

## 癫痫及相关疾病专题

· 述评 ·

# 遗传基因变异与癫痫

孙岩<sup>1</sup> 尹飞<sup>2</sup>

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院儿科, 新疆 乌鲁木齐 830001;  
2. 中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008)

癫痫病因众多, 国际抗癫痫联盟目前将其分为遗传性、结构性、代谢性、免疫性、感染性、原因不明等6类, 其中在难治性癫痫患者中遗传性因素所致者占相当比例, 以往认为是“隐源性”的患者, 经过遗传学检测, 病因获得率高达30%<sup>[1-2]</sup>。癫痫相关遗传基因变异的研究促使癫痫病因分类进行改革, 以促进临床更加重视对病因学的研究。癫痫相关遗传学病因研究, 不仅对提高临床诊断层次, 为遗传咨询、优生优育提供帮助, 同时为寻找新的癫痫治疗靶点、个体化精准治疗以及评判预后提供了理论依据。在一些难治性癫痫患者中, 有时遗传基因变异的发现可能带来整体治疗方案的改变及完全不同的预后, 经典案例包括SLC2A变异导致的葡萄糖转运子1缺乏综合征、ALDH7A1变异导致的吡哆醇依赖症等, 基因确诊后的针对性治疗可产生戏剧性的变化<sup>[3-4]</sup>, 使患者从“难治”转变为癫痫控制, 甚至达到正常生长发育; 又如SCN1A、SCN2A突变均可引起Dravet综合征表型, 前者使用钠离子通道阻滞剂通常加重病情, 而后者相当部分患者对钠离子通道阻滞剂反应良好。

## 1 癫痫与遗传基因变异研究历史

早在20世纪40年代, Vadlamudi等<sup>[5]</sup>即开展了双胞胎的癫痫发病研究, 其后的一系列相关研究发现癫痫患者一级亲属再患病概率较普通人群增加2~4倍<sup>[6]</sup>, 高度提示遗传因素在癫痫发病中的作用。癫痫遗传基因研究主要经过3个阶段<sup>[7]</sup>:

(1) 早期开创性时期, 主要在家族性癫痫综合征患者中发现单基因变异, 1994年第一个癫痫相关基因CHRNA4被鉴定出, 该基因是常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫(autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE)的致病基因之一。此后, SCN1B、KCNQ2、KCNQ3、SCN1A等癫痫致病基因相继被发现。(2) 相对沉默时期, 这一阶段大部分研究都未获得阳性结果。(3) 基因组时代, 自从新一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)开展后, 大量新的癫痫致病基因暴发式涌现<sup>[8]</sup>。此外, 2005年后基因组拷贝数变异(copy number variation, CNV)在人类进化及疾病包括癫痫发病中的作用也逐渐被揭示, 大量临床综合征得以发现及命名<sup>[9]</sup>, 国际抗癫痫联盟(ILAE)于2010年发表了纲领性报告《ILAE遗传委员会报告—癫痫的基因检测》<sup>[10]</sup>, 遗传变异在癫痫诊治中的作用及地位日趋凸显。

## 2 癫痫相关遗传基因变异及检测方法

人类遗传物质变异的种类繁多, 从一整条染色体到一个碱基对的变异均可导致癫痫的发生<sup>[11]</sup>。染色体大片段及亚显微层面的变异, 包括染色体重复、缺失、易位和倒位等结构变异及染色体数目异常(如单倍体、三倍体等非整倍体), 通常采用核型分析、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、比较基因组杂交技术(array comparative genome hybridization, aCGH)、单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism

[收稿日期] 2017-02-03; [接受日期] 2017-08-02  
[作者简介] 孙岩, 男, 硕士, 主任医师。

microarray, SNP array) 等技术进行检测。可引起难治性癫痫的染色体结构数目异常包括20号环状染色体综合征、唐氏综合征、Wolf-Hirschhorn综合征、Miller-Dieker综合征和Angelman综合征等。大部分染色体结构数目异常患者的共同特点包括小头畸形、颅面畸形、不同程度的智力障碍和肌张力减低,一部分患者存在脑结构异常<sup>[12]</sup>。染色体上单个基因变异在癫痫致病中的研究更多,单个基因常见变异类型包括基因本身片段缺失及重复、点突变、插入突变等。目前癫痫相关基因的功能主要包括编码离子通道、神经递质受体、参与能量代谢等,譬如编码钠离子通道亚基的SCN1A、SCN2A、SCN8A基因,编码钾离子通道的KCNQ2、KCNQ3基因<sup>[13]</sup>。此外,某些神经变性病、贮积性疾病、线粒体病亦常导致癫痫,如参与大分子物质代谢的EPM2A、EPM2B、CSTB变异可致进行性肌阵挛癫痫(progressive myoclonic epilepsies, PME),这些基因变异大部分可通过一代Sanger测序、多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、NGS技术等方法检出。

在充分了解病史、评估临床表现的基础上,临床医生需要了解不同检测方法的优缺点,合理选择检测技术<sup>[14]</sup>:(1)对于临床怀疑染色体结构数目异常的患者,譬如存在特殊面容、多发畸形、智力障碍者,需考虑到非整倍体、环状染色体、拷贝数变异的存在,可进行染色体核型分析、FISH、aCGH、SNP array或高通量测序等检测。aCGH、SNP array等技术可以检测染色体基因组亚显微结构的缺失、重复甚至单亲二倍体,但目前检测环状染色体或平衡易位等方面暂不能取代染色体核型分析,有时需相互补充,譬如陈晨报道的病例患儿。(2)对于临床诊断明确的已知致病基因单一的疾病,可采用一代Sanger测序直接进行致病基因测序,其优点在于结果通常高度可靠,假阳性和假阴性率较低,缺点在于成本较高,检测内容较少,需要临床医生对疾病判断力高。有时,Sanger测序所需时间以及费用均高于基于NGS技术的疾病靶向测序检测包。(3)对于临床只能做出表型诊断、病因异质性强,最适宜进行疾病靶向序列测序(disease target sequencing, DTS),譬如可引起Dravet综合征表型的基因包

括SCN1A、SCN2A、PCDH19、CHD2等,仅检测SCN1A基因可能漏诊。DTS检测内容较丰富,结果相对容易分析,缺点在于不能检测未知的致病基因,可能遗漏关键遗传信息。(4)对于临床鉴别诊断困难或病情复杂者,必要时可进行全外显子测序(whole-exome sequencing, WES),WES可检测占基因组2万多个基因的超过18万个外显子序列,约85%单基因病的已知遗传变异都在这个区域,但WES不能提供外显子以外的遗传信息,如内含子区等非编码序列异常。(5)进行科学研究时,可采用全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)挖掘尽可能多的遗传信息,可能检出大量难以解释的变异,但数据有时难以分析,且价格相对较贵,阻碍了临床应用。需注意的是遗传基因变异的复杂性远超出我们目前技术能达到的高度,没有一种单独的技术可以对所有的变异类型进行检测,诸如基因内片段缺失/重复、三核苷酸重复突变等少见变异类型需通过MLPA、长片段PCR、Southern blot等特殊方法进行检测,而印迹基因缺陷经典疾病—Angelman综合征甚至需要结合DNA甲基化检测、基因测序、微阵列芯片等多种方法方能诊断<sup>[15]</sup>。表观遗传、microRNAs、嵌合突变、体细胞突变等其他遗传变异目前研究尚少,检测难度更高。

### 3 环状染色体与癫痫

环状染色体产生机制有两种:染色体两臂各发生一次断裂,含有着丝粒的两个黏性末端彼此结合成环,有遗传物质的丢失;染色体末端两端粒融合,无遗传物质丢失。人类所有染色体均可形成环状染色体,患者表型与涉及的染色体及缺失片段有关,与癫痫表型有关的报道最多的是20号环状染色体综合征、14号环状染色体综合征,两者均表现为难治性癫痫,局灶性发作多见,机制尚未完全阐明,推测与环形结构影响基因正常表达以及缺失片段导致染色体部分单体,剂量相关基因表达不足有关,譬如20q存在CHRNA4、KCNQ2等癫痫相关基因<sup>[16-17]</sup>。14q末端暂无癫痫相关基因报道,但近着丝粒的14q11q13区域有一与脑发育高度相关的基因FOXG1B,环形结构可能影响该基因表达,导致临床表型<sup>[18]</sup>。

#### 4 染色体基因组拷贝数变异与癫痫

染色体基因组拷贝数变异 (CNV) 是基因组发生重排而导致的长度 1 kb 以上的基因组大片的拷贝数增加或者减少, 在基因组内广泛存在, 影响到基因组内 12% 的区域, 与人类基因遗传多态性和疾病密切相关<sup>[19]</sup>。多种微缺失微重复综合征具有癫痫表型, 例如 1p36 微缺失综合征、Miller-Dieker 综合征、1q43-q44 微缺失综合征等<sup>[20]</sup>。有趣的是, 尽管 KCNQ2 等癫痫相关基因的发现就是基于微缺失综合征患者的分析, 然而 CNV 与癫痫的关系近年来方得到重视, CNV 在癫痫发病机制中的作用较单基因突变更为复杂。罕见 CNV, 包括含有已知癫痫相关基因者, 在儿童癫痫及癫痫脑病中的致病比例分别约为 10% 及 5%<sup>[21]</sup>。研究揭示 15q13.3、15q11.2、16p13.11 等 CNV 在局灶或全面性癫痫或癫痫脑病患者中发生率均高于对照人群<sup>[22-23]</sup>。Helbig 等<sup>[24]</sup>研究 223 例合并脑发育异常、异常面容或多发畸形的癫痫患儿, 发现 10 种新发致病性 CNV, 包括 2q24.1、3pter-p25.3、5q11.2、6q25.3-q27、16p13.11、16p11.2、17p13.1、17p11.2 以及 Xp22.33 缺失。Wincent 等<sup>[25]</sup>研究 76 例合并脑发育异常的癫痫患儿, 在 7 例患儿中检出 13 个已知 CNV, 包括 6q26-q27、8p23.3-p23.1、17p13.3 缺失及 1q31.3-q41、Xp11.4 重复, 以及 1 例 15q11-q13 三倍体。在遗传性全面性癫痫 (genetic generalized epilepsy, GGE)、Rolandic 相关癫痫、婴儿痉挛症等患者群中, 发现致病性 CNV 均较对照组检出率高<sup>[26]</sup>。Helbig 等<sup>[27]</sup>对 1223 例 GGE 患者和 3669 名对照人群进行研究, 发现约 1% 的患者存在染色体区域 15q13.3 的缺失, 而在对照人群中并未检测到, 说明此区域的缺失是引起癫痫的易患因素之一, 该团队还发现 4% 癫痫脑病患者存在致病性 CNV, 另外 4% 患者携带可能致病的 CNV<sup>[28]</sup>。

癫痫遗传基因变异研究目前仍存在挑战, 遗传变异种类繁多, 同一基因变异可引起不同表型, 同一表型可由不同基因变异所致, 家族中存在不完全外显, 各种检测方法均存在局限性, 相当临床医生对于遗传变异理解不够, 而且遗传基因检测及遗传咨询面临一些社会伦理问题<sup>[29]</sup>, 但开展癫痫遗传基因变异研究的益处也是显而易见的<sup>[30]</sup>,

诸如 14 号环状染色体等大量临床综合症的总结正日益完善, 临床工作者应加强学习认识及实践, 合理利用遗传基因检测手段对患者进行更精准的诊治。

#### [参 考 文 献]

- [1] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [2] Ream MA, Mikati MA. Clinical utility of genetic testing in pediatric drug-resistant epilepsy: a pilot study[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 241-248.
- [3] Akman CI, Yu J, Alter A, et al. Diagnosing glucose transporter 1 deficiency at initial presentation facilitates early treatment[J]. *J Pediatr*, 2016, 171: 220-226.
- [4] van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-dependent Epilepsy: An expanding clinical spectrum[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 59: 6-12.
- [5] Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox[J]. *Neurology*, 2004, 62(7): 1127-1133.
- [6] Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 3): 795-805.
- [7] Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC. Primer Part 1-The building blocks of epilepsy genetics[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 861-868.
- [8] Møller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(12): 1531-1538.
- [9] Olson H, Shen Y, Avallone J, et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(6): 943-958.
- [10] Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies—report of the ILAE Genetics Commission[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 655-670.
- [11] El Achkar CM, Olson HE, Poduri A, et al. The genetics of the epilepsies[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(7): 39.
- [12] Skjei KL, Dlugos DJ. The evaluation of treatment-resistant epilepsy[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2011, 18(3): 150-170.
- [13] Wang J, Lin ZJ, Liu L, et al. Epilepsy-associated genes[J]. *Seizure*, 2017, 44: 11-20.
- [14] Sisodiya SM. Genetic screening and diagnosis in epilepsy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(2): 136-142.
- [15] Merwick A, O'Brien M, Delanty N. Complex single gene disorders and epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 4): 81-91.
- [16] Yip MY. Autosomal ring chromosomes in human genetic disorders [J]. *Transl Pediatr*, 2015, 4(2): 164-174.
- [17] Conlin LK, Kramer W, Hutchinson AL, et al. Molecular analysis of ring chromosome 20 syndrome reveals two distinct groups of patients[J]. *J Med Genet*, 2011, 48(1): 1-9.
- [18] Zollino M, Seminara L, Orteschi D, et al. The ring 14 syndrome: clinical and molecular definition[J]. *Am J Med Genet A*, 2009,

- 149A(6): 1116-1124.
- [19] Torres F, Barbosa M, Maciel P. Recurrent copy number variations as risk factors for neurodevelopmental disorders: critical overview and analysis of clinical implications[J]. *J Med Genet*, 2016, 53(2): 73-90.
- [20] Sorge G, Sorge A. Epilepsy and chromosomal abnormalities[J]. *Ital J Pediatr*, 2010, 36: 36.
- [21] Epilepsy Phenome/Genome Project Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(2): 323-328.
- [22] de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 1): 23-32.
- [23] Jähn JA, von Spiczak S, Muhle H, et al. Iterative phenotyping of 15q11.2, 15q13.3 and 16p13.11 microdeletion carriers in pediatric epilepsies[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(1): 109-116.
- [24] Helbig I, Swinkels ME, Aten E, et al. Structural genomic variation in childhood epilepsies with complex phenotypes[J]. *Eur J Hum Gene*, 2014, 22(7): 896-901.
- [25] Wincent J, Kolbjørn S, Martin D, et al. Copy number variations in children with brain malformations and refractory epilepsy[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(3): 512-523.
- [26] Lal D, Ruppert AK, Trucks H, et al. Burden analysis of rare microdeletions suggests a strong impact of neurodevelopmental genes in genetic generalised epilepsies[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(5): e1005226.
- [27] Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(2): 160-162.
- [28] Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(6): 974-985.
- [29] Poduri A, Sheidley BR, Shostak S, et al. Genetic testing in the epilepsies—developments and dilemmas[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(5): 293-299.
- [30] Avanzini G, Mantegazza M, Terragni B, et al. The impact of genetic and experimental studies on classification and therapy of the epilepsies[J]. *Neurosci Lett*, 2017, S0304-3940(17): 30414-30417.

( 本文编辑: 俞燕 )

· 消息 ·

## 2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管，中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊），中国科学引文数据库（CSCD）来源期刊，北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》（CA）、荷兰《医学文摘》（EM）及世界卫生组织西太平洋地区医学索引（WPRIM）收录期刊，同时被中国学术期刊（光盘版）、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊，并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重，反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著（临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究）、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊，每月 15 日出版，向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校，各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位，各级图书馆（室）、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：国内 42-188；国外 3856（BM）。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统，免审稿费，审稿周期 2~4 周。欲浏览本刊或投稿，请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址：湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部，邮编 410008

电话：0731-84327402；传真：0731-84327922；Email: ddek7402@163.com；网址：http://www.cjcp.org。

《中国当代儿科杂志》编辑部