

综述

脑性瘫痪的遗传学研究进展

王芳芳 综述 罗蓉 屈艺 母得志 审校

(四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] 脑性瘫痪(简称脑瘫)是由发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致一组症候群,是导致儿童时期残疾的主要疾病,脑瘫病因学研究一直是临床科学家关注的焦点。越来越多的证据表明,遗传因素与脑瘫的发病密切相关。近年来,随着染色体微阵列分析、全基因组扫描和全外显子测序等分子生物技术的发展和应用,脑瘫的遗传学研究取得了许多新进展,发现了大量与脑瘫发病相关的染色体异常、基因组拷贝数变异、易感基因及单基因突变等,为脑瘫发病机制的研究提供了新的机遇。现就近年来脑瘫的遗传学病因研究进展作一综述。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(9): 1022-1026]

[关键词] 脑性瘫痪; 拷贝数变异; 易感基因; 致病基因; 儿童

Advances in genetic research of cerebral palsy

WANG Fang-Fang, LUO Rong, QU Yi, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Email: lrsu@scu.edu.cn)

Abstract: Cerebral palsy is a group of syndromes caused by non-progressive brain injury in the fetus or infant and can cause disabilities in childhood. Etiology of cerebral palsy has always been a hot topic for clinical scientists. More and more studies have shown that genetic factors are closely associated with the development of cerebral palsy. With the development and application of various molecular and biological techniques such as chromosome microarray analysis, genome-wide association study, and whole exome sequencing, new achievements have been made in the genetic research of cerebral palsy. Chromosome abnormalities, copy number variations, susceptibility genes, and single gene mutation associated with the development of cerebral palsy have been identified, which provides new opportunities for the research on the pathogenesis of cerebral palsy. This article reviews the advances in the genetic research on cerebral palsy in recent years.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(9): 1022-1026]

Key words: Cerebral palsy; Copy number variation; Susceptibility gene; Causative gene; Child

脑性瘫痪(简称脑瘫)是一组由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致的症候群^[1]。脑瘫是导致儿童期肢体残疾的主要疾病,其病因及发病机制至今不明。流行病学研究发现了一些可能增加脑瘫发生风险的高危因素,如围生期窒息、早产、围生期脑卒中及宫内感染等;然而随着围产保健及围生医学的发展,脑瘫尤其是足月儿脑瘫的患病率并未随之降低^[2-3]。大量证据表明,脑瘫的发病与遗传因素密切相关:首先,脑瘫患儿中先天畸形的发生率(11%~32%)明显高于普通人群(2%~3%);其次,近亲婚配家庭的脑瘫

发生率较非近亲婚配家庭高2.5倍;再次,对双生子的研究发现,单卵双生子的同病率显著高于异卵双生子;此外,脑瘫病例存在家族聚集现象^[4-6]。近年来,伴随着染色体微阵列分析、全基因组扫描和全外显子测序等分子生物技术的发展和应用,脑瘫的遗传学病因研究取得了许多新进展,现简要综述如下。

1 染色体异常

Kadotani等^[7]对100例伴有先天畸形的脑

[收稿日期] 2017-04-14; [接受日期] 2017-06-14

[基金项目] 国家自然科学基金(81330016; 81630038); 四川省科技厅科技支撑项目(2015SZ0054-2)。

[作者简介] 王芳芳,女,博士研究生,住院医师。

瘫患儿进行核型分析发现,有8例患儿存在染色体畸变(8%),明显高于正常人群的染色体畸变率(0.3%~0.5%)。在这8例染色体异常的患儿中,2例为染色体片段缺失:46,XY,del(21)(p11),46,XY,del(15)(q11q12);5例为染色体易位:46,XY,ins(22)(p13;p11.2),46,XY,der(3)inv(3)(p13p21.3)、t(3;11)(p21.3;q21),46,XX,inv(4)(q27q31.3),46,XY,inv(9)(p11q13),46,XY,1qh+,inv(9)(p11q13);还有1例为染色体数目异常(47,XXY)。但需注意的是,在这8例患儿中,6例检出的是染色体平衡畸变或遗传性变异,这些变异是否与脑瘫的发病相关有待进一步的研究确认。

2 拷贝数变异

拷贝数变异(copy number variation, CNV)指基因组片段的拷贝数突变,包括重复、缺失、插入等,是基因组结构变异的重要组成部分。近期有3项研究报道了脑瘫群体中CNV情况,临床致病相关的CNV检出率为10%~31%不等^[8-10]。

McMichael等^[8]对澳大利亚50例来自非近亲婚配家庭的脑瘫患儿进行CNV分析,在10例(20%)患儿中检测到14个具有潜在致病性的罕见CNV(对照组出现频率<0.1%),包括5个拷贝数缺失和9个拷贝数重复。除去3个由于双亲样本缺失而不能判定来源外,这些CNV均非新生突变,而是遗传自表型正常的父亲或母亲。该研究推测这些遗传性CNV的致病机制可能与可变表现度、不完全外显、表观遗传修饰或暴露隐性突变位点等有关。

加拿大一项针对115例脑瘫患儿及其父母的染色体微阵列分析发现,11名(10%)患儿共携带15个临床致病相关的CNV,包括7个拷贝数重复和8个拷贝数缺失;共8名(7%)患儿携带新发的CNV,明显高于正常对照组的新发CNV检出率(1%)。该研究还发现,携带大片段(>5 Mb)致病性CNV的脑瘫患儿具有更为严重的运动功能损伤^[9]。

在排除合并早产儿脑室周围白质软化、缺氧缺血性脑病、脑卒中、脑炎、脑创伤等病例后,Segel等^[10]对52例病因不明的脑瘫患儿的研究发现,16例(31%)患儿共携带24个有临床意义(致病性或可能致病性)的CNV,包括18个拷贝数缺

失和6个拷贝数重复,其中12例(23%)患儿为新发变异;CNV检测阳性的患儿合并家族类似病史、特殊面容和运动系统外病症者更为普遍。

尽管CNV研究可以为脑瘫病因学研究提供新的见解,但目前也存在一些问题:首先是检测病例的选择,是否应排除存在“已知病因”的病例,由于目前对脑瘫病因认识的不足,有些“病因”可能并非是发病的原因而是结果,很难保证存在“已知病因”的患儿就不存在遗传学的异常;其次是对罕见CNV的致病性的判定,有些CNV本身较为罕见,可能出现几乎没有其他实验室的数据支持或类似的文献报道的情况;然后是致病性的验证,由于不完全外显、表型异质性、印记遗传等现象的存在,不同患者检出的CNV重复性低,并且由于CNV累及的基因组片段往往较单基因大,动物模型的构建难度大,对于CNV致病性验证的难度比较高;最后是关键致病基因的确定,由于CNV累及的基因组片段往往涵盖多个基因,很难明确究竟是哪个或哪几个基因导致了疾病的发生。因此,脑瘫的CNV研究仍然任重道远。

3 脑瘫易感基因

易感基因是在一定的环境因素作用下可以编码遗传性疾病或者获得疾病易感性的基因。脑瘫易感基因的研究主要集中在载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)、遗传性血栓形成倾向和炎症细胞因子的基因多态性等方面。目前认为易感基因可能通过如下作用机制增加脑瘫的发病风险:神经损伤后保护作用的缺失;参与信号转导引起神经细胞凋亡;介导异常的神经系统免疫反应。

3.1 ApoE 基因多态性

ApoE基因编码的是中枢神经系统主要的脂转运蛋白,参与人体脂质平衡调节、神经元保护、损伤修复和重建^[11]。ApoE基因有3个等位基因,即ApoEε2、ApoEε3及ApoEε4。ApoE基因多态性决定个体的神经损伤易感性及对损伤的反应,ApoEε2、ApoEε3在脑损伤中起保护作用,而ApoEε4则降低ApoE蛋白的脑保护作用^[12]。

Meirelles等^[13]首次报道了ApoE基因多态性与脑瘫的相关性,认为ApoEε4与脑瘫的发生明显

相关 ($OR=4.33$), 而等位基因 ApoE ϵ 2、ApoE ϵ 3 与脑瘫不相关。一项研究还发现 ApoE ϵ 4 与脑瘫的严重程度密切相关^[14]。然而在不同的人群中也有截然不同的结果: McMichael 等^[15] 在高加索人群中进行脑瘫的病例对照研究发现, ApoE ϵ 4 等位基因与脑瘫不相关; Xu 等^[16] 的研究表明在中国人群中 ApoE 基因多态性可能是脑瘫发病的一个潜在危险因素, 但并没有发现 ApoE ϵ 4 与脑瘫的相关性。

ApoE 基因多态性与神经系统发育、神经系统损伤的相关性已得到确认, 但在脑瘫人群中还存在一些矛盾的结果, 未来仍需要大样本病例对照研究来进一步明确 ApoE 基因多态性与脑瘫的关系。

3.2 遗传性血栓形成倾向的基因多态性

遗传性血栓形成倾向是由于基因缺陷引起血液呈高凝状态, 导致静脉血栓栓塞的风险增高, 引起胎盘灌注不足而导致不良妊娠结局的一组疾病, 在妊娠早期可表现为自然流产, 而在妊娠晚期则可表现为宫内发育迟缓、胎盘早剥、子痫、死胎等^[17]; 此外, 有研究表明遗传性血栓形成在新生儿和儿童脑梗死中发挥重要作用, 从而可能与脑瘫的发病相关^[18]。已经报道的与脑瘫发病相关的基因缺陷有: 因子 V Leiden、亚甲基四氢叶酸还原酶及凝血因子 VII、蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶和脂蛋白 A 等^[19-21]。然而也存在一些不一致的结果, Arenas-Sordo 等^[22] 对墨西哥痉挛型偏瘫儿童的研究发现, 因子 V Leiden 突变与痉挛型偏瘫无关; 李晓捷等^[23] 通过对中国汉族脑瘫儿童中的病例对照研究发现, 凝血因子 VII 基因多态性与脑瘫发病并不相关。

3.3 炎症细胞因子的基因多态性

炎症细胞因子在免疫应答的发生、效应及调节等过程中均有重要作用。胎儿炎症反应、绒毛膜羊膜炎可引起炎症细胞因子释放。炎症细胞因子释放过多会升高兴奋性神经递质水平, 增强神经毒性从而加重脑损伤; 而细胞因子释放减少则影响神经系统免疫功能易致感染的发生, 也会造成脑损伤^[24], 导致脑瘫发病的风险增加。目前报道较多的与脑瘫发病密切相关的炎症细胞因子基因有: 白介素 (interleukin, IL) 家族的 IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等的基因多态性^[25-27]。也有不同的结果, Varner 等^[28]

发现 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 等炎症细胞因子基因多态性与脑瘫发生并不相关。

4 单基因突变

尽管多数脑瘫为散发, 然而脑瘫的家族聚集现象并不罕见, 尤其在一些近亲婚配家庭, 常常存在两个或多个脑瘫患者。早年通过对这些家系内脑瘫患儿的连锁分析、纯合子定位, 研究者们成功分离出遗传性脑瘫的致病基因。近年来, 随着高通量测序技术的快速发展和应用, 越来越多的单基因遗传性脑瘫基因或候选基因被发现。这里主要讨论已确定的脑瘫致病基因。

4.1 遗传性痉挛型脑瘫基因

4.1.1 GAD1 基因 在 2004 年, Lynex 等^[29] 通过对来自两个近亲婚配家系的 6 名先天性痉挛型脑瘫患儿的研究, 定位了第一个脑瘫致病基因——谷氨酸脱羧酶 1 (glutamate decarboxylase 1, GAD1) 基因。这些患儿的共有表现为全面发育落后、中-重度智力低下、语言缺乏或无语言及以双下肢为主的痉挛性瘫痪。GAD1 基因编码 GAD 蛋白的其中一个亚型 GAD67, 其作用是将氨基酸及兴奋性神经递质谷氨酸转变成抑制性神经递质即 γ 氨基丁酸 (GABA)。GAD1 基因突变会影响该转变过程而导致谷氨酸与 GABA 浓度失衡, 从而影响脑发育及突触可塑性^[30]。

4.1.2 KANK1 基因 Lerer 等^[31] 对一个 4 代家系的 9 例脑瘫患儿进行连锁分析, 发现了位于 KN 基序与锚蛋白重复域 1 (KANK1) 基因内 225 kb 的杂合缺失。患儿围生期均无异常, 生后表现为先天性肌张力低下并在 1 岁后发展为痉挛型四肢瘫, 其他临床表现还有中-重度智力低下、眼球震颤、脑萎缩及巨脑室等。KANK1 蛋白表达于发育中的大脑, 为细胞骨架相互作用蛋白, 可限制肌动蛋白纤维过度增长, 从而防止肌动蛋白的聚合失控^[32]; 此外, KANK1 蛋白在肌动蛋白加帽、细胞迁移及细胞极性控制等过程也发挥重要作用^[33]。

4.1.3 AP-4 缺陷综合征相关基因 接头相关蛋白复合物 4 (adaptor protein complex-4, AP-4) 由 μ 、 ϵ 、 β 、 σ 4 个亚基构成, 分别由 AP4M1、AP4E1、AP4B1 及 AP4S1 等 4 个基因编码。4 个亚基中任何一个亚基的异常都会导致 AP-4 复合物的功能障

碍,引起严重的神经系统疾病,称为AP-4缺陷综合征^[34]。在2009年,Verkerk等^[35]报道了一个近亲婚配的摩洛哥家系,该家系内5名同胞患有脑瘫,在婴儿期均有肌张力低下,之后表现为痉挛型四肢瘫,合并重度智力低下、无语言、无行走能力、括约肌失禁及特殊面容等。通过纯合子定位及候选基因测序,发现所有患儿均携带AP4M1基因的纯合突变。随后,研究者们陆续在有两个以上脑瘫患儿的近亲婚配家系内鉴定出位于AP4E1、AP4B1及AP4S1的纯合突变^[36-37]。

AP-4蛋白质复合物自胚胎期至生后在中枢神经系统内均有表达^[38],它选择性地将各种蛋白质从反式高尔基体网络转运至突触后细胞体树突区,并避开突触前轴突区,从而有助于神经元极性的建立^[39]。 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体是AP-4介导转运的蛋白质分子之一^[38]。由于AMPA受体参与兴奋性突触传递,AP-4对AMPA受体的正常运输对于神经传递及突触可塑性至关重要。研究发现,AMPA受体介导的谷氨酸兴奋性毒性参与缺氧缺血性白质损伤的发生^[40],可能是AP-4缺乏导致脑瘫的机制之一。

4.1.4 ADD3基因 在一个4例痉挛型瘫痪患儿的近亲婚配家系中,Kruer等^[41]通过纯合子定位及外显子测序发现了位于内收蛋白3(adducin 3, ADD3)基因的纯合错义突变(p.G367D),这些患儿的共有临床表现为轻度小头畸形及婴儿期肌张力低下,在1例女性患儿中表现为痉挛型双瘫及临界智力,而在其另外3例同胞中表现为痉挛型四肢瘫及智力低下。ADD3基因编码内收蛋白的 γ 亚基,后者与 α 、 β 等亚基构成的异源二聚体或异源四聚体,可与肌动蛋白、血影蛋白复合体结合,还可影响骨架蛋白的稳定性^[42]。ADD3基因突变可导致内收蛋白异源二聚体或异源四聚体的形成异常,扰乱细胞肌动蛋白聚合物增长的正常精细调控,从而改变延伸、细胞迁移及细胞增殖等的正常进程^[41]。

4.2 共济失调型脑瘫基因

Parolin Schnekenberg等^[43]在4名诊断为共济失调型脑瘫的患儿中通过下一代测序或核心家系全外显子测序发现3个基因的4种突变,这3个基因分别是:KCNC3、ITPR1、SPTBN2。这些突变均为新发突变,且与父亲生育时年龄过大相关。

5 结语

脑瘫是一种病因复杂、临床表现多样的综合征,其发病与产前、产时、产后的多种因素相关。由于脑瘫病例的散发性、病因及临床表型的异质性等原因,脑瘫的遗传学研究进程远远落后于其他神经发育性疾病。现有研究表明,遗传因素在脑瘫的发病中发挥重要作用,并且脑瘫患儿具有复杂的遗传学机制:既有遗传性变异,也有新发变异;既有染色体异常、拷贝数变异等基因组的大片段变异,也有单个基因的突变,此外,一些基因的多态性也与脑瘫的发病密切相关。尽管确切的致病机制仍有待进一步的研究,毋庸置疑的是,近年来脑瘫的遗传学研究成果大大更新了人们对这一古老疾病的认识。未来脑瘫的诊断也将不仅仅局限于对临床症状、体征的描述性诊断,而是深入到病因甚至分子机制层面。对于脑瘫相关遗传变异的产生、表达、功能及其与脑瘫表型的关联性研究将成为未来脑瘫病因研究的重要方向。

[参考文献]

- [1] 唐久来,秦炯,邹丽萍,等.中国脑性瘫痪康复指南(2015):第一部分[J].中国康复医学杂志,2015,21(7):161.
- [2] Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Dev Med Child Neurol, 2013, 55(6): 509-519.
- [3] Van Naarden Braun K, Doernberg N, Schieve L, et al. Birth prevalence of cerebral palsy: a population-based study[J]. Pediatrics, 2016, 137(1): 1-9.
- [4] Hemminki K, Li X, Sundquist K, et al. High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2007, 21(3): 235-241.
- [5] McIntyre S, Blair E, Goldsmith S, et al. Congenital anomalies in cerebral palsy: where to from here?[J]. Dev Med Child Neurol, 2016, 58(Suppl 2): 71-75.
- [6] MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(6): 779-788.
- [7] Kadotani T, Watanabe Y, Saito T, et al. A chromosomal study on 100 cases of cerebral palsy[J]. Int J Hum Genet, 2001, 1(2): 109-112.
- [8] McMichael G, Girirajan S, Moreno-De-Luca A, et al. Rare copy number variation in cerebral palsy[J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(1): 40-45.
- [9] Oskoui M, Gazzellone MJ, Thiruvahindrapuram B, et al. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7949.
- [10] Segel R, Benpazi H, Zeligson S, et al. Copy number variations

- in cryptogenic cerebral palsy[J]. *Neurology*, 2015, 84(16): 1660-1668.
- [11] Nwabuisi-Heath E, Rebeck GW, Ladu MJ, et al. ApoE4 delays dendritic spine formation during neuron development and accelerates loss of mature spines *in vitro*[J]. *ASN Neuro*, 2014, 6(1): e00134.
- [12] Forero DA, López-León S, González-Giraldo Y, et al. APOE gene and neuropsychiatric disorders and endophenotypes: A comprehensive review[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016. doi: 10.1002/ajmg.b.32516. [Epub ahead of print].
- [13] Meirelles Kalil Pessoa de Barr, Rodrigues CJ, de Barros TE, et al. Presence of apolipoprotein E epsilon4 allele in cerebral palsy[J]. *J Pediatr Orthop*, 2000, 20(6): 786-789.
- [14] Lien E, Andersen GL, Bao Y, et al. Gene sequences regulating the production of ApoE and cerebral palsy of variable severity[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(5): 591-596.
- [15] McMichael GL, Gibson CS, Goldwater PN, et al. Association between Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy is not confirmed in a Caucasian population[J]. *Hum Genet*, 2008, 124(4): 411-416.
- [16] Xu Y, Wang H, Sun Y, et al. The association of apolipoprotein E gene polymorphisms with cerebral palsy in Chinese infants[J]. *Mol Genet Genomics*, 2014, 289(3): 411-416.
- [17] Mayer-Pickel K, Eberhard K, Lang U, et al. Pregnancy outcome in women with obstetric and thrombotic antiphospholipid syndrome—a retrospective analysis and a review of additional treatment in pregnancy[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(1): 54-67.
- [18] 杜翔, 梁松, 吴兆芳, 等. 脑性瘫痪相关易感基因多态性研究现状[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(4): 374-376.
- [19] Turedi YA, Sutcu R, Koroglu M, et al. The role of prothrombotic factors in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. *Minerva Pediatr*, 2015, 67(4): 279-284.
- [20] Hou R, Ren X, Wang J, et al. TNF- α and MTHFR polymorphisms associated with cerebral palsy in Chinese infants[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6653-6658.
- [21] Kopyta IA, Emich-Widera E, Balcerzyk A, et al. Polymorphisms of genes encoding coagulation factors II, V, VII, and XIII in relation to pediatric ischemic stroke: family-based and case-control study[J]. *Neurologist*, 2012, 18(5): 282-286.
- [22] Arenas-Sordo ML, Zavala-Hernandez C, Casiano-Rosas C, et al. Leiden V factor and spastic cerebral palsy in Mexican children[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(8): 978-980.
- [23] 李晓捷, 徐磊, 康贝贝. 凝血因子VII R353Q 基因多态性与中国汉族儿童脑性瘫痪的相关性研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(9): 878-880.
- [24] Cordeiro CN, Tsimis M, Burd I. Infections and brain development[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2015, 70(10): 644-655.
- [25] Wu J, Li X. Plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels correlate with disease severity in spastic diplegia, triplegia, and quadriplegia in children with cerebral palsy[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3868-3874.
- [26] Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, et al. Systemic inflammation and cerebral palsy risk in extremely preterm infants[J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(12): 1692-1698.
- [27] Bi D, Chen M, Zhang X, et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 100.
- [28] Varner MW, Marshall NE, Rouse DJ, et al. The association of cord serum cytokines with neurodevelopmental outcomes[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 30(2): 115-122.
- [29] Lynex CN, Carr IM, Leek JP, et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff-Person syndrome and other movement disorders[J]. *BMC Neurol*, 2004, 4(1): 20.
- [30] Zhubi A, Chen Y, Guidotti A, et al. Epigenetic regulation of RELN and GAD1 in the frontal cortex (FC) of autism spectrum disorder (ASD) subjects[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2017. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.02.003. [Epub ahead of print].
- [31] Lerer I, Sagi M, Meiner V, et al. Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(24): 3911-3920.
- [32] Clohisy SM, Dzhindzhev NS, Ohkura H. Kank is an EB1 interacting protein that localises to muscle-tendon attachment sites in *Drosophila*[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106112.
- [33] Bouchet BP, Gough RE, Ammon YC, et al. Talin-KANK1 interaction controls the recruitment of cortical microtubule stabilizing complexes to focal adhesions[J]. *Elife*, 2016, 5: e18124.
- [34] Frazier MN, Davies AK, Voehler M, et al. Molecular basis for the interaction between AP4 β 4 and its accessory protein, tepsin[J]. *Traffic*, 2016, 17(4): 400-415.
- [35] Verkerk AJ, Schot R, Dumee B, et al. Mutation in the AP4M1 gene provides a model for neuroaxonal injury in cerebral palsy[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(1): 40-52.
- [36] Abou JR, Philippe O, Raas-Rothschild A, et al. Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraplegia, shy character, and short stature[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88(6): 788-795.
- [37] Moreno-De-Luca A, Helmers SL, Mao H, et al. Adaptor protein complex-4 (AP-4) deficiency causes a novel autosomal recessive cerebral palsy syndrome with microcephaly and intellectual disability[J]. *J Med Genet*, 2011, 48(2): 141-144.
- [38] Yap CC, Murate M, Kishigami S, et al. Adaptor protein complex-4 (AP-4) is expressed in the central nervous system neurons and interacts with glutamate receptor delta2[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 24(2): 283-295.
- [39] Matsuda S, Yuzaki M. Polarized sorting of AMPA receptors to the somatodendritic domain is regulated by adaptor protein AP-4[J]. *Neurosci Res*, 2009, 65(1): 1-5.
- [40] Dohare P, Zia MT, Ahmed E, et al. AMPA-kainate receptor inhibition promotes neurologic recovery in premature rabbits with intraventricular hemorrhage[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(11): 3363-3377.
- [41] Kruer MC, Jepperson T, Dutta S, et al. Mutations in gamma adducin are associated with inherited cerebral palsy[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(6): 805-814.
- [42] Pei J, Dong R, Yang Y, et al. Association of STAT4 genetic polymorphisms with biliary atresia in Chinese patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(3): 3451-3455.
- [43] Parolin Schneckenberg R, Perkins EM, Miller JW, et al. *De novo* point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt7): 1817-1832.

(本文编辑: 邓芳明)