

## 综述

## 儿童失神癫痫的遗传学研究进展

刘 飒, 顾鸣敏

上海交通大学 基础医学院医学遗传学教研室, 上海 200025

**[摘要]** 儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 是遗传性全身性癫痫的一种重要的癫痫综合征类型, 发病率为 5.8/100 000 ~ 7.1/100 000。CAE 的遗传学发生机制一直是学界探究的热点, 已发现的机制调节因素包括钙离子通道、 $\gamma$ -氨基丁酸受体相关基因在内的易感基因以及基因组片段拷贝数变异。但 CAE 的遗传机制复杂, 现已发现的机制并不能完全解释所有的发病情况。新的易感基因和遗传机制的不断发现, 也促使研究者从相关癫痫综合征的角度来系统地研究这个问题。该文综述了 CAE 的遗传学特点、可能的遗传学机制及治疗药物。

**[关键词]** 儿童失神癫痫; 遗传性全身性癫痫; 遗传学; 易感基因; 基因组片段拷贝数变异

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.02.020 **[中图分类号]** R742.1 **[文献标志码]** A

## Genetic progress of childhood absence epilepsy

LIU Sa, GU Ming-min

Department of Medical Genetics, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** Childhood absence epilepsy (CAE) is an important kind of epileptic syndrome of genetic generalized epilepsies (GGEs) with prevalence of 5.8/100 000–7.1/100 000. The genetic mechanism of CAE is always the hotspot of research. Susceptibility genes including calcium channel and  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor as well as copy number variations (CNVs) have been found. However, those mechanisms cannot explain all the situations since the genetic content of CAE is rather complicated. Nowadays, with new susceptibility genes and genetic mechanisms coming to light, researchers are supposed to study this problem from the point of associated epileptic syndromes. In this review, the genetic features, probable mechanisms of CAE and therapeutic drugs were summarized.

**[Key words]** childhood absence epilepsy; genetic generalized epilepsies; genetics; susceptibility gene; copy number variations

儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 作为一种重要的癫痫综合征, 属于遗传性全身性癫痫 (genetic generalized epilepsies, GGEs) (曾称为特发性全身性癫痫), 约占小儿癫痫的 10%<sup>[1]</sup>, 发病率为 5.8/100 000 ~ 7.1/100 000<sup>[2]</sup>。该病临床表现为意识突然丧失不伴跌倒, 手上动作骤停, 双眼凝视前方, 数秒至数分钟后意识恢复, 继续原有的动作。CAE 包括典型失神 (typical absence, TA) 和不典型失神 (atypical absence, AA), 其中 TA 发作较为频繁, 发作频率每日少则数次, 多则百余次。TA 发作时脑电图呈现出典型的对称棘慢波, 频率约为 3 Hz, 两侧对称。发病年龄一般为 3 ~ 12 岁, 高峰为 6 ~ 7 岁, 女孩受累多于男孩<sup>[3]</sup>。在患有 CAE 的患儿中, 有癫痫家族史者占 15% ~ 44%<sup>[4]</sup>, 特别是父母或兄弟姐妹中有发病者。由此可见, 遗传因素在 CAE 的发生发展中占重要的地位。虽然目前对于 CAE 遗传机制的解析众说纷纭, 但通过总结, 仍有规律可循。

本文从不同的角度总结前人发现, 对 CAE 可能的遗传机制也进行了综述, 并联系药物的治疗靶点以及其他相关癫痫综合征, 提出了可能的研究方向。

## 1 遗传特点

CAE 的发生过程中遗传因素的影响不可或缺, 但其遗传方式目前仍未完全明确。

1961 年起便有学者开始研究 CAE 患儿的脑电图, 发现遗传因素对 CAE 起着重要作用, 该病呈常染色体显性遗传伴年龄依赖性外显<sup>[5]</sup>。之后 Berkovic 等<sup>[6]</sup>的研究发现 CAE 并不是单纯的单基因遗传, 而是受多种独立或不独立的遗传因素相互影响的复杂疾病, 属于多基因遗传范畴。近年来, 关于 CAE 的遗传学研究层出不穷, 发现的机制也日益丰富, 包括易感基因突变以及多基因遗传变

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (31571295) (National Natural Science Foundation of China, 31571295)。

**[作者简介]** 刘 飒 (1993—), 女, 博士生; 电子信箱: liusalisa@163.com。

**[通信作者]** 顾鸣敏, 电子信箱: gumm@sjtu.edu.cn。



异等, 提示 CAE 的遗传机制很复杂, 需要从多方面综合看待。

2 发病机制

CAE 的遗传机制复杂, 除了早已被学界认定的一些易感基因的突变外, 目前发现的机制还有基因组片段拷贝数变异 (copy number variations, CNVs)。

表 1 已发现的 CAE 易感基因及突变效应总结  
Tab 1 Summary of susceptibility genes of CAE and mutation effects

易感基因	染色体定位	基因表达产物	突变效应 (神经元兴奋性提高机制)	相关癫痫综合征	参考文献
CACNA1H	16p13.3	T 型钙离子通道 $\alpha 1H$ 亚基	钙离子内流增多	GGEs (含 CAE)	[7-8]
CACNA1A	19p13.13	P/Q 型钙离子通道 $\alpha 1$ 亚基	减弱钙离子通道 Cav2.1 对神经元放电的抑制作用	CAE、游走与发作性共济失调	[9]
CACNB4	2q23.3	L 型钙离子通道 $\beta 4$ 亚基	钙离子通道电流密度增加	GGEs (含 CAE)、发作性共济失调	[10]
CACNG3	16p12.1	钙离子通道 $\gamma 3$ 亚基	影响 I 型跨膜氨甲基磷酸 (AMPA) 受体的门控功能	CAE	[11]
GABRA1	5q34	$\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) A ( $GABA_A$ ) 受体 $\alpha 1$ 亚基	c.965C>A, p.A322D; 错义突变。c.975delC, p.S326fs328X; 翻译终止密码子提前出现	GGEs (含 CAE)	[12-14]
GABRA6	5q34	$GABA_A$ 受体 $\alpha 6$ 亚基	降低 $GABA_A$ 受体的电流密度	CAE	[15]
GABRB3	15q12	$GABA_A$ 受体 $\beta 3$ 亚基	影响亚基正常上膜和成熟	CAE	[16-18]
GABRG2	5q34	$GABA_A$ 受体 $\gamma 2$ 亚基	$\gamma 2$ 亚基表达水平下调	CAE、FS、GEFS+	[19-20]
CLCN2	3q27.1	氯离子通道 2	氯离子堆积, 或改变氯离子通道的电压门控特性	CAE	[21]
NIP42	15q11.2	镁离子转运体	胞内镁离子浓度下降, 增强了突触中天冬氨酸受体 (NMDAR) 的电流	CAE	[22-23]
KCNJ10	1q23.2	钾离子内向整流通道 $K_{ir}4.1$	大脑胶质细胞的钾缓冲作用的改变	GGEs (含 CAE)	[24-25]
SLC2A1	1p34.2	葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)	GLUT1 的缺失	早发型 CAE、GGEs	[26-27]
NOTCH1	9q34.3	NOTCH 蛋白	降低胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的产生, 神经元细胞与神经胶质细胞的比例增大	CAE	[28]

2.1.1 钙离子通道 钙离子通道是 CAE 易感基因传统的研究热点。电压依赖性钙离子通道可根据其药理学和电压敏感性的不同, 分为 T 型、P/Q 型、N 型、R 型和 L 型<sup>[29]</sup>, 其引起癫痫的机制可能与引起丘脑皮层的节律障碍有关<sup>[30]</sup>, 而 CAE 的发作与丘脑皮层系统的兴奋性相关<sup>[31]</sup>。

2003 年, Chen 等<sup>[7]</sup>首次证实编码 T 型钙离子通道 (Cav3.2) 的 CACNA1H 基因为 CAE 的易感基因之一。当该基因发生突变时, Cav3.2 需要更久的时间来激活和失活, 使得膜去极化时间延长, 细胞外的钙离子更多地流入细胞内, 增强了神经元的兴奋性, 从而引发 CAE<sup>[8]</sup>。

不同类型的钙离子通道具有共性。如果 T 型钙离子通道与 CAE 的发生有关, 那 CAE 患儿应该存在其他的钙离子通道基因的突变。按照此思路, 后续的一些学者研究确实在 CAE 患儿中发现了其他钙离子通道基因的突变。

2.1 易感基因的突变

CAE 的易感基因很多, 且相当一部分都与编码离子通道有关。目前已发现了若干与 CAE 密切相关的易感基因。同一种易感基因的突变也可见于其他相关癫痫综合征, 如热性惊厥 (febrile seizure, FS)、全身性癫痫伴热惊厥附加症 (generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) 等。已发现的 CAE 易感基因及突变效应见表 1, 下文重点介绍几种重要的易感基因。

Imbrici 等<sup>[9]</sup>通过研究编码 P/Q 型钙离子通道 (Cav2.1)  $\alpha 1$  亚基的 CACNA1A 基因, 发现该基因突变能延长 Cav2.1 的慢失活过程, 这样便减弱了 Cav2.1 对神经元放电的抑制作用, 使神经元兴奋性增强, 更易引起癫痫样放电。Escayg 等<sup>[10]</sup>的研究表明 CACNB4 基因 (编码 L 型钙离子通道  $\beta 4$  亚基) 突变可使得钙离子通道的流量增大, 相应地增加了钙电流密度, 同时缩短通道失活的时间进程, 导致神经元兴奋更易产生。编码钙离子通道  $\gamma 3$  亚基的 CACNG3 基因被 Everett 等<sup>[11]</sup>证实与 CAE 的发生相关, 该基因突变会影响 I 型跨膜氨甲基磷酸 (AMPA) 受体的门控功能。此外, Durmus 等<sup>[32]</sup>用 L 型钙离子通道的拮抗剂和激动剂在动物模型上证实了 L 型钙离子通道的激活对失神癫痫起到促进作用, 但具体机制仍未明确。以上研究有力地证实了 CAE 的钙离子通道介导机制。

2.1.2 GABA<sub>A</sub> 受体相关基因 GABA<sub>A</sub> 受体相关基因是与

CAE 有密切关系的另一大类易感基因。GABA<sub>A</sub> 受体由  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  亚基组成<sup>[33]</sup>。GABA<sub>A</sub> 受体对神经元有抑制作用, 因此 GABA<sub>A</sub> 受体的数量、结构或者功能受损, 都可以增加癫痫的易感性, 其机制可能与棘波放电的产生相关。

2006 年 Maljevic 等<sup>[12]</sup> 在 98 个 GGEs 患儿中发现 *GABRA1* 基因突变, 提示编码 GABA<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  亚基的基因与 CAE 有关。之后的研究证实, 这是由于 *GABRA1* 突变导致编码的 GABA<sub>A</sub> 受体与细胞膜异常结合, 阻碍了 GABA 能突触抑制。*GABRA1* 基因有 2 种突变热点, 分别为 c.965C>A, p.A322D 和 c.975delC, p.S326fs328X, 两者的作用机制不同。Kang 等<sup>[13]</sup> 研究发现 c.965C>A, p.A322D 作为一个错义突变, 影响了 GABA<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  亚基的功能; 而 c.975delC, p.S326fs328X 则是由于翻译终止密码子的提前出现, 导致 GABA 能突触抑制丧失。最近, 有研究<sup>[14]</sup> 通过小鼠模型发现 GABA<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  亚基突变的单细胞遗传表达会改变树突棘和 GABA 能小结的形成, 抑制了 GABA 能突触的信号传递, 从而引发 CAE。

*GABRA6* 是另一个与 CAE 有关的 GABA<sub>A</sub> 受体基因。Hernandez 等<sup>[15]</sup> 的研究表明 *GABRA6* 的突变会降低 GABA<sub>A</sub> 受体的电流密度, 缩短通道开放时间和脉冲的持续时间, 从而影响了 GABA<sub>A</sub> 受体的合成, 增加 CAE 的易感性。

除上述基因以外, Feucht 等<sup>[16]</sup> 通过多等位基因传递不平衡检验, 发现 *GABRB3* 基因也与 CAE 有高度相关性。c.31C>T, p.P11S 与 c.44C>T, p.S15F 和 c.94G>A, p.G32R 为 *GABRB3* 的 3 个主要突变, 这些突变会破坏 GABA<sub>A</sub> 受体  $\beta 3$  亚基的正常上膜, 阻碍其成熟, 影响 GABA<sub>A</sub> 受体的抑制功能, 从而引发 CAE<sup>[17]</sup>。而 c.94G>A, p.G32R 还能导致 GABA<sub>A</sub> 受体平均通道开放时间减少以及糖基化异常, 使得受体通道电流密度明显减小<sup>[18]</sup>。

另外, 也有研究<sup>[19]</sup> 发现 *GABRG2* 基因突变与 CAE 的发生相关。*GABRG2* 基因编码 GABA<sub>A</sub> 受体  $\gamma 2$  亚基, 它的突变会使得细胞表面的  $\gamma 2$  亚基表达水平下调, 使得  $\gamma 2$  亚基与其他亚基之间的装配出现问题, 从而使神经元上的 GABA<sub>A</sub> 受体的结构受损<sup>[20]</sup>。

值得一提的是, GABA 受体还有另一个亚型 GABA<sub>B</sub>。Lu 等<sup>[34]</sup> 在中国汉族 CAE 患儿中检测了 GABA<sub>B</sub> 受体相关基因 *GABBR1*, 但并未发现此基因存在突变。因此, GABA<sub>B</sub> 与 CAE 之间的关系仍有待进一步研究。

**2.1.3 NOTCH1 基因** 最新的研究<sup>[28]</sup> 表明, 对大脑发育有着重要作用的 *NOTCH1* 基因以及其同系物 *NLE1* 基因的表达可以使相关 mRNA 激活, 降低 GFAP 的产生, 从

而使神经胶质细胞数量减少。神经元细胞与神经胶质细胞的比例增大, 会影响神经元受损后的营养和修复功能, 与 CAE 的发病相关。另外他们也发现, 应用 NOTCH1 拮抗剂, 即  $\gamma$ -分泌酶抑制剂 (DAPT) 可以促使癫痫样放电的产生, 从反面证明了 NOTCH 信号通路与 CAE 之间的关系。

## 2.2 CNVs

除了上述的相关易感基因的突变机制外, 近年来还发现 CNVs (包括基因片段的缺失、插入或复制) 也与 CAE 的发病有关<sup>[35]</sup>。CNVs 作为一种重要的基因结构变异, 通过其拷贝数的改变以及转录而来的调控因子的变化, 直接或间接影响基因表达量的改变<sup>[36]</sup>, 从而引起个体间的表型差异。有研究<sup>[37]</sup> 表明在 GGEs 患者中, 有 9.3% 存在 CNVs。1 个基因组片段可包含多个基因, 因而 CNVs 对 CAEs 的影响相对于易感基因的致病机制而言更复杂。某些 CAE 相关 CNVs 与 CAE 的易感基因位点存在重合, 如 15q11.2 位点上的 *NIP42* 基因。但目前也发现了很多易感基因位点以外的 CNVs。

**2.2.1 常见的 CNVs** 15q13.3、15q11.2 以及 16p13.11 微缺失为 3 种最常见的与 CAE 有关的 CNVs。Helbig 等<sup>[38]</sup> 在 2009 年首先发现了 GGEs 与 15q13.3 的微缺失有相关性, 发生率为 1%。有研究<sup>[39-41]</sup> 表明, 白种人中有一定比例的遗传性癫痫患者存在 15q11.2、15q13.3 以及 16p13.11 区域的 CNVs。de Kovel 等<sup>[41]</sup> 随后用高密度的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 序列分析, 发现 GGEs 患者相对于对照组存在着明显的 CNVs, 证明了这 3 个区域的微缺失与 GGEs 有显著的相关性。由于 CAE 是一种重要的 GGEs 亚型, 部分儿童时期的 CAE 患者成年后可以发展为其他类型的 GGEs, 并且很多成年 GGEs 患者来源于儿童期的 CAE。因此, 为了探究 CAE 是否也存在这些 CNVs, Jiang 等<sup>[22]</sup> 通过多重 SNP 分析法、反转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 等方法, 检测了 198 例 CAE 患儿的基因组, 证实存在 15q11.2 和 15q13 的微缺失, 说明这 2 处的 CNVs 与 CAE 相关。这些 CNVs 除了在 GGEs 患者中被发现, 也存在于精神分裂症<sup>[42]</sup>、自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 以及非特异性的发育迟缓<sup>[43]</sup> 等一系列神经精神疾病患者中, 故可从神经精神综合征的角度来综合研究 CNVs 引发 CAE 的机制。

**2.2.2 其他 CNVs** Addis 等<sup>[44]</sup> 发现失神癫痫的 3 个亚型——CAE、少年失神癫痫 (juvenile absence epilepsy, JAE) 和未归类的失神癫痫 (unclassified absence epilepsy,





UAE), 可能有共同的遗传机制, 即共享一些稀有的 CNVs 如 1p36.33 的重复、1q21.1 的缺失、22q11.2 的重复、Xp22.31 的缺失和重复。不同的 CNVs 可以阻断相应的功能蛋白, 从而引发失神癫痫, 详见表 2 总结。近期有研究<sup>[45]</sup>显示, 这些 CNVs (如 1q21.1) 也可能有除 GGEs 以外的表型 (如 ASD)。除了上述 CNVs 以外, 仍有一些与 GGEs 或 CAE 有关的新 CNVs 被发现, 如 16p11.2 等。16p11.2 与 ASD 相关, 但不像 15q13.3 与 GGEs 或 CAE 有显著的相关性, 其作用机制也仍未发现。

表 2 已发现的 CAE 相关 CNVs 及其效应总结  
Tab 2 Summary of CNVs of CAE and effects

染色体定位	CNVs 类型	靶点	参考文献
15q11.2	微缺失	高选择性的镁离子转运子, <i>NIP42</i> 基因为靶基因之一	[39-41]
15q13.3	微缺失	未知	[38-40]
16p13.11	微缺失	未知	[39-41]
1p36.33	重复	突触囊泡膜以及囊泡内吞	[44]
1q21.1	缺失	突触细胞的黏附	[44]
22q11.2	重复	由肌动蛋白主导的突触组织性和运动性	[44]
Xp22.31	缺失和重复	突触间隙的连接	[44]

### 3 药物治疗

根据 CAE 的发病机制, 治疗药物可作用于多个分子靶点, 如钙离子通道、钠离子通道和 GABA 转氨酶等。目前治疗 CAE 的一线药物有乙琥胺 (ethosuximide) 和丙戊酸 (valproic acid)。乙琥胺的药理作用机制多认为能减少丘脑内低阈值 T 型钙离子通道的激活, 抑制大脑运动皮质神经的信号传递, 从而减少 CAE 的发作, 但也有文献<sup>[46]</sup>报道可能存在其他机制。丙戊酸的治疗机制可能是增加谷氨酸脱羧酶的活性, 从而提升黑质中 GABA 的浓度, 作用于 GABA<sub>A</sub> 受体, 增加 GABA 对突触后膜的作用。另外, 丙戊酸可以影响钠离子通道和钙离子通道, 发挥其综合性抗癫痫作用<sup>[46]</sup>。当乙琥胺和丙戊酸的疗效相近时, 乙琥胺导致的认知障碍相对丙戊酸来说更少见, 因而为治疗首选药<sup>[47]</sup>。其他药物有拉莫三嗪 (lamotrigine)、托吡酯 (topiramate)、左乙拉西坦 (levetiracetam)、苯二氮草类 (benzodiazepines)、乙酰唑胺 (acetazolamide) 和唑尼沙胺 (zonisamide) 等 (表 3)。

虽然 CAE 的治疗原则是尽可能单药治疗, 但由于 CAE 复杂的发生机制, 药物联用理论上可能有更好的治疗效果。丙戊酸通常与乙琥胺或拉莫三嗪联用, 但由于丙戊酸能降低新陈代谢水平, 与其联用的药物需要减量使用。抗 CAE 的药物联用最成功的例子便是在丙戊酸钠中

加入低剂量的拉莫三嗪<sup>[55]</sup>; 但有报道<sup>[56]</sup>称, 该组合有很高的致畸率 (约 10%), 这很大程度上限制了两者的联用。

表 3 CAE 治疗药物总结  
Tab 3 Summary of medicines for CAE

抗 CAE 药物	作用靶点	治疗效果	参考文献
乙琥胺	低阈值 T 型钙离子通道	一线药物, 完全缓解率高	[46]
丙戊酸	GABA <sub>A</sub> 受体、钠离子通道及钙离子通道	一线药物	[46]
拉莫三嗪	电压敏感性的钠离子通道	相对较差, 可能导致过敏性免疫反应	[48]
托吡酯	多重作用靶点: ① 离子通道。② GABA 能神经元抑制性突触传递。③ 兴奋性反应	广谱	[49]
左乙拉西坦	突触囊泡	存在争议	[50-51]
苯二氮草类	不明	一线药物无效时使用	[52]
乙酰唑胺	碳酸酐酶	不良反应大, 耐受性差	[53]
唑尼沙胺	多重作用靶点: ① T 型钙离子通道。② 碳酸酐酶	一线药物无效时使用	[54]

随着测序技术的快速发展及广泛应用, 更多 CAE 相关易感基因和遗传机制被发现, 也使得患者易感基因变异或 CNVs 的检测成为可能。目前, Casillas-Espinosa 等<sup>[57]</sup>评估了遗传性失神癫痫的模型小鼠的全部基因序列, 也有学者已经开展了对失神癫痫患者的基因表达分析<sup>[58]</sup>。同时, 精准医疗和个体化医疗的提出, 推动了基因测序的临床应用。明确潜在的靶点后选择针对性药物是未来更精准治疗的方向。

### 4 结语与展望

CAE 的遗传机制并不仅仅是易感基因的突变抑或是 CNVs 那么简单, 仍需要进一步的探索。易感基因的突变是 CAE 的重要机制之一, 通过对易感基因靶点的归纳总结, 我们可以按影响的受体或离子通道将它们进行归类。不仅是 CAE, GGEs 的各种亚型的易感基因都表现出类似的规律。GGEs 的一种亚型可能由数种易感基因突变或 CNVs 相互作用而致病, 而不同 GGEs 亚型可能有共同的易感基因突变等致病因素。因此, GGEs 基因型与表现型之间的关系错综复杂, 也是一大难点。用相关的癫痫综合征的角度来系统地研究 CAE 的发生机制, 可能是未来的研究方向, 能达到事半功倍的效果。

如上所述, GGEs 包括 CAE 与其他神经精神性疾病, 它们之间可能有着交叉的遗传机制。有研究<sup>[59]</sup>系统性地



比较了同时患有智力障碍 (intellectual disability, ID) 和 GGEs 患者与只患 GGEs 患者中癫痫相关性 CNVs 出现的频率, 发现患有 2 种疾病的患者携带癫痫相关性 CNVs 的概率更高。这意味着要攻克 CAE, 必须理清 CAE 与其他神经精神性疾病致病机制之间的关系网, 以更系统、更全面的眼光来看待这些疾病。

另外, 目前临床使用的有效药物的作用靶点并不局限于已发现的突变基因及其表达蛋白, 也可以从现有药物的治疗机制中寻找更多未发现的易感基因, 如拉莫三嗪作用

的电压敏感性的钠离子通道、乙酰唑胺作用的碳酸酐酶等。

同时, 癫痫综合征的发病机制复杂, 使得其药物治疗方案也层出不穷, 但至今没有一种药物或者一种治疗方案可以达到理想的效果。未来对 CAE 等 GGEs 的治疗可能会朝癫痫综合征联合用药的方向发展, 这样不仅能提高治疗效果, 更能降低不良反应和减少后遗症, 规范癫痫的标准治疗方案, 为广大癫痫患者带来福音。而随着基因测序技术的发展以及在临床上更普遍的应用, 针对易感基因或 CNVs 靶点的药物治疗也具有广阔的前景。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Hughes JR. Absence seizures: a review of recent reports with new concepts[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(4): 404-412.
- [2] Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy. I. Concept and incidence[J]. *Acta Paediatr Scand*, 1988, 77(6): 860-866.
- [3] 吴希如. 小儿神经系统疾病基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 403-410.
- [4] Hirsch E, Panayiotopoulos CP. Childhood absence epilepsy and related syndromes[M]//Roger J, Bureau M, Dravet C, et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. Paris: John Libbey Ltd, 2005: 315-335.
- [5] Metrakos K, Metrakos JD. Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy[J]. *Neurology*, 1961, 11(6): 474-483.
- [6] Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, et al. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum?[J]. *Neurology*, 1987, 37(6): 993-1000.
- [7] Chen Y, Lu J, Pan H, et al. Association between genetic variation of *CACNA1H* and childhood absence epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(2): 239-243.
- [8] Pelouquin JB, Khosravani H, Barr W, et al. Functional analysis of Cav3.2 T-type calcium channel mutations linked to childhood absence epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(3): 655-658.
- [9] Imbrici P, Jaffe SL, Eunson LH, et al. Dysfunction of the brain calcium channel CaV2.1 in absence epilepsy and episodic ataxia[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 12): 2682-2692.
- [10] Escayg A, de Waard M, Lee DD, et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene *CACNB4* in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(5): 1531-1539.
- [11] Everett KV, Chioza B, Aicardi J, et al. Linkage and association analysis of *CACNG3* in childhood absence epilepsy[J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(4): 463-472.
- [12] Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J, et al. A mutation in the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 1$ -subunit is associated with absence epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(6): 983-987.
- [13] Kang JQ, Shen W, Macdonald RL. Two molecular pathways (NMD and ERAD) contribute to a genetic epilepsy associated with the GABA<sub>A</sub> receptor GABRA1 PTC mutation, 975delC, S326fs328X[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(9): 2833-2844.
- [14] Lachance-Touchette P, Choudhury M, Stoica A, et al. Single-cell genetic expression of mutant GABA<sub>A</sub> receptors causing human genetic epilepsy alters dendritic spine and GABAergic bouton formation in a mutation-specific manner[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 317.
- [15] Hernandez CC, Gurba KN, Hu N, et al. The *GABRA6* mutation, R46W, associated with childhood absence epilepsy, alters  $\alpha 6\beta 2\gamma 2$  and  $\alpha 6\beta 2\delta$  GABA<sub>A</sub> receptor channel gating and expression[J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 23): 5857-5878.
- [16] Feucht M, Fuchs K, Pichlbauer E, et al. Possible association between childhood absence epilepsy and the gene encoding GABRB3[J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(7): 997-1002.
- [17] 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.
- [18] Gurba KN, Hernandez CC, Hu N, et al. *GABRB3* mutation, G32R, associated with childhood absence epilepsy, alters  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$  L GABA<sub>A</sub> receptor expression and channel gating[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 12083-12097.
- [19] Reid CA, Kim T, Phillips AM, et al. Multiple molecular mechanisms for a single GABA<sub>A</sub> mutation in epilepsy[J]. *Neurology*, 2013, 80(11): 1003-1008.
- [20] Tian M, Macdonald RL. The intronic *GABRG2* mutation, IVS6+2T  $\rightarrow$  G, associated with childhood absence epilepsy altered subunit mRNA intron splicing, activated nonsense-mediated decay, and produced a stable truncated  $\gamma 2$  subunit[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(17): 5937-5952.
- [21] Karimzadeh F, Modarres Mousavi SM, Alipour F, et al. Developmental changes in Notch1 and NLE1 expression in a genetic model of absence epilepsy[J]. *Brain Struct Funct*, 2017, 222(6): 2773-2785.
- [22] Jiang Y, Zhang Y, Zhang P, et al. *NIPA2* located in 15q11.2 is mutated in patients with childhood absence epilepsy[J]. *Hum Genet*, 2012, 131(7): 1217-1224.
- [23] Xie H, Zhang Y, Zhang P, et al. Functional study of *NIPA2* mutations identified from the patients with childhood absence epilepsy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e109749.
- [24] Dai AI, Akcali A, Koska S, et al. Contribution of *KCNJ10* gene polymorphisms in childhood epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(3): 296-300.
- [25] Guo Y, Yan KP, Qu Q, et al. Common variants of *KCNJ10* are associated with susceptibility and anti-epileptic drug resistance in Chinese genetic generalized epilepsies[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124896.
- [26] Striano P, Weber YG, Tolia MR, et al. *GLUT1* mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy[J]. *Neurology*, 2012, 78(8): 557-562.
- [27] Larsen J, Johannesen KM, Ek J, et al. The role of *SLC2A1* mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of *GLUT1* deficiency syndrome[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(12): e203-e208.
- [28] Kleefuss-Lie A, Friedl W, Cichon S, et al. *CLCN2* variants in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(9): 954-955.
- [29] Cain SM, Snutch TP. Voltage-gated calcium channels in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2012, 51(s5): 66-78.
- [30] Yalçın O. Genes and molecular mechanisms involved in the epileptogenesis of idiopathic absence epilepsies[J]. *Seizure*, 2012, 21(2): 79-86.
- [31] Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, et al. Current advances in childhood absence epilepsy[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(3): 205-212.
- [32] Durmus N, Kaya T, Gültürk S, et al. The effects of L type calcium channels on the electroencephalogram recordings in WAG/Rij rat model of absence epilepsy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(9): 1149-1154.
- [33] Hirose S. Mutant GABA<sub>A</sub> receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy[J]. *Prog Brain Res*, 2014, 213: 55-85.
- [34] Lu J, Chen Y, Pan H, et al. The gene encoding GABBR1 is not associated with childhood absence epilepsy in the Chinese Han population[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 343(3): 151-154.
- [35] Mefford HC. CNVs in epilepsy[J]. *Curr Genet Med Rep*, 2014, 2(3): 162-167.
- [36] Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes[J]. *Science*, 2007, 315(5813): 848-853.
- [37] Striano P, Coppola A, Paravidino R, et al. Clinical significance of rare copy number variations in epilepsy: a case-control survey using microarray-based comparative genomic hybridization[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(3): 322-330.
- [38] Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(2): 160-162.
- [39] Scheffer IE, Berkovic SF. Copy number variants: an unexpected risk factor for



- the idiopathic generalized epilepsies[J]. Brain, 2010, 133(Pt 1): 7-8.
- [40] Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies[J]. PLoS Genet, 2010, 6(5): e1000962.
- [41] de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies[J]. Brain, 2010, 133(Pt 1): 23-32.
- [42] Stone JL, Donovan MC, Gurling H, et al. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia[J]. Nature, 2008, 455(7210): 237-241.
- [43] Pagnamenta AT, Wing K, Sadighi Akha E, et al. A 15q13.3 microdeletion segregating with autism[J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(5): 687-692.
- [44] Addis L, Rosch RE, Valentin A, et al. Analysis of rare copy number variation in absence epilepsies[J]. Neurol Genet, 2016, 2(2): e56.
- [45] Bernier R, Steinman KJ, Reilly B, et al. Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant[J]. Genet Med, 2016, 18(4): 341-349.
- [46] Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy[J]. Trends Pharmacol Sci, 2003, 24(10): 542-549.
- [47] Bloch J, Miranda MJ. Scientific evidence on treatment and prognosis of childhood absence epilepsy[J]. Ugeskr Laeger, 2017, 179(13): pii: V09160673.
- [48] Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action [J]. Epilepsia, 1986, 27(5): 490-497.
- [49] Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study[J]. Seizure, 2002, 11(6): 406-410.
- [50] Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, et al. Levetiracetam in absence epilepsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2008, 50(11): 850-853.
- [51] Panayiotopoulos CP. The epilepsies: seizures, syndromes and management[M]. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2005: 121.
- [52] Mikkelsen B, Birket-Smith E, Bradt S, et al. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A controlled clinical trial in simple absences, bilateral massive epileptic myoclonus, and atonic seizures[J]. Arch Neurol, 1976, 33(5): 322-325.
- [53] Lomber CT, Forxythe I. A long-term follow-up of acetazolamide (diamox) in the treatment of epilepsy[J]. Epilepsia, 1959, 1(1/2/3/4/5): 493-500.
- [54] Posner E. Pharmacological treatment of childhood absence epilepsy [J]. Expert Rev Neurother, 2006, 6(6): 855-862.
- [55] Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Knott C, et al. Interaction of lamotrigine with sodium valproate[J]. Lancet, 1993, 341(8842): 445.
- [56] Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy[J]. Neurology, 2005, 64(6): 955-960.
- [57] Casillas-Espinosa PM, Powell KL, Zhu M, et al. Evaluating whole genome sequence data from the genetic absence epilepsy rat from Strasbourg and its related non-epileptic strain[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0179924.
- [58] von Deimling M, Häslar R, Steinbach V, et al. Gene expression analysis in untreated absence epilepsy demonstrates an inconsistent pattern[J]. Epilepsy Res, 2017, 132: 84-90.
- [59] Mullen SA, Carvill GL, Bellows S, et al. Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy with intellectual disability[J]. Neurology, 2013, 81(17): 1507-1514.

[ 收稿日期 ] 2017-03-23

[ 本文编辑 ] 瞿麟平

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院附属瑞金医院联合主办 第三届瑞金肿瘤放射治疗前沿技术暨质子治疗论坛

上海交通大学医学院附属瑞金医院和中国科学院上海应用物理研究所联合主办的“第三届瑞金肿瘤放射治疗前沿技术暨质子治疗论坛”顺利召开。我国高能物理专家方守贤院士、附属瑞金医院终身教授李宏为担任名誉主席，附属瑞金医院院长瞿大明、上海应用物理研究所所长赵振堂担任主席，附属瑞金医院放射治疗科主任陈佳艺、上海应用物理研究所研究员沈立人担任执行主席。来自中国、美国、法国等国家的医学、物理学学者 200 余人参加论坛。

此次论坛以“肿瘤放射治疗前沿技术和质子治疗”为主题，聚焦首套国产质子示范装置为代表的放射治疗前沿技术，并结合附属瑞金医院的放射治疗优势学科，讨论乳腺癌的综合治疗等热点问题。会上，国内外专家就质子重离子建设与相关进展进行主题报告。