

· 临床研究 ·

# 全面性癫痫伴热性惊厥附加症家系的临床分析

席妹景<sup>1</sup>, 黄希顺<sup>1</sup>, 魏建科<sup>1</sup>, 郑红<sup>2</sup>, 贾延劼<sup>1</sup>, 常秀红<sup>1</sup>, 张子英<sup>1</sup>, 樊玉香<sup>1</sup>, 高磊<sup>1</sup>

(1. 郑州大学第一附属医院神经内科; 2. 郑州大学医学院细胞生物学与医学遗传学教研室, 河南 郑州 450052)

**[摘要]** **目的** 探讨全面性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS<sup>+</sup>)的临床表型及遗传规律。**方法** 首先对15个GEFS<sup>+</sup>家系的先证者进行详细的问诊及体格检查,建立完善的家系图谱,部分患者行EEG、头颅CT或MRI检查,按照国际分类法对癫痫发作和癫痫综合征进行分类,然后进行临床分析。**结果** 15个家系共196名成员,75例患有癫痫,其中64例表型与GEFS<sup>+</sup>一致(1例去世),男性38例,女性26例,性别差异无显著性( $P>0.05$ )。发作起始年龄均在儿童期。表现为热性惊厥(FS)者44例,FS伴肌阵挛1例,热性惊厥附加症(FS<sup>+</sup>)者13例,FS<sup>+</sup>伴失神发作2例,FS<sup>+</sup>伴肌阵挛1例,FS<sup>+</sup>伴局灶性发作3例。**结论** GEFS<sup>+</sup>具有表型异质性和遗传异质性,常见表型为FS和FS<sup>+</sup>,少见的表型为FS<sup>+</sup>伴失神发作、FS<sup>+</sup>伴肌阵挛发作、FS<sup>+</sup>伴局灶性发作等。GEFS<sup>+</sup>家系中父母一方患病,男女发病机率均等,符合常染色体显性遗传。

[中国当代儿科杂志,2007,9(5):436-440]

**[关键词]** 全面性癫痫伴热性惊厥附加症;家系;表型;临床分析

**[中图分类号]** R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)05-0436-05

## Clinical analysis of families with generalized epilepsy with febrile seizures plus

XI Mei-Jing, HUANG Xi-Shun, WEI Jian-Ke, ZHENG Hong, JIA Yan-Jie, CHANG Xiu-Hong, ZHANG Zi-Ying, FAN Yu-Xiang, GAO Lei. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Huang X-S, Email: xishun\_huang@hotmail.com)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical phenotypes and hereditary patterns of the generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS<sup>+</sup>). **Methods** Detailed family trees were constructed by inquire and physical examinations for the probands of the 15 pedigrees of GEFS<sup>+</sup>. Some patients received electroencephalography, cranial CT or MRI examination. The seizures and epilepsy syndromes were classified according to the 2001 Seizure International Classification. The clinical data of GEFS<sup>+</sup> were reviewed. **Results** The 15 families consisted of 196 individuals. Seventy-five individuals were confirmed with epilepsy. The phenotypes of 64 out of the 75 patients with epilepsy conformed to GEFS<sup>+</sup>. The 64 patients included 38 males and 26 females (1 deceased) and there was no gender difference in the morbidity of GEFS<sup>+</sup>. The age at onset was all in childhood. GEFS<sup>+</sup> had a diversity of phenotypes. Febrile seizures(FS) were confirmed in 44 patients, FS and myoclonic seizure in 1, febrile seizures plus (FS<sup>+</sup>) in 13, FS<sup>+</sup> and absence seizure in 2, FS<sup>+</sup> and myoclonic seizure in 1, and FS<sup>+</sup> and focal seizure in 3. **Conclusions** The heterogeneity of phenotypes and genetics may be the hallmarks of GEFS<sup>+</sup>. FS and FS<sup>+</sup> are common phenotypes while FS<sup>+</sup> and absence seizure, FS<sup>+</sup> and myoclonic seizure, and FS<sup>+</sup> and focal seizure are rare. If one of the parents is affected in a GEFS<sup>+</sup> family, the susceptibility of their children to GEFS<sup>+</sup> is the same no matter what gender of their children is. It is speculated that the hereditary pattern of GEFS<sup>+</sup> conforms to autosomal dominant inheritance.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(5):436-440]

**Key words:** Generalized epilepsy with febrile seizures plus; Family; Phenotype; Clinical analysis

全面性癫痫伴热性惊厥附加症(generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS<sup>+</sup>)是Scheffer等<sup>[1]</sup>于1997年首次描述,是一个以家族为整体进行诊断的癫痫综合征。它具有显著的表型异质性,常见表型是典型的热性惊厥(FS)和热性惊厥附加症

(FS<sup>+</sup>);少见的表型包括FS<sup>+</sup>伴失神发作、FS<sup>+</sup>伴肌阵挛性发作、FS<sup>+</sup>伴失张力发作以及更为严重的综合征。热性惊厥通常指3个月至6岁的有典型热性惊厥综合征的儿童,发作时体温>38℃以上,且要排除中枢神经系统感染及中毒性脑病。热性惊厥附加

[收稿日期]2007-01-15;[修回日期]2007-03-19

[基金资助]国家自然科学基金资助项目(30370502)。

[作者简介]席妹景,女,在读硕士,主治医师。主攻方向:癫痫的基础与临床研究。

[通讯作者]黄希顺,硕士生导师,教授,郑州大学一附院神经内科,邮编:450052。

症指病人6岁之后仍有热性惊厥发作,和/或伴有无热全身强直-阵挛发作。一些学者根据家系分析,认为GEFS<sup>+</sup>属常染色体显性遗传,外显率为62%~76%<sup>[2]</sup>。但有的学者主张以复杂性多基因遗传来解释GEFS<sup>+</sup>表型异质性<sup>[3]</sup>。

本研究主要描述15个与GEFS<sup>+</sup>表型相一致的家系,总结其临床特点。

# 1 研究对象

本组家系的先证者为2002~2006年间于郑州大学一附院神经内科癫痫中心就诊的患者,年龄5~34岁,平均年龄15.3±9.1岁,并跟踪随访3月~2年,除1个家系来自河北省外,其余14个家系均来自河南省。每个家系中至少两代有人患病,64例与GEFS<sup>+</sup>表型相一致(1例去世),男性38例,女性26例(见表1)。

# 2 方法

## 2.1 建立家系图谱

对15个GEFS<sup>+</sup>家系的先证者进行详细的问诊及体格检查,尽量对患者的出生情况和既往史进行调查,并进行神经系统检查及辅助检查(包括EEG、头颅CT或MRI),通过家系调查建立完善的家系图

谱。

## 2.2 对癫痫发作和癫痫综合征进行分类

根据2001年国际抗癫痫联盟(ILAE)和Scheffer等命名法对患者进行分类。不能分类的癫痫是指癫痫发作目击者或医院记录证明患者有肯定的发作,但其临床资料不足以诊断为某一特定的癫痫类型或癫痫综合征。

## 2.3 临床分析

根据15个GEFS<sup>+</sup>家系的临床表现、体格检查及辅助检查等资料,总结其临床特点。

## 2.4 统计学处理

应用SPSS10.0统计软件包进行分析。男女发病比率采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有显著性。

# 3 结果

## 3.1 系谱分析

家系中至少有两代发病,15个家系共196个成员,男性108例,女性88例。75例癫痫患者,其中64例表型与GEFS<sup>+</sup>相一致,男性38例,女性26例。男女发病比率差异无显著性( $\chi^2=0.701 P>0.05$ ),大部分患者的父母有1人或2人是患者,个别患者父母不发病,但其近亲中至少有2个或2个以上患者。本文列出了其中4个典型家系图(见图1)。

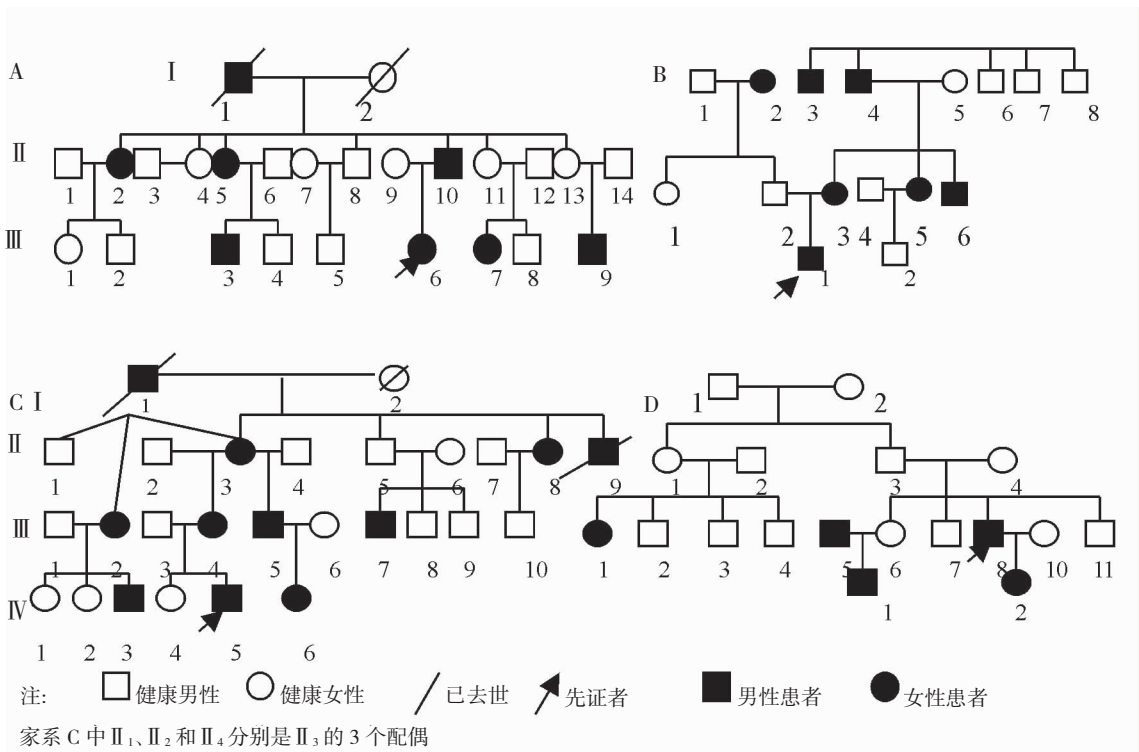


图1 家系图

3.2 临床表型分析

FS 44 例, 痫性发作起始年龄范围 3 个月至 4 岁, 终止的年龄范围为 1 ~ 6 岁 (除个别病史不详者)。7 例有 EEG 报告, 均无异常。FS<sup>+</sup> 13 例, FS 起始年龄范围 3 个月至 5 岁, 终止的年龄范围最小 2 岁, 最大年龄由于随访时仍有发作故无法确定。6 例有 EEG 报告, 4 例间歇期有异常, 表现为双侧对称中、高波幅 2 ~ 3c/s 尖慢综合波。

FS<sup>+</sup> 伴失神发作 2 例 (F-III1、H-III1), 除 FS<sup>+</sup> 外, 临床还表现有失神发作, EEG 表现为双侧规则、对称的 3Hz 棘慢波。

FS 伴肌阵挛发作 1 例 (N-III:3), 除 FS 外还伴有肌阵挛发作。

FS<sup>+</sup> 伴肌阵挛发作 1 例 (M-III:1), 发作间期 EEG 无异常改变。

FS<sup>+</sup> 伴局灶性发作 3 例 (F-III3、G-III2、N-III2), 除 FS 外还伴有复杂部分性发作。F-III3 发作时出现向左转圈, 意识模糊, 约 3 min 清醒。G-III2 发作前出现幻视, 之后原地转圈伴意识不清, 约 2 min 缓解。N-III2 出现发作性右上肢抽搐, 双眼向一侧凝视伴意识丧失。3 例患者发作间期 EEG 均未见异常。见表 1。

表 1 15 个中国 GEFS<sup>+</sup> 家系的临床资料

| 家系                 | 性别 | 年龄   | 热性惊厥        |             | 无热惊厥              |                   | 癫痫分类            |
|--------------------|----|------|-------------|-------------|-------------------|-------------------|-----------------|
|                    |    |      | 起病年龄/停止年龄   | 发作类型/次数     | 起病年龄/停止年龄         | 发作类型/次数           |                 |
| 家系 A               |    |      |             |             |                   |                   |                 |
| I:1                | 男  | 去世   | 幼时          | 不详          | 不详                |                   | 不能分类            |
| II:2               | 女  | 53 岁 | 学龄前         | GTC/1 次     | 无                 |                   | FS              |
| II:4               | 女  | 50 岁 | 2 岁         | GTC/1 次     | 无                 |                   | FS              |
| II:9               | 男  | 41 岁 | 2 岁/3 岁     | GTC/2 次     | 无                 |                   | FS              |
| III:3              | 男  | 25 岁 | 2 岁/4 岁     | GTC/3 ~4 次  | 无                 |                   | FS              |
| III:6 <sup>▲</sup> | 女  | 17 岁 | 无           |             | 11 岁/13 岁<br>16 岁 | AE/2 次<br>GTC/1 次 | AE<br>IGE 伴 GTC |
| III:7              | 女  | 12 岁 | 1 岁         | GTC/1 次     | 无                 |                   | FS              |
| III:9              | 男  | 9 岁  | 学龄前         | GTC/1 次     | 无                 |                   | FS              |
| 家系 B               |    |      |             |             |                   |                   |                 |
| I:2                | 女  | 52 岁 | 学龄前         | GTC/3 次     | 无                 |                   | FS              |
| I:3                | 男  | 55 岁 | 学龄前         | GTC/3 次     | 无                 |                   | FS              |
| I:4                | 男  | 53 岁 | 1 岁         | GTC/1 次     | 无                 |                   | FS              |
| II:3               | 女  | 30 岁 | 2 岁/5 岁     | GT/2-3 次    | 无                 |                   | FS              |
| II:5               | 女  | 28 岁 | 2 岁/4 岁     | GT/2-3 次    | 无                 |                   | FS              |
| II:6               | 男  | 21 岁 | 无           |             | 3 岁               | GTC/1 次           | IGE 伴 GTC       |
| III:1 <sup>▲</sup> | 男  | 5 岁  | 1 岁 7 个月/至今 | 不详          | 5 岁/至今            | GTC/1 次           | FS <sup>+</sup> |
| 家系 C               |    |      |             |             |                   |                   |                 |
| I:1                | 男  | 去世   |             |             | 学龄前               | 不详                | 不能分类            |
| II:3               | 女  | 73 岁 | 无           |             | 青年/至今             | GTC/数次            | IGE 伴 GTC       |
| II:8               | 女  | 51 岁 |             |             | 学龄期/至今            | 不详                | 不能分类            |
| II:9               | 男  | 去世   | 4 岁/10 岁    | GTC/数次      | 6 岁/死亡            | GTC/数次            | FS <sup>+</sup> |
| III:2              | 女  | 50 岁 | 4 岁/6 岁     | GTC/6 次     | 6 岁/10 岁          | GTC/数次            | FS <sup>+</sup> |
| III:4              | 女  | 37 岁 | 3 岁/6 岁     | GTC/不详      | 无                 |                   | FS              |
| III:5              | 男  | 32 岁 | 4 岁/11 岁    | GTC/数次      | 7 岁/11 岁          |                   | FS <sup>+</sup> |
| III:7              | 男  | 28 岁 |             |             | 学龄前               | 不详                | 不能分类            |
| IV:3               | 男  | 20 岁 |             |             | 不详                |                   | 不能分类            |
| IV:5 <sup>▲</sup>  | 男  | 10 岁 | 2 岁/5 岁     | GTC/4 ~ 5 次 | 6 岁/至今            |                   | FS <sup>+</sup> |
| IV:6               |    | 4 岁  | 2 岁/至今      |             |                   |                   | FS              |
| 家系 D               |    |      |             |             |                   |                   |                 |
| III:1              | 女  | 40 岁 | 2 岁         | GTC/1 次     | 无                 |                   | FS              |
| III:5              | 男  | 43 岁 | 学龄前         | GTC/不详      | 无                 |                   | FS              |
| III:8 <sup>▲</sup> | 男  | 34 岁 | 1 岁/2 岁     | GTC/3 ~ 4 次 | 28 岁/至今           | GTC/8 次           | FS <sup>+</sup> |
| IV:1               | 男  | 15 岁 | 9 月/2 岁     | GTC/2 次     | 无                 |                   | FS              |
| IV:2               | 女  | 10 岁 | 9 月/2 岁     | GT/2 次      | 无                 |                   | FS              |

续表 1

| 家系     | 性别 | 年龄      | 热性惊厥      |              | 无热惊厥      |         | 癫痫分类                  |
|--------|----|---------|-----------|--------------|-----------|---------|-----------------------|
|        |    |         | 起病年龄/停止年龄 | 发作类型/次数      | 起病年龄/停止年龄 | 发作类型/次数 |                       |
| 家系 E   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:1   | 男  | 42 岁    | 3 岁       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| II:2   | 男  | 43 岁    | 3 岁       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| III:2▲ | 女  | 10 岁    | 8 月/至今    | GTC/6 次      | 6 岁/8 岁   |         | FS <sup>+</sup>       |
| 家系 F   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:1   | 男  | 35 岁    | 无         |              | 1 岁/8 岁   | GA/4 次  | GA                    |
| II:2   | 女  | 35 岁    | 7-8 月/6 岁 | GTC/数次       | 18 岁/31 岁 | GTC/数次  | FS <sup>+</sup>       |
| III:1  | 女  | 13 岁    | 2 岁/至今    | GTC/数次       | 5 岁/至今    | A/数次    | FS <sup>+</sup> & A   |
| III:3▲ | 男  | 6 岁半    | 2 岁/至今    | GTC/数次       | 4 岁/至今    | CPS/数次  | FS <sup>+</sup> & CPS |
| 家系 G   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:8   | 女  | 35 岁    | 4 岁       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| III:1  | 女  | 15 岁    | 3 岁       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| III:2▲ | 女  | 10 岁    | 2 岁/7 岁   | GTC/数次       | 9 岁/至今    | CPS/3 次 | FS <sup>+</sup> & CPS |
| 家系 H   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:1   | 男  | 41 岁    | 2 岁/4 岁   | GTC/2 次      | 无         |         | FS                    |
| II:2   | 女  | 40 岁    | 3 岁/4 岁   | GTC/2 次      | 无         |         | FS                    |
| III:1▲ | 男  | 14 岁    | 1 岁半/3 岁  | GTC/数次       | 4 岁/至今    | A/数次    | FS <sup>+</sup> & A   |
| III:2  | 女  | 11 岁    | 学龄前       | 不详           | 无         |         | FS                    |
| 家系 I   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:2   | 男  | 29 岁    | 学龄前       | GTC/数次       | 无         |         | FS                    |
| II:4▲  | 男  | 29 岁    | 1 岁半/12 岁 | GT/数次        | 29 岁      | GTC/1 次 | FS <sup>+</sup>       |
| II:6   | 男  | 29 岁    | 学龄前       | GTC/2 次      | 无         |         | FS                    |
| III:1  | 男  | 5 岁     | 1 岁/至今    | GTC/2 次      |           |         | FS                    |
| 家系 J   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:4   | 男  | 44 岁    | 3 岁/5 岁   | GTC/5 次      | 无         |         | FS                    |
| III:2  | 女  | 18 岁    | 2 岁       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| III:3  | 女  | 14 岁    | 6 月       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| III:6▲ | 女  | 14 岁    | 无         |              | 14 岁      | GTC/3 次 | IGE                   |
| III:8  | 女  | 9 岁     |           |              | 9 岁       | 不详/2 次  | 不能分类                  |
| 家系 K   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:5   | 男  | 35 岁    | 学龄前       | GTC/3 次      | 无         |         | FS                    |
| III:2  | 男  | 4 岁     | 2 岁       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| III:3  | 男  | 11 岁    | 3 岁       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| III:5  | 男  | 11 岁    | 4 岁       | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| III:6▲ | 男  | 10 岁    | 2 岁/3 岁   | GTC/6 次      | 9 岁/至今    | GT/数次   | FS <sup>+</sup>       |
| 家系 L   |    |         |           |              |           |         |                       |
| I:1    | 男  | 56 岁    | 学龄前       | GTC/数次       | 无         |         | FS                    |
| II:1   | 男  | 34 岁    | 3 岁/5 岁   | GTC/1 次      | 无         |         | FS                    |
| II:2▲  | 男  | 32 岁    | 1 岁/5 岁   | GTC/每年 1 次   | 8 岁/至今    | GTC/数次  | FS <sup>+</sup>       |
| II:4   | 女  | 30 岁    | 2 岁、4 岁   | GTC/3 次      | 无         |         | FS                    |
| 家系 M   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:2   | 男  | 36 岁    | 1 岁/5 岁   | GTC/3 次      | 无         |         | FS                    |
| II:3   | 女  | 35 岁    | 1 岁/6 岁   | GTC/4 次      | 无         |         | FS                    |
| II:6   | 男  | 28 岁    | 学龄前       | 不详           |           |         | FS                    |
| III:1▲ | 男  | 15 岁    | 3 月/6 岁   | My/数次        | 13 岁/至今   | GTC/4 次 | FS <sup>+</sup> & My  |
| III:2  | 男  | 11 岁    | 6 月/4 岁   | GTC/3 次      | 无         |         | FS                    |
| 家系 N   |    |         |           |              |           |         |                       |
| II:1   | 女  | 41 岁    | 学龄前       | GTC/2 次      | 无         |         | FS                    |
| II:3   | 女  | 39 岁    | 3 岁前      | GTC/数次       | 无         |         | FS                    |
| III:2▲ | 男  | 15 岁    | 7 月/4 岁   | GTC/4 次      | 12 岁/至今   | CPS/1 次 | FS <sup>+</sup> & CPS |
| III:3  | 男  | 12 岁    | 1 岁/3 岁   | My/数次        | 无         |         | FS&My                 |
| 家系 O   |    |         |           |              |           |         |                       |
| I:1    | 男  | 30 岁    | 5 岁/12 岁  | GTC/每年 1-2 次 | 无         |         | FS <sup>+</sup>       |
| II:1▲  | 男  | 8 岁     | 10 月/至今   | GTC/数次       | 5 岁/至今    | GTC/数次  | FS <sup>+</sup>       |
| II:2   | 女  | 1 岁 7 月 | 10 月/至今   | GTC/6 次      |           |         | FS                    |

▲:先证者;FS:热性惊厥;FS<sup>+</sup>:热性惊厥附加;FS<sup>+</sup> & AE:热性惊厥附加伴失神癫痫;GA:全面性失张力发作;IGE:特发性全面性癫痫;GTC:全面性强直-阵挛发作;FS<sup>+</sup> & CPS:热性惊厥附加伴复杂部分性发作;JME:青少年肌阵挛癫痫;My:肌阵挛癫痫

3.3 神经系统检查

64例患者有40例进行了神经系统检查,除

C-II3、F-III3、H-III2 智力差外,其余无明显异常。除E-III2 的头颅MRI显示右侧海马软化灶外,其余患

者均无异常。

## 4 讨论

GEFS<sup>+</sup>是儿童期常见的一种癫痫综合征,其表型具有多样性,常见表型是典型的热性惊厥(FS)和热性惊厥附加症(FS<sup>+</sup>)。FS指由于急性发热而诱发的全面性强直-阵挛发作,但排除中枢神经系统感染和中毒性脑病,多发生于6个月至6岁;FS<sup>+</sup>是热性惊厥家系中的患儿在6岁以后仍有热性惊厥或伴有无热惊厥,或兼有其他发作形式的癫痫综合征,并排除了症状性癫痫<sup>[1,2]</sup>。

我们收集的15个家系中,其临床表型包括FS、FS<sup>+</sup>、FS<sup>+</sup>伴失神发作、FS伴肌阵挛发作、FS<sup>+</sup>伴肌阵挛发作以及FS<sup>+</sup>伴局灶性发作。在这些家系中没有FS<sup>+</sup>伴失张力发作、肌阵挛站立不能癫痫(MAE)或婴儿严重肌阵挛癫痫(SMEI)这些表型。受累者大多预后良好。15个先证者随访3月~2年,大部分用药后发作缓解。任连坤等<sup>[4]</sup>报告了4个GEFS<sup>+</sup>家系,临床表型以FS和FS<sup>+</sup>为主要类型(13例),并认为FS<sup>+</sup>合并良性罗兰多区癫痫很可能是一个新的表型。Bonanni等<sup>[5]</sup>在7个意大利的GEFS<sup>+</sup>的家系中发现有5例患者临床呈现部分性癫痫发作,其中2例分别呈现额区和颞区的局灶性放电。作者由此提出,GEFS<sup>+</sup>命名为“癫痫伴热性惊厥附加”或者“癫痫伴热性惊厥附加症”更为准确。

既往研究表明,GEFS<sup>+</sup>多呈常染色体显性遗传<sup>[2]</sup>。我们收集的家系大部分患者的父母有1人或2人发病,男女发病比率相当( $P>0.05$ ),基本符合常染色体显性遗传的特点。个别家系父母不发病,但子女发病,可能是遗传背景和环境因素相互作用的结果,表现出不规则显性遗传。

GEFS<sup>+</sup>属于离子通道病,并且具有遗传异质性<sup>[1]</sup>。研究表明与GEFS<sup>+</sup>相关的基因有钠通道基因:SCN1B、SCN1A、SCN2A<sup>[6]</sup>;γ-氨基丁酸受体基因:GABRG2、GABRD和GABRB2基因<sup>[7-9]</sup>。α亚单位编码的SCN1A是GEFS<sup>+</sup>最重要的基因。Annesi等<sup>[10]</sup>对9个意大利GEFS<sup>+</sup>家系进行突变筛查,最后在其中2个家系中发现了两个SCN1A的异常突变。Spampanto等<sup>[11]</sup>在对1个GEFS<sup>+</sup>的意大利家系研究中证实了SCN1A的一突变位点D1866Y,该研究证明了在电压依赖钠通道失活状态时正向移动和自发性痫性发作有因果关系。Pineda-Trujillo等<sup>[12]</sup>对1个GEFS<sup>+</sup>南美家系的研究中发现G1742D的突变,

这一突变位于钠通道α亚基第Ⅳ结构域形成离子通道孔的区域。黄希顺等<sup>[13]</sup>对收集到的4个大的GEFS<sup>+</sup>家系进行连锁分析,其中2个家系在5q34区域得到了肯定的连锁关系,并对GABRA6进行筛查,发现第8号外显子出现了C/G多态性。我们对这15个家系的基因突变筛查仍在进行之中。

## [参 考 文 献]

[1] Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes [J]. Brain, 1997, 120 ( Pt 3 ): 479-490.

[2] Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome [J]. Ann Neurol, 1999, 45 ( 1 ): 75-81.

[3] Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS<sup>+</sup> [J]. Epilepsia, 2001, 42 ( 7 ): 837-844.

[4] 任连坤, 吴立文, 卢强, 金丽日, 刘秀琴, 崔丽英. 全面性癫痫伴热性惊厥附加症的临床和脑电图特征分析 [J]. 中华神经科杂志, 2005, 38 ( 5 ): 293-296.

[5] Bonanni P, Malcarne M, Moro F, Veggioni P, Buti D, Ferrari AR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS<sup>+</sup>): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations [J]. Epilepsia, 2004, 45 ( 2 ): 149-158.

[6] Yamakawa K. Na channel gene mutations in epilepsy-the functional consequences [J]. Epilepsy Res, 2006, 70 ( Suppl 1 ): S218-222.

[7] Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Branger A, Prud'Homme JF, et al. First genetic evidence of GABA (A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene [J]. Nat Genet, 2001, 28 ( 1 ): 46-48.

[8] Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, Harkin LA, Hodgson BL, Scott D, 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.

[9] 张守山, 黄希顺, 王家勤, 尹景岗, 魏建科, 顾仁骏, 等. 全面性癫痫伴热性惊厥附加症家系 GABRB2 基因测序研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21 ( 1 ): 30-31.

[10] Annesi G, Gambardella A, Carrideo S, Incorpora G, Labate A, Pasqua AA, et al. Two novel SCN1A missense mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus [J]. Epilepsia, 2003, 44 ( 9 ): 1257-1258.

[11] Spampinato J, Kearney JA, de Haan G, McEwen DP, Escayg A, Aradi I, et al. A novel epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A identifies a cytoplasmic domain for beta subunit interaction [J]. J Neurosci, 2004, 24 ( 44 ): 10022-10034.

[12] Pineda-Trujillo N, Carrizosa J, Comoro W, Arias W, Franco C, Bedoya G, et al. A novel SCN1A mutation associated with severe GEFS<sup>+</sup> in a large South American pedigree [J]. Seizure, 2005, 14 ( 2 ): 123-128.

[13] 黄希顺, 尹景岗, 魏建科, 顾仁骏, 卢宏, 魏华, 等. 全面性癫痫伴高热惊厥附加症基因定位及 GABRA6 基因测序研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19 ( 8 ): 676-679.

( 本文编辑: 吉耕中 )