

基于离子通道机制的癫痫疾病修饰疗法研究进展

郑乃智 邢 艳 刘亚婷 张彦妹

〔作者简介〕 郑乃智, 医学博士、主任医师、教授、硕士生导师。主要从事癫痫基础、临床以及治疗方面的研究。兼任山东省医师协会癫痫与发作性疾病专业委员会副主任委员, 山东省抗癫痫协会脑电图与神经电生理专业委员会副主任委员, 山东省疼痛研究会第一届癫痫专业委员会副主任委员, 山东省脑血管防治协会临床神经科学专业委员会副主任委员, 山东省抗癫痫协会共患病专业委员会副主任委员。目前共发表癫痫研究方面的论文 60 余篇。

摘 要 药物治疗癫痫存在治疗周期长、毒性不良反应突出等缺点, 长期应用易对患者尤其是儿童造成认知功能障碍。既往抗癫痫发作治疗主要控制痫性发作症状, 减少癫痫发作的频率和(或)减轻发作程度, 但并无持久的抗癫痫作用(即不改善疾病本身), 也无法预防和延缓癫痫的发展(即不阻止癫痫的产生), 更无法预防和减轻癫痫共患病的产生。疾病修饰疗法(disease-modifying therapy, DMT)是通过医学干预达到改变疾病临床进展轨迹的治疗方法。癫痫 DMT 主要目的在于阻止或逆转癫痫的进展, 或者阻止易感人群发病。本文对癫痫 DMT 在离子通道阻滞剂方面的研究进展进行综述。

关键词 癫痫 离子通道 疾病修饰疗法

中图分类号 R742.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.001

癫痫是脑内神经元异常放电导致的神经系统常见疾病, 全球患者约 5000 万, 我国约有 900 万, 其中许多没有得到适当的治疗, 治疗缺口达 63%^[1]。接受治疗的患者也承受着长期治疗所面临的心理和经济压力。近年来, 抗癫痫药物以前所未有的速度进入临床, 约 40% 癫痫患者可以被现有的抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)控制。但即使治疗反应良好的患者, AEDs 也主要控制痫性发作的症状, 且面临产生毒性不良反应的风险。现有控制癫痫症状(即癫痫发作)的治疗, 需要长时间服药, 部分人常常是终生服药, 并且无法治疗潜在的癫痫发作。抗癫痫发作治疗能减少癫痫发作的频率和(或)减轻发作程度, 但并无持久的抗癫痫作用(即不改善疾病本身)也无法预防和延缓癫痫的发展(即不阻止癫痫的产生), 更无法预防和减轻癫痫共患病的产生^[2]。癫痫发作后致痫性脑损伤(获得性/遗传性)目前尚无有效的预防措施或肯定的延缓癫痫进展的措施。

疾病修饰疗法(disease-modifying therapy, DMT)是通过医学干预达到改变疾病临床进展轨迹的治疗方法^[3]。癫痫发作本身会诱导再次癫痫发

作。每一次发作都会通过增加神经元的不稳定性来促进下一次发作。癫痫发作也会导致其他神经系统后遗症如智力障碍。有鉴于此, 新的癫痫治疗策略不应仅将控制癫痫发作的对症治疗作为主要目标, 还应具有较好的神经保护或疾病修饰特性, 即对因治疗, 以预防癫痫发作的有害后果, 即通过 DMT 改善癫痫治疗效果和整体预后^[4]。针对癫痫或癫痫相关脑损伤的治疗能否预防癫痫的发生以及继发的神经功能缺损目前尚无定论。癫痫发作诱导的脑损伤可能涉及多种机制, 从神经元死亡到突触变化/树突损伤, 离子通道机制以及分子改变, 这些也是癫痫 DMT 研究靶点所在^[5]。本文对基于离子通道机制癫痫疾病修饰疗法研究进展进行综述。

一、癫痫 DMT 疗法

癫痫 DMT 主要目的在于阻止或逆转癫痫的进展, 或者阻止易感人群的发病。此外, 相关研究正在积极寻找预测癫痫发病、预后和药物治疗反应的 EEG、影像学 and 血液循环生物学标志物。生物学标志物对于开发新一代靶向治疗癫痫或癫痫高危患者大脑病理过程的药物具有重要作用, 也是癫痫 DMT 主要研究方向之一^[6]。在临床前研究中, 改善成人和儿童癫痫动物模型对促进生物学标志物认证和药物开发非常重要。此外, 人们正在开发一些新方法, 包括使用简单模式生物如斑马鱼(danio rerio)模拟急性

作者单位: 266011 青岛大学附属青岛市市立医院(郑乃智、邢艳、张彦妹); 261053 潍坊医学院(刘亚婷)

通信作者: 张彦妹, 电子信箱: zhangyanmei2007@126.com

发作和遗传性癫痫,以及通过诱导多能干细胞重新编程产生患者特异性神经元,以便开发以细胞为基础的新药^[7]。除此之外,癫痫 DMT 还关注癫痫患者诊断和研究工具的革新,包括采用更精密的监测和预测患者癫痫发作的 EEG 记录模式以及以光遗传学为基础的阻止发作的方法,提供所需药物的新装置和改良新型无创性分子脑成像方法。相关研究设备的进步,加之越来越敏感和高度信息化的组学和遗传学方法,将不仅有助于提高对癫痫多维度的认识,还能显著改善癫痫患者的治疗选择^[8]。

已报道的在啮齿类动物癫痫模型上可改善原发病的治疗方法即癫痫 DMT 疗法有很多,包括 TSC 患者 mTOR 抑制剂如雷帕霉素,环氧化物酶 2 (COX2) 抑制剂如塞来昔布、帕来昔布,炎症调节剂,蛋白激酶活化受体 2 (PAR2) 激动剂, A4 整合素特异性单克隆抗体,他克莫司, T 型钙通道阻滞剂包括乙氧沙明,促红细胞生成素, $\alpha 2$ 肾上腺素能拮抗剂包括阿替帕米唑和抗癫痫药如左乙拉西坦和托吡酯,大麻素类受体阻滞剂包括利莫那班, 钠 - 钾 - 氯共转运蛋白 1 (potassium - chloride cotransporter 1, NKCC1) 抑制剂如丁美定,神经退行性机制抑制剂如磷陶(硒酸盐),作用于代谢环节的如 2 - 脱氧 - D 葡萄糖,基因疗法包括病毒介导的脑源性神经营养因子 (BDNF) 过表达,干细胞移植等^[9]。

过去十年,遗传学、离子通道生物学和神经病学合作,为我们对离子通道及其在人类疾病中的作用理解产生了巨大而深远的影响。离子通道病是由编码特异性离子通道的基因突变导致的疾病。癫痫也越来越多地涉及离子通道,钠离子通道、钾离子通道、氯离子通道和钙离子通道均被证实多种类型癫痫中发挥重要作用。特异性阻滞某些离子通道的某种亚型而保留其他亚型的治疗性分子正在研发并成为癫痫 DMT 主要方向之一^[10]。

二、钠 - 钾 - 氯共转运体 1 和钾 - 氯共转运体 2 与癫痫 DMT 疗法

美国斯坦福大学医学院冯亮和哈佛大学医学院廖茂富研究组共同发现了阳离子 - 氯离子共转运蛋白 (cation - chloride chloride cotransporter, CCC)。CCC 包括 NKCC1 和钾 - 氯共转运蛋白 2 (potassium - chloride cotransporter 2, KCC2)^[11]。该研究确定了 NKCC1 的冷冻电镜结构, NKCC1 是斑马鱼中的一个被广泛研究的 CCC 家族成员。该结构定义了该蛋白质家族的架构,并揭示了在细胞溶质和跨膜结构域中

如何精确定位以便进行交流。关于 NKCC1 和 KCC2 结构分析和功能特性以及计算研究结果揭示了离子转定位的途径、离子结合位点以及运输活性有关的关键残基。研究结果为离子选择性、偶联、转定位和建立一个了解 CCC 生理功能的框架以及解释疾病相关的突变提供了新的视角^[12]。研究发现, CCC 介导膜上的氯离子、钾离子和 (或) 钠离子的电中性转运。它们在调节细胞体积、控制上皮细胞离子吸收和分泌以及维持细胞内氯化物稳态方面具有关键作用。这些转运蛋白是目前 DMT 最常用的靶点^[13]。

KCC 家族中只有 KCC2 在神经系统中大量表达。神经元不同部位,如胞体、轴突、树突,各种离子通道亚型表现并不相同。NKCC1 和 KCC2 在成年大鼠大脑皮质神经元的胞体和树突的表达不同。在出生后第 2 周开始,大鼠海马锥体神经元中 KCC2 出现了急速上调,并导致其特性发生改变,从去极化状态的兴奋性神经元转变为超极化状态的抑制性神经元。上调后的 KCC2 可引起神经元氯离子的大量外排。既往研究显示,神经元中氯离子的外排主要是由钾离子 - 氯离子共转运过程完成的,而且在神经元成熟过程中氯离子的外排效率表现出发育轴上的增加^[14]。GABA 引起的反转电位 (EGABA) 的负向偏移也与 KCC2 的上调有着同步性,这可在原位杂交实验中看到,这些研究发现的 KCC2 在大脑特异的表达谱,在脊髓背根神经细胞中也有同步表达^[15]。来自于利用反义寡核苷酸特异下调 KCC2 的表达所得到的结论表明,当 KCC2 表达下降后, A 型 GABA 受体介导的电流引起的负向偏移 (即超极化) 几乎消失。所有这些都证明 KCC2 的表达与抑制性神经元的发育有着重要的关系并在癫痫 DMT 中具有重要意义^[16]。

NKCC1 和 KCC2 在成年大鼠大脑皮质神经元的胞体和树突的不同表达,决定了主要离子在不同神经元转运方向和神经系统兴奋性特点^[17]。不同脑损伤因素和相关离子转运的共同介导因素是在脑中广泛表达的 γ - 氨基丁酸 (γ - aminobutyric acid, GABA)。GABA 是成年哺乳动物脑内主要的抑制性神经递质,但电生理研究表明, GABA 在成熟皮质神经元的树突部位可以产生兴奋作用,但该现象的形态学基础,目前尚不清楚。近年来研究表明, GABA 产生兴奋作用的关键主要依赖于神经元胞内 Cl^- 浓度变化,其中 NKCC1 促进胞内 Cl^- 堆积,增加胞内 Cl^- 浓度,而 KCC2 则外排胞内 Cl^- ,降低胞内 Cl^- 浓度,两者共同作用对胞内 Cl^- 浓度调节在 GABA 神经电生理学研

究中具有重要意义^[18]。应用免疫荧光组织化学双重标记结合荧光强度分析,检测 NKCC1 和 KCC2 在成年大鼠脑皮质和培养的大鼠脑皮质神经元树突和胞体的表达和分布情况。结果显示,成年大鼠皮质神经元的胞质和细胞膜均有 NKCC1 的表达,而 KCC2 主要表达在神经元胞体和树突膜上,其中 NKCC1 在神经元树突上的表达水平比胞体高,而 KCC2 的表达水平在树突和胞体膜上比较,差异无统计学意义。皮质神经元经培养 20 天后,NKCC1 和 KCC2 在树突和胞体的表达模式与在体的分布相类似。研究结果提示,NKCC1 在大鼠大脑皮质神经元树突中表达较多,可能是 GABA 选择性兴奋神经元树突的原因之一^[19]。

KCC2 是 CCCs 家族中重要的一员,KCC 主要由钾-氯共转运体 1~4(KCC1~4)组成并参与整合神经元中氯离子的转运。其中,KCC2 在神经系统广泛分布并对维持抑制功能起重要作用,这些研究丰富了离子通道机制在癫痫 DMT 中的意义^[20]。

KCCs 介导了受钾离子浓度影响并由 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 泵的驱动而发挥氯离子外排的作用。KCC2 能降低细胞内的钾离子和氯离子的浓度,补偿性地维持氯离子的化学能并顺浓度梯度不断地内流而维持膜的超极化^[21]。

三、氯离子转运体和癫痫 DMT 疗法

既往关于癫痫发病机制的氨基酸平衡学说多关注兴奋性氨基酸谷氨酸的变化。实际上,大脑中的 GABA 能神经元通过胶质细胞与谷氨酸神经元建立相互联系并决定神经系统兴奋性。近年来有关外伤后癫痫的 DMT 研究更多关注 GABA 变化,尤其在发育阶段,不同脑区的同一神经元可以发挥完全不同的作用机制更是引起广泛关注^[22]。目前研究表明,在大脑发育的最初阶段,GABA 作为一个兴奋性递质存在,这在相当程度上是由阳离子-氯离子转运体调控发育的。发育初期,KCC2 的表达较低,而 NKCC 的表达较高,NKCC 在脑内成为占主导地位的阳离子-氯离子转运体。当 GABAA 受体被激活时,因细胞内高氯导致膜的去极化并由此引发大范围的阴离子外流使神经元去极化,其表现为兴奋状态。随着发育的不断成熟,NKCC 的表达被抑制而 KCC2 的表达增强,GABAA 受体被激活时细胞外高氯介导了氯离子向内的反向电流,并因此产生大量的阴离子内流促使膜的超极化,则其总体表现为抑制^[23]。在脑外伤等致病因素作用下,GABA 受体表达下降,抑制性受体 GABAA 的标志性蛋白之一 KCC2 在癫痫的产

生及持续过程中呈现出不同的表达水平并导致神经元从抑制功能向兴奋功能的转变。GABA 上调 NKCC1 和下调 KCC2 导致细胞内氯离子浓度增加。升高的 NKCC1 表达转导增加早发性创伤后脑损伤性癫痫发作^[24]。

GABA 在脑内除可激活离子型 GABAA 受体,通过增加 Cl^- 电导引起 Cl^- 内流,使神经元发生超极化,抑制神经元放电外,还可通过激活与 K^+ 通道偶联的 GABAB 受体抑制神经元的活动。 Cl^- 内流来源于细胞内外的浓度梯度差,而此浓度梯度取决于特异性的氯离子转运体即 KCC2,它可将细胞内氯离子泵出细胞外,造成胞外高氯,从而维持 GABAA 受体的抑制性功能。KCC2 在成年动物的神经细胞中有丰富的表达,当 KCC2 表达降低时,有可能导致兴奋与抑制失衡,在行为学上表现为癫痫样兴奋性变化^[25]。近年来神经生物学研究发现,在成年大鼠脑神经元中,KCC2 的表达会随着癫痫的发生或 BDNF/TrkB 信号通路引起的神经损伤而下调,在出生后第 2 周开始,大鼠脑海马锥体神经元中 KCC2 就出现了急速的上调,并导致这种不成熟神经元的特性发生了改变,从去极化状态的兴奋性神经元转变为经典的超极化抑制性神经元。这些证据提示 KCC2 的表达对 GABA 抑制功能的维持起着至关重要的作用^[26]。

在成年动物脑损伤后的神经元研究中也证实了因 Cl^- 逆转电位而致的去极化作用的改变,其改变发生在皮质神经元中,该处神经元也是大脑伤害性通路上传的主要部分,其作用的改变依赖于这些神经元中 KCC2 表达的降低,氯离子去极化拓展为网状效应即为去抑制,而对于神经细胞群来说,这种转化将触发 GABA 能的兴奋作用,大脑皮质神经元中对 GABA 的递质效应就如同 GABAA 能介导的如钙离子内流所致的兴奋性动作电位^[27]。局部阻断或削弱 KCC2 的表达可显著降低兴奋性刺激的阈值,这进一步证实了大脑皮质神经元的阴离子平衡如被打破可能会触发神经病理性电活动^[28]。在大鼠发育期,有实验观察到 KCC2 在发育过程中的不断增加导致了 GABAA 和甘氨酸介导的从网状兴奋到抑制的机制改变。而与此发育相关的,新生儿对伤害性感受所引发的退缩反应的阈值会随年龄的增长而不断增高,出生后第 7 天的逆转电位的转变要比出生后 14 天的伤害性阈值的降低更为明显,这说明随着神经系统的发育,KCC2 的表达不断上调,伴随 GABA 从兴奋向抑制的转变^[29]。这种转变在癫痫的发生中承担重要的角色并

在癫痫 DMT 中具有重要意义^[20]。

脑外伤后癫痫发病机制研究表明,脑外伤后,离子转运的改变致抑制性神经元去极化的事实已为很多研究所证明。既往研究也发现,癫痫可以导致 BDNF 和它的受体 TrkB 表达上调,而在体实验发现,当诱发成年大鼠产生癫痫时,在 BDNF - TrkB 上调最显著的海马区域上 KCC2 的表达显示了快速而显著的下调。进一步的体外实验确定了激活 TrkB 与 KCC2 的下调有着直接的因果关系。这说明脑损伤后 KCC2 呈不同程度的表达,在外伤后癫痫发病机制中发挥主要作用。在癫痫患者中,海马回的某些神经元表现出由 GABA 介导的去极化和兴奋性,同胚胎脑发育程序的重演,说明癫痫患者大脑的活动与早期神经网络形成时发生的大规模内源性活动有很多相似点^[30]。除了表达下调的现象外,KCC2 在神经损伤的某个时期还会出现表达上调的现象。在很多体内和体外神经损伤的模型中,用特异结合胞内 C 端的抗体来检测 KCC2 已证明其在胞体内的染色有显著的增强^[31]。

短时程的离子可塑性来自于直接的活动依赖的离子移位以及在离子回收过程中的运输效率,而长时程的离子可塑性则依赖于能调节神经元内阴离子浓度的蛋白表达水平。脑外伤后,KCC2 的表达下调有着更广泛的意义,它可以使损伤的神经元重回修复状态,从而使神经元重新定位到正确的靶点,这种离子外排的下降是一种节约能量的策略,能帮助损伤后的神经元在超兴奋期消耗能量的状态中生存下来。目前推测在神经发育和损伤过程中,GABA 传递、KCC2 表达水平和神经营养因子三者间密切相关。神经细胞膜上 KCC2 的存活周期很短,只有几十分钟,这就使得 KCC2 成为介导 GABA 神经元离子可塑性的最理想的候选者,而那些能影响 KCC2 运输和活性的因素能调控 GABA 能神经元离子可塑性并成为癫痫 DMT 中理想靶点之一^[32]。

四、钙离子转运体和癫痫 DMT 疗法

在导致癫痫发病的各种机制中,由各种离子通道介导的电生理机制尤为重要。除钠、钾、氯离子外,钙离子通道在癫痫发生和持续中作用广泛^[33]。钙离子通道分为 P/Q (CaV2.1) 型(主要表达在神经元)、N 型(主要表达在神经元)、L 型(主要表达在神经元、内分泌细胞、心脏、皮肤和肌肉)、R 型(主要表达在神经元)、T (CaV3.2) 型(主要表达在神经元)。在 KA 诱导的内侧颞叶癫痫发作模型小鼠的海马区钙

通道 CaV3.2 的表达和 T 型钙通道的电流均增加,获得性癫痫中的 T 型钙通道在完全性杏仁核诱发的癫痫动物中 T 型钙通道的电流持续性增加^[34]。用 ETX 药理性干预 T 型钙通道可在 GGE 导致的大鼠失神发作模型中发挥抗癫痫性作用^[35]。一种新型的 T 型钙通道阻断剂 Z944/PRAX - 944,可特异并且有效地阻滞 T 型钙通道。后续的研究表明,Z944/PRAX - 944 阻断 3 种 T 型钙通道,但是主要作用于钙通道 CaV3.2。阻断钙通道 CaV3.2 可阻断伴失神发作 GGE 的 GEARS 模型中的癫痫发作并抑制耐药性失神癫痫的临床发展。在 KA 诱导的大鼠内侧颞叶癫痫持续状态模型,海人酸给药能够诱导边缘系统长时间(>2~4h)的持续癫痫发作。

自发性边缘系统癫痫发作的临床特征与人类内侧颞叶癫痫发作相似,增加非惊厥性和惊厥性癫痫发作频率。自发性边缘系统癫痫发作抗药性,行为表型与神经认知障碍及神经精神共患病相似。海人酸给药能够诱导边缘系统长时间(>2~4h)的持续癫痫发作,其组织病理学与人类内侧颞叶癫痫相似。更高水平的临床前研究证据,以及通过识别生物学标志物选择有进展为癫痫高风险患者,能够极大地提高抗癫痫发生临床试验的成功率。Z944/PRAX - 944 在 KA 诱导的大鼠癫痫持续状态模型中抗癫痫作用的临床前试验结果表明,Z944/PRAX - 944 能够改善 KA 诱导的颞叶癫痫持续状态后的共患病,主要是抑郁样行为。除此之外,Z944/PRAX - 944 能够改善 KA 诱导的颞叶癫痫持续状态后的共患神经认知损害^[36]。

五、展 望

DMT 是癫痫等众多神经系统变性疾病的充满希望的治疗方法之一。目前 DMT 在基础及临床神经科学引起广泛关注。但 DMT 尚在早期研究中,距临床应用尚有一定的距离,尤其是针对婴幼儿治疗周期长,可能终生用药,尽管这些治疗可能是必要的,然而并不是所有接受治疗的患者都能阻止癫痫发作。且 DMT 的过程较长,这些都需要更多的考量。目前 DMT 精准施治的意义,在于对高危患者早期干预,但要预防过度治疗。

参考文献

- 1 Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types[J]. *Epilepsia*, 2017, 58: 531 - 542
- 2 Galanopoulou AS, Simonato M, Jacqueline A, *et al.* Joint AES/ILAE translational workshop to optimize preclinical epilepsy research

- [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 4): 1–2
- 3 Tsuji S, Nihon R. Disease – modifying therapy for neurodegenerative diseases[J]. *Jap J Clin Med*, 2012, 70(Suppl 8): 602
- 4 Vezzani A, Fujinami RS, White HS, *et al.* Infections, inflammation and epilepsy[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131: 211–234
- 5 Leclezio L, Gardner – Lubbe S, de Vries PJ. Is it feasible to identify natural clusters of TSC – associated neuropsychiatric disorders (TAND)? [J]. *Pediatr Neurol*, 2018, 81: 38–44
- 6 Oostdyk LT, Wang Z, Zang C, *et al.* An epilepsy – associated mutation in the nuclear import receptor KPNA7 reduces nuclear localization signal binding[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 61369–61374
- 7 Grone BP, Baraban SC. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18 (3): 339–343
- 8 Shi YW, Zhang Q, Cai KF, *et al.* Synaptic, clustering differences due to different GABRB3 mutations cause variable epilepsy [J]. *Brain*, 2019, 142: 3028–3044
- 9 Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, *et al.* Ion channels in genetic epilepsy: from genes and mechanisms to disease – targeted therapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70: 142–173
- 10 Frederiksen K, Lu D, Yang J, *et al.* A small molecule activator of Nav 1. 1 channels increases fast – spiking interneuron excitability and GABAergic transmission in vitro and has anti – convulsive effects in vivo[J]. *Eur J Neurosci*, 2017, 46: 1887–1896
- 11 Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, *et al.* A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy[J]. *J Med Genet*, 2017, 54: 202–211
- 12 马彦巧, 余得竿, 韦邦聪, 等. 氯离子转运体 KCC2/NKCC1 参与病理性疼痛的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(5): 638–642
- 13 Niturad CE, Lev D, Kalscheuer V, *et al.* Mutations in GABRA3 are associated with epileptic seizures, encephalopathy and dysmorphic features[J]. *Brain*, 2017, 140: 2879–2894
- 14 Liang B, Huang JH. Elevated NKCC1 transporter expression facilitates early post – traumatic brain injury seizure [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(3): 401–402
- 15 Møller RS, Wuttke TV, Helbig I, *et al.* Mutations in GABRB3: from febrile seizures to epileptic encephalopathies[J]. *Neurology*, 2017, 88: 483–492
- 16 Hernandez CC, Kong W, Hu N, *et al.* Altered channel conductance states and gating of GABAA receptors by a pore mutation linked to Dravet syndrome[J]. *Eneuro*, 2017, 4(1): 0251–0267
- 17 Makinson CD, Tanaka BS, Sorokin JM, *et al.* Regulation of thalamic and cortical network synchrony by SCN8A[J]. *Neuron*, 2017, 93: 1165–1179, e6
- 18 Warner TA, Shen W, Huang X, *et al.* Differential molecular and behavioural alterations in mouse models of GABRG2 haploin sufficiency versus dominant negative mutations associated with human epilepsy [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25: 3192–3207
- 19 Cramer SW, Popa LS, Carter RE, *et al.* Abnormal excitability and episodic low – frequency oscillations in the cerebral cortex of the tottering mouse[J]. *J Neurosci*, 2015, 35: 5664–5679
- 20 Yamakawa T, Watanabe Y, Watanabe H, *et al.* Inhibitory effect of cibenzone on $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange current in guinea – pig cardiac ventricular myocytes[J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 120: 59–62
- 21 Wimmer VC, Harty RC, Richards KL, *et al.* Sodium channel b1 subunit localizes to axon initial segments of excitatory and inhibitory neurons and shows regional heterogeneity in mouse brain [J]. *J Comp Neurol*, 2015, 523: 814–830
- 22 Patel RR, Barbosa C, Brustovetsky T, *et al.* Aberrant epilepsy – associated mutant Nav1.6 sodium channel activity can be targeted with cannabidiol[J]. *Brain*, 2016, 139: 2164–2181
- 23 Fritschy JM, Panzanelli P. GABAA receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39: 1845–1865
- 24 Janve VS, Hernandez CC, Verdier KM, *et al.* Epileptic encephalopathy de novo GABRB mutations impair GABAA receptor function[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79: 806–825
- 25 Johannesen K, Marini C, Pfeiffer S, *et al.* Phenotypic spectrum of GABRA1: from generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies[J]. *Neurology*, 2016, 87: 1140–1151
- 26 Frederiksen K, Lu D, Yang J, *et al.* A small molecule activator of Nav 1. 1 channels increases fast – spiking interneuron excitability and GABAergic transmission in vitro and has anti – convulsive effects in vivo[J]. *Eur J Neurosci*, 2017, 46: 1887–1896
- 27 Kodera H, Ohba C, Kato M, *et al.* De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes[J]. *Epilepsia*, 2016, 57: 566–573
- 28 Lopez – Santiago LF, Yuan Y, Wagnon JL, *et al.* Neuronal hyperexcitability in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 2383–2388
- 29 Maljevic S, Reid CA, Petrou S. Models for discovery of targeted therapy in genetic epileptic encephalopathies[J]. *J Neurochem*, 2017, 143: 30–48
- 30 Papandreou A, McTague A, Trump N, *et al.* GABRB3 mutations: a new and emerging cause of early infantile epileptic encephalopathy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58: 416–420
- 31 Shen D, Hernandez CC, Shen W, *et al.* De novo GABRG2 mutations associated with epileptic encephalopathies [J]. *Brain*, 2017, 140: 49–67
- 32 Kim TH, Reid CA, Petrou S. Oxcarbazepine and its active metabolite, (S) – licarbazepine, exacerbate seizures in a mouse model of genetic generalized epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56: e6–e9
- 33 陈璇, 王罗俊, 邓艳春. 钙通道基因突变与癫痫[J]. *癫痫杂志*, 2016, 2(4): 344–348
- 34 Zamponi GW. Targeting voltage – gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15: 19–34
- 35 Glauser TA, Holland K, O’Brien VP, *et al.* Childhood Absence Epilepsy Study Group. Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81: 444–453
- 36 Bomben VC, Aiba I, Qian J, *et al.* Isolated P/Q calcium channel deletion in layer VI corticothalamic neurons generates absence epilepsy [J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 405–418

(收稿日期: 2021 – 08 – 03)

(修回日期: 2021 – 09 – 23)