

· 指南 ·

中国亨廷顿病诊治指南 2023

中华医学会神经病学分会神经遗传学组

通信作者:吴志英,浙江大学医学院附属第二医院医学遗传科,罕见病诊治中心,杭州310009,Email: zhiyingwu@zju.edu.cn;张宝荣,浙江大学医学院附属第二医院神经内科,杭州310009,Email: brzhang@zju.edu.cn;商慧芳,四川大学华西医院神经内科,成都610041,Email: hfshang2002@163.com

【摘要】 亨廷顿病是一种罕见的常染色体显性遗传性神经系统变性疾病,典型表现包括逐渐进展的舞蹈样动作、认知障碍和精神行为异常。近10年来,该病的诊疗有了较大进展,尤其是在治疗方面,包括药物可及性和物理治疗的建议。为更好地规范和指导亨廷顿病的临床诊疗,本指南对亨廷顿病的临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗及遗传咨询等方面进行了系统阐述和规范推荐,对现阶段亨廷顿病的临床诊疗有重要的指导意义。

【关键词】 亨廷顿病; 遗传; 诊断; 治疗; 指南

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Huntington's disease 2023

Chinese Society of Neurogenetics

Corresponding authors: Wu Zhiying, Department of Medical Genetics, Center for Rare Diseases, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China, Email: zhiyingwu@zju.edu.cn; Zhang Baorong, Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China, Email: brzhang@zju.edu.cn; Shang Huifang, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: hfshang2002@163.com

【Abstract】 Huntington's disease (HD) is a rare autosomal dominant genetic neurodegenerative disorder, which typically includes progressive choreiform movements, cognitive impairment, and mental and behavioral abnormalities. In the past 10 years, there has been great progress in the diagnosis and treatment of this disease, especially in terms of therapy, including availability of medications and advice on physical therapy. In order to better standardize the clinical diagnosis and treatment of HD, the guideline provides recommendations for the clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, treatment and genetic counseling of HD, which is an important guidance for HD at this stage.

【Key words】 Huntington disease; Genetics; Diagnosis; Treatment; Guidelines

Conflicts of interest: None declared

亨廷顿病(Huntington's disease; OMIM 143100)是一种常染色体显性遗传性神经系统变性疾病,典型症状包括舞蹈样不自主运动、认知障碍及精神行为异常三联征^[1]。亨廷顿病是由位于4号染色体上的Huntingtin(HTT)基因1号外显子的

CAG重复序列异常扩增所致^[1]。亨廷顿病在各种族人群均有报道,以高加索人种多见,患病率为(10.6~13.7)/10万^[2];亚洲地区罕见,日本、中国台湾和香港地区患病率约为(0.1~0.7)/10万^[3],中国大陆目前缺乏流行病学数据。因亨廷顿病为常染

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221226-00968

收稿日期 2022-12-26 本文编辑 汪谋岳

引用本文: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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221226-00968.



中华医学会杂志社

版权所有 转载必究

色体显性遗传病，其发病率无明显性别差异。2011年，由中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组成员共同讨论编写的《亨廷顿病的诊断和治疗指南》^[4]，在当时对指导我国临床医生诊治亨廷顿病起到了一定的指导作用。近10多年来，随着对亨廷顿病的治疗研究逐渐深入，美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)及欧洲亨廷顿病协作网(European Huntington's Disease Network, EHDN)分别于2012年和2019年更新了亨廷顿病的治疗指南^[5-6]。鉴于当前形势的发展和临床的需求，着眼于提高我国临床医生诊治亨廷顿病的水平，我们组织该领域的专家，经过反复讨论，认真斟酌，制定了本指南。

临床表现

亨廷顿病患者男女发病无差别，可在任何年龄起病，但多见于40~45岁^[2, 7-8]，也有18个月^[9]和80多岁起病者^[10]。依据起病年龄的不同，将亨廷顿病患者分为青少年型(<20岁)、成年型(21~59岁)和老年型(>60岁)。

一、运动障碍

运动障碍主要分为不自主运动和自主运动障碍两类。其中以舞蹈样运动最常见，其次是肌张力障碍、帕金森样表现等。亨廷顿病患者早期主要表现为舞蹈样运动，随病程进展，部分会出现肌张力障碍和帕金森样表现等，最终丧失自主活动能力。

1. 舞蹈样运动：多见于成年型患者以及早中期老年型患者。这是一种不受控制、无目的、无节律、运动幅度不一致的不自主运动。病程初期多为不易察觉的手、足、眼和口周部不自主动作，后逐渐出现容易察觉的异常动作，如挤眉弄眼、撅嘴、伸舌、转颈耸肩、伸屈手指弹钢琴样动作等，常伴有肌张力降低。

2. 肌张力障碍：多见于青少年型患者以及中晚期成年型患者。面部受累出现表情怪异、扭曲、口下颌肌张力障碍；颈部受累出现扭转、后仰、侧倾或复合类型颈部异常姿势；躯干受累出现扭转痉挛表现。症状从轻微的间歇性异常运动伴或不伴姿势异常，到肢体躯干的严重扭转，对日常生活和工作产生严重影响。

3. 帕金森样表现：多见于青少年型患者以及中晚期成年型患者。部分患者可出现肌张力增高伴运动迟缓。

4. 共济失调：部分患者早期运动症状不典型，表现为共济失调，容易误诊和漏诊^[11]。

5. 其他运动障碍：少数患者可能出现肌阵挛、静坐不能、磨牙等表现。

晚期患者可因各种运动障碍导致吞咽困难、构音障碍、平衡障碍和步态异常，反复跌倒、无法独立行走，最终卧床，还可因反复肺部感染和重度营养不良，严重威胁生命。

二、认知障碍

亨廷顿病患者在整个病程中几乎均有不同程度的认知障碍，甚至在出现运动障碍前10年已有认知下降，主要以执行力和注意力损害为主。大约40%的亨廷顿病患者在出现运动障碍前有轻度认知障碍^[12]。患者早期记忆力下降不明显，故不易被察觉，可通过Stroop测验、符号数字测验及语义流畅性测验等发现和评估亨廷顿病患者认知损害，病情常进行性进展为痴呆。

三、精神行为异常

约33%~76%的亨廷顿病患者有不同程度的精神障碍^[13]，表现形式多样，常见抑郁、易激惹及淡漠，其他还包括躁狂、攻击性行为、强迫、焦虑、幻觉和妄想等。抑郁状态或抑郁症是亨廷顿病患者最常见的精神症状之一^[14]，约一半患者患有抑郁症，可在疾病任何阶段出现。易激惹亦很常见，患者遇到生活琐事便出现不耐烦、愤怒，易冲动、易情绪失控，甚至因冲动出现攻击性行为^[13-14]。淡漠常在疾病中晚期发生，主要表现为目标导向性行为减少，兴趣、动机和动力减少，社交退缩，对周围发生的事情缺乏关注，缺乏相应的情感反应。强迫症主要表现为反复持续的强迫思维和行为。亨廷顿病患者的自杀率比普通人群高4~6倍，约有1/4患者存在自杀倾向^[15]。

四、非特异性症状

非特异性症状包括睡眠障碍、体重减轻、疼痛、多汗、唾液分泌过多、口腔健康状况不佳、肺功能下降、呼吸肌肌力下降、尿失禁及性功能障碍等，有时可以早于其他症状出现。约2/3的亨廷顿病患者存在睡眠障碍，多因抑郁、焦虑、昼夜睡眠-觉醒节律改变以及睡眠中的不自主运动造成惊醒^[16-17]。体重减轻往往出现在疾病晚期，因吞咽障碍、食欲减退或严重舞蹈样动作引起过度消耗所致。

五、特殊类型

1. 青少年型亨廷顿病：青少年型亨廷顿病是指起病年龄小于或等于20周岁的患者，占亨廷顿病



的 5%~10%^[18], 父源遗传常见, 病程进展迅速, 生存年限短, 发病后平均生存 8.0~9.3 年。其临床表现与成年型亨廷顿病不同, 主要表现为肌张力障碍、抽动障碍、共济失调、肌阵挛、肌强直、运动迟缓及癫痫发作等, 而舞蹈样动作在疾病早期并不常见。10 岁以内发病者, 语言发育迟缓较为突出。

2. 老年型亨廷顿病: 老年型亨廷顿病是指起病年龄大于或等于 60 岁的患者, 男女发病情况相仿^[19], 起病症状比较单一, 以舞蹈样动作为主, 病程进展与成年型亨廷顿病无明显差异, 但生存年限较短。衰老、恶性肿瘤、脑血管疾病或跌倒意外是导致死亡的主要原因。

六、临床分期

亨廷顿病分为症状前亨廷顿病 (premanifest Huntington's disease) 和症状期亨廷顿病 (manifest Huntington's disease)^[2]。

症状前亨廷顿病个体一般是先证者的无症状同胞或子女, 其 *HTT* 基因检测提示异常, 但未出现明显临床症状, 可分为 2 期: (1) 无症状期 (presymptomatic stage): 此期亨廷顿病个体与健康个体无法区分; (2) 前驱期 (prodromal stage): 此期亨廷顿病个体的运动、认知和行为发生细微改变, 统一亨廷顿病评定量表 (Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS) 的运动症状评分小于 5 分。

症状期亨廷顿病临幊上可分为 3 期: (1) 早期: 症状不明显, 可有轻微的不自主运动、行动笨拙、眼球运动异常和嗅觉异常, 可出现抑郁、焦虑、淡漠或易激惹、注意力和执行能力下降, 但患者仍可工作, 并具有独立生活能力; (2) 中期: 出现明显的运动障碍, 以舞蹈样动作为主, 动作不协调、易跌倒, 还可出现肌张力障碍、运动迟缓、言语异常和体重减轻等表现, 认知功能进一步减退, 无法处理复杂事务, 但日常生活能力基本保留; (3) 晚期: 患者丧失日常生活能力, 多数卧床不起, 需要他人照顾, 舞蹈样动作可能加重, 但常被肌强直或肌张力障碍掩盖, 并可出现言语不能、体重明显减轻以及因吞咽障碍导致误吸和窒息等表现。

辅助检查

一、量表评估

可采用 UHDRS 评估疾病严重程度, 评分越高, 提示病情越严重。

二、影像学检查

典型患者颅脑 MRI 和 CT 可发现大脑皮质、尾状核及壳核萎缩, 以尾状核头部最为显著, 还可见侧脑室前角扩大。早期患者可无异常发现。高分辨率和功能磁共振发现症状前亨廷顿病个体已出现尾状核萎缩, 至临床症状明显时, 体积已缩小过半, 且临床症状出现前 10 年已出现脑萎缩和神经纤维传导束受损^[2, 20]。

三、生物标志物检测

血清神经丝轻链蛋白 (neurofilament light protein, NfL) 可用于评估亨廷顿病患者的起病年龄和疾病进展情况^[21-22]。相较于血清 NfL, 脑脊液 NfL 水平可以更敏感地预测亨廷顿病的疾病进展^[20]。

四、*HTT* 基因检测

一般采用 Sanger 测序或毛细管电泳技术检测 *HTT* 基因 1 号外显子上的 CAG 重复次数, 前者对 CAG 重复次数判定更为精确。不推荐采用第二代和第三代测序技术常规筛查 *HTT* 基因。正常人 CAG 重复次数 <26; 当 CAG 重复次数为 27~35 时, 不会发病但传递给子代时可出现 CAG 重复次数扩增, 子代可能因此发病; 当 CAG 重复次数为 36~39 时, 不完全外显, 部分携带者可不发病; 当 CAG 重复次数 ≥40 时, 完全外显, 所有携带者均会发病^[23]。

推荐意见: (1) 对临床疑诊亨廷顿病患者应行 *HTT* 基因检测 (I 级推荐, B 级证据); (2) 为明确 *HTT* 基因的 CAG 重复次数, 建议优先使用 Sanger 测序技术进行检测 (II 级推荐, C 级证据); (3) 血清和脑脊液 NfL 水平可用于评估亨廷顿病患者的起病年龄和疾病进展^[21-22], 脑脊液 NfL 更为敏感^[20] (I 级推荐, A 级证据)。

诊断标准

1. 典型临床三联征: 逐渐进展的舞蹈样动作、认知障碍和精神行为异常;

2. 常染色体显性遗传家族史;

3. *HTT* 基因检测结果: CAG 重复次数大于 35 次。

推荐意见: (1) 符合 1 和 2, 临床诊断亨廷顿病, 进一步检测 *HTT* 基因, 符合 3 则基因诊断确诊为亨廷顿病 (I 级推荐, A 级证据); (2) 若未见典型临床三联征, 但具有常染色体显性遗传家族史, 建议行 *HTT* 基因检测, 以助排除亨廷顿病诊断 (I 级推荐, C 级证据); (3) 仅符合 3, 则为症状前亨廷顿病。



鉴别诊断

一、神经棘红细胞增多症

常染色体隐性或 X 连锁遗传,致病基因主要有 *VPS13A*、*XK* 和 *PANK2*。临床表现与亨廷顿病类似,也表现为运动障碍、认知障碍和精神行为异常。运动障碍包括舞蹈样动作和肌张力障碍,以口面部肌张力障碍最常见^[24]。与亨廷顿病不同之处在于,50% 患者可伴有癫痫和(或)周围神经病、远端肌萎缩和血清肌酶增高,且外周血涂片可见棘红细胞。

二、遗传性共济失调

脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar atrophy, SCA)1、2、3、17 型及齿状核-红核-苍白球变性(dentatorubro-pallidolysian atrophy, DRPLA)呈常染色体显性遗传,临幊上常出现共济失调、震颤、肌阵挛、癫痫、舞蹈样动作等表现,表型复杂^[24]。SCA1、2 和 3 型患者,主要以进行性加重的小脑性共济失调为核心表现,典型患者易与亨廷顿病鉴别,但需注意少数患者早期可出现不自主运动而无共济失调表现,临幊医生应注意进行鉴别^[24]。SCA17 与亨廷顿病临幊表现较为相似,若无共济失调症状时,临幊上常难以鉴别,但此型患者较为罕见,国内仅见零散报道^[25]。DRPLA 可出现舞蹈样动作和认知障碍,但共济失调表现和肌阵挛癫痫易与亨廷顿病区别,且头颅影像易出现白质高信号。

三、良性遗传性舞蹈病

多数患者在婴儿期发病,出现舞蹈样动作,运动发育迟缓,行为异常,肌张力障碍,甚至肌阵挛性抽动。现已报道 *ADCY5*、*NKX2-1*、*PDE10A*、*GNAO1* 和 *SLC16A2* 与该病表型相关^[26-27]。

四、类亨廷顿病综合征(Huntington disease-like syndrome, HDL)

患者有舞蹈样动作、人格改变和认知障碍等表现,易与亨廷顿病混淆^[28]。HDL1 起病年龄偏早,进展缓慢;HDL2 几乎只见于非洲裔人群;HDL3 目前仅在沙特阿拉伯家系中发现,极为罕见,且为常染色体隐性遗传模式。HDL 确诊需依靠基因检测。*PRNP* 基因突变与 HDL1 表型相关,而 *JPH3* 基因的 CTG 三核苷酸重复扩增超过 39 次时可确诊 HDL2。

五、获得性舞蹈症

常见者如小舞蹈病,又称风湿性舞蹈病,是风湿热在神经系统的表现,常见于儿童和青少年,患者多有风湿热或链球菌感染病史,亚急性或急性起病,自限性病程,其临床特征为舞蹈样动作、肌张力

降低、肌力减弱及精神症状等。此外,还需仔细甄别糖尿病非酮症性偏侧舞蹈症,长期使用抗精神病药物诱发舞蹈症,以及血管性、感染性和免疫相关性舞蹈样病变等。

治疗

目前尚无延缓亨廷顿病程进展的疾病修饰药物,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,在疾病的不同的阶段各有侧重。

药物对症治疗的主要目标是控制症状,提高生活质量。由于亨廷顿病的症状随病程进展而变化,故需规范定期随访,适时调整用药方案。多数药物有不良反应,应从小剂量起始给药,滴定增量,尽量避免多药联合(B 级证据)。

一、运动障碍的治疗

1. 舞蹈样运动:丁苯那嗪是治疗舞蹈样动作的一线治疗药物(A 级证据)^[6]。氘丁苯那嗪是丁苯那嗪的氘化产物,亦是治疗舞蹈样动作的一线治疗药物(A 级证据)^[29],2020 年通过中国国家药品监督管理局审批正式在中国上市。该药是一种选择性囊泡单胺类转运体 2 抑制剂,可降低突触前多巴胺水平,有效控制舞蹈样动作,改善患者运动能力,不良反应比丁苯那嗪及抗精神病类药物少^[30],但过量可能导致帕金森样表现,并出现抑郁和自杀倾向^[29]。推荐起始剂量为每天 6 mg,根据症状改善情况可每周增加 6 mg,每日总剂量不超过 48 mg。每日总剂量为 12 mg 及以上时,分两次给药,整片吞服,不要咀嚼、压碎或掰开,并与食物同服。对于有 QT 延长风险的患者,每日总剂量增加至 24 mg 以上时,应评估用药前后的 QT 间期。肝功能损害患者慎用该药。

第二代抗精神病药物如喹硫平、奥氮平和利培酮等目前仍是舞蹈样动作的一线治疗药物(B 级证据)^[4],尤其当患者伴有精神行为异常时。其中,奥氮平除了可以减轻舞蹈样动作外,还可以改善患者食欲、控制精神症状以及改善睡眠^[31]。国内最常使用的第一代抗精神病药物,如氟哌啶醇和舒必利,均应从小剂量开始口服,滴定治疗,减少不良反应(C 级证据)。

2. 肌强直与肌张力障碍:肌强直若由疾病本身引起,可口服抗帕金森病药物如金刚烷胺和左旋多巴,左旋多巴治疗应从小剂量开始,滴定增加(C 级



证据);口服巴氯芬或苯二氮草类药物如氯硝西泮也可缓解肌强直,但可能会加重运动迟缓。肌强直若因氘丁苯那嗪或抗精神病药物加重或诱导,应考虑减少剂量或停药。肌张力障碍可口服金刚烷胺或巴氯芬改善,或注射肉毒杆菌毒素。

3. 肌阵挛、抽动障碍与癫痫:多见于青少年型亨廷顿病患者。肌阵挛可口服氯硝西泮或丙戊酸钠,逐渐增加剂量(C 级证据)^[32]。氯硝西泮可有效控制肌阵挛,但可能增加嗜睡和跌倒等不良反应以及药物依赖风险。如果皮质源性肌阵挛与癫痫发作无关,可口服吡拉西坦治疗(C 级证据)^[33]。抽动障碍可选用抗精神病药、苯二氮草类药物或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)。癫痫症状首选丙戊酸钠(C 级证据)。

二、认知障碍的治疗

亨廷顿病患者的认知障碍,目前尚无有效的治疗药物,主要采用心理辅导和康复治疗。为使患者尽可能保持独立生活能力,应鼓励患者积极参加一些活动,有助于改善其执行功能(C 级证据)^[34]。密切监测镇静及精神安定类药物,避免药物不良反应损害患者的执行功能和注意力。针对思维迟钝,应给患者预留足够的时间来处理信息和执行任务,避免过度紧张。针对语言交流障碍,沟通时应尽量使用简单句,并以选择性提问代替开放性提问等。

三、精神行为异常的治疗

抗精神病药物是治疗精神行为异常的一线药物,尽量单药使用,避免过量使用,应定期评估药物的需求量,并根据病情适时调整。

1. 抑郁:抗抑郁药可用来改善亨廷顿病患者的抑郁症状(B 级证据)。首选 SSRI,如西酞普兰和舍曲林等,从小剂量开始,逐渐增量。该类药物对易激惹、情感淡漠、强迫症也有一定疗效。其他抗抑郁药有度洛西汀、文拉法辛和曲唑酮等。三环类如丙米嗪或阿米替林亦可治疗抑郁症状,因有镇静作用,故常在睡前给药。当抑郁合并妄想、幻觉或显著的情绪激动时,可联合小剂量抗精神病药物,如奥氮平、喹硫平以及劳拉西泮等短效苯二氮草类药物(B 级证据)。抑郁会增加亨廷顿病患者的自杀率,临幊上应尽早甄别并及时治疗。若患者出现严重抑郁,拒绝配合治疗,需在精神科医生指导下行电休克治疗(C 级证据)。

2. 易激惹:对于易激惹的亨廷顿病患者,治疗上应以识别和消除诱因、提供安静环境和情感支持

为主。SSRI 类目前仍是一线治疗药物(C 级证据),但需要大剂量才有效;对于有攻击行为的患者,抗精神病药物是一线治疗药物(C 级证据)。若上述药物均无效,则应考虑添加情感稳定剂,如丙戊酸钠或卡马西平(C 级证据)。

3. 躁狂:伴有躁狂的亨廷顿病患者常用情感稳定剂治疗,应从小剂量开始逐渐增量。但这些药物可能导致肝功能异常和白细胞减少,用药期间应注意监测。

4. 强迫症状:可用 SSRI 类抗抑郁药物治疗,也可使用前述抗精神病药物。如果伴有抑郁,建议口服奥氮平和利培酮治疗(C 级证据)^[35]。

5. 其他症状:情感淡漠有时很难与抑郁区分,治疗可考虑口服 SSRI 类药物,或者精神兴奋药,如哌甲酯,但精神兴奋药可能加重易激惹症状。焦虑在亨廷顿病患者中很常见,良好的环境可减轻症状,药物治疗以 SSRI 类为主,可辅以苯二氮草类药物,注意防止诱发谵妄和跌倒,也可使用非苯二氮草类抗焦虑药,如丁螺环酮。精神分裂样症状在亨廷顿病患者较少见,一旦发生,可采用前述抗精神病药物治疗。奥氮平及喹硫平等第二代抗精神病药物是幻觉和妄想的一线治疗药物(C 级证据)。

四、非特异性症状的治疗

多数亨廷顿病患者存在睡眠-觉醒周期紊乱。睡眠紊乱可能与抑郁、躁狂等情绪障碍相关,纠正情绪障碍将有效改善睡眠。可在睡前服用小剂量抗精神病药物以控制睡眠中的舞蹈样动作。保持良好的睡眠习惯,固定作息时间和睡眠场所,白天积极参加活动以保持清醒,这些均有助于调整睡眠-觉醒周期。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),均可用于治疗亨廷顿病患者的睡眠障碍。若上述药物治疗效果欠佳时,可酌情使用苯二氮草类药物。尿失禁可导致患者生活质量下降,使用卡马西平可能有效(C 级证据)^[36]。针对患者体重减轻问题,建议患者保持较正常值范围偏高的体重指数。当患者在过去 3~6 个月内体重骤降超过 10% 或体重指数 <20 kg/m² 时,建议给予患者高热量和高蛋白饮食(C 级证据)^[5]。

五、物理治疗和饮食

亨廷顿病患者可以在康复医生的指导下进行物理治疗,包括运动、步态和平衡训练,以及特定任务训练如呼吸练习,这对患者的健康状况、运动能力和生活质量有一定改善作用。推荐进行以下干



预训练^[37]:

1. 有氧运动(A 级证据^[37]): 建议进行中等强度(最大心率的 55%~90%)的有氧运动, 单独或与力量训练相结合, 每周 3 次, 坚持至少 12 周, 可以改善健康和运动功能。

2. 步态训练(A 级证据^[37]): 患者在康复医生的监督下进行步态训练, 可以改善步行速度和步幅。

3. 吸气和呼气训练(C 级证据): 进行呼吸姿势和呼吸技术练习, 如腹式呼吸、缩唇呼吸, 可改善呼吸能力和肺功能。

除了物理治疗, 健康的饮食和生活方式对改善症状也有一定好处。地中海饮食, 如大量食用蔬菜、水果、豆类、鱼类等, 可改善患者认知功能、运动能力和生活质量(C 级证据)。

推荐意见:(1) 对亨廷顿病患者的舞蹈样动作, 优先推荐丁苯那嗪或氘丁苯那嗪治疗, 服药期间注意抑郁表现、肝功能异常及 QT 延长等不良反应(I 级推荐, B 级证据); 考虑药物可及性和经济负担等因素, 抗精神病类药物仍可单用或联合氘丁苯那嗪改善舞蹈样表现(II 级推荐, C 级证据)。(2) 亨廷顿病患者认知障碍目前无有效的治疗药物, 仍以心理辅导和认知训练为主(II 级推荐, C 级证据)。(3) 精神行为异常的治疗药物选择因个体表现不同, 针对性选择不良反应较少的抗精神病药物及改善心境药物(II 级推荐, B 级证据)。(4) 规范的物理及认知康复治疗, 有利于患者运动和认知功能的改善(II 级推荐, A 级证据)。

亨廷顿病的诊断流程及针对患者临床三联征的治疗流程详见图 1。

遗传咨询

亨廷顿病是一种常染色体显性遗传病, 患者子代有 50% 的概率遗传本病, 故当患者有生育需求时, 可考虑行胚胎植入前遗传学诊断

执笔 吴志英(浙江大学医学院附属第二医院)、董毅(浙江大学医学院附属第二医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、曹立(上海交通大学附属第六人民医院)、裴中(中山大学附属第一医院)、甘世锐(福建医科大学附属第一医院)

参与讨论专家(按姓氏汉语拼音顺序): 曹立(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈定邦(中山大学附属第一医院)、陈涛(昆明医科大学附属第一医院)、陈万金(福建医科大学附属第一医院)、程楠(安徽中医药大学神经病学研究

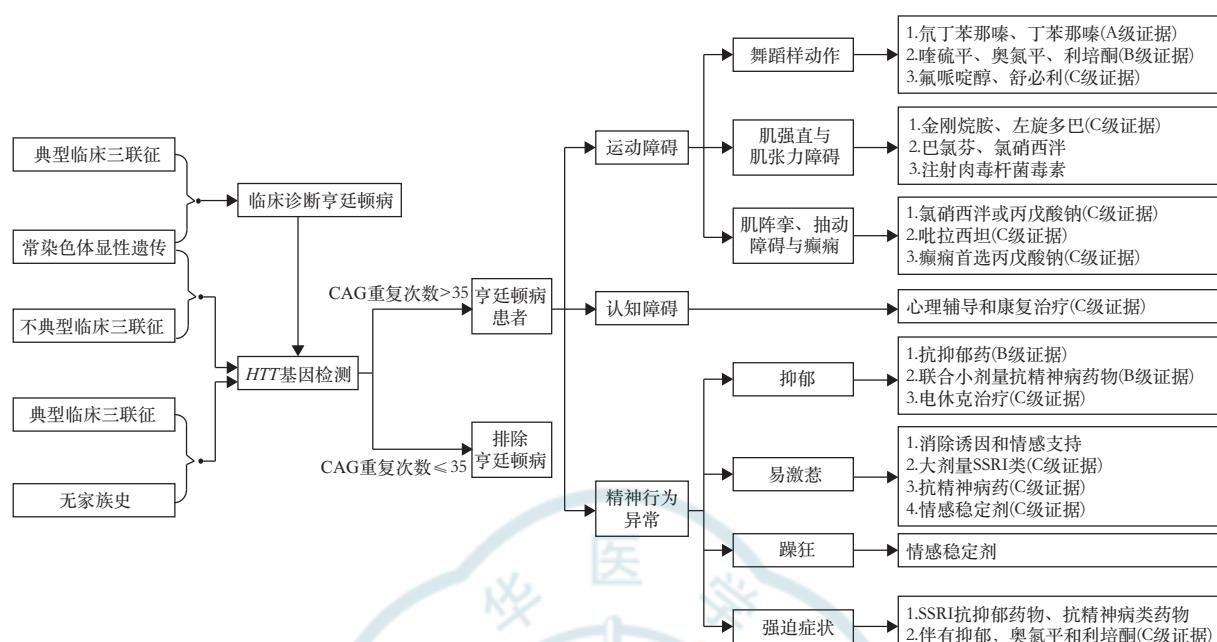
所)、丛树艳(中国医科大学附属盛京医院)、戴毅(中国医学科学院北京协和医院)、董毅(浙江大学医学院附属第二医院)、方琪(苏州大学附属第一医院)、甘世锐(福建医科大学附属第一医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、胡晓(贵州省人民医院)、黄珊珊(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、黄旭升(解放军总医院)、江泓(中南大学湘雅医院)、江文(空军军医大学西京医院)、柯青(浙江大学医学院附属第一医院)、李东(天津市儿童医院)、李伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、林鹏飞(山东大学齐鲁医院)、刘小璇(北京大学第三医院)、卢正娟(南京大学医学院附属鼓楼医院)、罗曼(广西医科大学附属第一医院)、吕鹤(北京大学第一医院)、吕洋(重庆医科大学附属第一医院)、马爱军(青岛大学附属医院)、欧阳巍(中国医科大学附属第一医院)、裴中(中山大学附属第一医院)、宋晓南(吉林大学第一医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、汤建光(中南大学湘雅二医院)、王朝东(首都医科大学宣武医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、卫玲(安徽医科大学附属第一医院)、邬剑军(复旦大学附属华山医院)、吴军(郑州大学第一附属医院)、吴志英(浙江大学医学院附属第二医院)、曾凡(陆军特色医学中心)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张成(中山大学附属第一医院)、张炜(山西医科大学第一医院)、赵玉华(西藏自治区人民医院)、郑卉(南方医科大学南方医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90585-e.
- [2] 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. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.24.
- [3] Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 1-21. DOI: 10.1038/nrdp.2015.5.
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 亨廷顿病的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(9): 638-641. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.09.017. Chinese Society of Parkinson's disease and Movement Disorders. Guidelines for diagnosis and management of Huntington's disease[J]. Chin J Neurol, 2011, 44(9): 638-641. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.09.017.
- [5] Bachoud-Levi AC, Ferreira J, Massart R, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's disease[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1-18. DOI: 10.3389/fneur.2019.00710.
- [6] Armstrong MJ, Miyasaki JM, American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American





SSRI:选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

图1 亨廷顿病的诊治流程图

Figure 1 Flowchart of diagnosis and treatment strategy in patients with Huntington's disease

- Academy of Neurology[J]. Neurology, 2012, 79(6): 597-603. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318263c443.
- [7] Li HL, Li XY, Dong Y, et al. Clinical and genetic profiles in Chinese patients with Huntington's disease: a ten-year multicenter study in China[J]. Aging Dis, 2019, 10(5): 1003-1011. DOI: 10.14336/AD.2018.0911.
- [8] Yang J, Chen K, Wei Q, et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Huntington's disease from China[J]. Neurol Res, 2016, 38(10): 916-920. DOI: 10.1080/01616412.2016.1214555.
- [9] Milunsky JM, Maher TA, Loose BA, et al. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease[J]. Clin Genet, 2003, 64(1): 70-73. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00108.x.
- [10] Jahnle M. The case of a 86-years old woman first diagnosed with Huntington's disease[J]. Psychiatr Prax, 2004, 31 Suppl 1: S134-S136. DOI: 10.1055/s-2004-828455.
- [11] Dong Y, Sun YM, Liu ZJ, et al. Chinese patients with Huntington's disease initially presenting with spinocerebellar ataxia[J]. Clin Genet, 2013, 83(4): 380-383. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01927.x.
- [12] Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(9): 791-801. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70170-X.
- [13] Van Duijn E, Kingma EM, Van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2007, 19(4): 441-448. DOI: 1176/jnp.2007.19.4.441.
- [14] Van Duijn E, Craufurd D, Hubers AA, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY) [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(12): 1411-1418. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307343.

- [15] Fiedorowicz JG, Mills JA, Ruggie A, et al. Suicidal behavior in prodromal Huntington disease[J]. Neurodegener Dis, 2011, 8(6): 483-490. DOI: 10.1159/000327754.
- [16] Bellota Diago E, Perez Perez J, Santos Lasaosa S, et al. Circadian rhythm and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 44: 95-100. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.09.013.
- [17] Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, et al. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease[J]. Arch Neurol, 2008, 65(4): 482-488. DOI: 10.1001/archneur.65.4.482.
- [18] Quigley J. Juvenile Huntington's disease: diagnostic and treatment considerations for the psychiatrist[J]. Curr Psychiatry Rep, 2017, 19(2): 9. DOI: 10.1007/s11920-017-0759-9.
- [19] 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. DOI: 10.1111/ene.15340.
- [20] Scaghetti RI, Zeun P, Osborne-Crowley K, et al. Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(6): 502-512. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30143-5.
- [21] Byrne LM, Rodrigues FB, Blennow K, et al. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(8): 601-609. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30124-2.
- [22] Johnson EB, Byrne LM, Gregory S, et al. Neurofilament light protein in blood predicts regional atrophy in Huntington disease[J]. Neurology, 2018, 90(8):



- e717-e723. DOI: 10.1212/WNL.00000000000005005.
- [23] Bean L, Bayrak-Toydemir P. American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease[J]. *Genet Med*, 2014, 16(12): 1-7. DOI: 10.1038/gim.2014.146.
- [24] Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea[J]. *Pract Neurol*, 2007, 7(6): 360-373. DOI: 10.1136/pn.2007.134585.
- [25] 张瑾, 郝莹, 顾卫红, 等. 脊髓小脑共济失调 17 型临床特征和基因突变分析 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 12(45): 861-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.12.006.
Zhang J, Hao Y, Gu WH, et al. Molecular and clinical study of spinocerebellar atrophy type 17[J]. *Chin J Neurol*, 2012, 12(45): 861-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.12.006.
- [26] Schneider SA, Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2016, 3(4): 342-354. DOI: 10.1002/mdc3.12312.
- [27] Termsarasab P. Chorea[J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2019, 25(4): 1001-1035. DOI: 10.1212/CON.0000000000000763.
- [28] Govert F, Schneider SA. Huntington's disease and Huntington's disease-like syndromes: an overview[J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(4): 420-427. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283632d90.
- [29] Huntington Study Group, Frank S, Testa CM, et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 40-50. DOI: 10.1001/jama.2016.8655.
- [30] Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichoreea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2006, 66(3): 366-372. DOI: 10.1212/01.wnl.0000198586.85250.13.
- [31] Coppen EM, Roos RA. Current pharmacological approaches to reduce chorea in Huntington's disease[J]. *Drugs*, 2017, 77(1): 29-46. DOI: 10.1007/s40265-016-0670-4.
- [32] 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. DOI: 10.1186/1471-2377-6-11.
- [33] Thompson PD, Bhatia KP, Brown P, et al. Cortical myoclonus in Huntington's disease[J]. *Mov Disord*, 1994, 9(6): 633-641. DOI: 10.1002/mds.870090609.
- [34] Metzler-Baddeley C, Cantera J, Coulthard E, et al. Improved executive function and callosal white matter microstructure after rhythm exercise in Huntington's disease[J]. *J Huntington's Dis*, 2014, 3(3): 273-283. DOI: 10.3233/JHD-140113.
- [35] Johnston TG. Risperidone long-acting injection and Huntington's disease: case series with significant psychiatric and behavioural symptoms[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2011, 26(2): 114-119. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3283407775.
- [36] Cochen V, Degos JD, Bachoud-Levi AC. Efficiency of carbamazepine in the treatment of micturitional disturbances in Huntington disease[J]. *Neurology*, 2000, 55(12): 1934. DOI: 10.1212/wnl.55.12.1934.
- [37] Quinn L, Kegelmeyer D, Kloos A, et al. Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington disease[J]. *Neurology*, 2020, 94(5): 217-228. DOI: 10.1212/WNL.000000000008887.

·启事·

中华医学会系列杂志版权声明

中华医学会系列杂志上刊载的所有内容,包括但不限于版面设计、数字资源、文字报道、图片、声音、录像、图表、标志、标识、广告、商标、商号、域名、软件、程序、专栏目录与名称、内容分类标准以及为注册用户提供的任何或所有信息,均受《中华人民共和国著作权法》《中华人民共和国商标法》《中华人民共和国专利法》及适用之国际公约中有关著作权、商标权、专利权及(或)其他财产权所有法律的保护,为中华医学会及(或)相关权利人专属所有或持有。中华医学会授权《中华医学杂志》社有限责任公司管理和经营。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于非商业用途、非营利、非广告目的而纯作个人消费时,应遵守著作权法以及其他相关法律的规定,不得侵犯中华医学会、《中华医学杂志》社有限责任公司及(或)相关权利人的权利。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于商业、营利、广告性目的时,需征得《中华医学杂志》社有限责任公司及(或)相关权利人的书面特别授权,注明作者及文章出处,并按有关国际公约和中华人民共和国法律的有关规定向相关权利人支付相关费用。

未经《中华医学杂志》社有限责任公司的明确书面特别授权,任何人不得变更、发行、播送、转载、复制、重制、改动、散布、表演、展示或利用中华医学会系列杂志的局部或全部的内容或服务或在非《中华医学杂志》社有限责任公司所属的服务器上作镜像,否则以侵权论,依照《中华人民共和国著作权法》及相关法律追究经济赔偿和其他侵权法律责任。

《中华医学杂志》社有限责任公司



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有
违者必究