·病例报告·

ATXN3 基因上CAG序列重复70次的脊髓小脑性共济失调3型1例报告并文献复习

王嵩昱，郭丽萍，蒋巧巧

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.026
【中图分类号】 R749.1 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2025)11-1197-03

脊髓小脑性共济失调（spinocerebellar ataxia，SCA）是最常见的常染色体显性小脑性共济失调（autosomaldominant cerebellar ataxia，ADCA）[1]，患病率为8/10万～12/10万，属于罕见遗传病。根据不同的致病基因，目前已发现超过50种亚型，仍有部分亚型尚未被分类登记。脊髓小脑性共济失调3型（spinocerebellar ataxia type 3，SCA3）也被称之为马查多-约瑟夫疾病（Machado-Joseph disease，MJD），是世界范围内最常见的SCA亚型[1]，同时也是中国SCA患者中最常见的类型，在中国汉族SCA病例中占比约2/3[2]。患者表现为步态不稳、言语含糊、眼球震颤等临床症状。本文报道1例经基因检测确诊为*ATXN3*基因上胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤（CAG）序列重复70次的SCA3病例，并结合相关文献进行总结讨论，现报道如下。

1 病例

患者，男，汉族，62岁，因“咳嗽咳痰4 d，发热乏力1 d”于宁波市第二医院住院治疗。患者言语含糊、口齿欠清，进一步详细问诊后自诉已有行走不稳数月，站立时易倾倒，有多次跌倒、摔伤史，饮水时有呛咳，未就诊，并述家中有多名亲属存在类似情况，症状轻重不一。查体：脉搏115次/min，呼吸18次/min，血压125/74 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa），体温38.4 ℃，浅表淋巴结未及异常肿大，躯干可见散在红色皮疹，部分结痂，巩膜无黄染，胸骨无压痛，颈静脉无怒张，口唇无紫绀，双肺呼吸音粗，未闻及干湿罗音，心前区无隆起，心律齐，未闻及病理性杂音，未闻及心包摩擦音，腹平软，无压痛及反跳痛，肝脾肋下未及，双下肢无水肿。患者步态不稳明显，宽步基，行走时有倾倒倾向，闭目难立征阳性，双下肢肌张力稍高，腱反射活跃，水平眼震，病理征未引出，深浅感觉正常。家族史：父母均因意外已故，回忆父亲生前有站立不稳症状。有1兄，已故，20余岁时即出现与患者类似症状，后需借助轮椅出行；有1妹，50余岁，出现上述类似症状10余年，生活能自理。有1子1孙，均暂未出现相关症状，否认发病亲属中有明确疾病诊断。辅助检查：颅脑核磁共振检查提示老年脑改变，双侧小脑半球欠饱满，脑沟增宽，第四脑室扩大，见图1。

颅脑MRI提示脑部轻度萎缩性病变，缺乏诊断的特异性；请神经内科专科医师会诊，结合患者年龄、症状和家族史，怀疑SCA可能，但缺乏明确诊断的依据。经与患者本人及家属充分沟通并知情同意后，采取基因样本外送第三方基因检测单位（广州金域医学检验中心）行分子遗传检验，结果显示：SCA3型*ATXN3*基因的CAG重复数为70次，属于全突变基因，见图2。结合该患者症状、体征、影像学检查及最终基因检测结果，诊断该患者为SCA3。

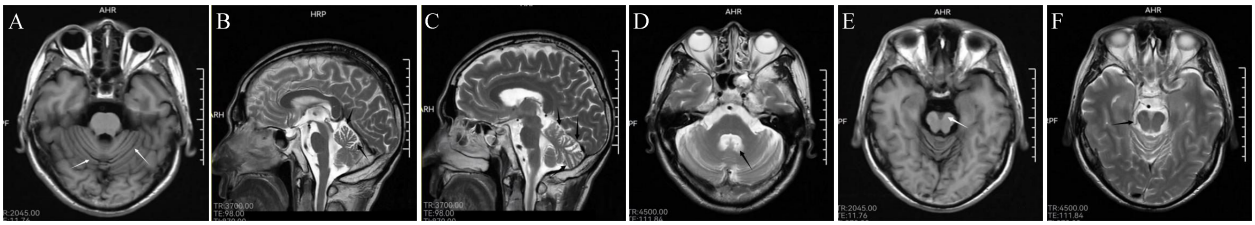
本研究获得宁波市第二医院人体研究伦理委员会批准（PJ-NBEY-KY-2025-142-01），豁免/免除知情同意。

2 讨论

SCA3的发病机制是位于14q32.1的*ATXN3*基因上CAG三联体核苷酸重复扩增，导致该基因所编码ataxin-3蛋白C端的多聚谷氨酰胺（polyglutamine，poly Q）肽链延长[3-4]。突变后异常伸长的ataxin-3蛋白获得神经毒性，在神经细胞的细胞核内大

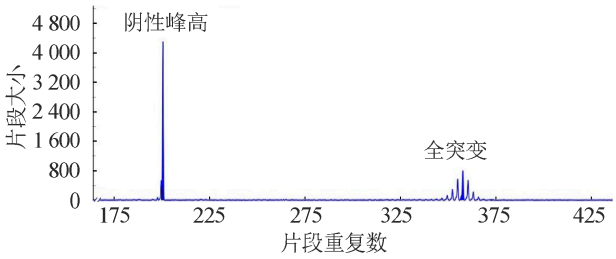
作者单位：315500 宁波，宁波市奉化区江口街道社区卫生服务中心（王嵩昱）；宁波市第二医院（郭丽萍、蒋巧巧）
通信作者：蒋巧巧，Email：592309797@qq.com

Modern Practical Medicine, November 2025, Vol.37, No.11



注：A 为在 T_1WI 序列水平位上可见小脑形态欠饱满，小脑沟壑有所加深（白色箭头所指）；B ～ C 为在 T_2WI 序列矢状位上，小脑的萎缩影像学表现更为明显（黑色箭头所指），矢状旁位（图 C）所见较正中矢状位（图 B）所见小脑脑沟的加深更显著；D 为 T_2WI 序列脑桥水平位第四脑室体积有所扩大（黑色箭头所指）；E 为 T_1WI 序列中脑水平位可见中脑体积缩小，脚间池体积增大；F 为 T_2WI 序列中脑水平位上环池体积轻度增大

图 1　头颅核磁共振检查结果



注：*ATXN3* 基因上 CAG 序列重复数为 70 次，属于全突变基因

图 2　患者基因检测报告

量异常聚集形成包涵体，并通过直接诱导或者神经毒性作用导致神经元的大量丢失和脑萎缩[5]。SCA3 是一种典型的编码 poly Q 的 CAG 核苷酸重复扩增型 SCA（poly Q SCA），该家族中还包括 SCA1、SCA2、SCA6、SCA7、SCA17、SCA17、SCA51 等亚型[6]。CAG 序列重复的次数在受影响子代中有逐代缓慢扩增的趋势[7-8]，重复次数也被认为与患者发病的年龄呈负相关，序列重复次数越多，患者的发病年龄越早，临床症状也更严重，预后更差[7-9]。

SCA3 是一种多系统疾病，病变不仅累及脊髓、小脑，还累及基底节、齿状核、丘脑、额叶、顶叶及边缘叶等神经结构[10-11]，且不同受累部位呈现出不同的萎缩进展程度，因此具有广泛而显著的临床症状。这些症状可以相互组合成不同形式的综合征出现在患者身上，这对本病的初步诊断与鉴别提出了较大挑战。SCA3 突出的临床表现是小脑性的共济失调，患者会出现渐进性站立不稳，行走时双腿分开呈宽步基，易摔倒，肢体运动协调性受损。随着疾病进展，部分患者最终出行需要依赖于助行器或者轮椅。患者也可出现言语含糊、构音障碍、运动迟缓、核上性凝视麻痹、吞咽困难、肌张力障碍、强直及远端肌肉萎缩等症状[6,12-13]，还可合并有痴呆[11-12]。眼电图检查亦可发现眼球震颤和眼球运动障碍等异常[12]，这些症状通常在 30 ～ 60 岁出现，中位发病年龄约 42 岁，病程缓慢进行性加重，发病后估计生存时间 20 ～ 25 年[14]。

基因检测是诊断 SCA3 的“金标准”。在正常人群中，*ATXN3* 基因上 CAG 序列的重复次数在 13 ～ 41 次，在 SCA 人群中，CAG 重复序列＞ 56 次[15]。可能是由于遗传的异质性，SCA3 患者群体 CAG 三核苷酸重复序列统计在不同地区和不同人群中存在差异。

鉴于常染色体显性遗传病的遗传特点，在患者家族中进行完整的家系调查有助于在通过基因检测明确最终诊断前，为患者的初步诊断提供指导方向。然而本例患者难以回忆起近亲 3 代亲属的具体情况，且部分亲属已因意外去世或长久未联系，故未进行家系调查。

头颅颈部 MRI 有助于疾病的诊断，但不具有特异性。可观察到受累部位如小脑、脊髓、脑干的明显萎缩，第四脑室的扩大，小脑沟壑增宽等，其中可用小脑及脑桥的体积变化作为评估 SCA3 疾病进展程度的标志物[6]，但其无法作为 SCA3 的诊断标准。且在症状显现的初期，MRI 检查可未见异常，无法为疾病的早期诊断提供支持。甚至在某些个案报告中，患者尽管病程较长、症状明显，并最终通过基因检测检查确诊为 SCA3，但患者 MRI 中枢神经系统检查未见明显的病变。本例患者中枢神经系统影像学改变也并不显著。

目前尚无药物能对 SCA3 患者进行针对性治疗，临床治疗以对症支持治疗、缓解症状为主。5-HT 1A 受体激动剂有望成为一个治疗 SCA3 的靶点。西酞普兰在转基因小鼠试验中被证实能减少突变体 ataxin-3 蛋白的聚集，抑制突变蛋白的神经毒性，具有神经保护作用，在小鼠出现运动症状前给药更能改善小鼠的神经病变及运动症状[16]，这提示在疾病早期即予以西酞普兰治疗，患者的获益程度可能更高。坦度螺酮在临床应用中发现可以改善 SCA3 患者共

济失调、焦虑、抑郁、厌食等临床症状，但在停药后短期内症状会迅速恶化[17]。贝非拉醇（Befiradol，NLX-112，F-13640）作为一种已在临床试验中验证其安全性的新型药物[18]，在 SCA3 动物模型中表现出优于坦度螺酮的行为学改善[19]。本例患者予以枸橼酸坦度螺酮治疗，并嘱其出院后定期随访。

曲利鲁唑（Troriluzole）是一种小分子谷氨酸调节剂，可减少神经突触中的谷氨酸水平。在一项开展的多中心随机、双盲、双臂、安慰剂对照 III 期临床试验（NCT06529146）中，对包括 SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA8、SCA10 在内的多型 SCA 患者进行了为期 3 年的对照药物试验，曲利鲁唑改善了 SCA 患者的共济失调功能评估量表（f-SARA）评分，有效延缓了 SCA 患者病情的进展，目前已进入新药申请审查阶段。

基因沉默、基因编辑等基因治疗技术被寄予厚望，能从基因层面上治疗 SCA3，延缓疾病进展，改善临床症状，甚至有望治愈，但截止目前仍未有产品正式上市。按摩、理疗、康复训练等对症治疗可以缓解部分患者的症状，高频重复经颅磁刺激据报道可部分改善 SCA3 患者的共济失调症状[20]。

SCA3 明确诊断后建议必要时进行遗传咨询及辅助生殖技术干预，避免新 SCA3 患儿出生是防止本病发生的唯一措施。本例患者有 1 子，32 岁，暂未发病；有 1 孙，4 岁，目前未观察到异常。嘱患者直系亲属加强对自身症状的观察，并建议患者后代同样完善基因检测，必要时进行辅助生殖技术干预以阻断该疾病在子代中的进一步遗传。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] RUANO L, MELO C, SILVA M C, et al. The global epidemiology of hereditary Ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies[J]. Neuroepidemiology, 2014, 42(3): 174-183.

[2] CHEN Z, WANG P Z, WANG C R, et al. Updated frequency analysis of spinocerebellar Ataxia in China[J]. Brain, 2018, 141(4): e22.

[3] MCLOUGHLIN H S, MOORE L R, PAULSON H L. Pathogenesis of SCA3 and implications for other polyglutamine diseases[J]. Neurobiol Dis, 2020, 134: 104635.

[4] TAKIYAMA Y, NISHIZAWA M, TANAKA H, et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q[J]. Nat Genet, 1993, 4(3): 300-304.

[5] FABER J, SCHAPRIAN T, BERKAN K, et al. Regional brain and spinal cord volume loss in spinocerebellar Ataxia type 3[J]. Mov Disord, 2021, 36(10): 2273-2281.

[6] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国遗传性共济失调诊治专家共识 2024[J].中华神经科杂志,2024,57(4): 315-325.

[7] MACIEL P, GASPAR C, DE STEFANO A L, et al. Correlation between CAG repeat length and clinical features in Machado-Joseph disease[J]. Am J Hum Genet, 1995, 57(1): 54.

[8] DURR A, STEVANIN G, CANCEL G, et al. Spinocerebellar Ataxia 3 and Machado-Joseph disease: Clinical, molecular, and neuropathological features[J]. Ann Neurol, 1996, 39(4): 490-499.

[9] MONIN M L, TEZENAS DU MONTCEL S, MARELLI C, et al. Survival and severity in dominant cerebellar ataxias[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2(2): 202-207.

[10] RÜB U, SCHÖLS L, PAULSON H, et al. Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7[J]. Prog Neurobiol, 2013, 104: 38-66.

[11] D'ABREU A, FRANÇA M C Jr, YASUDA C L, et al. Neocortical atrophy in Machado-Joseph disease: A longitudinal neuroimaging study[J]. J Neuroimaging, 2012, 22(3): 285-291.

[12] SCHÖLS L, BAUER P, SCHMIDT T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Clinical features, genetics, and pathogenesis[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(5): 291-304.

[13] SUN Y M, LU C, WU Z Y. Spinocerebellar Ataxia: Relationship between phenotype and genotype-A review[J]. Clin Genet, 2016, 90(4): 305-314.

[14] KLOCKGETHER T. The natural history of degenerative Ataxia: A retrospective study in 466 patients[J]. Brain, 1998, 121(4): 589-600.

[15] 刘钰鹏,田增民.脊髓小脑性共济失调的基因研究进展[J].医学综述,2013,19(15):2722-2725.

[16] ASHRAF N S, DUARTE-SILVA S, SHAW E D, et al. Citalopram reduces aggregation of *ATXN3* in a YAC transgenic mouse model of Machado-Joseph disease[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(5): 3690-3701.

[17] TAKEI A, HAMADA S, HOMMA S, et al. Difference in the effects of tandospirone on Ataxia in various types of spinocerebellar degeneration: An open-label study[J]. Cerebellum, 2010, 9(4): 567-570.

[18] PAILLARD B, DEL FRARI L, BRUNNER V, et al. Method for treating movement disorders with befiradol: U.S. Patent 11,090, 298[P]. 2021-8-17.

[19] PEREIRA-SOUSA J, FERREIRA-LOMBA B, BELLVER-SANCHIS A, et al. Identification of the 5-HT1A serotonin receptor as a novel therapeutic target in a C. elegans model of Machado-Joseph disease[J]. Neurobiol Dis, 2021, 152: 105278.

[20] CHEN X Y, LIU X, LIN W, et al. Transcranial alternating current stimulation for treating spinocerebellar Ataxia type 3: A randomized controlled trial[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(6): 102162.

收稿日期：2025-07-28

（本文编辑：吴迪汉）