

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230119.1812.002.html\(2023-01-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230119.1812.002.html(2023-01-20))

KCNQ 钾通道功能障碍相关遗传性癫痫的研究进展*

甘 靖^{1,2}, 张金秀^{1,2}综述, 陈 俊^{1,2△}审校

(1. 四川大学华西第二医院儿科/出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041;

2. 发育与妇儿疾病四川省重点实验室, 成都 610041)

[摘要] 在中枢神经系统中存在多种亚型的钾离子通道, 包括电压门控型、内向整流型和钙激活型, 其中由 KCNQ 基因编码的电压门控型钾离子通道对稳定神经元、调节神经元兴奋性起重要作用, 其结构或功能改变可引起神经元细胞异常放电而导致癫痫发作。在过去二十年的遗传研究中已经确定了多个钾通道基因(KCNQ2、KCNQ3、KCNQ5)与遗传性癫痫密切相关。该文回顾了 KCNQ 基因突变相关遗传性癫痫的临床表型谱、发病机制及基因型与表型的相关性, 为 KCNQ 钾通道功能障碍相关遗传性癫痫的诊疗、遗传咨询、预后和个体化精准治疗提供依据。

[关键词] KCNQ; 钾通道; 突变; 癫痫; 综述**[中图法分类号]** R741.02**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0919-05

Advances in genetic epilepsy associated with KCNQ potassium channel dysfunction*

GAN Jing^{1,2}, ZHANG Jinxiu^{1,2}, CHEN Jun^{1,2△}

(1. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Obstetric & Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of the Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Key Laboratory of Development and Maternal and Child Diseases of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] There are many subtypes of potassium channels in the central nervous system, including voltage-gated type, inward rectifier type and calcium activation type. Among them, voltage-gated potassium channels encoded by KCNQ gene play an important role in stabilizing neurons and regulating neuronal excitability, and changes in their structure or function can cause abnormal discharge of neurons and lead to epileptic attack. Genetic research in the past two decades has identified several potassium channel genes (KCNQ2, KCNQ3, KCNQ5), which are closely related to hereditary epilepsy. This article reviews the clinical phenotype spectrum, pathogenesis, and genotype-phenotype correlations of KCNQ gene-related genetic epilepsy, providing a basis for the diagnosis, treatment, genetic counseling, prognosis, and personalized precision medicine of KCNQ potassium channel dysfunction-related genetic epilepsy.

[Key words] KCNQ; potassium channels; mutation; epilepsy; review

遗传因素是导致儿童癫痫的重要原因之一, 大部分遗传性癫痫的分子机制为离子通道或相关分子的结构或功能改变^[1]。钾离子通道是目前已发现的种类最多、分布最广、作用和功能最复杂的离子通道, 主要参与细胞静息电位的形成及在复极化过程中调控

动作电位的频率及幅度, 包括电压门控型(Kv)、钙激活性型和内向整流型等亚型。Kv 是最大的钾离子通道家族, 包括 12 个亚型(Kv1~Kv12)。Kv7 是第 7 个成员, 由 KCNQ 基因(KCNQ1~5)编码的 5 个亚基(Kv7.1~Kv7.5)组成, 因此, Kv7 也被称为 KCNQ

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82071686); 四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0093); 四川大学华西第二医院科研基金项目(KL115, KL072)。 作者简介: 甘靖(1982-), 主任医师/教授, 博士, 主要从事儿童神经系统相关疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: junchenbjc@163.com。

钾通道,该离子通道具有慢激活和不失活特点,在调节心肌动作电位(Kv7.1)及神经元兴奋性(Kv7.2~Kv7.5)上发挥着重要作用^[2-3]。本文将对 KCNQ 基因突变相关遗传性癫痫的临床表型谱、发病机制及基因型与表型的相关性的研究进展做一综述。

1 KCNQ2

KCNQ2 基因位于第 20 号染色体上(20q13.3),由 20 个外显子组成,编码电压门控钾离子通道蛋白亚基 Kv7.2,它是一种跨膜蛋白,包含 6 个跨膜区域(S1~S6)和位于细胞质中的 N 端和 C 端^[4]。其中,S1~S4 共同构成电压门控区域,S4 为电压传感器,S5 和 S6 则构成孔隙区域。S5~S6 存在一个 P 环区域,此处为离子通道的孔区,具有离子选择性,对钾离子通透性最佳。细胞质中的 C 端则参与了 Kv7.2 的细胞内定位、钾离子通道组装和膜磷脂调控,与钙调蛋白等蛋白之间存在相互作用,在许多 KCNQ2 基因错义突变中发现突变位点正处于 C 端^[5]。Kv7.2 与 KCNQ3 基因编码的 Kv7.3 一起形成异四聚体钾离子通道(M 通道),这是一种具有电压、时间依赖性的缓慢的非失活性钾离子电流,能够在低于阈值的电压范围内调节膜电位并抑制重复的神经元放电,是控制神经元兴奋性和神经冲动发放频率的关键因素^[6-7]。当神经元受刺激产生动作电位时,在去极化阶段由于 M 通道的持续开放和非失活特征,促使膜电位恢复到静止状态,从而降低神经兴奋性^[8]。因此,增强 M 通道功能的调节作用导致 M 电流的增加将在一定程度上降低神经兴奋性,控制癫痫发作。相反,抑制 M 通道功能导致 M 电流的减少将使神经细胞膜电位去极化而兴奋性增加,会诱发更多的神经冲动,引起癫痫发作^[9]。

KCNQ2 基因突变具有明显的表型异质性,从临床症状较轻、预后较好的自限性(家族性)新生儿癫痫(SeLNE)到临床症状严重、伴有严重精神运动发育障碍的发育性癫痫性脑病(DEE)7 型^[10]。KCNQ2 相关 SeLNE 以常染色体显性遗传方式遗传,特点是在出生后 2~8 d 开始出现癫痫发作,通常在 1 岁前停止发作,发作时间通常很短暂,一般持续 1~2 min,极少数情况下会发展为癫痫持续状态,发作间期脑电图往往正常,大多数 SeLNE 患儿癫痫发作可在数周或数月后自发缓解,尽管有 10%~15% 的患儿在以后的生活中会出现癫痫发作,但精神运动发育通常都是正常的,仅有极少数导致智力障碍的报道^[11]。

一般来说,由单个 KCNQ2 等位基因(无义、剪接或移码变体)功能丧失引起的单倍体功能不足是家族性 SeLNE 发病最常见的原因。在自限性(家族性)婴

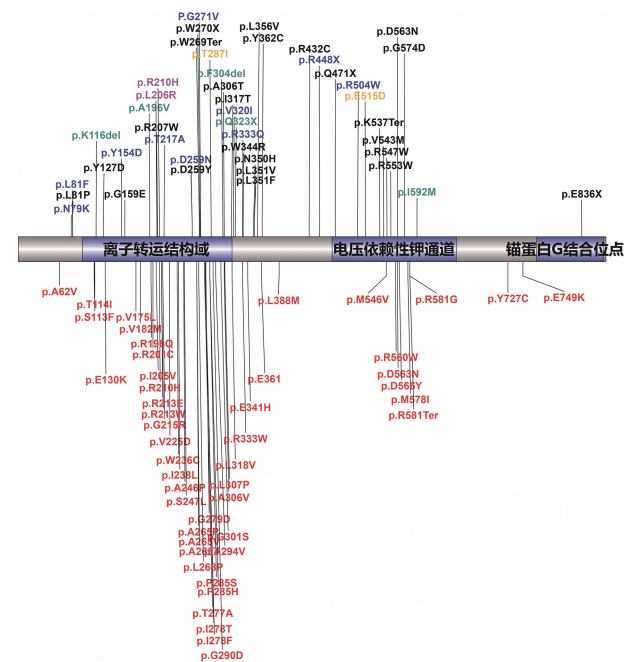
儿癫痫(SeLIE)和自限性家族性新生儿-婴儿癫痫(SeLNIE)的家族中也检测到少数 KCNQ2 致病性变异,它们的临床表现与 SeLNE 非常相似,主要是起病年龄不同,SeLIE 发作多在出生后 6 个月左右开始,SeLNIE 发作时间则介于新生儿期和婴儿期之间。而 DEE7 型作为 KCNQ2 基因突变最严重的表型,大多数患儿表现出中至重度精神运动发育障碍,其携带的 KCNQ2 基因突变多为新生突变^[12],发病时间从出生后的第 1 周开始,在 9 个月至 4 岁发作停止。尽管与 SeLNE 同样表现为早发型癫痫,但 DEE7 型癫痫发作往往难以控制,发作形式主要是强直性发作伴有局灶性运动和自主神经功能障碍,生后 1 周脑电图常显示爆发抑制或多灶性癫痫放电,随着时间的推移,癫痫发作频率逐渐减少,脑电图提示发作间期癫痫放电频次减少,无癫痫发作后的脑电图正常或显示轻度背景波慢化^[13-14]。除了 DEE7 型外,KCNQ2 基因突变还可导致其他严重的表型,包括大田原综合征和婴儿痉挛症^[15]。另有研究对转基因小鼠进行条件表达,发现只有在某一特定的发育时期表达 KCNQ2 突变基因才会出现严重的癫痫表型,提示 KCNQ2 基因突变对不同发育时期的脑发育造成的影响不同^[16]。

随着下一代测序技术的发展,KCNQ2 基因变异表型谱不断扩展,如癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)、睡眠中癫痫性电持续状态现象(ESES)、伴中央颞区棘波儿童自限性癫痫(SeLECTS)、肌肉颤搐、运动障碍、孤独症均有报道(图 1)。MULKEY 等^[17]发现在 KCNQ2 基因 R201 位点错义突变的 10 例儿童(8 例为 R201C 变异,2 例为 R201H 变异)均表现出严重的新生儿脑病表现,伴有非癫痫性肌阵挛性抽搐、中枢性低通气综合征和严重的发育迟缓和早期死亡,这是一种功能获得性变异,完全不同于 KCNQ 功能丧失性变异的临床表型,如 SeLNE、DEE 等,但新生突变功能丧失和 R201C/H 错义突变功能获得变异都会导致以爆发抑制脑电图表现为特征的新生儿脑病。

2 KCNQ3

KCNQ3 基因位于第 8 号染色体上(8q24.22),编码电压门控钾离子通道蛋白 Kv7.3 亚基,在大脑皮层、海马、尾状核、杏仁核和丘脑中广泛表达。Kv7.3 亚基可以分别同 Kv7.2 及 Kv7.5 亚基组成异聚通道蛋白,传递 M 电流,在预防新生儿神经元过度兴奋方面起重要作用^[18]。KCNQ2 和 KCNQ3 基因变异在遗传传递和发病机制等方面存在差异。KCNQ2 基因杂合移码突变是 SeLNE 常见原因,目前尚未有报道携带 KCNQ2 基因纯合移码突变的个体,表明 KC-

NQ2 基因纯合突变可能为致死性变异。相比之下,目前还没有发现致病性 KCNQ3 基因杂合移码变异与人类表型相关。最近的两项研究分别报道了发育迟缓和癫痫新生儿中出现 KCNQ3 基因纯合移码变异(每个都遗传自无症状父母),表明与 KCNQ2 基因相反,KCNQ3 基因纯合突变可以与生命相容^[19-20]。部分携带 KCNQ3 基因突变的 SeLNE 患儿除了癫痫发作外还表现出一定程度的智力障碍,这表明在 SeLNE 中,KCNQ3 基因突变可能会导致更严重的表型^[21]。另研究发现在人类海马、颞叶、小脑和延髓这些区域中存在年龄依赖性表达模式,Kv7.2 亚基的表达在胎儿初期就已经能够检测到,而 Kv7.3 亚基的表达从胎儿晚期开始到婴儿早期才逐渐增加^[22-23]。由此推测,KCNQ2 和 KCNQ3 基因在不同生命阶段表达上的差异可能是导致 SeLNE 年龄依赖性产生的原因。



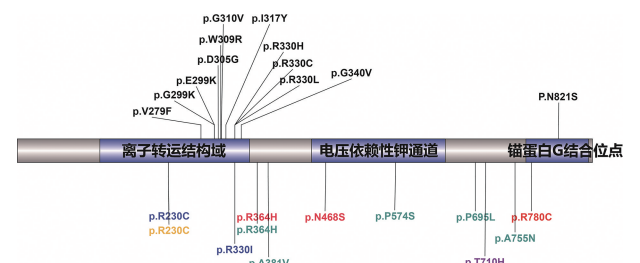
黑色:SeLNE;蓝色:SeLIE;红色:DEE7型;绿色:SeLECTS;黄色:ESSES;紫色:EIMFS。

图1 常见 KCNQ2 基因致病变异位点及其对应的临床表型

与 KCNQ2 基因相比,迄今为止描述的 KCNQ3 基因变异相对较少,主要发生在患有 SeLNE、SeLIE 的家族中,另有少数 DEE 患儿中也发现了 KCNQ3 基因新生突变^[24]。同 KCNQ2 基因一样,KCNQ3 基因相关 SeLNE 和 SeLIE 也以常染色体显性方式遗传,大多数患儿父母携带 KCNQ3 基因变异或明确在婴儿期有癫痫发作,而目前所有报道的 KCNQ3 基因相关神经系统发育障碍的表型都与新生变异有关。KCNQ3 基因新生突变还在其他不同的个体中被描述,包括 DEE、智力障碍、皮质视觉障碍、失神发作 4 种完全不同的表型^[25-26]。有研究对 KCNQ3 基因新

生突变导致神经发育障碍的 11 例患儿进行研究,发现在 R230(R230C、R230H、R230S)和 R227(R227Q)位点存在新生突变,所有患儿在生后 2 年内都出现全面的发育迟缓和自闭症表现,其中 5 例(45%)被诊断为自闭症谱系障碍(ASD),8 例(73%)睡眠期脑电图存在频繁的多灶性癫痫放电,在 1.5~6.0 岁记录的 9 例患儿中有 6 例(67%)在睡眠期脑电图出现了持续性尖波发放现象,但大多数(9/11,82%)没有癫痫发作^[27]。

KCNQ3 基因突变除可导致 BFNE、BFIE、EIEE、ASD 及神经发育障碍等表型外,近年来还有一些新发现的表型被报道,见图 2。FUSCO 等^[28]报道了 1 例 KCNQ3 基因突变病例,其研究提示 KCNQ3 可能是 SeLECTS 的致病基因。另有研究提示 KCNQ3 基因 c.2128T>C 位点变异是遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)致病性变异,但这两种表型目前尚未有其他研究报道,故仍需更进一步的动物实验或基因敲除进行验证。



黑色:SeLNE;红色:SeLIE;蓝色:DEE;绿色:SeLECTS;黄色:智力障碍;紫色:GEFS+。

图2 常见 KCNQ3 基因致病变异位点及其对应的临床表型

3 KCNQ5

KCNQ5 基因是一个高度保守的基因,位于第 6 号染色体上(6q13),编码电压门控钾离子通道蛋白亚基 Kv7.5。同 Kv7.2、Kv7.3 亚基一样,Kv7.5 亚基也可产生 M 电流,并可以与 Kv7.3 亚基结合形成功能性异聚通道蛋白,产生增强 M 电流^[29]。KCNQ5 基因在大脑皮层及海马体中高表达,其突变已被证明能够改变小鼠海马体中突触的兴奋性,可导致先天性神经系统疾病伴智力障碍或癫痫性脑病^[30],见图 3。

由于迄今为止报道的 KCNQ5 基因突变数量很少,因此,在目前阶段尚不能得出 KCNQ5 基因型与表型的相关性。LEHMAN 等^[31]描述了 4 个 KCNQ5 基因新生杂合错义突变的患者,他们有着明显的临床异质性,这些突变影响通道蛋白的不同位置(VSD、PD、C 端)。携带 V145G 和 L341I 突变的 2 例患儿没有癫痫发作,但均存在智力障碍;携带 V145G 突变的患儿被评估存在轻度智力障碍;携带 L341I 变异的患

儿被评估存在轻至中度智力障碍;携带 S448I 突变的患儿则从 2 岁起就出现了严重的智力障碍和癫痫发作。癫痫发作类型为局灶性发作和失神发作,尽管使用多种抗癫痫药治疗仍无法控制。携带 P369A 突变的患儿则存在重度的智力障碍和癫痫性脑病,于 5 个月时开始出现癫痫发作,发作形式为婴儿痉挛和强直性癫痫发作,抗癫痫药物治疗效果不佳。通过爪蟾卵母细胞中突变型和野生型通道的电生理学特征表明,这 4 例患儿 KCNQ5 基因突变都改变了通道门控特性,其中 3 例产生功能丧失性体外表型,另 1 例产生功能获得性体外表型,提示无论是功能丧失和功能获得,KCNQ5 基因突变都可能对 Kv7.5 通道活性产生有害影响。另有研究在 1 例患有轻度智力障碍的成年患者中发现了 1 个新的 KCNQ5 基因内重复序列,该患者在青春期有失神癫痫发作,通过体外分析,这种拷贝数变异可导致转录异常,外显子 2~11 跳跃和终止密码子过早很可能导致单倍体不足,不能产生功能性蛋白质,造成神经元兴奋性改变,从而导致癫痫易感性和智力障碍^[32]。

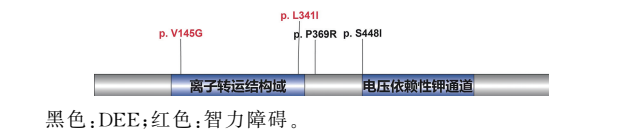


图 3 常见 KCNQ5 基因致病变异位点及其对应的临床表型

4 总结与展望

对于 KCNQ 相关遗传性癫痫的治疗,目前 KCNQ 激动剂研究较多,但非选择性的 KCNQ 激动剂会带来许多副作用,如瑞替加滨因其皮肤和视网膜病变的不良反应已停止生产^[33]。目前 KCNQ2 基因突变相关癫痫治疗主要采用钠离子通道阻滞剂,可控制大多数 SeLNE 患者的癫痫发作^[34]。而对于患有 DEE 的 KCNQ2 基因突变患者,部分对钠离子通道阻滞剂治疗无效,使用左乙拉西坦、丙戊酸钠可以达到比较好的效果^[35]。近年来,也有使用大剂量维生素 B6 治疗对钠离子通道阻滞剂无效的 KCNQ2 基因突变相关癫痫患者的报道,起到了良好的效果,表明该类患儿可能存在吡哆醛依赖性^[36-37]。

综上所述,更好地了解 KCNQ 钾通道功能障碍相关遗传性癫痫的病理生理、更深入地分析研究 KCNQ 基因型-癫痫表型-抗癫痫药物疗效关系,以及制订个性化的精准治疗,将会明显改善癫痫患者的预后,降低患者、家庭及社会负担。

参考文献

[1] 童培,刘艳.发育性及癫痫性脑病的遗传学研究

进展[J]. 癫痫杂志,2022,8(4):338-341.

[2] LIU X W, WU H M, BAI Y, et al. Potassium channel shaker play a protective role against cardiac aging in Drosophila [J]. Hereditas, 2021,43(1):94-99.

[3] JONES F, GAMPER N, GAO H. Kv7 channels and excitability disorders[J]. Handb Exp Pharmacol, 2021,267(5):185-230.

[4] MUSELLA S, CAROTENUTO L, IRACI N, et al. Beyond retigabine: design, synthesis, and pharmacological characterization of a potent and chemically stable neuronal Kv7 channel activator with anticonvulsant activity [J]. J Med Chem, 2022,65(16):11340-11364.

[5] TIAN F, CAO B, XU H, et al. Epilepsy phenotype and response to KCNQ openers in mice harboring the Kcnq2 R207W voltage-sensor mutation[J]. Neurobiol Dis, 2022, 174 (13): 105860-105870.

[6] LI J, MAGHERA J, LAMOTHE S M, et al. Heteromeric assembly of truncated neuronal Kv7 channels: implications for neurologic disease and pharmacotherapy[J]. Mol Pharmacol, 2020,98(3):192-202.

[7] LIU Y, BIAN X, WANG K. Pharmacological activation of neuronal voltage-gated Kv7/KCNQ/M-channels for potential therapy of epilepsy and pain [J]. Handb Exp Pharmacol, 2021,267(5):231-251.

[8] URRUTIA J, AGUADO A, GOMIS-PEREZ C, et al. An epilepsy-causing mutation leads to co-translational misfolding of the Kv7. 2 channel [J]. BMC Biol, 2021,19(1):109-127.

[9] HOSHI N. M-current suppression, seizures and lipid metabolism: a potential link between neuronal Kv7 channel regulation and dietary therapies for epilepsy [J]. Front Physiol, 2020, 11 (1):513-519.

[10] XIAO T, CHEN X, XU Y, et al. Clinical study of 30 novel KCNQ2 variants/deletions in KCNQ2-related disorders[J]. Front Mol Neurosci, 2022,15(1):809810-809819.

[11] MARY L, NOURISSON E, FEGER C, et al. Pathogenic variants in KCNQ2 cause intellectual deficiency without epilepsy: broadening the phenotypic spectrum of a potassium channelop-

- athy[J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(6): 1803-1815.
- [12] TRACY G C, WILTON A R, RHODES J S, et al. Heterozygous deletion of epilepsy gene KCNQ2 has negligible effects on learning and memory[J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16(1): 930216-930225.
- [13] LIU H F, YUAN T Y, YANG J W, et al. A novel de novo heterozygous variant of the KCNQ2 gene: contribution to early-onset epileptic encephalopathy in a female infant[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(3): 282-291.
- [14] DILENA R, MAURI E, DI FONZO A, et al. Case report: effect of targeted therapy with carbamazepine in KCNQ2 neonatal epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2022, 13(1): 942582-942588.
- [15] 陈娇阳, 杨莹, 牛雪阳, 等. 新生儿期起病的遗传性癫痫 141 例致病基因和表型特点[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(9): 767-771.
- [16] NUMIS A L, ANGRIMAN M, SULLIVAN J E, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response[J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 368-370.
- [17] MULKEY S B, BEN-ZEEV B, NICOLAI J, et al. Neonatal nonepileptic myoclonus is a prominent clinical feature of KCNQ2 gain-of-function variants R201C and R201H[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(3): 436-445.
- [18] NAPPI M, BARRESE V, CAROTENUTO L, et al. Gain of function due to increased opening probability by two KCNQ5 pore variants causing developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(15): 1-10.
- [19] LAURITANO A, MOUTTON S, LONGOBARDI E, et al. A novel homozygous KCNQ3 loss-of-function variant causes non-syndromic intellectual disability and neonatal-onset pharmacodependent epilepsy[J]. *Epilepsia Open*, 2019, 4(3): 464-475.
- [20] KOTHUR K, HOLMAN K, FARNSWORTH E, et al. Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy[J]. *Seizure*, 2018, 59(6): 132-140.
- [21] GAO X, BENDER F, SOH H, et al. Place fields of single spikes in hippocampus involve Kcnq3 channel-dependent entrainment of complex spike bursts[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4801-4814.
- [22] PANAGIOTAKOS G, PASCA S. A matter of space and time: Emerging roles of disease-associated proteins in neural development[J]. *Neuron*, 2022, 110(2): 195-208.
- [23] HOU B, VARGHESE N, SOH H, et al. Loss of KCNQ2 or KCNQ3 leads to multifocal time-varying activity in the neonatal forebrain ex vivo[J]. *eNeuro*, 2021, 8(3): 1-28.
- [24] 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): 1295-1307.
- [25] KESSI M, CHEN B, PENG J, et al. Intellectual disability and potassium channelopathies: a systematic review[J]. *Front Genet*, 2020, 11(1): 614-630.
- [26] GAO K, LIN Z, WEN S, et al. Potassium channels and epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 699-707.
- [27] SANDS T T, MICELI F, LESCA G, et al. Autism and developmental disability caused by KCNQ3 gain-of-function variants[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(2): 181-192.
- [28] FUSCO C, FRATTINI D, BASSI M T. A novel KCNQ3 gene mutation in a child with infantile convulsions and partial epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(1): 102-103.
- [29] REDFORD K E, ROGNANT S, JEPPE S T A, et al. KCNQ5 potassium channel activation underlies vasodilation by tea[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2021, 55(3): 46-64.
- [30] WEI A D, WAKENIGHT P, ZWINGMAN T A, et al. Human KCNQ5 de novo mutations underlie epilepsy and intellectual disability[J]. *J Neurophysiol*, 2022, 128(1): 40-61.
- [31] LEHMAN A, THOUTA S, MANCINI G M S, et al. Loss-of-function and gain-of-function mutations in KCNQ5 cause intellectual disability or epileptic encephalopathy[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(1): 65-74. (下转第 928 页)

- males with polycystic ovary syndrome[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1):193.
- [24] VALLVE-JUANICO J, SANTAMARIA X, VO K C, et al. Macrophages display proinflammatory phenotypes in the eutopic endometrium of women with endometriosis with relevance to an infectious etiology of the disease [J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(6):1118-1128.
- [25] MACHADO V, LOPES J, PATRAO M, et al. Validity of the association between periodontitis and female infertility conditions; a concise review [J]. *Reproduction*, 2020, 160 (3): R41-54.
- [26] THOMAS V, UPPOOR A S, PRALHAD S, et al. Towards a common etiopathogenesis: periodontal disease and endometriosis [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2018, 11(3):269-273.
- [27] CHIDAMBAR C K, SHANKAR S M, AGARWAL R K, et al. Evaluation of periodontal status among men undergoing infertility treatment [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12(2):130-135.
- [28] PRAGER N, PASZTOR N, VARNAGY Á, et al. Idiopathic male infertility related to periodontal and caries status[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(9):872-880.
- [29] TAO D Y, ZHU J L, XIE C Y, et al. Relationship between periodontal disease and male infertility: a case-control study [J]. *Oral Dis*, 2021, 27(3):624-631.
- [30] WANG Q, KESSLER M J, KENSLER T B, et al. The mandibles of castrated male rhesus macaques (*Macaca mulatta*): the effects of orchidectomy on bone and teeth[J]. *Am J Phys Anthropol*, 2016, 159(1):31-51.
- [31] KELLESARIAN S V, MALMSTROM H, ABDULJABBAR T, et al. Low testosterone levels in body fluids are associated with chronic periodontitis[J]. *Am J Mens Health*, 2017, 11(2):443-453.
- [32] ZHOU X, CAO F, LIN Z, et al. Updated evidence of association between periodontal disease and incident erectile dysfunction[J]. *J Sex Med*, 2019, 16(1):61-69.
- [33] HUANG N, LI C, SUN W, et al. Association between chronic periodontal disease and erectile dysfunction: a case-control study [J]. *Am J Mens Health*, 2022, 16(2):15579883221084798.
- (收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-11-01)
-
- (上接第 923 页)
- [32] ROSTI G, TASSANO E, BOSSI S, et al. Intragenic duplication of KCNQ5 gene results in aberrant splicing leading to a premature termination codon in a patient with intellectual disability[J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(9):103555-103560.
- [33] MUSELLA S, CAROTENUTO L, IRACI N, et al. Beyond retigabine: design, synthesis, and pharmacological characterization of a potent and chemically stable neuronal Kv7 channel activator with anticonvulsant activity[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(16):11340-11364.
- [34] MONNI L, KRAUS L, DIPPER-WAWRA M, et al. In vitro and in vivo anti-epileptic efficacy of eslicarbazepine acetate in a mouse model of KCNQ2-related self-limited epilepsy[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(1):84-102.
- [35] KUERSTEN M, TACKE M, GERSTL L, et al. Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: a systematic review [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(1):103628-103654.
- [36] 陈俊, 袁梦, 李杨, 等. KCNQ2 基因变异相关吡哆醛反应性癫痫性脑病 2 例报告并文献复习 [J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(8):574-578.
- [37] AMORE G, BUTERA A, SPOTO G, et al. KCNQ2-related neonatal epilepsy treated with vitamin B6: a report of two cases and literature review[J]. *Front Neurol*, 2022, 13(1):826225-826237.
- (收稿日期:2022-09-11 修回日期:2022-12-11)