

哪几项肿瘤标志物的联合检测能达到最佳检测效果,仍是医学界研究的热点。

临床常用于检测肿瘤标志物的方法有化学发光法、放射免疫分析法及酶联免疫吸附试验,它们对本文中提到的临床上常见肿瘤标志物有着较准确的检测水平。随着医学界对诊断肿瘤的探索,发现了许多分子生物学、基因组学及蛋白质组学水平的物质,这就要求进一步探究更高水平的检测方法,从而达到对患者高检出率、成本小及及时预防的效果。此外,发现能高度特异和灵敏地诊断各类型肺癌,而不需联合其他辅助检查的标志物,仍是急需探讨的课题。

参考文献

[1] 白晓雪. 肺癌肿瘤标志物检测的研究现状[J]. 临床肺科杂志, 2011,16(2):259-260.

[2] 张宝秋,丁湘彧,王雪玉,等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(4):388-390.

[3] 朱金凤. 肺癌肿瘤标志物研究进展[J]. 实用肿瘤杂志,2011,26(3):321-326.

[4] Tomita M, Ayabe T, Chosa E, et al. Correlation between Serum Carcinoembryonic Antigen Level and Histologic Subtype in Resected Lung Adenocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015, 16(9):3857-3860.

[5] Arrieta O, Villarreal-Garza C, Martínez-Barrera L, et al. Usefulness of serum carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer:a prospective cohort study[J]. BMC Cancer,2013,13(1):254.

[6] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res,2010,30(7): 3099-3102.

[7] 张静,包晓玲. 影响肺癌肿瘤标志物检测水平的相关因素分析卫生职业教育[J],2010,28(14):140-141.

[8] 杜红心,罗海峰,彭必江,等. 联合检测 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(5):447-448.

[9] Hirose T, Okuda K, Yamaoka T, et al. Are levels of pro-gastrin-releasing peptide or neuron-specific enolase at relapse prognostic factors after relapse in patients with small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2011,71(2):224-228.

[10] Yu DT. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC patients[J]. Int J Mol Sci,2013,14(6): 11145-11156.

[11] Jiang AG, Chen HL, Lu HY. The relationship between Glasgow Prognostic Score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer,2015,15(15): 386.

[12] Lin XF, Wang XD, Sun DQ, et al. High serum CEA and CYFRA21-1 levels after a Two-Cycle adjuvant chemotherapy for NSCLC:possible poor prognostic factors[J]. Cancer Biol Med, 2012,9(4):270-273.

[13] Yang L, Chen X, Li Y, et al. Declines in serum CYFRA21-1 and carcinoembryonic antigen as predictors of chemotherapy response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Exp Ther Med,2012,4(2):243-248.

[14] 周本霞,喻飞,王估清,等. 神经元特异性烯醇化酶和癌胚抗原联合检测在肺癌与肺结核鉴别诊断中的价值[J]. 临床肺科杂志, 2015,20(5):951-952.

[15] Molina R, Augé JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer:correlation with histology[J]. Tumour Biol,2009,30(3):121-129.

[16] 王昌生. 肿瘤标志物在肺癌诊断中的联合应用[J]. 河北医学, 2012,18(4):499-501.

[17] Riethdorf S, Pantel K. Advancing personalized cancer therapy by detection and characterization of circulating carcinoma cells[J]. Ann N Y Acad Sci,2010(2010):66-77.

[18] Yu N, Zhou J, Cui F, et al. Circulating tumor cells in lung cancer: detection methods and clinical applications[J]. Lung, 2015, 193(2):157-171.

[19] Wu S, Liu S, Liu Z, et al. Classification of circulating tumor cells by epithelial-mesenchymal transition markers [J]. PLoS One, 2015,10(4):e0123976.

[20] Hofman V, Bonnetaud C, Ilie MI, et al. Preoperative circulating tumor cell detection using the isolation by size of epithelial tumor cell method for patients with lung cancer is a new prognostic biomarker[J]. Clin Cancer Res,2011,17(4):827-835.

[21] Mitra A, Mishra L, Li SL. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance[J]. Oncotarget,2015,6(13):10697-10711.

[22] Tejero R, Navarro A, Campayo M, et al. miR-141 and miR-200c as markers of overall survival in early stage non-small cell lung cancer adenocarcinoma[J]. PLoS One,2014,9(7):e101899.

[23] 张淮,张伟,王辉,等. miRNA-141、miRNA-145 在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理的关系[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2015,36(3):368-372.

(收稿日期:2015-08-24)

• 综 述 •

癫痫的遗传学研究进展

李国强 综述,王 剑[△],傅启华 审校

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科转化医学研究所,上海 200127)

关键词:癫痫; 遗传; 致病基因

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.041

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3459-04

癫痫是常见脑部疾病之一,可由多种病因引起,具有产生多次发作的持续性倾向,从而导致神经生物、认知、心理及社会

作者简介:李国强,男,在读硕士研究生,主要从事遗传学研究。 [△] 通讯作者, E-mail: Labwangjian@126.com。

等方面的多种后果^[1]。调查显示,我国癫痫患病率为 5‰,首次发病年龄以儿童、青少年时期为主^[2]。

2010 年,国际抗癫痫联盟将癫痫按病因分为遗传性、结构性和代谢性、未知病因 3 类^[3]。遗传性癫痫是指由已知的或推测的遗传缺陷直接导致的癫痫。大量研究显示,在没有明确的外部获得性因素(如头部创伤,中风,感染等)的癫痫病例中,遗传因素发挥了主要作用^[3]。

癫痫发作是神经元过度同步放电的结果,因此,编码与神经元电活动相关的离子通道(如钠离子、钾离子、钙离子、氯离子通道)、神经递质受体(如烟碱样乙酰胆碱受体、 γ -氨基丁酸 A 受体)、胞内信号传导通路等的基因,是癫痫重要的候选致病基因。随着分子生物技术的飞速发展及其在临床上的应用,目前已发现多种与癫痫有关的基因。遗传性癫痫可以由单基因或多基因变异导致,其中,单基因变异导致癫痫的研究进展较快;而多基因变异导致的癫痫,其遗传机制复杂。本文主要综述单基因突变引起的遗传性癫痫研究进展。

1 单基因突变引起的主要遗传性癫痫

1.1 良性家族性新生儿癫痫(BFNE) BFNE 过去也称为良性家族性新生儿惊厥(BFNS),是一种较为罕见的,常染色体显性遗传的癫痫综合征。临床表现为出生后 2 d 至 3 个月内起病,24 个月内自行缓解,主要为多发性短暂惊厥,强直姿势。血液生化和神经影像学等检查正常。精神运动发育一般不受影响,预后良好。70% 以上的 BFNE 家系,主要由 KCNQ2 和 KCNQ3 基因突变所引起。KCNQ2 位于染色体 20q13.3, KCNQ3 位于染色体 8q24,分别编码钾离子电压门控通道亚基 kv7.2 和 kv7.3, KCNQ2 编码的 α 亚基与 KCNQ3 编码的 α 亚基相互作用,形成 M 型钾离子通道,传送更强的 M 电流。M 电流可延迟细胞膜超极化,抑制神经元的兴奋性。Soldovieri 等^[4]对 17 个 BFNE 家系进行了研究,发现 KCNQ2 基因的 16 种不同的杂合突变(包括 10 种置换,3 种插入或缺失和 3 种大缺失)和 KCNQ3 基因的 1 种置换突变是分别引起这 17 种 BFNE 家系癫痫的主要原因。目前,已经报道了与 BFNE 相关的 KCNQ2 基因 80 多种不同的突变和 KCNQ3 基因 6 种不同的突变。

1.2 大田原综合征(OS) OS 又称早期婴儿型癫痫性脑病伴抑制——爆发波型脑电图(EIEE),是最早发展的最严重的年龄相关的癫痫性脑病。该综合征的特征是具有严重和连续型突发活动的早发强直性痉挛。它属于衰弱和早期进行性神经系统疾病,可导致顽固性癫痫和重度精神发育迟滞。OS 可演变为 West 综合征。虽然存在常染色体隐性遗传和 X 连锁的形式,但是基因突变引起癫痫性脑病往往是散发的,通常由单个常染色体基因新生显性突变导致。越来越多的研究表明,ARX 基因突变与 OS 相关。ARX 基因位于 Xp21.3,包含 5 个外显子,其编码的蛋白质(ARX 蛋白)含有 562 个氨基酸,该蛋白质为转录调节因子,调节大脑的发育。Giordano 等^[5]对母亲为同卵双胞胎的两个男性 OS 患者研究发现,ARX 基因的 5 号外显子发生突变(c.1604T>A),导致亮氨酸置换为谷氨酰胺,是其致病原因。目前还发现 CDKL5、SLC25A22、STXBPI 等基因突变与 OS 相关^[6]。

1.3 伴游走性局灶性发作的婴儿癫痫 伴游走性局灶性发作的婴儿癫痫,亦即婴儿局灶性游走性癫痫(MPSI),特点是出生后 6 个月内起病,游走性局灶性运动性发作,后天获得性小头

畸形,发育迟滞或延迟,发作间期脑电图显示多焦点尖峰和放缓,对常规抗癫痫药物耐药,预后差。Ishii 等^[7]对两个不相关的恶性 MPSI 婴儿癫痫患者的 KCNT1 基因进行双向测序分析,均发现了新生错义突变(c.862G>A, p. Gly288Ser)。Carranza Rojo 等^[8]对 14 个不相关的儿童患者进行筛查,发现了 SCN1A 的新生错义突变(c.2584C>G, p. R862G)。Dhamija 等^[9]在 1 例 7 周大的女性患者中,确定了 SCN2A 基因的一个新生错义突变(c.3977T>A, p. V1326D)。Poduri 等^[10]用比较基因组杂交和长距离聚合酶链式反应(PCR)的方法,在 MPSI 婴儿癫痫患者中,确定了 PLCB1 基因的一个遗传性纯合缺失。Poduri 等^[11]也确定了 SLC25A22 基因为新的 MPSI 相关致病基因。

1.4 良性家族性婴儿癫痫(BFIE) BFIE 过去也称为良性家族性新生儿惊厥(BFIC 或 BFIS),是一种常染色体显性遗传性癫痫综合征,具有遗传异质性。受累儿童在婴儿期发病,无其他健康或发育问题。在大脑内局灶性起源,但也可能变成全身性发作。1 d 内可能发生若干次,经常 1~3 d 呈丛集样发作,间隔为 1~3 个月,无热性癫痫发作,1~2 岁后缓解。对常规抗癫痫药物反应良好,血液生化检查、神经影像学检查和发作间期脑电图正常。已发现的与该病相关的致病基因包括 SCN2A、KCNQ2、KCNQ3、ATPIA2 和 PRRT2 等,其中富脯氨酸跨膜蛋白 2 基因(PRRT2),位于染色体 16p11.2,编码的跨膜蛋白在大脑皮质、基底节和小脑大量表达。PRRT2 基因突变是 BFIE 最常见的致病原因,其中热点突变为 c.649-650insC。有研究对收集的 29 例 BFIE 家系的 PRRT2 基因突变情况进行分析,在中国人群中印证了 PRRT2 基因突变与 BFIE 的关联性^[12]。

1.5 全面性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+) GEFS+ 是一种常染色体显性遗传的癫痫综合征,外显率大约为 60%,具有表型异质性。临床特征为儿童 6 岁后仍有热性惊厥,可伴有无热性全面强直阵挛发作、失神、肌阵挛或失张力发作,常有智力障碍,预后差。目前发现的与 GEFS+ 相关的基因有 SCN1A^[13]、SCN1B^[14]、SCN2A^[15]、GABRG2^[16]、GABRD^[17]。SCN1A 基因位于染色体 2q24.3,编码钠离子通道 α -1 亚基。SCN1B 基因位于染色体 19q13.1,编码钠离子通道 β -1 亚基。SCN2A 基因位于染色体 2q24.3,编码钠离子通道 α -2 亚基。电压门控性钠离子通道在控制钠离子进入神经元上起重要作用。GABRG2 基因,位于染色体 5q34,编码 γ -氨基丁酸 A 受体(GABA-A 受体) γ 2 亚基。GABRD 基因,位于染色体 1p36.3,编码 GABA-A 受体 δ 亚基。 γ -氨基丁酸 A 受体是抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的离子型受体,偶联氯离子通道,被激活后可使氯离子内流,从而导致细胞超极化,抑制神经细胞的兴奋性。

1.6 常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(ADNFLE) ADNFLE 是一种常染色体显性遗传的局灶性癫痫综合征,外显率约 70%,通常儿童期起病,症状持续至成人期,发作时伴有心动过速、呼吸急促等自主神经系统症状。患者发作时一般意识清楚,很少有发作后意识障碍。大约 12% 的 ADNFLE 家系携带编码烟碱样乙酰胆碱受体(nAChRs)基因的基因突变。目前已确定的相关的烟碱样胆碱能受体基因有 CHRNA2、CHRNA4 和 CHRNB2,分别编码神经元烟碱样乙酰胆碱受体 α 2、 α 4 和 β 2 亚基。nAChRs 是一个五聚体离子通道,对钠、钾、钙

离子均有通透性。当受体被乙酰胆碱打开时,会导致膜去极化,产生突触后兴奋,突触前膜的 nAChR 可通过钙内流,刺激神经递质释放^[18]。

1.7 儿童失神癫痫(CAE) CAE 是以典型失神为主要特征的全身性癫痫综合征,4~10 岁发病,频繁、短暂的意识中断,或严重受损的典型失神发作;发作期 EEG 特征为全面性高幅棘波、棘慢复合波或慢棘波,双侧对称性 3 Hz 棘慢复合波节律暴发,约占学龄儿童期起病癫痫的 10%~17%。Wallace 等^[19]在 CAE 患者家系中,通过连锁分析和基因测序,确定了 GABRG2 基因的 c. 245G>A(p. R43Q)的特异突变。对中国汉族人群 CAE 患者研究发现,CACNA1H 基因可能是中国汉族人群 CAE 发病机制的重要易感基因^[20]。

1.8 青少年失神癫痫(JAE) JAE 是一种全身性癫痫综合征,起病年龄为 7~16 岁,主要表现为典型失神发作,可有肌阵挛,意识障碍程度较轻,发作频率比 CAE 小,预后较好。JAE 有终身患病的倾向,发作程度随年龄增加而减轻。JAE 与 CAE 具有相近的致病基因位点^[21],Haug 等^[22]在 1 例 JME 家系中发现,CLCN2 基因存在杂合突变(c. 2144G>A, p. G715E)。CLCN2 基因位于染色体 3q27.1,编码电压门控氯离子通道 2(CIC-2)。CIC-2 可通过细胞膜超级化和细胞内阴离子激活,维持细胞内低氯离子浓度水平,调节神经细胞的兴奋性及信号传递。

1.9 青少年肌阵挛性癫痫(JME) JME 是最常见的全身性癫痫综合征。JME 显著的特点是在青春期发病,在睡醒后或晚上放松后癫痫发作,剥夺睡眠和突然觉醒可促进发作。典型症状是双边肌阵挛,无意识丧失,大多数患者也有全身强直—一阵挛性发作,还有一些伴有失神发作,可发展为全身性强制阵挛发作^[23]。对 JME 家系分析研究,Escayg 等^[24]报道了 CACNB4 基因(编码钙通道 β -4 亚基)的 p. R482* 提前终止突变。Cossette 等^[25]在 1 例法国-加拿大受累大家系中,确定了 GABRA1 基因(编码 GABAA 受体 α -1 亚基)的 p. Ala322Asp 杂合突变。Pal 等^[26]找到了 JME 易感位点上的 BRD2 基因(编码转录调节因子)、Dibbens 等^[27]发现 GABRD 基因(编码 GABAA 受体 δ 亚基)的 p. Arg220His 纯合突变。此外,还发现了 EFHC1(编码钙结合模体)^[28]、CASR(编码钙敏感受体)^[29]等基因突变与 JME 相关。

1.10 伴有听觉表现的常染色体显性遗传局灶性癫痫(AD-PEAF) ADPEAF 也称为常染色体显性遗传颞叶外侧癫痫(ADLTE),是一种罕见的良性家族性遗传癫痫综合征,呈常染色体显性遗传,外显不完全。起病年龄差异大,一般在白天清醒时发病,是一种反射性癫痫,发作不频繁,突出特征是听觉先兆,对抗癫痫药物反应良好,但停药后易复发。约 50% 的患者中存在富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LGI1)的基因突变。2010 年,Kawamata 等^[30]首次报道了亚洲人群中 LGI1 的基因突变,包括 1 个新突变(c. 1421G>A)和 1 个已报道的突变(c. 1418C>T)。LGI1 基因是发现的第一个与离子通道无关的癫痫基因,位于染色体 10q24,编码分泌性神经蛋白,在颞叶区表达丰富,功能目前还不清楚。

1.11 部位可变的家族性局灶性癫痫(FFEVF) FFEVF 呈常染色体显性遗传,其主要特征是在局灶性癫痫发作的家族成员中,有不同的皮层区域起源,在没有临床发作的家族成员中也有脑电图上的痫样放电。Dibbens 等^[31]利用外显子测序技

术,检测到了 2 个受累家系中 DEPDC5 基因的突变。DEPDC5 基因位于染色体 22q12.3,编码的蛋白 DEPDC5 可能参与膜运输和(或)G 蛋白信号转导。

1.12 癫痫类型及相关的致病基因 见表 1。

表 1 癫痫类型及相关的致病基因			
癫痫类型	位点	基因	编码
BFNE	20q13.3	KCNQ2	钾离子通道亚基
	8q24	KCNQ3	钾离子通道亚基
OS	Xp21.3	ARX	转录调节因子
	Xp22	CDKL5	细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 蛋白
MPSI	11p15.5	SLC25A22	线粒体谷氨酸载体
	9q34.1	STXBP1	突触结合蛋白
	9q34.3	KCNT1	钠激活钾通道亚基
	2q24.3	SCN1A	钠离子通道 α -1 亚基
	2q24.3	SCN2A	钠离子通道 α -2 亚基
	20p12	PLCB1	磷脂酯酶 C
BFIE	11p15.5	SLC25A22	线粒体谷氨酸载体
	2q24.3	SCN2A	钠离子通道 α -2 亚基
	20q13.3	KCNQ2	钾离子通道亚基
GEFS+	8q24	KCNQ3	钾离子通道亚基
	1q23.2	ATPIA2	钠-钾 ATP 酶
	16p11.2	PRRT2	富脯氨酸跨膜蛋白 2
	2q24.3	SCN1A	钠离子通道 α -1 亚基
	19q13.1	SCN1B	钠离子通道 β -1 亚基
ADNFLE	2q24.3	SCN2A	钠离子通道 α -2 亚基
	5q34	GABRG2	GABA-A 受体 γ 2 亚基
	1p36.3	GABRD	GABA-A 受体 δ 亚基
CAE	8p21	CHRNA2	烟碱样乙酰胆碱受体 α -2 亚基
	20q13.33	CHRNA4	烟碱样乙酰胆碱受体 α -4 亚基
	1q21.3	CHRNB2	烟碱样乙酰胆碱受体 β -2 亚基
JAE	5q34	GABRG2	GABA-A 受体 γ 2 亚基
	16p13.3	CACNA1H	钙离子通道 α -1 亚基 T 型
JME	3q27.1	CLCN2	电压门控氯离子通道 2
	2q22-q23	CACNB4	钙离子通道 β -4 亚基
	5q34	GABRA1	GABA-A 受体 α -1 亚基
	6p21.3	BRD2	转录调节因子
	1p36.3	GABRD	GABA-A 受体 δ 亚基
	6p12.3	EFHC1	钙结合模体
	3q13	CASR	钙敏感受体
	10q24	LGI1	分泌性神经蛋白
FFEVF	22q12.3	DEPDC5	DEP 结构域蛋白 5

2 小 结

目前已经发现多种癫痫致病基因,但还有相当一部分的患

者中并未查见候选基因的突变,这说明寻找癫痫致病基因,还有很大的空间。借助现代分子生物学技术,如大规模并行测序技术,研究者将筛选出更多的癫痫致病基因。癫痫致病基因的明确,有助于遗传咨询工作的开展,在此基础上,进一步探讨其发病机制,这将为开发相关治疗药物及个性化治疗指明方向。

参考文献

- [1] Fisher RS, Boas WV, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(4): 470-472.
- [2] 常琳, 王小姗. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [3] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- [4] Soldovieri MV, Boutry-Kryza N, Milh M, et al. Novel KCNQ2 and KCNQ3 mutations in a large cohort of families with benign neonatal epilepsy: first evidence for an altered Channel regulation by syntaxin-1A[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(3): 356-367.
- [5] Giordano L, Sartori S, Russo S, et al. Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(12): 3133-3137.
- [6] Pavone P, Spalice A, Polizzi A, et al. Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery[J]. *Brain Dev*, 2012, 34(6): 459-468.
- [7] Ishii A, Shioda M, Okumura A, et al. A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy[J]. *Gene*, 2013, 531(2): 467-471.
- [8] Carranza Rojo D, Hamiwka L, McMahon JM, et al. De novo SCN1A mutations in migrating partial seizures of infancy[J]. *Neurology*, 2011, 77(4): 380-383.
- [9] Dhamija R, Wirrell E, Falcao G, et al. Novel de novo SCN2A mutation in a child with migrating focal seizures of infancy[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(6): 486-488.
- [10] Poduri A, Chopra SS, Neilan EG, et al. Homozygous PLCB1 deletion associated with malignant migrating partial seizures in infancy[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(8): e146-e150.
- [11] Poduri A, Heinzen EL, Chitsazzadeh V, et al. SLC25A22 is a novel gene for migrating partial seizures in infancy[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(6): 873-882.
- [12] 杨小玲, 张月华, 许小菁, 等. 良性家族性婴儿癫痫家系临床表型和 PRRT2 基因突变分析[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(11): 806-811.
- [13] Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. Nav1.1 channels and epilepsy[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 11): 1849-1859.
- [14] Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B[J]. *Nat Genet*, 1998, 19(4): 366-370.
- [15] Shi X, Yasumoto S, Kurahashi H, et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations[J]. *Brain Dev*, 2012, 34(7): 541-545.
- [16] Johnston AJ, Kang JQ, Shen WZ, et al. A novel GABRG2 mutation, p. R136*, in a family with GEFS+ and extended phenotypes [J]. *Neurobiol Dis*, 2014(2014): 131-141.
- [17] Macdonald RL, Kang JQ, Gallagher MJ. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 11): 1861-1869.
- [18] Becchetti A, Aracri P, Meneghini S, et al. The role of nicotinic acetylcholine receptors in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy[J]. *Front Physiol*, 2015(2015): 22.
- [19] Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures[J]. *Nat Genet*, 2001, 28(1): 49-52.
- [20] Liang J, Zhang Y, Chen Y, et al. Common polymorphisms in the CACNA1H gene associated with childhood absence epilepsy in Chinese Han population[J]. *Ann Hum Genet*, 2007, 71(Pt 3): 325-335.
- [21] Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(5): 467-478.
- [22] Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride Channel are associated with idiopathic generalized epilepsies[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(4): 527-532.
- [23] Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, et al. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy[J]. 2013, 28(Suppl 1): S8-14.
- [24] Escayg A, De Waard M, Lee DD, et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(5): 1531-1539.
- [25] Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2): 184-189.
- [26] Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(2): 261-270.
- [27] Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(13): 1315-1319.
- [28] Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(8): 842-849.
- [29] Kapoor A, Satishchandra P, Ratnapriya R, et al. An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene [J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(2): 158-167.
- [30] Kawamata J, Ikeda A, Fujita Y, et al. Mutations in LGI1 gene in Japanese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: the first report from Asian families[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 690-693.
- [31] Dibbens LM, De Vries B, Donatello S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 546-551.

(收稿日期: 2015-08-28)