



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.01.014

[www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/20180190.pdf](http://www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/20180190.pdf)

## 癫痫发病中突触机制的研究进展

肖秀珍<sup>1</sup>, 欧阳远寒<sup>2</sup>, 宋治<sup>2</sup>, 郑文<sup>2</sup>

(中南大学湘雅三医院 1. 护理部; 2. 神经内科, 长沙 410013)

**[摘要]** 反复的癫痫发作可导致突触蛋白的表达异常、突触重塑和异常神经网络的形成, 这是难治性癫痫的病理生理学机制之一。近年来发现突触蛋白在原发性癫痫的发病机制中同样发挥重要的作用。多个突触调控蛋白以及突触后膜受体蛋白表达异常可导致癫痫发作。绝大多数的抗癫痫药物是以离子通道为作用靶点, 但卡马西平及唑尼沙胺可通过影响突触融合蛋白及可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体复合物的功能而发挥抗癫痫作用。突触囊泡蛋白2A是新型抗癫痫药物左乙拉西坦、布瓦西坦和seletracetam的作用靶点。

**[关键词]** 癫痫; 突触机制; 胞吐; 内吞; 突触可塑性

## Progress in synaptic mechanism in epileptogenesis

XIAO Xiuzhen<sup>1</sup>, OUYANG Yuanhan<sup>2</sup>, SONG Zhi<sup>2</sup>, ZHENG Wen<sup>2</sup>

(1. Department of Nursing; 2. Department of Neurology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

### ABSTRACT

Recurrent seizures lead to abnormal expression of synaptic proteins, reorganization of synapse and formation of abnormal neuron network. Recently, it is identified that the synaptic proteins are involved in epileptogenesis. The abnormal expression of several synaptic regulatory proteins and postsynaptic membrane receptor proteins may result in epilepsy. The ion channels usually are the action target of most antiepileptic drugs. However, carbamazepine and zonisamide may interact with syntaxin and/or soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex to exert its function of anti-epilepsy. The synaptic vesicle protein 2A is the action target for new anti-epileptic drugs, including levetiracetam, brivaracetam and seletracetam.

### KEY WORDS

epilepsy; synaptic mechanism; exocytosis; endocytosis; synaptic plasticity

收稿日期(Date of reception): 2017-04-28

第一作者(First author): 肖秀珍, Email: 827438352@qq.com

通信作者(Corresponding author): 郑文, Email: zhengwen5309@163.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81671296, 81670216, 81501128); 湖南省自然科学基金(2015JJ4088)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81671296, 81670216, 81501128), and the Natural Science Foundation of Hunan Province (2015JJ4088), China.

癫痫是大脑神经元高度同步化异常放电导致的一组脑部疾病。多种病因可导致癫痫发作,其发病机制复杂,迄今尚未完全阐明。目前认为癫痫属于“离子通道病”范畴。 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{Cl}^-$ 等离子通道基因突变及编码蛋白功能异常是一部分原发性癫痫的发病原因。许多抗癫痫药物通过作用于离子通道而发挥抗癫痫作用。2015年多名学者<sup>[1-3]</sup>在《科学》和《新英格兰医学杂志》等发表文章阐述了能量代谢与癫痫发作的关系,认为癫痫可能是一种“代谢病”。癫痫发作时脑内局灶性高能量代谢可被单光子发射断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET-CT)、脑电图(electroencephalogram, EEG)和功能核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等检查发现和定位。近年来突触机制在癫痫发病中的研究越来越深入。突触相关蛋白在原发性癫痫的发病机制中发挥重要作用,多个突触调控蛋白以及突触后膜受体蛋白表达异常可导致癫痫发作<sup>[4-9]</sup>。基因芯片筛查大样本癫痫患者的突触调控基因,也发现众多突触调控基因的表达异常<sup>[10]</sup>。因此,目前有部分学者认为,一部分癫痫可能属于“突触病”范畴。

## 1 胞吐调控蛋白与癫痫

突触囊泡胞吐可分为锚定、引燃和融合等过程,有众多突触蛋白参与调控<sup>[4]</sup>。在锚定阶段,Rim, Munc13和Rim-BP的复合物在活化区与突触前 $\text{Ca}^{2+}$ 通道、支架蛋白Bassoon和Piccolo相互作用,引领突触囊泡从循环池入坞。在引燃阶段形成可释放池。囊泡膜蛋白、突触小体蛋白25(synaptosome associated protein 25, SNAP-25)和突触融合蛋白相互结合形成可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE)复合物。该复合物的形成使囊泡膜与突触前膜紧密链接处于半胞吐状态。Munc18可与突触融合蛋白相互作用调控SNARE复合物的形成。SNARE复合物是突触囊泡胞吐过程中的核心成分,几乎参与所有分泌细胞的胞吐过程。融合阶段动作电位诱发的去极化使电压门控 $\text{Ca}^{2+}$ 通道开放, $\text{Ca}^{2+}$ 内流。 $\text{Ca}^{2+}$ 介导突触结合蛋白1/2(synaptotagmins 1/2, Syt1/Syt2)与SNARE复合物偶联,可触发突触囊泡与突触前膜快速融合和神经递质释放。SNARE复合物偶联蛋白complexin、富脯氨酸跨膜蛋白2(proline rich transmembrane protein 2, PRRT2)和突触囊泡蛋白

2(synaptic vesicle protein 2, SV2)均参与该过程的调控<sup>[4, 11-12]</sup>。融合后的SNARE复合物在突触前膜重新装配成cis-SNARE复合物,进行分解、再生、循环。目前发现多个突触囊泡胞吐调控蛋白表达异常可导致癫痫发作。

2016年Zheng等<sup>[5]</sup>在一个热性惊厥家系中发现了致病基因PRRT2 c.649dupC(p.R217Pfs\*8)突变。PRRT2蛋白是调控神经递质释放的关键因素之一,参与突触囊泡神经递质释放的融合过程。该基因位于染色体16p11.2。在啮齿动物中PRRT2蛋白只在脑和脊髓中有表达,其中小脑、基底神经节和新皮层表达水平最高<sup>[4]</sup>。PRRT2蛋白的表达具有神经元特异性,在原代培养的星形胶质细胞中检测不到PRRT2蛋白的表达<sup>[4]</sup>。在小鼠神经元轴突中,特别是突触前膜,PRRT2蛋白表达非常丰富。PRRT2蛋白可能与突触前膜蛋白SNAP-25相互作用,介导 $\text{Ca}^{2+}$ 敏感蛋白Syt1/Syt2与SNARE复合物偶联,触发突触囊泡与胞膜的融合、神经递质的释放<sup>[4]</sup>。PRRT2基因敲除后,突触囊泡释放减少,突触囊泡滞留在可释放池。突触后电流的频率显著降低。同时,无论兴奋性神经元,还是抑制性神经元,单次诱发的突触后电流幅度显著降低,但双脉冲异化显著增强<sup>[11]</sup>。PRRT2基因突变导致多种发作性疾病,包括热性惊厥、癫痫、发作性运动诱发运动障碍等多种发作性疾病。

2014年Schubert等<sup>[6]</sup>在两个热性惊厥/婴幼儿癫痫家系中分别鉴定了致病基因STX1B c.133\_134insGGATGTGCATTG和c.135\_136AC>GA突变。STX1B基因也位于染色体16p11.2。STX1B基因编码突触融合蛋白-1B与囊泡膜蛋白及突触前膜蛋白SNAP-25相互结合形成SNARE复合物,参与突触囊泡释放的引燃过程<sup>[6]</sup>。突触融合蛋白-1B调节 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸神经递质的释放。敲除Stx1b基因的斑马鱼幼体表现出癫痫样发作和高频共振,并且对体温升高非常敏感<sup>[6]</sup>。

SV2是国内研究得比较多的一个突触蛋白。SV2并不是突触结构性组成部分,也不是囊泡形成所必需的。但SV2在 $\text{Ca}^{2+}$ 的介导下可与Syt-1结合,参与突触囊泡胞吐的融合过程,并能调节神经递质的释放和囊泡循环。其A亚型(SV2A)是新型抗癫痫药物左乙拉西坦的作用靶点<sup>[7]</sup>。SV2A在海马、小脑和皮质的兴奋性突触和抑制性突触中均有表达。SV2A基因敲除的小鼠海马CA3区GABA能神经传递减弱,癫痫的易感性增加,小鼠出生后出现严重的癫痫发作,3周内死亡<sup>[13]</sup>。不同癫痫模型以及癫痫患者脑组织标本SV2A的表达异常也提示其可能参与了癫痫的发生。

## 2 内吞调控蛋白与癫痫

突触囊泡神经递质释放到突触间隙后可在蛋白酶的作用下失活,或被突触前膜再摄取,回收至突触前膜处的轴浆内循环。在经典内吞机制中,囊泡膜与突触前膜融合后,囊泡膜组分快速移至“内吞区”。该区聚集着丰富的调控蛋白,其中的连接蛋白2(adaptor protein 2, AP2)能识别突触囊泡膜蛋白1,并在连接蛋白180, Stoinin2和Epsin等蛋白作用下与网格蛋白结合,在细胞膜胞质侧形成网格蛋白包被,并逐渐弯曲、内陷形成网格蛋白包被凹窝(clathrin-coated pits, CCPs)。CCPs与突触前膜连接的颈口在发动蛋白(dynamin, DNM)、双载蛋白和内吞蛋白等作用下逐渐变窄,断裂形成网格蛋白包被囊泡(clathrin-coated vesicles, CCVs)。CCVs在热休克蛋白、辅助蛋白和突触小泡磷酸酶等蛋白作用下脱去包被,开始新的突触囊泡循环。Syndapin蛋白可与DNM和突触小泡磷酸酶等蛋白结合,调节该过程。

DNM是具有三磷酸鸟苷酶活性的蛋白,参与网格蛋白介导的内吞作用。DNM有3种亚型。DNM1基因位于人染色体9q34.11,编码蛋白在脑组织中呈特异性表达,在皮层、杏仁核、纹状体和神经内分泌细胞中表达丰富<sup>[14]</sup>。DNM2基因位于人染色体1q24.3, DN3基因位于人染色体19p13.2,编码的蛋白DNM2和DNM3在脑和其他组织中均有表达。DNM聚集在CCPs的颈部,介导CCPs与突触前膜分离。Anggono等<sup>[15]</sup>发现抑制DNM和syndapin的结合可导致突触传递活性的减弱。Boumil等<sup>[16]</sup>发现:DNM1基因c.408A>T错义突变的杂合子“fitful”小鼠在出生后2~3个月时出现全面性强直-阵挛发作,而纯合子小鼠的临床症状更加严重,包括出生后3周左右发生的共济失调、视觉和听觉障碍,以及致死性癫痫发作。DNM1基因突变(c.127G>A, c.194C>A, c.443A>G, c.529G>C, c.618G>C, c.709C>T, c.865A>T, c.1076G>C和c.1190G>A等)可导致婴幼儿的癫痫脑病<sup>[8-9,17-20]</sup>。

Syndapin I基因位于人染色体6p21.3,该位点为遗传性全面性癫痫的疾病基因位点。Syndapin是高度保守的富含SH3结构域的蛋白,有syndapin I, syndapin II和syndapin III 3种异构体。Syndapin通过SH3结构域与DNM, synapsin和突触小泡磷酸酶等蛋白结合,调控突触囊泡循环。Syndapin I基因沉默导致小鼠海马神经元囊泡形成及突触传递受损<sup>[21]</sup>。Boumil等<sup>[16,21]</sup>报道:syndapin I基因沉默小鼠的表型非常类似于“fitful”小鼠(DNM1基因c.408A>T突变)的癫痫发作。刺激syndapin I基因沉默小鼠的海马神经元后,兴奋性突触后电流和抑制性突触后电流均降低,但抑

制性突触后电流减弱更显著。海马神经元网络的癫痫样放电的阈值降低时,将出现癫痫发作<sup>[21]</sup>。

## 3 突触后膜受体蛋白与癫痫

突触囊泡神经递质以胞吐的方式释放进入突触间隙,经突触间隙扩散到突触后膜并与突触后膜受体蛋白特异性结合,介导突触后电流的形成与传导。突触后膜特异性受体蛋白表达异常可导致突触后电流增强或减弱。GABA介导的突触后抑制性电流在癫痫自发终止机制中发挥了关键作用。多次的癫痫发作,受体胞膜部分内陷,突触后膜面积减少,神经递质与受体结合下降。并且GABA受体内陷程度明显大于谷氨酸受体,导致GABA介导的突触后抑制性电流与谷氨酸介导的兴奋性突触后电流失衡,从而导致癫痫持续发作。因此,有学者<sup>[10]</sup>提出了癫痫持续状态的“突触假说”。

2001年Wallace等<sup>[22]</sup>在一个热性惊厥并儿童失神癫痫家系中发现致病基因GABA A型受体 $\gamma^2$ 亚基基因(GABA type A receptor gamma 2 subunit, GABRG2)杂合突变p.R43Q。2004年Dibbens等<sup>[23]</sup>在一个遗传性癫痫伴热性惊厥附加症家系中发现致病基因GABA<sub>A</sub>型受体 $\delta$ 亚基基因(GABA type A receptor delta subunit, GABRD)杂合突变p.E177A。GABRD和GABRG2基因分别编码GABA<sub>A</sub>受体的 $\delta$ 和 $\gamma^2$ 亚基,主要表达于哺乳动物脑组织,包括小脑、额叶、颞叶、枕极、壳核等。GABA是中枢神经系统主要的抑制性神经递质。GABA<sub>A</sub>受体亚型是配体门控氯离子通道,分布于突触后膜,可介导哺乳动物中枢神经系统快速抑制性突触传递。GABRD和GABRG2基因突变导致GABA<sub>A</sub>受体功能异常,可导致抑制性突触后电流减弱,从而引起热性惊厥或癫痫发作<sup>[24]</sup>。

## 4 突触可塑性与癫痫

突触具有可塑性的特点,与学习、记忆和癫痫发作密切相关。反复癫痫发作可导致生物锥-整合素系统功能异常。在生理情况下,神经元轴突延伸的方向由生长锥决定。而在病理状态下,位于生长锥顶端的整合素胞外段在错误信号引导下,通过肌动蛋白、磷酸化Tau蛋白环路转导,生长锥方向发生改变,与下位神经元形成异常突触连接,构成异常神经网络。痫性放电在异常神经网络传导,避开了内源性抗癫痫系统的抑制作用,导致癫痫反复发作甚至癫痫持续状态。这也是难治性癫痫的病理生理学机制之一。电刺激转基因鼠杏仁核,每一次点燃,神经突触末端都向下位或邻近神经元突出和延

伸, 苔鲜纤维出芽, 并与其形成新的突触联系。随着癫痫反复发作, 初期可逆性的突触异常连接逐渐成为固定的新突触连接<sup>[10]</sup>。电生理方法可以记录到这些新连接可介导异常的电活动。

突触相关蛋白及突触可塑性在癫痫的发病机制中发挥重要作用。但在其他中枢神经系统疾病的研究中, 也发现突触相关蛋白的异常及突触可塑性的存在。2015年Shen等<sup>[25]</sup>鉴定了常染色体显性遗传的发作性非运动诱发性运动障碍(paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, PNKD)的致病基因PNKD, 发现该基因编码的PNKD蛋白是一种突触蛋白。PNKD主要在突触表达, 与Rim相互作用, 参与突触囊泡锚定和引燃过程<sup>[25]</sup>, 调节神经递质的释放。PNKD小鼠模型体内存在多巴胺信号通路调节的异常<sup>[25]</sup>。既往认为癫痫和发作性运动障碍的神经解剖学基础不同, 涉及不同的神经网络。但不少研究<sup>[26-31]</sup>发现: 突触蛋白PRRT2的异常既可导致热性惊厥、良性家族性婴儿惊厥综合征和儿童失神癫痫等癫痫发作, 还可导致多种发作性运动障碍疾病, 包括发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)、婴儿惊厥及发作性舞蹈手足徐动症(infantile convulsions with choreoathetosis, ICCA)、阵发性斜颈、偏瘫型偏头痛和发作性共济失调等。2014年Brueckner等<sup>[32]</sup>报道了1个德国PRRT2基因c.649delC突变家系, 4个患者分别表现为婴儿惊厥、癫痫发作、PKD和偏头痛等4种不同疾病。此外, 同一个PRRT2基因突变患者在不同的年龄段中, 其表现也不同, 在婴儿期主要表现为婴儿惊厥, 但青少年期又主要表现为发作性舞蹈手足徐动症或PKD<sup>[33]</sup>。PRRT2蛋白表达异常可导致突触囊泡的胞吐异常, 这可能是其共同的分子生物学机制之一。由于突触蛋白突触融合蛋白-1B可能参与GABA和谷氨酸释放的调节而导致癫痫发作, 突触蛋白PNKD可能参与多巴胺释放的调节而导致PKD发作, 故推测同一突触调控蛋白(PRRT2等)在不同神经元表达的时空差异性及继发的不同神经元递质释放异常, 可导致不同的中枢神经系统发作性疾病。该方面的深入研究可进一步阐明中枢神经系统多种发作性疾病的分子生物学机制, 可为临床治疗提供新的思路。

## 5 结语

目前, 绝大多数的抗癫痫药物通过作用于离子通道而发挥抗癫痫作用。随着癫痫发病中突触机制的研究越来越深入, 发现突触调控蛋白也是部分抗癫痫药物的作用靶点。2002年Okada等<sup>[34]</sup>发现卡马西平及唑尼沙胺可通过影响突触融合蛋白及SNARE复

合物的功能而发挥抗癫痫作用, 卡马西平治疗PKD同样效果显著。SV2A是新型抗癫痫药物左乙拉西坦、布瓦西坦和seletracetam的作用靶点<sup>[7, 35-36]</sup>。随着癫痫发病中突触机制的进一步阐明, 突触相关蛋白可能成为越来越多新型抗癫痫药物的潜在作用靶点。因此, 突触相关蛋白在癫痫发作中的作用机制研究将为临床抗癫痫药物研发提供更广阔的视角。

## 参考文献

- [1] Sada N, Lee S, Katsu T, et al. Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy[J]. *Science*, 2015, 347(6228): 1362-1367.
- [2] Rho JM. Inhibition of lactate dehydrogenase to treat epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 187-189.
- [3] Scharfman HE. Metabolic control of epilepsy[J]. *Science*, 2015, 347(6228): 1312-1313.
- [4] Valtorta F, Benfenati F, Zara F, et al. PRRT2: from paroxysmal disorders to regulation of synaptic function[J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(10): 668-679.
- [5] Zheng W, Zhang J, Deng X, et al. Identification of a premature termination mutation in the Proline-rich transmembrane protein 2 gene in a Chinese family with febrile seizures[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 835-841.
- [6] Schubert J, Siekierska A, Langlois M, et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(12): 1327-1332.
- [7] 武晨, 江文. 突触囊泡蛋白2A: 抗癫痫药物的新靶点[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(3): 260-264.  
WU Chen, JIANG Wen. Synaptic vesicle protein 2A: A new target of antiepileptic drug[J]. *Journal of International Neurology and Neurosurgery*, 2014, 41(3): 260-264.
- [8] Nakashima M, Kouga T, Lourenco CM, et al. De novo DNMI1 mutations in two cases of epileptic encephalopathy[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1): e18-23.
- [9] Deng XL, Yin F, Zhang CL, et al. Dynamin-1-related infantile spasms: a case report and review of literature[J]. *Chin J Pediatr*, 2016, 54(11): 856-859.
- [10] 王学峰, 王亮. 癫痫发病中的突触机制[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17(4): 235-237.  
WANG Xuefeng, WANG Liang. Synaptic mechanism in pathogenesis of epilepsy[J]. *Journal of Chinese Neuroimmunology and Neurology*, 2010, 17(4): 235-237.
- [11] Valente P, Castroflorio E, Rossi P, et al. PRRT2 is a key component of the Ca<sup>2+</sup>-dependent neurotransmitter release machinery[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(1): 117-131.

- [12] Ahnert-Hilger G, Munster-Wandowski A, Holtje M. Synaptic vesicle proteins: targets and routes for botulinum neurotoxins[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 364(2): 159-177.
- [13] Crowder KM, Gunther JM, Jones TA, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(26): 15268-15273.
- [14] Faire K, Trent F, Tepper JM, et al. Analysis of dynamin isoforms in mammalian brain: dynamin-1 expression is spatially and temporally regulated during postnatal development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(17): 8376-8380.
- [15] Anggono V, Smillie KJ, Graham ME, et al. Syndapin I is the phosphorylation-regulated dynamin I partner in synaptic vesicle endocytosis[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(6): 752-760.
- [16] Boumil RM, Letts VA, Roberts MC, et al. A missense mutation in a highly conserved alternate exon of dynamin-1 causes epilepsy in fitful mice[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(8): e1001046.
- [17] Silke A, Rudi B, Nina B, et al. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNM1 cause epileptic encephalopathies[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(4): 360-370.
- [18] Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies[J]. *Nature*, 2013, 501(7466): 217-221.
- [19] Allen NM, Conroy J, Shahwan A, et al. Unexplained early onset epileptic encephalopathy: Exome screening and phenotype expansion[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1): e12-17.
- [20] Fitzgerald TW, Gerety SS, Jones WD, et al. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders[J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 223-228.
- [21] Koch D, Spiwok-Becker I, Sabanov V, et al. Proper synaptic vesicle formation and neuronal network activity critically rely on syndapin I[J]. *EMBO J*, 2011, 30(24): 4955-4969.
- [22] Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures[J]. *Nat Genet*, 2001, 28(1): 49-52.
- [23] Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(13): 1315-1319.
- [24] Hirose S. Mutant GABA(A) receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy[J]. *Prog Brain Res*, 2014, 213(4): 55-85.
- [25] Shen Y, Ge WP, Li Y, et al. Protein mutated in paroxysmal dyskinesia interacts with the active zone protein RIM and suppresses synaptic vesicle exocytosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(10): 2935-2941.
- [26] Heron SE, Grinton BE, Kivity S, et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 152-160.
- [27] Gardiner AR, Bhatia KP, Stamelou M, et al. PRRT2 gene mutations: from paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine[J]. *Neurology*, 2012, 79(21): 2115-2121.
- [28] Dale RC, Gardiner A, Antony J, et al. Familial PRRT2 mutation with heterogeneous paroxysmal disorders including paroxysmal torticollis and hemiplegic migraine[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(10): 958-960.
- [29] Riant F, Roze E, Barbance C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine[J]. *Neurology*, 2012, 79(21): 2122-2124.
- [30] Meneret A, Grabli D, Depienne C, et al. PRRT2 mutations: a major cause of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in the European population[J]. *Neurology*, 2012, 79(2): 170-174.
- [31] Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(12): 1252-1255.
- [32] Brueckner F, Kohl B, Puest B, et al. Unusual variability of PRRT2 linked phenotypes within a family[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(4): 540-542.
- [33] Lee HY, Huang Y, Bruneau N, et al. Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions[J]. *Cell Rep*, 2012, 1(1): 2-12.
- [34] Okada M, Zhu G, Yoshida S, et al. Exocytosis mechanism as a new targeting site for mechanisms of action of antiepileptic drugs[J]. *Life Sci*, 2002, 72(4/5): 465-473.
- [35] Bennett B, Matagne A, Michel P, et al. Seletacetam (UCB 44212)[J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(1): 117-122.
- [36] von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714)[J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(1): 84-87.

( 本文编辑 傅希文 )

本文引用：肖秀珍, 欧阳远寒, 宋治, 郑文. 癫痫发病中突触机制的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(1): 90-94.

DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.01.014

**Cite this article as:** XIAO Xiuzhen, OUYANG Yuanhan, SONG Zhi, ZHENG Wen. Progress in synaptic mechanism in epileptogenesis[J].

*Journal of Central South University. Medical Science*, 2018, 43(1): 90-94.

DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.01.014