



电子、语音版

·综述·

遗传性痉挛性截瘫 11 型发病机制研究进展

徐浩然¹, 刘小民²

1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊 261000

2. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)神经内科, 山东 济南 250014

摘要:遗传性痉挛性截瘫 11 型(SPG11)是最常见的常染色体隐性遗传性痉挛性截瘫(AR-HSP)亚型,由 *SPG11* 基因突变所致,其临床特点为进行性痉挛性截瘫、认知功能减退、构音障碍、周围神经病、肌萎缩、括约肌功能障碍和共济失调。影像学特点为胼胝体变薄和脑室周围白质改变。近年来分子遗传学研究表明,神经免疫炎症反应、胆固醇转运障碍、线粒体功能与动力学异常、轴突运输缺陷、自噬与溶酶体通路损伤、神经发育障碍及下丘脑代谢失衡等 7 个方面参与了 SPG11 的发病机制,这些机制不仅揭示了 SPG11 疾病的致病基础,还为开发针对 SPG11 相关 HSP 的靶向治疗策略提供了重要的理论依据。该文将就其进行综述并展望未来治疗方向。

关键词:遗传性痉挛性截瘫; *SPG11* 基因; 发病机制

中图分类号: R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.06.012

Research advances in the pathogenesis of hereditary spastic paraplegia type 11

XU Haoran¹, LIU Xiaomin²

1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261000, China

2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan, Shandong 250014, China

Corresponding author: LIU Xiaomin, Email: bosucn@163.com

Abstract: Hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) is the most common subtype of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (HSP) and is caused by mutations in the *SPG11* gene, with the clinical features of progressive spastic paraparesis, cognitive decline, dysarthria, peripheral neuropathy, muscle atrophy, sphincter dysfunction, and ataxia. Typical neuroimaging features include thinning of the corpus callosum and periventricular white matter abnormalities. Molecular genetic research in recent years has shown that the pathogenesis of SPG11 involves at least seven interrelated mechanisms, i. e., neuroimmune and inflammatory responses, impaired cholesterol transport, abnormal mitochondrial function and dynamics, defects in axonal transport, disruption of the autophagy-lysosome pathway, neurodevelopmental disorders, and metabolic imbalance in the hypothalamus. These mechanisms not only clarify the pathogenic basis of SPG11, but also provide important theoretical support for the development of targeted therapeutic strategies for SPG11-associated HSP. This article reviews these mechanisms and explore future therapeutic directions.

Keywords: hereditary spastic paraplegia; *SPG11* gene; pathogenesis

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)是一种罕见的神经退行性疾病,以双下肢痉挛和无

力为主要临床表现,呈常染色显性(autosomal dominant, AD)、常染色体隐性(autosomal recessive, AR)、X连锁隐

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2021MH059)。

收稿日期:2025-07-07;修回日期:2025-11-12

作者简介:徐浩然(2001—),女,在读硕士研究生,主要从事神经遗传变性病的研究。Email: xuhaoran1219@163.com。

通信作者:刘小民(1978—),男,主任医师,医学博士,硕士生导师,主要从事神经遗传变性病的研究。Email: bosucn@163.com。

性(X-linked recessive, XR)遗传和线粒体遗传^[1]。其中遗传性痉挛性截瘫 11 型(hereditary spastic paraplegia type 11, HSP11)是最常见的 AR-HSP 亚型,占有 AR-HSP 的 18.9%~59.0%,表象为复杂型,以双下肢痉挛性无力为主要表现,约 80% 的患者存在认知功能减退,81% 的患者合并周围神经轴突病变。影像学上,95% 的患者存在胼胝体变薄^[1-2]。部分患者存在多巴胺反应性帕金森综合征的叠加表现^[3]。*SPG11* 基因位于 15q21.1,其开放阅读框为 7 787 个核苷酸,包含 40 个外显子,长度约 100 kb^[4]。该基因编码的 spatacsin 蛋白高度保守,在中枢神经系统中广泛表达,参与多个关键的细胞生理过程,包括溶酶体与自噬机制、囊泡运输、轴突运输、脂质代谢、线粒体动力学与功能,以及神经元及神经突触的发展^[5]。

1 神经炎症和神经免疫反应异常

在 HSP11 患者中,神经炎症反应是一个被广泛关注,且可能随疾病进展呈现动态变化的病理过程。深入理解神经炎症反应在不同疾病阶段的分子机制,对于评估疾病进程和制定干预策略至关重要。近期研究揭示,*SPG11* 基因突变导致 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ) / 信号转导及转录活化因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)信号通路的异常激活,并进一步加剧炎症反应。Krumm 等^[6]利用单细胞转录组测序和免疫染色等技术对 HSP11 患者的脑组织、外周血单核细胞和来源于诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)衍生的小胶质细胞样细胞进行了系统的免疫学分析,结果显示在 *SPG11* 基因缺陷背景下,IFN- γ 刺激可显著增强 STAT1 的磷酸化活性,从而促进包括 C-X-C 模式趋化因子配体 10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)在内的多种炎症趋化因子表达。值得注意的是,该研究发现这一过程的强度与 HSP11 疾病的严重程度呈正相关。这一结果提示,在疾病的早期阶段,可能存在亚临床或轻微的炎症反应,而随着疾病的进行性加重(如认知功能减退、肌痉挛恶化),神经炎症信号通路可能会被更广泛和强烈地激活,从而加速神经元损伤。其中 IFN- γ /STAT1 信号通路的异常激活可通过多种方式监测:一是通过单细胞转录组测序检测 STAT1 磷酸化水平及下游趋化因子(如 CXCL10)的转录表达^[6];二是采用免疫染色技术观察脑组织或 iPSC 衍生细胞中 STAT1 的核移位情况;三是通过酶联免疫吸附试验检测外周血中 CXCL10、白细胞介素-6 等炎症因子的蛋白水平^[7]。该通路主要在 3 类免疫细胞中发挥作用:中枢神经系统常驻髓样细胞(小胶质细胞)、外周血单核细胞及浸润中枢的 T 细胞^[6-9]。

此外,HSP11 患者来源的小胶质细胞样细胞对 IFN- γ 刺激表现出明显的高吞噬活性,并释放大炎症因子,如白细胞介素-6 和 CXCL10,这些炎症介质可进一步加剧神经元损伤,其机制包括直接神经毒性、兴奋性毒性、破坏

血脑屏障,以及干扰线粒体和轴突功能。神经炎症作为一种病理过程,在许多神经退行性疾病中普遍存在,因此具有一定的共性。例如在阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化等疾病中,小胶质细胞的激活和促炎介质的释放均是其病理进展的重要特征^[6, 10-13]。然而,HSP11 患者的神经免疫反应并非完全非特异性,而是表现出独特的分子指纹和疾病特异性。Krumm 等^[6]的研究强调,在 *SPG11* 基因缺陷的细胞背景下,IFN- γ 对 STAT1 磷酸化起到了增强效应。这表明,spatacsin 蛋白在正常生理条件下可能对该通路有某种抑制或调节作用,其缺失导致通路异常敏感或过度激活,这种机制上的脆弱性可能是 SPG11 特有的^[7-8]。进一步的研究证实,免疫介导的神经毒性可能是 HSP11 的关键致病因素。对 HSP11^{-/-}小鼠模型应用免疫调节剂芬戈莫德和特立氟胺可成功抑制 T 细胞的浸润与小胶质样细胞的激活,从而显著减轻 HSP11 小鼠模型的神经病理异常和行为异常,并改善步态表现,进一步验证了神经炎症在 HSP11 发病机制中的关键作用^[9-10]。T 细胞的过度侵袭可能通过 IFN- γ 信号传导,从而诱导中枢神经系统常驻髓样细胞的过度激活,而这种激活状态在细胞内 spatacsin 蛋白功能缺失的背景下进一步加剧。此外,趋化因子(如 CXCL10)的过度分泌可以进一步将反应性 T 细胞募集到中枢神经系统,引发神经损伤和小胶质细胞 / T 细胞活化的恶性循环^[11]。正电子发射体层成像影像研究显示,HSP11 患者脑内存在广泛活化的小胶质细胞,所用检测方法为转运蛋白-正电子发射体层成像^[11]。转运蛋白是线粒体膜上的转运蛋白,主要表达于活化的小胶质细胞,但转运蛋白并非绝对特异的(星形胶质细胞在严重炎症状态下也可能低水平表达)^[11]。尽管 T 细胞的基因敲除和靶向 T 细胞的免疫调节剂的应用都可缓解神经变性,但关于这些干预措施对小胶质细胞活化的影响仍需进一步研究^[12-13]。Krumm 等^[6]与 Butturini 等^[8]从分子水平揭示了 STAT1 与 STAT3 信号在小胶质细胞激活和神经毒性因子释放中起着关键作用,也提示神经炎症是 HSP11 的一种新的疾病机制,通过应用 STAT1 抑制剂可显著减少 CXCL10 的释放,阻断神经炎症级联反应,这为 HSP11 的靶向免疫调节治疗提供了新策略。理论上,这种免疫治疗应具有剂量依赖性,其最佳剂量和安全性有待未来详细的药效学和药代动力学研究进一步明确^[10]。

2 胆固醇运输障碍与溶酶体功能失调

spatacsin 蛋白在细胞内稳态中发挥多重作用,其中一项关键功能是参与溶酶体内部胆固醇的精确运输和代谢。近期研究表明,spatacsin 蛋白的缺失是导致 HSP11 患者神经元中胆固醇运输障碍及相关溶酶体功能异常的重要原因。Branchu 等^[14]研究发现,*SpG11* 基因敲除小鼠模型的神经元及非神经细胞溶酶体内存在大量脂质蓄

积,提示胆固醇清除功能可能受到影响。活细胞成像与电子显微镜分析进一步证实,spatacsin 蛋白缺失会导致溶酶体膜回收障碍,进而使神经节苷脂异常积聚,加速运动神经元退化^[15]。溶酶体—细胞膜的胆固醇流动受阻可通过以下技术监测:一是 filipin 染色技术,直接观察溶酶体内胆固醇的蓄积情况^[16];二是钙离子探针测定,检测胞质钙稳态变化(胆固醇转运障碍与钙信号失衡密切相关)^[16];三是活细胞成像追踪胆固醇从溶酶体到质膜的转运轨迹^[17];四是质谱代谢组学分析脑组织中胆固醇代谢中间产物的比例变化^[18]。有研究采用 filipin 染色和钙离子探针测定,揭示了 spatacsin 蛋白缺失不仅阻断胆固醇从溶酶体向胞质的转运,而且还破坏胞质钙稳态,表明胆固醇积聚与钙信号失衡存在协同作用,这为理解 HSP11 及相关神经退行性疾病的病理机制提供了新的理论框架,即钙信号通路可能成为潜在治疗靶点^[16]。Chai 等^[17]进一步在 HSP11 患者来源的 iPSC 神经元中发现,通过激活肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR)通路可有效恢复胆固醇从溶酶体向质膜的转运,并显著逆转神经元轴突退化和突触蛋白减少等表型, GW3965 作为 LXR 激动剂,可促进 ATP 结合盒转运蛋白 A1 / ATP 结合盒转运蛋白 G1 的表达,强化胆固醇从溶酶体向质膜的转运,这为 HSP11 的治疗提供了潜在的策略。质谱代谢组学数据显示, HSP11 突变小鼠模型中脑组织胆固醇代谢相关中间产物比例显著上调,进一步支持胆固醇运输障碍与 HSP11 的进展有密切关联^[18]。上述研究表明, spatacsin 蛋白缺陷导致溶酶体—细胞膜的胆固醇流动受阻为 HSP11 的发病机制之一,并提出 LXR 激动剂作为潜在的治疗路径,该机制与神经变性疾病(如尼曼—皮克病 C 型)的胆固醇障碍具有高度相似性,提示两者可能存在共同的病理通路^[17]。

3 线粒体功能障碍与轴突运输障碍

HSP11 神经元中观察到的线粒体碎片化、轴突异常膨大和神经丝聚集,提示 spatacsin 蛋白的功能缺失不仅局限于溶酶体通路,还显著影响线粒体动力学与能量代谢稳态。Chen 等^[19]的电镜研究结果显示, HSP11 神经元中线粒体形态不规则、碎片化明显,轴突内存在异常膨大和神经丝聚集。有研究学者利用来源于 HSP11 患者的 iPSC 诱导运动神经元,通过活细胞荧光显微成像和膜电位染料检测发现, spatacsin 蛋白缺失导致线粒体膜电位下降,形态碎片化,并在轴突中异常聚集,提示线粒体质量控制和运输路径受阻。该现象进一步导致神经丝聚集、轴突膨大和能量缺乏,引发运动神经元远端变性^[20]。在电镜下, HSP11 神经元的线粒体常表现为形态不规则、尺寸变小、数量减少,正常的细长管状网络被破坏,呈现出明显的碎片化特征;同时,轴突局部直径显著增粗,内部可见神经丝蛋白异常聚集,形成致密的缠结结构^[20]。在 SPG11 突变后,线粒体质量控制体系显著受损。通过

MitoTracker 染色及线粒体动力学追踪实验发现,神经元内线粒体裂变活动异常增强,且与 LC3 阳性自噬体共定位增加^[20]。这表明线粒体质量控制系统被持续激活,试图通过自噬机制清除功能受损线粒体,可能是一种维持线粒体稳态的代偿性激活机制。然而,过度裂变与清除效率不足共同导致线粒体网络破裂、能量代谢紊乱及氧化应激累积,最终加剧神经元损伤^[19-20]。该过程可能涉及 PINK1/Parkin 介导的经典线粒体自噬通路: PINK1 在损伤线粒体膜上积累并招募 Parkin,通过泛素化修饰启动自噬降解^[21]。但在 SPG11 基因缺陷条件下,该通路功能受损,导致病变线粒体持续堆积,进而驱动神经退行性病变进展^[22]。相关研究发现, SPG11 基因缺陷神经元中神经丝与自噬标志物共聚集,提示线粒体动力学紊乱与自噬障碍存在交叉^[20]。此外,研究者发现, SPG11 基因缺失会扰乱胆固醇转运,使胆固醇异常积聚在溶酶体中,减少质膜胆固醇,从而进一步干扰线粒体功能^[17]。Pérez-Brangulí 等^[23]证实, spatacsin 蛋白定位于突触和轴突处,与微管骨架蛋白共定位,其缺失会导致囊泡前向运输速率下降,进一步削弱轴突维持。长期随访也提示, HSP11 患者会在疾病后期出现重度轴突性神经病变,表明线粒体与轴突系统的能量代谢障碍为 HSP11 患者神经退行病变的关键病理基础^[24]。

4 自噬—溶酶体系统紊乱

除了在胆固醇转运中的作用, spatacsin 蛋白在自噬—溶酶体通路的关键环节——自噬溶酶体再生过程中发挥关键作用, SPG11 突变常导致自噬流受阻、溶酶体耗竭及细胞内垃圾堆积,从而诱发神经元功能紊乱和退行性病变^[22]。该机制与“胆固醇运输障碍中的溶酶体功能失调”既相关联又有区别:前者聚焦于溶酶体在胆固醇转运中的物质运输功能,后者侧重于溶酶体自身再生及自噬底物降解的循环功能^[17, 22]。spatacsin 蛋白表达减少会影响内溶酶体系统,导致自噬体的积累(如 Lamp1 阳性自噬小体聚集和 p62 水平上调)和溶酶体中脂质代谢的改变,从而干扰细胞清除机制^[25]。在 SPG11 基因敲除小鼠和人源细胞模型中,研究者观察到 Lamp1 阳性的自噬小体堆积,同时 p62 蛋白水平上调,表明细胞内自噬底物无法有效降解^[22]。进一步研究发现, spatacsin 蛋白缺失可影响溶酶体从自噬溶酶体中再生的过程,导致细胞中可供融合和执行降解功能的“游离溶酶体”水平显著降低^[26]。Vantaggiato 等^[27]发现, spatacsin 蛋白和 spastizin 蛋白可与 Rab7、Rab5 等 GTP 酶共同作用于内体—溶酶体交通通路,调控溶酶体与早期内体间的交通和融合,其突变分别引起 HSP11 和 HSP15 两型遗传性截瘫。Mai 等^[28]通过冷冻电镜研究首次揭示了 AP-5/HSP11/HSP15 三聚体复合物的高分辨率三维结构,显示该复合物具有“拱形”结构特征,可与 PI3P 富集的区域特异性结合,并在弯曲

膜表面发挥稳定作用。该复合物的结构核心由 HSP11 的 N 端 α -螺旋区域与 HSP15 的中央结构域形成双蛋白桥接,从而调控溶酶体再生过程中膜的重构和分裂。该研究揭示了 spatacsin 蛋白在自噬后期膜重塑过程中所发挥的直接结构性作用。上述发现进一步支持自噬—溶酶体稳态的破坏是 HSP11 发病机制中的关键病理环节之一。

5 神经发育障碍机制

除了在神经元稳态维持中的作用,spatacsin 蛋白也参与大脑发育早期的关键过程,尤其是在神经干细胞分裂、迁移和分化方面。其突变所导致的神经发育障碍已被认为是 HSP11 中胼胝体变薄、认知障碍和皮质结构异常的根本原因^[29]。利用患者 iPSC 生成的皮质神经祖细胞与脑类器官模型发现,spatacsin 蛋白缺失导致 GSK3 β 过度激活,促进 β -连环蛋白降解,使神经祖细胞从对称分裂转向不对称分裂,导致干细胞库耗竭^[30]。该机制与 GSK3 β 通路紊乱密切相关,通过抑制 GSK3 β 的小分子药物(如 Tideglusib)可在一定程度上恢复脑类器官大小与神经分层,支持 GSK3 β 信号轴成为潜在药物干预靶点^[30]。在动物模型研究方面,通过敲减斑马鱼 *SPG11a* 基因,可观察到神经元迁移异常与脊髓轴突投射受阻,提示 spatacsin 蛋白在中枢发育早期发挥结构导向作用^[31]。在临床表现方面,Siri 等^[32]使用神经心理量表评估 HSP11 患者发现,HSP11 患者广泛存在额叶执行功能障碍、注意缺陷和语言组织障碍,这些认知障碍与胼胝体结构变薄及皮质发育不良高度相关,这也从功能角度支持 spatacsin 蛋白缺失作为神经发育缺陷的病理基础。

6 下丘脑萎缩与代谢调控紊乱

HSP11 患者常表现出非典型的肥胖与代谢紊乱,其基础机制为下丘脑功能受损。Regensburger 等^[18]的研究发现,HSP11 患者普遍存在体脂率升高、瘦体质量(即去脂体重,包括肌肉、骨骼、内脏等组织的质量)下降及显著的下丘脑体积缩小现象。有研究学者进一步证实了 HSP11 患者下丘脑区体积变化与 BMI 升高存在关联,磁共振高分辨成像发现,HSP11 患者下丘脑体积显著缩小,特别是在腹内侧核和弓状核区域,这些区域负责整合瘦素、胰岛素等外周信号,调节食欲与能量平衡。因此,这些区域损伤会造成饥饿信号增强与能量消耗减少,从而导致“中枢性肥胖”^[33]。HSP11 患者外周血清中瘦素、抵抗素和促粒蛋白水平升高,而与胰岛素敏感性相关的脂联素水平不变,表明存在复杂的脂肪—脑信号异常^[18]。将 HSP11 引起的代谢表型与病毒诱导型肥胖模型进行类比,发现两者均表现为下丘脑区域特定基因(如 *Urop11*)上调与神经元亚型改变^[34]。

7 总结与展望

近年来,随着对 HSP11 发病机制的研究逐渐深入,已有大量实验数据证实,*SPG11* 基因突变可通过自噬—溶

酶体障碍、线粒体能量供应不足、胆固醇及钙稳态紊乱、轴突运输障碍、神经免疫激活及下丘脑结构功能损伤等多个通路导致神经系统的多层级退化。这些机制不仅揭示了 HSP11 疾病的致病基础,还为开发针对 HSP11 相关 HSP 的治疗策略提供了重要的理论基础和实验依据。据此已形成多个潜在靶向治疗策略方向包括:①神经免疫调节,开发高选择性 STAT1 抑制剂,通过阻断 IFN- γ /STAT1 通路减少炎症因子释放,需重点关注剂量依赖性 & 血脑屏障穿透效率^[6,8];②胆固醇转运修复,推广 LXR 激动剂(如 GW3965)的临床应用,同时探索胆固醇转运蛋白(ATP 结合盒转运蛋白 A1 / ATP 结合盒转运蛋白 G1)的激活剂,恢复溶酶体—质膜胆固醇流动^[17];③线粒体功能保护,应用线粒体裂变抑制剂(如 Mdivi-1)减轻线粒体碎片化,或通过 PINK1/Parkin 通路激活剂增强受损线粒体清除^[20];④自噬—溶酶体稳态调控,基于 AP-5/HSP11/HSP15 复合物结构,设计模拟其膜稳定功能的小分子肽,修复溶酶体再生障碍^[28];⑤神经发育修复,利用 GSK3 β 抑制剂(如 Tideglusib)干预神经祖细胞分裂异常,为早期干预提供可能^[30];⑥代谢紊乱纠正,针对下丘脑损伤,开发瘦素信号通路调节剂,改善中枢性肥胖^[18,33]。然而,目前大部分研究证据来源于转基因动物模型,其在遗传背景、疾病进展和复杂症状表现上与人类患者存在潜在差异,未来仍需结合患者来源的 iPSC 模型、脑类器官模型及临床试验来验证这些基础研究发现。

参 考 文 献

- [1] BLACKSTONE C. Hereditary spastic paraplegia[J]. Handb Clin Neurol, 2018, 148: 633-652.
- [2] GIUDICE TLO, LOMBARDI F, SANTORELLI FM, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical - genetic characteristics and evolving molecular mechanisms[J]. Exp Neurol, 2014, 261: 518-539.
- [3] RODRIGUEZ-DIEHL R, VILAS D, BARGALLÓ N, et al. Co-morbid demyelinating lesions and atypical clinical features in a patient with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 62: 242-245.
- [4] DU J. Hereditary spastic paraplegia type 11: Clinicogenetic lessons from 339 patients[J]. J Clin Neurosci, 2021, 85: 67-71.
- [5] TOUPENET MARCHESI L, STOCKHOLM D, ESTEVES T, et al. Transcriptomic analysis reinforces the implication of spatacsin in neuroinflammation and neurodevelopment[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 2370.
- [6] KRUMM L, POZNER T, ZAGHA N, et al. Neuroinflammatory disease signatures in SPG11 - related hereditary spastic paraplegia patients[J]. Acta Neuropathol, 2024, 147(1): 28.
- [7] SPANGENBERG E, SEVERSON PL, HOHSFIELD LA, et al. Sustained microglial depletion with CSF1R inhibitor impairs parenchymal plaque development in an Alzheimer's disease model[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3758.

- [8] BUTTURINI E, BORIERO D, CARCERERI DE PRATI A, et al. *STAT1* drives M1 microglia activation and neuroinflammation under hypoxia[J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 669: 22-30.
- [9] HÖRNER M, GROH J, KLEIN D, et al. CNS-associated T-lymphocytes in a mouse model of hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) are therapeutic targets for established immunomodulators[J]. Exp Neurol, 2022, 355: 114119.
- [10] HÖRNER M, POPP S, BRANCHU J, et al. Clinically approved immunomodulators ameliorate behavioral changes in a mouse model of hereditary spastic paraplegia type 11[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1299554.
- [11] GRIZENKOVA J, AKHTAR S, BRANDNER S, et al. Microglial *Cx3cr1* knockout reduces prion disease incubation time in mice[J]. BMC Neurosci, 2014, 15: 44.
- [12] TREVINO TN, ALMOUSAWI AA, OCHOA - RAYA A, et al. Endothelial Caveolin - 1 and CXCL10 promote transcellular migration of autoreactive T cells across the blood-brain barrier[J/OL]. (2022 - 11 - 16) [2023-10-20]. <https://doi.org/10.1101/2022.11.15.516689>.
- [13] PIZCUETA P, VERGARA C, EMANUELE M, et al. Development of PPAR γ agonists for the treatment of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases: leriglitazone as a promising candidate[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3201.
- [14] BRANCHU J, BOUTRY M, SOURD L, et al. Loss of spatacsin function alters lysosomal lipid clearance leading to upper and lower motor neuron degeneration[J]. Neurobiol Dis, 2017, 102: 21-37.
- [15] BOUTRY M, BRANCHU J, LUSTREMAN C, et al. Inhibition of lysosome membrane recycling causes accumulation of gangliosides that contribute to neurodegeneration[J]. Cell Rep, 2018, 23(13): 3813-3826.
- [16] BOUTRY M, PIERGA A, MATUSIAK R, et al. Loss of spatacsin impairs cholesterol trafficking and calcium homeostasis[J]. Commun Biol, 2019, 2: 380.
- [17] CHAI E, CHEN ZY, MOU YC, et al. Liver-X-receptor agonists rescue axonal degeneration in SPG11 - deficient neurons via regulating cholesterol trafficking[J]. Neurobiol Dis, 2023, 187: 106293.
- [18] REGENSBURGER M, KRUMM L, SCHMIDT MA, et al. Neurometabolic dysfunction in SPG11 hereditary spastic paraplegia[J]. Nutrients, 2022, 14(22): 4803.
- [19] CHEN ZY, CHAI E, MOU YC, et al. Inhibiting mitochondrial fission rescues degeneration in hereditary spastic paraplegia neurons[J]. Brain, 2022, 145(11): 4016-4031.
- [20] GÜNER F, POZNER T, KRACH F, et al. Axon - specific mitochondrial pathology in SPG11 alpha motor neurons[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 680572.
- [21] NARENDRA D, TANAKA A, SUEN DF, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy[J]. J Cell Biol, 2008, 183(5): 795-803.
- [22] VARGA RE, KHUNDADZE M, DAMME M, et al. *In vivo* evidence for lysosome depletion and impaired autophagic clearance in hereditary spastic paraplegia type SPG11[J]. PLoS Genet, 2015, 11(8): e1005454.
- [23] PÉREZ - BRANGULÍ F, MISHRA HK, PROTS I, et al. Dysfunction of spatacsin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(18): 4859-4874.
- [24] MANOLE A, CHELBAN V, HARIDY NA, et al. Severe axonal neuropathy is a late manifestation of SPG11[J]. J Neurol, 2016, 263(11): 2278-2286.
- [25] STEVANIN G, SANTORELLI FM, AZZEDINE H, et al. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum[J]. Nat Genet, 2007, 39(3): 366-372.
- [26] POZNER T, REGENSBURGER M, ENGELHORN T, et al. Janus - faced spatacsin (SPG11): involvement in neurodevelopment and multisystem neurodegeneration[J]. Brain, 2020, 143(8): 2369-2379.
- [27] VANTAGGIATO C, PANZERI E, CASTELLI M, et al. ZFYVE26/SPASTIZIN and SPG11/SPATACSIN mutations in hereditary spastic paraplegia types AR-SPG15 and AR-SPG11 have different effects on autophagy and endocytosis[J]. Autophagy, 2019, 15(1): 34-57.
- [28] MAI XY, WANG Y, WANG X, et al. Structural basis for membrane remodeling by the AP5 - SPG11-SPG15 complex[J]. Nat Struct Mol Biol, 2025, 32(8): 1334-1346.
- [29] MISHRA HK, PROTS I, HAVLICEK S, et al. GSK3 β - dependent dysregulation of neurodevelopment in SPG11-patient induced pluripotent stem cell model[J]. Ann Neurol, 2016, 79(5): 826-840.
- [30] PÉREZ - BRANGULÍ F, BUCHSBAUM IY, POZNER T, et al. Human SPG11 cerebral organoids reveal cortical neurogenesis impairment[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(6): 961-971.
- [31] SOUTHGATE L, DAFOU D, HOYLE J, et al. Novel SPG11 mutations in Asian kindreds and disruption of spatacsin function in the zebrafish[J]. Neurogenetics, 2010, 11(4): 379-389.
- [32] SIRI L, BATTAGLIA FM, TESSA A, et al. Cognitive profile in spastic paraplegia with thin corpus callosum and mutations in SPG11[J]. Neuropediatrics, 2010, 41(1): 35-38.
- [33] CARDOZO - HERNÁNDEZ ALDC, REZENDE TJR, FRANÇA MC Jr. Hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) is associated with obesity and hypothalamic damage[J]. J Neuro Sci, 2020, 416: 116982.
- [34] VERLAETEN O, CASERY C, CAVAGNA S, et al. Identification of Urop11, a novel leptin - modulated gene that is upregulated in the hypothalamus of mice with virus - induced obesity[J]. J Mol Endocrinol, 2007, 38(1/2): 3-17.

责任编辑:龚学民