

· 综述 ·

电压门控钠离子通道在难治性癫痫中的作用机制研究进展

张 乔,孟 帆,周其冈*

南京医科大学药学院,江苏 南京 211166

[摘要] 癫痫是一种常见神经系统慢性疾病。国际抗癫痫联盟将癫痫发作定义为由于大脑中异常过度或同步化的神经元活动导致的体征或症状的短暂发生。大约70%的患者通过适当药物治疗可以有效控制癫痫发作,但仍有约1/3患者对现有抗癫痫药物(antiepilepsy drug, AED)治疗没有反应。电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channel, VGSC)的 α 亚基由1个高度保守的基因家族进行编码,其中SCN1A、SCN2A和SCN8A基因突变是中枢神经系统疾病的重要病因。已有研究表明, VGSC在难治性癫痫(treatment-resistant epilepsy, TRE)病理进程中发挥重要作用。本文对TRE概念、发病和耐药机制进行全面分析,并综述了VGSC介导TRE机制研究的进展。

[关键词] 电压门控钠离子通道;难治性癫痫;抗癫痫药物

[中图分类号] R742.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)06-857-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20230617

Research progress on the role and mechanisms of voltage-gated sodium channels in treatment-resistant epilepsy

ZHANG Qiao, MENG Fan, ZHOU Qigang*

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Epilepsy is a common chronic neurological disease. The International League Against Epilepsy (ILAE) defines seizures as: the transient occurrence of signs or symptoms due to abnormally excessive or synchronous neuronal activity in the brain. About 70% of patients achieve seizure-free with appropriate medical treatment, but nearly one-third of patients still do not respond to current antiepileptic drugs (AED). The alpha subunits of voltage-gated sodium channels (VGSC) are encoded by a highly conserved gene family, of which mutations in SCN1A, SCN2A, and SCN8A genes are important causes of central nervous system diseases. Previous studies have shown that voltage-gated sodium channels play an important role in the pathological process of treatment-resistant epilepsy (TRE). In this review, the concept, pathogenesis and drug resistance mechanism of TRE were introduced in detail, meanwhile the role and mechanisms of VGSC in TRE were reviewed.

[Key words] voltage-gated sodium channel; treatment-resistant epilepsy; antiepileptic drug

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(06): 857-863]

难治性癫痫(treatment-resistant epilepsy, TRE), 又称耐药性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE), 其药物治疗是目前临床医学的重大难题之一。除了手术治疗之外, 尚无较好治疗方案, 导致患者过早死亡、受伤、心理社会功能障碍和生活质量降低的

风险增加^[1]。在过去20年里, 大量新抗癫痫药物(antiepileptic drug, AED)被开发应用于癫痫治疗, 提高了易用性和耐受性, 但这些AED均不能显著预防或逆转TRE^[2]。

癫痫发病机制主要是大脑神经元异常同步化放电, 并向周围组织扩散。离子通道在神经元异常放电过程中发挥重要作用。其中, 电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channel, VGSC)是最常见的AED靶点, 它的结构或功能改变可能与TRE形成

[基金项目] 国家自然科学基金(82071525)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qigangzhou@njmu.edu.cn

密切相关^[3]。VGSC在兴奋性神经元和抑制性神经元中均有表达,在动作电位的产生与传播过程中发挥关键作用。动作电位是神经元电生理最基本的活动,离子通道结构和功能异常导致动作电位节律异常,诱发严重临床症状,包括癫痫发作、智力低下、行为异常和运动障碍等。VGSC家族亚型SCN1A(编码Nav1.1)、SCN2A(编码Nav1.2)和SCN8A(编码Nav1.6)基因共同占脑钠通道转录物95%以上,和目前已知绝大多数脑钠通道病因相关^[4]。在一项调查中,8 565例癫痫和神经发育障碍患者中有5%携带了这些基因中的一种变异^[5]。本文就VGSC在TRE发病机制中的研究进展进行综述。

1 TRE

1.1 概念

癫痫是大脑组织局部神经元异常放电,并向周围组织扩散,导致神经系统紊乱的慢性疾病。该病的特点是反复发作,并伴有认知、心理和社会后果。2019年全球约有7 000万癫痫患者,其中90%以上在低、中等收入国家^[6]。2021年中国最新流行病学资料显示,我国约有1 000万癫痫患者,但仅有1/3的患者可以得到适当的治疗^[7]。

TRE一直是临床上的棘手难题,国际抗癫痫联盟将其定义为根据癫痫发作类型,合理选择并正确使用至少2种耐受性好的AED单药或联合使用后,患者无发作的持续时间未达到治疗前最长发作间隔的3倍或者1年^[8]。

1.2 TRE发病机制

TRE的发病机制是多因素和可变的,可能包括遗传和环境因素等^[9]。目前关于TRE发病机制的研究仍不透彻,主要有以下几个方面的假说。

1.2.1 海马硬化

海马硬化是TRE最常见的病因^[10],临床上主要通过联合AED和手术切除进行治疗,但AED治疗效果不佳。海马硬化的特征是神经元不同程度丢失,尤其是CA1和CA3区域的锥体细胞严重丧失,反应性胶质细胞增生,颗粒细胞分布异常和苔藓纤维出芽,其中苔藓纤维出芽会导致海马内形成异常的兴奋性环路,这是导致癫痫反复发作的重要病理学基础^[11]。

1.2.2 离子通道

离子通道突变会导致遗传性癫痫的发生,而遗传性癫痫多为难治性的^[12]。离子通道是各种阴离子、阳离子跨膜被动转运的通道,参与调节静息膜电位、产生动作电位,还参与调节中枢神经系统,为

兴奋及抑制等提供基础。离子通道在癫痫的阵发性异常放电过程中发挥了重要作用^[13]。

1.2.3 炎症

炎症与TRE的发生发展息息相关^[14],目前有研究发现炎症可通过激活细胞内信号通路,使脑血管内皮细胞及血脑屏障胶质细胞中转运体异常表达和功能障碍,诱导TRE的发生^[15]。也有其他研究表明,促炎细胞因子白介素(interleukin, IL)-1 β 可能通过抑制星形胶质细胞对谷氨酸的再摄取或增强N-甲基-D-天冬氨酸和 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体功能,调节谷氨酸能系统活性,导致癫痫反复发作,进而参与TRE形成^[16]。炎症与TRE的关系已被大量证实,但是发病机制仍未阐明。

1.2.4 线粒体疾病

线粒体疾病是最常见的遗传代谢紊乱性疾病,以能量生成和调节障碍为特征。线粒体疾病也是神经遗传性疾病之一,它的常见症状之一是癫痫发作,但是常用的AED治疗对于绝大多数病例无效^[17],超过90%的线粒体相关癫痫的儿童患者是药物难治性的^[18]。线粒体疾病参与TRE发生发展是不容置疑的,但是两者之间的关系以及作用机制还不明确。目前研究表明,线粒体相关癫痫患者的星形胶质细胞在神经元受损区域增生。星形胶质细胞中谷氨酰胺合成酶缺乏不仅可导致线粒体疾病发生,还可引起 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)-谷氨酸-谷氨酰胺循环的下调,造成脑组织中GABA降低,引起癫痫发作^[19]。

1.3 TRE耐药机制

虽然接受颞叶癫痫病灶切除手术的癫痫患者的组织可用于基础研究,使得阐明局灶性癫痫耐药的一些潜在机制成为可能,但是全身性癫痫产生耐药性的机制仍未阐明,对这些潜在的细胞和分子机制进行探索,很可能为发展新的药物治疗策略提供重要方向。癫痫的耐药机制尚不明确,可能是多因素的,而研究较多的是以下几种假说(图1)。

1.3.1 药物转运体假说

癫痫的耐药性有一个重要特征,即它对多种作用机制不同的AED有着同样的耐药性,说明TRE的耐药机制可能是非特异性的。在TRE患者切除病灶的毛细血管内皮中,发现外排转运蛋白表达显著上调,这个结果支持外排转运蛋白在癫痫耐药发病机制中发挥作用的假设^[20]。这些蛋白在反应性星形胶质细胞和神经元中有新的表达,可能形成了“第二防御”机制^[21]。脑内过多表达药物转运蛋白,

将AED从致痫灶中过度外排,从而影响药物在致痫组织中的浓度,导致药物难以发挥疗效^[22]。

例如,P糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)由多药耐药基因1编码,是血脑屏障上的主要药物外排转运蛋白,可运输结构多样且不相关的疏水性和两亲水性化合物,并已被证明可运输苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、托吡酯和左乙拉西坦等AED。近年研究表明,P-gp过表达是TRE发病的主要机制之一^[23]。在TRE患者的致痫组织以及几种啮齿动物癫痫模型中,检测到P-gp的表达水平升高。并且癫痫持续发作诱导的谷氨酸信号释放,导致P-gp在脑毛细血管中的表达增加^[24]。P-gp通过协调AED结合位点的构象变化和ATP的结合、水解及其产物释放,以能量依赖方式限制血脑屏障对AED的渗透,使AED不能进入脑内发挥有效抗癫痫作用^[25]。

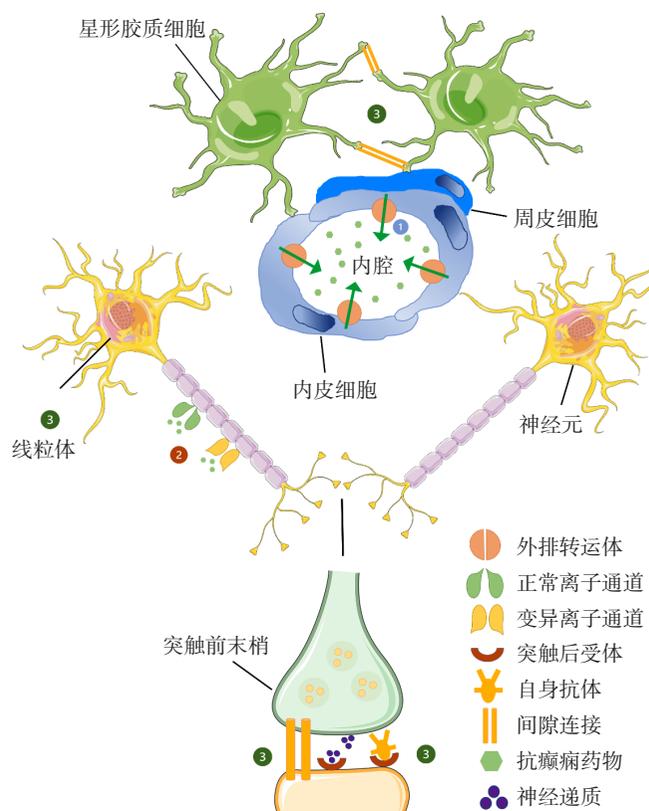
1.3.2 药物靶点学说

药物发挥作用需要与靶点结合,当结合靶点的分子结构或功能发生变化时,药物治疗敏感性降低。AED作用靶点主要有离子通道,如Na⁺通道、Ca²⁺通道、K⁺通道,及递质作用受体,如GABA受体^[26]。其中

VGSC是最常见的AED靶点,代表药物有苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪等。临床研究表明,对卡马西平耐药的颞叶癫痫患者与不耐药患者的海马相比,齿状回(dentate gyrus,DG)颗粒细胞功能依赖性钠离子通道阻断作用完全丧失^[27]。在耐药的颞叶癫痫患者中也观察到GABA_A受体表达的改变,但这种改变是否会导致患者对作用于该受体的AED的敏感性降低,目前尚不清楚^[28]。

1.3.3 神经网络假说

癫痫反复发作导致脑内神经元突触可塑性改变,以及神经网络中信号分子诱导神经元轴突的异常生长,包括轴突发芽、突触重组、神经发生和胶质增生等。这些改变诱发的神经网络退化和重塑,抑制了内源性抗癫痫系统,并阻止AED进入神经元靶点,从而导致TRE。有研究人员对TRE患者和健康人在静息状态下的功能性磁共振成像数据进行分析发现,患者的神经网络连接功能有所下降,表明癫痫发作可能干扰大脑神经网络的相互作用,并进一步影响神经元的交流^[29]。虽然该假说并不能对所有的TRE耐药机制进行解释,但可以提供一种



1:构成血脑屏障的毛细血管内皮细胞内外排转运蛋白的过度表达。2:作为AED已知靶点的神经元电压门控离子通道的表达或功能改变。3:导致常用AED无法作用于靶点的机制,如通过缝隙连接传导的电偶联、线粒体功能障碍和神经递质受体自身抗体的干扰。

图1 TRE的耐药机制假说

Figure 1 Hypothesis of drug resistance mechanism in TRE

新的方向。

2 VGSC与TRE

2.1 VGSC结构与功能

VGSC由1个230~270 kDa的 α 亚基和1个或多个33~36 kDa的 β 亚基组成。 α 亚基包括4个同源结构域,每个结构域包含6个高序列保守的跨膜片段^[30]。 β -亚基影响 α -亚基的转运和电生理特性,但自身不具有通道活性。人类 α 亚基的基因家族包含10个基因,其中SCN1A、SCN2A和SCN8A基因在中枢神经系统的神经元中表达量较高,占95%以上^[4];其编码的钠通道蛋白分布于神经元轴突、树突和胞体的细胞膜上^[31]。钠离子通道基因是人类基因组中高度进化保守的基因之一,并保留了许多与无脊椎动物和原核生物钠通道序列相同的区域。偏离正常通道功能会导致严重的临床后果,包括癫痫发作、智力残疾、行为异常和运动障碍。为了响应跨膜电势的去极化位移,VGSC带正电的跨膜段的构象从封闭通道状态转变为开放通道状态,允许Na⁺的涌入和动作电位的启动;随后通道孔被失活门阻塞,通道在几毫秒内发生快速失活,进入非活性构象,因而Na⁺的流入被限制在短暂的间隔内。当失活门恢复到其静止位置,VGSC从失活中恢复并维持在稳定的闭合构象,这一进程的改变是许多钠通道突变机制的基础^[32]。

2.2 VGSC与TRE

2.2.1 VGSC基因突变导致TRE

编码VGSC的基因突变会导致以药物难治性类型为主的遗传性癫痫。其中,近几年的研究发现SCN1A、SCN2A和SCN8A基因突变引发了多种临床疾病^[33](表1)。其变异主要分为离子通道功能缺失型(loss-of-function, LOF)与离子通道功能获得型(gain-of-function, GOF)。钠离子功能减弱,其癫痫发生较晚,但能引起更重的癫痫表型,且使用钠离子通道阻滞剂会加重癫痫发作^[34]。

SCN1A编码的Nav1.1主要分布于抑制性神经元,在小脑浦肯野纤维、海马抑制性GABA能神经元、下丘脑及大脑皮质的中间神经元均可检测到一定程度的表达^[35]。在细胞水平,Nav1.1主要位于细胞体和轴突起始段轴突起始节(axon initial segment, AIS)^[36]。SCN1A基因突变是导致遗传性癫痫综合征中最常见的突变靶点,可导致Nav1.1的C端、跨膜段、胞内段和N端都出现突变^[37]。Dravet综合征(Dravet syndrome, DS),又称婴儿严重肌阵挛性癫痫

(severe myoclonic epilepsy in infancy, SEMI),其中85%的DS患者存在SCN1A基因突变^[38],与DS相关的基因突变类型主要是框移突变、无义突变以及错义突变,均导致Nav1.1功能障碍。2000年首次在遗传性全面性癫痫伴热性惊厥附加症(generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS⁺)中发现了SCN1A基因突变^[39],占GEFS⁺患者的5%~10%^[40]。与DS患者的基因突变不同,几乎所有与GEFS⁺相关的SCN1A基因突变类型都是错义突变,且主要集中在Nav1.1的胞内段。DS的临床表现较GEFS⁺更加严重,对于AED的治疗反应不佳,且卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪等钠离子通道阻断剂会加重发作,不建议使用这些药物^[38]。

SCN2A编码的Nav1.2蛋白,于发育早期在有髓神经纤维的AIS和Ranvier节点中表达,到1~2岁时逐渐被Nav1.6取代。成人时期,Nav1.2主要在兴奋性神经元AIS及未髓鞘化轴突部位表达^[41]。SCN2A基因突变会引起Nav1.2表达和功能变化,造成神经元异常放电,从而导致多种癫痫的发生,包括轻度的自限性家族性新生儿癫痫、大田原综合征、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、West综合征及Lennox-Gastaut综合征等^[33]。SCN2A基因突变主要见于癫痫罕见基因突变,与TRE的发病有密切关系。

SCN8A编码的Nav1.6蛋白,在出生后发育期间逐渐取代原本Nav1.2的定位。Nav1.6是成年神经元远端AIS的主要钠通道^[42],并且AIS处Nav1.6的定位强度比体细胞和近端树突高40倍^[43]。Nav1.6的超极化电压依赖性有助于AIS远端动作电位的起始;在Nav1.6缺失的情况下,动作电位启动的阈值升高^[44]。SCN8A基因突变主要定位于Nav1.6的跨膜段、失活门和C端,可引起Nav1.6在神经元中表达上升或下调,造成的电生理后果包括通道过早打开、通道失活受损和复苏电流升高,从而引起神经元兴奋性发生改变,导致癫痫的发生^[45]。SCN8A突变已在300多例患者中发现^[46],主要以发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathies, DEE)为主。SCN8A-DEE约占全部癫痫性脑病的1%,临床特征为早发型TRE、严重智力障碍、运动障碍以及较高的病死率,大部分SCN8A-DEE患者预后不佳,因此未来的研究重点是开发新型靶向治疗药物^[47]。

2.2.2 VGSC的数量、结构以及功能改变导致TRE

耐药性的形成可能与AED作用的Nav1.1、Nav1.2或Nav1.6等发生数量或结构性改变有关,如

表1 VGSC基因型-表型关系以及潜在的精准治疗方法

Table 1 Genotype-phenotype correlation of VGSC and potential precision therapies

基因名	相关癫痫综合征	潜在的治疗方法
SCN1A	Dravet综合征 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 伴有游走性局灶性癫痫的婴儿癫痫 发育型癫痫性脑病6型	钠通道功能缺失:司替戊醇(+丙戊酸钠+氯巴占)、芬氟拉明、大麻二酚,避免使用钠通道阻滞剂
SCN2A	良性家族性新生儿婴儿癫痫 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 癫痫性痉挛综合征 伴有游走性局灶性癫痫的婴儿癫痫 大田原综合征 发育型癫痫性脑病11型	钠通道功能增强:钠通道阻滞剂 钠通道功能缺失:避免使用钠通道阻滞剂
SCN8A	良性家族性新生儿婴儿癫痫 发育型癫痫性脑病13型	钠通道功能增强:钠通道阻滞剂 钠通道功能缺失:避免使用钠通道阻滞剂

癫痫反复持续发作可能会导致离子通道 mRNA 水平出现上升或下降,改变离子通道的密度或其中某种亚单位的组成^[48]。

关于离子通道数量或结构改变的研究不多,近年来的研究更侧重于离子通道的功能改变,其中作为药物靶点的 VGSC 功能发生改变,是产生耐药性的重要原因之一,尤其是偶联蛋白对 Na⁺ 电流的调节。临床上广泛使用的 AED 苯妥英钠和卡马西平在治疗浓度下对 VGSC 有抑制作用,所导致的 Na⁺ 电流衰减被认为是其治疗产生效果的主要机制^[49]。Nav1.1 和 Nav1.2 引发的非激活、持久性的钠电流,受 G 蛋白 β、γ 亚基调节而增加,进一步调控神经元的整合功能^[50]。癫痫发作可能触发第二信使级联诱导离子通道改变^[51]或胞内蛋白的磷酸化导致其对 AED 的反应效能减弱。同时,与钠离子通道存在相互作用的膜内结合蛋白也可能影响到 VGSC 对 AED 敏感性的变化,与 TRE 的形成有关。Nav1.6 与锚定结合序列 AnkG 存在相互作用,AnkG 的膜结合结构域可增强 Nav1.6 的持续钠电流^[52];PRRT2 是 Nav1.2 和 Nav1.6 通道的重要负调控因子,与 Nav1.2 和 Nav1.6 存在特异性的相互作用,可以调节离子通道的膜表达,显著降低 Na⁺ 电流^[53]。此外,还有研究表明癫痫持续状态会引起钙离子的快速内流,导致线粒体除极化,产生氧化自由基,导致短时间或长时间的代谢改变,影响药物靶点 VGSC 的敏感性^[54]。

3 展望

在过去30年里,超过15种第3代AED的问世为医生和患者提供了更多治疗多种癫痫的选择。尽

管70%~80%的新发癫痫患者使用当前的AED进入缓解期,但这些药物依然无法控制其他20%~30%患者的癫痫发作^[55]。此外,尚无证据表明AED可在患者首次癫痫发作前预防癫痫的发展,这些药物似乎仅是抑制癫痫发作。AED也不能逆转TRE的发展,不能治疗合并症或在整体意义上减轻疾病负担。然而经过长久的研究,目前对癫痫的发生机制和耐药原因均有了深入的理解,这为发现和开发更有效的AED提供了基础。

[参考文献]

- [1] WOLFGANG L, HEIDRUN P, SISODIYA SANJAY M, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3):606-638
- [2] MICHELE S, WOLFGANG L, COLE ANDREW J, et al. Finding a better drug for epilepsy: preclinical screening strategies and experimental trial design [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(11):1860-1867
- [3] WIRRELL E C, LAUX L, DONNER E, et al. Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 68:18-34
- [4] MEISLER M H, HILL S F, YU W. Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(3):152-166
- [5] LINDY A S, BETH S M, ELIZABETH B, 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
- [6] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy in adults [J]. *Lancet*, 2019, 393(10172):689-701

- [7] DING D, ZHOU D, SANDER J W, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4):316-326
- [8] SONG L, LIU F, LIU Y, et al. Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5(5):CD012253
- [9] 陈玲, 黄浩. 难治性癫痫相关发病机制及研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(6):670-672
- [10] DUTRA J R, CORTÉS E P, VONSATTEL J P G. Update on hippocampal sclerosis [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(10):67
- [11] MALMGREN K, THOM M. Hippocampal sclerosis—origins and imaging [J]. *Epilepsia*, 2012, 53:19-33
- [12] EMANUELE B, ROBERTO C, LORENZO K, et al. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood [J]. *Neurol Sci Off J Italian Neurol Soc Italian Soc Clin Neurophysiol*, 2020, 41(4):749-761
- [13] 王娜, 张敬军. 电压门控钠离子通道与相关癫痫研究 [J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2021, 42(10):792-796
- [14] TAN T H, PERUCCA P, O' BRIEN T J, et al. Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: an exploration through human disease [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(2):303-324
- [15] XIONG J, MAO D A, LIU L Q. Research progress on the role of ABC transporters in the drug resistance mechanism of intractable epilepsy [J]. *BioMed research international*, 2015, 2015:194541
- [16] KOŁOSOWSKA K, MACIEJAK P, SZYNDLER J, et al. The role of interleukin-1 β in the pentylenetetrazole-induced kindling of seizures, in the rat hippocampus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 731:31-37
- [17] GORMAN G S, CHINNERY P F, DIMAURO S, et al. Mitochondrial diseases [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16080
- [18] FINSTERER J, SCORZA F A. Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 136:5-11
- [19] CHAN F, LAX N Z, VOSS C M, et al. The role of astrocytes in seizure generation: insights from a novel *in vitro* seizure model based on mitochondrial dysfunction [J]. *Brain*, 2019, 142(2):391-411
- [20] 吴华敏, 续蕾. 耐药性癫痫及其分子遗传学机制研究 [J]. *癫痫杂志*, 2019, 5(6):458-462
- [21] KWAN P, BRODIE M J. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? [J]. *Seizure*, 2002, 11(2):77-84
- [22] PATRICK K, BRODIE MARTIN J. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(2):224-35
- [23] 黄贤径, 郝劲博, 狄晴, 等. 高迁移率族蛋白B1对癫痫大鼠海马P-糖蛋白表达的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(8):1029-1033
- [24] HARTZ ANIKA M S, ANTON P, SOLDNER EMMA L B, et al. P-gp protein expression and transport activity in rodent seizure models and human epilepsy [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(4):999-1011
- [25] FELDMANN M, ASSELIN M C, LIU J, et al. P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8):777-785
- [26] SILLS G J, ROGAWSKI M A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 168:107966
- [27] STEFAN R, SIEGRUN G, URBAN BERND W, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(4):469-479
- [28] LOUP F, WIESER H G, YONEKAWA Y, et al. Selective alterations in GABAA receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(14):5401-5419
- [29] JIANG L W, QIAN R B, FU X M, et al. Altered attention networks and DMN in refractory epilepsy: a resting-state functional and causal connectivity study [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88:81-86
- [30] DE LERA RUIZ M, KRAUS R L. Voltage-gated sodium channels: structure, function, pharmacology, and clinical indications [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18):7093-7118
- [31] LORINCZ A, NUSSER Z. Molecular identity of dendritic voltage-gated sodium channels [J]. *Science*, 2010, 328(5980):906-909
- [32] ROGAWSKI MICHAEL A, WOLFGANG L. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions [J]. *Nat Med*, 2004, 10(7):685-692
- [33] ALLAN B, MICHAEL B, GUIDO R, et al. Epilepsy syndromes in the first year of life and usefulness of genetic testing for precision therapy [J]. *Genes*, 2021, 12(7):1051
- [34] 童培, 刘艳. 发育性及癫痫性脑病的遗传学研究进展 [J]. *癫痫杂志*, 2022, 8(4):338-341
- [35] MISONOU H. Precise localizations of voltage-gated sodium and potassium channels in neurons [J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(3):271-282
- [36] XU J, BERRET E, KIM J H. Activity-dependent formation and location of voltage-gated sodium channel clusters at a CNS nerve terminal during postnatal development [J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(2):582-593
- [37] MENEZES L F S, SABIÁ J E F, TIBERY D V, et al. Epi-

- lepsy-related voltage-gated sodium channelopathies: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1276
- [38] GUERRINI R. Dravet syndrome: the main issues [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(Suppl)1: S1-4
- [39] ESCAYG A, MACDONALD B T, MEISLER M H, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS*2 [J]. *Nat Genet*, 2000, 24(4): 343-345
- [40] MULLEY J C, SCHEFFER I E, PETROU S, et al. SCN1A mutations and epilepsy [J]. *Human Mutation*, 2005, 25(6): 535-542
- [41] 袁启锋,余诗倩,姚宝珍. 钠离子通道相关癫痫性脑病研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(11): 875-880
- [42] FAN X, HUANG J, JIN X, et al. Cryo-EM structure of human voltage-gated sodium channel Na(v) 1.6 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(5): 2220578120
- [43] AKIN E J, SOLÉ L, JOHNSON B, et al. Single-molecule imaging of Na(v) 1.6 on the surface of hippocampal neurons reveals somatic nanoclusters [J]. *Biophys J*, 2016, 111(6): 1235-1247
- [44] RAMAN I M, SPRUNGER L K, MEISLER M H, et al. Altered subthreshold sodium currents and disrupted firing patterns in Purkinje neurons of SCN8A mutant mice [J]. *Neuron*, 1997, 19(4): 881-891
- [45] MEISLER M, GUY H, HAMMER M F, et al. SCN8A encephalopathy: research progress and prospects [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1027-1035
- [46] MEISLER MIRIAM H. SCN8A encephalopathy: mechanisms and models [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(S3): 86-91
- [47] ELENA G, CARLA M, MARINA T, et al. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Neurology*, 2018, 91(12): 1112-1124
- [48] SPAMPANATO J, KEARNEY J A, DE HAAN G, et al. A novel epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A identifies a cytoplasmic domain for beta subunit interaction [J]. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 2004, 24(44): 10022-10034
- [49] MANTEGAZZA M, CURIA G, BIAGINI G, et al. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 413-424
- [50] MASSIMO M, YU F H, POWELL A J, et al. Molecular determinants for modulation of persistent sodium current by G-protein betagamma subunits [J]. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 2005, 25(13): 3341-3349
- [51] CURIA G, ARACRI P, SANCINI G, et al. Protein-kinase C-dependent phosphorylation inhibits the effect of the antiepileptic drug topiramate on the persistent fraction of sodium currents [J]. *Neuroscience*, 2004, 127(1): 63-68
- [52] EMI S, HIROHIDE I, MASAHIRO T, et al. Ankyrin-G regulates inactivation gating of the neuronal sodium channel, Nav1.6 [J]. *J Neurophysiol*, 2006, 96(3): 1347-1357
- [53] FRUSCIONE F, VALENTE P, STERLINI B, et al. PRRT2 controls neuronal excitability by negatively modulating Na⁺ channel 1.2/1.6 activity [J]. *Brain*, 2018, 141(4): 1000-1016
- [54] HANNAH S, GIBBS JULIE E, SIMON H, et al. Depletion of reduced glutathione precedes inactivation of mitochondrial enzymes following limbic status epilepticus in the rat hippocampus [J]. *Neurochem Int*, 2006, 48(2): 75-82
- [55] AMIR M, MOHAMMAD B, SOHRAB N, et al. The current and emerging therapeutic approaches in drug-resistant epilepsy management [J]. *Acta Neurol Belg*, 2019, 119(2): 155-162

[收稿日期] 2023-02-15

(本文编辑:陈汐敏)