doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2507145

综述

腺相关病毒介导的基因治疗在遗传性癫痫中的应用前景与挑战

孙博　王晓乐　综述　　彭镜　审校

（中南大学湘雅医院儿童医学中心/湖南省儿童脑发育障碍性疾病临床医学研究中心，湖南长沙　410008）

［摘要］随着抗癫痫发作药物不断研发上市，部分遗传性癫痫已有精准治疗，但仍有多数遗传性癫痫患者为药物难治性癫痫，严重影响患者的生活质量及生命健康。基因治疗技术的发展改变了遗传性疾病的传统诊疗模式并提高了该疾病的诊断率，为患者带来了新的希望。腺相关病毒是基因治疗的“明星载体”，在基因治疗中应用广泛。该文旨在对腺相关病毒介导的基因治疗在遗传性癫痫中的应用进行综述，以期为临床提供参考。

［中国当代儿科杂志，2026，28（3）：358-364］

［关键词］遗传性癫痫；腺相关病毒；基因治疗

Adeno-associated virus-mediated gene therapy for genetic epilepsy: prospects and challenges

SUN Bo, WANG Xiao-Le, PENG Jing. Children's Medical Center, Xiangya Hospital of Central South University/Clinical Research Center for Children's Neurodevelopmental Disabilities of Hunan Province, Changsha 410008, China (Peng J, Email: pengjing4346@163.com)

Abstract: With the development and launch of anti-seizure medications, some genetic epilepsies have precision treatments; however, many patients remain drug-resistant, which severely affects quality of life and overall health. Advances in gene therapy have changed traditional diagnostic and therapeutic approaches for hereditary diseases, improved diagnostic accuracy, and brought new hope to patients. Adeno-associated virus is a leading vector in gene therapy and is widely used. This review summarizes the application prospects and challenges of adeno-associated virus-mediated gene therapy for genetic epilepsy to inform clinical practice.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(3): 358-364]

Key words: Genetic epilepsy; Adeno-associated virus; Gene therapy

遗传性癫痫是指由遗传因素主导发病的一类癫痫综合征，多由单基因、多基因或染色体异常所致，涉及离子通道、细胞信号、DNA 修复、代谢途径等。遗传性癫痫的常规治疗方式主要包括药物治疗、生酮饮食疗法、手术治疗[1]等，但传统治疗方法效果有限。随着对基因型-表型的解析及腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）等低免疫原性、长效载体的成熟[2]，病因治疗（如维生素 B_6 治疗吡哆醇依赖症、钠通道阻滞剂治疗 *KCNQ2* 基因功能缺失所致的癫痫性脑病）已成为可能。截至 2025 年 6 月，全球已上市 9 款 AAV 基因治疗药物，并且在神经肌肉病、溶酶体贮积病等神经遗传罕见病中的应用取得了一定的疗效[3]。但 AAV 在癫痫领域的研究较少，且离子通道细胞特异性表达增加了 AAV 治疗癫痫的复杂度。本文旨在对 AAV 介导的基因治疗在遗传性癫痫中的应用进行综述，以期为临床提供参考。

［收稿日期］2025-07-24；［接受日期］2025-12-16

［基金项目］国家自然科学基金（82471488）。

［作者简介］孙博，女，硕士研究生。

［通信作者］彭镜，女，主任医师。Email：pengjing4346@163.com。

1 AAV载体

野生型AAV外壳由60个亚基组成，其包裹着大约4.7 kb的单链DNA基因组，包括位于上下游2个反向末端重复序列之间的2个开放阅读框。在基因治疗应用中，通过去除基因组中的调节蛋白Rep和结构蛋白Cap，并将编码区基因序列替换为目的基因和相关功能片段，仅保留两端反向末端重复序列的方式来生成重组腺相关病毒（recombinant adeno-associated virus, rAAV）[4]。rAAV衣壳蛋白的不同突变形成多种亚型，根据血清学检测可分为不同血清型。目前已发现13种天然AAV血清型及100余种变体。在基因治疗中可根据靶器官选择相应的rAAV血清型和启动子[5]。AAV已广泛用于神经系统疾病，其血清型与启动子需按靶区、细胞类型及给药途径定制，如hSyn1神经元启动子、SST抑制性神经元启动子和CaMKⅡα前脑兴奋性神经元启动子。

2 AAV介导的基因治疗在遗传性癫痫中的应用

遗传性癫痫的基因治疗策略主要包括以下几方面：（1）基因替代/增补、基因沉默/敲除、基因编辑修复；（2）导入调控神经元兴奋性的功能基因，如编码离子通道、神经递质、神经营养因子的基因等；（3）引入编码生物发光抑制性视蛋白的基因，或引入使细胞对特定药物（化学遗传学）或光刺激（光遗传学）产生响应的蛋白基因。AAV作为主要载体，已用于*SCN1A*、*CDKL5*、*STXBP1*、*MECP2*、*TSC1/2*等基因突变（表1），以及离子通道、神经递质相关癫痫的临床前研究与临床研究（表2~3）。

表1 AAV介导的基因治疗在遗传性癫痫中的临床研究

疾病	状态	载体	目标基因	给药途径	适用年龄	性别	临床试验分期	地区	启动时间	研发单位	编号
DS	试验中，停止招募	ETX101 (rAAV9)	*SCN1A*	脑室内注射	6~83个月	男/女	Ⅰ/Ⅱ期	澳大利亚	2024年2月	Encoded Therapeutics	NCT06112275
DS	招募	ETX101 (rAAV9)	*SCN1A*	脑室内注射	6~47个月	男/女	Ⅰ/Ⅱ期	美国	2024年5月	Encoded Therapeutics	NCT05419492
DS	试验中，停止招募	ETX101 (rAAV9)	*SCN1A*	脑室内注射	6~47个月	男/女	Ⅰ/Ⅱ期	英国	2024年5月	Encoded Therapeutics	NCT06283212
RTT	招募	AAV9	*MECP2*	鞘内注射	6~21岁	女	Ⅲ期	美国	2023年3月	Taysha Gene Therapies, Inc.	NCT05606614
RTT	招募	AAV9	*MECP2*	脑室内注射	≥3岁	女	Ⅲ期	美国	2023年6月	Neurogene, Inc.	NCT05898620
RTT	试验中，停止招募	AAV9	*MECP2*	鞘内注射	5~8岁	女	Ⅰ/Ⅱ期	美国	2023年12月	Taysha Gene Therapies, Inc.	NCT06152237
RTT	通过邀请注册	AAV9	*MECP2*	鞘内注射	2~10岁	女	未知	中国上海	2024年11月	Genecombio Ltd.	NCT06739434
RTT	招募	AAV	*MECP2*	鞘内注射	4~10岁	女	Ⅰ/Ⅱ期	中国广东	2025年1月	广州市妇女儿童医院	NCT06856759
*STXBP1*相关发育性癫痫性脑病	暂停	CAP-002	*STXBP1*	鞘内注射	18个月至7岁	男/女	Ⅰ/Ⅱ期	美国	2025年7月	Capsida Biotherapeutics, Inc.	NCT06983158

注：［DS］Dravet综合征；［rAAV］重组AAV；［AAV］腺相关病毒；［RTT］Rett综合征；［NCT］美国国家临床试验。

表 2　AAV 介导的基因治疗在遗传性癫痫疾病中的临床前研究

疾病名称	传递物质	载体类型	实验动物	实验人员
DS	钠通道β1 亚基	AAV	小鼠	Niibori[6]
DS	*SCN1A*	DLX2.0-*SCN1A* AAV	小鼠	Mich[7]
CDD	*CDKL5*	AAV-PHP.B	小鼠	Gao[8]
CDD	*CDKL5*	AAV9	小鼠	Voronin[9]
RTT	miR106a	AAV9	小鼠	Lou[10]
结节性硬化症	*TSC1*	AAV9	小鼠	Prabhakar[11]
结节性硬化症	cTuberin	AAV9	小鼠	Cheah[12]

注：［DS］Dravet 综合征；［AAV］腺相关病毒；［CDD］CDKL5 缺乏症；［RTT］Rett 综合征；［cTuberin］结节蛋白浓缩形式。

表 3　AAV 介导的基因治疗的临床前研究（非疾病导向）

传递物质	载体类型	实验动物	实验人员
钾通道 Kv1.1	AAV	小鼠、人	Qiu[13]
人类钙门控钾通道 KCNN4	AAV	小鼠	Nikitin[14]
编码神经肽 Y 及 Y2 受体的基因	rAAV	小鼠	Ledri[15]
胶质细胞源性神经营养因子	rAAV	大鼠	Kanter-Schlifke[16]
核因子 E2 相关因子 2 基因	AAV	小鼠	Song[17]
G 蛋白偶联受体 120	AAV	小鼠	Qin[18]

注：［AAV］腺相关病毒；［rAAV］重组腺相关病毒。

2.1　Dravet 综合征

Dravet 综合征（Dravet syndrome, DS）即婴儿严重肌阵挛癫痫，发病率为 1/2 万~1/4 万，占小儿肌阵挛性癫痫 30%，占婴幼儿癫痫 7%。DS 病死率为 10%~15%，高峰年龄 3~7 岁，多因持续发作后多脏器衰竭或癫痫猝死。约 80% 的 DS 患者存在 *SCN1A* 基因的杂合功能缺失（loss-of-function, LOF）突变，少数错义突变（约占总病例的 7%）可能引起过度激活，但需功能验证[19]。*SCN1A* 基因编码电压门控钠通道α1 亚基（Nav1.1），主导抑制性中间神经元的兴奋性；其单倍剂量不足将导致 DS，基因治疗需精准上调健康等位基因以恢复相关功能，同时需避免过度表达所致的毒性。

Niibori 等[6] 通过将装有钠通道β1 亚基（Navβ1）的 AAV 注射到新生 *Scn1a*$^{+/-}$小鼠的脑脊液中，发现小鼠整体存活率较未处理对照组显著提高，且该保护效应在雌性个体中更为显著。Mich 等[7] 以 DLX2.0-AAV 载体拆分递送较大且易降解的 *SCN1A* 基因，在野生型小鼠抑制性神经元中重建全长人 Nav1.1 蛋白，且实现剂量依赖性表达。

目前已经应用在人体的、针对 DS 的 AAV 介导的基因治疗方式主要是 *SCN1A* 基因增补和增强 *SCN1A* 基因转录表达。其中 ETX101 通过 AAV9 载体递送工程化转录因子以结合γ-氨基丁酸能神经元，并激活内源性 *SCN1A* 基因启动子区域，从而上调目标神经元中 *SCN1A* 基因表达，恢复 Nav1.1 蛋白功能[20]。临床前研究显示，ETX101 可显著降低 DS 模型小鼠高热惊厥的发生率及病死率，且在幼年猕猴脑室内注射安全性良好。目前，Encoded Therapeutics 公司正在美国、澳大利亚、英国同步进行 3 项Ⅰ/Ⅱ期试验（NCT06112275、NCT05419492、NCT06283212）以评估 ETX101 对 *SCN1A* 基因阳性 DS 婴幼儿的安全性与合适剂量，旨在确立递增方案并制定长期治疗策略。2020 年 7 月，ETX101 获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）授予的“孤儿药资格认定”和“罕见儿科疾病资格认定”。

2.2　CDKL5 相关发育性癫痫性脑病

CDKL5 基因突变导致的 CDKL5 缺乏症（CDKL5 deficiency disorder, CDD）为 X 连锁显性罕见病，新生儿发病率为 1/6 万~1/4 万，且女性远多于男性（4∶1~12∶1）。患儿多在生后 2 个月内出现难治性癫痫，伴全面发育障碍、孤独症、低张力、喂养困难、手失用、脊柱侧弯等[21]。*CDKL5* 基因富集于兴奋性神经元，主导轴突、树突及突触发育。大多数 CDD 由 LOF 突变引起蛋白表达缺失或功能缺陷，因此基因治疗需用突触素启动子等精准上调 *CDKL5* 基因表达，以提高基因功能并

避免过表达毒性。Gao 等[8]用 PHP.B 型 AAV 递送 *CDKL5* 基因，使 *Cdkl5*$^{-/-}$小鼠恢复 *CDKL5* 基因表达并改善运动功能。Voronin 等[9]向新生 *Cdkl5*$^{-/-}$敲除雄性小鼠脑室内注射 AAV9.Syn.hCDKL5 后，可逆转病理并改善行为，但该方法尚未进入临床评估阶段。

2.3 *STXBP1* 相关发育性癫痫性脑病

STXBP1 基因编码突触小泡融合关键蛋白 Munc18-1，其单倍剂量不足可导致 *STXBP1* 相关早发型发育性癫痫性脑病[22]。临床前药理学研究已经证实，通过基因治疗补充大脑神经元中的 Munc18-1 蛋白可以治疗甚至完全纠正 *STXBP1* 相关早发型发育性癫痫性脑病，AAV 递送功能基因或 miRNA/反义寡核苷酸调控 *STXBP1* 基因及其互作基因（如 *GABBR2* 基因）的表达可纠正缺陷[23]。其中，CAP-002 通过单次静脉输注补充脑组织 Munc18-1 蛋白可治疗 *STXBP1* 相关早发型发育性癫痫性脑病，但其Ⅰ/Ⅱ期临床试验因首位入组患者去世而暂停（NCT06983158），具体死因正在探查中。

2.4 Rett 综合征

Rett 综合征（Rett syndrome, RTT）是一种罕见 X 连锁神经发育障碍，由 *MECP2* 基因 LOF 突变引起[24]。RTT 发病率为 1/10 000~1/15 000 活产女婴，发病高峰期为 6~18 月龄，核心表现为语言与手部功能倒退、刻板动作、步态异常，常伴癫痫、呼吸紊乱、焦虑及便秘[25]。虽然 *MECP2* 基因 LOF 突变会导致 RTT，但也不能依赖简单的基因增补，因为 *MECP2* 基因重复或剂量增加会引起 *MECP2* 重复综合征[26]。

AAV9-MECP2 基因增补已成为 RTT 治疗主流，2023 年美国 Taysha 公司启动了 2 项临床试验，包括针对 5~8 岁女童鞘内注射 TSHA-102 的Ⅰ/Ⅱ期研究（NCT06152237）和针对 6~21 岁女性鞘内注射 TSHA-102 的Ⅲ期研究（NCT05606614）。该研究的Ⅰ/Ⅱ期试验已于 2025 年 2 月 17 日完成，患者耐受良好，无治疗相关的严重不良事件或剂量限制性毒性。2025 年 Taysha 与 FDA 敲定拟纳入 15 例 6~21 岁 RTT 女性进行高剂量组的Ⅲ期临床试验。2023 年美国 Neurogene 公司启动一项针对 3 岁以上女童进行脑室内注射 NGN-401 的Ⅰ/Ⅱ期临床试验（NCT05898620）结果显示，低剂量组 5 例 4~10 岁女童手部功能显著改善，可自主进食；高剂量组因 1 例儿童患者死于免疫炎症而被终止。2025 年 6 月，Neurogene 公司开启Ⅲ期临床试验，在低剂量组纳入 8 例 4~10 岁女童，并在近期接受给药的参与者中未观察到治疗相关的严重不良事件。2024 年中国上海启动 GCB-002 鞘内试验，首例患儿给药后的主动发声、行走能力和社交行为等均得到显著改善，这标志着中国在 RTT 基因治疗领域迈出了历史性的一步（NCT06739434）。GCB-002 目前已获得 FDA 授予的“孤儿药资格认定”和“罕见儿科疾病资格认定”。2025 年中国广东省启动 1 项Ⅰ/Ⅱ期临床试验，拟每组纳入 3 例 4~10 岁 RTT 女童，评估单次鞘内注射 AAV-MECP2 的安全性与疗效（NCT06856759）。另外，Lou 等[10]使用 AAV9-miR106a 显著减少 X 染色体失活，使 RTT 小鼠中位生存期从 12.1 周提升至 29.6 周，且小鼠的运动、行为表现及呼吸节律有了明显改善，证明了非编码 RNA 在 RTT 治疗中的潜力。

2.5 结节性硬化症

结节性硬化症（tuberous sclerosis complex, TSC）是一种常染色体显性遗传病，约 85% 由 *TSC1/TSC2* 基因致病性突变引起[12]，*TSC1/TSC2* 基因分别编码 hamartin 与 tuberin。TSC 发病率为 1/10 000~1/6 000，多见于儿童，79%~90% 患者伴癫痫发作，部分为难治性。Prabhakar 等[11]在 TSC1 小鼠模型中通过尾静脉注射 AAV8-hamartin，将平均生存期从 38 d 延长至 156 d，注射 AAV9-hamartin 进一步将平均生存期延至 462 d 并可减轻脑病变。Cheah 等[12]在 TSC2 小鼠模型中也评估了 AAV 基因疗法的效果：于出生后第 21 天经尾静脉给予 AAV9-cTuberin（编码浓缩型结节蛋白，功能等同于全长蛋白），发现治疗组中位生存期由 58 d 延长至 462 d。该实验首次证实 AAV-cTuberin 可逆转 *TSC2* 基因缺失的致死性，但该策略仍处于临床前阶段。

2.6 基于调节离子通道功能的基因治疗研究

近年来，借助天然或工程化离子通道精准调控神经元兴奋性已成为癫痫治疗领域的新兴策略之一。最常见的方法是通过过表达特定的离子通道来改善因离子通道中 LOF 突变而改变的神经元兴奋性，从而恢复兴奋性和抑制性之间的平衡。针对电压门控钠通道，AAV 治疗 DS 已提供了足够的证明。针对电压门控钾通道，Qiu 等[13]以活性依赖性启动子（c-fos）为开关，使其仅在神经元异常高放电时瞬时启动钾通道表达，来精准抑制过度兴奋细胞而保留正常神经元功能，并于体外、

小鼠及人神经元中均显示持久抗癫痫效应。另外，钙激活钾通道（如BK通道）和电压门控钙通道的异常也与癫痫发作相关。Nikitin等[14]通过AAV2-KCNN4靶向兴奋性锥体神经元，发现癫痫放电频率下降79%，且痫样波减少60%，高频成分显著弱化。

2.7 基于神经递质调控等临床前研究

神经肽Y（neuropeptide Y, NPY）在癫痫发作中过表达，NPY Y2和Y5受体的激活可以抑制谷氨酸在海马中的释放，进而减少癫痫发作并发挥抗惊厥作用[27]。Nikitidou等[15]将rAAV-NPY/Y2导入小鼠海马，发现80%小鼠癫痫发作频率降低45%，且呈可逆转癫痫发作的趋势。NPY亦可通过抑制小胶质细胞活化、减少促炎因子（如白介素-6、肿瘤坏死因子-α）释放，缓解癫痫相关的神经炎症[28]。另外，通过AAV递送神经营养与抗炎因子也可抗癫痫。Kanter-Schlifke等[16]向大鼠海马中注射rAAV-胶质细胞源性神经营养因子，使胶质细胞源性神经营养因子过表达，发现此方法可以减少全身性癫痫发作次数，并可缩短惊厥持续时间，且可提高癫痫诱导阈值。此外，成纤维细胞生长因子2、脑衍生的神经营养因子[29]和神经分化因子1[30]也可以促进神经发育，减少神经元丢失，并减少自发性癫痫的发生。Song等[17]通过AAV介导使小鼠海马中核因子E2相关因子2基因的表达上调，保护海马组织，此方法亦可能成为癫痫治疗的新策略。在抗炎方面，Qin等[18]向成年雄性C57BL/6小鼠颅内注射携带G蛋白偶联受体120的AAV，结果显示，G蛋白偶联受体120的过表达显著减少了癫痫发作频率和癫痫持续状态后的神经元死亡，且可抑制NLRP3炎症小体进而降低白介素-1β、白介素-6、白介素-18的表达。

3 挑战与机遇

虽然AAV治疗在遗传性癫痫中有较好的前景，但真正实践起来仍面临一些挑战，主要包括：（1）预存中和抗体。部分患者体内的预存中和抗体可中和病毒、阻碍转导、诱发炎症，降低疗效并增加风险。针对该问题，Doshi等[31]通过CD19靶向的免疫调节策略，成功消除了AAV中和抗体，为AAV的重复给药提供了可能。与此同时，国内亦研发出了对中和抗体敏感性较低且转导效率更高的AAV变体[32]。（2）免疫与炎症反应激活。rAAV因保留未甲基化CpG，可被Toll样受体9等识别进而触发先天-体液免疫限制再给药。Mehta等[33]据此构建CpG缺失的AAV；Spathis等[34]研究则提示同步阻断CR1/2/3与TLR7/8/9，可进一步抑制先天应答，提升转导。（3）载体容量限制。AAV仅4.7 kb，难以容纳*SCN1A*等大基因；现多用mini基因或双AAV-分裂内含肽拼接。后者虽在小鼠恢复*SCN1A*基因表达，但人脑生物分布、长期过表达毒性及其他神经-系统发育障碍的风险未知[19]。除上述方法外，Coughlin等[35]以空间基因组学解析AAV转录串扰进而提出新递送框架，有望突破容量瓶颈。

此外，癫痫本身的复杂性也给基因治疗带来了一定的难题。癫痫是一种复杂的神经系统疾病，功能获得突变和LOF突变是两种核心的分子机制，约30%的癫痫相关基因功能获得突变和LOF突变共存（如*HCN1*[36]、*KCNA2*）。同时癫痫患者脑内遗传异质性，个体修饰基因亦可改变病程，故AAV干预须个案审慎评估[12]。

在未来5~10年内，AAV介导的基因治疗将不断完善并成为主流的治疗方式。未来AAV将朝着更低剂量、高安全性、强靶向、可重复给药及规模化生产的方向发展[37]。罕见癫痫患者主导基金会（如RTT联盟）和国家医保对于罕见病的扩容为众多遗传性癫痫的患者减轻经济压力，也为未来遗传性癫痫的治疗带来一道曙光。

作者贡献声明：孙博负责文献搜索及文章撰写；王晓乐负责文章修改；彭镜负责文章构思及审校。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Sainburg LE, Englot DJ, Morgan VL. The impact of resective epilepsy surgery on the brain network: evidence from post-surgical imaging[J]. Brain, 2025, 148(6): 1866-1875. PMID: 39854170. PMCID: PMC12129734. DOI: 10.1093/brain/awaf026.

[2] Cai AJ, Gao K, Zhang F, et al. Recent advances and current status of gene therapy for epilepsy[J]. World J Pediatr, 2024, 20(11): 1115-1137. PMID: 39395088. DOI: 10.1007/s12519-024-00843-w.

[3] Liu D, Li T, Liu L, et al. Adeno-associated virus therapies: pioneering solutions for human genetic diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2024, 80: 109-120. PMID: 39322487.

DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.09.003.

[4] Samulski RJ, Muzyczka N. AAV-mediated gene therapy for research and therapeutic purposes[J]. Annu Rev Virol, 2014, 1 (1): 427-451. PMID: 26958729.
DOI: 10.1146/annurev-virology-031413-085355.

[5] Wang JH, Gessler DJ, Zhan W, et al. Adeno-associated virus as a delivery vector for gene therapy of human diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 78. PMID: 38565561. PMCID: PMC10987683. DOI: 10.1038/s41392-024-01780-w.

[6] Niibori Y, Lee SJ, Minassian BA, et al. Sexually divergent mortality and partial phenotypic rescue after gene therapy in a mouse model of Dravet syndrome[J]. Hum Gene Ther, 2020, 31 (5/6): 339-351. PMID: 31830809. PMCID: PMC7087406.
DOI: 10.1089/hum.2019.225.

[7] Mich JK, Ryu J, Wei AD, et al. Interneuron-specific dual-AAV *SCN1A* gene replacement corrects epileptic phenotypes in mouse models of Dravet syndrome[J]. Sci Transl Med, 2025, 17(790): eadn5603. PMID: 40106582.
DOI: 10.1126/scitranslmed.adn5603.

[8] Gao Y, Irvine EE, Eleftheriadou I, et al. Gene replacement ameliorates deficits in mouse and human models of cyclin-dependent kinase-like 5 disorder[J]. Brain, 2020, 143(3): 811-832. PMID: 32125365. DOI: 10.1093/brain/awaa028.

[9] Voronin G, Narasimhan J, Gittens J, et al. Preclinical studies of gene replacement therapy for *CDKL5* deficiency disorder[J]. Mol Ther, 2024, 32(10): 3331-3345. PMID: 39033321. PMCID: PMC11489525. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.07.012.

[10] Lou S, DJiake Tihagam R, Wasko UN, et al. Targeting microRNA-dependent control of X chromosome inactivation improves the Rett syndrome phenotype[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 6169. PMID: 40615387. PMCID: PMC12227778.
DOI: 10.1038/s41467-025-61092-7.

[11] Prabhakar S, Cheah PS, Zhang X, et al. Long-term therapeutic efficacy of intravenous AAV-mediated hamartin replacement in mouse model of tuberous sclerosis type 1[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2019, 15: 18-26. PMID: 31534984. PMCID: PMC6745533. DOI: 10.1016/j.omtm.2019.08.003.

[12] Cheah PS, Prabhakar S, Yellen D, et al. Gene therapy for tuberous sclerosis complex type 2 in a mouse model by delivery of AAV9 encoding a condensed form of tuberin[J]. Sci Adv, 2021, 7(2): eabb1703. PMID: 33523984. PMCID: PMC7793581. DOI: 10.1126/sciadv.abb1703.

[13] Qiu Y, O'Neill N, Maffei B, et al. On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders[J]. Science, 2022, 378 (6619): 523-532. PMID: 36378958. PMCID: PMC7613996. DOI: 10.1126/science.abq6656.

[14] Nikitin ES, Postnikova TY, Proskurina EY, et al. Overexpression of KCNN4 channels in principal neurons produces an anti-seizure effect without reducing their coding ability[J]. Gene Ther, 2024, 31(3/4): 144-153. PMID: 37968509.
DOI: 10.1038/s41434-023-00427-9.

[15] Ledri LN, Melin E, Christiansen SH, et al. Translational approach for gene therapy in epilepsy: model system and unilateral overexpression of neuropeptide Y and Y2 receptors[J]. Neurobiol Dis, 2016, 86: 52-61. PMID: 26607785.
DOI: 10.1016/j.nbd.2015.11.014.

[16] Kanter-Schlifke I, Georgievska B, Kirik D, et al. Seizure suppression by *GDNF* gene therapy in animal models of epilepsy [J]. Mol Ther, 2007, 15(6): 1106-1113. PMID: 17387333.
DOI: 10.1038/sj.mt.6300148.

[17] Song Y, Gao M, Wei B, et al. Mitochondrial ferritin alleviates ferroptosis in a kainic acid-induced mouse epilepsy model by regulating iron homeostasis: involvement of nuclear factor erythroid 2-related factor 2[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(3): e14663. PMID: 38439636. PMCID: PMC10912846.
DOI: 10.1111/cns.14663.

[18] Qin Z, Song J, Lin A, et al. GPR120 modulates epileptic seizure and neuroinflammation mediated by NLRP3 inflammasome[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 121. PMID: 35624482. PMCID: PMC9137133. DOI: 10.1186/s12974-022-02482-2.

[19] Kobayashi Takahashi Y, Tabata K, Baba S, et al. *SCN1A* gain of function effects in Dravet syndrome: insights into clinical phenotypes and therapeutic implications[J]. Epilepsia Open, 2025, 10(4): 1236-1243. PMID: 40530598. PMCID: PMC12362185. DOI: 10.1002/epi4.70080.

[20] Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XV). II. Drugs in more advanced clinical development[J]. Epilepsia, 2020, 61(11): 2365-2385. PMID: 33165915.
DOI: 10.1111/epi.16726.

[21] Leonard H, Downs J, Benke TA, et al. *CDKL5* deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(6): 563-576. PMID: 35483386. PMCID: PMC9788833. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00035-7.

[22] dos Santos AB, Larsen SD, Guo L, et al. Microcircuit failure in *STXBP1* encephalopathy leads to hyperexcitability[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(12): 101308. PMID: 38086378. PMCID: PMC10772346. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101308.

[23] Al-Khfaji KMS, Zamani NK, Arefian E. HSV-1 latency-associated transcript miR-H3 and miR-H4 target *STXBP1* and *GABBR2* genes[J]. J Neurovirol, 2023, 29(6): 669-677. PMID: 37668872. DOI: 10.1007/s13365-023-01174-8.

[24] Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components[J]. Open Biol, 2018, 8(2): 170216. PMID: 29445033. PMCID: PMC5830535.
DOI: 10.1098/rsob.170216.

[25] Gold WA, Percy AK, Neul JL, et al. Rett syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 84. PMID: 39511247.
DOI: 10.1038/s41572-024-00568-0.

[26] Pascual-Alonso A, Xiol C, Smirnov D, et al. Identification of molecular signatures and pathways involved in Rett syndrome using a multi-omics approach[J]. Hum Genomics, 2023, 17(1): 85. PMID: 37710353. PMCID: PMC10503149.
DOI: 10.1186/s40246-023-00532-1.

[27] Terzic B, Melin E, Fagergren P, et al. AAV-mediated gene

therapy for focal epilepsy by expressing neuropeptide Y and Y2 receptor in rodent and non-human primate hippocampus[J]. Mol Ther, 2025, 33(9): 4239-4258. PMID: 40517292. PMCID: PMC12432862. DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.06.019.

[28] Yao Y, Hu Y, Yang J, et al. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase protects against hippocampal neuronal injuries by increasing neuropeptide Y expression in temporal lobe epilepsy mice[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 188: 45-61. PMID: 35714846. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.221.

[29] Bovolenta R, Zucchini S, Paradiso B, et al. Hippocampal FGF-2 and BDNF overexpression attenuates epileptogenesis-associated neuroinflammation and reduces spontaneous recurrent seizures [J]. J Neuroinflammation, 2010, 7: 81. PMID: 21087489. PMCID: PMC2993685. DOI: 10.1186/1742-2094-7-81.

[30] Zheng J, Li T, Qi S, et al. Neuroregenerative gene therapy to treat temporal lobe epilepsy in a rat model[J]. Prog Neurobiol, 2022, 208: 102198. PMID: 34852273.
DOI: 10.1016/j.pneurobio.2021.102198.

[31] Doshi BS, Markmann CA, Novak N, et al. Use of CD19-targeted immune modulation to eradicate AAV-neutralizing antibodies[J]. Mol Ther, 2025, 33(7): 3073-3085. PMID: 40057826. PMCID: PMC12265964. DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.03.003.

[32] Han J, Zhu L, Zhang J, et al. Rational engineering of adeno-associated virus capsid enhances human hepatocyte tropism and reduces immunogenicity[J]. Cell Prolif, 2022, 55(12): e13339. PMID: 36135100. PMCID: PMC9715358.
DOI: 10.1111/cpr.13339.

[33] Mehta N, Gilbert R, Chahal PS, et al. Optimization of adeno-associated viral (AAV) gene therapies vectors for balancing efficacy, longevity and safety for clinical application[J]. Gene Ther, 2025, 32(3): 197-210. PMID: 40140720.
DOI: 10.1038/s41434-025-00524-x.

[34] Spathis R, Kuriplach DR, Narvesen S, et al. Enhancing AAV-microdystrophin gene therapy after repeat dosing by blocking phagocytosis[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1527840. PMID: 40098958. PMCID: PMC11911185.
DOI: 10.3389/fimmu.2025.1527840.

[35] Coughlin GM, Borsos M, Barcelona BH, et al. Spatial genomics of AAV vectors reveals mechanism of transcriptional crosstalk that enables targeted delivery of large genetic cargo[J]. Nat Biotechnol, 2026, 44(1): 133-145. PMID: 40113953. PMCID: PMC12807873.
DOI: 10.1038/s41587-025-02565-4.

[36] Kessi M, Peng J, Duan H, et al. The contribution of HCN channelopathies in different epileptic syndromes, mechanisms, modulators, and potential treatment targets: a systematic review [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 807202. PMID: 35663267. PMCID: PMC9161305. DOI: 10.3389/fnmol.2022.807202.

[37] Devinsky O, Coller J, Ahrens-Nicklas R, et al. Gene therapies for neurogenetic disorders[J]. Trends Mol Med, 2025, 31(9): 814-826. PMID: 39966070. DOI: 10.1016/j.molmed.2025.01.015.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）