

- Oncotarget, 2018, 9(64): 32280-32297.
- [119] SLEIRE L, SKEIE B S, NETLAND I A, et al. Drug repurposing: Sulfasalazine sensitizes gliomas to gamma knife radiosurgery by blocking cystine uptake through system Xc-, leading to glutathione depletion[J]. Oncogene, 2015, 34(49): 5951-5959.
- [120] NAGANE M, KANAI E, SHIBATA Y, et al. Sulfasalazine, an inhibitor of the cystine-glutamate antiporter, reduces DNA damage repair and enhances radiosensitivity in murine B16F10 melanoma[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195151.
- [121] YE L F, CHAUDHARY K R, ZANDKARIMI F, et al. Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers[J]. ACS Chem Biol, 2020, 15(2): 469-484.
- [122] SHIBATA Y, YASUI H, HIGASHIKAWA K, et al. Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225931.
- [123] PAN X, LIN Z, JIANG D, et al. Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis[J]. Oncol Lett, 2019, 17(3): 3001-3008.
- [124] LI Y, YANG J, GU G, et al. Pulmonary delivery of theranostic nanoclusters for lung cancer ferroptosis with enhanced chemodynamic/radiation synergistic therapy[J]. Nano Lett, 2022, 22(3): 963-972.
- [125] WANG W, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. Nature, 2019, 569(7755): 270-274.
- [126] ZHANG F, LI F, LU G H, et al. Engineering magnetosomes for ferroptosis/immunomodulation synergism in cancer[J]. ACS Nano, 2019, 13(5): 5662-5673.
- [127] HSIEH C H, HSIEH H C, SHIH F S, et al. An innovative NRF2 nano-modulator induces lung cancer ferroptosis and elicits an immunostimulatory tumor microenvironment[J]. Theranostics, 2021, 11(14): 7072-7091.
- [128] MA P, XIAO H, YU C, et al. Enhanced cisplatin chemotherapy by iron oxide nanocarrier-mediated generation of highly toxic reactive oxygen species[J]. Nano Lett, 2017, 17(2): 928-937.
- [129] ALIM I, CAULFIELD J T, CHEN Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke[J]. Cell, 2019, 177(5): 1262-1279.
- [130] ROBE P A, MARTIN D H, NGUYEN-KHAC M T, et al. Early termination of ISRCTN45828668, a phase 1/2 prospective, randomized study of sulfasalazine for the treatment of progressing malignant gliomas in adults[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 372.

难治性癫痫的遗传学病因研究进展

薛楚鹏, 李承燕, 刘 玲, 黄炳龙, 敖 当* (广东医科大学附属医院儿童医学中心, 广东湛江 524001)

摘 要: 近年来随着高通量测序的运用, 越来越多癫痫患者能被找到病因, 其中遗传学病因占 40%。目前已发现 900 多个基因与癫痫有关, 大多涉及离子通道, 针对病因治疗能达到标本兼治的目的。该文就难治性癫痫的遗传学病因研究进展进行了综述。

关键词: 难治性癫痫; 遗传学病因; 离子通道; 受体门控通道

中图分类号: R 742.19; R 394.34 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2023) 04-0455-05

Advances in genetic etiology of refractory epilepsy

XUE Chu-peng, LI Cheng-yan, LIU Ling, HUANG Bing-long, AO Dang* (Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: With the application of high-throughput sequencing in recent years, the causes can be identified for more and more epilepsy patients, of which the genetic cause accounted for 40%. At present, more than 900 genes have been found to be related to epilepsy, most of which involved ion channels. Cause-targeted treatment can achieve the purpose of addressing both

收稿日期: 2022-12-19

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2019A1515110564), 广东医科大学附属医院临床研究项目 (LCY2020DL01)

作者简介: 薛楚鹏 (1995-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 739150284@qq.com

通信作者: 敖 当 (1967-), 男, 硕士, 主任医师, E-mail: aodang@21cn.com

symptoms and root causes. This paper reviews the advances in genetic etiology of refractory epilepsy.

Key words: refractory epilepsy; genetic etiology; ion channel; receptor gated channel

癫痫是一种慢性脑部疾病,有持久的癫痫发作倾向,并带来神经、认知、心理和社会影响。据统计全球约 7 000 万的癫痫患者,我国患病率为 4.6‰~7.0‰,每年以 (28.8~35.0) /10 万的速度增长^[1-2]。以往癫痫治疗是控制发作,效果并不显著,约 30% 患者应用两种或两种以上抗癫痫药物,仍未能达到持续无痫性的发作效果,此称为难治性癫痫。2017 年国际抗癫痫联盟强调将癫痫的病因细分为遗传、结构、代谢、感染、免疫和未知原因等 6 种^[3]。随着基因测序和生物信息学技术的进步,检出许多癫痫患者的致病变异,并增加新基因的发现,即 40% 的癫痫患者与遗传相关,特别是在儿童癫痫患者较为常见。目前已发现 900 多个基因与癫痫有关^[4],大多涉及神经元离子通道亚基、编码不同蛋白质的基因^[5]。癫痫相关基因逐渐成为明确难治性癫痫病因的新兴研究^[6],本文主要从电压门控离子通道基因、神经元递质受体门控通道等方面做一综述。

1 电压门控离子通道基因

1.1 钠离子通道

电压门控钠离子通道是一个大的跨膜蛋白,它由 9 个 α 亚基和 4 个 β 亚基组成,在动作电位初始及快速阶段起重要作用。*SCN1A*~*SCN5A* 和 *SCN8A*~*SCN11A* 基因分别编码 Na_v 1.1~ Na_v 1.9 α 亚基,与癫痫相关的 α 亚基包括 Na_v 1.1、 Na_v 1.2、和 Na_v 1.6,分别由*SCN1A*、*SCN2A* 和 *SCN8A* 编码。其他亚型在癫痫致病机制中的作用还有待研究^[7]。钠通道不同亚基的变异会影响抗癫痫药物的选择,功能丧失型使用多重作用机制抗癫痫药物(如丙戊酸、托吡酯和氯硝基安定),功能增强型则使用钠通道阻滞剂(如卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪)。

1.1.1 *SCN1A* *SCN1A* 编码 Na_v 1.1 亚单位,在中枢神经系统高度表达(主要在神经元胞体及树突),其中大脑皮质及海马的表达更为显著^[8]。*SCN1A* 变异后引起蛋白功能降低导致中间神经元活动减弱,继而引起神经网络兴奋性增强,因此这类患者使用钠通道阻滞剂通常会加重癫痫发作。目前已报道超过 900 个 *SCN1A* 基因变异,其中点变异 73%~92%,缺失/重复变异 8%~27%,而新生变异高达 95%,其表型谱从轻到重,包括热性惊厥(FS)、全面性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)、Doose 综合征及 Dravet 综合征等^[9]。*SCN1A* 基因相关癫痫发作的自然病史受到癫痫发作

表型的影响,即使在具有相同致病变异的家族成员中,表型也可能不同。由于这种可变的表达性,很难确定长期预后^[10]。反义寡核苷酸(ASOs)是合成的寡核苷酸或寡核苷酸类似物,旨在与 RNA 结合,从而调节靶向 RNA 的功能,ASOs 是治疗神经退行性疾病和严重癫痫性脑病的一种新的治疗策略。在一项新的研究中,通过利用反义寡核苷酸增加 *SCN1A* 蛋白的表达可以改变 Dravet 综合征小鼠模型中的疾病进展,这种有前景的实验性新疗法给患有这种疾病的儿童及其父母带来希望^[11]。

1.1.2 *SCN2A* *SCN2A* 编码 Na_v 1.2 亚基,主要存在于神经元轴突处,改变 Na_v 1.2 表达的神经元的特征性放电模式,进而影响神经元放电频率和兴奋性的传播,而钠通道阻滞剂可以抑制这种兴奋性,从而抑制癫痫发作^[12]。*SCN2A* 变异临床表现为良性家族性新生儿癫痫(BFNS)、大田原综合征(Ohtahara 综合征)、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)、West 综合征等^[13]。3 月龄以内起病的基因突变多为功能获得型突变;3 月龄以后起病的基因突变多为功能丧失型突变^[14]。

1.1.3 *SCN8A* *SCN8A* 编码通道 Na_v 1.6 亚基,主要在小脑的颗粒细胞及海马的锥体细胞和颗粒细胞表达,对神经元动作电位产生过程中发生去极化起重要作用^[15]。*SCN8A* 的致病性变异引起的脑功能障碍是神经发育障碍的突出因素,容易出现严重至极重神经发育障碍,如良性家族性婴儿癫痫发育性癫痫性脑病^[16]。*SCN8A* 基因变异导致钠通道功能增强性变异,钠通道阻滞剂类药物具有良好治疗效果。

1.2 钾离子通道

钾离子通道由 100 多种基因编码,是目前发现的亚型最多、作用最复杂的离子通道,其有多种通路门控特性。目前研究发现与癫痫发病机制相关的钾离子通道亚型主要包括电压门控钾通道(K_v)、依赖钠离子激活的钾通道(K_{Na})、依赖钙离子激活的钾通道(K_{Ca})、内向整流钾通道(K_{ir})^[17]。钾离子通道开放使钾离子外流,造成细胞膜复极化和超极化,降低细胞膜兴奋性,钾电流异常增高或下降为癫痫发生的病理生理基础。

1.2.1 电压门控钾离子通道(K_v) *KCNQ2* 和 *KCNQ3* 基因分别编码 K_v 7.2、 K_v 7.3 通道,均在小脑皮质、杏仁核、尾状核和海马中高表达,共定位于郎飞结的轴突起始区段及节点段,形成同源四聚体/异源四聚体,介导

M 电流。这是一种缓慢失活和激活的钾电流,调节神经元膜电位限制神经元重复放电^[18],神经元兴奋性升高与M 电流减弱相关。

KCNQ2 和 *KCNQ3* 临床表现为 BFNS、婴儿痉挛症^[19],功能增强与功能丧失的变异均可在这些患者中检测到,且认为功能增强的变异所致临床表型比功能丧失变异所致临床表型更严重。在治疗上,瑞替加滨(Retigabine)是针对M 通道的选择性激活剂,是治疗 *KCNQ2*、*KCNQ3* 功能丧失性变异的精准抗癫痫药物^[20]。

1.2.2 依赖钠离子激活的钾通道(K_{Na}) *KCNT1* 基因编码 K_{Na} 1.1 通道, Na^+ 激活钾通道,属于 Slack 家族。 K_{Na} 1.1 通道在大脑神经元中广泛表达,包括额叶皮层和海马在嗅球、脑干、海马和皮质的胚胎神经元中可见^[21]。多项研究表明 *KCNT1* 编码通道与下游细胞质信号传导途径相互作用,可能的结合蛋白为脆性X智力低下蛋白、磷酸酶和肌动蛋白调节因子1及细胞质 FMR1 相互作用蛋白1,调节 slack 通道的开放,介导的钾电流负责重复放电后的缓慢超极化^[22]。

KCNT1 所致的难治性癫痫起病年龄早、治疗效果差,多合并智力低下,疾病表型包括常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫、EIMFS、早期婴儿型癫痫性脑病14型及发作性共济失调1型等。尽管表现为不同的惊厥类型,但存在智力低下比例很高,并且多种抗癫痫药物治疗无效^[23]。电生理研究表明该基因变异导致钾离子通道功能增强,奎宁丁是一种 Ia 类抗心律失常和抗疟药,属于钾离子通道拮抗剂,可能减轻 *KCNT1* 基因变异所致的功能障碍。据报道1例携带 *KCNT1* 变异的 EIMFS 患者在使用奎宁丁治疗期间,癫痫发作频率显著降低,精神运动发育也改善。而关于携带 *KCN11* 基因变异患者接受奎宁丁治疗无效的也有报道^[21,24]。因此,奎宁丁的疗效尚不明确且存在争议,该药存在相当大的心脏病风险,目前不建议临床使用,需要进一步评估。

1.2.3 依赖钙离子激活的钾通道(K_{Ca}) *KCNMA1* 编码钙激活的钾通道 K_{Ca} 1.1,属 K_{Ca} 家族,在脑组织中广泛表达,包括大量皮层和海马体,调节神经元兴奋性、神经递质释放和膜的复极化^[25]。致病性变异可导致通道功能增强或丧失,功能增强性变异与伴或不伴全身性癫痫的发作性非运动性运动障碍/小脑萎缩相关,遵循常染色体显性遗传。功能丧失性变异表型谱广,包括全面性发育落后、共济失调、脑萎缩、语言发育延迟等^[26]。在治疗上,常规抗癫痫药物治疗效果欠佳。

1.2.4 内向整流性钾通道(K_{ir}) *KCNJ10* 基因编码 K_{ir} 4.1 介导内向整流钾电流。 K_{ir} 4.1 由2个跨膜结构域组成,在中枢神经系统的神经胶质细胞中广泛,如大脑皮层、小脑皮层、壳状核和尾状核、肾上皮细胞、内耳细胞、邻近突触和血管的星形胶质细胞和少突胶质细胞等^[27]。*KCNJ10* 变异会降低通道的钾电流幅度,与 EAST/SeSAME 综合征有关,是多系统疾病,以癫痫发作、感觉神经性耳聋、共济失调、肾小管病变、精神发育迟滞为主要临床特点^[28]。

1.3 电压门控氯离子通道2 (CLC-2)

CIC-2 主要分布在海马的锥体神经元、少突胶质细胞周围的缝隙连接处以及血管周围基底部的星形胶质细胞末端。 Cl^- 的跨膜转运可改变细胞膜的电压,从而调节神经元的兴奋性^[29]。*CLCN2* 编码氯离子通道 CIC-2,与原发性全面性癫痫(IGE)有关。

1.4 电压门控钙通道

电压门控钙通道控制钙离子的内流,形成膜去极化,从而调节细胞内信号和基因表达,人类中已明确的钙离子通道致病性变异主要发生在 *CACNA1A* 和 *CACNA1H*^[30]。

1.4.1 *CACNA1A* *CACNA1A* 基因编码 Ca_v 2.1 (P/Q 型钙通道)的 α_1 亚基,可被蜘蛛毒素 omega Aga IVA 阻断,快速使电压依赖性失活。 Ca_v 2.1 在中枢和外周神经突触前膜高表达,与神经传递和突触可塑性有关,因此可影响神经元兴奋性^[31]。*CACNA1A* 变异可导致发作性共济失调2型(EA-2)、早发婴儿型癫痫性脑病42型等^[32]。研究发现 Ca_v 2.1 敲除小鼠模型表现出海马谷氨酸能突触的传递受损以及空间学习和记忆缺陷^[33]。乙酰唑胺通过改变细胞外和细胞内 pH 值的变化引起跨膜电位改变,降低细胞内异常升高的 pH 值,进而激活和失活钠通道和钙通道来预防发作。

1.4.2 *CACNA1H* *CACNA1H* 基因编码 T 型钙通道 Ca_v 3.2,在大脑、丘脑、杏仁核、基底节区、小脑浦肯野细胞中表达丰富^[34]。*CACNA1H* 变异通过介导 T 型钙通道上调及功能增强,提高神经元兴奋性,易化癫痫的发生,在人类遗传性癫痫疾病中的重要作用。*CACNA1H* 变异相关癫痫的表型谱包括青少年肌阵挛性癫痫、青少年失神性癫痫、GEFS+ 等^[35]。多项研究表明,失神癫痫患者中发现的 *CACNA1H* 变异多为功能获得性变异,而细胞内钙离子增加是引起神经元同步化放电前提,进一步证实了该基因在癫痫致病中的作用^[29]。

2 神经递质受体门控通道

2.1 GABA 受体

γ -氨基丁酸A型受体(GABA_AR)是一种由异五聚体构成的配体门控性氯离子通道,抑制性神经递质GABA与突触后膜的GABA受体结合,激活氯离子通道引起氯离子内流,产生抑制性突触后电位,达到抑制神经元兴奋性的作用^[36]。

*GABRG2*是编码GABA_AR亚基中最常见的癫痫致病基因,*GABRG2*变异临床表型有家族性热性惊厥、失癫痫或早发性癫痫脑病和发育性癫痫脑病^[37]。该基因若引起的功能增强,可使用钠通道阻滞剂治疗;若引起功能减弱,可使用GABA增强剂(如巴比妥类、噻加宾等)。

2.2 谷氨酸受体

N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体为离子型谷氨酸受体,介导兴奋性神经传递Ca²⁺释放,通过NMDA受体发出的信号在大脑发育、学习、记忆和其他更高的认知功能中起重要作用^[38]。

GRIN2A、*GRIN2B*和*GRIN2D*分别编码NMDA受体*GluN2A*、*GluN2B*和*GluN2D*的亚基。其中*GRIN2A*变异与儿童癫痫性脑病、Lennox-Gastaut综合征及Rolandic区癫痫的发病相关,而*GRIN2B*和*GRIN2D*的变异与West综合征、癫痫性脑病及额叶癫痫密切相关。该基因突变为功能增强型,可以使用美金刚、氯胺酮和镁离子治疗。美金刚是一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,在一些癫痫动物模型中也具有抗惊厥作用,其作用机制可能与NMDA受体活性有关。有1例由*GRIN2A*基因新生变异引起的6岁癫痫脑病患者,该男童接受了美金刚治疗,癫痫发作显著减少,发作间期EEG记录得到改善^[39]。而携带*GRIN2D*和*GRIN2B*致病变异的患者也接受了美金刚治疗后癫痫发作没有减少。与奎宁丁相似,美金刚的疗效尚未明了,目前也不适合在患者中使用。

2.3 乙酰胆碱受体

神经型乙酰胆碱受体(nAChR)包括10个主要的亚基,其余4个 α 亚基、 γ 亚基和 δ 亚基起辅助作用。共17个基因编码nAChR,其与遗传性癫痫的关联性主要集中在 $\alpha 4$ 亚基(*CHRNA4*编码)和 $\beta 2$ 亚基(*CHRN2*编码),临床表型有常染色体显性夜发性额叶癫痫及散发性夜发性额叶癫痫^[40]。

综上所述,难治性癫痫在遗传和表型上是异质性的,通常具有广泛和重叠的表型,基因检测在诊断过程至关重要,只有全面认识其准确病因,才有利于在疾病

早期即给予适当的干预治疗或提供更个体化的精准治疗。

参考文献:

- [1] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLOU A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [2] TRINKA E, KWAN P, LEE B I, et al. Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges[J]. *Epilepsia*, 2019, 60: 7-21.
- [3] SCHEFFER I E, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [4] MARTINEZ L A, LAI Y C, HOLDER J L, et al. Genetics in epilepsy[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(3): 743-777.
- [5] OATES S, TANG S, ROSCH R, et al. Incorporating epilepsy genetics into clinical practice: A 360 evaluation[J]. *NPJ genomic medicine*, 2018, 3(1): 13.
- [6] KNOWLES J K, HELBIG I, METCALF C S, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2461-2475.
- [7] KRUGER L C, ISOM L L. Voltage-gated Na⁺ channels: Not just for conduction[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(6): a029264.
- [8] CATTERALL W A. Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54: 317-338.
- [9] SCHEFFER I E, NABBOUT R. *SCN1A*-related phenotypes: Epilepsy and beyond[J]. *Epilepsia*, 2019, 60: S17-S24.
- [10] CARVILL G L, ENGEL K L, RAMAMURTHY A, et al. Aberrant inclusion of a poison exon causes dravet syndrome and related *SCN1A*-associated genetic epilepsies[J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 103(6): 1022-1029.
- [11] HAN Z, CHEN C, CHRISTIANSEN A, et al. Antisense oligonucleotides increase *Scn1a* expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(558): eaaz6100.
- [12] WOLFF M, JOHANNESSEN K M, HEDRICH U B S, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in *SCN2A*-related disorders[J]. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- [13] BEGEMANN A, ACUÑA M A, ZWEIER M, et al. Further corroboration of distinct functional features in *SCN2A* variants causing intellectual disability or epileptic phenotypes[J]. *Mol Med*, 2019, 25: 1-15.
- [14] WOLFF M, JOHANNESSEN K M, HEDRICH U, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic

- implications in *SCN2A*-related disorders[J]. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- [15] SOLÉ L, WAGNON J L, AKIN E J, et al. The MAP1B binding domain of Nav1. 6 is required for stable expression at the axon initial segment[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(22): 4238-4251.
- [16] LARSEN J, CARVILL G L, GARDELLA E, et al. The phenotypic spectrum of *SCN8A* encephalopathy[J]. *Neurology*, 2015, 84(5): 480-489.
- [17] D'ADAMO M C, CATACUZZO L, DI GIOVANNI G, et al. K^+ channelopathy: Progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 134.
- [18] BROWN D A, PASSMORE G M. Neural KCNQ (kv7) channels[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(8): 1185-1195.
- [19] MICELI F, STRIANO P, SOLDOVIERI M V, et al. A novel *KCNQ3* mutation in familial epilepsy with focal seizures and intellectual disability[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(2): e15-e20.
- [20] FONTÁN-LOZANO Á, SUÁREZ-PEREIRA I, DELGADO-GARCÍA J M, et al. The M-current inhibitor XE991 decreases the stimulation threshold for long-term synaptic plasticity in healthy mice and in models of cognitive disease[J]. *Hippocampus*, 2011, 21(1): 22-32.
- [21] BARCIA G, FLEMING M R, DELIGNIERE A, et al. De novo gain-of-function *KCNT1* channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(11): 1255-1259.
- [22] FLEMING M R, BROWN M R, KRONENGOLD J, et al. Stimulation of slack K^+ channels alters mass at the plasma membrane by triggering dissociation of a phosphatase-regulatory complex[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(9): 2281-2288.
- [23] MARTIN H C, KIM G E, PAGNAMENTA A T, et al. Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(12): 3200-3211.
- [24] MULLEN S A, CARNEY P W, ROTEN A, et al. Precision therapy for epilepsy due to *KCNT1* mutations: A randomized trial of oral quinidine[J]. *Neurology*, 2018, 90(1): e67-e72.
- [25] LATORRE R, CASTILLO K, CARRASQUEL-URSULAEZ W, et al. Molecular determinants of BK channel functional diversity and functioning[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(1): 39-87.
- [26] BAILEY C S, MOLDENHAUER H J, PARK S M, et al. *KCNMA1*-linked channelopathy[J]. *J Gen Physiol*, 2019, 151(10): 1173-1189.
- [27] OHNO Y, KUNISAWA N, SHIMIZU S. Emerging roles of astrocyte Kir4. 1 channels in the pathogenesis and treatment of brain diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10236.
- [28] CELMINA M, MICULE I, INASHKINA I, et al. EAST/SeSAME syndrome: Review of the literature and introduction of four new Latvian patients[J]. *Clin Genet*, 2019, 95(1): 63-78.
- [29] WANG H, XU M, KONG Q, et al. Research and progress on CIC-2[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 11-22.
- [30] CARVILL G L. Calcium channel dysfunction in epilepsy: Gain of CACNA1E[J]. *Epilepsy Currents*, 2019, 19(3): 199-201.
- [31] HECK J, PALMEIRA D O, AMARAL A C, WEIBACH S, et al. More than a pore: How voltage-gated calcium channels act on different levels of neuronal communication regulation[J]. *Channels*, 2021, 15(1): 322-338.
- [32] 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.
- [33] ANGELINI C, VAN GILS J, BIGOURDAN A, et al. Major intra-familial phenotypic heterogeneity and incomplete penetrance due to a *CACNA1A* pathogenic variant[J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(6): 103530.
- [34] TJADEN J, EICKHOFF A, STAHLKE S, et al. Expression pattern of T-Type Ca^{2+} channels in cerebellar purkinje cells after VEGF treatment[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2277.
- [35] BECKER F, REID C A, HALLMANN K, et al. Functional variants in HCN4 and *CACNA1H* may contribute to genetic generalized epilepsy[J]. *Epilepsia Open*, 2017, 2(3): 334-342.
- [36] ABOU EL ELLA S S, TAWFIK M A, EL FOTOH W M M A, et al. The genetic variant "C588T" of GABRG2 is linked to childhood idiopathic generalized epilepsy and resistance to antiepileptic drugs[J]. *Seizure*, 2018, 60: 39-43.
- [37] LI X, GUO S, LIU K, et al. *GABRG2* deletion linked to genetic epilepsy with febrile seizures plus affects the expression of GABAA receptor subunits and other genes at different temperatures[J]. *Neuroscience*, 2020, 438: 116-136.
- [38] HU C, CHEN W, MYERS S J, et al. Human *GRIN2B* variants in neurodevelopmental disorders[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132(2): 115-121.
- [39] PIERSON T M, YUAN H, MARSH E D, et al. *GRIN2A* mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(3): 190-198.
- [40] FUKUYAMA K, FUKUZAWA M, SHIROYAMA T, et al. Pathogenesis and pathophysiology of autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy with S284L-mutant $\alpha 4$ subunit of nicotinic ACh receptor[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(9): 2143-2162.