

钾离子通道基因变异相关婴儿癫痫性脑病 临床表型与基因变异特点分析

徐蓉 宁泽淑 康庆云 陈波 廖红梅 杨理明 吴丽文

【摘要】 目的 分析总结钾离子通道基因变异相关婴儿癫痫性脑病的临床和基因变异特点。方法与结果 采用第二代测序技术对 2016 年 7 月至 2020 年 1 月湖南省儿童医院收治的 11 例钾离子通道基因变异相关癫痫性脑病患者行基因检测, Sanger 测序验证变异类型及其来源。临床表型包括婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(4 例)、大田原综合征(2 例)、婴儿痉挛症(2 例)和非特异性癫痫性脑病(3 例); 新发基因变异 8/11 例、遗传变异 3/11 例(均来自母亲); 变异类型为 *KCNQ2* 基因变异(5 例)、*KCNT1* 基因变异(4 例)、*KCNBI* 基因变异(2 例)。采取多种抗癫痫发作药物联合治疗, 部分患儿辅助生酮饮食(3 例)。平均随访 19 个月, 3 例完全无发作、1 例有效、7 例无效, 11 例均遗留智力发育迟缓和运动障碍。结论 钾离子通道基因变异是婴儿癫痫性脑病的常见遗传性病因, 可引起不同临床表型, 基因检测可协助病因诊断, 并为精准治疗提供依据。

【关键词】 钾通道; 基因; 突变; 癫痫; 脑疾病; 婴儿

Analysis of clinical phenotype and gene variation characteristics of potassium channel gene variation in infants with epileptic encephalopathy

XU Rong, NING Ze-shu, KANG Qing-yun, CHEN Bo, LIAO Hong-mei, YANG Li-ming, WU Li-wen

Department of Neurology, Hu'nan Children's Hospital, Changsha 410007, Hu'nan, China

Corresponding author: WU Li-wen (Email: etyywlw@163.com)

【Abstract】 Objective To analyze and summarize the clinical and genetic characteristics of potassium channel gene variation in infant epileptic encephalopathy (EE). **Methods and Results** A total of 11 infants with EE associated with potassium channel gene variation admitted to Hu'nan Children's Hospital from July 2016 to January 2020 were tested by the next generation sequencing (NGS). The variants and their sources were verified by Sanger sequencing. The clinical phenotype included epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS, 4 cases), Ohtahara's syndrome (OS, 2 cases), infantile spasm (IS, 2 cases) and nonspecific EE (3 cases). There were 8 cases of new genetic variation and 3 cases of genetic variation (all from mothers). The variation types were *KCNQ2* gene variation (5 cases), *KCNT1* gene variation (4 cases) and *KCNBI* gene variation (2 cases). Several antiepileptic seizure medicine (ASM) were used in combination therapy, and some of the infants were assisted with ketogenic diet (3 cases). After a mean follow-up of 19 months, 3 cases were completely free of seizures, one case was effective, 7 cases were ineffective, and 11 cases were all left with mental retardation and movement disorders. **Conclusions** Potassium channel gene variation is a common genetic cause of EE in infants, which can cause different clinical phenotypes. Genetic testing can assist in the etiological diagnosis and provide theoretical basis for precise treatment.

【Key words】 Potassium channels; Genes; Mutation; Epilepsy; Brain diseases; Infant

Conflicts of interest: none declared

癫痫是中枢神经系统常见慢性病,全球约有 7000 万例患者,发病率约 5/10 万人年^[1];我国目前

约有 900 万例癫痫患者,患病率为 4.0‰~7.0‰,其中大多数于儿童期发病^[2]。儿童癫痫性脑病(EE)是一种具有高度临床异质性、遗传异质性和年龄依赖性的耐药性癫痫综合征,临床表现为频繁发作和(或)痫样放电导致的进行性神经精神功能障碍或退化,其表型包括早期肌阵挛脑病(EME)、大田原

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.03.008

作者单位: 410007 长沙, 湖南省儿童医院神经内科

通讯作者: 吴丽文, Email: etyywlw@163.com

综合征(OS)、婴儿痉挛症(IS)、婴儿严重肌阵挛癫痫(SMEI)、Lennox-Gastaut综合征(LGS)、获得性癫痫性失语(AEA)、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)等,以及未明确分型的非特异性癫痫性脑病^[3]。儿童癫痫性脑病病因复杂,已知与大脑结构异常、宫内感染、围生期脑损伤或遗传代谢性疾病等有关,但仍有部分患儿至今病因不明。随着对癫痫性脑病认识的深入以及基因检测技术的成熟,提示离子通道基因变异与癫痫性脑病的发病关系密切^[4-5],其中钾离子通道基因变异是遗传性癫痫的常见病因,为当前研究热点和难点。湖南省儿童医院神经内科近3年采用第二代测序技术(NGS)共明确11例癫痫性脑病患儿的病因为钾离子通道基因变异,为提高对疾病临床表型的认识、扩大钾离子通道相关婴儿癫痫性脑病的基因谱,笔者对此组病例的临床特征和基因变异特点进行分析总结,以为临床精准化和个体化治疗提供指导意见。

临床资料

一、病例选择

所有病例均符合以下纳入与排除标准:(1)癫痫性脑病的诊断符合2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)制定的标准^[6]。(2)首次发作均为儿童期(<18岁),特别是婴儿早期(3~6月龄)发病。(3)发作频繁(≥ 3 次/d),发作类型多样,包括强直、痉挛、肌阵挛、局灶性发作等。(4)对常规抗癫痫发作药物(ASM)反应欠佳。(5)与同龄儿童相比,运动能力和智力发育迟缓。(6)基因检测证实病因为钾离子通道基因变异。(7)排除宫内感染、围生期脑损伤、脑结构异常、遗传代谢性疾病、中枢神经系统感染等其他病因导致的癫痫发作。

二、临床特征与基因变异特点

1. 临床特征 纳入的11例患儿为2016年7月至2020年1月湖南省儿童医院神经内科门诊和住院治疗的钾离子通道基因变异相关癫痫性脑病患者,男性10例,女性1例;发病年龄1天至1岁,平均83天。(1)临床表型:包括EIMFS 4例(例3、例4、例5、例6),大田原综合征2例(例7、例8),婴儿痉挛症2例(例1、例10)和非特异性癫痫性脑病3例(例2、例9、例11)。根据Gesell发育量表(GDS),中度发育迟缓[发育商(DQ)40~54]2例(例9、例11),重度发育迟缓(DQ 25~39)9例(表1)。(2)影像学表现:所有患儿头部MRI检查均未见明显异常。(3)脑电图

表现:均呈现异常脑电图,2例婴儿痉挛症患儿(例1、例10)表现为典型的发作间期高度失律、发作期痉挛发作(图1);2例大田原综合征患儿(例7、例8)以发作间期爆发-抑制节律为特点(图2);4例EIMFS患儿(例3、例4、例5、例6)表现为发作期游走性局灶性发作;3例(例2、例9、例11)非特异性癫痫性脑病患者可见各脑区大量异常放电,1例(例2)呈广泛性(多)棘波、(多)棘慢复合波(图3,表1)。

2. 基因变异特点 采集患儿及其父母外周静脉血各2 ml,提取全基因组DNA(北京金准基因科技有限责任公司),采用外显子捕获[安捷伦 SureSelect 人全外显子50 Mb序列捕获试剂盒购自安捷伦科技(中国)有限公司]和高通量测序对患儿行全外显子组测序(WES),并对患儿及其父母行Sanger测序验证相关突变位点、确定突变来源。结果显示,新发基因变异8/11例、遗传变异3/11例,后者均来自患儿母亲(例5、例9、例10)。其中,5例为KCNQ2基因变异,包括1例(例10)婴儿痉挛症、2例(例7、例8)大田原综合征、2例(例9、例11)非特异性癫痫性脑病;4例(例3、例4、例5、例6)为KCNT1基因变异,均表现为EIMFS;2例为KCNB1基因变异,1例(例1)为婴儿痉挛症、1例(例2)为非特异性癫痫性脑病(表1)。

三、治疗与转归

所有患儿均采取两种及以上抗癫痫发作药物治疗,其中3例(例1、例3、例10)辅助生酮饮食(KD),1例(例3)抗癫痫发作药物与奎尼丁联合治疗(表2)。所有患儿均通过门诊、住院或电话随访,随访时间4~33个月,平均为19个月,治疗3个月后进行疗效评估,无发作(无癫痫发作)3例(例2、例9、例11),有效(癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$)1例(例5),无效(癫痫发作频率减少 $< 50\%$ 或发作频率增加)7例;此后每3个月评估1次,至末次随访时无发作者3例(例2、例9、例11),有效但至末次随访时未达到无发作者1例(例5),至末次随访时无效者7例(表2)。3例治疗有效患儿中,2例(例9、例11)KCNQ2基因变异、1例(例2)KCNB1基因变异,其中2例(例2、例9)于添加奥卡西平后发作性症状得到有效缓解;3例患儿脑电图均有所改善,表现为背景节律稍减慢、各脑区异常放电减少,但仍呈异常脑电图表现。本组患儿末次随访时仍有不同程度的运动障碍和智力发育迟缓,轻度发育迟缓(DQ 55~75)1例(例9),中度发育迟缓(DQ 40~54)2例(例

表 1 11 例癫痫性脑病患者临床资料和基因检测结果

Table 1. Clinical data and gene test results of 11 children with EE

病例	性别	发病年龄	临床表型	运动和智力发育 (平均 DQ 值)	脑电图	基因变异	基因变异来源
1	男性	9 个月	IS	重度发育迟缓(30)	背景高度失律,成串痉挛发作	KCNB1 c.1130C>T(p.Thr377Ile)	新发变异
2	男性	1 岁	非特异性 EE	重度发育迟缓(36)	背景节律慢化,呈广泛性(多)棘波、(多)棘慢复合波	KCNB1 c.935G>A(p.Arg312His)	新发变异
3	男性	3 个月	EIMFS	重度发育迟缓(27)	背景节律慢化,呈游走性局灶性发作	KCNT1 c.862G>A(p.Gly288Ser)	新发变异
4	男性	50 天	EIMFS	重度发育迟缓(28)	背景节律慢化,呈游走性局灶性发作	KCNT1 c.1421G>A(p.Ala474His)	新发变异
5	男性	10 天	EIMFS	重度发育迟缓(36)	背景节律慢化,高度失律,呈游走性局灶性发作	KCNT1 c.19G>T(p.Ala7Ser)	源自母亲
6	男性	2 天	EIMFS	重度发育迟缓(31)	背景节律慢化,呈游走性局灶性发作	KCNT1 c.1283G>A(p.Arg428Glu)	新发变异
7	男性	1 天	OS	重度发育迟缓(30)	爆发-抑制,呈局灶性发作	KCNQ2 c.1658G>A(p.Arg553Glu)	新发变异
8	男性	2 天	OS	重度发育迟缓(29)	爆发-抑制,呈局灶性发作	KCNQ2 c.917C>T(p.Ala306Val)	新发变异
9	女性	4 天	非特异性 EE	中度发育迟缓(53)	背景节律慢化,大量尖波、尖慢复合波	KCNQ2 c.807G>A(p.Trp269*)	源自母亲
10	男性	4 个月	IS	重度发育迟缓(29)	背景高度失律,成串痉挛发作	KCNQ2 c.1164A>T(p.Leu388Phe)	源自母亲
11	男性	3 天	非特异性 EE	重度发育迟缓(45)	背景节律慢化,大量尖波、尖慢复合波和棘慢复合波	KCNQ2 c.1720-1721delGG(p.Gly574fs)	新发变异

IS, infantile spasm, 婴儿痉挛症; EE, epileptic encephalopathy, 癫痫性脑病; EIMFS, epilepsy of infancy with migrating focal seizures, 婴儿癫痫伴游走性局灶性发作; OS, Ohtahara's syndrome, 大田原综合征; DQ, developmental quotient, 发育商

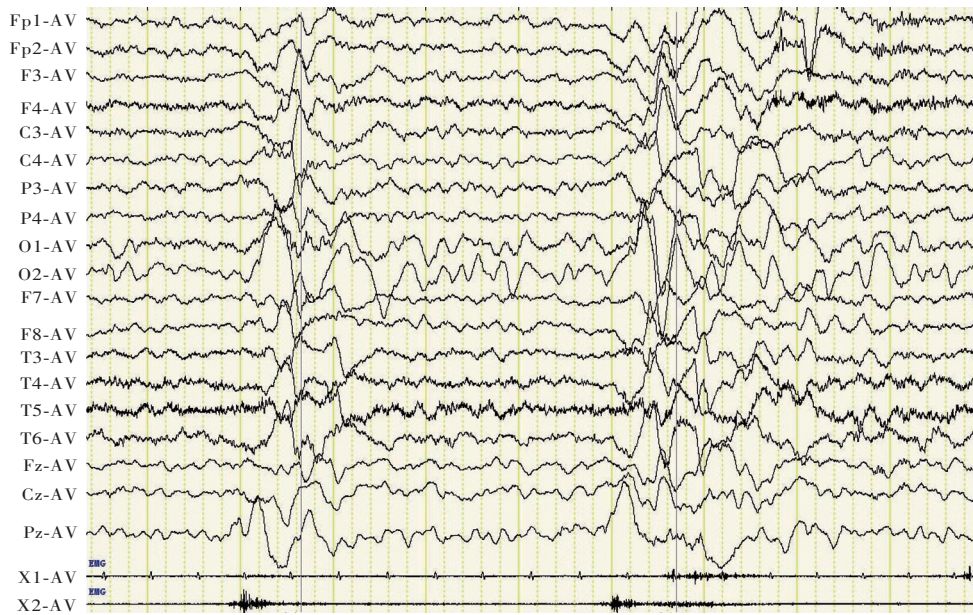


图 1 婴儿痉挛症患者发作期脑电图可见成串痉挛发作

Figure 1 EEG during seizure of children with IS showed clusters of spasms.

2、例 11), 重度发育迟缓(DQ 25~39)8 例(表 2)。

讨 论

离子通道基因变异在遗传性癫痫的发病机制中发挥重要作用, 主要为电压门控性离子通道, 其中钾离子通道是目前研究的热点和难点。钾离子通道是调节细胞膜电流变化的最大离子通道蛋白

家族, 主要功能是维持胞膜静息电位, 并通过介导钾离子外流使胞膜存在复极化, 从而调节细胞兴奋性^[7]。研究显示, 与癫痫发病相关的钾离子通道主要包括电压门控性钾离子通道(Kv)、内向整流钾离子通道(Kir)、钠激活钾离子通道(KNa)和钙激活钾离子通道(KCa), 其中尤以 Kv 蛋白编码基因变异的作用最为显著^[7]。目前已知的 Kv 蛋白编码基因包

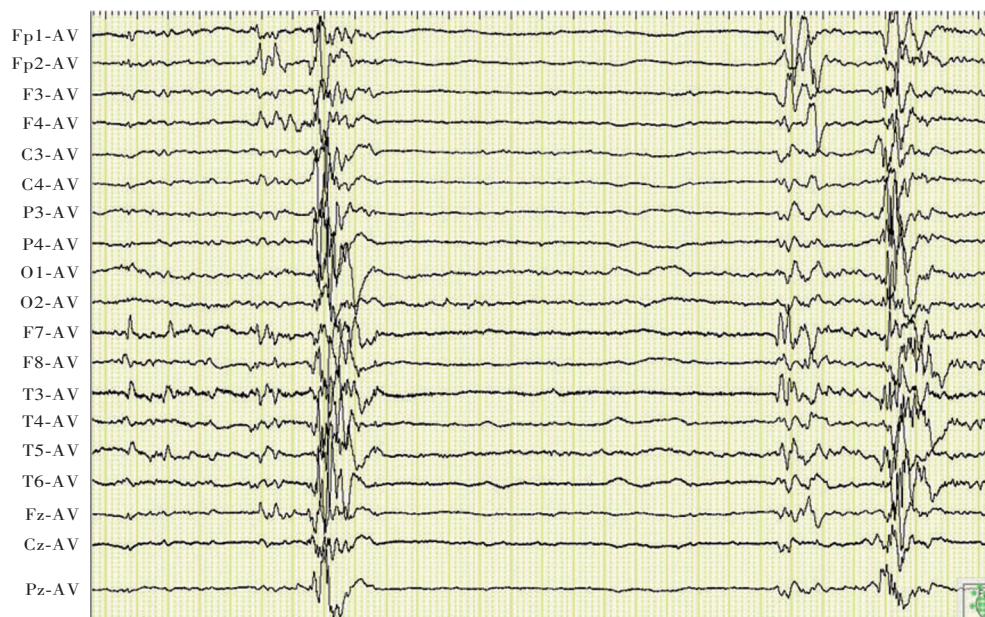


图2 大田原综合征患儿发作间期脑电图可见爆发-抑制节律
Figure 2 Interictal EEG of children with OS showed outburst-inhibition pattern.

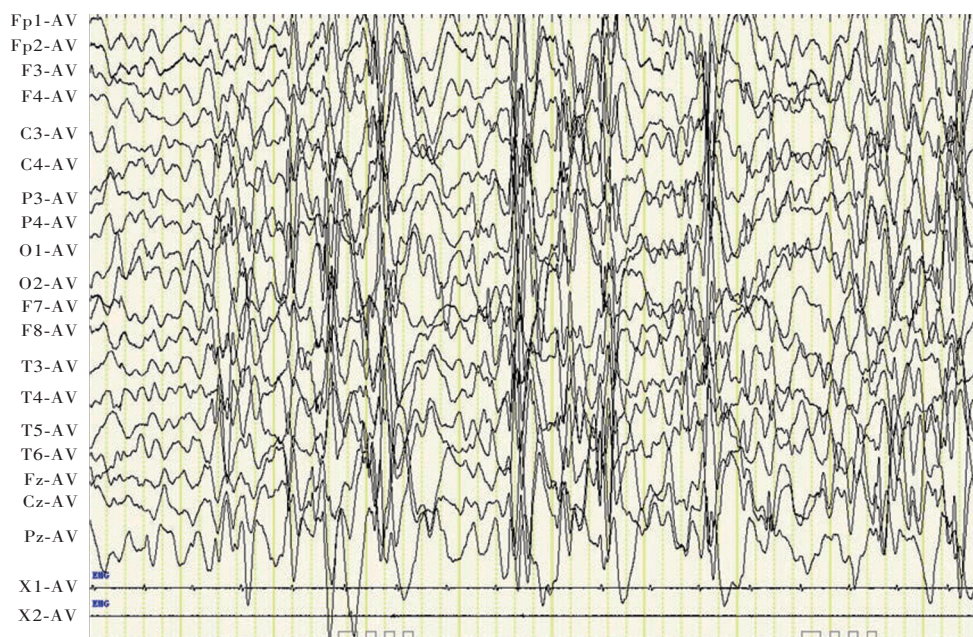


图3 非特异性癫痫性脑病患儿发作间期脑电图可见广泛性(多)棘波、(多)棘慢复合波
Figure 3 Interictal EEG of children with nonspecific EE showed generalized spike wave, spike slow compound wave.

括 *KCNQ2* 和 *KCNQ3*、*KCNA1* 和 *KCNA2*、*KCNB1*、*KCNC1*、*KCNH1* 等,遗传方式为常染色体显性遗传; Kir 蛋白编码基因有 *KCNJ2*、*KCNJ10* 和 *KCNJ11*,遗传方式为常染色体隐性遗传;KNa 蛋白编码基因有 *KCNT1*、*KCNT2*,遗传方式为常染色体显性遗传;KCa 蛋白编码基因有 *KCNMA1*、*KCNMB3*,遗传方式

常染色体显性或隐性遗传兼而有之^[8]。

KCNQ2 基因编码的 Kv7.2 蛋白在神经元中呈高表达,而在胼胝体和脊髓组织中表达较低。*KCNQ2* 基因存在 80 余种变异,包括错义突变、无义突变、截断突变、剪接位点缺陷和框移突变,以及亚微观的缺失或复制,主要发生于 α -螺旋孔区和大细胞羧基

表 2 11 例癫痫性脑病患者治疗与预后

Table 2. Treatment and prognosis of 11 children with EE

病例	抗癫痫发作药物	随访时间(月)	末次随访年龄	疗效	运动和智力发育(平均DQ值)
1	LEV, TPM, ACTH, KD	15	2岁	无效	重度发育迟缓(29)
2	LEV, OXC	30	3岁6个月	无发作	中度发育迟缓(52)
3	LEV, TPM, PB, OXC, KD, 奎尼丁	13	1岁4个月	无效	重度发育迟缓(26)
4	LEV, TPM, PB, OXC	13	1岁3个月	无效	重度发育迟缓(27)
5	LEV, TPM, PB	17	1岁5个月	有效	重度发育迟缓(38)
6	LEV, TPM, PB, OXC	19	1岁7个月	无效	重度发育迟缓(30)
7	LEV, PB	4	4个月	无效	重度发育迟缓(30)
8	LEV, TPM, VPA, OXC	28	2岁4个月	无效	重度发育迟缓(28)
9	PB, OXC	19	1岁7个月	无发作	轻度发育迟缓(70)
10	LEV, VPA, TPM, OXC, ATG, CLO, KD	33	3岁1个月	无效	重度发育迟缓(27)
11	VPA, PB	21	1岁9个月	无发作	中度发育迟缓(52)

LEV, levetiracetam, 左乙拉西坦; TPM, topiramate, 托吡酯; ACTH, adrenocorticotrophic hormone, 促肾上腺皮质激素; KD, ketogenic diet, 生酮饮食; OXC, oxcarbazepine, 奥卡西平; PB, phenobarbital, 苯巴比妥; VPA, valproate, 丙戊酸; ATG, antithymocyte globulin, 抗胸腺细胞球蛋白; CLO, clobazam, 氯巴占; DQ, developmental quotient, 发育商

末端(C-端)结构域^[9]。该基因主要介导神经元毒蕈碱型电流(M电流), Kv7.2蛋白或异质性KCNQ2/KCNQ3复合物可抑制动作电位的启动,进而抑制神经元兴奋性^[10]。KCNQ2基因变异可导致良性家族性新生儿癫痫(BFNE)、良性家族性新生儿-婴儿癫痫(BFNIE)、良性家族性婴儿癫痫(BFIE),还可引起大田原综合征、婴儿痉挛症及其他未明确分型的早发型癫痫性脑病,均呈常染色体显性遗传。该基因变异严重程度与功能性钾离子通道损伤程度密切相关^[11],无义突变、剪接突变或框移突变者脑组织KCNQ2蛋白表达水平较低,临床表型呈轻型,如良性家族性新生儿惊厥(BFNC),患儿表现为早发型癫痫,但后续神经系统发育基本正常,其携带的KCNQ2基因变异绝大多数源自父母。本研究有1例(例9)源自母亲无义突变的患儿抗癫痫发作药物治疗效果良好,添加奥卡西平后发作得到有效控制,仅遗留轻度运动障碍和智力发育迟滞。新生错义突变则通过显性负性调节显著减少M电流^[12],从而损害钾离子通道功能,其临床表型呈重型,如早发性癫痫性脑病[EOEE,又称早期婴儿型癫痫性脑病7型(EIEE7)],尽管与良性家族性新生儿惊厥同样表现为早发性癫痫,但此类患儿存在神经系统发育障碍,表现为智力发育迟滞和运动障碍,其所携带的KCNQ2基因变异多为新生突变(de novo)^[13]。本研究报告的3例错义突变患儿(例7、例8、例10)抗癫痫发作药物治疗均无效,且伴有明显的神经发

育障碍。

KCNB1基因编码Kv2.1蛋白,属Shab蛋白介导的外向延迟钾电流,在兴奋性和抑制性神经元中均有表达,定位于体细胞近端树突和轴突起始段^[14]。目前已报道70余例KCNB1基因变异患者,均存在神经发育障碍,大多表现为癫痫发作。癫痫发作主要为运动性亦可表现为非运动性,反射性癫痫呈现多灶性或广泛性模式,包括广泛性脑电-临床综合征如婴儿痉挛症、Jeavons综合征等^[15]。目前,KCNB1基因型-临床表型的相关性尚难确定。KCNB1基因变异大多为新发突变,罕见体细胞嵌合体^[16];主要为S4~S6区域的错义突变(75%~79%),较少为截断突变,截断突变常影响C-端Kv2区域,鲜有诱发癫痫或药物反应性婴儿痉挛的病例报道^[17]。KCNB1基因致病性变异可导致完全或部分Kv2.1蛋白功能失去,如可抑制同一细胞内野生型信号转导蛋白作用,即显性负性作用(DNE)^[18-20]。本研究2例KCNB1基因变异患儿(例1、例2)均为新生错义突变,存在明显的神经发育障碍,其中1例(例1)为未报道的新生突变(c.1130C>T),临床表型为婴儿痉挛症,患儿9月龄开始出现痉挛发作,曾使用促肾上腺皮质激素、左乙拉西坦、托吡酯并辅助生酮饮食,但疗效欠佳,目前患儿2岁,仍独坐不稳,识人辨物能力较差,无有意义语言,重度智力发育迟滞和运动障碍。

KCNT1基因编码KNa通道KNa1.1蛋白,称为

Slack 蛋白, 类似 KCa 通道, 亦称为 KCa4.1 或 Slo2.2 蛋白, 主要表达于脑组织, 但并非在大脑皮质广泛表达, 而是表达于额叶皮质神经元, 较少表达于心脏和肾脏^[21]。不同癫痫综合征患者均存在 *KCNT1* 基因变异, 包括常染色体显性遗传夜间发作性额叶癫痫 (ADNFLE)、EIMFS, 以及其他类型的早发性癫痫性脑病如大田原综合征等, 表明 *KCNT1* 基因变异可导致一系列局灶性发作^[22]。*KCNT1* 基因变异患者发生严重精神和智力残疾的概率极高, 4 种错义突变包括 p.Arg398Gln、p.Tyr796His、p.Met896Ile 和 p.Arg928Cys 被报道与伴智力障碍和精神病的 ADNFLE 相关^[23]。有趣的是, p.Arg398Gln 突变在同一家系中可以分别导致 ADNFLE 或 EIMFS, 表明基因型-临床表型的相关性较复杂^[22]。本研究 4 例 *KCNT1* 基因变异患儿 (例 3、例 4、例 5、例 6) 均表现为 EIMFS, 发病年龄较小, 予多种抗癫痫发作药物治疗, 1 例 (例 3) 经奎尼丁联合生酮饮食治疗无效, 1 例 (例 5) 经左乙拉西坦、托吡酯和苯巴比妥治疗后发作性症状得到部分控制, 余 2 例经左乙拉西坦、托吡酯、奥卡西平、苯巴比妥治疗后仍无明显改善, 且遗留重度认知功能障碍和智力发育迟滞。奎尼丁作为钾离子通道阻滞药可以改善离子通道功能, 从而达到控制发作的可能, 但目前国内外文献报道的抗癫痫发作药物均未达到预期治疗效果, 且存在诱发心律失常的风险^[24-26]。

KCNA1 基因编码 Kv1.1 α 蛋白, Kv1.1 蛋白广泛表达于大脑神经元包括海马和小脑以及外周神经元^[27-28]。该基因变异主要与一种罕见的神经运动障碍——1 型发作性共济失调 (EA1) 有关, 其中一些患者可伴发癫痫发作或单纯表现为癫痫发作; 极少数病例可因该基因变异而出现低镁血症或发作性运动障碍, 临床罕见。目前对于 *KCNA1* 基因变异与临床表型异质性的原因尚不清楚。Paulhus 等^[29]通过检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统 (PubMed)、dbSNP 数据库、与疾病相关的人类基因组变异数据库 (ClinVar) 中已知的致病性或可能致病性 *KCNA1* 基因变异, 探究基因型-疾病表型之间是否存在关联性, 对已鉴定的 47 种致病性或可能致病性 *KCNA1* 基因变异的分析显示, 癫痫或癫痫相关变异倾向聚集于 S1/S2 跨膜结构域和 Kv1.1 蛋白孔区, 而 1 型发作性共济失调相关基因变异则位于整个蛋白。1 型发作性共济失调患者主要表现为癫痫发作, 似乎与特定变异对 Kv1.1 蛋白孔区功能的影

响有关。亚细胞结构下 Kv1.1 蛋白孔区定位于轴突, 包括无髓鞘轴突、轴突起始段和髓鞘化轴突近节区, 上述区域 Kv1.1 蛋白在动作电位传递、重复放电特性和神经递质释放中均发挥重要作用^[27-28, 30-31]。功能性 Kv1.1 蛋白缺失的神经元在亚细胞 (如轴突) 和多细胞网络 (如海马 CA3 区) 均呈现膜超兴奋性, 即癫痫发作^[32-34]。

KCNT2 基因编码 KNa 通道 KNa1.2 蛋白, 称为 Slick 蛋白。晚近研究显示, *KCNT2* 基因新生突变可导致早发性癫痫性脑病, 包括 EIMFS^[35]。Ambrosino 等^[35]在 1 例进展为 Lennox-Gastaut 综合征的婴儿痉挛症患者和 1 例 EIMFS 患儿中分别发现两种 *KCNT2* 基因功能获得突变 (GOF)。之后, Gururaj 等^[36]发现另一种 *KCNT2* 基因变异, 可导致 KNa1.2 通道对钾离子的选择性消失且可渗透钠离子, 并在多灶性致痫灶或心律失常患者中被确认。Mao 等^[37]报告两种 *KCNT2* 新生突变, 一种是移码突变 (p.L48Qfs43), 发生于氨基末端 (N-端) 结构域, 在早发性癫痫性脑病 (可能是 EIMFS) 患者中检出; 另一种是无义突变 (p.K564*), 发生于 C-端结构域, 在典型 EIMFS 患者中检出, 上述两种变异均可显著影响 KNa 通道功能, 同时可将异构体通道的整体电流密度降低约 55% (p.L48Qfs43) 和 25% (p.K564*)。由此可见, EIMFS 不仅是由于 KNa 通道功能增强所致, 还可能是其功能降低所致。

KCNMA1 基因编码 KCa1.1 α 蛋白, 该蛋白被视作为一个大的钙离子和电压激活钾离子通道, 称为大 K (BK)、maxi 或 slo 通道^[38-39]。Du 等^[40]在一全面性癫痫和发作性运动障碍家系中检出 *KCNMA1* 基因 (p.Asp434Gly) 错义突变。研究显示, 钙离子敏感性增强可预测功能增强和可能更快动作电位复极化导致的神经元超兴奋性^[40]; 根据脑组织 β 亚基的分布不同, *KCNMA1* 基因错义突变以不同方式调节 KCa1.1 通道, 并导致癫痫病理生理学改变和运动障碍^[41]。Ermolinsky 等^[42]在匹罗卡品致颞叶癫痫模型大鼠中证实齿状回 *KCNMA1* 基因表达缺失, 因此推测该基因变异在内侧颞叶癫痫 (mTLE) 的发病机制中发挥关键作用。

KCNJ2 基因编码 Kir2.1 蛋白, 表达于多脑区^[43]和星形胶质细胞, 在星形胶质细胞中与 Kir4.1 蛋白共同调控星形胶质细胞介导的细胞外钾离子清除, 从而降低神经元兴奋性^[44-45]。Ambrosini 等^[46]在短 QT3 综合征和自闭症-癫痫表型的单卵双生子中检

出 *KCNJ2* 基因新生突变(p.Lys346Thr),该突变可使 Kir2.1 蛋白在质膜表面的表达和稳定性增强、蛋白质降解减少,并可改变蛋白分隔,表明 Kir2.1 蛋白在神经精神疾病和癫痫的发病机制中发挥作用。

KCNJ11 基因编码 Kir6.2 蛋白, Kir6.2/SUR1 蛋白共同组成神经元 ATP 敏感性钾离子通道。KATP 通道广泛分布于各组织中,将细胞代谢与细胞兴奋性耦合。Hattersley 和 Ashcroft^[47] 在 Kir6.2 和 SUR1 蛋白中检出多个功能链突变,导致发育迟缓、癫痫和新生儿糖尿病(DEND),约占 40%,可致 ATP 阻断 KATP 通道的能力下降,增加 KATP 电流。但其导致癫痫的病理生理学机制尚不清楚,可能是由于细胞外葡萄糖和细胞内 ATP 表达水平升高使 KATP 通道衰减,从而诱发神经元兴奋性增加^[48]。动物实验结果提示, Kir6.2 通道缺乏小鼠易受缺氧的影响,表现为癫痫发作阈值降低^[49];而前脑过表达 *SUR1* 基因的转基因小鼠,红藻氨酸诱发癫痫发作的阈值显著升高^[50]。

综上所述,钾离子通道相关基因分类复杂,其变异后导致的疾病谱广泛,包括表型严重的早发性癫痫性脑病和表型轻微的家庭性新生儿癫痫等。同一钾离子通道基因变异相关癫痫患儿的临床表型也存在差异,疾病严重程度与基因变异导致的功能障碍密切相关。尽管业已证实,多种钾离子通道基因变异与癫痫发病密切相关,但其具体发病机制及其临床表型仍不明确。目前钾离子通道相关遗传性癫痫的整体治疗效果较差,多种抗癫痫发作药物与生酮饮食联合治疗仍无法达到较好疗效,相信随着对癫痫性脑病认识的深入以及基因检测技术的发展,将更加明确钾离子通道基因型-临床表型的关系,并根据基因型选择抗癫痫发作药物,从而提供更精准、个体化的治疗方案。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults [J]. *Lancet*, 2019, 393:689-701.
- [2] China Association Against Epilepsy. Clinical diagnosis and treatment guidelines: epilepsy volume (2015 revised edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015. [中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2015 修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.]
- [3] Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes)[J]. *Epilepsia*, 2012, 53 Suppl 4:114-126.
- [4] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:793-795.
- [5] Li J, Cai T, Jiang Y, Chen H, He X, Chen C, Li X, Shao Q, Ran X, Li Z, Xia K, Liu C, Sun ZS, Wu J. Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NPdenovo database [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21:290-297.
- [6] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:512-521.
- [7] Lang Y, Wang XF, Yin J, Yu HJ, Zhang H. Advances in ion channel genes and genetics of epilepsy [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2018, 51:642-648. [郎悦, 王小峰, 尹剑, 余浩佳, 张慧. 离子通道与癫痫遗传学研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51:642-648.]
- [8] Xiong J, Yin F. Potassium ion channels and epilepsy [J]. *Zhongguo Yi Shi Za Zhi*, 2019, 21:1281-1286. [熊娟, 尹飞. 钾离子通道相关癫痫 [J]. *中国医师杂志*, 2019, 21:1281-1286.]
- [9] Lee IC, Chen JY, Chen YJ, Yu JS, Su PH. Benign familial neonatal convulsions: novel mutation in a newborn [J]. *Pediatr Neurol*, 2009, 40:387-391.
- [10] Brown DA, Passmore GM. Neural KCNQ (Kv7) channels [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156:1185-1195.
- [11] Miceli F, Soldovieri MV, Ambrosino P, Barrese V, Migliore M, Cilio MR, Tagliatalata M. Genotype-phenotype correlations in neonatal epilepsies caused by mutations in the voltage sensor of Kv7.2 potassium channel subunits [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:4386-4391.
- [12] Orhan G, Bock M, Schepers D, Ilna EI, Reichel SN, Löffler H, Jezutkovic N, Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Danker T, Guenther E, Scheffer IE, De Jonghe P, Lerche H, Maljevic S. Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75:382-394.
- [13] Villa C, Combi R. Potassium channels and human epileptic phenotypes: an updated overview [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10:81.
- [14] Trimmer JS. Subcellular localization of K⁺ channels in mammalian brain neurons: remarkable precision in the midst of extraordinary complexity [J]. *Neuron*, 2015, 85:238-256.
- [15] Allen NM, Weckhuysen S, Gorman K, King MD, Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: clinical review of the K_v family [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24:105-116.
- [16] Marini C, Romoli M, Parrini E, Costa C, Mei D, Mari F, Parmeggiani L, Procopio E, Metitieri T, Cellini E, Virdò S, De Vita D, Gentile M, Prontera P, Calabresi P, Guerrini R. Clinical features and outcome of 6 new patients carrying de novo *KCNB1* gene mutations [J]. *Neurol Genet*, 2017, 3:e206.
- [17] Bar C, Barcia G, Jennesson M, Le Guyader G, Schneider A, Mignot C, Lesca G, Breuillard D, Montomoli M, Keren B, Doummar D, Billette de Villemeur T, Afenjar A, Marey I, Gerard M, Isnard H, Poisson A, Dupont S, Berquin P, Meyer P, Genevieve D, De Saint Martin A, El Chehadeh S, Chelly J, Guët A, Scalais E, Dorison N, Myers CT, Mefford HC, Howell KB, Marini C, Freeman JL, Nica A, Terrone G, Sekhara T, Lebre AS, Odent S, Sadleir LG, Munnich A, Guerrini R, Scheffer IE, Kabashi E, Nabbout R. Expanding the genetic and phenotypic relevance of *KCNB1* variants in developmental and epileptic encephalopathies: 27 new patients and overview of the literature [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41:69-80.
- [18] Kang SK, Vanoye CG, Misra SN, Echevarria DM, Calhoun JD, O'Connor JB, Fabre KL, McKnight D, Demmer L, Goldenberg P, Grote LE, Thiffault I, Saunders C, Strauss KA, Torkamani A, van der Smagt J, van Gassen K, Carson RP, Diaz J, Leon E,

- Jacher JE, Hannibal MC, Litwin J, Friedman NR, Schreiber A, Lynch B, Poduri A, Marsh ED, Goldberg EM, Millichap JJ, George AL Jr, Kearney JA. Spectrum of K V 2.1 dysfunction in KCNB1 - associated neurodevelopmental disorders [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86:899-912.
- [19] Torkamani A, Bersell K, Jorge BS, Bjork RL Jr, Friedman JR, Bloss CS, Cohen J, Gupta S, Naidu S, Vanoye CG, George AL Jr, Kearney JA. De novo KCNB1 mutations in epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76:529-540.
- [20] de Kovel CGF, Syrbe S, Brilstra EH, Verbeek N, Kerr B, Dubbs H, Bayat A, Desai S, Naidu S, Srivastava S, Cagaylan H, Yis U, Saunders C, Rook M, Plugge S, Muhle H, Afawi Z, Klein KM, Jayaraman V, Rajagopalan R, Goldberg E, Marsh E, Kessler S, Bergqvist C, Conlin LK, Krok BL, Thiffault I, Pendziwiat M, Helbig I, Polster T, Borggraefe I, Lemke JR, van den Boogaardt MJ, Møller RS, Koeleman BPC. Neurodevelopmental disorders caused by de novo variants in KCNB1 genotypes and phenotypes [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74:1228-1236.
- [21] Bhattacharjee A, Gan L, Kaczmarek LK. Localization of the Slack potassium channel in the rat central nervous system[J]. *J Comp Neurol*, 2002, 454:241-254.
- [22] Møller RS, Heron SE, Larsen LH, Lim CX, Ricos MG, Bayly MA, van Kempen MJ, Klinkenberg S, Andrews I, Kelley K, Ronen GM, Callen D, McMahon JM, Yendle SC, Carvill GL, Mefford HC, Nabbout R, Poduri A, Striano P, Baglietto MG, Zara F, Smith NJ, Pridmore C, Gardella E, Nikanorova M, Dahl HA, Gellert P, Scheffer IE, Gunning B, Kragh - Olsen B, Dibbens LM. Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies[J]. *Epilepsia*, 2015, 56:e114-120.
- [23] Heron SE, Smith KR, Bahlo M, Nobili L, Kahana E, Licchetta L, Oliver KL, Mazarib A, Afawi Z, Korczyn A, Plazzi G, Petrou S, Berkovic SF, Scheffer IE, Dibbens LM. Missense mutations in the sodium - gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy [J]. *Nat Genet*, 2012, 44:1188-1190.
- [24] Chen Y, Bao XH, Zhang QP, Wang JP, Wen YX, Yu SJ, Zhao Y. Genetic and clinical analysis of children with early-onset epilepsy encephalopathy caused by KCNT1 gene mutation [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2018, 56:824-828.[陈岩, 包新华, 章清萍, 王佳平, 文泳欣, 于淑杰, 赵滢. KCNT1 基因变异导致的早发性癫痫脑病患儿遗传学和临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56:824-828.]
- [25] Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations[J]. *Epileptic Disord*, 2019, 21: 48-54.
- [26] Chong PF, Nakamura R, Saitsu H, Matsumoto N, Kira R. Ineffective quinidine therapy in early onset epileptic encephalopathy with KCNT1 mutation [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79:502-503.
- [27] Wang H, Kunkel DD, Martin TM, Schwartzkroin PA, Tempel BL. Heteromultimeric K⁺ channels in terminal and juxtaparanodal regions of neurons[J]. *Nature*, 1993, 365:75-79.
- [28] Wang H, Kunkel DD, Schwartzkroin PA, Tempel BL. Localization of Kv1.1 and Kv1.2, two K channel proteins, to synaptic terminals, somata, and dendrites in the mouse brain [J]. *J Neurosci*, 1994, 14:4588-4599.
- [29] Paulhus K, Ammerman L, Glasscock E. Clinical spectrum of KCNA1 mutations: new insights into episodic ataxia and epilepsy comorbidity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:2802.
- [30] Jan LY, Jan YN. Voltage - gated potassium channels and the diversity of electrical signalling[J]. *J Physiol*, 2012, 590:2591-2599.
- [31] Dodson PD, Forsythe ID. Presynaptic K⁺ channels: electrifying regulators of synaptic terminal excitability[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27:210-217.
- [32] Chiu SY, Zhou L, Zhang CL, Messing A. Analysis of potassium channel functions in mammalian axons by gene knockouts[J]. *J Neurocytol*, 1999, 28:349-364.
- [33] Smart SL, Lopantsev V, Zhang CL, Robbins CA, Wang H, Chiu SY, Schwartzkroin PA, Messing A, Tempel BL. Deletion of the K (V)1.1 potassium channel causes epilepsy in mice [J]. *Neuron*, 1998, 20:809-819.
- [34] Glasscock E, Qian J, Yoo JW, Noebels JL. Masking epilepsy by combining two epilepsy genes[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10:1554-1558.
- [35] Ambrosino P, Soldovieri MV, Bast T, Turnpenny PD, Uhrig S, Biskup S, Döcker M, Fleck T, Mosca I, Manocchio L, Iraci N, Tagliatela M, Lemke JR. De novo gain-of-function variants in KCNT2 as a novel cause of developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83:1198-1204.
- [36] Gururaj S, Palmer EE, Sheehan GD, Kandula T, Macintosh R, Ying K, Morris P, Tao J, Dias KR, Zhu Y, Dinger ME, Cowley MJ, Kirk EP, Roscioli T, Sachdev R, Duffey ME, Bye A, Bhattacharjee A. A de novo mutation in the sodium-activated potassium channel KCNT2 alters ion selectivity and causes epileptic encephalopathy[J]. *Cell Rep*, 2017, 21:926-933.
- [37] Mao X, Bruneau N, Gao Q, Becq H, Jia Z, Xi H, Shu L, Wang H, Szeppetowski P, Aniksztejn L. The epilepsy of infancy with migrating focal seizures: identification of de novo mutations of the KCNT2 gene that exert inhibitory effects on the corresponding heteromeric K Na 1.1/K Na 1.2 potassium channel[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:1.
- [38] Brenner R, Wilcox KS. Potassium channelopathies of epilepsy [M]//Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
- [39] Zhou Y, Yang H, Cui J, Lingle CJ. Threading the biophysics of mammalian Slo1 channels onto structures of an invertebrate Slo1 channel[J]. *J Gen Physiol*, 2017, 149:985-1007.
- [40] Du W, Bautista JF, Yang H, Diez-Sampedro A, You SA, Wang L, Kotagal P, Lüders HO, Shi J, Cui J, Richerson GB, Wang QK. Calcium - sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder [J]. *Nat Genet*, 2005, 37:733-738.
- [41] Lee US, Cui J. β subunit-specific modulations of BK channel function by a mutation associated with epilepsy and dyskinesia [J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 7):1481-1498.
- [42] Ermolinsky B, Arshadmansab MF, Pacheco Ojalora LF, Zarei MM, Garrido - Sanabria ER. Deficit of Kenmal mRNA expression in the dentate gyrus of epileptic rats [J]. *Neuroreport*, 2008, 19:1291-1294.
- [43] Karschin C, Dissmann E, Stühmer W, Karschin A. IRK(1-3) and GIRK(1-4) inwardly rectifying K⁺ channel mRNAs are differentially expressed in the adult rat brain [J]. *J Neurosci*, 1996, 16:3559-3570.
- [44] Jabs R, Seifert G, Steinhäuser C. Astrocytic function and its alteration in the epileptic brain[J]. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 2: 3-12.
- [45] Chever O, Djukic B, McCarthy KD, Amzica F. Implication of Kir4.1 channel in excess potassium clearance: an in vivo study on anesthetized glial-conditional Kir4.1 knock-out mice [J]. *J Neurosci*, 2010, 30:15769-15777.

- [46] Ambrosini E, Sicca F, Brignone MS, D'Adamo MC, Napolitano C, Servetini I, Moro F, Ruan Y, Guglielmi L, Pieroni S, Servillo G, Lanciotti A, Valvo G, Catacuzzeno L, Franciolini F, Molinari P, Marchese M, Grottesi A, Guerrini R, Santorelli FM, Priori S, Pessia M. Genetically induced dysfunctions of Kir2.1 channels: implications for short QT3 syndrome and autism - epilepsy phenotype[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23:4875-4886.
- [47] Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy[J]. Diabetes, 2005, 54:2503-2513.
- [48] Huang CW, Huang CC, Cheng JT, Tsai JJ, Wu SN. Glucose and hippocampal neuronal excitability: role of ATP - sensitive potassium channels[J]. J Neurosci Res, 2007, 85:1468-1477.
- [49] Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, Shimizu T, Seino S, Inagaki N. Protective role of ATP - sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure[J]. Science, 2001, 292:1543-1546.
- [50] Hernández - Sánchez C, Basile AS, Fedorova I, Arima H, Stannard B, Fernandez AM, Ito Y, LeRoith D. Mice transgenically overexpressing sulfonylurea receptor 1 in forebrain resist seizure induction and excitotoxic neuron death [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98:3549-3554.

(收稿日期:2023-02-27)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- CDKL5 缺乏症 CDKL5 deficiency disorder(CDD)
- 认知行为疗法 cognitive behavioral treatment(CBT)
- 三碘甲状腺原氨酸 triiodothyronine(T_3)
- 散发性肌萎缩侧索硬化症 sporadic amyotrophic lateral sclerosis(sALS)
- 上运动神经元 upper motor neuron(UMN)
- 少突胶质细胞瘤 oligodendroglioma(OD)
- 少突星形细胞瘤 oligoastrocytoma(OA)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 生活质量问卷 31 Quality of Life in Epilepsy 31(QOLIE-31)
- 生酮饮食 ketogenic diet(KD)
- 视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)
- 视频脑电图 video electroencephalography(VEEG)
- 受试者工作特征曲线 receiver operating characteristic curve(ROC)
- 受体酪氨酸激酶 receptor tyrosine kinase(RTK)
- 数目可变的串联重复序列 variable number tandem repeat(VNTR)
- 水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)
- 丝氨酸棕榈酰转移酶 serine palmitoyltransferase(SPT)
- 丝氨酸棕榈酰转移酶长链亚基 1 serine palmitoyltransferase long chain base subunit 1 (SPTLC1)
- 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)
- 塌陷反应调节蛋白 5 collapsin response mediator protein 5(CRMP5)
- 糖类抗原 carbohydrate antigen(CA)
- 特发性全面性癫痫 idiopathic generalized epilepsy(IGE)
- 体感诱发电位 somatosensory-evoked potential(SEP)
- 调节性 T 细胞 regulatory T cell(Treg)
- 调节亚单位二肽基肽酶样蛋白 dipeptidyl-peptidase-like protein(DPPX)
- 统一帕金森病评价量表 Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)
- 突触囊泡蛋白 2A synaptic vesicle protein 2A(SV2A)
- 细胞程序性死亡蛋白 1 programmed cell death protein 1(PD1)
- 细胞程序性死亡蛋白配体 1 programmed cell death protein ligand 1(PDL1)
- 细胞底物实验 cell based assay(CBA)
- 细胞基因疗法 cell gene therapy(CGT)
- 细胞色素 C 氧化酶 cytochrome C oxidase(COX)
- 细胞外基质 extracellular matrix(ECM)
- 细胞转染法 cell-based assay(CBA)
- 下丘脑错构瘤 hypothalamic hamartoma(HH)
- 下运动神经元 lower motor neuron(LMN)
- 显性负性作用 dominant negative effect(DNE)
- 兴奋性突触后电流 excitatory postsynaptic current(EPSC)
- 形态学分析程序 morphometric analysis program(MAP)
- 1 型发作性共济失调 episodic ataxia type 1(EA1)
- 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)
- 血管生成素样蛋白 4 angiotensin-like 4(ANGPTL4)
- 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH)
- 氧糖剥夺/复糖复氧 oxygen glucose deprivation and reoxygenation(OGD/R)
- 胰高血糖素样肽-1 glucagon-like peptide-1(GLP-1)
- 遗传性痉挛性截瘫 hereditary spastic paraplegia(HSP)
- N-乙酰天冬氨酸 N-acetyl-aspartate(NAA)
- 异常肌反应 abnormal muscle response(AMR)
- 婴儿痉挛症 infantile spasm(IS)
- [West 综合征 West's syndrome(WS)]
- 婴儿期严重肌阵挛癫痫 severe myoclonic epilepsy in infancy(SMEI)
- [Dravet 综合征 Dravet's syndrome(DS)]
- 婴儿游走性部分性癫痫 migrating focal seizures of infancy(MFSI)