

· 论 著 ·

# 血清脑损伤标记物 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与热性惊厥患儿病情严重程度及继发癫痫的关系\*

李 放<sup>1,2</sup>, 邹 登<sup>2</sup>, 彭昕欣<sup>3</sup>, 张 冉<sup>1△</sup>

1. 湖南师范大学医学部, 湖南长沙 410081; 2. 长沙市第四医院/长沙市中西医结合医院儿科, 湖南长沙 410006; 3. 湖南中医药大学第一附属医院儿童医学中心, 湖南长沙 410020

**摘要:**目的 探讨血清脑损伤标记物胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S100 钙结合蛋白 B(S100B)、泛素羧基末端水解酶 L1(UCHL-1)水平与热性惊厥(FS)患儿病情严重程度及继发癫痫的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月长沙市第四医院收治的 FS 患儿 312 例为 FS 组。根据病情严重程度分为单纯性 FS 组(190 例)和复杂性 FS 组(122 例), 根据 2 年内是否继发癫痫分为癫痫组和非癫痫组。另选取该院同期收治的发热患儿 156 例为发热组和健康体检儿童 156 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平。通过 Spearman 相关分析 FS 患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与惊厥持续时间和次数的相关性, 采用多因素 Logistic 回归分析血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与 FS 患儿继发癫痫的关系, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平对 FS 患儿继发癫痫的预测效能。结果 对照组、发热组、FS 组血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平依次升高( $P < 0.05$ )。复杂性 FS 组血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平高于单纯性 FS 组( $P < 0.05$ )。FS 患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与惊厥持续时间和次数呈正相关( $P < 0.05$ )。随访 2 年, 312 例 FS 患儿继发癫痫 80 例(25.64%)。多因素 Logistic 回归分析显示, 癫痫家族史、复杂性 FS、惊厥次数  $\geq 15$  min、脑电图异常、GFAP 升高、S100B 升高、UCHL-1 升高为 FS 患儿继发癫痫的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, 血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平单独及三者联合预测 FS 患儿继发癫痫的曲线下面积(AUC)为 0.778、0.785、0.774、0.905, 三者联合预测的 AUC 高于各自单独预测( $P < 0.05$ ), 且高于临床模型预测的 0.792( $P < 0.05$ )。结论 FS 患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平升高, 与病情加重及继发癫痫有关, 血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平联合检测预测 FS 患儿继发癫痫的效能较高。

**关键词:**热性惊厥; 胶质纤维酸性蛋白; S100 钙结合蛋白 B; 泛素羧基末端水解酶 L1; 病情严重程度; 癫痫

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.03.010

中图法分类号:R720.5

文章编号:1673-4130(2026)03-0312-07

文献标志码:A

## Relationship between serum levels of brain injury markers GFAP, S100B, and UCHL-1 and severity of illness and secondary epilepsy in children with febrile seizures\*

LI Fang<sup>1,2</sup>, ZOU Deng<sup>2</sup>, PENG Xinxin<sup>3</sup>, ZHANG Ran<sup>1△</sup>

1. School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410081, China; 2. Department of Pediatrics, Changsha Fourth Hospital/Changsha Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Changsha, Hunan 410006, China; 3. Children's Medical Center, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410020, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum levels of brain injury markers glial fibrillary acidic protein (GFAP), S100 calcium binding protein B (S100B), and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL-1) and the severity and secondary epilepsy in children with febrile seizures (FS). **Methods** A total of 312 children with FS admitted to Changsha Fourth Hospital from January 2020 to June 2022 were selected as FS group. According to the severity of the disease, the patients were divided into simple FS group (190 cases) and complex FS group (122 cases). According to whether secondary epilepsy occurred within 2 years, the patients were divided into epilepsy group and non-epilepsy group. During the same period, 156 children with fever were selected as fever group and 156 healthy children were selected as control group. The

\* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2022JJ40332)。

作者简介:李放,女,主治医师,主要从事儿科学相关研究。△ 通信作者, E-mail:ZR13971@hunnu.edu.cn。

serum levels of GFAP, S100B and UCHL-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum GFAP, S100B, UCHL-1 levels and the duration and frequency of seizures in children with FS. Multivariate Logistic regression was used to analyze the relationship between serum GFAP, S100B, UCHL-1 levels and secondary epilepsy in children with FS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficacy of serum GFAP, S100B, and UCHL-1 levels for secondary epilepsy in children with FS. **Results** The serum levels of GFAP, S100B and UCHL-1 in the control group, fever group and FS group were increased in turn ( $P < 0.05$ ). The complex FS group had significantly higher serum levels of GFAP, S100B, and UCHL-1 than the simple FS group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of GFAP, S100B and UCHL-1 were positively correlated with the duration and frequency of seizures ( $P < 0.05$ ). After 2 years of follow-up, 80 cases (25.64%) of 312 FS children had secondary epilepsy. Multivariate Logistic regression analysis showed that family history of epilepsy, complex FS, seizure frequency  $\geq 15$  min, abnormal EEG, increased GFAP, increased S100B, and increased UCHL-1 were independent risk factors for secondary epilepsy in children with FS ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum GFAP, S100B and UCHL-1 levels alone and in combination to predict secondary epilepsy in FS children were 0.778, 0.785, 0.774 and 0.905, respectively. The AUC of combined prediction of the three levels was higher than that of each single prediction ( $P < 0.05$ ). It was higher than 0.792 predicted by clinical model ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum GFAP, S100B and UCHL-1 in children with FS are increased, which are related to the aggravation of the disease and secondary epilepsy. The combined detection of serum GFAP, S100B and UCHL-1 levels has a high efficacy in predicting secondary epilepsy in children with FS.

**Key words:** Febrile seizures; Glial fibrillary acidic protein; S100 calcium-binding protein B; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1; Disease severity; Epilepsy

热性惊厥(FS)是发热引起的一种儿童神经系统疾病,常见于6个月至5岁儿童,患病率在2%~14%<sup>[1]</sup>。FS的病因多样,尽管大多数属于良性,但仍有部分患儿可因严重脑损伤而继发癫痫,给患儿身心健康造成严重威胁<sup>[2]</sup>。目前,临床对FS患儿病情严重程度及继发癫痫风险的评估方法主要基于病史、体征和辅助检查,缺乏客观、灵敏的生物学指标。研究表明,神经炎症、细胞凋亡等引起的脑损伤是FS发病及继发癫痫的重要机制<sup>[3]</sup>。胶质纤维酸性蛋白(GFAP)为星形胶质细胞的特异性结构蛋白,在神经系统受损时大量表达,是反映脑损伤的重要标志物<sup>[4]</sup>。马占强等<sup>[5]</sup>报道,血清GFAP水平升高与复杂性FS患儿脑损伤加重有关。S100钙结合蛋白B(S100B)是一种酸性钙结合蛋白,具有神经营养和修复神经损伤的作用,在神经受损时被大量释放,也是反映脑损伤的重要标志物<sup>[6]</sup>。郝改领等<sup>[7]</sup>报道,FS患儿脑脊液和血清S100B水平升高与脑损伤呈正相关。泛素羧基末端水解酶L1(UCHL-1)是一种神经元特异性酶,在神经元受损后大量表达,与脑损伤密切相关<sup>[8]</sup>。刘德等<sup>[9]</sup>报道,血清UCHL-1水平升高与FS发生相关。上述研究表明,GFAP、S100B、UCHL-1可能通过影响脑损伤参与FS的病情进展,然而,其与FS患儿继发癫痫的关系尚不明确且相关报道甚少。因此,本研究拟分析血清GFAP、S100B、UCHL-1水平与FS患儿病情严重程度及继发癫痫的关系,以期临床诊治更为可靠的参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2021年1月至2022年6月长沙市第四医院(以下简称本院)收治的312例FS患儿为FS组。纳入标准:(1)年龄 $\leq 12$ 岁;(2)FS符合《热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017实用版)》<sup>[10]</sup>诊断标准;(3)首次确诊为FS;(4)有完整临床资料;(5)可进行随访。排除标准:(1)脑血管畸形或颅骨骨折患儿;(2)先天性免疫缺陷或自身免疫性疾病患儿;(3)遗传性代谢疾病患儿;(4)神经系统疾病史或隐性感染、代谢异常等引起的脑损伤患儿;(5)恶性肿瘤患儿;(6)有既往癫痫史的患儿;(7)因颅内出血、损伤、占位病变、急性中毒所致的FS患儿;(8)遗传性代谢疾病患儿;(9)入院前已接受相关治疗。FS组中男193例,女119例;年龄6个月至6岁,平均年龄[2.00(1.00, 4.00)]岁。根据病情严重程度<sup>[11]</sup>分为单纯性FS组(全面性、持续时间 $< 15$  min、单纯惊厥,190例)和复杂性FS组(部分性、持续时间 $\geq 15$  min、多次惊厥满足任一条,122例)。按照2:1比例选取本院收治的发热患儿156例为发热组。纳入标准:(1)年龄 $\leq 12$ 岁;(2)发热就诊(腋温 $\geq 37.3$  °C);(3)有完整临床资料。排除标准:(1)脑血管畸形或颅骨骨折患儿;(2)先天性免疫缺陷或自身免疫性疾病患儿;(3)遗传性代谢疾病患儿;(4)神经系统疾病史或隐性感染、代谢异常患儿;(5)恶性肿瘤患儿;(6)既往癫痫史或后续可能发生FS患儿;(8)入院前已接受相关治疗;(9)失访患儿。发热组中男101例,女55例;年龄8个月至

6 岁,中位[2.00(1.00,4.00)]岁。另按照 2:1 比例选取同期健康体检儿童 156 例为对照组,其中男 100 例,女 56 例;年龄 5 个月至 6 岁,平均年龄[2.00(1.50,4.50)]岁。3 组年龄和性别比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究所有参与者的家属签署知情同意书,经本院伦理委员会批准(伦审 2021-017)。

**1.2 血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平检测** 采集 FS 患儿、发热患儿入院时和健康体检儿童体检时 2 mL 空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 8 cm)后取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测 GFAP(武汉百意欣生物技术有限公司,试剂盒货号:TD711410)、S100B(上海哈灵生物科技有限公司,试剂盒货号:HL10079)、UCHL-1(武汉天德生物科技有限公司,试剂盒货号:TD711294)水平。

**1.3 资料收集** 收集 FS 患儿资料,包括性别、年龄、首次惊厥前发热时间、FS 家族史、癫痫家族史、FS 病因、体温、FS 病情程度、惊厥持续时间、惊厥次数、脑电图异常、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)等。

**1.4 继发癫痫诊断和分组** 通过门诊和电话对 FS 患儿随访 2 年,根据是否继发癫痫分为癫痫组和非癫痫组。癫痫根据《国际抗癫痫联盟癫痫发作和癫痫新分类》中相关标准诊断,符合以下任一条确诊<sup>[12]</sup>:(1)间隔 $>24$  h 至少 2 次非诱发性癫痫发作;(2)单次发作但再发风险高(未来 10 年复发率 $>60\%$ ,如夜间发作、神经影像学异常、脑电图异常、既往脑损伤等);(3)被诊断为癫痫综合征。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS28.0 软件处理数据。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用  $t$  检验;不呈正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数检验;采用 Spearman 相关分析 FS 患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与惊厥持续时间和次数的相关性,多因素 Logistic 回归分析血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与 FS 患儿继发癫痫的关系,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平对 FS 患儿继发癫痫的预测效能,De-long 检验进行曲线下面积(AUC)比较。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 3 组血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平比较** 对照组、发热组、FS 组血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平依次升高( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 不同病情严重程度患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平比较** 复杂性 FS 组血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平高于单纯性 FS 组( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 FS 患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与惊厥持续时间和次数的相关性** FS 患儿惊厥持续时间为 14(8,29) min,惊厥次数为 2(1,3)次。Spearman

相关分析显示,FS 患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与惊厥持续时间和次数均呈正相关( $P<0.05$ ),见表 3。

表 1 3 组血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	GFAP(ng/L)	S100B( $\mu$ g/L)	UCHL-1(ng/mL)
FS 组	312	230.48 $\pm$ 77.31 <sup>ab</sup>	0.53 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>	4.65 $\pm$ 0.87 <sup>ab</sup>
发热组	156	164.39 $\pm$ 42.88 <sup>a</sup>	0.42 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	3.55 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>
对照组	156	98.12 $\pm$ 24.51	0.22 $\pm$ 0.09	2.44 $\pm$ 0.64
<i>F</i>		260.773	449.207	453.205
<i>P</i>		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与发热组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 2 不同病情严重程度患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	GFAP(ng/L)	S100B( $\mu$ g/L)	UCHL-1(ng/mL)
复杂性 FS 组	122	260.04 $\pm$ 75.05	0.57 $\pm$ 0.11	4.99 $\pm$ 0.83
单纯性 FS 组	190	211.50 $\pm$ 78.76	0.50 $\pm$ 0.11	4.43 $\pm$ 0.90
<i>t</i>		5.675	5.556	5.826
<i>P</i>		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

表 3 FS 患儿血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与惊厥持续时间和次数的相关性

指标	惊厥持续时间		惊厥次数	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
GFAP	0.612	$<0.001$	0.618	$<0.001$
S100B	0.628	$<0.001$	0.616	$<0.001$
UCHL-1	0.624	$<0.001$	0.627	$<0.001$

**2.4 FS 患儿继发癫痫的单因素分析** 随访 2 年,312 例 FS 患儿继发癫痫 80 例(25.64%)。单因素分析显示,癫痫家族史、FS 严重程度、惊厥持续时间、惊厥次数、脑电图异常、GFAP、S100B、UCHL-1 与 FS 患儿继发癫痫有关( $P<0.05$ ),性别、年龄、首次惊厥前发热时间、FS 家族史、FS 病因、体温、WBC、CRP 与 FS 患儿继发癫痫无关( $P>0.05$ )。见表 4。

**2.5 血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与 FS 患儿继发癫痫的多因素 Logistic 回归分析** 以癫痫家族史(有/无=1/0)、FS 严重程度(复杂性/单纯性=1/0)、惊厥持续时间( $\geq 15$  min/ $<15$  min=1/0)、惊厥次数( $\geq 2$  次/ $<2$  次=1/0)、脑电图异常(是/否=1/0)、GFAP(原值录入)、S100B(原值录入)、UCHL-1(原值录入)为自变量,FS 患儿继发癫痫(是/否=1/0)为因变量,采用逐步回归法进行 Logistic 回归分析。考虑到 3 项脑损伤标志物同时纳入模型,为控制第一类错误率,采用 Bonferroni 校正法调整显著性水平为  $P<0.017(\alpha=0.05/3)$ 。结果显示,排除惊厥持续时间后,癫痫家族史、复杂性 FS、惊厥次数 $\geq 15$  min、脑电图

异常、GFAP 升高、S100B 升高、UCHL-1 升高为 FS 患儿继发癫痫的独立危险因素( $P < 0.017$ )。见表 5。

**2.6 血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平对 FS 患儿继发癫痫的预测效能** 通过 Logistic 回归拟合血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平联合预测 FS 患儿继发癫痫的概率 [ $\text{Logit}(P) = -17.119 + 0.017 \times \text{GFAP} + 0.106 \times \text{S100B} + 1.243 \times \text{UCHL-1}$ ] 及临床模型预测 FS 患儿继发癫痫的概率 [ $\text{Logit}(P) = -1.775 +$

$0.822 \times \text{癫痫家族史} + 1.306 \times \text{FS 严重程度} + 0.906 \times \text{惊厥次数} + 0.649 \times \text{脑电图异常}$ ]。ROC 曲线分析结果显示,血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平及三者联合预测 FS 患儿继发癫痫的 AUC 为 0.778、0.785、0.774、0.905,三者联合预测的 AUC 大于各自单独预测( $Z = 4.846, 4.991, 5.446$ , 均  $P < 0.001$ ),且高于临床模型预测的 0.792( $Z = 3.324, P = 0.001$ )。见表 6。

表 4 FS 患儿继发癫痫的单因素分析 [ $n(\%)$  或  $M(P_{25}, P_{75})$  或  $\bar{x} \pm s$ ]

影响因素	癫痫组 ( $n=80$ )	非癫痫组 ( $n=232$ )	$\chi^2/t/Z$	$P$
性别			1.451	0.228
男	54(67.50)	139(59.91)		
女	26(32.50)	93(40.09)		
年龄(岁)	1.00(1.00,4.00)	2.00(1.00,4.00)	-1.242	0.214
首次惊厥前发热时间(h)			3.223	0.073
$\geq 24$	42(52.50)	95(40.95)		
$< 24$	38(47.50)	137(59.05)		
FS 家族史			3.395	0.065
有	27(33.75)	54(23.28)		
无	53(66.25)	178(76.72)		
癫痫家族史			18.125	$< 0.001$
有	29(36.25)	33(14.22)		
无	51(63.75)	199(85.78)		
FS 病因			2.262	0.323
细菌	34(42.50)	97(41.81)		
病毒	20(25.00)	76(32.76)		
其他	26(32.50)	59(25.43)		
体温( $^{\circ}\text{C}$ )	38.84 $\pm$ 0.64	38.78 $\pm$ 0.47	0.767	0.445
FS 严重程度			33.297	$< 0.001$
单纯性	27(33.75)	163(70.26)		
复杂性	53(66.25)	69(29.74)		
惊厥持续时间(min)			9.029	0.003
$\geq 15$	49(61.25)	97(41.81)		
$< 15$	31(38.75)	135(58.19)		
惊厥次数(次)			20.105	$< 0.001$
$\geq 2$	63(78.75)	116(50.00)		
$< 2$	17(21.25)	116(50.00)		
脑电图异常			17.720	$< 0.001$
是	57(71.25)	102(43.97)		
否	23(28.75)	130(56.03)		
WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	8.98(5.61,11.72)	7.84(5.45,10.75)	-1.637	0.102
CRP(mg/L)	8.91(5.30,13.68)	7.59(4.20,11.26)	-1.928	0.054
GFAP(ng/L)	290.16 $\pm$ 72.42	209.90 $\pm$ 79.00	8.972	$< 0.001$
S100B( $\mu\text{g/L}$ )	0.61 $\pm$ 0.09	0.50 $\pm$ 0.12	8.650	$< 0.001$
UCHL-1(ng/mL)	5.27 $\pm$ 0.73	4.44 $\pm$ 0.86	8.255	$< 0.001$

表 5 血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平与 FS 患儿继发癫痫的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
癫痫家族史	1.207	0.469	6.617	0.010	3.343	1.333~8.385
复杂性 FS	1.036	0.419	6.096	0.014	2.817	1.238~6.409
惊厥次数 $\geq 15$ min	1.327	0.461	8.291	0.004	3.771	1.528~9.307
脑电图异常	1.066	0.429	6.171	0.013	2.903	1.252~6.729
GFAP 升高	0.016	0.004	20.592	<0.001	1.016	1.009~1.023
S100B 升高	1.222	0.240	25.867	<0.001	3.395	2.120~5.437
UCHL-1 升高	1.200	0.277	18.768	<0.001	3.319	1.929~5.711
常量	-20.383	2.560	63.415	<0.001	-	-

注：- 为此项无数据。

表 6 血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平对 FS 患儿继发癫痫的预测效能

指标	AUC	95%CI	P	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
GFAP	0.778	0.728~0.823	<0.001	263.28 ng/L	0.613	0.776	0.388
S100B	0.785	0.735~0.829	<0.001	0.57 $\mu$ g/L	0.813	0.599	0.412
UCHL-1	0.774	0.723~0.819	<0.001	5.09 ng/mL	0.625	0.785	0.410
三者联合	0.905	0.867~0.935	<0.001	0.23*	0.888	0.810	0.698
临床模型	0.792	0.743~0.836	<0.001	0.59*	0.625	0.836	0.462

注：\* 为虚拟值。

### 3 讨 论

FS 是在体温 $\geq 38$  °C 基础上发生的一种急性神经系统疾病,通常因流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒等病毒感染引起,部分患儿因遗传易感性,加之大脑未发育完全、反复发作、惊厥时间延长等因素影响易继发癫痫<sup>[11]</sup>。惊厥性癫痫可能引发长期反复发作,影响脑发育、认知功能、记忆力甚至行为情绪,严重时可导致难治性癫痫,并显著影响儿童生长发育,具有较高的致残和致死风险<sup>[13]</sup>。本研究中 25.64% 的 FS 患儿继发癫痫,这与陈雅雯等<sup>[14]</sup>报道的 25.0% 相近,也提示 FS 患儿继发癫痫风险较高。因此,及时评估 FS 患儿病情严重程度及继发癫痫风险,对早期干预、制订个体化治疗策略和改善结局具有重要临床意义。

神经炎症和细胞凋亡在 FS 发生发展过程中发挥重要作用,持续高热能激活神经胶质细胞,释放大量炎症因子引起神经炎症反应,导致血脑屏障通透性增加和神经元损伤;同时,神经炎症能诱导神经元程序性细胞死亡(凋亡),破坏神经网络稳定性,形成异常放电灶,从而促进 FS 发展并向癫痫转变<sup>[3]</sup>。GFAP 是由中枢神经系统中的星形胶质细胞表达的一种中间纤维结构蛋白,为星形胶质细胞骨架的重要组成部分,在维持细胞形态和功能中起关键作用。当中枢神经系统发生损伤,应激状态下的星形胶质细胞会被激活,导致 GFAP 表达上调并释放进入血液或脑脊液中,因此 GFAP 水平升高可作为星形胶质细胞损伤的特异性标志物,其血清或脑脊液水平升高与脑损伤程度呈正相关<sup>[15]</sup>。研究发现,在 FS 大鼠幼崽模型中,GFAP 阳性的星形胶质细胞分布面积缩小,说明 FS 过程中神经胶质细胞的成熟和功能受损<sup>[16]</sup>。另一项实验研究结果显示,大鼠长时间 FS 可增加癫痫的严重程度,并且脑组织 GFAP 表达上调<sup>[17]</sup>。这些研究

表明 GFAP 异常表达与 FS 有关。李梦洁等<sup>[18]</sup>报道,外周血 GFAP 水平升高与复杂性 FS 患儿预后不良有关。DOBSON 等<sup>[19]</sup>报道,血浆 GFAP 水平升高有助于癫痫发作的早期诊断。故推测 GFAP 水平可能与 FS 患儿病情严重程度及继发癫痫存在联系。本研究发现,FS 患儿血清 GFAP 水平升高,这与既往报道一致<sup>[20]</sup>。进一步研究发现,FS 患儿血清 GFAP 水平随着病情加重而升高,每升高 1 ng/L,继发癫痫风险增加 1.016 倍,说明血清 GFAP 水平升高与癫痫患儿病情加重及继发癫痫有关。GFAP 主要由中枢神经系统中的星形胶质细胞分泌,FS 发作时星形胶质细胞损伤导致 GFAP 大量释放入血,因此血清 GFAP 水平越高反映 FS 患儿脑损伤越严重,FS 患儿病情程度加重及继发癫痫风险增加。同时,GFAP 是星形胶质细胞结构和功能的重要组成部分,神经系统中 GFAP 表达不足或结构异常可导致对其神经元营养、修复和屏障支持等神经保护功能受损,从而削弱对兴奋性神经活动的调控,诱发或加剧神经炎症和神经元凋亡,进一步破坏神经网络稳定性,导致 FS 患儿病情程度加重及继发癫痫风险增加<sup>[21]</sup>。FAN 等<sup>[22]</sup>也指出,增加海马神经元中 GFAP 表达能有效减弱颞叶癫痫大鼠神经炎症和细胞凋亡。

S100B 是由中枢神经系统中星形胶质细胞、寡突胶质细胞和神经元表达的一种钙结合蛋白,在维持细胞内钙稳态、调节细胞增殖、分化及存活方面发挥重要作用,在脑损伤、炎症、缺血或癫痫等病理状态下,大量 S100B 释放到细胞外并进入血液和脑脊液,因此 GFAP 水平升高也被视为脑损伤的敏感生物标志物<sup>[23]</sup>。研究发现,S100B 虽然介导了神经保护,但在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、精神分裂症等神经系统疾病中 S100B 水平上调,并能通过激活丝

裂原活化蛋白激酶和核因子- $\kappa$ B 信号通路,促进神经炎症和细胞凋亡<sup>[24]</sup>。一项前瞻性研究报道,血清 S100B 水平升高与惊厥性癫痫持续状态发生有关<sup>[25]</sup>。HANIN 等<sup>[26]</sup>报道,血清 S100B 水平有助于癫痫持续状态的诊断。故推测 S100B 水平可能与 FS 患儿病情严重程度及继发癫痫存在联系。本研究发现,FS 患儿血清 S100B 水平升高,这与既往报道一致<sup>[27]</sup>。进一步研究发现,FS 患儿血清 S100B 水平随着病情加重而升高,每升高 0.1  $\mu$ g/L,继发癫痫风险增加 3.395 倍,说明血清 S100B 水平升高与 FS 患儿病情加重及继发癫痫有关。S100B 主要由中枢神经系统表达,尤其是 FS 发作时星形胶质细胞损伤导致 S100B 大量释放入血,因此,血清 GFAP 水平越高反映 FS 患儿脑损伤越严重和继发癫痫风险越高。同时,神经系统中 S100B 水平降低会削弱其对神经元的保护功能,包括调节钙离子稳态、维持血脑屏障完整性和抑制神经元凋亡,从而使神经系统更易受到损害<sup>[23]</sup>。更重要的是,细胞外 S100B 可作为一种损伤相关分子模式分子,结合晚期糖基化终产物受体激活多条促炎信号通路,加剧神经炎症和细胞凋亡,从而导致 FS 患儿病情程度加重及继发癫痫风险增加<sup>[28]</sup>。

UCHL-1 是主要由神经元和神经胶质细胞表达的一种蛋白酶,负责去除泛素化蛋白质的泛素标记,参与蛋白质降解和修复机制,有助于维持细胞内蛋白质稳态;在脑损伤、炎症或神经损伤发生时,UCHL-1 被大量释放进入血液或脑脊液中,其也是反映脑损伤的一种敏感标志物<sup>[8]</sup>。例如,实验研究结果显示,通过运动上调神经系统中 UCHL-1 表达能改善泛素-蛋白酶体系统功能,有助于清除  $\beta$ -淀粉样蛋白和过度磷酸化的 Tau 蛋白,从而减轻阿尔茨海默病小鼠神经炎症、神经元凋亡,改善学习和记忆能力<sup>[29]</sup>。但 UCHL-1 在创伤性脑损伤后小鼠脑组织中高表达,与神经损伤加重及运动行为障碍有关<sup>[30]</sup>。这提示 UCHL-1 在神经系统具有双重作用,其功能可能依赖于具体的病理环境。刘偲等<sup>[9]</sup>报道,FS 患儿血清 UCHL-1 水平升高,与 FS 发生相关。NASS 等<sup>[31]</sup>报道,脑脊液和血清 UCHL-1 水平升高有助于自身免疫性癫痫诊断。故推测 UCHL-1 水平可能与 FS 患儿病情严重程度及继发癫痫存在联系。本研究发现,FS 患儿血清 UCHL-1 水平升高,这与既往报道一致<sup>[9]</sup>。进一步研究发现,FS 患儿血清 UCHL-1 水平随着病情加重而升高,UCHL-1 每升高 1 ng/mL,继发癫痫风险增加 3.395 倍,说明血清 UCHL-1 水平升高与癫痫患儿病情加重及继发癫痫有关。UCHL-1 在神经元和神经胶质细胞受损伤后表达,血清 UCHL-1 水平升高反映脑损伤越严重,因此 FS 患儿病情更严重和癫痫风险更高。同时,UCHL-1 作为一种重要的去泛素化酶,神经系统中 UCHL-1 大量释放会减少细胞内 UCHL-1 浓度,破坏泛素-蛋白酶体系统功能,导致异常蛋白

质的积累和神经元功能受损,进而加剧 FS 进程和增加继发癫痫风险<sup>[32]</sup>。

本研究还发现,癫痫家族史、复杂性 FS、惊厥次数  $\geq 15$  min、脑电图异常为 FS 患儿继发癫痫的独立危险因素。癫痫家族史增加了遗传易感性,研究表明电压门控钠离子通道  $\alpha 1$  亚单位基因、 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体亚基  $\gamma 2$  基因突变与癫痫伴 FS 有关<sup>[33]</sup>;复杂性 FS 指发作时间长、频率高或局灶性发作,反复或长时间惊厥可导致海马区神经元损伤及胶质增生,诱发癫痫灶形成<sup>[34]</sup>;惊厥  $\geq 15$  min 通常提示高热引发的皮质兴奋持续异常放电,累及大脑更广泛区域,后续发生癫痫的风险更高<sup>[34]</sup>;脑电图异常是潜在神经电活动失调的表现,也提示中枢神经系统存在易损状态<sup>[34]</sup>。ROC 曲线分析结果显示,血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平及三者联合预测 FS 患儿继发癫痫的 AUC 分别为 0.778、0.785、0.774、0.905,三者联合预测的 AUC 大于各自单独预测,且高于临床模型(癫痫家族史+FS 严重程度+惊厥次数+脑电图异常)预测的 0.792。这说明血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平有助于预测 FS 患儿继发癫痫的风险,联合检测血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平具备更高的预测效能。

综上所述,血清 GFAP、S100B、UCHL-1 水平升高与 FS 患儿病情加重及继发癫痫有关,三者联合检测对 FS 患儿继发癫痫有较高的预测效能。但本研究为单中心、小样本量、横断面研究,可能存在选择偏倚,无法明确 GFAP、S100B、UCHL-1 与癫痫患儿继发癫痫的因果关系;随访时间较短,未能全面评估其他潜在影响因素对继发癫痫的影响;此外,本研究未采集脑脊液标本,亦未对血清 GFAP、S100B、UCHL-1 在不同时间点的动态变化进行监测,可能限制了对疾病进展机制的深入理解。未来可在扩大样本量、延长随访时间的基础上,结合多组学技术,开展纵向动态研究,进一步探讨 GFAP、S100B、UCHL-1 在 FS 患儿继发癫痫过程中的作用机制及其早期识别价值,以提高预测准确性和临床实用性。

## 参考文献

- [1] 陈路军,李国林,邹时朴.热性惊厥:危险因素、临床评估及治疗[J].中国小儿急救医学,2021,28(11):1010-1013.
- [2] 李冰露,丁学星,王永霞,等.奥司他韦与帕拉米韦治疗流行性感胃并发热性惊厥儿童的效果对比[J].锦州医科大学学报,2025,46(1):109-113.
- [3] WU C, WANG Q, LI W, et al. Research progress on pathogenesis and treatment of febrile seizures[J]. Life Sci, 2025,362:123360.
- [4] SAMADZADEH S, SLEATOR R D. The role of Neurofilament light (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in MS and AQP4-NMOSD: advancing clinical applications[J]. eNeurological Sci, 2025,38:100550.
- [5] 马占强,李喆,李昭辉,等.复杂性热性惊厥患儿丙二醛、

- GFAP、NSE 表达水平及对脑损伤的预测价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(9): 983-987.
- [6] HERNÁNDEZ-ORTEGA K, CANUL-EUAN A A, SOLIS-PAREDES J M, et al. S100B actions on glial and neuronal cells in the developing brain: an overview[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1425525.
- [7] 郝改领, 张中馥, 张楠, 等. 热性惊厥患儿核因子- $\kappa$ B 和神经元特异性烯醇化酶与脑损伤、心肌损伤的关系[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6): 908-911.
- [8] NISHIMURA K, CORDEIRO J G, AHMED A I, et al. Advances in traumatic brain injury biomarkers[J]. Cureus, 2022, 14(4): e23804.
- [9] 刘偲, 程首超, 龚育红. 热性惊厥患儿血清 UCHL-1 和 AGE 的表达水平及临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(8): 41-46.
- [10] 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 实用版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(18): 1379-1382.
- [11] 秦炯, 王艺, 杨志仙. “热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016)”解读[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(10): 733-734.
- [12] FISHER R S, CROSS J H, FRENCH J A, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for classification and terminology[J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 522-530.
- [13] SPECCHIO N, WIRRELL E C, SCHEFFER I E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions[J]. Epilepsia, 2022, 63(6): 1398-1442.
- [14] 陈雅雯, 王意嫒, 查晓雯, 等. 血清内脂素和脂联素水平与小儿热性惊厥临床特征及转为癫痫的相关性[J]. 中国医药, 2024, 19(11): 1702-1707.
- [15] 孙楠, 王肖, 曲沙, 等. 高分辨率超声联合血清 HCY、GDF-15、GFAP 对缺血性脑梗死的诊断价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(6): 1072-1076.
- [16] GRIFLYUK A V, POSTNIKOVA T Y, ZAITSEV A V. Prolonged febrile seizures impair synaptic plasticity and alter developmental pattern of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-immunoreactive astrocytes in the hippocampus of young rats[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12224.
- [17] ALESE O O, RAKGANTSHO C, MKHIZE N V, et al. Prolonged febrile seizure history exacerbates seizure severity in a pentylene tetrazole rat model of epilepsy[J]. Brain Res Bull, 2020, 155: 137-144.
- [18] 李梦洁, 肖佳男, 刘文娟, 等. 外周血 1, 25-(OH) $_2$ D $_3$ 、神经元特异性烯醇化酶、神经胶质纤维酸性蛋白在小儿复杂性惊厥中的表达意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(11): 1254-1259.
- [19] DOBSON H, AL MAAWALI S, MALPAS C, et al. Elevated plasma neurofilament light and glial fibrillary acidic protein in epilepsy versus nonepileptic seizures and nonepileptic disorders[J]. Epilepsia, 2024, 65(9): 2751-2763.
- [20] 冯冰瑜. 惊厥患儿血清中 GFAP 和 MBP 的表达水平及临床价值体会[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(11): 2541-2543.
- [21] THAELE A, BARBA L, ABU-RUMEILEH S, et al. Neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein as diagnostic and prognostic biomarkers in epileptic seizures and epilepsy: a systematic review[J]. Epilepsy Behav, 2025, 165: 110321.
- [22] FAN Y, WANG W, LI W, et al. miR-15a inhibits cell apoptosis and inflammation in a temporal lobe epilepsy model by downregulating GFAP[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 3504-3512.
- [23] LOPES A N, REGNER A, SIMON D. The role of S100b protein biomarker in brain death: a literature review[J]. Cureus, 2024, 16(6): e62707.
- [24] LANGEH U, SINGH S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(2): 265-277.
- [25] WANG M, YU J, XIAO X, et al. Changes of biochemical biomarkers in the serum of children with convulsion status epilepticus: a prospective study[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 196.
- [26] HANIN A, DENIS J A, FRAZZINI V, et al. Neuron Specific Enolase, S100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus[J]. J Neurol, 2022, 269(7): 3752-3760.
- [27] 陈建花. 热性惊厥患儿血清热休克蛋白 70 神经元特异性烯醇化酶及 EF 手型钙结合蛋白表达水平和相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4270-4272.
- [28] MICHETTI F, CLEMENTI M E, DI LIDDO R, et al. The S100B protein: a multifaceted pathogenic factor more than a biomarker[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9605.
- [29] XU L, LI M, WEI A, et al. Treadmill exercise promotes E3 ubiquitin ligase to remove amyloid  $\beta$  and P-tau and improve cognitive ability in APP/PS1 transgenic mice[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 243.
- [30] SELVAKUMAR G P, AHMED M E, IYER S S, et al. Absence of Glia maturation factor protects from axonal injury and motor behavioral impairments after traumatic brain injury[J]. Exp Neurobiol, 2020, 29(3): 230-248.
- [31] NASS R D, AKGÜN K, DAGUE K O, et al. CSF and serum biomarkers of cerebral damage in autoimmune epilepsy[J]. Front Neurol, 2021, 12: 647428.
- [32] 任婷婷, 杨艳娥, 王彦华, 等. 热性惊厥患儿血清铁蛋白、同型半胱氨酸和泛酸羟基末端水解酶 L1 水平变化及其发病相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(23): 4542-4544.
- [33] 国志, 郑芳, 赵鹏军. 癫痫伴热性惊厥患儿 SCN1A、SCN2A 基因突变特点及表型分析[J]. 安徽医药, 2025, 29(2): 319-324.
- [34] 李清峰, 刘欢, 董改琴. 儿童热性惊厥日后癫痫发作的危险因素及列线图预测模型构建[J]. 中华全科医学, 2024, 22(1): 86-88.
- [20] 冯冰瑜. 惊厥患儿血清中 GFAP 和 MBP 的表达水平及