

· 共识 ·

中国遗传性癫痫的诊治和临床咨询 专家共识

中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组

通信作者:肖波,中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410008,Email: xiaobo_xy@126.com;

周东,四川大学华西医院神经内科,成都 610041,Email: zhoudong66@yahoo.de

【摘要】 癫痫是中枢神经系统常见的慢性疾病,遗传因素是导致癫痫发作的主要病因之一,随着基因检测技术的发展,越来越多的癫痫相关致病基因被克隆。本共识参考了国内外遗传性癫痫的基础和临床研究的最新进展,结合中国人群实际情况,对不同类型遗传性癫痫的表型、诊断、治疗和临床咨询进行了总结,期望有助于遗传性癫痫患者的临床规范化管理。

【关键词】 癫痫; 遗传性; 诊断; 治疗; 咨询; 共识

Consensus on diagnosis and treatment and clinical counseling for patients with genetic epilepsy in China

Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy

Corresponding authors: Xiao Bo, Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China, Email: xiaobo_xy@126.com; Zhou Dong, Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: zhoudong66@yahoo.de

【Abstract】 Epilepsy is a common chronic neurological disorder of the central nervous system, and genetic factor is one of the leading causes of seizures. With the development of genetic testing technology, more and more pathogenic genes related with epilepsy have been cloned. The consensus refers to the latest progress of basic and clinical research of genetic epilepsy at home and abroad combined with the actual situation of the Chinese population, and summarizes the phenotype, diagnosis, treatment and clinical counseling, of various types of genetic epilepsy with an aim to standardize the clinical management of genetic epilepsy patients.

【Key words】 Epilepsy; Genetics; Diagnosis; Treatment; Counseling; Consensus

Conflicts of interest: None declared

癫痫是常见的中枢神经系统慢性疾病,导致癫痫的原因主要有 6 类,其中遗传因素是引起癫痫发生的病因之一^[1-2]。遗传性癫痫是指痫性发作由已知的遗传缺陷直接导致,并且是该疾病的核心症状,其表型谱广,致病基因遗传异质性强。随着基因测序技术的发展,越来越多的致病基因被克隆,现有的研究表明,约 70% 的癫痫与遗传密切相关^[3-5]。基于此,我们对遗传性癫痫的诊断、治疗和临床咨询进行总结,期望能有助于为遗传性癫痫患者的临床规范化管理提供指导性意见。

遗传学病因

一、单基因遗传性癫痫

单基因遗传性癫痫是指 1 个基因的致病性突变就足以导致癫痫表型,符合孟德尔遗传方式。目前已知的最常见的癫痫相关致病基因是离子通道

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240426-00298

收稿日期 2024-04-26 本文编辑 郑晴

引用本文:中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.中国遗传性癫痫的诊治和临床咨询专家共识[J].中华神经科杂志,2024,57(9):945-950. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240426-00298.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



相关基因,包括编码电压门控和配体门控的离子通道基因。随着二代测序(next-generation sequencing)技术的临床应用,越来越多的癫痫综合征致病基因被克隆。迄今已有1 000多个基因被鉴定与单基因遗传性癫痫相关^[6-7]。

二、多基因/复杂遗传性癫痫

多基因/复杂遗传性癫痫是指多个基因的突变共同导致癫痫,每个突变都会增加癫痫的患病风险。最常见于特发性全面性癫痫(idiopathic generalized epilepsies, IGE)患者,大部分表现为多基因遗传,少数遵守孟德尔遗传规律,癫痫发作不是由单独某个易感等位基因引起,而是由基因和环境共同作用所致,从而增加了表型的复杂性。IGE包括儿童失神癫痫、青少年失神癫痫、青少年肌阵挛癫痫、仅有全面强直阵挛发作的癫痫。

与IGE相关的基因大多涉及离子通道,包括电压门控的钠、钾、钙、氯离子通道以及配体门控的γ-氨基丁酸受体通道,近期研究发现一些非离子通道基因也与IGE有关,并且新生突变和拷贝数变异也在IGE发病中具有重要作用^[8]。

三、染色体异常

染色体数目或结构异常均可能导致癫痫。

染色体数目异常即拷贝数变异(copy number variations, CNV),包括整倍体改变、非整倍体异常、嵌合体,其中非整倍异常是临床上最主要的染色体病。CNV主要通过染色体微阵列分析和基于二代测序技术的拷贝数变异测序来检测^[9]。

染色体结构异常指细胞内1个或几个染色体发生片段的缺失、增加、倒位、易位或出现环形染色体等,患者常伴有发育迟缓和智力障碍,部分可伴有表观畸形。某些染色体异常以癫痫为主要表型,如环形20号染色体综合征。染色体异常区域所包含的基因是决定临床表型的重要因素^[10]。

诊 断

遗传性癫痫的诊断除了根据临床表型和脑电图检查明确诊断后,还需要进一步寻找导致癫痫

的遗传因素。遗传学检测不仅能明确癫痫患者的遗传学病因,对评估疾病预后、指导精准治疗及预警下一代患病风险也有着重要的意义。此外,在常见癫痫类型中发现罕见基因突变,也为常见癫痫类型的精准治疗提供了可能性^[11]。全外显子组测序在受测病例中的诊断率为24%,56%以上的癫痫患儿发病与遗传有关^[12]。

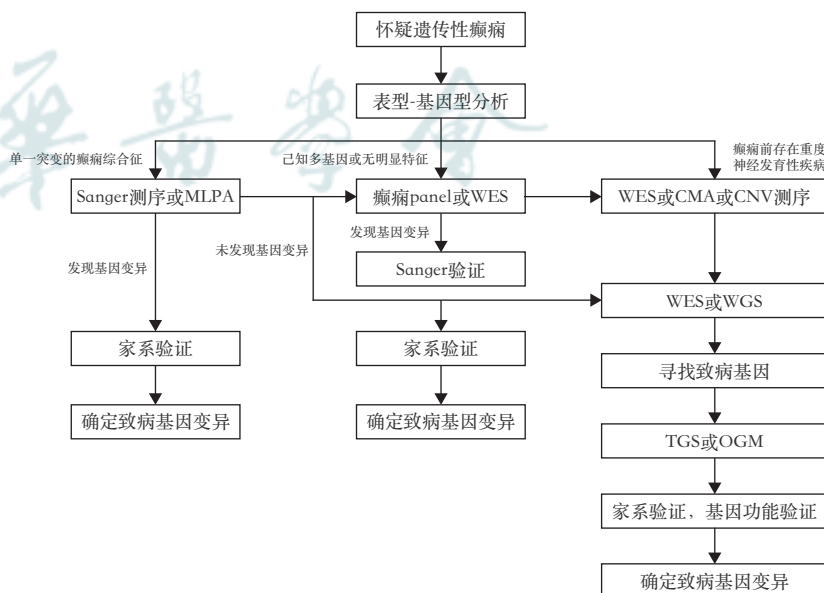
遗传学检测指征和检测流程

一、遗传学检测指征

对于任何没有找到明确获得性病因的癫痫均应考虑是否为遗传因素所致,特别提示需要进行遗传学筛查的情况包括^[13]:(1)新生儿期或婴儿期起病的癫痫。(2)有癫痫家族史。(3)病因不明的癫痫性脑病。(4)合并外貌异常、小头畸形、发育迟缓或孤独症表现。(5)皮质发育畸形。(6)病因不明的难治性局灶性癫痫等。(7)有遗传性癫痫家族史的正常人,婚前或生育前应进行基因诊断明确是否为致病性遗传性癫痫基因变异携带者,以评估下一代患病的风险。

二、遗传学检测流程(图1)

对于表型和基因型对应性明确的遗传性癫痫,可以采用一代测序(即Sanger测序法)或多重连接探针扩增技术(multiplex ligation dependent probe



MLPA:重连接探针扩增技术;WES:全外显子测序;CMA:染色体芯片;CNV:拷贝数变异;WGS:全基因组测序;TGS:三代测序技术;OGM:基因组光学图谱技术

图1 遗传性癫痫诊断流程图(本图为原创图片)

Figure 1 Genetic test process of diagnosis in genetic epilepsy (This figure is original)



amplification)检测特定致病基因,并进行家系验证,确定致病基因。例如 Dravet 综合征,80% 以上是 *SCN1A* 基因的突变。临床医生对表型的识别起决定因素。

对于无法从表型推断基因型或者考虑多基因遗传性癫痫患者,可以进行常见遗传性癫痫基因 panel 检测或全外显子组 (whole-exome sequencing, WES) 测序,对结果阳性的患者进一步行家系成员验证,明确致病基因变异。如婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut 综合征、发育性癫痫脑病等。

如患者癫痫发作前存在神经发育性疾病或合并其他综合征,则首选基于家系分析的 WES 测序,可以考虑同时进行染色体芯片 (chromosomal microarray analysis) 或拷贝数变异 (copy number variation) 检测。对于常见遗传性癫痫基因检测阴性的患者,则通过分析 WES、全基因组测序数据寻找新的致病基因。但是需要注意的是,有些染色体病相关癫痫,如环形 20 号染色体综合征,只能通过染色体核型分析进行诊断,而染色体芯片不能诊断这种染色体变异。

当二代测序未检测出致病基因变异或检测出的致病基因变异无法解释表型或遗传规律时,应酌情采用其他方法,例如三代测序技术 (third-generation sequencing)、基因组光学图谱技术 (optical genome mapping) 等以检测基因组的复杂结构变异等情况。

建议癫痫患者及其父母同时送检,以便分析变异来源,提高检测阳性率和准确率。

数据及报告解读

遗传性癫痫诊断还与遗传学检测数据分析及变异解读关系密切。针对检测出的基因变异,可依照美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics) 分类标准对其进行致病性判读^[14]。检测报告应包括检测方法、范围、质量及检测结果,诊断和建议等。应明确说明仅供临床遗传医师资质的专业人员进行遗传咨询或下一步临床决策时参考。癫痫基因诊断过程中可能会检出大量临床意义不明变异 (variants of uncertain significance)^[15]。

癫痫的遗传学检测前/后咨询

一、基因检测前咨询

检测前咨询的主要内容包括:(1)收集和分析癫痫患者的临床资料及家族史,推测遗传性病因及可能的遗传模式。(2)充分告知患者及家属基因检测的项目、意义、机构和费用,征求患者或其监护人的知情同意。(3)说明风险:可能检测结果为阳性,即找到致病基因;可能检测结果为阴性,即未发现致病基因;可能结果不确定,即找到意义不明的变异。(4)说明检测方法的局限性以及进一步检测的可能。(5)寻求可替代方案。(6)说明样本处理规定。

二、基因检测后咨询

检测后建议具备临床遗传医师资质的专业人员进行解读及咨询,包括:(1)是否明确致病基因及携带变异情况。(2)针对意义不明变异的进一步意见。(3)家庭成员是否需要基因检测。(4)是否存在精准治疗方案,有无药物禁忌等。(5)预估病情发展及预后等。(6)再生育指导及下一代风险评估。(7)为减少对“遗传性”一词的片面理解,可解释为“基因突变相关性”病因。

遗传性癫痫的治疗

基于遗传学的检测,已开启了一些单基因遗传性癫痫精准治疗的模式,包括饮食和维生素、细胞信号调节剂、离子通道调节剂、改变途径药物、疾病修正治疗等,详见表 1。

遗传性癫痫精准治疗,最著名的对饮食有效的例子是葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 缺乏综合征,这是一种可以引起全面发育迟滞、运动障碍和癫痫的综合征。GLUT1 由 *SLC2A1* 基因编码,其基因变异可导致脑脊液和血中的糖降低,继而引起一系列症状学。通过生酮饮食向中枢神经系统提供酮体,为神经元提供了另一种能量来源,不仅能改善癫痫发作频率,还能改善 GLUT1 缺乏综合征患者的运动和认知症状^[16]。

通过基因诊断还可促使传统上不用于抗癫痫发作的药物治疗癫痫,如使用美金刚治疗 *GRIN* 基因相关癫痫脑病,可以显著降低癫痫发作频率^[17];奎尼丁是 *KCNT1* 通道部分拮抗剂,既往用于抗心律失常,目前已批准用于 *KCNT1* 基因变异导致的癫痫性脑病的治疗,然而研究结果显示,不同患者对奎尼丁的反应存在显著差异^[18-19]。



表 1 单基因遗传性癫痫的精准治疗^[20]Table 1 Targeted therapies for monogenetic epilepsy syndromes^[20]

治疗选择	基因	表型	临床证据
饮食和维生素			
吡哆醇、赖氨酸限制饮食	<i>ALDH7A1</i> 、 <i>PNPO</i> 、 <i>PLPBP</i>	维生素 B6 缺乏性癫痫	3a 类证据, B 级推荐
尿素	<i>CAD</i>	发育性脑病、嘧啶代谢中断	3a 类证据, B 级推荐
生酮饮食	<i>SLC2A1</i>	葡萄糖转运体 1 蛋白缺陷	3a 类证据, B 级推荐
补充叶酸	<i>FOLR-1</i> 、 <i>MTHFR</i> 、 <i>DHFR</i> 、 <i>PCFT</i>	脑内叶酸转运体缺陷, 共济失调和难治性肌阵挛癫痫	3a 类证据, B 级推荐
细胞信号传递调节剂			
mTOR 抑制剂(依维莫司)	<i>GATOR1</i> 复合物(<i>DEPDC5</i> 、 <i>NPRL2</i> 、 <i>NPRL3</i>)	部位可变的家族性局灶性癫痫	4 类证据, C 级推荐
mTOR 抑制剂(西罗莫司)	<i>GNAQ</i>	Sturge-Weber 相关癫痫	4 类证据, C 级推荐
mTOR 抑制剂(依维莫司、西罗莫司、雷帕霉素)	<i>TSC1</i> 、 <i>TSC2</i>	结节性硬化、局灶性皮质发育不良	3a 类证据, B 级推荐
PI3K 抑制剂	<i>PIK3CA</i>	各种表型癫痫	4 类证据, C 级推荐
离子通道调节剂			
4-氨基吡啶	<i>KCNA2</i>	<i>KCNA2</i> 基因相关癫痫脑病	4 类证据, C 级推荐
钠通道阻滞剂、瑞加滨、加巴喷丁	<i>KCNQ2</i>	良性家族性婴幼儿癫痫、 <i>KCNQ2</i> 基因相关癫痫	4 类证据, C 级推荐
奥卡西平、卡马西平	<i>PRRT2</i>	婴儿痉挛、发作性运动诱发性运动障碍	4 类证据, C 级推荐
慎用钠离子通道阻滞剂/二氧苯庚醇/大麻二酚	<i>SCN1A</i>	Dravet 综合征、 <i>SCN1A</i> 基因相关癫痫	3a 类证据, B 级推荐
芬氟拉明			4 类证据, C 级推荐
苯妥英、高剂量卡马西平	<i>SCN2A</i>	<i>SCN2A</i> 基因相关癫痫	4 类证据, C 级推荐
苯妥英、高剂量卡马西平	<i>SCN8A</i>	<i>SCN8A</i> 基因相关癫痫	4 类证据, C 级推荐
改变途径药物			
奎尼丁	<i>KCNT1</i>	婴儿期癫痫伴迁移性局灶性癫痫发作, 夜间额叶癫痫	4 类证据, C 级推荐
NMDA 受体拮抗剂(美金刚胺、右美沙芬)	<i>GRIN1/2A/2B/2D</i>	<i>GRIN</i> 基因相关癫痫脑病	4 类证据, C 级推荐

注: mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸

此外,遗传学检测还可以在在一定程度上提示是否可以行癫痫外科治疗。离子通道功能和突触传递相关的基因(如 *SCN1A*、*SCN1B*、*KCNQ2*、*KCNT1*、*STXBP1* 等)突变,多数为种系突变,可能在外周血中检测到,引起广泛神经元功能异常,而非局灶性功能结构异常,不适合外科切除性手术治疗。而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路相关基因,如 *DEPDC5*、*PTEN*、*PIK3CA*、*AKT3*、*NPRL2*、*NPRL3*、*Mtor* 等,多为体细胞突变,在外周血中很少能检测到致病性基因突变,可以导致脑结构发育异常,如半侧巨脑畸形或局灶性皮质发育不良,外科切除术后效果好^[21]。

随着癫痫治疗模式的改变,癫痫患者治疗的重心可能从抗癫痫发作向疾病修正治疗转变,即癫痫疾病修正治疗,可通过对遗传学病因的识别,进行早期干预以达到预防癫痫发生和减少并发症的目的^[22]。如 *TSC1* 或 *TSC2* 基因的功能缺失种系突变

引起 mTOR 通路过度激活,是儿童结节性硬化引起癫痫的重要病因,mTOR 抑制剂依维莫司可以明显改善结节性硬化耐药性局灶性癫痫患儿的结局^[23]。

最近的研究结果表明,遗传性癫痫的基因治疗展现出了良好的前景,其中反义寡核苷酸药物 STK-001 通过上调野生型 *SCN1A* 基因的表达,增加正常 I 型电压门控钠离子通道蛋白水平,减少癫痫发作率达 85%,可用于治疗 *SCN1A* 基因突变的 Dravet 综合征^[24]。

结 语

遗传性癫痫是一组遗传异质性疾病,随着新的基因组学技术在临床使用,预期其可进一步提高致病变异的检出率,为精准诊断及治疗、药物研发和优生优育提供参考。

执笔 赵海婷(中南大学湘雅医院)、解媛媛(中南大学湘雅医院)



专家委员会成员(按姓名拼音排序) 柴文(江西省人民医院)、陈晓红(中山大学附属第三医院)、陈阳美(重庆医科大学附属第二医院)、陈子怡(中山大学附属第一医院)、邓学军(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、邓艳春(空军军医大学西京医院)、丁晶(复旦大学附属中山医院)、丁美萍(浙江大学医学院附属第二医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院)、洪桢(四川大学华西医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、黄华品(福建医科大学附属协和医院)、江文(空军军医大学西京医院)、金丽日(中国医学科学院北京协和医院)、李嫚(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李其富(海南医学院第一附属医院)、连亚军(郑州大学第一附属医院)、梁德生(中南大学生命科学学院)、廖卫平(广州医科大学附属第二医院神经科学研究所)、林卫红(吉林大学第一医院)、林一聪(首都医科大学宣武医院)、刘洁(四川省医学科学院四川省人民医院)、刘献增(北京大学国际医院)、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院)、刘学伍(山东大学齐鲁医院)、刘旸(北京大学第一医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢彦平(解放军总医院妇产科)、马磊(空军军医大学西京医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、牛争平(山西医科大学第一医院)、任连坤(首都医科大学宣武医院)、宋毅军(天津医科大学总医院)、孙红斌(四川省医学科学院四川省人民医院)、孙伟(首都医科大学宣武医院)、孙妍萍(青岛大学附属医院)、谭兰(青岛市市立医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、王华(湖南省儿童医院)、王康(浙江医科大学附属第一医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、王爽(浙江大学医学院附属第二医院)、王天成(兰州大学第二医院)、王薇薇(北京大学第一医院)、王湘庆(解放军总医院第一医学中心)、王小珊[南京脑科医院(南京医科大学附属脑科医院)]、王学峰(重庆医科大学附属第一医院)、王玉(安徽医科大学第四附属医院)、王中原(南京大学医学院附属鼓楼医院)、吴立文(中国医学科学院北京协和医院)、吴欣桐(四川大学华西医院)、吴洵映(复旦大学附属华山医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、伍国锋(贵州医科大学附属医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、肖争(重庆医科大学附属第一医院)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院)、于云莉(贵州医科大学附属医院)、余璐(广西医科大学第一附属医院)、虞培敏(复旦大学附属华山医院)、毓青(天津医科大学总医院)、张琳(海军军医大学长征医院)、张庆(宁夏医科大学总医院)、张颖冬(南京医科大学附属南京医院)、赵秀鹤(山东大学齐鲁医院)、赵永波(上海交通大学附属第一人民医院)、赵正卿(海军军医大学长征医院)、周东(四川大学华西医院)、周列民(中山大学附属第一医院)、周罗(中南大学湘雅医院)、朱国行(复旦大学附属华山医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱雨岚(哈尔滨医科大学附属第二医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 3(5): 18024. DOI: 10.1038/nrdp.2018.24.
- [2] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- [3] XiangWei W, Kannan V, Xu Y, et al. Heterogeneous clinical and functional features of GRIN2D-related developmental and epileptic encephalopathy[J]. Brain, 2019, 142(10): 3009-3027. DOI: 10.1093/brain/awz232.
- [4] Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era[J]. Genome Med, 2015, 7(1): 91. DOI: 10.1186/s13073-015-0214-7.
- [5] Eriksson H, Wirdefeldt K, Asberg S, et al. Family history increases the risk of late seizures after stroke[J]. Neurology, 2019, 93: 1964-1970. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008522.
- [6] Ruggiero SM, Xian J, Helbig I. The current landscape of epilepsy genetics: where are we, and where are we going? [J]. Curr Opin Neurol, 2023, 36(2): 86-94. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001141.
- [7] Bayat A, Bayat M, Rubboli G, et al. Epilepsy syndromes in the first year of life and usefulness of genetic testing for precision therapy[J]. Genes (Basel), 2021, 12(7): 1051. DOI: 10.3390/genes12071051.
- [8] Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, et al. Channelopathies in idiopathic epilepsy[J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(2): 295-304. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.01.009.
- [9] Tsuchida N, Nakashima M, Kato M, et al. Detection of copy number variations in epilepsy using exome data[J]. Clin Genet, 2018, 93(3): 577-587. DOI: 10.1111/cge.13144.
- [10] Schuele SU. Evaluation of seizure etiology from routine testing to genetic evaluation[J]. Continuum (Minneapolis), 2019, 25(2): 322-342. DOI: 10.1212/CON.0000000000000723.
- [11] Epi4K consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project. Ultra-rare genetic variation in common epilepsies: a case-control sequencing study[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(2): 135-143. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30359-3.
- [12] Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants[J]. Brain, 2021, 144(9): 2879-2891. DOI: 10.1093/brain/awab162.
- [13] Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know[J]. Brain, 2021, 144(1): 32-43. DOI: 10.1093/brain/awaa371.
- [14] Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: revisions 2007[J]. Genet Med, 2008, 10(4): 294-300. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31816b5cae.
- [15] Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, et al. Standards and guidelines for validating next generation sequencing bioinformatics pipelines: a joint recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists[J]. J Mol Diagn, 2018, 20(1): 24-27. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2017.11.003.



- [16] Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 deficiency syndrome (Glut1DS): state of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group[J]. *Epilepsia Open*, 2020, 5: 354-365. DOI: 10.1002/epi4.12414.
- [17] Yuan H, Hansen KB, Zhang J, et al. Functional analysis of a de novo GRIN2A missense mutation associated with early-onset epileptic encephalopathy[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 32-51. DOI: 10.1038/ncomms4251.
- [18] Chong PF, Nakamura R, Saitsu H, et al. Ineffective quinidine therapy in early onset epileptic encephalopathy with KCNT1 mutation[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(3): 502-503. DOI: 10.1002/ana.24598.
- [19] Milligan CJ, Li M, Gazina EV, et al. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(4): 581-590. DOI: 10.1002/ana.24128.
- [20] Zimmern V, Minassian B, Korff C. A review of targeted therapies for monogenic epilepsy syndromes[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 829-836. DOI: 10.3389/fneur.2022.829116.
- [21] Baldassari S, Ribierre T, Marsan E, et al. Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(6): 885-900. DOI: 10.1007/s00401-019-02061-5.
- [22] 齐婧, 王群. 癫痫治疗模式的转变: 抗癫痫发生和疾病修正治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(8): 801-806. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211216-00890.
- Qi J, Wang Q. Transformation of epilepsy treatment model: anti-epileptogenesis and disease-modifying therapy[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(8): 801-806. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211216-00890.
- [23] French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2016, 388: 2153-2163. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2.
- [24] He Z, Li Y, Zhao X, et al. Dravet syndrome: advances in etiology, clinical presentation, and treatment[J]. *Epilepsy Res*, 2022, 188: 107041. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2022.107041.

· 启事 ·

中华医学会杂志社对一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。(2)如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问

题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿通知,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社

关于学术论文申请“快速通道”发表的规定

为了尽快地反映我国神经科学的创新性科研成果和临床经验,本刊开辟了发表优秀学术论文的“快速通道”,简化了论文从审查到正式发表的程序,缩短了发表周期,以使具有创新性内容的学术论文尽早、尽快发表。

申请学术论文进入“快速通道”的要求:(1)凡内容涉及重大创新和国内首创,达到或超过国内或国际先进水平的基础和临床方面的论文,均可申请进入“快速通道”;(2)作者本人提出进入“快速通道”的创新性书面说明;(3)作者提供国内外数据库的查新报告;(4)作者提供两位同行知名专家(作者所在单位的专家和作者的导师应回避)的推荐信,推荐信内容应包括学术论文为“最新”“首创”及申请快速发

表的理由;(5)作者提供申请快速发表论文的作者署名无异议、发明权(即首创权)无争议的证明;(6)作者提供论文和相关图片1份;(7)作者提供中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(在投稿网站下载)并支付“快速通道”审稿费400元。

凡符合上述规定和要求,且获准进入“快速通道”的论文,将由本刊编委会总编辑、相关专业编委共同审议决定是否刊登,如编委会审查后同意论文发表,本刊承诺该论文于获准进入“快速通道”后4~5个月内刊出。对于未能通过审查的论文,将按照普通稿件进行处理。

中华神经科杂志编辑部

