



电子、语音版

·综述·

脊髓小脑性共济失调 4 型的研究进展:遗传学机制、 临床特征与治疗前景

李学明¹, 丁卫江², 李银², 姜涛³, 徐恩旺⁴

1. 南昌大学第二附属医院全科医学科, 江西 南昌 330000
2. 南昌大学第二附属医院神经内科, 江西 南昌 330000
3. 赣南医科大学第一附属医院神经内科, 江西 赣州 341000
4. 上饶市中心医院(江西医学高等专科学校第一附属医院)神经医学科, 江西 上饶 334000

摘要: 脊髓小脑性共济失调 4 型(SCA4)是一种罕见的常染色体显性遗传性共济失调,主要表现为进行性小脑性步态障碍、平衡功能损伤及多系统神经受累。有研究显示,ZFH3 基因 GGC 重复扩展为其致病机制。然而,SCA4 的发病机制、临床表型变异及与其他 SCA 亚型的差异仍不清楚,且目前治疗以对症支持为主。该综述总结了 SCA4 的临床特征、遗传学进展及分子机制,并探讨靶向及基因治疗等新策略,为未来精准诊疗提供参考。

关键词: 脊髓小脑性共济失调 4 型; ZFH3 基因; 遗传机制; 临床特征; 治疗进展

中图分类号: R744. 9; R394

DOI: 10. 16636/j. cnki. jinn. 1673-2642. 2026. 01. 012

Research advances in spinocerebellar ataxia type 4: genetic mechanisms, clinical features, and treatment prospects

Li Xueming¹, Ding Weijiang², Li Yin², Jiang Tao³, Xu Enwang⁴

1. Department of General Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China

2. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China

3. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

4. Department of Neurology, Shangrao Central Hospital (The First Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College), Shangrao, Jiangxi 334000, China

Corresponding author: XU Enwang, Email: 383667145@qq.com

Abstract: Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4) is a rare type of autosomal dominant hereditary ataxia characterized by progressive cerebellar gait disturbance, balance impairment, and multisystem neurological involvement. Recent studies have identified a GGC repeat expansion in the ZFH3 gene as the pathogenic mechanism of SCA4; however, the pathogenesis and clinical phenotypic variability of SCA4, as well as the differences between SCA4 and other SCA subtypes, remain unclear, and symptomatic and supportive treatment is currently the main treatment method for SCA4. This article summarizes the clinical features, genetic progression, and molecular mechanism of SCA4 and discusses the new strategies such as targeted therapy and gene therapy, in order to provide a reference for precise diagnosis and treatment in the future.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 4; ZFH3 gene; genetic mechanism; clinical features; treatment advances

脊髓小脑性共济失调 4 型 (spinocerebellar ataxia type 4, SCA4) 是一种罕见的常染色体显性遗传性神经

退行性疾病,主要表现为进行性小脑共济失调、感觉神经病变、自主神经功能障碍以及部分患者的运动神经元

收稿日期: 2025-10-18; 修回日期: 2026-02-14

作者简介: 李学明(1990—), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事疑难神经肌肉病的研究。Email: ndefy17077@ncu.edu.cn。

通信作者: 徐恩旺(1981—), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事脑血管病和癫痫的相关研究。Email: 383667145@qq.com。

受累^[1]。该病临床起病年龄跨度较大(12~65岁),常伴有世代预见现象,且表型多样,易与其他类型脊髓小脑性共济失调(如SCA1、SCA3)或多系统萎缩等疾病混淆,常导致漏诊与误诊^[2]。

自1996年首次发现以来,SCA4的病因长期未明。直至2024年,多项独立研究利用长读长测序技术在*ZFH3*基因中鉴定出致病性GGC三核苷酸重复扩展,揭示聚甘氨酸毒性与自噬通路功能障碍是SCA4发病的重要分子机制^[3]。这一发现不仅揭示了其长期的遗传定位问题,也为建立特异性分子诊断、探索靶向治疗提供了理论基础。然而,全球报道病例不足300例,且临床数据存在明显地域不平衡^[2],这不仅影响了病因和表型的全面认识,也限制了临床试验设计和精准干预的推广。

本综述旨在系统地整合国内外近期的分子遗传学、临床表型、诊断方法与治疗策略的新进展,重点探讨*ZFH3*基因机制及其对SCA4诊疗模式的推动作用,分析现有管理的局限与未来研究方向,为SCA4临床诊治和转化研究提供参考。

1 遗传学机制

SCA4的遗传学研究始于20世纪90年代中期。1996年,在一个具有斯堪的纳维亚血统的大型美国家族中,通过连锁分析首次将致病位点定位于染色体16q22.1,奠定了其作为常染色体显性遗传疾病的基础认知^[4]。然而,在此后的20多年中,尽管对该位点的候选基因开展了持续的筛查与功能研究,确切的分子病因始终未被揭示,SCA4的致病机制长期处于未知状态。早期推测其关键基因可能参与转录调控和神经发育过程,但缺乏直接分子证据,这一困境一直持续到长读长测序技术的广泛应用。

2024年,多项独立的国际研究几乎同时取得突破,利用PacBio和Oxford Nanopore等长读长测序平台,在*ZFH3*基因外显子区域鉴定出致病性GGC三核苷酸重复扩展^[5-6]。Figuerola等^[5]在研究中指出,正常个体的重复数通常少于20次,而患者则可扩展至250~350次。这种异常扩展直接导致*ZFH3*编码的锌指同源框蛋白3内形成异常延长的聚甘氨酸链。Wallenius等^[7]在研究中不仅验证了这一发现,还通过统计分析证明重复长度与发病年龄呈显著负相关,提示其可作为表型严重程度与预后判断的重要分子标志。

在分子机制层面,*ZFH3*作为转录调控因子,正常情况下可调节多种自噬相关基因(如微管相关蛋白1轻链3和自噬相关基因家族)的表达,维持细胞的蛋白质稳态^[2,8]。而扩展后的聚甘氨酸链具有高度易聚集性,易在神经元细胞质内发生错误折叠并形成p62阳性包涵体^[5]。这些异常聚集不仅干扰泛素-蛋白酶体系统,还显著抑制自噬通路,导致有毒性蛋白质和细胞碎片在小脑Purkinje细胞、脑干及脊髓前角的持续堆积,最终触发轴

突变性与神经元丧失^[3]。2006年,在Hellenbroich等^[9]的尸检研究中,就已观察到与这一机制相符的病理改变,只是当时尚未明确具体基因缺陷。

SCA4在遗传特征上表现出高度的世代预见性,尤其是在父系传递中更为显著,多代家系的随访显示,后代的发病年龄较上一代可提前10~20年,且症状往往更加严重^[1,10]。这一现象被认为与生殖细胞中GGC重复的不稳定性有关。此外,目前尚未有任何关于*ZFH3*点突变、缺失或插入与SCA4相关的报道,这表明该病的分子病因相对单一,而由重复扩展导致的功能获得性毒性似乎是唯一已知的致病模式。这一模式虽在病理学上与聚谷氨酰胺类SCA(如SCA3)有相似之处,但由于聚甘氨酸的结构特性,其导致的神经毒性可能更接近阿尔茨海默病等以自噬障碍为主的神经退行性疾病^[11]。

2 临床表型与流行病学

SCA4是一种极为罕见的常染色体显性遗传性神经退行性疾病,迄今已确认的家系约26个,患者主要集中在欧洲裔人群,尤其是瑞典、德国及英国的家族,部分病例可追溯至共同祖先,提示存在创始人效应^[2,10]。研究显示,该病在欧洲的发病率低于1/10万人^[12-13]。Rudaks等^[14]估计成人起病的显性遗传性小脑共济失调全球平均2.7/100 000,隐性遗传性小脑共济失调3.3/100 000,但其中缺少SCA4的特异性数据,仅通过全基因组筛查间接提示*ZFH3*重复扩展的潜在存在。现有关于SCA4的知识几乎完全构建于欧洲裔家系之上,而关于亚洲人群,尤其是中国人群的SCA4流行率及临床表型谱尚处于空白状态。这种偏倚不仅限制了对*ZFH3*基因突变频率的全球认知,也可能忽略了不同遗传背景对致病扩展不稳定性及表型外显率的调控作用。显著的地域差异可能与检测技术普及程度和诊断意识不足有关,而非真实的低流行。

在临床表现方面,SCA4的核心症状为进行性小脑性共济失调、感觉神经病变和自主神经功能障碍^[15]。患者在疾病进展过程中常表现为步态不稳和平衡障碍,伴随精细运动协调困难和构音障碍。这些症状多在成年期首次出现,平均起病年龄为45岁,但也有早至12岁或晚至65岁的报道^[1,16]。感觉神经病变往往在发病后数年逐渐显现,表现为典型的长度依赖性轴索性周围神经病。感觉障碍通常从下肢远端起病,呈“袜套-手套”样分布,逐步向近端进展。受累纤维以大纤维为主,早期即出现振动觉和位置觉的显著减退,而痛温觉受累相对较轻。这种深感觉缺失导致了显著的感觉性共济失调,临床体格检查常表现为Romberg征阳性,并伴有早期下肢腱反射(尤其是踝反射)显著减弱或消失^[6]。自主神经障碍表现为直立性低血压、尿频、尿急及膀胱排空不全,部分患者还伴性功能障碍,对生活质量影响显著。此外,一些病例(多由长重复扩展引起)出现了肌萎缩及肌束颤动,提示

运动神经元受累,其临床表现与肌萎缩侧索硬化症有一定重叠,但病程更为缓慢^[17]。

SCA4的表型具有高度的变异性,这种多样性在不同家系内外均可观察到。多代家系研究显示,即使相同的致病性ZFH3重复扩展,早发患者往往症状更重,且进展更快,而晚发患者表现相对轻缓^[1,3]。重复长度是影响临床表型的重要因素,Wallenius等^[7]研究证实,重复次数超过300与平均发病年龄低于30岁显著相关,并伴随更明显的运动神经元症状。

3 诊断与鉴别诊断

SCA4的诊断遵循“临床特征提示、辅助检查支持、分子检测确诊”的原则。由于其临床表型与多种神经退行性疾病高度重叠,早期评估尤为重要。医生需结合患者病史、发病年龄、症状进展及家族史判断是否符合常染色体显性遗传模式,同时关注世代预见现象及父系传递中的重复扩展倾向。常见的临床表现包括进行性小脑性共济失调、感觉神经病变以及自主神经功能障碍,其中腱反射减弱、步态不稳、注视性眼震和构音障碍在体格检查中较为突出^[1]。应用共济失调等级量表(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA)、国际合作共济失调评定量表或简易共济失调评定量表等量表能够量化病情,并便于长期随访,这些工具已在欧洲多中心队列研究中验证了对SCA4的适用性和敏感性^[18-19]。

辅助检查在诊断过程中起到重要的支持作用。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)常提示小脑及脑干萎缩,部分患者可见脊髓信号异常,高分辨率影像对量化Purkinje细胞丢失及分析脑干结构具有较高价值^[3,9]。功能性成像如正电子发射断层成像或单光子发射型计算机断层成像可揭示小脑代谢下降,但非必需,仅在疑难或早期病例中使用。电生理检查在确诊SCA4伴随的周围神经病变中具有关键价值。典型表现为对称性感觉得轴索神经病:神经传导速度显示下肢(如腓肠神经、腓浅神经)的感觉神经动作电位波幅显著降低或无法引出,而运动神经传导速度及复合肌肉动作电位波幅在疾病中早期通常保持正常,体现了病变对感觉轴索的选择性累及,这一量化发现极大地增强了临床诊断的准确性^[1,20]。脑脊液分析虽然并非SCA4的常规检查,但在需要排除炎症性或获得性共济失调时具有实用意义。

遗传学检测是SCA4确诊的金标准。临床上应遵循分层递进的“金字塔”诊断策略。对于表现为共济失调合并周围神经病变的疑似患者,首选重复引物聚合酶链式反应(repeat-primed polymerase chain reaction, RP-PCR)结合毛细管电泳进行初步筛查。RP-PCR利用特异性引物检测GCG重复序列,通过观察特征性的“梯形条带”可快速判定是否存在致病性扩展^[5]。该方法成本低廉、技术成熟,适合作为各级临床实验室的一线诊断工具。当

RP-PCR筛查阳性,或者临床高度疑似但常规检测结果无法定论时,推荐使用长读长测序进行最终确认,因其可准确识别超过250次的重复扩展,并避免短读长测序及Sanger测序的假阴性结果^[5,21]。一般认为,重复数超过250结合典型表型可直接确诊;150~250次需要结合家族史和临床资料综合判断,以防假阳性^[22]。对于家族中无症状的高风险成员,预测性检测可在遗传咨询指导下进行,以充分评估心理和伦理风险。近年来,商业化SCA扩展面板已将ZFH3检测纳入常规项目,显著提高了确诊效率。

临床上的鉴别诊断需重视与其他SCA类型的区别。SCA1的表现以纯小脑性共济失调为主,缺乏显著的周围神经受累;SCA3虽然也有多系统受累,但常伴锥体束征,与SCA4有所不同^[5,23]。多系统萎缩(MSA-C亚型)虽同样出现共济失调和自主神经障碍,但影像学特征为小脑及脑桥萎缩同时存在,且无ZFH3重复扩展这一分子证据。尤其需注意与共济失调伴前庭反射消失及神经病综合征(cerebellar ataxia, vestibular areflexia, neuropathy syndrome, CANVAS)鉴别,两者在“共济失调合并感觉神经病”这一表型上具有高度重叠,但CANVAS通常伴有双侧前庭功能障碍^[15]。在获得性共济失调中,酒精性小脑病变、维生素E缺乏以及甲状腺疾病均需通过血清学或影像学手段加以排除。此外,Charlevoix-Saguenay综合征虽有早期发病、构音障碍及姿势不稳,但其起病年龄、遗传模式及分子基础与SCA4明显不同。这些鉴别要点的掌握可有效降低误诊风险,提高早期识别率。

为了便于临床医生快速决策,我们将上述疾病的核心鉴别维度总结于表1中。

4 治疗与管理

目前,SCA4尚无治愈性疗法,临床管理主要依赖对症处理与多学科协作,目标在于缓解症状、延缓功能衰退,并提升生活质量。鉴于疾病的进行性特点,早期介入尤为重要。物理治疗和职业康复在维持患者平衡和协调能力方面具有关键作用,包括步态训练、平衡练习、助行器使用及水疗等方法^[24]。这些措施在瑞典家系队列研究中被证实可显著降低跌倒风险,并改善SARA评分^[3]。言语治疗有助于缓解构音障碍,提高交流效率;营养支持可预防或纠正因吞咽困难造成的营养不良;心理干预与社会支持则有助于缓解抑郁和焦虑,提高治疗依从性^[16]。

药物治疗主要集中在控制特定症状而非逆转神经退行性病变。针对神经病理性疼痛与感觉异常,可选用加巴喷丁或普瑞巴林,虽能改善部分患者的疼痛评分,但需警惕嗜睡等不良反应^[3];对于直立性低血压,可以使用氟氢可的松或米多君调节血压^[25];抗胆碱酯酶类药物可缓解尿频与膀胱功能障碍。部分针对小脑功能的药物在其他SCA类型中显示出一定效应,例如乙酰-DL-亮氨酸或4-氨基吡啶可能改善运动协调^[26],而在伴有运动神经元受

表1 SCA4与常见鉴别疾病的临床及分子特征对比

疾病名称	遗传模式	核心共济失调特征	特征性伴随症状/体征	关键辅助检查发现	分子/遗传标志
SCA4	AD	缓慢进行性小脑性步态障碍	长度依赖性感觉神经病;自主神经功能障碍(直立性低血压)	电生理:轴索性感觉神经病(SNAP 下降)	<i>ZFH3</i> (GGC) _n 扩展
CANVAS	AR	小脑性共济失调	前庭功能消失(甩头试验阳性);感觉神经元病(神经节病)	影像学:小脑蚓部萎缩;电生理:非长度依赖性神经病	<i>RFC1</i> (AAGGG) _n 扩展
SCA3	AD	步态与肢体共济失调	锥体束征;眼外肌麻痹(凝视诱发眼震);面肌颤搐	影像学:脑桥及小脑萎缩,由于受累系统多,磁共振成像特异性较弱	<i>ATXN3</i> (CAG) _n 扩展
SCA1	AD	早期纯小脑性共济失调	晚期出现锥体束征及吞咽困难;进展速度较SCA4快	影像学:显著的小脑和脑干萎缩	<i>ATXN1</i> (CAG) _n 扩展
MSA-C	散发	迅速进展的共济失调	帕金森样症状;严重的自主神经功能衰竭	影像学:脑桥“十字征”	无已知致病基因;病理可见GCI

注:SCA=脊髓小脑性共济失调;CANVAS=共济失调伴前庭反射消失及神经病综合征;MSA-C=小脑型多系统萎缩;SNAP=感觉神经动作电位;AD=常染色体显性遗传;AR=常染色体隐性遗传;GCI=神经胶质细胞包涵体。

累的病例中,利鲁唑曾在小规模临床试验中显示肌力改善的倾向^[27]。在我国,中医药作为综合治疗的重要组成部分,显示出独特的应用前景。尽管针对SCA4的专项研究尚少,但已有针对其他SCA亚型的临床证据提示,某些中药方剂(如丹参)被认为在减轻氧化应激、保护小脑Purkinje细胞方面具有潜在神经保护作用^[28]。然而,这些药物在SCA4中的应用仍需更多循证研究支持。

随着分子机制的阐明,针对SCA病因的精准治疗进入了理论验证阶段。细胞模型试验显示,自噬增强剂(如雷帕霉素及其衍生物)可改善因聚甘氨酸扩展导致的自噬功能障碍,减少神经元内毒性聚集,这为未来临床试验提供了潜在靶点^[29-30]。基因水平的干预也在探索之中,包括反义寡核苷酸技术用于降低异常重复扩展的表达,以及CRISPR-Cas基因编辑用于直接修饰或清除致病性重复序列^[31-32]。尽管这些策略尚处于早期研究阶段,其安全性与长期效果仍需在大样本、多中心的临床试验中验证,但其在理论和技术可行性上的突破已为SCA4的“治本之路”提供了希望。

5 总结与展望

长读长测序技术的应用使SCA4的致病机制得以明确为*ZFH3*基因外显子区的GGC重复扩展,这一发现不仅解决了长期未解的遗传学难题,还为建立稳定的分子诊断靶点与开展病因性研究奠定了基础。尽管如此,全球病例数量仍稀少,且地域分布严重不均,亚洲尤其是中国的系统性流行病学和家系研究尚处空白,临床管理依然依赖物理康复、言语训练、营养支持及症状控制等多学科支持性策略,尚无可直接逆转病程的治疗手段。针对自噬通路调控、反义寡核苷酸及CRISPR-Cas基因编辑等病因靶向策略,目前的证据主要来自动物或细胞模型,以及其他类型SCA的早期研究,在SCA4中仍停留于理论可行性层面,未来亟须针对该病的专属验证与优化。

针对中国人群的研究缺失是当前该领域亟待弥补的

短板。考虑到中国遗传性共济失调患者基数庞大,且表型复杂,未来应尽快开展针对中国人群的大规模系统性筛查,探讨*ZFH3*基因GGC重复扩展是否为中国共济失调患者(尤其是伴有深感觉障碍或轴索神经病变的病例)的潜在病因之一。同时,建立涵盖东亚人群的分子-临床数据库,对于识别特异性的修饰基因及优化早期干预时机具有重要的战略意义。这不仅能弥补全球流行病学地图的缺失,也将为中国罕见神经遗传病的精准诊疗提供关键证据。在病因治疗方向上,应将已有在其他SCA中显示潜力的自噬调控、重复扩展抑制以及基因编辑技术,纳入SCA4特异性模型与临床研究,探索与现有康复、中医药等手段的综合应用;同时推进长读长测序与AI辅助影像、单细胞转录组等精准诊断技术的广泛应用,提升早期识别率,并优化干预时机。在公共卫生层面,完善遗传咨询体系与心理支持网络,为高风险人群提供科学决策与人文支持。唯有在基础研究、技术创新、临床验证与卫生政策之间形成有力的闭环,才能推动SCA4由单纯延缓症状向改变病程的转变,并为其他罕见神经遗传病提供可借鉴的模式。

参 考 文 献

- [1] DALSKI A, PAULY MG, HANSSEN H, et al. Repeat length in spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4) predicts age at onset and disease severity[J]. *J Neurol*, 2024, 271(9): 6289-6300.
- [2] CHEN ZB, ALVAREZ JEREZ P, ANDERSON C, et al. The *ZFH3* GGC repeat expansion underlying spinocerebellar ataxia type 4 has a common ancestral founder[J]. *Mov Disord*, 2025, 40(2): 363-369.
- [3] PAUCAR M, NILSSON D, ENGVALL M, et al. Spinocerebellar ataxia type 4 is caused by a GGC expansion in the *ZFH3* gene and is associated with prominent dysautonomia and motor neuron signs[J]. *J Intern Med*, 2024, 296(3): 234-248.
- [4] PAUCAR M, NILSSON D, ENGVALL M, et al. Comment to: "SCA4 unravelled after more than 25 years using advanced

- genomic technologies"[J]. *Mov Disord*, 2024, 39(6): 1077.
- [5] FIGUEROA KP, GROSS C, BUENA - ATIENZA E, et al. A GGC-repeat expansion in *ZFH3* encoding polyglycine causes spinocerebellar ataxia type 4 and impairs autophagy[J]. *Nat Genet*, 2024, 56(6): 1080-1089.
- [6] CHEN ZB, GUSTAVSSON EK, MACPHERSON H, et al. Adaptive long-read sequencing reveals GGC repeat expansion in *ZFH3* associated with spinocerebellar ataxia type 4[J]. *Mov Disord*, 2024, 39(3): 486-497.
- [7] WALLENIUS J, KAFANTARI E, JHAVERI E, et al. Exonic trinucleotide repeat expansions in *ZFH3* cause spinocerebellar ataxia type 4: a poly-glycine disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2024, 111(1): 82-95.
- [8] KIM TS, KAWAGUCHI M, SUZUKI M, et al. The *ZFH3* (*ATBF1*) transcription factor induces PDGFRB, which activates ATM in the cytoplasm to protect cerebellar neurons from oxidative stress[J]. *Dis Model Mech*, 2010, 3(11/12): 752-762.
- [9] HELLENBROICH Y, GIERGA K, REUSCHE E, et al. Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4): Initial pathoanatomical study reveals widespread cerebellar and brainstem degeneration[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2006, 113(7): 829-843.
- [10] HELLENBROICH Y, PAWLACK H, RÜB U, et al. Spinocerebellar ataxia type 4. Investigation of 34 candidate genes[J]. *J Neurol*, 2005, 252(12): 1472-1475.
- [11] PÉREZ BACA MDR, JACOBS EZ, VANTOMME L, et al. Haploinsufficiency of *ZFH3*, encoding a key player in neuronal development, causes syndromic intellectual disability[J]. *Am J Hum Genet*, 2024, 111(3): 509-528.
- [12] ROSSI M, STEPHEN CD, DAMÁSIO J, et al. Unravelling the global tapestry of genetic ataxias: epidemiology and genetic testing approaches[J]. *Mov Disord*, 2025, 40(9): 1805-1820.
- [13] ERICHSEN AK, KOHT J, STRAY - PEDERSEN A, et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 6): 1577-1588.
- [14] RUDAKS LI, YEOW D, NG K, et al. An update on the adult-onset hereditary cerebellar ataxias: novel genetic causes and new diagnostic approaches[J]. *Cerebellum*, 2024, 23(5): 2152-2168.
- [15] ERDMANN H, SCHAUB A, LUCAS MC, et al. Repeat-associated ataxias in a German patient cohort analysed by targeted parallel long-read sequencing[J]. *Brain*, 2025: awaf318.
- [16] PUSCHMANN A, DOBLOUG S, WALLENIUS J, et al. Spinocerebellar ataxia type 4[M]//Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
- [17] PELLERIN D, IRUZUBIETA P, XU IRL, et al. Recent advances in the genetics of ataxias: an update on novel autosomal dominant repeat expansions[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2025, 25(1): 16.
- [18] POTASHMAN M, RUDELL K, PAVISIC I, et al. Content validity of the modified functional scale for the assessment and rating of ataxia (f-SARA) instrument in spinocerebellar ataxia[J]. *Cerebellum*, 2024, 23(5): 2012-2027.
- [19] POTASHMAN M, POPOFF E, POWELL L, et al. Psychometric validation of the modified functional scale for the assessment and rating of ataxia (f-SARA) in patients with spinocerebellar ataxia[J]. *Cerebellum*, 2024, 23(5): 2095-2108.
- [20] FLANIGAN K, GARDNER K, ALDERSON K, et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1[J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 59(2): 392-399.
- [21] RAFEHI H, FEARNLEY LG, READ J, et al. A prospective trial comparing programmable targeted long-read sequencing and short-read genome sequencing for genetic diagnosis of cerebellar ataxia[J]. *Genome Res*, 2025, 35(4): 769-785.
- [22] SAFFIE - AWAD P, MOLLER A, DAIDA K, et al. Identification of GGC Repeat Expansions in *ZFH3* among Chilean movement disorder patients[J]. *Mov Disord*, 2025, 40(7): 1433-1441.
- [23] BURT AL, L'ITALIEN G, PERLMAN SL, et al. Spinocerebellar ataxia progression measured with the patient-reported outcome measure of ataxia[J]. *Mov Disord*, 2025, 40(5): 917-927.
- [24] BANDO K, KONDO Y, ARIAKE Y, et al. Long-term effects of annual intensive rehabilitation in patients with hereditary pure cerebellar ataxia: a 7-year follow-up study[J]. *Cerebellum*, 2025, 24(5): 150.
- [25] URBINI N, SICILIANO L, OLIVITO G, et al. Unveiling the role of cerebellar alterations in the autonomic nervous system: a systematic review of autonomic dysfunction in spinocerebellar ataxias[J]. *J Neurol*, 2023, 270(12): 5756-5772.
- [26] SANTENS P, BRUGGEMAN A. Beneficial response to 4-aminopyridine in a case of autosomal recessive spinocerebellar ataxia 23 (SCAR23)[J]. *Neurol Sci*, 2025, 46(6): 2891-2892.
- [27] SUPPIEJ A, CECCATO C, TZEKOV R, et al. Correction: long-term follow-up before and during riluzole treatment in six patients from two families with spinocerebellar ataxia type 7[J]. *Cerebellum*, 2024, 23(6): 2236.
- [28] MOHD HISAM NS, WONG KH. Oxidative stress in spinocerebellar ataxia type 3 and its attenuation by herbal remedies in traditional Chinese medicine: a systematic review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(3): 375.
- [29] WEI CJ, JI TY, XU J, et al. Rapamycin alleviates neurodegeneration in a *Drosophila* model of spinocerebellar ataxia type 51[J]. *J Genet Genomics*, 2025, 52(10): 1259-1267.
- [30] BORBOLLA - JIMÉNEZ FV, GARCÍA - AGUIRRE IA, DEL PRADO - AUDELO ML, et al. Development of a polymeric pharmacological nanocarrier system as a potential therapy for spinocerebellar ataxia type 7[J]. *Cells*, 2023, 12(23): 2735.
- [31] RYBARIKOVA M, REY M, HASANOVIC E, et al. Gene editing for spinocerebellar ataxia type 3 taking advantage of the human *ATXN3L* paralog as replacement gene[J]. *Gene Ther*, 2025, 32(5): 462-474.
- [32] Miclăuș M, Balmus G. CRISPR-Cas9-directed gene therapy for spinocerebellar ataxia type 1[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2024, 35(4): 102377.

责任编辑:龚学民