

• 述评 •

发育性癫痫性脑病研究进展

牛雪阳 张月华

(北京大学第一医院儿科,北京 100034)

[摘要] 发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)是一组以耐药性癫痫和神经发育迟缓为特征的异质性疾病,可阻碍患儿大脑发育,导致严重的认知、行为和运动障碍。DEE 患儿多数在婴幼儿期起病,主要由遗传因素导致,总体预后较差。本文对 DEE 的概念、相关癫痫综合征、遗传学病因以及精准治疗等方面的研究进行述评。

[关键词] 神经发育障碍;癫痫综合征;遗传学;基因;治疗学;述评

[中图分类号] R742.1;R749.93

[文献标志码] A

Research progress on developmental and epileptic encephalopathy NIU Xueyang, ZHANG Yuehua (Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[ABSTRACT] Developmental and epileptic encephalopathy (DEE) is a group of heterogeneous disorders characterized by drug-resistant seizures and neurodevelopmental delay, which can hinder brain development and lead to severe cognitive, behavioral, and motor impairments. DEE is mainly driven by genetic factors, typically with an onset in infancy or early childhood and generally with an overall poor prognosis. This article provides a review of the definition, epilepsy syndromes, genetic etiology, and precision treatment of DEE.

[KEY WORDS] Neurodevelopmental disorders; Epileptic syndromes; Genetics; Genes; Therapeutics; Editorial



张月华,教授,北京大学第一医院儿童医学中心主任医师、二级教授、博士生导师,现任北京抗癫痫协会副会长,中国抗癫痫协会常务理事兼共患病委员会副主任委员,国际抗癫痫联盟系统化医学命名工作组委员,中华医学会儿科学分会罕见病学组副组长,北京神经科学学会脑功能性疾病与认知发育专委会副主任委员。癫痫杂志、中国实用儿科杂志编委,中华儿科杂志特约编委。

主要从事儿童神经系统疾病的诊治,学术方向为遗传性癫痫、阵发性运动障碍等发作性疾病的分子遗传学研究。获国家自然科学基金、国家重点研发计划项目基金、北京市自然科学基金和北京大学“985”项目基金等资助。以第一作者或通讯作者在国内外刊物发表学术论文 200 余篇。曾获教育部科技进步奖、中华医学奖以及宋庆龄儿科医学奖。共同主编《儿童神经病学》,参与编写《临床儿科学》《神经病学》《产前遗传病诊断》等多部医学专著。

儿童癫痫发病率为 41/10 万~187/10 万,高峰起病年龄为 1 岁前^[1]。发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)相对罕见,但总体上每年每 2 000 例活产婴儿中就有 1

例^[2]。随着二代测序技术的广泛应用,越来越多的癫痫相关致病基因被发现,并且已发现的致病基因更多的是 DEE 的致病基因,超过 50% 的 DEE 患儿通过二代测序技术可发现遗传性病因^[3]。本文对 DEE 相关研究进展进行述评。

1 DEE 的概念和相关癫痫综合征分类

2010 年国际抗癫痫联盟(ILAE)提出了癫痫性脑病的概念。癫痫性脑病是指癫痫活动本身(包括频繁的、严重的癫痫发作和持续的或频发的发作间期脑部异常放电)导致的患者严重的认知和行为障碍^[4]。发育性脑病是指潜在病因导致发育迟缓或智力障碍,发育迟缓的程度可能随着年龄的增长而变得更加明显^[4]。同一个基因导致的认知障碍和癫痫是两个独立的结果,一些患者癫痫发作前即有发育迟缓,甚至在癫痫完全控制期间,认知功能仍有进行性恶化。因此,2017 年 ILAE 癫痫分类修订方案中提出“DEE”的概念,包括一组以耐药性癫痫和脑电图异常为特征的异质性疾病,其阻碍了大脑发育,并导致严重的认知、行为和(或)运动障碍^[5]。DEE 既可以表现为有潜在病因直接引起的发育性脑病,同时另一方面,癫痫活动本身还可以引起或者进一步加重神经认知功能障碍。2022 年 ILAE 将癫痫综合征与 DEE 和伴有进行性神经功能退化的癫痫综

[收稿日期] 2024-04-29; **[修订日期]** 2024-06-08

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2023YFC2706300,2023-YFC2706301)

[通讯作者] 张月华,Email:zhangyhdr@126.com

合征合并,根据患者癫痫起病年龄将 DEE 相关癫痫综合征进行分类。

1.1 新生儿和婴儿期(2 岁以下)起病的 DEE 相关癫痫综合征

① 婴儿早期 DEE (early infantile DEE, EI-DEE),包括既往命名的大田原综合征(Ohtahara 综合征)和早期肌阵挛脑病;② 婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS);③ 婴儿癫痫性痉挛综合征(infantile epileptic spasms syndrome, IESS),既往称为婴儿痉挛症,又称 West 综合征;④ Dravet 综合征(Dravet syndrome, DS)^[6]。

1.2 儿童期起病的 DEE 相关癫痫综合征

① 肌阵挛失张力癫痫(epilepsy with myoclonic atonic seizures, EMAtS);② Lennox-Gastaut 综合征(LGS);③ 癫痫性脑病/DEE 伴睡眠期棘慢波激活(EE/DEE with spike-and-wave activation in sleep, DEE-SWAS);④ 热性感染相关性癫痫综合征(febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES);⑤ 偏侧惊厥-偏瘫-癫痫综合征(hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, HHES)^[7]。

1.3 起病年龄可变的 DEE 相关癫痫综合征

进行性肌阵挛癫痫(progressive myoclonus epilepsy, PME),其病因包括一组神经遗传病,还有通过基因检测逐渐被发现的基因突变引起的各种癫痫综合征。

2 DEE 遗传学病因

随着二代测序技术的临床应用,越来越多的癫痫相关致病基因被发现。SHEIDLEY 等^[8]对癫痫患者的诊断结果(经常用的基因检测方法诊断)进行了荟萃分析,结果显示比较基因组杂交/染色体微阵列(CGH/CMA)诊断率为 9%,多基因包(MGP)诊断率为 19%,全外显子组测序(WES)诊断率为 24%,全基因组测序(WGS)诊断率为 48%,并且表型为 DEE 的诊断率明显提高。近年来,对于 DEE 的遗传机制研究逐渐深入,越来越多新的遗传因素被发现,包括嵌合现象、毒外显子、寡基因及多基因风险评分(PRS)。

2.1 单基因遗传模式

2.1.1 孟德尔遗传 DEE 通常被认为是单基因疾病,多数为符合常染色体显性遗传的新发变异,少数为常染色体隐性遗传变异以及 X 连锁遗传变异^[9]。2013 年 EPI4K 协作组通过对 264 个表型为婴儿痉

挛症和 LGS 的家系进行外显子组测序,发现癫痫性脑病相关致病基因包括 *GABRB3*、*ALG13*、*CACNA1A*、*CHD2*、*FLNA*、*GABRA1*、*GRIN1*、*GRIN2B*、*HNRNPU*、*IQSEC2*、*MTOR* 和 *NEDD4L*,揭示了显性新生变异是癫痫性脑病的主要病因^[10]。基因检测技术及临床表型不同可导致相应的致病基因检出率有所差异。一项小型队列研究表明,13%的 DEE 可归因于非近亲群体中的常染色体隐性遗传变异,这些变异大多数遵循复合杂合遗传模式^[11]。近些年来,越来越多的常染色体隐性遗传的基因被认定为 DEE 的致病基因,例如 *WFOX*、*UBA5*、*UGDH*、*GAD1* 以及 *DMXL2* 等基因^[12-16]。*CDKL5*、*ARX* 以及 *PCDH19* 是目前临床最常见的 X 连锁遗传的 DEE 致病基因^[17]。截止至 2024 年 3 月,人类在线孟德尔遗传数据库(OMIM)中已经收录了 112 种 DEE 相关的致病基因,命名为 DEE1 型~DEE112 型。详见表 1。

2.1.2 嵌合现象 嵌合现象分为生殖细胞嵌合、体细胞嵌合和同时发生在生殖细胞和体细胞的嵌合。XU 等^[18]采用微滴数字 PCR(ddPCR)以及 PASM (PGM amplicon sequencing of mosaicism)方法对 174 例 *SCN1A* 变异的 Dravet 综合征患儿家系进行外周血嵌合突变检测,发现有 20 例患儿的父母一方为嵌合突变,*SCN1A* 基因外周血嵌合突变比率为 11.5%(20/174),突变等位基因比例(MAF)值为 1.1%~32.6%。YANG 等^[19]采用 ddPCR 方法对 56 例 Dravet 综合征患儿父亲的精子进行 *SCN1A* 基因嵌合突变检测,发现 17.9%(10/56)为嵌合突变,MAF 值为 0.03%~39.04%,明显高于外周血 MAF 值。LIU 等^[20]对 42 例 *PCDH19* 变异家系进行嵌合体检测,发现 *PCDH19* 嵌合突变发生率为 11.9%(5/42)。MYERS 等^[21]研究发现,DEE 患儿相关致病基因 *SCN1A*、*SCN8A*、*GNB1*、*SLC6A1*、*DNM1*、*KCNT1*、*CACNA1A* 和 *KCNQ2* 在患儿父母可存在嵌合现象,癫痫性脑病患者自身也可由 *STXBPI*、*PCDH19* 和 *GNAO1* 嵌合突变导致临床表型。CHEN 等^[22]对 264 例致病基因明确的癫痫患儿核心家系采用基于扩增子的深度测序进行嵌合变异检测,发现 20 例先证者及 11 例父母一方为癫痫致病基因嵌合体,总体嵌合变异发生率 11.7%,涉及到致病基因总共 17 种,包括 *SCN1A*、*SCN2A*、*SCN8A*、*STXBPI*、*PCDH19*、*GABRB3*、*CDKL5*、*FGF13*、*KCNQ2*、*CACNA1A*、*COL4A1*、*KCNB1*、*CSNK2B*、*KCNT1*、*KCNA2*、*SLC1A2* 及 *WDR45*。

表 1 已被 OMIM 收录的 112 种 DEE 致病基因

编号	基因	编号	基因	编号	基因	编号	基因	编号	基因	编号	基因	编号	基因
DEE1	ARX	DEE18	SZT2	DEE35	ITPA	DEE52	SCN1B	DEE69	CACNA1E	DEE86	DALRD3	DEE103	KCNC2
DEE2	CDKL5	DEE19	GABRA1	DEE36	ALG13	DEE53	SYNJ1	DEE70	PHACTR1	DEE87	CDK19	DEE104	ATP6V0A1
DEE3	SLC25A22	DEE20	PIGA	DEE37	FRRS1L	DEE54	HNRNPNU	DEE71	GLS	DEE88	MDH1	DEE105	HID1
DEE4	STXBP1	DEE21	NECAP1	DEE38	ARV1	DEE55	PIGP	DEE72	NEUROD2	DEE89	GAD1	DEE106	UFSP2
DEE5	SPTAN1	DEE22	SLC35A2	DEE39	SLC25A12	DEE56	YWHAG	DEE73	RNF13	DEE90	FGF13	DEE107	NAPB
DEE6	SCN1A	DEE23	DOCK7	DEE40	GUF1	DEE57	KCNT2	DEE74	GABRG2	DEE91	PPP3CA	DEE108	MAST3
DEE7	KCNQ2	DEE24	HCN1	DEE41	SLC1A2	DEE58	NTRK2	DEE75	PARS2	DEE92	GABRB2	DEE109	FZRI
DEE8	ARHGGEF9	DEE25	SLC13A5	DEE42	CACNA1A	DEE59	GABBR2	DEE76	ACTL6B	DEE93	ATP6V1A	DEE110	CACNA2D1
DEE9	PCDH19	DEE26	KCNB1	DEE43	GABRB3	DEE60	CNP ϵ Y3	DEE77	PIGQ	DEE94	CHD2	DEE111	DEPDC5
DEE10	PNKP	DEE27	GRIN2B	DEE44	UBA5	DEE61	ADAM22	DEE78	GABRA2	DEE95	PIGS	DEE112	KCNH5
DEE11	SCN2A	DEE28	WWOX	DEE45	GABRB1	DEE62	SCN3A	DEE79	GABRA5	DEE96	NSF		
DEE12	PLCB1	DEE29	AARS1	DEE46	GRIN2D	DEE63	CPLX1	DEE80	PIGB	DEE97	CELF2		
DEE13	SCN8A	DEE30	SIK1	DEE47	FGF12	DEE64	RHOBTB2	DEE81	DMXL2	DEE98	ATP1A2		
DEE14	KCNT1	DEE31	DNM1	DEE48	AP3B2	DEE65	CYFIP2	DEE82	GOT2	DEE99	ATP1A3		
DEE15	ST3GAL3	DEE32	KCNA2	DEE49	DENND5A	DEE66	PACS2	DEE83	UGP2	DEE100	FBXO28		
DEE16	TBC1D24	DEE33	EEF1A2	DEE50	CAD	DEE67	CUX2	DEE84	UGDH	DEE101	GRIN1		
DEE17	GNAOI	DEE34	SLC12A5	DEE51	MDH2	DEE68	TRAK1	DEE85	SMCIA	DEE102	SLC38A3		

2.1.3 毒外显子 毒外显子或称无义介导 mRNA 降解外显子,是指一小段外显子区域,当被剪接进入 RNA 转录本时,会生成未成熟的截短蛋白^[23]。在 CARVILL 等^[23]的研究中,通过对 640 例 DEE 患者的 SCN1A 基因上未被 WES 检测覆盖的保守区域或者功能研究具有增强子或启动子的 11 个非编码区域,用 Sanger 测序进行有针对性的重测序,发现 4 例深度内含子变异,同时在 1 例患者全基因组测序数据中挖掘到了筛选区域的深度内含子变异。5 例深度内含子变异位于 20 号内含子的一段保守性极高的序列区域。对大鼠 SCN1A 基因表达的分析确定了一个长度为 64 bp 的高度保守的 DNA,并导致 SCN1A 基因翻译的提前终止,“有毒外显子”在该研究中被称为 20 N(N=nonsense)。该研究鉴定的 5 处内含子变异所在的高度保守区域含 20 N,因此假设这 5 处变异可能形成 20 N 外显子,导致无义介导的 mRNA 降解。

2.2 拷贝数变异(CNVs)

DEE 可以由新发的 CNVs 导致。BOUTRY-KRYZA 等^[24]研究表明 6.7% 的婴儿痉挛症患者携带致病性 CNVs,包括 2q24.3、5q14.3、9q34 微缺失和 2q24.3、Xq28 微重复。EPI4K 协作组通过 WES 数据分析发现,3% 的婴儿痉挛症或者 Lennox-Gastaut 综合征表型患者发现 CNVs^[25]。EPIK25 协作组对 10 712 例欧洲癫痫患者的多中心大样本研究表明,遗传性全面性癫痫患者 CNVs 风险最高,其变异热点区域为 15q13.31 和 6p13.11 缺失,其次是 DEE,但 DEE 相关 CNVs 无热点区域,多为罕见 CNVs,部分患者有 15q11.2-q13.1 重复^[26]。

2.3 寡基因模式

寡基因模式定义为需要多个等位基因来影响遗传风险的遗传模式。这些模式包括修饰基因或上位性基因,其中相关的两个变异都不会单独导致遗传风险,相反,这两种变异同时存在是改变遗传风险所必需的^[17]。SCN8A 基因修饰效应已经在化学诱导的 SCN1A 杂合敲除小鼠癫痫模型中得到证实,SCN1A 和 SCN8A 双杂合变异小鼠比 SCN1A 单基因杂合变异的小鼠更易发生氟甲基诱导的癫痫发作,同时 SCN8A 等位基因能够挽救 SCN1A 基因杂合变异的小鼠过早死亡^[27]。这些结果表明,遗传相互作用可以改变癫痫发作的严重程度,并支持修饰基因可部分解释疾病的临床变异性。TAKATA 等^[28]通过对 743 例 DEE 患者和 2 366 例对照组进行外显子测序,并分析常见变异和罕见变异,重点分析了极罕见变异(URVs),结果显示,与对照组相比,DEE 患者中致病性 URVs(dURVs)的数量更多,同时,在 116 例已经明确 DEE 致病基因的患儿中发现了 dURVs 的富集。这些发现表明,这些患者实际上至少有一个寡基因结构的 DEE,而不是简单的孟德尔遗传。同样,如果没有主效基因,这些额外的 dURVs 可能不会导致疾病的发生。这些额外的变异可能被认为是修饰基因,可能影响患者的表型谱、治疗反应和预后。

2.4 PRS

PRS 即风险等位基因的风险加权累计值,通常通过大样本的全基因组关联分析(GWAS)研究获取大量等位基因及其加权效应。PRS 的潜在用途包括预测个体患者的疾病风险、估计遗传效应以便确

定疾病的遗传复杂性以及利用孟德尔随机化进行因果调查^[29]。癫痫 PRS 研究尚处于起步阶段。IL-AE 报告了一项涉及 15 212 例癫痫患者和 29 677 例对照组的全基因组分析,发现了 16 个显著变异位点,其中 11 个位点是新发变异^[30]。使用不同的优先级标准,在这些位点上确定了 21 个最有可能的癫痫基因,多数为遗传性全面性癫痫。这些基因具有多种生物学功能,包括编码离子通道亚基、转录因子和维生素 B6 代谢酶。

3 DEE 的精准治疗

DEE 总体预后较差,死亡率相对较高。及时识别和治疗可改善患者的神经认知功能。近年来研究主要集中在了解 DEE 潜在的病理生理机制方面,旨在为开发精准治疗方法,预防或改善患者神经认知倒退。精准治疗包括精准药物治疗和基因治疗。

3.1 SCN1A 相关癫痫精准药物治疗

司替戊醇(Stiripentol)是一种可以调节 γ -氨基丁酸-A(GABA-A)受体功能的抗癫痫药物^[31]。多数研究将其与丙戊酸和氯巴占联合使用。ROSATI 等^[32]回顾性分析了司替戊醇辅助治疗不同类型顽固性癫痫患者 132 例,其中 Dravet 综合征 30 例,29 例(22%)接受了两种以上的抗癫痫药物治疗,50% 患者癫痫发作频率减少 $>50%$,9.8% 无癫痫发作,司替戊醇有效率在遗传病因组较高(57%),特别是在 Dravet 综合征组(18/30,60%)。芬氟拉明(Fenfluramine)是一种增加细胞外血清素的药物。研究表明低剂量芬氟拉明治疗对 Dravet 综合征有长期疗效^[33]。大麻二酚(Cannabidiol)是一种备受推崇和争议的癫痫治疗药物,其作用机制尚不明确。在一项随机、双盲、安慰剂对照试验中,发现大麻二酚对癫痫发作有 43% 的应答率(定义为减少 50% 癫痫发作),而安慰剂的应答率为 27%^[34]。

目前有几种用于治疗 Dravet 综合征的药物正在研发中,包括 Soticlestat、维拉帕米、克立咪唑和氯卡色林等^[35]。Soticlestat(TAK-935)介导胆固醇 24-羟化酶(CH24H)的抑制,CH24H 是 N-甲基-D-天冬氨酸受体的正变构调节剂,可导致神经元过度兴奋,大脑中 CH24H 水平降低可能导致神经元过度兴奋性降低和癫痫易感性降低。II 期临床试验结果示 Dravet 综合征患儿 12 周 Soticlestat 维持治疗后,经安慰剂校正的癫痫发作频率减少 50%^[36]。

3.2 SCN2A 相关癫痫精准药物治疗

SCN2A 变异功能与起病年龄相关,3 月龄以内

起病的 SCN2A 变异相关 DEE 患者表型比较严重,包括 Ohtahara 综合征和 EIMFS,其通常为 SCN2A 基因功能获得(GOF)变异^[37]。既往报道钠通道阻断剂包括苯妥英钠、奥卡西平和拉莫三嗪等对此类患者有较好的治疗效果。3 月龄以后起病的 DEE 多为 SCN2A 基因功能缺失(LOF)变异,钠通道阻断剂往往会加重癫痫发作^[38]。

3.3 SCN8A 相关癫痫精准药物治疗

SCN8A 变异相关表型谱较广,包括表型较严重的 DEE、癫痫伴轻至中度发育落后、良性婴儿癫痫伴或不伴阵发性运动障碍以及仅有认知行为障碍或运动障碍。SCN8A 基因 GOF 变异与重度癫痫性脑病相关,而 LOF 突变则会导致伴或者不伴发癫痫的智力障碍。钠通道阻断剂在不同程度上对治疗 GOF 突变的癫痫有效。目前,针对 GOF 变异体的反义寡核苷酸疗法正在临床试验中^[39]。功能研究表明,SCN8A 变异导致部分或完全的持续钠电流升高,并最终导致离子通道的过度活跃,因此专门针对持续电流升高可能是一种有用的治疗策略^[40]。

3.4 KCNQ2 相关癫痫精准药物治疗

KCNQ2 变异相关 DEE 与功能缺失突变相关,可能有显性负效应。钠通道阻滞剂是控制癫痫发作最有效的药物,应作为一线治疗^[41]。依佐加滨治疗 KCNQ2 变异相关 DEE 患者,可有效减轻癫痫发作,发育落后情况有所改善,副作用较小^[42]。

3.5 KCNT1 相关癫痫精准药物治疗

KCNT1 变异通常是 GOF 变异。该基因变异往往导致婴儿期起病的 DEE,多数表型为 EIMFS,绝大多数为药物难治性癫痫,目前传统的抗癫痫药物尚无明显的治疗效果^[43]。奎尼丁是一种抗心律失常药物,也是 KCNT1 基因的拮抗剂。FITZGERALD 等^[44]研究发现 20% 的 KCNT1 变异患者经过奎尼丁治疗后癫痫发作减少超过 50%。

3.6 SYNGAP1 相关癫痫精准药物治疗

SYNGAP1 编码突触 Ras 鸟苷三磷酸酶(Ras-GTPase)激活蛋白 1,是一种参与 N-甲基-D-天冬氨酸和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体介导的兴奋抑制的酶^[45]。吡仑帕奈是一种通过抑制 AMPA 受体介导的兴奋作用的抗癫痫药物。SYNGAP1 变异导致 AMPA 受体介导的兴奋性增强,吡仑帕奈可考虑作为 SYNGAP1 相关 DEE 的治疗选择。一项真实世界研究表明,吡仑帕奈对局灶性发作、全面性强直阵挛发作、肌阵挛发作和失神发作均有缓解作用,对 Lennox-Gastaut 综合征变

异型(LGS)治疗的有效率为 66.7%^[46]。

3.7 DEE 相关基因治疗

DEE 相关基因治疗的方法包括反义寡核苷酸 (ASO) 导入、CRISPR/Cas9 和腺病毒载体 (AAV) 递送等^[47]。通过 AAV 将 CRISPR 构建体递送到 Dravet 综合征小鼠体内,可降低其热敏感癫痫发作易感性。ASO 治疗可改善 EIMFS 患儿 *KCNT1* 变异相关癫痫症状^[48]。这些基因治疗都面临着给药方式和给药时间窗选择的问题。

综上所述,随着测序技术和计算机网络的快速发展,越来越多的 DEE 相关遗传机制被逐步揭示。新基因、非编码区变异及嵌合现象可补充解释部分遗传机制。同时随着大型国际合作的开展及对数据资源的整合分析,新的遗传因素将会陆续被发现,包括表观遗传学、寡基因以及 PRS 等。明确 DEE 相关致病基因变异是个性化治疗的先决条件,并有助于指导临床、判断预后及进行遗传咨询。

作者声明:所有作者均参与了研究设计、论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] MORRISON-LEVY N, BORLOT F, JAIN P, et al. Early-onset developmental and epileptic encephalopathies of infancy: An overview of the genetic basis and clinical features[J]. *Pediatr Neurol*, 2021,116:85-94.
- [2] HOWELL K B, EGGERS S, DALZIEL K, et al. A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy[J]. *Epilepsia*, 2018,59(6):1177-1187.
- [3] PALMER E E, SCHOFIELD D, SHRESTHA R, et al. Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2018,6(2):186-199.
- [4] SPECCHIO N, CURATOLO P. Developmental and epileptic encephalopathies: What we do and do not know[J]. *Brain*, 2021,144(1):32-43.
- [5] 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.
- [6] ZUBERI S M, 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.
- [7] SPECCHIO N, WIRRELL E C, SCHEFFER I E, 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.
- [8] SHEIDLEY B R, MALINOWSKI J, BERGNER A L, et al. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review[J]. *Epilepsia*, 2022,63(2):375-387.
- [9] BURGESS R, WANG S Y, MCTAGUE A, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures [J]. *Ann Neurol*, 2019,86(6):821-831.
- [10] CONSORTIUM E, PROJECT E P, ALLEN A S, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies [J]. *Nature*, 2013,501(7466):217-221.
- [11] PAPUC S M, ABELA L, STEINDL K, et al. The role of recessive inheritance in early-onset epileptic encephalopathies: A combined whole-exome sequencing and copy number study[J]. *Eur J Hum Genet*, 2019,27(3):408-421.
- [12] BANNE E, ABUDIAB B, ABU-SWAI S, et al. Neurological disorders associated with WWOX germline mutations—A comprehensive overview[J]. *Cells*, 2021,10(4):824.
- [13] MIGNON-RAVIX C, MILH M, KAISER C S, et al. Abnormal function of the UBA5 protein in a case of early developmental and epileptic encephalopathy with suppression-burst [J]. *Hum Mutat*, 2018,39(7):934-938.
- [14] HENGEL H, BOSSO-LEFÈVRE C, GRADY G, et al. Loss-of-function mutations in UDP-Glucose 6-Dehydrogenase cause recessive developmental epileptic encephalopathy [J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):595.
- [15] CHATRON N, BECKER F, MORSY H, et al. Bi-allelic GAD1 variants cause a neonatal onset syndromic developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Brain*, 2020,143(5):1447-1461.
- [16] ESPOSITO A, FALACE A, WAGNER M, et al. Biallelic DMXL2 mutations impair autophagy and cause Ohtahara syndrome with progressive course [J]. *Brain*, 2019,142(12):3876-3891.
- [17] PERUCCA P, BAHLO M, BERKOVIC S F. The genetics of epilepsy[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2020,21:205-230.
- [18] XU X J, YANG X X, WU Q X, et al. Amplicon resequencing identified parental mosaicism for approximately 10% of “de novo” SCN1A mutations in children with dravet syndrome[J]. *Hum Mutat*, 2015,36(9):861-872.
- [19] YANG X X, LIU A J, XU X J, et al. Genomic mosaicism in paternal sperm and multiple parental tissues in a Dravet syndrome cohort[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):15677.
- [20] LIU A, XU X, YANG X, et al. The clinical spectrum of female epilepsy patients with PCDH19 mutations in a Chinese population[J]. *Clin Genet*, 2017,91(1):54-62.
- [21] MYERS C T, HOLLINGSWORTH G, MUIR A M, et al. Parental mosaicism in “de novo” epileptic encephalopathies[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(17):1646-1648.
- [22] CHEN J Y, CHEN Y, YANG Y, et al. Detecting genomic

- mosaicism in “de novo” genetic epilepsy by amplicon-based deep sequencing[J]. *J Hum Genet*, 2023,68(2):73-80.
- [23] 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.
- [24] BOUTRY-KRYZA N, LABALME A, VILLE D, et al. Molecular characterization of a cohort of 73 patients with infantile spasms syndrome[J]. *Eur J Med Genet*, 2015,58(2):51-58.
- [25] CONSORTIUM E P P E. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2015,78(2):323-328.
- [26] NIESTROJ L M, PEREZ-PALMA E, HOWRIGAN D P, et al. Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects [J]. *Brain*, 2020,143(7):2106-2118.
- [27] MARTIN M S, TANG B, PAPALE L A, et al. The voltage-gated sodium channel Scn8a is a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy of infancy [J]. *Hum Mol Genet*, 2007,16(23):2892-2899.
- [28] TAKATA A, NAKASHIMA M, SAITSU H, et al. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):2506.
- [29] HEYNE H O. Polygenic risk scores in epilepsy [J]. *Med Genet*, 2022,34(3):225-230.
- [30] INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY CONSORTIUM ON COMPLEX EPILEPSIES. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies [J]. *Nat Commun*, 2018,9(1):5269.
- [31] YAMADA M, SUZUKI K, MATSUI D, et al. Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with Dravet syndrome; Interim report of a post-marketing surveillance study in Japan [J]. *Epilepsy Res*, 2021,170:106535.
- [32] ROSATI A, BONCRISTIANO A, DOCCINI V, et al. Long-term efficacy of add-on stiripentol treatment in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsies: A single center prospective observational study [J]. *Epilepsia*, 2019,60(11):2255-2262.
- [33] SCHOONJANS A S, LAGAE L, CEULEMANS B. Low-dose fenfluramine in the treatment of neurologic disorders: Experience in Dravet syndrome [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015,8(6):328-338.
- [34] DEVINSKY O, CROSS J H, LAUX L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2017,376(21):2011-2020.
- [35] SILLS G J. Pharmacological diversity amongst approved and emerging antiseizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023,16:17562864231191000.
- [36] HAHN C D, JIANG Y W, VILLANUEVA V, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of soticlestat as adjunctive therapy in pediatric patients with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome (ELEKTRA) [J]. *Epilepsia*, 2022,63(10):2671-2683.
- [37] BERECKI G, HOWELL K B, DEERASOORIYA Y H, et al. Dynamic action potential clamp predicts functional separation in mild familial and severe *de novo* forms of SCN2A epilepsy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018,115(24):E5516-E5525.
- [38] 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.
- [39] TALWAR D, HAMMER M F. SCN8A epilepsy, developmental encephalopathy, and related disorders [J]. *Pediatr Neurol*, 2021,122:76-83.
- [40] LIU Y Y, SCHUBERT J, SONNENBERG L, et al. Neuronal mechanisms of mutations in SCN8A causing epilepsy or intellectual disability [J]. *Brain*, 2019,142(2):376-390.
- [41] FALSAPERLA R, CRISCIONE R, CIMINO C, et al. KCNQ2-related epilepsy: Genotype-phenotype relationship with tailored antiseizure medication (ASM)-a systematic review [J]. *Neuropediatrics*, 2023,54(5):297-307.
- [42] KNIGHT D, MAHIDA S, KELLY M, et al. Ezogabine impacts seizures and development in patients with KCNQ2 developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Epilepsia*, 2023,64(7):e143-e147.
- [43] BORLOT F, ABUSHAMA A, MORRISON-LEVY N, et al. KCNT1-related epilepsy: An international multicenter cohort of 27 pediatric cases [J]. *Epilepsia*, 2020,61(4):679-692.
- [44] FITZGERALD M P, FIANNACCA M, SMITH D M, et al. Treatment responsiveness in KCNT1-related epilepsy [J]. *Neurotherapeutics*, 2019,16(3):848-857.
- [45] VLASKAMP D R M, SHAW B J, BURGESS R, et al. SYN-GAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Neurology*, 2019,92(2):e96-e107.
- [46] ZENG Q, XIA X Q, JIANG L, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampamil treatment in pediatric patients with epilepsy aged 4 – 12 years: A real-world study [J]. *J Neurol*, 2024. Doi:10.1007/s00415-024-12416-y.
- [47] STREET J S, QIU Y C, LIGNANI G. Are genetic therapies for epilepsy ready for the clinic? [J]. *Epilepsy Curr*, 2023,23(4):245-250.
- [48] BURBANO L E, LI M, JANCOVSKI N, et al. Antisense oligonucleotide therapy for KCNT1 encephalopathy [J]. *JCI Insight*, 2022,7(23):e146090.