

## Menkes 病继发癫痫: 五例报告并文献复习

张培元 张玉琴

**【摘要】** **目的** 研究以癫痫发作为首表现的 Menkes 病临床特点, 提高对继发性癫痫病因诊断的认识。**方法** 回顾分析 5 例 Menkes 病患儿的临床、实验室和影像学特点。**结果** 5 例患儿均为男婴, 其中 2 例为兄弟, 发病年龄 1~5 个月, 表现为强直发作(3 例)或局灶性阵挛发作(2 例), 后者发作频繁且呈进行性加重。其中, 4 例脑电图背景波异常, 3 例发作间期以枕区为主的局灶性或多灶性痫样放电, 2 例发作期痫性放电; 5 例患儿均伴明显发育迟滞, 皮肤白皙、毛发卷曲; 4 例血清铜和铜蓝蛋白降低明确诊断为 Menkes 病, 1 例因兄长已先证诊断结合自身典型表现临床诊断为 Menkes 病; 3 例 MRI 均可见广泛脑萎缩和对称性脑软化灶, 1 例 MRA 可见颅内大动脉扭曲和末端变细。分别接受苯巴比妥(1 例)、托吡酯(2 例)或托吡酯+左乙拉西坦+氯硝安定联合治疗(1 例)。1 例住院 24 h 死于呼吸衰竭, 4 例出院后随访 1~9 个月, 3 例死亡, 1 例随访 4 个月后转为频繁痉挛发作伴发育迟缓, 发作间期脑电图呈现高峰失律。**结论** Menkes 病继发癫痫多于婴儿期发病, 早期以强直发作或局灶阵挛发作为主要表现伴发作间期痫样放电, 抗癫痫药物难以控制发作, 患儿预后不良。

**【关键词】** 癫痫; Menkes 卷发综合征; 铜; 血浆铜蓝蛋白; 脑电描记术; 婴儿, 新生, 疾病

### Epilepsy secondary to Menkes' disease: five cases report and review of literature

ZHANG Pei-yuan, ZHANG Yu-qin

Department of Neurology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

Corresponding author: ZHANG Yu-qin (Email: zhangyuqin0809@sina.com)

**【Abstract】** **Objective** To study the clinical features of patients with Menkes' disease (MD) that initiate from seizures, and to reinforce the knowledge of etiological diagnosis of secondary epilepsy. **Methods** The clinical and laboratory features of 5 MD patients who were admitted from December 1992 to March 2014 were retrospectively analyzed. **Results** All cases were male infants including two brothers, and the age of onset was 1-5 months after birth. Their clinical manifestations started from tonic (N = 3) and focal clonic (N = 2) seizures. The focal clonic seizures became more frequent and progressively worsened. Four cases showed abnormal background EEG rhythm; 3 cases revealed interictal focal or multifocal epileptiform discharges over occipital region predominantly; 2 cases revealed epileptic discharge in fit period EEG. All the cases manifested severe mental retardation accompanied with light complexion and curly hair. Low serum copper and ceruloplasmin levels were found in 4 cases and lead to the diagnosis of MD. The exceptional one was made clinical diagnosis of MD due to his typical manifestation and the diagnosis of his elder brother. Three cases received MRI examination, which showed extensive cerebral atrophy and symmetric encephalomalacia foci. One case revealed tortuosity of main artery and diminution of distal artery by MRA. One case was treated with phenobarbital, 2 cases with topiramate, one case with topiramate and levetiracetam and clonazepam. One case died of respiratory failure at 24 h after admission. The other 4 cases were followed up for 1-9 months after being discharged, 3 of whom died, and the left one converted to intractable infantile spasms and severe mental retardation, with interictal EEG changing to hypersarrhythmia. **Conclusions** The onset of patients with epilepsy secondary to MD often occurs in early infancy, manifesting tonic and focal clonic seizures predominantly with interictal epileptiform discharges over the posterior region in the early stage. Epilepsy secondary to MD shows strong uncontrollability by antiepileptic drugs and poor prognosis.

**【Key words】** Epilepsy; Menkes kinky hair syndrome; Copper; Ceruloplasmin; Electroencephalography; Infant, newborn, diseases

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.010

作者单位: 300074 天津市儿童医院神经内科

通讯作者: 张玉琴 (Email: zhangyuqin0809@sina.com)

遗传代谢性疾病是儿童继发性癫痫的一大类病因,尤以糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢、有机酸代谢、微量元素代谢异常,以及线粒体病、脑白质病等常见。因此,早期明确病因对癫痫的诊断、治疗和预后评价具有重要意义。然而,由于此类患者临床表现不具特异性,且无单一的筛查方法可以涵盖所有遗传代谢性疾病,特殊临床体征、实验室检查和影像学表现往往可以提供诊断线索。Menkes 病(MD)即是其中一种临床罕见的先天性铜代谢障碍性疾病,亦称卷发综合征,由 Menkes 等<sup>[1]</sup>1962 年首先报告,国外文献报道的发病率为 1/(10~25)万<sup>[2]</sup>。临床主要表现为体内铜离子缺乏,继发各种铜依赖性酶功能障碍引起的症状与体征,典型患儿可于出生后 2~3 个月以癫痫发作首诊,由于缺乏对 Menkes 病的认识,临床易忽视癫痫的病因诊断。自 1992 年以来,天津市儿童医院神经内科共诊断与治疗 5 例 Menkes 病患儿,现就该病以癫痫发作为主的临床特点报告如下。

## 临床资料

### 一、一般资料

所有病例均为 1992 年 12 月-2014 年 3 月在我院住院治疗且诊断明确的 Menkes 病患儿,均为男婴,其中 2 例为兄弟,父母非近亲结婚,无家族遗传性疾病病史;发病年龄 1~5 个月,平均 3 个月;就诊年龄 3~5 个月,平均 3.50 个月;4 例生产史无异常,1 例早产、有宫内窘迫史。体格检查:精神反应差、淡漠少哭,不能竖颈、抬头,注视追踪差,皮肤白皙,5 例中 4 例毛发短、卷曲呈细黄色,1 例毛发卷曲呈黑色,光学显微镜观察,头发扭曲、鳞状突起、局部增粗(图 1),随访 2 个月毛发变为灰白色。1 例并发肺炎,余 4 例心肺功能无异常,均腹部柔软、肝脾无肿大;3 例肌张力降低、肌肉松弛无力,病理征均未引出。4 例实验室检查血清铜和铜蓝蛋白(CP)明显降低,明确诊断为 Menkes 病;1 例住院 24 h 死亡,未行相关检查,因其兄长已先证诊断,结合该例患儿自身典型表现,临床诊断为 Menkes 病(表 1)。

### 二、临床表现

1. 症状与体征 本组患儿均以癫痫发作发病,就诊前癫痫发作病程为 7 小时至 2 个月。3 例呈直发作,表现为突发双眼上视、呼之不应、口唇发绀、四肢强直,持续 2~3 min,其中 2 例相对发作间期较长(3 天至 2 个月),1 例由发作频率为 1 次/d 发

展至 4~5 次/d;1 例呈局灶性阵挛发作,表现为左侧眼睑突发节律性抖动,不伴意识障碍和肢体改变,每次持续数十秒至 1 分钟、发作间期为 10 分钟至 1 小时;1 例为局灶性阵挛发作泛化全面性发作,表现为突发左上肢屈曲握拳抖动,双眼紧闭或双眼左斜,左侧眼睑抖动,呼之不应,每次发作持续时间 5~10 min、发作间期 1~2 h。

2. 脑电图 脑电图显示,4 例背景波异常,其中 3 例发作间期于清醒期和睡眠期可见大量痫样放电,尤以枕区显著(图 2);2 例记录到发作期脑电活动,其中 1 例发作期可见源自左侧颞区和枕区的泛化至全导联的病性放电,另 1 例发作期显示各导联痫性放电(表 2)。

### 三、辅助检查

1. 实验室检查 本组 5 例患儿外周血各项常规指标均于正常水平。4 例血液各项化合物正常;1 例为轻度低钠血症(128 mmol/L,136~145 mmol/L)、血清碱性磷酸酶升高(396 U/L,60~320 U/L)。5 例中 3 例分别行尿氯化铁试验(1 例)、血清氨基酸定量分析(1 例)、尿液相色谱-串联质谱分析(1 例),均无明显异常;1 例血氨正常(25~94 μg/dl)、血清乳酸 3.47 mmol/L(1.33~1.78 mmol/L);2 例尿铜升高(表 1)。本组有 2 例患儿父母接受血清铜和铜蓝蛋白检测,均于正常值范围。

2. 影像学检查 (1)MRI:本组有 3 例患儿行头部 MRI 检查(其中 1 例同时行 MRA 检查),均显示脑室、脑沟明显增宽,其中 2 例双侧额顶叶脑室旁白质片状 T<sub>2</sub>WI、FLAIR 成像高信号,1 例伴胼胝体发育细小,双侧颞叶软化灶,右侧额颞叶硬膜下积液;1 例伴双侧颞叶、基底节前端软化灶;1 例伴双侧基底节多发点片状长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub>信号。MRA 显示颅内动脉扭曲、变细(图 3)。(2)X 线检查:本组有 3 例患儿接受 X 线检查,胸部 X 线显示,左侧第 7 肋骨陈旧性骨折(1 例次)、支气管肺炎并双侧肋骨前端膨大(1 例次);长骨 X 线均可见骨质和干骺端损害(2 例次),表现为骨皮质变薄、分层或不连续,干骺端侧刺形成,部分呈“杯口”样改变(图 4)。(3)B 超检查:2 例患者行腹部 B 超检查,1 例正常、1 例双侧肾盂呈扩张性改变。

3. 其他检查 本组有 2 例患儿接受眼底检查,视网膜呈豹纹状,其中 1 例伴视神经发育不良。1 例血清巨细胞病毒 DNA 检测显示 97×10<sup>3</sup>拷贝(<1×10<sup>3</sup>拷贝)。



图 1 例 5 患儿头发光学显微镜观察所见 × 100 1a 扭曲 1b 鳞状突起 1c 局部增粗

Figure 1 Optical microscopy findings on hairs of Case 5. × 100 Distortion (Panel 1a), squamous bulge (Panel 1b) and partial thickening (Panel 1c) could be seen.

表 1 5 例 Menkes 病患儿一般资料

Table 1. Summary of clinical findings in the 5 infants with Menkes' disease

Item	Case 1	Case 2*	Case 3	Case 4	Case 5
Sex	Male	Male	Male	Male	Male
Age at diagnosis (month)	3	3	3	5	3
Perinatal injury	-	-	-	-	Premature birth, fetal intrauterine distress
Hair	Curly, thin and light yellow	Curly, black (become grey after 2 months)			
Light complexion	+	+	+	+	+
Hypomyotonia	+	+	-	+	-
Mental retardation	+	+	+	+	+
Serum Cu (μmol/L)	1.88	—	2.50	1.54	8.00
CP (mg/L)	0.00	—	57.70	103.30	0.06
Urinary Cu (μmol/24 h)	20.48	—	—	30.71	—

\*the brother of Case 1. Normal reference value: serum Cu, 11.80–39.30 μmol/L; CP, 200–300 mg/L; urinary Cu, 0.24–0.48 μmol/24 h. +, positive, 阳性; -, negative, 阴性; —, not done, 未检测; CP, ceruloplasmin, 铜蓝蛋白

#### 四、治疗与随访

本组 1 例患儿住院 24 h 死于呼吸衰竭, 余 4 例均于入院后肌肉注射苯巴比妥 10~20 mg/(kg·d) 控制发作, 同时予苯巴比妥 4 mg/(kg·d) 口服(1 例)或托吡酯 3~5 mg/(kg·d) 口服(3 例)。共随访 1~9 个月, 平均 4.50 个月, 3 例死亡(死于肺炎或癫痫发作); 1 例随访 4 个月, 以托吡酯辅助左乙拉西坦和氯硝安定联合治疗, 癫痫发作频繁, 转为痉挛发作, 脑电图呈高峰失律(图 5), 发育迟缓。

#### 讨 论

Menkes 病为 X 连锁隐性遗传性疾病, 男性发病, 女性为携带者, 女性发病主要由于 X 染色体-常染色体置换或 XX/XO 镶嵌所致<sup>[3]</sup>。2006 年北京协和医院报告 1 例 8 岁女性患儿, 临床诊断肝豆状核变性[HLD, 亦称 Wilson 病(WD)], 予青霉胺治疗无效, 14 岁死亡, 经尸检证实为 Menkes 病<sup>[4]</sup>。致病基因为 ATP7A, 定位于 Xq13.3, 长度约 140 × 10<sup>3</sup>, 包含 23 个外显子。该基因编码 P 型铜转运 ATP 酶, 一种

跨膜铜离子转运蛋白, 亦称 MNK 蛋白, 后者定位于反面高尔基网状结构(TGN), MNK 蛋白在反面高尔基网状结构中的作用是将铜离子输送至铜依赖酶, 如赖氨酸氧化酶<sup>[5]</sup>。ATP7A 基因突变可导致 MNK 蛋白结构和功能异常改变, 使铜离子吸收和转运障碍, 导致机体铜离子缺乏。本文有 2 例患儿尿铜明显升高, 提示铜离子肾脏排泄量并不依赖机体铜离子水平, 而且, Menkes 病患儿体内铜转运和利用障碍应超过其吸收障碍, 而铜离子排泄与吸收和利用之间的生理平衡尚待进一步研究。由于铜缺乏, 可继发结合型铜蓝蛋白减少, 导致低铜蓝蛋白血症, 但该病的核心并非铜蓝蛋白缺乏, 而是继发于各种铜依赖酶功能障碍。例如, 蛋白赖氨酸-6-氧化酶活性降低可显著减少多种组织和器官结缔组织强度, 酪氨酸酶缺乏影响头发与皮肤色素含量, 维生素 C 氧化酶缺乏则导致骨骼改变。

Menkes 病的主要临床表现为中枢神经系统退行性变, 其相关病理学因素包括: (1) 多种表达于中枢神经系统的铜依赖酶缺乏, 如细胞色素 C 氧化酶

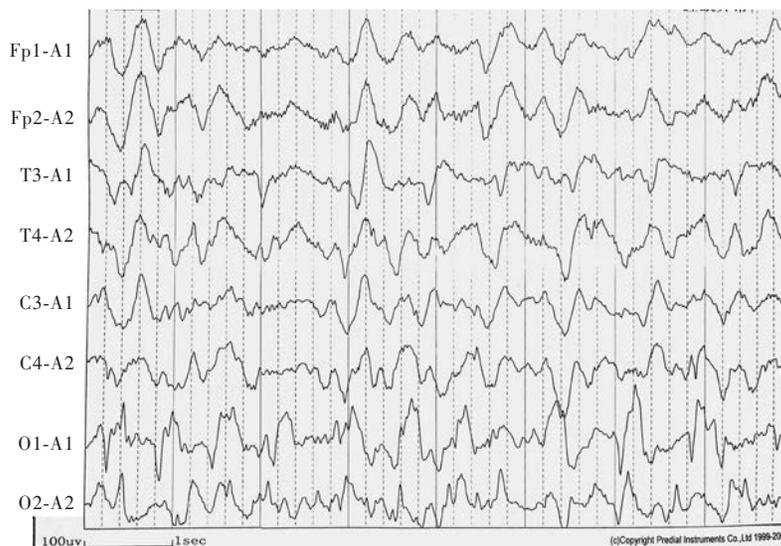


图 2 例 5 患儿发病 1 周时脑电图显示,各导联尖-慢复合波、棘-慢复合波或多棘-慢复合波,以双侧枕区显著

Figure 2 Interictal EEG of Case 5 one week after onset showed sharp - slow wave, spike - slow wave and polyspike - slow wave, notable over bilateral occipital regions.

表 2 5 例 Menkes 病患儿继发性癫痫特征

Table 2. Summary of the features of secondary epilepsy in 5 infants with Menkes' disease

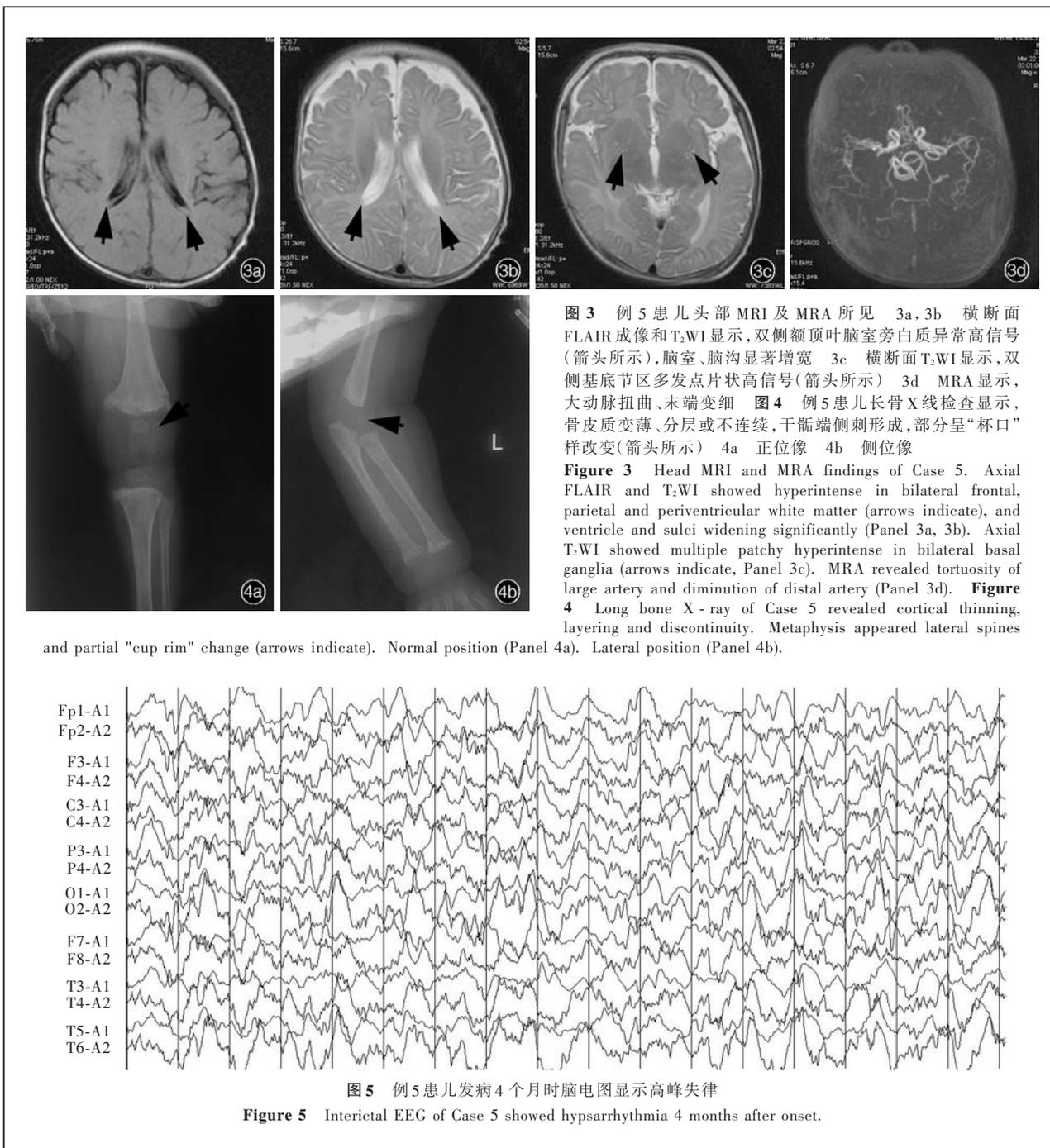
Item	Case 1	Case 2*	Case 3	Case 4	Case 5
Age of onset (month)	3	1	3	5	3
Course at diagnosis	3 d	2 month	3.50 d	7 d	7 h
Frequency of seizure (times)	2	7	80	16	6
Type of seizure	Tonic	Tonic	Focal clonic	Tonic	Focal clonic
EEG type	General EEG	—	Video EEG	Video EEG	Holter EEG
Background EEG	1.50-3 Hz $\delta$ waves over all leads	—	1.50-3 Hz $\delta$ activity over occipital region, sleep spindles absence	1.50-3 Hz $\delta$ waves and activity over all leads, dominant in occipital region	1.50-4 Hz $\delta$ , $\theta$ waves over all leads
Epileptiform discharges in interictal EEG	Unseen	—	Sharp-slow and spike-slow waves over left occipital and temporal region	Sharp-slow, spike-slow and polyspike-slow waves, notable over right occipital region	Sharp-slow, spike-slow and polyspike-slow waves, notable over occipital region
Epileptic discharge in fit period EEG	—	—	Sharp-slow and spike-slow waves over left occipital and temporal region, generalizing to all leads	—	Sharp-slow, spike-slow and polyspike-slow waves over all leads
Therapy	Phenobarbital	None	Topiramate	Topiramate	Topiramate + levetiracetam + clonazepam
Follow up	Died of pneumonia after 4 months	Died of respiratory failure	Died of epilepsy after 12 months	Died of epilepsy after 12 months	In follow-up

\*the brother of Case 1. —, not done, 未检测

(COX)、肽酰甘氨酸- $\alpha$ -酰胺化单加氧酶(PAM)、超氧化物歧化酶 1(SOD1)、多巴胺 $\beta$ 羟化酶(DBH)、赖氨酸氧化酶、酪氨酸酶等。细胞色素 C 氧化酶活性缺乏可影响线粒体能量代谢,是 Menkes 病的主要神经病理学因素之一;许多神经肽的生物活性依赖于甘氨酸- $\alpha$ -酰胺化单加氧酶的酰胺化;而多巴胺 $\beta$ 羟化酶是多巴胺合成神经递质去甲肾上腺素的重要催化酶,该酶缺乏可以使儿茶酚胺表达水平下降。(2)ATP7A 基因、铜转运 ATP 酶和稳态的铜内环境对中枢神经系统发育和发挥功能起关键作用。由于

神经突触释放铜离子受损,使 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体活性降低,这种改变可能参与癫痫发作或神经退行性变机制;ATP7A 蛋白缺乏可导致浦肯野细胞退化、细胞骨架变性,且损害突触发生和轴突生长<sup>[6]</sup>。(3)脑动脉弹性蛋白缺乏可使脑血管扭曲、延长、扩张或狭窄,脑血管缺血性病变则导致脑萎缩或缺血性卒中的发生。

Menkes 病可以分为经典型、轻型、极轻型(枕角综合征),其临床表型与 ATP7A 基因突变类型联系密切<sup>[7]</sup>。轻型和极轻型一般为基因点突变,基因



and partial "cup rim" change (arrows indicate). Normal position (Panel 4a). Lateral position (Panel 4b).

蛋白产物残留部分活性,故临床表现以结缔组织和骨骼改变为主,可伴轻度认知损害(MCI),鲜有以癫痫发作发病的文献报道<sup>[8]</sup>。经典型表现为基因大片段缺失,铜转运 ATP 酶活性完全缺失<sup>[9]</sup>,呈以下改变:(1)进行性中枢神经系统退化,患儿多于 2~3 个月即出现精神运动发育障碍和癫痫发作。(2)特殊面容,如面部肥胖、下颚宽、面颊松弛、鼻梁低、腭弓高。(3)皮肤、毛发改变,如皮肤白晰,毛发色浅,毛发短、稀少、粗糙和卷曲,光学显微镜可见头发扭

曲、裂开。Moore 和 Howell<sup>[3]</sup>发现,所有男性患儿均可见卷发,仅 43% 女性患儿有此现象。(4)结缔组织改变,表现为颈背部和躯干肌肉松弛、四肢肌张力降低,脐疝、腹股沟疝,膀胱憩室、肾积水、肾盂扩张等。(5)骨骼改变,如先天性骨折、骨骼畸形,X 线可见骨骼干骺端骨刺形成、骨质疏松等表现。(6)头部 MRI 显示,脑白质发育迟滞、损害,或伴巨大脑室的弥漫性脑萎缩,颅内大动脉扭曲,可伴硬膜下积液或血肿<sup>[10]</sup>。(7)其他临床表现,包括喂养困难、发育

迟缓、低体温,以及视神经萎缩,甚至失明等。

婴儿期发病的频繁癫痫发作伴明显精神运动发育迟滞者,应考虑先天性遗传代谢性疾病可能,进一步发现典型的皮肤、毛发或结缔组织异常改变应高度怀疑 Menkes 病,血清铜  $< 11 \mu\text{mol/L}$ 、铜蓝蛋白  $< 200 \text{mg/L}$  即可明确诊断。本组有 4 例患儿因血清铜和铜蓝蛋白显著降低而明确诊断,1 例虽未行相关实验室检查,但结合其兄长为先证者和自身典型表现,仍可临床诊断。本组 5 例患儿均属经典型病例,但新生儿在正常情况下也可出现血清铜和铜蓝蛋白降低,故明确诊断仍需行基因学检测。目前,我国已经开展了 Menkes 病基因诊断的临床研究,发现了 *ATP7A* 基因的新突变<sup>[7,11-12]</sup>,并开展了 Menkes 病产前诊断<sup>[13]</sup>。

Menkes 病继发性癫痫临床表现多样, Bahi-Buisson 等<sup>[14]</sup>总结,早期(出生约 3 个月)临床表现主要为局灶性阵挛发作,易出现持续状态,可为发热诱发;中晚期(出生 10~25 个月)可有婴儿痉挛、强直-阵挛发作或肌阵挛发作,脑电图呈中至重度异常,可见多灶性棘-慢复合波或高峰失律表现。本文 5 例经典型 Menkes 病患者出生后 1~5 个月均以癫痫发作发病,表现为强直发作和局灶性阵挛发作,提示强直发作同样是 Menkes 病继发癫痫的早期表现。本组有 2 例局灶性发作患儿在短期内发作频繁,治疗前癫痫发作即呈进行性加重;4 例脑电图显示背景波异常、局灶性或多灶性病样放电,3 例可见发作间期以枕区为主的痫样放电。Lee 等<sup>[15]</sup>对 7 例经典型 Menkes 病患者进行总结,癫痫发作和发作间期脑电图随病程的改变早期呈现局灶性阵挛发作为主,发作间期呈现后头部占优势的痫样放电;此后转变为痉挛发作、全面性阵挛发作和肌阵挛发作,脑电图在发作间期表现为高峰失律或前头部占优势的慢波活动。结合本组患儿脑电图结果,考虑发作间期后头部痫样放电可能是 Menkes 病继发癫痫的早期脑电图特征性表现。仅 1 例患儿癫痫发作随病程的延长转变为痉挛发作伴脑电图高峰失律,尚待积累更多病例以总结 Menkes 病继发癫痫的中晚期临床特点。本组 5 例患儿在癫痫发作前均已呈现发育迟滞,如反应淡漠,不能竖颈、抬头和注视追踪差,其中 3 例 MRI 显示明显脑萎缩伴对称性双侧颞叶或基底节软化灶,符合 Menkes 病特征性影像学表现,1 例 MRA 可见脑血管扭曲,更具特异性。Bindu 等<sup>[16]</sup>认为, Menkes 病患者癫痫发作的急性加重与头

部 MRI 异常,尤其是脑白质损害有关,由于其所观察的病例数较少,尚待更大样本的临床研究加以证实。本组 X 线检查,1 例肋骨骨折、2 例长骨骨质和干骺端损害,其中 1 例伴血清碱性磷酸酶升高而诊断为佝偻病,但骨质损害不能排除同时为 Menkes 病的可能。此外,例 3 视神经发育不良、例 5 双侧肾盂扩张均可能为 Menkes 病所致。

Menkes 病继发性癫痫可予以抗癫痫药物治疗,单药或药物联合治疗均可,本组 4 例患儿虽经抗癫痫药物治疗,但仍难以控制治疗,甚至直接导致死亡。提示继发性癫痫是经典型 Menkes 病的主要临床特征之一,而且预示预后不良。针对病因施行铜替代治疗,如组氨酸铜皮下注射剂量为元素铜  $50 \sim 150 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  仅对轻型或小部分经典型患儿有效,且越早开始治疗效果越佳。推测此部分患儿脑组织铜转运 ATP 酶残留部分活性,可增加铜离子血-脑屏障通透性,目前国内尚无关于组氨酸铜治疗 Menkes 病的相关报道。

继发性癫痫为经典型 Menkes 病的主要临床特征之一,多于婴儿早期以癫痫发作发病,以局灶性阵挛发作或强直发作为主要表现,伴发作间期脑电图呈现后头部痫样放电,抗癫痫药物难以控制发作,患儿预后不良。由于本研究病例数较少、观察期较短,尚不能全面反映 Menkes 病继发癫痫的临床特点,尚待进一步积累更多病例并开展 *ATP7A* 基因突变临床研究,进一步探讨 Menkes 病继发癫痫的发病机制,从而寻找更为有效的治疗方案。

#### 参 考 文 献

- [1] Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics*, 1962, 29:764-779.
- [2] Møller LB, Tümer Z, Lund C, Petersen C, Cole T, Hanusch R, Seidel J, Jensen LR, Horn N. Similar splice-site mutations of the *ATP7A* gene lead to different phenotypes: classical Menkes disease or occipital horn syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000, 66: 1211-1220.
- [3] Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. *Clin Genet*, 1985, 28:532-540.
- [4] Gao J, Guo YP, Gao SF, Zhang ZX, Huang HF, Ren HT, Zhao YH. Clinical and neuropathological report of Menkes disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:188-193. [高晶, 郭玉璞, 高淑芳, 张振馨, 黄惠芬, 任海涛, 赵艳环. Menkes 病的临床及病理. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:188-193.]
- [5] Petris MJ, Mercer JF, Culvenor JG, Lockhart P, Gleeson PA, Camakaris J. Ligand-regulated transport of the Menkes copper P-type ATPase efflux pump from the Golgi apparatus to the plasmamembrane: a novel mechanism of regulated trafficking.

- EMBO J, 1996, 15:6084-6095.
- [6] Telianidis J, Hung YH, Matera S, Fontaine SL. Role of the P-type ATPases, ATP7A and ATP7B in brain copper homeostasis. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5:44.
- [7] Huang QH, Wang JM, Wu Y, Deng YH, Xiong H, Zhang YH, Yang YL, Jiang YW. Mutation and copy number variation analysis of ATP7A gene in patients with Menkes disease. *Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2012, 27:570-573. [黄琼辉, 王静敏, 吴晔, 邓艳华, 熊晖, 张月华, 杨艳玲, 姜玉武. Menkes 病临床及 ATP7A 基因突变和拷贝数改变分析. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27:570-573.]
- [8] Tchan MC, Wilcken B, Christodoulou J. The mild form of menkes disease: a 34 year progress report on the original case. *JIMD Rep*, 2013, 9:81-84.
- [9] Kouza M, Gowtham S, Seel M, Hansmann UH. A numerical investigation into possible mechanisms by that the A629P mutant of ATP7A causes Menkes disease. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 12:11390-11397.
- [10] Cheng XY, Xiao JX, Yuan XY, Wang JM, Li FY, Ye JT, Xie S, Wang XY, Jiang YW. MR findings in Menkes' disease. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi*, 2013, 47:599-602. [程晓悦, 肖江喜, 袁新宇, 王静敏, 李飞宇, 叶锦棠, 谢晟, 王霄英, 姜玉武. Menkes 病的 MR 影像表现. *中华放射学杂志*, 2013, 47:599-602.]
- [11] Feng CL, Fang SZ, Zhou XZ, Gan M, Du J, Li H. Study of ATP7A gene in a Chinese family with Menkes disease. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2012, 11:42-45. [冯翠莲, 方素珍, 周细中, 甘敏, 杜江, 李宏. 一家系二例 Menkes 病患者 ATP7A 基因研究. *中华神经医学杂志*, 2012, 11:42-45.]
- [12] Zhao CF, Wang JL, Wang JL, Huang QH, Deng YH, Wu Y, Jiang YW. Analysis of ATP7A gene in patients with Menkes disease and X chromosome inactivation in a case with Menkes disease. *Zhongguo Shang Can Yi Xue*, 2013, 21:38-41. [赵程峰, 王静敏, 王菊莉, 黄琼辉, 邓艳华, 吴晔, 姜玉武. Menkes 病患者 ATP7A 基因突变及 X 染色体失活分析. *中国伤残医学*, 2013, 21:38-41.]
- [13] Wang Q, Ding Y, Wang JM, Huang QH, Zhao CF, Liu YP, Li XY, Wu TF, Song JQ, Wang YJ, Yang YL. Clinical and ATP7A gene analysis of three infants with Menkes disease and prenatal diagnosis for a fetus at risk. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2014, 16:624-628. [王峤, 丁圆, 王静敏, 黄琼辉, 赵程峰, 刘玉鹏, 李溪远, 吴桐菲, 宋金青, 王玉洁, 杨艳玲. 3 例 Menkes 患儿的临床与 ATP7A 基因分析及 1 例产前诊断研究. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16:624-628.]
- [14] Bahi - Buisson N, Kaminska A, Nabbout R, Barnerias C, Desguerre I, De Lonlay P, Mayer M, Plouin P, Dulac O, Chiron C. Epilepsy in Menkes disease: analysis of clinical stages. *Epilepsia*, 2006, 47:380-386.
- [15] Lee JS, Lim BC, Kim KJ, Hwang YS, Cheon JE, Kim IO, Seong MW, Park SS, Chae JH. Menkes disease in Korea: ATP7A mutation and epilepsy phenotype. *Brain Dev*, 2014. [Epub ahead of print]
- [16] Bindu PS, Taly AB, Kothari S, Christopher R, Gayathri N, Sinha S, Nagappa M, Bhatt M, Bharath RD. Electro-clinical features and magnetic resonance imaging correlates in Menkes disease. *Brain Dev*, 2013, 35:398-405.

(收稿日期:2014-09-24)

## 中国脑血管病大会 2015 征文通知

为进一步提高我国脑血管病诊断与治疗水平,积极推动我国脑血管病规范化预防和治疗,由中华医学会、中华医学会儿科学分会主办,中华医学会儿科学分会脑血管病学组、江苏省医学会、江苏省医学会儿科学分会承办的“中国脑血管病大会 2015”拟定于 2015 年 4 月 9-11 日在江苏省南京市召开。届时将邀请国内外著名脑血管病专家做专题报告。会议重点内容包括:脑血管病急性期治疗、脑血管病一二级预防、脑血管病影像学诊断与评价、血管内介入治疗、出血性脑血管病诊断与治疗、少见脑血管病诊断与治疗、脑血管病基础与转化医学、神经康复、病例讨论及最新指南解读。会议将密切结合实践与指南、基础与临床,倡导跟着指南行动、兼顾普及与提高,围绕脑血管病领域最新热点和迫切需要解决的问题以专题讲座、论文发言、讨论与争鸣、视频演示等多种形式进行交流。欢迎全国同道积极参会和投稿。参会者将授予国家级继续医学教育 I 类学分。

1. 征文内容 脑卒中流行病学与危险因素研究;脑卒中预防;缺血性卒中病因与发病机制;脑卒中评价与诊断;神经、血管影像学特殊少见、疑难病例及病理报告;短暂性脑缺血发作和轻型脑卒中;脑卒中急救及组织管理体系;脑卒中急性期并发症处理及护理;脑卒中后康复;缺血性卒中急性期治疗;介入、外科治疗脑出血;蛛网膜下隙出血;血管性认知损害/痴呆;静脉系统脑血管病;脑卒中基础研究及转化医学;脑血管病遗传研究;脑血管病规范化诊断与治疗(循证医学、指南、规范等)。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论文摘要 1 份,字数 800~1000 字,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名、工作单位、邮政编码、联系方式、Email 地址,以及通讯作者和联系方式。入选论文将刊登于会议论文集汇编中,并推荐至相关脑血管病杂志发表。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录大会网站 [www.emaccvd.org](http://www.emaccvd.org) 在线注册提交。

4. 截稿日期 2015 年 1 月 15 日。

5. 联系方式 北京市东城区东四西大街 42 号 226 室中华医学学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦,陈华雷(网络投稿咨询,18600959473)。联系电话:(010)85158559,89292552-839。传真:(010)65123754。Email: [emaccvd@cma.org.cn](mailto:emaccvd@cma.org.cn)。详情请登录大会网站 [www.emaccvd.org](http://www.emaccvd.org)。