

KCNMA1 基因变异相关儿童神经系统疾病表型谱研究

刘昌昊 杨小玲 程苗苗 王婷 谭全桢 杨莹 刘文玮 张月华

(北京大学第一医院儿童医学中心,北京 102699)

[摘要] 目的 总结 *KCNMA1* 基因变异患儿的临床表型和基因变异特点。方法 回顾性分析 2013 年 3 月—2023 年 5 月在北京大学第一医院儿童医学中心就诊的 10 例 *KCNMA1* 基因杂合变异患儿的临床资料,总结并分析其临床表现及颅脑影像学、脑电图特点。结果 10 例 *KCNMA1* 变异患儿中,男 8 例,女 2 例。共发现 9 个不同的 *KCNMA1* 变异位点,其中错义变异 5 个,移码变异 3 个,剪切位点变异 1 个。7 个变异位点为新发变异,2 个变异位点为遗传性变异。10 例 *KCNMA1* 变异患儿中,6 例仅表现为癫痫发作,3 例表现为癫痫发作合并阵发性运动障碍,1 例仅表现为阵发性运动障碍。9 例有癫痫发作的患儿起病年龄为 3 日龄~1 岁 8 月龄(中位起病年龄为 8 月龄),癫痫发作类型包括局灶性发作 6 例,癫痫性痉挛 4 例,肌阵挛发作 2 例,不典型失神发作 2 例,全面强直阵挛发作 2 例,肌阵挛失张力发作 1 例,失张力发作 1 例,5 例患儿有多种发作类型。符合癫痫综合征诊断的患儿中诊断为婴儿癫痫性痉挛综合征 1 例,肌阵挛失张力癫痫 1 例。4 例运动障碍患儿起病年龄为 15 日龄~1 岁 6 月龄,运动障碍主要表现为阵发性非运动诱发的肌张力障碍,其中 1 例阵发性运动障碍合并眼球运动异常。10 例 *KCNMA1* 变异患儿中,4 例有颅脑 MRI 异常,其中脑室增宽 3 例,蛛网膜下腔增宽 2 例,胼胝体发育不良 2 例,脑白质髓鞘化落后 1 例。脑电图背景活动减慢 5 例;10 例发作间期均监测到癫痫样放电,表现为局灶性放电、多灶性放电或广泛性放电,其中 4 例可见高峰失律,1 例存在睡眠中癫痫性电持续状态;4 例监测到癫痫发作,其中癫痫性痉挛 3 例,不典型失神发作 1 例。10 例患儿均有发育落后。结论 *KCNMA1* 基因变异相关神经系统表型主要包括癫痫、阵发性非运动诱发的运动障碍和发育落后。癫痫多在 2 岁以内起病,具有多种发作类型,以局灶性发作常见。阵发性运动障碍主要表现为阵发性肌张力障碍。

[关键词] *KCNMA1*; 大电导钙激活钾通道 α 亚基; 突变; 癫痫; 运动障碍; 发育障碍; 遗传关联研究

[中图分类号] R742.1; R394

[文献标志码] A

Phenotypic spectrum of nervous system diseases in children associated with *KCNMA1* gene mutations

LIU Changhao, YANG Xiaoling, CHENG Miaomiao, WANG Ting, TAN Quanzhen, YANG Ying, LIU Wenwei, ZHANG Yuehua (Pediatric Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102699, China)

[ABSTRACT] **Objective** To summarize the clinical phenotypes and genetic mutations of children with *KCNMA1* gene mutations. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of ten children with heterozygous *KCNMA1* gene mutations who attended Pediatric Medical Center of Peking University First Hospital from March 2013 to May 2023, and their clinical manifestations, cranial radiological features, and electroencephalogram (EEG) features were summarized. **Results** Among the ten children with *KCNMA1* mutations, there were eight boys and two girls. Nine different *KCNMA1* gene mutations were identified, including five missense mutations, three frame-shifting mutations, and one splice site mutation, among which there were seven *de novo* mutations and two inheritable mutations. Among the ten children with *KCNMA1* mutation, six presented with seizures alone, three presented with seizures and paroxysmal movement disorders, and one presented with paroxysmal movement disorders alone. For the nine children with seizures, the age of onset ranged from 3 days to 1 year and 8 months, with a median age of onset of 8 months, and the types of seizures included focal seizures (six children), epileptic spasm (four children), myoclonic seizures (two children), atypical absence seizures (two children), generalized tonic-clonic seizures (two children), myoclonic-atonic seizures (one child), and atonic seizures (one child), with multiple types of seizures in five children. For the children who met the diagnostic criteria for epilepsy syndrome, one child was diagnosed with infantile epileptic spasms, and one was diagnosed with myoclonic-atonic epilepsy. For the four children with movement disorders, the age of onset ranged from 15 days to 1 year and 6 months, and movement disorders mainly manifested as paroxysmal non-kinesigenic dystonia, with paroxysmal movement disorders comorbid with abnormal eye movement in one child. Among the ten children with *KCNMA1* mutation, there were four children with abnormal cranial MRI findings, including ventriculomegaly (three children), subarachnoid space widening (two children), dysgenesis of corpus callosum (two children), and delayed white matter myelination (one child). EEG showed slow background activity in five children, and epileptiform discharges were observed in all ten children during the interictal period, manifesting as focal discharges, multifocal discharges, or generalized discharges, with hyp-

[收稿日期] 2024-05-05; **[修订日期]** 2024-08-07

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2023YFC2706301)

[通讯作者] 张月华, Email: zhangyhdr@126.com

sarrhythmia in four children and electrical status epilepticus during sleep in one child. Seizure were observed in four children, among whom three had epileptic spasms and one had atypical absence seizures. All 10 children had developmental delay.

Conclusion The phenotypic spectrum of nervous system diseases in children with *KCNMA1* gene mutations mainly include epilepsy, paroxysmal non-kinesigenic dystonia, and developmental delay. Epilepsy usually occurs before the age of 2 years and has multiple seizure types, with focal seizures as the most common type. Paroxysmal movement disorders mainly manifest as paroxysmal dystonia.

[KEY WORDS] *KCNMA1*; Large-conductance calcium-activated potassium channel alpha subunits; Mutation; Epilepsy; Motor disorders; Developmental disabilities; Genetic association studies

2005 年 DU 等^[1]首次报道了一个 *KCNMA1* 基因变异导致全面性癫痫发作伴阵发性运动障碍的家系,该家系包含了 16 例受累成员(其中男 10 例,女 6 例)。随着二代测序技术在临床上的广泛应用,越来越多的 *KCNMA1* 变异相关癫痫伴阵发性运动障碍的病例被报道。*KCNMA1* 定位于人类染色体 10q22,包含 46 个外显子,编码大电导钙敏感钾离子通道(BK 通道) α 亚基。BK 通道以其“大量钾离子”电导(>100 pS)命名^[1],是电压门控钾离子通道家族的成员。在中枢神经系统中,BK 通道在皮质、基底神经节、海马体、丘脑和小脑中高表达^[1],介导可兴奋细胞及不可兴奋细胞的钾离子外排^[2],通过介导复极化和后超极化相位来塑造动作电位波形,在增加细胞内 Ca^{2+} 水平、影响细胞膜去极化、影响神经元兴奋性及突触前末端神经递质释放中起重要作用^[2]。患有 *KCNMA1* 变异相关的离子通道疾病的患者临床表现尚未全面定义,但主要特征为癫痫发作和运动障碍,符合常染色体显性遗传模式,可为新发变异导致^[2]。本研究收集北京大学第一医院儿童医学中心 2013 年 3 月—2023 年 5 月 *KCNMA1* 变异相关患儿资料,对其临床表型特点进行总结。

1 资料与方法

本研究收集 2013 年 3 月—2023 年 5 月在北京大学第一医院儿童医学中心就诊的 *KCNMA1* 变异相关癫痫和(或)运动障碍患儿的临床资料,包括患儿姓名、性别、出生日期、起病年龄、发作类型、围生期情况、个人史、家族史、辅助检查结果(包括脑电图、颅脑 MRI 检查和基因检测结果)及治疗情况。对每例患者进行门诊复诊或电话随访。

采用靶向捕获二代测序(NGS)癫痫基因检测包或家系全外显子组测序(WES)的方法,对发现携带 *KCNMA1* 变异的患儿进一步采用 Sanger 测序,验证相关变异位点并明确变异来源,并在患儿家系中进行共分离分析。采用 Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>)、SIFT (<http://sift.jcvi.org/>)、Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)以及 Human Splicing Finder(<http://www.umd.be/HSF3/HSF.shtml>)进行蛋白质结构破坏和疾病诱发可能性的分析。根据美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)指南评估变异的致病性。

2 结果

2 结果

2.1 基本情况

本研究共收集到 10 例 *KCNMA1* 变异相关癫痫和(或)运动障碍患儿,其中男 8 例,女 2 例。6 例仅表现为癫痫发作,3 例表现为癫痫合并阵发性运动障碍,1 例仅表现为阵发性运动障碍(见表 1)。3 例患儿有癫痫家族史,例 2 舅舅学龄前期曾有癫痫发作,未用药自行缓解,智力运动发育正常,目前 32 岁无发作;例 9 母亲幼时曾有癫痫发作,具体不详。

2.2 *KCNMA1* 变异检测结果

10 例 *KCNMA1* 变异患儿中,共发现 9 个不同的变异位点,其中包括错义变异 5 个,移码变异 3 个,剪切位点变异 1 个。7 个变异位点(c.34A>G/p.Ser12Gly,c.153_155delGAA/p.Lys52del,c.548_551del/p.Gly183fs,c.1054A>T/p.Thr352Ser,c.2714C>T/p.Thr905Met,c.2984A>G/p.Asn995Ser,c.2485G>A/p.Ala1253Cys)为新发变异,2 个变异位点(c.2433+1G>T,c.501delG/p.Arg167fs)为遗传性变异。1 个变异位点(c.2984A>G/p.Asn995-Ser)见于 2 例患儿,且已有文献报道,其余 8 个变异位点尚未见报道。

2.3 临床表现

①癫痫发作表现:9 例有癫痫发作的患儿,3 例表现为癫痫合并阵发性运动障碍,6 例仅表现为癫痫发作。癫痫发作起病年龄为生后 3 日龄~1 岁 8 月龄,中位起病年龄为 8 月龄。癫痫发作类型包括局灶性发作 6 例,癫痫性痉挛 4 例,全面强直阵挛发作(GTCS)2 例,肌阵挛发作 2 例,不典型失神发作 2 例,肌阵挛失张力发作 1 例,失张力发作 1 例,强

直发作 1 例,5 例患儿病程中有多种发作类型,1 例患儿病程中曾出现 GTCS 持续状态(例 2),发作持续时间 30 min。②运动障碍表现:4 例患儿有阵发性非运动诱发性运动障碍,其中 3 例合并癫痫发作,1 例仅表现为阵发性运动障碍,运动障碍起病年龄为生后 15 日龄~1 岁 6 月龄(中位起病年龄 8 月

龄),主要表现为阵发性肌张力障碍导致的姿势异常,其中 1 例阵发性运动障碍患儿合并阵发性眼球运动异常,眼球运动异常表现为发作性斜视或眼球震颤。③智力运动发育落后:10 例患儿均有全面发育落后,其中 9 例起病前发育落后于同龄儿,1 例在起病后出现发育落后。详见表 1。

表 1 10 例 *KCNMA1* 基因突变相关患儿神经系统表型和基因型特点

例序/性别	起病年龄/末次随访年龄	癫痫发作类型	运动障碍表现	癫痫综合征	曾用 ASM	末次随访 ASM	核苷酸改变(氨基酸改变)	突变来源
1/女	3月/9岁3月	ES	—	IESS	CZP	VPA,TPM,CLB	c.34A>G(p.Ser12Gly)	新发变异
2/男	3岁8月/18岁2月	GTCS、MS、AS、AA	—	MAE	LEV、TPM	VPA,LTG、CZP	c.501delG(p.Arg167fs)	母源
3/男	15天/11岁5月	GTCS、FS	PNKD	—	OXC、PB、LEV	VPA	c.2485G>A(p.Arg1253Cys)	新发变异
4/男	1岁8月/5岁8月	AA、Fs	—	—	LEV、CZP	VPA,LTG,TPM	c.1054A>T(p.Thr352Ser)	新发变异
5/男	8月/3岁2月	—	PNKD	—	VPA、OXC	CZP	c.2984A>G(p.Asn995Ser)	新发变异
6/男	3日/6岁8月	FS、ES、MS	—	—	TPM、LCM、CZP、ZNS、PER、VGB、KD、VNS	VPA,LTG,LEV,CLB	c.548_551del(p.Gly183fs)	新发变异
7/女	2月/2岁5月	FS、TS、ES	PNKD	—	VPA、TPM、VGB、ACTH	CZP,LEV,LTG	c.2714C>T(p.Thr905Met)	新发变异
8/男	2月/14岁9月	FS	—	—	—	CZP,LEV	c.153_155delGAA(p.Lys52del)	新发变异
9/男	1岁6月/15岁6月	ES	—	—	—	VPA,LTG,CZP,LEV	c.2433+1G>T(splicing)	母源
10/男	1岁6月/5岁3月	FS	PNKD	—	—	CZP,LEV	c.2984A>G(p.Asn995Ser)	新发变异

注:ES:癫痫性痉挛;GTCS:全面强直阵挛;MS:肌阵挛发作;AS:失张力发作;AA:不典型失神;FS:局灶性发作;TS:强直发作;IESS:婴儿癫痫性痉挛综合征;MAE:肌阵挛-失张力癫痫;VPA:丙戊酸;TPM:托吡酯;LEV:左乙拉西坦;LTG:拉莫三嗪;ZNS:唑尼沙胺;ACTH:促肾上腺皮质激素;CZP:氯硝西洋;CLB:氯巴占;LCM:拉考沙胺;PER:吡仑帕奈;VGB:氨己烯酸;KD:生酮饮食;VNS:迷走神经刺激术

2.4 辅助检查

2.4.1 脑电图 10 例患儿中,5 例脑电图示背景活动减慢;10 例发作间期监测到癫痫样放电,其中局灶性放电 5 例,多灶性放电 5 例,广泛性放电 5 例,高峰失律 4 例。1 例患儿(例 4)存在睡眠中癫痫性电持续状态(ESES),非快速眼动睡眠期(NREM)放电指数 65%~90%(2 岁 2 月~3 岁 2 月);4 例患儿监测到癫痫发作,其中癫痫性痉挛 3 例,不典型失神发作 1 例。

2.4.2 颅脑 MRI 检查 10 例患儿中,颅脑 MRI 检查 4 例存在异常(例 2、例 5、例 6、例 7),包括脑室增宽 3 例,蛛网膜下腔增宽 2 例,胼胝体发育不良 2 例,脑白质髓鞘化落后 1 例。其余 6 例颅脑 MRI 检查未见异常。

2.5 癫痫综合征诊断

本研究 9 例有癫痫发作的患儿中,结合患儿起病年龄、发作类型及脑电图特点,符合婴儿癫痫性痉挛综合征 1 例(例 1),肌阵挛失张力癫痫 1 例(例 2),其余 7 例不能分类为特异性癫痫综合征。

2.6 治疗和随访

10 例患儿末次随访年龄为 7 月龄~5 岁(中位年龄 2 岁 6 月龄)。10 例患儿病程中均使用 2 种以上抗癫痫发作药(ASM),仅 2 例患儿发作完全控制,其中 1 例使用丙戊酸联合拉莫三嗪癫痫发作已控制 2 年 5 个月余(例 4),1 例使用丙戊酸联合拉莫三嗪、氯硝西洋发作已控制 5 年余(例 2);8 例发作未控制的患儿已尝试应用 3~9 种 ASM 治疗,其中 1 例患儿曾尝试生酮饮食(例 6),发作未控制。

3 讨论

KCNMA1 变异可增加 BK 通道开放频率和开放时间,加速细胞复极化,缩短不应期,提高神经元细胞兴奋性,从而导致癫痫和(或)阵发性非运动性运动障碍(PNKD3)等神经系统疾病^[2-3]。

癫痫是 *KCNMA1* 变异相关神经系统疾病中的重要表型,文献报道约半数患儿(35/69,50.7%)出现癫痫发作,癫痫发作多在婴儿期开始,最早可在新生儿期发作,最大起病年龄 9 岁^[4]。发作类型主要

包括 GTCS、强直发作、失神发作、肌阵挛发作、失张力发作等全面性发作,其中以失神发作、GTCS 最常见,癫痫持续状态较少见^[2,5-6]。除全面性发作外,部分患儿可出现局灶性发作^[7]。KCNMA1 相关癫痫出现癫痫持续状态少见,文献中报道的癫痫持续状态类型包括 GTCS 持续状态^[8]。本组患儿癫痫起病年龄为 3 日龄~1 岁 8 月龄(中位起病年龄 8 月龄),1 例病程中曾出现 GTCS 持续状态,与文献报道相同。本组患儿癫痫发作类型以局灶性发作(6/9, 66.7%)及癫痫性痉挛(4/9, 44.4%)为主,其他发作类型包括癫痫性痉挛、GTCS、肌阵挛发作、肌阵挛失张力发作、不典型失神和失张力发作,1 例可诊断为婴儿癫痫性痉挛综合征,1 例诊断为肌阵挛失张力癫痫。

文献报道发作间期脑电图可表现多样,包括背景节律减慢、广泛性痫样放电,或者类似 Lennox-Gastaut 综合征脑电图表现^[9]。本组患儿脑电图半数背景活动减慢(5/10, 50%),10 例患儿发作间期监测到癫痫样放电,局灶性放电(5/10, 50%)、多灶性放电(5/10, 50%)、广泛性放电均有出现,4 例患儿监测到高峰失律。1 例患儿(例 4)存在 ESES, NREM 期放电指数最高 90%,既往文献未报道。4 例患儿监测到癫痫发作,其中癫痫性痉挛 3 例,不典型失神发作 1 例。

运动障碍表现是 KCNMA1 变异相关神经系统疾病另一重要表现(51/69, 73.9%)^[10],多在婴儿期或学龄前期起病,表现多样,主要包括阵发性非运动诱发性运动障碍及共济失调^[2,10]。本组例 5 为阵发性非运动诱发性运动障碍,表现为肢体或躯干肌张力障碍姿势,伴双眼凝视及口部不自主运动,发作时不伴有意识丧失,可以持续数秒至数十秒钟。在 KCNMA1 变异患儿中,运动障碍表现可单独出现或与癫痫同时存在^[1]。本组患儿中例 3 癫痫发作主要表现为全面强直发作及局灶性发作,运动障碍主要表现为非运动诱发性阵发性运动障碍;例 7 癫痫发作主要表现为癫痫性痉挛及局灶性发作,运动障碍主要表现为非运动诱发性阵发性运动障碍。

KCNMA1 变异相关神经系统疾病患儿其他伴随症状包括注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍、面部发育畸形(主要包括面容粗犷、一字眉、上唇薄、巨舌和多毛等)、内脏畸形(如动脉导管未闭、肠旋转不良等)、眼球运动异常、视力听力异常^[2,11-12]。本组患儿未发现外貌异常及内脏畸形,仅 1 例患儿有阵发性运动障碍合并发作性眼球运动异常,眼球运动

异常为 KCNMA1 变异患儿的少见临床表现。

目前 KCNMA1 变异相关神经系统疾病的治疗多采用对症治疗。2017 年田茂强等^[7]报道了 3 例 KCNMA1 变异所致癫痫患儿发作较易控制,使用左乙拉西坦、丙戊酸、托吡酯等治疗后有效;2022 年 AL-ATTAS 等^[8]报道 1 例 KCNMA1 变异致癫痫并癫痫持续状态患儿,经左乙拉西坦、丙戊酸、托吡酯、乙酰唑胺、氯硝西泮、苯巴比妥、拉考沙胺治疗发作未控制;2024 年 SHINH 等^[13]报道了 1 例 KCNMA1 变异所致癫痫患儿使用氯巴占、托吡酯治疗后发作控制。既往文献报道针对运动障碍患者苯二氮䓬类药物尤其是氯硝西泮有效^[8,10]。左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪和丙戊酸等抗癫痫药物对运动障碍治疗无效^[10,14]。本研究中例 4 使用丙戊酸联合拉莫三嗪癫痫发作控制 2 年 5 个月余,例 2 使用丙戊酸、拉莫三嗪联合氯硝西泮癫痫发作控制 5 年余,其余 8 例病程中联合应用 3 种以上抗癫痫发作药物,癫痫发作及运动障碍控制欠佳。

阻断或抑制 BK 通道电流可为治疗 KCNMA1 功能获得相关性癫痫提供新的策略。研究报道,一系列有机小分子和肽可以抑制 BK 通道的活性,可能在 KCNMA1 相关癫痫的治疗中发挥作用^[6,15]。YANG 等^[16]发现马丁毒素是 BK 通道的特异性抑制剂。文献报道,唑尼沙胺激活 BK 通道,可能有助于治疗 KCNMA1 功能丧失变异相关的癫痫^[17]。本研究 1 例患儿曾用唑尼沙胺治疗,效果不佳后停用(例 6)。目前正在研发针对不同作用机制的新药,未来可能根据 KCNMA1 变异患者不同的功能改变(增强或丧失)选择不同的精准治疗方案^[2]。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过北京大学第一医院伦理委员会的审核批准(文件号 2012[453])。受试对象家属均已经签署知情同意书。

作者声明:所有作者均参与了研究设计;刘昌昊、张月华参与了论文的写作和修改。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] DU W, BAUTISTA J F, YANG H H, et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder[J]. Nat Genet, 2005, 37(7):733-738.
- [2] BAILEY C S, MOLDENHAUER H J, PARK S M, et al. KCNMA1-linked channelopathy[J]. J Gen Physiol, 2019, 151(10):1173-1189.
- [3] MEREDITH L. BK channelopathies and KCNMA1-linked disease models[J]. Annu Rev Physiol, 2024, 86:277-300.

- [4] 田小娟,丁昌红. KCNMA1 基因相关神经系统疾病表型谱及治疗研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2023,38(7):541-544.
- [5] 潘兰桂,熊娟,王国丽,等. KCNMA1 基因变异相关神经系统疾病的临床与遗传学分析[J]. 中国医师杂志, 2023,25(12):1764-1768.
- [6] LIANG L N, LI X, MOUTTON S, et al. De novo loss-of-function KCNMA1 variants are associated with a new multiple malformation syndrome and a broad spectrum of developmental and neurological phenotypes[J]. *Hum Mol Genet*, 2019,28(17):2937-2951.
- [7] 田茂强,张仲斌,高凯,等. KCNMA1 基因新生突变致阵发性非运动源性运动障碍伴发育落后 3 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017,32(12):916-919.
- [8] AL-ATTASA A, ALDAYELA Y, ESKANDRANIA M, et al. KCNMA1-related refractory status epilepticus responding to vagal nerve stimulation: Case report and literature review [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2022,27(4):275-278.
- [9] LI X, POSCHMANN S, CHEN Q Y, et al. De novo BK channel variant causes epilepsy by affecting voltage gating but not Ca²⁺ sensitivity[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018,26(2):220-229.
- [10] MILLER J P, MOLDENHAUER H J, KEROS S, et al. An emerging spectrum of variants and clinical features in KCNMA1-linked channelopathy[J]. *Channels (Austin)*, 2021,15(1):447-464.
- [11] LIANG L N, LIU H H, BARTHOLDI D, et al. Identification and functional analysis of two new de novo KCNMA1 variants associated with Liang-Wang syndrome [J]. *Acta Physiol*, 2022,235(1):e13800.
- [12] ZHANG G, GIBSON R A, MCDONALD M, et al. A gain-of-function mutation in KUNMAL causes dystonia spells controlled with stimulant therapy[J]. *Mov Disord*, 2020,35(10):1868-1873.
- [13] SHINH J, KO A, KIMSH, et al. Unusual voltage-gated sodium and potassium channelopathies related to epilepsy[J]. *J Clin Neurol*, 2024,20(4):402-411.
- [14] WANG J P, YU S J, ZHANG Q P, et al. KCNMA1 mutation in children with paroxysmal dyskinesia and epilepsy: Case report and literature review[J]. *Transl Sci Rare Dis*, 2017,2(3-4):165-173.
- [15] YU M, LIUSL, SUNPB, et al. Peptide toxins and small-molecule blockers of BK channels[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016,37(1):56-66.
- [16] YANG C, YANG Z H, TONG K Y, et al. Homology modeling and molecular docking simulation of martenoxin as a specific inhibitor of the BK channel[J]. *Ann Transl Med*, 2022,10(2):71.
- [17] N'GOUEMO P. Targeting BK (big potassium) channels in epilepsy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011,15(11):1283-1295.

(本文编辑 耿波)

(上接第 494 页)

- [12] VETRUGNO R, LIGUORI R, D'ALESSANDRO R, et al. Axial myoclonus in paraproteinemic polyneuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2008,38(4):1330-1335.
- [13] VETRUGNO R, D'ANGELO R, ALESSANDRIA M, et al. Axial myoclonus in devic neuromyelitis optica[J]. *Mov Disord*, 2009,24(11):1708-1709.
- [14] OGURI T, HISATOMI K, KAWASHIMA S, et al. Postsurgical propriospinal myoclonus emerging at wake to sleep transition[J]. *Sleep Med*, 2014,15(1):152-154.
- [15] SCHULZE-BONHAGE A, KNOTT H, FERBERT A. Pure stimulus-sensitive truncal myoclonus of propriospinal origin [J]. *Mov Disord*, 1996,11(1):87-90.
- [16] ZUCCONI M, FERRI R, ALLEN R, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)[J]. *Sleep Med*, 2006,7(2):175-183.
- [17] BROWN P, ROTHWELL J C, THOMPSON P D, et al. Propriospinal myoclonus: Evidence for spinal "pattern" generators in humans[J]. *Mov Disord*, 1994,9(5):571-576.
- [18] RAMOS R W, VINAS L L, MARTIN E R, et al. Propriospinal myoclonus: Diagnostic value of polymyography and video polysomnography[J]. *J Clin Sleep Med*, 2023,19(5):995-998.
- [19] FERRI R. The time structure of leg movement activity during sleep: The theory behind the practice[J]. *Sleep Med*, 2012,13(4):433-441.
- [20] ROZE E, BOUNOLLEAU P, DUCREUX D, et al. Propriospinal myoclonus revisited: Clinical, neurophysiologic, and neuroradiologic findings[J]. *Neurology*, 2009,72(15):1301-1309.
- [21] CHOKROVERTY S, WALTERS A, ZIMMERMAN T, et al. Propriospinal myoclonus: A neurophysiologic analysis[J]. *Neurology*, 1992,42(8):1591-1595.
- [22] KANG S Y, SOHN Y H. Electromyography patterns of propriospinal myoclonus can be mimicked voluntarily[J]. *Mov Disord*, 2006,21(8):1241-1244.
- [23] TERADA K, IKEDA A, VAN NESS P C, et al. Presence of Bereitschaftspotential preceding psychogenic myoclonus: Clinical application of jerk-locked back averaging[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995,58(6):745-747.
- [24] CAVINESS J N. Treatment of myoclonus[J]. *Neurotherapeutics*, 2014,11(1):188-200.
- [25] MIR A, ALGHAMDI A, ALOTAIBI W, et al. A systematic review of the efficacy of perampal as treatment for myoclonic seizures and symptomatic myoclonus[J]. *Epileptic Disord*, 2022,24(4):633-646.

(本文编辑 耿波)