

KCNQ2 基因相关癫痫研究进展

赵娇娇 武运红 赵晶晶

【中图分类号】 R742.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)06-0596-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.018

KCNQ2 基因相关的遗传性癫痫是儿童第二常见的遗传性癫痫,也是新生儿中最常见的遗传性癫痫^[1-3]。据估计,发病率约为 1/17000^[3]。KCNQ2 基因是位于 20q13 的电压门控钾通道基因,遗传方式通常为常染色体显性遗传。KCNQ2 基因相关癫痫是一种谱系疾病,可导致从临床表型轻、预后良好的自限性(家族性)新生儿癫痫[Self-limited (familial) neonatal epilepsy, SeLNE]到临床表型重、预后不良的发育性癫痫脑病(KCNQ2-related developmental and epileptic encephalopathy, KCNQ2-DEE)等一系列癫痫表型谱。临床早期识别 KCNQ2 基因相关表型,行相关基因检测,通过基因型-表型的相关性实现癫痫的精准治疗。本研究将对 KCNQ2 基因相关癫痫的发病机制、临床表型及治疗进行综述。

癫痫是一种由大脑神经元异常同步化放电所引起的以短暂脑功能障碍为特征的慢性脑部疾病。癫痫的病因可分为遗传性、结构性、代谢性、免疫性、感染性及不明原因性,其中遗传性癫痫是儿童癫痫的主要类型。随着基因检测技术的发展,越来越多的癫痫致病基因被发现。癫痫致病基因通常分为离子通道基因和非离子通道基因两大类,而离子通道基因中的钾离子通道变异是导致癫痫的常见遗传病因,可分为四类,分别为电压门控钾离子通道(Voltage-gated potassium channel, Kv)、串联孔域钾离子通道、内向整流钾离子通道以及钙激活钾离子通道。电压门控钾离子通道 Kv7 家族由 KCNQ 基因(KCNQ1-5)编码的 5 个成员组成,本研究的 KCNQ2 基因编码 Kv7.2。

1 KCNQ2 基因

KCNQ2 编码的 Kv7.2 亚基在大脑的各个区域都有表达,包括大脑皮层、海马、杏仁核、基底节和下丘脑。它参与了神经元的内在兴奋性和可塑性突触传递,并在海马依赖的学习和记忆中发挥作用^[4]。KCNQ2 基因位于 20q13.3,是由 6 个跨膜结构域(S1-S6)和位于细胞内的 N 端和 C 端组成。S1 与 S4 之间的跨膜结构域,特别是 S4 跨膜结构域是电压感应区域(Voltage-sensing domain, VSD),对通道门控至关重要。S5、S6 及它们之间的环路形成孔隙结构域(H5)。C 端区域非常长,具有 4 个 α 螺旋区域(A-D)和几个蛋白质相互作用区域^[5]。

2 KCNQ2 相关癫痫临床表型谱

KCNQ2 基因变异可以导致一系列癫痫表型,从预后良好的自限性(家族性)新生儿癫痫(SeLNE)到预后差的发育性癫痫性脑病(KCNQ2-DEE),同时会伴有注意力缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)等合并症^[6-8]。

2.1 自限性(家族性)新生儿癫痫[Self-limited (familial) neonatal epilepsy, SeLNE]

自限性(家族性)新生儿癫痫(SeLNE),既往称为良性家族性新生儿癫痫(Benign familial neonatal epilepsy, BFNS),是一种常染色体显性遗传病,它的特征是癫痫发作通常在生后第 2~7 d 出现。癫痫发作的特点是局灶性强直性发作,累及头、面部和四肢。这些发作可按序贯模型进展:强直性发作、阵挛发作、肌阵挛发作和自主神经发作(血氧饱和度降低、发绀和呼吸暂停)相继出现,而没有突出的发作形式。在癫痫发作或发作间期侧别改变经常会发生。脑电背景可能正常,也可能是轻微非特异性异常。典型的发作期间脑电图为长达 20 s 的早期电压下降,接着为反复的棘波发放(中颞区为主),通常是双侧非同步化放电,并向对侧播散。脑部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)通常显示正常。癫痫发作通常在 6 月龄缓解。然而,癫痫在后期可能会复发。患儿的发育里程碑通常是正常的^[9]。

2.2 KCNQ2-发育性癫痫性脑病(KCNQ2-related developmental and epileptic encephalopathy, KCNQ2-DEE)

KCNQ2-DEE(也被归类为早期婴儿癫痫性脑病 7 型,或 EIEE-7)的特征是出生后数天内起病。癫痫发作以局灶性强直发作为主,亦可见其他发作类型,包括局灶性阵挛和肌阵挛。癫痫发作期间自主神经症状、呼吸暂停和发作性哭闹较为突出。发作间期脑电图多表现为爆发-抑制模式或多灶性痫样放电。新生儿期可见基底节或丘脑 MRI 异常信号,亦有报道发现额叶轻度萎缩和胼胝体变薄。随着时间推移,癫痫发作频率减少,癫痫缓解的年龄从数月到几岁不等,癫痫发作停止后脑电图也可恢复正常或者仅显示轻度慢活动背景及头颅 MRI 基底节及丘脑区异常信号影消失。发育预后常存在中至重度损害,约 1/3 患儿遗留中度精神运动发育障碍,2/3 患儿存在重度精神运动发育障碍^[10]。KCNQ2-DEE 可以合并先天性多发性关节挛缩(Arthrogryposis multiplex congenital, AMC),也可以合并早发性脊柱侧凸^[11],在婴儿晚期也可出现角弓反张^[12]。

2.3 KCNQ2 基因相关癫痫谱系疾病中间表型

KCNQ2 基因相关谱系疾病的中间表型如自限性(家族性)婴儿癫痫[Self-limited (familial) infantile epilepsy, SeLIE]及非典型的早发癫痫脑病等,临床表型位于 SeLNE 与 KCNQ2-DEE 之间。

SeLIE 也被称为良性家族性(和非家族性)婴儿癫痫,很少发现 KCNQ2 致病变异,临床表现与 SeLNE 非常相似,只有在家族史中记录到婴儿期发作的自限性癫痫家族成员的情况下才能区别。SeLIE 发作年龄在生后 3~20 个月龄,高峰为 4~7 个月龄^[13];男女均可发病,女性较为多见^[14];局灶性发作是最常见的发作形式,发作持续时间短暂(<3 min),具有丛集性,可能发展为继发性全面性强直阵挛发作^[15];发作期脑电图特点为局灶性放电;神经影像学多正常^[9];预后良好,多数单药治疗即可完全控制癫痫发作^[16],通常在 2 岁时消退。已有多种基因被报道与 SeLIE 有关,包括 PRRT2, SCN2A, KCNQ2, SCN8A, ATP1A2, KCNA1, KCNMA1 等基因,其中 PRRT2 基因是 SeLIE 最重要的致病基因^[17]。

2.4 KCNQ2 基因相关的其他癫痫

KCNQ2 基因相关疾病的范围远远超出了 SeLNE 和经典的 KCNQ2-DEE 表型。

2.4.1 KCNQ2 基因与婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(Epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS)

EIMFS 是一种罕见且严重的发育性癫痫性脑病,通常于生后 6 月内以耐药性局灶性癫痫发作起病,并伴有严重的脑病。EIMFS 既往被称为婴儿期迁移性部分癫痫发作(Migrating partial seizures of infancy, MPSI)或婴儿期恶性迁移性部分癫痫发作(Malignant migrating partial epilepsy in infancy, MMPEI)。EIMFS 的特点是在出生 6 个月内(可早至生后第 1 d, 平均 3 个月)发病,局灶性阵挛或强直发作是诊断的必备症状;发作期脑电图特点是 4~10 Hz 的异常脑电图活动,起始颞枕区且具有特征性的游走性传播模式;查体及影像学多无特异表现;通常预后不良,病死率高;对抗癫痫药物疗效不佳。目前已发现多种基因如 KCNT1, SCN1A, SCN2A, SLC12A5, TBC1D24 等与 EIMFS 相关,其中 KCNT1 基因为导致 EIMFS 最常见的基因, KCNT1 基因致病性变异相关 EIMFS 约占 40%,绝大多数为新发变异^[18],尽管 EIMFS 表现出广泛的遗传异质性,但在约 1/3 的 EIMFS 患者中尚未检测到致病基因变异^[19]。

目前已有由 KCNQ2 基因突变引起的 EIMFS 或疑似 EIMFS 患儿的病例^[20-23],患儿多为新发突变,突变部位在 KCNQ2 的电压感受器部位 S4 段及孔隙结构域 S5 和 S6 段,首次出现癫痫发作的日龄早,均在新生儿期起病,药物控制效果差,即使药物能控制癫痫发作,存活患儿均存在发育迟缓。

2.4.2 KCNQ2 基因与大田原综合征(Ohtahara 综合征)

大田原综合征,既往又称为婴儿早期癫痫性脑病伴爆发抑制,2022 年 ILAE 将其命名为婴儿早期癫痫性脑病(Early infantile epileptic encephalopathy, EIDEE),被认为是年龄依赖性癫痫性脑病的最早发病形式。多于生后前 3 个月发病(通常在生后 10 d 内),发作形式常为强直性痉挛发作,也可

出现强直性发作、局灶性运动性发作、偏身抽搐等,很少见肌阵挛发作;脑电图特点为清醒期和睡眠状态下周期性爆发抑制模式;本病发作多难以控制,预后差;存活者常演变为婴儿癫痫性痉挛综合征(Infantile epileptic spasms syndrome, IESS)和 Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)。导致大田原综合征的病因是未知的,少数研究发现与基因突变可能存在一定的相关性,包括 SCN2A, KCNQ2, STXBP1, ARX, CDKL5 等基因^[24]。

已在多名大田原综合征患者中发现了 KCNQ2 突变^[13],大田原综合征是最严重和最早发生的年龄相关性癫痫性脑病,其特征是在出生后的第 1 个星期或几个月内发生强直性发作,通常精神运动发育和预后非常差。

2.4.3 KCNQ2 基因与婴儿癫痫性痉挛综合征(Infantile epileptic spasms syndrome, IESS)

婴儿癫痫性痉挛综合征,2022 年 ILAE 首次提出该术语,该术语兼顾 West 综合征和有癫痫性痉挛发生但不完全符合 West 综合征标准的患儿^[9]。IESS 通常发生在 1~24 个月龄,高峰为 3~12 个月龄^[25]。有研究表明,IESS 的发病率男性略高于女性^[26]。大约 30% 的患者可能会转变为 Lennox-Gastaut 表型^[27]。促肾上腺皮质激素、糖皮质激素和氨己烯酸为该病的一线治疗用药^[28]。多种病因可导致 IESS 的发生,约 60% 的 IESS 病例可以通过结构、代谢或感染原因来解释,约 40% 继发于潜在的遗传机制或仍未确诊^[29-30],且具有遗传病因的 IESS 表现出更高的复发率和明显的长期不良反应^[31]。癫痫相关基因中超过 70 个单核苷酸变异和超过 28 个拷贝数变异与 IESS 相关,并且已鉴定出更多潜在候选基因^[32],目前发现一些与 IESS 相关的基因包括 TSC1, TSC2, CDKL5, ARX, KCNQ2, STXBP1, SCN2A 和 SCN8A 等基因^[30,33-35]。

目前已有多个报道 KCNQ2 基因可导致 IESS 的发生^[36],且钠通道阻滞剂治疗有效。

3 KCNQ2 突变与临床表型的关系

在 SeLNE 中 KCNQ2 突变通常是通过经典常染色体显性遗传模式从受影响的父母之一遗传而来;SeLNE 的致病变异包括错义、剪接、无义、移码变异以及外显子和全基因缺失。相反, KCNQ2-DEE 的变异通常是新发错义突变,少数变异来源于父母的嵌合体。KCNQ2 基因变异引起 SeLNE 的致病变异随机分布在整个基因中,但那些引起 KCNQ2-DEE 的变异主要集中在 4 个热点上,分别是 S4(VSD), H5, C 端近端区(对第二信使的调节非常重要)和钙调蛋白(CaM)结合的 B 螺旋区^[13]。

4 发病机制

KCNQ2 基因编码的 Kv7.2 与 KCNQ3 基因编码的 Kv7.3 共同形成 Kv7.2/Kv7.3 通道(M 通道),主要介导 M 电流(I_{KM}),在控制神经网络的兴奋性中起重要作用,特别是未成熟脑,可通过限制动作电位的重复放电在控制神经元兴奋性方面发挥重要作用^[37]。 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobu-

tyric acid, GABA)能神经元传递在早期发育阶段有去极化和兴奋作用^[5],即使是1个相对较小的突变诱导 I_{KM} 的降低也足以在受影响的新生儿中引发癫痫。

KCNQ2 错义突变引起疾病的小部分致病机制可以通过功能研究来揭示。体外功能分析主要通过电生理学(全细胞膜片钳)分析在转染混合物中以生理病理学相关的 cDNA 比例异源表达野生型和突变体亚基时产生的电流来进行。这些措施包括(1)相同数量的 Kv7.2 和 Kv7.3 亚基(1:1 的 cDNA 比例),从而再现野生型个体成年神经元的天然 I_{KM} 的化学计量;(2)半野生型、半突变型 Kv7.2 亚基与 Kv7.3 一起表达(0.5:0.5:1 的 cDNA 比例),再现了仅携带1个突变的 KCNQ2 等位基因的患病个体的遗传平衡。在这些实验条件下已经证明 KCNQ2 中的大多数 SeLNE 引起的错义突变显示出通道活性的轻度功能丧失(Loss of function, LOF)。由 KCNQ2 错义突变引起的 SeLNE 中 I_{KM} 功能降低的分子机制具有一定的异质性,本研究发现位于孔隙结构域的突变可能通过阻碍钾离子渗透压来降低通道功能,而位于 VSD 区域的突变可能降低通道的电压敏感性,导致 I_{KM} 慢开放、快关闭。SeLNE 也可由移码突变导致,通常与蛋白单倍不足有关,移码突变通常产生提前终止密码子(Premature termination codons, PTCs),因此当 PTC 位于最后1个外显子与内含子连接之前的第50~55个核苷酸上游时,通过无义密码子介导的 RNA 降解(Nonsense-mediated RNA decay, NMD)诱导 mRNA 不稳定和提前降解。即使在不存在 NMD 的情况下突变导致 mRNA 产生的蛋白质通常是截短的,在翻译过程中不能形成完整的蛋白,而是形成无功能的截短蛋白^[13]。

KCNQ2-DEE 的致病变异大部分都是新发变异,多为错义突变,对钾电流功能造成更严重的功能缺陷,提示严重的癫痫表型可能是显性负作用造成的^[38];携带这些错义变异的亚基会使通道功能下降25%以上,因为即使是单个突变亚基的掺入也会严重“毒害”整个四聚体通道的功能。

此外,除了先前描述的 SeLNE 和 KCNQ2-DEE 的 LoF 机制外,导致功能获得(Gain of function, GoF)效应的杂合子新生错义突变也在 KCNQ2-DEE 患者中被发现^[8]。KCNQ2 GOF 变体通过优先抑制中间神经元的兴奋性来触发神经网络的兴奋性;有学者发现轻度 GOF 的变异与婴儿痉挛症或无新生儿癫痫发作的智力障碍相关,而重度 GOF 的变异与新生儿发病的高病死率的发育性癫痫性脑病相关^[13]。

5 治疗

根据现有文献报道,钠通道阻滞剂(Sodium channel blockers, SCB)包括卡马西平、苯妥英钠、奥卡西平等是治疗 KCNQ2 基因突变患者的最佳选择。在钠通道阻滞剂难治的情况下可以使用其他抗癫痫药物(Anti-seizure medications, ASMs)进行控制,包括苯巴比妥、左乙拉西坦、丙戊酸钠等。也有文献报道,一些难治性癫痫可以使用其他治疗方案进行改善,包括吡哆醇、生酮饮食等。

5.1 钠通道阻滞剂

钠通道阻滞剂目前被认为是治疗 KCNQ2-DEE 的首选

用药,可有效控制 KCNQ2-DEE 患者的癫痫发作。Kim 等^[39]报道了13例 KCNQ2-DEE 患儿使用钠通道阻滞剂治疗后得到了有效的控制。钠通道阻滞剂可以减少 KCNQ2-DEE 患儿的癫痫发作,可能的作用机制为电压门控钠通道和 KCNQ 钾通道共同定位并结合在神经细胞膜的关键位置,因此电压门控钠通道的调节可能影响通道复合物的功能,一旦阻断电压门控钠通道的亚基,就可以调节钠、钾通道复合物的细胞兴奋性和信号转导,减轻 KCNQ2-DEE 患儿钾通道功能丧失所致的过度兴奋性,进而减少癫痫发作^[39-40]。

5.2 生酮饮食(Ketogenic diet, KD)

一些研究提出,生酮饮食对一些难治性 KCNQ2-DEE 患者有一定的疗效。Falsaperla 等^[41]报道的1个 KCNQ2-DEE 患儿出现癫痫持续状态,在使用咪达唑仑及卡马西平控制效果不佳的情况下加用4:1生酮饮食后癫痫发作得到有效的控制,提出 KD 可能是 KCNQ2 基因新生突变所致难治性癫痫的一种有价值的治疗方法。生酮饮食指高脂肪、低碳水化合物、适当蛋白质的饮食方案,诱导并促使机体维持一种慢性酮症状态。其可能的神经保护作用机制是细胞线粒体功能和生物合成的增加,氧化应激的减少,钾离子通道的改变,脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、GABA 神经元的增加,炎症的减轻。表观遗传过程与神经元活动及癫痫的发生有关,表观遗传机制包括 ncRNA 表达的显著改变、DNA 甲基化、组蛋白乙酰化。

5.3 吡哆醇(维生素 B6)

有研究发现,维生素 B6 对一些 KCNQ2 基因相关癫痫患儿有一定的治疗效果^[4, 42-45],Chen 等^[4]收集并总结4例由 KCNQ2-DEE 患儿的临床资料及遗传学信息,发现此4例患儿在尝试多种抗癫痫药物后癫痫未得到有效的控制,但经吡哆醇治疗后未再发作,提示吡哆醇可能是难治性 KCNQ2-DEE 患儿的一种有前景的辅助治疗选择。Chow 等^[43]报道了1例 KCNQ2 基因导致的新生儿癫痫性脑病患儿在为期5d的口服吡哆醇治疗无效后随后口服磷酸吡哆醛(Pyridoxal phosphate, PLP)后癫痫发作得到显著改善。维生素 B6 抗癫痫的机制仍不清楚,但有几种可能的机制^[42-43]:(1)维生素 B6 在许多神经递质反应中充当辅助因子,包括促进谷氨酸转化为 γ -氨基丁酸(GABA),GABA 是一种抑制性神经递质,导致抗癫痫的作用;(2)癫痫发作神经元放电会导致活性氧的产生。反复癫痫发作导致蛋白质、脂质和核苷酸等细胞大分子过氧化,进而导致神经元死亡;吡哆醇也可被氧源性自由基攻击诱导 PLP 耗竭,导致氧化应激的自我延续的恶性循环;PLP 的抗氧化特性可能在消除这种循环中发挥作用;(3)越来越多的证据表明嘌呤能配体门控离子通道(Purinergic ligand-gated ion channel, P2X)受体在神经元过度兴奋和神经炎症中的作用,并且 PLP 显示出对该受体具有直接的体外拮抗作用。

6 结束语

综上所述, KCNQ2 基因变异与癫痫发作有着密切关系,其变异所致的癫痫具有高度的临床异质性,尽早完善基

因检测,有助于早期诊断和治疗。通过基因的变异位点及变异类型,结合患儿临床表型,有助于预测患儿癫痫发作的严重程度,精准用药,为患儿早期治疗选择及预后评估提供帮助。

参 考 文 献

- [1] Symonds JD, McTague A. Epilepsy and developmental disorders: next generation sequencing in the clinic[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24: 15-23.
- [2] Lindy AS, Stosser MB, Butler E, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(5): 1062-1071.
- [3] Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort[J]. *Brain*, 2019, 142(8): 2303-2318.
- [4] Chen J, Tao Q, Fan L, et al. Pyridoxine-responsive KCNQ2 epileptic encephalopathy: additional cases and literature review[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10(10): e2024.
- [5] Goto A, Ishii A, Shibata MM, et al. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(9): 1870-1880.
- [6] 屈晓旋, 谢涵, 姜玉武. KCNQ2 基因相关癫痫: 一种谱系疾病[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(8): 1134-1138.
- [7] Saez-Matia A, Ibarluzea MG, M-Alicante S, et al. MLe-KCNQ2: an artificial intelligence model for the prognosis of missense KCNQ2 gene variants[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2910.
- [8] Xiong J, Chen SM, Chen BY, et al. A novel KCNQ2 missense variant in non-syndromic intellectual disability causes mild gain-of-function of Kv7. 2 Channel[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 530: 74-80.
- [9] Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- [10] Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know[J]. *Brain*, 2021, 144(1): 32-43.
- [11] Burgess R, Wang SY, McTague A, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 821-831.
- [12] Kawano O, Saito T, Sumitomo N, et al. Skeletal anomaly and opisthotonus in early-onset epileptic encephalopathy with KCNQ2 abnormality[J]. *Brain Dev*, 2023, 45(4): 231-236.
- [13] Nappi P, Miceli F, Soldovieri MV, et al. Epileptic channelopathies caused by neuronal Kv7 (KCNQ) channel dysfunction[J]. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 2020, 472(7): 881-898.
- [14] 赵金华, 汤继宏, 肖潇, 等. 良性家族性婴儿癫痫 1 例及文献复习[J]. *重庆医学*, 2022, 51(7): 1256-1258.
- [15] Cossu A, Santos JL, Galati G, et al. PRRT2 benign familial infantile seizures (BFIS) with atypical evolution to encephalopathy related to status epilepticus during sleep (ESES)[J]. *Neurological Sciences*, 2023, 44(6): 2173-2176.
- [16] Zhao QL, Liu ZW, Hu Y, et al. Different experiences of two PRRT2-associated self-limited familial infantile epilepsy[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(4): 1025-1028.
- [17] Gu Y, Mei DQ, Wang XN, et al. Clinical and genetic analysis of benign familial infantile epilepsy caused by PRRT2 gene variant[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1135044.
- [18] 林欢, 蒋莉. KCNT1 基因变异相关癫痫及其治疗的研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2022, 8(3): 251-255.
- [19] Fang ZX, Xie LL, Yan LS, et al. Clinical and genetic characteristics of epilepsy of infancy with migrating focal seizures in Chinese children[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 174: 106669.
- [20] 许艳, 胡兰, 周也群, 等. KCNQ2 基因突变致婴儿癫痫伴游走性局灶性发作二例[J]. *中华新生儿科杂志*, 2020, 35(4): 306-307.
- [21] Claes LRF, Ceulemans B, Audenaert D, et al. De novo KCNQ2 mutations in patients with benign neonatal seizures[J]. *Neurology*, 2004, 63(11): 2155-2158.
- [22] Freibauer A, Jones K. KCNQ2 mutation in an infant with encephalopathy of infancy with migrating focal seizures[J]. *Epileptic Disord*, 2018, 20(6): 541-544.
- [23] Spagnoli C, Salerno GG, Iodice A, et al. KCNQ2 encephalopathy: a case due to a de novo deletion[J]. *Brain Dev*, 2018, 40(1): 65-68.
- [24] Moon JU, Cho KO. Current pharmacologic strategies for treatment of intractable epilepsy in children[J]. *Int Neurol J*, 2021, 25(Suppl 1): S8-18.
- [25] Snyder HE, Jain P, Ramachandran Nair R, et al. Genetic advancements in infantile epileptic spasms syndrome and opportunities for precision medicine[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(3): 266.
- [26] Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants[J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2879-2891.
- [27] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1398-1442.
- [28] 张瑾, 戎萍. 婴儿痉挛症国内外药物治疗的现状与研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(9): 1184-1188.
- [29] Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF, et al. The genetic landscape of infantile spasms[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(18): 4846-4858.
- [30] Peng P, Kessi M, Mao LL, et al. Etiologic classification of 541 infantile spasms cases: a cohort study[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 774828.
- [31] Choi HS, Ko A, Kim SH, et al. Disparate treatment outcomes according to presence of pathogenic mutations in West syndrome[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(7): 1656-1664.
- [32] Liu LY, Lu Q, Wang QH, et al. Diagnostic yield of a multi-strategy genetic testing procedure in a nationwide cohort of 728 patients with infantile spasms in China[J]. *Seizure*, 2022, 103: 51-57.
- [33] Duc NM, Thu NTM, Bui CB, et al. Genotype and phenotype characteristics of West syndrome in 20 Vietnamese children;

two novel variants detected by next-generation sequencing[J]. *Epilepsy Res*,2023,190:107094.

[34] Nagarajan B,Gowda VK,Yoganathan S,et al. Landscape of genetic infantile epileptic spasms syndrome-A multicenter cohort of 124 children from India[J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8 (4): 1383-1404.

[35] Demarest S,Calhoun J, Eschbach K, et al. Whole-exome sequencing and adrenocorticotrophic hormone therapy in individuals with infantile spasms[J]. *Dev Med Child Neurol*,2022,64 (5):633-640.

[36] Ko A,Youn SE,Kim SH,et al. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Epilepsy Res*,2018,141:48-55.

[37] Liu HF,Yuan TY,Yang JW,et al. A novel de novo heterozygous variant of the KCNQ2 gene; contribution to early-onset epileptic encephalopathy in a female infant[J]. *Mol Med Rep*, 2022,26(3):1-9.

[38] Orhan G,Bock M,Schepers D,et al. Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*,2014,75(3):382-394.

[39] Kim HJ,Yang D,Kim SH,et al. Clinical characteristics of KCNQ2 encephalopathy[J]. *Brain Dev*,2021,43(2):244-250.

[40] Mehta P,Srivastava S,Choudhary BS, et al. Probing voltage sensing domain of KCNQ2 channel as a potential target to combat epilepsy: a comparative study [J]. *J Recept Signal Transduct Res*,2017,37(6):578-589.

[41] Falsaperla R,Marino SD,Salomone G,et al. Impressive efficacy of the ketogenic diet in a KCNQ2 encephalopathy infant: a case report and exhaustive literature review[J]. *Transl Pediatr*,2023,12(2):292-300.

[42] 陈俊,袁梦,李杨,等. KCNQ2 基因变异相关吡哆醛反应性癫痫性脑病 2 例报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*,2021,39 (8):574-578.

[43] Chow CK,Luk HM,Wong SN. KCNQ2 encephalopathy and responsiveness to pyridoxal-5'-phosphate[J]. *J Pediatr Genet*, 2023,12(1):90-94.

[44] Klotz KA,Lemke JR,Korinthenberg R, et al. Vitamin B6-responsive epilepsy due to a novel KCNQ2 mutation[J]. *Neuropediatrics*,2017,48(3):199-204.

[45] Kuersten M,Tacke M, Gerstl L, et al. Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: a systematic review [J]. *Eur J Med Genet*,2020,63(1):103628.

(2024-05-29 收稿)

(上接第 595 页)

[29] Hill DW. Fluorescein angiography in fundus diagnosis[J]. *Br Med Bull*,1970,26(2):161-165.

[30] De Angelis M,Scrucca L,Leandri M,et al. Prevalence of carotid stenosis in type 2 diabetic patients asymptomatic for cerebrovascular disease[J]. *Diabetes Nutr Metab*,2003,16(1):48-55.

[31] Safri LS,Lip HTC,Saripan MI,et al. Older age and duration of exposure to type 2 diabetes in selective screening of asymptomatic carotid artery stenosis for primary stroke prevention-a single institution experience[J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14 (4):364-369.

[32] 中国研究型医院学会介入神经病学专业委员会. 中国光学相干断层成像技术在缺血性脑血管病介入诊疗中的应用专家建议[J]. *中国脑血管病杂志*,2022,19(1):65-72.

[33] 薛媛媛,陈晓隆. OCT 和 OCTA 生物学标志物在糖尿病性黄斑水肿中应用的研究进展[J]. *眼科新进展*,2023,43(1):76-81.

[34] Kang HM,Lee CS,Lee SC. Thinner subfoveal choroidal thickness in eyes with ocular ischemic syndrome than in unaffected contralateral eyes [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014,252(5):851-852.

[35] 陈功,沈玺. OCT 与 OCTA 在颈动脉狭窄导致的慢性眼缺血性疾病中的应用[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2021,41 (8):1109-1113.

[36] Wan JC,Kwapong WR,Tao WD,et al. Choroidal changes in carotid stenosis patients after stenting detected by swept-source optical coherence tomography angiography [J]. *Curr Neurovasc Res*,2022,19(1):100-107.

[37] István L,Czakó C,Benyó F, et al. The effect of systemic factors on retinal blood flow in patients with carotid stenosis: an optical coherence tomography angiography study [J]. *GeroScience*,2022,44(1):389-401.

[38] Lee CW,Cheng HC,Chang FC, et al. Optical coherence tomography angiography evaluation of retinal microvasculature before and after carotid angioplasty and stenting [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):14755.

[39] Liu JF,Wan JC,Kwapong WR,et al. Retinal microvasculature and cerebral hemodynamics in patients with internal carotid artery stenosis[J]. *BMC Neurol*,2022,22(1):386.

[40] Cao L,Wang H,Kwapong WR,et al. Length of carotid plaque impacts retinal microvascular densities of carotid artery stenosis patients[J]. *Transl Vis Sci Technol*,2023,12(9):3.

(2024-06-18 收稿)