

· 指南 ·

中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南

中华医学会神经病学分会神经遗传学组 中国医师协会神经内科医师分会神经遗传学组

通信作者:吴志英,浙江大学医学院附属第二医院神经内科,杭州 310009,Email: zhiyingwu@zju.edu.cn;王柠,福建医科大学附属第一医院神经内科,福州 350005,Email: ningwang@fjmu.edu.cn

【摘要】 发作性运动诱发性运动障碍(PKD)是发作性运动障碍中最常见的类型,以突然运动诱发短暂的不由自主运动为特征。由于相对少见,PKD易被误诊为癫痫或其他发作性疾病。为提高临床医生对该病的认识及规范化诊治,我国PKD诊治领域的专家反复讨论撰写了该指南,并在神经遗传学组会议上反复讨论修改后定稿。内容包括PKD的临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗及遗传咨询。

【关键词】 发作性运动诱发性运动障碍; 诊断; 治疗; 指南

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia

Chinese Society of Neurogenetics, Neurogenetics Group of Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Wu Zhiying, Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China, Email: zhiyingwu@zju.edu.cn; Wang Ning, Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China, Email: ningwang@fjmu.edu.cn

【Abstract】 Paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) is the most common type of paroxysmal dyskinesia, characterized by involuntary movements which are usually precipitated by sudden movement. Because of its relative rarity, PKD is easily misdiagnosed as epilepsy or other paroxysmal disorders. In order to improve clinicians' understanding and standardize the diagnosis and treatment of this disease, experts in the field of PKD in China repeatedly discussed and wrote the guidelines, which were finalized after repeated discussions and revisions at the meeting of Chinese Society of Neurogenetics and Neurogenetics Group of Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association. The contents include clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, treatment and genetic counseling of PKD.

【Key words】 Paroxysmal kinesigenic dyskinesia; Diagnosis; Treatment; Guidelines

Conflicts of interest: None declared

发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)又称发作性运动诱发性舞蹈手足徐动症(paroxysmal kinesigenic choreoathetosis),在1967年被首次报道并命名^[1],以静止状态下突然运动并诱发出短暂的不由自主运动为特征,包括舞蹈症、肌张力障碍、手足徐动症、投

掷症等^[2]。PKD是发作性运动障碍中最常见的类型^[3],多在儿童期发病,青春期时发作频率最高,严重影响青少年的身心健康。PKD分为家族性和散发性,其中家族性PKD呈常染色体显性遗传(B级证据),国内学者利用全外显子测序结合Sanger测序,在国际上首次发现PRRT2基因(NM_145239.2)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210817-00567

收稿日期 2021-08-17 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,中国医师协会神经内科医师分会神经遗传学组. 中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(1): 9-14. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210817-00567.



中华医学杂志出版社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



是其致病基因^[4-5],之后国内外学者陆续证实了这一结论^[6-9](B级证据)。PRRT2基因突变多为移码突变,其中c.649dupC为热点突变,存在外显不全(incomplete penetrance)及新发突变(*de novo*)现象^[10-11](B级证据)。近期,国内学者又报道了PKD的第二个致病基因TMEM151A^[12]。

由于PKD相对少见,临床上容易误诊为癫痫或其他疾病^[13]。2004年,PKD的临床诊断标准就已提出^[14],但关于PKD治疗的循证医学证据极少。2013年,国内一项横断面临床队列研究结果提示,口服小剂量卡马西平可以完全控制携带PRRT2基因突变患者的运动障碍,为PKD的治疗提供了临床证据^[15]并得到进一步证实^[16](B级证据)。2020年,我国PKD诊治领域的专家经讨论形成了PKD诊治英文版专家共识^[17],为进一步提高各级临床医生对PKD的认识和诊治水平,我们讨论并制定了中文版指南并归纳出PKD的诊治流程图(图1)。本指南的推荐强度和证据等级标准参考了《中国肝豆状核变性诊治指南2021》^[18]。

一、临床表现

1. 发病年龄:PKD常在儿童期或青少年期起病,发病年龄从4个月至57岁,其中以6~16岁最常见。男性患者明显多于女性患者,散发性PKD中男女之比可高达2~4:1^[14]。

2. 发作频率:个体差异较大,少则1年数次,多则1d数十次。发病初期发作次数较少,青春期发

作次数增多,多数患者在20岁左右发作次数减少,在30岁后极少发作甚至停止发作^[19]。

3. 发作时长:发作时长短暂,一般持续数秒至数十秒,98%以上患者发作时长短于1min^[14]。对于发作持续时间过长者,需排除其他原因导致PKD样发作。

4. 发作诱因与先兆:运动状态突然改变是PKD发作最常见的诱因,如静坐起立、转身、迈步、起跑等。惊吓、恐惧、精神紧张、过度换气、过马路等会使发作更加频繁,症状更为严重。部分患者在发作前可能出现感觉先兆,如受累部位肢体发麻、发凉、发紧等^[14,19]。

5. 发作形式:发作时表现为肢体和躯干的自主运动,如肌张力障碍、舞蹈样运动、扭转痉挛、投掷样动作等,以肌张力障碍和舞蹈样动作最为多见,其中约70%患者发作时出现怪异表情和构音障碍^[19]。发作可仅累及单肢、偏身,也可双侧交替或同时出现。

6. 伴随症状:发作时患者意识清晰,能正常进行对话。部分患者在婴幼儿时期可能发生过良性家族性婴儿惊厥、婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症、热性惊厥、癫痫等,极少数患者可出现发育迟滞、智能减退、语言功能障碍、自闭等^[20]。

7. 神经体征:除了在发作时所观察到的不自主运动表现外,在发作间期,神经系统体检无明显异常体征。

8. 携带PRRT2基因致病变异者,多表现为舞蹈样运动和手足徐动症,以双侧发作为主,起病年龄更早,发作持续时间更长,更容易伴有婴儿惊厥发作;而不携带PRRT2基因致病变异者,以单侧肌张力障碍表现为,发作持续时间较短^[15-16]。

二、病因及发病机制

PKD分为原发性和继发性,原发性PKD主要是由于PRRT2和TMEM151A基因突变导致,极少数患者亦可能检出KCNQ1基因突变。继发性PKD原因包括多发性硬化、头部外伤、假性甲状旁腺功能减退等^[17]。PKD的发病机制目前尚不完全清楚。研究结果显示PRRT2是一种新的突触蛋白,可影响神经元突触内的SNARE蛋白复合体形成。PRRT2基

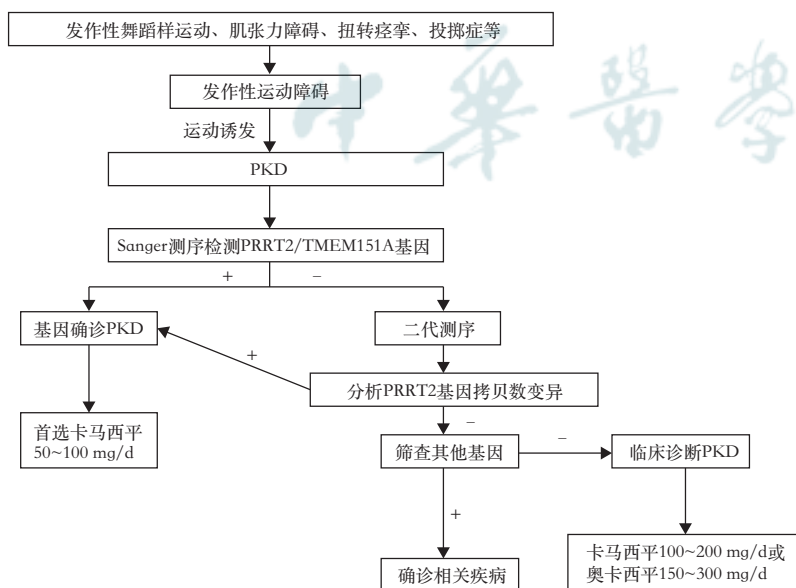


图1 发作性运动诱发性运动障碍(PKD)诊治流程图

Figure 1 Flowchart of diagnosis and treatment strategy in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD)



因突变影响了小脑内颗粒细胞的平行纤维与浦肯野细胞之间的突触传递,造成浦肯野细胞异常放电,进而导致小脑功能紊乱和发作性运动障碍^[21]。近期有研究结果提示 PRRT2 基因突变会导致小脑颗粒细胞钠离子通道活性增强和小脑皮质对去极化扩布 (spreading depolarization) 易感,提出了发作性运动障碍的“小脑去极化扩布”假说,为去极化扩布的敏感性调控提供了新的分子机制^[22]。

三、辅助检查

1. 血常规和生化检查:血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能和甲状旁腺功能等一般正常。

2. 焦虑抑郁量表评分:一般正常。

3. 脑电图:一般正常。极少数患者可以合并脑电图异常,但与发作事件无明确的相关性。

4. 颅脑 CT 和 MRI:正常。

5. 基因检测:对临床上高度怀疑 PKD 的患者,建议先采用 Sanger 测序方法筛查 PRRT2 基因和 TMEM151A 基因。可先筛查 PRRT2 基因热点突变 c.649dupC,因其突变频率高达 80%^[23-24];若未检出,建议筛查 PRRT2 基因编码序列及其侧翼序列以及 TMEM151A 基因突变;若仍未找到致病变异,应进一步筛查 PRRT2 基因所在区域的拷贝数变异(如 16p11.2 重复、缺失)^[25]。若 PKD 患者未检出 PRRT2 和 TMEM151A 基因致病变异,建议采用全外显子测序技术筛查其他基因是否存在致病变异。

推荐意见:PKD 患者常规血化验、焦虑抑郁量表评分、脑电图、颅脑 CT 和 MRI 检查一般正常,但建议完善这些检查,排除继发性 PKD 可能。当临床怀疑 PKD 时,建议完善基因检测帮助诊断(I 级推荐,B 级证据)。

四、诊断标准

2011 年 PRRT2 致病基因的发现,对临床医生确诊 PKD 具有重要指导作用。结合近年来 PKD 的研究进展,我们推荐诊断要点如下。

1. 突然运动或改变体位诱发的不自主运动,包括舞蹈症、肌张力障碍、手足徐动症等,持续时间一般不超过 1 min,发作时意识清晰,发作间期神经系统体检正常(I 级推荐,B 级证据)。

2. 排除其他脑部病变等继发性因素。

3. 小剂量卡马西平或奥卡西平疗效显著(I 级推荐,B 级证据)。

4. 基因检测结果确定患者携带 PRRT2 或 TMEM151A 基因致病变异(I 级推荐,B 级证据)。

符合 1~3,临床诊断 PKD;符合 1~4,基因诊断

PKD;符合 4,为 PRRT2 或 TMEM151A 基因致病变异携带者。

五、鉴别诊断

1. 癫痫:两者都具有反复性、发作性、刻板性的特点,且抗癫痫药物治疗有效,临床上常将 PKD 误诊为癫痫,尤其是额叶癫痫。但 PKD 每次发作均具有明确的运动诱因,发作时意识清楚,可清晰回忆发作时的表现及周围环境,以此可与癫痫鉴别。此外,额叶癫痫清醒期和睡眠期均有发作,甚至睡眠期发作更为多见,而 PKD 仅在清醒期发生。

2. 发作性非运动诱发性运动障碍(paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, PNKD):临床表现和 PKD 很相似,但发作时持续时间常达数分钟至数小时,发作诱因为咖啡、酒精、月经、疲劳、紧张等,抗癫痫药物治疗无效。MR-1 基因是 PNKD 的致病基因^[26]。

3. 发作性持续运动诱发性运动障碍(paroxysmal exercise-induced dyskinesia, PED):临床表现和 PKD 很相似,发病诱因多为长时间行走或过度劳累等,发作持续时间数分钟到数十分钟,抗癫痫药物治疗无效。SLC2A1 基因是 PED 的致病基因^[27]。

4. 先天性肌强直:当 PKD 患者表现为肢体僵硬、起步困难、突然摔倒时易被误诊为先天肌强直,二者使用抗癫痫药物治疗都有一定疗效,若都有常染色体显性遗传家族史时更难鉴别。但 PKD 患者肌电图正常,而先天性肌强直患者肌电图异常,可资鉴别。

5. 心因性疾病及假性发作:由于 PKD 患者在发作间期神经系统体检正常,绝大多数患者的血液、脑电图、头颅 MRI 等客观检查均正常,易被误诊为心因性疾病或假性发作,尤其是心因性非痫性发作(psychogenic non-epileptic seizure, PNES)。PNES 也叫假性癫痫,由心理因素所致,有明显的心理暗示作用,情绪紧张或某些环境因素可诱发,一般发作频繁,持续时间长,发作期脑电图无痫样放电,且对抗癫痫药物治疗无效。

6. 继发性 PKD 样发作:多发性硬化、脑外伤、缺氧性脑病、甲状腺功能亢进、糖代谢异常及钙磷代谢异常等患者有时也会出现 PKD 样发作,临床上需注意鉴别,进一步检查原发病,避免漏诊和误诊。

六、治疗

(一)治疗原则

1. 对继发性 PKD 应针对不同病因进行原发病治疗。

2. 原发性 PKD 的治疗包括药物治疗以及非药



物治疗。原发性 PKD 具有自愈倾向,是否需要药物治疗应结合患者年龄、发作频率、发作程度、发作对患者生活心理影响以及患者的治疗意愿等因素综合考虑。对于发作频繁、发作程度较重(如发作导致患者摔倒等)、发作对患者造成较重的心理负担以及有较强治疗意愿的患者可应用药物治疗。

3. PKD 发作多在 30~40 岁后自行缓解,无需终身治疗。

(二)药物治疗

目前主要的治疗药物为抗癫痫药物,尤其是钠离子通道阻滞剂,其中首选卡马西平/奥卡西平,其次是拉莫三嗪/苯妥英钠(I 级推荐,B 级证据)。

1. 卡马西平:是治疗 PKD 的首选药物,推荐剂量 50~200 mg/d,每天分 1 或 2 次口服。对于携带 PRRT2 基因致病变异者,小剂量卡马西平(50~100 mg/d)可以完全控制发作,建议睡前口服以避免嗜睡不良反应;对于未携带 PRRT2 基因致病变异者则需口服较高剂量卡马西平(100~200 mg/d),且症状一般难以完全控制^[15-16]。

2. 奥卡西平:疗效和卡马西平相当,治疗剂量一般为 150~300 mg/d^[16, 19, 28]。对卡马西平过敏者慎用奥卡西平。

3. 拉莫三嗪:应从小剂量(25 mg/d)开始,控制不理想时可逐渐加大剂量,可加到 100~200 mg/d,分 2 次服用。大部分患者在服药后症状基本消失,少数患者服药期间仍会有少量发作^[29]。对卡马西平过敏者慎用拉莫三嗪。

4. 苯妥英钠:国外有学者倾向于使用苯妥英钠^[30],但国内 PKD 患者服用该药效果不如卡马西平。尽管其可以减少发作次数但不能完全控制症状,且所需剂量(100~400 mg/d)较大,不良反应也较大,因此不作为首选。

5. 其他抗癫痫药物:左乙拉西坦、托吡酯对部分 PKD 患者有效,可作为二线用药^[19]。丙戊酸钠、苯巴比妥、加巴喷丁、拉科酰胺、乙琥胺、乙酰唑胺等只有极少数文献报道有效,故均不推荐使用。

多项针对中国 PKD 患者的临床研究结果提示卡马西平/奥卡西平对控制 PKD 发作具有良好效果,尤其对携带 PRRT2 基因致病变异者,极小剂量就有良好疗效^[15-16, 19, 28],因此,推荐小剂量单药治疗(I 级推荐,B 级证据),避免使用大剂量药物或联合使用 2 种或 2 种以上药物。治疗期间应坚持每天服药,间断性服药易导致 PKD 再发。症状改善并稳定后,可改为间隔 1 d 或 2 d 服药(I 级推荐,B 级

证据)。建议口服卡马西平或奥卡西平前,检测 HLA-B1502 等位基因,避免发生 Steven-Johnson 综合征等严重并发症。

(三)非药物治疗

针对 PKD 患者心理状况的研究发现,PKD 临床发作对患者,尤其是青少年患者造成一定程度的心理影响,约有 1/3 的 PKD 患者存在不同程度的焦虑与抑郁情绪^[31]。不良的心理状态可加重 PKD 的发作频率及严重程度,因此,避免各种因素引起的精神压力以及保持良好作息可以减少 PKD 的发作频率。而 PKD 患者的心理压力主要归因于患者及家属对疾病病因、发展以及转归缺乏了解,故在临床确诊 PKD 后应对患者及家属进行疾病宣教,使其认识到 PKD 是一种可以治疗且具有自愈倾向的良性疾病,以消除心理因素对患者学习、生活和工作造成的不良影响。部分患者由于年龄较小,会因 PKD 反复发作产生自卑、抑郁、焦虑等情绪障碍,应给予适当的心理疏导与指导。

(四)特殊人群治疗和管理

1. 伴有良性家族性婴儿癫痫(benign familial infantile epilepsy, BFIE)的 PKD 患者:BFIE 是一种婴儿型丛集性癫痫,通常可以完全康复^[32]。多数 BFIE 由 PRRT2 基因致病变异所致,少数由 SCN2A、SCN8A、KCNQ2、KCNQ3 等基因致病变异所引起。基因筛查对于诊疗方案的制定具有指导意义。目前尚无干预措施可以降低 BFIE 发展成为 PKD 的风险。对于携带 PRRT2 致病变异的 BFIE 患者,卡马西平和奥卡西平可作为首选的治疗药物。当癫痫持续状态发生时,可以使用苯二氮卓类药物。

2. 孕期 PKD 患者:女性患者在孕期发作次数明显减少^[14],对于发作频率较低、发作程度较轻的孕期患者,可以考虑停药。对于仍需要应用药物控制症状的患者,应在备孕期过渡到风险较低的抗癫痫药物,如小剂量奥卡西平或拉莫三嗪^[33],并注意补充叶酸。

(五)遗传咨询

PKD 是一种常染色体显性遗传病,患者的子代有 50% 概率遗传本病,在明确基因诊断的前提下,通过产前诊断和植入前诊断可有效预防缺陷患儿的出生。由于本病有自然缓解趋势及外显不全现象,且药物治疗效果良好,是一种预后良好的疾病。因此,当患者携带 PRRT2 基因致病变异时,可告知潜在的风险,但不建议常规进行产前诊断。

推荐意见:(1) 原发性 PKD 患者,尤其当检出



PRRT2 基因致病变异时,首选小剂量卡马西平(50~100 mg/d)或奥卡西平(150~300 mg/d)治疗(I级推荐,B级证据)。(2)药物治疗期间应坚持每天服药。症状改善并稳定后,卡马西平或奥卡西平的用药频率可适当减少,改为间隔1 d或2 d服药(I级推荐,B级证据)。(3)若患者对卡马西平或奥卡西平过敏,可尝试左乙拉西坦或托吡酯治疗(I级推荐,C级证据)。(4)PKD发作多在30~40岁后自行缓解,无需终身治疗(I级推荐,C级证据)。

执笔 吴志英(浙江大学医学院附属第二医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、曹立(上海交通大学附属第六人民医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)

参与讨论专家名单(按姓氏汉语拼音顺序) 毕鸿雁(首都医科大学附属北京友谊医院)、曹立(上海交通大学附属第六人民医院)、陈定邦(中山大学附属第一医院)、陈涛(海南省人民医院)、陈涛(昆明医科大学第一附属医院)、陈万金(福建医科大学附属第一医院)、陈旭(上海交通大学附属第六人民医院徐汇分院)、程楠(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院)、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)、邓艳春(空军军医大学西京医院)、都爱莲(上海交通大学医学院附属同仁医院)、方琪(苏州大学附属第一医院)、顾卫红(中日友好医院)、韩剑虹(昆明医科大学第二附属医院)、洪道俊(南昌大学第一附属医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、胡全忠(青海省人民医院)、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(解放军总医院第一医学中心)、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)、李宏福(浙江大学医学院附属第二医院)、李清华(桂林医学院附属医院)、李书剑(河南省人民医院)、李伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、梁芙茹(包头市中心医院)、梁颖茵(中山大学附属第一医院)、林静涵(哈尔滨医科大学附属第一医院)、林鹏飞(山东大学齐鲁医院)、林翔(福建医科大学附属第一医院)、刘强(天津医科大学总医院)、刘小璇(北京大学第三医院)、刘晓蓉(广州医科大学第二附属医院)、卢正娟(南京大学医学院附属鼓楼医院)、罗曼(广西医科大学第一附属医院)、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)、马建华(新疆医科大学第一附属医院)、牛琦(南京医科大学第一附属医院)、欧阳焱(中国医科大学附属第一医院)、彭蓉(四川大学华西医院)、蒲传强(解放军总医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、宋晓南(吉林大学白求恩第一医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、汤建光(中南大学湘雅二医院)、田锦勇(贵州省人民医院)、田淑芬(贵州医科大学附属医院)、王朝东(首都医科大学宣武医院)、王朝霞(北京大学第一医院)、王进(广西医科大学第一附属医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王玉平(首都医科大学宣武

医院)、卫玲(安徽医科大学第一附属医院)、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)、吴士文(解放军总医院第一医学中心)、吴志英(浙江大学医学院附属第二医院)、武国德(兰州大学第二医院)、肖飞(重庆医科大学附属第一医院)、谢春格(广东省人民医院)、许二赫(首都医科大学宣武医院)、杨平(宁夏医科大学总医院)、尹又(海军军医大学附属长征医院)、袁云(北京大学第一医院)、曾凡(解放军陆军特色医学中心)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张如旭(中南大学湘雅三医院)、张炜(山西医科大学第一医院)、张雄(温州医科大学附属第二医院)、张成(中山大学附属第一医院)、赵国华(浙江大学医学院附属第四医院)、赵秀鹤(山东大学齐鲁医院)、赵玉华(西藏自治区人民医院)、赵哲(河北医科大学第三医院)、郑卉(南方医科大学南方医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kertesz A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. An entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome. Description of 10 cases, including 1 autopsied[J]. Neurology, 1967, 17(7): 680-690. DOI: 10.1212/wnl.17.7.680.
- [2] Lotze T, Jankovic J. Paroxysmal kinesigenic dyskinesias[J]. Semin Pediatr Neurol, 2003, 10(1): 68-79. DOI: 10.1016/s1071-9091(02)00012-8.
- [3] Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias[J]. Mov Disord, 2011, 26(6): 1157-1165. DOI: 10.1002/mds.23765.
- [4] Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. Nat Genet, 2011, 43(12): 1252-1255. DOI: 10.1038/ng.1008.
- [5] 黄旭升. 我国神经系统遗传病研究的成绩与问题[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(8): 561-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200401-00235.
- [6] Huang XS. Neurogenetics in China: recent achievements and challenges[J]. Chin J Neurol, 2020, 53(8): 561-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200401-00235.
- [7] Wang JL, Cao L, Li XH, et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias[J]. Brain, 2011, 134(12): 3493-3501. DOI: 10.1093/brain/awr289.
- [8] Lee HY, Huang Y, Bruneau N, et al. Mutations in the novel protein PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions[J]. Cell Rep, 2012, 1(1): 2-12. DOI: 10.1016/j.celrep.2011.11.001.
- [9] 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. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100635.
- [10] Meneret A, Grabli D, Depienne C, et al. PRRT2 mutations: a major cause of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in the European population[J]. Neurology, 2012, 79(2): 170-174. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825f06c3.
- [11] Cao L, Huang XJ, 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. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.006.
- [11] Li HF, Ni W, Xiong ZQ, et al. PRRT2 c.649dupC mutation derived from *de novo* in paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(1): 61-65. DOI: 10.1111/cns.12034.
- [12] Li HF, Chen YL, Zhuang L, et al. TMEM151A variants cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 83. DOI: 10.1038/s41421-021-00322-w.
- [13] Pandey S, Holla VV, Qavi A, et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a frequently misdiagnosed movement disorder[J]. *Neurol India*, 2016, 64(4): 792-793. DOI: 10.4103/0028-3886.185413.
- [14] Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria[J]. *Neurology*, 2004, 63(12): 2280-2287. DOI: 10.1212/01.wnl.0000147298.05983.50.
- [15] Li HF, Chen WJ, Ni W, et al. PRRT2 mutation correlated with phenotype of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and drug response[J]. *Neurology*, 2013, 80(16): 1534-1535. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828cf7e1.
- [16] Huang XJ, Wang T, Wang JL, et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: clinical and genetic analyses of 110 patients [J]. *Neurology*, 2015, 85(18): 1546-1553. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002079.
- [17] 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. DOI: 10.1186/s40035-021-00231-8.
- [18] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 2021[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4): 310-319. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661. Chinese Society of Neurogenetics. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Wilson's disease 2021[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(4): 310-319. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661.
- [19] Huang XJ, Wang SG, Guo XN, et al. The phenotypic and genetic spectrum of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in China[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(8): 1428-1437. DOI: 10.1002/mds.28061.
- [20] Erro R, Bhatia KP. Unravelling of the paroxysmal dyskinesias[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(2): 227-234. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318932.
- [21] Tan GH, Liu YY, Wang L, et al. PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum[J]. *Cell Res*, 2018, 28(1): 90-110. DOI: 10.1038/cr.2017.128.
- [22] Lu B, Lou SS, Xu RS, et al. Cerebellar spreading depolarization mediates paroxysmal movement disorder [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(12): 109743. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109743.
- [23] Heron SE, Dibbens LM. Role of PRRT2 in common paroxysmal neurological disorders: a gene with remarkable pleiotropy[J]. *J Med Genet*, 2013, 50(3): 133-139. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101406.
- [24] Li HF, Wu ZY. PRRT2 mutations and PRRT2 disorders[J]. *Human Genet Embryol*, 2013, 3(1): 105. DOI: 10.4172/2161-0436.1000105.
- [25] Li W, Wang Y, Li B, et al. 16p11.2 deletion in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia but without intellectual disability[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(11): e01134. DOI: 10.1002/brb3.1134.
- [26] Ghezzi D, Viscomi C, Ferlini A, et al. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by mutations of the MR-1 mitochondrial targeting sequence[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(6): 1058-1064. DOI: 10.1093/hmg/ddn441.
- [27] Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1[J]. *Brain*, 2008, 131: 1831-1844. DOI: 10.1093/brain/awn113.
- [28] 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. DOI: 10.3109/00207454.2012.715109.
- [29] Ueberall MA, Wenzel D. Effectiveness of lamotrigine in children with paroxysmal kinesigenic choreoathetosis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2000, 42(10): 699-700. DOI: 10.1017/s0012162200001286.
- [30] Tai ML, Lim SY, Tan CT. Idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia in Malaysia, a multi-racial Southeast Asian country[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(8): 1089-1090. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.11.034.
- [31] Tian WT, Huang XJ, Liu XL, et al. Depression, anxiety, and quality of life in paroxysmal kinesigenic dyskinesia patients[J]. *Chin Med J*, 2017, 130(17): 2088-2094. DOI: 10.4103/0366-6999.213431.
- [32] van Roest A, Van de Vel A, Lederer D, et al. The clinical and genetic spectrum in infants with (an) unprovoked cluster (s) of focal seizures[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24(24):148-153. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.12.003.
- [33] Sarma AK, Khandker N, Kurczewski L, et al. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12(12): 467-485. DOI: 10.2147/NDT.S80586.

