

# SCN8A 基因突变相关癫痫患儿 8 例的临床与遗传学特征分析

林萌, 陈琅, 林泉, 方琼, 熊丽君, 林馨, 王珏

基金项目: 福建省卫生健康科研人才培养项目(编号:2019-CXB-17)

作者单位: 350001 福州,福建医科大学省立临床医学院,福建省立医院儿科(林萌,陈琅,方琼,熊丽君,林馨,王珏);  
350000 福安,福建医科大学附属闽东医院儿科(林泉)

作者简介: 林萌(1980-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:小儿神经内科、癫痫脑病的诊治。E-mail: cllm80@qq.com

通信作者: 王珏(1971-),女,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:小儿神经内科、癫痫脑病的诊治。E-mail:  
15280065933@qq.com

**[摘要]** **目的** 分析 SCN8A 基因突变相关癫痫脑病的临床与遗传学特征。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月福建省立医院儿科收治的 SCN8A 基因突变相关癫痫患儿 8 例,均经医学外显子测序及 Sanger 测序验证。收集其临床病历资料和基因检测结果进行总结分析。**结果** 8 例患儿起病年龄中位数为 6 个月,男 6 例,女 2 例。癫痫发作类型有 7 种,3 例存在  $\geq 3$  种发作类型。出现言语迟缓 5 例,肌张力低下 4 例,共济失调 4 例,步态障碍 2 例,智力低下 5 例。除 1 例脑电图正常外,其余 7 例发作间期脑电图异常,主要为多灶性放电。8 例均为错义突变,其中未报道突变 4 例。新发突变 5 例,遗传杂合突变 3 例,临床表型各有差异。3 例位于结构域 C 端内的突变,表型也有差异。**结论** SCN8A 基因相关癫痫是一种谱系疾病,新发突变可出现轻度温和至重度癫痫脑病表现,遗传杂合突变也可出现癫痫脑病的表现。突变方式与表型无相关性。突变位点在结构域中分布与突变来源及临床表型无关联。

**[关键词]** SCN8A 基因; 癫痫脑病; 基因突变; 临床特征

**[中图分类号]** R 729 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)12-1200-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.12.08

## Analysis of clinical and genetic characteristics of 8 children with epilepsy related to SCN8A gene mutation

LIN Meng, CHEN Lang, LIN Quan, et al. Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Department of Pediatrics, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical and genetic characteristics of epilepsy related to SCN8A gene mutation. **Methods** Eight children with SCN8A gene mutation-related epilepsy who were admitted to Department of Pediatrics, Fujian Provincial Hospital from January 2018 to December 2020 were selected, all of whom were verified by medical exome sequencing assay and Sanger sequencing. The patients' clinical medical records and genetic testing results were collected for summary and analysis. **Results** The median age of onset in the 8 pediatric patients was 6 months, including 6 males and 2 females. There were 7 types of epileptic seizures in these patients, of which 3 cases had more than 3 types of seizures. There were 5 cases of speech delay, 4 cases of hypotonia, 4 cases of ataxia, 2 cases of gait disorder, and 5 cases of mental retardation. Except for 1 case with normal electroencephalogram(EEG), the other 7 cases had abnormal interictal EEG, mainly multifocal discharge. All the 8 cases had missense mutations, among whom 4 cases had unreported mutations. Five cases had de novo mutations and 3 cases had genetic heterozygous mutations, and their clinical phenotypes were different. The phenotypes of the 3 mutations located in the C-terminal end of the domain were also different. **Conclusion** SCN8A gene-related epilepsy is a pedigree disease, and the de novo mutation may show mild to severe epilepsy encephalopathy, and the hereditary heterozygous mutation may also show epilepsy encephalopathy. There is no correlation between mutation mode and phenotype. The distribution of mutation sites in the domain has no correlation with mutation source and clinical phenotype.

**[Key words]** SCN8A gene; Epilepsy encephalopathy; Gene mutation; Clinical characteristics

SCN8A 基因突变相关癫痫脑病与早期婴儿癫痫性脑病 13 型(early infant epilepsy encephalopathy type 13, EIEE 13) 相关, 并与婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征等密切相关<sup>[1]</sup>。SCN8A 基因突变相关癫痫脑病早期较难与 KCNQ2 基因相关癫痫鉴别, 且其癫痫猝死率与其他发育性癫痫性脑病(developmental epileptic encephalopathy, DEE) 相当(约 10%)<sup>[2]</sup>。若能早期识别, 及时行基因检测, 做到早期诊断、干预, 有助于减轻患儿的认知损害, 提高生活质量。本研究通过总结分析本院诊治的 8 例 SCN8A 基因突变相关癫痫患儿的临床特点和遗传学特点, 探讨 SCN8A 基因突变方式、类型与临床表型的相关性, 进一步揭示基因突变蛋白结构域位置不同与临床表型间的关系。现报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月福建省立医院儿科收治的不明原因或疑似癫痫患儿 65 例, 后根据全外显子测序检测筛选出 8 例 SCN8A 基因突变患儿作为研究对象。检测经患儿家属签署知情同意后书后进行。研究获福建省立医院医学伦理委员会批准。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准: (1) 国际抗癫痫联盟确认的已知早发癫痫性脑病<sup>[3]</sup>。(2) 不能归类的早发性癫痫脑病或临床疑似病例, 首次癫痫发作为出生后 6 个月内的患儿, 至少有以下任一项表现: ①难以控制的发作, 存在多种发作类型; ②发作形式及类型可随年龄增长发生变化; ③智力运动发育出现倒退或停滞、落后, 运动障碍, 步态异常, 肌张力异常; ④视频脑电图改变有以下表现之一者: 背景波减慢或低电压、高度失律、爆发-抑制、多灶性棘(尖)波及持续棘慢波等。(3) 不能明确病因的癫痫。排除标准: (1) 合并遗传代谢性疾病。(2) 合并缺血缺氧性脑病、脑血管病变、脑外伤、颅内感染等。(3) 合并染色体病, 如 21-三体综合征等。(4) 合并线粒体病, 如线粒体脑肌病等。

**1.3 临床资料收集** 通过制定专门的病历收集简易表收集患儿的临床资料, 包括病史、家族史等一般资料, 颅脑 MRI(西门子, Presima)、视频脑电图(数字化脑电图仪, CADWELL LABORATORIES, INC. Easy III) 检查结果, 使用抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs) 治疗情况及疗效, 儿心量表评分等。

**1.4 随访** 通过门诊复诊、电话随访的方式追踪患儿的病情进展, 药物不良反应发生情况。检测血药浓度, 调整药物剂量及方案, 观察疗效情况。通过儿

心量表从大运动、精细动作、适应能力、语言和社交 5 个方面评估患者的神经心理发育情况。用发育商来评价孩子的智能发育速率, 得分 < 70 分为智力低下, 55 ~ 69 分为轻度, 40 ~ 54 分为中度, 25 ~ 39 分为重度, < 25 分为极重度。

**1.5 疗效评估** 评估 AEDs 对癫痫发作控制的疗效, 以给药前 3 个月的发作频率和强度为基线, 参考中华医学会第一届全国癫痫病学会会议制定的四级疗效判断标准: 以药物治疗 3 个月后发作频率减少 > 75% 为基本控制; 发作频率减少 50% ~ 75% 为有效; 发作频率减少 30% ~ 49% 为发作减少; 与治疗前无明显差别为无效。发作频率较基线增加 > 50% 为加剧<sup>[4]</sup>。

**1.6 基因检测方法** 抽取患儿外周血 4 ml, 外送武汉康圣达医学检验所有限公司进行医学外显子测序检测。提取基因组 DNA, 构建文库, 应用 IDT 探针将外显子及相邻内含子区域进行捕获与富集, 质量控制后采用 Illumina Nextseq500 对其进行二代测序。数据去除低质量 reads 等。与人类基因组 hg19 参考序列进行比对, 将找出 SNP、INDEL 突变位点, 与人类基因突变数据库(The Human Gene Mutation Database, HGMD) 等数据库进行疾病相关注释, 通过系统自动检索及分析变异相关文献, 通过 Polyphen、SIFT、MutationTaster 3 种预测软件对蛋白质进行有害性分析。参考美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 变异分级指南<sup>[5]</sup>, 对变异进行良性、可能良性、可能致病、致病性进行分类。经 Sanger 测序对患儿及其家系成员进行相关突变位点验证。

## 2 结果

**2.1 临床症状** 8 例患儿起病年龄中位数为 6 个月。男 6 例, 女 2 例。癫痫发作类型有 7 种, 3 例存在 ≥ 3 种发作类型。出现言语迟缓 5 例, 肌张力低下 4 例, 共济失调 4 例, 步态障碍 2 例, 智力低下 5 例。病例 5 出现惊吓后抽搐发作。见表 1。

**2.2 颅脑 MRI 及脑电图检查结果** 颅脑 MRI 检查显示双侧颞顶枕部稍增宽 1 例, 双侧脑室稍扩大 1 例, 双额颞叶体积稍小并胼胝体稍薄 1 例。除病例 3 脑电图正常外, 其余 7 例发作间期脑电图异常, 主要为多灶性放电。病例 1 初期高峰失律伴少许尖慢波, 后期发展为广泛性放电伴不典型高峰失律。病例 8 局灶性放电随着年龄的增长进展为多灶性放电。见表 1。

**2.3 儿心量表评估结果** 每位患儿在治疗前后至少间隔 6 个月行 2 次儿心量表评估患儿神经发育情

况。除病例3智力正常,病例2和病例7智力临界偏低外,余5例均有不同程度的中重度智力低下。特别是病例6首发时间为出生后21 d,3个月龄时发育商为86,8月龄时发育商为38。见表1。

**2.4 治疗及疗效情况** 病例3无治疗。病例1经丙戊酸钠、托吡酯、甲强龙冲击治疗仍无效,后改用生酮饮食治疗3个月,发作频率减少50%以上。病例7行丙戊酸钠单药治疗,用药3个月时发作频率

减少50%以上,后随访1年以上未见发作。余5例联用左乙拉西坦治疗3个月均无效,经加用奥卡西平治疗3个月后显示为有效1例,发作减少3例,无效1例。其中病例6因改用拉莫三嗪联合苯巴比妥后3 d出现皮疹,后改奥卡西平联合苯巴比妥3个月发作频率减少但<50%。无效1例(病例5),改联合拉考沙胺后3个月发作频率减少仍<50%。见表1。

表1 8例SCN8A基因突变相关癫痫患儿的临床资料

病例	突变位点	首发年龄	发作形式	视频脑电图	临床表现	末次发育商	治疗药物	疗效
1	C.4724C>T p. A1575V	7月	点头,婴儿痉挛,肌阵挛性发作,癫痫持续状态	高度失律,多灶性放电,缓慢的尖峰波放电	言语迟缓,肌张力低下	45,智力中度低下	丙戊酸钠、托吡酯、激素冲击,生酮饮食	有效
2	c.5318C>T p. T1773I	6月	强直阵挛性发作	缓慢的尖峰波放电	运动发育正常	75,智力临界偏低	左乙拉西坦、奥卡西平	有效
3	c.1588C>T p. R530W	13月	强直阵挛性发作	正常	注意缺陷多动障碍	114,智力正常	(无治疗)	-
4	c.5630A>G p. N1877S	4月	强直阵挛性发作	缓慢的尖峰波放电	不会坐,肌张力低下,步态障碍,共济失调,言语迟缓	52,智力中度低下	丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平	发作减少
5	c.4423G>A p. G1475R	5月	强直阵挛性发作,局灶性发作,失神发作,轻度惊吓抽搐	缓慢的尖峰波放电	现3岁仍不会站,肌张力低下,步态障碍,言语迟缓,共济失调	48,智力中度低下	苯巴比妥、托吡酯、左乙拉西坦、奥卡西平、拉考沙胺	发作减少
6	c.2300C>T p. T767I	21 d	局灶性发作,强直阵挛性发作,癫痫持续状态	多灶性放电,慢波背景	现8个月,肌张力减退,抬头不稳,无法翻身,言语迟缓,共济失调	38,智力重度低下	苯巴比妥、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平	发作减少
7	c.647T>C p. V216A	15月	强直发作,肌阵挛性发作	缓慢的尖峰波放电	无运动异常,孤独症	74,智力临界偏低	丙戊酸钠	已1年以上无发作
8	c.5498A>G p. D1833G	6月	局灶性发作,强直阵挛性发作	缓慢的尖峰波放电,多灶性放电,慢波背景	共济失调,言语迟缓	53,智力中度低下	左乙拉西坦、丙戊酸钠、奥卡西平	发作减少

**2.5 遗传学检查结果** 8例患儿SCN8A基因突变均为错义突变,其中4例为未报道突变。根据ACMG对突变进行功能预测,4例为致病性突变,4例为可能致病突变。8例中5例为新发突变。遗传杂合突变3例,突变均源于患儿父亲。预测软件SIFT分析结果显示,8例均为D(可能有害);蛋白结构预测软

件MutationTaster分析结果显示8例为D(有害);Polyphen 2软件分析结果显示4例为D(有害),2例为P(可能有害)。突变位点位于钠通道蛋白结构域位置,有1例(p. R530W)位于细胞质环区1,1例(G1475R)位于失活门,3例位于跨膜区,3例位于C端。见表2。

表2 8例SCN8A基因突变患儿的基因分析结果

病例	突变位点	突变类型	结构域位置	来源	HGMD	ACMG	SIFT	Polyphen 2	MutationTaster
1	C.4724C>T p. A1575V	错义	DIV(S3)	父亲	未报道	可能致病	0.000	0.903	1.0
2	c.5318C>T p. T1773I	错义	C端	父亲	未报道	可能致病	0.000	1.000	1.0
3	c.1588C>T p. R530W	错义	DI(S6)-DII(S1)	父亲	有	可能致病	0.014	1.000	1.0
4	c.5630A>G p. N1877S	错义	C端	新发	有	致病	0.000	-	1.0
5	c.4423G>A p. G1475R	错义	DIII(S6)-DIV(S1)	新发	有	可能致病	0.011	-	1.0
6	c.2300C>T p. T767I	错义	DII(S1)	新发	有	致病	0.000	0.909	1.0
7	c.647T>C p. V216A	错义	DI(S3-S4)	新发	未报道	致病	0.000	0.847	1.0
8	c.5498A>G p. D1833G	错义	C端	新发	未报道	致病	0.000	0.999	1.0

注:SIFT分值≤0.05为对蛋白质功能有害,>0.05为对蛋白质功能无害;PolyPhen 2分值≥0.909为“D”,指对蛋白质功能有害;分值0.447~0.908为“P”,指对蛋白质功能可能有害,“-”表示未做分析;MutationTaster≥1.0为D,指对蛋白质功能有害

### 3 讨论

**3.1** *SCN8A* 基因位于 12q13.13 染色体,编码 NaV1.6 $\alpha$  亚单位<sup>[6]</sup>,*SCN8A* 脑病/EIEE 13 与 NaV1.6 新发功能获得性突变 (gain-of-function mutation, GOF) 有关,而功能丧失性突变 (loss-of-function mutation, LOF) 与无癫痫的神经发育异常表型或晚发癫痫发作相关<sup>[7]</sup>。本研究发现 *SCN8A* 基因突变相关癫痫脑病以全面性发作为主,脑电图主要表现为多灶性放电,可随病情进展而转变。重症患儿多有言语迟缓、肌张力低下、共济失调、步态障碍、智力中重度低下等症状。起病年龄越早对后期神经发育影响越大。

**3.2** 本研究 8 例均为错义突变。有研究显示,遗传性 *SCN8A* 突变多与婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症 (infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis, ICCA) 及良性家族性婴儿癫痫 (benign familial infantile epilepsy, BFIE) 有关联<sup>[8]</sup>。而本研究中病例 1 (p. A1575V) 以痉挛发作起病,出现精神运动发育减退和药物难治性癫痫。病例 2 (p. T1773I) 表现为强直阵挛性发作,智力临界偏低, AEDs 治疗有效,运动发育正常。该例表现符合中间型癫痫脑病,其主要表现为发病年龄较晚、可治疗的癫痫和轻度的神经障碍<sup>[9]</sup>。病例 3 (p. R530W) 表现为 2 次强直阵挛性发作,脑电图正常。该患儿未进行 AEDs 治疗,考虑 BFIE。以上 3 例均为遗传自父亲的错义突变,但表现仍有差异。提示遗传杂合突变也会发生癫痫脑病的表现,对于 *SCN8A* 基因突变相关癫痫脑病临床表现不一的机制,有研究认为这可能与神经元放电异常有关<sup>[10-11]</sup>。

**3.3** *SCN8A* 新发突变既往大多发现为癫痫脑病患者。本研究中病例 4 (p. N1877S) 1 岁仍不会坐,肌张力低下,言语发育迟缓,与既往文献报道<sup>[12]</sup> 相符。而同样位点的突变 (p. N1877S), Anand 等<sup>[13]</sup> 报道了 1 例 *SCN8A* 家族性突变,先证者及其父亲均有早发性癫痫症状,但其无认知或神经功能损害,癫痫控制良好;而有研究发现一些患者仅表现为耐药性的局灶性癫痫和轻度智力低下<sup>[14]</sup>。由此说明,*SCN8A* 新发突变不仅会导致常见的中重度癫痫脑病,也可表现出较温和的症状,且同一位点突变也可出现不同程度癫痫表型。目前研究认为 *SCN8A* 突变表现出的癫痫严重程度可能与嵌合比率不同及修饰基因有关<sup>[15]</sup>。以上研究表明,不同的 *SCN8A* 突变方式与临床表型相关性不明显。

**3.4** 本研究发现病例 5 (p. G1475R) 还有一特殊表现:其在受轻度惊吓后即有发作。Gardella 等<sup>[8]</sup> 曾报

道有 *SCN8A* 突变患儿在青春期出现由运动、情绪刺激引起的短暂的运动障碍或发抖性发作症状。个别患儿对触听觉刺激也可出现过度惊吓反应,但其具体原因不明,有待进一步研究<sup>[16]</sup>。病例 7 (p. V216A) 对单用丙戊酸钠治疗强直发作敏感,智力临界偏低,无运动异常表现。有报道同一突变位点但氨基酸不同的患儿 (p. V216D) 表现为难治性癫痫,智力重度低下,无法行走,为重度癫痫脑病表现<sup>[17]</sup>;以及 C 端的 D1833G 表现为强直阵挛性和局灶性发作,伴共济失调及言语延迟的表现,与报道的 D1833H 有类似表现,但 D1833H 的发作仅表现为手及手指的抖动<sup>[18]</sup>。提示 *SCN8A* 突变同一位点发生不同点氨基酸的替代改变,也可出现不同的临床表型,但这仍需进一步扩大研究样本进行验证。

**3.5** NaV1.6 的致病性突变残基多位于高度进化保守部分,如跨膜片段、失活门环和 C 末端近端 2/3<sup>[1,10]</sup>。特别是 c-t 终末的近端 2/3,其与蛋白质合成及神经发育有关<sup>[10,19]</sup>。本研究发现位于失活门及 C 末端的突变可表现出较严重的症状,但也发现同一 C 端的不同位点 (D1833G, N1877S, T1773I) 的表现仍有差异, C 端的同一突变位点 (N1877S) 也可有多种表型。本研究中 8 例虽同为错义突变,但出现在不同的结构域位置,其表现也有不同,故表明 *SCN8A* 突变类型与结构域位置相关性不明显。而且,不同突变来源的突变位点分布于不同的结构域位置,其表型也不一,故突变方式与结构域位置亦无明显关联。

**3.6** 本研究发现大多数患儿对钠离子通道阻滞剂高度或部分有效。5 例左乙拉西坦治疗无效的患儿,经改用或加用奥卡西平后癫痫发作得到控制或减轻。对于痉挛发作的患儿,后续易进展为难治性癫痫,生酮饮食治疗亦可带来良好的效果<sup>[20]</sup>。联用 4 种 AEDs 无效的病例 5 (p. G1475R),经加用高度选择性作用于钠通道的拉考沙胺治疗后发作频率明显减少,目前患儿仍在随访中,其效果有待进一步观察,或可为 *SCN8A* 难治性癫痫的治疗提供新的方案。

综上所述,*SCN8A* 基因突变相关癫痫可表现为轻度良性惊厥或重度癫痫性脑病等多种神经精神病学临床表型。*SCN8A* 新发突变也可表现为轻重有别的表型,且相同位点突变还可能导致不同程度的癫痫表型。而同一位点 *SCN8A* 突变发生不同点氨基酸的取代改变,也会产生不同的临床表型,从而进一步扩大了 *SCN8A* 突变相关癫痫的临床和遗传谱。该病治疗以钠离子通道阻滞剂中奥卡西平疗效较佳。

## 参考文献

- [1] Larsen J, Carvill GL, Gardella E, et al. The phenotypic spectrum of *SCN8A* encephalopathy[J]. *Neurology*, 2015,84(5):480-489.
- [2] 蔡翊莹,丁晶,汪昕. 癫痫不明原因猝死的研究进展[J]. *中华神经科杂志*,2020,53(8):631-635.
- [3] Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group[J]. *Epilepsia*, 2006,47(9):1558-1568.
- [4] Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome—comparison with various standard antiepileptic drug regimen[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 109:81-89.
- [5] 王秋菊,沈亦平,陈少科,等. 遗传变异分类标准与指南[J]. *中国科学(生命科学)*,2017,47(6):668-688.
- [6] Oliva M, Berkovic SF, Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2012,53(11):1849-1859.
- [7] 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.
- [8] Gardella E, Becker F, Møller RS, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an *SCN8A* mutation[J]. *Ann Neurol*, 2016,79(3):428-436.
- [9] Johannesen KM, Gardella E, Encinas AC, et al. The spectrum of intermediate *SCN8A*-related epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2019,60(5):830-844.
- [10] Wagnon JL, Barker BS, Hounshell JA, et al. Pathogenic mechanism of recurrent mutations of *SCN8A* in epileptic encephalopathy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015,3(2):114-123.
- [11] Liu 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.
- [12] Costain G, Cordeiro D, Matviychuk D, et al. Clinical application of targeted next-generation sequencing panels and whole exome sequencing in childhood epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2019,418:291-310.
- [13] Anand G, Collett-White F, Orsini A, et al. Autosomal dominant *SCN8A* mutation with an unusually mild phenotype[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016,20(5):761-765.
- [14] Parrini E, Marini C, Mei D, et al. Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes[J]. *Hum Mutat*, 2017,38(2):216-225.
- [15] Yu W, Hill SF, Xenakis JG, et al. *Gabra2* is a genetic modifier of *Scn8a* encephalopathy in the mouse[J]. *Epilepsia*, 2020,61(12):2847-2856.
- [16] Singh R, Jayapal S, Goyal S, et al. Early-onset movement disorder and epileptic encephalopathy due to de novo dominant *SCN8A* mutation[J]. *Seizure*, 2015,26:69-71.
- [17] Ohba C, Kato M, Takahashi S, et al. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo *SCN8A* mutations[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7):994-1000.
- [18] Menezes LFS, Sabiá Júnior EF, Tibery DV, et al. Epilepsy-related voltage-gated sodium channelopathies: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:1276.
- [19] Blanchard MG, Willemsen MH, Walker JB, et al. De novo gain-of-function and loss-of-function mutations of *SCN8A* in patients with intellectual disabilities and epilepsy[J]. *J Med Genet*, 2015,52(5):330-337.
- [20] 王柳清,赵伟伟. 生酮饮食治疗癫痫的研究概况[J]. *中国临床新医学*,2017,10(11):1121-1124.
- [收稿日期 2021-07-11][本文编辑 余军 韦颖]

## 本文引用格式

林萌,陈琅,林泉,等. *SCN8A* 基因突变相关癫痫患儿 8 例的临床与遗传学特征分析[J]. *中国临床新医学*,2021,14(12):1200-1204.