

CACNA1A 基因变异导致癫痫及发育落后的临床表现 与遗传学特点研究

朱莹莹 关静 杜开先 孔丽娜 田培超 刘玉 龚欢 郭芪良 陈豪 李林

450052 郑州大学第三附属医院儿内科(朱莹莹、关静、杜开先、孔丽娜、刘玉、龚欢、郭芪良、陈豪、李林); 450052 郑州大学第一附属医院儿内科(田培超)

通信作者: 杜开先, Email: dukaixian@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.04.003

【摘要】目的 探讨CACNA1A基因变异相关癫痫及发育落后患儿的临床表现和遗传学特点。**方法** 回顾性收集郑州大学第三附属医院儿内科2019年1月—2024年1月收治的12例确诊癫痫伴/不伴发育落后且基因检测发现CACNA1A基因变异患儿的病历资料,包括痫性发作类型、影像学检查、电生理学特点、Griffiths精神发育评估量表中文版(GDS-C)评分、治疗效果及基因检测结果等,分析其临床表现及遗传学特点。采集患儿及其父母外周血,提取基因组DNA,进行家系全外显子基因组测序,采用Sanger测序验证变异位点及明确变异来源。**结果** 12例癫痫患儿中位起病年龄为28.7月龄,发作类型为局灶性发作和/或全面性发作。12例中,错义变异10例、剪接位点附近的突变1例、非编码区突变1例;新生变异4例、遗传性变异8例;3例有癫痫持续状态病史;3例病程中有丛集性发作;1例癫痫持续状态后出现急性脑病,清醒后出现共济失调、四肢震颤;1例有卒中样发作;发作间期脑电图异常放电10例;10例患儿有不同程度的发育落后。抗癫痫药物治疗,6例癫痫发作缓解,余6例仍有间断发作。**结论** CACNA1A基因变异相关癫痫可表现为局灶性发作和(或)全面性发作,常有发育落后,丙戊酸、左乙拉西坦及拉莫三嗪对部分患儿有效。CACNA1A基因不同变异位点突变相关癫痫的临床表现和治疗效果不同。

【关键词】 癫痫; 儿童; CACNA1A基因; 发育落后; 临床表现; 遗传学特点

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划(24A320034)

Clinical manifestation and genetic attributes of epilepsy and developmental backwardness due to CACNA1A gene variants

Zhu Yingying, Guan Jing, Du Kaixian, Kong Li'na, Tian Peichao, Liu Yu, Gong Huan, Guo Qiliang, Chen Hao, Li Lin

Department of Pediatric Internal Medicine, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Zhu YY, Guan J, Du KX, Kong LN, Liu Y, Gong H, Guo QL, Chen H, Li L); Department of Pediatric Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Tian PC)

Corresponding author: Du Kaixian, Email: dukaixian@126.com

【Abstract】Objective To explore the clinical manifestation and genetic attributes of pediatric patients with epilepsy and developmental backwardness associated with CACNA1A gene variants. **Methods** The medical records of 12 pediatric patients with CACNA1A gene variant-associated epilepsy with or without developmental backwardness admitted to the Department of Pediatric Internal Medicine of the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2019 to January 2024 were retrospectively collected, including the type of epileptic seizures, imaging examinations, electrophysiological characteristics, Griffiths Development Scales-Chinese Edition (GDS-C) scores, therapeutic effects, and genetic test results, and clinical and genetic characteristics were analyzed. Peripheral blood was collected from the pediatric patients and their parents, genomic DNA was extracted, whole exome genome sequencing was performed in the family line. Sanger sequencing was used to validate the variant loci and clarify the sources of variants. **Results** The median age of onset for the 12 pediatric patients with epilepsy was 28.7 months, and the type of seizure was focal and/or generalized. Among 12 cases, there were 10 cases of missense mutations, one case of mutation near splice

site, and one case of mutation in non-coding region. There were four cases of de novo mutations and 8 cases of hereditary mutations. Three cases had a history of status epilepticus. Three cases had cluster seizures during the course of the disease. One case of acute encephalopathy after sustained status epilepticus, with ataxia and tremor of the limbs after awakening. One case had a stroke-like episode. There were 10 cases of abnormal EEG discharges during the interictal period. Ten pediatric patients had varying degrees of developmental delay. After antiepileptic drug treatment, seizures resolved in six cases, and intermittent seizures remained in the remaining six cases. **Conclusions** *CACNA1A* gene variant-associated epilepsy may present as focal and/or generalized seizures, often with developmental backwardness, and valproic acid, levetiracetam, and lamotrigine are effective in some pediatric patients. Clinical manifestations and therapeutic effects of epilepsy associated with mutations at different variant loci of the *CACNA1A* gene differ.

【Key words】 Epilepsy; Child; *CACNA1A* gene; Developmental backwardness; Clinical manifestations; Genetic attributes

Fund program: Key Research Project for Higher Education Institutions of Henan Province (24A320034)

CACNA1A 基因是近几年发现的与癫痫发作相关的基因之一, 定位于染色体19p13.1, 编码P/Q型电压门控钙通道 α 1A亚基(Cav2.1)^[1]。Cav2.1钙离子通道广泛表达于中枢神经系统, 如大脑皮层、海马和小脑, 主要表达于突触前末梢, 在突触传递中起关键作用^[2-4]。*CACNA1A* 基因变异改变电压门控钙通道的功能, 导致一系列的神经系统发作性疾病, 影响神经系统发育。该基因变异所致疾病表型复杂, 其中包括癫痫^[5-6]。目前该基因多态性与癫痫不同发作类型及脑电图特点的相关性研究尚少。本研究在12例无血缘关系的病例中发现了14种*CACNA1A* 基因突变。通过分析这些患儿的临床表现及遗传学特点, 以加深对*CACNA1A* 基因变异相关癫痫临床特点的认识, 为疾病诊疗提供参考。

一、对象与方法

1. 研究对象: 回顾性收集郑州大学第三附属医院儿内科2019年1月—2024年1月收治的12例确诊癫痫伴/不伴发育落后且基因检测发现*CACNA1A* 基因变异患儿作为研究对象。纳入标准: (1) 患儿诊断符合2017年国际抗癫痫联盟发布的癫痫分类诊断标准^[7], 且其行基因检测存在*CACNA1A* 基因变异; (2) 有多种癫痫发作类型, 常有脑电图明显异常。排除标准: (1) 围生期脑损伤、脑结构异常、中枢神经系统感染、代谢性疾病、免疫性疾病等已知病因引起的儿童癫痫发作者; (2) 失访或临床资料不全者; (3) 缺乏诊断癫痫及随访时的Griffiths精神发育评估量表中文版(Griffiths Development Scales-Chinese Edition, GDS-C) 评估资料者。本研究通过郑州大学第三附属医院医学伦理委员会批准(批准号: 2024-184-02), 受试患儿监护人均知情同意, 且签署知情同意书。

2. 方法: (1) 临床资料收集。查阅门诊及住院电子病历, 收集患儿的临床资料, 包括姓名、性别、病史、辅助检查、治疗药物及预后, 总结其临

床特点, 并通过门诊及电话规律随访患儿的预后情况。(2) *CACNA1A* 基因变异检测方法。采集患儿及其父母外周静脉血5 ml, 乙二胺四乙酸抗凝, 提取基因组DNA, 采用家系全外显子组测序的方法发现12例疑似遗传性癫痫的患儿携带*CACNA1A* 基因变异(转录本号: NM_001127222), 采用Sanger测序验证变异位点及明确变异来源。使用M-CAP、REVEL、MutationTaster、PROVEAN等常用的计算机预测工具对突变位点进行危害性预测。(3) 发育评估。初诊时及治疗半年后, 由具有专业资质、经验丰富的专业人员采用GDS-C评估患儿不同能区(运动、个人与社会、语言、手眼协调、表现、实际推理)的发育情况。发育商=(发育相当月龄/实际月龄)×100。发育百分位数<16%表示发育异常^[8]。

3. 统计学方法: 采用统计学软件SPSS 26.0进行数据分析。计数资料用例数表示。采用夏皮洛-威尔克检验对数据进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后发育商比较采用配对样本 t 检验。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 基本情况: 12例患儿中, 男7例, 女5例; 癫痫起病年龄2.7~72.0月龄, 中位起病年龄28.7月龄; ≤ 1 岁起病5例, $> 1 \sim 3$ 岁起病4例, > 3 岁起病3例。例3父亲1岁出现抽搐, 后自行缓解。例5母亲幼时有抽搐病史; 例7父亲眼睛斜视。例8母亲幼时有抽搐病史。例9父亲有抽搐病史, 其*CACNA1A* 基因杂合突变为父源性, 其母*CACNA1A* 相同位点一代验证为野生型。例10父亲有抽搐病史, 奶奶情绪激动时双眼上翻, 塞手入口中, 其父亲相同位点一代验证阳性。例11父亲6岁时抽搐1次, 具体不详。例12哥哥及母亲幼时有抽搐病史(伴或不伴发热)。

2. 基因检测结果: 12例 *CACNA1A* 基因变异患儿中, 10例共检测到12种不同的杂合错义突变类型, 其中1例携带3个变异位点, 其余包括1例剪接位点附近的突变(c.1913+6T > A)和1例非编码区突变(c.5529-1218C > T)。8例为遗传性变异。4例为新生变异, 其中2例为错义变异 p.(A712T)、p.(R1348Q), 1例剪接位点附近的突变(c.1913+6T > A)和1例非编码区突变(c.5529-1218C > T)。p.(A712T)、p.(R1348Q)的美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)分级为致病, (c.5529-1218C > T)的ACMG分级为可能致病, 且均在gnomAD、千人基因组(中国)、千人基因组(中国北方)、inhouse数据库中未被报道。其余11种变异均被至少一个常用的计算机预测工具预测为有害突变, 见表1。1例剪接位点附近的变异(c.1913+6T > A), 可能影响剪接, 破坏原有的剪接供体或受体位点,

会导致单外显子或多外显子的跳跃, 从而使翻译移码。在疑似遗传性变异的12例患者中, 除 *CACNA1A* 变异外, 均未检测到已知的与癫痫表型相关的基因致病变异。

3. 癫痫发作类型: 癫痫发作类型分别为全面性发作5例、局灶性发作4例、全面性发作兼具局灶性发作3例。3例病程中有丛集性发作。3例有癫痫持续状态病史, 其中强直-阵挛性癫痫持续状态1例, 局灶性癫痫持续状态2例。例4自行停药2个月后又出现局灶性癫痫持续状态, 持续约1h。见表2。

4. 其他临床表现: 1例患儿癫痫持续状态后出现急性脑病, 例2约3岁5月龄时, 以“间断抽搐伴意识障碍3h”为主诉至郑州大学第三附属医院, 入院时格拉斯哥昏迷评分6分, 其反复抽搐发作, 发作间期意识未恢复到基线水平, 后出现意识昏迷、呼吸衰竭, 清醒后出现共济失调、四肢震颤, 至今未缓

表1 12例癫痫患儿 *CACNA1A* 基因变异的ACMG评级及致病性预测

编号	核苷酸/氨基酸改变	突变类型	M-CAP危害性预测	REVEL危害性预测	Mutation Taster危害性预测	Provean危害性预测	剪切位点危害性预测 dbscSNV	ACMG标准危害等级	ACMG致病性依据
例1	c.1913+6T > A(-)	剪接位点附近的突变	-	-	-	-	有害	意义不明	PM2_Supporting+PP3
例2	c.2134G > Ap.(A712T)	错义突变	有害	有害	致病	有害	-	致病	PS2_VeryStrong+PM2_Supporting+PP2+PP3
例3	c.2705A > Gp.(D902G)	错义突变	有害	不确定	-	不确定	-	意义不明	PM2_Supporting+PP2
例4	c.4043G > Ap.(R1348Q)	错义突变	有害	有害	致病	有害	-	致病	PS2_VeryStrong+PM2_Supporting+PP2+PP3
例5	c.3236C > Ap.(A1079D)	错义突变	有害	不确定	-	不确定	-	意义不明	PM2_Supporting+PP2+BP4
	c.4877G > Ap.(R1626H)	错义突变	有害	有害	致病	有害	-	意义不明	PM2_Supporting+PP2+PP3
	c.6520G > Cp.(D2174H)	错义突变	有害	不确定	致病	有害	-	意义不明	PM2_Supporting+PP2+PP3
例6	c.5529-1218C > T(-)	非编码区突变	有害	-	致病	-	-	可能致病	PS2+PM2_Supporting+PP3
例7	c.5123T > Cp.(I1708T)	错义突变	有害	不确定	致病	不确定	-	可能致病	PS4+PM2+PP3
例8	c.6061G > Ap.(E2021K)	错义突变	有害	有害	致病	有害	-	意义不明	PP2+PP3
例9	c.6503G > Ap.(G2168D)	错义突变	有害	不确定	-	不确定	-	意义不明	PM2_Supporting+PP2
例10	c.7024C > Ap.(P2342T)	错义突变	有害	不确定	致病	不确定	-	意义不明	PM2_Supporting+PP2+PP3
例11	c.7142C > Gp.(A2381G)	错义突变	有害	不确定	致病	不确定	-	意义不明	PM2_Supporting+PP2+PP3
例12	c.7235G > T(p.G2412V)	错义突变	有害	不确定	致病	不确定	-	意义不明	PM2_Supporting+PP1+PP2+PP3

注: ACMG 美国医学遗传学与基因组学学会; M-CAP 孟德尔临床应用致病性; REVEL 罕见外显子组变体集成学习器; Mutation Taster 突变检测器; Provean 蛋白质变异效应分析仪; dbscSNV 剪接位点共识区域单核苷酸变异数据库; PM2 致病证据中等; PS2 致病证据强; PP1 致病支持证据1; PP2 致病支持证据2; PP3 致病支持证据3; BP4 良性支持证据4; - 无数据

解,表现为头晃动,四肢抖动,静止和运动时四肢震颤,抓物时双手震颤,跑步时易跌倒。1例有卒中样发作,例4约4岁1月龄因发育迟缓于郑州大学第三附属医院康复治疗期间出现反复抽搐,低钠血症,意识昏迷,其格拉斯哥昏迷评分为3分。急性期脑电图背景慢化,头颅MRI示急性或亚急性脑梗死。例2抽搐发作多出现于摔倒或坠床后,例6、12多出现于发热后,例7多出现于剧烈活动或情绪激动后。其他临床表现包括共济失调2例,眼球震颤1例。例4急性脑病后出现不自主运动,口服苯海索片治疗。例3左侧外耳郭形态异常。例10骶尾部可见皮毛窦。

5.发育情况:12例患儿中,绝大多数患儿运动、个人与社会、语言、手眼协调、表现能区的发育情况均低于平均水平。10例患儿存在不同能区、不同程

度的发育落后,其中例4、例7、例11的各个能区均有显著的发育迟缓。余2例患儿发育正常(例6、例8)。治疗前及治疗后,患儿各能区发育商比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表3。

6.脑电图:12例患儿发作缓解前均至少行1次视频脑电图检查。结果显示,背景活动偏慢5例。发作间期脑电图异常放电10例,其中广泛性放电1例,多灶性放电2例,局灶性放电4例,脑区性放电1例,广泛性及局灶性放电均有2例。2例发作间期多灶性痫样放电部位为额区、中央区及中线区,4例发作间期局灶性放电,例2起始于左侧枕区、颞区,例3起始于双侧前额部,例10起始于右侧枕区,例12起始于左侧枕后颞。2例发作间期视频脑电图检查正常。例4监测到数次临床发作,包括不典型失神发

表2 12例CACNA1A基因变异癫痫患儿基因型与临床表型特点

编号	性别	核苷酸改变	变异来源	起病年龄	末次随访年龄	诱因	发作类型	癫痫丛集持续性状态	发育落后	其他表现	发作间期脑电图	头颅MRI	末次随访治疗
例1	男	c.1913+61>A	新生	6岁	8岁	无	局灶性发作	无	有	-	多灶性放电	正常	VPA+LTG
例2	男	c.2134G>A	新生	2岁	5岁1月	摔倒/坠床	局灶性发作	有	有	共济失调	局灶性放电	左侧海马异常信号影	VPA+LEV+LTG+Flunarizine
例3	男	c.2705A>G	父源	1岁2月	3岁4月	无	全面性发作	无	有	左侧外耳郭形态异常	局灶性放电	正常	VPA
例4	男	c.4043G>A	新生	4岁1月	6岁	无	局灶性发作+全面性发作	有	有	不自主运动	多灶性放电	大脑、小脑半球、小脑蚓部萎缩	VPA+LEV+Flunarizine
例5	女	c.4877G>A c.6520G>C c.3236C>A	母源 母源 父源	1岁	1岁11月	无	全面性强直-阵挛发作	无	无	-	脑区性放电	正常	VPA+LTG+LEV
例6	女	c.5529-1218C>T	新生	11月	7岁5月	发热	全面性强直-阵挛发作	无	无	-	局灶性放电+广泛性放电	正常	VPA+LEV
例7	男	c.5123T>C	父源	2岁4月	7岁5月	剧烈活动情绪激动	局灶性发作+全面性强直-阵挛发作	有	无	-	局灶性放电+广泛性放电	双侧颞叶深部数个类圆形长T2信号影	VPA+LEV+TPM+ZNS
例8	女	c.6061G>A	母源	6岁	8岁	无	全面性强直-阵挛发作	无	无	-	广泛性放电	正常	LEV
例9	男	c.6503G>A	父源	1岁	4岁	无	局灶性发作	无	有	-	正常	正常	LEV+OXC
例10	男	c.7024C>A	父源	2.7月	2岁	无	局灶性发作+全面性强直-阵挛发作	无	有	眼球震颤/骶尾部皮毛窦	局灶性放电	蛛网膜下腔增宽	LEV+LTG
例11	女	c.7142C>G	父源	3岁	7岁11月	无	全面性发作	无	有	共济失调	正常	正常	VPA
例12	女	c.7235G>T	母源	1岁	8岁	发热	局灶性发作	无	有	-	局灶性放电	正常	VPA+PB

注: MRI 磁共振成像; VPA 丙戊酸; LTG 拉莫三嗪; LEV 左乙拉西坦; Flunarizine 氟桂利嗪; TPM 托吡酯; ZNS 唑尼沙胺; OXC 奥卡西平; PB 苯巴比妥; - 无数据

表3 12例患儿治疗前后不同能区发育商比较(分, $\bar{x} \pm s$)

时间	例数	运动	个人与社会	语言	手眼协调	表现
治疗前	12	68.08 ± 31.09	66.50 ± 27.78	65.00 ± 29.75	69.83 ± 29.17	71.08 ± 28.04
治疗后	12	69.50 ± 30.30	68.25 ± 29.43	67.17 ± 31.02	71.92 ± 30.68	72.50 ± 29.00
<i>t</i> 值		1.67	1.93	2.02	2.14	1.59
<i>P</i> 值		0.12	0.08	0.07	0.06	0.14

注:部分患儿行发育评估时年龄小于2岁,实际推理部分暂不比较

作及肌阵挛发作、肌阵挛-失张力发作(有时混合不典型失神发作)。例2及例3监测到电发作,呈局灶性放电。

7. 头颅MRI: 12例患儿均行MRI检查。例4在急性脑后出现双侧大脑、小脑半球、小脑蚓部萎缩。例2头颅MRI示左侧海马异常信号影。磁共振波谱分析示双侧海马区NAA/(Cho+Cr)减低,左侧稍著。动脉自旋标记灌注成像左侧小脑半球脑血流量较右侧明显减低。例7头颅MRI双侧颞叶深部数个类圆形长T2影。例10双侧颞颥部蛛网膜下腔增宽。余8例患儿头颅MRI未见明显异常。

8. 治疗与随访: 12例CACNA1A基因变异患儿随访时间均大于半年,末次随访年龄为1岁11月~8岁。12例患儿中,3例使用1种抗癫痫发作药物(anti-seizure medication, ASM)治疗,9例联用2种及以上ASM治疗。6例药物治疗有效,癫痫发作缓解。例3单用丙戊酸钠,至今1年6个月无发作。例4加用氟桂利嗪后发作控制,自行停药后再次出现频繁抽搐发作,加药后抽搐再次控制,且其自加用氟桂利嗪起至末次随访共23个月未再出现脑病表现。例6联用丙戊酸及左乙拉西坦,自加用左乙拉西坦后,至今1年10个月无发作。例8单用左乙拉西坦控制1年无发作。例11单用丙戊酸癫痫控制良好,约5岁龄自行停药后抽搐反复,加药后至今无发作。例12加用苯巴比妥3个月后未再发作,逐渐减停,单用丙戊酸1年9个月未发作。余6例患儿仍间断有抽搐发作。例1、例10加用拉莫三嗪后抽搐发作频率较前减少。例2加用拉莫三嗪及氟桂利嗪后,癫痫控制11个月未发作,4岁10月龄摔倒后再次出现发作。例5联用丙戊酸、拉莫三嗪、左乙拉西坦,例9联用左乙拉西坦及奥卡西平,均仍有抽搐发作,发作不频繁。例7末次随诊仍有全面性强直-阵挛发作,暂拒绝使用生酮饮食治疗,药物加量治疗后出院观察。

讨论 钙通道主要分为L型、P/Q型、N型钙通道以及T型钙通道,参与中枢、周围神经系统神经递质释放的Cav主要有Cav2.1和Cav2.2^[9-11]。目前,钙

离子通道致病性突变主要发生在CACNA1A(Cav2.1)和CACNA1H(Cav3.2)2种基因。CACNA1A基因相关疾病表型谱较广,包括发育性癫痫性脑病42型,还包括家族性偏瘫型偏头痛1型、发作性共济失调2型、脊髓小脑共济失调6型、阵发性强直性上视、良性阵发性眩晕、智力障碍和神经精神障碍等^[6,9,12-13]。

与CACNA1A基因变异相关的癫痫表型谱较广,从较轻的失神癫痫到严重的癫痫性脑病,发作形式多样,包括强直-阵挛发作、强直发作、肌阵挛发作、失神发作、失张力发作、癫痫性痉挛等^[14-15]。超过1/3的病例有诱因,包括发热、头部外伤、应激等^[13]。有学者在10例癫痫患者中发现了12种CACNA1A基因突变,发作形式包括全面性强直-阵挛发作、局灶性发作等^[15]。Niu等^[5]研究显示,大多CACNA1A基因变异癫痫患儿具有早期发作和发育迟缓的特点,局灶性发作是最常见的发作类型。据报道,该基因相关癫痫起病年龄范围广,出生至50余岁均可起病^[16]。有学者研究47例CACNA1A基因突变患者,其中位起病年龄为6.9岁,起病年龄为1~40岁,可有眼球震颤、眼球运动异常、散光等眼科表现^[17]。

截至2024年1月,除外1篇可能重复的病例,2篇变异位点不详,共检索到14篇中国患者CACNA1A基因突变导致癫痫的文献报道,加上本研究的12例患儿,目前我国已报道共71例CACNA1A基因突变相关癫痫患者,其中47例有局灶性发作^[1,6,13,18-23]。该基因存在热点突变,且变异位点与临床表型相关。变异位点为c.4177G>A的共7例,均诊断为发育性癫痫性脑病,均有癫痫持续状态;5例发作类型为局灶性发作;2例表现为全面性发作兼具局灶性发作^[6,18]。变异位点为c.2137G>A的共3例,均诊断为发育性癫痫性脑病,2例有癫痫持续状态,2例有局灶性发作,2例有全面性强直-阵挛发作,2例有肌阵挛发作^[6,18]。c.3968G>A共2例,均表现为局灶性发作^[6,19]。c.185A>G共3例,均有癫痫持续状态,1例诊断为偏侧惊厥-偏瘫-癫痫综合征,1例诊断为发育性癫痫性脑病,1例诊断为非特

异性癫痫性脑病^[13,18]。

有学者研究8例CACNA1A基因相关神经系统疾病患儿的临床特点,4例背景活动有慢波,2例可见起源于颞区的局灶性放电^[18]。一项临床研究认为发作间期脑电图异常在CACNA1A基因变异相关神经系统疾病中很普遍,与监测脑电图时患儿的年龄较小和发病时间较早有关^[14]。Niu等^[5]研究27例CACNA1A基因变异癫痫患儿,发作间期脑电图异常放电的有23例,局灶性放电的有10例。本研究的12例患儿中,发作间期脑电图异常放电10例,其中,4例发作间期呈局灶性放电。故考虑CACNA1A基因变异相关癫痫患儿的脑电图多有异常,常呈局灶性放电。

CACNA1A基因变异患儿可有脑萎缩。癫痫发作中神经元过度放电引起神经元丧失或减少,患儿出现脑萎缩可能与癫痫持续状态有关。有学者认为,癫痫持续状态后患者血清中的神经特异性烯醇化酶增高,死亡后海马神经元密度下降,大量神经元死亡,且癫痫持续状态诱发的脑萎缩随时间延长而加重^[24]。即使通过麻醉药物来控制超难治性癫痫持续状态的发作,头颅MRI依然可以看到脑萎缩的证据^[25]。既往牛雪阳等^[6]报道5例CACNA1A基因变异患儿在局灶性发作持续状态后出现一侧大脑半球萎缩。国外学者报道1例存在CACNA1A双等位基因变异的患儿,6月龄起病时仅有轻微的小脑发育不全,3岁时进展为严重的小脑萎缩^[26]。

CACNA1A基因变异相关癫痫患儿多有发育落后,部分患儿发育正常。有研究报道了5例CACNA1A基因新发错义突变患儿,均有发育迟缓^[27]。牛雪阳等^[6]研究27例CACNA1A基因相关发育性癫痫性脑病患儿的临床特点,均有不同程度的发育落后。Le Roux等^[28]研究CACNA1A基因变异相关癫痫患儿的临床特征,55%的患儿以全面发育迟缓和肌张力低下为主要表现。此外,一项临床研究使用韦氏儿童智力量表对12例CACNA1A基因变异患者进行了智商测试,4例中度智力障碍,2例轻度智力障碍,4例为边缘性智力障碍,2例的智商处于平均范围^[29]。Riant等^[30]报道了5例CACNA1A基因变异相关癫痫,2例无发育迟缓。

CACNA1A基因变异相关癫痫的治疗效果与变异位点存在相关性。本研究的12例患儿中,6例发作控制达半年以上,余6例仍有间断抽搐发作。Alehabib等^[31]报道了3例CACNA1A(c.677T>G)基因变异相关癫痫,2例单用卡马西平治疗,1例单用丙戊酸钠治疗,发作控制良好。瑞典学者研究2例

CACNA1A(c.5404T>C)基因变异相关癫痫,1例单用苯妥英钠,1例联用卡马西平及苯妥英钠治疗,发作均控制^[32]。另既往Zangaladze等^[33]及Yamazaki等^[34]各研究1例CACNA1A(c.653C>T)基因变异相关癫痫,1例联用丙戊酸钠及苯妥英钠治疗,1例联用卡马西平及氯巴占治疗,癫痫发作控制良好。如前所述,国内学者共报道3例CACNA1A(c.2137G>A)变异相关癫痫,2例联用3种抗癫痫药物,仍有发作,1例联用左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯,发作控制^[6,18]。

CACNA1A基因编码Cav2.1,提示钙通道阻滞剂在该基因变异相关癫痫治疗中有效的可能性^[35]。Pisani等^[36]使用膜片钳技术研究了左乙拉西坦和拉莫三嗪对癫痫样事件的影响,认为左乙拉西坦和拉莫三嗪对 $[Ca^{2+}]_i$ 超载的拮抗作用可能是其抗惊厥作用的基础。一项研究报道了18例CACNA1A基因变异相关癫痫患者的治疗情况,托吡酯治疗有效率为89%,50%~60%患者使用丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪治疗后癫痫发作改善。苯巴比妥和奥卡西平能改善少数患者的癫痫发作^[28]。据报道,氟桂利嗪可阻断钙超载,防止阵发性去极化,影响细胞放电,从而避免癫痫发作,是抗癫痫治疗的辅助用药^[37]。有学者报道了5例CACNA1A基因变异且以急性脑病为主要临床表现的儿童偏瘫型偏头痛患儿,自服用氟桂利嗪治疗后,平均22个月未出现脑病表现,表明氟桂利嗪在预防重度发作的发生上可能有效^[38]。本研究中,例2加用拉莫三嗪及氟桂利嗪后,癫痫控制11个月未发作,拉莫三嗪为P/Q型电压门控钙通道的阻滞剂,但由于并非单独加药以及未进行功能验证,无法得知拉莫三嗪的有效性。例4自加用氟桂利嗪起至末次随访未再出现脑病表现,且其加用氟桂利嗪后发作控制,自行停药后出现频繁抽搐发作,再次加用氟桂利嗪后抽搐再次控制。

本研究存在一定的局限性:首先,本研究为单中心研究,样本量有限,数据集中,尽管不同单位的小儿神经内科医生对研究内容进行了审阅,仍然无法回避单中心研究存在的样本代表性问题。其次,试图梳理出基因型与表型的相关性时,不同突变位点之间的症状谱重叠,总结困难^[5,9,15]。再次,未进行体外实验验证突变对蛋白功能的影响,临床上难以选用针对潜在遗传病因的治疗方法^[36]。期待未来可以对基因突变位点进行功能验证,以得到更精准的治疗。

综上,CACNA1A基因存在热点突变,不同突变位点的临床表型不同。CACNA1A基因变异相关癫

痫起病年龄范围广, 发作类型多样, 常见发作类型为局灶性发作、全面性强直-阵挛发作, 可伴共济失调、震颤, 影响患儿发育, 且多有脑电图异常和背景活动减慢。患儿可有癫痫持续状态, 包括全面性强直-阵挛发作持续状态及局灶性发作持续状态, 部分患儿可有丛集性发作, 部分患儿发作前有诱因, 少数患儿可有脑萎缩。治疗方面, 药物治疗效果与变异位点存在相关性, 丙戊酸、左乙拉西坦及拉莫三嗪对部分患儿有效, 钙离子拮抗剂在辅助控制癫痫发作及预防脑病的发生上是否有效尚需进一步研究。

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 数据采集、文章撰写为朱莹莹, 数据分析为朱莹莹、刘玉, 文章内容作指导及审阅为关静、杜开先、田培超、陈豪、李林, 研究指导、材料支持为孔丽娜, 发育评估为龚欢, 脑电图知识指导为郭芪良, 论文修订及审校为杜开先

参 考 文 献

- [1] Li XL, Li ZJ, Liang XY, et al. CACNA1A mutations associated with epilepsies and their molecular sub-regional Implications [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 860662. DOI: 10.3389/fnmol.2022.860662.
- [2] Rajakulendran S, Schorge S, Kullmann DM, et al. Dysfunction of the Ca(V)2.1 calcium channel in cerebellar ataxias [J]. F1000 Biol Rep, 2010, 2: 4. DOI: 10.3410/B2-4.
- [3] Mark MD, Maejima T, Kuckelsberg D, et al. Delayed postnatal loss of P/Q-type calcium channels recapitulates the absence epilepsy, dyskinesia, and ataxia phenotypes of genomic Cacna1a mutations [J]. J Neurosci, 2011, 31(11): 4311-4326. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5342-10.2011.
- [4] Pan R, Qi X, Wang F, et al. Correlations of calcium voltage-gated channel subunit alpha1 a(CACNA1A) gene polymorphisms with benign paroxysmal positional vertigo [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 946-951. DOI: 10.12659/MSM.912359.
- [5] Niu X, Yang Y, Chen Y, et al. Genotype-phenotype correlation of CACNA1A variants in children with epilepsy [J]. Dev Med Child Neurol, 2022, 64(1): 105-111. DOI: 10.1111/dmen.14985.
- [6] 牛雪阳, 程苗苗, 陈奕, 等. CACNA1A 基因相关发育性癫痫性脑病基因型与表型特点研究 [J]. 癫痫杂志, 2022, 8(5): 407-415. DOI: 10.7507/2096-0247.202204012.
Niu XY, Cheng MM, Chen Y, et al. The genotype and phenotype of CACNA1A variants related developmental and epileptic encephalopathy [J]. Journal of Epilepsy, 2022, 8(5): 407-415.
- [7] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册 [M]. 2023 修订版. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 6-35.
- [8] 王梦月, 王婷, 张晓莉, 等. CSNK2B 基因变异相关癫痫患儿的基因变异及临床表型特点 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(7): 523-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20231218-00431.
Wang MY, Wang T, Zhang XL, et al. Genetic variations and clinical phenotypic characteristics of epilepsy associated with CSNK2B gene mutations [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2024, 39(7): 523-527.
- [9] Fox PM, Malepati S, Manaster L, et al. Developing a pathway to clinical trials for CACNA1A-related epilepsies: A patient organization perspective [J]. Ther Adv Rare Dis, 2024, 5: 26330040241245725. DOI: 10.1177/26330040241245725.
- [10] Zhou X, Chen Z, Xiao L, et al. Intracellular calcium homeostasis and its dysregulation underlying epileptic seizures [J]. Seizure, 2022, 103: 126-136. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.11.007.
- [11] Alehabib E, Esmailizadeh Z, Ranji-burachaloo S, et al. Clinical and molecular spectrum of P/Q type calcium channel Cav2.1 in epileptic patients [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 461. DOI: 10.1186/s13023-021-02101-y.
- [12] Damaj L, Lupien-Meilleur A, Lortie A, et al. CACNA1A haploinsufficiency causes cognitive impairment, autism and epileptic encephalopathy with mild cerebellar symptoms [J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(11): 1505-1512. DOI: 10.1038/ejhg.2015.21.
- [13] Kessi M, Chen B, Pang N, et al. The genotype-phenotype correlations of the CACNA1A-related neurodevelopmental disorders: a small case series and literature reviews [J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1222321. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1222321.
- [14] Indelicato E, Boesch S. From genotype to phenotype: expanding the clinical spectrum of CACNA1A variants in the era of next generation sequencing [J]. Front Neurol, 2021, 12: 639994. DOI: 10.3389/fneur.2021.639994.
- [15] Li XL, Li ZJ, Liang XY, et al. CACNA1A mutations associated with epilepsies and their molecular sub-regional implications [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 860662. DOI: 10.3389/fnmol.2022.860662.
- [16] 刘明, 丁昌红. CACNA1A 基因相关神经系统疾病谱研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(10): 787-790. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201213-01891.
Liu M, Ding CH. Advances on the spectrum of neurological diseases related to the CACNA1A gene [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(10): 787-790.
- [17] Lipman AR, Fan X, Shen Y, et al. Clinical and genetic characterization of CACNA1A-related disease [J]. Clin Genet, 2022, 102(4): 288-295. DOI: 10.1111/cge.14180.
- [18] Zhang L, Wen Y, Zhang Q, et al. CACNA1A gene variants in eight Chinese patients with a wide range of phenotypes [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 577544. DOI: 10.3389/fped.2020.577544.
- [19] 曾琦, 操德智, 胡湛棋, 等. 2 例 CACNA1A 基因相关癫痫患儿的表型特点分析 [C] // 中国中西医结合学会儿科专业委员会. 第二十三次全国儿科中西医结合学术会议资料汇编, 2019: 1. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.014118.
- [20] 张利平. CACNA1A 基因突变相关癫痫文献复习并案例报道 1 例 [C] // 中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会. 第七届 CAAE 脑电图与神经电生理大会会刊, 2020: 2. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2020.020772.
- [21] Lu X, Xie XF. EA2 and temporal lobe epilepsy associated with a novel variant in CACNA1A [J]. Seizure, 2023, 108: 10-12. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.03.019.
- [22] 冉颜, 吕远, 白华, 等. 一例早发癫痫性脑病 42 型患儿的临床表型及基因变异分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(2): 127-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20201022-00743.
Ran Y, Lyu Y, Bai H, et al. Clinical manifestation and genetic analysis of a child with early infantile epileptic encephalopathy 42 [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2021, 38(2): 127-130.

- [23] Du XP, Chen Y, Zhao YX, et al. Dramatic response to pyridoxine in a girl with absence epilepsy with ataxia caused by a de novo CACNA1A mutation[J]. *Seizure*, 2017, 45: 189-191. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.12.020.
- [24] Kubová H, Marš P. Are morphologic and functional consequences of status epilepticus in infant rats progressive[J]. *Neuroscience*, 2013, 235: 232-249. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.055.
- [25] Hocker S, Nagarajan E, Rabinstein AA, et al. Progressive brain atrophy in super-refractory status epilepticus[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(10): 1201-1207. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1572.
- [26] Wong-spracklen VMY, Kolesnik A, ECK J, et al. Biallelic CACNA1A variants: Review of literature and report of a child with drug-resistant epilepsy and developmental delay[J]. *Am J Med Genet A*, 2022, 188(11): 3306-3311. DOI: 10.1002/ajmg.a.62960.
- [27] Luo X, Rosenfeld JA, Yamamoto S, et al. Clinically severe CACNA1A alleles affect synaptic function and neurodegeneration differentially[J]. *PLoS Genetics*, 2017, 13(7): e1006905. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006905.
- [28] Le Roux M, Barth M, Gueden S, et al. CACNA1A-associated epilepsy: electroclinical findings and treatment response on seizures in 18 patients[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 33: 75-85. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.05.010.
- [29] Humbertclaude V, Riant F, Krams B, et al. Cognitive impairment in children with CACNA1A mutations[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(3): 330-337. DOI: 10.1111/dmcn.14261.
- [30] Riant F, Ducros A, Ploton C, et al. De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine[J]. *Neurology*, 2010, 75(11): 967-972. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f25e8f.
- [31] Alehabib E, Kokotović T, Ranji-Burachaloo S, et al. Leu226Trp CACNA1A variant associated with juvenile myoclonic epilepsy with and without intellectual disability[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 213: 107108. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.107108.
- [32] Kors EE, Melberg A, Vanmolkot KRJ, et al. Childhood epilepsy, familial hemiplegic migraine, cerebellar ataxia, and a new CACNA1A mutation[J]. *Neurology*, 2004, 63(6): 1136-1137. DOI: 10.1212/01.wnl.0000138571.48593.fc.
- [33] Zangaladze A, Asadi-Pooya AA, Ashkenazi A, et al. Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(2): 293-295. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.12.017.
- [34] Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L Mutation[J]. *Pediatr Neurol*, 2011, 45(3): 193-196. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.04.010.
- [35] Takahashi E, Niimi K, Itakura C. Levetiracetam-mediated emotional behavior in heterozygous rolling Nagoya Cav2.1 channel mutant mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 96(3): 294-300. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.05.020.
- [36] Pisani A, Bonsi P, Martella G, et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(7): 719-728. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.02204.x.
- [37] Thakur A, Sahai AK, Thakur JS. Experimental re-evaluation of flunarizine as add-on antiepileptic therapy[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2011, 3(2): 253-258. DOI: 10.4103/0975-7406.80782.
- [38] 卓秀伟, 任淑红, 巩帅, 等. 以急性脑病为主要表现的儿童偏瘫型偏头痛五例临床及遗传学分析[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(4): 316-321. DOI: 10.3760/ema.j.cn112140-20201015-00946. Zhuo XW, Ren SH, Gong S, et al. Clinical and genetic analysis of 5 pediatric patients with hemiplegic migraine presenting as acute encephalopathy[J]. *Chin J Pediatr*, 2021, 59(4): 316-321.

(收稿日期: 2024-10-14)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中遇到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部