

NBEA基因变异相关癫痫性脑病1例并文献复习

滕新岭, 魏善英, 李秋波*

济宁医学院附属医院儿科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年9月16日; 录用日期: 2025年10月9日; 发布日期: 2025年10月17日

摘 要

目的: 探讨NBEA基因变异相关癫痫性脑病患儿的临床及遗传学特点。方法: 回顾性分析1例NBEA基因变异相关癫痫性脑病患儿的病例资料, 分析其临床表型及基因变异特点, 并以“NBEA”“neurokeratin”“epilepsy”“epileptic encephalopathy”“癫痫”“癫痫性脑病”为关键词分别检索PubMed、中国知网、万方数据库, 总结NBEA基因变异相关癫痫性脑病患儿的临床及遗传学特点。结果: 患儿, 男, 1岁5个月, 因“抽搐发作1月余”就诊, 临床表现为肌阵挛发作、痉挛发作, 发病前智力运动发育正常, 癫痫发作后语言和运动发育明显倒退。家系全外显子组基因测序提示患儿NBEA基因杂合无义变异c.8398A>T(p.Lys2800*)。口服左乙拉西坦、托吡酯联合吡仑帕奈抗癫痫发作治疗后, 癫痫发作控制, 发育较前有进步。文献检索到5篇文献(1篇中文, 4篇英文)共报道了24例(包含本例)NBEA基因变异相关癫痫性脑病患者, 多数患儿表现为难治性癫痫, 均有不同程度的智力障碍/发育迟缓, 语言发育迟滞明显, 部分患儿合并孤独症谱系障碍。共发现24个变异位点, 变异类型大多数为功能丧失变异。结论: NBEA基因变异相关癫痫性脑病预后不佳, 对于难治性癫痫、发育迟缓(尤其是语言发育迟缓)、孤独症样表现的患儿, 需警惕NBEA基因变异相关癫痫性脑病, 进行基因检测有助于明确诊断。

关键词

NBEA基因, 癫痫性脑病, 儿童

Epileptic Encephalopathy Associated with NBEA Gene Mutation: A Case Report and Literature Review

Xinling Teng, Shanying Wei, Qiubo Li*

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: September 16, 2025; accepted: October 9, 2025; published: October 17, 2025

*通讯作者。

文章引用: 滕新岭, 魏善英, 李秋波. NBEA 基因变异相关癫痫性脑病 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1815-1823. DOI: 10.12677/acm.2025.15102950

Abstract

Objective: To investigate the clinical and genetic features of epileptic encephalopathy associated with NBEA gene variants. **Methods:** The clinical data of a child with epileptic encephalopathy associated with NBEA gene variation were retrospectively analyzed, and the characteristics of clinical phenotype and gene mutation were analyzed. “NBEA”, “neurokeratin”, “epilepsy”, “epileptic encephalopathy” and “epileptic encephalopathy” were used as keywords to search PubMed, CNKI and Wanfang database, respectively, to summarize the clinical and genetic features of epileptic encephalopathy associated with NBEA gene variants. **Results:** The boy, aged 1 year and 5 months, was admitted to the hospital due to myoclonic seizures and spasms for more than 1 month. His mental and motor development was normal before the onset of seizures, but his language and motor development regressed significantly after seizures. Whole exome sequencing revealed a heterozygous nonsense variant c.8398A>T(p.Lys2800*) in the NBEA gene. After oral administration of levetiracetam, topiramate and pirampanide, the seizures were controlled and the development was improved. Literature review identified 5 articles (1 in Chinese and 4 in English) that reported 24 cases of NBEA gene variants associated with epileptic encephalopathy (including this case). Most of the patients presented with intractable epilepsy, varying degrees of intellectual disability/developmental delay, with significant language delay, and some patients were complicated with autism spectrum disorder. A total of 24 variants were found, most of which were loss-of-function variants. **Conclusions:** NBEA gene variants associated with epileptic encephalopathy have a poor prognosis. Children with intractable epilepsy, developmental delay (especially language delay) and autism-like manifestations should be considered for NBEA gene variants associated with epileptic encephalopathy.

Keywords

The NBEA Gene, Epileptic Encephalopathy, Children

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

蛋白激酶锚定蛋白(neurotech, NBEA)是一种分子量较大的多功能结构域蛋白,参与神经元高尔基体后膜运输、树突棘形成和突触功能,主要在大脑发育过程中表达[1]。NBEA由位于13号染色体的NBEA基因编码,NBEA基因变异最初在孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)患者人群中被检测到,已被证实与孤独症相关[2]-[4]。2017年Bowling KM等通过全外显子组测序,首次在智力障碍/发育迟缓(Intellectual disability/developmental delay, ID/DD)儿童中发现了两个新发的NBEA基因变异,提示NBEA基因可能为神经发育障碍易感基因[5]。2018年Mulhern MS等研究表明NBEA基因是一种神经发育基因,伴或不伴有癫痫,可与肌阵挛-失张力癫痫表型重叠[6]。NBEA基因变异所致癫痫性脑病(epileptic encephalopathy, EE)是一种罕见的遗传病,国内外报道均少见。本研究报道济宁医学院附属医院儿科收治的1例NBEA基因新发位点变异所致EE患儿,对其临床、遗传学特征进行回顾性分析,总结归纳以往报道病例,旨在提高临床医师对该疾病的认识,以指导诊疗及预后。

2. 临床资料

2.1. 对象与方法

患儿，男，1岁5个月，因“抽搐发作1月余”于2024年2月10日首次就诊于济宁医学院附属医院儿童神经内科门诊。患儿于1岁4个月感染后出现抽搐发作，表现为双眼上翻，头下垂，数秒自行缓解，10余次/天，发作时不伴发热，于外院住院治疗，予口服丙戊酸钠12 mg/kg/d抗癫痫发作治疗，并逐渐增加剂量，出院时口服丙戊酸钠16 mg/kg/d，仍有发作，表现为双眼上翻，耸肩，数秒缓解，10余次/天，加用左乙拉西坦50 mg/kg/d治疗，仍有发作。

患儿为足月剖宫产，生后否认缺氧窒息史。既往易患呼吸道感染，曾感染后查血小板降低，最低“ $78 \times 10^9/L$ ”，感染控制后血小板可恢复正常。3个月抬头，6个月会坐，1岁可独走，可说“爸爸、妈妈”，1岁4个月前发育同同龄儿，癫痫发作后智力运动发育倒退，语言发育倒退明显，发音明显减少，偶发“啊”“哦”等单音节。能听懂他人言语。可扶走，不能独走。患儿父亲平素口吃、言语少，患儿母亲、姐姐体健。患儿哥哥3月龄俯卧位不能抬头四肢自发运动少，肌张力偏高，对声音刺激反应少，眼神交流少，在外院诊断为“脑瘫”，一直康复治疗，智力障碍，既往曾完善全外显子组测序提示“未见致病性或疑似致病性变异”。否认癫痫家族史。

体格检查：体温36.7℃，心率103次/分，呼吸28次/分，体重10.0 kg，头围47.0 cm。全身皮肤黏膜无皮疹及出血点，未见色素脱失斑及咖啡牛奶斑。心肺腹及神经系统查体未见异常。

辅助检查：院外行脑电图(Electroencephalogram, EEG)示：睡眠期多量广泛性棘慢、多棘慢波散发。行颅脑磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)示：双侧额颞顶部脑外间隙增宽，部分脑沟、裂稍增宽。此次就诊EEG示：稍多量全导不规则低中波幅棘慢波、多棘波、慢波簇发，稍多量左右额区低中波幅棘波、棘慢波。血尿遗传代谢病筛查未见异常。

本研究通过山东省济宁医学院附属医院医学科学研究伦理委员会批准(批准文号：2024-09-C002)，患儿监护人均知情同意，并签署知情同意书。采集患儿的外周血4 mL和其父母及哥哥的外周血各2 mL，行家系全外显子组基因测序，对阳性结果进一步采用Sanger测序对患儿及其家系成员进行验证，明确变异来源。

2.2. 文献复习

以“NBEA”“neurobeachin”“epilepsy”“epileptic encephalopathy”“癫痫”“癫痫性脑病”为关键词检索PubMed、中国知网、万方数据库自建库至2025年8月相关文献。

3. 结果

3.1. 基因检测结果

全外显子组基因测序提示患儿NBEA基因(NM_015678)变异，位于NBEA基因55号外显子的杂合变异c.8398A>T(p.Lys2800*)，编码区第8398位核苷酸由腺嘌呤核苷酸变为胸腺嘧啶核苷酸，导致NBEA第2800号氨基酸由赖氨酸变为终止密码子，为无义变异，源自父亲，母亲及哥哥为野生型(图1)，遗传方式为常染色体显性遗传。根据美国医学遗传学与基因组学学会遗传变异分类标准[7]，此变异判定为疑似致病性变异(PVS1_VeryStrong+PM2)。使用Mutation Taster进行蛋白功能损伤预测，预测结果为disease causing automatic(很可能致病)。c.8398A>T位点变异尚未见文献报道。

3.2. 治疗与随访

首次于本院就诊时予加用托吡酯1.25 mg/kg/d，加用托吡酯后4天无发作，后再次出现发作，表现为双肩或全身快速抖动一下，2~3次/天，逐渐将托吡酯加量至7.5 mg/kg/d(每周加12.5 mg)，仍有发作，睡

眠前后明显, 2~6 次/天, 复查 EEG 示少量全导不规则低中波幅棘慢波、慢波簇发, 少量右额区低中波幅棘波、棘慢波, 监测到肌阵挛发作及痉挛发作(图 2)。2024 年 3 月 19 日将丙戊酸钠加量至 32 mg/kg/d, 仍有肌阵挛发作, 2~3 次/天, 2024 年 3 月 26 日加用吡仑帕奈 2 mg qn 抗癫痫发作治疗, 未再发作, 逐渐减停左乙拉西坦(2024 年 6 月 25 日停用), 复查 EEG 正常。无抽搐发作后发音增多, 随访至 2 岁 11 个月, 能发音, 能主动喊“妈妈”, 有时模仿喊“爸爸”, 可听懂他人言语, 不会用语言表达, 反应慢, 眼神欠灵活, 可独站, 可扶走数步, 不能独走。儿童发育量表评估: 大运动 12, 精细动作 18, 适应能力 18, 语言 13, 社交行为 13, 智龄 14.8, 发育商 61.7。

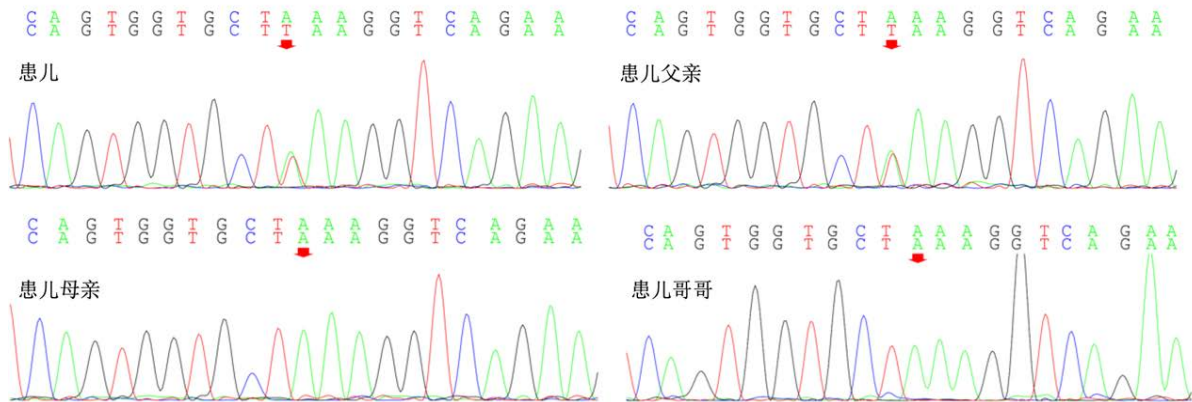
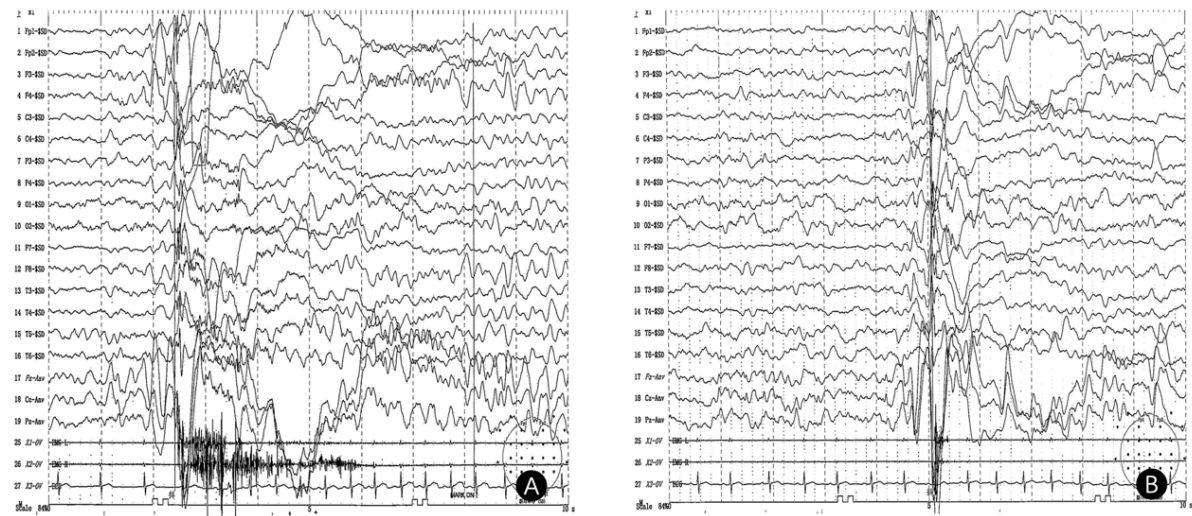


Figure 1. NBEA gene sequencing electropherograms of the child with NBEA-related epileptic encephalopathy and his family members. The child and his father carry the heterozygous nonsense variant c.8398A>T; the mother and the older brother show the wild-type sequence

图 1. NBEA 基因变异相关癫痫性脑病患儿及其父母、哥哥 NBEA 基因测序图。患儿及父亲 c.8398A>T 无义变异, 母亲及哥哥为野生型



篇。对文献报道[6] [8]-[11]的 23 例及本例的临床资料和基因检测结果进行总结, 男 14 例(58.3%), 女 10 例(41.7%), 所有患儿临床特点见表 1。

24 例患儿均出现癫痫发作, 首次癫痫发作年龄为 8 个月至 19 岁, 其中 20 例(83.3%)患儿表现为 2 种及以上发作形式。大多数患儿病程中出现全面性发作(91.7%), 发作形式以强直阵挛发作最常见(58.3%), 其次为肌阵挛发作、强直发作、失神或不典型失神发作等。应用有效抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)治疗, 包括单用或联合应用丙戊酸钠、左乙拉西坦、氯巴占、拉莫三嗪、托吡酯、乙琥胺、大麻二酚等, 13 例(54.2%)无发作; 15 例(62.5%)应用 2 种及以上 ASMs, 为难治性癫痫, 其中 9 例无发作; 4 例难治性癫痫患儿在 ASMs 基础上联合生酮饮食治疗, 3 例患儿无发作。1 例患儿未描述脑电图结果, 余 23 例患儿均出现 EEG 异常, 13 例(56.5%)背景节律慢, 发作间期 EEG 可见广泛性或局灶性棘波、多棘波、棘慢波、多棘慢波、尖波发放。多数(54.2%)患儿颅脑 MRI 正常, 余表现为脑外间隙增宽、皮质萎缩、灰白质界限不清、侧脑室增大、非特异性白质改变等。

本研究中所有患儿均出现轻至重度的 ID/DD, 大多数(87.5%)为中重度; 所有患儿均有语言发育迟滞, 3 例无言语沟通。11 例(45.8%)合并 ASD, 部分患儿伴注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、攻击行为、肌张力异常、共济失调、小头畸形、身材矮小。2 例患儿病程中出现反复感染, 并伴有血小板减少。

共发现 NBEA 基因 24 种不同变异位点, 除本例患儿基因变异来源于父亲, 其余均为新发变异。所有均为杂合变异, 符合常染色体显性遗传特点。变异类型包括功能丧失变异(Loss of Function variant, LoF) 18 例(75.0%)、错义变异 6 例(25.0%), LoF 中无义变异 8 例、移码变异 5 例、单个或多个外显子缺失 4 例、剪切位点变异 1 例。进一步分析基因变异类型与表型关系, LoF 与错义变异之间表型无显著差异(表 1)。

Table 1. Summary of the clinical characteristics of different mutation types of the NBEA gene
表 1. 总结 NBEA 基因不同变异类型临床特点

临床特点	所有变异类型(n = 24)	无功能变异(n = 18)	错义变异(n = 6)
男:女(例:例)	14:10	12:6	2:4
癫痫起病年龄			
<1 岁[例(%)]	2 (8.3%)	2 (11.1%)	0
1~4 岁[例(%)]	20 (83.4%)	15 (83.3%)	5 (83.3%)
>4 岁[例(%)]	2 (8.3%)	1 (5.6%)	1 (16.7%)
癫痫发作类型			
全面性发作[例(%)]	22 (91.7%)	16 (88.9%)	6 (100%)
强直阵挛发作[例(%)]	14 (58.3%)	10 (55.6%)	4 (66.7%)
肌阵挛发作[例(%)]	13 (54.2%)	10 (55.6%)	3 (50.0%)
强直发作[例(%)]	9 (37.5%)	7 (38.9%)	2 (33.3%)
失神或不典型失神发作[例(%)]	9 (37.5%)	8 (44.4%)	1 (16.7%)
痉挛发作[例(%)]	4 (16.7%)	4 (22.2%)	0
阵挛发作[例(%)]	3 (12.5%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)
失张力发作[例(%)]	3 (12.5%)	3 (16.7%)	0
肌阵挛 - 失张力发作[例(%)]	2 (8.3%)	2 (11.1%)	0
局灶性及全面性发作[例(%)]	7 (29.2%)	4 (22.2%)	3 (50.0%)

续表

仅有局灶性发作[例(%)]	1 (4.2%)	1 (5.6%)	0
癫痫持续状态[例(%)]	4 (16.7%)	3 (16.7%)	1 (16.7%)
难治性癫痫[例(%)]	15 (62.5%)	10 (55.6%)	5 (83.3%)
ID/DD 程度			
轻度[例(%)]	3 (12.5%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)
中度[例(%)]	19 (79.2%)	15 (83.3%)	4 (66.7%)
重度[例(%)]	2 (8.3%)	1 (5.6%)	1 (16.7%)
ASD [例(%)]	11 (45.8%)	9 (50.0%)	2 (33.3%)
ADHD [例(%)]	4 (16.7%)	3 (16.7%)	1 (16.7%)
攻击行为[例(%)]	3 (12.5%)	3 (16.7%)	0
小头畸形[例(%)]	3 (12.5%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)
身材矮小[例(%)]	3 (12.5%)	1 (5.6%)	2 (33.3%)
肌张力异常[例(%)]	9 (37.5%)	8 (44.4%)	1 (16.7%)
共济失调[例(%)]	6 (25.0%)	5 (27.8%)	1 (16.7%)

注：n 为例数；ID/DD：智力障碍/发育迟缓；ASD：孤独症谱系障碍；ADHD：注意缺陷多动障碍。

4. 讨论

NBEA 是一种大脑特异性多结构域支架蛋白，属于含有 BEACH (Beige and Chediak-Higashi)结构域的蛋白家族，在囊泡运输和动力学中发挥作用[12] [13]。NBEA 位于高尔基体反面的囊泡结构以及神经元树突内，并通过靶向转运突触后蛋白来调节突触的结构和功能[1] [14]。在斑马鱼中，突触后 NBEA 对于电突触和化学突触的形成以及树突复杂性的维持至关重要[15]。NBEA 单倍剂量不足可导致小鼠的各种分子和细胞变化，从而影响其神经可塑性和行为功能，表现出多种类似 ASD 特征，可能是 NBEA 缺乏患者出现 ASD 症状的基础[16]，因此 NBEA 基因被认为是 ASD 易感基因[3] [4]。Mulhern MS 等研究证实 NBEA 是与儿童癫痫相关的神经发育障碍基因，与已知的 NBEA 生物学特性相符[6]。越来越多的研究表明编码突触蛋白的基因与癫痫、孤独症和智力障碍相关的神经发育障碍疾病(neurodevelopmental disease, NDD)有关，目前导致 NDD 的具体机制尚不清楚[17] [18]。

本研究通过全外显子测序发现 1 例患儿存在 NBEA 基因杂合变异，变异来源于父亲，该患儿表现为难治性癫痫，明显的语言及运动倒退，脑电图可见全导放电，头颅 MRI 示脑外间隙增宽，患儿父亲有言语流畅性障碍，符合常染色体显性遗传特点。近年来所报道的关于 NBEA 基因变异导致 EE 的患儿共 23 例，其表现出类似的临床症状，如癫痫发作、EEG 异常、ID/DD，明显的语言发育迟滞；仍存在一些异质性，有部分患儿出现 ASD、ADHD、攻击行为、肌张力异常、共济失调、小头畸形、身材矮小等[6] [8]-[11]。

根据本研究文献总结，NBEA 相关癫痫患儿大多数表现为全面性发作，发作形式以强直阵挛发作、肌阵挛发作最为常见，脑电图常表现为背景节律减慢和发作间期广泛性放电，但缺乏高度特异性改变。超过 50%的患儿应用两种或以上 ASMs 治疗，仍有 46%的患儿发作未能有效控制。根据既往报道，左乙拉西坦、丙戊酸钠、拉莫三嗪和氯巴占可能对部分患儿有效[6] [8] [10]-[11]。本研究中 4 例患儿在 ASMs 基础上联合生酮饮食治疗，其中有 3 例患儿无发作。生酮饮食控制癫痫发作作用机制尚未完全明确，现有证据表明其可能通过调节神经元能量代谢与兴奋性，从而降低癫痫发作频率[19]。多项研究表明，生酮

饮食对治疗儿童难治性癫痫具有显著疗效[20] [21], 可作为 NBEA 基因变异相关难治性癫痫的一种治疗选择[9]。NBEA 基因变异所致癫痫的发病机制尚不明确, 在哺乳动物中, NBEA 参与囊泡运输以及离子型谷氨酸、 γ -氨基丁酸和甘氨酸受体的突触靶向作用[14] [22]-[24], 秀丽隐杆线虫模型研究发现除了配体门控离子通道外, NBEA 还可能调节双孔钾离子通道和其他参与神经元兴奋性的离子通道, 其基因致病性变异可能影响转运和突触靶向离子通道或神经递质受体, 破坏神经元兴奋性的调节, 从而导致癫痫[8]。本研究发现的杂合无义变异 c.8398A>T(p.Lys2800*)位于第 55 号外显子, 导致蛋白质翻译提前终止, 并缺失 C 端的 BEACH-WD40 结构域。该区域对 NBEA 的亚细胞定位及与突触后致密区蛋白(如 PSD-95)的相互作用具有关键作用[14] [22]。因此, 该变异很可能通过单倍剂量不足或显性负效应机制导致突触功能紊乱, 导致皮层网络兴奋性异常增高, 从而诱发癫痫[8] [23]。这一机制也与本患儿脑电图中出现的广泛性棘慢波发放及多种发作类型相符。

ID/DD 为 NBEA 基因变异致 EE 最为常见的临床表型, 且以语言发育迟滞最为突出。本研究所有患儿均出现 ID/DD, 均有语言发育迟滞, 患儿在癫痫发作后语言和运动发育显著倒退, 发作控制后, 发育明显改善, 这表明 ID/DD 不仅与 NBEA 异常有关, 还受到癫痫发作严重程度的影响。2 例患儿合并血小板减少症。研究表明, NBEA 基因变异小鼠血小板致密颗粒表面积减少, 血小板形态改变明显, 含有的几种肌动蛋白相互作用肽水平显著降低, 提示 NBEA 参与血小板细胞骨架的形成并调节血小板的分泌[25]。

错义变异数量少, 在 LoF 与错义变异之间未观察到表型的显著差异。癫痫伴肌阵挛-失张力发作(epilepsy with myoclonic atonic seizure, EMAS)的发作类型, 包括肌阵挛发作、失张力发作、肌阵挛-失张力发作、不典型失神发作, 几乎只在 LoF 中观察到, 婴儿期发病的癫痫仅在 LoF 中出现, 且合并 ASD、肌张力异常、共济失调的患儿比例更高, 反映出这一群体的表型谱可能更严重。

NBEA 相关癫痫性脑病需与其他遗传性发育性癫痫性脑病进行鉴别。与 SCN1A 基因变异所致的 Dravet 综合征相比, NBEA 相关癫痫的热敏感发作较少见, 且肌阵挛发作及发育倒退出现时间相对较晚; 与 CDKL5 缺乏症相比, 后者起病更早, 典型表现为手部刻板动作。综上, 本研究报道的 NBEA 基因新位点变异进一步扩展了其导致 EE 的基因变异谱和表型谱, 临床表现为难治性癫痫、发育迟缓(尤其是语言发育迟缓)、ASD 的患儿, 需警惕 NBEA 基因变异, 希望提高临床医师对该基因变异所致疾病的认识, 及早作出诊断并进行基因分析, 指导治疗及长期预后。由于目前病例数较少, 关于该病的临床表现、基因变异特点和治疗仍需进一步研究。

基金项目

济宁市重点研发计划(2023YXNS028)。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Niesmann, K., Breuer, D., Brockhaus, J., Born, G., Wolff, I., Reissner, C., *et al.* (2011) Dendritic Spine Formation and Synaptic Function Require Neurobeachin. *Nature Communications*, 2, Article No. 557. <https://doi.org/10.1038/ncomms1565>
- [2] Castermans, D., Volders, K., Crepel, A., Backx, L., De Vos, R., Freson, K., *et al.* (2010) SCAMP5, NBEA and AMISYN: Three Candidate Genes for Autism Involved in Secretion of Large Dense-Core Vesicles. *Human Molecular Genetics*, 19, 1368-1378. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq013>
- [3] Castermans, D. (2003) The Neurobeachin Gene Is Disrupted by a Translocation in a Patient with Idiopathic Autism.

- Journal of Medical Genetics*, **40**, 352-356. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.5.352>
- [4] Smith, M., Woodroffe, A., Smith, R., Holguin, S., Martinez, J., Filipek, P.A., *et al.* (2002) Molecular Genetic Delineation of a Deletion of Chromosome 13q12→q13 in a Patient with Autism and Auditory Processing Deficits. *Cytogenetic and Genome Research*, **98**, 233-239. <https://doi.org/10.1159/000071040>
- [5] Bowling, K.M., Thompson, M.L., Amaral, M.D., Finnila, C.R., Hiatt, S.M., Engel, K.L., *et al.* (2017) Genomic Diagnosis for Children with Intellectual Disability and/or Developmental Delay. *Genome Medicine*, **9**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0433-1>
- [6] Mulhern, M.S., Stumpel, C., Stong, N., Brunner, H.G., Bier, L., Lippa, N., *et al.* (2018) NBEA: Developmental Disease Gene with Early Generalized Epilepsy Phenotypes. *Annals of Neurology*, **84**, 788-795. <https://doi.org/10.1002/ana.25350>
- [7] Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., *et al.* (2015) Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, **17**, 405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- [8] Boulou, T., Itani, O., El Mouridi, S., Leclercq-Blondel, A., Gendrel, M., Macnamara, E., *et al.* (2021) Functional Analysis of a De Novo Variant in the Neurodevelopment and Generalized Epilepsy Disease Gene NBEA. *Molecular Genetics and Metabolism*, **134**, 195-202. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.07.013>
- [9] Schiavoni, S., Spagnoli, C., Rizzi, S., Salerno, G.G., Frattini, D., Pisani, F., *et al.* (2021) Beneficial Effects of the Ketogenic Diet on Drug-Resistant Epileptic Encephalopathy Associated with a de Novo NBEA Pathogenic Variant. *Epileptic Disorders*, **23**, 739-743. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1327>
- [10] Pan, Z., Chen, C., Yin, F. and Peng, J. (2022) Genotypic and Phenotypic Spectra of NBEA-Related Neurodevelopmental Disorder with Epilepsy: A Case Series and Literature Review. *World Journal of Pediatrics*, **18**, 636-641. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00567-9>
- [11] 刘文, 张勇, 胡湘蜀, 等. NBEA 基因变异致发育性癫痫性脑病一例[J]. 癫痫杂志, 2023, 9(2): 168-172.
- [12] Wang, X., Herberg, F.W., Laue, M.M., Wüllner, C., Hu, B., Petrasch-Parwez, E., *et al.* (2000) Neurobeachin: A Protein Kinase A-Anchoring, Beige/Chediak-Higashi Protein Homolog Implicated in Neuronal Membrane Traffic. *The Journal of Neuroscience*, **20**, 8551-8565. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-23-08551.2000>
- [13] Cullinane, A.R., Schäffer, A.A. and Huizing, M. (2013) The Beach Is Hot: A LYST of Emerging Roles for Beach-Domain Containing Proteins in Human Disease. *Traffic*, **14**, 749-766. <https://doi.org/10.1111/tra.12069>
- [14] Nair, R., Lauks, J., Jung, S., Cooke, N.E., de Wit, H., Brose, N., *et al.* (2013) Neurobeachin Regulates Neurotransmitter Receptor Trafficking to Synapses. *Journal of Cell Biology*, **200**, 61-80. <https://doi.org/10.1083/jcb.201207113>
- [15] Miller, A.C., Voelker, L.H., Shah, A.N. and Moens, C.B. (2015) Neurobeachin Is Required Postsynaptically for Electrical and Chemical Synapse Formation. *Current Biology*, **25**, 16-28. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.071>
- [16] Nuytens, K., Gantois, I., Stijnen, P., Iscrù, E., Laeremans, A., Serneels, L., *et al.* (2013) Haploinsufficiency of the Autism Candidate Gene Neurobeachin Induces Autism-Like Behaviors and Affects Cellular and Molecular Processes of Synaptic Plasticity in Mice. *Neurobiology of Disease*, **51**, 144-151. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.11.004>
- [17] Zoghbi, H.Y. and Bear, M.F. (2012) Synaptic Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders Associated with Autism and Intellectual Disabilities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **4**, a009886. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009886>
- [18] Fukata, Y. and Fukata, M. (2017) Epilepsy and Synaptic Proteins. *Current Opinion in Neurobiology*, **45**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.001>
- [19] Youngson, N.A., Morris, M.J. and Ballard, J.W.O. (2017) The Mechanisms Mediating the Antiepileptic Effects of the Ketogenic Diet, and Potential Opportunities for Improvement with Metabolism-Altering Drugs. *Seizure*, **52**, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.005>
- [20] Neal, E.G., Chaffe, H., Schwartz, R.H., Lawson, M.S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., *et al.* (2008) The Ketogenic Diet for the Treatment of Childhood Epilepsy: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Neurology*, **7**, 500-506. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70092-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70092-9)
- [21] Sourbron, J., Klinkenberg, S., van Kuijk, S.M.J., Lagae, L., Lambrechts, D., Braakman, H.M.H., *et al.* (2020) Ketogenic Diet for the Treatment of Pediatric Epilepsy: Review and Meta-Analysis. *Child's Nervous System*, **36**, 1099-1109. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04578-7>
- [22] Farzana, F., Zalm, R., Chen, N., Li, K.W., Grant, S.G.N., Smit, A.B., *et al.* (2016) Neurobeachin Regulates Glutamate- and GABA-Receptor Targeting to Synapses via Distinct Pathways. *Molecular Neurobiology*, **53**, 2112-2123. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9164-8>
- [23] Repetto, D., Brockhaus, J., Rhee, H.J., Lee, C., Kilimann, M.W., Rhee, J., *et al.* (2018) Molecular Dissection of Neurobeachin Function at Excitatory Synapses. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, **10**, Article 28.

<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2018.00028>

- [24] del Pino, I., Paarmann, I., Karas, M., Kilimann, M.W. and Betz, H. (2011) The Trafficking Proteins Vacuolar Protein Sorting 35 and Neurobeachin Interact with the Glycine Receptor β -Subunit. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **412**, 435-440. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.07.110>
- [25] Nuytens, K., Tuand, K., Di Michele, M., Boonen, K., Waelkens, E., Freson, K., *et al.* (2013) Platelets of Mice Heterozygous for Neurobeachin, a Candidate Gene for Autism Spectrum Disorder, Display Protein Changes Related to Aberrant Protein Kinase A Activity. *Molecular Autism*, **4**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-43>