



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.020

· 继续教育园地 ·

钠离子通道病研究进展

杨玉凌 丁晶 汪昕

【摘要】 电压门控钠离子通道广泛分布于各器官组织内,负责维持细胞的兴奋性。编码钠离子通道的基因发生变异会改变其表达或电生理特性,导致多种疾病发生,这类疾病统称为钠离子通道病。越来越多的研究揭示了钠离子通道病的病理机制,并建立基因型、功能型与表型之间的联系。本文总结了钠离子通道的基本特性、钠离子通道病的种类、发生机制及相关治疗进展,尤其着眼于钠离子通道病功能型与表型之间的联系,为临床个体化诊疗提供依据。

【关键词】 钠离子通道; 离子通道病; 癫痫; 疼痛

【中图分类号】 R741.02

【文献标识码】 A

电压门控钠离子通道(VGSCs)负责神经、肌肉等可兴奋细胞动作电位的产生。编码这些通道的基因变异会引起一系列疾病。近几年来,通过对这些致病突变的识别和功能研究,新的致病机制和治疗方式也得到解析,为临床诊疗提供了新的思路。

一、VGSCs 的结构、功能与分布

VGSCs 由形成孔道的 α 亚基和辅助 β 亚基组成, α 亚基是决定其电压门控特性和离子选择性的关键,而 β 亚基则参与调

节 α 亚基的表达、膜定位以及通道动力学特性。VGSCs- α 是一个由约 2 000 个氨基酸组成的大型跨膜蛋白,其折叠成四个同源域(D I ~ IV),并由三个胞内环(L1 ~ 3)连接而成,其中来自 D I ~ IV 的 4 个氨基酸组成的基序(DEKA)构成了离子选择性过滤器,而 L3 则是关键的失活门控区(图 1A)。随着膜电位变化,VGSCs 可出现三种状态:静息态、激活态和失活态(图 1B)。值得一提的是,失活态可分为快失活和慢失活,慢失活在短时间内不易恢复^[1]。钠离子通道的不同亚型在人体各组织器官、细胞及发育阶段的分布各异(图 1C、表 1)。

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2503802)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院神经内科

通讯作者:汪昕,E-mail:wang.xin@zs-hospital.sh.cn;丁晶,E-mail:ding.jing@zs-hospital.sh.cn

- [19]王金万,孙燕,刘永煜,等.重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究[J].中国肺癌杂志,2005,8(4):283-290.
- [20]Xu H,Cao D,Jie F,et al. The efficacy and safety of anlotinib for subsequent line treatment of small cell lung cancer:a systematic review and meta-analysis[J]. Tumori,2023,109(2):203-214.
- [21]李丹凤,苏丹,马晶晶. COPD 合并肺癌患者术后深静脉血栓形成相关危险因素分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(1):71-74.
- [22]Ren F,Hao T,Zhu L,et al. Clinical study on the reninangiotensin-aldosterone system in patients with COPD induced hypertension[J]. J Mol Diagn Ther,2020,12(12):1648-1651,1656.
- [23]Provencio M,Calvo V,Romero A,et al. Treatment Sequencing in Resectable Lung Cancer:The Good and the Bad of Adjuvant Versus Neoadjuvant Therapy[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book,2022,42:1-18.
- [24]Cascone T,William WN Jr,Weissferdt A,et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer:the phase 2 randomized NEOSTAR trial[J]. Nat Med,2021,27(3):504-514.
- [25]Atchley WT,Alvarez C,Saxena-Beem S,et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer:Real-World Incidence, Risk Factors, and Management Practices Across Six Health Care Centers in North Carolina[J]. Chest,2021,160(2):731-742.
- [26]Deng H,Deng J,Lin X,et al. A Risk-Scoring Model for Severe Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis: A Case-Control Study[J]. Clin Drug Investig,2023,43(5):347-357.
- [27]Ricciuti B,Dahlberg SE,Adeni A,et al. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications[J]. J Clin Oncol,2019,37(22):1927-1934.
- [28]Pinato DJ,Howlett S,Ottaviani D,et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer[J]. JAMA Oncol,2019,5(12):1774-1778.
- [29]中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤消融治疗专家委员会,中国医师协会肿瘤消融治疗技术专家组,中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会,等. 影像引导下热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华内科杂志,2021,60(12):1088-1105.
- [30]Abtin FG,Eradat J,Gutierrez AJ,et al. Radiofrequency ablation of lung tumors:imaging features of the postablation zone[J]. Radiographics,2012,32(4):947-969.
- [31]Takeda A,Kunieda E,Ohashi T,et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy[J]. Chest,2012,141(4):858-866.
- [32]Tang C,Mistry H,Bayman N,et al. Outcomes of curative-intent radiotherapy in non-small cell lung cancer(NSCLC) patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and interstitial lung disease(ILD)[J]. Radiother Oncol,2021,160:78-81.
- [33]Borst GR,De Jaeger K,Belderbos JS,et al. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2005,62(3):639-644.

(收稿日期:2023-11-15)

(本文编辑:余晓曼)

表 1 VGSCs α 亚基的生物信息、分布与功能

钠离子通道	编码基因	染色体	组织分布	细胞分布与功能
Nav1.1	SCN1A	2q24.3	脑、脊髓	位于抑制性中间神经元,参与抑制网络
Nav1.2	SCN2A	2q24.3	脑、肾	位于兴奋性神经元轴突起始段(AIS)近端,树突,参与动作电位的逆向传播
Nav1.3	SCN3A	2q24.3	脑	位于胎儿和新生儿神经元,参与脑发育
Nav1.4	SCN4A	17q23.3	骨骼肌	位于骨骼肌细胞,参与肌纤维收缩
Nav1.5	SCN5A	3p22.2	心脏	位于心肌、自律细胞,参与心律调节
Nav1.6	SCN8A	12q13.13	脑	位于神经元远端 AIS 和郎飞氏节,参与动作电位的起始与传播
Nav1.7	SCN9A	2q24.3	感觉神经、脑	位于外周感觉神经元,交感神经节神经元,负责感觉传导
Nav1.8	SCN10A	3p22.2	感觉神经	位于外周感觉神经元,负责感觉传导
Nav1.9	SCN11A	3p22.2	感觉神经	位于外周感觉神经元,负责感觉传导

二、钠离子通道病

1. 脑钠离子通道病

SCN1A 是最常见导致脑钠离子通道病的基因,其变异可致 Dravet 综合征(DS)、全面性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)、热性惊厥(FS)、发育性癫痫性脑病(DEE)以及家族性偏瘫型偏头痛(FHM)。DS 是最常见的癫痫性脑病,其发病是由 SCN1A 变异所致的单倍剂量不足引起。研究表明位于抑制性神经元上的 Nav1.1 功能缺失(LOF),会引起脑内抑制功能的障碍,从而导致动物出现 DS 样癫痫表型^[2]。DS 有较明显的临床异质性,这一现象可被修饰基因所解释。近期有研究表明,SCN8A、SCN9A、POLG 等均为可能的修饰基因^[3]。GEFS+ 和 FS 也均由 SCN1A 的 LOF 变异引起,体外实验表明致 GEFS+ 的突变对 Nav1.1 功能的影响较 DS 小,这也解释了其偏良性表型的原因。近年来,有学者提出了“协同致病假说”,即基因变异与癫痫发作共同导致脑内异常网络的形成,加重癫痫表型^[4]。亦有研究发现即使在 SCN1A 突变相关 DS 小鼠出现症状之后回补 SCN1A 也可显著挽救小鼠的癫痫表型^[5]。这些研究共同表明癫痫发作与 SCN1A 突变之间存在相互作用。然而,引起非 DS 型 DEE 和 FHM 的突变会导致 Nav1.1 功能增强

(GOF),这一结果似乎与前述相矛盾,但动物实验或计算机模拟的结果表明增加的钠离子电流可能会通过去极化阻滞的机制,导致抑制性中间神经元难以维持正常的兴奋性^[6]。

SCN2A 变异相关的疾病包括良性家族性婴儿惊厥(BFNIS)、发作性共济失调(EA)、DEE、自闭谱系障碍(ASD)和智力发育障碍(ID)。BFNIS 相关 SCN2A 变异是 GOF 变异,会导致神经元的兴奋性增加^[7]。由于 BFNIS 患儿的癫痫发作通常在 1 岁后自行缓解,有学者试图解释这种现象并发现变异主要导致新生儿型的 Nav1.2 转录本功能增益,而对成人型的影响很小^[8]。SCN2A 变异相关的 DEE 可分为早发型(<3m)和迟发型(>3m)。导致早发型 DEE 的变异通常会引起 Nav1.2 功能增强,并且这部分患者对钠离子通道阻滞剂(SCBs)的反应较好,而引起晚发型 DEE 的则是 LOF 变异,这类患者应用 SCBs 通常无效甚至出现病情加重^[9]。SCN2A 的 LOF 变异还会导致 ASD 或 ID,并且通常伴癫痫发作。研究人员发现,Nav1.2 的单倍剂量不足会导致神经元树突棘密度的降低,从而导致动物出现智力或社交行为障碍^[10]。同时 Nav1.2 表达的减少也会导致与其相互作用的钾离子通道的减少,反而导致神经元的兴奋性增加,爆发更多的动作电位^[11]。

Nav1.3 主要表达于胚胎期脑内,而在出生后的表达很少。病例研究显示 SCN3A 变异与家族局灶性可变病灶型癫痫(FFEVF)和 DEE 有关。体外功能研究也表明,引起这两种疾病的变异会导致持续性钠电流的增加或钠离子通道失活障碍,属于 GOF 变异^[12]。然而,一部分 SCN3A 的 LOF 变异或片段缺失也在有智力发育障碍或自闭障碍的患儿中被发现,其可伴或不伴癫痫发作^[13]。

Nav1.6 是脑内表达最丰富的钠离子通道,其功能障碍会导致伴或不伴小脑共济失调的认知障碍、DEE 和 BFNIS。伴或不伴小脑共济失调的认知障碍是最早被确定的人类 SCN8A 变异相关表型,突变导致基因出现移码并导致编码蛋白提前终止^[14]。类似的 LOF 变异还见于智力和运动障碍的患者中,且这两类患者通常均不伴有癫痫发作^[15]。而体内外研究表明,引起 DEE 或 BFNIS 的 SCN8A 的变异会导致钠离子通道失活障

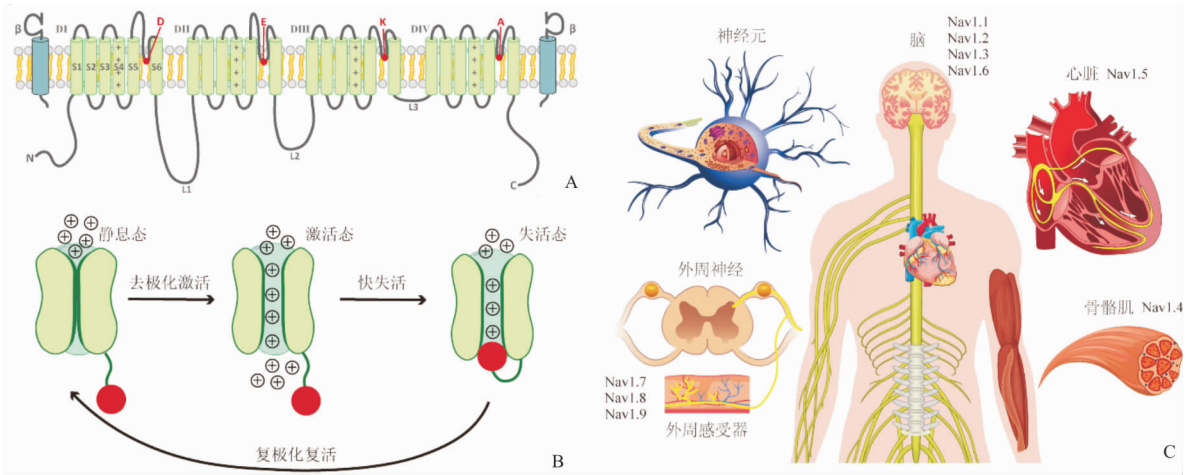


图 1 VGSCs 的结构、功能与分布(A:VGSCs α 和 β 亚基的膜拓扑结构;B:VGSCs 的激活、失活与复活示意图; C:各类型 VGSCs α 亚基在人体的组织分布)

碍、持续钠电流增加进而引起神经元兴奋性增加^[16]。患者临床表现的严重程度也取决于变异对钠离子通道功能的损害程度^[15]。然而,在 SCN8A 单倍剂量不足的动物模型中也能观察到自发的失神发作^[17],这表明 SCN8A 的 LOF 也会导致癫痫发生,因此还需更深入地探究 Nav1.6 的功能及其与疾病的关联。

尽管过去认为 Nav1.7 很少在脑内表达,但目前已有部分研究结果显示 SCN9A 也是导致癫痫发作的候选基因。2009 年,在一个 FS 的大家系中,研究人员共分离验证发现 SCN9A 的错义突变。后续也有部分研究表明 SCN9A 与 GEFS + 以及儿童良性局灶性癫痫(BECTS)相关^[18-19]。目前有关致痫的 SCN9A 变异的功能研究较少,且均显示为 GOF 变异^[20]。

2. 骨骼肌钠离子通道病

骨骼肌钠离子通道病由 SCN4A 基因变异所引起。根据遗传模式的不同,可分为常染色体隐性遗传(AR)的先天性肌无力综合征(CMS)及 AD 遗传的高钾性周期性麻痹(HyperPP)、低钾(正常钾)性周期性麻痹(HypoPP/NormoPP)和先天性肌强直病(PMC)。CMS 以持续运动后肌肉无力和疲劳为特点,该病由 Nav1.4 的 LOF 突变引起。突变导致钠离子通道更易失活,且复活更慢,使骨骼肌细胞难以产生动作电位,从而导致了肌无力的表型^[21]。HyperPP 和 PMC 的病因相似,SCN4A 的 GOF 突变可导致钠离子通道无法正常失活或失活变慢、复活加快,从而导致细胞膜去极化^[6]。不同的是,在 HyperPP 中产生了去极化阻滞现象,患者出现弛缓性麻痹^[22]。而在 PMC 患者中,去极化的膜电位会导致紊乱的动作电位爆发,从而引起肌肉痉挛或强直^[23]。殊途同归,在 HypoPP/NormoPP 的患者中,SCN4A 的突变会导致一种异常的非选择性阳离子孔道的产生,导致胞内钠离子水平增高,增高的钠离子可影响 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活动,并导致 K⁺平衡电位去极化,从而产生一种反常去极化阻滞现象,导致患者出现肌无力表型^[24]。

3. 心肌钠离子通道病

SCN5A 编码的 Nav1.5 是心肌细胞内最重要的钠离子通道,其突变会导致一系列心脏疾病,如 AD 遗传的长 QT 间期综合征(LQTS)、Brugada 综合征(BrS)、扩张性心肌病(DCM)、家族性房颤(FAF)、心脏传导阻滞及 AR 遗传的病态窦房结综合征(SSS)^[25]。除导致 LQTS 和部分 DCM、房颤的突变是 GOF 变异外,其他大多为 LOF 变异。在 LQTS 患者中,SCN5A 的 GOF 突变可引起持续钠内流,导致延长的复极化和平台期,进而引起 QT 间期增加^[26]。GOF 突变也可导致心房肌细胞的兴奋性增强,引起房颤表型。此外,钠离子通道功能的增加,还会导致胞内钠离子水平增加,激活 Na⁺-Ca²⁺转运体,进一步导致胞内钙超载而损害心肌细胞,引起 DCM^[26]。而 SCN5A 的 LOF 变异可通过两种途径影响心脏功能:一是 Nav1.5 表达量减少会损害与其相互作用蛋白的功能,导致心肌细胞形态和功能障碍^[27];二是在电信号的传导过程中,Nav1.5 的功能缺失会导致动作电位的位相异常、心肌细胞之间的电耦合减少或传导功能障碍,进而引起心律失常^[28]。

4. 感觉神经钠离子通道病

Nav1.7、Nav1.8 和 Nav1.9 是周围神经系统中重要的钠离子通道,广泛分布于外周神经,其功能障碍会导致周围感觉异

常,以痛觉感受障碍最为明显^[29]。SCN9A 的功能异常可导致 AD 遗传的原发性红斑肢痛症、阵发性极度疼痛障碍(PEPD)、小纤维神经病(SFN)和 AR 遗传的先天性无痛(CIP)。红斑肢痛、PEPD 和 SFN 均以发作性疼痛为特点,病理机制较明确,即 Nav1.7 的 GOF 变异会导致感觉神经元的兴奋性增加并出现自发性放电,从而导致了患者出现发作性疼痛表型^[30]。CIP 则是由 Nav1.7 的 LOF 变异所引起,体外研究结果表明 Nav1.7 变异会导致钠电流减少或完全无功能,无法传导感觉刺激。也有研究表明 SCN9A 的缺失会导致外周感觉纤维发育障碍,导致痛觉感受障碍^[31]。SCN10A 和 SCN11A 的 GOF 变异也会导致 PEPD。SCN11A 的 LOF 变异还会导致以无痛为特点的感觉和自主神经病变。携带 SCN11A 与携带 SCN9A 变异的无痛患者不同,虽然他们也感受不到外周肢体的伤害刺激,但却可感受到内脏痛,这一现象的原因可能是在交感神经节上表达的钠离子通道主要是 Nav1.7 而非 Nav1.9^[32]。不过有研究表明部分 SCN9A 的 GOF 变异可在无痛障碍的患者中发现,体外功能研究发现 Nav1.9 的功能显著增强,产生去极化阻滞现象,阻碍了动作电位的产生^[33]。钠离子通道病的功能型与临床表型之间的联系见表 2。

表 2 钠离子通道病的功能型与临床表型之间的联系

基因	LOF 所致疾病	GOF 所致疾病
SCN1A	DS、GEFS +、FS	非 DS 型 DEE、FHM
SCN2A	晚发型 DEE、ASD/ID	早发型 DEE、BFNIS、EA
SCN3A	ASD/ID	FFEVF、DEE
SCN4A	CMS	HyperPP、HypoPP、NormoPP、PMC
SCN5A	BrS、SSS、DCM、心脏传导阻滞	LQTS、DCM、房颤
SCN8A	ASD/ID、运动障碍	DEE、BFNIS
SCN9A	CIP	红斑肢痛、PEPD、SFN
SCN10A	暂无	PEPD
SCN11A	感觉和自主神经病变	PEPD

三、钠离子通道病的治疗

钠离子通道病的治疗方式可分为药物、外科和基因治疗。药物治疗在目前临床上应用最为广泛。对于钠离子通道 GOF 相关疾病可应用经典的 SCBs,如使用卡马西平治疗 BFNIS 和疼痛障碍^[34],美西律治疗 LQTS 和 PMC。随着人们对各种钠离子通道结构的解析和认识,针对某种钠离子通道特异性的药物也开始进入临床前应用。Nav1.6 特异性的阻滞剂——XEN901 可有效减轻 SCN1A 和 SCN8A 变异小鼠的癫痫行为,并已进入临床试验阶段^[35]。Hm1a 是一种毒性肽,可选择性地激动 Nav1.1 并减轻 DS 小鼠的癫痫症状^[36]。除针对钠离子通道的药物外,临床上也会使用其他细胞兴奋调节剂,如应用加强脑内抑制性功能的氯巴占来治疗 DS。此外,诸如大麻二酚、司替戊醇等特殊机制的抗癫痫药物也在大型临床试验中被发现可改善 DS 患儿的症状^[37-38]。外科治疗方式也可改善部分患者的症状,如部分心肌钠离子通道病患者可接受射频消融、起搏器植入等外科手术^[39];难治性癫痫患者也可采用迷走神经刺激术、脑深部电刺激等方式来缓解症状^[40]。

近几年,基因治疗得到了越来越多学者的关注。应用等位基因特异的反义寡核苷酸(ASOs)技术可有效减少突变导致的 mRNA 的降解,增加 DS 小鼠中 Nav1.1 的表达水平并改善小鼠的发作情况^[41],并已进入临床试验阶段。此外,研究者通过应用融合转录激活因子 CRISPR 技术,可实现靶向 SCN1A 的转录激活,增加 Nav1.1 在 DS 小鼠中的表达^[42]。虽然基因靶向治疗相比其他治疗手段更加精准,但其临床应用还需更多安全性和有效性的证据。

四、总结与展望

随着研究不断深入,钠离子通道病的临床表型、发病机制及治疗策略已取得许多进展。根据突变所致钠离子通道功能的改变,可分为 GOF 和 LOF 型。大多变异所致表型及严重程度具有其功能型依赖性。临床上,针对 GOF 相关疾病,可应用 SCBs 进行治疗,而 LOF 型钠离子通道病须避免使用 SCBs 以防加重患者表型。目前,基因治疗策略正在钠离子通道病中得到逐步应用,但治疗的安全性仍是需要首要关注的。然而,钠离子通道病基因型-功能型-表型之间的关联仍有许多研究空白,如何根据患者不同基因型指导用药并评估患者预后仍有待深入探索。

参 考 文 献

- [1] de Lera Ruiz M, Kraus RL. Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications [J]. J Med Chem, 2015, 58(18): 7093-7118.
- [2] Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy [J]. Nat Neurosci, 2007, 10(1): 134.
- [3] de Lange IM, Mulder F, van't Slot R, et al. Modifier genes in SCN1A-related epilepsy syndromes [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(4): e1103.
- [4] Salgueiro-Pereira AR, Duprat F, Pousinha PA, et al. A two-hit story: Seizures and genetic mutation interaction sets phenotype severity in SCN1A epilepsies [J]. Neurobiol Dis, 2019, 125: 31-44.
- [5] Valassina N, Brusco S, Salamone A, et al. SCN1A gene reactivation after symptom onset rescues pathological phenotypes in a mouse model of Dravet syndrome [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 161.
- [6] Mantegazza M, Cestèle S, Catterall WA. Sodium channelopathies of skeletal muscle and brain [J]. Physiol Rev, 2021, 101(4): 1633-1689.
- [7] Heron SE, Crossland KM, Andermann E, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures [J]. Lancet, 2002, 360(9336): 851-852.
- [8] Thompson CH, Ben-Shalom R, Bender KJ, et al. Alternative splicing potentiates dysfunction of early-onset epileptic encephalopathy SCN2A variants [J]. J Gen Physiol, 2020, 152(3): e201912442.
- [9] Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders [J]. Brain, 2017, 140(5): 1316-1336.
- [10] Wang HG, Bayley CC, Li A, et al. SCN2A severe hypomorphic mutation decreases excitatory synaptic input and causes autism-associated behaviors [J]. JCI Insight, 2021, 6(15): e150698.
- [11] Zhang J, Chen X, Eaton M, et al. Severe deficiency of the voltage-gated sodium channel Nav1.2 elevates neuronal excitability in adult mice [J]. Cell Rep, 2021, 36(5): 109495.
- [12] Holland KD, Kearney JA, Glauser TA, et al. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy [J]. Neurosci Lett, 2008, 433(1): 65-70.
- [13] Zaman T, Helbig KL, Clatot J, et al. SCN3A-Related Neurodevelopmental Disorder: A Spectrum of Epilepsy and Brain Malformation [J]. Ann Neurol, 2020, 88(2): 348-362.
- [14] Trudeau MM, Dalton JC, Day JW, et al. Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel SCN8A in a patient with cerebellar atrophy, ataxia, and mental retardation [J]. J Med Genet, 2006, 43(6): 527-530.
- [15] Talwar D, Hammer MF. SCN8A Epilepsy, Developmental Encephalopathy, and Related Disorders [J]. Pediatr Neurol, 2021, 122: 76-83.
- [16] Gardella E, Marini C, Trivisano M, et al. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy [J]. Neurology, 2018, 91

- (12): e1112-e1124.
- [17] Makinson CD, Tanaka BS, Sorokin JM, et al. Regulation of Thalamic and Cortical Network Synchrony by SCN8A [J]. Neuron, 2017, 93(5): 1165-1179. e6.
- [18] Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome [J]. PLoS Genet, 2009, 5(9): e1000649.
- [19] Liu Z, Ye X, Qiao P, et al. G327E mutation in SCN9A gene causes idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes: a case report of twin sisters [J]. Neurol Sci, 2019, 40(7): 1457-1460.
- [20] Zhang S, Zhang Z, Shen Y, et al. SCN9A Epileptic Encephalopathy Mutations Display a Gain-of-function Phenotype and Distinct Sensitivity to Oxcarbazepine [J]. Neurosci Bull, 2020, 36(1): 11-24.
- [21] Arnold WD, Feldman DH, Ramirez S, et al. Defective fast inactivation recovery of Nav1.4 in congenital myasthenic syndrome [J]. Ann Neurol, 2015, 77(5): 840-850.
- [22] Fialho D, Griggs RC, Matthews E. Chapter 32-Periodic paralysis [M]. Geschwind DH, Paulson HL, Klein C. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 2018: 505-520.
- [23] Yang N, Ji S, Zhou M, et al. Sodium channel mutations in paramyotonia congenita exhibit similar biophysical phenotypes in vitro [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(26): 12785-12789.
- [24] Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M, et al. K⁺-dependent paradoxical membrane depolarization and Na⁺ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(10): 4036-4041.
- [25] 齐保振, 谢钟磊, 沈冬丽, 等. 钠离子通道 1.8 对急性心肌梗死后心房颤动发生的调控作用 [J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 301-305.
- [26] Remme CA. Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations: electrophysiological, molecular and genetic aspects [J]. J Physiol, 2013, 591(17): 4099-4116.
- [27] Abriel H, Rougier JS, Jalife J. Ion channel macromolecular complexes in cardiomyocytes: roles in sudden cardiac death [J]. Circ Res, 2015, 116(12): 1971-1988.
- [28] Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge [J]. Heart Rhythm, 2016, 13(10): e295-324.
- [29] Goodwin G, McMahon SB. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain [J]. Nat Rev Neurosci, 2021, 22(5): 263-274.
- [30] Bennett DL, Clark AJ, Huang J, et al. The Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Pain Signaling [J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1079-1151.
- [31] McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, et al. Defining the Functional Role of Nav1.7 in Human Nociception [J]. Neuron, 2019, 101(5): 905-919. e8.
- [32] Dib-Hajj SD, Waxman SG. Sodium Channels in Human Pain Disorders: Genetics and Pharmacogenomics [J]. Annu Rev Neurosci, 2019, 42: 87-106.
- [33] Huang J, Vanoye CG, Cutts A, et al. Sodium channel Nav1.9 mutations associated with insensitivity to pain dampen neuronal excitability [J]. J Clin Invest, 2017, 127(7): 2805-2814.
- [34] 金丹, 张良兵, 刘李军, 等. 丙戊酸钠联合卡马西平治疗难治性癫痫临床效果及对脑电图、抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗核抗体影响 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51(7): 757-760.
- [35] Wengert ER, Saga AU, Panchal PS, et al. Prax330 reduces persistent and resurgent sodium channel currents and neuronal hyperexcitability of subiculum neurons in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy [J]. Neuropharmacology, 2019, 158: 107699.
- [36] Richards KL, Milligan CJ, Richardson RJ, et al. Selective Nav1.1 activation rescues Dravet syndrome mice from seizures and premature death [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(34): E8077-E8085.
- [37] Matthews E, Balestrini S, Sisodiya SM, et al. Muscle and brain sodium channelopathies: genetic causes, clinical phenotypes, and management approaches [J]. Lancet Child Adolesc Health, 2020, 4(7): 536-547.
- [38] Devinsky O, Cross JH, Wright S, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome [J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 699-700.
- [39] 刘相飞, 马晓羽, 公言伟. Marshall 静脉无水乙醇消融联合导管射频消融术治疗阵发性心房颤动的应用研究 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40(2): 86-89.
- [40] 王圆圆, 马磊, 江文. 经颅磁刺激治疗药物难治性癫痫的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 732-735.
- [41] Lim KH, Han Z, Jeon HY, et al. Antisense oligonucleotide modulation of non-productive alternative splicing upregulates gene expression [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3501.
- [42] Colasante G, Lignani G, Brusco S, et al. dCas9-Based SCN1A Gene Activation Restores Inhibitory Interneuron Excitability and Attenuates Seizures in Dravet Syndrome Mice [J]. Mol Ther, 2020, 28(1): 235-253.

(收稿日期: 2023-07-22)

(本文编辑: 高婷)