

泛酸激酶相关性神经变性疾病遗传学与临床研究进展

李小元 陈先文

【摘要】 泛酸激酶相关性神经变性疾病是脑组织铁沉积性神经变性(NBIA, 曾称为 Hallervorden-Spatz 综合征)疾病的主要发病类型之一, 系由泛酸激酶 2(PANK2) 基因突变所导致的常染色体隐性遗传性疾病。PANK2 基因突变可干扰 PANK2 蛋白表达水平和催化活性, 以及线粒体靶蛋白的成熟与稳定性, 引起神经元线粒体脂类代谢异常改变, 导致脑组织铁沉积性神经变性疾病。本文对该病分子遗传学机制及其与临床表型和影像学特征相关的研究成果和进展进行概述。

【关键词】 泛酸激酶相关性神经退行性疾病; 基因; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.03.024

Advances in inherited and clinical research of pantothenate kinase-associated neurodegeneration

LI Xiao-yuan¹, CHEN Xian-wen²

¹Department of Neurology, the Tianchang People's Hospital, Tianchang 239300, Anhui, China

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

Corresponding author: CHEN Xian-wen (Email: chxwmail@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Pantothenate kinase - associated neurodegeneration (PKAN) is a major form of neurodegeneration with brain iron accumulation or NBIA (formerly called Hallervorden-Spatz syndrome). NBIA is caused by altered neuronal mitochondrial lipid metabolism caused by PANK2 mutations disrupting PANK2 protein levels and catalytic activity and by disrupting maturation and stability of the mitochondrially targeted protein. In this article, we will review advances in inherited and clinical research of PKAN.

【Key words】 Pantothenate kinase-associated neurodegeneration; Genetics; Review

泛酸激酶相关性神经变性疾病是脑组织铁沉积性神经变性(NBIA, 曾称为 Hallervorden-Spatz 综合征)疾病的主要发病形式, 约占 NBIA 的 50%^[1]。Hallervorden-Spatz 综合征(HSS) 又称苍白球黑质红核色素变性, 是铁代谢障碍所引起的一种罕见的中枢神经系统变性疾病, 具有较强的临床和遗传学异质性。近年来发现大多数 Hallervorden-Spatz 综合征患者都存在泛酸激酶 2(PANK2) 基因的突变, 但由该基因突变所导致的神经变性机制尚不十分清楚。Hallervorden-Spatz 综合征最早于 1922 年由 Hallervorden 和 Spatz 报告, 并因此而命名。其临床表型包括渐进性肌强直、舞蹈手足徐动症、痉挛状

态、色素性视网膜炎、视神经萎缩、帕金森综合征或癫痫发作等。基于 Hallervorden 和 Spatz 在二战期间曾从事非人道性研究, 以及 PANK2 基因突变的发现, 许多学者建议将 Hallervorden-Spatz 综合征改称为 NBIA 疾病, 其中存在或被怀疑存在 PANK2 基因突变的 NBIA 被称为泛酸激酶相关性神经变性(PKAN)病^[2]。PKAN 为常染色体隐性遗传性疾病, 其致病基因定位于 20p12.3 ~ p13, 2001 年 Zhou 等^[3]克隆出该病基因——PANK2 基因。最近对一些 PKAN 患者 PANK2 基因的研究发现, 该基因突变可干扰 PANK2 蛋白的表达水平和催化活性, 以及线粒体靶蛋白的成熟与稳定, 引起神经元线粒体脂类代谢异常改变, 导致脑组织铁沉积性神经变性病变。本文将对该病的分子遗传学机制及其与临床表型和影像学特征的关系等方面的研究成果和进展进行概述。

作者单位: 239300 安徽省天长市人民医院神经内科(李小元);
230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院神经内科(陈先文)

通讯作者: 陈先文 (Email: chxwmail@yahoo.com.cn)

一、人类 *PANK2* 基因结构和亚细胞分布

PANK2 基因有多种亚型。Hortnagel 等^[4]利用硅片外显子预测(in silicon exon prediction)和 RT-PCR 等方法对人类 *PANK2* (*hPANK2*) 基因结构进行分析,并分为短亚型(short isoform)和长亚型(long isoform)两种类型,均为外显子 1a 和 1b 产生的转录产物。基因组区域大小约为 35 kb,主要结构形式由 N-terminal 区域(1a 或 1b)和 PANK 区域两部分组成。目前,已在长亚型上发现了可能的线粒体前导信号氨基酸 1~46(MTS)和两种公认的核定位信号(NLS),分别位于 PLRRRAS 氨基酸 162~168 和 RKKRP 氨基酸 205~209 位点,提示 *PANK2* 基因亚细胞分布可能在线粒体。除了 PKAN 临床表型包括视神经萎缩、肌张力减退和基底神经节变性等提示该类疾病是一种线粒体疾病外,以下观察结果亦支持 *hPANK2* 的线粒体分布范围:(1)通过 RT-PCR 方法,利用引物从 5'端开始,可以扩增 2 个转录物质(短亚型或长亚型),获得前导序列。(2)通过对 *hPANK2* 基因序列的分析发现了规范的线粒体前导序列。(3)该前导序列可在酵母中利用离体分析(in vitro assay)技术输入线粒体。(4)将以绿色荧光蛋白基因 *GFP*、原癌基因 *myc* 等附加表位的 *hPANK2* 融合蛋白质结构[hPANK2-short-GFP、hPANK2-long-GFP、hPANK2(1-54)-GFP、hPANK2(1-315)-myc 等]转染真核细胞后,通过免疫荧光细胞化学方法可发现该蛋白质被分布于线粒体,对 *PANK2* 基因这两种亚型的鉴定仅解决了其复杂拼接活动的第 1 步。利用一个外显子 1b 和 3'非转译区(3'UTR)作为探针的 Northern blotting 实验获得 2 个大小相似的转录产物:2.3 kb(长亚型)和 1.9 kb(短亚型)。其中短亚型含有一个长的 5'UTR,但在 3'区拼接中可出现一个更小的转录物质,还需要进一步研究。对于短亚型功能的重要性尚不十分清楚。

二、*PANK2* 基因的突变位点和类型

目前在 NBIA 患者中已发现 *PANK2* 基因存在 50 余个不同的突变位点^[2]。尽管在 *PANK2* 编码序列中,有一些导致移码(frameshift)及终止密码子过早终止的突变,但导致单个氨基酸置换的突变超过 30 个^[5]。最常发生的突变位点是 G512R(1561G→A),另外还有 T528M(1583C→T)、S471N(1432G→A)、R451stop(1351C→T)、Q150stop(448C→T)、T234A(700A→G)、G219V(656G→T)等^[6]。*PANK2*

基因的突变类型包括碱基缺失、插入、重复、剪接位点突变和错义突变^[2-3]。从 *PANK2* 基因所表达的蛋白质来讲,一般分为两种类型:造成蛋白质截断的无效突变(null mutations)和导致氨基酸替代的突变,即错义突变。前者常见于典型的 Hallervorden-Spatz 综合征,后者则以不典型 Hallervorden-Spatz 综合征为主,*PANK2* 基因具有部分活性。*PANK2* 基因多为纯合突变,也有少数为复合的杂合突变。奇怪的是,少数患者仅发现一个杂合突变^[2-3,7],而其临床表型与纯合突变的患者无明显差异,但是患者的父母具有相同的杂合突变。这可能是由于突变检测条件的限制,某些突变(如启动子区)未被检测到;或者,虽然仅有一个突变的等位基因,但同时存在 *PANK2* 催化合成辅酶 A(CoA)的下游通路发生功能障碍,由这两种因素相互作用而致病^[2]。在其等位基因疾病中,最常见的两个突变位点是:1231G→A 和 1253C→T,分别占 25%和 8%^[8]。

三、*PANK2* 基因与临床表型

研究发现,*PANK2* 基因突变和 Hallervorden-Spatz 综合征临床表型具有相关性^[2]。临床上根据发病年龄和病情进展程度分为两种类型:(1)典型 Hallervorden-Spatz 综合征,发病年龄 < 10 岁,临床主要表现为锥体外系功能障碍和皮质脊髓束受累的症状与体征,常伴有色素性视网膜病,病情进展迅速,一般在发病后 10~15 年即失去独立行走能力。(2)不典型 Hallervorden-Spatz 综合征,发病年龄 ≥ 10 岁,一般在 10~30 岁,主要临床表现除了锥体外系功能障碍和皮质脊髓束受累表现外,大多以构音障碍和精神异常为主要首发症状,极少伴有色素性视网膜病,病情进展缓慢,多于发病后 15~40 年失去独立行走能力。也有学者发现 PKAN 的基因型与临床表型变化多样,有些不能归类于典型与不典型的 PKAN 分类而出现中间临床表型^[7]。典型的 Hallervorden-Spatz 综合征均有 *PANK2* 基因突变,表明这种早发的快速进行性疾病在 *PANK2* 上始终存在遗传缺陷。在不典型 Hallervorden-Spatz 综合征患者中,存在 *PANK2* 基因突变者较不存在 *PANK2* 基因突变者更有可能出现语言和精神障碍,无 *PANK2* 基因突变的不典型 Hallervorden-Spatz 综合征患者主要表现为锥体外系和皮质脊髓束受累,构音障碍和精神症状罕见。Thomas 等^[9]对来自 10 个不同家系的 34 例 Hallervorden-Spatz 综合征患者进行观察,发现

具有 *PANK2* 基因突变的患者发病年龄更年轻,肌张力障碍、构音障碍、智能缺陷、步态障碍发生频率高。帕金森综合征主要见于成年发病患者,而肌张力障碍常见于发病年龄较早的病例,20 岁前发病者(尤其儿童)常以步态和姿势异常为首发症状^[2];成年期发病的患者首发症状多种多样,如行走困难、单侧肢体强直、吞咽困难、帕金森综合征等。许多患者临床表现不典型,可能与 *PANK2* 基因突变位点和类型不同有关。有些患者可以始终表现为单一性症状,如 Molinuevo 等^[10] 报告 2 例同胞患者始终表现为单纯运动不能单一症状,系由 *PANK2* 基因上带有 2 个错义突变 734A→G 和 1172T→C 的复合杂合突变所致。有些患者表现与其他疾病相类似,临床难以鉴别。例如 Vasconcelos 等^[11] 报告的 1 例患者,表现为肌萎缩侧索硬化症(ALS)的症状与体征,系由 *PANK2* 基因上外显子 3 的 2 个错义突变 Cys231Ser 和 Tyr251Cys 所致。另外,低 β 脂蛋白血症-棘红细胞增多症-视网膜色素变性-苍白球变性综合征(HARP)与 Hallervorden-Spatz 综合征的临床表现类似,MRI 也表现有“虎眼征”,该病患者亦有 *PANK2* 基因突变,表明这两种疾病属于“等位基因病(allelic diseases)”^[12-13]。

四、*PANK2* 基因与影像学表现

PKAN 由于铁沉积在苍白球和黑质等部位,故 T_2WI 扫描显示苍白球和黑质呈低信号。由于铁不断沉积于苍白球导致神经元死亡、胶质细胞增生、水含量增加,以及空泡形成,因此 T_2WI 扫描苍白球周围组织呈低信号,而其前内侧则出现高信号,即所谓的“虎眼征”。出现“虎眼征”是患者生前诊断为 PKAN 的主要依据之一。Hayflick 等^[14] 对其中包含 29 例存在 *PANK2* 基因突变的 49 例 PKAN 患者进行 MRI 检查,发现所有 *PANK2* 基因突变患者其 MRI 均可见“虎眼征”,而无 *PANK2* 基因突变者则未见此种影像学特征。*PANK2* 基因突变患者 T_2WI 仅在苍白球显示高信号,而无 *PANK2* 基因突变者可以在苍白球之外出现更普遍且较严重的大脑或小脑萎缩等 MRI 异常表现。由此可见,MRI 在苍白球上的信号强度变化可以作为区别是否存在 *PANK2* 基因突变的患者,甚至在疾病早期。*PANK2* 基因突变与 MRI 表现的“虎眼征”具有对应关系,但并非绝对一致,Valentino 等^[15] 报告的首例 MRI 呈“虎眼征”的典型 Hallervorden-Spatz 综合征患者,即无 *PANK2* 基因

突变。Baumeister 等^[16] 报告 1 例 *PANK2* 纯合突变的典型 Hallervorden-Spatz 综合征患者,在疾病早期 MRI 即出现“虎眼征”,但随着疾病的进展该特征消失,Chiapparini 等^[17] 亦发现 2 例同样情况。提示:对疾病早期头部 MRI 检查无“虎眼征”的患者,不能排除典型 PKAN 的诊断,随着疾病进展和症状明显,头部 MRI 可显示出典型的“虎眼征”。这一演变过程也说明“虎眼征”与 *PANK2* 基因突变的对应关系在疾病进展的全过程中并非正确和完全可靠的。MRI 表现“虎眼征”不仅可见于 Hallervorden-Spatz 综合征患者,甚至在患者无症状阶段即已经出现,但也有些患者的 MRI 始终无铁沉积表现^[18]。上述 MRI 表现也并非仅见于 Hallervorden-Spatz 综合征,一氧化碳中毒性脑病、缺血缺氧性白质脑病及皮质纹状体变性、某些早发性帕金森病和进行性核上性麻痹等疾病也可有类似表现。

五、分子发病机制的研究

Hallervorden-Spatz 综合征 *PANK2* 突变基因的成功克隆,为研究 PKAN 的发病机制提供了机会和可能。因为 PKAN 和其他较常见的神经变性疾病,如阿尔茨海默病和帕金森病等有着共同的病理学特征,如包涵体形成、铁沉积物和氧化应激等,因此它们可能存在共同的发病机制。*PANK2* 是真核基因家族中的一员,它编码泛酸激酶,后者催化泛酸(VitB5)的磷酸化,产生磷酸泛酸,这一过程是辅酶 A 生物合成的 5 步酶促反应中的第一步。在此过程中泛酸在泛酸激酶和半胱氨酸合成酶的作用下生成 4-磷酸泛酰半胱氨酸,后者在脱羧酶的作用下生成 4-磷酸泛酰巯基乙胺,然后在酶促作用下生成辅酶 A。*PANK2* 基因突变导致辅酶 A 生物合成障碍、半胱氨酸聚集,在铁离子存在的条件下,聚集的半胱氨酸可快速进行自身氧化使氧自由基合成代谢水平升高;与此同时,游离的半胱氨酸可加剧由铁离子诱导的脂质过氧化反应,氧自由基大量生成,进一步促进细胞内的氧化应激反应,并导致膜蛋白合成障碍,最终导致细胞死亡^[3,19]。

许多 PKAN 的点突变对 *PANK2* 蛋白制裁功能的影响尚未阐明。尽管,*PANK2* 融合蛋白的线粒体靶向作用业已在细胞培养实验中得到证实^[4],但其在人脑中的细胞和亚细胞分布并未被完全证实。最近,Kotzbauer 等^[5] 发现在 PKAN 患者大脑受损区域的神经元线粒体中有 *PANK2* 蛋白表达,并证实一

些 PKAN 的点突变是通过干扰线粒体靶蛋白的成熟、稳定性及催化活性而改变 PANK2 功能;但是他们也发现,体外实验中的一些点突变并不能改变 PANK2 的催化活性。表明在这些基因的突变过程中可能存在其他改变线粒体中的 PANK2 基因功能的机制。在成人发病和缓慢进展的不典型 Hallervorden-Spatz 综合征患者中, T234A 和 T528M 是最常见的突变位点^[2-3],这些突变也可能是通过与环境因素或年龄增加有重要联系的一种机制,从而改变 PANK2 的功能。

PANK2 基因突变与脑组织特殊区域铁沉积之间的联系目前尚不十分清楚。线粒体代谢的改变和线粒体脂类代谢可能的特殊代谢途径,可能是 NBIA 神经变性过程的病理基础^[5]。PANK2 基因线粒体亚细胞分布和通过脂酰辅酶 A 类物调控的 PANK2 活性可能与线粒体中脂肪酸合成的特殊途径有着潜在的关联性。脂肪酸合成酶复合体需在酰基载体蛋白(ACP)存在的条件下利用乙酰基和丙二酰基辅酶 A,而酰基载体蛋白发挥功能需要辅酶 A。线粒体是铁离子输入细胞后的主要消化器,这些铁离子螯合于亚铁血红素簇和铁硫簇中,而这些物质是许多线粒体酶产生活性所必须的,包括呼吸链复合物。线粒体脂类合成的产物也可能是铁代谢所必需的,另外这些特殊种类脂质水平的改变也可能间接调节铁通道蛋白(为能够结合、运输铁离子并控制体液中自由铁水平的蛋白家族)。线粒体 DNA 突变是许多神经变性疾病的致病原因,但对这些疾病神经病理学的研究并未显示铁沉积和包涵体形成与 NBIA 相似^[20],铁代谢的改变亦可发生于其他一些遗传性疾病如遗传性铜蓝蛋白缺乏症(aceruloplasminaemia)和弗里德赖希共济失调(FRDA),但其铁沉积及神经变性的解剖模式不同于 NBIA^[21]。因此,对线粒体特殊代谢过程的破坏,不同的神经元群可能存在选择性的易损性。尸体解剖研究发现,帕金森病患者的脑和其他组织中均存在线粒体复合体 I 缺陷^[22];另外,鱼藤酮所致的线粒体复合体 I 部分抑制作用可以导致大鼠黑质和其他区域变性^[23]。最近,已在一罕见家族性帕金森综合征家系发现 PTEN 诱导激酶 I(一种线粒体的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶)基因突变^[24],这些疾病的线粒体缺陷之间有何特殊联系尚不明确。然而,通过对 NBIA 和其他相关疾病的神经变性机制的深入研究,有可能揭示代谢异常所致的诸如蛋白质异

常积聚、氧化应激和铁沉积等共有的病理特征。

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Bi HY, Zhao WQ, et al. Clinical and genetic features of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:647-650.[王洋, 毕鸿雁, 赵伟秦, 等. 脑组织铁沉积性神经变性疾病的临床与基因学特点. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:647-650.]
- [2] Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl Med*, 2003, 348:33-40.
- [3] Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet*, 2001, 28:345-349.
- [4] Hortnagel K, Prokisch H, Meitinger T. An isoform of hPANK2, deficient in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, localizes to mitochondria. *Hum Mol Genet*, 2003, 12:321-327.
- [5] Kotzbauer PT, Truax AC, Trojanowski JQ, et al. Altered neuronal mitochondrial coenzyme A synthesis in neurodegeneration with brain iron accumulation caused by abnormal processing, stability, and catalytic activity of mutant pantothenate kinase 2. *J Neurosci*, 2005, 25:689-698.
- [6] Zhang YM, Rock CO, Jackowski S. Biochemical properties of human pantothenate kinase 2 isoforms and mutations linked to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *J Biol Chem*, 2006, 281:107-114.
- [7] Pellicchia MT, Valente EM, Cif L, et al. The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology*, 2005, 64:1810-1812.
- [8] Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet*, 2009, 46:73-80.
- [9] Thomas M, Hayflick SJ, Jankovic J. Clinical heterogeneity of neurodegeneration with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord*, 2004, 19:36-42.
- [10] Molinuevo JL, Marti MJ, Blesa R, et al. Pure akinesia: an unusual phenotype of Hallervorden-Spatz syndrome. *Mov Disord*, 2003, 18:1351-1353.
- [11] Vasconcelos OM, Harter DH, Duffy C, et al. Adult Hallervorden-Spatz syndrome simulating amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2003, 28:118-122.
- [12] Ching KH, Westaway SK, Gitschier J, et al. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology*, 2002, 58:1673-1674.
- [13] Houlden H, Lincoln S, Farrer M, et al. Compound heterozygous PANK2 mutations confirm HARP and Hallervorden-Spatz syndromes are allelic. *Neurology*, 2003, 61:1423-1426.
- [14] Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, et al. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27:1230-1233.
- [15] Valentino P, Annesi G, Cirò Candiano IC, et al. Genetic heterogeneity in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration and classic magnetic resonance imaging eye-of-the-tiger pattern. *Mov Disord*, 2006, 21:252-254.
- [16] Baumeister FA, Auer DP, Hortnagel K, et al. The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome. *Neuropediatrics*, 2005, 36:221-222.
- [17] Chiapparini L, Savoirdo M, D'Arrigo S, et al. The "eye-of-the-tiger" sign may be absent in the early stages of classic Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration. *Neuropediatrics*, 2011, 42:159-162.

- [18] Racette BA, Perry A, D'Avossa G, et al. Late - onset neurodegeneration with brain iron accumulation type 1: expanding the clinical spectrum. *Mov Disord*, 2001, 16:1148-1152.
- [19] Rouault TA. Iron on the brain. *Nat Genet*, 2001, 28:299-300.
- [20] Betts J, Lightowers RN, Turnbull DM. Neuropathological aspect of mitochondrial DNA disease. *Neurochem Res*, 2004, 29:505-511.
- [21] Kaneko K, Yoshida K, Arima K, et al. Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61:1069-1077.
- [22] Cardellach F, Martí MJ, Fernandez-Solá J, et al. Mitochondrial respiratory chain activity in skeletal muscle from patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 1993, 43:2258-2262.
- [23] Höglinger GU, Féger J, Prigent A, et al. Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats. *J Neurochem*, 2003, 84:491-502.
- [24] Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 2004, 304:1158-1160.

(收稿日期:2012-03-31)

2012 年神经内科学术活动信息

日期	会议名称	重点内容	地点	联系单位	联系人	邮政编码
2012 年 7 月 6-8 日	第八届国际脑血管病高峰论坛	脑血管病的急性期管理、溶栓及闭塞血管再通;脑卒中危险因素控制及药物治疗;转化医学的临床应用;神经修复及功能重建;动脉粥样硬化临床与基础研究;神经影像学进展;痴呆及血管性认知损害;情感障碍等	南京	江苏省南京市中山东路 305 号南京军区南京总医院神经内科	李芸 林颖 樊新颖	210002
2012 年 7 月 12-15 日	第八届海河之滨心脏病学会会议	影像学 and 临床药理学论坛;心血管病治疗论坛;心电及信息学论坛;心律学论坛;起搏和心律失常介入论坛;冠心病介入论坛;心力衰竭论坛;高血压论坛、流行病学和循证医学论坛;肺循环论坛;相关疾病论坛;心脏外科论坛;双心医学与人文医学论坛;心血管和内科急症及其护理论坛	天津	天津市河西区平江道 23 号天津医科大学第二医院心脏科,天津心脏病学研究所	李秀英	300211
2012 年 7 月 20-22 日	第四届新纪元国际脑血管病多学科共享大会	如何建设卒中系统;如何在急诊科接诊和处理卒中患者;如何施行脑卒中患者重症监护;如何对急性缺血性卒中早期静脉溶栓治疗;如何对急性缺血性卒中早期动脉溶栓治疗;如何对急性大动脉闭塞进行机械性开通治疗;如何评价脑缺血半暗带;如何预防缺血-再灌注损伤;如何对破裂动脉瘤进行栓塞治疗;如何进行卒中的康复治疗;如何进行吞咽功能评价与训练;如何给脑卒中患者进行外科减压;如何对卒中患者进行专业护理;TCD 诊断及临床应用进展;颈动脉支架成形术进展;颅内动脉支架成形术进展	北京	北京市朝阳区工体东路 20 号百富国际大厦 A 座 18B	钟小云	100020
2012 年 9 月 21-23 日	第四届中国神经调控大会暨中国医师协会神经调控专业委员会 2012' 年会	神经调控治疗神经病理性疼痛;神经调控治疗癫痫、帕金森病等功能神经疾病;神经调控治疗精神病;神经调控治疗心绞痛、肠易激综合征及视听觉障碍性疾病;神经调控电刺激疗法;神经调控药物疗法;神经调控基础研究;神经调控与儿童健康	北京	北京市东城区东直门外新中街 11 号中国医师协会神经调控专业委员会	艾海玲 刘菲	100027
2012 年 10 月	第八届全国帕金森病及其他运动障碍性疾病学术研讨会	有关帕金森病及其他运动障碍性疾病(包括帕金森病、小舞蹈病、肝豆状核变性、肌张力障碍、特发性震颤、亨廷顿病、抽动秽语综合征、迟发性运动障碍等)的基础与临床研究	长沙	北京市东四西大街 42 号《中华神经科杂志》编辑部	高蓓蕾	100710