

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2301054

论著·临床研究

## SYNGAP1 基因变异相关常染色体显性智力障碍 5 型 8 例并文献复习

王晓乐<sup>1</sup> 田亚男<sup>2</sup> 陈晨<sup>1</sup> 彭镜<sup>1,3</sup>

(1. 中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008; 2. 常德市第一人民医院儿科, 湖南常德 415003;  
3. 湖南省儿童脑发育障碍性疾病临床医学研究中心, 湖南长沙 410008)

**[摘要]** **目的** 总结 SYNGAP1 基因相关常染色体显性智力障碍 5 型患儿临床表型及遗传学特点。**方法** 回顾性分析中南大学湘雅医院儿科诊治的 8 例 SYNGAP1 基因相关智力障碍患儿的临床资料。**结果** 8 例患儿的平均起病年龄为 9 月龄, 均伴有中重度发育迟缓 (语言落后为著), 其中 7 例患儿伴癫痫发作。8 例患儿中 7 例为新发杂合变异 (3 例移码变异、2 例无义变异和 2 例错义变异), 1 例为 6p21.3 微缺失。目前已报道的中国 SYNGAP1 基因变异相关智力障碍患儿 (包括该研究) 有 48 例, 其中 40 例伴癫痫发作, 癫痫发作平均起病年龄为 31.4 月龄, 多为移码变异 (15/48, 31%) 和无义变异 (19/48, 40%)。治疗上, 有癫痫用药史记录的 33 例患儿中, 丙戊酸抗癫痫发作治疗对多数患儿有效 (85%, 28/33), 其中 48% (16/33) 患儿丙戊酸单药或联合用药治疗达到发作完全控制。**结论** SYNGAP1 基因相关常染色体显性智力障碍 5 型患儿起病年龄早, 多数患儿伴癫痫发作, 以移码变异和无义变异为主, 丙戊酸抗癫痫发作治疗对多数患儿有效。[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (5): 489-496]

**[关键词]** 智力障碍; SYNGAP1 基因; 发育迟缓; 癫痫; 儿童

### Autosomal dominant mental retardation type 5 caused by SYNGAP1 gene mutations: a report of 8 cases and literature review

WANG Xiao-Le, TIAN Ya-Nan, CHEN Chen, PENG Jing. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital of Central South University/Clinical Research Center for Children's Neurodevelopmental Disabilities of Hunan Province, Changsha 410008, China (Peng J, Email: pengjing627@126.com)

**Abstract: Objective** To summarize the clinical phenotype and genetic characteristics of children with autosomal dominant mental retardation type 5 caused by SYNGAP1 gene mutations. **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 8 children with autosomal dominant mental retardation type 5 caused by SYNGAP1 gene mutations who were diagnosed and treated in the Department of Pediatrics, Xiangya Hospital of Central South University. **Results** The mean age of onset was 9 months for the 8 children. All children had moderate-to-severe developmental delay (especially delayed language development), among whom 7 children also had seizures. Among these 8 children, 7 had novel heterozygous mutations (3 with frameshift mutations, 2 with nonsense mutations, and 2 with missense mutations) and 1 had 6p21.3 microdeletion. According to the literature review, there were 48 Chinese children with mental retardation caused by SYNGAP1 gene mutations (including the children in this study), among whom 40 had seizures, and the mean age of onset of seizures was 31.4 months. Frameshift mutations (15/48, 31%) and nonsense mutations (19/48, 40%) were relatively common in these children. In terms of treatment, among the 33 children with a history of epileptic medication, 28 (28/33, 85%) showed response to valproic acid antiepileptic treatment and 16 (16/33, 48%) achieved complete seizure control after valproic acid monotherapy or combined therapy. **Conclusions** Children with autosomal dominant mental retardation type 5 caused by SYNGAP1 gene mutations tend to have an early age of onset, and most of them are accompanied by seizures. These children mainly have frameshift and nonsense mutations. Valproic acid is effective for the

[收稿日期] 2023-01-18; [接受日期] 2023-03-29

[基金项目] 国家自然科学基金 (82071462)。

[作者简介] 王晓乐, 女, 博士研究生, 医师。

[通信作者] 彭镜, 女, 主任医师。Email: pengjing627@126.com。

treatment of seizures in most children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(5): 489-496]

**Key words:** Mental retardation; SYNGAP1 gene; Developmental retardation; Epilepsy; Child

越来越多智力障碍或全面发育迟缓合并癫痫的致病基因被发现，多种综合征被相继命名，相关基因编码蛋白包括离子通道蛋白（KCNQ2、SCN1A 基因等）、染色体重构和转录调节因子（CHD2、MECP2 基因等）、酶/酶调节剂（CDKL5、TBC1D24 基因等）、细胞黏附蛋白（PCDH19 基因等）、突触小泡转运通路蛋白（STXBPI、SYNGAP1 基因等）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通道调节蛋白（DEPDC5 基因等）、转运体/受体蛋白（SLC6A1 基因等）等<sup>[1]</sup>。其中突触相关蛋白 SYNGAP1 基因是 2009 年 Hamdan 等<sup>[2]</sup>报道的一个遗传性智力障碍致病基因，关联常染色体显性智力障碍 5 型（mental retardation type 5, MRD5），也称为 SYNGAP1 基因相关智力障碍，临床主要表现为智力障碍、发育迟缓（语言落后为著）、癫痫、孤独症样表现。为了提高对其基因型-表型的认识，本研究总结 8 例 SYNGAP1 基因相关智力障碍患儿临床表型及基因型，并结合国内外文献报道进一步分析总结。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 7 月—2022 年 8 月在中南大学湘雅医院小儿神经专科诊治的，经二代基因测序并 Sanger 测序验证的 8 例 MRD5 患儿的临床资料。本研究经中南大学湘雅医院伦理委员会批准（201605585），并获得患儿监护人知情同意。

### 1.2 资料收集

通过查阅病历记录、门诊复诊、电话随访收集患儿临床资料，包括：性别、起病年龄、发育情况、初次癫痫发作年龄、癫痫发作诱因、行为异常、既往史、家族史、体格检查等一般资料，脑电图、颅脑磁共振成像、遗传代谢筛查（血液遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机

酸分析）及基因检测等辅助检查，治疗经过及预后转归。

### 1.3 癫痫控制情况判断标准

本研究采用以下标准作为癫痫控制情况的判断标准<sup>[3]</sup>。完全控制：至少随访 6 个月内癫痫发作频率减少 100%；有效：癫痫发作频率减少 ≥50%；无效：癫痫发作频率减少 <50%；加重：癫痫发作频率增加 >25%。总有效=控制+有效。

### 1.4 文献复习

以“SYNGAP1”为检索词，检索万方数据知识服务平台、中国知网及 PubMed 数据库，检索时间为建库至 2022 年 12 月相关文献，并对相关文献中中国儿童病例报道临床资料及遗传学数据进行总结分析。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及临床表现

8 例 MRD5 患儿中，女性 5 例，男性 3 例。起病年龄范围 3~19 月龄，平均 9 月龄；确诊年龄范围 10~83 月龄，平均 44 月龄。8 例患儿均伴有发育落后（语言落后为著），早于癫痫发作。7 例患儿出现癫痫，首次癫痫发作年龄范围 18~82 月龄，平均 49 月龄，其中 3 例患儿癫痫发作前有诱因（1 例为闪光刺激和情绪激动，1 例进食和情绪激动，1 例为声音刺激），2 例患儿在癫痫发作频繁后出现运动发育倒退。5 例患儿伴孤独症样表现，孤独症行为评定量表（Autism Behavior Checklist）提示孤独症。见表 1。

8 例患儿均完善颅脑磁共振成像检查，7 例患儿未发现异常，1 例患儿（病例 7）有非特异性改变（双侧额颞部脑外间隙增宽）。所有患儿血液遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析检测均未见异常。见表 1。

表 1 8 例 SYNGAP1 基因变异相关智力障碍患儿的临床资料

项目	1	2	3	4	5	6	7	8
基因变异	c.3655delT (p.Y1219Mfs*16)	c.928G>A (p.E310K)	c.823delC (p.P275Pfs*72)	c.830dupA (p.K278Efs*6)	c.1554T>A (p.Y518*)	c.490C>T (p.R164*)	c.1814C>T (p.P605L)	6p21.3 缺失
性别	女	女	女	女	男	男	女	男
起病年龄(月)	4	18	8	6	8	3	6	19

表 1 (续)

项目	1	2	3	4	5	6	7	8
确诊年龄(月)	83	51	30	13	10	59	28	78
智力障碍	有	有	有	有	有	有	有	有
发育情况								
抬头(月)	4	3	3	3	3	6	3	3
独坐(月)	10	6	12	6	9	10	9	8
独走(月)	24	18	-	15	-	24	22	16
语言发育	落后	落后	落后	落后	落后	落后	落后	落后
发育倒退	无	无	有	无	无	无	有	无
癫痫发作								
首次癫痫发作年龄(月)	82	30	28	49	-	59	18	77
诱因	无	闪光刺激; 情绪激动	无	进食; 情绪激动	-	无	声音刺激	无
发作形式	眼睑肌阵挛伴失神; 失张力	肌阵挛; 失张力; 肌阵挛-失张力	肌阵挛; 失张力; 不典型失神	肌阵挛发作	-	眼睑肌阵挛伴失神	肌阵挛; 失张力; 肌阵挛-失张力; 不典型失神	局灶性发作
脑电图								
背景	慢	慢	慢	慢	-	慢	慢	正常
失对焦敏感	闭眼敏感	闭眼敏感	无	无	-	闭眼敏感	无	无
光敏感	未见	PCR	未见	未见	-	未见	未见	未见
发作间期	广泛性放电	广泛性放电	广泛性放电	广泛性放电	-	广泛性放电	广泛性放电	左侧后头部放电
孤独症样表现	有	有	有	无	有	无	无	有
颅脑磁共振成像	正常	正常	正常	正常	正常	正常	双侧额颞部脑外间隙增宽	正常
遗传代谢筛查	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
末次随访年龄(月)	100	71	95	69	15	80	46	106
抗癫痫发作药物	VPA	VPA、CZP	VPA	VPA	-	OXC、VPA	VPA、LEV	VPA
发作控制情况	完全控制, 8个月无发作	有效	有效, 减药、停药易发作	完全控制, 15个月无发作	-	完全控制, 14个月无发作	有效	完全控制, 11个月无发作

注: [PCR] 光惊厥反应; [VPA] 丙戊酸; [CZP] 氯硝西泮; [OXC] 奥卡西平; [LEV] 左乙拉西坦。-示未发生或无相关内容。

## 2.2 遗传学结果

8例患儿中, *SYNGAP1* 基因相关变异包括7例新发杂合变异和1例6p21.3缺失。变异类型为: 3例移码变异(2例缺失、1例重复), 2例无义变

异, 2例错义变异。其中 *SYNGAP1* 基因变异位于8号外显子3例, 5、10、11、17号外显子变异各1例。见表2。

表 2 中国 48 例 *SYNGAP1* 相关智力障碍患儿基因变异信息及临床资料

编号	染色体位置	核苷酸改变	氨基酸改变	外显子	变异类型	家系验证	致病性	ID/GDD	癫痫	ASD	治疗及效果	参考文献
1	chr6:33446647	c.3655delT	p.Y1219Mfs*16	17	移码变异	新发	P	有	有	有	VPA 完全控制	本研究
2	chr6:33437833	c.928G>A	p.E310K	8	错义变异	新发	LP	有	有	有	VPA/CZP 有效	本研究
3	chr6:33405505	c.823delC	p.P275Pfs*72	8	移码变异	新发	P	有	有	有	VPA 有效	本研究
4	chr6:33437733	c.830dupA	p.K278Efs*6	8	移码变异	新发	P	有	有	无	VPA 完全控制	本研究
5	chr6:33406574	c.1554T>A	p.Y518*	10	无义变异	新发	P	有	无	有	无	本研究

表 2 (续)

编号	染色体位置	核苷酸改变	氨基酸改变	外显子	变异类型	家系验证	致病性	ID/GDD	癫痫	ASD	治疗及效果	参考文献
6	chr6:33400564	c.490C>T	p.R164*	5	无义变异	新发	P	有	有	无	VPA/OXC 完全控制	本研究
7	chr6:33408643	c.1814C>T	p.P605L	11	错义变异	新发	LP	有	有	无	VPA/LEV 有效	本研究
8	chr6:31134436-33408742	无	无	无	6p21.3 缺失	新发	P	有	有	有	VPA 完全控制	本研究
9	chr6:33399975	c.333delA	p.K114Sfs*20	4	移码变异	新发	P	有	无	无	无	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
10	chr6:33403290	c.664-2A>G	无	6	剪切变异	新发	P	有	无	无	无	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
11	chr6:33408505	c.1677-1G>C	无	10	剪切变异	未验证	P	有	无	无	无	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
12	chr6:33405600-33405605	c.917_925del	p.V306_W308 del	8	密码子缺失	新发	LP	有	有	无	VPA 完全控制	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
13	chr6:33411093	c.2764C>T	p.R922*	15	无义变异	新发	P	有	有	有	VPA/LTG 完全控制	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
14	chr6:33405858	c.1176delG	p.G393Afs*9	8	移码变异	新发	P	有	有	无	VPA 完全控制	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
15	chr6:33409095	c.2059C>T	p.R687*	12	无义变异	新发	P	有	有	无	VPA 完全控制	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
16	chr6:33400501	c.427C>T	p.R143*	5	无义变异	新发	P	有	无	无	无	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
17	chr6:33410949	c.2620C>T	p.Q874*	15	无义变异	新发	P	有	无	无	无	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
18	chr6:33409095	c.2059C>T	p.R687*	12	无义变异	新发	P	有	有	无	VPA 有效	Wang 2022 <sup>[4]</sup>
19	chr6:33411390	c.3061C>T	p.Q1021*	15	无义变异	新发	P	有	有	未报道	未描述	Niu 2022 <sup>[5]</sup>
20	chr6:33409020	c.1984C>T	p.Q662*	12	无义变异	新发	P	有	有	未报道	未描述	Niu 2022 <sup>[5]</sup>
21	chr6:33406323	c.1514delA	p.Y505Sfs*22	9	移码变异	新发	P	有	有	未报道	未描述	Niu 2022 <sup>[5]</sup>
22	chr6:33399975	c.333delA	p.K114Sfs*20	4	移码变异	新发	P	有	有	无	VPA 有效	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
23	chr6:33399975	c.333delA	p.K114Sfs*20	4	移码变异	新发	P	有	有	无	VPA/TPM/LEV/ KD 有效	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
24	chr6:33405443	c.763-2A>G	无	7	剪切变异	新发	P	有	有	无	VPA/LEV 完全控制	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
25	chr6:33405651	c.969delG	p.R324Gfs*23	8	移码变异	新发	P	有	有	有	VPA 有效	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
26	chr6:33405712	c.1030G>A	p.G344S	8	错义变异	新发	LP	有	有	无	LEV 完全控制	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
27	chr6:33406048	c.1366C>T	p.Q456*	8	无义变异	新发	P	有	有	有	VPA/LEV/VNS 有效	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
28	chr6:33406313	c.1504G>C	p.G502R	9	错义变异	新发	LP	有	有	有	VPA/TPM/CZP 有效	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
29	chr6:33406323	c.1514delA	p.Y505Sfs*22	9	移码变异	新发	P	有	有	有	VPA 有效	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
30	chr6:33406571-33406572	c.1551_1552delGT	p.Y518*	10	无义变异	新发	P	有	有	无	未描述	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
31	chr6:33408666	c.1837G>T	p.E613*	11	无义变异	新发	P	有	有	无	VPA/LEV 完全控制	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
32	chr6:33408747	c.1913+5G>A	无	11	剪切变异	新发	LP	有	有	无	未用药	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
33	chr6:33410683-33410684	c.2354_2355ins CCTCC	p.T790Pfs*21	15	移码变异	新发	P	有	有	有	VPA/LEV 完全控制	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
34	chr6:33411093	c.2764C>T	p.R922*	15	无义变异	新发	P	有	有	无	未用药	田小娟 2021 <sup>[6]</sup>
35	chr6:33408564-33408567	c.1735_1738del CGAG	p.R579Afs*70	11	移码变异	新发	P	有	有	有	VPA/TPM/CLB 完全控制	Zhang 2021 <sup>[7]</sup>
36	chr6:33405606	c.924G>A	p.W308*	8	无义变异	新发	P	有	有	无	VPA/ZNS 完全控制	Zhang 2021 <sup>[7]</sup>

表 2 (续)

编号	染色体位置	核苷酸改变	氨基酸改变	外显子	变异类型	家系验证	致病性	ID/GDD	癫痫	ASD	治疗及效果	参考文献
37	chr6:33405849-33405850	c.1167_1168del	p.G391fs*27	8	移码变异	新发	P	有	有	有	VPA/LEV/NZP 完全控制	Zhang 2021 <sup>[7]</sup>
38	chr6:33409095	c.2059C>T	p.R687*	12	无义变异	新发	P	有	有	无	VPA/LEV/NZP 完全控制	Zhang 2021 <sup>[7]</sup>
39	chr6:33408576-33408584	c.1747_1755dup	p.D586fs	11	移码变异	新发	P	有	有	无	VPA/LEV/LCM/VNS 无效	Zhang 2021 <sup>[7]</sup>
40	chr6:33411093	c.2764C>T	p.R922*	15	无义变异	新发	P	有	有	无	VPA/LEV/CLB/LTG/KD 有效	Zhang 2021 <sup>[7]</sup>
41	chr6:33406550-33406552	c.1532-2_1532del	无	10	剪切变异	新发	P	有	有	无	VPA/LEV/PER 无效	Zhang 2021 <sup>[7]</sup>
42	chr6:33391288	c.102C>A	p.Y34*	2	无义变异	新发	P	有	有	无	VPA/LEV 完全控制	张会婷 2022 <sup>[8]</sup>
43	chr6:33403042	c.623delC	p.P208Qfs*15	6	移码变异	新发	P	有	有	有	LEV/TPM 完全控制	田杨 2020 <sup>[9]</sup>
44	chr6:33388109	c.67+1G>A	无	1	剪切变异	新发	P	有	有	无	VPA/LEV/NZP 有效	田杨 2020 <sup>[9]</sup>
45	chr6:33409400	c.2158G>A	p.D720N	13	错义变异	新发	LP	有	有	无	OXC 完全控制	田杨 2020 <sup>[9]</sup>
46	chr6:33408690	c.1861C>T	p.R621*	11	无义变异	新发	P	有	有	无	未描述	高在芬 2020 <sup>[10]</sup>
47	chr6:33406676	c.1656C>A	p.C552*	10	无义变异	新发	P	有	无	无	无	陆静 2019 <sup>[11]</sup>
48	chr6:33400584	c.509+1G>A	无	5	剪切变异	新发	P	有	无	有	无	Pei 2018 <sup>[12]</sup>

注:参考基因版本 Hg19, [P] 致病性变异, [LP] 疑似致病性变异。[ID] 智力障碍; [GDD] 全面发育迟缓; [ASD] 孤独症谱系障碍; [VPA] 丙戊酸; [CZP] 氯硝西洋; [OXC] 奥卡西平; [LEV] 左乙拉西坦; [TPM] 托吡酯; [NZP] 硝西洋; [LCM] 拉考沙胺; [CLB] 氯巴占; [LTG] 拉莫三嗪; [PER] 吡仑帕奈; [KD] 生酮饮食。

### 2.3 视频脑电图检查

7 例伴癫痫发作的 MRD5 患儿可追溯到脑电图资料, 6 例患儿脑电背景枕区节律慢于同龄标准, 发作间期表现为广泛性棘慢波、多棘慢波发放; 1 例患儿脑电背景节律正常, 发作间期表现为左侧后头部为主放电。3 例患儿监测到失对焦敏感, 表现为闭眼痫性放电增加。1 例患儿伴光敏感反应, 监测到闪光刺激诱发光惊厥反应。见表 1。

### 2.4 治疗及随访

截至 2022 年 12 月, 随访时间范围 5~65 个月, 平均 29 个月, 无失访患儿。7 例伴癫痫发作的患儿中, 3 例患儿丙戊酸单药治疗发作完全控制, 1 例丙戊酸联合奥卡西平治疗发作完全控制, 3 例丙戊酸单药或联合治疗有效。见表 1。至末次随访时, 2 例患儿无语言 (1 岁 3 个月、3 岁 10 个月), 5 例患儿仅能讲叠词或 2~4 个字, 1 例患儿可讲简单句子。8 例患儿中, 6 例独走稳, 1 例步态欠稳和 1 例扶站。

### 2.5 文献复习

已报道的中国 MRD5 患儿有 48 例 (包括本研究)<sup>[4-12]</sup>。通过对 48 例中国 MRD5 患儿临床表现及基因型总结发现, 患儿均伴有不同程度的智力障

碍、发育落后。其中 40 例 (83%) 伴癫痫发作, 癫痫首次发作平均年龄 31.4 月龄, 范围 4~82 月龄。8 例不伴癫痫发作患儿报道时年龄为 14~89 月龄。15 例 (31%) 患儿有明确的孤独症样表现报道。40 例伴癫痫发作患儿中, 38 例有脑电图资料记录, 其中 20 例 (53%) 患儿伴脑电图背景节律减慢, 发作间期放电表现为广泛性棘慢波、多棘慢波发放, 由于多数患儿闪光刺激试验不合作, 包括本研究仅有 4 例患儿报道了明确的光敏感反应。颅脑影像学检查方面, 40 例 (83%) 患儿未见异常, 8 例 (17%) 表现为非特异性改变。7 例 (15%) 患儿有明确的痛阈增高表现。进食/咀嚼为 MRD5 患儿癫痫发作常见诱因, 40 例伴癫痫发作的患儿中, 9 例 (22%) 患儿有明确的进食诱发癫痫发作, 7 例 (18%) 患儿情绪激动、哭闹等可诱发癫痫发作。33 例有抗癫痫发作药物治疗记录的患儿中, 丙戊酸对多数患儿有效 (28 例, 85%), 其中 16 例丙戊酸单药或联合用药治疗达到发作完全控制, 12 例丙戊酸单药或联合用药治疗有效。

48 例患儿除 1 例无法完善父母验证, 余均为新发变异, 变异类型包括 19 例 (40%) 无义变异, 15 例 (31%) 移码变异, 7 例 (15%) 剪切变异,

5 例 (10%) 错义变异, 1 例 (2%) 密码子缺失及 1 例 (2%) 6p21.3 缺失。其中变异位点 c.333delA、c.2764C>T、c.2059C>T 分别有 3 例重复, c.1514 delA 有 2 例重复。具体遗传学信息见表 2。

### 3 讨论

*SYNGAP1* 基因编码突触 RasGTP 酶激活蛋白 (synaptic Ras GTPase activating protein, SynGAP), 主要定位在新皮质锥体神经元的树突棘, 参与 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 依赖的 Ras 信号通路, 上游受 NMDAR 等调控, 下游抑制 Ras 和 Rap 等小 G 蛋白活性, 同时抑制 Ras 细胞外信号相关激酶活性, 调节细胞周期及基因的转录表达, 抑制  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 向兴奋性突触后膜运输, 对于神经发育及谷氨酸能神经传递通路十分重要<sup>[13-15]</sup>。*SYNGAP1* 基因变异或缺失将激活 Ras-ERK 信号通路, 并过早增加 AMPAR 插入突触后膜, 导致膜兴奋性相对增强。

*SYNGAP1* 基因变异表现为单倍剂量不足所致 MRD5 是智力障碍患儿常见的遗传学病因之一, 占散发性智力障碍患儿遗传学病因的 2%~8%。目前已报道的 *SYNGAP1* 基因变异相关 MRD5 患儿均有中-重度智力障碍或发育迟缓, 语言发育迟缓显著, 约半数患儿有孤独症样表现。超过 80% 的患儿有癫痫发作, 发育迟缓通常在癫痫发作前出现<sup>[16-18]</sup>。MRD5 患儿癫痫起病年龄从婴儿期到儿童期均有, 随着随访时间的延长, 癫痫发作实际占比应该高于目前报道数据。近年来研究报道提示 MRD5 患儿有相对特征性的脑电图改变, 包括背景节律减慢、失对焦敏感、光敏感等。一项包含 57 例 MRD5 患儿的研究中, 56 例患儿伴癫痫发作, 其中 50% 患儿伴脑电图背景节律减慢<sup>[19]</sup>。Lo Barco 等<sup>[20]</sup>的研究发现闭眼敏感和合眼敏感是 MRD5 患儿癫痫发作的主要触发因素。Mignot 等<sup>[16]</sup>关于 17 例 MRD5 患儿的研究中有 5 例患儿伴光敏感。回顾中国 MRD5 患儿脑电图数据, 53% 伴癫痫发作的患儿存在脑电图背景节律减慢, 但由于患儿配合程度、脑电图检查水平差异等, 多数患儿无失对焦敏感等报道。因此, *SYNGAP1* 基因变异的患儿在视频脑电图检查时应该完善并关注闪光刺激、睁闭眼、失对焦等相关诱发试验。

反射性癫痫发作是 *SYNGAP1* 基因变异相关脑患儿的另一特点。进食诱发癫痫发作在所有癫痫发作中发生率为 1:1 000~1:2 000<sup>[21]</sup>, 既往也有 Rett 综合征相关基因 (*MECP2*、*CDKL5* 和 *FOXG1* 等) 变异患儿进食诱发癫痫发作的报道<sup>[22]</sup>。von Stülpnagel 等<sup>[23]</sup>报道了 15 例 MRD5 伴进食或咀嚼诱发癫痫发作患儿。Vlaskamp 等<sup>[19]</sup>研究显示, 56 例 MRD5 相关癫痫患儿, 25% 存在进食诱发癫痫发作。而一项 MRD5 患儿的日常生活问卷调查结果显示, 13 例患儿中, 7 例 (54%) 患儿存在进食诱发癫痫发作<sup>[24]</sup>。中国 48 例 MRD5 患儿中, 40 例伴癫痫发作, 其中 9 例有明确的进食诱发癫痫发作, 7 例情绪激动、哭闹等可诱发癫痫发作。

*SYNGAP1* 基因变异以移码变异、无义变异为主, 还包括剪切变异、错义变异、微缺失等, 研究显示 *SYNGAP1* 基因变异为功能缺失型变异, 导致蛋白表达或功能降低<sup>[25-26]</sup>。不同变异类型患儿临床表型等无明显特异性。6p21.3 缺失在 *SYNGAP1* 基因相关 MRD5 患儿中相对较少, 既往文献报道的 6p21.3 缺失相关智力障碍患儿癫痫发作形式多为肌阵挛、失张力或失神发作, 丙戊酸可控制癫痫发作<sup>[27-28]</sup>。本研究中病例 8 为 6p21.3 缺失, 发作形式表现为局灶性发作, 脑电图发作间期表现为左侧后头部为主的局灶性放电, 与既往报道 6p21.3 微缺失相关癫痫患儿<sup>[27-28]</sup>有差异。

治疗上, 针对 MRD5 患儿显著的智力障碍、语言落后等, 目前主要以康复训练为主。对伴癫痫发作的患儿, 丙戊酸抗癫痫发作治疗对多数患儿有效, 约半数患儿可达到完全控制<sup>[29]</sup>, 丙戊酸治疗有效的患儿基因变异类型无明显特异性。对 *SYNGAP1* 基因变异相关耐药性癫痫患儿, 研究显示大麻二酚可使患儿受益, 发作频率减少 80%~95%<sup>[30]</sup>。基础研究显示, 在具有自发性癫痫发作的 *Syngap1*<sup>-/-</sup>小鼠中, 给予低剂量 AMPAR 拮抗剂吡仑帕奈可显著减少癫痫发作<sup>[31]</sup>。目前尚无 *SYNGAP1* 基因变异相关基因治疗的研究报道, 相信随着研究的深入, 基因治疗也将是 *SYNGAP1* 基因变异相关 MRD5 患儿未来的治疗方向。

综上所述, *SYNGAP1* 基因变异相关 MRD5 患儿起病年龄早, 所有患儿均伴不同程度的智力障碍、发育落后, 语言落后显著。绝大多数患儿伴癫痫发作, 发作形式多样, 主要有眼睑肌阵挛伴失神、肌阵挛、失张力、肌阵挛-失张力、不典型失神发作等, 患儿有相对特征性的脑电图改变,

包括背景节律减慢、闭眼敏感、光敏感，发作间期广泛性放电。反射性癫痫较常见，多为进食/咀嚼、情绪激动等诱发。丙戊酸抗癫痫发作治疗对多数患儿有效。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] Ellis CA, Petrovski S, Berkovic SF. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 93-100. PMID: 31494011. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30269-8.
- [2] Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, et al. Mutations in *SYNGAPI* in autosomal nonsyndromic mental retardation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6): 599-605. PMID: 19196676. PMCID: PMC2925262. DOI: 10.1056/NEJMoa0805392.
- [3] Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome—comparison with various standard antiepileptic drug regimen[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 109: 81-89. PMID: 25524846. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.10.014.
- [4] Wang Y, Lv Y, Li Z, et al. Phenotype and genotype analyses of Chinese patients with autosomal dominant mental retardation type 5 caused by *SYNGAPI* gene mutations[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 957915. PMID: 36583017. PMCID: PMC9792850. DOI: 10.3389/fgene.2022.957915.
- [5] Niu Y, Gong P, Jiao X, et al. Genetic and phenotypic spectrum of Chinese patients with epilepsy and photosensitivity[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 907228. PMID: 36034301. PMCID: PMC9416002. DOI: 10.3389/fneur.2022.907228.
- [6] 田小娟, 方方, 丁昌红, 等. *SYNGAPI* 基因相关儿童癫痫临床特点和基因分析[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(12): 1059-1064. PMID: 34856666. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210430-00369.
- [7] Zhang H, Yang L, Duan J, et al. Phenotypes in children with *SYNGAPI* encephalopathy in China[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 761473. PMID: 34924933. PMCID: PMC8678593. DOI: 10.3389/fnins.2021.761473.
- [8] 张会婷. *SYNGAPI* 脑病相关临床特点及遗传学特征[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [9] 田杨, 彭炳蔚, 栗金亮, 等. *SYNGAPI* 基因变异致癫痫伴认知发育障碍 3 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(8): 571-574. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.08.003.
- [10] 高在芬, 律玉强, 张开慧, 等. 一例 *SYNGAPI* 基因变异所致精神发育迟滞 5 型[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(6): 661-664. PMID: 32472547. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.06.016.
- [11] 陆静, 张仪, 韩聪, 等. 一例智力障碍患儿的 *SYNGAPI* 基因新突变[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(7): 716-719. PMID: 31302919. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.07.015.
- [12] Pei Y, Li W, Du L, et al. Novel mutation of *SYNGAPI* associated with autosomal dominant mental retardation 5 in a Chinese patient[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2018, 37(6): 400-403. PMID: 30572772. DOI: 10.1080/15513815.2018.1497113.
- [13] Gamache TR, Araki Y, Hugarir RL. Twenty years of SynGAP research: from synapses to cognition[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(8): 1596-1605. PMID: 32075947. PMCID: PMC7046327. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0420-19.2020.
- [14] Araki Y, Zeng M, Zhang M, et al. Rapid dispersion of SynGAP from synaptic spines triggers AMPA receptor insertion and spine enlargement during LTP[J]. *Neuron*, 2015, 85(1): 173-189. PMID: 25569349. PMCID: PMC4428669. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.023.
- [15] Llamasas N, Arora V, Vij R, et al. *SYNGAPI* controls the maturation of dendrites, synaptic function, and network activity in developing human neurons[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(41): 7980-7994. PMID: 32887745. PMCID: PMC7548701. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1367-20.2020.
- [16] Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of *SYNGAPI*-associated intellectual disability and epilepsy[J]. *J Med Genet*, 2016, 53(8): 511-522. PMID: 26989088. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103451.
- [17] Berryer MH, Hamdan FF, Klitten LL, et al. Mutations in *SYNGAPI* cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency[J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(2): 385-394. PMID: 23161826. DOI: 10.1002/humu.22248.
- [18] Jr Holder JL, Hamdan FF, Michaud JL. *SYNGAPI*-Related Intellectual Disability[M]//Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. *GeneReviews*<sup>®</sup>[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023.
- [19] Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, et al. *SYNGAPI* encephalopathy: a distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Neurology*, 2019, 92(2): e96-e107. PMID: 30541864. PMCID: PMC6340340. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006729.
- [20] Lo Barco T, Kaminska A, Solazzi R, et al. *SYNGAPI*-DEE: a visual sensitive epilepsy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(4): 841-850. PMID: 33639450. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.01.014.
- [21] Cirignotta F, Marcacci G, Lugaresi E. Epileptic seizures precipitated by eating[J]. *Epilepsia*, 1977, 18(4): 445-449. PMID: 412665. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1977.tb04990.x.
- [22] Roche Martínez A, Alonso Colmenero MI, Gomes Pereira A, et al. Reflex seizures in Rett syndrome[J]. *Epileptic Disord*, 2011, 13(4): 389-393. PMID: 22258043. DOI: 10.1684/epd.2011.0475.
- [23] von Stülpnagel C, Hartlieb T, Borggräfe I, et al. Chewing induced reflex seizures ("eating epilepsy") and eye closure sensitivity as a common feature in pediatric patients with *SYNGAPI* mutations: review of literature and report of 8 cases[J]. *Seizure*, 2019, 65: 131-137. PMID: 30685520. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.12.020.

- [24] Lo Barco T, De Gaetano L, Santangelo E, et al. *SYNGAPI*-related developmental and epileptic encephalopathy: the impact on daily life[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 127: 108500. PMID: 34954508. DOI: [10.1016/j.yebeh.2021.108500](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108500).
- [25] Agarwal M, Johnston MV, Stafstrom CE. *SYNGAPI* mutations: clinical, genetic, and pathophysiological features[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2019, 78: 65-76. PMID: 31454529. DOI: [10.1016/j.ijdevneu.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.08.003).
- [26] Parker MJ, Fryer AE, Shears DJ, et al. *De novo*, heterozygous, loss-of-function mutations in *SYNGAPI* cause a syndromic form of intellectual disability[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(10): 2231-2237. PMID: 26079862. PMCID: PMC4744742. DOI: [10.1002/ajmg.a.37189](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37189).
- [27] Writzl K, Knecht AC. 6p21.3 microdeletion involving the *SYNGAPI* gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(7): 1682-1685. PMID: 23687080. DOI: [10.1002/ajmg.a.35930](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35930).
- [28] Zollino M, Gurrieri F, Orteschi D, et al. Integrated analysis of clinical signs and literature data for the diagnosis and therapy of a previously undescribed 6p21.3 deletion syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(2): 239-242. PMID: 21119708. PMCID: PMC3025798. DOI: [10.1038/ejhg.2010.172](https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.172).
- [29] von Stülpnagel C, Funke C, Haberl C, et al. *SYNGAPI* mutation in focal and generalized epilepsy: a literature overview and a case report with special aspects of the EEG[J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(4): 287-291. PMID: 26110312. DOI: [10.1055/s-0035-1554098](https://doi.org/10.1055/s-0035-1554098).
- [30] Kuchenbuch M, D'Onofrio G, Chemaly N, et al. Add-on cannabidiol significantly decreases seizures in 3 patients with *SYNGAPI* developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Epilepsia Open*, 2020, 5(3): 496-500. PMID: 32913957. PMCID: PMC7469777. DOI: [10.1002/epi4.12411](https://doi.org/10.1002/epi4.12411).
- [31] Sullivan BJ, Ammanuel S, Kipnis PA, et al. Low-dose perampanel rescues cortical gamma dysregulation associated with parvalbumin interneuron GluA2 upregulation in epileptic *Syngap1*<sup>+/-</sup> mice[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(9): 829-842. PMID: 32107006. PMCID: PMC7166168. DOI: [10.1016/j.biopsych.2019.12.025](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.025).

(本文编辑: 王颖)