

·综述·

常见发育性癫痫性脑病遗传机制和靶向治疗前景[☆]陈思蕊* 王天成[△]✉

【摘要】大多数发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)患者有遗传病因,如 *SCN1A*、*KCNQ2/KCNQ3*、*CDKL5* 和 *PCDH19* 等基因发生致病突变,患者同时存在认知功能障碍和严重的癫痫发作。虽然通过控制癫痫发作不能改善认知功能障碍,但是靶向治疗在个体化因素背景下,可纠正 DEE 患者中具有明确分子遗传机制的病理生理过程,可以获得良好的临床预后。基于上述基因致病突变,反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)、Ataluren、腺相关病毒载体和基因编辑等基因治疗可能是针对 DEE 有希望的靶向治疗策略,其中 ASOs 显示出治疗 DEE 的巨大潜力。下一代测序技术、动物模型、诱导多能干细胞技术、来自患者细胞的类器官和基因编辑技术可能会促进未来 DEE 靶向治疗的发展。

【关键词】发育性癫痫性脑病 癫痫性脑病 癫痫 基因 遗传机制 靶向治疗 基因治疗 反义寡核苷酸

【中图分类号】R742.1

【文献标识码】A

Genetic mechanisms and targeted treatment prospects for common developmental and epileptic encephalopathy. CHEN Sirui, WANG Tiancheng. Department of Neurosurgery, the Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China. Tel: 0931-5190630.

【Abstract】The majority of patients with developmental and epileptic encephalopathy (DEE) has genetic causes and presents with cognitive impairment and severe seizures. Although controlling seizures cannot improve cognitive impairment, targeted therapy based on individualized factors, corrects pathological and physiological processes with clear molecular genetic mechanisms in DEE patients, thereby achieving good clinical outcomes. According to the study of the molecular genetic mechanisms of related DEE such as *SCN1A*, *KCNQ2/KCNQ3*, *CDKL5* and *PCDH19*, gene therapy such as antisense oligonucleotides (ASOs), Ataluren, adenovirus vectors, and gene editing has shown great promise for treatment of DEE, among which ASOs demonstrate enormous potential for treatment of DEE. Next-generation sequencing technologies, animal models, inducing polyenergetic stem cell technologies, organ clusters from patient cells, and gene editing technologies can promote the development of future targeted epilepsy therapies.

【Key words】Developmental and epileptic encephalopathy Epileptic encephalopathy Epilepsy Gene Genetic mechanism Targeted therapy Gene therapy Antisense oligonucleotides

癫痫性脑病(epileptic encephalopathy, EE)是指癫痫样活动本身导致严重的认知功能障碍和行为障碍,超出了单独基础病理的预期程度,而随着癫痫样活动的改善,发育结局可以改善^[1]。而与 EE 不同,发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)则是指认知功能

受到癫痫发作、发作间期癫痫样活动以及癫痫背后的神经生物学过程的影响^[2]。大多数 DEE 患者有遗传病因,通常在儿童早期发病。随着对遗传机制的不断深入研究,DEE 治疗已由一般治疗转向靶向治疗。靶向治疗使用具有已知作用机制的小分子,针对癫痫相关基因编码的分子靶点来治疗由致病突变引起的癫痫发作^[3]。

1 DEE 的分子遗传机制与靶向治疗

对 DEE 基因的研究发现新生突变在 DEE 的发病机制中起关键作用,拷贝数变异增加了 DEE 发生的风险^[4-5]。癫痫靶向治疗需要识别潜在的致病基因突变,确定是由基因

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.10.007

☆ 国家自然科学基金(编号:82160262);兰州市城关区科技计划(编号:2022SHFZ0014)

* 兰州大学第二临床医学院(兰州 730000)

△ 兰州大学第二医院神经内科

✉ 通信作者(E-mail:wangtch@lzu.edu.cn)

突变引起生理功能改变,并评估逆转或抑制功能改变的治疗效果^[6]。钠电压门控通道α亚基1(sodium voltage-gated channel α subunit 1,*SCN1A*)基因、钾电压门控通道亚家族Q成员2/成员3(potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2/member 3,*KCNQ2/KCNQ3*)基因、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶5(cyclin-dependent kinase-like 5,*CDKL5*)基因和原钙粘蛋白19(protocadherin 19,*PCDH19*)基因是DEE中常见的致病基因,近年来有关这些基因突变的靶向治疗进展迅速,已经开展许多前瞻性临床前期研究(表1),DEE患者有望从中获益,减轻癫痫的总体负担和改善预后。

1.1 SCN1A *SCN1A*位于2q24.3,编码钠离子通道Nav1.1,主要在γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid,GABA)能神经元中表达,是已知最常见的癫痫致病基因^[7]。

1.1.1 SCN1A相关的癫痫综合征和分子遗传学表现 *SCN1A*基因与Dravet综合征(Dravet syndrome,DS)、遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(genetic epilepsy with febrile seizures plus,GEFS+)等癫痫表型相关^[8-9]。*SCN1A*突变最初在GEFS+家族中发现,不久后,新生*SCN1A*突变被发现是导致DS的主要原因,占DS患者总数的80%^[10]。与DS相关的突变包括所有突变类型以及基因重排,而错义突变在GEFS+中多见。患有DS或GEFS+的患者携带杂合子变异导致Nav1.1的功能缺失(loss-of-function,LOF),而部分重度智力残疾杂合

子变异可导致Nav1.1的功能获得(gain-of-function,GOF)^[11]。DS是*SCN1A*基因相关疾病中最常见,也是散发性具有新生突变DEE,但在10%的DS患者父母中检测出了低比例的变异嵌合体,该突变可通过检测到的嵌合体父母遗传给下一代^[12-13]。与*SCN1A*相关较轻的癫痫疾病是GEFS+,这是一种可变的常染色体显性遗传癫痫疾病,疾病结局通常为良性,患者对经典的抗癫痫治疗敏感,然而部分患者可能会经历局灶性癫痫发作,甚至出现DS^[10]。

1.1.2 SCN1A的治疗机制和潜在的靶向治疗方法 *SCN1A*突变靶向治疗的目的是使Nav1.1通道基因表达并获得缺失的功能,目前的研究主要集中在DS。针对*SCN1A*突变,首选的治疗策略是选择恢复*SCN1A* mRNA功能和Nav1.1水平^[14]。反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides,ASOs)是潜在的基因治疗策略,可以长期敲除特定基因,与功能获得性突变兼容,以等位基因的特异性方式应用于癫痫治疗^[15]。靶向增加核基因输出技术是正在开发的治疗DS的ASOs疗法,该技术可以增加Nav1.1反义寡核苷酸的表达,在DS小鼠脑内注射ASOs可降低癫痫发作的频率和严重程度^[16]。除ASOs之外,阿塔鲁伦(Ataluren)也是基因治疗方法之一,Ataluren可以选择性地使含有过早终止密码子的mRNA通读,产生定位于适当细胞位置的全长功能活性蛋白质,可能对无义突变的DS患者有治疗效果^[17]。此外,GABA选择性

表1 常见发育性癫痫性脑病的潜在靶向治疗方案

致病基因	位点	编码蛋白	主要的癫痫表型	突变类型	潜在靶向治疗方案
<i>SCN1A</i>	2q24.3	钠离子通道Nav1.1	Dravet综合征,遗传性癫痫伴热性惊厥附加症	DS相关的突变包括所有突变类型以及基因的重排,而错义突变在GEFS+中多见	1.恢复 <i>SCN1A</i> mRNA功能和Nav1.1水平:ASOs、终止密码子通读治疗、GABA选择性腺相关病毒载体、基因编辑 2.通过次级机制增强GABA能抑制神经元的功能:EX15和RE01
<i>KCNQ2/KCNQ3</i>	20q13.3/8q24	钾离子通道Kv7.2/Kv7.3	良性家族性新生儿癫痫, <i>KCNQ2</i> 、 <i>KCNQ3</i> 相关的DEE	大多数变异表现为LOF表型,但一些已识别的变异则为GOF表型	1.疑似是LOF- <i>KCNQ2</i> 时推荐使用卡马西平 2.M电流激活剂:XEN496、XEN1011、Ataluren 3.基因治疗:ASOs
<i>CDKL5</i>	Xp22	丝氨酸/苏氨酸激酶	<i>CDKL5</i> 缺乏症	大约50%的变异为点突变,错义突变最常见	1.调节NMDA受体:TAT- <i>CDKL5</i> 融合蛋白、TAK-935 2.增强GABA能抑制功能:Ganaxolone 3.基因治疗:Ataluren、基因替代治疗
<i>PCDH19</i>	Xq22	钙依赖性细胞粘附蛋白	<i>PCDH19</i> 相关的癫痫综合征	错义突变和截短变异常见	1.增强GABA能抑制功能:Ganaxolone、皮质类固醇 2.增加GABA合成:丙戊酸钠

注:SCN1A,钠电压门控通道α亚基1基因;KCNQ2/KCNQ3,钾电压门控通道亚家族Q成员2/成员3基因;CDKL5,细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶5基因;PCDH19,原钙粘蛋白19基因;DEE,发育性癫痫性脑病;GEFS+,遗传性癫痫伴热性惊厥附加症;LOF,功能缺失;GOF,功能获得;ASOs,反义寡核苷酸;GABA,γ-氨基丁酸;NMDA,N-甲基-D-天冬氨酸

腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体可以上调内源性 *SCN1A* mRNA 表达并逆转DS小鼠模型的多种表型^[18]。目前已经研发了使用转录激活剂VP64或VPR融合的死亡Cas9来增强*SCN1A*转录的基因编辑方法^[19]。其他策略可能包括通过次级机制增强GABA能抑制神经元的功能^[20]。例如,在某些GABA能抑制神经元中,使用小分子EX15和RE01可降低癫痫发作的易感性^[21]。因此,选择恢复*SCN1A* mRNA功能和增强GABA能抑制神经元的功能可能是*SCN1A*相关DEE潜在的靶向治疗方法。

1.2 KCNQ2/KCNQ3 *KCNQ2*和*KCNQ3*基因分别位于染色体20q13.3和8q24上,编码钾离子通道Kv7.2和Kv7.3,形成介导电压激活、慢激活、非失活钾电流(M电流)的异聚体^[22]。

1.2.1 KCNQ2/KCNQ3相关的癫痫综合征和分子遗传学表现 *KCNQ2/KCNQ3*基因突变是良性家族性新生儿癫痫(benign familial neonatal epilepsy, BFNE)最常见的病因,还可能引起严重的DEE^[23]。*KCNQ2/KCNQ3*突变多表现为LOF表型,另有部分已识别的突变则为GOF表型^[24]。*KCNQ2/KCNQ3*的致病性突变强调同一基因的不同突变类型导致了从BFNE到严重DEE的不同癫痫表型。*KCNQ2/KCNQ3*相关的DEE主要是由于从头错义突变导致M电流的LOF,也有研究表明亲代嵌合现象可导致M电流的GOF^[23]。

1.2.2 KCNQ2/KCNQ3的治疗机制和潜在的靶向治疗方法 同一基因内的不同致病突变可能对基因产物产生相反的影响(LOF或GOF),从而影响临床表型,因此需要不同的治疗方案^[12]。例如,对于*KCNQ2*相关的癫痫,苯巴比妥仍用作新生儿的一线治疗,但卡马西平已被证明更有效,当疑似是LOF-*KCNQ2*时更推荐使用卡马西平^[25-26]。瑞替加滨(M电流的选择性开启剂)可以治疗*KCNQ2/KCNQ3*相关癫痫,但是与剂量相关的皮肤及视网膜色素沉着等副作用导致该药物现已终止使用^[20]。现仍需开发类似但更安全的M电流激活剂,目前已有XEN496用于*KCNQ2*-DEE的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验,进一步的Kv7通道调节剂(如XEN1011)对*KCNQ2*-DEE的疗效也在临床研究中得到验证^[23]。目前,派恩加滨(HN37)已在国内获准开展临床试验。在基因治疗方面,ASOs有可能抑制*KCNQ2*-DEE中*KCNQ2*等位基因的转录或翻译,将其转化为轻度BFNE表型的单倍体不足基因型^[27]。

1.3 CDKL5 *CDKL5*基因位于染色体Xp22上,*CDKL5*基因突变是早发性DEE的已知病因,该基因编码的丝氨酸/苏氨酸激酶对大脑发育和功能至关重要^[28]。

1.3.1 CDKL5相关的癫痫综合征和分子遗传学表现 *CDKL5*相关癫痫性脑病也被称为*CDKL5*缺乏症(*CDKL5* deficiency disorder, CDD),临床表现的特点是癫痫发作、继发于癫痫发作的EE和精神运动发育迟缓^[29]。由于*CDKL5*基因位于X染色体上,女性CDD患病率是男性的4倍,但是在病程中男性患者的临床症状更严重。目前,在*CDKL5*基因中已报道了超过265个致病性突变,其中大约50%的突变为点突变,错义突变最常见^[29]。导致蛋白质过早终止的突变分布在整个开放阅读框中,而错义突变几乎只位于激酶结构域中。催化结构域中的错义突变会导致目标蛋白(如MeCP2)的自磷酸化和磷酸化过程受损,因此影响*CDKL5*催化活性的突变与更严重的表型相关^[30-31]。

1.3.2 CDKL5的治疗机制和潜在的靶向治疗方法 CDD归因于*CDKL5*蛋白的激酶活性功能失调,尽管*CDKL5*蛋白的具体功能和调节机制仍不清楚,但可以明确的是该蛋白与N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体介导的海马传递有关^[32]。调节NMDA受体可能使CDD患者获益,例如对*CDKL5*缺失小鼠注射TAT-*CDKL5*融合蛋白,其特定行为和神经解剖缺陷得到改善^[33]。加奈索酮(Ganaxolone)是一种神经活性类固醇,作为突触和突触外GABA_A受体的正变构调节剂增强GABA能抑制功能,在包括CDD患者的开放性Ⅱ期试验中, Ganaxolone降低了患者癫痫发作频率^[34]。此外, Ataluren可能是基因治疗CDD的潜在药物,而基因替代治疗(AAV-*CDKL5*载体)可以改善小鼠和人类*CDKL5*紊乱模型的缺陷^[35]。

1.4 PCDH19 *PCDH19*基因位于染色体Xq22上,主要编码在大脑中表达的钙依赖性细胞粘附蛋白,参与突触信号传导和神经元连接的建立^[36-37]。*PCDH19*还可以结合GABA_A受体,基因表达下调可以降低GABA_A受体介导的神经元过度兴奋^[38]。

1.4.1 PCDH19相关的癫痫临床综合征和分子遗传学表现 *PCDH19*相关癫痫是具有多种特征的癫痫综合征,女性多见,早发性癫痫发作是最典型的特征,通常成簇发生或持续发作^[39]。目前在*PCDH19*相关癫痫患者中报道了200多种突变,常见的是错义突变和截短变异,大多数突变是在女性患者中发现的,而在男性患者中仅发现10%的突变^[40]。*PCDH19*相关癫痫主要累及杂合子女性,而半合子(嵌合体)男性则无症状。在杂合子女性患者中随机一条X染色体失活,根据是否含有*PCDH19*蛋白产生了两种类型的体细胞镶嵌,这种体细胞镶嵌现象在这两种细胞之间产生异常的细胞干扰,随后导致细胞分类和突触形成功能障碍,出现临

床症状。正常的男性和女性体内均只表达一种PCDH19蛋白。半合子男性体内也只表达一种PCDH19蛋白,机体处于纯合的神经网络环境,细胞间PCDH19蛋白能正常结合,所以不发病。然而,由于嵌合体的男性会产生两种不同类型的体细胞,细胞之间存在细胞干扰,所以嵌合体男性会出现与杂合子女性相似的临床表型^[41]。

1.4.2 PCDH19的治疗机制和潜在的靶向治疗方法 在PCDH19突变癫痫患者中发现了类固醇生成和核激素受体相关基因表达的改变,激素途径在发病机制中的作用促进了基于类固醇抗癫痫药物治疗该疾病的研究,神经类固醇(如Ganaxolone)和皮质类固醇可以通过结合GABA_A受体和改变氯离子流入来影响神经传递^[38]。目前一项旨在评估Ganaxolone辅助治疗PCDH19相关癫痫的有效性、安全性和耐受性的Ⅲ期临床研究正在进行^[41]。HIGURASHI等^[42]在5例PCDH19癫痫女性患者中发现,皮质类固醇对控制癫痫发作有效。其次,丙戊酸钠可通过增强GABA合成酶谷氨酸脱氢酶活性以增加GABA合成,对PCDH19相关癫痫综合征的有效率达61%~65%^[43]。

2 总结与展望

遗传是癫痫发病过程中的重要影响因素,20%~40%癫痫由遗传因素引起,离子通道或神经递质受体中的单基因缺陷与大多数遗传形式的癫痫有关,包括DEE^[44]。因此,对DEE分子遗传机制的研究可以为患者提供个体化的靶向治疗计划,并可能为已识别的致病突变寻找新的治疗靶点。

在基因治疗中,ASOs、Ataluren、腺相关病毒载体和基因编辑等都可能是针对DEE有希望的靶向治疗策略。其中,ASOs具有巨大的优势,它可以作用于几乎所有基因,包括不会成为传统药物开发靶标的基因。但在ASOs用作常规治疗之前,仍需要解决一些技术壁垒,如安全递送、分子稳定性、免疫原性和脱靶效应^[45]。同时,靶向治疗的过程中还存在癫痫基因的异质性、复杂的癫痫分子病理机制、癫痫发作类型不同和个体对治疗的反应不同,这些为癫痫靶向治疗方案的选择增添了难度。因此癫痫靶向治疗的发展还需要更广泛的工具、技术和方法,下一代测序技术、动物模型、诱导多能干细胞技术、来自患者细胞的类器官和基因编辑技术(如CRISPR/Cas9)可能有助于加快DEE治疗的发展。

参 考 文 献

[1] BERG A T, BERKOVIC S F, BRODIE M J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies:

report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009 [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676–685.

- [2] 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.
- [3] GOLDBERG E M. Rational Small Molecule Treatment for Genetic Epilepsies [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(3): 1490–1499.
- [4] 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.
- [5] HAMDAN F F, MYERS C T, COSSETTE P, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(5): 664–685.
- [6] BALESTRINI S, SISODIYA S M. Pharmacogenomics in epilepsy [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 667: 27–39.
- [7] OLIVA M, BERKOVIC S F, PETROU S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(11): 1849–1859.
- [8] SYMONDS J D, ZUBERI S M, 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.
- [9] MANTEGAZZA M, GAMBARDELLA A, RUSCONI R, et al. Identification of an Nav1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18177–18182.
- [10] DEPIENNE C, TROUILLARD O, GOURFINKEL-AN I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome [J]. *J Med Genet*, 2010, 47(6): 404–410.
- [11] BECK V C, HULL J M, ISOM L L. Beyond Dravet Syndrome: Characterization of a Novel, More Severe SCN1A-Linked Epileptic Encephalopathy [J]. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(4): 266–268.
- [12] MUSTO E, GARDELLA E, MØLLER R S. Recent advances in treatment of epilepsy-related sodium channelopathies [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24: 123–128.
- [13] XU X, YANG X, WU Q, 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.
- [14] HILL S F, MEISLER M H. Antisense Oligonucleotide Therapy for Neurodevelopmental Disorders [J]. *Dev Neurosci*, 2021, 43(3–

- 4): 247–252.
- [15] A roadmap for precision medicine in the epilepsies [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(12): 1219–1228.
 - [16] HAN Z, CHEN C, CHRISTIANSEN A, et al. Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(558): eaaz6100.
 - [17] DEVINSKY O, KING L, BLUVSTEIN J, et al. Ataluren for drug-resistant epilepsy in nonsense variant-mediated Dravet syndrome and CDKL5 deficiency disorder [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(3): 639–644.
 - [18] STRZELCZYK A, SCHUBERT-BAST S. Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review [J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(10): 1065–1079.
 - [19] CHILCOTT E, DÍAZ J A, BERTRAM C, et al. Genetic therapeutic advancements for Dravet Syndrome [J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 132: 108741.
 - [20] OYRER J, MALJEVIC S, SCHEFFER I E, et al. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(1): 142–173.
 - [21] BODDUM K, HOUGAARD C, XIAO-YING LIN J, et al. K(v)3.1/K(v)3.2 channel positive modulators enable faster activating kinetics and increase firing frequency in fast-spiking GABAergic interneurons [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 118: 102–112.
 - [22] WANG H S, PAN Z, SHI W, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel [J]. *Science*, 1998, 282(5395): 1890–1893.
 - [23] ALLEN N M, WECKHUYSSEN S, GORMAN K, et al. Genetic potassium channel-associated epilepsies: Clinical review of the K(v) family [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24: 105–116.
 - [24] MULKEY S B, BEN-ZEEV B, NICOLAI J, et al. Neonatal non-epileptic myoclonus is a prominent clinical feature of KCNQ2 gain-of-function variants R201C and R201H [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(3): 436–445.
 - [25] SPOTO G, SAIA M C, AMORE G, et al. Neonatal Seizures: An Overview of Genetic Causes and Treatment Options [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(10): 1295.
 - [26] SHARMA D, HUSSAIN A M, SHARMA S S. Efficacy of Levetiracetam in neonatal seizures: a systematic review [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(20): 3923–3930.
 - [27] WECKHUYSSEN S, IVANOVIC V, HENDRICKX R, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients [J]. *Neurology*, 2013, 81(19): 1697–1703.
 - [28] DEMAREST S T, OLSON H E, MOSS A, et al. CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1733–1742.
 - [29] JAKIMIEC M, PAPROCKA J, ŚMIGIEL R. CDKL5 Deficiency Disorder—A Complex Epileptic Encephalopathy [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(2): 107.
 - [30] BERTANI I, RUSCONI L, BOLOGNESE F, et al. Functional consequences of mutations in CDKL5, an X-linked gene involved in infantile spasms and mental retardation [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(42): 32048–32056.
 - [31] GUERRINI R, PARRINI E. Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXP1-gene-related encephalopathies [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(12): 2067–2078.
 - [32] SPECCHIO N, CURATOLO P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know [J]. *Brain*, 2021, 144(1): 32–43.
 - [33] TRAZZI S, DE FRANCESCHI M, FUCHS C, et al. CDKL5 protein substitution therapy rescues neurological phenotypes of a mouse model of CDKL5 disorder [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(9): 1572–1592.
 - [34] KNIGHT E M P, AMIN S, BAHI-BUISSON N, et al. Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(5): 417–427.
 - [35] 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.
 - [36] KOLC K L, SADLEIR L G, SCHEFFER I E, et al. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(2): 241–251.
 - [37] SHIBATA M, ISHII A, GOTO A, et al. Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsy [J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(6): 569–578.
 - [38] DE NYS R, KUMAR R, GECZ J. Protocadherin 19 Clustering Epilepsy and Neurosteroids: Opportunities for Intervention [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9769.
 - [39] MONCAYO J A, AYALA I N, ARGUDO J M, et al. Understanding Protein Protocadherin-19 (PCDH19) Syndrome: A Literature Review of the Pathophysiology [J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e25808.

- [40] NIAZI R, FANNING E A, DEPIENNE C, et al. A mutation update for the PCDH19 gene causing early-onset epilepsy in females with an unusual expression pattern [J]. Hum Mutat, 2019, 40(3): 243–257.
- [41] SAMANTA D. PCDH19-Related Epilepsy Syndrome: A Comprehensive Clinical Review [J]. Pediatr Neurol, 2020, 105: 3–9.
- [42] HIGURASHI N, TAKAHASHI Y, KASHIMADA A, et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy [J]. Seizure, 2015, 27: 1–5.
- [43] 沈裕, 高峰. PCDH19相关癫痫综合征的研究进展 [J]. 现代实用医学, 2022, 34(7): 970–974.
- [44] STRIANO P, MINASSIAN B A. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy [J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(2): 609–615.
- [45] MØLLER R S, HAMMER T B, RUBBOLI G, et al. From next-generation sequencing to targeted treatment of non-acquired epilepsies [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2019, 19(3): 217–228.
- (收稿日期: 2023-04-24)
(责任编辑: 肖雅妮)

·综述·

不同营养成分对抑郁障碍影响的研究进展[☆]

伊思敏* 鲁成好[△] 翁飞鸿* 李申^{△◎}

【摘要】抑郁障碍是全球主要的精神健康问题之一,特殊营养成分如氨基酸、维生素、脂肪酸、益生菌等会影响抑郁障碍患者的情绪状态和疾病转归。氨基酸如色氨酸、S-腺苷甲硫氨酸已经被证实可以通过多种机制改善抑郁障碍,维生素B以及维生素C改善抑郁障碍患者的应激水平进而改善抑郁症状,而不饱和脂肪酸、益生菌也被证实可以发挥同样的作用。本文对这些营养成分改善抑郁障碍的机制予以综述,以期为抑郁障碍患者治疗提供新的思路。

【关键词】抑郁障碍 营养 饮食 氨基酸 脂肪酸 维生素

【中图分类号】R749.4

【文献标识码】A

Research trends on the effects of different nutritional components on depression disorder. YI Simin, LU Chenghao, WENG Feihong, LI Shen. Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300070, China. Tel: 022-88188875.

【Abstract】Depression disorder (DD) is one of the major mental health problems worldwide, and special nutrients such as amino acids, vitamins, fatty acids, probiotics, etc. can affect the emotional state and disease prognosis of DD patients. Amino acids such as tryptophan and S-adenosylmethionine have been shown to improve stress levels in DD patients through various mechanisms, including vitamin B and vitamin C, while unsaturated fatty acids and probiotics have also been shown to have the same effect. This article reviews the mechanisms by which these nutrients improve DD, with the aim of providing new clues for treatment of DD.

【Key words】Depression disorder Nutrition Diet Amino acids Fatty acids Vitamins

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.10.008

[☆] 国家自然科学基金项目(编号:82371512);天津市医学重点学科(专科)建设项目(编号:TJYXZDXK-033A)

* 天津医科大学(天津 300070)

[△] 天津市安定医院

[◎] 通信作者(E-mail:lishen@tmu.edu.cn)

抑郁障碍(depressive disorder, DD)是以情感低落为主要临床表现的一组疾病总称,全球约有3.5亿人患有DD,其中我国成人DD终生患病率高达6.8%^[1]。DD对患者的家庭、职业和社会活动产生不同程度的负面影响,是全球重要的公共卫生问题^[1]。目前已有研究提出DD的发病与饮食模