DOI:10.16016/j.1000-5404.202002076

Rasmussen 脑炎患者脑组织的转录组学特征分析

罗乔荔[1],王一松[1],关宇光[2],陈思畅[2],范东瀛[1],王培刚[1],栾国明[2],安 静[1] 100069 北京,首都医科大学基础医学院病原生物学系微生物学教研室[1];100093 北京,首都医科大学三博脑科医院功能神经外科[2]

[摘要] **目的** 探究 Rasmussen 脑炎(Rasmussen encephalitis,RE)患者脑组织的转录组学特征。**方法** 采用 RNA-seq 的方法,对 2008 年 4 月至 2013 年 12 月首都医科大学附属北京三博脑科医院收治的 RE 及颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy,TLE)患者(对照)中各选取 4 例脑组织的基因表达谱进行检测。**结果** 聚类分析显示 RE 患者及对照脑组织差异表达基因(differentially expressed genes,DEGs)谱存在明显差异。共筛选出 1 285 个 DEGs,其中 782 个(60.9%)下调,503 个(39.1%)上调。上调表达的 DEGs 主要富集于神经元信号转导相关的通路,可能与 RE 患者频繁的癫痫发作相关;下调表达的 DEGs 主要富集于细胞骨架、细胞周期及趋化作用相关的通路,可能与 RE 患者脑组织中神经元的丢失及再生以及部分病原体感染后的免疫应答相关。上调表达的关键基因为 TAS2R40、HTR4、NAP1L2,下调表达的关键基因为 CXXC1、SEPTIN8、CCR7。**结论** RE 患者脑组织的转录组学具有明显特征,DEGs 主要富集于神经元信号转导、细胞周期以及趋化作用相关的通路中。

[关键词] Rasmussen 脑炎;癫痫;RNA-Seq;转录组学

[中图法分类号] R322.81; R394.3; R725.123 [文献标志码] A

Analysis of transcriptomic characteristics of brain tissue in patients with Rasmussen encephalitis

LUO Qiaoli[1], WANG Yisong[1], GUAN Yuguang[2], CHEN Sichang[2], FAN Dongying[1], WANG Peigang[1], LUAN Guoming[2], AN Jing[1] [1]Department of Microbiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing, 100069; [2]Department of Neurosurgery, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100093, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the transcriptomic characteristics of the brain tissue in patients with Rasmussen encephalitis (RE). **Methods** RNA-seq technique was used to detect the gene expression profiles in the brain tissues from 4 patients with RE and 4 with temporal lobe epilepsy (TLE) admitted to Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University between April, 2008 and December, 2013. **Results** Cluster analysis showed significant differences in the differentially expressed genes (DEGs) in the brain tissue between the patients with RE and those with TLE. We identified a total of 1 285 DEGs, of which 782 (60.9%) were down-regulated and 503 (39.1%) were up-regulated in RE. The up-regulated DEGs were mainly enriched in the pathways associated with neuronal signal transduction, possibly in relation with frequent seizures in patients with RE; the down-regulated DEGs were mainly enriched in the pathways associated with cytoskeleton, cell cycle and chemotaxis, which may be related to neuronal loss and regeneration and immune responses to infection by some pathogens in the brain tissue of patients with RE. TAS2R40, HTR4 and NAP1L2 were identified as the key up-regulated DEGs, and CXXC1, SEPTIN8 and CCR7 as the key down-regulated DEGs. **Conclusion** The brain tissue of patients with RE shows characteristic transcriptomic changes, and the DEGs are mainly enriched in neuronal signal transduction, cell cycle and chemotaxis-related pathways.

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81701992)

[通信作者] 安 静,E-mail:anjing@ccmu.edu.cn

栾国明,E-mail:luangm3@163.com

[**Key words**] Rasmussen encephalitis; epilepsy; RNA-Seq; transcriptome

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China(81701992). Corresponding author: AN Jing, E-mail: anjing@ccmu.edu.cn; LUAN Guoming, E-mail: luangm3@163.com

Rasmussen 脑炎(Rasmussen encephalitis,RE)是一种罕见的、进展缓慢的、严重的神经系统疾病,由加拿大神经外科医生 RASMUSSEN 及其同事于 1958 年首次报道[1]。该病好发于儿童,其发病率在欧洲青少年中为(1.7~2.4)/1 000 万[2]。RE 的临床特点主要为频繁发作的耐药性癫痫、认知功能严重下降及偏瘫等[3-4]。但该疾病常常仅侵犯一侧大脑半球,核磁共振成像检查常见一侧大脑半球萎缩性病变。癫痫发作多呈局限于一侧肢体的局灶性癫痫发作,可进展为癫痫持续状态及全身性癫痫发作。

RE 尚无理想的治疗方法。单独或联合应用抗癫痫药物均不能有效控制其临床发作;免疫治疗及血浆置换等仅能短时间的、部分缓解患者的症状。目前,患侧大脑半球切除术是控制癫痫的唯一有效手段[5],然而无法改善长期癫痫发作引起的神经系统功能缺失和神经心理障碍,给患者、家庭和社会造成严重的精神及经济负担。

RE 治疗手段的局限性在于对 RE 病因和发病机制研究不足。根据 RE 患者"大脑皮层炎症、神经元丢失及神经胶质增生"的病理学特点[6-8],目前有 3 种假说,即病毒感染假说、自身抗体假说和细胞毒性 T 淋巴细胞假说[6,9-11]。虽然每个学说均有相应的理论基础和实验依据,但均不能完全解释 RE 发生、发展过程中的全部临床现象和病理改变,因此并未得到广泛认可。已知 RE 的典型临床特征之一是癫痫持续发作,但 RE 存在单侧大脑半球的进行性萎缩,这是其与其他难治性小儿癫痫的重要区别。颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy,TLE)是另一种以癫痫为主要临床表现的神经系统疾病,常发生在儿童或青年期,病因尚不明确,与外伤、感染以及代谢性疾病等有关,是目前难治性癫痫最常见的类别。故而,为了排除癫痫因素的影响,本研究以 4 例 TLE 患者脑组织样本为对照组,检测、分析了 4 例 RE 患者脑组织的差异基因表达谱及其转录组学特征,期望从分子生物学层面深入研究 RE 的病因和发病机制,为临床寻找 RE 治疗的突破口提供线索。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据欧洲诊断标准进行临床诊断[2],从 2008 年 4 月至 2013 年 12 月首都医科大学附属北京三博脑科医院收治的 RE 及 TLE 患者中各选取了 4 例脑组织。RE 患者男女各 2 例,癫痫初次发作时平均年龄 5.2 岁,均接受大脑半球切除术,手术时平均年龄 6.0 岁。脑组织取自手术切除的病灶区,平均随访时间 3.4 年。最近 1 次随访时,3 例无癫痫发作;TLE 患者男女各 2 例,癫痫初次发作时平均年龄 2.9 岁,均接受颞叶切除术,手术时平均年龄 6.8 岁,脑组织取自癫痫发生区的边缘,平均随访时间 2.3 年,最近 1 次随访时,3 例无癫痫发作。本研究已得到首都医科大学三博脑科医院伦理委员会批准(2013061801),研究前患者或其监护人均已签署知情同意书。

1.2 转录组测序及差异表达基因筛选

RNA-Seq 由上海康成生物技术有限公司完成,测序完成后,以 $P<0.05$、差异倍数的对数绝对值($|\log_2(\text{fold change})|$,|FC|)>1 为阈值,筛选 RE 患者及对照脑组织的差异表达基因(differential expression genes,DEGs)。

1.3 差异表达基因的 GO 分析及 KEGG 富集

筛选出 DEGs 后,利用 Metascape(http://metascape.org)对 DEGs 进行基因本体(gene ontology,GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析。

1.4 差异表达基因的 MCODE 算法模块筛选

在 STRING 数据库(https://string-db.org)中查找差异表达基因的蛋白质相互作用(protein-protein interaction,PPI)网络,并利用 Cytoscape 软件中的 MCODE 算法对重要模块及基因进行分析。

2 结果

2.1 差异表达基因的筛选

4 例 RE 患者及 4 例 TLE 患者脑组织的测序对比分析结果如图 1A 所示,在 DEGs 的聚类图上,两组患者脑组织基因表达存在明显差异。与 TLE 患者的 DEGs 比较,RE 患者共筛选出 1 285 个差异表达的基因,其中,下调为 782 个,占 60.9%,上调为 503 个,占 39.1%(图 1B)。

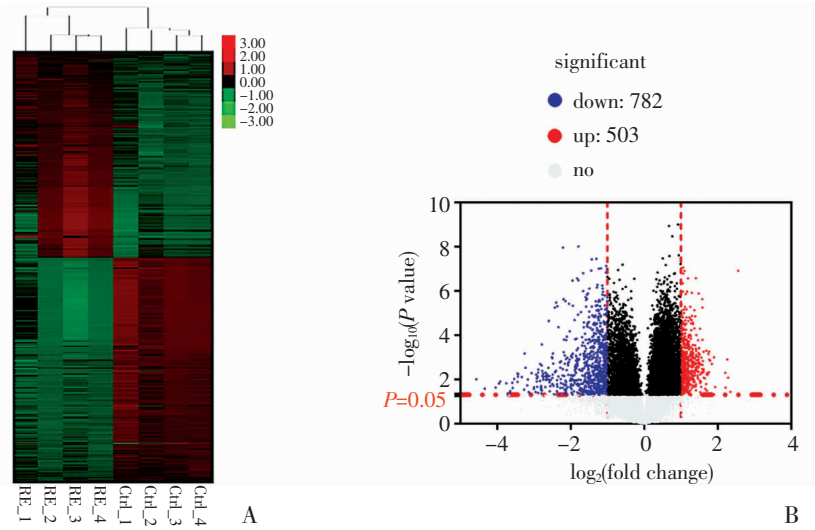
2.2 上调表达的 DEGs 的 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

将筛选得到的上调表达的 503 个 DEGs 进行 GO 功能富集分析,共筛选出富集最显著的 20 个 GO 条目。其中有 13 个 GO 条目富集到生物过程(biological

process,BP),主要涉及神经系统发育调控、突触传递的信号通路调节、神经分泌以及细胞黏附过程;另有5个GO条目富集到细胞组分(cellular component,CC),主要富集于神经突触以及细胞外囊泡;有2个GO条目富集到分子功能(molecular function,MF),主要表现在神经递质受体活性及钙离子结合等(图2)。

KEGG通路富集分析共得到7条通路。主要包括神经活性配体-受体相互作用、钙离子信号通路、cAMP信号通路、逆行内源性大麻素信号、味觉转导、突触小泡循环、心肌细胞的肾上腺素能信号等(图3)。

另外,对上调表达的DEGs通过MCODE算法进行分析,筛选出3个重要模块及3个关键节点基因TAS2R40、HTR4、NAP1L2(图4)。其中TAS2R40及HTR4所编码的蛋白为G蛋白偶联受体家族成员,与神经递质释放及信号传导相关,NAP1L2编码的蛋白质是核小体组装蛋白(NAP)家族的成员,代表与染色质相互作用以调节神经元增殖的一类组织特异性因子。



A:RE患者及对照脑组织差异表达基因聚类分析热图;B:RE患者及对照脑组织差异表达基因热图

图1 RE患者及对照脑组织差异表达基因图

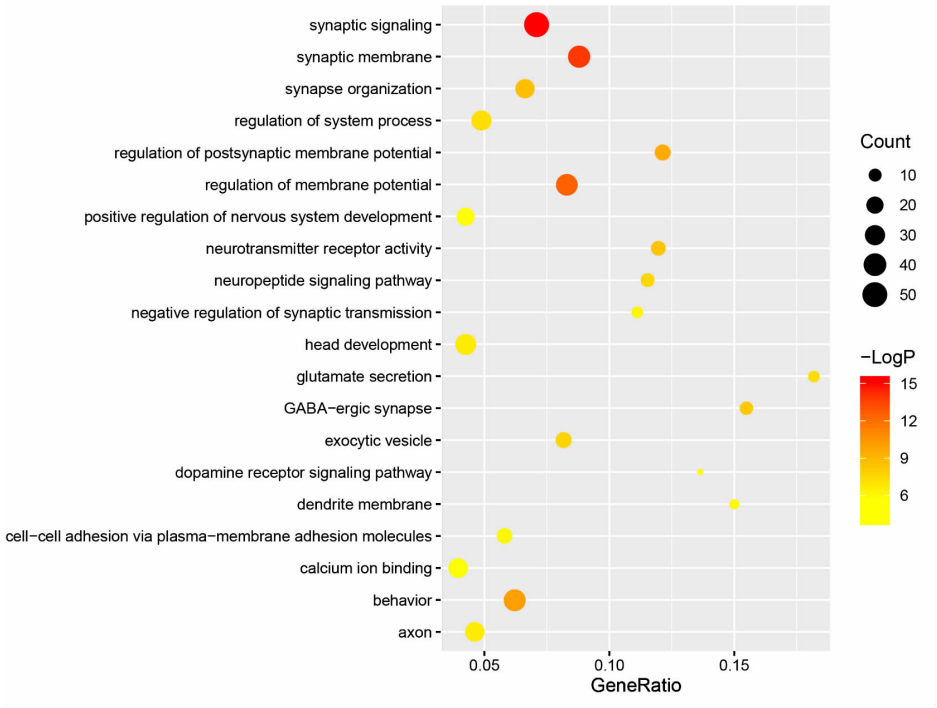


图2 上调表达的差异基因的GO富集

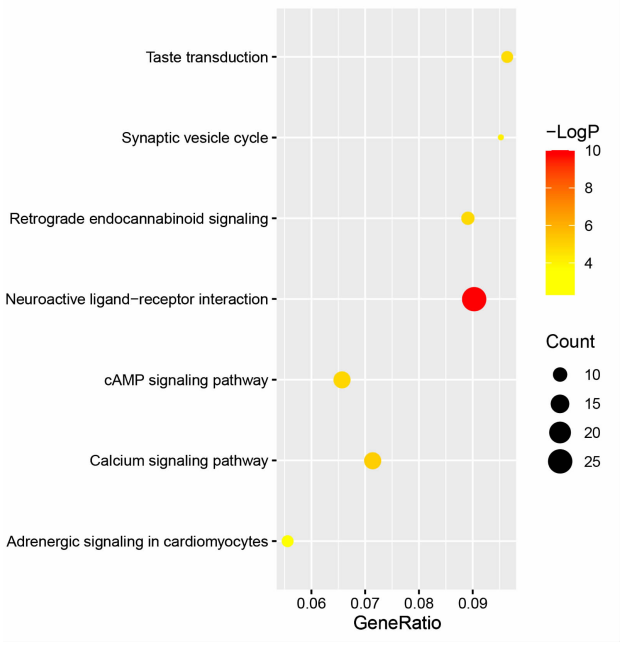
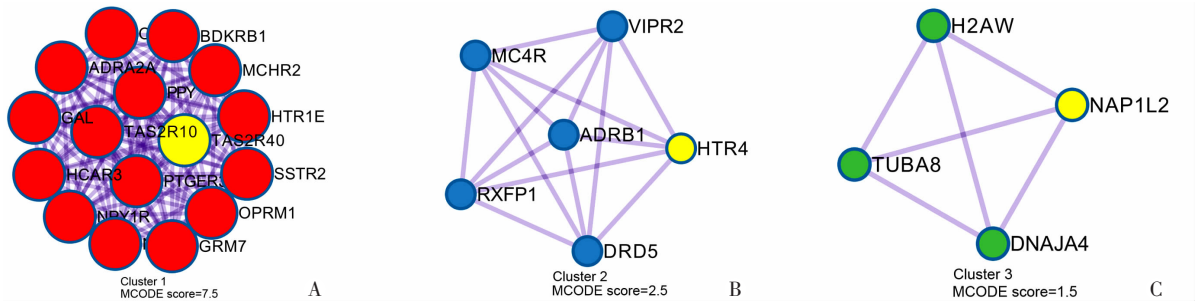


图 3 上调表达的差异基因的 KEGG 通路富集

上述结果表明 RE 患者脑组织内存在神经信号转导相关通路上的基因表达水平的变化,其中与神经递质及其受体相关的 DEGs 可能与 RE 患者的癫痫持续性发作及神经元信号传导异常相关,而与调节神经元增殖相关的 DEGs 可能与患者神经元的损伤及再生相关。

2.3 下调表达的 DEGs 的 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

将筛选得到的下调表达的 782 个 DEGs 进行 GO 功能富集分析,共筛选出富集最显著的 20 个 GO 条目。其中有 10 个 GO 条目富集到 BP,主要涉及感觉器官及肌肉的发育调控、基于细胞肌动蛋白丝的细胞组分的调控及细胞形态的变化、细胞趋化作用、细胞基质粘附以及对受伤的应答等;另有 8 个 GO 条目富集到 CC,同样主要富集于肌动蛋白丝细胞骨架以及细胞间连接等;有 2 个 GO 条目富集到 MF,主要表现在钙调素结合及生长因子结合等(图 5)。



A:集群 1,关键节点基因 TAS2R40;B:集群 2,关键节点基因 HTR4;C:集群 3,关键节点基因 NAP1L2

图 4 上调表达的差异基因 MCODE 算法聚类分析的前 3 个集群

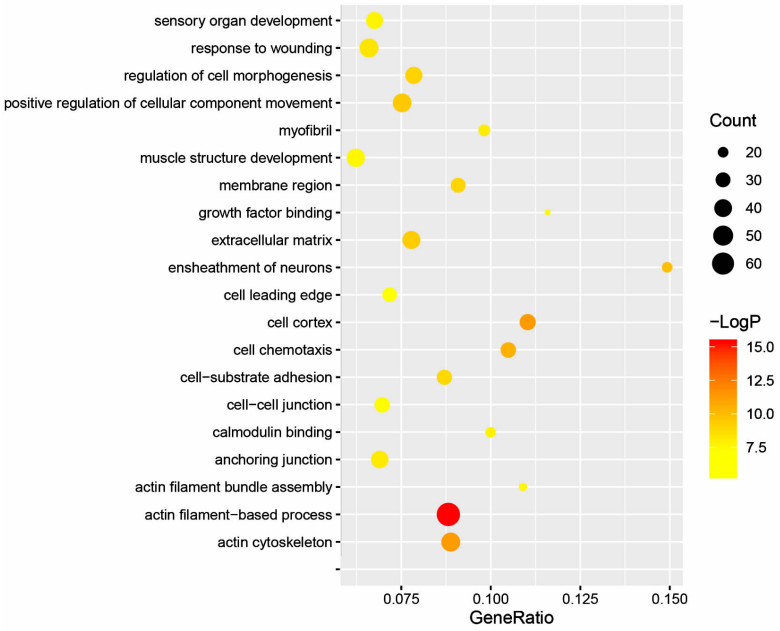


图 5 下调表达的差异基因的 GO 富集

KEGG 通路富集分析共得到 13 条显著富集的通路,包括白细胞跨内皮迁移、黏着连接、PPAR 信号通路、蛋白质消化吸收、癌症的信号通路、紧密连接、雌激素信号通路、AMPK 信号通路、TGF-β 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、癌症中的转录失调、癌症中的蛋白聚糖、上皮细胞的细菌入侵等(图 6)。

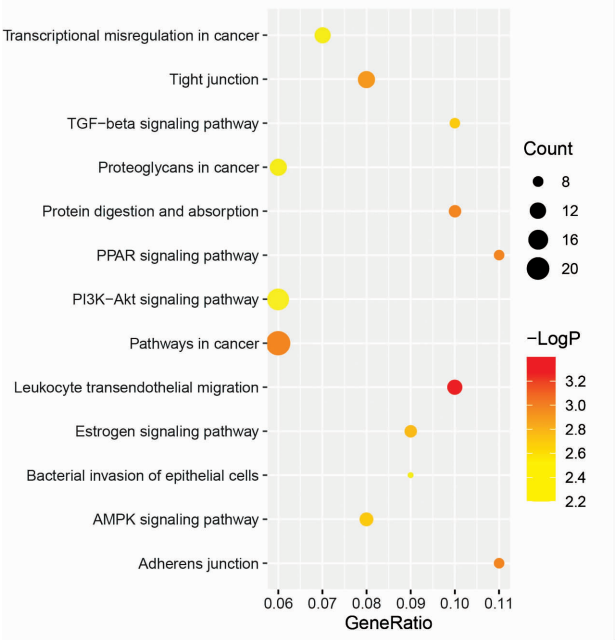


图 6　下调表达的差异基因的 KEGG 通路富集

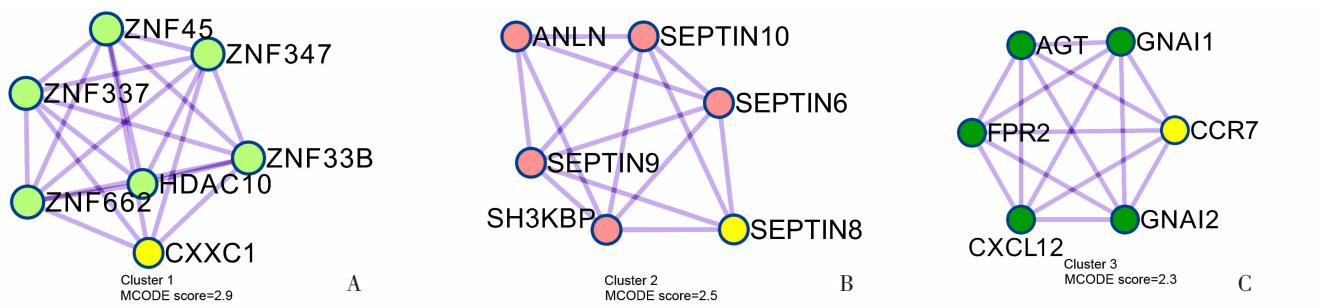
另外对下调表达的 DEGs 通过 MCODE 算法进行分析,筛选出 3 个重要模块及 3 个关键节点基因 CXXC1、SEPTIN8、CCR7(图 7)。其中 CXXC1 编码的蛋白质可以调节基因表达,对脊椎动物的发育至关重要;SEPTIN8 是核苷酸结合蛋白 septin 家族的一员,是细胞分裂周期调节蛋白,可调节细胞骨架的组织;CCR7 被认为是爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)诱导的基因,其编码的蛋白质是淋巴细胞特异性的 G 蛋白偶联受体家族成员,其可能在 T 细胞的活化和极化以及慢性炎症发病机制中发挥作用。

上述结果表明:RE 患者脑组织内存在细胞骨架、细胞周期调控以及淋巴细胞活化相关通路基因的表达水平的变化,其中细胞组分及细胞周期相关的 DEGs 可能与 RE 患者的神经元损伤及再生相关,而淋巴细胞活化相关的 DEGs 可能与 RE 患者脑内部分病原体感染及免疫反应相关。

3　讨论

RE 是一种罕见的慢性神经系统炎症性疾病,目前关于 RE 的研究多集中于诊断和治疗方面,RE 患者病因以及发病机制的研究较少,且尚未见脑组织的基因表达谱的特点研究。为了探究 RE 的病因和可能机制,进一步为探求新的诊断及治疗措施提供依据,本研究分析了 4 例 RE 患者及 4 例 TLE 患者脑组织的基因表达谱,结果显示两组患者脑组织的差异基因表达谱存在着明显的差异。

RE 患者的癫痫症状主要表现为部分持续性癫痫(epilepsia partialis continua, EPC)反复发作,EPC 通常以肌阵挛性抽搐的形式出现,肌阵挛反映了感觉运动皮层或者皮质脊髓途径的高兴奋性[8]。有研究表明:在 RE 中存在着神经元兴奋性的改变[7]。在本研究中,RE 中上调表达的 DEGs 显著富集于突触信号传递以及神经活性配体-受体相互作用的通路,与此同时,本研究筛选出重要的 3 个关键节点基因 TAS2R40、HTR4 及 NAP1L2。其中 TAS2R40 及 HTR4 所编码的蛋白均为 G 蛋白偶联受体家族成员,与神经递质释放及信号传导相关。TAS2R40 目前研究较少,已明确的是其主要涉及苦味的味觉信号传导以及 G 蛋白偶联受体信号通路的激活,其他功能尚不明确[12]。HTR4 为 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)受体,5-HT 在体内可以发挥包括神经递质、激素以及促分裂原在内的多种功能,HTR4 可刺激环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)的生成以响应 5-HT 的功能,除 5-HT 外,HTR4 在外周和中枢神经系统中还



A:集群 1,关键节点基因 CXXC1;B:集群 2,关键节点基因 SEPTIN8;C:集群 3,关键节点基因 CCR7

图 7　下调表达的差异基因 MCODE 算法聚类分析的前 3 个集群

能够调节包括乙酰胆碱在内的各种神经递质的释放[13]。NAP1L2 基因编码的蛋白质是核小体组装蛋白(nucleosome assembly protein,NAP)家族的成员,其在神经元中特异性表达[14],通过与染色质相互作用以调节细胞增殖,研究报道在小鼠中 NAP1L2 敲除或突变可能使胚胎致死或神经管缺陷,由此可见其在神经发育及调节中发挥非常重要的作用[15-16]。

上述上调表达的关键基因及神经递质信号通路的变化,可能与 RE 患者神经元兴奋性的变化相关,可以部分揭示 RE 患者癫痫发作的病理基础。除此以外,RE 患者体内存在多种抗神经递质受体的自身抗体,如抗 GLUR3[9]、抗 NMDA 受体[10]等,但并非所有 RE 患者体内都可检测到这些自身抗体,所以相对于自身抗体导致 RE 发病的病因学推测,结合本研究结果,我们认为这些自身抗体的产生可能与 RE 患者显著上调表达的各种神经递质相关受体有关,是 RE 患者神经元兴奋性改变的下游结果,而非 RE 发病的原因。

另外,本研究中下调表达的 DEGs 明显富集到细胞骨架、细胞间连接以及趋化作用相关的信号通路,在筛选出的 3 个关键节点基因 CXXC1、SEPTIN8 及 CCR7 中,CXXC1 通过 CpG 甲基化对 DNA 进行表观遗传修饰,对于胚胎发育过程中基因表达的正确调节至关重要[17],并且对 T 细胞胸腺内发育也有重要的作用[18-19]。SEPTIN8 是核苷酸结合蛋白 septin 家族的一员,其可以通过调节细胞骨架组织对细胞周期进行调节,其功能的破坏会干扰细胞分裂,并导致多核或多倍体细胞的产生[20]。CCR7 是第一个被鉴定为由爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)诱导的淋巴细胞特异性 G 蛋白偶联受体[21],已经证实它可以控制记忆 T 细胞向发炎组织的迁移,并刺激树突状细胞的成熟,可能在 T 细胞活化和极化以及慢性炎症疾病中发挥作用。除 EBV 外,有研究表明人巨细胞病毒(human cytomegalovirus,HCMV)对 NF-κB 信号的干扰导致 CCR7 表达的降低,从而影响其从感染部位到引发 T 细胞反应部位的树突状细胞(dendritic cell,DC)迁移,并最终对抗病毒 T 细胞反应产生影响[22]。值得注意的是,本实验室前期研究发现 RE 患者脑组织中 EBV 及 HCMV 存在着较高的检出率[23-25],与本研究结果相互印证,可能与 RE 患者脑组织内 T 淋巴细胞发育以及 T 细胞反应相关的基因表达水平变化相关。

有研究表明:癫痫患者存在着血脑屏障的破坏,而 RE 患者癫痫发作频繁,可能也存在着血脑屏障的破坏[26]。因此,体液化合物可以到达神经元并对其造成损害,从而增加癫痫活动和对血脑屏障的功能损害,从而产生恶性循环。在这种情况下,癫痫发作不仅会产生功能缺陷,而且还会导致免疫学上产生的神经元丧失和脑萎缩[27],这可能也是导致 RE 患者病情加重的原因之一。而在本研究中发现:下调表达的 DEGs 明显富集到细胞骨架及细胞间连接相关的信号通路,表明在 RE 患者的脑组织中,可能存在着细胞间连接减弱的情况,而细胞间连接是血脑屏障的重要组成部分,这一结果提示 RE 患者中可能存在着血脑屏障的破坏,与其他学者的研究结果也保持一致。另外,RE 患者通常伴随着进展性的皮层炎症以及神经元的丢失,并由此造成了进行性的神经功能障碍。本研究观察到下调表达的 DEGs 明显富集于基于肌动蛋白丝的细胞组分的调控,提示神经元的丢失以及再生能力的不足,这与 RE 的病理特征保持一致,并可能最终导致病情的进一步发展。

本研究通过对 RE 患者脑组织及 TLE 患者脑组织的转录组测序分析发现,RE 患者脑组织中存在着与 TLE 患者脑组织明显不同的差异表达基因谱,并且主要在神经元信号转导、细胞周期、细胞连接以及趋化作用方面的基因表达存在明显差异,可能改变了 RE 的神经元兴奋性,导致癫痫的频繁发作、自身抗体的产生以及神经元的丢失及再生不足,同时可能与部分病原感染及免疫反应共同作用,导致了 RE 的发生及发展。本研究结果不仅为揭示 RE 发生及发展提供分子依据,同时为 RE 的早期诊断和治疗提供新的思路,并为开展相应的研究提供实验依据和线索。由于 RE 发病率极低,本研究仅纳入 4 例 RE 患者的脑组织样本,测序结果可能在反映 RE 患者的脑组织转录组变化的共性方面有一定的局限性,但揭示的具体的信号通路分子表达水平的变化为进一步研究 RE 的发病机制提供了线索。

参考文献:

[1] RASMUSSEN T, OLSZEWSKI J, LLOYDSMITH D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis[J]. Neurology, 1958, 8(6): 435-445. DOI: 10.1212/wnl.8.6.435.

[2] BIEN C G, GRANATA T, ANTOZZI C, *et al*. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement[J]. Brain, 2005, 128(Pt 3): 454-471. DOI: 10.1093/brain/awh415.

[3] VILLANI F, PINCHERLE A, ANTOZZI C, *et al*. Adult-onset Rasmussen's encephalitis: anatomical-electrographic-clinical features of 7 Italian cases[J]. Epilepsia, 2006, 47(Suppl 5): 41-46. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00876.x.

[4] GRANATA T, ANDERMANN F. Rasmussen encephalitis[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 111: 511-519. DOI: 10.1016/b978-0-444-52891-9.00054-3.

[5] WANG Q, ZHU Z, WANG G, *et al*. Functional hemispherectomy for adult Rasmussen encephalitis: a case report and literature review[J]. Turk Neurosurg, 2019, 29(6): 945-949. DOI: 10.5137/1019-5149.jtn.21188-17.1.

[6] VARADKAR S, BIEN C G, KRUSE C A, *et al*. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(2): 195-205. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70260-6.

[7] CEPEDA C, CHANG J W, OWENS G C, *et al*. In Rasmussen encephalitis, hemichannels associated with microglial activation are linked to cortical pyramidal neuron coupling: a possible mechanism for cellular hyperexcitability[J]. CNS-Neurosci Ther, 2015, 21(2): 152-163. DOI: 10.1111/cns.12352.

[8] GÜNDÜZ A, K$_1$Z$_1$LTAN M E, COŞKUN T, *et al*. Electrophysiological findings in Rasmussen's syndrome[J]. Epileptic Disord, 2016, 18(1): 73-76. DOI: 10.1684/epd.2016.0804.

[9] ROGERS S W, ANDREWS P I, GAHRING L C, *et al*. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis[J]. Science, 1994, 265(5172): 648-651. DOI: 10.1126/science.8036512.

[10] GURCHARRAN K, KARKARE S. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and Rasmussen-like syndrome: an association?[J]. Pediatr Neurol, 2017, 66: 104-107. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.001.

[11] DI LIBERTO G, PANTELYUSHIN S, KREUTZFELDT M, *et al*. Neurons under T cell attack coordinate phagocyte-mediated synaptic stripping[J]. Cell, 2018, 175(2): 458-471.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.049.

[12] CONTE C, EBELING M, MARCUZ A, *et al*. Identification and characterization of human taste receptor genes belonging to the TAS2R family[J]. Cytogenet Genome Res, 2002, 98(1): 45-53. DOI: 10.1159/000068546.

[13] PAUWELYN V, CEELEN W, LEFEBVRE R A. Synergy between 5-HT4 receptor stimulation and phosphodiesterase 4 inhibition in facilitating acetylcholine release in human large intestinal circular muscle[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(2). DOI: 10.1111/nmo.13162.

[14] ROUGEULLE C, AVNER P. Cloning and characterization of a murine brain specific gene Bpx and its human homologue lying within the Xic candidate region[J]. Hum Mol Genet, 1996, 5(1): 41-49. DOI: 10.1093/hmg/5.1.41.

[15] ROGNER U C, SPYROPOULOS D D, LE NOVÈRE N, *et al*. Control of neurulation by the nucleosome assembly protein-1-like 2[J]. Nat Genet, 2000, 25(4): 431-435. DOI: 10.1038/78124.

[16] ATTIA M, FÖRSTER A, RACHEZ C, *et al*. Interaction between nucleosome assembly protein 1-like family members[J]. J Mol Biol, 2011, 407(5): 647-660. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.02.016.

[17] CARLONE D L, SKALNIK D G. CpG binding protein is crucial for early embryonic development[J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(22): 7601-7606. DOI: 10.1128/mcb.21.22.7601-7606.2001.

[18] CAO W Q, GUO J, WEN X F, *et al*. CXXC finger protein 1 is critical for T-cell intrathymic development through regulating H3K4 trimethylation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11687. DOI: 10.1038/ncomms11687.

[19] LIN F, MENG X, GUO Y, *et al*. Epigenetic initiation of the T_H17 differentiation program is promoted by CXXC finger protein 1[J]. Sci Adv, 2019, 5(10): eaax1608. DOI: 10.1126/sciadv.aax1608.

[20] HALL P A, JUNG K, HILLAN K J, *et al*. Expression profiling the human septin gene family[J]. J Pathol, 2005, 206(3): 269-278. DOI: 10.1002/path.1789.

[21] BIRKENBACH M, JOSEFSEN K, YALAMANCHILI R, *et al*. Epstein-Barr virus-induced genes: first lymphocyte-specific G protein-coupled peptide receptors[J]. J Virol, 1993, 67(4): 2209-2220.

[22] MOUTAFTSI M, BRENNAN P, SPECTOR S A, *et al*. Impaired lymphoid chemokine-mediated migration due to a block on the chemokine receptor switch in human cytomegalovirus-infected dendritic cells[J]. J Virol, 2004, 78(6): 3046-3054. DOI: 10.1128/jvi.78.6.3046-3054.2004.

[23] ZHANG Y, WANG Y S, CHEN S C, *et al*. Expression of human cytomegalovirus components in the brain tissues of patients with Rasmussen's encephalitis[J]. Virol Sin, 2017, 32(2): 115-121. DOI: 10.1007/s12250-016-3917-z.

[24] WANG X, WANG Y S, LIU D, *et al*. Elevated expression of EBV and TLRs in the brain is associated with Rasmussen's encephalitis[J]. Virol Sin, 2017, 32(5): 423-430. DOI: 10.1007/s12250-017-4058-8.

[25] LIU D, WANG X, WANG Y S, *et al*. Detection of EBV and HHV6 in the brain tissue of patients with Rasmussen's encephalitis[J]. Virol Sin, 2018, 33(5): 402-409. DOI: 10.1007/s12250-018-0063-9.

[26] LAGARDE S, VILLENEUVE N, TRÈBUCHON A, *et al*. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: an open pilot study[J]. Epilepsia, 2016, 57(6): 956-966. DOI: 10.1111/epi.13387.

[27] PAPETTI L, NICITA F, GRANATA T, *et al*. Early add-on immunoglobulin administration in Rasmussen encephalitis: the hypothesis of neuroimmunomodulation[J]. Med Hypotheses, 2011, 77(5): 917-920. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.08.011.

(**收稿**:2020-02-13;**修回**:2020-03-13)

(编辑 吴培红)