

Gene Research Progress of Febrile Seizures and Febrile Seizure Plus

Luojun Wang, Yanchun Deng

Department of Neurology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an Shaanxi
Email: 369684503@qq.com

Received: Feb. 4th, 2016; accepted: Feb. 18th, 2016; published: Feb. 24th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Febrile seizures (FS) is a common disease in childhood. It's defined as seizures in association with a febrile illness, occurring in children older than 1 month and without prior afebrile seizures or in the absence of a central nervous system infection. Febrile Seizure Plus (FS+) is a new type syndrome of Febrile seizures. The International League against Epilepsy ILAE regard it as a kind of epilepsy syndrome. Recently, gene research plays a important role with the Precision Medical appearing. So we conclude the relevant gene research of FS and FS+.

Keywords

Febrile seizure, Febrile Seizure Plus, Gene Research

热惊及热惊附加症相关基因的研究进展

王罗俊, 邓艳春

第四军医大学第一附属医院西京医院神经内科, 陕西 西安
Email: 369684503@qq.com

收稿日期: 2016年2月4日; 录用日期: 2016年2月18日; 发布日期: 2016年2月24日

摘要

热性惊厥(febrile seizures FS)是一种儿童时期的常见病。它是指发生在婴幼儿时期伴随有发热的惊厥发

作, 并排除既往曾有无热惊厥史患儿、中枢神经系统感染患儿等。热性惊厥附加症(febrile seizure plus FS+)是一个新提出的热性惊厥类型, 国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy ILAE)已经把热性惊厥附加症作为一种癫痫综合征收录。近年来随着精准医疗理念的提出, 疾病的基因研究变得更加重要, 此文就以上两种疾病相关基因的研究进展进行简单的综述。

关键词

热性惊厥, 热性惊厥附加症, 基因研究

1. 引言

热性惊厥(febrile seizures FS)是一种儿童时期的常见病。它是指发生在婴幼儿时期伴有发热的惊厥发作, 并排除既往曾有无热惊厥史、中枢神经系统感染等的一种疾病, 发病率 2%~5%。患儿预后一般良好, 但约 3%的患儿以后发展为无热惊厥, 即癫痫[1]。热性惊厥附加症(febrile seizure plus FS+)是一个新提出的热性惊厥类型, 国际抗癫痫联盟 ILAE 已经把热性惊厥附加症作为一种癫痫综合征收录[2]。其诊断标准是: 在热性惊厥发展为典型癫痫之前, 有 2 次以上的无热惊厥发作, 或在 6 岁以后仍有热性惊厥者, 称为热性惊厥附加症, 为常染色体显性遗传。近年来随着精准医疗理念的提出, 疾病的基因研究变得更加重要, 此文就以上两种疾病相关基因的研究进展进行简单的综述。

2. 热惊相关基因

2.1. 遗传相关

目前来自澳大利亚、日本、中国、美国、法国、意大利、比利时、摩洛哥、等多个国家的研究显示已定位了 11 个(命名为 FEB1-FEB11)与热惊相关的基因位点。

FEB1 于 1996 年由 Wallace 等[3]人定位在 8q13-21 的基因位点, 通过两点或多点连锁分析出 LOD 最大值位于标记物 D8S553 及 D8S279 之间。最新研究发现该位点包括的 CRH 及 DEPDC2 基被选为与 FS 及 GEFS(或 GEFS)关系最大的致病基因[4]。

FEB2 于 1998 年由 Johnson 等人定位在 19p13.3, 位于 D19S591 及 D19S395 之间。在 D19S177 有一个成对的最大 LOD 值为 4.52。这个基因位点包括酪蛋白激酶 I-2 亚基(CSNK1G2)基因, 作为酪蛋白激酶大家族中的一员参与囊泡激活及小突触囊泡神经递质释放。在中国, 马祎楠等通过对汉族人群中 53 例家族性 FS 患儿和 101 例健康对照者的 CSNK1G2 研究中, 结果提示 CSNK1G2 可能与家族性 FS 相关。

FEB3A(GEFS2)于 1999 年由 Baulac 和 Moulard 对法国两个无血缘关系大家系中的 20 名患者进行研究时发现的致病基因, 定位于 2q24.3。LOD 值在 D2S2330 为 3, 在 D2S294 及 D2S2314 为 3.99, 之后分别在 D2S156、D2S2314、D2S294、D2S364 命名了 SCN1A, SCN2A1, SCN2A2 及 SCN3A 基因。

FEB3B(GEFS7)于 1999 年 Pfeiffer 等人对来自美国犹他州一个大家族中的 21 名患者进行连锁分析分析时定位于 2q24.3, LOD 在 D2S2330 的最大值为 8.08, 随后又在 D2S141 及 D2S2345 之间发现突变。2009 年该家族(11 名单纯热惊及 10 名无热癫痫发作)的后续报道中, Singh 等[5]提出 SCN9A 亚基的基因突变是 FS 的病因, 也是 Dravet 综合征潜在的疾病修饰符。

FEB4 于 2000 年由 Nakayama 等人定位于 5q14-q15。M ASS1 基因(听源性惊厥易感基因)是位于 FEB4 位点区域的重要基因之一, 有研究证实 MASS1 基因的功能缺失突变与热性惊厥的表现型有关。2012 年胡具雄[6]等发现 MASS1 基因的 3 个单核苷酸多态性位点, 其中 1 个(2625A>C)是未经文献报道的新多态性位点。2625A>C 位于其编码蛋白的穿膜区, 该区对平衡细胞内环境稳态起着重要作用。

FEB5(位于 6q22-24), FEB7(位于 21q22), FEB8(位于 5q31.1-q33.1), FEB9(位于 3p24.3-p23), 至今其致病机制不详。

FEB6 于 2000 年由 Nakayama 等[7]定位于 18p11.2 位于 D1831153 及 D183771 标记物之间的 IMPA2 基因, 长约 15 kb。它编码由 288 个氨基酸序列组成的肌醇单磷酸酶 2(IMPA2 酶), 由于肌醇是膜磷脂-磷脂酰肌醇(phosphatidyl inositol, PI)的重要前体物质, 而 PI 是细胞信号转导系统中的重要神经递质, 因而在细胞的各种生理功能中, 发挥重要作用。其具体机制可能是通过介导细胞信号转导途径, 发挥电生理作用。

FEB10 于 2008 年由中国的 Dai 等[8]对 12 个家系成员进行全基因组连锁分析时所发现并定位于 3q26.2-q26.33(在 D3S3656 及 D3S1232 标志物之间, 在标志物 D3S1556 发现了 LOD 的最大值为 5.27。

FEB11 于 2012 年由 Salzmänn 等[9]定位于 8q13.2, 在一个隐性遗传并热惊的颞叶癫痫家系研究中发现了 CPA6 基因的纯合子错义突变 p.Ala270Val。2014 年 Belhedi 等[10]发现 CPA6 编码羧基肽酶 A6, 为细胞外蛋白。

2.2. 炎性因子相关

IL-1 是一种致前性炎症细胞因子, 在机体处于炎症状态时能够诱导炎症反应, 包括 α 和 β 单体, 其活性主要由 IL-1 β 表达[11]。

IL-1Ra 基因位于 2 号染色体上, 可变串联重复序列(variable number of tandem repeats, VNTR)多态性表达可影响蛋白质的不同编码, IL-1Ra 可以拮抗 IL-1 发挥多种生物学的效应, 如前炎症反应的开始、继续、终止等一系列级联反应, IL-1/IL-1Ra 稳态平衡在其介导的疾病中起着重要的反馈调节作用, 调控全身炎症反应及促炎症反应/抗炎性反应作用平衡。IL-1Ra 等位基因在种族、地理等因素影响下表现出不同的分布频率。IL-1RN 基因型在不同种族人群中的分布存在地区差异, 但均以等位基因 A1(含 4 次串联重复序列)的分布频率最高, 在亚洲人群中尤为明显。

IL-1 β 含有 7 个外显子和 6 个内含子, IL-1 β TaqI 基因多态性是在第 5 个外显子点位 C \rightarrow T 碱基置换导致 Taq I 酶切位点改变所致, 形成 2 个等位基因: C 和 T。早在 1990 年 Helminen 等首次提出发热患儿的前炎症因子 IL-1 β 反应增强可能对惊厥发生起重要作用, 发热过程中, IL-1 β 这一诱导发热的内源性致热源是血脑屏障通透性破坏的重要扳机点, 成为惊厥发病机制中重要的辅助因素。动物研究发现在惊厥发生前 IL-1 β 血浆中浓度明显升高, 并与海马及其他区域的神经元表达的 IL-1R 结合, 提高了神经元兴奋性和降低了惊厥的阈值, 从而诱导惊厥发生, 而在 FS 患儿海马和下丘脑处 IL-1 β 明显升高, 提示 FS 可能起源于海马。而 IL-1 β 的 SNP 与脂多糖处理后的单核细胞产生更多的 IL-1 β 有关, 研究认为其 SNP 参与了 FS 的发生, 特别是发现 IL-1 β -511T 这个能促进细胞因子表达的变异体与儿童 FS 有关。

Ameneh 等[12]在伊朗惊厥患儿的基因研究中首次发现位于 IL-4 启动子区域的 3 个 SNP: -1098 (G/T), -590 (C/T), -33 (C/T) 及 IL-4Ra 的 t1902 多态性与热惊相关。

IL-6 基因启动子区域的 -572 C/G 多态性会影响其血清水平, 从而在基因与表型两方面证实了 IL-6 的基因多态性与 FS 密切相关[13]。

2010 年 Chou 等研究发现 IL-8 的 2767-251A/T(rs4073)基因突变与热惊相关[14]。

IL-10 是一种抑制性细胞因子, 主要抑制某些细胞因子, 具有很强的抗炎作用, 是维持细胞因子网络平衡的重要调节机制, IL-10 基因启动子区域的 -1082 G/A 位点的单核苷酸多态性与 IL-10 基因的转录活性及血清中 IL-10 的水平有关。

TNF- α 是人类大多数疾病的免疫途径中强大的免疫调节及促炎细胞因子。TNF- α 起着相反的作用, 这可能与基因调节其产物和作用时有多态性相关。TNF- α 介导产生了 IL-1 和 IL-6, 导致温度升高[15]。

最新研究显示 TNF- α 单核苷酸多态性(-238/G)在 FS 的发病机制中发挥作用[15]。

TLR4: Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)通常被损伤的细胞释放的一种炎症递质, 即高迁移率族蛋白(high mobility group box-1, HMGB-1)激活。缺乏 TLR4 的大鼠对惊厥耐受, TLR4 或 HMGB1 受体拮抗剂均可减少慢性惊厥发生率[16]。由 FSE 引发的神经元损伤可能导致 HMGB1 释放, 并进一步引起 TLR4 的上调和激活。这也就表明 TLR4 可能成为癫痫一种潜在的干预治疗靶向。

3. 热惊附加症的相关基因

目前与热惊附加症相关的离子通道蛋白亚单位基因主要有 SCN1A、SCN1B、GABRG2、GABRD, 分别编码电压门控钠离子通道 α 、 β 1 亚单位和配体门控氯离子通道 GABA 受体 γ 2、 δ 亚单位。电压门控钠通道是神经元起动作电位的根源, 钠离子通道 α 亚单位分子量较大, 包括 4 个同源结构域(I-IV), 每个结构域含有 6 个 α 螺旋跨膜区(S1-S6), 维持很好的电传感器和孔道区域[17]。每个钠离子通道 α 亚单位附属 1 个或多个的 β 亚单位 β 1- β 4, 它们是由一个细胞外 IgG 环和一短的细胞内 C 末端组成的跨膜蛋白构成。通道功能及调控的异常往往是基因异常表达的结果。

SCN1A: 是最早被证实与热惊附加症致病有关的基因, SCN1A 基因突变率普遍在 10%左右。SCN1A [18]基因定位于染色体 2q24.3, 有 26 个外显子, 长 8123 bp, c.DNA 6030 bp, 编码 2010 个氨基酸, 构成钠通道 α 亚单位。 α 亚基是钠通道的功能性单位, 由四个高度同源性的结构域(D1~D4)通过胞内连接环相连而成。每个结构域含有 6 个跨膜片段(S1~S6)。目前已发现有 600 余种 SCN1A 基因突变, 如 D188V、T875M、W1204R、V1353L、R1648H、I1656M、R1657C、L986F、K1270T、D1866Y、C121W、R85C、R85H、G1742D、R1596C、M145T 等, 突变类型绝大部分为错义突变, 产生钠通道蛋白氨基酸的改变, 导致钠通道功能增强或者减弱。癫痫发作为神经元异常放电所致, 电压门控钠离子通道主要负责控制细胞电兴奋性活动, 在中枢神经系统中对动作电位的起始和传播起着非常重要的作用, 同时也是众多抗癫痫药物作用的关键靶点。近来国内有报道, 突变位点(c.425G>A, C142T)在钠通道 DI 跨膜片段 S6 区域, 发作类型为全面性发作, 丙戊酸钠治疗有效。变位点(C.17190A, S573R)在钠通道 DIVS5-S6 连接环, 发作类型以部分性发作为主, 奥卡西平治疗无效, 左乙拉西坦有效, 在国内未见报道。研究表明 GEFS+家系 SCN1A 基因突变位点与临床发作类型和治疗效果有关[19]。

2001 年发现 SCN2A, 近年在国际上与热惊附加症相关的 SCN2A 突变位点共有 3 个: R188W(C/T)、R19K(G/A)和 R524Q(G/A), 其中 R188W 是在 SCN2A 基因上发现的与之最为密切相关的突变位点[20]。R188W 突变可引起通道功能障碍, 通道开放时间延长, 钠离子内流增加, 导致神经元过度兴奋, 引起癫痫发作。近年来 SCN2A 也已经被确定为良性家族型新生-婴儿惊厥综合征(BFNIS)的致病基因。

SCN1B 基因突变的阳性率低于 SCN1A, 仅在小于 5%的 FS+家系中发现 SCN1B 基因突变。基因定位于染色体 19q13.1, 长 1463 bp, c.DNA 656 bp, 有 5 个外显子, 编码钠通道亚单位。 α 亚基是钠通道的功能单位, β 亚基则主要起调控作用。 β 亚单位对 α 亚基在膜上的定位以及稳定性起重要作用, 并参与调节 α 亚基的激活和失活过程, SCN1B 基因突变也可引发癫痫。1998 年 Wallae 等在澳大利亚 FS+家系患者中发现了 SCN1B 基因第三外显子错义突变 C121W。改位点的突变使第 121 位氨基酸由高度保守的半胱氨酸变为色氨酸从而改变了维持 β 亚基细胞外免疫球蛋白折叠结构域中的二硫键结构。因此他们最早证实基因突变与 GEFS+致病有关。他们在电生理学研究显示突变的 β 1 亚基影响 α 亚基的动力学调节功能, 钠离子通道的失活时间和失活后恢复时间均减慢, 导致钠离子持续内流, 膜电位自动去极化, 产生动作电位的刺激阈值降低, 细胞兴奋性增高。随后陆续发现了 SCN1B 突变位点(R125L, R85C, R85H, 170E74del, 125C, G257R)。

GABA 受体基因主要由 5q32-35 的 α 1 γ 2 基因簇和 15q11-13 的 α 5 β 3 γ 3 基因簇共同构成。GABA_A 受体

主要介导中枢神经系统突触传递的快速抑制, 对抑制性突触后电流对大脑神经元的兴奋起抑制作用, 由 $\alpha 1-6$ 、 $\beta 1-3$ 、 $\gamma 1-3$ 、 δ 、 ϵ 、 π 、 $\rho 1-3$ 几个不同的亚基组成, 而 $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 3$ 是 $GABA_A$ 受体的主要亚型。主要分布在细胞体上的突触及初始部分, 当 $GABA$ 与 $GABA_A$ 受体结合时, 引起神经元细胞膜氯离子配体受体门控通道开放, 短时间内的大量氯离子内流, 使膜电位迅速达到氯离子平衡电位, 出现神经元的过度去极化, 产生抑制作用。膜电导的增加也减少兴奋性电流的作用, 使其他神经元难以激活。 $GABA_B$ 受体是 G 蛋白偶联受体, 主要分布在自主神经、中枢神经末梢, 也分布在位于突触前膜, 被激活后引起钾离子通道的开放, 是细胞膜超极化, 产生突触前抑制作用。 $GABA$ 与 A、B 受体结合后对氯、钾离子通道的作用均使神经元兴奋性降低, 终止癫痫发作。

$GABRG2$ 基因定位于 5q34, 全长 85.70 kb, 由 9 个外显子和 8 个内含子组成, 编码 $GABA_A$ 受体的 $\gamma 2$ 亚基, 主要参与受体的运输、聚集及突触的保护[21]。目前发现的 $GABRG2$ 基因热点突变有 7 种, 其中有 3 种错义突变: R43Q、K289M、R139G; 种无义突变: Q351X、W390X、Q40X; 1 种剪切位点的突变: IVS6 + 2T > G, 均为单基因并呈常染色体显性遗传伴外显率不全[22]。其中 W390X、Q351X 突变位于 3、4 结构域之间的细胞内环, 在翻译时过早的引入一终止密码子, 使成熟的 $GABA$ 受体蛋白失去了第四跨膜区, 这种截短的 $GABA$ 受体使细胞膜表面的受体密度下降, 与 $GABA$ 的结合下降, 从而减弱了对神经元兴奋性的抑制, 增加神经元的兴奋性和放电, 增强突触对兴奋性传入的反应[22]。

$GABRD$ 基因定位于染色体 1p36.3, 长 1942 bp, c.DNA 1359bp, 有 9 个外显子, 编码 452 个蛋白质, 组成 $GABA_A$ 受体 δ 亚基。2004 年 Dibbens 等发现 Glu77Ala 变和 Arg220His 单核苷酸多态性, 与野生型 $GABA_A$ 受体相比, 具有纯合及杂合 Glu77Ala 突变型 $GABA_A$ 受体的最大电流显著降低。Arg220His 杂合子突变型 $GABA_A$ 受体也比野生型显著降低峰电流。 $GABRD$ 基因构成 $GABAA$ 受体 S 亚基位于突触膜周围和膜外, 被认为是参与紧张性抑制, $GABA_A$ 受体电流减少很可能是与神经元兴奋性增加有关。中国谢晓华等[23]在单纯腭裂并全面性癫痫伴热性惊厥附加症家系中发现 $GABRD$ 基因 C425T 和 T911C 单核苷酸多态性。

4. 展望

综上可知目前 FS 及其相关癫痫综合征的分子遗传学研究取得了巨大进展, 但也可看出仍有很多致病机制有待分子学水平进一步验证。随着精准医疗时代的到来, 治疗需要个体化, 结合患者基因特点、临床表现及个体对药物的易感性等, 为患者制定有效的治疗方案是我们努力的方向。希望今后在大家共同努力下, 将个体化、精准化诊疗全面铺开, 为每一位患者带来福音, 为早期明确诊断和基因治疗奠定坚实的基础。

参考文献 (References)

- [1] 孔庆英, 石岩. 2 例复杂热性惊厥儿童 $GABRG2$ 基因突变分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(6): 702-704.
- [2] 汤志鸿. 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症家系基因型与临床表型相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [3] Wallace, R.H., Berkovic, S.F., Howell, R.A., et al. (1996) Suggestion of a Major Gene for Familial Febrile Convulsions Mapping to 8q13-21. *Medical Genetics*, **33**, 308-312. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.33.4.308>
- [4] Caro-Gomez, M.-A., Carrizosa, J., et al. (2013) Segregation of a Haplotype Encompassing FEB1 with Genetic Epilepsy with Febrile Seizures plus in a Colombian Family. *Epileptic Disorders*, **15**, 128-131.
- [5] Singh, N.A., Pappas, C., Dahle, E.J., et al. (2009) A Role of SCN9A in Human Epilepsies, as a Cause of Febrile Seizures and as a Potential Modifier of Dravet Syndrome. *PLoS Genetics*, **9**, e1000649. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1000649>

- [6] 胡具雄, 金庆民, 吕文娟. 中国人热性惊厥与 MASS1 基因的分子生物学研究[J]. 中国农村健康管理, 2012, 32(1): 102-104.
- [7] 赵峰, 郑昆, 柯晓燕, 等. 癫痫伴热性惊厥附加症患者基因单核苷酸多态性相关性研究[J]. 武汉大学学报, 2013, 34(1): 64-66.
- [8] Dai, X.H., Chen, W.W., Wang, X., *et al.* (2008) A Novel Genetic Locus for Familial Febrile Seizures and Epilepsy on Chromosome 3q26.2-q26.33. *Human Genetics*, **124**, 423-429. <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-008-0566-9>
- [9] Salzmänn, A., Guipponi, M., Lyons, P.J., *et al.* (2012) Carboxypeptidase A6 Gene (CPA6) Mutations in a Recessive Familial Form of Febrile Seizures and Temporal Lobe Epilepsy and in Sporadic Temporal Lobe Epilepsy. *Human Mutation*, **33**, 124-135. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21613>
- [10] Belhedi, N., Perroud, N. and Karege, F. (2014) Increased CPA6 Promoter Methylation in Focal Epilepsy and in Febrile Seizures. *Epilepsy Research*, **108**, 144-148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.10.007>
- [11] 汪皓, 陈秋梅, 熊礼宽. IL-1 β 及 IL-1Ra 基因 VNTR 多态性与儿童热性惊厥的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11(8): 1209-1211.
- [12] Zare-Shahabadi, A., Soltani, S. and Ashrafi, M.R. (2015) Association of IL4 Single-Nucleotide Polymorphisms with Febrile Seizures. *Journal of Child Neurology*, **30**, 423-428. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073814551389>
- [13] 熊志勇. IL-6、IL-10 基因多态性与小儿热性惊厥相关性研究[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(18): 56-57.
- [14] Chou, I.C., Lin, W.D., Wang, C.H., *et al.* (2010) Interleukin (IL)-1 β , IL-1 Receptor Antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and Tumor Necrosis Factor α Gene Polymorphisms in Patients with Febrile Seizures. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **24**, 154-159. <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.20374>
- [15] Zare-Shahabadi, A., Ashrafi, M.R., Shahrokhi, A., *et al.* (2015) Single Nucleotide Polymorphisms of TNF-A Gene in Febrile Seizures. *Journal of the Neurological Sciences*, **356**, 153-156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.039>
- [16] Maroso, M., Balosso, S., Ravizza, T., *et al.* (2010) Toll-Like Receptor 4 and High-Mobility Group Box-1 Are Involved in Ictogenesis and Can Be Targeted to Reduce Seizures. *Nature Medicine*, **16**, 413-419. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2127>
- [17] Sun, H., Zhang, Y., Yang, J., *et al.* (2008) Gene Symbol: GABRG2. Disease: Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *Human Genetics*, **124**, 298-299.
- [18] Brunklaus, A., Ellis, R., Stewart, H., *et al.* (2015) Homozygous Mutations in the SCN1A Gene Associated with Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus and Dravet Syndrome in 2 Families. *European Journal of Paediatric Neurology*, **19**, 484-488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.02.001>
- [19] 陈志红, 汤志鸿, 王春. 全面性癫痫伴热性惊厥附加症 2 家系 SCN1A 基因新突变分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(10): 765-768.
- [20] 于美娟, 秦兵, 石奕武. 癫痫伴热性惊厥附加症患者 SCN2A 基因突变的筛查[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48(7): 199-202.
- [21] Saghazadeh, A., Mastrangelo, M. and Rezaei, N. (2014) Genetic Background of Febrile Seizures. *Reviews in the Neurosciences*, **25**, 129-161. <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2013-0053>
- [22] Johnston, A.J., Kang, J.Q., Shen, W., *et al.* (2014) A Novel GABRG2 Mutation, p.R136*, in a Family with GEFS+ and Extended Phenotypes. *Neurobiology of Disease*, **64**, 131-141. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2013.12.013>
- [23] 谢晓华, 李丽芳, 黄希顺, 等. 单纯腭裂并全面性癫痫伴热性惊厥附加症家系的基因定位及 GABRD 基因测序研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2010(20): 1576-1579.