

• 综述 •

癫痫遗传学研究进展

吴怀宽 刘学伍 苏永鑫 臧轲君 刘玲玲 杜倩雯 石燕婷 乔珊 韩涛 迟兆富

(山东大学齐鲁医院神经内科, 山东 济南 250012)

〔摘要〕 据统计遗传性癫痫占有癫痫综合征的 30% 以上。近年来癫痫遗传学研究发展迅速, 新一代基因测序技术可揭示近三分之一癫痫病人的基因突变。基因功能学研究可以从疾病病理生理学层面解释疾病的发病机制, 同时有助于确定潜在的治疗靶点, 从而提高癫痫的精准医疗效果。本综述将重点介绍癫痫遗传学研究最新进展及现代基因检测技术, 同时探讨其对癫痫精准治疗的潜在影响。

〔关键词〕 癫痫; 遗传学研究; 序列分析; DNA; 突变; 转录组; 表观基因组学; 药物疗法; 精准医学; 综述

〔中图分类号〕 R742.1; R394 **〔文献标志码〕** A

流行病学的研究显示目前世界上有 4 000 万~5 000 万癫痫病人, 其中婴儿和老年人癫痫发病率最高, 2 岁以下儿童发病率约为 70/10 万, 其中遗传性癫痫约占有癫痫病人的 30%^[1]。新生儿期约 13% 的癫痫发作是由癫痫引起的^[2], 如果癫痫发作或进展导致病人脑发育减慢或退化则称为癫痫性脑病。研究表明, 反复癫痫发作或发作间期样放电均可加重脑的潜在性功能障碍, 甚至比单纯的病理学损害更加严重^[3]。近年来, 癫痫遗传学研究进展迅速。研究显示, 致病相关基因突变多涉及编码神经元离子通道亚基的基因, 导致神经元过度兴奋或抑制减少, 从而引起癫痫发作^[4]。近期研究显示, 几种编码不同蛋白的基因与不同类型的癫痫或癫痫性脑病相关^[1]。近年来新一代测序技术(NGS), 如全外显子组测序(WES)和全基因组测序临床应用越来越多, 极大地促进了人们对癫痫病因和病理生理学机制的认识。

1 现代遗传分析技术

1.1 微阵列-比较基因组杂交技术(Array-CGH)

染色体组型是染色体重排的重要诊断方法, 在诊断染色体易位或环状染色体中有重要作用, 但 Array-CGH 已经成为研究不明原因癫痫的一线基因检测方法, 尤其适用于一些临床合并有畸形、先天性异常和其他神经精神病学特征的病人^[5]。

Array-CGH 可以检测一般基因组型中发现不了的基因组微缺失和微复制。此外, 它还能够发现基因组区域的改变, 确定其中包含的基因, 从而有助

于判断基因型-表型相关性。然而, 因为拷贝数变异(CNVs)的临床意义并不明确, 对检测结果的解释需谨慎, 尤其病人智力低下与癫痫不具有相关性时, Array-CGH 不具有诊断意义^[5]。另外一些罕见的 CNVs 涉及已知的致病基因, 可导致至少 10% 的儿童期癫痫和 5% 的癫痫性脑病^[6]。大样本全基因组微阵列研究发现, 在局灶性或全身性癫痫或癫痫性脑病人中染色体 15q13.3、15q11.2、16p13.11 的大片段、周期性缺失比一般的人群更为多见, 这可能是一个易感因素^[7]。

1.2 NGS

NGS 包含多种技术, 可以同时大量 DNA 片段进行测序, 可以对外显子中选定的一组基因或整个外显子进行测序^[8]。NGS 对遗传性癫痫的研究非常有价值, 但该项技术会产生多种偶然结果, 并且很难给出合适的解释。

WES 是对编码蛋白质的部分基因组即外显子组进行测序。人类外显子组中有大约 20 000 个与人类大多数疾病相关的基因^[9]。WES 分析确定所鉴定基因的突变概况, 然后与分布在一般群体中的多态性(非致病性)突变进行比较, 以鉴定可能的致病性突变。但并非所有临床相关的突变都可以通过该技术进行鉴定^[8]。基因组非编码部分相关的突变, 如半胱氨酸蛋白酶抑制剂 B 转录起始位点上游的十二聚体重复, 可引起 Unverricht-Lundborg 型进行性肌阵挛癫痫^[10], 这种情况下 WES 并不能确定突变基因。

2 癫痫遗传学研究进展

1995 年 STEINLEIN 等^[11]首次发现编码烟碱乙酰胆碱受体 $\alpha 4$ 亚基的 CHRNA4(20q13)基因的突变与常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫相关。近

〔收稿日期〕 2019-01-02; 〔修订日期〕 2019-02-11

〔基金项目〕 国家自然科学基金资助项目(81873786); 济南市科技计划项目(201704102)

〔通讯作者〕 刘学伍, Email: snlxw1966@163.com

几年,NGS 的广泛应用促进了对罕见单基因癫痫及儿童癫痫性脑病新基因的鉴定^[12]。现在大多数致病性突变已经被确定为编码离子通道的基因突变,这进一步强化了一些癫痫是离子通道病的概念。电压门控钠通道基因突变是遗传性癫痫最为常见原因^[13],DRAVET 综合征是儿童时期最严重的癫痫综合征,通常由编码神经元电压门控钠通道 $\alpha 1$ 亚基的 SCN1A 基因突变引起;除 DRAVET 综合征外,编码钠通道 α (SCN1A)或 β (SCN1B)亚基的基因突变可引起全面性癫痫伴热性惊厥附加症。SCN1A 突变引起的癫痫易感性是由海马中间神经元和小脑浦肯野细胞(γ -氨基丁酸(GABA))能量损伤引起,导致癫痫阈值降低,并表现为以共济失调为主的运动障碍^[14]。SCN2A 编码电压门控钠通道的 α 亚基(Nav 1.2),SCN2A 突变主要导致神经元过度兴奋。SCN2A 突变与运动障碍、共济失调以及癫痫猝死风险增加有关^[15],突变致病的表型谱广泛,从良性家族性婴儿癫痫至严重癫痫性脑病不等^[16]。最近,编码钠通道 α 亚基 Nav 1.6 的 SCN8A 突变被证实与癫痫性脑病和智力低下有关。随后,他们也报道了其他运动障碍疾病(发作性运动障碍、共济失调)中不伴智力障碍的轻度癫痫表型^[17]。发病机制主要与 SCN8A 功能获得性突变相关,导致 Nav 1.6 钠通道激活增加^[17]。除钠离子通道,钾电压门控通道亚家族(KCNQ)与癫痫关系也较为密切,编码钾通道的两个不同亚基(KCNQ2 和 KCNQ3)与良性家族性癫痫有关^[18]。与中枢神经系统的主要抑制机制有关的 GABA,其基因也与某些特发性癫痫综合征有关,如儿童失神癫痫、常染色体显性癫痫伴热性惊厥附加症和青少年常染色体肌阵挛性癫痫等。

近些年 NGS 的发展,极大促进了癫痫遗传学的发展,加深了对基因突变与癫痫之间关系的理解。自 1995 年发现与癫痫相关的基因突变以来,随后诸多与癫痫密切相关的编码钠、钾、钙等离子通道的基因突变被发现。但是生命的遗传信息并非完全由基因所决定,相同的基因型可以出现不同的表型,如 SCN2A 突变所致疾病的广泛表型。在疾病发生发展的过程中,基因突变扮演了重要角色,除基因突变外转录组学和表观遗传学也起到重要作用。

转录组是指包括信使 RNA(mRNA)、转运 RNA 及非编码 RNA 等所有转录产物的集合。其中 mRNA 是携带遗传信息并且在蛋白质合成时充当模板的 RNA,其在组装、剪接和转运过程中的任何异常都可以影响基因的正常表达。microRNA

(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)等非编码 RNA 虽未编码蛋白质,但在转录水平,这些非编码 RNA 有重要的调控作用。miRNA 可通过抑制转录水平调节基因的表达。ROSSATO 等^[19]发现在颞叶癫痫病人中 miR-187 表达下调,miR-9 表达上调,前者有间接抑制炎症的作用,而后者有间接促进炎症发生的作用,两者通过不同机制共同影响癫痫的发生发展。ZHU 等^[20]研究显示,大鼠癫痫模型中癫痫持续状态后 8 周内 miR-134 表达较对照组显著下降,认为 miR-134 具有抑制突触重塑的作用。XIANG 等^[21]通过体外癫痫模型发现,miR-132 可能通过调节脑源性神经营养因子信号途径影响神经元癫痫样放电。lncRNA 可能通过调控某些重要编码基因的表达进而调节神经系统的生长和发育,并且参与执行神经系统的功能。近年来相关研究结果表明,脑细胞质 lncRNA 可通过调节蛋白合成而改变神经元的兴奋性,它可以靶向作用于神经元细胞的突触部位,抑制由代谢型谷氨酸受体(mGluRs)介导的突触兴奋。lncRNA 通过抑制 mGluRs 介导的神经元蛋白合成,进而调节神经元的兴奋性。此外,lncRNA 还能够通过调节免疫系统反应影响癫痫的进展^[22]。

表观遗传学包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及染色质重塑等,其中针对 DNA 甲基化与癫痫的相关性研究较为深入。RETT 综合征常伴发婴幼儿痉挛以及其他癫痫综合征,其致病基因是 X 染色体上编码甲基 CpG 结合蛋白 2(MeCP2)的基因。MeCP2 基因的突变导致 MeCP2 无法将染色质修饰复合物与 DNA 甲基化区域进行连接,严重干扰了正常 DNA 的甲基化,从而导致了疾病的发生^[23]。KOBOW 等^[24]通过大鼠模型研究发现,癫痫急性发作时海马区有 312 个基因的甲基化程度发生了变化,其中大多数呈低甲基化改变;而在慢性癫痫的模型中,多数基因呈高甲基化改变。

越来越多与癫痫相关的基因突变被发现,相关基因通过多种机制参与机体功能和发育过程,对机体的影响呈现多样性,检测技术的发展产生了诸多当前尚不能明确解释的结果,使癫痫遗传学研究趋于复杂^[25]。尽管离子通道基因突变是遗传性癫痫的主要发病机制,但除此之外,转录组学和表观遗传学也通过各种不同机制,对癫痫的发生发展产生的影响。

3 癫痫与精准医疗

精准医疗是基于每个人的基因、环境和生活方

式的个体差异进行疾病的治疗和预防。抗癫痫药物治疗的反应有很大的变异性,多种因素可能会导致这种变异性。抗癫痫药物治疗反应的变化可能源于一系列基因类别的遗传变异性,包括影响药物药代动力学的基因、影响药物药效学的基因和导致癫痫发作本身的基因。通过基因测序寻找到某个特定个体导致癫痫发作的基因突变,制定个体化治疗方案来显著提高癫痫治疗的有效性。一些特定形式癫痫的遗传缺陷,可以选择或避免使用某些抗癫痫药物,以加强癫痫控制或避免药物的不良反应。

特定基因突变决定了特定的治疗方式。DR-VET 综合征由 SCN1A 的基因突变引起,会因使用阻断钠通道的药物如卡马西平和苯妥英治疗而恶化,因此应避免使用钠通道阻滞剂^[26]。但对作为钠通道和 N 型钙通道阻滞剂的拉莫三嗪的应用尚存在争议。据报道,拉莫三嗪可导致 DR-VET 综合征病人癫痫发作加剧,应尽量避免使用;但也有报道拉莫三嗪在一些 DR-VET 综合征病人中也有积极作用,这种作用可能与拉莫三嗪超极化激活环核苷酸门控通道的作用有关^[27]。相反,钠通道阻滞剂被认为是与 SCN8A 和 KCNQ2 基因突变有关的癫痫综合征的首选治疗药物^[28]。奎尼丁在 KCNT1 相关性癫痫中的应用,可有效减少癫痫发作。瑞替加滨可通过选择性地增强 KCNQ2 相关性癫痫中由神经元 Kv7 亚基形成的钾通道的功能,从而有效减少癫痫发作。

SLC2A1 基因的突变会导致葡萄糖转运蛋白 1 (Glut1) 缺陷综合征,其有效的治疗策略是生酮饮食。Glut1 缺陷综合征因不能充分将葡萄糖转运至大脑而致病,特征是儿童早期出现癫痫发作,经典表型为癫痫性脑病,伴有复杂运动障碍(肌张力障碍、共济失调和痉挛)的发育迟缓等^[29]。其治疗方式是模仿高脂肪、低碳水化合物的生酮饮食。生酮饮食后患有严重癫痫的儿童发作次数可显著减少,通过生酮饮食治疗有 38%~100% 的儿童无癫痫发作或发作次数减少^[30],早期诊断和及时开始生酮饮食对预后很重要。ALDH7A1 基因及邻近 PNPO 基因突变导致吡哆醛(PLP)依赖性癫痫^[31]。该癫痫综合征的特征是出生后不久即出现癫痫发作,甚至可在子宫内出现癫痫发作。常规抗癫痫药物治疗对 PLP 依赖性癫痫病人无效,需要每天使用高剂量 PLP 进行治疗,早期治疗可明显降低发作频率,如果未经治疗可能会发展为致命的脑病。

由 TSC1 和 TSC2 基因突变引起的结节性硬化

综合征伴发癫痫发作的病人耐药比例超过 80%,雷帕霉素直接作用于 mTOR 途径,是结节性硬化症的特异性治疗药物^[32]。雷帕霉素通过编码具有抑制 mTOR 活性的复合物发挥治疗作用。早期的治疗不仅可以控制儿童癫痫发作,还可以有效的改善发育迟缓。

上述基因突变所导致的特殊类型癫痫在癫痫人群中所占比例甚小,对于大多数病人抗癫痫药物(AEDs)治疗是目前最主要的治疗方案,如卡马西平、丙戊酸钠、拉莫三嗪等药物在我国广泛应用。但约有 1/3 的病人在服用 AEDs 后血药浓度未达标,仍不能有效控制癫痫发作,还有一些病人对 AEDs 有不良反应。

细胞色素酶 P450 2C19(CYP2C19)是一种重要的药物代谢酶,其参与丙戊酸钠的体内代谢过程。CYP2C19 基因的遗传多样性使 CYP2C19 具有不同活性,从而引起不同人群、不同个体对药物的代谢能力下降或增强,影响药物的体内代谢及疗效^[33]。因此,在使用丙戊酸钠进行抗癫痫治疗时,在允许的条件下检测 CYP2C19 基因分型及血药浓度,可以明确患者药理学特征,以调整用药剂量,达到个体化用药。拉莫三嗪在人体内不经细胞色素 P450 酶代谢,而是通过葡萄糖醛酸转移酶(UGT)代谢,参与代谢的 UGT 亚型主要是 UGT1A4。研究结果显示,我国北方汉族癫痫病人 UGT1A4 基因存在多态性,其中 UGT1A4 142T>G 基因多态性可影响拉莫三嗪的血药浓度^[34]。通过检测 UGT1A4 基因分型有助于预测病人对拉莫三嗪治疗的效果。使用卡马西平或者奥卡西平治疗的部分患者会出现 Stevens-Johnson 综合征(SJS)/中毒性表皮坏死松解症(TEN)、斑丘疹及嗜酸性粒细胞增多症等的不良反应,临床药物遗传学实施联盟指南^[35]指出,人类白细胞抗原 B(HLA-B)的等位基因 HLA-B * 15:02 与 SJS/TEN 密切相关,HLA-A * 31:01 与斑丘疹和嗜酸性粒细胞增多症相关。通过检测 HLA-B * 15:02 和 HLA-A * 31:01 基因,避免在携带此类基因的患者中应用卡马西平或奥卡西平,可减少 SJS/TEN、斑丘疹和嗜酸性粒细胞增多症的发生。

4 总结

过去的 20 年,癫痫遗传学取得了巨大进展。尽管离子通道基因突变是导致遗传性癫痫发病的主要因素,钠、钾等离子通道基因突变占致病性突变的大多数,但研究也发现其他非离子通道基因突变与癫

痫密切相关。除基因突变,转录组学和表观遗传学在癫痫的发生发展中也起到了重要作用。通过基因检测技术得以甄别特殊类型癫痫的突变基因,进而确定相应的治疗策略,从而达到精准化治疗目的。对于大多数并不存在基因突变的癫痫人群,通过检测影响 AEDs 代谢的相关基因,可以根据病人基因类型的不同个体化用药,从而有效控制癫痫发作;通过检测 HLA-B*15:02 等基因,在携带者中避免应用易产生不良反应的药物,可减少严重不良反应的发生。癫痫遗传学的发展,促使当前在小范围内进行癫痫精准诊疗得以实现。癫痫遗传学的发展已经有了丰富的知识积累,进一步的研究需要跨学科联合研究并进行国际合作,同时将基础研究与临床相结合,以开发新型抗癫痫药物或制定治疗策略。相信随着技术的发展,影响癫痫的各种因素会逐步被揭示,针对不同病因的精准医疗,将在不久的将来得以实现。

〔参考文献〕

- [1] MCTAGUE A, HOWELL K B, CROSS J H, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood[J]. *Lancet Neurol*, 2016,15(3):304-316.
- [2] SHELLHAAS R A, WUSTHOFF C J, TSUCHIDA T N, et al. Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort[J]. *Neurology*, 2017,89(9):893-899.
- [3] SHAO L R, STAFSTROM C E. Pediatric epileptic encephalopathies: Pathophysiology and animal models[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2016,23(2):98-107.
- [4] VILLA C, COMBI R. Potassium channels and human epileptic phenotypes: An updated overview[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016,10:81.
- [5] KHARBANDA M, TOLMIE J, JOSS S. How to use microarray comparative genomic hybridisation to investigate developmental disorders[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2015,100(1):24-29.
- [6] ALLEN A S, BERKOVIC S F, COE B P, et al. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2015,78(2):323-328.
- [7] BONUCELLI A, VALETTO A, ORSINI A, et al. Maternally derived 15q11.2-q13.1 duplication in a child with Lennox-Gastaut-type epilepsy and dysmorphic features: Clinical-genetic characterization of the family and review of the literature[J]. *Am J Med Genet A*, 2017,173(2):556-560.
- [8] MYERS C T, MEFFORD H C. Advancing epilepsy genetics in the genomic era[J]. *Genome Med*, 2015,7(1):91.
- [9] KADALAYIL L, RAFIQ S, ROSE-ZERILLI M J, et al. Exome sequence read depth methods for identifying copy number changes[J]. *Brief Bioinform*, 2015,16(3):380-392.
- [10] MINASSIAN B A, STRIANO P, AVANZINI G. Progressive myoclonus epilepsy: The gene-empowered era[J]. *Epileptic Disord*, 2016,18(s2):1-2.
- [11] STEINLEIN O K, MULLEY J C, PROPPING P, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy[J]. *Nat Genet*, 1995,11(2):201-203.
- [12] PARRINI E, MARINI C, MEI D, et al. Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes[J]. *Hum Mutat*, 2017,38(2):216-225.
- [13] DE LERA RUIZ M, KRAUS R L. Voltage-gated sodium channels: Structure, function, pharmacology and clinical indications[J]. *J Med Chem*, 2015,58(18):7093-7118.
- [14] BRUNKLAUS A, ZUBERI S M. Dravet syndrome-from epileptic encephalopathy to channelopathy[J]. *Epilepsia*, 2014,55(7):979-984.
- [15] SYRBE S, ZHOROV B S, BERTSCHE A, et al. Phenotypic variability from benign infantile epilepsy to ohtahara syndrome associated with a novel mutation in SCN2A[J]. *Mol Syndromol*, 2016,7(4):182-188.
- [16] WOLFF M, JOHANNESSEN K M, HEDRICH U B, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders[J]. *Brain*, 2017,140(5):1316-1336.
- [17] ANAND G, COLLETT-WHITE F, ORSINI A, et al. Autosomal dominant SCN8A mutation with an unusually mild phenotype[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016,20(5):761-765.
- [18] NAVA C, DALLE C, RASTETTER A, et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy[J]. *Nat Genet*, 2014,46(6):640-645.
- [19] ROSSATO M, CURTALE G, TAMASSIA N, et al. IL-10—induced microRNA-187 negatively regulates TNF- α , IL-6, and IL-12p40 production in TLR4-stimulated monocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012,109(45):18257-18258.
- [20] ZHU Y, LI C S, WANG Y Y, et al. Change of MicroRNA-134, CREB and p-CREB expression in epileptic rat[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015,8(4):292-298.
- [21] XIANG L, REN Y, CAI H, et al. MicroRNA-132 aggravates epileptiform discharges via suppression of BDNF/TrkB signaling in cultured hippocampal neurons[J]. *Brain Res*, 2015,1622:484-495.
- [22] DOO Y L, JANGSUP M, SOON-TAE L, et al. Dysregulation of long non-coding RNAs in mouse models of localization-related epilepsy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015,462(4):433-440.
- [23] MAXWELL S S, PELKA G J, TAM P P, et al. Chromatin context and ncRNA highlight targets of MeCP2 in brain[J]. *Rna Biology*, 2013,10(11):1741-1757.
- [24] KOBOW K, KASPI A, HARIKRISHNAN K N, et al. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy[J]. *Acta Neuropathol*,

的信息,对手术方案进行筛选和优化,系统评估手术风险和制定对策,大大提高了手术的安全性。CAS 的精准判断,对手术的指导意义是巨大的。在 SPTP 患儿生命体征平稳时,手术为首选治疗方法。由于本例中患儿为外伤致肿瘤破裂,腹腔积血较多,视野模糊,术前通过 Hisense CAS 准确评估肿瘤、胰腺、脾脏血管位置,术中进行准确结扎血管,迅速切除脾脏,逐步游离肿瘤包膜,完整切除了肿瘤。患儿术后恢复良好,术后 1 周出院。

总之,SPTP 术后总体预后较好,10 年生存率接近 100%^[6-8]。手术切除为主要治疗方式,根治手术切除肿瘤后极少发生复发及转移,即使在发生复发或转移的情况下患者术后仍可长期生存^[9]。确诊主要依赖于作为金标准的组织病理学检查和免疫组织化学结果。

【关键词】 胰腺肿瘤;乳头状瘤;外科手术,计算机辅助;诊断;治疗;病例报告

【中图分类号】 R735.9

【文献标志码】 B



扫描二维码
观看本文相关视频

【参考文献】

- [1] LYDEN D, HATTORI K, DIAS S, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth[J]. *Nat Med*, 2001, 7(11):1194-1201.
- [25] SMITH L A, ULLMANN J F, OLSON H E, et al. A model program for translational medicine in epilepsy genetics[J]. *J Child Neurol*, 2017,32(4):429-436.
- [26] DALIC L, MULLEN S A, ROULET PEREZ E, et al. Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015,57(2):200-202.
- [27] BOERMA R S, BRAUN K P, VAN DEN BROEK M P, et al. Remarkable phenytoin sensitivity in 4 children with SCN8A-related epilepsy: A molecular neuropharmacological approach[J]. *Neurotherapeutics*, 2016,13(1):192-197.
- [28] MULLEN S A, CARNEY P W, ROTEN A, et al. Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: A randomized trial of oral quinidine[J]. *Neurol*, 2017,90(1):e67-e72.
- [29] RAMM-PETTERSEN A, NAKKEN K O, HAAVARD-SHOLM K C, et al. Occurrence of GLUT1 deficiency syndrome in patients treated with ketogenic diet[J]. *Epilepsy Behav*, 2014,32(2):76-78.
- [30] VAN KARNEBEEK C D, TIEBOUT S A, NIERMEIJER J, et al. Pyridoxine-dependent epilepsy: An expanding clinical

- [2] MCDONALD D M, FOSS A J. Endothelial cells of tumor vessels: Abnormal but not absent[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2000,19 (1-2):109-120.
- [3] WANG K S, AIBANESE C, DADA F, et al. Papillary cystic neoplasm of the pancreas a report of three pediatric cases and literature review[J]. *J Pediatr Surg*,1998,33(6):842-845
- [4] 苏琳,董蓓,张虹,等.计算机辅助手术系统在先天性胆管扩张症[J]. *临床小儿外科杂志*, 2016,15(2):140-143.
- [5] 崔楷悦,董蓓,耿耿,等.基于计算机辅助手术系统的肝静脉分型及其对肝胆外科的临床意义[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(9):585-590.
- [6] DAN D, RAMBALLY R, CAWICH S O, et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: A report of two cases[J]. *Case Rep Med*, 2014,2014:356-379.
- [7] VASSOS N, AGAIMY A, KLEIN P, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: Case series and literature review on an enigmatic entity[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(6): 1051-1059.
- [8] ZENG M M, LI B X, CAO N. Recent progress in the diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas[J]. *Medi Recap*,2016,22(11):2135-2137.
- [9] YU P, CHENG X, DU Y, et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: A 19-year multicenter experience in China[J]. *J Gastrointest Surg*,2015,19(8):1433-1440.

(本文编辑 厉建强)

(上接第 186 页)

2013,126(5):741-756.

- [25] SMITH L A, ULLMANN J F, OLSON H E, et al. A model program for translational medicine in epilepsy genetics[J]. *J Child Neurol*, 2017,32(4):429-436.
- [26] DALIC L, MULLEN S A, ROULET PEREZ E, et al. Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015,57(2):200-202.
- [27] BOERMA R S, BRAUN K P, VAN DEN BROEK M P, et al. Remarkable phenytoin sensitivity in 4 children with SCN8A-related epilepsy: A molecular neuropharmacological approach[J]. *Neurotherapeutics*, 2016,13(1):192-197.
- [28] MULLEN S A, CARNEY P W, ROTEN A, et al. Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: A randomized trial of oral quinidine[J]. *Neurol*, 2017,90(1):e67-e72.
- [29] RAMM-PETTERSEN A, NAKKEN K O, HAAVARD-SHOLM K C, et al. Occurrence of GLUT1 deficiency syndrome in patients treated with ketogenic diet[J]. *Epilepsy Behav*, 2014,32(2):76-78.
- [30] VAN KARNEBEEK C D, TIEBOUT S A, NIERMEIJER J, et al. Pyridoxine-dependent epilepsy: An expanding clinical spectrum[J]. *Pediatr Neurology*, 2016,59:6-12.
- [31] DIBBENS L M, VRIES B D, DONATELLO S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci[J]. *Nat Genet*, 2013,45(5):546-551.
- [32] JEONG A, WONG M. mTOR inhibitors in children: Current indications and future directions in neurology[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016,16(12):102.
- [33] STINGL J, VIVIANI R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs[J]. *J Intern Med*, 2015,277(2):167-177.
- [34] 杨丽亚,林卫红,张晶,等.中国北方汉族癫痫患者 UGT1A4 基因分布特点及其多态性与拉莫三嗪血药浓度的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2015,48(3):180-184.
- [35] PHILLIPS E J, SUKASEM C, WHIRL-CARRILLO M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018,103 (4):574-581.

(本文编辑 耿波 厉建强)