

综述

β 螺旋蛋白相关性神经变性病的研究进展

张 超^{1,2}, 曹 立²

1. 安徽理工大学 医学院, 淮南 232001; 2. 上海交通大学 医学院附属瑞金医院神经内科, 上海 200025

[摘要] β 螺旋蛋白相关性神经变性病 (β-propeller protein-associated neurodegeneration, BPAN) 是一种由 WD 重复蛋白 45 (WD repeat-containing protein 45, *WDR45*) 基因突变引起的 X 连锁显性遗传性疾病, 具有高度临床异质性和遗传异质性。该病具有双相临床进程, 儿童期和青春期或成年早期 2 个阶段临床表现不同。主要表现为儿童期全面发育迟滞伴癫痫发作, 青春期或成年早期出现肌张力障碍、帕金森综合征和认知功能障碍, 导致严重残疾。儿童期症状通常在青春期和成年早期有所改善。头颅影像学显示苍白球和黑质存在异常铁沉积。该文对 BPAN 临床特点和分子遗传学研究进展作一综述。

[关键词] β 螺旋蛋白; WD 重复蛋白 45; 神经变性病

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.05.018 **[中图分类号]** R742 **[文献标志码]** A

Research progress of β-propeller protein-associated neurodegeneration

ZHANG Chao^{1,2}, CAO Li²

1. School of Medicine, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China; 2. Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] β-Propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) is an X-linked hereditary disease caused by *WDR45* gene mutation with highly clinical heterogeneity and genetic heterogeneity. The disease has a two-phase clinical process, and clinical manifestations of childhood and adolescence or early adult stages are different. Main features are childhood development delay with seizures, and adolescence or early adult dystonia with Parkinson's syndrome and cognitive dysfunction, leading to severe disability. Childhood symptoms usually improve during adolescence and early adulthood. Imaging manifestations of pale globular and substantia nigra show anomalous iron deposits. This review summarized the clinical features and molecular genetics of BPAN.

[Key words] β-propeller protein; WD repeat protein 45; neurodegeneration

β 螺旋蛋白相关性神经变性病 (β-propeller protein-associated neurodegeneration, BPAN, MIM 号 300894) 又称儿童期静态性脑病成年期神经变性病 (static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood, SENDA) 或脑组织铁沉积性神经变性病 (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA) 5 型, 是一种由 WD 重复蛋白 45 (WD repeat-containing protein 45, *WDR45*) 基因突变引起的 X 连锁显性遗传性神经变性病, 具有高度临床异质性和遗传异质性。主要表现为儿童期全面性发育迟滞伴癫痫发作, 青春期或成年早期出现肌张力障碍、帕金森综合征和认知功能下降等。头颅影像学显示苍白球和黑质存在异常铁沉积^[1]。Gregory 等^[2]于 2009 年首先报道了 7 例具有“儿童期静态性脑病成年期神经变性病”特殊表型的 NBIA, 患

者表现为婴儿和儿童早期全面性发育迟滞伴癫痫发作, 成年期后发展为帕金森综合征、肌张力障碍以及构音障碍等, 头颅影像学显示黑质和苍白球异常铁沉积。Haack 等^[1]于 2012 年在 20 例 SENDA 患者中发现了 *WDR45* 基因致病突变, 建议将该疾病命名为“β 螺旋蛋白相关性神经变性病”, 不再沿用“儿童期静态性脑病成年期神经变性病”这一名称。这种由 *WDR45* 基因突变引起的疾病也被称为 NBIA 5 型, 约占 NBIA 病例的 7%^[3]。

1 临床特点

BPAN 具有双相临床进程, 儿童期和青春期或成年早期 2 个阶段临床表现不同。儿童期通常呈现癫痫发作、全

[基金项目] 国家自然科学基金 (81571086); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20161401); 上海交通大学多学科交叉项目培育 (医工) (YG2016MS64) (National Natural Science Foundation of China, 81571086; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20161401; Interdisciplinary Project of Shanghai Jiao Tong University, YG2016MS64)。

[作者简介] 张 超 (1993—), 男, 硕士生; 电子信箱: zhangchao@rjlab.cn。

[通信作者] 曹 立, 电子信箱: caoli2000@yeah.net。

面性发育迟滞和智力障碍,部分患者还可出现精神行为异常,表现为 Rett 综合征(Rett syndrome)等。儿童期症状通常在青春期和成年早期有所改善,随之出现肌张力障碍、帕金森综合征和认知功能下降等。目前所报道的 BPAN 大多是女性患者,也有极少数男性患者被报道^[4-6]。

1.1 儿童期临床表现

儿童期静态性脑病包括癫痫发作、全面性发育迟滞、智力障碍等,发病年龄为 3 月龄至 6 岁。癫痫发作是儿童期最为常见的症状,且通常在高热惊厥后发作,发作形式包括局灶性发作和全身性发作。随年龄的增大,癫痫发作的频率可逐渐减少^[7]。患儿通常伴有运动功能障碍,表现为动作笨拙、精细动作差以及共济失调。Rett 综合征样异常行为包括无目的性手部动作、自闭症谱系障碍、痛觉不敏感以及睡眠障碍(难以入睡、睡眠时间短、入睡时舞蹈样动作和清醒时磨牙)^[4, 7-9]。少部分儿童还可伴有心律失常、面部畸形等非典型症状^[10-11]。

1.2 青春期或成年早期临床表现

青春期或成年早期主要临床特点为肌张力障碍、帕金森综合征和进行性痴呆。上述症状平均出现年龄为 25 岁(15 ~ 37 岁)。肌张力障碍通常自下肢开始。帕金森综合征表现为显著的运动迟缓、动作僵硬、冻结步态和姿势不稳,但震颤并不常见。进行性痴呆发生在青春期和成年期的早期至中期。肌张力障碍、帕金森综合征和进行性痴呆使得患者进食困难,常导致显著的体质量下降^[4, 7]。青春期或成年早期患者亦可出现睡眠障碍,表现为入睡困难、夜间惊醒和大声喊叫^[7]。少数患者存在高胆固醇血症、双侧视网膜缺损、近视、散光、自发性视网膜脱离和瞳孔缺损^[4, 12]。

2 分子和遗传机制

BPAN 是一种由 *WDR45* 基因突变所引起的 X 连锁显性遗传性疾病。研究表明, *WDR45* 基因突变导致 β 螺旋蛋白缺陷,使细胞自噬功能受损以及细胞凋亡溶酶体途径障碍,从而引起 BPAN^[4]。

2.1 分子机制

BPAN 的致病基因为 *WDR45* 基因(MIM 号 300526),该基因杂合或半合突变引起所编码的 β 螺旋蛋白功能异常,从而导致疾病发生^[13]。*WDR45* 基因定位于染色体 Xp11.23。Proikas-Cezanne 等^[14]在正常睾丸 mRNA 克隆了 *WDR45* 基因,推导的蛋白质包含 7 个 WD(色氨酸—

天冬氨酸)样重复。*WDR45* 基因突变方式包括错义突变、缺失突变和剪接突变,其中剪接突变较常见^[1]。*WDR45* 基因敲除的小鼠表现为运动协调性差,学习和记忆力受损,广泛的轴突与轴突球状体肿胀。自噬基因 *WDR45* 具有调节学习记忆功能和轴突的动态平衡的能力^[15]。

WDR45 编码的 β 螺旋蛋白是一种具有 7 叶片螺旋桨结构并且包含与磷脂相互作用的保守基序的蛋白质,该蛋白与磷脂结合并发挥自噬功能。 β 螺旋蛋白通过一个 β 螺旋平台和可逆的蛋白质—蛋白质相互作用调节多蛋白复合物的装配。 β 螺旋蛋白是 WD40 蛋白家族的成员,它为蛋白质—蛋白质相互作用提供基础,并执行细胞功能,如自噬、细胞周期进程和转录调控^[14, 16]。 β 螺旋蛋白是自噬相关基因 18 (autophagy 18, *Atg18*) 编码的 4 个蛋白同源物之一,与自噬体的形成有关。研究表明, *Atg18* 编码的蛋白通过磷脂酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P)结合基序结合内质网膜,促进下游蛋白复合物的形成。PI3P 对自噬起重要作用,是自噬体膜的主要组成部分。PI3P 可能参与调节早期膜曲率和自噬体大小。由此推测, β 螺旋蛋白可调节自噬体大小和成熟度^[14, 17]。在携带 2 个致病突变(235+1G>A 和 c.517_519DEL p.173ValDel)的患者成纤维细胞中发现二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transport 1, DMT1) 的上调和转铁蛋白受体的下调, BPAN 患者在饥饿后细胞内二价铁离子增加。成纤维细胞显示具有铁超载的铁转运蛋白改变模式,支持 DMT1 在 NBIA 中的作用^[18]。

2.2 遗传机制

尽管 BPAN 是 *WDR45* 基因突变导致的伴 X 染色体显性遗传病,但由于 *WDR45* 致病性突变对于男性胚胎具有致死性,故该病并不遵循常规的 X 连锁显性遗传规律。男性和女性表型相似,可能是由于存活的男性中存在细胞嵌合体,女性患者中存在生殖细胞系或体细胞突变^[1]。部分女性患者存在 X 染色体失活模式^[1, 19]。

3 神经病理学

BPAN 的典型神经病理学表现包括神经原纤维缠结、大量轴突球体、噬铁细胞、广泛的 tau 蛋白(microtubule-associated protein tau)沉积。tau 蛋白沉积也可在其他亚型的 NBIA 如泛酸激酶相关性神经变性疾病(pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN, MIM 号 234200)、非钙依赖型磷酸酯酶 A2 相关性神经变性疾病(phospholipase A2 associated neurodegeneration, PLAN,

MIM 号 256600) 中观察到, PLAN 中也可能会出现神经原纤维缠结^[20-22]。研究^[4, 23]发现, 在几个 BPAN 脑组织病理标本中, 额叶、小脑轻度萎缩; 冠状切片显示侧脑室前额角的轻度扩张、额叶中的皮质带的斑片变薄; 前额叶和颞叶中的白质显示轻度萎缩; 大脑脚变薄、苍白球萎缩, 内部和外部之间的分界不清, 黑质呈现深灰褐色; 尾状核和壳核正常; 丘脑和海马轻度萎缩, 且小脑扁桃体中度萎缩。

镜下观察显示苍白球和黑质对铁强烈染色, 提示黑质和苍白球内铁沉积, 并出现大量轴突球体、噬铁细胞、反应性星形胶质细胞, 以及严重的神经元缺失和巨噬细胞浸润; 脑桥、髓质和丘脑出现少量轴突球体; 壳核和丘脑显示神经胶质增生和轻度神经元缺失; 小脑颗粒细胞层中浦肯野细胞缺失; 黑质、薄束核和楔束核轴突肿胀; 海马、新皮质、壳核和下丘脑中观察到许多 tau 蛋白。tau 蛋白病理检查发现大量的神经原纤维缠结和神经毡细丝分布, 无 β 淀粉样斑块或路易小体; tau 蛋白在黑质、脑桥和丘脑的神经元中很少存在^[4, 23]。

4 神经影像学

BPAN 有 2 个特征性的影像学表现: ①黑质是铁沉积发生最早和受累最严重的部位, 苍白球亦可累及。② T1 加权像上为双侧黑质高信号伴或不伴有中央低信号带。此外, 还可出现胼胝体变薄和小脑萎缩, 全脑萎缩随着病程而逐渐进展^[24]。

不同于其他亚型的 NBIA, 除苍白球和黑质中的铁沉积之外, BPAN 在 T1 加权像上存在低信号的中央带、呈高信号的黑质和轻度的小脑萎缩^[4]。中央区域呈现低信号可能是退化的神经元释放神经黑色素所形成的, 黑质区域被延伸到大脑脚的高信号“晕圈”所围绕^[4, 23]。儿童期成像通常没有显著的变化, 在疾病发展的过程中, 尤其是在出现帕金森综合征时才会具有明显的影像学特征^[25-26]。

在 T2 加权像上, 轴位和冠状位的液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 以及轴位磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 中可观察到黑质中存在明显的双侧低信号。在 SWI 中, 以 T2 加权梯度回波序列作为序列基础, 黑质低密度最为明显^[20]。苍白球的低信号被黑质和大脑脚所掩盖^[20, 24]。

5 鉴别诊断

5.1 非钙依赖型磷脂酶 A2 相关性神经变性病

PLAN 是一种由 *PLA2G6* (phospholipase A2 group VI) 基因突变导致的常染色体隐性遗传性神经变性病, 存在 3 种

临床亚型, 即婴儿神经轴索营养不良 (infantile neuroaxonal dystrophy, INAD)、不典型 INAD 和 *PLA2G6* 相关肌张力障碍-帕金森综合征 (*PLA2G6*-related dystonia-parkinsonism)。其中 INAD 在婴儿期和儿童期早期发病, 多以精神运动发育迟滞为首发症状, 随后出现肌无力、肌张力低下和腱反射消失等症状, 头颅影像学表现为苍白球铁异常沉积和明显小脑萎缩^[27-28]。INAD 发病年龄和首发症状类似于 BPAN, 但没有 BPAN 典型的双相病程, 分子基因学检查可以鉴别。

5.2 Woodhouse-Sakati 综合征

Woodhouse-Sakati 综合征 (Woodhouse-Sakati syndrome, WSS, MIM 号 241080), 由 *C2ORF37* (chromosome 2 open reading frame 37) 基因突变所引起。WSS 是一种罕见的常染色体隐性遗传性神经变性病, 多见于中东地区。患者发病年龄不一, 儿童期发病可出现性腺功能减退、脱发、糖尿病、智力发育迟缓、听力障碍以及椎体外系反应。实验室检查发现胰岛素样生长因子水平低下和血清胰岛素水平降低。头颅影像学显示除苍白球和黑质部位的铁沉积以外, 部分患者还伴有侧脑室周围、深部脑白质病变, 在 T2 相显示高信号^[29-30], 其特异的内分泌异常有助于与 BPAN 区分, 分子基因学检查可以鉴别。

5.3 热性惊厥

热性惊厥 (febrile convulsion, FC) 是小儿时期最为常见的惊厥性疾病, 首次发病年龄为 3 月龄到 5 岁, 主要表现为强直或阵挛等骨骼肌运动型发作, 常伴意识障碍, 通常在高热后发作^[9]。发病年龄、癫痫症状与 BPAN 儿童期临床表现类似, FC 没有儿童期全面性发育迟滞、智力障碍以及典型的双相病程, 基因诊断可以鉴别。

6 治疗

6.1 儿童期治疗

BPAN 目前的治疗方式以对症治疗为主, 包括减少异常的运动和痉挛。由于癫痫发作的严重性和复杂性差异很大, 应对癫痫的发作进行个体化治疗管理, 包括抗癫痫药物、生酮饮食和/或迷走神经刺激。儿童期全面性发育迟滞和智力障碍应进行早期干预, 通过物理治疗来控制儿童期的运动功能障碍, 降低晚期并发症的风险, 如关节挛缩、脊柱侧凸和髋关节脱位等^[31]。

6.2 青春期或成年早期进展期治疗

对于青春期或成年早期引起的帕金森综合征、肌张力



障碍和痉挛状态, 可以考虑药物治疗和物理治疗。药物治疗包括苯二氮草类药物、抗胆碱能药、巴氯芬、典型和非典型性安定药, 用多巴胺能药物治疗帕金森综合征通常能改善运动功能、食欲以及对活动的兴趣, 但药物也可能加剧患者认知障碍^[4, 25]。注射肉毒素或鞘内注射巴氯芬对改善症状有一定疗效^[2]。对于睡眠障碍的患者, 可给予褪黑激素、水合氯醛、苯二氮草类药物治疗。每1~2年眼科随访1次。精神症状和行为障碍可能需要特殊干预^[31]。苍白球内部的深层脑部刺激术(deep brain stimulate, DBS)成为改善NBIA所引起的运动功能障碍的有效措施, 但对其他神经退行性变的治疗效果尚不明确^[32]。此外, 铁螯合剂作为一种改善NBIA的治疗方法仍在研究中。去铁酮是一种易

穿过血脑屏障的铁螯合剂。初步研究^[33]显示, 在服用铁螯合剂的PKAN患者中, 脑磁共振上显示脑铁沉积显著减少。目前为止, 尚无证据表明铁螯合剂对BPAN治疗有效。

7 展望

BPAN是一种由WDR45基因突变引起的X连锁显性遗传性疾病, 具有高度临床异质性和遗传异质性。目前国内外报道的病例仍然较少, 多数研究资料来源于WDR45基因、其编码的蛋白以及相关自噬性的研究。目前BPAN致病机制尚不明确。随着更多病例被报道, 对WDR45基因的研究更深入, 有望进一步阐明其临床特征和遗传学机制。

参 考 文 献

- [1] Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, et al. Exome sequencing reveals *de novo* WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(6): 1144-1149.
- [2] Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(2): 73-80.
- [3] Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: pathophysiology, presentation, differential diagnoses and management[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2016, 6: 355.
- [4] Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, et al. β -Propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 6): 1708-1717.
- [5] Abidi A, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, et al. Early-onset epileptic encephalopathy as the initial clinical presentation of WDR45 deletion in a male patient[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(4): 615-618.
- [6] Long M, Abdeen N, Geraghty MT, et al. Novel WDR45 mutation and pathognomonic BPAN imaging in a young female with mild cognitive delay[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(3): e714-e717.
- [7] Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, et al. High frequency of β -propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young-onset parkinsonism[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(5): 2004 e9- e15.
- [8] Ohba C, Nabatame S, Iijima Y, et al. *De novo* WDR45 mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain[J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(5): 292-295.
- [9] Khair AM, Elmagrabi D. Febrile seizures and febrile seizure syndromes: an updated overview of old and current knowledge[J]. *Neurol Res Int*, 2015, 2015: 849341.
- [10] Xixis KI, Mikati MA. Epileptic spasms: a previously unreported manifestation of *WDR45* gene mutation[J]. *Epileptic Disord*, 2016, 18(3): 336.
- [11] Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, et al. Early manifestations of BPAN in a pediatric patient[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(12): 3095-3099.
- [12] Rathore GS, Schaaf CP, Stocco AJ. Novel mutation of the WDR45 gene causing β -propeller protein-associated neurodegeneration[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(4): 574-575.
- [13] Arber CE, Li A, Houlden H, et al. Review: insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42(3): 220-241.
- [14] Proikas-Cezanne T, Waddell S, Gaugel A, et al. WIPI-1 α (WIPI49), a member of the novel 7-bladed WIPI protein family, is aberrantly expressed in human cancer and is linked to starvation-induced autophagy[J]. *Oncogene*, 2004, 23(58): 9314-9325.
- [15] Zhao YG, Sun L, Miao G, et al. The autophagy gene *Wdr45/Wipi4* regulates learning and memory function and axonal homeostasis[J]. *Autophagy*, 2015, 11(6): 881-890.
- [16] Lu Q, Yang P, Huang X, et al. The WD40 repeat PtdIns(3)P-binding protein EPG-6 regulates progression of omegasomes to autophagosomes[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(2): 343-357.
- [17] Dall'Armi C, Devereaux KA, Di Paolo G. The role of lipids in the control of autophagy[J]. *Curr Biol*, 2013, 23(1): R33-R45.
- [18] Ingrassia R, Memo M, Garavaglia B. Ferrous iron up-regulation in fibroblasts of patients with β propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN)[J]. *Front Genet*, 2017, 8: 18.
- [19] Wynn DP, Pulst SM. A novel WDR45 mutation in a patient with β -propeller protein-associated neurodegeneration[J]. *Neurol Genet*, 2017, 3(1): e124.
- [20] Salomao RP, Pedroso JL, Gama MT, et al. A diagnostic approach for neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical features, genetics and brain imaging[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74(7): 587-596.
- [21] Li A, Paudel R, Johnson R, et al. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration is not a synucleinopathy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39(2): 121-131.
- [22] Paisan-Ruiz C, Li A, Schneider SA, et al. Widespread Lewy body and tau accumulation in childhood and adult onset dystonia-parkinsonism cases with PLA2G6 mutations[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 814-823.
- [23] Paudel R, Li A, Wiethoff S, et al. Neuropathology of β -propeller protein associated neurodegeneration (BPAN): a new tauopathy[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 39.
- [24] Kruer MC, Boddaert N, Schneider SA, et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(3): 407-414.
- [25] Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management[J]. *J Mov Disord*, 2015, 8(1): 1-13.
- [26] Kimura Y, Sato N, Sugai K, et al. MRI, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging findings in patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA)[J]. *Brain Dev*, 2013, 35(5): 458-461.
- [27] Gregory A, Kurian MA, Maher ER, et al. PLA2G6-associated neurodegeneration[M]// Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 2008.
- [28] Bohlega SA, Al-Mubarak BR, Alyemni EA, et al. Clinical heterogeneity of PLA2G6-related Parkinsonism: analysis of two Saudi families[J]. *BMC Res Notes*, 2016, 9: 295.
- [29] Bohlega SA, Alkuraya FS. Woodhouse-Sakati syndrome[M]// Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 2016.
- [30] Hdiji O, Turki E, Bouzidi N, et al. Woodhouse-Sakati syndrome: report of the first Tunisian family with the *C2orf37* gene mutation[J]. *J Mov Disord*, 2016, 9(2): 120-123.
- [31] Gregory A, Kurian MA, Haack T, et al. β -Propeller protein-associated neurodegeneration[M]//Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 2017.
- [32] Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 3): 701-712.
- [33] Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(9): 1756-1759.

[收稿日期] 2017-07-24

[本文编辑] 邵碧云

