

遗传代谢性疾病与癫痫*

郑明雪 综述 李秋波[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 癫痫是小儿神经科的常见疾病, 遗传代谢病 (inherited metabolic disorders, IMD) 是获得性癫痫的病因之一。先天性 IMD 种类繁多, 许多代谢疾病可能伴有癫痫发作。早期癫痫发作与 IMD 密切相关, 目前 IMD 引起癫痫发作的机制尚不完全明确。已有研究表明超过 200 种不同的先天性 IMD 与癫痫发作相关, 其中主要包括有机酸血症, 高氨血症, 糖代谢紊乱, 氨基酸代谢紊乱, 线粒体病等。

关键词 遗传代谢病; 癫痫; 机制

中图分类号: R394 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2021)12-437-05

Epilepsy and inherited metabolic disorders

ZHENG Mingxue, LI Qiubo[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Epilepsy is a common disease in pediatrics, and Inherited Metabolic Disorders (IMD) is one of the causes of epileptic seizures. There are congenital genetic metabolic diseases of various kinds, and many metabolic diseases may be accompanied by seizures. Early seizures are closely related to genetic metabolic diseases, but the current mechanism of these diseases is still not yet completely clear. Studies have shown that more than 200 different congenital genetic metabolic diseases are related to epilepsy, including organic acidemia, hyperammonemia, Glycometabolic disorder, amino acid metabolism disorder, mitochondrial disease, etc.

Keywords: Inherited metabolic disorders; Epilepsy; Mechanism

遗传代谢性疾病 (inherited metabolic disorders, IMD) 一个重要病因是基因突变, 有关基因编码的酶、运载蛋白、受体等参与了将各种底物转化为产物的过程。这些酶如不能发挥其功能, 均可导致异常代谢物堆积或生理必需物质缺乏, 从而导致一系列神经功能障碍, 导致癫痫形成。IMD 是一种相对少见的癫痫病因, IMD 可通过不同的机制引起癫痫, 包括毒性代谢物的积累、能量不足、辅助因子缺乏、神经传递异常等。但癫痫发作是多种遗传代谢疾病的共同特征。约 880 个涉及癫痫或癫痫发作疾病相关的人类基因中, 373 个基因与先天性代谢缺陷有关。IMD 导致癫痫的发病机制复杂多样。

1 有机酸血症与癫痫

1.1 甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia, MMA)

MMA 是一种常染色体隐性遗传病, 是先天性有机酸代谢常见的疾病之一。癫痫是 MMA 患者常见症状, 1/3 患者存在癫痫持续状态。MMA 是由甲基丙二酰辅酶 A 变位酶或钴胺素代谢障碍引起的, 导致甲基丙二酸在体内积累^[1], 外源性钴胺素参与腺苷钴胺素 (AdoCbl) 和甲基钴胺素 (MeCbl) 2 种辅酶形成, AdoCbl 对于位于线粒体中的甲基丙二酰辅酶 A 变位酶的活性至关重要, 催化甲基丙二酰辅酶 A 转化为琥珀酰辅酶 A; MeCbl 主要作用于细胞质中的蛋氨酸合酶 (MTR), 催化同型半胱氨酸转化为蛋氨酸; AdoCbl 和 MeCbl 合

* [基金项目] 山东省自然科学基金项目 (ZR2019MH060)

[△] [通信作者] 李秋波, E-mail: Lqb0072@126.com

成受损,导致上述两个步骤的代谢异常,进而导致 MMA 合并高同型半胱氨酸血症^[2]。该病最常见的表现为癫痫、生长迟缓、代谢异常、小头症、痴呆等,超过 90% 的病例为早发性婴儿病例,最严重的通常在出生后出现临床表现,甚至死亡^[3]。最常见的钴胺素代谢障碍是钴胺素(cbl)C 病,是一种罕见的常染色体隐性遗传病,主要由 MMACHC 基因突变引起的^[2]。MMA 脑损伤的潜在机制尚不清楚,目前认为可能的机制有以下 3 个方面:1) 神经元结构损伤,如线粒体功能障碍、神经元凋亡、细胞骨架磷酸化改变和髓鞘退化;2) 神经节苷类异常和突触可塑性异常等脑功能损伤;3) 大脑发育损伤,如认知和行为的改变^[4]。另外,其他代谢物如丙酸、甲基柠檬酸、丙二酸、甲基丙二酰辅酶 A、丙酰辅酶 A 的积累也可导致脑损伤。

MMA 导致癫痫发作的机制涉及 n-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的过度激活。丙二酸血症的生化特征为丙二酸的积累,虽然丙二酸是本病积聚的主要神经毒性物质,但它的继发性代谢物琥珀酸可能在患者神经改变中起作用。琥珀酸是一种二羧酸,琥珀酸脱氢酶抑制丙二酸和甲基丙二酸的产生及积累。琥珀酸盐通过 NADH 机制介导引起惊厥,提示琥珀酸盐的积累可能诱导的兴奋性神经毒性,说明 NMDA 受体参与该有机酸的代谢,诱导癫痫的发生^[5]。MMA 降低了体外大脑皮层的谷氨酸脱羧酶(GAD)活性,从而导致癫痫发作。在个体基础上,GAD 活性与癫痫持续时间呈负相关,因此大脑皮层 GAD 活性下降与 MMA 诱发癫痫有关。

1.2 I 型戊二酸血症(GA-I)

GA-I 是由于戊二酰辅酶 A 脱氢酶(GCDH)缺乏引起的一种遗传性神经代谢紊乱,其特征是赖氨酸、羟赖氨酸和色氨酸代谢被阻断,使脑实质中戊二酸(GA)水平升高,抑制 GAD,降低 GABA 的合成而出现严重的神经功能缺损,从而导致癫痫发生^[6]。GCDH 缺乏导致 GA 和 3-羟基戊二酸(3-OHGA)积累,这两种代谢物具有神经毒性,并伴有急性脑病,导致纹状体坏死和永久性肌张力障碍。由于其跨血脑屏障的运输机制受到限制,GA 及其代谢物在脑脊液中产生并积累,因此产生一系列神经系统症状,儿童常常丧失神经功能,如丧失吸吮和吞咽反射能力等,婴儿常表现为严重的运动障碍,全面性癫痫也会发生。GA-I 患者常表现为急性脑病、癫痫和神经功能障碍,而 GABA 能系统的

功能障碍是 GA-I 引起癫痫的主要机制。另外,有研究证实 GA 诱导的癫痫发作与脂多糖(LPS)有关^[7]。

2 氨基酸代谢异常与癫痫

2.1 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)缺乏症

MTHFR 缺乏症是一种先天性的代谢缺陷,其表现通常局限于神经系统,是一种再甲基化紊乱,其生化特征为血液和体液中同型半胱氨酸积累和低硫氨酸血症^[8]。MTHFR 是将同型半胱氨酸转化为蛋氨酸的甲基供体,MTHFR 酶活性降低或缺乏会导致血浆同型半胱氨酸水平升高^[9]。高同型半胱氨酸刺激 NMDA 受体,介导兴奋性毒性产生自由基。与同型半胱氨酸类似的代谢物还可与谷氨酸受体相互作用,表现出兴奋性毒性。10%~40% 的癫痫患者表现出高同型半胱氨酸血症。MTHFR 基因 T 等位基因与癫痫风险显著相关。综上所述,MTHFR 缺乏症与癫痫易感性有相关性。

2.2 琥珀酸半醛脱氢酶(SSADH)缺乏症

SSADH 缺乏症,又称 4-羟基丁酸尿症,是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,主要涉及 GABA 的代谢缺陷^[10]。由 ALDH5A1 基因编码的 SSADH 的缺失导致 GABA 和 GHB 的积累。在 GABA 分解代谢的最后一步,SSADH 催化琥珀酸半醛(SSA)转化为琥珀酸(SA),在没有 SSADH 的情况下,SSA 被转化为 GHB 和其他相关代谢物,并通过 α 或 β 氧化转化为 3-脱氧四磷酸(3DT)或 2-脱氧四磷酸(2DT)。SSADH 缺乏的体征和症状往往不具有特异性,包括发育迟缓、智力缺陷、低张力、共济失调和癫痫。70% 的患者出现精神障碍,近 50% 的患者有癫痫发作。严重者表现为进行性神经退行性病变及婴儿期顽固性癫痫^[11]。另外,新生期 GABA 受体和 GABA 谷氨酸脱羧酶表达较低,在未成熟的大脑中,GABA 受体的激活可能引起细胞内高浓度氯离子的兴奋性增加。GABA 信号的改变会引起癫痫,而癫痫也会改变 GABA 信号。

在我国,SSADH 缺乏症的病例报告较少。王平等^[12]报告了 4 名 SSADH 缺乏症中国患者,所有患者均有发育迟缓史,其中 2 名出现抽搐,3 名表现为注意力下降和睡眠障碍。通过外显子测序并对 ALDH5A1 基因的内含子区域进行侧翼突变分析,发现了 5 个位点的突变。2 例具有纯合突变,分别为 c. 1529C>T 和 c. 800 T>G,而其余两个具有

不同的复合杂合突变,包括 c. 527G>A/c. 691G>A 和 c. 1344-2delA/c. 1529C>T。其中 ALDH5A1 基因中 c. 800 T>G 的纯合突变是一个新发现。这可能与该疾病出现顽固性癫痫及癫痫的严重程度密切相关。

2.3 甘氨酸脑病

甘氨酸脑病,又称非酮性高甘氨酸血症(NKH),是甘氨酸代谢的常染色体隐性遗传疾病,甘氨酸代谢障碍导致甘氨酸在体液和组织中积累,从而导致严重的神经功能障碍和显著的精神运动障碍。NKH 的生化特征是血浆中的甘氨酸浓度升高,在脑脊液中的浓度升高幅度更大。甘氨酸是谷氨酸受体的激动剂,过度刺激这些兴奋性受体会导致癫痫发作。典型的 NKH 在新生儿早期通常会导致昏迷和死亡,且幸存者都表现出严重的神经功能障碍和顽固性癫痫^[13]。

2.4 脑叶酸缺乏症(CFD)

大脑中的叶酸代谢至关重要,在核苷酸合成、甲基化、氨基酸代谢和线粒体翻译中起着重要作用^[14]。CFD 是一种神经系统综合征,是由于叶酸从外周向中枢神经系统传输过程中出现障碍而引起的。由大脑中叶酸缺乏引起的症状大约在 4 到 6 个月时出现,接下来是发育迟缓,肌张力减退和共济失调,1/3 的儿童出现运动障碍、痉挛、语言障碍和癫痫。这可能是由于叶酸受体抗体与脉络丛中的叶酸受体结合,阻断了叶酸的转运,脑脊液中 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF)在血脑屏障的转运减少所致。虽然全身性叶酸缺乏症更为人所知,但作为体内叶酸主要形式的活性化合物 5-MTHF 的损耗,只会发生在中枢神经系统,因此被称为 CFD。虽然其因果机制尚不清楚,但有研究表明,在保留外周组织的情况下,缺乏叶酸的中枢神经系统与叶酸通过血脑屏障传输的缺陷是一致的^[15]。

2.5 高氨血症

高氨血症是遗传代谢疾病中毒素累积最常见疾病,主要因尿素循环障碍(UCD)导致,氨对机体具有很强的毒性尤其是神经系统。尿素循环障碍是机体将氨转化为尿素过程中存在缺陷,从而导致氨和其他具有神经毒性的副产物积聚而产生的代谢紊乱^[16]。尿素合成主要涉及 6 种酶及 2 种转运蛋白,任何一种酶或转运蛋白功能障碍可引起先天性代谢缺陷。尿素合成缺陷导致高氨血症,大脑中氨含量升高导致谷氨酰胺合成增加,破坏水通道蛋

白系统,增加星形胶质细胞谷氨酰胺合成,引起脑水肿和颅内压升高,导致大脑功能障碍及癫痫发作。

3 线粒体病与癫痫

原发性线粒体疾病是一种遗传性疾病,可能是由线粒体 DNA(mtDNA)的突变引起的。由于大脑对能量的高需求,神经系统疾病经常与线粒体疾病有关,近 40% 患有线粒体疾病的儿童表现为癫痫,但其潜在的分子机制仍知之甚少。在大脑中,线粒体负责为神经传递、突触活性氧(ROS)信号传递提供 ATP,并调节突触前后的钙浓度。癫痫发生的特点是神经元的超兴奋性,这可能是由多种生理变化引发的。这些变化包括葡萄糖利用率增加、线粒体呼吸链复合体 I 活性降低、ATP 生成受损、ROS 生成和钙通量增加^[17]。因此,线粒体功能障碍和癫痫密切相关。线粒体病导致癫痫的潜在疾病机制包括氧化应激、钙稳态受损、免疫功能障碍、维生素、辅助因子其他代谢物缺乏症等。

3.1 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)

MELAS 是一种母系遗传疾病,通常在 10 岁时出现中风样发作,通常表现为局灶性发作。中风样发作是某些线粒体疾病的公认特征,这些发作的特征是头痛、恶心和呕吐、脑病、局灶性癫痫发作(伴有或不伴有局灶性神经功能缺陷)以及不局限于血管区域的皮层和皮层下信号异常^[18]。第一个与 MELAS 相关的基因缺陷是一种异质 mtDNA 突变,即 m. 3243A>G,这占早期文献报道病例的 80% 左右,随后,其他罕见的 mtDNA 突变如 m. 3271T>C(MT-TL1)H 和 m. 13513G>A(MT-ND5)也被报道与 MELAS 有关^[19]。最近,隐性 POLG 突变已成为难治性癫痫发作和类中风发作的重要原因。在 mtDNA 和基因 POLG 诱导的卒中样发作中,潜在的病理生理脑功能障碍似乎是相同的。另外,非惊厥性癫痫持续状态在 MELAS 中也有报道,癫痫持续状态常在 MELAS 的晚期发生,并与猝死有关。

3.2 肌阵挛性伴肌肉破碎红纤维(MERRF)

MERRF 是另一种母系遗传的线粒体脑肌病,是常见的线粒体疾病之一,主要是由 mtDNA 中的 m. 8344A>G 突变引起的,它会影响所有 mtDNA 编码蛋白的翻译,从而损害线粒体功能^[20]。临床特征包括肌阵挛、癫痫、共济失调、认知功能减退、

感音神经性听力丧失、色素沉积性视网膜病变。到目前为止,已经发现了 20 多个与 MERRF 相关的基因突变。虽然 m. 8344A>G 基因的突变是最常见的,但越来越多的文献报道了新的突变,大多数基因突变位于线粒体 tRNA。最近有研究报道了第一个 m. 5703G>A 突变导致 MERRF 的病例,其临床特征与其他突变患者相似^[21]。

3.3 辅酶 Q10(CoQ10)缺乏症

原发性 CoQ10 缺乏症是一种具有破坏性作用的线粒体疾病。CoQ10 充当电子从呼吸链中的复合物 I 和 II 到复合物 III 的穿梭,其生物合成的复杂途径在人类中尚未完全阐明,但已报道了 8 种 CoQ10 合成的遗传缺陷,其中 6 种与癫痫有关,在各种线粒体疾病中也报道了多例继发性 CoQ10 功能紊乱^[22]。ADCK3 突变的患者癫痫发作伴有常染色体隐性遗传的小脑共济失调,而 CoQ6 突变的患者出现肾病综合征,伴或不伴有癫痫发作。在其他患者中,CoQ10 缺乏与复杂的多系统疾病有关,可能包括癫痫发作。CoQ10 状态与癫痫发作的关系尚不清楚,因为癫痫发作似乎不是 CoQ10 缺乏症的普遍特征^[23]。Olgac 等^[24]报告了 1 例表现为生长迟缓、小头症及癫痫的 CoQ10 缺乏症患者,并对该患者涉及代谢先天性错误(IEM)的 450 个基因进行了测试,结果显示 CoQ9 中出现了新的移码纯合突变,突变位点为 384delG。这是一例由于新的 CoQ9 基因突变而导致 CoQ10 缺乏的病例。

4 小结与展望

IMD 包括氨基酸、有机酸、碳水化合物、脂肪、激素等数百种类型,其自身发病机制尚不明确,且目前研究尚少。但遗传基因检测的进展,包括新生儿筛查和产前筛查,使得该病的早期识别率显著升高,从而提高了患者的存活率。基因突变与相关蛋白结构改变或功能障碍,导致酶缺陷或细胞膜功能障碍、生化代谢紊乱、前体积聚、旁路代谢物形成、生理活性物质减少,因此出现一系列临床症状和体征,该病引起的神经系统异常,包括不同程度的脑发育不全、智力迟钝、癫痫、视听觉障碍、行为异常、言语及运动发育退行、共济失调等,在超过 50% 的癫痫发病中遗传因素有着重要影响,因此,新生儿起病的癫痫与先天性 IMD 相关。在早期癫痫发作的临床诊治中,应注意与遗传代谢障碍相联系进行分析,早期查找出与癫痫相关的遗传代谢疾患,采

取针对性治疗,及时控制癫痫发作和代谢脑病,改善预后。目前,癫痫与 IMD 的关系受到越来越多的关注,应进一步探究遗传因素与神经系统之间的复杂关系,从而更深层次地了解癫痫与 IMD 相关的潜在发病机制,并进一步进行相关的基础研究,为发现新的治疗靶点,寻找新的治疗办法提供依据。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Zhang YN, Pi YL, Yan X, et al. Methylmalonic acidemia complicated by homocystinuria diseases: a report of three cases[J]. Adv Ther, 2020, 37(1): 630-636. DOI: 10.1007/s12325-019-01149-4.
- [2] Wang C, Li D, Cai F, et al. Mutation spectrum of MMA CHC in Chinese pediatric patients with cobalamin C disease: A case series and literature review[J]. Eur J Med Genet, 2019, 62(10): 103713. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103713.
- [3] Wang X, Sun W, Yang Y, et al. A clinical and gene analysis of late-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, in China[J]. J Neurol Sci, 2012, 318(1-2): 155-159. DOI: 10.1016/j.jns.2012.04.012.
- [4] Ma X, Zhang Y, Yang Y, et al. Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: electroclinical features and prognosis[J]. Brain Dev, 2011, 33(9): 790-795. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.06.001.
- [5] Marques BL, Oliveira-Lima OC, Carvalho GA, et al. Neurobiology of glycine transporters: From molecules to behavior[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 118: 97-110. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.025.
- [6] Vendramin PM, Meier L, Loureiro S, et al. Impairment of GABAergic system contributes to epileptogenesis in glutaric acidemia type I[J]. Epilepsia, 2017, 58(10): 1771-1781. DOI: 10.1111/epi.13862.
- [7] Magni DV, Souza MA, Oliveira AP, et al. Lipopolysaccharide enhances glutaric acid-induced seizure susceptibility in rat pups: behavioral and electroencephalographic approach[J]. Epilepsy Res, 2011, 93(2-3): 138-148. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.11.007.
- [8] Prasad AN, Rupar CA, Prasad C. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency and infantile epilepsy[J]. Brain Dev, 2011, 33(9): 758-769. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.05.014.
- [9] Rai V, Kumar P. Methylene tetrahydrofolate reductase

- C677T polymorphism and susceptibility to epilepsy [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39 (12) : 2033-2041. DOI: 10. 1007/s10072-018-3583-z.
- [10] Malaspina P, Rouillet JB, Pearl PL, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADHD): Pathophysiological complexity and multifactorial trait associations in a rare monogenic disorder of GABA metabolism [J]. *Neurochem Int*, 2016, 99: 72-84. DOI: 10. 1016/j. neuint. 2016. 06. 009.
- [11] Lapalme-Remis S, Lewis EC, De Meulemeester C, et al. Natural history of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency through adulthood [J]. *Neurology*, 2015, 85 (10) : 861-865. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000001906.
- [12] Wang P, Cai F, Cao L, et al. Clinical diagnosis and mutation analysis of four Chinese families with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20 (1) : 88. DOI: 10. 1186/s12881-019-0821-z.
- [13] Leung KY, De Castro S, Santos C, et al. Regulation of glycine metabolism by the glycine cleavage system and conjugation pathway in mouse models of non-ketotic hypoglycinemia [J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43 (6) : 1186-1198. DOI: 10. 1002/jimd. 12295.
- [14] Rodan LH, Qi W, Ducker GS, et al. 5, 10-methylenetetrahydrofolate synthetase deficiency causes a neurometabolic disorder associated with microcephaly, epilepsy, and cerebral hypomyelination [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 125 (1-2) : 118-126. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2018. 06. 006.
- [15] Mafi S, Laroche-Raynaud C, Chazelas P, et al. Pharmacoresistant epilepsy in childhood: think of the cerebral folate deficiency, a treatable disease [J]. *Brain Sci*, 2020, 10 (11) : 762. DOI: 10. 3390/brainsci10110762.
- [16] Conboy K, Henshall DC, Brennan GP. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 148: 105179. DOI: 10. 1016/j. nbd. 2020. 105179.
- [17] Rowley S, Liang LP, Fulton R, et al. Mitochondrial respiration deficits driven by reactive oxygen species in experimental temporal lobe epilepsy [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 75: 151-158. DOI: 10. 1016/j. nbd. 2014. 12. 025.
- [18] Rahman S. Mitochondrial diseases and status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2018, 59 Suppl 2: 70-77. DOI: 10. 1111/epi. 14485.
- [19] Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes [J]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 201. DOI: 10. 12688/wellcomeopenres. 15599. 1.
- [20] Finsterer J. Photosensitive epilepsy and polycystic ovary syndrome as manifestations of MERRF [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2020, 2020: 8876272. DOI: 10. 1155/2020/8876272.
- [21] Fu J, Ma MM, Pang M, et al. Broadening the phenotype of m. 5703G > A mutation in mitochondrial tRNA^{Asn} gene from mitochondrial myopathy to myoclonic epilepsy with ragged red fibers syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132 (7) : 865-867. DOI: 10. 1097/CM9. 0000000000000151.
- [22] Arntsen V, Sand T, Hikmat O, et al. A characteristic occipital epileptiform EEG pattern in ADCK3-related mitochondrial disease [J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23 (2) : 281-290. DOI: 10. 1684/epd. 2021. 1269.
- [23] Rahman S. Pathophysiology of mitochondrial disease causing epilepsy and status epilepticus [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 71-75. DOI: 10. 1016/j. yebbeh. 2015. 05. 003.
- [24] Olgac A, Öztoprak Ü, Kasapkara ÇS, et al. A rare case of primary coenzyme Q10 deficiency due to COQ9 mutation [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33 (1) : 165-170. DOI: 10. 1515/jpem-2019-0245.

(收稿日期 2021-04-19)

(本文编辑: 石俊强)