

· 论 著 ·

携带 *PRRT2* 基因 c.649dupC 突变的发作性运动诱发性运动障碍临床表型总结[☆]刘晓黎* 詹飞霞[△] 黄啸君* 田沃土[△] 李资益[△] 曹立[△]✉

【摘要】目的 通过分析 93 例携带 *PRRT2* 基因 c.649dupC 突变的发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)患者的临床特点,总结该基因型的临床表型特征。方法 收集 93 例携带 *PRRT2* 基因热点突变(c.649dupC)的原发性 PKD 患者临床资料,采用自行设计的发作性运动诱发性运动障碍登记表记录并整理,就其临床表型进行总结分析,并比较男性与女性以及家族性与散发性患者的临床表型差异。结果 93 例携带 *PRRT2* 基因热点突变的 PKD 患者男女比例为 2.72:1,平均发病年龄为(9.93±3.52)岁,平均就诊年龄为(23.98±8.92)岁;单纯型 54 例(58.06%)、复杂型 39 例(41.94%);87 例(93.55%)发作前有预感;发作形式包括肌张力障碍 44 例(47.31%),舞蹈样动作 5 例(5.38%),或混合发作(47.31%)。散发性 58 例(62.37%)、家族性 35 例(37.63%),外显率为 67.05%。62 例(66.67%)服用抗癫药物患者中 46 例(74.19%)症状完全控制,14 例(22.58%)发作频率下降但偶有发作,2 例(3.23%)未见明显缓解。男性组面部累及比例低于女性组($P=0.017$),家族性组面部累及比例低于散发性组($P=0.011$)。结论 *PRRT2* 基因 c.649dupC 突变具有基因型-表型异质性,该基因型更容易表现为复杂型 PKD,具有外显不全的遗传特点。

【关键词】*PRRT2* PKD 热点突变 表型 基因型 c.649dupC 运动障碍

【中图分类号】R741;R596

【文献标识码】A

Clinical phenotype analysis of paroxysmal kinesigenic dyskinesia with c.649dupC mutation of *PRRT2* gene.

LIU Xiaoli, ZHAN Feixia, HUANG Xiaojun, TIAN Wotu, LI Ziyi, CAO Li. 1. Department of Neurology, The Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China. Tel: 021-24056187.

【Abstract】Objective We aimed to summarize the clinical phenotypic characteristics of 93 paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) patients with c.649dupC mutation of *PRRT2*. Methods Ninety-three patients diagnosed as primary PKD with c.649dupC mutation of *PRRT2* were recruited. For all of the participants, neurological examinations were conducted and clinical manifestations were recorded and summarized in self-designed uniform registration form for PKD patients. Clinical characteristics were statistically analyzed and compared between familial and sporadic, men and women PKD patients. Results Among all of the 93 PKD patients (c.649dupC) in the present study, the gender ratio was 2.72:1 (male:female). The average age of onset was (9.93±3.52) years, and the average age of visit was (23.98±8.92) years. There were 54 patients (58.06%) manifested with pure form and 39 (41.94%) with complicated form of PKD. Eighty-seven patients (93.55%) had premonitory symptom. The percentage of patients manifested as dystonia (47.31%, 44/93), chorea (5.38%, 5/93), mixed form (47.31%, 44/93). There were 35 patients (32.82%) with family history of PKD and 58 (62.37%) were sporadic PKD patients, and the overall penetrance was 67.05%. Among 62 patients (66.67%) prescribed with

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2022.04.002

[☆] 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(编号:20184Y0056);国家自然科学基金(编号:81870889,82071258)^{*} 上海市奉贤区中心医院(上海交通大学附属第六人民医院南院)神经内科(上海 201400)[△] 上海交通大学附属第六人民医院神经内科^{*} 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经病学研究所神经内科[✉] 通信作者(E-mail: caoli2000@yeah.net)

anticonvulsants, 60 patients showed a good response, including complete control ($n=46$) and partial control ($n=14$), and 2 patients were non-responsive. The proportion of facial involvement was lower in male group than in female group ($P=0.017$) and was lower in familial group than in sporadic group ($P=0.011$). **Conclusions** The c.649dupC mutation of *PRRT2* gene has genotype-phenotype heterogeneity. This genotype is more likely to show complicated PKD and has the genetic characteristics of incomplete penetrance.

【Key words】 *PRRT2* PKD Hot spot mutation Phenotype Genotype c.649dupC Dyskinesia

发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)是一类由突然运动所诱发的,以反复发作性肢体不自主运动及躯体姿态异常、不伴意识障碍为特征的运动障碍性疾病,发作可持续数秒至数十秒,发作间期正常,具有高度临床及遗传异质性^[1]。*PRRT2*是PKD最主要的致病基因^[2-3],该基因定位于16p11.2,包含4个外显子,编码340个氨基酸。目前共报告80余种致病变异,以无义变异、移码变异为主,其次为错义变异^[3]。在所发现的*PRRT2*基因突变中,c.649dupC为突变热点^[3-5]。本文通过回顾分析2008年8月以来收治的93例携带*PRRT2*基因热点突变c.649dupC所致PKD患者的临床资料,总结c.649dupC基因型的表型特征,以提高对该基因型的认识。

1 对象与资料

1.1 研究对象 回顾性分析2008年8月至2020年8月在上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科以及2020年9月至2021年7月在上海交通大学附属第六人民医院神经内科就诊的*PRRT2*基因突变c.649dupC阳性的原发性发作性运动诱发性运动障碍患者93例的临床资料。本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院以及上海交通大学附属第六人民医院道德伦理委员会审核批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①所有患者均符合BRUNO等^[1]在2004年制定的原发性PKD的诊断标准:由突然动作诱发;发作持续时间短暂(<1 min);发作期间意识清晰;发病年龄1~20岁,如有家族史,发病年龄可适当放宽;苯妥英钠或卡马西平能有效控制发作;神经系统检查和神经电生理学

检查正常,且排除其他继发性因素,如癫痫、多发性硬化、中枢神经系统感染、代谢性疾病(如甲状腺功能减退症或甲状腺功能亢进症)、心源性运动障碍等。②*PRRT2*基因检测存在c.649dupC突变。排除标准:临床资料不完整或者是不能配合进行临床资料采集的患者。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 采用自行设计的发作性运动诱发性运动障碍登记表,由神经科医师和研究生记录并整理PKD患者的临床资料,包括性别,就诊年龄,发病年龄,缓解年龄,发作类型,婴儿惊厥、偏头痛、发作性共济失调等其他发作性疾病病史,合并症(特发性震颤),发作先兆,发作形式,累及部位,面部受累,发作频率,发作持续时间,家族史,自愈倾向,用药史,脑电图,头颅MRI等,将上述临床资料录入计算机并建立数据库。

1.3.2 *PRRT2*基因检测 抽取患者及部分家系成员的外周血,采用标准酚-氯仿法提取基因组DNA。引物序列利用Primer3在线软件设计,基因序列源自<http://genome.ucsc.edu/>,基因序列的GenBank号为*PRRT2*(NM_145239,7对引物),引物覆盖外显子编码区,内含子-外显子剪切区及5'端非编码区域。由于*PRRT2*基因2号外显子较大且其中存在poly-C结构,故对于2号外显子共设计4对引物。所有引物由上海英俊生物有限公司合成。冰上配置PCR体系,对于目的片段无特殊复杂结构的,采用一般PCR体系(TaKaRa公司的rTaq酶+10×PCR缓冲液),对于有复杂结构(例如poly-A/T结构、重复序列和GC含量高等)的目的片段,采用TaKaRa公司的LATaq酶+2×GC缓冲液的PCR体系。之后在Bio Rad热循环仪进行PCR反应。PCR反应结束

后用2%琼脂糖凝胶电泳检测PCR产物,若PCR产物特异性好,则连同PCR引物送至上海铂尚生物有限公司ABI3730自动测序仪进行测序。测序结果用DNASTar软件进行序列比对分析。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用两独立样本的 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.5 外显率计算方法 根据家族中成员是否有发病,分为散发性PKD和家族性PKD。散发性PKD的外显率为50%,家族性的外显率为1。散发性PKD先证者 $\times 0.5$ +家族性PKD先证者 $\times 1$ /散发性PKD先证者+家族性PKD先证者=外显率。

2 结果

2.1 基因检测结果 纳入本研究的PKD患者均携带PRRT2基因c.649dupC杂合变异。

2.2 临床特征 93例发作性运动诱发性运动障碍患者,男68例,女25例,男女比例为2.72:1;就诊年龄5~50岁,平均(23.98 ± 8.92)岁;发病年龄1岁至22岁,平均(9.93 ± 3.52)岁,其中85例(87.63%)于7~15岁(青少年期)发病;单纯型PKD 54例(58.06%),复杂型PKD 39例(41.94%)。其中31例有婴儿惊厥病史,7例有偏头痛病史,1例有偏瘫型偏头痛病史(图1),1例合并特发性震颤。所有患者(93例,100%)由突然动作诱发,亦可由突然加速(66例,70.97%)和意图动作(48例,51.61%)诱发,其中51例(58.84%)和26例(29.96%)分别于情绪紧张和疲劳状态下症状加重;87例(93.55%)发作前有预感,主要来自单侧或双侧肢体远端并向近端蔓延;发作形式包括肌张力障碍44例(47.31%),舞蹈样动作5例(5.38%),肌张力障碍、舞蹈样动作混合形式38例(40.86%),肌张力障碍、投掷动作混合形式2例(2.15%),肌张力障碍、舞蹈样动作和投掷动作三者混合形式4例(4.30%)(图1);发作时22例(23.66%)累及单侧肢体,20例(21.51%)累及双侧肢体,48例(51.61%)累及单侧或双侧肢体,3例

(3.22%)双侧交替发作(图1);80例(86.02%)发作时有面部障碍,表现为面部表情僵硬、瞪眼、龇牙、咧嘴和构音障碍等;32例(48.48%)20岁之前发作频率 <10 次/d,25例(37.88%)10~30次/d,9例(13.64%)30~50次/d;21例(70%)在20岁之后发作频率有所下降,5例(16.67%)无明显变化,4例(13.33%)发作频率增加(图1)。42例(45.16%)发作持续时间 <10 s、42例(45.16%)10~30s、9例(9.68%)30~60s;散发性PKD 58例(62.37%),家族性PKD 35例(37.63%)(图1);30例(32.26%)完全或不完全缓解,自愈年龄14~29岁、平均(21.13 ± 4.39)岁;56例未缓解,5例正在服药中。31例(33.33%)未服用药物,62例(66.67%)服用抗癫痫药物患者中33例予卡马西平、19例予奥卡西平、10例予其他抗癫痫药物(如苯妥英钠、托吡酯、丙戊酸钠、拉莫三嗪和氯硝西泮);服用卡马西平(50~100 mg/d)的33例患者中28例完全控制、4例部分控制、1例未见明显缓解,服用奥卡西平(75~150 mg/d)的19例患者中13例症状完全控制、6例部分控制,总体而言,服用抗癫痫药物的62例患者中46例(74.19%)症状完全控制、14例(22.58%)发作频率下降但偶有发作、2例(3.23%)未见明显缓解(1例予卡马西平,1例予丙戊酸钠)(图1)。

2.3 男性与女性发作性运动诱发性运动障碍的临床表型比较 93例携带PRRT2基因热点突变(c.649dupC)的PKD患者根据性别分为男性组和女性组(表1)。两组患者临床表型比较,性别、起病年龄、发作类型、合并症、先兆比例、发作形式、20岁后发作频率变化、累及部位、发作频率、发作预感、发作持续时间、服用抗癫药物比例和药物疗效差异无统计学意义(均 $P>0.05$),而男性组面部累及比例低于($P=0.017$)女性组且差异有统计学意义。

2.4 家族性与散性发作性运动诱发性运动障碍的临床表型比较 93例携带PRRT2基因热点突变(c.649dupC)的PKD患者根据是否有家族史分为家族性组和散发性组(表2)。两组患者临床表型比

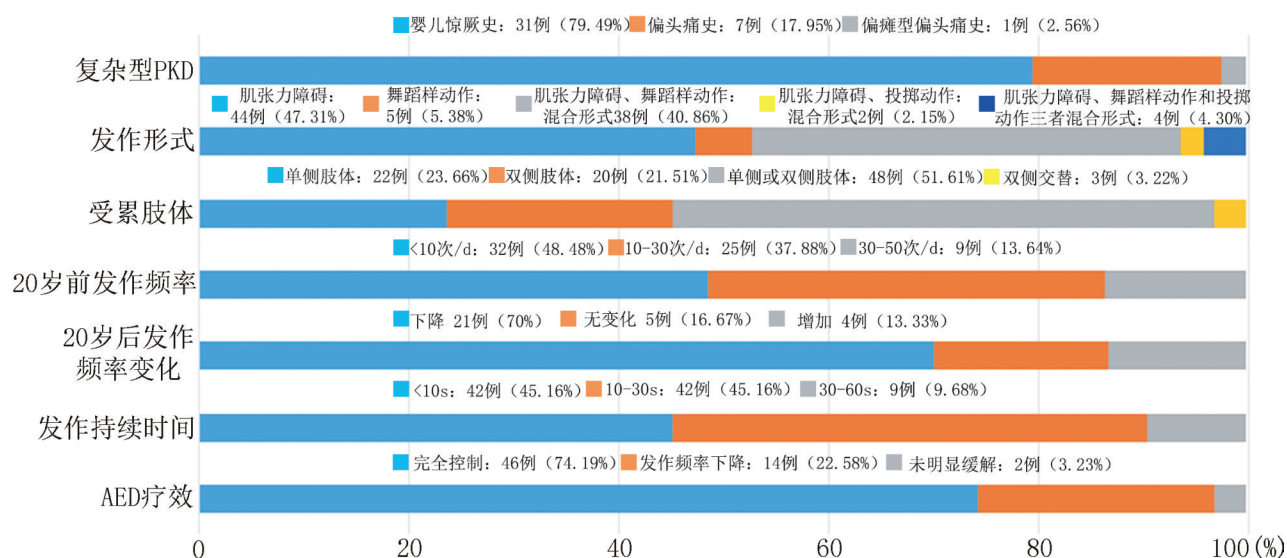


图1 93例携带PRRT2基因c.649dupC突变的PKD患者的临床特征

表1 男性组与女性组携带c.649dupC PKD患者临床表型比较

组别	n	遗传模式		发病年龄 (岁)	发作类型			特发性 震颤	发作预感	
		家族性	散发性		单纯型	复杂型				
						婴儿惊厥	偏头痛			偏瘫型偏头痛
男性组	68	25(36.76%)	43(63.24%)	9.96±3.75	41(60.29%)	21(30.88%)	5(7.35%)	1(1.47%)	1(1.47%)	63(92.65%)
女性组	25	10(40.00%)	15(60.00%)	9.68±3.01	13(52.00%)	10(40.00%)	2(8.00%)	0	1(4.00%)	24(96.00%)

组别	面部受累	受累肢体			20岁之后发作频率			
		单侧	双侧	单侧或双侧	单侧和双侧交替	增加	减少	不变
男性组	55(80.88%)	17(25.00%)	15(22.06%)	34(50.00%)	2(2.94%)	3(14.29%)	16(76.19%)	2(9.52%)
女性组	25(100%)	5(20.00%)	5(20.00%)	14(56.00%)	1(4.00%)	1(11.11%)	5(55.56%)	3(33.33%)

组别	发作频率			发作形式				
	<10次/天	10~30次/天	30~50次/天	肌张力障碍	舞蹈症	肌张力障碍， 投掷	肌张力障碍， 舞蹈症	肌张力障碍， 投掷，舞蹈症
男性组	23(45.10%)	19(37.25%)	9(17.65%)	28(41.18%)	5(7.35%)	1(1.47%)	30(44.12%)	4(5.88%)
女性组	9(60.00%)	6(40.00%)	0	12(48.00%)	0	1(4.00%)	12(48.00%)	0

组别	发作持续时间			AEDs		
	<10 s	10~30 s	30~60 s	缓解	不完全缓解	无反应
男性组	31(45.59%)	31(45.59%)	6(8.82%)	36(78.26%)	9(19.57%)	1(2.17%)
女性组	11(44.00%)	11(44.00%)	3(12.00%)	10(62.50%)	5(31.25%)	1(6.25%)

注: PKD, 发作性运动诱发性运动障碍; ET, 特发性震颤; AEDs, 抗癫痫药物。

较, 性别、起病年龄、发作类型、合并症、先兆比例、发作形式、20岁后发作频率变化、累及部位、发作频率、发作预感、发作持续时间、服用抗癫药物比例和药物疗效差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 而家族性组面部累及比例低于散发性组且差异有统计学意义($P = 0.011$)。

2.5 外显率 共30个家系先证者和58个散发先证

者, 外显率为67.05%。

3 讨论

PKD 是发作性运动障碍中最常见的一种类型, 按照病因可以分为原发性PKD和继发性PKD。原发性PKD的起病年龄在数月龄至20岁, 其中以7~15岁青少年期高发, 男女比例约为2:1~4:1^[4, 6]。在

表2 家族性组与散发性组携带c.649dupC PKD患者临床表型比较

组别	n	性别		发病年龄	发作类型			特发性 震颤	发作预感	
		男性	女性		单纯型	复杂型				
						婴儿惊厥	偏头痛			偏瘫型偏头痛
家族性组	35	25(71.43%)	10(28.57%)	9.40±3.666	20(57.14%)	14(40.00%)	1(2.86%)	0	0	34(97.14%)
散发性组	58	43(74.14%)	15(25.86%)	10.17±3.48	34(58.62%)	17(29.31%)	6(10.34%)	1(1.72%)	2(3.45%)	53(91.38%)

组别	面部受累	受累肢体				20岁之后发作频率		
		单侧	双侧	单侧或双侧	单侧和双侧交替	增加	减少	不变
家族性组	26(74.29%)	6(17.14%)	7(20.00%)	22(62.86%)	0	2(22.22%)	7(77.78%)	0
散发性组	54(93.10%)	16(27.59%)	13(22.41%)	26(44.83%)	3(5.17%)	2(9.52%)	14(66.67%)	5(23.81%)

组别	发作频率			发作形式			
	<10次/d	10~30次/d	30~50次/d	肌张力障碍	舞蹈症	肌张力障碍,投掷	肌张力障碍,舞蹈症
家族性组	15(62.50%)	7(29.17%)	2(8.33%)	19(54.29%)	0	1(2.86%)	12(34.29%)
散发性组	17(40.48%)	18(42.86%)	7(16.67%)	3(8.57%)	25(43.10%)	58.62%	1(1.72%)

组别	发作持续时间			AEDs		
	<10 s	10~30 s	30~60 s	缓解	不完全缓解	无反应
家族性组	15(42.86%)	17(48.57%)	3(8.57%)	18(81.82%)	4(18.18%)	0
散发性组	27(46.55%)	25(43.10%)	6(10.34%)	28(70.00%)	10(25.00%)	2(5.00%)

注:PKD,发作性运动诱发性运动障碍;ET,特发性震颤;AEDs,抗癫痫药物。

本研究中, c.649dupC 基因型 PKD 患者发病年龄 1 岁至 22 岁,平均起病年龄(9.93±3.52)岁,家族性与散发性病例比例 0.59:1。该人群的性别比为 2.72:1,这与之前研究结果一致,即男性比女性更易患原发性 PKD^[1]。在本研究中,87.63% 的患者在 7~15 岁时开始出现症状,70% 的患者在 20 岁左右发病频率降低,这可能是因为 *PRRT2* 在不同年龄患者中存在表达差异。动物研究发现,*PRRT2* 表达在发育中的小鼠大脑中达到峰值,而在成年后下降到相对较低的水平^[2]。典型 PKD 发作多由突然动作诱发,常见的诱发动作包括起立、跑步、上下车、过红绿灯等动作^[6]。运动速度及幅度的改变,或在持续动作中加入其他动作,甚至有动作意图时也可诱发。本研究所有 PKD 患者由突然动作诱发,如起跑、起立、突然接电话或过红绿灯等,运动速度和幅度改变(70.97%)以及意图动作(51.61%)可诱发,符合典型 PKD 的诱发因素特点^[6]。此外,情绪紧张(58.84%)、疲劳(29.96%)等亦可诱发。93.55% 患者发作前有难以描述的发作预感,表现为受累肢体无力感、受累部位肌肉紧张感、感觉异常和头晕等。约 78%~82% PKD 患者在发作前有发作预感^[4],患

者对这种躯体异常感觉往往难以准确描述,常见的表述包括肢体乏力感、肌肉紧张感、感觉异常以及肢体麻木等^[1, 4]。部分患者在出现发作预感后可通过减慢或停止动作避免发作,有时可仅有发作预感而不出现短暂运动障碍^[4]。

发作时表现为单侧或双侧肢体的肌张力障碍、舞蹈样动作、投掷样动作或上述类型混合出现^[1]。其中以肌张力障碍最为多见,其次为舞蹈样动作,而投掷样动作最为少见^[4, 7]。本组患者发作形式包括肌张力障碍(47.31%)、舞蹈样动作(5.38%)、投掷样动作或混合发作(47.31%),以肌张力障碍发作形式最常见,舞蹈样动作多与其他发作形式混合出现。根据有无伴随其他疾病,PKD 可分为单纯型及复杂型。单纯型患者仅出现突然动作诱发后的不自主运动发作。复杂型患者除运动发作外,可合并有其他神经系统症状,如良性家族性婴儿惊厥、热性惊厥、偏头痛、偏瘫型偏头痛、发作性共济失调、癫痫等发作性疾病^[1, 8-10]。极少数可合并生长发育迟滞、智能减退、语言功能障碍、自闭症等,多与 *PRRT2* 基因双等位基因突变或是 16p11.2 微缺失综合征有关^[11-13]。*PRRT2* 突变携带者更常表现为复

杂的PKD,尤其是合并婴儿惊厥史。在本研究中,复杂型PKD 39例(41.94%),这一比例高于既往研究报告的PKD患者复杂型比例(12.7%~20.33%)^[4,5]。复杂型PKD主要是合并婴儿惊厥、偏头痛,可能是因为PRRT2突变与一系列突发性疾病有关,包括PKD、婴儿惊厥和舞蹈病等^[4-5,9,14]。通过上述总结发现,c.649dupC基因型PKD患者的临床表型符合典型PKD的临床特征,与其他类型的PKD相比,c.649dupC基因型更容易表现为复杂型PKD。

原发性家族性PKD多为遗传所致,呈常染色体显性遗传,可伴有不完全外显,其外显率约60%~90%,本研究中c.649dupC基因型PKD患者外显率为67.05%,与既往研究报告基本一致^[15]。目前发现多个基因与PKD发病相关^[2,9,16-17],包括PRRT2、PNKD、SLC2A1、SCN8A、KCNMA1、KCNAL、DEPDC5、TMEM151A。其中,PRRT2基因于2011年由中国三个研究小组证实是PKD的致病基因^[2-3,18]。PRRT2基因编码富含脯氨酸跨膜蛋白2,为一次跨膜蛋白,是N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE)复合体的组成部分,与突出小体相关蛋白25(synaptosome-associated protein 25, SNAP25)、突触结合蛋白-1、突触结合蛋白2和突触囊泡蛋白2存在相互作用,使SNARE复合物具有钙敏感性,对维持突触的正常功能起作用^[19-20],并且参与负向调节钠离子通道^[21]。约1/3原发性PKD患者由该基因突变所导致^[4-5],以无义突变为主,可造成终止密码子的提前出现,引起蛋白肽段不同程度的截短,其中以c.649dup C(p.R217PfsX8)为热点突变,约76% PRRT2基因突变PKD患者携带该突变^[3-5]。PRRT2基因c.649dupC截短突变可促发无义介导的mRNA降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)机制,导致其在mRNA水平发生降解,造成单倍体不足,同时造成编码的截短蛋白表达及功能改变,从而导致PKD发病^[22]。

原发性PKD的治疗包括药物治疗以及非药物

治疗,因其具有自愈倾向,故是否需药物治疗应结合患者年龄、发作对患者生活心理影响以及治疗意愿等因素综合考虑^[23]。对于发作频繁、发作程度较重,发作对患者造成较重心理负担以及有较强主观意愿希望控制发作的患者可应用药物治疗。治疗药物目前主要为以钠离子通道阻滞剂为代表的抗癫痫药物,其中首选卡马西平或奥卡西平^[24-25]。本研究中,约78.8%患者应用小剂量卡马西平(50~100 mg/d)或奥卡西平(75~150 mg/d)可完全控制发作,约19.2%患者可达到部分控制(临床发作减少75%及以上)^[4]。总体而言,服用抗癫痫药物的62例患者中74.19%症状完全控制、22.58%发作频率下降但偶有发作、3.23%未见明显缓解。对于需药物治疗的患者,可予卡马西平50 mg/d或奥卡西平75 mg/d起始,而后根据症状控制情况酌情调整剂量^[4,24]。应用卡马西平前应对患者进行HLA-B*1502等位基因型检测,以避免Steven-Johnson综合征的发生^[4-5]。而对于HLA-B*1502等位基因型阳性患者或不能耐受卡马西平不良反应的患者可改用其他类型钠离子通道阻滞剂,如拉莫三嗪、托吡酯、苯妥英钠、苯巴比妥。除钠离子通道阻滞剂外,其余类型抗癫痫药物治疗欠佳^[23]。

综上所述,本研究描述和总结了c.649dupC基因型发作性运动诱发性运动障碍患者的临床表型特点,并比较了家族性与散发性、男性与女性患者临床表型差异。PKD是一种具有高度临床和遗传异质性的发作性运动障碍疾病,具有外显不全的遗传特点,诊断主要基于患者的临床特征。在临床实践活动中,应进一步提高临床医师对PKD的认识,明确诊断标准和鉴别诊断要点,治疗上建议进行个性化的药物和心理治疗。此外,尚有部分散发性PKD无PRRT2基因突变,提示存在除PRRT2基因外的其他可能致病基因,为新致病基因发现和发病机制的研究提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] BRUNO M K, HALLETT M, GWINN-HARDY K, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia-New

- diagnostic criteria[J]. *Neurology*, 2004, 63(12): 2280–2287.
- [2] CHEN W J, LIN Y, XIONG Z Q, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. *Nature genetics*, 2011, 43(12): 1252–1255.
 - [3] CAO L, HUANG X J, ZHENG L, et al. Identification of a novel PRRT2 mutation in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesias and c.649dupC as a mutation hot-spot[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(5): 704–706.
 - [4] HUANG X J, WANG S G, GUO X N, et al. The Phenotypic and Genetic Spectrum of Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia in China[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(8): 1428–1437.
 - [5] HUANG X J, WANG T, WANG J L, et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Clinical and genetic analyses of 110 patients [J]. *Neurology*, 2015, 85(18): 1546–1553.
 - [6] TOMITA H, NAGAMITSU S, WAKUI K, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2–q12.1[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(6): 1688–1697.
 - [7] KIM S Y, LEE J S, KIM W J, et al. Paroxysmal Dyskinesia in Children: from Genes to the Clinic[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(4): 492–497.
 - [8] TAN L C, METHAWASIN K, TENG E W, et al. Clinico-genetic comparisons of paroxysmal kinesigenic dyskinesia patients with and without PRRT2 mutations[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(4): 674–678.
 - [9] ERRO R, SHEERIN U M, BHATIA K P. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(9): 1108–1116.
 - [10] CLOAREC R, BRUNEAU N, RUDOLF G, et al. PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine [J]. *Neurology*, 2012, 79(21): 2097–2103.
 - [11] ERRO R, BHATIA K P. Unravelling of the paroxysmal dyskinesias[J]. *J Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(2): 227–234.
 - [12] DELCOURT M, RIAnt F, MANCINI J, et al. Severe phenotypic spectrum of biallelic mutations in PRRT2 gene[J]. *J Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 782–785.
 - [13] WEBER A, KHLER A, HAHN A, et al. Benign infantile convulsions (IC) and subsequent paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) in a patient with 16p11.2 microdeletion syndrome[J]. *Neurogenetics*, 2013, 14(3–4): 251–253.
 - [14] LEE H Y, HUANG Y, BRUNEAU N, et al. Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions[J]. *Cell Rep*, 2012, 1(1): 2–12.
 - [15] VAN VLIET R, BREEDVELD G, DE RIJK-VAN ANDEL J, et al. PRRT2 phenotypes and penetrance of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions[J]. *Neurology*, 2012, 79(8): 777–784.
 - [16] WANG J L, CAO L, LI X H, et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 12): 3493–3501.
 - [17] LI H F, CHEN Y L, ZHUANG L, et al. TMEM151A variants cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 83.
 - [18] LI J, ZHU X, WANG X, et al. Targeted genomic sequencing identifies PRRT2 mutations as a cause of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(2): 76–78.
 - [19] VALENTE P, CASTROFLORIO E, ROSSI P, et al. PRRT2 Is a Key Component of the Ca(2+)–Dependent Neurotransmitter Release Machinery[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(1): 117–131.
 - [20] LIU Y T, NIAN F S, CHOU W J, et al. PRRT2 mutations lead to neuronal dysfunction and neurodevelopmental defects[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39184–39196.
 - [21] FRUSCIONE F, VALENTE P, STERLINI B, et al. PRRT2 controls neuronal excitability by negatively modulating Na⁺ channel 1.2/1.6 activity[J]. *Brain*, 2018, 141(4): 1000–1016.
 - [22] WU L, TANG H D, HUANG X J, et al. PRRT2 truncated mutations lead to nonsense-mediated mRNA decay in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(12): 1399–1404.
 - [23] CAO L, HUANG X, WANG N, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: an expert consensus in China[J]. *Transl Neurodegener*, 2021, 10(1): 7.
 - [24] LI H F, CHEN W J, NI W, et al. PRRT2 mutation correlated with phenotype of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and drug response[J]. *Neurology*, 2013, 80(16): 1534–1535.
 - [25] YANG Y, SU Y, GUO Y, et al. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. *Int J Neurosci*, 2012, 122(12): 719–722.

(收稿日期:2021-11-24)

(责任编辑:李立)