

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2501109

论著 · 临床研究

3 例 *SETD1B* 基因相关癫痫伴智力障碍患儿 临床特点并文献复习

李盈^{1,2} 潘邹^{1,2} 郑卓^{1,2} 朱飒英^{1,2} 龚强³ 尹飞^{1,2} 彭镜^{1,2} 陈晨^{1,2}

(1. 中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008; 2. 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; 3. 江苏先声诊断有限公司/南京先声医学检验科学有限公司/神经内科与肿瘤药物研发国家重点实验室, 江苏南京 210000)

[摘要] **目的** 总结 *SETD1B* 基因变异所致癫痫伴智力障碍患儿的临床及遗传学特点。**方法** 回顾性分析在中南大学湘雅医院儿童神经专科诊治的 3 例 *SETD1B* 基因变异患儿的临床资料, 并复习国内外相关文献, 总结该病的临床特点。**结果** 3 例患儿均婴幼儿期起病, 表现为轻度智力障碍及肌阵挛发作, 2 例有眼睑肌阵挛发作。经 3 种及以上抗癫痫发作药物治疗后, 2 例癫痫控制或部分控制, 1 例为难治性癫痫。3 例患儿分别检出 *SETD1B* 基因杂合变异 (缺失、移码、错义各 1 例)。现已报道 *SETD1B* 基因变异患者 54 例, 共携带 56 个变异, 以错义变异多见 (64%, 36/56), 主要表现为不同程度的发育落后 (96%, 52/54) 及癫痫发作 (81%, 44/54), 并且在 44 例癫痫发作的患者中常见失神发作 (34%, 15/44) 及肌阵挛 (20%, 9/44), 眼睑肌阵挛发作共报道 6 例, 约五分之一的患者癫痫发作难控制。**结论** *SETD1B* 基因变异所致主要表型为智力障碍及癫痫发作, 癫痫发作有一定特点, 眼睑肌阵挛发作不罕见。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 574-579]

[关键词] 癫痫; 眼睑肌阵挛发作; 全面发育落后; 智力障碍; *SETD1B*; 儿童

Clinical characteristics of epilepsy with intellectual disability associated with *SETD1B* gene in three pediatric cases and a literature review

LI Ying, PAN Zou, ZHENG Zhuo, ZHU Sa-Ying, GONG Qiang, YIN Fei, PENG Jing, CHEN Chen. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China (Chen C, Email: 985882728@qq.com)

Abstract: Objective To summarize the clinical and genetic characteristics of epilepsy with intellectual disability caused by *SETD1B* gene variants in children. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of three children with *SETD1B* gene variants diagnosed and treated at the Department of Pediatric Neurology of Xiangya Hospital of Central South University. Relevant literature was reviewed to summarize the clinical characteristics of this condition. **Results** All three children presented with symptoms during infancy or early childhood, including mild intellectual disability and myoclonic seizures, with two cases exhibiting eyelid myoclonia. After treatment with three or more antiepileptic drugs, two cases achieved seizure control or partial control, while one case remained refractory. Each of the three children was found to have a heterozygous variant in the *SETD1B* gene (one deletion, one frameshift, and one missense variant). To date, 54 cases with *SETD1B* gene variants have been reported, involving a total of 56 variants, predominantly missense variants (64%, 36/56). The main clinical manifestations included varying degrees of developmental delay (96%, 52/54) and seizures (81%, 44/54). Among the 44 patients with seizures, myoclonic (20%, 9/44) and absence seizures (34%, 15/44) were common, with eyelid myoclonia reported in six cases. Approximately one-fifth of these patients had poorly controlled seizures. **Conclusions** The primary phenotypes associated with *SETD1B* gene variants are intellectual disability and seizures, and seizures exhibit distinct characteristics. Eyelid myoclonia is not uncommon.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 574-579]

[收稿日期] 2025-01-26; [接受日期] 2025-04-14

[基金项目] 中国抗癫痫协会“新锐酮学”研究项目基金 (CX-A-2021-17)。

[作者简介] 李盈, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 陈晨, 女, 副主任医师。Email: 985882728@qq.com。

Key words: Epilepsy; Eyelid myoclonia; Global developmental delay; Intellectual disability; *SETD1B*; Child

近年来, 癫痫相关遗传病因不断被挖掘, 新的致病变异及相关基因功能的揭示促进我们对癫痫的进一步理解。单个基因变异可导致多种表型, 同一癫痫综合征可由多种基因变异导致, 总结发现某些表型可能提示特定病因^[1]。2023年, Coppola等^[2]发现数个眼睑肌阵挛癫痫相关致病基因, 包括 *CHD2*、*SYNGAP1*、*RORB* 及 *SETD1B* 等, 其中编码染色体解螺旋酶 DNA 结合蛋白 2 的 *CHD2* 及编码突触三磷酸鸟苷酶激活蛋白 1 的 *SYNGAP1* 变异相关病例报道相对较多, *SETD1B* 基因变异病例报道罕见。*SETD1B* 基因编码组蛋白 H3 赖氨酸 4 (histone H3 lysine 4, H3K4) 甲基转移酶, 参与染色质结构和基因表达的表观遗传控制^[3]。*SETD1B* 基因变异可导致常染色体显性遗传性神经发育障碍, 其特征是不同程度的智力障碍 (intellectual disability, ID)、语言发育迟缓及癫痫发作, 部分患者伴有孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD)、面部畸形和皮肤色素改变^[4-5], 但已报道病例较少, 总体认识不足。本研究对中南大学湘雅医院儿童神经专科收治的 3 例 *SETD1B* 基因变异所致癫痫伴智力障碍患儿进行回顾性分析, 并结合国内外文献总结 *SETD1B* 基因变异患者的临床特点, 重点聚焦于癫痫发作分析, 以期提高临床医师对该病的认识, 促进针对性诊疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2020 年 1 月—2024 年 12 月在中南大学湘雅医院儿童神经专科就诊的 3 例 *SETD1B* 基因变异患儿的临床资料。本研究已获得中南大学湘雅医院伦理委员会批准 (202310892), 并获得患儿监护人知情同意。

1.2 资料收集

通过检索门诊及住院病历系统、电话随访收集患儿的临床资料, 包括: 一般资料、家族史、临床表现、实验室检查、视频脑电图 (video

electroencephalogram, VEEG)、影像学、基因报告以及治疗随访情况。

1.3 文献复习

以“癫痫”“眼睑肌阵挛发作”“*SETD1B*”“epilepsy”“eyelid myoclonia”为关键词, 检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed 数据库、在线人类孟德尔遗传数据库 (<https://omim.org>), 检索时间为建库至 2024 年 12 月, 共检索到中文文献 2 篇, 英文文献 21 篇, 并对相关文献进行总结分析。

2 结果

2.1 一般资料及临床表现

3 例患儿中, 男 1 例, 女 2 例; 2 例婴儿期起病, 1 例学龄前期起病; 所有患儿均无癫痫家族史。3 例患儿均存在癫痫发作, 表现为眨眼 (3/3)、四肢抖动 (2/3)、身体后仰 (3/3) 及发作性凝视 (1/3), VEEG 分别记录到眼睑肌阵挛发作和/或肌阵挛发作。病例 1 使用 3 种抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs): 氯硝西洋 (clonazepam, CZP)、丙戊酸钠 (sodium valproate, VPA)、吡仑帕奈 (perampanel, PER) 治疗后未见明显癫痫发作; 2 例女性患儿中, 病例 2 使用 CZP、托吡酯 (topiramate, TPM)、拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG)、VPA、氯巴占 (clobazam, CLB)、左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 治疗, 仍有明显发作; 病例 3 使用 LEV、VPA、CZP、PER 治疗, 发作好转, 随访时仅有手抖。2 例女性患儿在婴儿早期出现运动发育落后, 分别在生后 6 月龄及 5 月龄时方能抬头, 而病例 1 男性患儿起病前发育落后不明显, 但有多动、注意力不集中表现; 随访 3 例患儿均存在智力障碍、学习能力差, 但无 ASD 表现。1 例患儿可见皮肤咖啡斑, 1 例有色素脱失斑, 均无面部发育畸形。3 例患儿发育量表检测均提示轻度发育落后, 头颅磁共振成像检查均正常。详见表 1。

表 1 3 例患儿的基因检测结果及临床表型

项目	病例 1	病例 2	病例 3
起病年龄	3 岁 8 个月	6 个月	5 个月
性别	男	女	女
变异基因	<i>SETD1B</i>	<i>SETD1B</i>	<i>SETD1B</i>
核苷酸变化	c.5184_5185del	c.5502C>G	c.4393dup
外显子	13	14	12
氨基酸变化	p.Ala1730*	p.Ser1834Arg	p.L1465Pfs*59
变异来源	新发	未知	新发
合子状态	杂合	杂合	杂合
变异类型	缺失变异	错义变异	移码变异
ACMG 评级	致病	临床意义未明	致病
癫痫发作类型	眼睑肌阵挛发作、肌阵挛持续状态	眼睑肌阵挛发作、肌阵挛持续状态	肌阵挛发作
癫痫发作频率	7~8 次/d 至持续状态	5~6 次/d 至持续状态	30 余次/d
ASMs	VPA、PER、曾用 CZP	VPA、CLB、LEV、曾用 CZP、TPM、LTG	VPA、CZP、PER、曾用 LEV
药物治疗反应	无发作	仍有发作，1~2 次/d	好转，仍有手抖
神经发育及行为	起病前不明显，起病后轻度发育落后	轻度发育落后	轻度发育落后
皮肤	右肩、右脚咖啡斑	无异常	左侧臀部色素脱失斑
脑电图	枕区节律正常；广泛性棘慢波、多棘慢波； 合眼、失对焦敏感；光敏感（IPS 诱发 PPR 及 PCR）	枕区节律正常；广泛性棘慢波、多 棘慢波；光敏感（IPS 诱发 PCR）	枕区节律正常；广泛性棘 慢波、多棘慢波，IPS 放电 增多

注：[ACMG] 美国医学遗传学与基因组学会；[ASMs] 抗癫痫发作药物；[VPA] 丙戊酸钠；[PER] 吡仑帕奈；[CZP] 氯硝西洋；[CLB] 氯巴占；[LEV] 左乙拉西坦；[TPM] 托吡酯；[LTG] 拉莫三嗪；[ID] 智力障碍；[ASD] 孤独症谱系障碍；[IPS] 间歇性闪光刺激；[PPR] 光阵发性反应；[PCR] 光惊厥反应。

2.2 基因检测结果

3 例患儿均完成全外显子组测序并检测到 *SETD1B* 基因 (NM_001353345.2) 杂合变异，分别为 c.5184_5185del (p.Ala1730*)、c.5502C>G (p.Ser1834Arg) 及 c.4393dup (p.L1465Pfs*59) (表 1)。依据美国医学遗传学与基因组学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 变异分类指南^[6]对变异进行致病性评级：变异 c.5184_5185del 为新发缺失变异 (图 1)，位于 *SETD1B* 基因第 13 号外显子，预测导致无义介导的 mRNA 降解，在 gnomAD 人群数据库中未见收录，

依据 ACMG 评级为致病变异 (PVS1+PS2+PM2)。c.4393dup 为新发移码变异，位于 *SETD1B* 基因第 12 号外显子，预测导致无义介导的 mRNA 降解，在 gnomAD 人群数据库中未见收录，依据 ACMG 评级为致病变异 (PVS1+PS2+PM2)。变异 c.5502C>G 为错义变异，位于 SET 功能域，该区域无良性变异报道 (该功能域 ClinVar 收录了 7 个致病变异、8 个意义不明变异)，gnomAD 人群数据库未见收录，REVEL 预测评分为 0.858，CADD 预测致病性评分为 23.2，依据 ACMG 评级为致病意义未明变异 (PM1+PM2+PP3)。

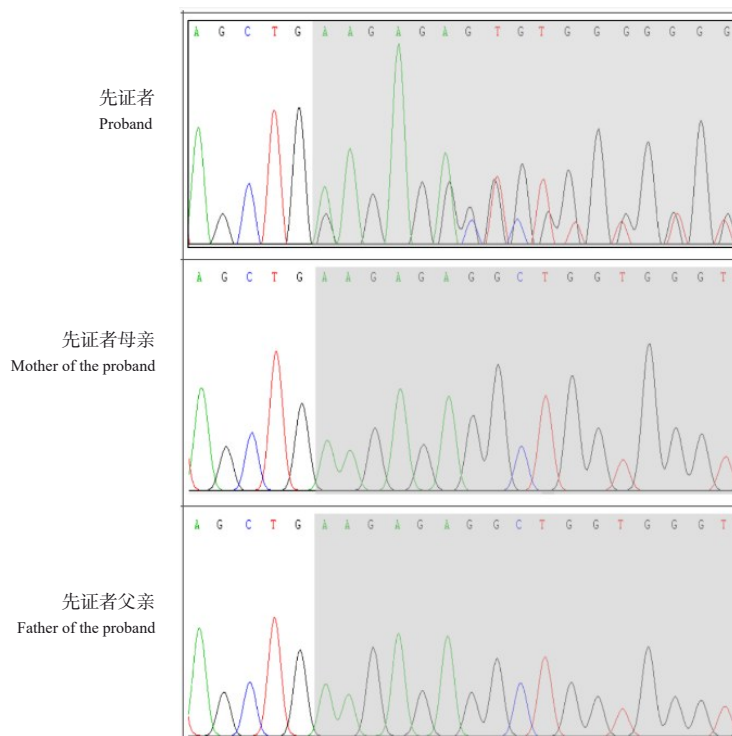


图1 病例1患儿及其家系成员基因测序结果 先证者携带 *SETD1B* 基因 c.5184_5185del 新生杂合变异，患儿父母均为野生型，灰色框内为缺失所致移码区域。

2.3 文献复习

国内外已报道 *SETD1B* 基因变异患者 54 例，包含本研究中的病例 [3, 5, 7-16]，其中男 34 例，女 19 例，1 例性别不详。54 例患者共携带 56 个 *SETD1B* 基因变异，47 例 (87%) 为杂合变异，4 例 (7%) 为纯合或复合杂合变异，3 例 (6%) 不详。变异类型以错义变异为主 (36/56, 64%)，缺失 (6/56, 11%)、无义 (6/56, 11%) 及插入 (5/56, 9%) 变异亦多见，而剪接 (1/56, 2%)、缺失插入 (1/56, 2%) 及倒位 (1/56, 2%) 较少。变异来源包括新发 (43/56, 77%)、父源或母源 (9/56, 16%) 及部分未知 (4/56, 7%)。未报道热点变异，其中携带 c.5842G>A 和 c.22dup 变异的患者相对较多，分别有 4 例及 3 例报道。

96% (52/54) 的患者出现全面发育落后 (global developmental delay, GDD) 或 ID，ASD 表型发生率较高 (33/54, 61%)。81% (44/54) 的患者出现癫痫发作，包括失神发作 15 例 (34%)、肌阵挛发作 9 例 (20%)、眼睑肌阵挛发作 6 例 (14%)、全面强直-阵挛发作 6 例 (14%)、肌阵挛失神发作 4 例 (9%) 以及失张力发作 2 例 (5%)。在药物治疗反应方面，48% (26/54) 的患者经 ASMs 治疗后发作得以控制或部分控制，20% (11/54) 发展为

难治性癫痫，31% (17/54) 预后不详。癫痫得以控制或部分控制的患者中，27% (7/26) 使用单药治疗，38% (10/26) 使用 2 种 ASMs，19% (5/26) 需使用 3 种及以上的药物，另有 15% (4/26) 用药不详。

3 讨论

SETD1B 基因 (OMIM#611055) 位于染色体 12q24.31，编码 H3K4 甲基转移酶 *setd1b*，其功能丧失可导致 H3K4 三甲基化产生不足，使特定位点的 DNA 甲基化过高，从而导致神经系统发育障碍 [17]。2015 年 *SETD1B* 被报道为 12q24.31 微缺失综合征的候选基因 [18]，2018 年日本学者首次报道在具有癫痫、发育迟缓/ID、ASD 行为和颅面畸形的患者中检测到 *SETD1B* 新发杂合变异 [10]。目前 OMIM 数据库中，*SETD1B* 相关疾病为智力发育障碍伴癫痫发作和语言迟缓 (OMIM#619000)。*SETD1B* 基因变异患者常见的临床表型包括 GDD/ID、癫痫以及 ASD 等 [9, 12]，面容异常通常程度轻且不特异，头颅磁共振成像检查亦多无特异性异常改变。

setd1b 控制一组与学习和记忆功能相关神经元

特异基因的表达，这些基因的启动子处均存在广泛的 H3K4 三甲基化峰，在海马兴奋性神经元中高度表达，并在突触可塑性中发挥特定作用。动物实验发现神经元中 *setd1b* 对 H3K4me 水平的调节对认知功能至关重要，*SETD1B* 基因变异可能对海马兴奋性神经元及突触可塑性造成影响^[19]。此外，在体研究方面，1 例 *SETD1B* 基因变异患者的头颅功能磁共振研究显示额叶下皮质或颞叶的语言特定区域没有与任务相关的激活，反映了影响语言功能的异常神经基础^[12]。总体而言，*SETD1B* 基因变异导致神经功能障碍的机制仍未完全阐明。

SETD1B 基因变异患者的临床表型不特异，总体没有清晰的基因型-表型关联。本研究中 3 例患儿的 3 个变异均为首次报道，表现为不同程度的发育落后及癫痫发作。病例 1 男性患儿，3 岁 8 个月癫痫发作，起病前发育落后不明显，随访发现学习成绩差、记忆力变差、注意力不集中。其余 2 例女性患儿与此前研究报道^[5] 轨迹一致，婴儿期即出现大运动落后，分别在 3 岁 6 个月及近 2 岁出现癫痫发作，随诊诊断为 ID。以往报道此类患者的发育落后多早于癫痫发作，Weerts 等^[16] 对 36 例 *SETD1B* 基因变异患者进行总结，发现绝大多数患者 (34/36, 94%) 在婴儿早期有 GDD，随访中大多数最终诊断为 ID (28/32, 88%)，程度轻到重度不等，ASD 及多动、攻击、焦虑等行为异常亦不少见。*SETD1B* 基因变异导致的癫痫发作具有特点，常 5 岁前起病，癫痫发作类型主要为全面性发作，失神、肌阵挛及全面强直-阵挛发作多见，少有眼睑肌阵挛、失张力、强直发作甚至局灶性发作等^[10, 14]，罕有痉挛、口周肌阵挛报道^[7]。本研究 3 例患儿临床表现及 VEEG 均提示广泛性癫痫样放电及肌阵挛发作，值得注意的是，病例 1 及病例 2 在 VEEG 监测中捕捉到眼睑肌阵挛发作、肌阵挛持续状态，且闪光刺激诱发癫痫样放电及肌阵挛发作，病例 1 具有合眼敏感。病例 3 在 VEEG 监测中未捕捉到眼睑肌阵挛发作，但有眨眼症状。近年来，*SETD1B* 基因变异引起眼睑肌阵挛发作的报道逐渐增多，但目前仅有 6 例为明确报道。Roston 等^[5] 首先报道了 1 例 *SETD1B* 基因变异患儿表现为 GDD/ID、眼睑肌阵挛以及失神发作。Weerts 等^[16] 的报道中，绝大多数患者有癫痫发作，中位起病年龄 3 岁，肌阵挛及失神发作常见，至少 4 例患者存在眼睑肌阵挛发作。Ng 等^[8] 报道了 1 例 *SETD1B* 基因变异所致癫痫脑病患儿，存在难治性眼睑肌

阵挛发作和失张力发作，并认为 *SETD1B* 是癫痫伴有眼睑肌阵挛发作 (epilepsy with eyelid myoclonia, EEM) 的相关致病基因之一。

眼睑肌阵挛发作是较少见且易被忽略的癫痫发作类型，以往被认为是 Jeavons 综合征的特征性表现，近年发现 EEM 是一组谱系疾病，其特征为眼睑肌阵挛伴或不伴失神发作、合眼敏感和光敏感。遗传学研究发现起病早、伴有发育迟缓或耐药性的患者与孤立的 EEM 是不同实体，前者遗传学病因检出率相对高，相关致病基因有 *CHD2*、*SYNGAP1*、*NEXMIF*、*RORB* 及 *NEXMIF* 等，以 *CHD2* 报道最多见^[2, 20-21]。其中部分基因和 *SETD1B* 功能有相似之处，*CHD2* 编码染色质解螺旋酶 DNA 结合蛋白，参与调控染色质重塑，转录和 DNA 损伤修复；*RORB* 编码一种 DNA 结合蛋白，可作为单体或同型二聚体结合到基因上游的激素反应元件上，可增强这些基因的表达^[22]。结合本研究及以往报道，我们推测 *SETD1B* 亦是 EEM 谱系疾病的可能致病基因之一，但需更多病例积累及功能研究进一步证实。

以往报道的 *SETD1B* 基因变异患者常需多药联合治疗，约半数患者癫痫发作得以部分或完全控制^[4]，因此与经典 EEM 患者有显著差异。Weerts 等^[16] 的研究中，28 例患者中 18 例癫痫发作控制或部分控制，7 例对治疗反应差或难以控制。本研究中 3 例患儿均使用 3 种及以上 ASMs，2 例女性患儿 1 例明显好转而 1 例仍有发作，与既往报道^[15] 相符。

总之，*SETD1B* 是发育性癫痫性脑病相对罕见的致病基因之一，眼睑肌阵挛发作在此类患者中可能不少见，需和孤立的 EEM 鉴别。当患儿存在眼睑肌阵挛发作、肌阵挛发作、起病早、发育落后、药物难治时需考虑 *SETD1B* 基因变异的可能，并尽早行遗传学检测从而协助诊断，开展精准化个体化治疗。此外，*SETD1B* 功能尚未完全阐明，对于此类患者是否存在其他表型，需更多研究探索。

作者贡献声明：李盈设计并实施研究、起草文章；郑卓协助采集临床数据；朱飒英协助采集脑电图数据；潘邹、龚强负责分析、解释遗传学数据；尹飞、彭镜对文章的知识性内容作批评性审阅；陈晨对文章的知识性内容作批评性审阅，指导研究、文章撰写。

利益冲突声明：所有作者声明无任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Thakran S, Guin D, Singh P, et al. Genetic landscape of common epilepsies: advancing towards precision in treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7784. PMID: 33096746. PMCID: PMC7589654. DOI: 10.3390/ijms21207784.
- [2] Coppola A, Krithika S, Iacomino M, et al. Dissecting genetics of spectrum of epilepsies with eyelid myoclonia by exome sequencing[J]. *Epilepsia*, 2024, 65(3): 779-791. PMID: 38088023. DOI: 10.1111/epi.17859.
- [3] Hiraide T, Hattori A, Ieda D, et al. *De novo* variants in *SETD1B* cause intellectual disability, autism spectrum disorder, and epilepsy with myoclonic absences[J]. *Epilepsia open*, 2019, 4(3): 476-481. PMID: 31440728. PMCID: PMC6698685. DOI: 10.1002/epi4.12339.
- [4] 李怡, 连若斐, 吴功澳, 等. 12q24.31 缺失所致智力发育障碍伴癫痫发作和语言迟缓患儿临床表型及遗传学分析[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(9): 975-983. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240207-00085.
- [5] Roston A, Evans D, Gill H, et al. *SETD1B*-associated neurodevelopmental disorder[J]. *J Med Genet*, 2021, 58(3): 196-204. PMID: 32546566. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106756.
- [6] 王秋菊, 沈亦平, 邹玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. *中国科学 (生命科学)*, 2017, 47(6): 668-688. DOI: 10.1360/N052017-00099.
- [7] 庄嘉鑫, 吴小慧, 林学锋. 以口周肌阵挛为临床表现的 *SETD1B* 综合征 1 例[J]. *福建医药杂志*, 2023, 45(1): 179-180. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2023.01.070.
- [8] Ng VHL, Hart F, Kothur K, et al. Epilepsy with eyelid myoclonia with atonic seizures and generalized paroxysmal fast activity: a novel electroclinical phenotype associated with *SETD1B* pathogenic variant[J]. *Epileptic Disord*, 2024, 26(2): 250-253. PMID: 38108116. DOI: 10.1002/epd2.20187.
- [9] Pande S, Majethia P, Nair K, et al. *De novo* variants underlying monogenic syndromes with intellectual disability in a neurodevelopmental cohort from India[J]. *Eur J Hum Genet*, 2024, 32(10): 1291-1298. PMID: 38114583. PMCID: PMC7616498. DOI: 10.1038/s41431-023-01513-7.
- [10] Hiraide T, Nakashima M, Yamoto K, et al. *De novo* variants in *SETD1B* are associated with intellectual disability, epilepsy and autism[J]. *Hum Genet*, 2018, 137(1): 95-104. PMID: 29322246. DOI: 10.1007/s00439-017-1863-y.
- [11] Ünsel-Bolat G, Bolat H. Phenotypes of autism spectrum disorder and schizoaffective disorder associated with *SETD1B* gene but without intellectual disability and seizures[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2024, 84(7): 720-726. PMID: 39169470. DOI: 10.1002/jdn.10369.
- [12] Weng R, Nanning KH, Schwarz M, et al. Connectome analysis in an individual with *SETD1B* -related neurodevelopmental disorder and epilepsy[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2022, 43(6): e419-e422. PMID: 35385430. DOI: 10.1097/DBP.0000000000001079.
- [13] Den K, Kato M, Yamaguchi T, et al. A novel *de novo* frameshift variant in *SETD1B* causes epilepsy[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(8): 821-827. PMID: 31110234. DOI: 10.1038/s10038-019-0617-1.
- [14] Tiwari R, Viswanathan LG, Chowdary RM, et al. Phenotypic spectrum of *SETD1B*-related disorder: myoclonic absence seizures and concurrent intellectual disability—insights from two cases[J]. *Seizure*, 2024, 114: 57-60. PMID: 38048716. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.11.021.
- [15] Ding L, Wei LW, Li TS, et al. Mental retardation, seizures and language delay caused by new *SETD1B* mutations: three case reports[J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(2): 383-391. PMID: 38313655. PMCID: PMC10835677. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i2.383.
- [16] Weerts MJA, Lanko K, Guzmán-Vega FJ, et al. Delineating the molecular and phenotypic spectrum of the *SETD1B*-related syndrome[J]. *Genet Med*, 2021, 23(11): 2122-2137. PMID: 34345025. PMCID: PMC8553606. DOI: 10.1038/s41436-021-01246-2.
- [17] Krzyzewska IM, Maas SM, Henneman P, et al. A genome-wide DNA methylation signature for *SETD1B*-related syndrome[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 156. PMID: 31685013. PMCID: PMC6830011. DOI: 10.1186/s13148-019-0749-3.
- [18] Palumbo O, Palumbo P, Delvecchio M, et al. Microdeletion of 12q24.31: report of a girl with intellectual disability, stereotypies, seizures and facial dysmorphisms[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167a(2): 438-444. PMID: 25428890. DOI: 10.1002/ajmg.a.36872.
- [19] Michurina A, Sakib MS, Kerimoglu C, et al. Postnatal expression of the lysine methyltransferase *SETD1B* is essential for learning and the regulation of neuron-enriched genes[J]. *EMBO J*, 2022, 41(1): e106459. PMID: 34806773. PMCID: PMC8724770. DOI: 10.15252/embj.2020106459.
- [20] Zawar I, Knight EP. Epilepsy with eyelid myoclonia (Jeavons syndrome) [J]. *Pediatr Neurol*, 2021, 121: 75-80. PMID: 34167046. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.018.
- [21] Cerulli Irelli E, Cocchi E, Ramantani G, et al. Electroclinical features and long-term seizure outcome in patients with eyelid myoclonia with absences[J]. *Neurology*, 2022, 98(18): e1865-e1876. PMID: 35292555. DOI: 10.1212/WNL.000000000000200165.
- [22] Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies *de novo* mutations in *CHD2* and *SYNGAP1*[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(7): 825-830. PMID: 23708187. PMCID: PMC3704157. DOI: 10.1038/ng.2646.

(本文编辑：王颖)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)