认知障碍相关疾病的关系作一综述。

关键词: 核转录相关因子 2-抗氧化反应元件信号通路; 氧化应激; 认知障碍

在许多神经系统疾病中,氧化应激都起了关键性的作用,如阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、脑血管疾病等^[1]。大脑组织含有大量的磷脂和多链不饱和脂肪酸,这些组织都易受活性氧自由基的损伤。氧化损伤后,细胞内蛋白质和脂质双分子层结构发生改变,影响神经元正常的生理过程及功能^[2],最终可导致认知功能下降。核转录相关因子 2—抗氧化反应元件(Nrf2-ARE) 信号通路在机体对抗氧化应激的过程中起了重要的作用。当细胞处于氧化应激状态时, Nrf2 可以从 Keap1 解离,转移至细胞核,与它专一性配体 Maf 蛋白形成一个异源二聚体,最终激活了

ARE 依赖的基因表达,提高细胞应对氧化应激的能力,从而产生细胞保护作用。研究表明,调控 Nrf2-ARE 信号通路,可能成为预防和治疗认知障碍相关疾病的一个重要靶点。

1 Nrf2-ARE 信号通路概述

1.1 核转录相关因子 2

核转录相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的蛋白分子量为 66 KD,它属于 cap 'n' collar 转录因子家族,其内包含有高度保守的亮氨酸拉链结构,它于 1994 年被 Moi 等^[3]发现并命名。在正常生理情况下, Nrf2 被泛素-蛋白酶系统泛素化,快速降解^[4]。Nrf2 由六大功能区组成,分别为 Neh1 ~ 6^[5]。Neh1 结构域含有 CNC 型

基金项目: 河北省自然科学基金(H2013307046); 河北省重大医学科研课题项目(zd2013005)

收稿日期: 2014-12-29; 修回日期: 2015-04-08

作者简介: 齐倩倩(1989-),女,在读硕士生,主要从事认知障碍相关研究。

通讯作者: 吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科临床及血管性认知障碍研究工作。E-mail: peiyuanlu@163.com。

的亮氨酸拉链,该结构对于其与 DNA 结合和与其他转录因子之间的二聚化作用是必要的^[6]。N-末端 Neh2 区含有 7 个赖氨酸残基,可以产生泛素共轭作用,并通过蛋白酶体介导的 Nrf2 降解作用,负性调节 Nrf2 活性。Neh2 区也可以结合 Keap1 的 Kelch 结构域。C-末端 Neh3 对于募集解螺旋酶结合蛋白(CHD6)引起的 Nrf2 转录活性是不可缺少的^[7]。Neh6 结构域为 Nrf2 的氧化还原非敏感区,Nrf2 在氧化应激状态下被降解时,Neh6 起了重要作用^[8]。Neh4 和 Neh5 为两个独立反式激活域,它们富含酸性残基,并与 CREB 结合蛋白(CBP)相互作用,启动靶基因的转录过程^[9]。

1.2 Nrf2-ARE 调节的基因

抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)是一种含有 RTGACnnnGC 保守序列的增强子元件,存在于二相解毒和抗氧化基因的 5' 侧翼区^[10]。Nrf2 通过它的 DNA 结构域与 ARE 结合^[11]。Nrf2-ARE 通路可以调节超过 500 多个基因的表达,主要包括 I 和 II 相解毒酶、运输蛋白、蛋白酶体亚基、分子伴侣、生长因子及它的受体,和一些其他转录因子。这些酶可以将许多有害物质转换为很容易排出体外的亲水性代谢物,使其解毒。另外,Nrf2 也可以调节一些非抗氧化或解毒基因,如编码转运蛋白和控制细胞生长的基因^[11]。

1.3 Nrf2-ARE 信号通路的调节

Keap1 是 Nrf2 介导的细胞防御反应的开关。它包含三个主要的结构域:N-端的 BTB 结构域、连接区和 C-端的 Kelch 结构域。其中,Kelch 结构域可以结合 Nrf2 的 Neh2 结构域^[7]。生理条件下,Keap1 阻止 Nrf2 的核移位,作为适配器蛋白结合 E3 蛋白酶,并通过泛素蛋白酶系统(UPS)促进 Nrf2 降解^[11]。氧化应激时,Nrf2 从 Keap1 解离,转移到胞核,在启动子处与 ARE 结合,诱导细胞保护和抗氧化酶基因的表达^[11]。有研究提出的 Keap1 调节 Nrf2-ARE 的另外一个机制是铰链和门锁模式^[12]。

除了 Keap1,其他机制也可以调节 Nrf2-ARE 通路。如在自噬不足和氧化应激情况下 p62 蛋白可以竞争性的与 Keap1 - Nrf2 结合,提高 Nrf2 的稳定性和上调 Nrf2 靶基因^[13];CR6 相互作用因子-1 是一种 ARE 依赖基因的负性调节剂,可在 Nrf2 翻译后修饰阶段起作用。另外,Nrf2 的磷酸化也可以调节 Nrf2 的活性,其上游激酶有 PI3K、PKC、

PERK、ERK、P38 和 JNK 等^[4]。不同蛋白激酶在 Nrf2-ARE 通路的作用取决于细胞类型^[11]。

2 Nrf2-ARE 信号通路与 AD

AD 是一种年龄相关的进行性神经退行性疾病,以记忆丧失、认知功能障碍为特征^[14]。它的病理学标志主要包括由 β 纤维状淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)组成的老年斑和高度磷酸化的细胞骨架蛋白-tau 蛋白组成的神经纤维缠结等^[15]。大量证据表明 AD 大脑处于巨大的氧化应激状态下。与年龄匹配的对照组相比,发现 AD 大脑内存在蛋白氧化^[14]。研究表明,A β 沉积与记忆功能受损相关^[16]。在体外,通过 Nrf2 的激活来调控细胞内源性抗氧化通路,对 A β 介导的毒性显示出了神经保护作用^[17]。叔丁基对苯二酚(tBHQ)是一种典型的 Nrf2 的激活剂,在 NT2N 细胞系中已经证实了它可以减轻 A β 1-42 分泌诱导的毒性^[18]。Nrf2 的另一种激活剂萝卜硫素也被证实在急性 AD 小鼠模型中改善了认知功能^[19]。除此以外,在 AD 病人的海马神经元中,显示出了核 Nrf2 明显的减少。另外研究表明,向 APP/PS1 AD 小鼠模型的海马中定向注射慢性病毒转导的 Nrf2 可以改善空间学习能力^[20]。引人注目的是,作为 Nrf2-ARE 通路调节的下游基因之一,线粒体过氧化氢酶可以显著减少 APP(Tg2576)转基因小鼠的整个 APP 长度和 C-端碎片 99,使可溶与不可溶 A β 水平下降,延长寿命,改善工作记忆^[21]。以上研究表明,Nrf2-ARE 信号通路在 AD 的发生发展中起了重要的作用。

3 Nrf2-ARE 信号通路与 PD

PD 是一种进行性的神经退行性疾病^[14]。尽管 PD 的主要特点为运动障碍,但它也可以引起认知、精神、植物神经和感觉障碍。PD 的病理学特征是路易小体(Lewy body, LB)在脑干儿茶酚胺神经元(黑质和蓝斑)的聚集^[22]。LB 由 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)聚集形成^[11]。 α -Syn 在聚集形成路易小体的同时,也会导致行为和认知功能损害^[23]。氧化的 α -Syn 更容易形成有毒聚集体,有文献报道,氧化的谷胱甘肽可以刺激 α -Syn 的淀粉样形成^[11]。研究表明,激活 Nrf2-ARE 通路可以对抗 α -Syn 的毒性形式。在 SK-N-SH 神经母细胞瘤细胞中,亚铁通过抑制 Nrf2-ARE 通路增加 α -Syn 的聚集^[24]。 α -Syn 聚集加剧亚铁离子诱导的氧化损伤、线粒体损害和凋亡。Nrf2 下游基因 HO-1 的过度表达可以逆转这种毒性^[11]。在神经元人类

Syn 变异的 A53T 过度表达的小鼠模型中,星形胶质细胞 Nrf2 的过度表达可以减少 α -Syn 在中枢神经系统的聚集^[25]。也有研究证明了含有特殊的 Nrf2 过度表达的星形胶质细胞的小鼠 (GFAP-Nrf2) 完全地逆转了黑质多巴胺能神经元和纹状体末端的缺失^[14]。这些研究都强烈地支持这一观点,即在 PD 中,调节 Nrf2-ARE 信号通路可以对神经元提供保护作用,进而改善认知功能。

4 Nrf2-ARE 信号通路 with VD

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是由脑血管疾病引起的,这些脑血管疾病可以直接或者间接的损害与认知功能相关的脑结构^[26]。慢性脑缺血 (chronic cerebral ischemia, CCH) 相关的氧化应激损伤被认为在认知障碍的发展中起了重要的作用^[27]。Sayan-Ozacmak 等^[28]在大鼠双侧颈总动脉结扎 (bilateral common carotid artery occlusion, BCCAO) 模型中,确实观察到了认知下降和氧化应激。研究证实 Nrf2-ARE 信号通路对于神经元抵抗脑缺血所致的氧化损伤很重要^[29]。Ying 等^[27]在 BCCAO 所致的 CCH 大鼠模型中,观察到了认知的损害和 Nrf2-ARE 结合活性的下降。另外, Jin 等^[30]研究发现,在 BCCAO 所致的大鼠 VD 模型中,脂氧素 A4 可以通过激活 Nrf2 来改善大鼠的认知功能。根据上述研究,我们可以认为 Nrf2-ARE 信号通路参与了 VD 的发展进程。

5 Nrf2-ARE 信号通路 with HD

HD 是一种常染色体显型遗传的神经变性病^[11]。它由亨廷顿 (Htt) 基因内部多聚谷氨酰胺的扩展片段所致,这种基因可以翻译为具有毒性的变异 HTT (mHTT) 蛋白^[31]。研究发现, Nrf2-ARE 信号通路激活可以对抗 mHtt 的毒性^[32]。在初级纹状体神经细胞中, Nrf2 与 mHtt 共转染可以缩短 mHttN-末端片段的平均寿命,改善神经细胞活力^[33]。HD 的病理学特征是新纹状体和大脑皮质的变性,这被认为是导致运动障碍、认知下降和精神症状的基础。Nrf2 的抑制剂 3-硝基丙酸 (3-NP) 和丙二酸盐复合物可以使纹状体神经元变性,这种变性是 HD 中观察到的特有的特征^[14]。研究已经证实,过度表达 Nrf2 的星形胶质细胞的移植或者化学激活 Nrf2,可以分别保护 3-NP 和丙二酸盐诱导的纹状体损伤^[34,35]。除此以外,在体内和体外实验中,胱胺 (一种 Nrf2-ARE 激活剂) 可以为 3-NP 毒性模型提供保护作用^[36]。研究发现,合成的

三砷化合物可以激活 Nrf2,保护啮齿类动物对抗 3-NP 介导的纹状体损伤,另外它还可以对抗 3-NP 介导的 DNA 增加和蛋白氧化、脂质过氧化和谷胱甘肽稳态的破坏^[37]。最近,给 HD 的 YAC12 模型小鼠口服 Nrf2-ARE 的激活剂富马酸二甲酯 (DMF), YAC12 小鼠显示了神经元内 Nrf2 的增加,运动功能和运动皮质与纹状体神经元的显著改善^[38]。以上研究提示, Nrf2-ARE 信号通路在 HD 中扮演了重要的角色。

6 结语

多种疾病都可引起认知功能障碍,给家庭、社会带来了沉重的负担。因此,认知障碍相关疾病的发病机制与治疗方法,也成为了神经科学的研究焦点。综上所述, Nrf2-ARE 信号通路在许多认知障碍相关疾病的发生发展中都起了重要作用,通过提高神经细胞应对氧化应激的能力,产生神经细胞保护作用,进而改善认知功能。因此, Nrf2-ARE 信号通路和它的下游基因可能成为认知障碍相关疾病治疗的一个新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Kumar H, Kim IS, More SV, et al. Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases. *Nat Prod Rep*, 2014, 31(1): 109-139.
- [2] 李政,徐运. 帕金森病病因及发病机制的进展研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(4): 345-348.
- [3] Bock KW. Ah receptor- and Nrf2-gene battery members: modulators of quinone-mediated oxidative and endoplasmic reticulum stress. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(7): 833-838.
- [4] McMahon M, Thomas N, Itoh K, et al. Dimerization of substrate adaptors can facilitate cullin-mediated ubiquitylation of proteins by a "tethering" mechanism: a two-site interaction model for the Nrf2-Keap1 complex. *J Biol Chem*, 2006, 281(34): 24756-24768.
- [5] Baird L, Dinkova-Kostova AT. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway. *Arch Toxicol*, 2011, 85(4): 241-272.
- [6] Nioi P, Nguyen T, Sherratt PJ, et al. The carboxy-terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(24): 10895-10906.
- [7] Zhang DD. Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug Metab Rev*, 2006, 38(4): 769-789.
- [8] McMahon M, Thomas N, Itoh K, et al. Redox-regulated turnover of Nrf2 is determined by at least two separate protein domains, the redox-sensitive Neh2 degron and the redox-in-

- sensitive Nrf2 degron. *J Biol Chem* , 2004 , 279 (30) : 31556–31567.
- [9] Katoh Y , Itoh K , Yoshida E , et al. Two domains of Nrf2 cooperatively bind CBP , a CREB binding protein , and synergistically activate transcription. *Genes Cells* , 2001 , 6 (10) : 857–868.
- [10] Rushmore TH , Morton MR , Pickett CB. The antioxidant responsive element. Activation by oxidative stress and identification of the DNA consensus sequence required for functional activity. *J Biol Chem* , 1991 , 266 (18) : 11632–11639.
- [11] Gan L , Johnson JA. Oxidative damage and the Nrf2–ARE pathway in neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta* , 2014 , 1842 (8) : 1208–1218.
- [12] Tong KI , Kobayashi A , Katsuoka F , et al. Two-site substrate recognition model for the Keap1–Nrf2 system: a hinge and latch mechanism. *Biol Chem* , 2006 , 387 (10–11) : 1311–1320.
- [13] Komatsu M , Kurokawa H , Waguri S , et al. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat Cell Biol* , 2010 , 12 (3) : 213–223.
- [14] Joshi G , Johnson JA. The Nrf2–ARE pathway: a valuable therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Recent Pat CNS Drug Discov* , 2012 , 7 (3) : 218–229.
- [15] Van Uden E , Sagara Y , Van Uden J , et al. A protective role of the low density lipoprotein receptor–related protein against amyloid beta–protein toxicity. *J Biol Chem* , 2000 , 275 (39) : 30525–30530.
- [16] Soejima N , Ohyagi Y , Nakamura N , et al. Intracellular accumulation of toxic turn amyloid–beta is associated with endoplasmic reticulum stress in Alzheimer’s disease. *Curr Alzheimer Res* , 2013 , 10 (1) : 11–20.
- [17] Kanninen K , Malm TM , Jyrkkanen HK , et al. Nuclear factor erythroid 2–related factor 2 protects against beta amyloid. *Mol Cell Neurosci* , 2008 , 39 (3) : 302–313.
- [18] Nouhi F , Tusi SK , Abdi A , et al. Dietary supplementation with tBHQ , an Nrf2 stabilizer molecule , confers neuroprotection against apoptosis in amyloid beta–injected rat. *Neurochem Res* , 2011 , 36 (5) : 870–878.
- [19] Kim HV , Kim HY , Ehrlich HY , et al. Amelioration of Alzheimer’s disease by neuroprotective effect of sulforaphane in animal model. *Amyloid* , 2013 , 20 (1) : 7–12.
- [20] Kanninen K , Heikkinen R , Malm T , et al. Intrahippocampal injection of a lentiviral vector expressing Nrf2 improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2009 , 106 (38) : 16505–16510.
- [21] Mao P , Manczak M , Calkins MJ , et al. Mitochondria–targeted catalase reduces abnormal APP processing , amyloid beta production and BACE1 in a mouse model of Alzheimer’s disease: implications for neuroprotection and lifespan extension. *Hum Mol Genet* , 2012 , 21 (13) : 2973–2990.
- [22] Sonnen JA , Postupna N , Larson EB , et al. Pathologic correlates of dementia in individuals with Lewy body disease. *Brain Pathol* , 2010 , 20 (3) : 654–659.
- [23] Caviness JN , Lue L , Adler CH , et al. Parkinson’s disease dementia and potential therapeutic strategies. *CNS Neurosci Ther* , 2011 , 17 (1) : 32–44.
- [24] He Q , Song N , Jia F , et al. Role of alpha–synuclein aggregation and the nuclear factor E2–related factor 2 / heme oxygenase–1 pathway in iron–induced neurotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol* , 2013 , 45 (6) : 1019–1030.
- [25] Gan L , Vargas MR , Johnson DA , et al. Astrocyte–specific overexpression of Nrf2 delays motor pathology and synuclein aggregation throughout the CNS in the alpha–synuclein mutant (A53T) mouse model. *J Neurosci* , 2012 , 32 (49) : 17775–17787.
- [26] Roh JH , Lee JH. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. *J Stroke* , 2014 , 16 (1) : 18–26.
- [27] Yang Y , Zhang J , Liu H , et al. Change of Nrf2 expression in rat hippocampus in a model of chronic cerebral hypoperfusion. *Int J Neurosci* , 2014 , 124 (8) : 577–584.
- [28] Sayan–Ozacmak H , Ozacmak VH , Barut F , et al. Rosiglitazone treatment reduces hippocampal neuronal damage possibly through alleviating oxidative stress in chronic cerebral hypoperfusion. *Neurochem Int* , 2012 , 61 (3) : 287–290.
- [29] Peng B , Zhao P , Lu YP , et al. Z–ligustilide activates the Nrf2 / HO–1 pathway and protects against cerebral ischemia–reperfusion injury in vivo and in vitro. *Brain Res* , 2013 , 1520 : 168–177.
- [30] Jin W , Jia Y , Huang L , et al. Lipoxin A4 methyl ester ameliorates cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion through activating ERK / Nrf2 signaling pathway in rats. *Pharmacol Biochem Behav* , 2014 , 124 : 145–152.
- [31] Godinho BM , Malhotra M , O’ Driscoll CM , et al. Delivering a disease–modifying treatment for Huntington’s disease. *Drug Discov Today* , 2015 , 20 (1) : 50–64.
- [32] Stack C , Ho D , Wille E , et al. Triterpenoids CDDO–ethyl amide and CDDO–trifluoroethyl amide improve the behavioral phenotype and brain pathology in a transgenic mouse model of Huntington’s disease. *Free Radic Biol Med* , 2010 , 49 (2) : 147–158.
- [33] Tsvetkov AS , Arrasate M , Barmada S , et al. Proteostasis of polyglutamine varies among neurons and predicts neurodegeneration. *Nat Chem Biol* , 2013 , 9 (9) : 586–592.
- [34] Shih AY , Imbeault S , Barakauskas V , et al. Induction of the Nrf2–driven antioxidant response confers neuroprotection during mitochondrial stress in vivo. *J Biol Chem* , 2005 ,

- 280(24): 22925-22936.
- [35] Calkins MJ, Jakel RJ, Johnson DA, et al. Protection from mitochondrial complex II inhibition in vitro and in vivo by Nrf2-mediated transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(1): 244-249.
- [36] Calkins MJ, Townsend JA, Johnson DA, et al. Cystamine protects from 3-nitropropionic acid lesioning via induction of nf- κ B related factor 2 mediated transcription. *Exp Neurol*, 2010, 224(1): 307-317.
- [37] Yang L, Calingasan NY, Thomas B, et al. Neuroprotective effects of the triterpenoid, CDDO methyl amide, a potent inducer of Nrf2-mediated transcription. *PLoS One*, 2009, 4(6): e5757.
- [38] Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, et al. Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16172.

脊髓小脑共济失调患者认知功能损害的研究进展

李政¹ 综述 徐运^{1,2} 审校

1. 东南大学医学院, 江苏省南京市 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院神经科, 江苏省南京市 210008

摘要: 脊髓小脑共济失调(SCA)是遗传性共济失调的主要类型,其发病率约为(1~2)/10万。主要的临床症状是运动的共济失调,自1985年Londe发现SCA患者可能存在认知功能的损害,之后关于认知功能损害的研究层出不穷。本文对不同亚型所表现的认知损害的类型,小脑与认知和行为的相关性,目前已知的可能病理机制以及针对其现有和正在研究中的治疗方案等方面进行了综述。

关键词: 脊髓小脑共济失调; 认知功能损害; 小脑损害; 病理机制; 治疗

1 不同亚型脊髓小脑共济失调认知功能损害的主要表现

自1861年第一个脊髓小脑共济失调(spinocerebellar ataxia, SCA)的高加索家系被报道后,不断地有各种亚型被报道,除了共同症状外,各亚型具有自己特异性的临床表现,根据目前的研究报道,存在认知功能损害和行为学异常的亚型主要为SCA1、SCA2、SCA3、SCA10、SCA12、SCA13、SCA14、SCA17、SCA19、SCA21和DRPLA,他们的认知损害类型也各有差异^[1]。

5%~25%的SCA1患者存在语言功能、记忆及执行功能的缺失,兴奋、激惹、执拗等精神症状^[2]。SCA2患者认知功能损害的发生率可达5%~19%,多伴有视觉空间辨知能力下降,及焦虑、抑郁,甚至自杀倾向^[1],通过对12名SCA2患者的观察发现,发病年龄越早其认知功能损害程度

越严重^[3]。SCA3被认为是认知功能损害最常见的亚型,最新的一篇研究中入组的22名SCA3有31.8%存在认知损害,主要表现为语言功能和额叶执行功能的障碍^[4]。一篇SCA10的个案报道发现该家族中有症状患者均存在抑郁性神经症、偏执、妄想以及听幻觉,使用抗精神病药物后症状有所控制^[5]。O'Hearn等^[6]和Swarup等^[7]通过总结后发现,SCA12患者在北美及德国人中发病率较高,且多存在焦虑、抑郁和认知功能的障碍,主要表现为视空间与执行功能、注意力、延迟回忆及定向力等方面。SCA13是一种罕见的童年起病,缓慢进展的亚型,智力缺陷是此亚型最显著的特征,但一般程度不严重^[1]。一项对10例SCA14患者进行的研究发现,SCA14仅存在轻微的认知功能障碍,且主要表现在语言及执行功能^[8]。有个案报道发现SCA17也存在执行功能损害,主要表现为注意力、

基金项目: 国家自然科学基金(81200876); 江苏省领军人才和创新团队项目(LJ201101)

收稿日期: 2015-02-06; 修回日期: 2015-04-13

作者简介: 李政(1992-),女,在读研究生,从事神经退行性疾病基础与临床研究。

通讯作者: 徐运(1961-),女,教授,主任医师,博士生导师,从事脑血管病、痴呆、干细胞治疗及神经退行性疾病的基础与临床研究。E-mail: xuyun20042001@aliyun.com。