

SCN2A 基因突变所致癫痫的遗传和表型特点

董晓立 李花 张佩琪 谈庆华 赵黎明 郭静

【摘要】 目的 探讨 SCN2A(Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha) 基因突变所致癫痫的遗传及表型特点。**方法** 收集广东三九脑科医院癫痫中心 2016 年 8 至 2021 年 4 月收治的癫痫患儿,应用全外显捕获高通量测序技术发现 SCN2A 基因突变者,回顾性总结分析患儿临床及遗传资料。**结果** 共收集 14 例 SCN2A 基因突变阳性患儿,其中男 7 例,女 7 例,起病年龄 1 d~6 岁,其中 3 月龄内起病者 8 例(57.1%),3 月龄后起病者 6 例(42.9%)。共发现 13 种突变,均为杂合错义突变。2 例携带相同母源 SCN2A 突变,均为良性家族性癫痫;3 例携带父源突变,其中 2 例发作缓解(66.7%);9 例为新发突变,4 例发作缓解(44.4%)。14 例 SCN2A 突变癫痫患儿存在多种发作类型,以局灶性发作(64.3%)、痉挛发作(42.9%)、强直发作(35.7%)为主,其他发作类型较为少见;8 例患者有丛集性发作(57.1%)。14 例患儿脑电图可见多种放电模式,以局灶性放电 8 例(57.1%)、弥漫性放电 6 例(42.9%)、多灶性放电 5 例(35.7%)多见。头部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)以大脑发育不良(白质发育不良、白质变性、脑室发育不良、胼胝体发育不良、弥漫性脑萎缩)多见(42.9%)。除 2 例良性家族性癫痫患儿外,12 例发育性/癫痫性脑病患儿,2 例大田原综合征,3 例韦斯特综合征,3 例发育性脑病,3 例发育性癫痫性脑病,1 例婴儿游走性部分性发作,发育均呈中重度发育迟缓;其中 3 月龄前起病者(早发 SCN2A 相关癫痫)10 例,5 例发作缓解;3 月龄后起病者(晚发 SCN2A 相关癫痫)2 例,1 例发作缓解。14 例患儿抗癫痫治疗方案有较大个体差异,2 例良性家族性癫痫对德巴金效果佳;12 例发育性/癫痫性脑病患儿中 10 例早发 SCN2A 相关癫痫患儿有 6 例尝试奥卡西平,4 例有效(66.7%);3 例晚发患儿,1 例应用且无效,但无加重发作。**结论** SCN2A 基因突变以错义突变为主,新发错义突变较遗传性突变预后差。SCN2A 突变导致电压门控钠离子通道(Voltage-gated Na channel, VGNC 或 Na_v)的 II 型 $Na_v1.2$ 两种功能改变:获得功能和丧失功能,早发型(起病年龄 < 3 月龄) $Na_v1.2$ 以获得功能为主,对钠离子通道阻滞剂(Sodium channel blockers, SCBs)效果佳;晚发型(起病年龄 ≥ 3 月龄) $Na_v1.2$ 以丧失功能为主,对 SCBs 效果差,甚至可能加重发作。SCBs 首选适量苯妥英钠治疗。其他治疗如奥卡西平、生酮饮食、促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、氨己烯酸亦可尝试,且应个体化调整治疗方案。

【关键词】 SCN2A 基因 癫痫 电压门控钠离子通道 II 型 治疗

【中图分类号】 R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)03-0274-07

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.03.016

Genotypic and phenotypic characteristics of SCN2A-associated epilepsy Dong Xiaoli, Li Hua, Zhang Peiqi, et al. Department of Epilepsy Center, Guangdong Sanjiu Brain Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou Guangdong 510510

【Abstract】 Objective To explore the genotypic and phenotypic characteristics of epilepsy caused by sodium voltage-gated channel alpha subunit 2 (SCN2A) gene mutation. **Methods** The children with epilepsy treated in the epilepsy center of Guangdong Sanjiu brain hospital from August 2016 to April 2021 were collected. The SCN2A gene mutations were found by using full exon capture high-throughput sequencing technology. The clinical and genetic data of the children were retrospectively summarized and analyzed. **Results** A total of 14 children with SCN2A gene mutation were collected, including 7 males and 7 females. The onset age fluctuated from 1 day to 6 years after birth, including 8 cases (57.1%) within 3 months and 6 cases (42.9%) after 3 months. A total of 13 mutations were found, all of which were heterozygous missense mutation. Two patients with the same maternal SCN2A mutation were benign familial epilepsy; 3 cases carried paternal mutation, 2 cases with seizure remission (66.7%); 9 cases had de novo mutations, 4 cases with seizure remission

(44.4%)。There were several seizure types in 14 children with SCN2A mutation associated epilepsy, mainly focal seizure (64.3%), spastic seizure (42.9%), tonic seizure (35.7%), and other seizure types were rare; Eight patients had cluster seizures (57.1%). The EEG of 14 children showed multiple discharge patterns, most of which were focal discharge (8 cases, 57.1%), diffuse discharge (6 cases, 42.9%), multifocal discharge (5 cases, 35.7%). Brain dysplasia including white matter dysplasia, white matter degeneration, ventricular dysplasia, corpus callosum dysplasia and diffuse brain atrophy was more common in head MRI (42.9%). Except for 2 cases of benign familial epilepsy, 12 cases of developmental and epileptic encephalopathy, 2 cases of Ohtahara syndrome, 3 cases of West syndrome, 3 cases of developmental encephalopathy, 3 cases of developmental epileptic encephalopathy, 1 case of infantile migratory partial seizure, and all exhibited with moderate and severe delayed development. Among them, there were 10 patients (early-onset SCN2A related epilepsy) with first onset before 3 months old, and 5 cases were relieved, There were 2 cases of late onset SCN2A related epilepsy with first onset after 3 months, and 1 case remitted. There were significant individual differences in antiepileptic treatment in 14 children. 2 cases of benign familial epilepsy had a good response to VPA. Among the 12 children with developmental and epileptic encephalopathy, 10 children were early-onset SCN2A related epilepsy, 6 tried OXC, and 4 were effective (66.7%). In 3 cases of late onset children, 1 case was treated ineffectively without aggravation. **Conclusion** Most of SCN2A gene mutations were missense, and the prognosis of de novo missense mutation was worse than that of genetic mutation. SCN2A mutations resulted in two types of changes in Nav1.2 function: gain of function and loss of function. For patients with early onset epilepsy (onset age < 3 months), the mutation mainly led to Nav1.2 gain of function and patients had a good response to sodium channel blockers (SCBs). Otherwise, late onset epilepsy (onset age ≥ 3 months) exhibited loss of Nav1.2 function. Patients had a poor response to SCBs, and SCBs might even aggravate the seizure. Therapy should be initiated with appropriate amount of phenytoin sodium. Other drugs, such as oxcarbazepine, ketogenic diet, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and aminohexanoic acid, could also be tried, and the treatment scheme should be adjusted individually.

【Key words】 SCN2A gene Epilepsy Nav1.2 Therapy

SCN2A (Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha) 基因编码电压门控钠离子通道 (Voltage-gated Na channel, VGNC 或 Nav) II 型 (Nav1.2) 的 α2 亚基。Nav 是细胞膜表面一种常见的跨膜蛋白, 由负责感受电压和离子选择的 α 亚基和 1~2 个小的 β 亚基构成的异源性复合体。Nav 的快速开放和关闭改变膜电位, 是神经细胞动作电位产生和传递的根源^[1]。在神经发育早期 Nav1.2 在有髓神经纤维的轴突起始段和郎飞结中表达; 成人脑 Nav1.2 在轴突起始段和无髓神经纤维的轴突表达^[2]。国外研究报道, I 型 (Nav1.1) 和 II 型 (Nav1.2) 钠通道 (即 SCN1A 和 SCN2A 基因的产物) 产生的钠电流占中枢神经系统中钠电流的 70%^[1]。因此, SCN2A 基因表达水平对神经细胞正常功能的维持起着重要作用。据报道, SCN2A 基因突变主要影响神经的早期发育阶段^[2-3], 但也发现一些突变是影响神经发育晚期阶段^[4], 或者两者均有受累^[5]。

SCN2A 基因突变已确定可引起癫痫、运动障碍、自闭症谱系疾病、智力障碍、发作性共济失调、发

作性偏瘫等神经系统疾病^[2-3,5]。已知 SCN2A 基因突变所致癫痫即可表现为良性新生儿/婴儿癫痫, 预后良好, 亦可表现为大田原综合征、West 综合征、Dravet 综合征、婴儿游走性局灶性发作、Lennox-Gastaut 综合征、全面性癫痫伴热性惊厥 (Generalized epilepsy with febrile seizures, GEFS) 及其他不能分类的严重癫痫性脑病^[2-3,5]。本研究就广东三九脑科医院癫痫中心收治的 14 例 SCN2A 基因突变患者的基因型和表型特点进行系统总结分析, 以提高临床神经内科医生对 SCN2A 基因突变的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 8 月 - 2021 年 4 月广东三九脑科医院收治的癫痫患儿, 经基因检测确认 SCN2A 基因为致病基因者。本研究已获得广东三九脑科医院伦理委员会批准。所有患儿监护人均签署知情同意书。回顾性分析患儿资料并建立临床资料登记表 (包括姓名、性别、出生日期、民族、起病年

龄、发作类型及频率、围产史、既往史、家族史、智力运动发育情况、用药史、辅助检查结果、疗效等),随后在门诊复诊或通过电话随访记录患者病情变化,包括癫痫发作类型及频率、视频脑电图(Video EEG, VEEG)、头部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)、治疗及预后、认知改变情况,收集患儿及其家属成员的临床资料和外周血 DNA。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 收集先证者及其家系成员的外周血 DNA 各 2 mL, 并采用 Miller 改良盐析法提取外周血白细胞基因组 DNA。

1.2.2 全外显子捕获高通量测序技术 采用全外显子捕获高通量测序技术对患儿和家系成员进行基因筛查, 基于二代测序数据进行点突变及小片段插入、缺失变异和大片段拷贝数变异进行分析, 结合家系成员全外显检测进行共分离分析, 确定致病突变。

2 结果

2.1 SCN2A 基因突变情况 所有患者及其父母均行外周血 DNA 全外显靶向二代测序筛查, 共检测到 14 例 SCN2A 基因突变患儿, 其中男 7 例, 女 7 例, 共发现 13 种突变, 其中 2 例患儿为同一家族母源遗传性突变, 携带相同致病基因。13 种突变均为杂合错义突变, 7 种为已报道致病突变, 6 种未报道突变, 未报道突变所在区域均编码蛋白质的重要组成部分, 在不同物种中此区域氨基酸序列高度保守(表 1)。

2.2 临床特点 14 例患儿的起病年龄 1 d~6 岁, 其中 3 月龄内起病者 8 例, 占 57.1%, 其中出生后 1~2 d 起病者 6 例; 3 月龄后起病者 6 例, 占 42.9%, 其中 1 岁以后起病者 2 例。14 例患儿存在多种发作类型: 9 例有局灶性发作(64.3%), 6 例有痉挛发作(42.9%), 5 例有强直发作(35.7%), 1 例有肌阵挛发作(7.1%)。8 例患者有丛集性发作(24 h 内发作频率 ≥ 3 次)(57.1%)。14 例患儿中 2 例良性家族性癫痫患儿智力发育正常, 其余 12 例均存在中、重度精神发育迟缓。2 例智力正常患儿(11、12 号)为一家系中姐弟, 脑电图放电部位不同, 姐姐为弥漫性放电, 弟弟为局灶性放电(双侧额顶区显著), 发作类型亦不同, 分别为肌阵挛发作和局灶性发作。

14 例患儿至随访时间至少在本院做过 1 次视频脑电图检测, 脑电图中存在慢波 11 例(78.6%); 局灶性放电 8 例(57.1%)、弥漫性放电 6 例(42.9%)、多灶性放电 5 例(35.7%); 高幅失律 3 例

(21.4%); 爆发-抑制 2 例(14.3%)。2 例随着发作缓解脑电图逐渐转正常, 但患者精神运动发育仍为重度落后。14 例患儿均行头部 MRI 检查, 6 例大脑发育不良(白质发育不良、白质变性、脑室发育不良、胼胝体发育不良、弥漫性脑萎缩); 2 例脑白质髓鞘化延迟; 1 例双侧内囊后肢及丘脑异常信号; 1 例左侧额颞顶叶 T₂ 压水异常信号; 1 例右侧海马萎缩, 左侧海马形态异常; 3 例 MRI 正常, 其中 1 例为 West 综合征, 1 例为良性家族性癫痫, 1 例为不能分类的发育性癫痫性脑病。

14 例患儿中有 1 例婴儿游走性部分性发作; 2 例大田原综合征, 其中 1 例随病程延长逐渐演变为韦斯特综合征, 后演变为 Lennox-Gaston 综合征; 2 例良性家族性癫痫; 3 例韦斯特综合征; 3 例发育性脑病; 3 例发育性癫痫性脑病(表 1)。

2.3 治疗效果 14 例患儿中 8 例(57.1%)发作缓解。其中 2 例为良性家族性癫痫, 携带同一母源致病突变, 起病年龄 1~6 岁, 均为德巴金控制发作, 其母未发病。余 12 例为发育性/癫痫性脑病患者, 6 例(50.0%)发作缓解, 发病年龄 1 d~11 个月, 其中 3 个月内起病者 5 例, 3 个月后起病者 1 例。其中 2 例为父源突变, 但父亲均正常, 4 例为新发突变。其中 2 例使用奥卡西平发作控制; 2 例韦斯特综合征, 分别为应用喜宝宁、ACTH 后发作控制。3 例发育性脑病, 分别为应用奥卡西平+生酮饮食、丙戊酸、托吡酯+左乙拉西坦发作控制。6 例发作缓解患儿中 3 例在 6 月龄以内发作即终止, 随访至 1 岁 11 个月~4 岁 9 个月, 患者发育仍呈重度落后。

6 例发作未缓解患儿, 起病年龄 1 d~1 岁 10 个月, 3 个月内起病者 5 例, 3 个月后起病者 1 例, 其中 1 例为父源突变, 但父亲正常, 5 例新发突变。其中 2 例大田原综合征, 1 例韦斯特综合征, 3 例发育性癫痫性脑病。4 例尝试奥卡西平治疗, 2 例发作减少, 2 例仍无效。5 例尝试生酮饮食治疗, 均无效。2 例应用甲泼尼龙治疗, 发作有减少。无 1 例应用 ACTH 治疗。

14 例患儿中 2 例携带母源致病突变, 均为良性癫痫。3 例携带父源致病突变, 均为发育性/癫痫性脑病, 伴重度发育落后, 其中 2 例发作缓解。9 例新发突变患儿中 4 例发作缓解。12 例发育性/癫痫性脑病患者中 3 月龄前起病者 10 例, 5 例发作缓解; 3 月龄后起病者 2 例, 1 例发作缓解。10 例 3 月龄前起病患儿, 6 例尝试奥卡西平, 4 例有效(66.7%); 3 例 3 月龄后起病患儿, 1 例应用且无效, 但无加重发作。

表 1 14 例 SCN2A 突变癫痫患儿基因及临床特点

例序	性别	起病年龄	发作类型	脑电图	MRI	精神发育	临床表型	突变位点	遗传类型	突变来源	突变类型	是否报道	末次随访年龄	癫痫缓解情况 (缓解年龄)	抗癫痫治疗		
															发作控制	发作减少	无效
1	女	2 d	FS, SS, TAS	BS, slow→HA, MF, Dif	大脑发育不良	重度落后	OS→WS→LGS	c. 788C>T (p. Ala263Val)	杂合	新发	错义	是	5 个月	未缓解	甲泼尼龙, VAP, LEV, TPM, OXC, LCM, KD		
2	女	2 d	SS	MF, HA, slow	大脑发育不良	重度落后	WS	c. 4960A>G (p. M1654V)	杂合	新发	错义	否	10 个月	未缓解	VAP, LEV, OXC		
3	男	13 d	FS, TS, SS	HA, Dif→正常	大脑发育不良	重度落后	发育性脑病	c. 4886G>A (p. R1629H)	杂合	新发	错义	是	4 岁 9 个月	缓解 (5 月龄)	KD, OXC	VAP, TPM, PB	
4	男	1 d	FS	BS→f spike, slow	双侧内囊后肢及丘脑异常信号	重度落后	OS	c. 4888C>T (p. Leu1630Phe)	杂合	新发	错义	否	8 个月	未缓解	TPM		VAP, LEV, KD
5	男	7 d	FS	f spike, slow	右侧海马萎缩、左侧海马形态异常	重度落后	EIMFS	c. 2506A>G (p. Met836Val)	杂合	父源	错义	是	1 岁 11 个月	缓解 (4 月龄)	OXC	LEV	
6	女	11 个月	SS	Dif, slow→f spike	正常	重度落后	WS	c. G5317A	杂合	新发	错义	是	5 岁 10 个月	缓解 (2 岁 4 月)	VGB	VAP, LEV, TPM	
7	男	2 d	SS, TAS	Dif→正常	脑白质髓鞘化延迟	中度落后	WS	c. 2576A>G	杂合	父源	错义	是	4 岁 9 个月	缓解 (9 月龄)	ACTH	VAP	TPM, LEV
8	女	1 d	FS	Slow, f spike	脑白质发育不良	重度落后	发育性癫痫性脑病	c. 4972C>T (p. P1659S)	杂合	新发	错义	是	2 岁 8 个月	未缓解	VAP, LEV, TPM, KD, OXC		
9	男	2 个月	TS	左半球 slow, MF	左侧额颞顶叶异常信号	重度落后	发育性癫痫性脑病	c. 3542G>A (p. Cys1181Tys)	杂合	父源	错义	否	3 岁 7 个月	未缓解	OXC	TPM, LEV, KD, VGB	
10	女	2 个月	FS	MF, slow	正常	重度落后	发育性脑病	c. 3956G>A (p. R1319Q)	杂合	新发	错义	否	2 岁 5 个月	缓解 (4 月龄)	VAP	LEV	
11	男	1 岁	FS	f spike	脑白质髓鞘化延迟	正常	BFIE	c. 5915C>T (p. Pro1972Leu)	杂合	母源	错义	否	2 岁 1 个月	缓解 (1 岁 11 月)	VAP	LEV	
12	女	6 岁	Myc	Dif→f spike	正常	正常	良性家族性癫痫	c. 5915C>T (p. Pro1972Leu)	杂合	母源	错义	否	14 岁 1 个月	缓解 (12 岁 4 月)	VAP		
13	男	1 d	FS	Slow, MF, f spike	大脑发育不良	重度落后	发育性脑病	c. 788C>T (p. A263V)	杂合	新发	错义	是	4 岁	缓解 (9 月龄)	TPM, LEV		
14	女	1 岁 10 个月	FS, TS, SS	Slow, Dif→f spike	脑白质发育不良	重度落后	发育性癫痫性脑病	c. 1048G>T (p. Gly350Ter)	杂合	新发	错义	否	5 岁 4 个月	未缓解	甲泼尼龙		VAP, LEV, TPM, CBZ, CZP, PB, KD

注:BS 为 Burst suppression, 爆发-抑制;Dif 为 Diffuse, 弥漫性放电;FS 为 Focal seizure, 局灶性发作;F spike 为局灶性放电;HA 为 Hypsarhythmia, 高幅失律;MF 为 Multifocal, 多脑区;Myc 为 Myclonic, 肌阵挛发作;SS 为 Spasm, 痉挛性发作;Slow 为慢波;TAS 为 Transient ankylosis, 短暂性强直;TS 为 Tonic seizure, 强直发作;EIMFS 为婴儿游走性部分性癫痫;OS 为 大田原综合征;CBZ 为卡马西平;CZP 为氯硝西泮;LCM 为拉考沙胺;LEV 为左乙拉西坦;OXC 为奥卡西平;PB 为苯巴比妥;TPM 为托吡酯;VAP 为德巴金;VGB 为氨己烯酸;KD 为 Ketogenic diet, 生酮饮食

3 讨 论

SCN2A 基因位于染色体 2q24. 3, 转录本包含 27 个外显子, 编码含 2005 个氨基酸的 Nav 1. 2 蛋白^[6]。Nav 1. 2 蛋白是由 4 个高度相似的结构域组成的 α-亚基和两侧小的 β 亚基(β1、β2)组成, α-亚基每个结构域包含 6 个跨膜片段 S1-S6, 其中 S1-S3 构成电压敏感结构域, S4 构成电压传感器, 感受胞内外电荷的差异, S5-S6 形成孔环和氨基酸环选择性过滤器^[7]。钠通道有三种主要的构象状态(关闭、开放、失活), 通常必须经过所有 3 个步骤(激活、失活、失活恢复)才能用于后续激活, 编码钠通道的基因发生突变可以改变这 3 个步骤, 导致癫痫的发生^[6-8]。通常 SCN2A 基因错义突变导致的蛋白改变几乎全部位于离子通道功能的重要区域, 导致钠通道 3 个步骤的紊乱^[2]。SCN2A 基因突变导致癫痫发作的机制可能为(1)降低 Nav 1. 2 激活的阈值;(2)延长 Nav 1. 2 开放时间, 使 Na⁺ 内流增多, 导致神经元过

度兴奋;(3)延迟 Nav 1. 2 复活, 导致神经元兴奋性降低;(4)降低神经元上 Nav 1. 2 表达, 导致 Nav 1. 2 数目减少, 从而严重影响神经元兴奋性;(5)通过修饰基因影响表型的严重程度^[2]。功能学研究显示, SCN2A 基因突变导致 Nav 1. 2 功能改变分为两种情况, 即(1)获得功能:突变导致 Nav 1. 2 快失活减慢, 或加速失活后复活, 或延长 Nav 1. 2 开放时间, 导致 Na⁺ 内流增多, 动作电位反复触发。此种情况对钠通道阻滞剂治疗效果佳, 常见于 3 月龄以内起病的婴幼儿癫痫性脑病(早发 SCN2A 相关癫痫);此种情况以错义突变多见, 不同程度的获得功能与临床表型的轻重程度相关, 而且获得功能越小, 对钠通道阻滞剂的反应性越好^[2, 5-6, 9];(2)丧失功能:突变导致钠通道动作电位向去极化和超极化转移, 延长失活状态钠通道的时间。此种情况常见于 3 月龄后起病的癫痫(晚发 SCN2A 相关癫痫), 对钠通道阻滞剂效果欠佳, 错义突变、截短突变、插入或剪切突变均可见^[2, 5-6]。

迄今为止,SCN2A 基因突变多以常染色体显性遗传方式被报道,患者大多为杂合突变携带者。突变类型包括错义突变、移码突变、无义突变、碱基缺失或插入突变、剪切位点突变,其中错义突变最为常见^[2]。但亦有 SCN2A 基因可呈常染色体隐性遗传^[10-11]。本研究 14 例患儿携带 13 种 SCN2A 基因突变,均为杂合错义突变,符合常染色体显性遗传方式。其中 11、12 号 2 例患儿属于同一家系姐弟,携带相同致病基因,遗传自患儿母亲,但患者母亲未发病,说明 SCN2A 基因突变存在外显不全,此与文献报道也相一致^[2]。相同的突变在不同患者中表型可不同。Wolff 等报道 3 例携带相同 SCN2A 基因 A263V 突变患者表现为良性新生儿/婴儿癫痫(Benign neonatal-infant epilepsy, BNIS),年龄增长后表型转变为发作性共济失调,而 3 例携带相同致病位点患者则表现为严重的癫痫性脑病^[2]。可见,突变的位点和其他如遗传或环境因素共同作用导致患者表型的个体差异。相同突变在同一家系、相邻二三代中表型可不同。Gouri 等报道一 SCN2A 家系,父子两代携带相同位点突变(p. Leu1650Pro),父亲临床表现为发作性偏瘫,而儿子表现为发作性共济失调^[3]。相同突变在同一家系同一代中表型亦可不同。本研究中一家系姐弟 11 号患儿为局灶性发作,12 号患儿表现为肌阵挛发作。曾琦等^[12]报道一 SCN2A 家系先证者表现为 Dravet 综合征,而其母表现为热性惊厥,其外祖母无癫痫发作,说明 SCN2A 基因突变存在外显不全及遗传早现特点。本研究 14 例患儿中 2 例携带母源突变者为良性癫痫,3 例携带父源突变者,2 例(66.7%)发作缓解,而 9 例携带新发突变者,4 例(44.4%)发作缓解,说明 SCN2A 遗传性突变较新发突变预后佳。

2001 年 Sugawara 等首次报道了 SCN2A 基因的致病错义突变 R187W,该突变发现于日本一 GEFS+ 家系,携带该突变的先证者同时具有热性惊厥和局灶性癫痫^[13]。随着近二十年来研究进展,SCN2A 基因相关表型谱不断被发现,即可表现为良性新生儿/婴儿癫痫(BF/NIE)^[23]、GEFS+^[13-14],也可表现为伴严重精神运动发育迟缓的难治性癫痫^[2]、大田原综合征^[2]、婴儿游走性部分性发作、Rett 综合征谱系疾病^[15-18]、West 综合征^[2-3,19-22]、Lennox-Gastaut 综合征^[2-3,21-22]、Doose 综合征^[2,21-22]、Dravet 综合征^[2-3,21-22];还可以表现为其他神经系统疾病如发作性共济失调^[3,5]、发作性偏

瘫^[3]、肌张力障碍^[2]、肌张力减低^[2]、短暂性舞蹈手足徐动征^[16]、进行性脑硬化和过度睡眠^[16]、孤独症谱系疾病^[2,15]和精神分裂症^[17]。本研究 14 例患儿均伴有癫痫发作,癫痫相关表型从多到少分别为不能分类的发育性癫痫性脑病(6 例,42.9%)、West 综合征(3 例,21.4%)、大田原综合征(2 例,14.3%)、良性家族性癫痫(2 例,14.3%)、婴儿游走性部分性发作(1 例,7.1%)。

SCN2A 基因突变相关良性癫痫患者脑电图大多正常,头部 MRI 也多见正常,少数可见多脑区放电或睡眠期癫痫持续状态^[2]。本研究 2 例良性癫痫患儿脑电图均可见局灶性放电,无睡眠期癫痫持续状态。本研究 14 例患儿中 8 例可见局灶性放电,5 例可见多灶性放电,亦可见高幅失律、爆发-抑制、弥漫性样放电。无 1 例脑电图正常,至癫痫控制后 2 例复查脑电图转正常。本研究患儿头部 MRI 仅 3 例正常,其余可见大脑发育不良(大脑萎缩、胼胝体发育不良、脑室扩大、脑白质偏少)、脑白质发育不良、脑白质髓鞘化延长和脑局部发育不良。

文献报道,早发 SCN2A 相关癫痫对钠离子通道阻滞剂(Sodium channel blockers, SCBs)反应佳,晚发 SCN2A 相关癫痫应用 SCBs 疗效差^[2]。有报道称 SCN2A 相关 B(F)NIS 患者对抗癫痫药(Anti-epileptic drugs, AEDs)效果佳,但也报道很多 B(F)NIS 患者对多种抗癫痫药物无效如苯巴比妥、托吡酯、左乙拉西坦、德巴金等,改用钠通道阻滞剂(尤其奥卡西平、苯妥英钠)后发作方全部或部分控制^[2,10,18]。Howell 等报道 15 例早发 SCN2A 相关癫痫患儿中 11 例发作控制,7 例 SCN2A 相关新生儿癫痫患儿应用苯妥英钠部分有效^[18]。Nakamura 等在 5 例难治性 SCN2A 相关早发癫痫患儿中应用苯妥英钠治疗,4 例发作部分缓解^[19]。Wolff 等发现在早发 SCN2A 相关癫痫患儿中癫痫无发作率可达 61%,而其中 60%患者为服用苯妥英钠后发作控制,而其他抗癫痫药物效果差。有趣的是,5 例复发患者苯妥英钠加量后发作再次控制^[2]。因此,SCN2A 相关早发癫痫患者对 SCBs 效果佳,尤其是适量的苯妥英钠。因此,在很多癫痫未缓解的患儿中很可能是苯妥英钠未达足够高剂量。本研究 8 例早发 SCN2A 相关癫痫患儿中 5 例使用奥卡西平治疗,1 例发作缓解,1 例添加奥卡西平后发作部分缓解,3 例添加奥卡西平后无效,可见奥卡西平对早发 SCN2A 相关癫痫效果并非全部有效,在以后工作中对于早发 SCN2A

突变相关癫痫可首选苯妥英钠尝试治疗。

有研究发现,晚发型 SCN2A 相关癫痫患者应用 SCBs 效果差^[23]。Wolff 等总结 29 例晚发 SCN2A 相关癫痫患者,10 例发作缓解,但 10 例大多对 SCBs 无效,其中 7 例患者应用 SCBs 后发作加重^[2],SCBs 在早发组的癫痫无发作率为 61%,而在晚发组为 34%,两者具有统计学差异^[2]。Hackenberg 等报道 1 例 3 月龄起病的 SCN2A 癫痫患儿,应用卡马西平治疗后发作增多^[16]。Howell 等报道 1 例晚发患儿应用氨基葡萄糖和拉莫三嗪治疗后出现肌阵挛发作^[18]。众所周知,SCBs 加重 Dravet 综合征癫痫发作,这与 SCBs 降低抑制性神经元上的钠通道活性有关,这些抑制性神经元以表达 $\text{Na}_v 1.1$ 为主要钠通道,这与 SCBs 加重丧失功能的 $\text{Na}_v 1.2$ 机制相同^[20]。总之,SCBs 可缓解早发 SCN2A 相关癫痫患者发作,但对于晚发或 3 月龄后起病的 SCN2A 癫痫患者可能无效,甚至会加重患者癫痫发作。本研究晚发患儿仅 2 例,均未应用 SCBs 治疗,此点尚需以后工作中进一步观察总结。

据文献报道,SCN2A 基因突变所致大田原综合征患儿启用生酮饮食(Ketogenic diet, KD)后发作逐渐控制,以后药物联合 KD 治疗,一直无发作^[21-22]。本研究中 5 例(4 例早发,1 例晚发)启动生酮饮食治疗,1 例发作缓解,此患儿以后有再次复发,添加奥卡西平后发作再次控制,但患儿精神发育一直重度落后。Nakamura 等报道 8 例 SCN2A 相关 West 综合征患儿,启动生酮饮食后效果欠佳,尝试其他药物如 ACTH、托吡酯、泼尼松等效果亦欠佳,考虑此基因相关 West 综合征较为难治^[19]。本研究 3 例 West 综合征患儿,1 例添加氨己烯酸后发作缓解,1 例使用 ACTH 治疗后发作控制,因此 SCN2A 相关 West 综合征在中国似乎对目前首选的 ACTH、氨己烯酸治疗方法较为敏感,但本研究病例数过少,此点尚待以后工作中继续观察总结。

综上所述,SCN2A 基因编码 $\text{Na}_v 1.2$ 蛋白分子结构及功能分布,其突变导致钠通道三种构象状态改变而引起癫痫发作。SCN2A 基因突变以错义突变为主,新发错义突变较遗传性突变预后差。SCN2A 突变导致 $\text{Na}_v 1.2$ 两种功能改变:获得功能和丧失功能,早发型(起病年龄 <3 月龄) $\text{Na}_v 1.2$ 以获得功能为主,对 SCBs 效果佳;晚发型(起病年龄 ≥ 3 月龄) $\text{Na}_v 1.2$ 以丧失功能为主,对 SCBs 效果差,甚至可能加重发作。SCBs 首选适量苯妥英钠治

疗;其他治疗如奥卡西平、生酮饮食、ACTH、氨己烯酸亦可尝试,且应个体化调整治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Yamagata T, Ogiwara I, Mazaki E, et al. Nav1.2 is expressed in caudal ganglionic eminence-derived disinhibitory interneurons: Mutually exclusive distributions of Nav1.1 and Nav1.2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 1070-1076.
- [2] Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders[J]. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- [3] Passi GR, Mohammad SS. Dominant SCN2A mutation with variable phenotype in two generations[J]. *Brain Dev*, 2021, 43(1): 166-169.
- [4] Horvath GA, Demos M, Shyr C, et al. Secondary neurotransmitter deficiencies in epilepsy caused by voltage-gated Sodium channelopathies: A potential treatment target? [J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 117(1): 42-48.
- [5] Schwarz N, Hahn A, Bast T, et al. Mutations in the Sodium Channel gene SCN2A cause neonatal epilepsy with late-onset episodic ataxia[J]. *J Neurol*, 2016, 263(2): 334-343.
- [6] Gazina EV, Leaw BT, Richards KL, et al. Neonatal Nav1.2 reduces neuronal excitability and affects seizure susceptibility and behaviour[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(5): 1457-1468.
- [7] Sanders SJ, Campbell AJ, Cottrell JR, et al. Progress in understanding and treating SCN2A-Mediated disorders [J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(7): 442-456.
- [8] Hedrich U, Lauxmann S, Lerche H. SCN2A channelopathies: Mechanisms and models[J]. *Epilepsia*, 2019, 60 Suppl 3: S68-S76.
- [9] Calhoun JD, Hawkins NA, Zachwieja NJ, et al. Cacna1g is a genetic modifier of epilepsy caused by mutation of voltage-gated Sodium Channel Scn2a[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(6): e103-e107.
- [10] Alsaif S, Umair M, Alfidhel M. Biallelic SCN2A gene mutation causing early infantile epileptic encephalopathy: case report and review [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2019, 11: 1179573519849938.
- [11] 李容,胡越. SCN2A 基因突变相关神经系统疾病研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(11): 877-880.
- [12] 曾琦,张月华,杨小玲,等. SCN2A 基因突变导致的癫痫表型特点[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(7): 518-523.
- [13] Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, et al. A missense mutation of the Na⁺ Channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes Channel dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(11): 6384-6389.
- [14] Lauxmann S, Verbeek NE, Liu Y, et al. Relationship of electrophysiological dysfunction and clinical severity in SCN2A-related epilepsies[J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(12): 1942-1956.
- [15] Liang JS, Lin LJ, Yang MT, et al. The therapeutic implication of a novel SCN2A mutation associated early-onset epileptic encephalopathy with Rett-like features[J]. *Brain Dev*, 2017, 39(10): 877-881.
- [16] Hackenberg A, Baumer A, Sticht H, et al. Infantile epileptic encephalopathy, transient choreoathetotic movements, and

hypersomnia due to a De Novo missense mutation in the SCN2A gene[J]. *Neuropediatrics*, 2014, 45(4): 261-264.

- [17] Carroll LS, Woolf R, Ibrahim Y, et al. Mutation screening of SCN2A in schizophrenia and identification of a novel loss-of-function mutation[J]. *Psychiatr Genet*, 2016, 26(2): 60-65.
- [18] Howell KB, McMahon JM, Carvill GL, et al. SCN2A encephalopathy: a major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures[J]. *Neurology*, 2015, 85(11): 958-966.
- [19] Nakamura K, Kato M, Osaka H, et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome[J]. *Neurology*, 2013, 81(11): 992-998.
- [20] Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Genotype phenotype associations across the voltage-gated Sodium Channel family

[J]. *J Med Genet*, 2014, 51(10): 650-658.

- [21] Turkdogan D, Thomas G, Demirel B. Ketogenic diet as a successful early treatment modality for SCN2A mutation[J]. *Brain Dev*, 2019, 41(4): 389-391.
- [22] Tian X, Zhang Y, Zhang J, et al. Ketogenic Diet in infants with Early-Onset epileptic encephalopathy and SCN2A mutation[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(4): 370-373.
- [23] Lauxmann S, Boutry-Kryza N, Rivier C, et al. An SCN2A mutation in a family with infantile seizures from Madagascar reveals an increased subthreshold Na⁽⁺⁾ current[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(9): e117-e121.

(2021-07-30 收稿)

(上接第 273 页)

综上所述, Ast-exos 可能通过抑制 JAK2/STAT3 通路活化来抑制癫痫大鼠小胶质细胞活化介导的神经炎性损伤及凋亡, 缓解癫痫发作, 为 Ast-exos 在癫痫中的应用及阐明 Ast-exos 治疗癫痫的靶向调控机制提供一定的参考。但 Ast-exos 所含生物成分复杂, 其干预调控 JAK2/STAT3 的靶基因不明确, 这有待后续进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Chávez CE, Oyarzún JE, Avendaño BC, et al. The opening of connexin 43 hemichannels alters hippocampal astrocyte function and neuronal survival in prenatally LPS-Exposed adult offspring[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13(13): 460.
- [2] 袁振宇, 薛国芳. 癫痫后小胶质细胞与炎症的关系及研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(10): 1113-1115.
- [3] Mai HN, Nguyen L, Shin EJ, et al. Astrocytic mobilization of glutathione peroxidase-1 contributes to the protective potential against cocaine kindling behaviors in mice via activation of JAK2/STAT3 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131(1): 408-431.
- [4] 潘德锋, 刘剑锋. Xylometazoline B 通过调控 JAK2/STAT3 信号通路减轻大鼠癫痫后脑损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3): 425-432.
- [5] 刘剑锋, 陈杉杉, 冯伟, 等. 硫化氢通过 JAK2/STAT3 通路抑制脂多糖诱导的小胶质细胞 M1 型极化[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(3): 184-189, 194.
- [6] Liu W, Bai X, Zhang A, et al. Role of exosomes in central nervous system diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12(4): 240.
- [7] Venturini A, Passalacqua M, Pelassa S, et al. Exosomes from astrocyte processes: signaling to neurons[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(2): 1452.
- [8] 周少婷, 赵静, 许东升. 星形胶质细胞分泌的外泌体对神经干细胞活力的影响研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(5): 605-610.
- [9] Pei X, Li Y, Zhu L, et al. Astrocyte-derived exosomes suppress autophagy and ameliorate neuronal damage in experimental ischemic stroke[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(2): 111474.

- [10] 李卫泊, 尹昱, 梁传栋, 等. 低剂量伽玛刀照射对癫痫大鼠皮层及海马 NMDA 受体亚基表达的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(7): 416-421.
- [11] 黄静兰, 屈艺, 唐军, 等. 星形胶质细胞外泌体对缺氧缺血神经元的保护作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(5): 397-402.
- [12] Zhang T, Chen Y, Cai J, et al. SOCS2 inhibits mitochondrial fatty acid oxidation via suppressing LepR/JAK2/AMPK signaling pathway in mouse adipocytes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020(20): 3742542.
- [13] Xiaoying G, Guo M, Jie L, et al. CircHivep2 contributes to microglia activation and inflammation via miR-181a-5p/SOCS2 signalling in mice with kainic acid-induced epileptic seizures[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 12980-12993.
- [14] Sun Y, Ma J, Li D, et al. Interleukin-10 inhibits interleukin-1 β production and inflammasome activation of microglia in epileptic seizures[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 66.
- [15] Olanrewaju AA, Hakami RM. The messenger Apps of the cell: extracellular vesicles as regulatory messengers of microglial function in the CNS[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(3): 473-486.
- [16] Pascua-Maestro R, González E, Lillo C, et al. Extracellular vesicles secreted by astroglial cells transport apolipoprotein D to neurons and mediate neuronal survival upon oxidative stress[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12(12): 526.
- [17] Saglam A, Calof AL, Wray S. Novel factor in olfactory ensheathing cell-astrocyte crosstalk: Anti-inflammatory protein α -crystallin B[J]. *Glia*, 2021, 69(4): 1022-1036.
- [18] Shati AA, El-Kott AF. Acylated ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiac intrinsic cell death and fibrosis in rats by restoring IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway and inhibition of STAT1[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, 392(9): 1151-1168.
- [19] 丁丹蕊. 星形胶质细胞及其外泌体在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(12): 915-918.
- [20] Xu H, Jia ZL, Ma K, et al. Protective effect of BMSCs-derived exosomes mediated by BDNF on TBI via miR-216a-5p[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26(26): e20855.
- [21] Zhang L, Zhang P, Sun X, et al. Long non-coding RNA DANCER regulates proliferation and apoptosis of chondrocytes in osteoarthritis via miR-216a-5p-JAK2-STAT3 axis[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181228.

(2021-09-08 收稿)