

遗传性痉挛性截瘫的综合性认识与治疗现状

杨迪,高正玉,王强,张祎辰,安贝贝,潘晓娜

(青岛大学附属医院康复医学科,山东 青岛 266003)

[摘要] 遗传性痉挛性截瘫(HSP)是一组以缓慢进行性加重的双下肢肌张力增高、无力为主要特点的神经系统单基因遗传病,具有高度的临床和遗传异质性。HSP一般不会影响病人的生存,但其进行性加重的特点会严重影响病人的劳动能力和生活自理能力,并且目前尚无有效的方法预防、终止或逆转该疾病,只能通过药物、物理或手术治疗来缓解病人的症状。随着医学的发展和HSP研究的进一步深入,人们对该病的临床特征、遗传形式和诊断都有了进一步的了解,并且报道了一些新的治疗方法。本文主要就HSP的病理机制、临床表现、遗传学特点、诊断依据及治疗方法等作一综述。

[关键词] 痉挛性截瘫,遗传性;诊断;治疗;综述

[中图分类号] R741 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-5532(2020)04-0500-05

doi: 10.11712/jms.2096-5532.2020.56.045

[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]



[网络出版] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1517.R.20200320.1520.008.html>; 2020-03-23 13:44:14

COMPREHENSIVE UNDERSTANDING AND TREATMENT OF HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA YANG Di, GAO Zhengyu, WANG Qiang, ZHANG Yichen, AN Beibei, PAN Xiaona (Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a group of monogenic hereditary disorders of the nervous system characterized by progressive increase of muscle tension and weakness of both lower limbs, with high clinical and genetic heterogeneity. HSP generally does not affect the life span of patients, but progressive aggravation of HSP may seriously affect patients' working and self-care abilities. At present, there are no effective measures to prevent, terminate or reverse the course of HSP, and only pharmacotherapy, physical therapy, and surgery can be performed to alleviate patients' symptoms. With the development of medical sciences and the in-depth research on HSP, people have had a better understanding of its clinical features, mode of inheritance, and diagnosis, and some new treatment methods have been reported. This article reviews the pathological mechanism, clinical manifestation, genetic features, diagnostic basis, and treatment of HSP.

[KEY WORDS] spastic paraplegia, hereditary; diagnosis; therapy; review

遗传性痉挛性截瘫(HSP)由 SEELIGMULLER 于 1876 年首先报道,而后 STRÜMPPELL 和 LORRAIN 作了详细论述,故 HSP 又称为 STRÜMPPELL-LORRAIN 病^[1]。HSP 是一组以缓慢进行性加重的双下肢肌张力增高、无力为主要特点的神经系统单基因遗传病,具有高度的临床和遗传异质性。HSP 的流行病学研究较少,目前发现其患病率受地域和诊断水平等影响,平均患病率为(1.27~12.10)/10 万^[2]。由于 HSP 患病率低,临床病例少见,故对该疾病治疗的相关研究较少。HSP 虽一般不会影响病人的生存,但其进行性加重的特点会严重影响病人的劳动能力和生活自理能力,并且目前尚无治愈方法。近几年,随着医学的发展和 HSP 研究的进一步深入,人们对其临床特征、遗传形式和诊断都有了进一步的了解,并且报道了一些新的治疗方法。本文将从 HSP 的病理机制、临床表现、遗传学特点、诊断依据及治疗方法等方面作一综述。

1 HSP 病理机制

HSP 主要病理改变为双侧皮质脊髓束的轴索变性和脱髓鞘,以胸髓为重,其次为脊髓小脑束、薄束,脊髓前角、基底核、小脑、脑干、视神经也可受累^[3-5]。尽管 HSP 具有广泛的遗传和表型异质性,但在 HSP 发病中已经明确了几个普遍认可的主要原因:①膜转运功能或内质网形态异常;②轴浆运输异常;③髓鞘形成异常;④线粒体蛋白质异常;⑤脂质代谢紊乱^[4]。微管动力学、轴突转运和线粒体功能的改变被认为是导致 HSP 远端神经退行性变的机制^[6-7]。虽然 HSP 被认为是一种上运动神经元病变,但有研究表明,HSP 病人运动和感觉神经束在中枢和周围神经系统中的病变更为广泛^[8]。电生理异常的分布模式与不同的 HSP 基因型相关,可以反映不同的潜在病理机制^[8]。

2 HSP 临床表现

HSP 是一类具有显著临床异质性的神经退行性疾病,主要临床表现为缓慢进展的双下肢肌无力和痉挛所致的步态异常或步行障碍^[4,9],通常伴有肢体肌张力增高、神经反射

[收稿日期] 2019-06-08; **[修订日期]** 2020-02-18

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81802248)

[第一作者] 杨迪(1993-),女,硕士研究生。

[通信作者] 高正玉(1979-),男,博士,副主任医师。E-mail:

0532gzheng@163.com。

亢进、病理征阳性等锥体束受累的特征。根据是否伴有其他特殊临床症状,HSP可分为单纯型和复杂型。单纯型除上述典型临床表现外,部分病人可合并膀胱括约肌功能障碍(尿频、尿急)、深感觉异常(踝关节位置觉和振动觉减退或消失)、弓形足等^[10]。复杂型除此之外还可以出现智力下降、共济失调、周围神经病变、耳聋、白内障或肌肉萎缩等症状^[5,11]。基于痉挛症状出现的时间,可将HSP分为I型(痉挛出现时间较早,一般在35岁之前)和II型(痉挛出现在35岁之后)^[4]。HSP症状出现的年龄、进展速度和残疾程度在不同基因型病人之间以及有相同突变的家族中的所有病人之间通常都是不同的^[12]。从刚出生的婴儿到老年都有发病的可能,有研究表明男性病人多于女性病人^[13]。早发病的HSP病人通常病情相对稳定,数年甚至数十年病情都不会发生显著恶化,这部分病人通常与脑瘫导致的双下肢痉挛性瘫痪相似^[14];而发病较晚的病人通常在几年较短的时间内病情缓慢加重。HSP病人区别于其他病因痉挛性截瘫的临床特点是痉挛造成步态异常而不是简单的截瘫,并且痉挛程度和肌肉无力之间存在显著的不一致^[15]。有研究发现,在天气寒冷、劳累和夜间时,HSP病人的下肢痉挛会加重^[16]。

3 HSP遗传学特点

按照遗传方式HSP可分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X连锁隐性遗传和线粒体母系遗传,其中常染色体隐性遗传模式是HSP病人最常见的遗传方式^[6,17-18]。常染色体显性遗传形式较常染色体隐性遗传形式少,但单纯型HSP在常染色体显性遗传家庭中占绝大部分。文献中只描述了5种X连锁隐性遗传基因型^[19]。线粒体母系遗传是极为罕见的,并且几乎所有此类病人的临床表现都属于HSP复杂型,有多种迹象都提示此类病人存在潜在的线粒体谱紊乱^[17,19]。在HSP病人中,大部分都有阳性家族史,也有一部分为散发病例。迄今,HSP已发现有79个致病基因位点^[20]。在已发现的HSP致病基因中,最常见的突变基因是SPG4的致病基因SPAST,其次是SPG3A的致病基因ATL1,再次是SPG31的致病基因REEP1。

SPG4的致病基因SPAST是最常见的常染色体显性遗传HSP的致病基因,可跨动物物种存在,其功能与其调节微管动力学和内质网应激反应网络有关^[21-22]。SPAST编码蛋白SPASTIN,是一种参与细胞膜运输、细胞内运动、细胞器生成、蛋白质水解、蛋白质折叠和内质网裂变的ATP酶微管切断蛋白^[23-24]。有研究发现,在果蝇和斑马鱼模型中降低SPASTIN蛋白的表达会导致轴突发育紊乱和神经突触功能异常^[25]。大多数SPG4 HSP病人起病时间差异较大,表现为成年或幼年性单纯痉挛性截瘫,伴有尿路括约肌障碍、弓形足和轻度痉挛性构音障碍。此类病人可伴有非典型的复杂表现,包括眼球和头部震颤,晚期开始出现认知功能下降伴有执行功能障碍以及智力发育迟滞、抑郁、精神病和行为异常等。SPG4 HSP病人几乎不伴有周围神经病变,因此可与SPG31、SPG3A、SPG10等病人鉴别。有部分SPG4病人

神经影像学检查可见全皮质萎缩、胼胝体变薄、轻微白质改变和轻度脊髓萎缩等表现^[23-24]。

SPG3A HSP是一种常染色体显性遗传单纯型HSP,由ATL1基因杂合子突变引起。ATL1基因编码ATLASIN,一种参与管状内质网形成和轴突延长的与动力相关的G蛋白偶联型激动蛋白。SPG3A HSP病人典型临床表现为10岁之前早期出现的痉挛性截瘫伴弓形足和括约肌紊乱,可伴有脊柱侧凸、轻度智力发育迟滞和视神经萎缩。神经影像学检查一般无明显异常,但也有胼胝体变薄的报道^[11]。并且SPG3A HSP存在迟发病例,发病在60岁之后^[26]。SPG3A可能是由于内质网失去其复杂的结构形态,引起上运动神经元出现内质网功能的异常,从而导致其无法支持皮质脊髓束中的轴突生长与修复所致^[3]。

SPG31是由REEP1基因的杂合子突变引起的一种常染色体显性遗传单纯型HSP。REEP1基因编码受体表达增强蛋白-1,参与脊髓和大脑运动神经元的线粒体和内质网蛋白加工和转运。SPG31病人从儿童期到成年期都有可能发病,也可能导致吞咽困难、弓形足和远端肌肉萎缩^[27]。

SPG5是HSP病人中极少的亚型,是由编码胆固醇-7 α -羟化酶的CYP7B1基因的双基因突变导致的常染色体隐性遗传HSP。胆固醇-7 α -羟化酶参与原代胆汁酸生物合成的微粒体酸性途径^[4]。虽然目前绝大多数SPG5病例都属于儿童或成人起病缓慢进展的纯HSP模式,但偶有复杂的表型被发现,其可引起小脑性共济失调、痉挛性共济失调、弓形足、视神经萎缩等;神经影像学检查只能偶尔观察到细微的白质变化和小脑、脊髓萎缩^[28]。氧甾醇会损害人体皮质神经元的代谢活性和生存能力。SPG5病人皮质神经元中的氧甾醇浓度升高,表明高水平的氧甾醇可能是SPG5的关键致病因素^[29]。

4 HSP诊断依据

HSP的初步诊断主要依靠典型临床症状、阳性家族史,根据病人的起病年龄、首发症状、病情进展等,结合完整和规范的神经系统查体。临床诊断通常参照HARDING^[1]的诊断标准:①临床表现主要是双下肢无力、肌张力增高等上运动神经元受累症状,逐渐出现步态异常,进行性发展为双下肢痉挛性截瘫,部分病人可伴有尿频、尿急、认知障碍、癫痫发作、视力下降、锥体外系症状等;②神经系统检查主要为锥体束征,下肢较明显;③脑和脊髓CT或MRI检查多正常,但有部分病人可出现脊髓和(或)小脑萎缩,还可伴有胼胝体萎缩;④多有家族史,符合常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X连锁隐性遗传或线粒体母系遗传,偶有散发病例;⑤排除其他疾病所致的痉挛性截瘫,如脑瘫、多发性硬化症、肾上腺脑白质营养不良、运动神经元病等。

然而,HSP的确诊必须依靠基因检测。传统的基因测序方法主要为Sanger测序,它属于第一代DNA测序技术。其基本原理是,在反应体系中加入一定比例带有放射性核素标记的某种2',3'-双脱氧核苷酸(ddNTP),通过凝胶电泳和

放射自显影,可以根据电泳带的位置确定待测分子的 DNA 序列^[30-31]。受试基因的选择取决于在家族中观察到的表型(单纯/复杂型)、首发症状出现时的年龄和遗传方式。例如,在单纯型常染色体显性遗传 HSP 病人中,SPAST 的分子检测优先考虑发病年龄大于 10 岁的病人,而 ATL1 首先考虑在发病年龄小于 10 岁的病人中进行分析。如果这些基因的分析是阴性的,那么需要更进一步筛选 REEP1、KIF5A、NIPAI 等基因^[19]。由于 Sanger 测序不支持检测杂合子微重排改变基因,从而建立了一种测量每个外显子数量的方法,例如多重连接依赖探针扩增(MLPA)和定量 PCR,建议与 Sanger 法同时进行测序^[19]。

近几年,新技术如微阵列和二代测序(NGS)分别检测全基因组中存在的拷贝数变异和小变异,彻底改变了用于基因鉴定的策略,能够对小家族和零星病例进行分析。NGS 技术通常用于研究或诊断目的的全外显子测序(即对一个基因组的所有编码区域进行测序)和选定基因(基因板)的测序^[19]。NGS 的引入改变了 HSP 分子检测的策略,大大降低了 DNA 测序的成本,允许快速高效地在一个实验中对数百万甚至几十亿个碱基进行分析,提供了同时分析所有基因的可能性,已成为倾向于完全取代 Sanger 测序的实验室诊断方法^[32-33]。

仅仅依靠临床表现和阳性家族史不足以确诊 HSP。虽然基因检测是诊断 HSP 的金标准,但由于 HSP 的显著异质性并且很多亚型仍未被检测出,所以基因检测对于明确诊断也不总是可行的。详细的步态分析可帮助我们鉴别诊断,更重要的是有助于决定合适的治疗方案。仪器式三维临床步态分析通过实时摄像、计算以及分析骨盆、髋关节、膝关节、踝关节、前足 5 个关节的矢状面、水平面和冠状面 3 个维度,从运动学、时间与空间角度,为鉴别诊断 HSP 与脑瘫等其他原因引起的痉挛性截瘫,指导确定 HSP 病人康复治疗方,提供了新的思路与方法^[34]。HSP 病人主要通过增加脊柱运动来代偿下肢步行的运动改变,而其他原因引起的痉挛性截瘫主要通过加大上肢摆动来代偿^[35]。步态分析显示,与健康正常同龄儿童相比,HSP 病儿的步频较低、步速较慢、步幅较短,双腿支撑时间增加,平均骨盆倾斜角较高,首次触地和摆动相髋关节屈曲较大,支撑相髋关节伸展较低,首次触地时膝关节屈曲增加,膝关节屈曲范围减小^[36-37]。HSP 与脑瘫的临床步态十分相似,都存在首次触地时代偿性增加屈膝、支撑相中期伴随膝过伸,但 HSP 在支撑相髋、膝过伸,踝跖屈时间较脑瘫长,足触地、支撑相与摆动相交替时躯干摆动角度较脑瘫变化大^[38]。

5 HSP 治疗方法

HSP 一般不会影响病人的生存^[39],但其进行性加重的特点会严重影响病人的劳动能力和生活自理能力,然而目前尚无有效的方法预防、终止或逆转该病^[4],只能通过药物治疗、物理治疗或手术治疗来缓解病人症状。

巴氯芬、替扎尼定和丹曲林是临床常用上运动神经元损

伤后肢体痉挛的口服解痉药物,价格便宜,病人易接受,但治疗效果因人而异,临床上发现有部分病人服用最小剂量上述药物就出现严重肌无力、嗜睡等不良反应,还有一部分病人肌张力改良 Ashworth 分级可达 3 级甚至僵直状态,给予最大剂量、多种药物联合治疗后解痉效果仍然不明显。有研究表明,达伐吡啉可能通过阻断电压门控 K⁺ 通道导致长时间除极作用对髓鞘形成异常的 HSP 表型有治疗作用^[40]。有研究发现,在果蝇 SPG4 模型中,长春胺可通过调节微管动力学改善痉挛症状,为治疗 HSP 痉挛和相关疾病提供了潜在药物^[41]。由于 SPG5 致病机制与羟固醇的积累有关,因此降脂药物通过降低 27-羟胆固醇可在一定程度上改善此类病人的临床症状^[29]。

随着医学研究的进步与发展,近几年体内置入巴氯芬泵^[42-43]和靶肌肉注射 A 型肉毒毒素^[44]治疗方法在很大程度上为缓解肌张力提供了新思路与有效方法,但巴氯芬泵在国内暂无报道。A 型肉毒毒素注射治疗已被证明可针对性缓解靶肌肉痉挛,缓解疼痛,改善病人步行速度,但病人步行速度达不到正常人最大速度,并且该方法对功能性运动改善效果不明确^[45]。若保守治疗效果不佳,可考虑行选择性腰骶段脊神经后根部分切断术(SPR),通过电刺激确定责任神经根后,选择性切断肌梭传入的 Ia 类纤维,阻断脊髓反射中的 γ -环路,降低过强的肌张力,从而解除肢体痉挛^[46]。长期痉挛造成的足部固定畸形严重影响病人的正常步行、生活质量和美观,跟腱延长术和肌腱转移术可纠正病人马蹄内翻足、弓形足畸形^[47-48]。干细胞移植一直是神经系统各个系统疾病治疗探索的热点^[49],在 HSP 也不例外,国内已有报道脐带间充质干细胞移植治疗 HSP 短期疗效明显,可以改善病人的临床症状,延缓病情的进展^[50]。

康复治疗有助于 HSP 病人运动功能的恢复。ZHANG 等^[51]研究发现,水疗治疗后 HSP 病人的步速和步幅显著提高,但这可能主要是通过髋关节内旋的补偿策略实现的,而不是改善步态动力学的效果。机器人辅助步态训练可能改善单纯型 HSP 病人的平衡、行走能力和生活质量,并且治疗效果至少可以保持 2 个月^[52]。

重复经颅磁刺激(rTMS)是近几年神经系统疾病康复治疗的研究热点,已有研究表明,rTMS 在脑卒中、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化等疾病中对改善病人无力、痉挛和步态障碍有积极作用^[53]。rTMS 可通过一系列的重复磁脉冲使靶神经元除极,引起受刺激皮质区的神经活动性和兴奋性改变,诱导对应的特异性皮质区域的可塑性;高频(>5 Hz)的磁脉冲产生兴奋作用,而低频(<1 Hz)产生抑制作用^[54]。最近研究表明,高频 rTMS 刺激双下肢肌肉初级运动区可改善 HSP 病人的步行、肌肉力量,并缓解痉挛,同时发现位于对应皮质位置较为浅表的下肢近端肌肉对 rTMS 治疗效果反应更好^[55]。

6 结语

HSP 虽然发病率较低,一般不会危及病人生命,但由于

严重影响病人的生活质量和社会活动,大大降低了病人的劳动能力,给个人、家庭和社会带来巨大的经济负担。因此,全面地了解认识 HSP 是非常必要的,有助于早期识别此类病人,并根据病人临床评估和基因分析,采取针对性的治疗方法,改善病人的功能状态。但目前仍没有安全有效的方法来预防、治愈 HSP 和逆转 HSP 病程,期待随着医学的发展与进步早日攻克这一医学难题。

[参考文献]

- [1] HARDING A E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias[J]. *Lancet*, 1983,1(8334):1151-1155.
- [2] RACIS L, TESSA A, DI FABIO R, et al. The high prevalence of hereditary spastic paraplegia in Sardinia, insular Italy [J]. *Journal of Neurology*, 2014,261(1):52-59.
- [3] 林鹏飞,龚瑶琴,焉传祝. 遗传性痉挛性截瘫的分子遗传学研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2015,48(11):1030-1038.
- [4] DE SOUZA P V, DE REZENDE PINTO W B, DE REZENDE BATISTELLA G N, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks[J]. *Cerebellum (London, England)*, 2017,16(2):525-551.
- [5] BLACKSTONE C. Cellular pathways of hereditary spastic paraplegia[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2012,35(1):25-47.
- [6] SALINAS S, PROUKAKIS C, CROSBY A, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms[J]. *Lancet Neurology*, 2008,7(12):1127-1138.
- [7] HEDERA P, DIMAURO S, BONILLA E, et al. Mitochondrial analysis in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia[J]. *Neurology*, 2000,55(10):1591-1592.
- [8] KARLE K N, SCHÜLE R, KLEBE S, et al. Electrophysiological characterisation of motor and sensory tracts in patients with hereditary spastic paraplegia (HSP)[J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2013,8:158.
- [9] NOVARINO G, FENSTERMAKER A G, ZAKI M S, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders[J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2014,343(6170):506-511.
- [10] 赵国华,唐北沙,罗巍,等. 遗传性痉挛性截瘫的临床和遗传特点[J]. *临床神经病学杂志*, 2003,16(1):31-33.
- [11] LO GIUDICE T, LOMBARDI F, SANTORELLI F M, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms[J]. *Experimental Neurology*, 2014,261:518-539.
- [12] FINK J K. Advances in the hereditary spastic paraplegias[J]. *Experimental Neurology*, 2003,184(Suppl 1):S106-S110.
- [13] 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.
- [14] FINK J K. Hereditary spastic paraplegia: clinical principles and genetic advances[J]. *Seminars in Neurology*, 2014,34(3):293-305.
- [15] BRASCHINSKY M, PARTS K, MAAMĀGI H, et al. Functional assessment of lower extremities in hereditary spastic paraplegia[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2009,90(11):1887-1890.
- [16] FINK J K. Hereditary spastic paraplegia[J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2006,6(1):65-76.
- [17] FINSTERER J, LÖSCHER W, QUASTHOFF S, et al. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2012,318(1/2):1-18.
- [18] COUTINHO P, BARROS J, ZEMMOURI R, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis of 106 patients in 46 families[J]. *Archives of Neurology*, 1999,56(8):943-949.
- [19] KLEBE S, STEVANIN G, DEPIENNE C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting[J]. *Revue Neurologique*, 2015,171(6/7):505-530.
- [20] PARODI L, COARELLI G, STEVANIN G, et al. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2018,31(4):462-471.
- [21] MANNAN A U, BOEHM J, SAUTER S M, et al. Spastin, the most commonly mutated protein in hereditary spastic paraplegia interacts with Reticulon 1 an endoplasmic reticulum protein[J]. *Neurogenetics*, 2006,7(2):93-103.
- [22] HU J J, SHIBATA Y, ZHU P P, et al. A class of dynamin-like GTPases involved in the generation of the tubular ER network[J]. *Cell*, 2009,138(3):549-561.
- [23] FINK J K. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms[J]. *Acta Neuropathologica*, 2013,126(3):307-328.
- [24] SOLOWSKA J M, BAAS P W. Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease[J]. *Brain: a Journal of Neurology*, 2015,138(Pt 9):2471-2484.
- [25] JULIEN C, LISSOUBA A, MADABATTULA S, et al. Conserved pharmacological rescue of hereditary spastic paraplegia-related phenotypes across model organisms[J]. *Human Molecular Genetics*, 2016,25(6):1088-1099.
- [26] ORLACCHIO A, MONTIERI P, BABALINI C, et al. Late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum caused by a new SPG3A mutation[J]. *Journal of Neurology*, 2011,258(7):1361-1363.
- [27] HEWAMADDUMA C, MCDERMOTT C, KIRBY J, et al. New pedigrees and novel mutation expand the phenotype of REEP1-associated hereditary spastic paraplegia (HSP) [J]. *Neurogenetics*, 2009,10(2):105-110.
- [28] ARNOLDI A, CRIMELLA C, TENDERINI E, et al. Clinical phenotype variability in patients with hereditary spastic paraplegia type 5 associated with CYP7B1 mutations[J]. *Clinical Genetics*, 2012,81(2):150-157.

- [29] SCHÖLS L, RATTAY T W, MARTUS P, et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial[J]. *Brain: a Journal of Neurology*, 2017,140(12):3112-3127.
- [30] 刘朋虎,林冬梅,林占熺,等. DNA 测序技术及其应用研究进展[J]. *福建农业学报*, 2012,27(10):1130-1133.
- [31] 乌日拉嘎,徐海燕,冯淑贞,等. 测序技术的研究进展及三代测序的应用[J]. *中国乳品工业*, 2016,44(4):33-37.
- [32] DUFKE C, SCHLIPF N, SCHÜLE R, et al. A high-throughput resequencing microarray for autosomal dominant spastic paraplegia genes[J]. *Neurogenetics*, 2012,13(3):215-227.
- [33] KUMAR K R, BLAIR N F, VANDEBONA H, et al. Targeted next generation sequencing in SPAST-negative hereditary spastic paraplegia[J]. *Journal of Neurology*, 2013,260(10):2516-2522.
- [34] OUNPUU S. The importance of understanding gait features in hereditary spastic paraplegia: accomplishments and next steps [J]. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2016,58(8):790-791.
- [35] BONNEFOY-MAZURE A, TURCOT K, KAELIN A, et al. Full body gait analysis may improve diagnostic discrimination between hereditary spastic paraplegia and spastic diplegia: a preliminary study[J]. *Research in Developmental Disabilities*, 2013,34(1):495-504.
- [36] PULIDO-VALDEOLIVAS I, GÓMEZ-ANDRÉS D, MARTÍN-GONZALO J A, et al. Gait phenotypes in paediatric hereditary spastic paraplegia revealed by dynamic time warping analysis and random forests [J]. *PLoS One*, 2018,13(3):e0192345.
- [37] ADAIR B, RODDA J, MCGINLEY J L, et al. Kinematic gait deficits at the trunk and pelvis: characteristic features in children with hereditary spastic paraplegia [J]. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2016,58(8):829-835.
- [38] WOLF S I, BRAATZ F, METAXIOTIS D, et al. Gait analysis may help to distinguish hereditary spastic paraplegia from cerebral palsy[J]. *Gait & Posture*, 2011,33(4):556-561.
- [39] SCHULE R, SCHOLS L. Genetics of hereditary spastic paraplegias[J]. *Seminars in Neurology*, 2011,31(5):484-493.
- [40] BÉREAU M, ANHEIM M, CHANSON J B, et al. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study[J]. *Journal of Neurology*, 2015,262(5):1285-1288.
- [41] ORSO G, MARTINUZZI A, ROSSETTO M G, et al. Disease-related phenotypes in a *Drosophila* model of hereditary spastic paraplegia are ameliorated by treatment with vinblastine[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005,115(11):3026-3034.
- [42] DAN B, BOUILLOT E, BENGOTXEA A, et al. Effect of intrathecal baclofen on gait control in human hereditary spastic paraparesis[J]. *Neuroscience Letters*, 2000,280(3):175-178.
- [43] HEETLA H W, HALBERTSMA J P, DEKKER R, et al. Improved gait performance in a patient with hereditary spastic paraplegia after a continuous intrathecal baclofen test infusion and subsequent pump implantation; a case report[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2015,96(6):1166-1169.
- [44] PAURI F, BOFFA L, CASSETTA E, et al. Botulinum toxin type-a treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2000,181(1/2):89-97.
- [45] SERVELHERE K R, FABER I, MARTINEZ A, et al. Botulinum toxin for hereditary spastic paraplegia: effects on motor and non-motor manifestations[J]. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2018,76(3):183-188.
- [46] 于炎冰,张黎,徐晓利,等. 改良选择性腰骶段脊神经后根部分切断术治疗痉挛性截瘫的初步疗效报告[J]. *中华神经外科杂志*, 2009,25(7):601-603.
- [47] ROTHSCCHILD H, SHOJI H, MCCORMICK D. Heel deformity in hereditary spastic paraplegia[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1981(160):48-51.
- [48] 栗灵,王承武,范源. 遗传性痉挛性截瘫[J]. *中华骨科杂志*, 1997,17(12):50-51.
- [49] LIANG J, ZHANG H, HUA B, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in treatment of multiple sclerosis[J]. *Multiple Sclerosis*, 2009,15(5):644-646.
- [50] 刘刚强,靖明,孟阳,等. 脐带间充质干细胞移植治疗遗传性痉挛性截瘫 2 例[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2013,22(6):544-546.
- [51] ZHANG Y X, ROXBURGH R, HUANG L, et al. The effect of hydrotherapy treatment on gait characteristics of hereditary spastic paraparesis patients[J]. *Gait & Posture*, 2014,39(4):1074-1079.
- [52] BERTOLUCCI F, DI MARTINO S, ORSUCCI D, et al. Robotic gait training improves motor skills and quality of Life in hereditary spastic paraplegia[J]. *NeuroRehabilitation*, 2015,36(1):93-99.
- [53] CHA H G, KIM M K. Effects of strengthening exercise integrated repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery in subacute stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *Technology and Health Care*, 2017,25(3):521-529.
- [54] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2020,131(2):474-528.
- [55] ANTCZAK J, PERA J, DABROŚ M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in hereditary spastic paraplegia[J]. *Neural Plasticity*, 2019,2019:7638675.