

## ATP 结合盒 B 亚家族 1 转运蛋白基因多态性与癫痫耐药相关性研究进展

董通<sup>1</sup> 综述 张庆<sup>1,2</sup> 审校

1. 宁夏医科大学附属医院神经内科,宁夏银川市 750004

2. 复旦大学附属华山医院神经病学研究所,上海市 200040

**摘 要:**ATP 结合盒 B 亚家族 1 转运蛋白基因(ABCB1)编码产物是 P-糖蛋白(P-gp)。目前的诸多研究表明 ABCB1 基因单核苷酸多态性(SNPs)及其表达产物 P-gp 与癫痫耐药有关。但也有研究认为,ABCB1\_SNPs 及 P-gp 与癫痫耐药之间没有关联。可能是由于 ABCB1\_SNPs 的种族差异性,造成了各项研究结果不相一致。亦有研究认为 ABCB1\_3435C>T、1236C>T 及 2677G>T\A\A 的多态性或许与癫痫耐药无关,但是其单体型与癫痫耐药有一定关联。因此,应在不同种族中进行 ABCB1\_SNPs 及其单型型的进一步研究,将有助于发现真正的癫痫耐药机制。

**关键词:**ATP 结合盒 B 亚家族 1 转运蛋白基因;P-糖蛋白;抗癫痫药物;单核苷酸多态性;癫痫耐药

癫痫(epilepsy, EP)是一种常见的神经系统疾患。70%左右的癫痫病人经过正规的抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)治疗,癫痫发作可以得到控制或缓解,但仍有 30%的癫痫患者对 AEDs 不敏感而成为耐药性癫痫(drug-refractory epilepsy)或药物难治性(medically intractability or refractory)癫痫病人<sup>[1-3]</sup>。但至今国内外上尚无难治性癫痫以及癫痫耐药的明确界定,临床上,常将同时接受两种以上最大耐受剂量的 AEDs 而仍不能有效控制发作者称为难治性癫痫,而将多种 AEDs 治疗不能有良好的控制者称为癫痫耐药。癫痫的耐药机制一直是研究热点,但确切机制尚未阐明。近年来研究发现 ATP 结合盒 B 亚家族 1 转运蛋白基因(ATP-binding cassette subfamily B member 1 transporter gene, ABCB1)单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与癫痫耐药密切相关<sup>[2,8]</sup>,ABCB1 编码膜结合蛋白 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp),P-gp 为存在于许多生物细胞膜上的一种药物流出转运蛋白,它能把外源性物质泵出细胞外。人们已经对人 ABCB1 基因的遗传变异进行了广泛的研究。迄今为止,已报道 ABCB1 有 50 余种 SNPs,并且有 3 个插入和缺失多态性。诸多文献表明,ABCB1\_SNPs 会影响 AEDs 的吸收、分布和清除<sup>[3-9]</sup>。但亦有文献表明 ABCB1\_SNPs 与癫痫耐药之间并无相关性<sup>[11,12]</sup>。本文就对目前这方面的研究进展做一综述。

## 1 ABCB1 基因及其表达的 P-gp

收稿日期:2010-12-30;修回日期:2011-03-28

作者简介:董通(1982-),男,在读硕士研究生,主要从事癫痫的基础与临床研究。E-mail:dongtong03@163.com。

### 1.1 ABCB1 基因的定位及结构

人 ABCB1 基因位于第 7 号染色体长臂 q21.1, cDNA 螺距是 4.5 kb,可转录得到 4.5 kb 的 mRNA,编码一个 170 kDa 的跨膜糖蛋白——P-gp<sup>[12]</sup>。啮齿类动物的 Mdr1a 和 Mdr1b 在功能上相当于人 ABCB1(MDR1)基因。

ABCB1 基因转录受多因素影响,属于可调控基因。例如,邻近启动子区有一个富含 G-C 区(从转录起始区起大约-100 至-120bp),这个富含 G-C 区有一个阻遏转录位点。同样,在-70 至-80 之间的 Y-盒(反向的 CCAAT 盒)上,有一个与 NF-Y 转录因子结合的共有位点。另外,在启动子附近还有一个和转录因子早期生长反应家系成员结合的 SP-1 位点,它与 NF-Y 共有位点重叠。已经确认启动子周围有一个-13 bp 区与转录的精确启动有关。mRNA 的稳定性和翻译后调控在 ABCB1 表达调控中起很重要的作用。

### 1.2 P-gp 的分子结构、功能及其与癫痫耐药

P-gp 为 ABCB1 基因编码产物,为 ATP-结合盒蛋白(ATP binding cassette transporter)家族成员之一。人 P-gp 的亚单位是一条含有 1280 个氨基酸的多肽,分子量近似 170 kDa。P-gp 含有两个相等或者不等的部分,由一个可变形的亚基相连,每部分各含有 1 个 6 次疏水性的跨膜区和 1 个 ATP 结合区,其 N 端高度糖基化。ATP-结合域相当于 ATP 酶。体外研究显示 P-gp 的酶促反应底物的出现即可引起 ATP 酶的活性<sup>[13]</sup>。P-gp 分子的第一个

细胞外环包含三个 N-糖基化位点 ( N94、N91 及 N99 ),是翻译后调控 ( post-translational control ) 位点<sup>[14]</sup>。P-gp 的功能就像一个“疏真空泵”——在“疏真空泵”中底物直接与袋状的药物结合结构域相互作用,利用 ATP 水解为 ADP 时所提供的能量把底物泵出细胞外<sup>[12]</sup>。

在人血脑屏障 ( blood-brain barrier , BBB ) 中,P-gp 位于毛细血管近血管腔的一侧和毛细血管外星形胶质细胞足突上,参与构成了 BBB<sup>[15]</sup>。在某种病理情况下,如癫痫可使脑内内环境改变,从而引起 BBB 完整性暂时被破坏,此时 P-gp 在 BBB 中的表达增强,能维持 BBB 的功能,阻止有害物质进入脑脊液<sup>[16]</sup>。大多数 AEDs 是平面亲脂性的药物,是 P-gp 底物。因此,P-gp 可能限制 AEDs 通过 BBB 或把进入颅内的 AEDs 泵出 BBB,参与了癫痫耐药。Tishler 等<sup>[8]</sup>首先报道了在药物难治性癫痫患者的脑组织中 P-gp 过表达,并提出了 ABCB1 及其编码的 P-gp 在 BBB 中的高表达可能与癫痫耐药有关。随后 Sisodiya 等<sup>[16]</sup>在皮质发育异常和海马硬化的病变组织中发现 P-gp 高表达,而且在损伤的血管周围最明显。Brandt 等<sup>[17]</sup>在颞叶癫痫大鼠模型中,发现耐药组中 P-gp 表达较敏感组明显增高。迄今为止,许多动物模型以及人脑癫痫组织切除标本研究表明,P-gp 的过度表达与癫痫的多药耐药

性呈正相关。但是也有学者认为疾病本身可能会影响 P-gp 的表达,或者疾病本身与 ABCB1 基因多态性有关<sup>[18]</sup>。例如,慢性缺血性猪心肌细胞表达 P-gp,但正常猪心肌细胞并不表达 P-gp<sup>[19]</sup>。但是目前尚未在癫痫研究中发现类似的现象。

2 ABCB1 基因 SNPs 与 P-gp 表达及功能之间的关系

2.1 ABCB1 的基因 SNPs

SNPs 是指单个核苷酸在基因组水平上的变异,所引起的 DNA 序列呈现多态性,即基因组内特定核苷酸位置上存在两种以上不同的碱基,并且其中至少有一种在群体中的频率不小于 1%。SNPs 是人类可遗传的变异中最常见的一种,占有已知多态性的 90% 以上。ABCB1 基因具有 SNPs,它的许多 SNPs 已经被鉴定,一半的 SNPs 位于有可能引起功能改变的编码区。美国国立生物信息技术信息中心 ( NCBI ) 持有的 SNPs 数据显示,人类 ABCB1 基因编码区有超过 50 个 SNPs。下表中概括了所有位于 ABCB1 外显子上的 SNPs<sup>[12]</sup>。目前在癫痫耐药研究中,最常见的三个 SNPs 为: 3435C > T、1236C > T 及 2677G > T/A/C。这里指出的是 2677T/A/C 是非同义突变 ( A893S/T/P ),且有一个三等位基因 SNPs,G 是野生型,C 是一种罕见的突变。

表 1 位于 ABCB1 外显子上的 SNPs

外显子序号	mRNA 位置	野生等位基因	变体等位基因	氨基酸位置	氨基酸残基	氨基酸置换	功能	邻近区域
1	-129	T	C	UT	UT	UT	非编码区	5'UTR
2	43	A	G	15	Asn	Asp	错义	细胞内,TM1 前
2	49	T	C	17	Phe	Leu	错义	细胞内,TM1 前
2	61	A	G	21	Asn	Asp	错义	细胞内,TM1 前
3	131	A	G	44	Asn	Ser	错义	细胞内,TM1 前
4	240	C	A	80	Ala	Gly	错义	细胞外,TM1 和 TM2 之间
4	267	T	C	89	Met	Thr	错义	细胞外,邻近 N-糖基化位
5	307	T	C	103	Phe	Leu	错义	细胞外,邻近 N-糖基化位点
7	548	A	G	183	Asn	Ser	错义	细胞内,邻近 G185 残基,近 TM3 处
8	729	A	G	243	Glu	Glu	同义	细胞内,TM4 和 TM5 之间
7	738	G	A	246	Ala	Ala	同义	细胞内,TM4 和 TM5 之间
8	782	A	G	261	Ile	Val	错义	细胞内,TM4 和 TM5 之间
11	1199	G	A	400	Ser	Asn	错义	细胞内,第一个 A-环前
12	1236	C	T	412	Gly	Gly	同义	细胞内,第一个 A-环和 Walker-A 基序之间
12	1308	A	G	436	Thr	Thr	同义	细胞内,第一个 Walker-A 基序之后
13	1474	C	T	492	Arg	Cys	错义	细胞内,第一个 Walker-A 基序和信号基序之间
14	1617	C	T	539	Ile	Ile	同义	细胞内,信号基序内
14	1662	G	C	554	Leu	Leu	同义	细胞内,Walker-B 基序内
14	1696	G	A	566	GLy	Lys	错义	细胞内,第一个 D-环和 H-环之间
15	1777	C	T	593	Arg	Cys	错义	细胞内,第一个 H-环和联结子区之间

续表 1

外显子序号	mRNA 位置	野生等位基因	变体等位基因	氨基酸位置	氨基酸残基	氨基酸置换	功能	邻近区域
15	1794	C	T	598	Ile	Ile	同义	细胞内,第一个 H-环和联结子区之间
15	1795	G	A	599	Aa	Thr	错义	细胞内,第一个 H-环和联结子区之间
16	1985	T	G	662	Leu	Arg	错义	细胞内,联结子区内,紧靠磷酸化位点 S661
16	2005	C	T	669	Arg	Cys	错义	细胞内,联结子区内,在两个磷酸化位点之间(S667, S671)
20	2401	G	A	801	Val	Met	错义	细胞内, TM8 和 TM9 之间
21	2485	A	G	829	Ile	Val	错义	细胞内, TM8 和 TM9 之间
21	2505	A	G	835	Val	Val	同义	TM9 内
21	2506	A	G	836	Ile	Val	错义	TM9 内
21	2587	A	G	849	Ile	Met	错义	TM9 内
21	2650	C	T	884	Leu	Leu	同义	细胞内, TM10 和 TM11 之间
21	2677	G	T	893	Ala	Ser	错义	细胞内, TM10 和 TM11 之间
21	2677	G	A	893	Ala	Thr	错义	细胞内, TM10 和 TM11 之间
24	2956	A	G	986	Met	Val	错义	TM12 内
24	2995	G	A	999	Ala	Thr	错义	细胞内, TM12 与第二个 Walker-A 基序之间
24	3084	G	A	1028	Pro	Pro	同义	细胞内, TM12 与第二个 Walker-A 基序之间
25	3151	C	G	1051	Pro	Ala	错义	细胞内, TM12 与第二个 Walker-A 基序之间
26	3320	A	C	1107	Gln	Pro	错义	细胞内, 第二个 Walker-A 基序与 Q-环之间
26	3322	T	C	1108	Trp	Arg	错义	细胞内, 第二个 Walker-A 基序与 Q-环之间
26	3396	C	T	1132	Ala	Ala	同义	细胞内, 第二个 Q-环与信号基序之间
26	3421	T	A	1141	Ser	Thr	错义	细胞内, 第二个 Q-环与信号基序之间, 靠近 C3435
26	3435	C	T	1145	Ile	Ile	同义	细胞内, 第二个 Q-环与信号基序之间
28	3747	C	G	1249	Gly	Gly	同义	细胞内, 第二个 H-环之后
28	3751	G	A	1251	Val	Ile	错义	细胞内, 第二个 H-环之后
28	3767	C	A	1256	Thr	Lys	错义	细胞内, 第二个 H-环之后
28	4282	T	C	UT	UT	UT	非编码区	3' UTR
28	4350	A	T	UT	UT	UT	非编码区	3' UTR
28	4407	G	A	UT	UT	UT	非编码区	3' UTR
28	4454	A	G	UT	UT	UT	非编码区	3' UTR
28	4513	A	C	UT	UT	UT	非编码区	3' UTR
28	4577	G	A	UT	UT	UT	非编码区	3' UTR
28	4823	T	C	UT	UT	UT	非编码区	3' UTR

注:本表译自本文参考文献<sup>[12]</sup>。UTR 为非翻译区;TM 为跨膜结构域;UT 为不转录。

2.2 ABCB1 基因 SNPs 对 P-gp 功能和表达的影响

ABCB1 基因 SNPs 影响 P-gp 表达和功能的机制尚未阐明。其可能通过以下机制发挥作用:直接改变蛋白质的表达、与邻近的 SNPs 连锁影响 P -gp 的表达、或者其它不明原因。目前已知编码 P-gp ATP 结合区的核苷酸序列的改变均可使其丧失药物转运功能<sup>[12]</sup>。已经对 1236C > T、2677G > T/A/C 和 3435C > T 这三个位点 SNPs 的生物学意义进行了较深入的研究。这三个位点的 SNPs 具有显著的连锁不平衡,并且他们中的一些单体表现出与蛋白质超表达表型有关<sup>[13]</sup>。最初推测非同义 SNPs (2677G > T)与 P-gp 的功能改变有关。然而 2007 年, Kimchi 等<sup>[20]</sup>对转导细胞进行了分子标记,然后用瞬时表达系统和流式细胞仪检测了这些转导细

胞的表达和功能,结果显示同义 SNPs 不再是“沉默 SNPs”, C3435T 可以通过改变密码子的选择和使用进而影响蛋白质折叠的动力学, 3435C > T、1236C > T 和 2677G > T 单体型可通过密码子的替换而调节翻译速度或节奏,最终导致 P-gp 局部的细微结构变化,进而影响其对各种调节分子或底物的亲和力。不过这种观点有待于进一步的研究验证。

3 ABCB1 基因多态性与癫痫耐药

2003 年 Siddiqui 等<sup>[2]</sup>报道了 ABCB1 基因的 3435C > T 多态性与多重 AEDs 的耐药有关, CC 基因型与肠内 P-gp 的表达增加有关。Siddiqui 等<sup>[2]</sup>的数据表明, CC 型基因型与位于 BBB 中的 P-gp 的表达和功能增强有关,从而导致了脑脊液中的 AEDs 浓度降低。随后的一些研究亦证实,在不同

种族的癫痫患者中, ABCB1 3435C > T SNP 和常见的 ABCB1 3435C > T、2677G > T/A/C、1236C > T 所构成的单体型与耐药之间有一定的关系<sup>[4-7]</sup>。2007 年 Kimchi 等<sup>[21]</sup>指出 3435C > T 多态性可以改变药物与 P-gp 和抑制剂之间的相互作用。2008 年 Basic 等<sup>[6]</sup>报道在特发性全身强直阵挛发作的患者中, 尽管 C3435T 多态性不会影响血药浓度, 但携带 ABCB1 3435CC 基因型的患者脑脊液中苯巴比妥浓度显著降低, 与 CT 基因型或者 TT 基因型比较, 发现 CC 基因型与脑脊液/血浆苯巴比妥浓度比值降低和高发作频率有关联。Basic 等<sup>[6]</sup>认为即使 ABCB1\_C3435T 的多态性不影响 P-gp 的表达, 也不能由此说明 3435C > T SNP 不影响 P-gp 对 AEDs 的转运。

这些研究支持转运蛋白假说机制, 说明 ABCB1 基因 SNPs 与癫痫耐药之间有显著的关联性, ABCB1 基因 SNPs 可以影响癫痫的治疗效果。然而, 2006 年在对日本癫痫患者和 2007 年在对汉族癫痫患者的两项研究中, 却发现有一个相反的关系——与药物敏感性癫痫患者相比, 耐药患者中的 TT 基因型频率较高<sup>[9, 10]</sup>。2009 年<sup>[11]</sup>和 2010 年<sup>[1]</sup>的两项项荟萃分析显示, ABCB1\_C3435T 多态性与 AEDs 的应答之间没有关系。

国内外学者对 ABCB1 基因 SNPs 及 P-gp 与癫痫耐药之间关系的研究得出的结论不一致, 甚至相互矛盾。一种较合理的解释就是 ABCB1 基因的连锁不平衡具有种族差异性, 才导致了这些结果的不可复制性。另一种解释就是单个位点的单核苷酸 SNPs 并不一定与癫痫耐药有关, 但是 ABCB1 的单体型可能与癫痫耐药有关, 因为已经发现 ABCB1 的三个 SNPs 是紧密的连接在一起的, 但国内外对 ABCB1 单体型的研究不多, 因此目前对它的功能和临床结果知之甚少, 这需要我们对 ABCB1 的单体型作进一步的研究。除这两个原因外, 还与各个研究中癫痫耐药或者难治性癫痫的定义不一致(目前国际上还没有统一明确的癫痫耐药或者难治性癫痫的定义)、试验方法、样本数量、SNPs 位点的选择及 AEDs 的选择(并不是所有的 AEDs 都是 P-gp 的底物)有关。在经由 P-gp 运输的 AEDs 体外模型改进系统中发现, 苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪和左乙拉西坦是 P-gp 的底物, 而丙戊酸钠和卡马西平不是其底物, 并且这些底物的转运可以被 P-gp 抑制剂(如三合氯喹啉 tariquidar)阻滞<sup>[21]</sup>。

ABCB1 及 P-gp 已成为癫痫耐药的研究热点。个体化用药的概念越来越得到关注, 医学工作者希望通过基因预测优化个体化 AEDs 治疗方案。如果明确 ABCB1 基因 SNPs 是影响癫痫患者对 AEDs 的治疗反应的因素或者主要因素, 将有助于临床区分癫痫患者为药物敏感型或耐药型。但目前不同的研究小组得出的研究结果不尽相同。所以, 仍需进一步提高实验设计的细致性、科学性, 并在不同种族中进行大样本的研究, 以明确 ABCB1 基因 SNPs 及其单体型(C1236T、G2677T/A、C3435T)与癫痫耐药之间的相关性, 为癫痫的治疗和预后评估提供准确的基因学线索。

### 参 考 文 献

- [1] Haerian BS, Roslan H, Raymond AA, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2010, 19(6): 339-346.
- [2] Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multi-drug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *New Engl J Med*, 2003, 348(15): 1442-1448.
- [3] Kwan P, Wong V, Ng PW, et al. Gene-wide tagging study of association between ABCB1 polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy in Han Chinese. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(5): 723-732.
- [4] Hung CC, Tai JJ, Lin CJ, et al. Complex haplotypic effects of the ABCB1 gene on epilepsy treatment response. *Pharmacogenomics*, 2005, 6(4): 411-417.
- [5] Ebid AH, Ahmed MM, Mohammed S, et al. Therapeutic drug monitoring and clinical outcomes in epileptic Egyptian patients: a gene polymorphism perspective study. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(3): 305-312.
- [6] Basic S, Hajnsek S, Bozina N, et al. The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. *Seizure*, 2008, 17(6): 524-530.
- [7] Sanchez MB, Herranz JL, Leno C, et al. Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: Relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy. *Seizure*, 2010, 19(2): 93-101.
- [8] Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 1995, 36(1): 1-6.
- [9] Seo T, Ishitsu T, Ueda N, et al. ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(4): 551-561.

- [10] Kwan P, Baum L, Wong V, et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese. *Epilepsy Behav*, 2007, 11 (1): 112-117.
- [11] Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, et al. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta-analysis. *Epilepsia*, 2009, 50 (4): 898-903.
- [12] King LF, Michael M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1794 (5): 860-871.
- [13] Sauna Z, Smith M, Müller M, et al. Evidence for the vectorial nature of drug (substrate)-stimulated ATP hydrolysis by human P-glycoprotein. *Biol Chem*, 2001, 276 (36): 33301-33304.
- [14] Grihar JJ, Ramachandra M, Hrycyna CA, et al. Functional characterization of glycosylation-deficient human P-glycoprotein using a vaccinia virus expression system. *Membr Biol*, 2000, 173 (3): 203-214.
- [15] Lee G, Dallas S, Hong M, et al. Drug transporters in the centralnervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. *Pharmacol Rev*, 2001, 53 (4): 569-596.
- [16] Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common cause of refractory epilepsy. *Brain*, 2002, 125 (1): 22-31.
- [17] Brandt C, Bethmann K, Gastens AM, et al. The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: proof-of-principle in a rat model of emporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2006, 24 (1): 202-211.
- [18] Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, et al. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics*, 2007, 7 (3): 154-179.
- [19] Lazarowski AJ, Garcia Rivello HJ, Vera Janavel GL, et al. Cardiomyocytes of chronically ischemic pig hearts express the MDR-1 gene-encoded P-glycoprotein. *Histochem Cytochem*, 2005, 53 (7): 845-850.
- [20] Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*, 2007, 315 (5811): 525-528.
- [21] Cucullo L, Hossain M, Rapp E, et al. Development of a humanized in vitro blood-brain of antiepileptic drug. *Epilepsia*, 2007, 48 (3): 505-516.

## 原发性全面性癫痫综合征与氯离子通道

唐于荔<sup>1</sup> 综述 王文敏<sup>2</sup>, 俞志鹏<sup>3</sup> 审校

1. 昆明医学院, 云南省昆明市 650031
2. 昆明医学院第一附属医院神经内科, 云南省昆明市 650032
3. 北京大学第三医院, 北京市 100191

**摘 要:**原发性全面性癫痫综合征 (IGEs) 与遗传因素关系密切, 编码钾、钠、钙、氯等离子通道的基因突变可引起不同形式的痫性发作, 而电压门控氯离子通道 2 编码基因 (CLCN2) 突变与原发性全面性癫痫综合征主要亚型 (儿童失神性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫、青少年失神性癫痫、觉醒性癫痫大发作) 相关。CLCN2 定位于染色体 3q26, 2003 年 Haug 在 IGE 家系发现了 3 类 CLCN2 基因的杂合突变, 人们开始对此区域不断进行研究以探索原发性癫痫的发病机制。

**关键词:**原发性全面性癫痫综合征; 遗传; 氯离子通道; 基因突变

癫痫是神经科常见疾病, 具有反复性、发作性、刻板性。国际上癫痫患病率为 2.2‰ ~

基金项目: 云南省联合基金 (2008CD017)

收稿日期: 2011-01-06; 修回日期: 2011-05-05

作者简介: 唐于荔 (1973-), 女, 硕士研究生, 主要从事癫痫分子遗传学研究工作。

通讯作者: 王文敏, E-mail: wmw85@ hotmail. com