·癫痫专题·

基于癫痫致病性基因的精准治疗研究进展

孙哲 高乐虹 管洪旭 常燕燕 唐琴 杨莹雪
271000 泰安,山东第一医科大学第二附属医院神经内科(孙哲、管洪旭、唐琴);100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(高乐虹、杨莹雪);271000 泰安市中心医院神经内科(常燕燕)
通信作者:杨莹雪,Email:yyx19861213@163.com
DOI:10.3969/j.issn.1009-6574.2025.04.004

【摘要】 近年来,随着基因检测技术的发展,大量与癫痫相关的遗传因素逐渐被揭示,针对这些癫痫致病基因的相关临床表型和病理生理学机制的研究使得癫痫精准治疗成为可能。在临床实践中,尽早识别出癫痫致病基因对于制订有效的治疗方案及选择合适的抗癫痫药物至关重要。本文概述了当前已知对临床治疗有指导意义的癫痫致病基因,以期帮助临床医师选择合适的癫痫治疗方案。

【关键词】 癫痫; 基因; 精准治疗; 综述

Research progress on precision therapy based on epilepsy pathogenic genes

Sun Zhe, Gao Lehong, Guan Hongxu, Chang Yanyan, Tang Qin, Yang Yingxue
Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian 271000, China (Sun Z, Guan HX, Tang Q); Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China (Gao LH, Yang YX); Department of Neurology, Taian Central Hospital, Taian 271000, China (Chang YY)
Corresponding author: Yang Yingxue, Email: yyx19861213@163.com

【**Abstract**】 In recent years, a large number of epilepsy pathogenic genes have been gradually revealed with the advancement of genetic testing technology. Studies on the clinical phenotypes and pathophysiologic mechanisms associated with epilepsy pathogenic genes have made precision epilepsy treatment possible. In actual clinical practice, early identification of epilepsy pathogenic genes is crucial for effective treatment and the selection of appropriate antiepileptic drugs. This article provides an overview of a variety of currently known epilepsy pathogenic genes that have guided clinical therapy, with a view to helping clinicians select appropriate epilepsy treatment programs.

【**Key words**】 Epilepsy; Genes; Precision therapy; Review

癫痫是神经系统的常见病之一,一半以上的癫痫具有一定的遗传学基础[1]。自1995年Steinlein等首次发现遗传性癫痫致病基因*CHRNA4*突变后,近几十年随着基因筛选技术的进步、大规模生物信息数据库(例如人类基因组测序项目)的发展以及生物信息学工具的使用,科研人员已经识别出越来越多的癫痫致病基因,这极大地促进了人们对癫痫病因和病理生理学机制的认识。根据基因检测结果对癫痫患者进行精准治疗是目前研究的热点,其能够有效提升癫痫发作的控制水平,并改善部分患者的生活质量。本文将结合最新的研究成果,着重探讨癫痫致病基因及这些基因在指导临床用药方面的应用,以期帮助临床医师根据基因结果选择合适的癫痫治疗方案。

一、离子通道相关基因

1.钠离子通道相关基因:电压门控钠离子通道由α亚基和辅助性的β亚基组成,分别由不同的基因编码。常见的与癫痫有关的钠离子通道相关基因包括编码α亚基的*SCN1A*、*SCN2A*、*SCN3A*、*SCN8A*、*SCN9A*和编码β亚基的*SCN1B*。基因变异对离子通道功能的影响分为功能性获得(gain of function, GOF)、功能性缺失(loss of function, LOF)和部分功能缺失(partial loss of function, pLOF)[2]。基于功能影响的差别,不同的基因变异对药物治疗的反应不同。总体而言,对于携带GOF变异的患者,采用钠离子通道阻滞剂(sodium channel blockers, SCBs)治疗可能有效;相反LOF变异的患者使用SCBs通常无效甚至出现病情加重,这对临床用药选择具有指导意义[1]。

*SCN1A*是引发癫痫最常见的基因，其编码的NaV 1.1亚基主要在抑制性GABA能神经元表达。该基因的突变可引起多种疾病，如Dravet综合征(Dravet syndrome，DS)、广泛性癫痫伴热性惊厥附加症(generalized epilepsy with febrile seizure syndrome，GEFS+)、发育性癫痫性脑病(developmental epileptic encephalopathy，DEE)及家族性偏瘫型偏头痛(familial hemiplegic migraine，FHM)[3]。目前尚没有靶向治疗*SCN1A*的药物，但基于反义寡核苷酸和腺病毒载体的基因治疗手段正处于临床前或临床试验阶段。LOF变异在*SCN1A*中较为普遍，这些变异通常与DS和GEFS+相关。在DS患者中，*SCN1A*基因变异的检测率为80%～85%，且多为杂合性LOF突变，其应用卡马西平、奥卡西平、苯妥英、拉莫三嗪等药物可能会使癫痫发作增加。因此，在DS患者治疗中一般应避免使用SCBs[4]。根据2023年版《中国癫痫诊疗指南》的指导原则，丙戊酸、托吡酯以及氯巴占被推荐作为一线治疗选择；而司替戊醇、左乙拉西坦、唑尼沙胺、氯硝西泮以及医用级别大麻二酚则可考虑用于辅助疗法[5]。对于*SCN1A* GOF变异的癫痫患者，大多数在接受SCBs治疗后可减少癫痫发作[3]。

*SCN2A*是第二大常见电压门控钠离子通道癫痫致病基因，其编码的电压门控钠通道Nav1.2在发育早期的轴突初始段有高表达，故其变异引起的癫痫大多开始于儿童早期。*SCN2A*的GOF变异的表型谱很广泛，涵盖了从预后良好的良性家族性新生儿–婴儿期癫痫到DEE等多种情况。*SCN2A*的LOF变异通常会导致孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder，ASD)或智力残疾，有时会伴有晚发性癫痫[6-7]。对于癫痫发病年龄小于3个月的*SCN2A*变异患者，可以使用SCBs，因有研究发现该类患者*SCN2A*变异通常是GOF，而癫痫发病年龄晚于3个月的*SCN2A*变异通常是LOF变异，该类患者使用SCBs可能无效甚至会加重癫痫发作。此外，部分研究表明*SCN2A*变异癫痫患者使用丙戊酸也可有效控制癫痫发作[8]。

*SCN8A*编码电压门控钠通道Nav1.6，其变异可出现多种临床表型，以早发癫痫性脑病为主要表现。SCBs是该变异相关癫痫的首选抗癫痫药物，有病例报道高剂量的苯妥因可有效控制癫痫发作，但需注意大剂量苯妥因可能产生的不良反应[9]。

富含脯氨酸的跨膜蛋白2(proline-rich transmembrane protein 2，*PRRT2*)基因编码富脯氨酸跨膜蛋白2，这种蛋白在神经系统中广泛表达。有研究表明，*PRRT2*可能通过调节电压依赖性钠离子通道Nav1.2和Nav1.6的表面膜定位和生物物理特性负向调控神经元的兴奋性。*PRRT2*基因变异可能导致对钠离子通道的抑制作用减弱，从而增加细胞的兴奋性，进而引发癫痫[10]。该基因突变是良性家族性婴儿癫痫(benign familial infantile epilepsy，BFIE)最常见的致病基因，并且还与其他疾病相关，例如由运动触发的阵发性运动障碍以及伴有阵发性舞蹈手足徐动症的婴儿期惊厥。对于携带*PRRT2*基因突变的患者，首选治疗方案包括使用如奥卡西平或卡马西平等药物，特别是小剂量的奥卡西平已被证明能够有效控制症状，因此成为这类患者管理发作性症状时的首选疗法[11]。

2.钾离子通道相关基因：钾离子通道根据α和β亚基的不同组合以及异源二聚体的不同分为电压门控钾通道(Kv)、Na^{2+}活化钾通道(KNa)、Ca^{2+}活化钾通道(KCa)。钾离子通道基因突变引起的癫痫表型轻重不等，但大多数为DEE，与癫痫发病相关的钾通道亚型主要包括*KCNA1*、*KCNA2*、*KCNB1*、*KCNC1*、*KCNH1*、*KCNQ2*、*KCNQ3*、*KCNT1*、*KCNT2*和*KCNMA1*等[12]。(1)电压门控钾通道(Kv)基因。*KCNA2*基因编码Kv 1.2通道，其变异可导致多种癫痫表型，从早发性癫痫性脑病到轻度癫痫[13]。有研究发现，4–氨基吡啶(4-aminopyridine，4-AP)是针对*KCNA2*功能获得性脑病的有效手段。作为Kv1及其他几种Kv通道的抑制剂，4-AP已被美国食品药品监督管理局及欧洲药品管理局认可，用于改善成年多发性硬化患者的步态障碍，具有良好的安全性[14]。针对癫痫发作，在9个中心进行的试验中，11例携带*KCNA2*变异的患者中有9例在服用4-AP后癫痫发作频率、认知或共济失调方面有临床改善，且早期治疗能最大限度地提高临床疗效[15]。先前对多发性硬化患者的耐受性研究发现，头晕、感觉异常、步态不稳定和恶心是该药最常见的不良反应。在癫痫患者的试验中，4-AP的耐受性较好，未发现明显的不良反应。但是在开始使用4-AP治疗时应谨慎，需注意有无癫痫发作频率增加及相关不良反应。*KCNC1*基因编码的Kv3.1通道在抑制性GABA能中间神经元中显著表达，其变异可引起进行性肌阵挛，苯二氮䓬类药物治疗这类患者已被证明是有效的[16]。*KCNQ2*基因编码Kv7.2通道，其变异多为LOF变异，可引起良性家族性新生儿癫痫(benign familial neonatal epilepsy，BFNE)和不同程度的DEE。SCBs和苯巴比妥是治疗*KCNQ2*相关癫痫最常用的有效药物[17]。瑞替沙滨是Kv7激活剂，已于2011年被美国FDA批准用于局灶性癫

痫的治疗。在部分*KCNQ2*引起的DEE患者中，早期使用瑞替加滨可减少癫痫发作和改善发育。然而，该药物可能导致皮肤和视网膜出现色素沉着，这一不良反应限制了其在临床中的应用范围[18]。*KCNQ3*基因编码Kv7.3通道，其变异可引起多种癫痫表型，包括BFNE、BFIE、癫痫性脑病以及发育障碍，该基因与*KCNQ2*一同被认为是BFNE的常见致病变异基因[19]。引起BFNE的*KCNQ3*基因变异多为LOF变异，抗癫痫药物如苯妥英、卡马西平和奥卡西平对此类发作具有良好的控制效果[20]。(2)钠活化钾通道基因。*KCNT1*基因变异有多种癫痫表型，包括婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(epilepsy of infancy with migrating focal seizures，EIMFS)、常染色体显性额叶癫痫(autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy，ADNFLE)、DEE等。*KCNT1*相关的癫痫多是难治性的，药物治疗效果通常不理想[21]。奎尼丁是一种钠钾通道阻滞剂，已成为*KCNT1* GOF变异相关癫痫的潜在精准治疗药物。奎尼丁的治疗反应存在显著差异，在接受奎尼丁治疗的癫痫患者中只有20%的患者癫痫发作频率降低了50%以上。治疗未获成功的原因可能有2个方面：①该药物或许无法穿越血-脑脊液屏障，从而在脑脊液中无法达到所需的浓度；②奎尼丁可能导致与剂量相关的不良心脏反应，特别是QT间期延长，使得其可能在达到有效治疗水平之前过早停药[22]。*KCNT2*基因变异也有不同的癫痫表型，也可引起DEE。*KCNT2*相关的DEE患者通常具有耐药性。Ambrosino等[23]报道了2例由该基因变异引起的DEE患者，其中1例在使用奎尼丁后取得了显著的临床效果。(3)Ca^{2+}活化钾通道基因。*KCNMA1*基因编码大电导Ca^{2+}激活的K^+通道。几乎所有与*KCNMA1*相关的离子通道病变患者都存在阵发性非运动诱发性运动障碍(paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia，PNKD)或癫痫或两者兼有[24]。钙通道阻滞剂维拉帕米目前已被用于治疗难治性癫痫和多动性运动障碍，在这类患者中可能有效。在一项研究中，安非他明可减少部分PNKD患者的运动障碍发作次数，但对癫痫发作无明显改善，6例患者中仅1例患者失神发作减少[25]。

3.钙离子通道相关基因：Ca^{2+}通道包括α1、β、$\alpha_2\delta$和γ亚基，α_1亚基分为L-型、N-型、P-型、Q-型、R-型和T-型6种类型。与癫痫有明确关系的基因是*CACNA1C*[编码Cav1.2(L型)钙通道]、*CACNA1D*[编码Cav1.3(L型)钙通道]、*CACNA1A*[编码Cav2.1(P/q型)钙通道]、*CACNA1B*[编码Cav2.2(N型)钙通道]、*CACNA1E*[编码Cav2.3(R型)钙通道]、*CACNA1G*、*CACNA1I*、*CACNA2D2*。*CACNA1E*基因相关脑病的癫痫发作通常具有耐药性，托吡酯作用于Cav2.3通道，对这类患者治疗可能有效[26]。

二、配体门控离子通道相关基因

1. NMDA受体相关基因：NMDA受体的激活是谷氨酸介导兴奋性神经传递的途径，其包含有7个亚基，如GluN1、GluN2A-GluN2D、GluN3A和GluN3B，其分别由各自的基因*GRIN1*、*GRIN2A-D*和*GRIN3A-B*编码，现已在癫痫患者中识别出*GRIN1*、*GRIN2A*、*GRIN2B*和*GRIN2D*基因突变。*GRIN2A*突变与癫痫和语言障碍有关(也称为癫痫-失语症谱系障碍)，其发作特征从自限性癫痫综合征，例如儿童良性中央颞区棘波癫痫(benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes，BECTS)，到严重癫痫综合征，如Landau-Kleffner综合征(Landau-Kleffner syndrome，LKS)以及癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波(continuous spike and wave during slow wave sleep，CSWS)[27-28]。针对GRIN相关疾病的可能的靶向治疗包括美金刚或氯胺酮(NMDA受体拮抗剂)治疗以及膳食补充L-丝氨酸。2014年，Pierson等首次报道了NMDA受体拮抗剂美金刚对由*GRIN2A*基因突变引起的早期癫痫性脑病患者具有显著疗效，随后的研究表明，该药物对于*GRIN2B*基因功能增强变异所导致的癫痫同样展现出潜在的治疗价值[29]。2016年，Li等[30]报告了1例由于*GRIN2D*变异而引发难治性癫痫的家庭案例，在此案例中，1例儿童在接受美金刚治疗后，其癫痫发作频率显著降低；另1例处于难治性癫痫持续状态的儿童在接受氯胺酮与硫酸镁联合治疗后，脑电图显示出明显改善。在2项不同的研究中，补充L-丝氨酸对*GRIN2A*和*GRIN2B*的无效变异以及*GRIN2B*的功能缺失变异相关癫痫的治疗均有效[31-32]。

2. GABAA受体相关基因：GABAA受体作为由配体激活的氯离子通道，在中枢神经系统中主要负责快速抑制性信号传递，进而抑制神经元的兴奋性。*GABRA1*、*GABRA2*、*GABRA5*、*GABRB1*、*GABRB2*、*GABRB3*、*GABRG2*和*GABBR2*是编码GABAA受体的基因，这些基因的突变可通过下调受体表达和降低GABA诱发电位的振幅引起多种癫痫综合征。*GABRA1*编码GABAA受体a1亚基，其突变可引起多种癫痫综合征(如青少年肌阵挛癫痫、儿童失神癫痫和热性癫痫发作)、早发性癫痫性脑病(如Dravet、Ohtahara或West综合征)等。氨己烯酸和丙戊酸钠是GABA转氨酶抑制剂，可以减少GABA的降解，从而维持其在突触间隙内的较高浓度，可能有效减少

*GABRA1*突变患者的癫痫发作[33]。

3.烟碱乙酰胆碱受体(nictinic acetylcholine receptors, nAChRs)相关基因：乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是外周神经系统中主要的兴奋性神经递质，主要通过激活nAChRs发挥作用。*CHRNA4*和*CHRNB2*分别编码nAChRs的α4-和β2-亚基，这2个亚基结合在一起形成大脑中最丰富的nAChR。*CHRNA4*作为首个被发现的癫痫基因，在癫痫遗传研究历史上占有重要地位。它是在一个澳大利亚家庭中发现的，该家庭表现为ADNFLE。卡马西平是治疗夜间额叶癫痫(nocturnal frontal lobe epilepsy, NFLE)最有效的药物之一，疗效部分归因于其阻断nAChRs的能力。奥卡西平可以控制一些对其他治疗无反应患者的癫痫发作，包括其中1例对卡马西平治疗无效的患者[34-35]。

三、先天代谢异常相关基因

与碳水化合物、蛋白质及脂肪代谢相关的基因变异可能导致多种罕见的早发性癫痫综合征。对于这些代谢紊乱疾病，精准治疗的核心在于首先通过特定检测手段识别异常情况，随后根据检测结果采取补充缺失物质、促进体内多余物质排出以及避免摄入无法正常代谢物质的措施。尽管目前有少数代谢性疾病可以通过药物干预和饮食调整改善患者的预后，但仍有大量代谢障碍疾病缺乏有效的治疗方法[36]。

1.Ⅰ型葡萄糖转运体缺陷综合征(glucose transporter 1 deficiency syndrome, GLUT1-DS)相关基因：GLUT1-DS是由于*SLC2A1*基因突变引起的一种疾病，这种基因负责编码葡萄糖转运蛋白1。当该基因发生变异时，会导致大脑无法有效获取所需的葡萄糖，从而引发一系列神经系统功能障碍。此病的主要临床特征包括早期发作的癫痫、生长发育迟滞、动作协调困难、步态不稳以及头部尺寸偏小等症状[37]。对于GLUT1-DS患者，生酮饮食是一种精准治疗方法，指一种富含脂肪而严格限制碳水化合物摄入的膳食方式，通过这种方式可以促使身体产生酮体，作为大脑代谢时的另一种能量供给。对于GLUT1-DS患者而言，及时采取治疗措施至关重要，只有在确诊后尽快开始干预，才能有效提升患者的长期健康状况[38]。生酮饮食引起的不良反应包括嗜睡、严重脱水或酸中毒、情绪变化、感染增加、便秘和呕吐。依从性差的患儿和青少年、成人可采用改良阿特金斯饮食疗法[39]。

2.维生素B_6依赖性癫痫相关基因：维生素B_6依赖性癫痫对吡哆醇(维生素B_6)或吡哆醇-5'-磷酸(pyridoxal 5'-phosphate, PLP)治疗有效，其特征是顽固性癫痫发作，抗癫痫药物无法控制，但每日大量补充吡哆醇会有不良反应。维生素B_6通过其活性形式PLP参与多种神经元过程和网络，PLP是不同生化级联中的辅酶，其耗损是各种先天性代谢缺陷的主要病理生理机制。维生素B_6依赖性癫痫的相关基因包括*ALDH7A1*、*PNPO*、*ALPL/ALDH4A1*等，如果未能迅速诊断并进行相应的医疗干预，可能导致生命危险或造成严重的生长迟缓。然而，通过早期的补充疗法可以极大地提高患者的预后[40]。

3.脑叶酸缺乏(cerebral folate deficiency, CFD)相关基因：CFD综合征是一种罕见的神经代谢疾病，与脑脊液中5-甲基四氢叶酸(5-methyltetrahydrofolate, 5-MTHF)水平低有关。叶酸受体1基因*FOLR1*编码叶酸受体α蛋白，其基因突变导致叶酸在血液、脉络膜丛、脑脊液屏障中的转运受损，引起脑脊液活性叶酸代谢物降低[41]。典型的CFD表现为儿童早期精神运动性减退、顽固性肌阵挛性癫痫和延迟髓鞘形成。患者尽早开始叶酸疗法，其恢复情况会更佳。据报道，口服叶酸补充治疗[剂量范围为0.5～7 mg/(kg·d)]可改善癫痫发作、神经影像学检查结果和脑脊液5-MTHF水平。但由于许多病例对口服叶酸反应欠佳，最近许多报告建议在每日口服的基础上进行间歇性静脉注射叶酸治疗[42]。

4.嘧啶代谢缺陷基因：*CAD*基因编码一种多功能酶复合物(包括谷氨酰胺氨基转移酶、氨甲酰磷酸合成酶、天冬氨酸氨基转甲酰基酶、二氢羟化酶)，催化嘧啶的生物合成，在其他酶的参与下参与单磷酸尿苷的生成[43]。*CAD*基因变异可导致DEE 50型，其特征为难以控制的癫痫发作、红细胞生成异常引起的贫血以及智力和运动功能的发展迟缓并伴有退步，有时会出现癫痫持续状态，神经影像学可表现为进行性脑萎缩。对于这类癫痫患者，应用尿苷治疗可有效减少癫痫发作频率，可改善贫血及智能发育[44]。

四、mTOR通路相关基因

mTOR途径控制着细胞的生长与分裂过程，*TSC1*基因和*TSC2*基因在该信号传导通路中起负性调控作用。当*TSC1*或*TSC2*出现遗传改变时，会引发mTOR活性异常升高，从而促进了结节性硬化症(tuberous sclerosis, TSC)的发展。TSC的临床表现包括癫痫发作、特征性皮肤改变及多系统肿瘤[45]。据报道，癫痫在TSC中的患病率为62%～93%，相较于*TSC1*突变的患者，*TSC2*突变的个体更可能经历婴儿期痉挛，并且癫痫症状通常在更早的年龄出现[46]。对于与TSC相关的癫痫病例，传统的抗癫痫药物如氨己烯酸依然是首选治疗方案。根据国际指南推荐，对于未满1岁的患有TSC相关婴儿痉挛及局灶性发作的儿童，氨己烯酸可作为初始治疗选择。mTOR

抑制剂代表了针对TSC的精准治疗，其中最常用的是雷帕霉素(西罗莫司)及其衍生物依维莫司。依维莫司已被美国食品药品监督管理局批准，用于2岁及以上TSC患者的辅助治疗，特别是那些存在局灶性癫痫发作的情况。多项临床试验显示，西罗莫司与依维莫司能够有效减少TSC相关癫痫的发作次数，并且这2种药物的安全性和患者的耐受性均表现良好[47]。

五、线粒体相关基因

线粒体DNA(mitchondrial DNA，mtDNA)或核DNA(nucleus DNA，nDNA)缺陷可引起线粒体病，常表现为多系统疾病。癫痫可以是线粒体病的主要表现，也可以只是多系统临床表现的一部分。引起癫痫的线粒体病主要与线粒体基因突变有关，包括线粒体脑病伴乳酸酸中毒及卒中样发作综合征(mitochondrial encephalomyopathy，lactic acidosis，and stroke-like episodes，MELAS)、肌阵挛癫痫伴破碎红纤维综合征(myoclonic epilepsy with ragged red fibres，MERRF)、*POLG*基因突变相关综合征等。约80%的MELAS患者由mtDNA 3243A＞G突变引起，其次是mtDNA 13513G＞A突变。超过75%的MERRF患者在MT-TK基因中存在mtDNA 8344A＞G突变[48]。线粒体病引起的癫痫常为难治性癫痫，且易出现癫痫持续状态。左乙拉西坦对MERRF综合征中肌阵挛发作比较有效，而拉莫三嗪可能对各种能量缺乏的癫痫具有神经保护作用，但是线粒体病的癫痫患者大多数需要联合应用多种抗癫痫药物。对于线粒体病引起的顽固性癫痫患者，生酮饮食可能有效，但有可能显著加重患者的代谢性酸中毒或引起其他不良反应，需根据患者情况谨慎应用[49]。在高度怀疑线粒体病的患者中避免使用丙戊酸钠，尤其对于那些确定为*POLG*基因突变的患者[50]。

六、总结与展望

癫痫基因研究的进展通过揭示癫痫的致病原因、确定相应的治疗策略促进了癫痫精准诊疗的发展。基于基因的研究进展，基因治疗成为一种潜在的、有希望的治疗癫痫的个性化治疗方法，病毒载体介导的基因转移提供了设计合理治疗的机会。此外，药物基因组学相关基因研究通过揭示基因变异对药效和药物毒性的影响，也为癫痫的精准治疗提供了依据，如细胞色素氧化酶CYP2C9影响苯妥因的代谢、变异等位基因*CYP2C9*2*和*CYP2C9*3*可使苯托因代谢降低，携带这些基因的患者在通常给药剂量下对苯妥英毒性的易感性增加[51]；存在*HLA*等位基因变异之一的*HLA-b*15：02*的患者在使用卡马西平治疗时易发生严重的皮肤变态反应(Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解)。因此，具有这类变异的患者应避免使用卡马西平[52]；罕见的线粒体DNA聚合酶γ POLG1突变患者在服用丙戊酸钠后可能会发生致命的肝功能衰竭[53]。临床医生可以根据这些药物基因组学相关基因的提示，避免使用某些抗癫痫药物或者适当减少用量。

尽管在识别癫痫相关基因方面已经取得了一定的进展，但要实现精准医疗，仍需准确鉴定每例患者的基因变异情况。这就需要构建大规模数据库及多学科研究人员(临床医学、遗传学和生物信息学等)的共同合作。随着对癫痫基因及其分子发病机制研究的不断深入，癫痫患者有望获得更有效及个性化的治疗方案。

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 论文撰写为孙哲，文献检索为常燕燕、唐琴，论文架构为高乐虹、管洪旭，杨莹雪审校

参 考 文 献

[1] Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. Genetic background of epilepsy and antiepileptic treatments[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16280. DOI: 10.3390/ijms242216280.

[2] Barbieri R, Nizzari M, Zanardi I, et al. Voltage-gated sodium channel dysfunctions in neurological disorders[J]. Life (Basel), 2023, 13(5): 1191. DOI: 10.3390/life13051191.

[3] Brunklaus A, Brünger T, Feng T, et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications[J]. Brain, 2022, 145(11): 3816-3831. DOI: 10.1093/brain/awac210.

[4] He Z, Li Y, Zhao X, et al. Dravet syndrome: advances in etiology, clinical presentation, and treatment[J]. Epilepsy Res, 2022, 188: 107041. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107041.

[5] 中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会，中华医学会儿科学分会罕见病学组，中华医学会儿科学分会神经学组，等. Dravet综合征诊断与治疗的中国专家共识[J].癫痫杂志，2024，10(1)：1-11. DOI：10.7507/2096-0247.202311012.

[6] Berg AT, Thompson CH, Myers LS, et al. Expanded clinical phenotype spectrum correlates with variant function in SCN2A-related disorders[J]. Brain, 2024, 147(8): 2761-2774. DOI: 10.1093/brain/awae125.

[7] Zeng Q, Yang Y, Duan J, et al. SCN2A-related epilepsy: the phenotypic spectrum, treatment and prognosis[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 809951. DOI: 10.3389/fnmol.2022.809951.

[8] 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. DOI: 10.1111/epi.16438.

[9] Johannesen KM, Gardella E, Encinas AC, et al. The spectrum of intermediate SCN8A-related epilepsy[J]. Epilepsia, 2019, 60(5): 830-844. DOI: 10.1111/epi.14705.

[10] Fruscione F, Valente P, Sterlini B, et al. PRRT2 controls neuronal excitability by negatively modulating Na+ channel 1.2/1.6 activity[J]. Brain, 2018, 141(4): 1000-1016. DOI: 10.1093/brain/awy051.

[11] Lee J, Kim YO, Lim BC, et al. PRRT2-positive self-limited infantile epilepsy: initial seizure characteristics and response to sodium channel blockers[J]. Epilepsia Open, 2023, 8(2): 436-443. DOI: 10.1002/epi4.12708.

[12] Zhao T, Wang L, Chen F. Potassium channel-related epilepsy: pathogenesis and clinical features[J]. Epilepsia Open, 2024, 9(3): 891-905. DOI: 10.1002/epi4.12934.

[13] Döring JH, Schröter J, Jüngling J, et al. Refining genotypes and phenotypes in KCNA2-related neurological disorders[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 2824. DOI: 10.3390/ijms22062824.

[14] Dietrich M, Koska V, Hecker C, et al. Protective effects of 4-aminopyridine in experimental optic neuritis and multiple sclerosis[J]. Brain, 2020, 143(4): 1127-1142. DOI: 10.1093/brain/awaa062.

[15] Hedrich U, Lauxmann S, Wolff M, et al. 4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2 encephalopathy[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(609): eaaz4957. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz4957.

[16] Park J, Koko M, Hedrich U, et al. KCNC1 related disorders: new de novo variants expand the phenotypic spectrum[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(7): 1319-1326. DOI: 10.1002/acn3.50799.

[17] Kuersten M, Tacke M, Gerstl L, et al. Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: a systematic review[J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(1): 103628. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.02.001.

[18] Knight D, Mahida S, Kelly M, et al. Ezogabine impacts seizures and development in patients with KCNQ2 developmental and epileptic encephalopathy[J]. Epilepsia, 2023, 64(7): e143-e147. DOI: 10.1111/epi.17627.

[19] Zhao T, Wang L, Chen F. Potassium channel-related epilepsy: pathogenesis and clinical features[J]. Epilepsia Open, 2024, 9(3): 891-905. DOI: 10.1002/epi4.12934.

[20] Sands TT, Balestri M, Bellini G, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy[J]. Epilepsia, 2016, 57(12): 2019-2030. DOI: 10.1111/epi.13596.

[21] Bonardi CM, Heyne HO, Fiannacca M, et al. KCNT1 related epilepsies and epileptic encephalopathies: phenotypic and mutational spectrum[J]. Brain, 2021, 144(12): 3635-3650. DOI: 10.1093/brain/awab219.

[22] Liu R, Sun L, Wang Y, et al. New use for an old drug: quinidine in KCNT1-related epilepsy therapy[J]. Neurol Sci, 2023, 44(4): 1201-1206. DOI: 10.1007/s10072-022-06521-x.

[23] Ambrosino P, Soldovieri MV, Bast T, et al. De novo gain-of-function variants in KCNT2 as anovel cause of developmental and epileptic encephalopathy[J]. Ann Neurol, 2018, 83(6): 1198-1204. DOI: 10.1002/ana.25248.

[24] Miller JP, Moldenhauer HJ, Keros S, et al. An emerging spectrum of variants and clinical features in KCNMA1 linked channelopathy[J]. Channels (Austin), 2021, 15(1): 447-464. DOI: 10.1080/19336950.2021.1938852.

[25] Keros S, Heim J, Hakami W, et al. Lisdexamfetamine therapy in paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia associated with the KCNMA1-N999S variant[J]. Mov Disord Clin Pract, 2022, 9(2): 229-235. DOI: 10.1002/mdc3.13394.

[26] Lauerer RJ, Lerche H. Voltage-gated calcium channels in genetic epilepsies[J]. J Neurochem, 2024, 168(12): 3853-3871. DOI: 10.1111/jnc.15983.

[27] Gjerulfsen CE, Krey I, Klöckner C, et al. Spectrum of NMDA receptor variants in neurodevelopmental disorders and epilepsy[J]. Methods Mol Biol, 2024, 2799: 1-11. DOI: 10.1007/978-1-0716-3830-9_1.

[28] Samanta D. GRIN2A-related epilepsy and speech disorders: a comprehensive overview with a focus on the role of precision therapeutics[J]. Epilepsy Res, 2023, 189: 107065. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107065.

[29] Platzer K, Yuan H, Schütz H, et al. GRIN2B encephalopathy: novel findings on phenotype, variant clustering, functional consequences and treatment aspects[J]. J Med Genet, 2017, 54(7): 460-470. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104509.

[30] Li D, Yuan H, Ortiz-Gonzalez XR, et al. GRIN2D recurrent de novo dominant mutation causes a severe epileptic encephalopathy treatable with NMDA receptor channel blockers[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(4): 802-816. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.07.013.

[31] Krey I, von Spiczak S, Johannesen KM, et al. L-Serine treatment is associated with improvements in behavior, EEG, and seizure frequency in individuals with GRIN-related disorders due to null variants[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1): 334-341. DOI: 10.1007/s13311-021-01173-9.

[32] Soto D, Olivella M, Grau C, et al. L-Serine dietary supplementation is associated with clinical improvement of loss-of-function GRIN2B related pediatric encephalopathy[J]. Sci Signal, 2019, 12(586): eaaw0936[pii]. DOI: 10.1126/scisignal.aaw0936.

[33] Maillard PY, Baer S, Schaefer É, et al. Molecular and clinical descriptions of patients with GABAA receptor gene variants (GABRA1, GABRB2, GABRB3, GABRG2): a cohort study, review of literature, and genotype-phenotype correlation[J]. Epilepsia, 2022, 63(10): 2519-2533. DOI: 10.1111/epi.17336.

[34] Becchetti A, Grandi LC, Cerina M, et al. Nicotinic acetylcholine receptors and epilepsy[J]. Pharmacol Res, 2023, 189: 106698. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106698.

[35] Di Resta C, Ambrosi P, Curia G, et al. Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on wild-type and mutant neuronal nicotinic acetylcholine receptors linked to nocturnal frontal lobe epilepsy[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 643(1): 13-20. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.05.063.

[36] Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy[J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(6): 333-347. DOI: 10.1038/s41582-022-00651-8.

[37] Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes[J]. Epilepsy Behav, 2019, 91: 90-93. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.010.

[38] Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet[J]. Epilepsia, 2008, 49 Suppl 8: 46-49. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01833.x.

[39] Diaz-Arias LA, Henry-Barron BJ, Buchholz A, et al. Positive impact of a modified Atkins diet on cognition, seizure control, and abnormal movements in an adult with glucose transporter type 1 deficiency syndrome: case report[J]. Neurol Sci, 2022, 43(5): 3449-3452. DOI: 10.1007/s10072-022-05973-5.

[40] Mastrangelo M, Gasparri V, Bernardi K, et al. Epilepsy phenotypes of vitamin B6-dependent diseases: an updated systematic review[J]. Children-Basel, 2023, 10(3): 553. DOI: 10.3390/children10030553.

[41] Kanmaz S, Simsek E, Yilmaz S, et al. Cerebral folate transporter deficiency: a potentially treatable neurometabolic disorder[J]. Acta Neurol Belg, 2023, 123(1): 121-127. DOI: 10.1007/s13760-021-01700-7.

[42] Ramaekers VT, Quadros EV. Cerebral folate deficiency syndrome: early diagnosis, intervention and treatment strategies[J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3096. DOI: 10.3390/nu14153096.

[43] Del Caño-Ochoa F, Ng BG, Rubio-Del-Campo A, et al. Beyond genetics: deciphering the impact of missense variants in CAD deficiency[J]. J Inherit Metab Dis, 2023, 46(6): 1170-1185. DOI: 10.1002/jimd.12667.

[44] Duan L, Ye L, Yin R, et al. Novel CAD gene mutations in a boy with developmental and epileptic encephalopathy 50 with dramatic response to uridine therapy: a case report and a review of the literature[J]. BMC Pediatr, 2024, 24(1): 160. DOI: 10.1186/s12887-024-04593-6.

[45] Nabavi Nouri M, Zak M, Jain P, et al. Epilepsy management in tuberous sclerosis complex: existing and evolving therapies and future considerations[J]. Pediatr Neurol, 2022, 126: 11-19. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.09.017.

[46] Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: findings from the TOSCA Study[J]. Epilepsia Open, 2019, 4(1): 73-84. DOI: 10.1002/epi4.12286.

[47] Specchio N, Nabbout R, Aronica E, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2023, 47: 25-34. DOI: 10.1016/j.ejpn.2023.08.005.

[48] Lopriore P, Gomes F, Montano V, et al. Mitochondrial epilepsy, a challenge for neurologists[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13216. DOI: 10.3390/ijms232113216.

[49] Na JH, Lee YM. Therapeutic approach to epilepsy in patients with mitochondrial diseases[J]. Yonsei Med J, 2025, 66(3): 131-140. DOI: 10.3349/ymj.2024.0325.

[50] Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society[J]. Genet Med, 2017, 19(12). DOI: 10.1038/gim.2017.107.

[51] Chang WC, Hung SI, Carleton BC, et al. An update on CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(8): 723-734. DOI: 10.1080/17425255.2020.1780209.

[52] Tanoto E, Khosama H, Jehosua S, et al. Cost-effectiveness analysis of HLA-B*15: 02 screening before treatment of epilepsy in Indonesia[J]. Epilepsy Behav, 2024, 155: 109787. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109787.

[53] Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, et al. Polymerase γ gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity[J]. Hepatology, 2010, 52(5): 1791-1796. DOI: 10.1002/hep.23891.

(收稿日期: 2024-10-31)
(本文编辑: 王影)

·读者·作者·编者·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中，已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1)；不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者，若为中文可于文中第1次出现时写明全称，在圆括号内写出缩略语，如：流行性脑脊髓膜炎(流脑)；若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称，在圆括号内写出外文全称及其缩略语，如：阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知，也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语，以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册