

- Leukemia research, 2021, 108: 106652.
- [50] NAZHA A, SEASTONE D, RADIVOYEVITCH T, et al. Genomic patterns associated with hypoplastic compared to hyperplastic myelodysplastic syndromes [J]. Haematologica, 2015, 100(11): e434-e437.
- [51] YAO C Y, HOU H A, LIN T Y, et al. Distinct mutation profile and prognostic relevance in patients with hypoplastic myelodysplastic syndromes (h-MDS) [J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 63177-63188.
- [52] JEREZ A, CLEMENTE M J, MAKISHIMA H, et al. *STAT3* mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients [J]. Blood, 2013, 122(14): 2453-2459.
- [53] TERAMO A, BARILÁ G, CALABRETTO G, et al. Insights into genetic landscape of large granular lymphocyte leukemia [J]. Frontiers in oncology, 2020, 10: 152. doi: 10.3389/fonc.2020.00152.
- [54] NEGORO E, NAGATA Y, CLEMENTE M J, et al. Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia [J]. Blood, 2017, 130(17): 1953-1957.
- [55] ZHANG X, LIST A F, LANCET J E, et al. Clinicopathological features and mutational analysis of patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome [J]. Blood, 2016, 128(22): 1993.
- [56] PERDIGONES N, PERIN J C, SCHIANO I, et al. Clonal hematopoiesis in patients with dyskeratosis congenital [J]. American journal of hematology, 2016, 91(12): 1227-1233.
- [57] LINDSLEY R C, SABER W, MAR B G, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation [J]. New England journal of medicine, 2017, 376(6): 536-547.
- [58] KEEL S B, SCOTT A, SANCHEZ-BONILLA M, et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients [J]. Haematologica, 2016, 101(11): 1343-1350.
- [59] SAHOO S S, KOZYRA E J, WLODARSKI M W. Germline predisposition in myeloid neoplasms: unique genetic and clinical features of *GATA2* deficiency and *SAMD9*/*SAMD9L* syndromes [J]. Clinical haematology, 2020, 33(3): 101197.
- [60] BRUZZESE A, LEARDINI D, MASETTI R, et al. *GATA2* related conditions and predisposition to pediatric myelodysplastic syndromes [J]. Cancers, 2020, 12(10): 2962.
- [61] SAHOO S S, PASTOR LOYOLA V, PANDA P K, et al. *SAMD9* and *SAMD9L* germline disorders in patients enrolled in studies of the European Working Group of MDS in childhood (EWOG-MDS): prevalence, outcome, phenotype and functional characterization [J]. Blood, 2018, 132(Suppl 1): 643.
- [62] DAVIDSSON J, PUSCHMANN A, TEDGÅRD U, et al. *SAMD9* and *SAMD9L* in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies [J]. Leukemia, 2018, 32(5): 1106-1115.
- [63] TSAI F D, LINDSLEY R C. Clonal hematopoiesis in the inherited bone marrow failure syndromes [J]. Blood, 2020, 136(14): 1615-1622.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-09-06 修回日期:2022-02-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.012

• 综述 •

电压门控离子通道相关癫痫研究进展及奥卡西平的治疗选择

赵宾洋, 李听松 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)09-0047-05

Progress of Voltage-Gated Ion Channel-Related Epilepsy and Treatment Options of Oxcarbazepine

Zhao Binyang, Li Tingsong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

癫痫的本质为脑神经元过度异常同步化放电, 钠离子、钾离子及钙离子等相关电压门控离子通道是调节神经元兴奋性的基础, 并在此过程中发挥着重要作用, 编码上述离子通道的基因突变可影响神经元正常生理功

能从而导致癫痫发作。癫痫的病因可分为遗传性、结构性、代谢性、免疫性、感染性及不明原因性, 其中遗传性因素是儿童期癫痫的主要病因, 约占 24%, 常见突变基因为 *PRRT2*、*SCN1A*、*KCNQ2* 和 *SLC2A1*^[1]。目前由于二

作者简介: 赵宾洋 (1993.12-), 女, 硕士, 主要从事儿童神经系统疾病研究, E-mail: zhaoby_ped@163.com。

通信作者: 李听松 (1978.05-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事儿童神经系统疾病研究, E-mail: li.tingsong@cqmu.edu.cn。

代测序的广泛应用,电压门控离子通道基因突变相关的癫痫也被逐渐发现并认识。目前,不同基因突变对相关离子通道可产生不同功能影响,主要包括功能丧失(loss-of-function, LoF)和功能获得(gain-of-function, GoF)两种表型,从而导致临床表型不同和药物选择差异。由此,奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)作为钠离子通道阻滞剂(sodium channel blockers, SCBs)在治疗电压门控离子通道相关癫痫中越来越被重视,但由于上述基因型及临床表型存在较大异质性,临床用药需加以仔细甄别,以达到最优治疗方案。

1 OXC 药理学特征

OXC 的化学名称为 10,11-二氢-10-氧代-5H-二苯氮杂草-5 羧胺,是卡马西平的 10-酮基衍生物。OXC 抗癫痫作用主要是通过其代谢物 10-羟基卡马西平(10-monohydroxy metabolite, MHD)发挥的,阻断电压敏感钠离子通道,抑制神经元反复放电和减少突触对兴奋冲动的传递,达到抑制大脑神经元过度兴奋、控制癫痫发作的作用。MHD 也可抑制纹状体和皮层神经元的电压依赖性钙通道减低 Ca^{2+} 内流,减少突触处的谷氨酸能传递^[2]。此外,OXC 还可延迟整流钾通道,降低动作电位振幅,延长动作电位持续时间,稳定过度兴奋的细胞膜^[3]。OXC 已被国际抗癫痫联盟(ILAE)及神经网络(ANN)指南推荐为治疗新诊断儿童局灶性癫痫的一线药物及婴幼儿和儿童(1 个月~4 岁)难治性局灶性癫痫的辅助药物。2015 年中国抗癫痫协会推荐 OXC 作为治疗儿童局灶性癫痫及全面性强直阵挛发作的一线药物^[4]。

2 电压门控钠离子通道

电压门控钠离子通道(Nav)作为神经系统兴奋性活动的基础,是多种癫痫综合征的主要致病基因和重要候选基因,负责动作电位的产生和传播,在神经兴奋过程中发挥着重要作用^[5,6]。钠通道包括 1 个 α 亚基和 1~4 个 β 亚基,其中 α 亚基为功能性亚基,是主要的组成部分, β 亚基发挥辅助调节作用。人类钠通道 α 亚基有 9 种亚型(Nav1.1~1.9),只有 Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 和 Nav1.6 主要在中枢神经系统表达,编码这 4 种亚型的对应基因分别为 SCN1A、SCN2A、SCN3A 和 SCN8A^[6]。其中,SCN1A、SCN2A、SCN3A 均位于人染色体 2q24.3,SCN8A 位于人染色体 12q13^[5]。钠通道基因突变引起钠离子通道通透性和导电性变化,使细胞兴奋性增强,导致癫痫发作。有研究^[5]表明,编码钠离子通道蛋白的基因突变是遗传性癫痫最常见原因。

2.1 SCN1A

SCN1A 是迄今为止发现的最常见癫痫基因,发病率约 1/12 200^[1]。SCN1A 编码钠离子通道 $\alpha 1$ 亚单位 Nav1.1,后者高度表达于大脑皮质及海马区的 γ -氨基丁酸能抑制神经元中^[5]。在人类大脑神经发育关键期,即

生后 7~9 个月时高度表达,因此 SCN1A 基因突变相关癫痫显示年龄依赖性特征^[5],患儿多在 6 月龄发病。有研究报道,与 SCN1A 基因突变最相关的临床疾病为遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)谱系疾病,占遗传性病因的 5%~10%^[7]。GEFS+临床表型高度异质,从最轻的自限性热性惊厥、热性惊厥附加症,到相对较轻的儿童失神癫痫、肌阵挛-失张力癫痫,至最严重的婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet 综合征)。SCN1A 基因以新发突变为主,多数为错义突变,其次为无义突变、移码突变等,少数为片段缺失或重复。有研究显示,多数 SCN1A 突变导致 LoF 突变,多由错义突变、截断突变或缺失引起,可导致热性惊厥附加型、Dravet 综合征等常见表型,而 GoF 突变多由错义突变引起,与 3 型家族性偏瘫偏头痛、严重的发育性癫痫脑病有关,发生率较低^[7]。遗传性基因突变多表型较轻,新发突变多表型较重。有研究表明,约 80% 的 Dravet 综合征患儿由 SCN1A 突变所致,其中 90% 为新发突变^[1]。

OXC 作为钠离子通道阻滞剂,在治疗 SCN1A 相关癫痫的药物选择上需充分考虑基因突变后的具体功能改变。有研究发现,SCBs 可加重以 LoF 改变为表现的 Dravet 综合征患儿癫痫发作,多数患儿在给药 15 d~3 个月出现发作频率增加、肌阵挛明显或转化为更难治的发作类型,可出现癫痫持续状态及认知功能障碍,增加猝死风险^[8]。因此,对于 LoF 突变型 SCN1A 相关的且具有热敏感特征的癫痫,应尽可能不使用 OXC,以避免加重发作。

2.2 SCN2A

SCN2A 基因主要位于兴奋性神经元轴突处,在大脑中分布广泛,尤其在皮质、海马、纹状体、中脑高度表达^[7]。SCN2A 基因编码的 Nav1.2 主要在生后 3 个月内表达,随后被 Nav1.6 取代^[7]。突变类型包括错义突变、碱基缺失、无义突变等,其中以错义突变多见^[7]。2017 年 Wolff M 等^[9]对欧美 6 个国家 74 个临床研究中心参与并收集的 66 个 SCN2A 基因突变家系或散发病例的表型进行研究,发现较常见表型为良性(家族性)新生儿/婴儿癫痫(13%)、大田原综合征(11%)、不能分类的早发癫痫性脑病(21%)、婴儿痉挛症(13%)、婴儿期或儿童期起病的癫痫脑病(22%),其他较少见的表型包括婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS)、Doose 综合征、Lennox-Gastaut 综合征及不伴癫痫的发育落后和孤独症。2020 年 Brunklaus A 等^[10]发现约 50% 的 SCN2A 基因突变可导致发育性癫痫脑病,19% 导致良性癫痫,14% 导致未分类癫痫。SCN2A 基因也分为 GoF 型突变和 LoF 型突变。有研究表明,V423L、F1597L、I1473M、E1211K、L1563V、R223Q、R1319Q、A263V、Y1589C 等位点突变导致 GoF 型突变,多在生后 3 个月内起病,表型包括良性(家族

性)新生儿/婴儿癫痫、Ohtahara 综合征、EIMFS 和其他未分类的癫痫性脑病^[11];G899S、P1622S、L1330F 等位点突变导致 LoF 型突变,癫痫发生较晚,主要在生后 3 个月起病,表型较严重,包括婴儿痉挛症、肌阵挛性弛缓性癫痫、Lennox-Gastaut 综合征及未分类的癫痫性脑病^[11]。此外,良性癫痫多为遗传性突变,可见丛集性发作,预后良好,而严重表型多为新发突变,较少见丛集性发作,预后不良且多为难治性。与 *SCN1A* 突变不同的是,*SCN2A* 突变相关癫痫较少出现热敏感现象。

从 *SCN2A* 基因突变导致离子通道功能改变角度而言,OXC 可能对生后 3 个月内起病的 *SCN2A* 相关癫痫有一定效果。Wolff M 等^[9]观察了 7 例生后数天内起病的 *SCN2A* 相关良性(家族性)婴儿癫痫,发现 OXC 具有良好治疗效果。SCBs 被推荐为治疗 *SCN2A* 突变相关癫痫性脑病的一线治疗药物^[12],但须注意的是,OXC 对 GoF 型突变治疗效果较好,而对 LoF 型突变治疗效果欠佳,甚至会加重癫痫发作^[9]。有研究显示,对于<3 个月患儿,OXC 或卡马西平可有效减少其发作频率(33.3%),而对于>3 个月患儿,29 例中 1 例发作减少,6 例无效,5 例加重^[9]。因此,对 *SCN2A* 基因突变引起的癫痫,应结合患儿起病年龄、突变位点等谨慎用药,对于>3 个月婴幼儿癫痫性脑病,应避免使用 OXC,密切观察发作情况,一旦出现发作加重应尽早停药。

2.3 *SCN3A*

SCN3A 基因表达于神经元的胞体和树突,其突变可引起椎体神经元兴奋性增高,*SCN3A* 在胚胎期大量表达,生后维持在较低水平^[7]。*SCN3A* 基因编码的 Nav1.3 通道具有较低的放电阈值和(或)更高的放电频率,易诱发癫痫^[7]。突变类型包括遗传性突变及新发突变,目前关于 *SCN3A* 突变癫痫报道尚少,无法推断其突变类型与表型的关系,但严重表型更倾向 GoF 型突变,如早发性癫痫性脑病;较轻表型多为 LoF 型突变,如智力发育正常的局灶性癫痫发作^[13]。2020 年 Zaman T 等^[14]发现,皮质发育畸形是 *SCN3A* 相关神经发育疾病的特征性表现,包括弥漫性或局灶性多小脑回、厚脑回、胼胝体发育不良等,在>75%患儿中可见,因此建议采用 *SCN3A* 相关神经发育障碍描述 *SCN3A* 基因突变所致疾病谱,包括发育性癫痫性脑病伴或不伴皮质发育畸形、轻度局灶性癫痫伴皮质发育畸形、孤立性皮质畸形不伴癫痫。此外,*SCN3A* 基因突变与精神智力发育迟缓有关。多数患儿伴有严重智力障碍。发病时间越早,癫痫症状及智力障碍越重。

目前,关于 OXC 治疗 *SCN3A* 基因突变相关癫痫的研究尚少,Zaman T 等^[14]发现拉莫三嗪与苯妥英钠可抑制 Nav1.3 突变通道中持续电流的增强,从而减少发作。体外研究也表明,SCBs 可减少 *SCN3A* 基因 GoF 型突变的癫痫发作^[15]。因此,OXC 作为钠通道阻滞剂能否改善 *SCN3A* 基因突变相关癫痫尚无结论,需进一步临床数

据支持及功能角度的研究证实。

2.4 *SCN8A*

SCN8A 基因位于兴奋性及抑制性神经元的轴突起始段和郎飞结处,在小脑颗粒细胞及海马锥体细胞、颗粒细胞中高度表达^[5]。有研究表明,*SCN8A* 基因突变多为新发突变,多数可导致钠离子通道功能增强(GoF)^[16]。临床表型谱广,从轻型的良性婴儿癫痫、单纯认知障碍,到严重的发育性癫痫性脑病等^[17]。有研究表明,*SCN8A* 基因突变所致癫痫在所有癫痫性脑病患者中占 1%,在早发型癫痫性脑病(EOEE)中占 3%^[17],包括婴儿痉挛症、大田原综合征、Dravet 综合征、早期肌阵挛脑病、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作及尚未明确命名的非特异性癫痫性脑病。*SCN8A* 相关癫痫多起病年龄早(生后 4 个月),且伴有不同程度的认知、语言、智力障碍。既往研究^[17]表明,10%的患儿可出现癫痫猝死,但近期有研究^[18]发现,*SCN8A* 突变所致猝死率可能较低,且低于 Dravet 综合征病死率,不足婴儿期死亡原因的 50%。由于两者对 SCBs 反应截然相反,临床上常需对 *SCN8A* 突变相关癫痫性脑病和 Dravet 综合征进行鉴别,前者起病年龄跨度大(0 d~22 个月),发作类型多为癫痫性痉挛发作,可伴有运动障碍,较少呈热相关,对 OXC 治疗反应较好^[18],Dravet 综合征年龄跨度小(5~8 个月),主要为肌阵挛发作,脑电图可见广泛棘波发放,常有热敏感特征,在使用 OXC 后发作加重^[8]。

由于 *SCN8A* 突变导致蛋白功能改变多为 GoF,无论是婴儿期癫痫还是癫痫性脑病,多数 *SCN8A* 基因相关癫痫对 OXC 治疗有效。但癫痫性脑病多需超剂量使用^[19]。有研究显示,OXC 治疗效果更佳^[9]。大剂量苯妥英钠(维持血药浓度 20~30 mg/L)也可有效改善 *SCN8A* 突变相关癫痫性脑病,较卡马西平对灭活钠离子亲和力更强,但由于苯妥英钠不良反应发生率较高,故不作为第一选择,当 OXC 治疗效果欠佳时可选用苯妥英钠^[20]。但 *SCN8A* 突变相关癫痫性脑病总体预后较差,需进一步探索更精准的靶向治疗药物。

3 电压门控钾离子通道

钾离子通道是调节神经元兴奋性的重要离子通道,在维持细胞膜静息电位、介导细胞膜复极化等过程中发挥着至关重要的作用。其中,电压门控钾离子通道(Kv)基因突变与癫痫密切相关。Kv 调节外向 K⁺电流,促进膜复极化和超极化,从而限制神经元的兴奋性。当钾离子通道基因突变导致膜蛋白功能障碍时,细胞膜内外钾离子正常电流活动被破坏,导致细胞去极化、复极化异常,引起神经兴奋性增高,从而诱发癫痫。钾离子通道相关癫痫患儿往往为 LoF 型突变,以通道活动下降如通道开放能力下降、激活电压上调或(和)蛋白表达量下降为主要特点^[21]。也可见 GoF 型突变报道,以钾电流异常增高为癫痫发生的病理生理基础^[21]。常见突变基因为

KCNQ2、*KCNA2*、*KCNT1*。

3.1 *KCNQ2*

KCNQ2 位于染色体 20q13.3, 编码 Kv7.2 通道, 广泛分布于中枢和外周神经元, 在轴突初始段高度表达^[12]。*KCNQ2* 蛋白与 *KCNQ3* 蛋白共同形成异四聚体通道 (*KCNQ2/3*), 介导 M 电流。当神经元接近动作电位阈值时, M 电流被激活, 从而介导细胞超极化, 限制神经元重复放电^[12]。*KCNQ2* 突变的临床表型谱较广, 可表现为良性家族性新发儿癫痫, 也可表现为早发型癫痫性脑病, 如 Ohtahara 综合征, 还可介于两者之间, 表现为非典型早发型癫痫性脑病及良性家族性婴儿癫痫。良性癫痫多为 LoF 型突变, 以遗传性为主, 类型以移码突变、无义突变为多, 导致蛋白表达量不足, 因此病情较轻, 大多可在数月内控制; 早发型癫痫性脑病 (EOEE) 多为新发错义突变, 导致钾离子通道功能严重受损, 多在新生儿期起病, 常合并严重发育迟滞、孤独症等^[22], GoF 型突变及 LoF 型突变均可见, 且 GoF 型突变的临床表型较严重。

有研究表明, SCBs 对 *KCNQ2* 突变相关癫痫是有效的, 即使在 EOEE 中也被推荐为一线治疗药物^[22]。Kuersten M 等^[23]关于 *KCNQ2* 突变相关癫痫的一项 Meta 分析显示, 包括 OXC 在内的 SCBs 可使 90% 良性癫痫患儿无发作, 69% 癫痫脑病患者发作缓解。SCBs 可减少 *KCNQ2* 突变相关癫痫的发作, 可能是因钠和钾离子通道位于神经元细胞膜的同一位置, 阻断电压门控钠通道的亚基后, 可调节钠和钾离子通道复合物的细胞兴奋性和信号转导, 从而控制癫痫发作^[24], 因此, OXC 在 GoF 型突变和 (或) LoF 型突变的相关表型中效果均较好。

3.2 *KCNT1*

KCNT1 位于人染色体 9q34.3, 编码钠离子激活的钾离子通道, 是目前发现最大的钾离子通道^[12]。在大脑嗅球、皮质、脑干和海马中表达, 介导神经细胞的钠敏感性钾电流, 负责重复放电后的缓慢超极化^[12]。目前已报道的 *KCNT1* 突变均为错义突变, 其通道活动增加, 神经元快速复极化, 细胞兴奋性增加。也作用于抑制性神经元, 导致抑制性神经元长时间超极化, 兴奋性神经元的相对高兴奋性。神经元兴奋及抑制失衡, 诱发癫痫^[12]。有研究发现, *KCNT1* 与常染色体显性遗传夜间额叶癫痫 (ADNFLE)、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、Ohtahara 综合征、婴儿痉挛症等有关^[25], 也与心律失常、脑白质病有关, 是迄今发现引起 ADNFLE 最重要的致病基因^[25]。患儿起病年龄小, 局灶性为主, 临床症状重, 多伴有精神行为异常及先天发育异常, 抗癫痫药物治疗差。

KCNT1 基因突变相关癫痫治疗困难, 往往对常规抗癫痫药物不敏感, 目前尚无证据显示 SCBs 对其有效, 但在 c. 862G>A 位点突变所致夜间额叶癫痫中, OXC 具有一定疗效^[26], 可能是 *KCNT1* 突变导致通道活动增加, 钠离子通道开放率升高, OXC 阻断钠离子内流, 发挥抗癫痫作用。奎尼丁作为钾离子通道阻滞剂, 目前受到广泛关注,

但其疗效尚不统一, 易出现长 QT 间期和心脏骤停可能。

3.3 *KCNA2*

KCNA2 基因位于人染色体 1p13.3, 编码 Kv1.2 通道, 主要位于浦肯野神经、树突和海马区^[12], 作用于神经元动作电位后期, 使神经元复极化。功能学研究发现, *KCNA2* 基因突变分为 3 个亚型, 即 LoF 型突变、GoF 型突变及 GoF 合并 LoF 型突变, 3 种亚型在临床表型中可重叠^[27]。LoF 型突变表型较轻, 在婴儿期或儿童早期起病, 多为局灶性发作, 相对易控制, 发热时可表现为肌阵挛发作, 常需与 Dravet 综合征鉴别, 其脑电图具有特征性, 表现为 Rolandic 区放电且达到睡眠中癫痫持续状态 (ESES) 程度, 最终可演变为伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫突变型。P450L 是最常见的 LoF 型突变位点^[27]。GoF 型突变 (突变位点 E157K、R297Q、L298F) 和 GoF 合并 LoF 型突变 (突变位点 L290R、L293H、L328V、T374A) 表型较严重, 新生儿期起病, 发作严重且呈难治性, 多伴有严重共济失调及智力障碍, 小脑受累是主要特征表现^[27]。

目前, 尚无 OXC 等钠离子通道阻滞剂对 *KCNA2* 基因突变相关癫痫的治疗报道。丙戊酸钠、左乙拉西坦可用于减轻 LoF 型突变癫痫发作, 但需评估患儿睡眠期脑电图, 避免加重 ESES。GoF 型突变和 GoF 合并 LoF 型癫痫多为难治性, 对多种抗癫痫药物无效。

4 电压门控钙离子通道

电压门控钙离子通道在全身器官广泛分布, 参与机体多种生理活动。钙离子通道基因突变也可导致癫痫发生, 其突变影响细胞膜电位的超极化及兴奋性突触后电位传导, 也影响钙激活的钾通道活性与功能, 导致癫痫发生。目前发现与儿童癫痫相关的基因包括 *CACNA1A*、*CACNA1H*、*CACNA2D2* 等, 其中以 *CACNA1A* 基因研究最多。*CACNA1A* 基因编码钙离子通道 Cav2.1 上的 $\alpha 1A$ 亚基, 负责调节突触和神经末梢的递质释放。*CACNA1A* 基因突变可导致神经细胞兴奋性增强, 引起癫痫、学习和记忆能力下降^[28]。*CACNA1A* 突变易导致发育性癫痫脑病, 局灶性为主, 起病早, 易发生癫痫持续状态, 常伴有不同程度的发育落后及共济失调, 多为难治性^[28]。尚无对 *CACNA1A* 突变相关癫痫的有效治疗方案, 未发现 OXC 等钠离子通道阻滞剂对其治疗有效的研究。*CACNA1H* 基因突变在儿童癫痫中也有报道, 表型以热性惊厥附加征、额叶癫痫、儿童失神癫痫等为主, 也可见于 Doose 综合征, 上述临床表型对拉莫三嗪有效, 但尚无对 OXC 疗效的报道^[29]。

5 小结

钠离子、钾离子及钙离子通道基因突变相关的癫痫, 无论在基因型及导致的功能改变、临床表型和药物治疗反应上均存在较大差异。从发病机制上来看, 奥卡西平对 *SCN2A* (年龄 < 3 个月)、*SCN8A*、*KCNQ2* 所致遗传

性癫痫有效,而对 *SCN1A* 相关癫痫存在加重风险。因此,是否为局灶性发作不应作为 OXC 用作一线抗癫痫药物的主要考量因素,在临床实践中,需积极寻找癫痫病因,结合患儿基因突变及可能导致的功能改变、临床表型及脑电图改变综合考虑,优化药物治疗方案。

参考文献:

- [1] SYMONDS J D, ZUBERI S M, STEWART K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort [J]. *Brain: a journal of neurology*, 2019, 142(8): 2303-2318.
- [2] AMBROSIO A F, SOARES-DA-SILVA P, CARVALHO C M, et al. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024 [J]. *Neurochem Res*, 2002, 27(1-2): 121-130.
- [3] HUANG C W, HUANG C C, LIN M W, et al. The synergistic inhibitory actions of oxcarbazepine on voltage-gated sodium and potassium currents in differentiated NG108-15 neuronal cells and model neurons [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(5): 597-610.
- [4] BEYDOUN A, DUPONT S, ZHOU D, et al. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy [J]. *Seizure*, 2020, 83(1): 251-263.
- [5] MUSTO E, GARDELLA E, MØLLER R S. Recent advances in treatment of epilepsy-related sodium channelopathies [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24(1): 123-128.
- [6] GOLDMAN A. Structure-function properties in sodium channelopathies: considerations for targeted therapy [J]. *Epilepsy currents*, 2020, 20(5): 303-305.
- [7] BRUNKLAUS A, LAL D. Sodium channel epilepsies and neurodevelopmental disorders: from disease mechanisms to clinical application [J]. *Developmental medicine and child neurology*, 2020, 62(7): 784-792.
- [8] WIRRELL E C, LAUX L, DONNER E, et al. Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel [J]. *Pediatric neurology*, 2017, 68(3): 18-34.
- [9] WOLFF M, JOHANNESSEN K M, HEDRICH U B S, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in *SCN2A*-related disorders [J]. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- [10] BRUNKLAUS A, DU J, STECKLER F, et al. Biological concepts in human sodium channel epilepsies and their relevance in clinical practice [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(3): 387-399.
- [11] 苗圃, 王健达, 郭雨帆, 等. *SCN2A* 基因突变导致大田原综合征 2 例报告及文献复习 [J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(3): 223-227.
- [12] MORRISON-LEVY N, BORLOT F, JAIN P, et al. Early-onset developmental and epileptic encephalopathies of infancy: an overview of the genetic basis and clinical features [J]. *Pediatric neurology*, 2020, 116(11): 85-94.
- [13] ZAMAN T, HELBIG I, BOŽOVIĆ I B, et al. Mutations in *SCN3A* cause early infantile epileptic encephalopathy [J]. *Annals of neurology*, 2018, 83(4): 703-717.
- [14] ZAMAN T, HELBIG K L, CLATOT J, et al. *SCN3A*-related neurodevelopmental disorder: a spectrum of epilepsy and brain malformation [J]. *Annals of neurology*, 2020, 88(2): 348-362.
- [15] SUN G C, WERKMAN T R, BATTEFELD A, et al. Carbamazepine and topiramate modulation of transient and persistent sodium currents studied in HEK293 cells expressing the Na(v)1.3 alpha-subunit [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 774-782.
- [16] MEISLER M H, HELMAN G, HAMMER M F, et al. *SCN8A* encephalopathy: research progress and prospects [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1027-1035.
- [17] GARDELLA E, MØLLER R S. Phenotypic and genetic spectrum of *SCN8A*-related disorders, treatment options, and outcomes [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(S3): S77-S85.
- [18] JOHANNESSEN K M, GARDELLA E, SCHEFFER I, et al. Early mortality in *SCN8A*-related epilepsies [J]. *Epilepsy research*, 2018(7), 143: 79-81.
- [19] FATEMA K, RAHMAN M M, FARUK O. *SCN8A* mutation in infantile epileptic encephalopathy: report of two cases [J]. *Journal of epilepsy research*, 2019, 9(2): 147-151.
- [20] MØLLER R S, JOHANNESSEN K M. Precision medicine: *SCN8A* encephalopathy treated with sodium channel blockers [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(1): 190-191.
- [21] NIDAY Z, TZINGOUNIS A V. Potassium channel gain of function in epilepsy: an unresolved paradox [J]. *The Neuroscientist*, 2018, 24(4): 368-380.
- [22] KIM H J, YANG D, KIM S H, et al. Clinical characteristics of *KCNQ2* encephalopathy [J]. *Brain & development*, 2021, 43(2): 244-250.
- [23] KUERTEN M, TACKE M, GERSTL L, et al. Antiepileptic therapy approaches in *KCNQ2* related epilepsy: a systematic review [J]. *European journal of medical genetics*, 2020, 63(1): 103628.
- [24] MEHTA P, SRIVASTAVA S, CHOUDHARY B S, et al. Probing voltage sensing domain of *KCNQ2* channel as a potential target to combat epilepsy: a comparative study [J]. *Journal of receptor and signal transduction research*, 2017, 37(6): 578-589.
- [25] LIM C X, RICOS M G, DIBBENS L M, et al. *KCNT1* mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects [J]. *Journal of medical genetics*, 2016, 53(4): 217-225.
- [26] 张洪伟, 金瑞峰, 刘勇, 等. *KCNT1* 基因变异致夜间额叶癫痫的诊治特点(附 1 例报告)[J]. *山东医药*, 2020, 60(16): 69-71.
- [27] MASNADA S, HEDRICH U B S, GARDELLA E, et al. Clinical spectrum and genotype-phenotype associations of *KCN42*-related encephalopathies [J]. *Brain: a journal of neurology*, 2017, 140(9): 2337-2354.
- [28] GUR-HARTMAN T, BERKOWITZ O, YOSOVICH K, et al. Clinical phenotypes of infantile onset *CACNA1A*-related disorder [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 30(1): 144-154.
- [29] 胡笑月, 华颖, 王艳萍, 等. *CACNA1H* 基因变异致癫痫伴肌阵挛-失张力发作 1 例临床及遗传学特征分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(11): 821-823.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-03-01 修回日期:2021-04-19)