

• 论 著 •

血清 BDNF、NfL 检测在热性惊厥诊断中的价值*

苏晓芳, 陈全景, 周凤霞, 李艳娟[△]

湖北医药学院附属东风医院儿科, 湖北十堰 442000

摘要:目的 探讨血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经丝轻链(NfL)对热性惊厥患儿的诊断价值。方法 选取 2021 年 3 月 3 日至 2022 年 3 月 3 日该院儿科收治的 35 例单纯性热性惊厥(SFS)患儿作为 SFS 组, 以及 80 例因呼吸道感染引起发热但未惊厥的患儿作为对照组。比较两组患儿血清 C 反应蛋白(CRP)、BDNF、NfL 和肽素水平, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BDNF、NfL 水平在 SFS 中的诊断价值, 选择最佳的诊断临界值, 并验证各指标的诊断特异度。结果 SFS 组患儿 CRP、BDNF、NfL 和肽素水平均高于对照组($P < 0.001$)。相关性分析显示, BDNF、NfL 水平均与 CRP 水平呈正相关($r = 0.453, 0.596$, 均 $P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示, 以 BDNF 或 NfL 诊断 SFS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.911 8(95%CI: 0.843 7~0.977 9)和 0.896 2(95%CI: 0.816 6~0.975 8)。BDNF ≥ 8.0 ng/mL、NfL ≥ 22.0 pg/mL 对 SFS 有良好的诊断特异度, 二者联合和肽素 ≥ 6.0 pmol/L 可提高和肽素单独诊断的特异度。结论 血清 BDNF、NfL 水平升高可能与热性惊厥发生具有相关性, 且 BDNF、NfL 对热性惊厥具有较好的诊断特异度, 可提高和肽素的单独诊断价值。

关键词:热性惊厥; 脑源性神经营养因子; 神经丝轻链; 和肽素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.011

中图分类号:R720.597

文章编号:1673-4130(2023)19-2360-05

文献标志码:A

Diagnosis value of serum BDNF and NfL in febrile seizures*

SU Xiaofang, CHEN Quanjing, ZHOU Fengxia, LI Yanjuan[△]

Department of Pediatrics, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurofilament light chain (NfL) in children with febrile seizures. **Methods** From March 3, 2021 to March 3, 2022, 35 children with simple febrile seizures (SFS) admitted to the Department of Pediatrics of this hospital were selected as the SFS group, and 80 children with fever due to respiratory infection but without seizure were selected as the control group. Serum C-reactive protein (CRP), BDNF, NfL, and copeptin levels were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum BDNF and NfL levels in SFS. Meanwhile, the best diagnostic cut-off value were selected, and the diagnostic specificity of each indicator was verified. **Results** The levels of CRP, BDNF, NfL, copeptin in SFS group were higher than those in control group ($P < 0.001$). Correlation analysis showed that BDNF and NfL levels positively correlated with CRP levels ($r = 0.453, 0.596$, both $P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of BDNF and NfL in the diagnosis of SFS were 0.911 8 (95%CI: 0.843 7—0.977 9) and 0.896 2 (95%CI: 0.816 6—0.975 8), respectively. In addition, BDNF ≥ 8.0 ng/mL and NfL ≥ 22.0 pg/mL had good diagnostic specificity for SFS, and the combination of both and copeptin ≥ 6.0 pmol/L could improve the diagnostic specificity of copeptin alone. **Conclusion** The elevated levels serum BDNF and NfL may be associated with the occurrence of febrile seizures, and BDNF combined with NfL has better diagnostic specificity for febrile seizures, which can improve the diagnostic value of copeptin alone.

Key words: febrile seizures; brain-derived neurotrophic factor; neurofilament light chain; copeptin

热性惊厥是 6 个月至 5 岁儿童在发热期间与非中枢神经系统感染引起的发热相关的癫痫发作^[1-2], 根据发作年龄、持续时间、短期复发和发作类型分为单纯性热性惊厥(SFS)发作和复杂性热性惊厥发作^[3]。特长时间的热性惊厥可能与实质性的长期神

经疾病相关, 如颞叶癫痫或颞中动脉硬化, 并可能导致随后的智力残疾^[1-2]。迄今为止, 热性惊厥的病因仍未完全阐明。普遍接受的假设是, 神经元炎症反应可引发发热, 甚至热性惊厥, 同时启动一些自适应机制来修复损坏^[4]。脑源性神经营养因子(BDNF)是一

* 基金项目:湖北省十堰市科学技术研究与开发项目计划(18Y84)。

作者简介:苏晓芳,男,主治医师,主要从事儿科疾病临床研究。[△] 通信作者, E-mail:490034251@qq.com。

种重要的神经营养因子,在神经可塑性、神经发生、神经元发育和神经元存活中发挥作用^[5-6]。有证据表明,BDNF 在癫痫发作和脑损伤后表达增高,具有促兴奋性和促癫痫作用^[7-8]。神经丝轻链(Nfl)是维持轴突稳定性的神经元的主要中间丝。无论何种原因引起的轴突损伤都会导致脑脊液甚至血清中 Nfl 水平升高^[9]。然而,关于 BDNF、Nfl 是否参与热性惊厥的发生发展尚缺乏可靠的临床证据。因此,本研究旨在初步了解热性惊厥和 BDNF、Nfl 之间是否存在相关性,并探讨其对 SFS 患儿的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月 3 日至 2022 年 3 月 3 日本院儿科收治的 35 例 SFS 患儿作为 SFS 组。纳入标准:(1)符合 SFS 诊断标准,即无明确热原的体温升高,癫痫发作持续时间少于 15 min,未显示病灶特征,且在 24 h 内未复发;(2)体温 38.5~42.0℃,首次发生热性惊厥。另纳入与 SFS 组年龄相匹配的 80 例因呼吸道感染引起发热但未惊厥的患儿作为对照组。本研究经本院伦理委员会批准,并获得了患儿父母的书面知情同意。排除标准:(1)颅内感染患儿;(2)复杂性热性惊厥患儿;(3)癫痫病史或使用抗癫痫药物患儿;(4)通过详细的记忆力和体格检查确定的脑瘫和神经发育迟缓患儿;(5)有早产史、新生儿 ICU 随访和神经疾病患儿。SFS 组 35 例,月龄 8~60 个月,峰值体温 38.5~41.2℃,发热持续时间 1~10 d,癫痫发作类型为强直阵挛性,持续时间<15 min,脑电图、磁共振成像(MRI)检查均正常。对照组 80 例,月龄 6~60 个月,峰值体温 38.5~41.5℃,发热持续时间 1~7 d;发热原因:细菌性肺炎 28 例,肺炎支原体感染性肺炎 15 例,病毒性肺炎 12 例,化脓性扁桃

体炎 15 例,支气管炎 9 例,喉炎 1 例。

1.2 方法

1.2.1 血清 BDNF 和 Nfl 水平检测 在入院后 24 h 内采用血清分离管采集两组患儿清晨空腹血液标本,在 4℃下以 3 200 r/min 离心 10 min,分离血清,储存在-80℃直至测定。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(BDNF ELISA 试剂盒,批号 0515200106,美国 Ray Bio 公司;人用 Nfl ELISA 试剂盒,批号 E2002668G,美国 Abbexa 公司)测量血清 BDNF 和 Nfl 水平,通过测量在 450 nm 下的吸光度值,计算 BDNF 和 Nfl 水平。

1.2.2 血清和肽素和 C 反应蛋白(CRP)检测 和肽素和 CRP 水平采用商用夹心免疫荧光法进行批量分析(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。批间精密度<3%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,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,呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。采用线性回归分析法评价指标之间的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断指标的灵敏度和特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本特征和实验室指标比较 两组患儿年龄、性别构成、体重、身高、体温峰值、发热持续时间、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、红细胞比容等比较差异无统计学意义($P>0.05$);但 SFS 组患儿 CRP、BDNF、Nfl、和肽素和催乳素水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿人口特征和血清指标水平分析($\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $M(P_{25}, P_{75})$)

项目	SFS 组($n=35$)	对照组($n=80$)	$t/\chi^2/U$	P
月龄(月)	31.20±14.81	36.29±14.01	1.762	0.081
男/女	22/11	41/39	1.324	0.250
体重(kg)	12.77±3.54	13.46±4.19	0.850	0.397
身高(cm)	90.35±13.42	92.85±12.85	0.947	0.346
峰值体温(℃)	39.67±0.71	39.44±0.63	1.732	0.086
发热持续时间(d)	2.60±1.78	2.94±1.24	1.178	0.241
WBC($\times 10^9/L$)	10.77±3.20	11.64±3.63	1.224	0.223
PLT($\times 10^9/L$)	269.94±72.14	279.78±86.69	0.588	0.558
红细胞比容(%)	37.24±4.23	35.84±3.72	1.780	0.078
CRP(mg/L)	14.83(2.26,23.52)	47.56(27.82,89.34)	-7.681	<0.001
BDNF(ng/mL)	8.32(2.44,15.99)	3.39(0.91,7.71)	-5.017	<0.001
Nfl(pg/mL)	23.43(19.20,27.45)	17.67(13.78,21.56)	-3.240	0.003
和肽素(pmol/L)	10.92(5.53,22.42)	5.60(3.11,14.34)	-2.996	0.017

2.2 血清 BDNF、Nfl、和肽素与 CRP 水平的关系 相关性分析显示,BDNF、Nfl 水平与 CRP 水平呈正相关($r=0.453, 0.596$, 均 $P<0.001$),血清 BDNF 与 Nfl 水平呈正相关($r=0.396, P<0.001$),但和肽素水平与 CRP 无明显相关性($r=0.206, P>0.05$)。

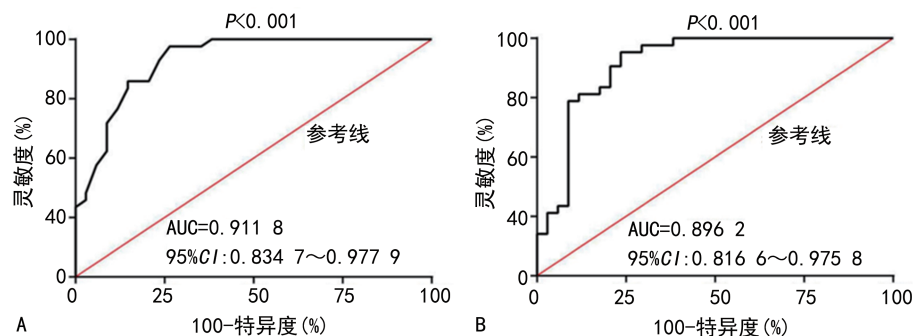
2.3 血清 BDNF、Nfl 对 SFS 的诊断价值 ROC 曲

线分析结果显示,BDNF 诊断 SFS 的曲线下面积(AUC)为 0.911 8(95%CI:0.843 7~0.977 9),以 Nfl 诊断 SFS 的 AUC 为 0.896 2(95%CI:0.816 6~0.975 8)。见图 1。

2.4 血清 BDNF、Nfl 的诊断临界值分析 以 BDNF 为诊断指标时,BDNF ≥ 8.0 ng/mL(AUC=0.977 7,

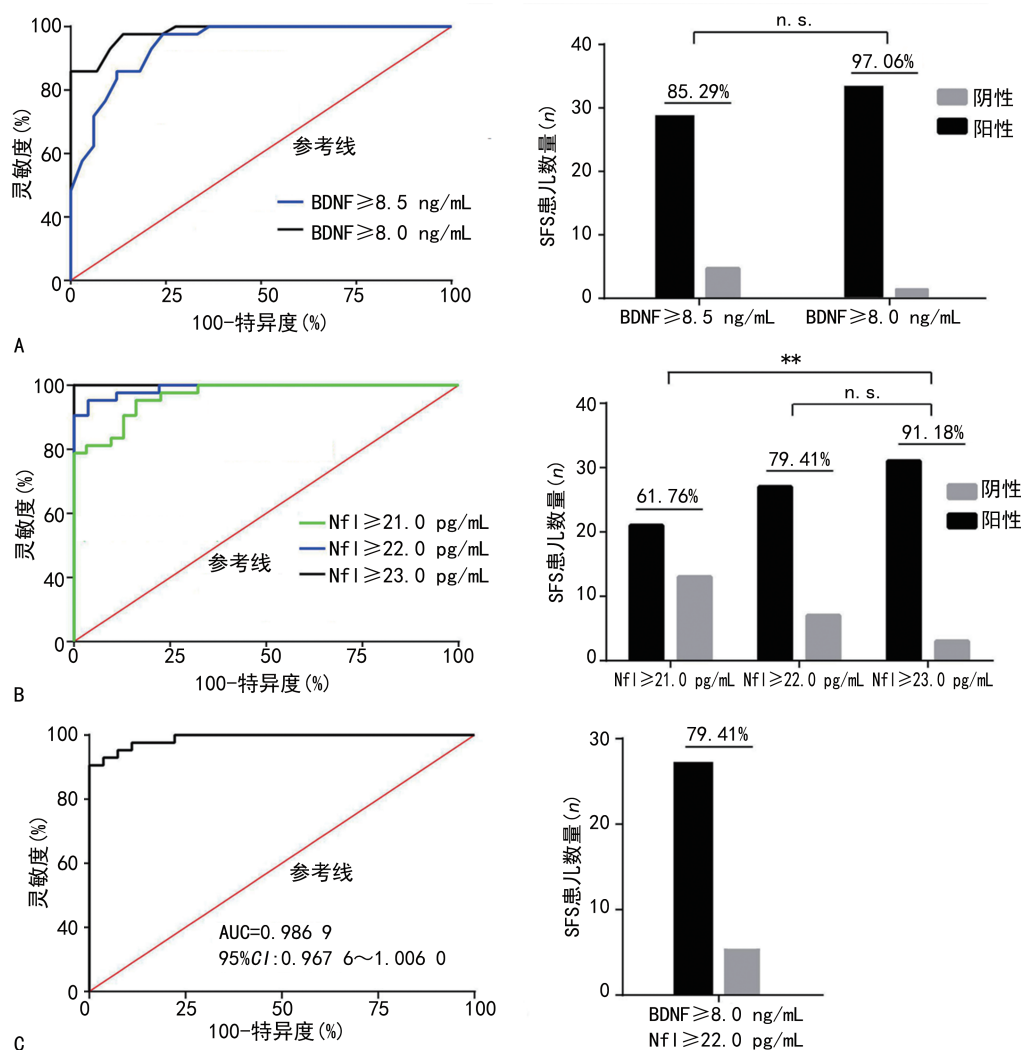
95%CI:0.950 6~1.000 0)与BDNF $\geq$ 8.50 ng/mL (AUC=0.930 0,95%CI:0.871 6~0.988 5)的SFS患儿比例差异有统计学意义($P<0.001$)。以NfI为诊断指标时,NfI $\geq$ 21.0 pg/mL(AUC=1.000 0,95%CI:0.999 9~1.005 0)和NfI $\geq$ 23.0 pg/mL(AUC=0.959 2,95%CI:0.919 5~0.998 9)的SFS患儿比例差异有统计学意义($P<0.001$),但是NfI $\geq$ 22.0

pg/mL(AUC=0.988 0,95%CI:0.969 6~1.000 0)时,与NfI $\geq$ 21.0 pg/mL或者NfI $\geq$ 23.0 pg/mL SFS患儿比例差异均无统计学意义($P>0.05$)。以BDNF $\geq$ 8.0 ng/mL联合NfI $\geq$ 22.0 pg/mL共同作为诊断临界值时,AUC为0.986 9(95%CI:0.967 6~1.006 0)。见图2。



注:A为BDNF诊断SFS的ROC曲线;B为NfI诊断SFS的ROC曲线。

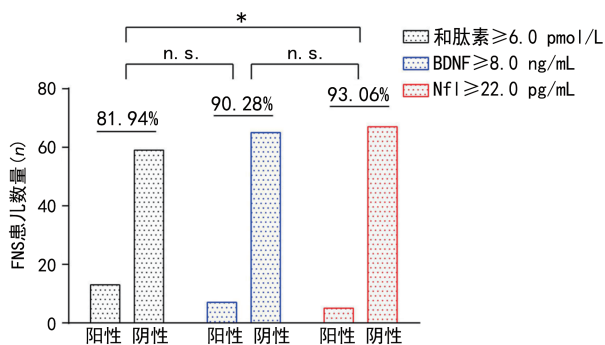
图1 血清BDNF、NfI诊断SFS的ROC曲线



注:A为以BDNF $\geq$ 8.0 ng/mL和BDNF $\geq$ 8.5 ng/mL作为诊断临界值的ROC曲线;B为以NfI $\geq$ 21.0 pg/mL、NfI $\geq$ 22.0 pg/mL、NfI $\geq$ 23.0 pg/mL作为诊断临界值的ROC曲线;C为BDNF $\geq$ 8.0 ng/mL及NfI $\geq$ 22.0 pg/mL作为联合诊断临界值的ROC曲线; ** $P<0.01$; n.s.表示差异无统计学意义。

图2 诊断临界值的选择

2.5 分析 BDNF、NfI 和和肽素联合使用的诊断特异度 根据 ROC 曲线,以和肽素 ≥ 6.0 pmol/L 作为诊断临界值时,对 80 例对照患儿诊断的特异度为 81.94%;以 BDNF ≥ 8.0 ng/mL 联合 NfI ≥ 22.0 pg/mL 作为诊断临界值时,特异度为 90.28%。当使用 BDNF ≥ 8.0 ng/mL、NfI ≥ 22.0 pg/mL 联合和肽素 ≥ 6.0 pmol/L 共同作为诊断临界值时,特异度为 93.06%。与单独使用和肽素相比,联合使用作为诊断临界值的特异度显著升高($P < 0.05$)。见图 3。



注: * $P < 0.05$, n. s. 表示差异无统计学意义。

图 3 以 BDNF ≥ 8.0 ng/mL、NfI ≥ 22.0 pg/mL 联合和肽素 ≥ 6.0 pmol/L 作为诊断临界值的特异度

3 讨论

热性惊厥是儿童颅外感染性疾病初期发热过程中常见的惊厥性疾病,临床表现为体温骤然升高,起病突然,发作形式多为全面强直-阵挛发作,常伴意识障碍,多数在数分钟内恢复,神经系统中的外源性因素是导致小儿热性惊厥的主要原因^[10]。有报道称,热性惊厥最有可能起源于海马,许多实验和人类研究表明,促炎细胞因子和多种途径从海马触发热性惊厥^[11-12]。然而,尽管进行了所有这些研究,热性惊厥产生的病理生理机制仍然没有得到充分的阐明。热性惊厥在婴幼儿中的发作率高,可能与婴幼儿神经系统不成熟,大脑皮质功能不完善以及血脑屏障正在发育中等因素有关^[13]。研究表明,由于不同年龄血脑屏障的组成蛋白的数量存在差异,因此不同年龄的血脑屏障的通透性可能存在差异^[14]。此外,婴幼儿因血脑屏障完整性不够导致脑的发育还不成熟,无法获得最佳的大脑性能,这也是发热后惊厥发作的重要原因^[2]。也有研究证实,感染等因素可增加血脑屏障的通透性,刺激炎症反应,促进炎症细胞进入中枢神经系统,从而改变身体的温度,导致核心体温升高,进而引发热性惊厥^[15]。

本研究中通过比较 SFS 组和无热性惊厥的对照组患儿血清 BDNF 和 NfI 水平,以及其他实验室指标的差异,结果发现 SFS 组患儿血清 BDNF、NfI 水平较对照组患儿升高($P < 0.05$)。本研究结果还发现,血清 BDNF 和 NfI 在区分 SFS 组患儿和对照组患儿时具有良好的敏感度和特异度,且 BDNF、NfI 和和肽素联合诊断 SFS 的特异度达 93.06%;与单独使用和肽素相比,联合检测的特异度显著升高($P < 0.05$)。

热性惊厥通常由促炎细胞因子,尤其是白细胞介素 1β (IL- 1β) 触发^[16]。这种细胞因子在中枢神经系统中具有活性转运,导致前列腺素 E2(PGE2)的合成局限于视前区的“末梢血管组织层”区域,与血脑屏障相比,其通透性相对较高;分泌的 PGE2 易通过血脑屏障,并导致中枢神经系统局部 IL- 1β 合成和神经元过度兴奋^[17]。另一方面,局部 IL- 1β 合成的增加触发炎症级联反应,同时也增加 BDNF 等神经营养因子的合成,以维持神经-星形胶质细胞内稳态^[18]。总体看来,如果接受热性惊厥产生的最可能的生物机制是中枢神经系统中通过 IL- 1β 发生的局部炎症级联,就可能忽略热性惊厥中为了维持海马神经-星形胶质细胞稳态的 BDNF 水平变化。本研究中,SFS 患儿血清 BDNF 水平普遍升高,这也说明了高血清 BDNF 水平与热性惊厥发生的相关性。

此外,虽然 SFS 通常是良性的,但复杂性热性惊厥,特别是持续时间超过 10 min 且反复发作的长时间热性惊厥,被认为可能促使癫痫的发展^[19]。一系列前瞻性研究表明,热性惊厥儿童有海马损伤和海马硬化的风险^[20-21]。人类和小鼠对热性惊厥易感性的遗传易感性分析表明,大脑的分子组成有助于热性惊厥的发生和影响^[22-23]。JONGBLOETS 等^[24]研究发现,热性惊厥小鼠建模早期中,海马的透明层中神经丝和 CNP(少突胶质细胞激活和髓鞘形成的标志)表达增加,说明在 SFS 阶段,神经胶质、髓鞘和轴突引导/细胞黏附相关基因表达已经受到调节,同时 NfI 表达增高。在本研究中,与对照组比较,SFS 患儿血清 NfI 水平普遍升高,表明由于受神经系统外感染的影响,神经元损伤,最终导致轴突损伤,使 NfI 首先释放到脑脊液中,然后释放到循环血液中。由于 NfI 是轴突损伤的直接指标,其水平升高可能预示着不良预后。但本研究尚未完成长期随访,这将是本课题组下一步研究的重点。

有研究证实,精氨酸加压素(AVP)主要参与对发热和惊厥的体温调节反应,但 AVP 在外周血中不稳定^[25-26],因此不适合用于诊断。AVP 前体的 C-末端部分——和肽素,已被认为是 AVP 分泌的有力标志物。目前,关于发热或热性惊厥患儿血清和肽素水平的研究数据已经十分成熟。尽管其诊断准确性存在不确定性,但当癫痫病史不明确时,已建议将其作为事后诊断的辅助手段^[25-27]。在本研究中发现,联合 BDNF 和 NfI 可提高和肽素单独用于热性惊厥诊断的特异度,推断 BDNF、NfI 和和肽素可能是从 2 个不同的机制参与热性惊厥的发生过程。当然,这还需要在细胞和分子水平上进一步研究热性惊厥的发病机制,以及 BDNF、NfI 参与热性惊厥发生的病理机制,以确定更好的诊断指标。

综上所述,血清 BDNF、NfI 水平升高与幼儿 SFS 的发生有相关性,BDNF、NfI 联合检测对 SFS 具有良好的诊断价值。

参考文献

- [1] 田剑,张瑜,任淑红,等. 儿童热性惊厥的研究进展[J]. 新医学,2021,52(10):734-738.
- [2] 楚冬梅,姚玲. 儿童热性惊厥病因及发病机制分析[J]. 医学信息,2021,34(17):44-48.
- [3] 赵华清,陈琨. 儿童热性惊厥治疗的研究进展[J]. 医学综述,2020,26(19):3877-3881.
- [4] MOSILI P, MAIKOO S, MABANDLA M V, et al. The pathogenesis of fever-induced febrile seizures and its current state [J]. *Neurosci Insights*, 2020, 15: 2633105520956973.
- [5] KOWIAŃSKI P, LIETZAU G, CZUBA E, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(3): 579-593.
- [6] ANAND S K, MONDAL A C. Neuroanatomical distribution and functions of brain-derived neurotrophic factor in zebrafish (*Danio rerio*) brain[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(5):754-763.
- [7] PATEL D C, THOMPSON E G, SONTHEIMER H. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the function of cation-chloride cotransporter in a mouse model of viral infection-induced epilepsy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:961292.
- [8] BRATEK-GEREJ E, ZIEMBOWICZ A, SALINSKA E. Group II metabotropic glutamate receptors reduce apoptosis and regulate BDNF and GDNF levels in hypoxic-ischemic injury in neonatal rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):7000.
- [9] LEE S, PLAVINA T, SINGH CM, et al. Development of a highly sensitive neurofilament light chain assay on an automated immunoassay platform [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:935382.
- [10] 马小龙,施森,马金海,等. 462 例儿童热性惊厥临床特征分析[J]. 宁夏医科大学学报,2021,43(10):1013-1016.
- [11] HOOGLAND G, RAIJMAKERS M, CLYNEN E, et al. Experimental early-life febrile seizures cause a sustained increase in excitatory neurotransmission in newborn dentate granule cells[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(3):e2505.
- [12] ZANIANI N R, ROOHBAKHSH A, MOGHIMI A, et al. Protective effect of Toll-like receptor 4 antagonist on inflammation, EEG, and memory changes following febrile seizure in Wistar rats[J]. *Behav Brain Res*, 2022, 420: 113723.
- [13] 江载芳,申昆玲,沈颖,等. 诸福棠实用儿科学(第 8 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:1768-1774.
- [14] GOODALL E F, WANG C, SIMPSON J E, et al. Age-associated changes in the blood-brain barrier: comparative studies in human and mouse[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(3):328-340.
- [15] SONAR S A, LAL G. Blood-brain barrier and its function during inflammation and autoimmunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(5):839-853.
- [16] MANIU I, COSTEA R, MANIU G, et al. Inflammatory biomarkers in febrile seizure: a comprehensive bibliometric, review and visualization analysis[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8):1077.
- [17] MORRIS G, FERNANDES B S, PURI B K, et al. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: drivers and consequences[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2018, 52(10):924-948.
- [18] ABD-EL-BASSET E M, RAO M S, ALSAQOBI A. Interferon-gamma and interleukin-1 β enhance the secretion of brain-derived neurotrophic factor and promotes the survival of cortical neurons in brain injury[J]. *Neurosci Insights*, 2020, 15:2633105520947081.
- [19] 郭美玲, 晔慧芬. 儿童热性惊厥的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2022, 38(4):86-89.
- [20] THOMPSON K. Status epilepticus and early development: Neuronal injury, neurodegeneration, and their consequences[J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8(Suppl 1): S110-S116.
- [21] CHUN E, BUMANGLAG A V, BURKE S N, et al. Targeted hippocampal GABA neuron ablation by stable substance P-saporin causes hippocampal sclerosis and chronic epilepsy in rats[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(5):e52-e57.
- [22] DIMITRIJEVIC S, JEKIC B, CVJETICANIN S, et al. KCC2 rs2297201 gene polymorphism might be a predictive genetic marker of febrile seizures[J]. *ASN Neuro*, 2022, 14:17590914221093257.
- [23] LI X, GUO S, XU S, et al. Neocortex- and hippocampus-specific deletion of Gabrg2 causes temperature-dependent seizures in mice[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):553.
- [24] JONGBLOETS B C, VAN GASSEN K L, KAN A A, et al. Expression profiling after prolonged experimental febrile seizures in mice suggests structural remodeling in the hippocampus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0145247.
- [25] PECHMANN A, WELLMANN S, STOECKLIN B, et al. Increased von Willebrand factor parameters in children with febrile seizures[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0210004.
- [26] STÖCKLIN B, FOUZAS S, SCHILLINGER P, et al. Copeptin as a serum biomarker of febrile seizures[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124663.
- [27] EVERS K S, HÜGLI M, FOUZAS S, et al. Serum neurofilament levels in children with febrile seizures and in controls[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:579958.

(收稿日期:2023-02-12 修回日期:2023-05-26)