

## CaBP4 基因突变与儿童癫痫的相关性研究

张玲如<sup>1</sup>, 周美宁<sup>1</sup>, 肖珊<sup>2</sup> (1. 陕西省友谊医院神经内科, 西安 710068;  
2. 西安高新医院神经内科, 西安 710075)

**摘要:** 目的 探究钙连接蛋白4 (Ca<sup>2+</sup>-binding protein 4, CaBP4) 基因突变与小儿癫痫的相关性。方法 选取2016年3月~2018年3月在陕西省友谊医院就诊的儿童癫痫60例, 所有患儿均符合国际抗癫痫联盟以及中国癫痫的诊断标准。通过检测 CaBP4 基因突变分布情况, 分析 CaBP4 基因突变与癫痫患儿首发年龄、月发作频率、发作程度及发作类型间的相关性。结果 60例癫痫患儿中, CaBP4 基因 p.G155D 突变阳性患者为33例 (55.0%), CaBP4 基因未突变患儿27例 (45.0%)。CaBP4 基因突变与小儿癫痫性别无关, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.156, P>0.05$ )。CaBP4 基因突变与小儿癫痫首发年龄有关, CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿首发年龄低于 CaBP4 基因未突变患儿, 差异具有统计学意义 ( $t=9.752, P<0.05$ )。CaBP4 基因突变与小儿癫痫月发作频率和发作程度有关, 其中 CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿月发作频率高于 CaBP4 基因未突变患儿, 差异有统计学意义 ( $t=11.352, P<0.05$ )。重度发作 CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿高于 CaBP4 基因未突变重度患儿, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.482, P<0.05$ )。CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作类型有关, CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿简单部分性发作率、复杂部分性发作率、强直-阵挛发作率显著高于 CaBP4 基因未突变患儿, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=9.962, P<0.05$ )。CaBP4 基因突变与癫痫患儿首发年龄、月发作频率、发作程度、发作类型有关, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结论 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, CaBP4 基因 p.G155D 突变率存在差异。

**关键词:** 钙连接蛋白4; 基因突变; 癫痫; 发作频率

**中图分类号:** R754; R748 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2019) 06-028-04

**doi:**10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.007

## Study the Relationship between CaBP4 Gene Mutation and Epilepsy in Children

ZHANG Ling-ru<sup>1</sup>, ZHOU Mei-ning<sup>1</sup>, XIAO Shan<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, Shaanxi Friendship Hospital, Xi'an 710068, China; 2. Department of Neurology, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, China)

**Abstract: Objective** To explore the correlation between CaBP4 gene mutation and epilepsy in children. **Methods** 60 children with epilepsy admitted to Shaanxi Friendship Hospital from March 2016 to March 2018 were selected. All the children met the diagnostic criteria of the international anti-epilepsy union and China. By detecting the distribution of CaBP4 gene mutation, the correlation between CaBP4 gene mutation and age of first onset, monthly incidence, severity and type of seizure in children with epilepsy was analyzed. **Results** Among the 60 children with epilepsy, 33 patients (55.0%) had a positive mutation of CaBP4 gene p.G155D, and 27 patients (45.0%) had no mutation of CaBP4 gene ( $\chi^2=0.156, P>0.05$ ). The mutation of CaBP4 gene was related to the age of onset of epilepsy in children. The age of onset of CaBP4 gene p.g155D was lower in children with CaBP4 gene mutation than in children without CaBP4 gene mutation, and the difference was statistically significant ( $t=9.752, P<0.05$ ). CaBP4 gene mutation was related to the frequency and severity of monthly seizures in children, among which, the frequency of monthly seizures in children with p.g155D mutation of CaBP4 gene was higher than that in children without CaBP4 gene mutation, with statistically significant difference ( $t=11.352, P<0.05$ ). Children with severe CaBP4 gene p.g155D mutation were higher than those with severe CaBP4 gene mutation ( $\chi^2=7.482, P<0.05$ ). The mutation of CaBP4 gene was related to the type of epileptic seizure in children. The incidence of simple partial seizure, complex partial seizure and tonic-clonic seizure in children with p.g155D mutation of CaBP4 gene was significantly higher than that in children with no mutation of CaBP4 gene ( $\chi^2=9.962, P<0.05$ ). The mutation of CaBP4 gene was related to the age of onset, monthly frequency, severity and type of seizure in children with epilepsy, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CaBP4 gene p.G155D mutation, the earlier the onset age, the higher the frequency of monthly seizures, the more severe the seizures, different types of seizures, CaBP4 gene p.G155D mutation rate was different.

**Keywords:** CaBP4; gene mutation; epilepsy; seizure frequency.

**作者简介:** 张玲如 (1978-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 脑血管病、运动障碍性疾病、神经变性疾病, E-mail: Zhanglr123@163.com。

**通讯作者:** 周美宁 (1977-), 女, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病、运动障碍性疾病、神经变性疾病。

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,易引发脑功能障碍综合征<sup>[1]</sup>。有研究指出<sup>[2]</sup>,癫痫病理基础主要是脑细胞群放电异常,与脑能量代谢异常紧密相关。临床癫痫诊断主要依靠CT和MRI等技术诊断显示癫痫患儿发病时脑电生理、结构均发生改变,但不能有效反映脑细胞代谢和功能变化<sup>[3]</sup>。遗传学和生物学研究指出<sup>[4]</sup>,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。基因异常会影响离子通道作用,有研究指出<sup>[5]</sup>,编码神经元离子通道基因突变与癫痫综合征有关。基因异常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,进而引发癫痫。钙连接蛋白4(Ca<sup>2+</sup>-binding protein 4, CaBP4)是一种类似于钙调节蛋白的神经元钙连接蛋白,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加效果<sup>[6-7]</sup>。临床数据显示<sup>[8]</sup>,CaBP4基因突变与2B型先天性静止性夜盲症具有相关性。KHAN等<sup>[9]</sup>研究发现,CaBP4蛋白属于钙连接蛋白家族中的一员,主要存在于视感受器突触末端中,受Cav1.4通道的影响,CaBP4基因突变会导致先天性静止性夜盲症发生,CaBP4蛋白表达水平降低是先天性静止性夜盲症发病的重要原因。本文旨在研究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 材料与方法

**1.1 研究对象** 本文选取2016年3月~2018年3月在我院就诊的额叶癫痫儿童60例,男性35例,女性25例,年龄1~12岁,平均年龄 $6.3 \pm 2.1$ 岁。根据发作类型分为简单部分性发作21例,强直-阵挛发作15例,复杂部分性发作17例,肌阵挛发作4例,强直性发作3例;根据发作程度分为轻度25例,中度14例,重度21例。患儿癫痫2个月发作1次为轻度癫痫,1个月发作 $\leq 4$ 次为中度癫痫,1个月内发作 $> 4$ 次,并且为持续状态为重度癫痫。

**纳入标准:**所有患儿均经过脑电图、MRI等检查确诊为癫痫;所有患儿均符合2001年国际抗癫痫联盟以及中国癫痫的诊断标准<sup>[10]</sup>;发病前智力运动发育正常患儿。

**排除标准:**血细胞检测以及尿代谢异常患儿;进行抗癫痫药物治疗患儿;发病前智力运动发育异常患儿;并发颅内感染、先天性脑发育畸形、遗传代谢疾病患儿。本文研究患儿家属均知情,签署知情通知书,经过我院伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** DNA提取试剂盒(北京天漠科技开发有限公司),限制性内切酶(TaKaRa公司),PCR扩增试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司),电泳试剂盒(赫澎生物上海科技有限公司);电泳缓冲液(上海哈灵生物科技有限公司),紫外线凝胶成像分析系统(南京世研仪器设备有限公司)等。

## 1.3 研究方法

**1.3.1 临床相关资料统计:**由专门医护人员统计癫痫患儿的性别、首发病年龄、月发作频率、发作程度(轻度、中度、重度)、发作类型(简单部分性发作、复杂部分性发作、强直-阵挛发作、肌阵挛发作、强直性发作)等临床特征。

**1.3.2 CaBP4基因突变分布:**按照DNA提取试剂盒提取患者外周血DNA,置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 环境中保存备用。按PCR扩增试剂盒配置反应体系 $15\mu\text{l}$ ,后利用扩增仪进行DNA扩增,PCR反应条件: $94^{\circ}\text{C}$ 环境预处理5min, $94^{\circ}\text{C}$ 变性处理30s, $60^{\circ}\text{C}$ 退火30s, $72^{\circ}\text{C}$ 延伸处理30s, $72^{\circ}\text{C}$ 终末延伸5min,总计循环30次。酶切:酶切酶为FastDigest Csp6I,试剂添加为Csp6I  $0.8\mu\text{l}$ ,缓冲液 $1.6\mu\text{l}$ ,加入 $13.6\mu\text{l}$ 三蒸水,将 $16\mu\text{l}$ 混合液混入 $8\mu\text{l}$ DNA产物中, $37^{\circ}\text{C}$ 水浴5min后 $80^{\circ}\text{C}$ 水浴灭活10min。依据琼脂糖凝胶电泳试剂盒进行电泳处理及测序:使用2g/dl琼脂糖凝胶电泳,电压150V,时间45min,后利用紫外线凝胶成像分析系统进行基因分型。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析处理。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料采用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;CaBP4基因突变与癫痫患儿临床特征的相关性分析采用多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 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突变阳性患者33例,突变率为55.0%;CaBP4基因未突变患儿27例,未突变率为45.0%。

**2.2 CaBP4基因突变与小儿癫痫临床资料的关系** 60例癫痫患儿中,CaBP4基因p.G155D突变患儿男性20例(60.6%),女性13例(39.4%),首发病年龄 $3.2 \pm 0.8$ 岁;CaBP4基因未突变患儿男性15例(55.6%),女性12例(44.4%),首发病年龄 $6.3 \pm 1.6$ 岁。两组间比较CaBP4基因突变与小儿癫痫性别差异无统计学意义( $\chi^2=0.156, P=0.693$ );与小儿癫痫首发病年龄有关,CaBP4基因p.G155D突变患儿首发病年龄低于CaBP4基因未突变患儿,差异有统计学意义( $t=9.752, P<0.000$ )。

2.3 CaBP4 基因突变与小儿癫痫月发作频率和发作程度的关系 60 例癫痫患儿中, CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿月发作频率  $4.5 \pm 1.0$  次, 发作程度: 轻度 9 例 (27.3%)、中度 8 例 (24.2%)、重度 16 例 (48.5%); CaBP4 基因未突变患儿月发作频率  $2.1 \pm 0.5$  次, 发作程度: 轻度 16 例 (59.3%)、中度 6 例 (22.2%)、重度 5 例 (18.5%)。两组间比较 CaBP4 基因突变与小儿癫痫月发作频率和发作程度均有关, CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿月发作频率高于 CaBP4 基因未突变患儿, 差异有统计学意义 ( $t=11.352, P<0.000$ ); CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿重度发作率高于 CaBP4 基因未突变患儿, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.482, P=0.024$ )。

2.4 CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作类型的关系 见表 1。对比发现, CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿其简单部分性发作率、复杂部分性发作率、强直-阵挛发作率高于 CaBP4 基因未突变患儿, 肌阵

挛发作率、强直性发作率低于 CaBP4 基因未突变患儿, 组间比较差异均具有统计学意义 ( $\chi^2=9.962, P=0.041$ )。

表 1 CaBP4 基因突变对癫痫患儿发作类型的影响 [ $n$  (%) ]

类别	CaBP4 基因 p.G155D	
	突变 ( $n=33$ )	未突变 ( $n=27$ )
简单部分性发作	14 (42.4)	7 (25.9)
复杂部分性发作	10 (30.3)	7 (25.9)
强直-阵挛发作	9 (27.3)	6 (22.2)
肌阵挛发作	0	4 (14.8)
强直性发作	0	3 (11.1)

2.5 CaBP4 基因突变与癫痫患儿临床特征的多因素回归分析 见表 2。分析发现, CaBP4 基因突变与癫痫患儿的首发病年龄、月发作频率、发作程度及发作类型有关, 差异均具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 而与癫痫患儿性别无关 ( $P > 0.05$ )。

表 2 CaBP4 基因突变与癫痫患儿临床特征的多因素回归分析

类别	Beta	SE	Wald	P 值	OR 值	95%CI
首发病年龄	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

### 3 讨论

癫痫属于神经系统常见疾病, 其发病具有遗传性。额叶癫痫是一种特发性癫痫, 在儿童期、青少年早期易发病, 其主要发作起源是额叶的丛集性发作, 其发作与睡眠有关。研究指出患儿在睡眠期 2 期时常为癫痫发作, 主要表现为过度运动发作<sup>[11]</sup>。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>[12]</sup>。研究指出, 基因异常会影响机体神经系统发育, 调控神经元分化、发育, 而基因突变会导致神经元产生异常的神经元网络, 从而导致癫痫发作<sup>[8, 13]</sup>。CaBP4 基因位于染色体 11q13.2, 全长为 828bp, 包括 6 个外显子编码区, 编码产物由 275 个氨基酸的 CaBP4 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起到促进作用<sup>[12, 15]</sup>。

本研究结果显示, 60 例额叶癫痫患儿中, CaBP4 基因 p.G155D 突变阳性患者为 33 例, 其突变率为 55.0%。说明额叶癫痫中 p.G155D 突变型是 CaBP4 基因突变的主要型。LITTINK 等<sup>[16]</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。而本研究探究发现 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。小儿癫痫首发病年龄低于

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。李丹等<sup>[17]</sup>在研究中指出, SCN1A 基因突变与 Dravet 综合征患儿发病年龄有关, SCN1A 基因突变阳性患儿发病年龄较早。本文研究也证实, 额叶癫痫患儿发病与 CaBP4 基因 p.G155D 突变阳性有关。曾琦等<sup>[18]</sup>在研究中指出, SCN2A 基因突变主要在新生儿期或婴儿早期起病, 说明 SCN2A 基因突变与首发年龄有关。

本研究中, CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿月发作频率高于 CaBP4 基因未突变患儿, 重度发作 CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿高于 CaBP4 基因未突变重度患儿, 说明 CaBP4 基因突变与小儿癫痫月发作频率和发作程度有关。同时研究结果显示, CaBP4 基因 p.G155D 突变患儿其简单部分性发作率、复杂部分性发作率及强直-阵挛发作率显著高于 CaBP4 基因未突变患儿, 说明 CaBP4 基因突变与小儿癫痫发作类型有关。赵滢等<sup>[19]</sup>研究显示, 在 ARX 基因突变患儿中, 主要是早发性癫痫脑病患儿, 主要发作类型为部分性发作及痉挛发作, 并且患儿的智力运动发育显著落后, 甚至严重倒退。本文通过对癫痫患儿首发病年龄、月发作频率、发作程度、发作类型进行研究, 结果显示, CaBP4 基因 p.G155D 突变主要与额叶癫痫患儿的首发病年



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、简单部分性发作、复杂部分性发作、强直-阵挛发作的癫痫患儿 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, CaBP4 基因 p.G155D 突变率存在差异。为小儿癫痫的临床诊断和治疗提供数据支持。

#### 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. LI Chengyu, XU Lianping, YANG Huajun, et al. Clinical characteristics and causative gene screening in Chinese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy [J]. Chinese Journal of Neurology and Mental Diseases, 2018, 44(9): 513-519.
- [2] STALEY K. Molecular mechanisms of epilepsy [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(3): 367-372.
- [3] 李霞, 刘小红, 杨乐. 不同年龄阶段癫痫患儿奥卡西平活性代谢产物血药浓度的临床价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 143-144, 148. LI Xia, LIU Xiaohong, YANG Le. Clinical values of blood serum concentration of MHD in children with epilepsy of different ages [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(1): 143-144, 148.
- [4] 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. QIAN Ping, YANG Xiaoling, XU Xiaojing, et al. Study of GRIN2A mutations in epilepsy-aphasia spectrum disorders [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2018, 35(3): 314-318.
- [5] 冷明月, 李梅. 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. Leng Mingyue, LI Mei. The genes research progress in frontal lobe epilepsy [J]. International Journal of Pediatrics, 2018, 45(12): 929-932.
- [6] HERON S E, SMITH K R, 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.
- [7] NICHOLS W A, HENDERSON B J, Marotta C B, et al. Mutation linked to autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy reduces low-sensitivity  $\alpha 4 \beta 2$ , and Increases  $\alpha 5 \alpha 4 \beta 2$ , nicotinic receptor surface expression [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158032.
- [8] ZEITZ C, KLOECKENER-GRUISSEM B, FORSTER U, et al. Mutations in CABP4, the gene encoding the  $Ca^{2+}$ -binding protein 4, cause autosomal recessive night blindness [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(4): 657-667.
- [9] KHAN A O, ALRASHED M, ALKURAYA F S. Clinical characterisation of the CABP4-related retinal phenotype [J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(3): 262-265.
- [10] 吴逊, 李文慧. 国际抗癫痫联盟和名词委员会推荐的癫痫发作的临床及脑电图分类 [J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(3): 187-189. WU Xun, LI Wenhui. Clinical and electroencephalogram classification of epileptic seizures recommended by the international anti-epileptic union and the noun committee [J]. Chin J Neurology, 2001, 34(3): 187-189.
- [11] 李祯瑶, 刘悦, 王冬至, 等. 癫痫患儿丙戊酸治疗后血液氨基酸谱水平变化及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 24-27, 31. LI Ziyao, LIU Yue, WANG Dongzhi, et al. Clinical significance of the changes of amino acid in children with epilepsy on valproate monotherapy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 24-27, 31.
- [12] DAN Handong, SONG Xiusheng, LI Jiazhang, 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.
- [13] WEI Feng, YAN Limin, SU Tao, 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 Zhihong, WANG Chun, ZHUO Muqing, et al. Exome sequencing identified a novel missense mutation c.464G>A (p.G155D) in Ca(2+)-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, ABDALLA ELSAYED M E A, KHAN A O. Multimodal imaging in CABP4-related retinopathy [J]. Ophthalmic. 2017, 38(5): 459-464.
- [16] LITTINK K W, VAN GENDEREN M M, COLLIN R W, 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.
- [17] 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. LI Dan, HUANG Shaoping, SONG Tingting, et al. Clinical features of dravet syndrome patients with SCN1A gene mutations [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2016, 37(6): 841-845.
- [18] 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. ZENG Qi, ZHANG Yuehua, YANG Xiaoling, et al. Study on gene mutation in benign familial neonatal epilepsy neonates [J]. Chinese Journal of pediatrics, 2018, 33(8): 602-606.
- [19] 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, 54(23): 13-15, 19. ZHAO Ying, ZHANG Qingping, ZHANG Xiaoying, et al. ARX gene mutation and clinical characteristics in male patients with early-onset epileptic encephalopathy [J]. Shandong Medicine, 2014, (23): 13-15, 19.