

GABA受体基因突变相关性癫痫研究进展

袁梦 张佳 沈亚君 罗欢 杨作臻 甘靖

610041 成都, 四川大学华西第二医院儿科 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(袁梦、张佳、沈亚君、罗欢、甘靖); 100089 北京, 赛福解码(北京)基因科技有限公司(杨作臻)

通信作者: 甘靖, Email: gordonrachel@scu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.05.011

【摘要】 癫痫是儿童神经系统疾病中的一种常见疾病, 随着基因检测技术在临床中的应用, 越来越多的患儿被发现其病因系遗传性癫痫。γ-氨基丁酸A型受体(GABAAR)是一种配体门控的氯离子通道蛋白, 介导中枢神经系统的主要抑制功能, 其功能障碍在癫痫的病因学中发挥重要作用。已证实GABAAR亚单位GABRA1、GABRA6、GABRB2、GABRB3、GABRG2及GABRD变异与癫痫相关。现就GABAAR相关亚单位变异相关性癫痫的机制及临床表型进行综述, 为这一类患者的精准治疗提供参考依据。

【关键词】 GABA受体基因; 突变; 癫痫; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(82071686); 四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0093); 四川大学华西第二医院科研基金(KL115, KL072)

Research progress in the GABA receptor mutations related epilepsy Yuan Meng, Zhang Jia, Shen Yajun, Luo Huan, Yang Zuozhen, Gan Jing

Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Obstetrics & Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of the Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Yuan M, Zhang J, Shen YJ, Luo H, Gan J); Cipher Gene LLC, Beijing 100089, China (Yang ZZ)

Corresponding author: Gan Jing, Email: gordonrachel@scu.edu.cn

【Abstract】 Epilepsy is a common disease in children's nervous system diseases. With the application of gene sequencing technology in clinical practice, more and more children are found to be genetic associated epilepsy. γ-Aminobutyric acid type A receptor (GABAAR) is a ligand-gated chloride channel, which mediates the main inhibitory function of the central nervous system. Its dysfunction plays an important role in the etiology of epilepsy. It has been confirmed that the subunits of GABAAR including GABRA1, GABRA6, GABRB2, GABRB3, GABRG2 and GABRD are related to epilepsy. In this paper, we review the mechanism and clinical phenotype of the GABAAR subunit related epilepsy for the precise treatment of these patients.

【Key words】 GABA receptor genes; Mutation; Epilepsy; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82071686); The Grant from Science and Technology Bureau of Sichuan Province (2021YFS0093); The Grant from Research Fund of West China Second University Hospital (KL115, KL072)

遗传性癫痫病因中以离子通道相关基因变异居多, 如钙离子通道、钾离子通道、钠离子通道、配体门控的γ-氨基丁酸A型受体(γ-aminobutyric acid A receptor, GABAAR)通道及氯离子通道等。这些离子通道变异可通过一系列较为复杂机制使通道蛋白功能改变, 进而致使脑神经元细胞兴奋性异常升高, 最终导致癫痫的发作^[1]。其中GABAAR系配体门控氯离子通道, 主要以异五聚体的形式发挥

作用, 其组成的亚单位包括α、β、γ、δ、ε、π、ψ、ρ共8种, 总共19个亚型, 包括α1~6、β1~3、γ1~3、δ、ε、π、ψ和ρ1~3。GABA广泛分布于整个神经系统, 发挥突触后抑制功能^[2]。目前已研究证实编码亚单位的基因α1、α6、β2、β3、γ2及δ的变异与癫痫发作密切相关^[3-4]。现就GABAAR相关亚单位GABRA1、GABRA6、GABRB2、GABRB3、GABRG2及GABRD变异相关性癫痫的研究进展作一

综述,为这一类患者的精准治疗提供参考依据。

一、GABRA1

GABRA1是组成GABAAR亚基家族中的一员,其编码基因位于染色体5q34,编码GABAAR的 $\alpha 1$ 亚单位,由10个外显子组成,负责编码474个氨基酸。由GABRA1亚基参与组成的GABAAR是神经系统重要的抑制性受体,由于大多数神经元细胞内的氯离子浓度相比细胞外低,当GABAAR被GABA激活时,受体通道开放,氯离子流入细胞内,使神经元细胞膜发生超极化,提高产生动作电位的阈值,减少神经兴奋性;而当GABAAR功能障碍时会导致GABA的传递阻断,神经元细胞兴奋性增高,最终导致癫痫的发生。该基因突变后的致病机制主要为两方面:(1)GABRA1基因变异可通过影响神经递质GABA与受体的结合,从而导致氯离子通道功能障碍,这将使有效的抑制性突触后电位的产生受到阻碍,从而增高了神经元细胞兴奋性,导致痫样放电;(2)GABRA1基因变异可使GABAAR功能丧失,当其功能丧失后将不能正常地在细胞膜上完成整合,从而影响由其介导的突触后抑制功能,导致痫样放电^[5-7]。

在现有的报道病例中,GABRA1基因突变中遗传性占少数,新发突变居多^[8-12]。在同一家系内,携带同一GABRA1变异的患者表型具有相似性^[9,13],这在评估变异源来自父母的患儿的预后上具有提示作用,同时也为这类患儿的早期治疗明确了方向。在起病年龄上,多数患儿在婴儿期发病^[8-9,14]。GABRA1变异相关性癫痫发作有着多种发作形式^[8],包括局灶性发作、痉挛发作、全面性强直-阵挛发作、肌阵挛发作等,以其中的局灶性发作、全面性强直-阵挛发作为主。在发作诱因上,部分患儿在发热、闪光刺激诱导下可出现发作,诱导发作形式常表现为肌阵挛和强直-阵挛,在这类患儿中,有症状较轻的热性惊厥附加症(FS+),也有症状较重的癫痫性脑病^[8-9]。多数患儿伴有智力、运动、语言发育落后,少许患儿在这些方面可基本正常。有的患儿可仅表现为重度发育迟缓但无明显癫痫发作^[15]。在脑电图上,GABRA1变异相关性癫痫脑病患儿可出现高峰失律或爆发-抑制^[8-9]。在已报道的病例中,GABRA1变异相关性癫痫可表现为青少年肌阵挛性癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)、儿童失神癫痫、婴儿痉挛症、早发癫痫性脑病、Dravet综合征等多种癫痫综合征^[8-12]。在治疗上,从发病机制及药物作用机制而言,由于丙戊酸、氨己烯酸系GABA转氨酶的抑制剂,其可抑制GABA的分解,并且在

突触间隙中保留较高GABA浓度,进而可减少癫痫发作^[16-17],故GABRA1变异相关性遗传性癫痫患儿可考虑选择这类药物治疗。在文献报道中,大部分患儿对抗左乙拉西坦、丙戊酸治疗效果好^[8-9,14],少数患儿需联合用药方能控制其癫痫发作^[18-19]。有文献报道,奥卡西平可使部分GABRA1变异相关性遗传性癫痫患儿的发作加重^[9],但其作用机制尚不明确,这一发现提示当患儿诊断或考虑诊断GABRA1变异相关性遗传性癫痫时,应尽量避免使用奥卡西平。

二、GABRA6

GABRA6编码的多态性是特发性全面性癫痫发生的重要风险因素^[20-21]。2019年Dibbens等^[22]报道了一例GABRA6(R46W)变异相关性儿童失神性癫痫,该先证者表现为儿童失神癫痫和无张力性跌倒发作,变异来自其表型正常的父亲。GABRA6变异的致病机制:突变可通过降低 $\alpha \beta \gamma$ 和 $\alpha \beta \delta$ 受体的功能和表达,导致神经元去抑制,从而增加全面性癫痫发作的易感性^[23]。在目前已报道的病例中,这一基因的变异还可表现为良性家族性婴儿癫痫^[24]、Dravet综合征^[25]。2017年罗甜等^[25]报道了一例GABRA6(Glu218Ala)突变相关性Dravet综合征,变异来自表型正常的杂合父亲,该患儿于婴儿期起病,表现为在哭闹或声光刺激后的热性惊厥,发作类型为全面性强直痉挛发作,认知、运动发育基本正常,但语言、社交发育落后,颅脑MRI、脑电图均正常,患儿治疗情况不详。受限于报道病例过少,尚无这一基因变异的相关推荐治疗。

三、GABRB2

GABRB2的编码基因位于染色体5q34,含有11个外显子,长度约为250 kb,编码 $\beta 2$ 亚基,与 α 和 γ 亚基结合形成GABAA受体的主要亚型,占哺乳动物大脑中所有GABAA受体的43%,除与癫痫相关,这一基因还与精神性疾病、神经发育密切^[26-27]。在GABRB2基因变异的相关癫痫中,癫痫的严重程度与突变点在亚基上所处的位置相关,严重的表型与跨膜结构域1和2中的变体及跨膜结构域2和3之间的变构结合位点有关^[26]。其突变后致癫痫的发病机制可能为:GABRB2变异导致GABAAR功能减退,进而损害突触后抑制,最终致患者的癫痫活动易感性增加^[28]。

Srivastav等^[28]于2014年首次报道了GABRB2基因变异与癫痫具有相关性,之后随着研究进展,在国内外相继报道了多例GABRB2变异相关性癫痫和癫痫脑病^[29-31],大部分为新发突变^[26,30]。在变

异源来自父母的患者中,杨莹等^[30]报道2例先证者及家系成员具有相似的临床表型。在起病年龄上,这类患儿发病早,多数系婴儿期起病^[29-30]。癫痫发作类型多样,包括全面性强直-阵挛发作、局灶性发作及痉挛发作等,而其中以局灶性发作者为主。在诱发因素上,发热也可能是部分患儿的诱发因素,可表现为持续时间较短的热性惊厥,也可出现惊厥性癫痫持续状态^[30]。大部分患者运动、智力、语言有不同程度的发育落后^[29-30],极少部分患者可表现基本正常^[30]。在脑电图上,*GABRB2*变异相关性早期肌阵挛性脑病可出现高峰失律、爆发-抑制^[30-31];而*GABRB2*变异相关性Dravet综合征、热性惊厥附加症,大部分患儿脑电图表现可正常,少部分于发作间期可出现尖慢波及不典型多灶性尖波^[30]。在报道文献中,大部分患儿颅脑MRI表现正常,小部分表现异常,MRI上表现为不同部位的髓鞘化延迟^[29-30]。在癫痫表型上,*GABRB2*变异相关性癫痫其表型与*GABRA1*变异相关性癫痫相似,表现为多种类型的癫痫综合征。就目前报道而言,使用左乙拉西坦、丙戊酸、氯巴占及托吡酯控制癫痫发作效果较好,其中丙戊酸和左乙拉西坦联合应用疗效最佳;氨己烯酸疗效欠佳^[29-30],部分患者使用后可致癫痫发作加重^[29];也有部分患儿无需使用抗癫痫发作药物^[30],这提示着*GABRB2*变异相关性癫痫部分患儿的发作具有自限性。

四、*GABRB3*

*GABRB3*基因位于染色体15q12,共有9个外显子,全长约230 kb,编码GABA受体 β 3亚基单位。出生时*GABRB3*蛋白几乎在所有大脑区域高度表达,并且在除丘脑以外的所有区域保持恒定;出生后*GABRB3*蛋白在大多数丘脑核中迅速减少,但在网状丘脑核中含量丰富,是GABA的主要成分之一^[32-33]。*GABRB3*在丘脑皮层网络中起着重要作用,而丘脑皮层网络是失神发作的基础,故*GABRB3*基因突变可致失神性癫痫。部分突变的 β 3亚基将不能正常完成与 γ 2亚基配对,从而影响GABA的组装,将使其功能不能正常发挥^[34]。

Tanaka等^[35]首先报道了*GABRB3*基因突变与儿童失神性癫痫相关,之后越来越多的报道显示*GABRB3*突变与癫痫相关。在目前已报道的病例中,*GABRB3*变异相关癫痫大部分系新发突变,小部分系遗传性突变,大多数患儿在1岁内出现癫痫发作。*GABRB3*变异相关性癫痫同样有着多种发作形式,包括全身性强直阵挛性、婴儿痉挛、强直性、失张

力性、肌阵挛性等^[35-37]。大部分患儿有发热诱因。多数患者智力、运动、语言发育有不同程度的落后,但癫痫表型为热性惊厥附加症状、失神性癫痫的部分患儿智力、运动、语言可基本正常^[36,38],少数患者可伴有自闭症、躁动、多动、攻击性行为及注意缺陷等精神行为障碍^[36]。在颅脑影像学检查上,大部分患者颅脑MRI基本正常,小部分可出现明显异常,MRI上可表现为多脑回、髓鞘减少、严重弥漫性脑萎缩、小脑发育不全、胼胝体异常^[36]。在临床表型上,*GABRB3*变异体相关性癫痫可表现为多种形式的癫痫综合征^[35-37],与*GABRA1*变异相关性癫痫表型类似。病例中以热性惊厥、热性惊厥附加症、失神性癫痫预后良好,而表现West综合征、婴儿痉挛及Lennox-Gastaut综合征则预后差,且这类患者中常有合并脑实质受损的病例。在治疗上,目前文献报道中这一基因突变相关性癫痫在使用丙戊酸钠、左乙拉西坦、吡仑帕奈治疗后,发作控制可^[39],但因报道病例有限,尚需进一步探索。

五、*GABRD*

*GABRD*基因位于染色体1q36,编码GABAAR- δ 亚基。*GABRD*基因在大脑中高度表达,含有 δ 亚基的受体定位于突触外或突触周膜,是介导神经元强直性抑制的GABAAR的重要组成部分。在2002年Windpassinger等^[40]的报道中,*GABRD*基因被认为与1p36缺失综合征的神经表型有关,该综合征表现为:生长迟缓、明显的面部异常、听力和视觉缺陷、心脏缺陷、身体不对称、中度至重度精神运动迟缓、癫痫和自虐行为。*GABRD*基因被认为与该综合征中的神经发育和神经精神异常密切相关^[40]。

研究认为发病机制为突变后的*GABRD*亚体将使GABAAR的最大电流降低,使神经元细胞的兴奋性增高,从而导致癫痫发作^[41-42],相关性癫痫的变异点主要为:Glu177Ala、Arg220Cys、Arg220His^[41]。在表型上,*GABRD*变异相关性癫痫主要表现为:JME及遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(generalized epilepsy with febrile seizures GEFS+)。其变异来源主要为遗传性变异,在家族中受累个体表现为热性惊厥及分类不明的癫痫发作^[41]。Glu177Ala是在一个GEFS+家族中发现的,受影响的个体表现为热性惊厥、热性惊厥附加症及未分类的癫痫^[41]。Arg220Cys是在一个GEFS+的小家族中被发现的。Arg220His是在一个小家族中发现的,受影响的个体表现为JME,其被认为是一个癫痫易感等位基因,参与了该家族JME的发病机制^[41]。

2021年Ahring等^[43]报道了36例*GABRD*基因变异相关性癫痫,探索了*GABRD*基因变异对神经发育障碍和癫痫的影响途径,突变后的*GABRD*亚体可通过增加GABA能活性而导致癫痫。6例变异后*GABRD*亚体功能效应增强的患者有相似表型:神经发育障碍伴全面性癫痫、行为问题和不同程度的智力残疾,而1例变异后*GABRD*亚体功能效应丧失的患者没有癫痫病史,被诊断为自闭症谱系障碍,并患有较高的内化精神症状^[43]。该文献报道的6例*GABRD*基因突变相关性癫痫患者中,癫痫发病年龄跨度从4个月到4岁,6例患者有着不同程度的智力障碍;6例患者中4例有多动症,1例有自闭症;癫痫发作类型包括不典型失神发作、全身肌阵挛发作、强直性发作和全身强直阵挛发作;其中4例为非典型全面性癫痫、2例为癫痫性脑病;有3例完善了颅脑MRI,2例正常,1例患者额叶区域出现轻度非特异性异常;其中5例为药物难治性癫痫^[43]。在抗癫痫的常规药物中,其作用多为直接或间接增加GABA能活性的药物,但从该文献报道的致病机制而言,如治疗时选用这一类常规抗癫痫药物,可能会增加这类患者的发作,故这类患者在选用抗癫痫药物时需更加慎重。

六、*GABRG2*

*GABRG2*基因位于染色体5q34,负责编码GABAAR- γ 2亚基。*GABRG2*亚基在受体运输到膜和在突触后膜聚集的过程中均发挥着较重要作用^[44]。该基因突变可位于亚基的跨膜结构域、胞内环及胞外环及N末端位置,具有多种变异方式,包括无义、错义、移码及剪切突变,在目前报道文献中,以错义突变病例居多,且报道中变异位点多位于亚基结构的N-末端。*GABRG2*基因突变可能的致病机制包含:(1)变异不同程度地影响了*GABRG2*亚基的合成和(或)在细胞膜上的表达;(2)变异可对受体通道的动力学特性产生直接影响;(3)显性负性抑制效应;(4)突变亚基造成细胞毒性^[45]。

在临床表型上,*GABRG2*变异相关性癫痫表现为多种癫痫综合征,包括Rolandic癫痫、热性惊厥、GEFS+、儿童失神癫痫、癫痫性脑病及Dravet综合征等癫痫综合征^[46-55]。预后与其临床表型相关联,以热性惊厥、儿童失神癫痫及Rolandic癫痫预后良好,发作可随着年龄的增长而缓解,Dravet综合征、Doose综合征则预后差。

七、总结与展望

GABAAR各亚单位变异可导致多种癫痫综合

征,同一基因的不同位点突变也可导致不同严重程度的癫痫性脑病,说明其变异具有复杂的病理机制及遗传异质性,对GABAAR亚单位基因突变位点机制的研究能进一步探索癫痫综合征的致病机制,为癫痫的个体化精准治疗提供新思路。基因型-表型的研究不断扩展、深入将为临床中这一类患者的病情发展及转归提供指引,也为这一类患者的治疗提供更优的参考方案。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 收集资料、文章撰写为袁梦、张佳、沈亚君,资料总结与分析为张佳、沈亚君、罗欢,文章指导、修订为杨作臻、甘靖

参 考 文 献

- [1] Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, et al. Channelopathies in idiopathic epilepsy[J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(2): 295-304. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.01.009.
- [2] Sperk G, Furtinger S, Schwarzer C, et al. GABA and its receptors in epilepsy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2004, 548: 92-103. DOI: 10.1007/978-1-4757-6376-8_7.
- [3] Macdonald RL, Kang JQ, Gallagher MJ. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 11): 1861-1869. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.186999.
- [4] Tian J, Middleton B, Kaufman DL. GABAA-Receptor Agonists Limit Pneumonitis and Death in Murine Coronavirus-Infected Mice[J]. *Viruses*, 2021, 13(6): 966. DOI: 10.3390/v13060966.
- [5] Lachance-Touchette P, Brown P, Meloche C, et al. Novel α 1 and γ 2 GABAA receptor subunit mutations in families with idiopathic generalized epilepsy[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(2): 237-249. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07767.x.
- [6] Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J, et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(6): 983-987. DOI: 10.1002/ana.20874.
- [7] Kang JQ, Shen W, Macdonald RL. Two molecular pathways (NMD and ERAD) contribute to a genetic epilepsy associated with the GABA(A) receptor GABRA1 PTC mutation, 975delC, S326fs328X[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(9): 2833-2844. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4512-08.2009.
- [8] Johannesen K, Marini C, Pfeffer S, et al. Phenotypic spectrum of GABRA1: From generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies[J]. *Neurology*, 2016, 87(11): 1140-1151. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003087.
- [9] 杨莹,张月华,陈娇阳,等. GABRA1基因变异相关癫痫的临床表型特点[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(2): 118-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.010.
Yang Y, Zhang YH, Chen JY, et al. Clinical phenotypes of epilepsy associated with GABRA1 gene variants[J]. *Chin J Pediatr*, 2020, 58(2): 118-122.
- [10] Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2): 184-189. DOI: 10.1038/ng885.
- [11] Krenn M, Ernst M, Tomschik M, et al. Phenotypic variability

- of GABRA1-related epilepsy in monozygotic twins[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(11): 2317-2322. DOI: 10.1002/acn3.50895.
- [12] Kapoor A, Vijai J, Ravishankar HM, et al. Absence of GABRA1 Ala322Asp mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India[J]. *J Genet*, 2003, 82(1/2): 17-21. DOI: 10.1007/BF02715876.
- [13] Rubinstein M, Han S, Tai C, et al. Dissecting the phenotypes of Dravet syndrome by gene deletion[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 8): 2219-2233. DOI: 10.1093/brain/awv142.
- [14] Koderá H, Ohba C, Kato M, et al. De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(4): 566-573. DOI: 10.1111/epi.13344.
- [15] Chen W, Ge Y, Lu J, et al. Distinct Functional Alterations and Therapeutic Options of Two Pathological De Novo Variants of the T292 Residue of GABRA1 Identified in Children with Epileptic Encephalopathy and Neurodevelopmental Disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2723. DOI: 10.3390/ijms23052723.
- [16] Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(1): 108-113. DOI: 10.1016/j.coph.2005.11.003.
- [17] Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary[J]. *Neurochem Int*, 2000, 37(2/3): 103-110. DOI: 10.1016/s0197-0186(00)00013-9.
- [18] Steudle F, Rehman S, Bampali K, et al. A novel de novo variant of GABRA1 causes increased sensitivity for GABA in vitro[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2379. DOI: 10.1038/s41598-020-59323-6.
- [19] Hernandez CC, Xiangwei W, Hu N, et al. Altered inhibitory synapses in de novo GABRA5 and GABRA1 mutations associated with early onset epileptic encephalopathies[J]. *Brain*, 2019, 142(7): 1938-1954. DOI: 10.1093/brain/awz123.
- [20] Prasad DK, Shaheen U, Satyanarayana U, et al. Association of GABRA6 1519 T>C (rs3219151) and Synapsin II (rs37733634) gene polymorphisms with the development of idiopathic generalized epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(8): 1267-1273. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.07.001.
- [21] Kumari R, Lakhani R, Kalita J, et al. Potential role of GABA receptor subunit; GABRA6, GABRB2 and GABRB3 gene polymorphisms in epilepsy susceptibility and pharmacotherapy in North Indian population[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(13/14): 1244-1248. DOI: 10.1016/j.cca.2011.03.018.
- [22] Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, et al. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 453(3): 162-165. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.02.038.
- [23] Hernandez CC, Gurba KN, Hu N, et al. The GABRA6 mutation, R46W, associated with childhood absence epilepsy, alters $6\beta 22$ and $6\beta 2$ GABA(A) receptor channel gating and expression[J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 23): 5857-5878. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.218883.
- [24] Zeng Q, Yang X, Zhang J, et al. Genetic analysis of benign familial epilepsies in the first year of life in a Chinese cohort[J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(1): 9-18. DOI: 10.1038/s10038-017-0359-x.
- [25] 罗甜, 梁英武, 高然, 等. Dravet综合征基因突变类型与临床表型的关系[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2017, 5(4): 257-262. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2017.04.010.
- Luo T, Liang YW, Gao R, et al. The relationship between gene mutation types and clinical phenotypes in Dravet syndrome[J]. *Chinese Journal of Diagnostics (Electronic Edition)*, 2017, 5(4): 257-262.
- [26] El Achkar CM, Harrer M, Smith L, et al. Characterization of the GABRB2-Associated Neurodevelopmental Disorders[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(3): 573-586. DOI: 10.1002/ana.25985.
- [27] Barki M, Xue H. GABRB2, a key player in neuropsychiatric disorders and beyond[J]. *Gene*, 2022, 809: 146021. DOI: 10.1016/j.gene.2021.146021.
- [28] Srivastava S, Cohen J, Pevsner J, et al. A novel variant in GABRB2 associated with intellectual disability and epilepsy[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(11): 2914-2921. DOI: 10.1002/ajmg.a.36714.
- [29] Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(5): 664-685. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.008.
- [30] 杨莹, 张月华, 陈娇阳, 等. GABRB2 基因变异相关癫痫的临床特点[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(7): 532-537. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.07.008.
- Yang Y, Zhang YH, Chen JY, et al. Clinical features of epilepsies associated with GABRB2 variants[J]. *Chin J Pediatr*, 2019, 57(7): 532-537.
- [31] Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, et al. A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(3): 202-211. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104083.
- [32] Zhang JH, Sato M, Tohyama M. Different postnatal ontogenic profiles of neurons containing beta (beta 1, beta 2 and beta 3) subunit mRNAs of GABAA receptor in the rat thalamus[J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 1991, 58(2): 289-292. DOI: 10.1016/0165-3806(91)90017-d.
- [33] Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A, et al. GABA(A) receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain[J]. *Neuroscience*, 2000, 101(4): 815-850. DOI: 10.1016/s0306-4522(00)00442-5.
- [34] Shi YW, Zhang Q, Cai K, et al. Synaptic clustering differences due to different GABRB3 mutations cause variable epilepsy syndromes[J]. *Brain*, 2019, 142(10): 3028-3044. DOI: 10.1093/brain/awz250.
- [35] Tanaka M, Olsen RW, Medina MT, et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(6): 1249-1261. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.04.020.
- [36] Moller RS, Wuttke TV, Helbig I, et al. Mutations in GABRB3: From febrile seizures to epileptic encephalopathies[J]. *Neurology*, 2017, 88(5): 483-492. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003565.
- [37] Bamborschke D, Pergande M, Daimaguler HS, et al. Cleft Palate as Distinguishing Feature in a Patient with GABRB3 Epileptic Encephalopathy[J]. *Neuropediatrics*, 2019, 50(6): 378-381. DOI: 10.1055/s-0039-1693143.
- [38] Zhang Y, Kong W, Gao Y, et al. Gene Mutation Analysis in 253 Chinese Children with Unexplained Epilepsy and Intellectual/Developmental Disabilities[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141782. DOI: 10.1371/journal.pone.0141782.

- [39] Yang Y, Zeng Q, Cheng M, et al. GABRB3-related epilepsy: novel variants, clinical features and therapeutic implications[J]. *J Neurol*, 2022, 269(5): 2649-2665. DOI: 10.1007/s00415-021-10834-w.
- [40] Windpassinger C, Kroisel PM, Wagner K, et al. The human gamma-aminobutyric acid A receptor delta (GABRD) gene: molecular characterisation and tissue-specific expression[J]. *Gene*, 2002, 292(1/2): 25-31. DOI: 10.1016/s0378-1119(02)00649-2.
- [41] Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(13): 1315-1319. DOI: 10.1093/hmg/ddh146.
- [42] Reid CA, Kullmann DM. GABAA receptor mutations in epilepsy (commentary on Lachance-Touchette et al.) [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(2): 235-236. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07792.x.
- [43] Ahring PK, Liao VWY, Gardella E, et al. Gain-of-function variants in GABRD reveal a novel pathway for neurodevelopmental disorders and epilepsy[J]. *Brain*, 2022, 145(4): 1299-1309. DOI: 10.1093/brain/awab391.
- [44] Schweizer C, Balsiger S, Bluethmann H, et al. The gamma 2 subunit of GABA(A) receptors is required for maintenance of receptors at mature synapses[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 24(2): 442-450. DOI: 10.1016/s1044-7431(03)00202-1.
- [45] 蒋永莉, 江文. GABRG2基因突变与癫痫相关性研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(10): 824-829. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200317-00181.
Jiang YL, Jiang W. Research progress of GABRG2 mutations and epilepsy[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2020, 53(10): 824-829.
- [46] Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, et al. Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 420-432. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2013.12.005.
- [47] Shi X, Huang MC, Ishii A, et al. Mutational analysis of GABRG2 in a Japanese cohort with childhood epilepsies[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(6): 375-378. DOI: 10.1038/jhg.2010.47.
- [48] Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures[J]. *Nat Genet*, 2001, 28(1): 49-52. DOI: 10.1038/ng0501-49.
- [49] Lachance-Touchette P, Brown P, Meloche C, et al. Novel α 1 and γ 2 GABAA receptor subunit mutations in families with idiopathic generalized epilepsy[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(2): 237-249. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07767.x.
- [50] Shen D, Hernandez CC, Shen W, et al. De novo GABRG2 mutations associated with epileptic encephalopathies[J]. *Brain*, 2017, 140(1): 49-67. DOI: 10.1093/brain/aww272.
- [51] Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures[J]. *Neurology*, 2006, 67(4): 687-690. DOI: 10.1212/01.wnl.0000230145.73496.a2.
- [52] Reinthaler EM, Dejanovic B, Lal D, et al. Rare variants in γ -aminobutyric acid type A receptor genes in rolandic epilepsy and related syndromes[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(6): 972-986. DOI: 10.1002/ana.24395.
- [53] Hernandez CC, Kong W, Hu N, et al. Altered Channel Conductance States and Gating of GABA(A) Receptors by a Pore Mutation Linked to Dravet Syndrome[J]. *eNeuro*, 2017, 4(1): ENEURO.0251-16.2017. DOI: 10.1523/ENEURO.0251-16.2017.
- [54] Hernandez CC, Tian X, Hu N, et al. Dravet syndrome-associated mutations in GABRA1, GABRB2 and GABRG2 define the genetic landscape of defects of GABA(A) receptors[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(2): fcab033. DOI: 10.1093/braincomms/fcab033.
- [55] Komulainen-Ebrahim J, Schreiber JM, Kangas SM, et al. Novel variants and phenotypes widen the phenotypic spectrum of GABRG2-related disorders[J]. *Seizure*, 2019, 69: 99-104. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.03.010.
- [56] Riaz M, Abbasi MH, Sheikh N, et al. GABRA1 and GABRA6 gene mutations in idiopathic generalized epilepsy patients[J]. *Seizure*, 2021, 93: 88-94. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.10.013.
- [57] Burgess R, Wang S, McTague A, et al. The Genetic Landscape of Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 821-831. DOI: 10.1002/ana.25619.
- [58] Epi KC. De Novo Mutations in SLC1A2 and CACNA1A Are Important Causes of Epileptic Encephalopathies[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2): 287-298. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.003.
- [59] Epi KC, Epilepsy Phenome/Genome P, Allen AS, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies[J]. *Nature*, 2013, 501(7466): 217-221. DOI: 10.1038/nature12439.
- [60] 杨雪, 潘岗, 李文辉, 等. 不明病因早发癫痫性痉挛患儿遗传学研究[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(11): 813-817. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.11.004.
Yang X, Pan G, Li WH, et al. Analysis of gene mutation of early onset epileptic spasm with unknown reason[J]. *Chin J Pediatr*, 2017, 55(11): 813-817.
- [61] Pavone P, Pappalardo XG, Marino SD, et al. A novel GABRB3 variant in Dravet syndrome: Case report and literature review[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(11): e1461. DOI: 10.1002/mgg3.1461.

(收稿日期: 2022-08-22)

(本文编辑: 赵金鑫)