

GRIN1 基因突变相关癫痫的研究进展: 从机制到临床

唐燕玲¹, 杨子豪¹, 郑雨涵¹, 刘晓蓉^{1,2}, 李 佳^{1,2}

摘要: 癫痫是一种以脑神经元异常同步放电为特征的慢性神经系统疾病,GRIN1 基因作为编码 NMDA 受体必需亚基 GluN1 的关键基因,其突变与癫痫发生发展密切相关。本文综述了 GRIN1 突变相关癫痫的研究进展,重点阐述其分子机制、临床表型、表型异质性影响因素及治疗策略。分子机制上,GRIN1 突变通过功能获得型(GoF)和功能丧失型(LoF)两种方式影响 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体功能。临床表型呈现显著异质性,包括癫痫发作类型、起病年龄及合并的神经发育障碍,其异质性可能与突变位点所在结构域、突变类型及对受体功能影响程度相关。癫痫治疗方面,针对 GoF 突变可采用 NMDA 受体拮抗剂,LoF 突变可尝试正变构调节剂,生酮饮食也显示出潜在疗效。本文旨在为 GRIN1 突变相关癫痫的基础研究与临床转化提供参考,助力精准诊疗的发展。

关键词: GRIN1; 癫痫; N-甲基-D-天冬氨酸受体; 分子机制; 临床表型

中图分类号:R742.1

文献标识码:A

Research progress on GRIN1 gene mutation-related epilepsy: From mechanisms to clinical applications
TANG Yanling, YANG Zihao, ZHENG Yuhao, et al. (The Second Clinical College of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China)

Abstract: Epilepsy is a chronic neurological disease characterized by abnormal synchronous discharges of brain neurons. The mutation of GRIN1, a key gene encoding the essential GluN1 subunit of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, is closely associated with the pathogenesis and progression of epilepsy. This review summarizes research advances in GRIN1 mutation-related epilepsy, with a focus on its molecular mechanisms, clinical phenotypes, factors influencing phenotypic heterogeneity, and treatment strategies. In terms of molecular mechanisms, GRIN1 mutations affect NMDA receptor function through gain-of-function and loss-of-function mechanisms. Clinical phenotypes show significant heterogeneity, including seizure types, age of onset, and comorbid neurodevelopmental disorders. This heterogeneity may be related to the domain where the mutation is located, the mutation type, and the degree of impact on receptor function. Regarding treatment, gain-of-function mutations can be managed with NMDA receptor antagonists, while loss-of-function mutations may be treated with positive allosteric modulators. The ketogenic diet has also demonstrated potential therapeutic effects. This review aims to provide references for basic research and clinical translation in GRIN1 mutation-related epilepsy, and to promote the development of precision diagnosis and treatment.

Key words: GRIN1; Epilepsy; N-methyl-D-aspartate receptor; Molecular mechanism; Clinical phenotypes

癫痫是一类以脑神经元异常过度同步放电为特征的慢性神经系统疾病^[1],全球患病人口约 5 000 万,每年新增病例达 500 万,给患者和社会带来极大的负担(WHO, 2024)。近年来,随着基因测序技术的发展,越来越多的基因突变被发现与癫痫的发生发展密切相关,特别是离子通道相关基因占很大的比重^[2]。其中,GRIN1 基因作为编码谷氨酸离子通道受体——N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的必需基因,在神经发育及癫痫发生中的关键作用受到日渐关注。

GRIN1 基因编码 NMDA 受体的必需亚基 GluN1 亚基,而 NMDA 受体作为离子型谷氨酸受体家族的重要成员,在突触可塑性调控、学习记忆形成、运动感觉信号传递等生理过程中发挥重要作用^[3]。现有研究发现,GRIN1 基因突变可通过改变 NMDA 受体

功能导致癫痫、发育迟缓等神经系统疾病^[4]。本文围绕 GRIN1 突变相关癫痫的分子机制、临床表型及治疗策略展开综述,旨在为该领域的基础研究与临床转化提供参考。

1 GRIN1 突变导致癫痫的分子机制

GRIN1 基因编码的 GluN1,参与 NMDA 受体的组装和离子通道的激活^[3,5]。研究发现,GRIN1 基因突变是

收稿日期:2025-07-25;修订日期:2025-08-10

基金项目:国家自然科学基金青年项目(82201602);CAAE 癫痫科研基金-UCB 基金(CU-2023-003);2025 年大学生创新创业训练计划项目(02-408-2501-2178)

作者单位:(1. 广州医科大学第二临床学院,广东 广州 510260;2. 广州医科大学附属第二医院神经内科,广东 广州 510260)

通信作者:刘晓蓉,E-mail: happyxiaorongo@163.com;李 佳,E-mail: doc_ljia@163.com

通过改变受体功能、影响突触可塑性和破坏神经网络平衡等机制引发癫痫^[5]。基于对受体活性的影响, *GRIN1* 突变主要分为功能获得型突变(gain-of-function, GoF)和功能丧失型突变(loss-of-function, LoF)两类。

GRIN1 功能获得型突变通过增强 NMDA 受体的活性导致神经元过度兴奋。目前发现的分子机制包括:(1)提高配体敏感性。突变使 NMDA 受体对其激动剂——谷氨酸/甘氨酸的亲合力升高,从而降低受体激活的阈值。如在 HEK293 细胞实验发现, GluN1-Y668H 重组 NMDA 受体对甘氨酸的敏感性较野生型显著增强约 25 倍(EC_{50} 从 $3.2 \mu\text{mol/L}$ 降至 $0.13 \mu\text{mol/L}$, $P<0.001$),对谷氨酸敏感性较野生型增强约 6 倍[EC_{50} 从 $(19.6\pm10.1) \mu\text{mol/L}$ 降至 $(3.3\pm3.2) \mu\text{mol/L}$, $P<0.001$],提示激动剂激活效率大幅提升^[6]。类似的效应在其他突变中也有发现,如 GluN1-R659W 和 GluN1-R794Q 重组 NMDA 受体都增加了激动剂的效力(降低了 EC_{50} 值)^[7]。(2)延长离子通道开放时间。突变使受体离子通道持续开放,导致阳离子内流增加,引发神经元过度去极化。研究发现, GluN1-M641V 和 GluN1-A814D 重组 NMDA 受体的脱敏速率明显减慢^[8]。类似的效应在 GluN1-S688Y 中也有发现,其脱敏时间常数有所增加^[9]。(3)减弱 Mg^{2+} 阻滞作用。正常生理状态下, Mg^{2+} 可阻断 NMDA 受体通道,而突变使这一阻滞作用减弱,受体在静息电位下即可被激活。研究发现,在 1 mmol/L 细胞外 Mg^{2+} 存在时,野生型受体表现出典型的内向整流(负电压下电流被强烈抑制),而 GluN1-Y668H 重组 NMDA 受体则呈现外向整流,显著减弱了 Mg^{2+} 的阻滞作用^[6]。与之类似, GluN1-A637V、GluN1-G638V 和 GluN1-M641I 在 -60 mV 钳制电位条件下,对 Mg^{2+} 即阻滞效力降低(IC_{50} 值显著增加),增幅超过 4 倍,减弱了 Mg^{2+} 的阻滞作用。GluN1-V644M、GluN1-A645S、GluN1-N650K 也显示

出类似的效应^[10]。(4)改变突触可塑性。过度激活的 NMDA 受体导致突触效能的长时程(long-term potentiation, LTP)异常增强,使神经元连接过度同步化,促进癫痫样放电^[11-13]。

GRIN1 功能丧失型突变通过破坏 NMDA 受体的组装或功能导致其活性降低。目前发现的机制包括:(1)减少受体表达。突变影响 GluN1 蛋白折叠或亚基组装,导致细胞膜表面正常功能性 NMDA 受体数量下降。如免疫荧光分析发现在 COS-7 细胞中转染双等位基因突变 GluN1-R217W 或 GluN1-D227H,含有 GluN1 纯合突变的 NMDA 受体表面表达量较野生型急剧下降[GluN1-R217W 为 (1.7 ± 0.5) ; GluN1-D227H 为 (3.2 ± 0.8) ; GluN1 野生型为 (100.0 ± 1.4) ; $P<0.0001$]^[8]。(2)降低通道传导性。突变使受体离子通道通透性下降, Ca^{2+} 内流减少,影响突触可塑性及神经元发育。研究发现, GluN1-Q556* 突变对激动剂谷氨酸/甘氨酸的反应几乎完全丧失, GluN1-P557R、GluN1-Y647S、GluN1-G815R、GluN1-F817L 的最大激活电流显著降低, GluN1-G815R 和 GluN1-F817L 使受体对谷氨酸/甘氨酸的亲合力显著降低。从而导致受体离子通道的通透性下降^[4,14]。(3)改变突触功能:突触处 NMDA 受体数量减少,导致神经元兴奋性调控失衡,可能诱发癫痫及神经发育障碍^[15]。

2 *GRIN1* 突变相关的癫痫表型谱

GRIN1 突变相关癫痫患者呈现临床表型的异质性^[5,7,16,17]。症状方面,部分患者仅表现为癫痫,部分患者合并神经发育障碍,包括轻度至极重度发育迟缓、智力障碍、肌张力低下、运动机能亢进、眼球运动异常、皮质盲、认知障碍、弥漫性脑萎缩、脑发育畸形等^[4,5,7,18-23]。此外,在癫痫起病年龄、脑电图特征及抗癫痫药物治疗等方面,也表现出非同质性^[4](见表1)。

表1 *GRIN1* 突变的基因型-表型

序号	突变	突变类型	癫痫类型	其他神经发育障碍	起病年龄
1	c. 1656C>A (p. Asp552Glu)	新生错义突变	癫痫性痉挛、肌阵挛发作、部分性运动性发作	严重发育迟缓、认知障碍、舞蹈症、无高峰节律异常的短暂性眼球运动、有多动性和刻板型运动障碍	11个月
2	c. 1656C>G (p. Asp552Glu)	新生错义突变	11月龄时出现痉挛发作,3岁7月龄时出现全面性强直-阵挛发作	严重发育迟缓、智力障碍、片段性肌阵挛、舞蹈病、运动障碍、手部刻板印象、有眼动危象	出生时
3	c. 1950C>G (p. Asn650Lys)	新生错义突变	7月龄时发生的复杂部分性癫痫发作	严重发育迟缓、智力障碍、5岁时运动障碍、洗手、拧手、手安装刻板动作、腿部和头部的舞蹈运动	2~3个月
4	c. 2443G>C (p. Gly815Arg)	新生错义突变	2.5月龄时出现的肌阵挛发作	严重发育迟缓、智力障碍、碎片性肌阵挛(手指和上肢)、舞蹈运动、有眼动危象	3个月

续表

序号	突变	突变类型	癫痫类型	其他神经发育障碍	起病年龄
5	c. 1923G>A (p. Met641Ile)	新生错义突变	2月龄时出现屏气发作,6月龄时出现异常眼球运动伴单侧肢体强直姿势	严重发育迟缓、智力障碍、刻板的手指动作。奇特的不自主运动、呻吟、头部摇晃、屏住呼吸	2个月
6	c. 1923G>A (p. Met641Ile)	新生错义突变	2月龄时出现癫痫性痉挛,12个月大后发展为强直阵挛性癫痫发作	严重发育迟缓、肌张力减退伴头部控制不良、附件肌张力亢进和痉挛状态以及弥漫性反射亢进、难以唤醒、昏昏欲睡	2个月
7	c. 679G>C (p. Asp227His)	纯合错义突变	无癫痫发作	重度智力障碍、无法言语或行走、自闭症、中线刻板运动、肌张力减退、发育迟缓	生命最初数月
8	c. 679G>C (p. Asp227His)	纯合错义突变	无癫痫发作	重度智力障碍、无法言语或行走、自闭症、中线刻板运动、肌张力减退、发育迟缓	出生时
9	c. 394-1G>C	纯合经典剪接位点变异	肌阵挛性抽搐、膈肌抽搐、呃嘴、肢体阵挛	初期表现为脑病状态、缺乏互动、对声音有反应、重度全面发育迟缓,无微笑反应,头控缺失,无手掌抓握、中枢性肌张力减退、肢体挛缩、口腔运动功能障碍、自主神经心功能不全、不安全吞咽、反流	第2天
10	c. 742C>T (p. Arg217Trp)	纯合错义突变	无癫痫发作	自闭症谱系障碍、激越行为、自伤行为、突发性大笑、中线刻板运动、重度智力障碍及发育迟缓、无语言能力、轴性肌张力低下、四肢痉挛、远端肌萎缩、肌张力障碍性运动	无记录
11	c. 649C>T (p. Arg217Trp)	纯合错义突变	无癫痫发作	自闭症(表现)、中线刻板运动、激越行为、重度智力障碍及发育迟缓、无语言能力、无法行走、轴性肌张力低下、四肢痉挛	无记录
12	c. 1666C>T (p. Gln556*)	纯合无义突变	肌阵挛发作、伴氧饱和度下降的阵挛发作、治疗耐药性	脑病、极重度全面发育迟缓、出生时肌张力低下,后期肌张力增高	第1天
13	c. 1666C>T (p. Gln556*)	纯合无义突变	阵挛发作(治疗耐药型)	出生时肌张力低下、随后肌张力增高、小头畸形、角弓反张姿势	第1天
14	c. 1666C>T (p. Gln556*)	纯合无义突变	阵挛发作(治疗耐药型)	持续性癫痫发作	第1天
15	c. 679G>C (p. Asp248His)	纯合错义突变	无癫痫发作	中枢性肌张力低下	无记录
16	c. 2021A>T (p. Asn674Ile)	新生错义突变	肌阵挛性发作	极重度发育迟缓、不能独坐或行走、有自发声、痉挛性四肢瘫、轴性肌张力低下	第6周
17	c. 2381G>A (p. Arg794Gln)	新生错义突变	全面性强直-阵挛(发作)	重度发育迟缓、头控良好、无咿呀发音、痉挛性四肢瘫、轴性肌张力低下	9个月
18	c. 1975C>T (p. Arg659Trp)	新生错义突变	痉挛发作	重度发育迟缓、无法独坐或行走、无咿呀学语、痉挛性四肢瘫、轴性肌张力低下	2个月
19	c. 1940A>G (p. Tyr647Cys)	新生错义突变	强直性发作	重度发育迟缓、无法独坐、异常运动、假性延髓麻痹伴肌张力低下	3个月
20	c. 2365G>A (p. Asp789Asn)	新生错义突变	面部扭曲	极重度发育迟缓、无运动及语言发育、痉挛性四肢瘫、轴性肌张力低下	1周
21	c. 1652T>C (p. Leu551Pro)	新生错义突变	痉挛发作	重度发育迟缓、可独坐、需助行器行走、痉挛性四肢瘫、轴性肌张力低下	出生1年内
22	c. 1958C>G (p. Ala653Gly)	新生错义突变	无	无	无

续表					
序号	突变	突变类型	癫痫类型	其他神经发育障碍	起病年龄
23	c. 1949A>T (p. Asn650Ile)	新生错义突变	强直伴凝视偏斜	重度发育迟缓、无法独坐或行走、无咿呀学语、痉挛性四肢瘫、轴性肌张力低下	出生1周内
24	c. 1975C>T (p. Arg659Trp)	新生错义突变	强直性发作	重度发育迟缓、无法独坐或行走、轻度脊柱侧凸	5周
25	c. 2365G>A (p. Asp789Asn)	新生错义突变	3岁起出现的凝视偏斜	重度发育迟缓、无法独坐或行走、但有发声表现、痉挛性四肢瘫、轴性肌张力低下	出生1个月内
26	c. 1658C>T (p. Ser553Leu)	新生错义突变	强直性发作	重度发育迟缓、无法独坐或行走、痉挛性四肢瘫、轴性肌张力低下	2周
27	c. 1921A>T (p. Met641Leu)	新生突变	局灶性运动性发作(伴自主神经症状)、局灶进展为双侧强直-阵挛发作、强直发作、痉挛发作	精神运动发育迟缓、运动障碍、喂养困难	第43天
28	c. 1703T>C (p. Leu568Pro)	纯合错义突变	肌阵挛、痉挛发作	发育迟缓	第4天
29	c. 2443G>A (p. Gly815Arg)	新生杂合突变	癫痫性痉挛	易激惹、精神运动发育倒退、上肢运动障碍、突然出现难以安抚的周期性哭闹发作、昼夜节律显著紊乱、睡眠剥夺严重、喂养困难	4月龄时出现易激惹表现,2个月后续展为West综合征
30	c. 2443G>T (p. Gly815Arg)	新生杂合突变	强直性发作、局灶性进展至双侧强直-阵挛	重度智力障碍、痉挛性四肢瘫痪、全身性肌张力低下、头部控制不能、小头畸形、全身屈曲挛缩、肌肉萎缩及严重脊柱侧弯、手部刻板动作、自发性下肢阵挛、痴笑/哭闹、喂养困难、无语言能力、大小便失禁、头颈躯干控制不能	出生1天出现非癫痫性发作,12月龄起癫痫发作
31	c. 2063C > A (p. Ser688Tyr)	新生杂合错义突变	无癫痫发作	肌张力低下、无社交性微笑、无目光交流、无翻身及抓握物品、双手多动刻板动作、异常非同步“动眼危象样”眼球运动、显著头控无力	第1天
32	c. 2479G > A (p. Gly827Arg)	新生杂合错义突变	无癫痫发作	严重躯干肌张力低下、全面性重度发育迟滞、环境交流障碍、舞蹈症样不自主运动、严重头控障碍	1个月
33	c. 1595C>A (p. Pro532His)	新生错义突变	无癫痫发作	严重的发育迟缓和智力障碍、头迟滞、喂养困难、婴儿期易怒增加、脊柱侧凸、腿部挛缩、四肢痉挛、不会说话、无眼神交流、无手语、有刺激敏感肌阵挛性抽搐	3个月
34	c. 1858 G>A (p. Gly620Arg)	新生杂合突变	无癫痫发作	发育迟缓、肌张力减退、手臂和腿有“异常运动”、间歇性、发作性退行性失语、有多动症、自我刺激/自伤行为	6~7个月
35	c. 1858 G>A (p. Gly620Arg)	新生杂合突变	无癫痫发作	严重智力障碍、发育迟缓、肌张力减退、喂养困难、婴儿时期患有“震颤”、脑瘫、注意力缺陷多动障碍、手臂和腿部的有异常刻板动作	大致是婴儿早期出现异常
36	c. 2179A>G (p. Met727Val)	新生杂合错义突变	有癫痫发作,但无具体描述	轻度精神运动发育迟缓、轻度智力障碍、括约肌失控、多动症、注意力缺陷、语言能力退化及流涎、社交互动能力严重受损、出现孤立倾向且肢体刻板动作加重	12个月大时出现生理异常,6岁癫痫发作

注：无癫痫发作时，发病时间为患者出现神经发育障碍临床症状的时间。

基于起病年龄分析发现,在出生后1年内起病的患者多表现为频繁的癫痫发作、发育迟缓和认知障碍、运动障碍、类似动眼危象的异常眼球运动,部分患者表现出严重的智力障碍和自闭症特征^[4,5,7,17,24-34]。新生儿期(0~4周)起病者表现为阵挛或肌阵挛发作以及由非癫痫性肌阵挛迅速演变的癫痫性脑病(如c. 1666C>T, p. Gln556*; c. 394-1G>C; c. 2443G>T, p. Gly815Arg)^[4,27,31]。婴儿早期(1~6个月)起病者以癫痫性痉挛最常见(c. 2443G>A, p. Gly815Arg; c. 1923G>A, p. Met641Ile),同时可肌阵挛发作或局灶进展为双侧强直-阵挛的发作(c. 2021A>T, p. Asn674Ile; c. 1921A>T, p. Met641Leu)^[7,24,29,31]。婴儿晚期至幼儿期(6~36个月)起病者可出现癫痫性痉挛、肌阵挛、局灶性运动性发作、全面性强直-阵挛发作、强直性发作并局灶继发双侧强直-阵挛(c. 1656C>A, p. Asp552Glu; c. 2381G>A, p. Arg794Gln; c. 2443G>T, p. Gly815Arg)^[7,25,31];3岁后起病的部分患者以凝视偏斜或面部扭曲为首发症状(c. 2365G>A, p. Asp789Asn)^[7]。

基于突变特点分析发现,多数 *GRIN1* 突变是新生突变且通常以杂合形式存在,部分为遗传性纯合突变的患者其父母往往无症状。新生杂合错义突变多表现为癫痫性痉挛和肌阵挛发作,有报道发现携带 *GRIN1* 新生杂合突变(c. 2443G>A/T, p. Gly815Arg)的患者在表现癫痫的同时还表现出了昼夜节律改变、睡眠-觉醒模式异常^[31]。部分纯合错义突变(如c. 679G>C, p. Asp248His; c. 742C>T, p. Arg217Trp)患者无癫痫发作,只表现为重度智力障碍、自闭症、轴性肌张力低下等神经发育障碍^[4,26]。而纯合截短突变通常导致严重的临床表型,如早夭和严重的癫痫发作,研究发现 *GRIN1* 纯合截短突变(c. 1666C>T, p. Gln556*)的患者在出生后第1天即发生难治性癫痫且在婴儿期死亡,而携带相同杂合突变的患者父母无症状表现^[4]。另有报道携带 *GRIN1* 纯合经典剪接位点变异(c. 394-1G>C)的患者存在肌阵挛癫痫发作和阵挛癫痫发作,其表型严重程度显著高于既往报道的纯合错义变异患者^[4,27]。

基于对 NMDA 受体功能影响程度的分析发现,若 *GRIN1* 基因发生纯合截短变异,导致基因敲除效应和 NMDA 受体的完全缺失会导致严重的临床表型,如 *GRIN1* 纯合截短突变(c. 1666C>T, p. Gln556*)表现为近乎持续性的癫痫发作并早年夭折^[4]。一些

新生错义突变的研究发现,突变往往改变 NMDA 受体部分功能,如激动剂的效力、对 Mg^{2+} 抑制的敏感性、通道开放概率和表面运输、通道阻滞剂的效力,携带这类突变的患者尽管患病但无致死性^[24]。

3 *GRIN1* 突变导致癫痫表型异质性的影响因素

分析 *GRIN1* 突变相关癫痫的临床表型及突变特点发现, *GRIN1* 突变所致癫痫表型的异质性受突变位点所在氨基酸结构域、突变类型和对 NMDA 受体功能影响程度影响。

位于配体结合结构域(ligand binding domain, LBD)和跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)的杂合突变,如 GluN1-D552E、GluN1-N674I、GluN1-D789N、GluN1-R794Q、GluN1-G815R 等表现为癫痫性痉挛、肌阵挛或全面强直-阵挛发作,并伴极重度发育迟缓、痉挛四肢瘫、舞蹈症及眼动危象等,即癫痫合并神经发育障碍^[5,25,31];而报道的位于氨基端结构域(aminoterminal domain, ATD)的杂合突变,如 GluN1-D227H、GluN1-R217W 则无症状^[4,26]。

对于同一位点的突变,纯合突变表型可能较杂合突变更重。如 GluN1-R217W 纯合状态下表现出神经发育障碍,而杂合突变时无症状^[4,26]; GluN1-Q556* 纯合突变患者出生后第1天即出现难治性阵挛发作,而携带 GluN1-Q556* 杂合突变的患者父母无症状^[4]。此外,统计发现 *GRIN1* 突变相关癫痫的患者中约 70% 为新生突变,潜在提示了新生突变的致病性^[4,5,7,17,24-34]。

对 NMDA 受体功能的实际影响程度可能直接关联临床结局,无功能突变 GluN1-Q556* 完全丧失对谷氨酸/甘氨酸的反应,患者出生第1天即发生难治性癫痫,并因顽固性癫痫发作而在 5 d 至 5 个月死亡^[4]。GluN1-G815R、GluN1-Y647S 等使 NMDA 受体功能显著受损,但并未完全丧失,患者在 2~3 个月时出现肌阵挛、强直性发作^[4,5,7]。突变 GluN1-R217W 使 NMDA 受体部分功能受损,患者无癫痫发作^[4]。

4 *GRIN1* 突变相关癫痫的治疗研究进展

目前对 *GRIN1* 基因突变相关癫痫的药物治疗主要基于对 NMDA 受体功能的调控来个体化选择。对于功能获得型突变,可应用 NMDA 受体拮抗剂抑制过度激活的受体以缓解癫痫发作。研究发现, NMDA 受体通道阻滞剂在治疗中可优先阻断 GluN1-M641I 突变体而不是野生型受体,这些药物有可能

减轻突变诱导的 NMDA 受体过度激活并减轻兴奋性毒性,从而减轻患者的癫痫发作负担^[24]。对 GluN1-M641I 突变患者临床应用美金刚后反应良好,痉挛和强直发作的频率和严重程度显著降低^[24],同样的结果在小鼠模型中亦得到验证^[35]。除此之外,通过静脉注射 MgSO_4 ,可以快速缓解恢复内源性 Mg^{2+} 介导抑制的 *GRIN1* 功能获得型突变引起的大脑过度兴奋问题^[36]。对于功能丧失型突变,NMDA 受体正变构调节剂可能有助于恢复部分受体功能。研究发现,D-环丝氨酸可改善 NMDA 受体功能减退,在动物模型中显示出治疗效果,改善神经行为异常^[37-40]。D-丝氨酸会增强由功能丧失型突变引起的电流反应^[32]。通过补充 D-丝氨酸,可以恢复癫痫大鼠的 NMDA 受体功能和突触可塑性,为治疗 *GRIN1* 突变相关癫痫提供了潜在的治疗方法^[41]。

在非药物治疗方面,生酮饮食可能对 *GRIN1* 突变相关癫痫具有治疗作用。Dahlin 等^[42]的研究发现 *GRIN1* 基因突变的癫痫患者对生酮饮食反应良好,其机制可能是酮体通过直接抑制谷氨酸的囊泡运输来减少神经元的兴奋性^[43]。

5 总 结

GRIN1 基因突变作为遗传性癫痫的重要病因之一,其分子机制、基因型-表型相关性及个体化治疗策略已成为 NMDA 受体研究领域的热点,但仍在不断地探索中。目前,针对 *GRIN1* 突变的治疗仍以对症干预为主,尚无确切的精准靶向治疗方法。*GRIN1* 突变的表型谱、基因型-表型相关性研究仍有很大的研究空间,随着基因治疗、干细胞开发等前沿治疗手段的不断深入,有望实现 *GRIN1* 突变相关癫痫的精准诊疗。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 唐燕玲负责论文设计及论文撰写;杨子豪负责数据整理;郑雨函负责文献收集;刘晓蓉负责论文审校;李佳负责论文设计、论文审校并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(4): 470-472.
- [2] Epi25 Collaborative. Ultra-rare genetic variation in the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 17, 606 individuals[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(2): 267-282.
- [3] Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function[J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3): 405-496.
- [4] Lemke JR, Geider K, Helbig KL, et al. Delineating the *GRIN1* phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor encephalopathy[J]. *Neurology*, 2016, 86(23): 2171-2178.
- [5] Ohba C, Shiina M, Tohyama J, et al. *GRIN1* mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(6): 841-848.
- [6] Ragnarsson L, Zhang Z, Das SS, et al. *GRIN1* variants associated with neurodevelopmental disorders reveal channel gating pathomechanisms[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(12): 3377-3388.
- [7] Fry AE, Fawcett KA, Zelnik N, et al. De novo mutations in *GRIN1* cause extensive bilateral polymicrogyria[J]. *Brain*, 2018, 141(3): 698-712.
- [8] Santos-Gómez A, Miguez-Cabello F, Juliá-Palacios N, et al. Paradigmatic de novo *GRIN1* variants recapitulate pathophysiological mechanisms underlying *GRIN1*-related disorder clinical spectrum[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12656.
- [9] Skrenkova K, Song JM, Kortus S, et al. The pathogenic S688Y mutation in the ligand-binding domain of the GluN1 subunit regulates the properties of NMDA receptors[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18576.
- [10] Xu Y, Song R, Perszyk RE, et al. De novo *GRIN* variants in M3 helix associated with neurological disorders control channel gating of NMDA receptor[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 153.
- [11] Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD)[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(6): a005710.
- [12] Malenka RC. Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD[J]. *Cell*, 1994, 78(4): 535-538.
- [13] Popovych OV, Tass PA. Control of abnormal synchronization in neurological disorders[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 268.
- [14] Xie L, McDaniel MJ, Perszyk RE, et al. Functional effects of disease-associated variants reveal that the S1-M1 linker of the NMDA receptor critically controls channel opening[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(4): 110.
- [15] Intson K, van Eede MC, Islam R, et al. Progressive neuroanatomical changes caused by *Grin1* loss-of-function mutation[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132: 104527.
- [16] Platzer K, Lemke JR. *GRIN1*-related neurodevelopmental disorder [A]//AdamMP, FeldmanJ, MirzaaGM, et al. *GeneReviews*® [M/OL]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. (2019-06-20) [2021-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542807/>.
- [17] Zehavi Y, Mandel H, Zehavi A, et al. De novo *GRIN1* mutations:

- An emerging cause of severe early infantile encephalopathy [J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(6): 317-320.
- [18] Zhu X, Petrovski S, Xie P, et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: Interpreting 119 trios [J]. *Genet Med*, 2015, 17(10): 774-781.
- [19] Redin C, Gérard B, Lauer J, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing [J]. *J Med Genet*, 2014, 51 (11): 724-736.
- [20] Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y, et al. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88(3): 306-316.
- [21] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005 - 2009 [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- [22] Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: An approach [J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40(1): 10-16.
- [23] 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.
- [24] Xu Y, Song R, Chen W, et al. Recurrent seizure-related GRIN1 variant: Molecular mechanism and targeted therapy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(7): 1480-1494.
- [25] Kobayashi Y, Tohyama J, Kato M, et al. High prevalence of genetic alterations in early-onset epileptic encephalopathies associated with infantile movement disorders [J]. *Brain Dev*, 2016, 38(3): 285-292.
- [26] Rossi M, Chatron N, Labalme A, et al. Novel homozygous missense variant of GRIN1 in two sibs with intellectual disability and autistic features without epilepsy [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(3): 376-380.
- [27] Blakes AJM, English J, Banka S, et al. A homozygous GRIN1 null variant causes a more severe phenotype of early infantile epileptic encephalopathy [J]. *Am J Med Genet A*, 2022, 188(2): 595-599.
- [28] Bosch DG, Boonstra FN, de Leeuw N, et al. Novel genetic causes for cerebral visual impairment [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(5): 660-665.
- [29] Pironti E, Granata F, Cucinotta F, et al. Electroclinical history of a five-year-old girl with GRIN1-related early-onset epileptic encephalopathy: A video-case study [J]. *Epileptic Disord*, 2018, 20(5): 423-427.
- [30] Bamba S, Sidibé L, Diallo SH, et al. Case report: Novel variants cause developmental and epileptic encephalopathy in three unrelated families from Mali [J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1412442.
- [31] Scala M, Amadori E, Fusco L, et al. Abnormal circadian rhythm in patients with GRIN1-related developmental epileptic encephalopathy [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(4): 657-661.
- [32] Zhang J, Tang W, Bhatia NK, et al. A de novo GRIN1 variant associated with myoclonus and developmental delay: From molecular mechanism to rescue pharmacology [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 694312.
- [33] Chen W, Shieh C, Swanger SA, et al. GRIN1 mutation associated with intellectual disability alters NMDA receptor trafficking and function [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(6): 589-597.
- [34] Papa FT, Mancardi MM, Frullanti E, et al. Personalized therapy in a GRIN1 mutated girl with intellectual disability and epilepsy [J]. *Clin Dysmorphol*, 2018, 27(1): 18-20.
- [35] Sun Y, Dhamne SC, Carretero-Guillén A, et al. Drug-responsive inhomogeneous cortical modulation by direct current stimulation [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(3): 489-502.
- [36] Lewis SA, Shetty S, Gamble S, et al. Intrathecal magnesium delivery for Mg²⁺-insensitive NMDA receptor activity due to GRIN1 mutation [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 225.
- [37] Won H, Lee HR, Gee HY, et al. Autistic-like social behaviour in Shank2-mutant mice improved by restoring NMDA receptor function [J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 261-265.
- [38] Um SM, Ha S, Lee H, et al. NGL-2 deletion leads to autistic-like behaviors responsive to NMDAR modulation [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3839-3851.
- [39] Huang TN, Chuang HC, Chou WH, et al. Tbr1 haploinsufficiency impairs amygdalar axonal projections and results in cognitive abnormality [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(2): 240-247.
- [40] Lanthorn TH. D-Cycloserine: Agonist turned antagonist [J]. *Amino Acids*, 1994, 6(3): 247-260.
- [41] Klatte K, Kirschstein T, Otte D, et al. Impaired D-serine-mediated cotransmission mediates cognitive dysfunction in epilepsy [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(32): 13066-13080.
- [42] Dahlin M, Stödlberg T, Ekman E, et al. Genetic aetiologies in relation to response to the ketogenic diet in 226 children with epilepsy [J]. *Brain Commun*, 2025, 7(2): fcaf134.
- [43] Juge N, Gray JA, Omote H, et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release [J]. *Neuron*, 2010, 68 (1): 99-112.

引证本文:唐燕玲,杨子豪,郑雨函,等. *GRIN1* 基因突变相关癫痫的研究进展:从机制到临床[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(8): 697-703.