

# CaBP4 基因突变与小儿癫痫的关系

肖能 陈元璐 廉荣镇

**【摘要】 目的** 探讨 CaBP4 基因突变与小儿癫痫的关系。**方法** 选取 2016 年 3 月 - 2018 年 3 月在本院就诊的儿童癫痫 60 例,检测 CaBP4 基因突变分布,分析所有患儿相关的临床资料。**结果** 60 例癫痫患儿中 CaBP4 基因 p. G155D 突变阳性患儿为 31 例,其突变率为 51.67%;CaBP4 基因未突变患儿 29 例,未突变率为 49.33%。CaBP4 基因突变与小儿癫痫的性别无明显关系( $P>0.05$ )。CaBP4 基因突变与癫痫患儿的首次发病年龄和月发作频率有关,即 CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿的首次发病年龄低于 CaBP4 基因未突变患儿( $P<0.05$ ),CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿的月发作频率高于 CaBP4 基因未突变患儿( $P<0.05$ )。CaBP4 基因突变与小儿癫痫患儿的发作程度有关,即 CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿重度癫痫发作的比例高于中度癫痫发作和轻度癫痫发作的比例( $P<0.05$ )。CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作类型有关,即 CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿局灶性发作的比例显著高于全面性发作和起源不明的比例( $P<0.05$ )。CaBP4 基因突变与癫痫患儿的首次发病年龄、月发作频率、发作程度、发作类型有关( $P<0.05$ ),而与癫痫患儿的性别无关( $P>0.05$ )。**结论** CaBP4 基因 p. G155D 突变与癫痫患儿的首次发病年龄、月发作频率、发作程度、癫痫发作类型有关;癫痫患儿 CaBP4 基因 p. G155D 突变率存在差异。

**【关键词】** CaBP4 基因突变 癫痫 发作频率

**【中图分类号】** R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)03-0359-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.017

癫痫属于一种次常见的小儿神经系统疾病,其发病原因主要受多种因素影响,引发脑功能障碍综合征<sup>[1]</sup>。相关研究指出,癫痫病理基础主要是脑细胞群放电异常,主要和脑能量代谢异常有紧密的联系<sup>[2]</sup>。遗传学和生物学研究指出,神经元细胞核中编码离子通道基因突变会影响膜通道蛋白发生改变,从而导致通道性质以及结构发生改变,这一变化与癫痫发病有关<sup>[3-4]</sup>。基因异常会影响离子通道作用,有研究指出编码神经元离子通道基因突变与癫痫综合征有关,会促进兴奋性神经因子释放,增加离子通道功能,减轻神经递质作用,引发癫痫<sup>[5]</sup>。CaBP4 蛋白属于一种神经元钙连接蛋白,主要作用和钙调节蛋白相似,对电门控钙离子通道、瞬间受体电位蛋白通道等起到调节作用,同时对神经元和其他可兴奋性细胞钙信号电位有增高效果<sup>[6]</sup>。国内外关于 CaBP4 基因突变与小儿癫痫有关的研究较少。本研究旨在探讨 CaBP4 基因突变与小儿癫痫临床特点的相关性,为小儿癫痫的临床诊断和治疗提高数据支持。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 3 月 - 2018 年 3 月在本院就诊的癫痫患儿 60 例,其中男 35,女 25 例,年龄 1~12 岁,平均年龄( $6.3 \pm 2.1$ )岁。根据发作程度分轻度 26 例,中度 12 例,重度 22 例。患儿癫痫 2 个月发作 1 次为轻度癫痫发作,1 个月发作 $\leq 4$ 次为中度癫痫发作,1 个月内发作 $>4$ 次,并且为持续状态为重度癫痫发作。局灶性发作 24 例,全面性发作 20 例,起源不明 16 例。

**纳入标准:**所有患儿均符合 2017 年国际抗癫痫联盟癫痫发作和癫痫新分类<sup>[7]</sup>;发病前智力运动发育正常患儿。本研究患儿家属均知情,签署知情通知书,经过本院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 CaBP4 基因突变分析** 采集患儿及父母外周血 5 mL,盐析法提取 DNA;对 CaBP4 基因(p. G155D)的第 2 外显子用 PCR 扩增和 DNA 直接测序的方法进行分析,PCR 反应体系为 20  $\mu$ L,常规配制,循环周期依次为 94  $^{\circ}$ C 30 s、或 56  $^{\circ}$ C 30 s、72  $^{\circ}$ C 60 s,30 个循环周期后 72  $^{\circ}$ C 再延伸 10 min;若

发现 CaBP4 基因编码区异常,对正常对照及患儿父母进行相应片段的 PCR 扩增测序,以排除单核苷酸多态性;对于未发现 ARX 第 2 外显子基因突变的患儿采用多重连接依赖的探针扩增技术(MLPA)方法对其进行进一步基因检测,分析患儿及父母是否存在大片段缺失或重复;MLPA 所用试剂盒 P189 (MRC-Holland 公司生产,荷兰)。

1.2.2 临床相关资料收集 由专门医护人员记录癫痫患儿的性别、首发病年龄、月发作频率、发作程度(轻度癫痫发作、中度癫痫发作、重度癫痫发作)、发作类型(局灶性、全面性、起源不明)临床特征。

1.2.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件。计数资料以  $n(\%)$  表示,2 组比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用  $F$  检验;有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CaBP4 基因突变率分布情况

60 例癫痫患儿中 CaBP4 基因 p. G155D 突变阳性患儿为 31 例,其突变率为 51.67%;CaBP4 基因未突变患儿 29 例,未突变率为 49.33%。

2.2 CaBP4 基因突变与癫痫患儿性别的关系

如表 1 所示,CaBP4 基因突变与癫痫患儿的性别无明显关系( $P > 0.05$ )。

表 1 CaBP4 基因突变与癫痫患儿性别的关系 [ $n(\%)$ ]

性别	CaBP4 基因 p. G155D 突变	$\chi^2$	$P$
男( $n=35$ )	5(14.29)	0.63	$>0.05$
女( $n=25$ )	6(24.00)		

2.3 CaBP4 基因突变与小儿癫痫月发作频率和首次发病年龄的关系

如表 2 所示,CaBP4 基因突变与小儿癫痫的月发作频率、首次发病年龄有关,即 CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿月发作频率、首次发病年龄高于

CaBP4 基因未突变患儿( $P < 0.05$ )。

2.4 CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作程度的关系

如表 3 所示,CaBP4 基因突变与小儿癫痫的发作程度有关( $P < 0.05$ )。

表 2 CaBP4 基因突变和非突变患儿的发作频率和首次发病年龄比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	例数	CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿	CaBP4 基因未突变患儿	$t$	$P$
月发作频率(次/月)	60	4.5 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.5	11.631	0.001
首次发病年龄(岁)	60	3.2 $\pm$ 0.8	6.3 $\pm$ 1.6	9.586	0.001

表 3 CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作程度的关系 [ $n(\%)$ ]

发作程度	例数	CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿	$\chi^2$	$P$
轻度发作	26	0	11.44	$<0.05$
中度发作	12	1(8.33)		
重度发作	22	10(45.45)		

2.5 CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作类型的关系

如表 4 所示,CaBP4 基因突变与小儿癫痫的发作类型有关( $P < 0.05$ )。

表 4 CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作类型的关系 [ $n(\%)$ ]

发作类型	例数	CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿	$\chi^2$	$P$
局灶性	24	9(37.50)	6.54	$<0.05$
全面性	20	1(5.00)		
起源不明	16	1(6.25)		

2.6 CaBP4 基因突变与癫痫患儿临床特征的多因素回归分析

如表 5 所示,CaBP4 基因突变与癫痫患儿的首次发病年龄、月发作频率、发作程度、发作类型有关( $P < 0.05$ ),而与癫痫患儿的性别无关( $P > 0.05$ )。

3 讨 论

癫痫属于神经系统常见疾病,癫痫发病受遗传、基因异常等多种因素的影响。相关研究指出,患儿

表 5 CaBP4 基因突变与癫痫患儿临床特征的多因素回归分析

指标	Beta	SE	Wald	$P$	OR	95%CI
首次发病年龄	1.802	0.568	6.864	0.000	7.253	2.089~8.654
性别	0.375	0.352	1.112	0.257	1.116	0.779~1.230
月发作频率	1.577	0.532	5.226	0.000	6.017	3.137~9.643
发作程度	2.029	0.556	4.125	0.001	5.189	4.256~10.367
发作类型	2.107	0.682	8.623	0.002	4.623	1.339~6.451

在睡眠周期 2 期时常有癫痫发作,主要表现为过度运动发作<sup>[10]</sup>。癫痫通过临床神经系统诊断,患者智力表现正常,有较少的患者出现精神轻度损伤<sup>[11]</sup>。基因异常会影响机体的神经系统发育,调控神经元分化、发育。基因突变会导致神经元产生异常的神经网络,从而导致癫痫发作<sup>[12-13]</sup>。CaBP4 基因在染色体 11q13.2,全长为 828 bp,包括 6 个外显子编码区,编码产物由 275 个氨基酸的钙连接蛋白 4 组成<sup>[14]</sup>。CaBP4 蛋白参与视感受器突触的发育和生长,在神经元的 L 型钙通道以及神经递质的释放中起到促进作用<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果显示,60 例癫痫患儿中 CaBP4 基因 p. G155D 突变阳性患者为 31 例,其突变率为 51.67%,这说明癫痫中 p. G155D 突变型是 CaBP4 基因突变的主要型。Littink<sup>[17]</sup> 研究指出,CaBP4 基因突变主要与 2B 型先天性静止性夜盲症有关。本研究结果显示,CaBP4 基因突变与小儿癫痫性别无关,说明癫痫患儿的年龄与 CaBP4 基因 p. G155D 突变无关。CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿癫痫首发年龄低于 CaBP4 基因未突变患儿,说明 CaBP4 基因 p. G155D 突变与患儿的首发年龄有关。相关研究认为,基因突变与癫痫患儿发病年龄有关,基因突变阳性患儿的发病年龄较早<sup>[18]</sup>。本研究结果也证实,癫痫患儿发病与 CaBP4 基因 p. G155D 突变阳性有关。有研究认为基因突变主要在新生儿期或婴儿早期起病<sup>[19-20]</sup>。

本研究 CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿月发作频率高于 CaBP4 基因未突变患儿,重度癫痫发作 CaBP4 基因 p. G155D 突变患儿高于轻度和中度癫痫发作患儿,说明 CaBP4 基因突变与小儿癫痫月发作频率和发作程度有关。本研究结果显示,重度癫痫发作、局灶性发作患儿 CaBP4 基因突变率较高,说明 CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作类型、发作程度有关。本研究结果显示,CaBP4 基因 p. G155D 突变主要与癫痫患儿的首发年龄、月发作频率、发作程度、发作类型有关,其中首发年龄早、月发作频率高、发作程度重、局灶性发作癫痫患儿 CaBP4 基因 p. G155D 突变率较高。

综上所述,CaBP4 基因 p. G155D 突变癫痫患儿首发年龄越早、月发作频率越高、发作程度越严重、癫痫发作类型不同;癫痫患儿 CaBP4 基因 p. G155D 突变率存在差异。

## 参 考 文 献

- [1] 李承玉,徐连萍,杨华俊,等. 中国汉族常染色体显性遗传颞叶外侧癫痫家系的临床特征和基因突变筛查[J]. 中国神经精神疾病杂志,2018,44(9):513-519.
- [2] Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy[J]. Nat Neurosci, 2015,18(3):367-372.
- [3] 钱萍,杨小玲,许小菁,等. 癫痫失语疾病谱 GRIN2A 基因突变研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(3):314-318.
- [4] 冷明月. 额叶癫痫相关基因的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018,45(12):929-932.
- [5] Heron SE, Smith KR, Bahlo M, et al. Missense mutations in the sodium-gated Potassium Channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy[J]. Nat Genet, 2012,44(11):1188-1190.
- [6] 张欣,林卫红. 常染色体显性遗传夜间额叶癫痫的基因学研究现状[J]. 癫痫杂志,2019,5(2):116-119.
- [7] 丛璐璐,赵宗茂. 2017 年国际抗癫痫联盟癫痫发作和癫痫新分类的简要解读[J]. 河北医科大学学报,2018,39(9):993-995.
- [8] Zeitz C, Kloeckener-Gruissem B, Forster U, et al. Mutations in CABP4, the gene encoding the Ca<sup>2+</sup>-binding protein 4, cause autosomal recessive night blindness[J]. Am J Hum Genet, 2006,79(4):657-667.
- [9] Khan AO, Alrashed M, Alkuraya FS. Clinical characterisation of the CABP4-related retinal phenotype[J]. British Journal of Ophthalmology, 2013,97(3):262-265.
- [10] Wang MY, Liu XZ, Wang J, et al. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 in a Chinese patient with non-familial nocturnal frontal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2014,108(10):1927-1931.
- [11] Dan HD, Song XS, Li JZ, et al. Mutation screening of the LRIT3, CABP4, and GPR179 genes in Chinese patients with Schubert-Bornschein congenital stationary night blindness[J]. Ophthalmic Genet, 2017,38(3):206-210.
- [12] Zeitz C, Kloeckener-Gruissem B, Forster U, et al. Mutations in CABP4, the gene encoding the Ca<sup>2+</sup>-binding protein 4, cause autosomal recessive night blindness[J]. Am J Hum Genet, 2006,79(4):657-667.
- [13] Feng, Wei, Li LM, et al. Ion Channel genes and epilepsy: functional alteration, pathogenic potential, and mechanism of epilepsy[J]. Neurosci Bull, 2017,33(4):455-477.
- [14] Chen ZH, Wang C, Zhuo MQ, et al. Exome sequencing identified a novel missense mutation c. 464G>A (p. G155D) in Ca<sup>2+</sup>-binding protein 4 (CABP4) in a Chinese pedigree with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy[J]. Oncotarget, 2017,8(45):78940-78947.
- [15] Schatz P, Elsayed ME, Khan AO. Multimodal imaging in CABP4-related retinopathy[J]. Ophthalmic Genet, 2017,38(5):459-464.
- [16] Dan HD, Song XS, Li JZ, et al. Mutation screening of the LRIT3, CABP4, and GPR179 genes in Chinese patients with Schubert-Bornschein congenital stationary night blindness[J]. Ophthalmic Genet, 2017,38(3):206-210.
- [17] Littink KW, Van Genderen MM, Collin RW, et al. A novel homozygous nonsense mutation in CABP4 causes congenital Cone-Rod synaptic disorder[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009,50(5):2344-2350.
- [18] 李丹,黄绍平,宋婷婷,等. SCN1A 基因突变阳性的 Dravet 综合征患儿的临床特征分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016,37(6):841-845.
- [19] 曾琦,张月华,杨小玲,等. 良性家族性新生儿癫痫致病基因研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(8):602-606.
- [20] 赵滢,章清萍,张晓英,等. 早发性癫痫脑病男性患儿 ARX 基因突变及其临床特点[J]. 山东医药,2014(23):13-15, 19.

(2019-09-12 收稿)