

- 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(spino-cerebellar 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。

观察力下降、记忆力的减退和精神障碍^[9]。Schelhaas 等^[10]通过总结发现 SCA19 患者多表现抽象推理能力、转化能力、行为冲动和执行功能异常。Delplanque 等^[11]对一个法国 SCA21 家族进行研究后发现患病者均表现出轻度的智力障碍,主要为抽象推理能力和词组辨析能力下降明显。DRPLA 型在日本人群中发病率较高,约占到遗传性共济失调的 20%,早发型病程短,多出现肌阵挛或抽搐,而迟发型多有舞蹈样动作和痴呆症状^[1]。除此之外,最新一篇个案报道中发现一名日本 SCA31 患者在病程中也出现认知功能和沟通能力的下降,尸检结果提示颅内大脑皮质内 tau 蛋白及淀粉样蛋白沉积,类似于老年痴呆患者的病理表现^[12]。

2 小脑与认知功能损害的相关性

作为 SCA 主要的病理部位,小脑与其认知功能的相关一直是研究的热点。经典的研究认为运动协调是小脑的主要功能,但随着我们对小脑研究的不断深入,其非运动功能逐渐明朗化。临床观察研究发现小脑损害不仅仅表现运动控制的障碍,还包括认知、情绪和精神的异常。

2.1 临床量表评估

有研究者对 38 名 SCA3 患者及 31 名正常人进行了认知功能评估,结果发现 SCA3 病人在执行功能和视觉空间能力上较正常人明显降低^[13]。Ma 等^[14]对 8 名 SCA1、2 名 SCA2 及 8 名 SCA3 患者进行神经精神心理评估,结果发现 SCA 患者在语言表达、记忆、逻辑思维和注意力等方面均较正常人降低。另有临床研究发现其他小脑病损类型的患者也存在语言流利性和词语选择能力的损害^[15]。这些临床研究都证明小脑损害的患者存在认知功能损害。

2.2 神经解剖学

大量磁共振神经功能性成像的研究发现在多种认知活动情况下小脑处存在明显激活,如执行控制、工作记忆和语言记忆等认知活动等。进一步的研究发现当小脑与前额、后顶叶、颞上回及边缘皮质等脑区的神经连接出现中断时,都表现出明显的认知功能损害。Lopes 等^[16]利用磁共振弥散张量成像技术发现,控制记忆的前额叶与小脑之间存在纤维投射。Schmahmann 等^[17]发现与认知明确相关的旁边缘皮质通过脑桥与小脑之间发生纤维连接。动物实验中,通过 I 型单纯疱疹病毒的逆行性跨神经运输技术,同样证明大脑皮质特殊区域的神经冲

动是来自特定的小脑核^[18]。这些结论证实小脑与控制认知功能形成的大脑皮质之间存在丰富的纤维连接,进一步证实小脑与认知功能的相关性。

3 认知功能损害的可能机制

通过以上的各种研究方法所得结果我们得知,认知功能的损害在 SCA 的某些亚型中是不容忽视的重要临床症状。考虑到认知功能的损害程度并不受共济失调程度影响,所以认知功能的损害并不能简单地归为 SCA 小脑性共济失调的进展,因此,可以提出以下假设。

3.1 小脑外损失机制

SCA 的认知功能的损害可能可以利用小脑外结构损失的机制来解释。磁共振结构影像学研究发现了很多不一样的结果:Doss 等^[19]利用磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术通过计算总 N-乙酰天冬氨酸的方法明确神经元损伤情况,证实 SCA1 患者小脑和大脑均存在神经元退行性改变,主要在顶叶白质及感觉和视觉皮质中枢处。有研究者利用基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)技术对 SCA 患者进行全脑灰质和白质体积的损害程度进行定量研究,结果发现 SCA 某些亚型患者不仅存在小脑和脑干部白质和灰质的体积改变,同时在大脑半球某些位置也存在同样损伤^[20]。Braga-Neto 等^[21]和 Pedrosa 等^[22]利用单光子断层显像技术研究 SCA3 颅内局部脑血流量从而了解颅内代谢情况,发现 SCA3 患者小脑、中脑、枕叶、额叶、顶叶、颞叶、边缘叶、基底节、海马旁回和丘脑等处均存在低灌注情况,提示这些部位代谢较正常人降低。

3.2 大脑-小脑环路损伤机制

有一部分研究者认为 SCA 的认知功能损害是由小脑-大脑信号环路的破坏引起,他们认为小脑参与了在认知的形成过程。神经解剖学研究发现小脑不仅与运动皮质还与颞顶叶皮质之间存在神经元连接,脊髓、脑干和大脑皮质处的神经元均与小脑前叶(小叶 I-V)、小叶 VIII、小叶 VI 及小脑间位核之间存在感觉运动信号的传导;大脑的边缘叶系统与小脑的蚓部和顶核之间存在相互联系。这些解剖学结构都提示,大脑对于感觉运动及认知情感的信号控制在进入小脑后,分别进入了相应的小脑局部脑叶,从而使得小脑同时参与感觉运动、认知、情感的信号通路^[23]。有研究者利用跨神经元追踪技术证实小脑齿状核发出的神经纤维通过丘

脑将信号不仅传递到运动皮质,同时部分纤维将信号传递至前额叶及后顶叶皮质,从而参与控制注意力、语言相关记忆及运动相关的视觉指导^[24]。

4 治疗方案

目前 SCA 的临床常用药物多针对患者的运动失调,包括磷脂酰胆碱、加巴喷丁、5-羟色胺酸、甲氧苄氨嘧啶和拉莫三嗪等。针对认知功能的损害的治疗干预少之又少,且多局限于实验阶段。值得重视的是 SCA 认知功能的损害已经严重地影响到了患者的日常生活,不仅影响到他们对制定的康复训练计划的理解和执行,同时对其学习、工作及社会生活的自给自足都存在重要影响。所以,寻找适合 SCA 患者的认知和行为治疗从而促进患者融入社会的工作任重而道远。

4.1 糖原合酶抑制剂

锂是第一个被发现的糖原合酶抑制剂,之后就被广泛地应用于临床控制情绪障碍和认知功能的减退,包括脑损伤、老年痴呆症、帕金森病,肌萎缩侧索硬化症等^[25]。Watase 等^[26]使用加有碳酸锂的饲料长期饲喂 SCA1 模型鼠,结果发现实验组的成年 SCA1 模型鼠的学习和记忆能力明显提高,水迷宫的测试成绩明显改善,进一步研究发现这是锂能够减少海马椎体神经元树突的突变而导致的。但由于锂同时存在包括肌肉震颤、抽搐、共济失调和甲状腺功能减退在内的副作用,所以目前临床上锂的使用的剂量和时间都应该严格控制。

4.2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI),简称 HDACIs,是一类化合物,有干扰组蛋白去乙酰化酶的功能。组蛋白去乙酰酶抑制剂在体外和体内实验中均能引起乙酰化核小体组蛋白的堆积,抑制肿瘤细胞的增殖。由于 SCA1 表现出的认知功能损害是由于毒性蛋白 ataxin-1 的异常增多、聚集引起的神经元损害造成的,而 ataxin-1 特异性绑定在 HDAC3 上,所以 Venkatraman 等^[27]利用敲除 HDAC 基因的 SCA1 小鼠模型进行研究,结果发现 HDAC 完全被抑制后不仅小鼠的海马认知功能没有提高,反而表现出明显的症状早现、神经退行性改变进展。但这个结果并不能证明 HDACI 对于 SCA 的认知功能的不具有作用,抑制 HDAC3 的作用可能具有保护作用,但目前具体机制及使用方法仍不明确,仍在进一步的实验室研究中。

4.3 RNA 干扰剂

RNA 干扰剂(RNAi)能够促使 RNA 诱导的基因沉默,从而抑制多聚谷氨酰胺基因的表达式来减少突变蛋白的合成,从而减轻谷氨酰胺诱导的神经退行性改变。Denovan-Wright 等^[28]在 SCA1 基因鼠脑内注射能够表达发夹 RNA 的质粒,结果发现小脑较处理前形态重建,而且 Purkinje 细胞中的 ataxin1 被分解了,溶解包涵体,行为学发现处理后小鼠的运动学习能力较前提高。提示 RNA 干扰剂的应用可能能够改善 SCA 的认知功能水平,但由于缺乏相关毒性可能的研究,所以目前这些治疗方法仍没有进入临床常规使用。

4.4 分子伴侣

有研究者发现,分子伴侣能够通过抑制异常蛋白之间的相互作用,加强异常蛋白的降解、清除,敲除导致神经元功能紊乱和凋亡的下游信号^[29]。Lee 等^[30]利用海藻糖对 SCA17 患者的神经元细胞进行体外培养后发现,海藻糖类物质能够通过上调自噬作用从而显著地降低了异常蛋白的聚合,从而最终提高患者认知功能水平。但是考虑到分子伴侣的过度使用可能会导致细胞周期失调,促进肿瘤形成,所以该治疗方案仍在进一步实验室研究中。

4.5 物理治疗和康复

目前临床上用于 SCA 认知功能最多的治疗方案是物理治疗和康复。在古巴的一项大规模研究中,400 多例 SCA 患者接受了这种治疗,他们发现通过 3 个月的康复治疗后有 68% 的患者的运动协调、语言有所恢复,而 75% 的患者的记忆、注意力和执行功能等认知功能有所恢复^[31]。提示康复训练对于认知功能的恢复是有效的。

综上所述,SCA 特殊亚型的患者确实存在认知功能损害,研究者们近十年来也给予了这个领域足够的重视,但有关机制和治疗方案仍有待进一步的研究。SCA 作为一个遗传性神经系统疾病,其带给患者及社会的精神心理压力与病痛一样不容忽视。也只有进一步地研究和了解 SCA 的认知功能的损害的类型和机制,才能有机会寻找更有效的治疗方案,为深受病痛折磨的病人带来福音。

参 考 文 献

- [1] Manto M, Lorivel T. Cognitive repercussions of hereditary cerebellar disorders. *Cortex*, 2011, 47(1): 81-100.
- [2] Fancellu R, Paridi D, Tomasello C, et al. Longitudinal study of cognitive and psychiatric functions in spinocerebellar ataxia

- types 1 and 2. *J Neurol* ,2013 ,260(12) : 3134–3143.
- [3] Valis M , Masopust J , Bazant J , et al. Cognitive changes in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuro Endocrinol Lett* , 2011 , 32(3) : 354–359.
- [4] Feng L , Chen DB , Hou L , et al. Cognitive impairment in native Chinese with spinocerebellar ataxia type 3. *Eur Neurol* , 2014 , 71(5–6) : 262–270.
- [5] Trikamji B , Singh P , Mishra S. Spinocerebellar ataxia–10 with paranoid schizophrenia. *Ann Indian Acad Neurol* , 2015 , 18(1) : 93–95.
- [6] O’ Hearn E , Holmes SE , Margolis RL. Spinocerebellar ataxia type 12. *Handb Clin Neurol* , 2012 , 103: 535–547.
- [7] Swarup V , Srivastava AK , Rajeswari MR. Identification and quantification of differentially expressed proteins in plasma of spinocerebellar ataxia type 12. *Neurosci Res* , 2012 , 73(2) : 161–167.
- [8] Wedding IM , Koht J , Dietrichs E , et al. Cognition is only minimally impaired in Spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) : a neuropsychological study of ten Norwegian subjects compared to intrafamilial controls and population norm. *BMC Neurol* , 2013 , 13: 186.
- [9] Nielsen TT , Mardosiene S , Lokkegaard A , et al. Severe and rapidly progressing cognitive phenotype in a SCA17–family with only marginally expanded CAG/CAA repeats in the TA–TA–box binding protein gene: a case report. *BMC Neurol* , 2012 , 12: 73.
- [10] Schelhaas HJ , van de Warrenburg BP. Clinical , psychological , and genetic characteristics of spinocerebellar ataxia type 19 (SCA19) . *Cerebellum* , 2005 , 4(1) : 51–54.
- [11] Delplanque J , Devos D , Vuillaume I , et al. Slowly progressive spinocerebellar ataxia with extrapyramidal signs and mild cognitive impairment (SCA21) . *Cerebellum* , 2008 , 7(2) : 179–183.
- [12] Adachi T , Kitayama M , Nakano T , et al. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. *Neuropathology* , 2014 [Epub ahead of print] .
- [13] Braga–Neto P , Pedroso JL , Alessi H , et al. Cerebellar cognitive affective syndrome in Machado Joseph disease: core clinical features. *Cerebellum* , 2012 , 11(2) : 549–556.
- [14] Ma J , Wu C , Lei J , et al. Cognitive impairments in patients with spinocerebellar ataxia types 1 , 2 and 3 are positively correlated to the clinical severity of ataxia symptoms. *Int J Clin Exp Med* , 2014 , 7(12) : 5765–5771.
- [15] Stoodley CJ , Schmahmann JD. The cerebellum and language: evidence from patients with cerebellar degeneration. *Brain Lang* , 2009 , 110(3) : 149–153.
- [16] Lopes TM , D’ Abreu A , Franca MJ , et al. Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurol* , 2013 , 260(9) : 2370–2379.
- [17] Schmahmann JD , Pandya DN. Disconnection syndromes of basal ganglia , thalamus , and cerebrocerebellar system. *Cortex* , 2008 , 44(8) : 1037–1066.
- [18] Middleton FA , Strick PL. Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiol* , 1997 , 41: 61–82.
- [19] Doss S , Brandt AU , Oberwahrenbrock T , et al. Metabolic evidence for cerebral neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum* , 2014 , 13(2) : 199–206.
- [20] Braga–Neto P , Dutra LA , Pedroso JL , et al. Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3: variable topographies and patterns. *Mov Disord* , 2014 , 29(1) : 156–157.
- [21] Braga–Neto P , Dutra LA , Pedroso JL , et al. Cognitive deficits in Machado–Joseph disease correlate with hypoperfusion of visual system areas. *Cerebellum* , 2012 , 11(4) : 1037–1044.
- [22] Pedroso JL , Bor–Seng–Shu E , Braga–Neto P , et al. Neurophysiological studies and non–motor symptoms prior to ataxia in a patient with machado–joseph disease: trying to understand the natural history of brain degeneration. *Cerebellum* , 2014 , 13(4) : 447–451.
- [23] Stoodley CJ , Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* , 2010 , 46(7) : 831–844.
- [24] Roeske S , Filla I , Heim S , et al. Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord* , 2013 , 28(10) : 1435–1438.
- [25] Jope RS. Glycogen synthase kinase–3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Front Mol Neurosci* , 2011 , 4: 16.
- [26] Watase K , Gatchel JR , Sun Y , et al. Lithium therapy improves neurological function and hippocampal dendritic arborization in a spinocerebellar ataxia type 1 mouse model. *PLoS Med* , 2007 , 4(5) : e182.
- [27] Venkatraman A , Hu YS , Didonna A , et al. The histone deacetylase HDAC3 is essential for Purkinje cell function , potentially complicating the use of HDAC inhibitors in SCA1. *Hum Mol Genet* , 2014 , 23(14) : 3733–3745.
- [28] Denovan–Wright EM , Davidson BL. RNAi: a potential therapy for the dominantly inherited nucleotide repeat diseases. *Gene Ther* , 2006 , 13(6) : 525–531.
- [29] Matilla–Duenas A , Sanchez I , Corral–Juan M , et al. Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* , 2010 , 9(2) : 148–166.
- [30] Lee GC , Lin CH , Tao YC , et al. The potential of lactulose and melibiose , two novel trehalase–indigestible and autophagy–inducing disaccharides , for polyQ–mediated neurodegenerative disease treatment. *Neurotoxicology* , 2015 , 48: 120–130.
- [31] Velazquez–Perez L , Rodriguez–Labrada R , Garcia–Rodriguez JC , et al. A comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Cerebellum* , 2011 , 10(2) : 184–198.