

# 癫痫表观遗传学研究进展

吴文悦 肖文彪 龙泓羽 肖波

**【摘要】** 癫痫是临床最常见的神经系统疾病,临床表现和病因多样,受遗传因素和环境因素的共同影响。传统遗传学机制不能完全解释癫痫的发生机制,因此环境因素影响基因表达可能成为癫痫发生机制研究的新方向。表观遗传学是研究环境因素或其他非 DNA 序列改变对基因表达的影响。本文拟对癫痫表观遗传学研究进展进行简要概述,以为癫痫发生机制和治疗提供新的视角。

**【关键词】** 癫痫; 表观遗传学(非 *MeSH* 词); 综述

## Research progress of epigenetics in epilepsy

WU Wen-yue, XIAO Wen-biao, LONG Hong-yu, XIAO Bo

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hu'nan, China

Corresponding author: XIAO Bo (Email: xiaobo\_xy@126.com)

**【Abstract】** Epilepsy is one of the most common neurological disorders with complex manifestations and etiologies. It is widely influenced by hereditary and environmental elements. Traditional genetic mechanism can not well explain the reason that epilepsy occurs. Therefore, epigenetics, which explores the effects of environment or non DNA sequential changes on gene expression, may provide a new perspective to unravel the underlying cause. This article intends to discuss recent research progress of epigenetics, which is likely to provide a new perspective to explain why epilepsy occurs and how to treat epilepsy in clinical practice.

**【Key words】** Epilepsy; Epigenetics (not in *MeSH*); Review

This study was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC0904402), the National Natural Science Foundation of China (No. 81371435, 81671299), and the National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (No. 81401078).

癫痫是临床最常见的神经系统疾病,我国患病率约为 7%<sup>[1]</sup>,临床表现多样,病因复杂,发病机制尚不明确。普遍认为,癫痫的发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果。癫痫的致病基因有多种,多经家系连锁分析发现,但仅可以解释不足 1% 的癫痫<sup>[2]</sup>,大多数癫痫呈复杂遗传模式,近年通过深度测序和连锁分析获得的候选基因较多,但可复制性较低且缺乏有效功能验证,使癫痫的遗传学研究较为困难。

表观遗传学是与遗传学相对应的概念,系指除

DNA 序列改变外的其他调控基因表达的遗传信息,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA(ncRNA)调控等。表观遗传学可以调控基因表达,对维持脑发育和神经功能有重要意义<sup>[3]</sup>,其在神经系统疾病中的作用也越来越受到重视。本文拟对近年来癫痫表观遗传学研究进展进行简要概述。

### 一、表观遗传学与癫痫

1. DNA 甲基化 DNA 甲基化是目前最受关注的表观遗传学机制之一,系指 DNA 胞嘧啶-鸟嘌呤(CG)的胞嘧啶 5' 碳(C)在 DNA 甲基转移酶(DNMT)作用下与 1 个甲基基团共价结合形成 5-甲基胞嘧啶(5-mC)<sup>[4]</sup>。DNA 甲基化可以调控基因表达过程,其水平升高可以干扰序列特异性转录因子的结合而直接抑制转录,或者通过甲基化 CpG 结合蛋白[MeCP,如甲基化 CpG 结合蛋白 2(MeCP2)]而间接抑制基因表达<sup>[5]</sup>。基因组 DNA 甲基化主要集中于

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.06.003

基金项目:国家重点研发计划课题(项目编号:2016YFC0904402);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371435);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671299);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81401078)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院神经内科

通讯作者:肖波(Email:xiaobo\_xy@126.com)

非编码区(如着丝粒的异染色质),并散在分布于高度重复序列(如转座子),提示甲基化具有基因组稳定和防御的重要功能<sup>[6]</sup>。有研究显示,DNA 甲基化对中枢神经系统发育、可塑性和损伤反应等均具有重要作用,同时也参与神经功能如学习和记忆的形成<sup>[7]</sup>。异常 DNA 甲基化与多种神经系统疾病有关,如神经发育异常、神经精神异常、神经变性病和中枢神经系统肿瘤<sup>[8]</sup>。近年研究显示,癫痫的发生与发展与 DNA 甲基化有关,抑制海马切片或海马原代神经元 DNA 甲基转移酶可以降低神经元兴奋性和神经网络活性,DNA 甲基转移酶在 MeCP2 蛋白的辅助下抑制自发兴奋性神经递质,而 MeCP2 蛋白是 DNA 甲基化调节基因转录的关键蛋白<sup>[9]</sup>。进一步研究显示,伴海马硬化的颞叶癫痫(TLE-HS)患者 *RELN* 基因启动子异常 DNA 甲基化与颗粒细胞分散相关<sup>[10]</sup>。2012 年,Zhu 等<sup>[11]</sup>的研究显示,颞叶癫痫患者颞叶新皮质 DNA 甲基转移酶 1 和 3a(DNMT1 和 DNMT3a)呈高表达,且 DNA 甲基化水平增强。我们研究团队早期采用全基因组甲基化芯片(长度为  $450 \times 10^3$  bp)比较 30 例颞叶癫痫患者与 30 例正常对照者外周血全基因组 DNA 甲基化模式,结果显示,颞叶癫痫患者外周血基因甲基化水平增强;进一步研究显示,颞叶癫痫患者外周血差异性甲基化基因参与药物代谢等多条生物学通路,这些改变可能在颞叶癫痫的发病机制中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。此外,颞叶癫痫动物模型可以检测到 DNA 甲基化变化,采用甲基化 CpG 捕获相关大规模平行测序(MPS)技术和基于芯片技术比较两种颞叶癫痫啮齿动物模型的全基因组 DNA 甲基化模式,确认癫痫持续状态(SE)或癫痫持续状态后 DNA 甲基化整体变化,并区分出慢性癫痫与正常情况的 DNA 甲基化特征,推测颞叶癫痫患者和动物模型中差异性甲基化基因主要参与神经元/神经突触传递、细胞存活/死亡和转录调节等通路或生物学过程<sup>[13-14]</sup>。

2. 非编码 RNA ncRNA 系不能翻译为蛋白质的功能性 RNA 分子,与基因表达转录和转录后调控相关<sup>[15]</sup>。ncRNAs 主要包括小核 RNA(snRNA)、小核仁 RNA(snoRNA)、微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)、环状 RNA(circRNAs)等。ncRNA 的每一种类型和亚类均有其特定的生物学生成途径、作用机制和生物学作用<sup>[16]</sup>,其中研究最多的是 miRNA 和 lncRNA。(1) miRNA: miRNA 是内源性小非编码 RNA(约包含 22 个核苷酸),主要与 mRNA

转录本的 3' 非翻译区(3'UTR)特异性结合,通过翻译抑制和(或)mRNA 失活或衰变以调节转录后基因表达<sup>[17]</sup>。约 70% 的 miRNA 存在于脑组织,其在神经元发育和神经功能调控[包括神经干/祖细胞(NSPCs)增殖、神经元分化和成熟、神经轴突生长、突触形成]中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。一系列研究显示,约有 100 余种 miRNA 在癫痫患者或动物模型中表达变化,且与癫痫发生与发展密切相关<sup>[19]</sup>;沉默 miRNA-134 表达具有神经保护作用,可以降低癫痫发作严重程度<sup>[20]</sup>;过表达 miRNA-132 可以影响神经元形态和兴奋性,通过调节其靶基因 *MeCP2* 也可以影响认知功能<sup>[21]</sup>,表明 miRNA 具有调节炎症反应、神经元和胶质细胞功能、离子通道和细胞凋亡的作用。miRNA 失调参与癫痫的发生与发展以及癫痫持续状态的维持<sup>[22]</sup>。此外,外周血或脑脊液 miRNA 也可以作为生物学标志物以评价疾病风险和治疗反应。2015 年,Wang 等<sup>[23-24]</sup>采用 Illumina HiSeq 2000 技术检测 30 例癫痫患者和 30 例难治性癫痫患者血清全基因组 miRNA 表达变化,认为 miRNA-106b-5p 和 miR-301a-3p 可以分别作为癫痫和难治性癫痫的诊断标志物,而且均具有较高的敏感性和特异性。(2) lncRNA: lncRNA 系一种长度 > 200 nt 且不具有蛋白编码功能的转录产物,约占全部 ncRNA 的 81.8%<sup>[25]</sup>。lncRNAs 的许多功能尚未阐明,越来越多的证据证实,lncRNAs 在脑发育、神经功能、突触可塑性以及认知功能和记忆能力的维持中发挥重要作用。此外,lncRNA 参与各种神经系统疾病,如阿尔茨海默病(AD)、胶质瘤、自闭症谱系疾病和癫痫等的发生与发展<sup>[26]</sup>。研究显示,lncRNA *Evf2* 突变体小鼠出生后早期即存在海马和齿状回  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能中间神经元数目减少,尽管小鼠成年后海马 GABA 能中间神经元数目恢复正常,但突触抑制减少,推测与癫痫的发生有关<sup>[27]</sup>。脑源性神经营养因子(BDNF)反义链是一种 lncRNA,其可以直接负向调控 *BDNF* 基因。*BDNF* 蛋白是一种关键的神经元活性调节剂,亦与颞叶癫痫的发生与发展有关<sup>[28]</sup>。临床研究和动物实验显示,癫痫患者新皮质 *BDNF* 反义链表达下调,而癫痫患者和动物模型 *BDNF* 基因表达上调。

3. 组蛋白修饰 DNA 缠绕组蛋白八聚体形成染色质的基本单位——核小体。组蛋白修饰可以改变其与 DNA 或其他蛋白质的亲和性,对染色质结构和功能具有重要作用。单个或多个组蛋白修饰

对转录的影响较为复杂,组蛋白氨基末端(N末端)存在多种形式的修饰,包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、类泛素化和ADP核糖基化等<sup>[29]</sup>,其中研究最多的是组蛋白乙酰化和甲基化。(1)组蛋白乙酰化:组蛋白乙酰化通过中和组蛋白负性电荷以调节染色质结构和基因活性,从而减弱与DNA的相互作用(顺式效应)。组蛋白乙酰化由组蛋白乙酰转移酶(HAT)和具有拮抗作用的组蛋白去乙酰化酶(HDACs)动态调节。组蛋白去乙酰化酶对神经元活性和结构可塑性蛋白质的表达发挥关键作用。组蛋白去乙酰化酶表达或活性变化可以破坏癫痫发生的启动,也可以引起神经元的特异性变化、形态学变化(如轴突发芽)或神经变性和凋亡<sup>[30]</sup>。癫痫动物模型组蛋白乙酰化水平变化,例如,Huang等<sup>[31]</sup>和Tsankova等<sup>[32]</sup>分别进行研究显示,匹罗卡品和电刺激致癫痫模型组蛋白H4乙酰化水平增强;Crosio等<sup>[33]</sup>发现,匹罗卡品和海人酸(KA)致癫痫模型组蛋白H3磷酸化水平显著增强;Sng等<sup>[34]</sup>的研究亦证实上述改变,组蛋白H3磷酸化仅局限于齿状回神经元,先急剧升高再下降,而组蛋白H4乙酰化出现较晚,且在大部分海马组织中均有表达,该项研究亦证实组蛋白H4乙酰化与原癌基因*c-fos*诱导有关。研究显示,癫痫患者和动物模型组蛋白去乙酰化酶2(HDAC2)表达上调<sup>[31,35]</sup>。组蛋白去乙酰化酶表达变化可影响某些基因[如离子型谷氨酸受体(*iGluR*)和代谢型谷氨酸受体(*mGluR*)]转录反应<sup>[36]</sup>。 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)亚基离子型谷氨酸受体2(*iGluR2*)可以限制钙离子通透性,曲古抑菌素A(TSA)作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以抑制*Gria2*基因位点去乙酰化,具有神经保护作用<sup>[31]</sup>。Sng等<sup>[34]</sup>的研究显示,曲古抑菌素A可以升高基线乙酰化水平和即刻早期基因(IEG)表达水平。癫痫动物模型显示,经组蛋白去乙酰化酶抑制剂姜黄素预处理的小鼠可以减弱癫痫发作后组蛋白修饰水平、阻断*c-fos*诱导,提示组蛋白修饰可以直接影响癫痫发作后的基因表达。(2)组蛋白甲基化:组蛋白末端赖氨酸和精氨酸残基甲基化是另一重要的组蛋白修饰方式,可以抑制或增加基因表达,对转录调控的各阶段、mRNA剪接、DNA修复和复制均发挥作用。组蛋白甲基化依赖于组蛋白甲基转移酶(HMT)和组蛋白去甲基化酶(HDMs),根据甲基化位点和数目不同,可以抑制或激活转录。组蛋白甲基化催化酶在脑发育和脑疾病中具有重

要作用,其活性改变可以引起癫痫的智力受损综合征<sup>[37]</sup>。Kleefstra综合征表现为严重的精神迟滞、癫痫发作和行为异常,此类患者常存在*EHMT1*基因突变<sup>[38]</sup>。*EHMT1*蛋白是一种组蛋白甲基化转移酶,与学习和记忆有关。*EHMT1*基因突变阴性的Kleefstra综合征患者也可能存在其他编码表观遗传学调节因子的突变基因,如另一种组蛋白甲基转移酶——赖氨酸专属甲基转移酶2C(KMT2C)<sup>[39]</sup>。组蛋白赖氨酸脱甲基酶5C(KDM5C)是一种赖氨酸专属去甲基化酶,其在中枢神经系统的功能尚不确定,其突变可能与X连锁智力障碍相关<sup>[40]</sup>。无芒相关同源框(*ARX*)基因突变类型与早期婴儿型癫痫性脑病[亦称大田原综合征(OS)]及其他癫痫性脑病如West综合征、X连锁肌阵挛性癫痫等有关<sup>[41]</sup>。*ARX*蛋白亦是KDM5C酶的关键调节因子,对组蛋白甲基化有间接作用<sup>[42]</sup>。组蛋白甲基化转移酶核受体结合SET结构域蛋白1(NSD1)与各种过度发育表型有关,包括部分Beckwith-Wiedemann综合征和Weaver综合征以及大部分Sotos综合征<sup>[43]</sup>。Sotos综合征主要表现为巨头畸形、中枢神经系统肿瘤和神经系统异常,尤其是癫痫发作的风险增加。

4. 其他表观遗传学机制 除基因、组蛋白、ncRNA外, RNA自身亦存在修饰。作为翻译后修饰, RNA甲基化对表观遗传学机制发挥重要作用。5-mC协同N6-甲基腺嘌呤(m6A)共同参与包括mRNA和ncRNA在内的各种RNA甲基化<sup>[44]</sup>。晚近研究显示, RNA 5-mC和m6A甲基化影响各种生物学过程的调节,如RNA稳定性和mRNA翻译。异常RNA甲基化可引起肥胖<sup>[45]</sup>、阿尔茨海默病等<sup>[46]</sup>。RNA m6A去甲基化相关内源性酶——脂肪量与肥胖相关基因(*FTO*)在脑组织呈高表达,与神经系统发育密切相关<sup>[47]</sup>。*FTO*酶结构域的非同义突变可以导致脑发育畸形和神经功能障碍。m6A可以调节ncRNA,而某些ncRNA与癫痫相关,提示RNA异常修饰与癫痫存在功能联系。

## 二、多组学联合与癫痫

1. 甲基化与ncRNA 基因启动子区DNA甲基化对基因抑制至关重要。晚近研究显示, DNA甲基化不仅调节蛋白编码基因的表达,而且影响miRNA和lncRNA<sup>[48]</sup>。Miller-Delaney等<sup>[14]</sup>对颞叶癫痫患者的海马组织进行研究,通过分析RNA表达谱和启动子甲基化识别一组差异甲基化的miRNA和lncRNA,并提出ncRNA(如miRNA)可能对DNA甲

基化更加敏感;我们研究团队还采用生物信息学重注释颞叶癫痫患者和正常对照者外周血全基因组甲基化芯片数据并构建 miRNA 和 lncRNA 甲基化谱,筛选差异甲基化 miRNA 和 lncRNA,主要表现为甲基化水平升高<sup>[49]</sup>。进一步研究显示,差异甲基化 miRNA 和 lncRNA 参与神经营养通路等多条生物学通路,推测 miRNA 和 lncRNA 甲基化可能在颞叶癫痫发病机制和耐药机制中发挥重要作用<sup>[49]</sup>。尽管目前已经在 DNA 甲基化修饰与癫痫基因表达和临床表型之间建立联系,但大量基因间区散在分布的差异甲基化位点的意义为何?是否通过其他新的生物学通路参与癫痫的调控?近年来,在基因组蛋白编码基因间发现大量 ncRNA,且部分失调的 ncRNA 参与癫痫的发生与发展,因此推测 DNA 甲基化可能也参与 ncRNA 的调节,并且可能是癫痫发生与发展机制中更为上游的启动环节。

2. 单核苷酸多态性与 ncRNA 在癫痫的遗传筛选中,ncRNA 由于其作用微妙而常被忽视,研究重点主要集中于蛋白质编码基因外显子的突变筛选。晚近研究显示,疾病相关单核苷酸多态性(SNP)大部分位于非编码区域,且可能影响 miRNA 调节进而导致疾病发生<sup>[50-52]</sup>。Aronica 等<sup>[53]</sup>的前期研究显示,癫痫患者和动物模型脑组织 miRNA-146a 表达上调。他们深入比较 249 例癫痫患者与 249 例正常对照者 miRNA-146a rs57095329 位点的突变情况,发现该位点突变与难治性癫痫相关,且携带 A 等位基因的癫痫患者发作频率较低<sup>[54]</sup>。该项研究向标准遗传分析程序中的狭隘观点提出挑战,同时从新视角揭示单核苷酸多态性通过 ncRNA 影响癫痫易感性的分子病理学机制,可以更好地在遗传变异和转录后调控层面阐明癫痫的发病机制。

### 三、挑战与展望

随着各种高通量基因测序平台的发展与完善,不同层次的表现组学数据层出不穷。如何多维度地探寻和整合大数据背后蕴藏的生物学机制和临床转化面临巨大挑战。癫痫表观遗传学研究尚处于初级阶段,表观遗传学的组织特异性和时间特异性、表观遗传改变与癫痫发生与发展的关系等尚待进一步阐明。剖析癫痫表观遗传改变是一项艰巨复杂的工作,但意义重大。提高对表观遗传学在癫痫发生与发展中重要作用的认识,不仅能够加深对癫痫发生机制的理解,而且有助于进一步探寻癫痫或临床相关生物学标志物,也可以将表观遗传修饰作

为癫痫治疗的直接靶位,为癫痫药物研发开辟新的途径。

### 参 考 文 献

- [1] Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, Dai XY, Yang B, Wang TP, Yuan CL, Scott RA, Prilipko LL, de Boer HM, Sander JW. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study[J]. *Neurology*, 2003, 60:1544-1545.
- [2] Alhusaini S, Whelan CD, Sisodiya SM, Thompson PM. Quantitative magnetic resonance imaging traits as endophenotypes for genetic mapping in epilepsy [J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12:526-534.
- [3] Graff J, Tsai LH. Histone acetylation: molecular mnemonics on the chromatin[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14:97-111.
- [4] Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13:484-492.
- [5] Kobow K, El-Osta A, Blümcke I. The methylation hypothesis of pharmacoresistance in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2013, 54 Suppl 2: 41-47.
- [6] Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9:2395-2402.
- [7] Feng J, Zhou Y, Campbell SL, Le T, Li E, Sweatt JD, Silva AJ, Fan G. Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13:423-430.
- [8] Urdinguio RG, Sanchez - Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8:1056-1072.
- [9] Zhou Z, Hong EJ, Cohen S, Zhao WN, Ho HY, Schmidt L, Chen WG, Lin Y, Savner E, Griffith EC, Hu L, Steen JA, Weitz CJ, Greenberg ME. Brain - specific phosphorylation of MeCP2 regulates activity - dependent Bdnf transcription, dendritic growth, and spine maturation[J]. *Neuron*, 2006, 52:255-269.
- [10] Kobow K, Jeske I, Hildebrandt M, Hauke J, Hahnen E, Buslei R, Buchfelder M, Weigel D, Stefan H, Kasper B, Pauli E, Blümcke I. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68:356-364.
- [11] Zhu Q, Wang L, Zhang Y, Zhao FH, Luo J, Xiao Z, Chen GJ, Wang XF. Increased expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in human temporal lobe epilepsy [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 46:420-426.
- [12] Long HY, Feng L, Kang J, Luo ZH, Xiao WB, Long LL, Yan XX, Zhou L, Xiao B. Blood DNA methylation pattern is altered in mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43810.
- [13] Kobow K, Kaspi A, Harikrishnan KN, Kiese K, Ziemann M, Khurana I, Fritzsche I, Hauke J, Hahnen E, Coras R, Muhlechner A, El-Osta A, Blümcke I. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126:741-756.
- [14] Miller-Delaney SF, Bryan K, Das S, McKiernan RC, Bray IM, Reynolds JP, Gwinn R, Stallings RL, Henshall DC. Differential DNA methylation profiles of coding and non - coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 3):616-631.
- [15] He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5:522-531.
- [16] Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10:126-139.
- [17] Djuranovic S, Nahvi A, Green R. miRNA - mediated gene silencing by translational repression followed by mRNA deadenylation and decay[J]. *Science*, 2012, 336:237-240.

- [18] Sun AX, Crabtree GR, Yoo AS. MicroRNAs: regulators of neuronal fate[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25:215-221.
- [19] Alsharafi WA, Xiao B, Abuhamed MM, Luo Z. miRNAs: biological and clinical determinants in epilepsy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8:59.
- [20] Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P, McKiernan RC, Tanaka K, Mouri G, Sano T, O'Tuathaigh C, Waddington JL, Prenter S, Delanty N, Farrell MA, O'Brien DF, Conroy RM, Stallings RL, DeFelipe J, Henshall DC. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects[J]. *Nat Med*, 2012, 18:1087-1094.
- [21] Henshall DC. MicroRNAs in the pathophysiology and treatment of status epilepticus[J]. *Front Mol Neurosci*, 2013, 6:37.
- [22] Brennan GP, Henshall DC. microRNAs in the pathophysiology of epilepsy[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 667:47-52.
- [23] Wang J, Yu JT, Tan L, Tian Y, Ma J, Tan CC, Wang HF, Liu Y, Tan MS, Jiang T, Tan L. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:9522.
- [24] Wang J, Tan L, Tan L, Tian Y, Ma J, Tan CC, Wang HF, Liu Y, Tan MS, Jiang T, Yu JT. Circulating microRNAs are promising novel biomarkers for drug-resistant epilepsy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10201.
- [25] Cui P, Lin Q, Ding F, Xin C, Gong W, Zhang L, Geng J, Zhang B, Yu X, Yang J, Hu S, Yu J. A comparison between ribonucleic acid sequencing and polyA-selected RNA-sequencing[J]. *Genomics*, 2010, 96:259-265.
- [26] Roberts TC, Morris KV, Wood MJ. The role of long non-coding RNAs in neurodevelopment, brain function and neurological disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369:1652.
- [27] Bond AM, Vangompel MJ, Sametsky EA, Clark MF, Savage JC, Disterhoft JF, Kohtz JD. Balanced gene regulation by an embryonic brain ncRNA is critical for adult hippocampal GABA circuitry[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12:1020-1027.
- [28] Lipovich L, Dachet F, Cai J, Bagla S, Balan K, Jia H, Loeb JA. Activity-dependent human brain coding/noncoding gene regulatory networks[J]. *Genetics*, 2012, 192:1133-1148.
- [29] Ruthenburg AJ, Li H, Patel DJ, Allis CD. Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8:983-994.
- [30] Jagirdar R, Drexel M, Bukovac A, Tasan RO, Sperk G. Expression of class II HDACs in two mouse models of temporal lobe epilepsy[J]. *J Neurochem*, 2015.[Epub ahead of print]
- [31] Huang Y, Doherty JJ, Dingleline R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus[J]. *J Neurosci*, 2002, 22:8422-8428.
- [32] Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures[J]. *J Neurosci*, 2004, 24:5603-5610.
- [33] Crosio C, Heitz E, Allis CD, Borrelli E, Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling and neuronal response: multiple signaling pathways induce specific histone H3 modifications and early gene expression in hippocampal neurons[J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 24):4905-4914.
- [34] Sng JC, Taniura H, Yoneda Y. Histone modifications in kainate-induced status epilepticus[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23:1269-1282.
- [35] Huang Y, Zhao F, Wang L, Yin H, Zhou C, Wang X. Increased expression of histone deacetylases 2 in temporal lobe epilepsy: a study of epileptic patients and rat models[J]. *Synapse*, 2012, 66:151-159.
- [36] Park HG, Yu HS, Park S, Ahn YM, Kim YS, Kim SH. Repeated treatment with electroconvulsive seizures induces HDAC2 expression and down-regulation of NMDA receptor-related genes through histone deacetylation in the rat frontal cortex[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17:1487-1500.
- [37] Kobow K, Blümcke I. Epigenetic mechanisms in epilepsy[J]. *Pro Brain Res*, 2014, 213:279-316.
- [38] Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J, Oudakker AR, Nillesen WM, Magee A, Genevieve D, Cormier-Daire V, van Esch H, Fryns JP, Hamel BC, Sistermans EA, de Vries BB, van Bokhoven H. Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79:370-377.
- [39] Kleefstra T, Kramer JM, Neveling K, Willemsen MH, Koemans TS, Vissers LE, Wissink-Lindhout W, Fencikova M, van den Akker WM, Kasri NN, Nillesen WM, Prescott T, Clark RD, Devriendt K, van Rieuwijk J, de Brouwer AP, Gilissen C, Zhou H, Brunner HG, Veltman JA, Schenck A, van Bokhoven H. Disruption of an EHMT1-associated chromatin-modification module causes intellectual disability[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91:73-82.
- [40] Iwase S, Lan F, Bayliss P, de la Torre-Ubieta L, Huarte M, Qi HH, Whetstone JR, Bonni A, Roberts TM, Shi Y. The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases[J]. *Cell*, 2007, 128:1077-1088.
- [41] Shoubridge C, Fullston T, Gécz J. ARX spectrum disorders: making inroads into the molecular pathology[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31:889-900.
- [42] Poeta L, Fusco F, Drongitis D, Shoubridge C, Manganeli G, Filosa S, Paciolla M, Courtney M, Collombat P, Lioi MB, Geçez J, Ursini MV, Miano MG. A regulatory path associated with X-linked intellectual disability and epilepsy links KDM5C to the polyalanine expansions in ARX[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92:114-125.
- [43] Türkmen S, Gillessen-Kaesbach G, Meinecke P, Albrecht B, Neumann LM, Hesse V, Palanduz S, Balg S, Majewski F, Fuchs S, Zscheschang P, Greiwe M, Mennicke K, Kreuz FR, Dehmel HJ, Rodeck B, Kunze J, Tinschert S, Mundlos S, Horn D. Mutations in NSD1 are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes[J]. *Eur J Hum Genet*, 2003, 11:858-865.
- [44] Blanco S, Dietmann S, Flores JV, Hussain S, Kutter C, Humphreys P, Lukk M, Lombard P, Treps L, Popis M, Kellner S, Hölter SM, Garrett L, Wurst W, Becker L, Klopstock T, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hrabe DA, Karadottir RT, Helm M, Ule J, Gleeson JG, Odom DT, Frye M. Aberrant methylation of tRNAs links cellular stress to neuro-developmental disorders[J]. *EMBO J*, 2014, 33:2020-2039.
- [45] Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way[J]. *Trends Genet*, 2010, 26:266-274.
- [46] Reitz C, Tosto G, Mayeux R, Luchsinger JA; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Group, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Genetic variants in the Fat and Obesity Associated (FTO) gene and risk of Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7:E50354.
- [47] Rowles J, Wong M, Powers R, Olsen M. FTO, RNA epigenetics and epilepsy[J]. *Epigenetics*, 2012, 7:1094-1097.
- [48] Li Y, Zhang Y, Li S, Lu J, Chen J, Wang Y, Li Y, Xu J, Li X. Genome-wide DNA methylome analysis reveals epigenetically dysregulated non-coding RNAs in human breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8790.
- [49] Xiao W, Cao Y, Long H, Luo Z, Li S, Deng N, Wang J, Lu X,

- Wang T, Ning S, Wang L, Xiao B. Genome - wide DNA methylation patterns analysis of noncoding RNAs in temporal lobe epilepsy patients[J]. Mol Neurobiol, 2017, 55:793-803.
- [50] Alexander RP, Fang G, Rozowsky J, Snyder M, Gerstein MB. Annotating non - coding regions of the genome [J]. Nat Rev Genet, 2010, 11:559-571.
- [51] Seba R, Booth SA. Polymorphisms affecting miRNA regulation: a new level of genetic variation affecting disorders and diseases of the human CNS[J]. Future Neurol, 2013, 8:411-431.
- [52] Sethupathy P, Collins FS. MicroRNA target site polymorphisms and human disease[J]. Trends Genet, 2008, 24:489-497.
- [53] Aronica E, Fluiter K, Iyer A, Zurolo E, Vrejiling J, van Vliet EA, Baayen JC, Gorter JA. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy[J]. Eur J Neurosci, 2010, 31:1100-1107.
- [54] Cui L, Tao H, Wang Y, Liu Z, Xu Z, Zhou H, Cai Y, Yao L, Chen B, Liang W, Liu Y, Cheng W, Liu T, Ma G, Li Y, Zhao B, Li K. A functional polymorphism of the microRNA - 146a gene is associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy and seizures frequency[J]. Seizure, 2015, 27:60-65.

(收稿日期:2018-04-10)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- $\gamma$ -氨基丁酸  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA)
- $\alpha$ -氨基己二酸半醛脱氢酶  
 $\alpha$ -aminoadipate semialdehyde dehydrogenase( $\alpha$ -AASDH)
- $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体  
 $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor(AMPA)
- 奥卡西平 oxcarbazepine(OXC)
- 伴中央颞区棘波的良性儿童癫痫  
benign childhood epilepsy with central-temporal spikes (BECTS)
- 吡哆醇依赖性癫痫 pyridoxine-dependent epilepsy(PDE)
- 边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)
- 标准化均数差 standardized mean difference(SMD)
- 表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)
- 丙戊酸 valproic acid(VPA)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白  
mammalian target of rapamycin(mTOR)
- 不明病因 stroke of undetermined etiology(SUE)
- 部分性癫痫持续状态 partial status epilepticus(PSE)
- 长程视频脑电图  
long-term video electroencephalogram(LT-VEEG)
- 长链非编码 RNA long non-coding RNA(lncRNA)
- 长时程抑制 long-term depression(LTD)
- 长时程增强 long-term potentiation(LTP)
- 常染色体显性遗传 autosomal dominant(AD)
- 常染色体隐性遗传 autosomal recessive(AR)
- 重复经颅磁刺激  
repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
- 重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)
- 大动脉粥样硬化 large artery atherosclerosis(LAA)
- 大规模平行测序 massive parallel sequencing(MPS)
- 大田原综合征 Ohtahara's syndrome(OS)
- 代谢型谷氨酸受体  
metabotropic glutamate receptor(mGluR)
- 代谢综合征 metabolic syndrome(MS)
- 单纯部分性发作 simple partial seizure(PS)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 10-单羟基卡马西平 10-monohydroxy carbamazepine(MHD)
- 蛋白激酶 B protein kinase B(PKB)  
[丝氨酸/苏氨酸激酶 serine/threonine kinase(AKT)]
- 低剂量鱼油饮食 low-dose fish oil diet(LFOD)
- 低血糖指数饮食 low glycemic index diet(LGID)
- 癫痫持续状态 status epilepticus(SE)
- 电压门控性钙离子通道  
voltage-gated calcium channel(VGCC)
- 动脉血氧饱和度 arterial oxygen saturation(SaO<sub>2</sub>)
- 短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- Gesell 发展量表 Gesell Developmental Schedule(GDS)
- 非编码 RNA non-coding RNA(ncRNA)
- 3'非翻译区 3' untranslated region(3'UTR)
- 非惊厥性癫痫持续状态  
non-convulsive status epilepticus(NCSE)
- 肺淋巴管肌瘤病 lymphangiomyomatosis(LAM)
- 风疹病毒 rubella virus(RV)
- 复杂部分性发作 complex partial seizure(CPS)
- 副肿瘤边缘性脑炎 paraneoplastic limbic encephalitis(PLE)
- 改良阿特金斯饮食 modified Atkins diet(MAD)
- 高密度脂蛋白胆固醇  
high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)
- 高效液相色谱 high pressure liquid chromatography(HPLC)
- 弓形虫 toxoplasma(TOX)
- 孤独症谱系障碍 autism spectrum disorders(ASDs)
- 骨密度 bone mineral density(BMD)