

亨廷顿病的诊治进展

程扬帆, 张斯睿, 商慧芳

四川大学华西医院神经内科, 四川 成都 610041

【摘要】 亨廷顿病(huntington's disease, HD)是一种严重致残的常染色体显性遗传的神经退行性疾病,临床上主要以逐渐进展的舞蹈样动作、认知障碍和精神行为异常三联征为特征。该病致病原因明确,由人类4号染色体IT基因1号外显子CAG三核苷酸重复扩增引起。目前尚缺乏改变HD病程的治疗干预措施,主要以对症综合治疗,改善患者的症状和生活质量。该综述对目前HD规范化诊治进行了概述,并总结近年来基于HD病理机制的分子疗法研究进展。

【关键词】 亨廷顿病;临床前和临床研究;诊治进展

【中图分类号】 R741.04;R714.05

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)05-0012-05

Progress in diagnosis and treatment of Huntington's disease CHENG Yang-fan, ZHANG Si-rui, SHANG Hui-fang *Department of Neurology, West China Hospital, Chengdu 610041, China*

【Corresponding author】 SHANG Hui-fang

【Abstract】 Huntington's disease (HD) is a severely disabling autosomal dominant neurodegenerative disease. Clinically, it is characterized by a triad of progressively worsening chorea, cognitive decline, and psychiatric disturbances. The pathogenesis of HD is well-established. The disease is caused by CAG trinucleotide repeat expansion in exon 1 of the huntingtin (HTT) gene on human chromosome 4. Currently, there are no disease-modifying treatments available for HD, The HD patients mainly receive the symptomatic and comprehensive treatment to improve their symptoms and quality of life. This article provides a comprehensive overview of the current standardized approaches to diagnosis and management of HD. It also summarizes the research progress of molecular therapy based on the pathological mechanism of HD in recent years.

【Key words】 Huntington's disease; Preclinical and clinical research; Diagnostic and therapeutic progress

亨廷顿病(huntington's disease, HD)是一种严重致残的常染色体显性遗传的神经退行性疾病,临床上主要以逐渐进展的舞蹈样动作、认知障碍和精神行为异常三联征为特征^[1]。该病致病原因明确,是位于人体4号染色体短臂(4p16.3)上IT基因1号外显子中的CAG三核苷酸重复扩增,从而编码突变的亨廷顿蛋白(mutant huntingtin, mHTT),突变蛋白在神经元胞质和胞核内聚集产生毒性,引起神经元的退变和死亡^[2]。最新荟萃分析显示,HD的发病率和患病率约为每10万人年0.38例(95%CI:0.16~0.94)和每10万人2.71例(95%CI:1.55~4.72)^[3],具有地域差异性。在欧洲血统人群中,尤其是西欧和北美人群较为普遍,而亚洲国家的患病率较低^[4~6]。秉承“任何一个群体都不能被放弃”的大国情怀,2018年亨廷顿病被纳入国家卫生健康委员会等五部门联合制定的《第一批罕见病目录》

【基金项目】 四川省科技重大专项(编号:2022ZDZX0023)

【通讯作者简介】 商慧芳,女,博士,教授,主任医师。国际帕金森运动障碍协会亚太区领导委员会领导,国家卫生健康委第二届罕见病诊疗与保障专家委员会委员,中华医学会罕见病专委会常委,中华医学会神经病学分会遗传学组副组长,中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组副组长,中国医师协会神经分会帕金森病及运动障碍学组副组长等。主要研究方向:神经变性性疾病(如帕金森病、运动神经元病、痴呆)、运动障碍病(肌张力障碍、亨廷顿舞蹈病等)和神经遗传罕见病的发病机制、诊断和治疗的临床和基础研究。

中,以推动罕见病诊疗水平和药物研发进程。2023年中华医学会神经病学分会遗传学组也发表了《中国亨廷顿病诊治指南2023》以期指导临床实践^[7]。本综述将新指南的重点以及基于HD病理机制的分子疗法的重要研究进展进行简单阐述。

1 HD 的诊断

HD患者起病隐匿,呈进行性发展。该病男女发病无差别,可在任何年龄起病,主要发病年龄集中在40~50岁^[8]。典型的临床表现包括运动障碍、认知障碍和神经精神症状^[9,10],其中以运动障碍最早出现、最常见和最核心,而运动障碍中又以舞蹈症最常见,因此既往也被命名为“亨廷顿舞蹈病”。然而部分患者也可能不出现舞蹈症,如20岁或20岁以前起病的青少年HD患者,占HD的5%~10%^[11],主要表现为肌张力障碍、帕金森综合征、共济失调、肌阵挛等;60岁或60岁以后起病的老年HD患者,也占HD的5%~10%^[12],需要注意鉴别诊断。患者疾病严重程度可以按照总体功能能力评分(total functional capacity, TFC)进行分期,如I期(11~13分)、II期(7~10分)、III期(3~6分)、IV期(1~2分)、V期(0分),分期越高疾病越严重,运动障碍的表现亦会逐渐变化,如早期患者舞蹈症为主,中晚期舞蹈症逐渐减弱,帕金森综合征的表现增加,患者日渐肌强直、运动迟缓等。患者的神经精神症状包括的症状广泛,如焦虑、抑郁、自

杀想法和尝试、淡漠、易激惹、强迫/刻板思维或行为、幻觉、妄想等,而神经精神症状不仅对患者的生活质量有影响,对患者家属的生活质量也有严重影响,因此注意识别非常重要,然而不同阶段 HD 患者的神经精神症状的严重程度和发生频率并不相同。患者的认知障碍早期以记忆力下降、理解力下降、注意力下降为主,疾病后期出现痴呆症状。如,我们既往对 205 例中国 HD 患者进行详细评估后发现,情绪障碍(51.1%)是最常见的精神症状,淡漠(42.1%)和易激惹(40.4%)分别列第二和第三位。临床分期为 1 阶段的 HD 患者中最常见的中重度精神症状是易激惹(10%),临床分期为 2 阶段的 HD 患者中最常见的中重度精神症状是情绪障碍(14%),中晚期的第 3~5 阶段的 HD 患者中最常见的中重度精神症状是淡漠(42%)。91.7% 的患者的初始症状是运动障碍症状,2.4% 的 HD 患者的初始症状是认知功能下降,5.8% 的 HD 患者的初始症状为精神症状^[10]。因此,对有些不以运动障碍为首发症状的患者,如以神经精神症状或认知障碍起病,也需注意 HD 的鉴别诊断。HD 的遗传模式为常染色体显性遗传,患者子代有 50% 的概率遗传本病,与性别无关,在一个患者的家族中可连续几代出现此病患者。如果家族中无类似疾病的患者,而患者高度怀疑此病,需要注意仔细与患者的家属进行沟通询问家族史阴性是否因父母因其他疾病去世年龄较早而造成的假象。

HD 的诊断通常基于典型的临床三联征、常染色体显性遗传家族史及 HTT 基因检测结果 CAG 重复次数>35 次。确诊 HD 均需 HTT 基因检测证实。当患者无典型三联征,但有常染色体显性遗传家族史,建议行 HTT 基因检查,以排除 HD 诊断。因为其他遗传性疾病也可有舞蹈症的表现,如遗传性共济失调、类亨廷顿病、甚至基因变异导致的伴有舞蹈症的肌萎缩侧索硬化等。对于有舞蹈症表现,但无家族史的患者,尤其是起病程急性或亚急性起病的患者,要注意获得性舞蹈症的鉴别。HTT 基因 CAG 重复次数小于或等于 26 次,不会发生 HD,子代也不会出现 HD;HTT 基因 CAG 重复次数在 27~35 次,不会发生 HD,但其子代偶尔会发生异常重复扩张次数;HTT 基因 CAG 重复次数在 36~39 次,患者通常发病,但晚发;HTT 基因 CAG 重复次数超过 40 次,患者绝对出现 HD 表现。当 HTT 基因检查 CAG 重复次数超过 35 次,患者无临床症状,称为症状前 HD。CAG 重复次数越高患者的起病年龄越早,当然 CAG 重复次数仅能解释患者的发病年龄 40%~60%^[13]。中国 HD 患者的平均诊断延搁时

间约为 4.3 年^[10],表明需要加强我国临床医生对 HD 的认识和专业诊治水平。

2 HD 的治疗

随着病程延长,HD 症状逐渐加重,HD 的中位生存期约为症状出现后为 15~20 年,最常见的死亡原因是肺部感染,心脏骤停及自杀^[14,15]。目前尚无延缓 HD 病程进展的疾病修饰药物,现有治疗主要集中于管理症状和提高患者生活质量。故本病强调综合性治疗,包括药物对症治疗、协同康复及心理治疗,在疾病的不同阶段各有侧重^[16,17]。

针对运动障碍症状,需要首先明确运动障碍的类型和严重程度,经过培训后可使用统一亨廷顿评分量表(unified huntington disease rating scale, UHDRS)对疾病症状的严重程度进行评估,如舞蹈样不自主运动、肌张力障碍、帕金森综合征等,对治疗有一定程度的指导。舞蹈症目前推荐的一线治疗药物是丁苯那嗪(A 级证据)^[18]和氘丁苯那嗪(A 级证据)^[19],两种药物使用时均需要小剂量开始逐渐滴定,避免副作用的发生。如氘丁苯那嗪需要从小剂量 6 mg/d,每日一次,每周增加 6 mg,直至 48 mg/日,分每日两次使用;当患者伴抑郁或自杀想法时,不能使用丁苯那嗪。第二代抗精神病药物如喹硫平、奥氮平和利培酮也是治疗舞蹈症的一线治疗药物(B 级证据),当合并精神症状时,使用这类药物既能控制舞蹈症,又有控制精神症状的优势。第一代抗精神病药物如氟哌啶醇和舒必利控制 HD 患者的舞蹈症是 C 级证据,使用时也需要注意小剂量滴定和可能的不良反应,目前由于药物的副作用多,现在已很少使用。针对肌强直等帕金森综合征相关症状可以使用抗帕金森药物(C 级证据);针对肌张力障碍使用治疗肌张力障碍的药物如巴氯芬、苯二氮卓类药物等,有局灶性肌张力障碍的 HD 患者可使用肉毒毒素注射治疗肌张力障碍症状。口服氯硝西泮或丙戊酸钠(C 级证据)^[20]治疗 HD 患者的肌阵挛。HD 患者的抽动障碍可使用抗精神病药。少数儿童期起病的 HD 患者可能有癫痫,可使用丙戊酸钠治疗(C 级证据)^[7]。

针对认知障碍,可以使用语言流畅性测试、符号数字模型测试、stroop 干扰测试、简易智能筛查量表、蒙特利尔认知测试等进行评估。不同疾病阶段认知损害的程度不同,临床上可以使用认知功能评定量表评估其严重程度。目前主要采用心理辅导和康复(II 级推荐,C 级证据),尚无有效的治疗药物。规范的物理及认知康复治疗,有利于患者认知功能的改善(II 级推荐,A 级证据)。

针对神经精神症状,可以使用亨廷顿舞蹈症问

题行为评估量表(简版)进行评估是何种神经精神症状更为突出,使用抗精神病药物进行针对性治疗。如,针对抑郁可首选选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类药物进行治疗,当患者合并妄想、幻觉等精神病样症状时,可联合小剂量抗精神病药物,严重的患者也可以使用电休克治疗;抑郁会增加患者自杀风险,需要注意管理患者的抑郁症状。针对易激惹治疗上以消除诱因,提供安静环境和情感支持为主,也可使用 SSRI 类药物,有攻击行为时需要使用抗精神病药物,也可以添加情感稳定剂;针对躁狂症状,需要使用情感稳定剂;针对强迫症状,可使用 SSRI 类药物或抗精神病药物;淡漠有时难于与抑郁区分,可使用 SSRI 类药物;焦虑也以使用 SSRI 类药物为主。

其他非特异症状的治疗在新版指南也给予了关注,如 HD 患者常常存在睡眠-觉醒周期紊乱,可使用有镇静作用的抗抑郁药(如米氮平或曲唑酮)及抗精神病药(如奥氮平或喹硫平)进行治疗;如睡眠障碍由情绪障碍所致,需要纠正情绪障碍。当疗效不佳时,也可酌情使用苯二氮䓬类药物。尿失禁可导致 HD 患者的生活质量下降,使用卡马西平可能有效(C 级证据)^[21];体重减轻会造成患者抵抗力下降,建议高热量和高蛋白饮食,以及蔬菜、水果等。此外,康复治疗需要贯穿疾病的管理,有氧运动(A 级证据)、步态训练(A 级证据)、吸气和呼气训练(C 级证据)等。如 HD 患者出现语言障碍和吞咽障碍症状需要相应的评估和康复训练。

3 新型潜在治疗的药物研究进展

3.1 针对 HD 症状进行开发的药物 针对 HD 症状开发的药物针对 HD 患者的运动症状、精神症状和认知功能障碍。丁苯那嗪(tetrabenazine)和氘代丁苯那嗪(deutetrabenazine)是唯一被 FDA 和中国批准用于管理 HD 舞蹈症的小分子药物^[7, 22]。通过选择性抑制囊泡单胺转运体 2 型(VMAT2)来调节多巴胺浓度^[23]。除控制舞蹈症状外,目前正在进行的临床试验(NCT04301726, NCT0471398)旨在研究氘代丁苯那嗪对控制 HD 患者吞咽困难、功能性言语和步态的疗效,但目前尚未发布结果。另一项临床试验(NCT04071639)旨在通过长时间的随访期,基于不同疾病阶段进一步优化氘代丁苯那嗪对中国 HD 患者的治疗方案。Valbenazine 是另一种高度选择性的 VMAT2 抑制剂。一项随机、双盲、安慰剂对照的 KINECT-HD 试验(NCT04102579)显示其可以显著改善舞蹈症症状且耐受性良好^[24]。Valbenazine 已被 FDA 批准用于迟发性运动障碍^[25],并正在研究作为治疗 HD 相关舞蹈症的潜在

应用。目前一项 III 期开放标签研究正在评估 valbenazine 的长期安全性和耐受性,并将提供使用 valbenazine 治疗 HD 舞蹈症的证据(NCT044 00331)。SOM3355(盐酸贝班托洛尔)是一种 β_1 肾上腺素受体拮抗剂,是由 SOM Biotech 公司的专有人工智能计算技术 SOMAIPRO 发现的另一种 VMAT2 抑制剂,可能被重新定位(Repurposing)用于治疗 HD 的舞蹈症状,并可能消除丁苯那嗪带来的副作用,如锥体外系症状和抑郁等^[26]。目前,有一项三期开放标签研究正在评估 valbenazine 的长期安全性和耐受性,并为参与者提供使用 valbenazine 治疗 HD 舞蹈症的机会(NCT044 00331)。SAGE-718 由 Sage Therapeutics 公司开发,是一种内源性类固醇 24(S)-羟基胆固醇的衍生物。其是非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的正变构调节剂,其活性诱导突触的长时程增强(LTP),因此对学习和记忆至关重要^[27]。一项早期研究发现,HD 患者血浆中的 24(S)-羟基胆固醇减少,并且这种减少与认知症状的严重程度相关^[28, 29]。目前正在进行两项安慰剂对照双盲二期研究,以评估 SAGE-718 是否可以改善 HD 患者的认知和功能能力(NCT05107128, NCT05358821),以及一项三期多中心开放标签安全性研究,以评估 SAGE-718 在 HD 患者中的长期安全性和耐受性(NCT05655520)。二甲双胍具有心血管保护作用,并对肥胖、肌肉骨骼和生殖疾病、癌症和衰老具有有益影响^[30]。NCT04826692 研究测试了二甲双胍是否能改善 UHDRS-认知测试中的不同认知子测试。此外,褪黑素已被证明可以改善昼夜节律睡眠障碍、昼夜节律睡眠障碍和延迟睡眠阶段,其对 HD 具有的相关睡眠障碍的临床研究(NCT04421339)已完成,但研究结果尚未公布。一项正在研究右美沙芬/奎尼丁(DM/Q)治疗 HD 患者易激惹症状的 III 期临床试验(NCT03854019)也尚在进行中。

3.2 针对病因开发的潜在疾病修饰治疗药物 HD 致病基因是 HTT 基因 1 号外显子 CAG 重复次数异常扩增,目前针对 HD 的分子病理机制的干预措施主要集中在 HTT 基因 RNA 靶向治疗、DNA 靶向修复或敲除、HTT 蛋白清除和 DNA 修复损伤途径,旨在修复突变的 DNA 链,干预 mRNA 的转录能力,减少 mHTT 水平,从而改善其下游多种致病机制。

RNA 靶向疗法有多项临床试验开展,其是一类通过调节 RNA 分子功能或水平来治疗疾病的方法,主要包括反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs),小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA),小发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA)、

小 RNA (microRNA, miRNA) 和 RNA 适配体 (RNA aptamers) 等。ASO 疗法被认为是一种有前景的分子治疗方法, 罗氏公司开展了一项旨在评估 Tominersen (一种非选择性 HTT 的 ASO) 治疗症状性 HD 患者的安全性和有效性的随机、双盲、安慰剂对照的多中心 III 期临床试验 (NCT03761849), 也称为 GENERATION-HD1。来自 18 个国家的 791 例受试者参加了该研究, 但主要结果显示每 16 周接受一次 Tominersen (Q16W) 鞘内注射的受试者在治疗 69 周 (约 1.5 年) 后的功能能力、运动功能和认知能力方面与安慰剂组相似, 无获益, 尽管脑脊液中的 HTT 蛋白较安慰剂组减少^[31, 32]; 此外, Tominersen 每 8 周接受一次鞘内注射的受试者的得分低于其他两组, 研究者分析认为可能与频繁给药引起的不良反应相关。根据探索性事后分析的结果, 罗氏公司发起另一项 Tominersen 治疗早期或前驱期 HD (HD-ISS 分期为 2 期和 3 期且 CAP 评分在 400-500) 成年患者的安全性、耐受性、生物标志物变化及潜在的临床疗效的 GENERATION HD2 (NCT05686551) 试验^[33]。该研究将在 15 个国家 75 个研究中心招募 300 例受试者参与试验。除非选择性 HTT 的 ASO 疗法, Wave Life Sciences 公司发起了两项针对 HD 的 I/II 期临床试验: PRECISION-HD1 (NCT03225833) 和 PRECISION-HD2 (NCT03225846), 旨在评估两种不同的等位基因特异性 ASO 药物 WVE-120101 和 WVE-120102 的安全性、耐受性及生物标志物变化, 结果显示药物能够降低脑脊液中 mHTT 水平, 但对治疗目标未见明显效果^[34]。目前, 该公司已启动了靶向第三种 HD-SNP 的等位基因选择性 ASO (WVE-003) 的 I 期临床试验, 称为 Select HD。uniQure 公司开发的 AMT-130 是一种靶向人类 HTT 的 miRNA, 通过腺相关病毒 5 型载体 (AAV5-miHTT) 递送, 通过 MRI 引导的立体定向输注进入纹状体。目前有两项针对症状早期 HD 患者安全性、耐受性和有效性的临床试验 (NCT04120493, NCT05243017)。根据公布的最新结果: AMT-130 在小剂量组中显示出良好的安全性和耐受性且没有观察到严重的副作用。

针对 HTT 基因 DNA 的靶向治疗主要设计锌指核酸酶 (zinc finger nucleases, ZFNs)、转录激活因子样效应核酸酶 (transcription activator-like effector nucleases, TALENs) 和 CRISPR/Cas 系统三类方法, 目前尚处于动物和细胞的临床前阶段。靶向亨廷顿蛋白降解也是一种创新的治疗方法, 能够解决传统小分子药物难以靶向的致病蛋白, 目前常利用蛋白质降解靶向嵌合体 (PROTACs) 借助泛素-蛋白酶体

系统 (UPS) 进行蛋白降解, 仍处于探索阶段。神经系统免疫异常激活也被认为参与 HD 的发病过程, 其中, C1q 蛋白的异常激活被认为在 HD 中起关键作用, 通过引起突触丧失和慢性神经炎症, 最终损害神经元^[35]。目前也有研究旨在抑制 C1q, 阻止补体系统的激活, 以防止 HD 中的突触丧失^[36]。

4 小结

HD 是一种遗传性神经退行性疾病, 主要表现为运动障碍、认知障碍和精神症状。本文综述了 HD 的诊断和治疗进展, 重点关注基于临床指南的诊断标准和现有治疗方法。临床指南强调症状识别、家族史分析和基因检测的综合应用, 以提高早期诊断的准确性。然而, 考虑到中国 HD 患者的诊断延迟时间较长, 需加强临床医生对 HD 的认识和诊治水平。治疗方面, 传统方法主要集中在症状管理, 但近年来新型潜在疾病修饰治疗的临床试验显示出了积极前景。这些新兴疗法, 包括基因治疗、RNA 干扰和小分子药物等, 旨在直接针对 HD 的病因, 延缓或阻止病程进展。尽管这些治疗尚处于临床试验阶段, 但初步结果令人鼓舞。目前亨廷顿病的诊治领域正经历快速发展, 随着诊断技术的进步和新型治疗方法的不断涌现, HD 患者的预后有望改善。面对诊断延迟和治疗手段有限的挑战, 加强专业培训和推动基于致病基因的研究将是未来努力的方向。

【参考文献】

- [1] Walker FO. Huntington's disease [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9557): 218-228.
- [2] The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes [J]. *Cell*, 1993, 72 (6): 971-983.
- [3] Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, et al. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Mov Disord*, 2022, 37 (12): 2327-2335.
- [4] Kay C, Collins JA, Wright GEB, et al. The molecular epidemiology of Huntington disease is related to intermediate allele frequency and haplotype in the general population [J]. *Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet*, 2018, 177 (3): 346-357.
- [5] Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, et al. The Prevalence of Huntington's Disease [J]. *Neuroepidemiology*, 2016, 46 (2): 144-153.
- [6] Fisher ER, Hayden MR. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population at risk [J]. *Mov Disord*, 2014, 29 (1): 105-114.
- [7] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国亨廷顿病诊治指南 2023 [J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56 (8): 848-855.
- [8] Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, et al. Huntington disease: natural

- history, biomarkers and prospects for therapeutics [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(4):204-216.
- [9] McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1):24-34.
- [10] Cheng Y, Gu X, Liu K, et al. The Comprehensive Analysis of Motor and Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Huntington's Disease from China: A Cross-Sectional Study [J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1):206.
- [11] Quigley J. Juvenile Huntington's Disease: Diagnostic and Treatment Considerations for the Psychiatrist [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19(2):9.
- [12] Petracca M, Di Tella S, Solito M, et al. Clinical and genetic characteristics of late-onset Huntington's disease in a large European cohort [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(7):1940-1951.
- [13] Wright GE, Black HF, Collins JA, et al. Interrupting sequence variants and age of onset in Huntington's disease: clinical implications and emerging therapies [J]. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(11):930-939.
- [14] Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease [J]. *Cell*, 2015, 162(3):516-526.
- [15] Kim A, Lalonde K, Truesdell A, et al. New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8363.
- [16] Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington's Disease-Update on Treatments [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(4):33.
- [17] Zhiying W, Baorong Z, Huifang S. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Huntington's disease 2023 [J]. *Chin J Neurol*, 2023, 56(8):848-855.
- [18] Suchowersky O, Armstrong MJ, Miyasaki J. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2013, 80(10):970.
- [19] Frank S, Testa CM, Stamler D, et al. Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial [J]. *Jama*, 2016, 16(1):40-50.
- [20] Saft C, Lauter T, Kraus PH, et al. Dose-dependent improvement of myoclonic hyperkinesia due to Valproic acid in eight Huntington's Disease patients: a case series [J]. *BMC Neurol*, 2006, 6:11.
- [21] Cochen V, Degos JD, Bachoud-Lévi AC. Efficiency of carbamazepine in the treatment of micturitional disturbances in Huntington disease [J]. *Neurology*, 2000, 55(12):1934.
- [22] Devadiga SJ, Bharate SS. Recent developments in the management of Huntington's disease [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 120:105642.
- [23] de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, et al. Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(12):1049-1057.
- [24] Stimming EF, Claassen DO, Kayson E, et al. Safety and efficacy of valbenazine for the treatment of chorea associated with Huntington's disease (KINECT-HD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(6):494-504.
- [25] Arya D, Khan T, Margolius AJ, et al. Tardive Dyskinesia: Treatment Update [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(9):69.
- [26] Golsorkhi M, Koch J, Pedouim F, et al. Comparative Analysis of Deutetrabenazine and Valbenazine as VMAT2 Inhibitors for Tardive Dyskinesia: A Systematic Review [J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 2024, 14:13.
- [27] Gamba P, Giannelli S, Staurengi E, et al. The Controversial Role of 24-S-Hydroxycholesterol in Alzheimer's Disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5):740.
- [28] Leoni V, Mariotti C, Tabrizi SJ, et al. Plasma 24S-hydroxycholesterol and caudate MRI in pre-manifest and early Huntington's disease [J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 11):2851-2859.
- [29] Therapeutics S. Sage Therapeutics Announces Planned Progression of SAGE-718 to Phase 2 in Huntington's Disease and Presentations at the 2019 Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) [C]// Sage Therapeutics Announces Planned Progression of SAGE-718 to Phase 2 in Huntington's Disease and Presentations at the 2019 Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP). 2019 Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), CAMBRIDGE, Mass, USA, 2019.
- [30] Song Y, Wu Z, Zhao P. The Function of Metformin in Aging-Related Musculoskeletal Disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:865524.
- [31] SA S. Preliminary results from GENERATION HD1, a phase III trial of tominersen in individuals with manifest HD [C]// Preliminary results from GENERATION HD1, a phase III trial of tominersen in individuals with manifest HD. CHDI 16th annual HD therapeutics conference. 2021.
- [32] Roche. Roche provides update on tominersen programme in manifest Huntington's disease [M]. F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2021.
- [33] Warner JH, Long JD, Mills JA, et al. Standardizing the CAP Score in Huntington's Disease by Predicting Age-at-Onset [J]. *J Huntingtons Dis*, 2022, 11(2):153-171.
- [34] Rook ME, Southwell AL. Antisense oligonucleotide therapy: From design to the Huntington disease clinic [J]. *BioDrugs*, 2022, 36(2):105-119.
- [35] Cheng Y, Zhang S, Shang H. Latest advances on new promising molecular-based therapeutic approaches for Huntington's disease [J]. *J Transl Int Med*, 2024, 12(2):134-147.
- [36] Lansita JA, Mease KM, Qiu H, et al. Nonclinical Development of ANX005: A Humanized Anti-C1q Antibody for Treatment of Autoimmune and Neurodegenerative Diseases [J]. *Int J Toxicol*, 2017, 36(6):449-462.

(收稿日期:2024-08-08;修回日期:2024-08-12)

(本文编辑:林 贇)