

# GFAP 基因新突变致罕见表现的亚历山大病临床及基因突变分析

孙云闯 黄一宁 朱慧 金海强 李凡 王朝霞

**【摘要】** 目的 报道1例临床罕见的Ⅱ型亚历山大病病例,总结临床表型和基因型特征,扩展Ⅱ型亚历山大病临床表型和基因突变谱。方法与结果 男性患者,41岁,发作性右侧肢体僵硬10年,表现为右侧痉挛性偏瘫步态、双侧锥体束征;头部MRI可见双侧延髓、延髓脑桥交界区和上颈髓呈长T<sub>2</sub>信号影,双侧侧脑室旁白质轻度脱髓鞘;激素冲击治疗无效,抗癫痫药物部分有效。基因检测患者及其母存在胶质纤维酸性蛋白(GFAP)基因杂合性缺失突变[c.del 1044 ~ 1079 GTACCAGGACCTGCTCAATGTCAGCTGGCCCTGGA(p.E348DdelY349 ~ D360)],为新发突变。明确诊断为Ⅱ型亚历山大病,该家系证实为Ⅱ型亚历山大病家系。结论 GFAP基因缺失突变为新发突变,扩大了Ⅱ型亚历山大病的基因突变谱。同一家系中不同患者的临床表型差异较大。

**【关键词】** Alexander病; 运动障碍; 神经胶质原纤维酸性蛋白质; 基因; 突变; 系谱

## Clinical and gene mutation analysis on Alexander's disease type II caused by a novel GFAP mutation

SUN Yun-chuang<sup>1</sup>, HUANG Yi-ning<sup>1</sup>, ZHU Hui<sup>2</sup>, JIN Hai-qiang<sup>1</sup>, LI Fan<sup>1</sup>, WANG Zhao-xia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

Corresponding author: WANG Zhao-xia (Email: drwangzx@163.com)

**【Abstract】 Objective** To report the clinical phenotype and genetic characteristics of an Alexander's disease type II patient with unusual presentation, so as to extend phenotype and gene mutation spectrum of Alexander's disease type II. **Methods and Results** A 41-year-old male patient suffered from paroxysmal right limb stiffness for 10 years, presenting with spastic hemiparesis on right side and bilateral pyramidal tract sign. Brain MRI showed long T<sub>2</sub> signal in bilateral medulla, bulbar-pontine junction and the upper cervical spinal cord, as well as mild demyelination in bilateral periventricular white matter. Steroid pulse therapy was invalid. Antiepileptic drugs (AEDs) were partially effective. Genetic analysis showed one heterozygous deletion of glial fibrillary acidic protein (GFAP) gene [c.del 1044-1079 GTACCAGGACCTGCTCAATGTCAGCTGGCCCTGGA (p.E348DdelY349-D360)] in the proband and his mother. This mutation has not been reported before. The patient was clearly diagnosed as Alexander's disease type II, and his family was diagnosed as Alexander's disease type II pedigree. **Conclusions** The novel mutation of GFAP gene expanded the gene mutation spectrum of Alexander's disease. The clinical phenotypes of family members may be variable even in the same family.

**【Key words】** Alexander disease; Movement disorders; Glial fibrillary acidic protein; Genes; Mutation; Pedigree

**Conflicts of interest:** none declared

亚历山大病(AxD)为临床罕见的常染色体显性

遗传性脑白质病,由Alexander于1949年率先进行报告<sup>[1]</sup>。该病致病基因主要为胶质纤维酸性蛋白(GFAP)基因,组织病理学检查可见星形胶质细胞内泛素化的由GFAP组成的Rosenthal纤维,脑组织活检或基因检测可明确诊断。其传统分型是根据发病年龄分为婴幼儿型、少年型和成人型,其中以婴幼儿型亚历山大病最为常见。2011年,Prust等<sup>[2]</sup>根据

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.03.010

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科(孙云闯,黄一宁,金海强,李凡,王朝霞);100049 北京,航天中心医院神经内科(朱慧)

通讯作者:王朝霞,Email:drwangzx@163.com

亚历山大病的临床表现和影像学特点重新进行分型,分为I型和II型,其中I型发病较早,临床表现为发育迟滞、癫痫发作、巨脑以及脑白质病变,患者多预后不良;II型可发生于任何年龄,通常以共济失调、软腭阵挛、构音障碍、步态异常等为常见症状与体征,影像学主要表现为幕下病变,以脑干、延髓、小脑等部位为主<sup>[3]</sup>。有资料显示,II型亚历山大病的发病率低于I型,目前我国仅报道7例,其临床表现复杂多样,极易误诊<sup>[4-6]</sup>。本文报道1例误诊长达10年、以发作性运动障碍为主要临床表现的II型亚历山大病患者的临床过程,分析其临床和基因突变特点。

### 病例资料

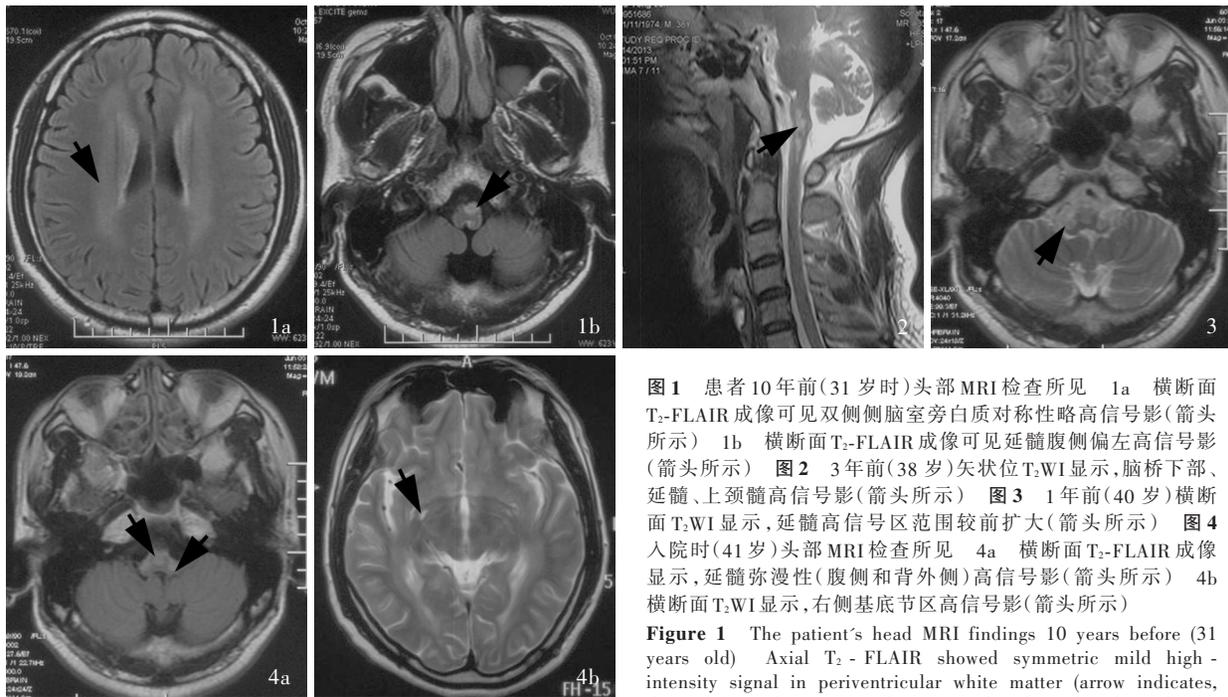
患者 男性,41岁。主因发作性右侧肢体僵硬伴活动不利10年,于2016年9月11日入院。患者10年前(31岁)无明显诱因出现发作性右侧肢体僵硬伴行走困难,多发生于动作启动、长时间或快步行走时,持续约10s后消失,每4~5天发作1次,发作时不伴意识障碍、肢体抽搐、大小便失禁等症状。当地医院头部MRI显示双侧侧脑室旁白质对称性略高信号影,延髓腹侧偏左长T<sub>2</sub>信号影(图1),临床诊断为中枢神经系统炎性脱髓鞘病。予激素治疗(具体方案不详)无效,改为奥卡西平300mg/次(3次/d)和丙戊酸钠200mg/次(2次/d)等抗癫痫药物口服,发作次数明显减少,发作频率2~3次/年。患者6年前(35岁)无明显诱因再次出现频繁的发作性右侧肢体僵硬,并逐渐出现右侧肢体活动不利,当地医院多次脑电图检查均无明显异常,再次予激素治疗(具体方案不详)仍无效,遂将奥卡西平改为卡马西平(具体剂量不详)口服,症状无明显改善,自行停药。4年前(37岁)在原有症状基础上开始出现头痛,再次至当地医院就诊,腰椎穿刺脑脊液检查蛋白定量530mg/L(100~450mg/L)、寡克隆区带(OB)和抗水通道蛋白4(AQP4)抗体均呈阳性,临床诊断为难治性炎性脱髓鞘病变。予静脉注射免疫球蛋白(IVIg)0.40g/(kg·d),连续治疗5d症状仍无改善,遂改为丙戊酸钠和巴氯芬(具体剂量不详)口服,症状与体征有所缓解。3年前(38岁)右侧肢体活动不利进行性加重,当地医院头部MRI检查可见双侧侧脑室旁白质异常信号无明显改变,脑干病变有所进展,双侧延髓、延髓脑桥交界区和上颈髓均可见对称性长T<sub>2</sub>信号影(图2),未予进一步处

理。2年前(39岁)因临床症状无显著改善再次就诊,当地医院疑诊遗传性痉挛性截瘫而行痉挛性截瘫相关基因靶向二代测序,未发现致病性突变。由于症状与体征持续加重,1年前(40岁)再次至当地医院就诊,头部MRI显示延髓病变略扩大(图3)。入院前8个月自觉记忆力明显减退,时常不能回忆前一天发生的事情,当地医院疑诊脊髓小脑性共济失调(SCA),行共济失调相关基因靶向二代测序,未发现致病性突变。为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊。患者自发病以来,精神、睡眠、饮食正常,大小便正常,体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 既往史无特殊。患者生长发育里程碑基本正常,但自幼学习成绩和体育成绩较同龄人略差。已婚,育有一子一女,均身体健康。父母非近亲婚配,父亲罹患缺血性卒中,遗留肢体活动不利;外祖母和母亲均于40~50岁开始逐渐出现行走不稳,诊断为遗传性共济失调、遗传性痉挛性截瘫,外祖母于66岁去世,母亲于50岁开始卧床、2017年(67岁)去世,二者去世前无明显智力异常。

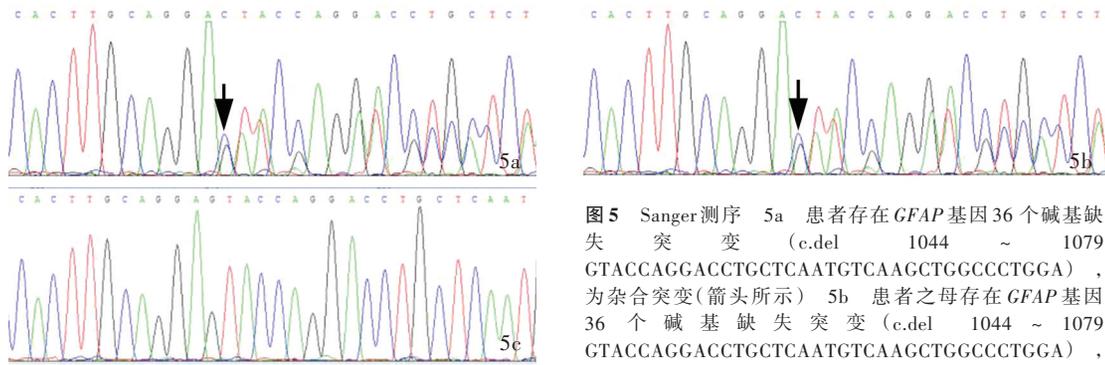
入院后体格检查 神志清楚,言语流利,高级皮质功能正常,脑神经检查无明显异常;四肢痛触觉对称、位置觉和震动觉正常;四肢肌力正常,右侧肢体肌张力“折刀”样增高、左侧正常,右侧呈痉挛性偏瘫步态,右下肢轻瘫试验阳性,右侧指鼻试验、跟-膝-胫试验稳准,左侧均正常,右侧肢体腱反射较左侧活跃,双下肢病理征阳性、双上肢阴性,脑膜刺激征阴性。简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分均为27分。

辅助检查 实验室检查:血尿便常规、血液生化、凝血功能、甲状腺功能及甲状腺抗体、抗核抗体(ANA)谱、肿瘤标志物筛查、感染四项[乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒螺旋体(TP)、人类免疫缺陷病毒(HIV)]均于正常值范围。血尿有机酸代谢筛查于正常值范围。影像学检查:头部MRI显示,延髓弥漫性高信号影,较10年前明显扩大,右侧基底节区长T<sub>2</sub>信号影(图4)。基因检测:分别采集患者及其父母外周静脉血各4ml,由北京金准基因科技有限责任公司行全外显子组测序(WES)和Sanger测序。全外显子组测序结果分别与dbSNP(Database of Single Nucleotide Polymorphisms)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)、EVS(Exome Variant Server)数据库(<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>)和



**图1** 患者10年前(31岁时)头部MRI检查所见 1a 横断面 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像可见双侧侧脑室旁白质对称性略高信号影(箭头所示) 1b 横断面 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像可见延髓左侧偏左高信号影(箭头所示) **图2** 3年前(38岁)矢状位 T<sub>2</sub>WI 显示,脑桥下部、延髓、上颈髓高信号影(箭头所示) **图3** 1年前(40岁)横断面 T<sub>2</sub>WI 显示,延髓高信号区范围较前扩大(箭头所示) **图4** 入院时(41岁)头部MRI检查所见 4a 横断面 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像显示,延髓弥漫性(腹侧和背外侧)高信号影(箭头所示) 4b 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示,右侧基底节区高信号影(箭头所示)

**Figure 1** The patient's head MRI findings 10 years before (31 years old) Axial T<sub>2</sub> - FLAIR showed symmetric mild high-intensity signal in periventricular white matter (arrow indicates, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>-FLAIR showed high-intensity signal in the left part of ventral medulla oblongata (arrow indicates, Panel 1b). **Figure 2** The patient's head MRI findings 3 years before (38 years old) Sagittal T<sub>2</sub>WI showed high-intensity signals in the lower part of pons, medulla oblongata and upper cervical cord (arrow indicates). **Figure 3** The patient's head MRI findings one year before (40 years old) Axial T<sub>2</sub>WI showed enlargement of high-intensity signal in medulla oblongata (arrow indicates). **Figure 4** The patient's head MRI at admission (41 years old) Axial T<sub>2</sub>-FLAIR showed diffused high-intensity signals both in ventral and dorsolateral part of medulla oblongata (arrows indicate, Panel 4a). Axial T<sub>2</sub>WI showed high-intensity signal in the right basal ganglia (arrow indicates, Panel 4b).

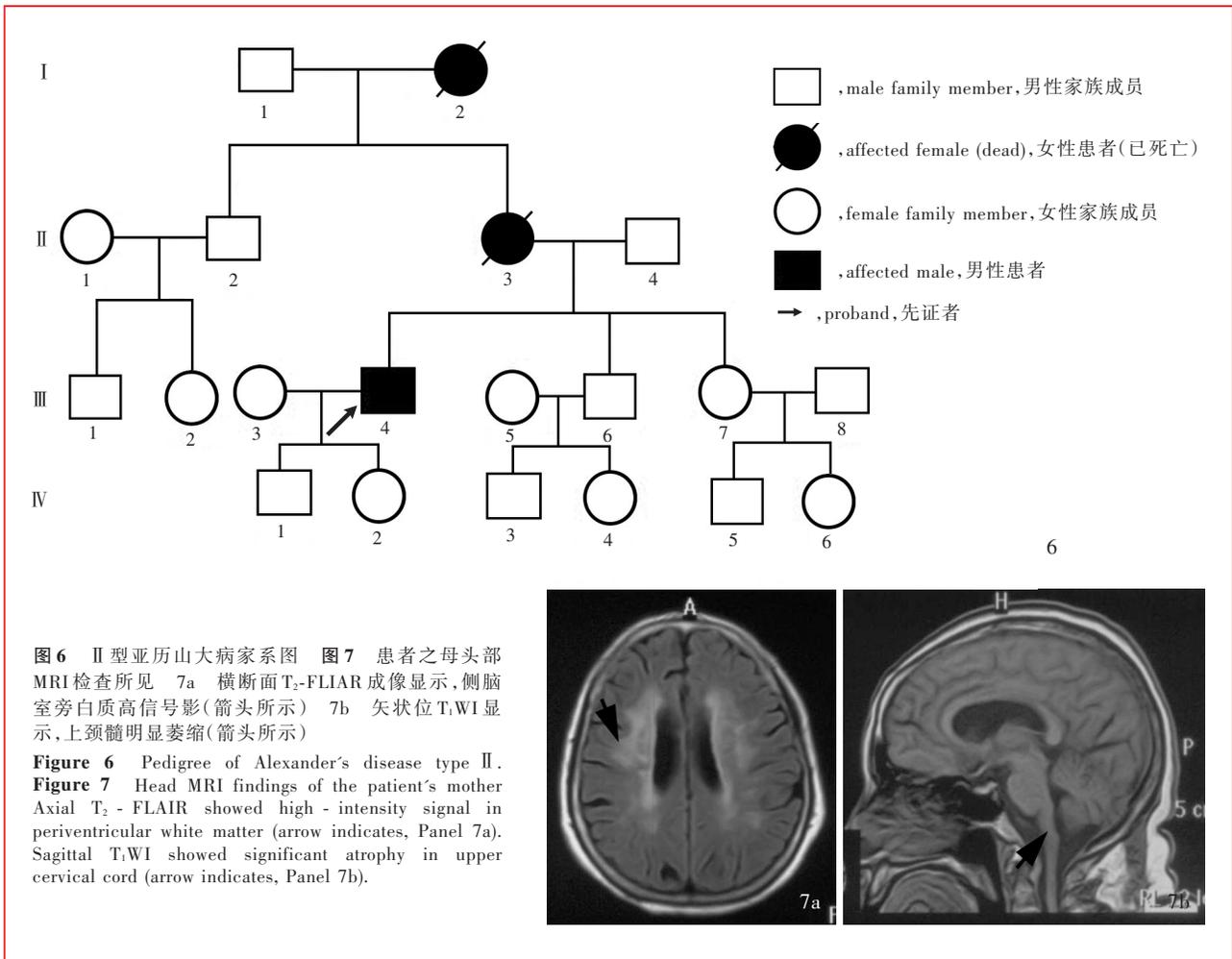


**图5** Sanger测序 5a 患者存在 *GFAP* 基因 36 个碱基缺失突变 (c.del 1044 ~ 1079 GTACCAGGACCTGCTCAATGTCAAGCTGGCCCTGGA), 为杂合突变(箭头所示) 5b 患者之母存在 *GFAP* 基因 36 个碱基缺失突变 (c.del 1044 ~ 1079 GTACCAGGACCTGCTCAATGTCAAGCTGGCCCTGGA), 为杂合突变(箭头所示) 5c 患者之父无该突变基因

**Figure 5** Sanger sequencing There were 36 base deletion heterozygous mutations in *GFAP* gene in the patient (c.del 1044-1079 GTACCAGGACCTGCTCAATGTCAAGCTGGCCCTGGA; arrow indicates, Panel 5a). There were 36 base deletion heterozygous mutations in *GFAP* gene in the patient's mother (c.del 1044-1079 GTACCAGGACCTGCTCAATGTCAAGCTGGCCCTGGA; arrow indicates, Panel 5b). The same mutation was not found in the patient's father (Panel 5c).

千人基因组数据库 (<http://www.1000genomes.org/>) 进行比对,以获得可疑的致病基因突变位点;结果显示,呈 *GFAP* 基因突变。Sanger 测序显示,患者存在 *GFAP* 基因 36 个碱基缺失突变 [c.del 1044 ~ 1079 GTACCAGGACCTGCTCAATGTCAAGCTGGCCCTGGA (p.E348DdelY349 ~ D360)], 为杂合突变,导致其编码的 12 个氨基酸缺失;其母也存在该突变;其父

未携带该突变基因(图 5)。检索正常人群的 EXaC (Exome Aggregation Consortium) 数据库 (<http://exac.broadinstitute.org/>) 和千人基因组数据库,未发现该基因突变,为新发突变,位于蛋白质种系高度保守区。根据美国医学遗传学和基因组学会 (ACMG) 遗传变异分类标准与指南,该缺失变异的致病性等级为可能致病 [符合中等证据 (PM) 2 和 4 级,以及支持



证据(PP)1、3 和 4 级]。

**诊断与治疗** 结合临床病史、影像学 and 基因检测结果,该例患者明确诊断为 II 型亚历山大病,证实该家系为 II 型亚历山大病家系(图 6)。并对其母进行头部 MRI 检查,可见延髓和上颈髓萎缩,以及少许非对称性白质长 T<sub>2</sub> 信号影(图 7)。患者继续口服丙戊酸钠 200 mg/次(2 次/d),共住院 7 d。出院后 1 年电话随访,仍有发作性右侧肢体僵硬,发作频率未减少,右侧肢体活动不利较出院时有所加重,但尚可独立完成日常生活。

### 讨 论

迄今国内外文献报道的成人型或 II 型亚历山大病共数十例,发病年龄跨度较大,为 12~64 岁,高峰发病年龄为 30~40 岁,无性别差异<sup>[3,7]</sup>。影像学检查对诊断具有重要意义,延髓是 II 型亚历山大病最为常见的病变部位,其次是脑桥、颈髓、小脑中脚、齿状核等部位;延髓和颈髓明显萎缩而脑桥相对保留的“蝌蚪征”是其特征性的影像学表现;上述

病变部位可以表现为 T<sub>2</sub>WI 高信号,部分病灶增强后呈强化征象,T<sub>2</sub>-FLAIR 成像延髓和软脑膜异常高信号亦较为常见。与 I 型亚历山大病的弥漫性幕上白质病变不同,II 型亚历山大病侧脑室旁白质病变较幕下病变少且轻微<sup>[3,7-10]</sup>。本文患者于成年期发病,影像学可见延髓和上颈髓长 T<sub>2</sub> 信号影,以及轻度侧脑室旁白质病变,且随病程进展而逐渐加重,其母可见延髓和上颈髓明显萎缩,以及侧脑室旁白质病变,二者均符合 II 型亚历山大病的影像学表现;基因检测证实二者均存在 GFAP 基因杂合性缺失突变,明确诊断为 II 型亚历山大病,该家系证实为 II 型亚历山大病家系。

本文患者发病时表现为发作性右侧肢体僵硬、行走困难,持续约 10 秒后可自行缓解,考虑诱发因素有两种,一种是准备动作启动时,另一种是快步行走或长距离行走后;抗癫痫药物可以减少发作,多次脑电图检查均未发现明显异常,故发作性症状考虑为发作性运动障碍,发作形式分为发作性运动诱发性运动障碍(PKD)和发作性过度运动诱发性运动

障碍(PED)。II型亚历山大病患者以发作性运动障碍为首表现尚未见诸文献报道,这也是导致本文患者误诊长达10年的主要原因。原发性发作性运动障碍通常与遗传因素有关,迄今已发现数个致病基因,但本文患者全外显子组测序排除已知的发作性运动诱发性运动障碍和发作性过度运动诱发性运动障碍致病基因突变,故考虑发作性运动障碍为继发性。目前关于发作性运动障碍的发病机制尚未阐明,可能与皮质下-基底节-丘脑环路有关,fMRI研究显示,丘脑和基底节等部位可能在发作性运动障碍的发病机制中发挥重要作用<sup>[11-13]</sup>。有中枢神经系统脱髓鞘疾病如多发性硬化(MS)表现为发作性运动障碍的报道,病变部位多位于基底节区、大脑脚、延髓或脊髓等部位,并推测上述部位可能与多发性硬化继发性发作性运动障碍有关<sup>[14-16]</sup>。本文患者MRI显示双侧基底节区外侧长T<sub>2</sub>信号影,故推测继发性发作性运动障碍可能与该部位病变有关<sup>[3]</sup>。有文献报道,II型亚历山大病最常见的首发症状是延髓症状,其次为锥体束征、共济失调、软腭阵挛等,也可见步态异常、括约肌功能障碍、记忆力减退的报道,个别患者可无症状<sup>[7-8]</sup>。目前,国内报道的7例II型亚历山大病患者中症状性患者5例(5/7),主要表现为与国外文献报道相类似的共济失调、构音障碍等<sup>[5-6,17]</sup>,因此,本文患者发作性运动障碍的临床表现扩大了II型亚历山大病的临床表型。

本文家系中不同患者的临床表型存在差异:先证者于31岁发病,以发作性运动障碍为主要表现,其母和外祖母均于40~50岁发病,主要症状是行走不稳。II型亚历山大病同一家系内不同患者存在临床表型差异并不少见,即发病年龄、首发症状、临床表现、影像学、病情进展速度、预后等存有较大差异,例如,Graff-Radford等<sup>[3]</sup>报告一亚历山大病家系,先证者于47岁以尿频发病,逐渐出现共济失调、吞咽障碍、步态异常等,影像学可见明显的延髓和脊髓萎缩;其女于33岁以左侧肢体烧灼感发病,临床仅表现为轻微的共济失调、构音障碍,影像学仅可见轻微的延髓异常信号,无明显萎缩。国内Liu等<sup>[6]</sup>报告的一亚历山大病家系,先证者于28岁以发作性肢体麻木发病,3年内逐渐出现截瘫、延髓麻痹、共济失调和括约肌障碍;其母于47岁发病,临床表现类似,发病2年后死亡;其舅于54岁发病,临床表现类似但较轻微。因此认为,同一家系中临床表型的异质性可显著增加疾病的误诊率。

目前研究显示,约有95%的亚历山大病为*GFAP*基因突变所致<sup>[1,18]</sup>,绝大部分为点突变,少数为缺失、重复、插入突变,其中,缺失突变6例,缺失氨基酸多为1~2个,大片段缺失仅见1例报道(外显子4 E207~K260缺失突变)<sup>[3-4]</sup>。本文患者及其母均存在*GFAP*基因外显子6 c.DNA 1044~1079的36个碱基缺失突变,为杂合突变,使第349~360位氨基酸(共12个)丢失并使第348位氨基酸发生错义突变,尚未见诸文献报道,为新发突变。该基因突变在家系中存在基因型-临床表型共分离,位于蛋白质种系高度保守区,该缺失突变区域内的D351、L352、L357、A358、L359、D360等点突变和Y349~Q350插入突变均已见诸文献报道<sup>[1]</sup>。*GFAP*是胶质细胞的中间丝骨架蛋白,其杆状体区包括1A、1B、2A和2B共4个 $\alpha$ 螺旋结构域,结构域中的蛋白质序列呈现7个氨基酸重复排列(abcdefg)<sub>n</sub><sup>[1]</sup>。本文患者的*GFAP*基因c.del 1044~1079 GTACCAGGACCTGCTCAATGTCAAGCTGGCCCTG-GA缺失突变定位于杆状体区2B $\alpha$ 螺旋结构域尾端,推测干扰3组7个氨基酸重复序列,从而影响2B结构域的正常螺旋和折叠,导致严重的*GFAP*二聚化形成障碍<sup>[18-19]</sup>,提示该基因突变为致病性突变,扩大了II型亚历山大病的基因突变谱。

## 结 论

本文报道1例误诊长达10年、经基因检测明确诊断的*GFAP*基因新突变致II型亚历山大病患者,以发作性运动障碍为主要症状与体征,是II型亚历山大病的罕见临床表现,此为误诊的主要原因;患者及其母的临床表型均符合疾病的影像学特征,*GFAP*基因缺失突变为新发突变。同一家系中不同患者的临床表型差异较大,本文患者的临床表现和基因突变扩大了II型亚历山大病临床表型和基因突变谱。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Messing A, Brenner M, Feany MB, Nedergaard M, Goldman JE. Alexander disease[J]. J Neurosci, 2012, 32:5017-5023.
- [2] Prust M, Wang J, Morizono H, Brenner M, Gordon E, Hartka T, Sokohl A, Schiffmann R, Gordish-Dressman H, Albin R, Amartino H, Brockman K, Dinopoulos A, Dotti MT, Fain D, Fernandez R, Ferreira J, Fleming J, Gill D, Griebel M, Heilstedt H, Kaplan P, Lewis D, Nakagawa M, Pedersen R, Reddy A, Sawaishi Y, Schneider M, Sherr E, Takiyama Y, Wakabayashi K, Gorospe JR, Vanderver A. GFAP mutations,

- age of onset, and clinical subtypes in Alexander disease [J]. *Neurology*, 2011, 77:1287-1294.
- [3] Graff - Radford J, Schwartz K, Gavrilova RH, Lachance DH, Kumar N. Neuroimaging and clinical features in type II (late-onset) Alexander disease[J]. *Neurology*, 2014, 82:49-56.
- [4] Ban TT, Wu Y, Zhang SB, Zang LL, Wang JM, Jiang YW. Clinical research of 4 patients with type II Alexander disease and literature review[J]. *Zhongguo Shi Yong Lin Chuang Er Ke Za Zhi*, 2016, 31:700-704.[班婷婷, 吴晔, 张伸斌, 臧莉莉, 王静敏, 姜玉武. 亚历山大病 II 型 4 例临床及文献复习[J]. *中国实用临床儿科杂志*, 2016, 31:700-704.]
- [5] Zang LL, Wu Y, Wang JM, Gu Q, Jiang YW, Gao ZJ, Yang YL, Xiao JX, Wu XR. Clinical and genetic study of twelve Chinese patients with Alexander disease [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2012, 50:371-375.[臧莉莉, 吴晔, 王静敏, 顾强, 姜玉武, 高志杰, 杨艳玲, 肖江喜, 吴希如. 亚历山大病 12 例中国患儿临床及遗传学研究[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50:371-375.]
- [6] Liu YH, Zhou H, Wang HB, Gong XH, Zhou AN, Zhao L, Li XD, Zhang XH. MRI features in familial adult onset Alexander disease: case report[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16:211.
- [7] Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C, Romano S, Salmaggi A, Carella F, Girotti F, Gattellaro G, Carriero MR, Farina L, Ceccherini I, Savoirdo M. Adult -onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature[J]. *Brain*, 2008, 131:2321-2331.
- [8] Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. Adult-onset Alexander disease with typical "tadpole" brainstem atrophy and unusual bilateral basal ganglia involvement: a case report and review of the literature[J]. *BMC Neurol*, 2010, 10:1-6.
- [9] Chang KE, Pratt D, Mishra BB, Edwards N, Hallett M, Ray-Chaudhury A. Type II (adult onset) Alexander disease in a paraplegic male with a rare D128N mutation in the GFAP gene [J]. *Clin Neuropathol*, 2015, 34:298-301.
- [10] Romano S, Salvetti M, Ceccherini I, De Simone T, Savoirdo M. Brainstem signs with progressing atrophy of medulla oblongata and upper cervical spinal cord[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6:562-570.
- [11] Waln O, Jankovic J. Paroxysmal movement disorders[J]. *Neurol Clin*, 2015, 33:137-152.
- [12] Kim JH, Kim DW, Kim JB, Suh SI, Koh SB. Thalamic involvement in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a combined structural and diffusion tensor MRI analysis [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36:1429-1441.
- [13] Ren J, Lei D, Yang T, An DM, Xiao FL, Huang XQ, Gong QY, Zhou D. Increased interhemispheric resting - state functional connectivity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a resting - state fMRI study[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 351(1/2):93-98.
- [14] Pop R, Kipfer S. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia - like phenotype in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2017, 23:1795-1797.
- [15] Zittel S, Bester M, Gerloff C, Münchau A, Leypoldt F. Symptomatic paroxysmal kinesigenic choreoathetosis as primary manifestation of multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2012, 259:557-558.
- [16] Baguma M, Ossemann M. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia as the presenting and only manifestation of multiple sclerosis after eighteen months follow up[J]. *J Mov Disord*, 2017, 10:96-98.
- [17] Xia XN, Dong Y, Ye CT, Ji M. A case of Alexander disease[J]. *Lin Chuang Fang She Xue Za Zhi*, 2016, 35:1540-1541.[夏晓娜, 董影, 叶春涛, 嵇鸣. 亚历山大病一例[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35:1540-1541.]
- [18] Hartmann H, Herchenbach J, Stephani U, Ledaal P, Donnerstag F, Lücke T, Das AM, Christen HJ, Hagedorn M, Meins M. Novel mutations in exon 6 of the GFAP gene affect a highly conserved motif in the rod domain 2B and are associated with early onset infantile Alexander disease [J]. *Neuropediatrics*, 2007, 38:143-147.
- [19] Quinlan RA, Brenner M, Goldman JE, Messing A. GFAP and its role in Alexander disease[J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313:2077-2087.

(收稿日期:2019-02-15)

## 《中国现代神经疾病杂志》2019年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和RCCSE中国核心学术期刊,并已被EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字精练,图片清晰、规范、必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座2楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022)59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。