

# 遗传性痉挛性截瘫临床诊疗的研究进展

刘颖, 陈术玲, 余任艺, 江伟\*

重庆医科大学附属儿童医院康复科, 儿童发育障碍教育部重点实验室, 国家儿童健康与障碍临床研究中心, 中国儿童发育与危重障碍国际科技合作基地, 重庆市儿科重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年8月26日; 录用日期: 2022年9月21日; 发布日期: 2022年9月27日

## 摘要

遗传性痉挛性截瘫是一组累及皮质脊髓束的神经退行性疾病, 具有高度临床及基因异质性, 主要临床表现为双下肢痉挛及相关运动障碍, 可合并周围神经障碍, 智力语言障碍及癫痫等神经功能障碍表现。其发病机制复杂, 遗传方式多样, 早期诊断困难, 目前无特效治疗方案且系慢性退行性病程, 常合并骨关节、消化道等功能障碍, 治疗效果不佳。本文主要对HSP临床诊断及鉴别诊断、分型和治疗进展进行阐述, 以利于该病的早期诊断及规范长期、多学科诊疗管理。

## 关键词

痉挛性截瘫, 遗传性, 基因诊断, 治疗

# Advances in the Clinical Diagnosis and Treatment of Hereditary Spastic Paraplegia

Ying Liu, Shuling Chen, Renyi She, Wei Jiang\*

Department of Children Rehabilitation, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Aug. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Sep. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Sep. 27<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** Hereditary spastic paraplegia is a group of neurodegenerative diseases involving the corticospinal tract, with a high degree of clinical and genetic heterogeneity. The main clinical ma-

\*通讯作者 Email: 18745297@qq.com

nifestations are spasticity of both lower extremities and movement disorders, which may be combined with peripheral nerve dysfunction, intellectual and language impairment and other neurological dysfunctions. Its pathogenesis is complicated and genetic patterns are diverse, thus early diagnosis is difficult. The specific therapeutic regimen is deficient and the therapeutic effect is dissatisfied, moreover due to that the disease is chronic degenerative course, and often combined with bone joints, digestive tract and other functional disorders. This article mainly expounds on the clinical diagnosis, differential diagnosis, classification and treatment progress of HSP to facilitate the early diagnosis of the disease and standardize long-term, multidisciplinary diagnosis and treatment management.

## Keywords

Spastic Paraplegia, Hereditary, Genetic Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)是一组累及皮质脊髓束的神经退行性疾病,以双下肢痉挛及运动障碍为主要特征,其发病机制复杂,包括胞内运输障碍、脂质和核苷酸代谢障碍、突触形成和发育障碍、轴突运输障碍、线粒体功能障碍和髓鞘维护等[1]。临床上将 HSP 分为“单纯型”和“复杂型”,单纯型的临床表现只有痉挛性截瘫或不伴膀胱受累,复杂型除此之外还存在其他神经功能障碍(语言认知障碍、癫痫、周围神经病等) [2]。目前随着分子生物诊断学的飞速进步, HSP 的分类越来越依赖遗传学检查结果,现在通用基于遗传模式和致病基因的编码分类(AD-HSP、AR-HSP、XL-HSP、Mt-HSP, SPG1-82 型)。其中 AD-HSP 占比 70%~80%,线粒体遗传只包括一个基因位点 MT-ATP6,临床极为罕见[3]。HSP 属于罕见的神经遗传病,总患病率为 1~10/100,000 [4],发病年龄差异较大,涵盖新生儿到老年人。本病为儿童期运动障碍的常见遗传病。

## 2. 临床特征及鉴别诊断

HSP 的诊断主要根据临床症状、病情进展及有无阳性家族史,并排除其他疾病,其确诊的关键是鉴别诊断,诊断的金标准是基因检测。临床主要表现为非损伤性病因的隐匿性起病的双下肢肌张力增高,活动障碍,姿势异常(可以一侧肢体为主),可伴神经源性膀胱功能障碍及其他神经功能障碍(智力发育障碍、痴呆、癫痫、共济失调、锥体外系症状、周围神经病、肌萎缩、视听力障碍、骨骼异常或畸形、构音障碍、脑部 MRI 异常等) [5] [6]。查体符合上运动神经元损伤体征,可见高足弓、尖足。辅助检测包括影像学、神经电生理、代谢检查、感染免疫检查等除外其他疾病。

HSP 是以双下肢痉挛及运动障碍为核心表现的神经退行病,易与其他锥体束受累病和部分神经发育障碍病混淆。主要鉴别诊断: 1) 获得性脑脊髓损伤或结构性病,如: 缺氧缺血性脑损伤,脑梗塞,中枢性脱髓鞘病、免疫性脑炎、热带痉挛性截瘫、艾滋病、中毒性脑病、Chiari 畸形,颅内肿瘤、脊髓外伤、脊髓血管异常、脊髓栓系等。2) 其他神经退行性病,如: 肌萎缩侧索硬化、脊髓小脑性共济失调等。3) 其他遗传代谢病,如: 异染性脑白质营养不良、Krabbe 病、亚历山大病、线粒体病、甲基丙二酸血症、苯丙酮尿症、肝豆状核变性、脑铁沉积症、遗传性肌张力障碍。4) 周围性损伤,如僵人综合征、先天性

肌强直等[7]。

### 3. 分子遗传检测

HSP 依照遗传方式可分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁遗传和线粒体遗传。目前基因检测手段可采用二代测序基因 Panel、全外显子测序 WES 检查 + MLPA + 动态突变。基因检测阴性的临床高度疑诊患者可行全基因组测序(WGS) + RNA 测序, 以助诊断与鉴别诊断。HSP 基因位点被命名为 SPG (SPastic paraple Gia), 并按被发现的顺序编号为 SPG1、SPG2 和 SPG3 等, 截止 2022 年发现的基因数量超过 80 个, 且将持续增加[8] [9] (表 1)。

**Table 1.** HSP subtypes, genomic location, phenotype and mode of inheritance

**表 1.** HSP 亚型、基因组位置、表型及遗传方式

分型	基因组位置	基因	表型	遗传模式
SPG1	Xq28	L1CAM	复杂型	XL
SPG2	Xq22.2	PLP1	复杂型	XL
SPG3A	14q22.1	ATL1	单纯型	AD
SPG4	2p22.3	SPAST	单纯型	AD
SPG5A	8q12.3	CYP7B1	单纯型	AR
SPG6	15q11.2	NIPA1	单纯型	AD
SPG7	16q24	SPG7	单纯型\复杂型	AR\AD
SPG8	8q24.13	KIAA0196	单纯型	AD
SPG9	10q23.3-q24.1	SPG9	复杂型	AD
SPG10	12q13.3	KIF5A	单纯型	AD
SPG11	15q21.1	SPG11	复杂型	AR
SPG12	19q13.32	RTN2	单纯型	AD
SPG13	2q33.1	HSPD1	单纯型	AD
SPG14	3q27-q28	SPG14	复杂型	AR
SPG15	14q24.1	ZFYVE26	复杂型	AR
SPG16	Xq11.2	SPG16	复杂型	XL
SPG17	11q12.3	BSCL2	复杂型	AD
SPG18	8p1123	ERLIN2	复杂型	AR
SPG19	9q	-	单纯型	AD
SPG20	13q13.3	SPG20	复杂型	AR
SPG21	15q22.31	ACP33	复杂型	AR
SPG23	1q32.1	DSTYK	复杂型	AR
SPG24	13q14	SPG24	单纯型	AR
SPG25	6q23-q24.1	SPG25	复杂型	AR
SPG26	12p11.1-q14	B4GALNT1	复杂型	AR
SPG27	10q22.1-q24.1	-	复杂型	AR
SPG28	14q22.1	DDHD1	单纯型	AR
SPG29	1p31.1-p21.1	-	复杂型	AD
SPG30	2q37.3	KIF1A	单纯型	AR

## Continued

SPG31	2p11	REEP1	单纯型	AD
SPG32	14q12-q21	-	复杂型	AR
SPG33	10q24.2	ZFYVE27	单纯型	AD
SPG34	Xq24-q25	-	单纯型	XL
SPG35	16q23.1	FA2H	复杂型	AR
SPG36	12q23-q24	-	复杂型	AD
SPG37	8p21.1-q13.3	SPG37	单纯型	AD
SPG38	4p16-p15	SPG38	复杂型	AD
SPG39	19p13.2	PNPLA6	复杂型	AR
SPG41	11p14.1-p11.2	SPG41	单纯型	AD
SPG42	3q25.31	SLC33A1	单纯型	AD
SPG43	19q12	C19ORF12	复杂型	AR
SPG44	1q42.13	GJC2	复杂型	AR
SPG45	10q24.3-q25.1	NT5C2	复杂型	AR
SPG46	9p13.3	GBA2	复杂型	AR
SPG47	1p13.2	AP4B1	复杂型	AR
SPG48	7p22.1	AP5Z1	单纯型	AR
SPG49	14q32.31	TECPR2	复杂型	AR
SPG50	7q22.1	AP4M1	复杂型	AR
SPG51	15q21.2	AP4E1	复杂型	AR
SPG52	14q12	AP4S1	复杂型	AR
SPG53	8p22	VPS37A	复杂型	AR
SPG54	8p11.23	DDHD2	复杂型	AR
SPG55	12q24.31	C12ORF65	复杂型	AR
SPG56	4q25	CYP2U1	复杂型	AR
SPG57	3q12.2	TFG	复杂型	AR
SPG58	17p13.2	KIF1C	复杂型	AR\AD
SPG61	16p12.3	ARL6IP1	复杂型	AR
SPG62	10q24.3	ERLIN1	复杂型	AR
SPG63	1p13.3	AMPD2	复杂型	AR
SPG64	10q24.1	ENTPD1	复杂型	AR
SPG72	5q31.2	REEP2	单纯型	AR\AD
SPG73	19q13.33	CPT1C	单纯型	AD
SPG74	1q42.1	IBA57	复杂型	AR
SPG75	19q13.1	MAG	复杂型	AR
SPG76	11q13.1	CAPN1	复杂型	AR
SPG77	6p25.1	FARS2	单纯型	AR
SPG78	1p36.1	ATP13A2	复杂型	AR
SPG79	4p13	UCHL1	复杂型	AR
SPG80	9p13.3	UBAP1	单纯型	AD
SPG81	2p23.3	SELENOI	复杂型	AR
SPG82	17q25.3	PCYT2	复杂型	AR

对于 AD-HSP 患者，检测 SPG4、SPG3 A 和 SPG31 型致病基因是必要的，AR-HSP 患者则应首先筛查 SPG11、SPG15 和 SPG7 的致病基因，对于 XL-HSP 患者，可先筛查 SPG2 和 SPG22 的致病基因，散发患者首先需检测 SPG4、SPG11 致病基因，起病年龄小于 10 岁的患者应完成 SPG3A 的致病基因检测[10]。诊治流程见图 1。

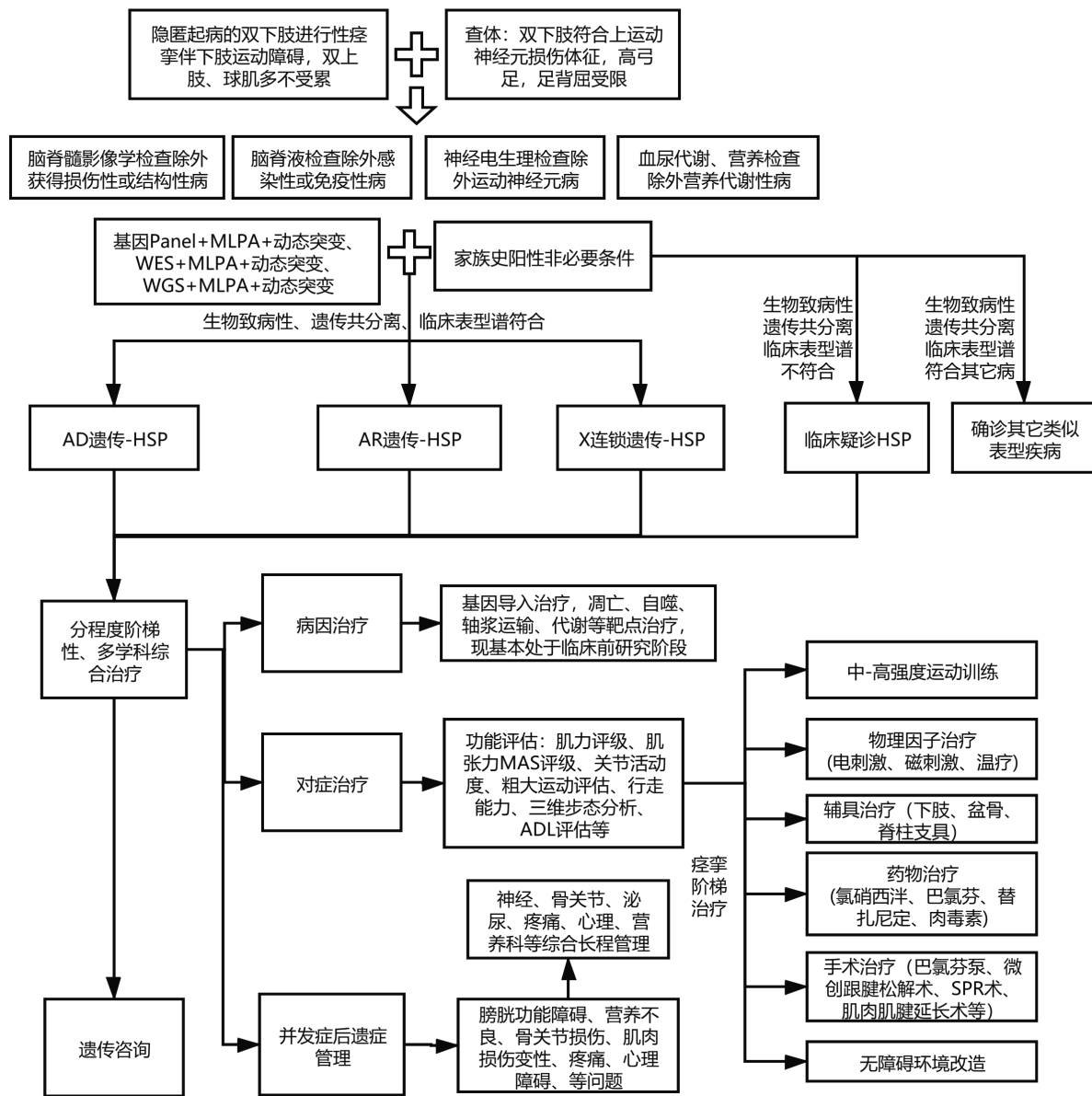


Figure 1. Consultation and treatment flow chart of HSP

图 1. HSP 诊治流程图

#### 4. 目前治疗进展

HSP 为遗传性的神经元退行性病，核心病因系锥体束的变性，核心表现为下肢的上运动神经元损伤表现，但其可多部位累及，且为慢性病，目前 HSP 尚无明确有效的治疗手段，临床以延缓病情进展为主，结合 ICF-CY 康复框架其治疗可分为病因治疗、对症治疗、并发症及后遗症管理三部分。

## 4.1. 病因治疗

HSP 病因复杂, 异质性强, 临床症状进展缓慢, 目前基因治疗进展欠佳。大量的病因治疗研究均在临床试验或临床前研发阶段, 有报道可通过基因治疗改善 SPG4 表型的微管蛋白丢失[11], 但相关研究较少。

## 4.2. 对症治疗

目前 HSP 的治疗多以对症为主, 包括对患者进行运动功能评估、药物治疗、康复训练治疗、外科治疗等, 均以缓解临床症状为目的, 难以阻止疾病进展, 改变疾病最终结局。

### 4.2.1. 功能评估

可结合功能量表、日常生活能力及辅助检查对 HSP 患者肌肉骨骼和相关运动功能障碍进行评估, 主要包括 1) 基础运动功能评估: 运动发育里程碑评估、肌力、肌张力、关节活动度, 可使用以下功能量表: 改良 Ashworth 量表、改良 Tardieu 量表、6 分钟步行试验、10 米跑/走计时试验, berg 平衡量表、三维步态分析等。2) 日常生活能力评估: ADL 量表, 平均 3~6 月评估 1 次。3) 其他并发症辅助检查: 肌肌酶谱、肌肉关节 B 超, 脊柱及骨关节 X 线摄片等进行功能结构评估。

### 4.2.2. 药物治疗

目前主要使用口服抗痉挛药物作为主要对症手段, 临床常用药物包括巴氯芬、替扎尼定、氯硝西泮、丹曲林钠、乙哌立松, 具有已确定的疗效, 但对大多数患者, 这些药物使用主要可降低肌张力、姿势等, 但并没有获得显著的运动功能改善效益[12] [13]。加巴喷丁已被用于多发性硬化症和脊髓损伤造成的痉挛, 但有在 SPG4 患者中进行的双盲交叉试验发现, 加巴喷丁与安慰剂相比, 效果没有差异[14]; SPG5 患者可服用降胆固醇类药物如阿托伐他汀及鹅去氧胆酸降低异常胆汁酸水平[12], 但需要更多研究明确疗效。早期鞘内注射巴氯芬可改善严重痉挛患者的步态, 减轻患儿疼痛[15] [16]。多靶点肌肉注射肉毒素从而改善步态步速, 同时可保持肌肉张力及维持平衡[17], 但病人步行速度难以达到正常人最大速度, 并且该治疗对功能性运动改善效果尚不明确。苯酚及酒精的神经阻滞多运用于难治性局灶或多灶性痉挛。总体说来, 口服降肌张力药物, 靶点肉毒素注射是临床一线常用手段。

### 4.2.3. 康复治疗

长期联合规律康复运动训练、物理因子治疗及中西医结合治疗可有效延缓疾病进展[18]。绝大多数 HSP 患者运动耐量可, 故推荐中高强度运动训练包括 PT 训练中的肌力、耐力训练, 关节肢体牵伸训练, 悬吊治疗的平衡训练及站立步态训练, 智能机器人步态训练[19]等, 对增强腿部主动力量、降低拮抗肌肌张力、改善步行及平衡均有效果, 有研究报道以骨盆控制训练为主的康复治疗可以提高 HSP 患者的平衡与步行能力[20]。物理因子治疗包括脊髓的重复磁刺激[21] [22]、拮抗肌肉经皮直流电刺激、痉挛肌群温热治疗、痉挛肌群和跟腱的冲击波治疗。杨宇琦[23]等人报道表明悬吊治疗、针灸及推拿可改善 HSP 患者平衡能力及步行能力。经水疗治疗后 HSP 病人的步速和步幅有显著提高[24]。矫形支具治疗对于预防和矫正骨关节畸形非常必要, 具体包括踝足、膝踝足、盆骨、躯干等矫形支具实现辅助支撑、持续牵拉、预防改善关节挛缩、代偿功能等。此外, 为了更好地改善患者的生活自理及社会参与, 无障碍环境改造也十分重要, 轮椅、助行器、自助具等辅具的配备, 家庭生活、社会活动环境的无障碍改造。总体说来, 康复治疗需遵循科学性、循证性、可耐受、可改善、可负担的原则[25]。

### 4.2.4. 外科治疗

若药物治疗及康复训练治疗疗效欠佳, 可进行有创外科治疗, 包括选择性脊髓后根离断术(SDR)缓解

肌肉痉挛、改善生活质量[26] [27] [28]; 脚踝矫形术和腓神经刺激可增强肢体力量[29], 微创跟腱松解术、肌肉肌腱延长术等可改善关节挛缩、延缓疾病进展, 雷旭露[30]报道了 1 例小针刀治疗 HSP 单纯型患者, 有效解除了患儿痉挛, 降低患者肌张力。有研究采用脐带间充质干细胞移植治疗 HSP 患者取得了较好的效果[31] [32], 但相关研究报道较少, 证据级别低。

### 4.3. 并发症后遗症管理

HSP 虽然以肢体运动障碍为核心表现, 但其长病程和异质性存在多系统受累及继发损伤, 且范围广有多系统多器官受累, 可有泌尿系统问题: 如神经源膀胱功能障碍等; 骨关节系统: 骨营养障碍, 关节变性挛缩, 骨折, 脊柱侧弯等; 消化营养系统: 营养不良、消瘦、钙营养不良等。HSP 患儿多学龄期青春期起病, 易出现的心理问题且常常被忽略。以上问题均需多学科协同处理。

#### 4.3.1. 泌尿系统

神经源膀胱定期监测泌尿系影像监测、尿动力学监测, 膀胱和或尿道括约肌痉挛可用奥昔布宁、托特罗定、氯硝西泮等, 必要时可膀胱镜行肉毒素注射, 膀胱造瘘等[33]。

#### 4.3.2. 消化营养问题

定期营养及生长指标监测(身高、上臂围、体重、头围、体质指数(BMI)、骨密度、血清钙、磷、维生素 D3、血红蛋白、肌酶谱等), 消化、营养、康复科协同处理。可采用吞咽功能训练, 营养强化补剂, 肠内营养, 胃肠造瘘等措施处理。

#### 4.3.3. 骨关节问题

定期行骨密度、脊柱及骨关节影像学检查, 平均 3~6 个月随访 1 次, 若有病理骨折高风险或骨折等, 可 1~3 月随访 1 次。骨科、康复科协同处理。可采用运动训练、姿势管理、冲击波治疗、矫形支具、石膏固定、外科手术等措施处理。

#### 4.3.4. 心理问题

治疗机构及家庭动态注意患儿心理健康情况, 必要时及时行心理评估, 心理科及家长协同处理。可采用沙盘心理、药物等措施处理[25]。

## 5. 总结与展望

HSP 是一种临床表现及基因型均具有高度异质性的疾病, 多数患者临床症状进展缓慢, 加大了早期诊断的困难, 其发病机制复杂, 针对病因的治疗研究仍在研发阶段, 目前治疗以缓解临床症状为主, 尚无行之有效的治疗手段, 针对发病机制的研究可能有助于对不同基因型 HSP 的病因治疗, 将有望对 HSP 患者带来更有效、个性化的治疗。

## 基金项目

国家自然科学基金面上项目(81571091); 重庆市卫健委及科委联合课题(2018ZDXM029)。

## 参考文献

- [1] de Souza, P.V.S., de Rezende Pinto, W.B.V., de Rezende Batistella, G.N., *et al.* (2017) Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. *Cerebellum*, **16**, 525-551. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0803-z>
- [2] Harding, A.-E. (1983) Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias. *The Lancet*, **321**, 1151-1155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92879-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92879-9)
- [3] Novarino, G, Fenstermaker, A.-G., Zaki, M.-S., *et al.* (2014) Exome Sequencing Links Corticospinal Motor Neuron

- Disease to Common Neurodegenerative Disorders. *Science*, **343**, 506-511. <https://doi.org/10.1126/science.1247363>
- [4] Coutinho, P., Ruano, L., Loureiro, J.-L., *et al.* (2013) Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia in Portugal: A Population-Based Prevalence Study. *JAMA Neurology*, **70**, 746-755. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1707>
- [5] Meyyazhagan, A. and Orlacchio, A. (2022) Hereditary Spastic Paraplegia: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1697. <https://doi.org/10.3390/ijms23031697>
- [6] Chelban, V., Tucci, A., Lynch, D.-S., *et al.* (2017) Truncating Mutations in SPAST Patients Are Associated with a High Rate of Psychiatric Comorbidities in Hereditary Spastic Paraplegia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **88**, 681-687. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315796>
- [7] Murala, S., Nagarajan, E. and Bollu, P.-C. (2021) Hereditary Spastic Paraplegia. *Neurological Sciences*, **42**, 883-894. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04981-7>
- [8] Omidvar, M., Erfanian, Torkamandi, S., Rezaei, S., *et al.* (2021) Genotype-Phenotype Associations in Hereditary Spastic Paraplegia: A Systematic Review and Meta-Analysis on 13,570 Patients. *Journal of Neurology*, **268**, 2065-2082. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09633-1>
- [9] Synofzik, M. and Schule, R. (2017) Overcoming the Divide between Ataxias and Spastic Paraplegias: Shared Phenotypes, Genes, and Pathways. *Movement Disorders*, **32**, 332-345. <https://doi.org/10.1002/mds.26944>
- [10] 曹丽荣, 赵澎, 蔡春泉. 遗传性痉挛性截瘫的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(5): 524-528.
- [11] Mohan, N., Qiang, L., Morfini, G., *et al.* (2021) Therapeutic Strategies for Mutant SPAST-Based Hereditary Spastic Paraplegia. *Brain Sciences*, **11**, Article No. 1081. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081081>
- [12] Shribman, S., Reid, E., Crosby, A.-H., *et al.* (2019) Hereditary Spastic Paraplegia: From Diagnosis to Emerging Therapeutic Approaches. *The Lancet Neurology*, **18**, 1136-1146. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30235-2)
- [13] Ruano, L., Melo, C., Silva, M.-C., *et al.* (2014) The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. *Neuroepidemiology*, **42**, 174-183. <https://doi.org/10.1159/000358801>
- [14] Scheuer, K.-H., Svenstrup, K., Jennum, P., *et al.* (2007) Double-Blind Crossover Trial of Gabapentin in SPG4-Linked Hereditary Spastic Paraplegia. *European Journal of Neurology*, **14**, 663-666. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01812.x>
- [15] Pointon, R., Whelan, H., Raza, R., *et al.* (2022) The Use of Intrathecal Baclofen for Management of Spasticity in Hereditary Spastic Paraparesis: A Case Series. *European Journal of Paediatric Neurology*, **36**, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.11.003>
- [16] Margetis, K., Korfiatis, S., Boutos, N., *et al.* (2014) Intrathecal Baclofen Therapy for the Symptomatic Treatment of Hereditary Spastic Paraplegia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **123**, 142-145. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.05.024>
- [17] de Niet, M., de Bot, S.-T., van de Warrenburg, B.-P., *et al.* (2015) Functional Effects of Botulinum Toxin Type-A Treatment and Subsequent Stretching of Spastic Calf Muscles: A Study in Patients with Hereditary Spastic Paraplegia. *Journal of Rehabilitation Medicine*, **47**, 147-153. <https://doi.org/10.2340/16501977-1909>
- [18] 詹飞霞, 曹立. 常染色体显性遗传性痉挛性截瘫遗传学进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(11): 1552-1556.
- [19] Bertolucci, F., Di Martino, S., Orsucci, D., *et al.* (2015) Robotic Gait Training Improves Motor Skills and Quality of Life in Hereditary Spastic Paraplegia. *NeuroRehabilitation*, **36**, 93-99. <https://doi.org/10.3233/NRE-141196>
- [20] 袁晓思, 赵江莉, 丁明晖, 等. 采用以骨盆控制训练为主康复治疗的遗传性痉挛性截瘫一例并文献复习(附视频二维码)[J]. 新医学, 2021, 52(1): 43-49.
- [21] Ardolino, G., Bocci, T., Nigro, M., *et al.* (2021) Spinal Direct Current Stimulation (tsDCS) in Hereditary Spastic Paraplegias (HSP): A Sham-Controlled Crossover Study. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, **44**, 46-53. <https://doi.org/10.1080/10790268.2018.1543926>
- [22] Coelho, D.-B., Campos, D.D.S.F., *et al.* (2021) Spinal Cord Stimulation Improves Motor Function and Gait in Spastic Paraplegia Type 4 (SPG4): Clinical and Neurophysiological Evaluation. *Parkinsonism and Related Disorders*, **83**, 1-5.
- [23] 杨宇琦, 刘丽旭, 胡雪艳, 等. 中西医结合疗法对遗传性痉挛性截瘫的预后[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(1): 87-90.
- [24] Zhang, Y., Roxburgh, R., Huang, L., *et al.* (2014) The Effect of Hydrotherapy Treatment on Gait Characteristics of Hereditary Spastic Paraparesis Patients. *Gait Posture*, **39**, 1074-1079. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.01.010>
- [25] Kerstens, H.C.J.W., Van Lith, B.J.H., Nijkrake, M.-J., *et al.* (2021) Healthcare Needs, Expectations, Utilization, and Experienced Treatment Effects in Patients with Hereditary Spastic Paraplegia: A Web-Based Survey in the Netherlands. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 283. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01915-0>
- [26] 徐金山, 方铁, 梁树立, 等. 选择性脊神经后根切断术治疗遗传性痉挛性截瘫 4 例报告并文献复习[J]. 临床神经



外科杂志, 2020, 17(2): 192-195.

- [27] Bellofatto, M., De Michele, G., Iovino, A., *et al.* (2019) Management of Hereditary Spastic Paraplegia: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article No. 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00003>
- [28] Kai, M., *et al.* (2014) Long-Term Results of Selective Dorsal Rhizotomy for Hereditary Spastic Paraparesis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **21**, 116-120. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.04.020>
- [29] Fink, J.-K. (2013) Hereditary Spastic Paraplegia: Clinico-Pathologic Features and Emerging Molecular Mechanisms. *Acta Neuropathologica*, **126**, 307-328. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1115-8>
- [30] 雷旭露. 小针刀治疗单纯型遗传性痉挛性截瘫 1 例[C]//第十四届全国针灸经络学术研讨会暨针灸医学由基础到临床的转化学术交流会论文集. 深圳: 中国针灸学会, 2014: 143-145.
- [31] 杨华强, 王云甫, 李东升, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗遗传性痉挛性截瘫 2 例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(1): 167-170.
- [32] 刘刚强, 靖明, 孟阳, 等. 脐带血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.
- [33] 庞磊, 邵晋凯, 问晓东, 等. 遗传性痉挛性截瘫患者的泌尿系统功能障碍及尿动力学研究结果[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(18): 3160-3162.