

• 论 著 •

癫痫发作患儿血清 HMGB1 水平与疾病严重程度及预后的关系*

倪俊毅, 沈 瑾, 丁 焘, 施燕蓉[△]

上海健康医学院附属崇明医院儿科, 上海 202150

摘要:目的 探讨癫痫发作患儿血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平与疾病严重程度及预后的关系。方法 将 2019 年 2 月至 2022 年 6 月该院收治的癫痫患儿 284 例纳入研究作为癫痫组。将该院同期收治的伴癫痫发作的获得性脱髓鞘综合征(ADS)患儿 18 例作为 ADS 组。另外,将同期于该院体检的 146 例健康儿童纳入研究作为对照组。患儿在急性癫痫发作或神经症状复发后 48 h 内使用酶联免疫吸附试验法检测血清 HMGB1 水平。对 3 组血清 HMGB1 水平进行比较。分析血清 HMGB1 水平与疾病严重程度的关系。以癫痫组患儿血清 HMGB1 水平中位值为界进行亚组分析,分析癫痫患儿血清 HMGB1 水平与癫痫发作类型、神经发育共病、癫痫持续状态等其他临床资料的关系。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响癫痫患儿预后的因素。结果 癫痫组和 ADS 组患儿血清 HMGB1 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),然而 ADS 组血清 HMGB1 水平与癫痫组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。无论是癫痫组还是 ADS 组,血清 HMGB1 水平均与病程呈正相关($P < 0.05$)。此外,在癫痫组中,血清 HMGB1 水平与抗癫痫药物种类和采血前最后一次癫痫发作持续时间也呈正相关($P < 0.05$),而且随着脑电图异常程度变严重,血清 HMGB1 水平也升高($P < 0.05$)。血清 HMGB1 高水平亚组全面性发作($P = 0.023$)、伴有神经发育共病($P = 0.008$)、癫痫持续状态($P = 0.002$)患儿比例显著高于低水平亚组。经 Logistic 回归分析,血清 HMGB1 水平升高是癫痫患儿预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 血清 HMGB1 能反映癫痫患儿疾病严重程度,是癫痫患儿预后不良的独立危险因素。

关键词:癫痫发作; 高迁移率族蛋白 B1; 疾病严重程度; 神经炎症; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.003

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2024)05-0523-07

文献标志码:A

Relationship between serum HMGB1 and disease severity and
prognosis in children with epileptic seizures*

NI Junyi, SHEN Jin, DING Tao, SHI Yanrong

Department of Pediatrics, Chongming Hospital Affiliated to Shanghai Health
Medical College, Shanghai 202150, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum high mobility group protein B1 (HMGB1) level and disease severity and prognosis in children with epileptic seizures. **Methods** A total of 284 children with epilepsy admitted to the hospital from February 2019 to June 2022 were enrolled in the study as the epilepsy group. Eighteen acquired demyelinating syndromes (ADS) children with seizures admitted to the hospital during the same period were enrolled as the ADS group. In addition, 146 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were enrolled in the study as the control group. Serum HMGB1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay within 48 h after acute seizures or recurrence of neurological symptoms. Serum HMGB1 levels were compared among the three groups. The relationship between serum HMGB1 level and disease severity was analyzed. Subgroup analysis was performed based on the median serum HMGB1 level in the epilepsy group, the relationship between serum HMGB1 level and seizure types, neurodevelopmental comorbidities, status epilepticus and other clinical data in children with epilepsy was analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the factors affecting the prognosis of children with epilepsy. **Results** The epilepsy group and the ADS group had a significantly higher serum level of HMGB1 than the control group ($P < 0.05$). However, there

* 基金项目:上海市卫生健康委员会科研课题计划项目(201940274)。

作者简介:倪俊毅,女,主治医师,主要从事儿科相关疾病诊断与治疗的研究。 [△] 通信作者, E-mail: syrzj@163.com。

was no significant difference in the serum level of HMGB1 between the ADS group and the epilepsy group ($P>0.05$). Serum HMGB1 levels were positively correlated with the course of disease in both epilepsy group and ADS group ($P<0.05$). In addition, in the epilepsy group, serum HMGB1 level was also positively correlated with the type of antiepileptic drugs and the duration of the last seizure before blood collection ($P<0.05$), and serum HMGB1 level also increased with the severity of EEG abnormalities ($P<0.05$). The subgroup with high serum HMGB1 level had a significantly higher proportion of children with generalized seizures ($P=0.023$), neurodevelopmental comorbidities ($P=0.008$) and status epilepticus ($P=0.002$) than the subgroup with low serum HMGB1 level. Logistic regression analysis showed that increased serum HMGB1 level was an independent risk factor for poor prognosis in children with epilepsy ($P<0.05$). **Conclusion** Serum HMGB1 can reflect the severity of epilepsy and is an independent risk factor for poor prognosis in children with epilepsy.

Key words: epileptic seizure; high mobility group box 1; disease severity; neuroinflammatory; prognosis

儿童癫痫是一种伴有行为和认知问题的慢性神经系统疾病,约 1/3 的患儿为难治性癫痫,随着时间的推移会出现智力衰退^[1],目前尚缺乏能准确反映疾病严重性或神经认知共病的生物标志物。据报道,炎症反应与癫痫的发生、发展密切相关^[2-3],因此不少研究者开始寻找神经炎症的非侵入性生物标志物。星形胶质细胞是参与致病性损伤或神经炎症的关键细胞^[4],而高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种由受损或活化星形胶质细胞释放的内源性分子,通过与 Toll 样受体(TLR)和晚期糖基化终产物受体(RAGEs)结合,激活细胞内核因子 κ B(NF- κ B)和其他信号通路,上调促炎细胞因子的表达^[5-6]。一项对癫痫动物模型的研究表明,HMGB1/TLR4 信号通路的激活可显著增加癫痫发作频率^[7]。李芳等^[8]的研究也发现 HMGB1 与癫痫发作相关,但仍不清楚其作为儿童癫痫特异性神经炎症预后生物标志物的应用价值。鉴于此,本研究纳入了一组典型的神经炎症疾病——中枢神经系统获得性脱髓鞘综合征(ADS)患儿,分析其血清 HMGB1 水平与疾病进展的关系,以明确其在预测患儿预后评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 2 月至 2022 年 6 月本院收治的癫痫患儿 284 例纳入研究作为癫痫组,纳入研究的患儿均在就诊前 48 h 内有过癫痫发作,其中男 143 例,女 141 例,年龄 1~12 岁,平均(5.59±1.45)岁,病程 0.50~9.00 年,平均(6.98±1.53)年。纳入标准:(1)符合国际抗癫痫联盟制定的癫痫诊断标准^[9];(2)完成了病史采集,体格和神经检查,以及脑电图、血液生化 and 脑磁共振成像检查,检查结果资料完整;(3)服用抗癫痫药物持续时间>6 个月。排除标准:(1)自身免疫性癫痫;(2)创伤后癫痫;(3)新生儿癫痫、婴儿痉挛。另外,将同期本院收治的伴癫痫发作的 ADS 患儿 18 例作为 ADS 组,表现为癫痫持续

至少 24 h,累及视神经、脑或脊髓,并伴有 T2 加权图像信号增强的局部区域^[10],包括急性播散性脑脊髓炎患儿 4 例、多发性硬症患儿 3 例、视神经脊髓炎谱系障碍患儿 6 例、急性横贯性脊髓炎患儿 5 例,所有 ADS 患儿在首次发病时即出现癫痫发作。ADS 组中,男 11 例,女 7 例,年龄 2~12 岁,平均(5.97±1.03)岁,病程 0.90~10.01 年,平均(7.95±1.31)年。另外,将同期于本院进行体检的健康儿童 146 例纳入研究为对照组,其中男 71 例,女 75 例,年龄 2~14 岁,平均(5.71±1.64)岁。对照组儿童无急性头痛发作或任何热性癫痫发作,无癫痫病史或中枢神经系统病史。3 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究获医院医学伦理委员会批准(批号:2019 伦审科字第 G028 号),纳入研究儿童的监护人对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 查阅患儿病历,收集以下资料:性别、年龄、病程、抗癫痫药物(卡马西平、左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯妥英钠、苯巴比妥、托吡酯)使用情况、癫痫发病原因[脑肿瘤等引起的结构性癫痫(结构性)/遗传或胎儿时受到感染或辐射等造成大脑发育异常引发的遗传性癫痫(遗传性)/代谢疾病引发的代谢性癫痫(代谢性)/病毒、细菌、寄生虫等病原体感染引起的感染性癫痫(感染性)/未知原因]、癫痫发作类型(局灶性发作/全面性发作)、是否出现神经系统发育共病(包括智力低下、注意缺陷多动障碍、自闭症谱系障碍等)、大脑皮层发育情况、是否出现癫痫持续状态(定义为癫痫连续发作时,意识未完全恢复,而又频繁再发,或发作持续时间超过 30 min 不能自行停止)、入院采血前最后一次癫痫发作持续时间。

1.2.2 血清 HMGB1 水平检测 癫痫组和 ADS 组患儿在急性癫痫发作或神经症状复发(如视力丧失或突然运动障碍)后 48 h 内采集静脉血 5 mL,分离血

清, -70℃ 保存待检。对照组在入组时采集静脉血 5 mL, 分离血清, -70℃ 保存待检。采用酶联免疫吸附测定法检测血清 HMGB1 水平, 试剂盒购自美国 Thermo Scientific 公司。

1.2.3 脑电图异常严重程度评估^[11] 癫痫组患儿在急性癫痫发作或神经症状复发期间采用 16 导联数字脑电地形图仪(美国 Cadwell)进行脑电图检查, 每例描记时间不少于 20 min。脑电图异常严重程度分为轻度异常、中度异常和重度异常。轻度异常: α 波节律不稳定, 对睁眼或任意其他活动等抑制反应不明显, 高幅 β 波出现, 各区 Q 波活动增加, 高幅 Q 波主要出现在过度换气时段。中度异常: α 波节律明显不对称, 有些地方甚至消失, Q 波活动呈弥散性, 还有 Q 波活动阵发性出现, 过度换气时成群出现高波幅 δ 波。重度异常: Q 波和 δ 波弥散性出现, α 节律变慢或消失, δ 波阵发出现, 伴有自发或诱发高波幅尖波、棘波或棘慢综合波, 有时甚至爆发性活动。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据处理。呈正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析或独立样本 t 检验。呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 或 Mann-Whitney 非参数检验。计数资料以频数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析 HMGB1 水平和其他临床变量或疾病严重程度的相关性。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析癫痫患儿预后的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1 水平用于癫痫和 ADS 诊断的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 HMGB1 水平比较 与对照组相比, 癫痫组和 ADS 组血清 HMGB1 水平升高 ($P < 0.05$), 而癫痫组和 ADS 组血清 HMGB1 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 1。对照组 HMGB1 水平为 9.96(6.34, 17.49) ng/mL, 癫痫组为 29.63(17.82, 44.82) ng/mL, ADS 组为 27.27(17.65, 80.27) ng/mL, 3 组间比较差异有统计学意义 ($H = 6.693, P = 0.036$)。

2.2 血清 HMGB1 水平诊断癫痫和 ADS 的效能分析 以对照组为参照, 对癫痫或 ADS 进行诊断, ROC 曲线分析显示, 血清 HMGB1 用于癫痫和 ADS 的诊断, AUC 分别为 0.785(95%CI: 0.739~0.831, $P < 0.001$)、0.843(95%CI: 0.760~0.927, $P < 0.001$)。HMGB1 用于诊断癫痫的截断值为 16.0 ng/mL, 灵敏度和特异度分别为 80.62%、64.81%。HMGB1 用于诊断 ADS 的截断值为 17.53 ng/mL, 对应的灵敏度和特异度分别为 77.84%、75.36%。见图 2。

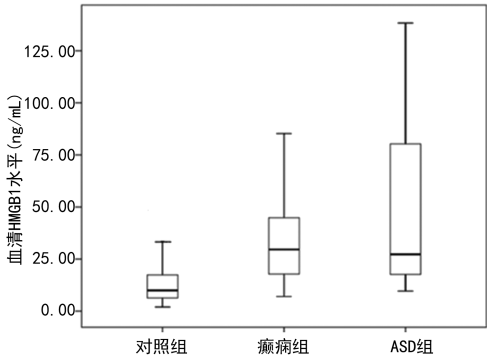
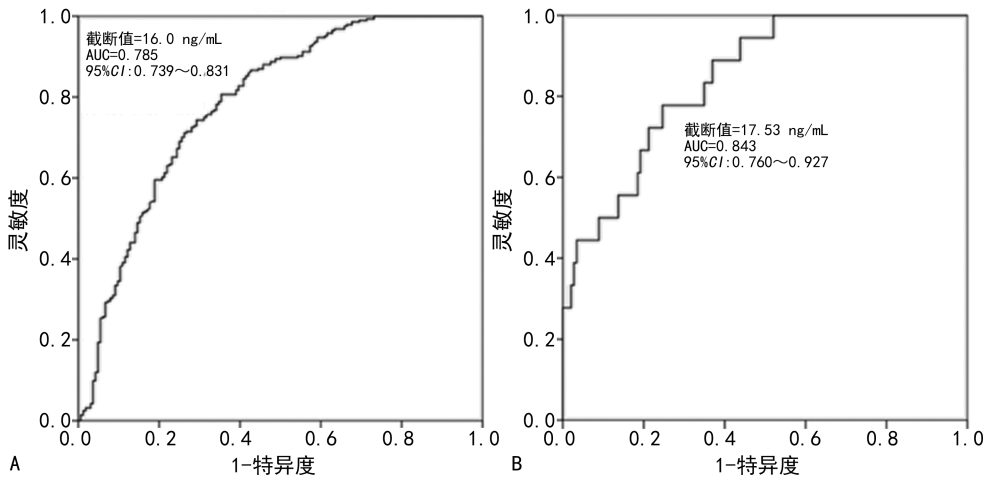


图 1 3 组血清 HMGB1 水平比较



注: A 为血清 HMGB1 水平用于诊断癫痫的 ROC 曲线图; B 为血清 HMGB1 水平用于诊断 ADS 的 ROC 曲线图。

图 2 血清 HMGB1 水平诊断癫痫和 ADS 的 ROC 曲线图

2.3 血清 HMGB1 水平与疾病严重程度的关系 癫痫组中, 有 193 例(67.96%)患儿脑电图检查结果为无异常/轻度异常, 66 例(23.24%)为中度异常, 25 例

(8.80%)为重度异常。其中, 脑电图重度异常患儿的血清 HMGB1 水平最高, 中度异常患儿次之, 无异常/轻度异常患儿水平最低, 3 组比较差异有统计学意义

[26.85 (18.13, 31.45) ng/mL *vs.* 32.78 (27.63, 54.80) ng/mL *vs.* 54.95 (39.20, 63.40) ng/mL, $H=68.285, P<0.001$], 见图 3A。经 Spearman 相关分析, 癫痫组血清 HMGB1 水平与脑电图异常程度 ($r_s=0.643, P<0.001$)、病程 ($r_s=0.186, P=0.002$)、抗癫痫药物种类数量 ($r_s=0.122, P=0.041$) 和采血前最后一次癫痫发作持续时间 ($r_s=0.319, P<0.001$) 均呈正相关, 见图 3B~D。在 ADS 组中, 患儿血清 HMGB1 水平与 ADS 病程也呈正相关

($r_s=0.213, P=0.035$), 见图 3E。

2.4 癫痫患儿血清 HMGB1 水平与其他临床资料的关系 根据癫痫患儿血清 HMGB1 水平中位值 29.63 ng/mL, 将患儿分成低水平亚组 ($n=142, \text{HMGB1}<\text{中位值}$) 和高水平亚组 ($n=142, \text{HMGB1}\geq\text{中位值}$)。血清 HMGB1 高水平亚组全面性发作 ($P=0.023$)、伴有神经发育共病 ($P=0.008$)、癫痫持续状态 ($P=0.002$) 患儿比例显著高于低水平亚组, 见表 1。

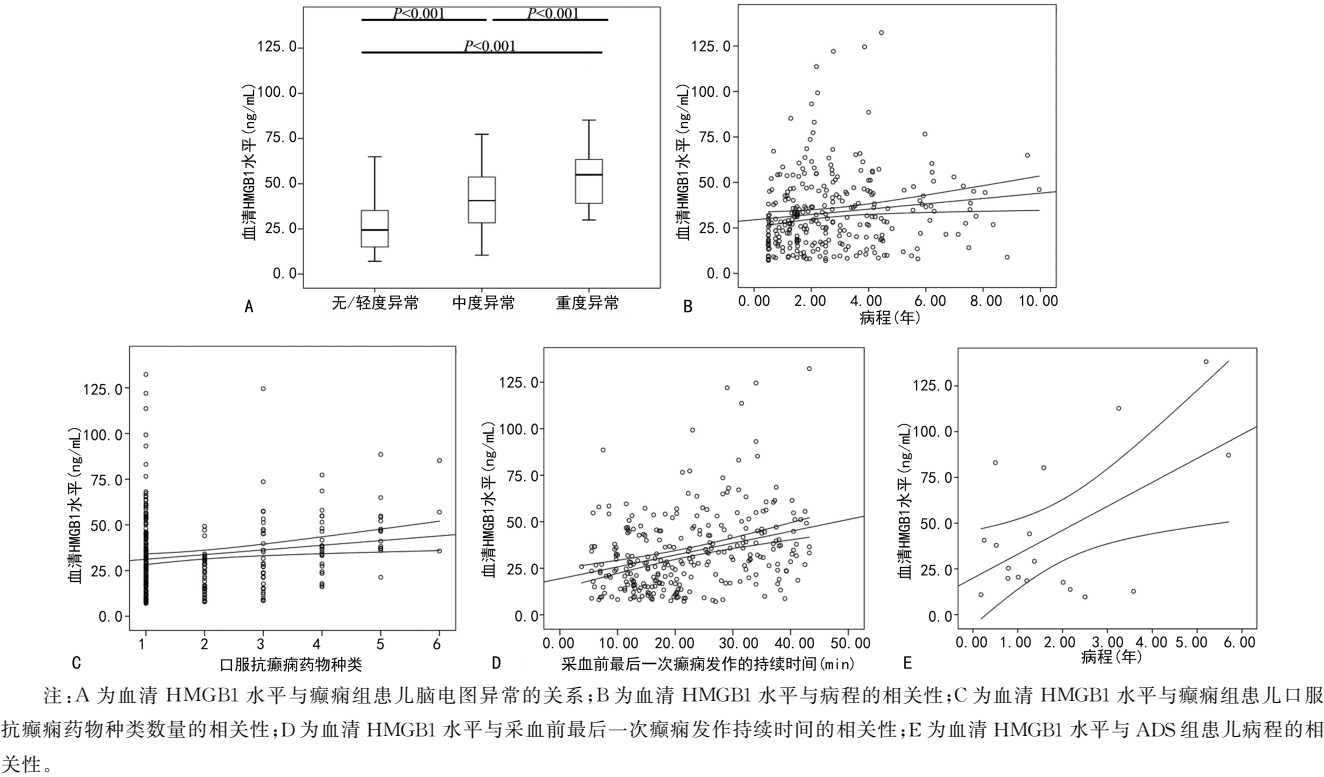


图 3 血清 HMGB1 水平与疾病严重程度的关系

表 1 癫痫患儿血清 HMGB1 水平与其他临床资料的关系[M(P ₂₅ , P ₇₅) 或 n (%)]				
项目	低水平亚组 (n=142)	高水平亚组 (n=142)	Z/χ ²	P
年龄(岁)	5.00(2.50, 9.00)	5.00(2.95, 8.00)	-0.011	0.991
男性比例	70(49.30)	73(51.41)	0.127	0.722
皮质发育不良	14(9.86)	22(15.49)	2.036	0.154
病因			4.061	0.398
结构性	78(54.93)	65(45.77)		
遗传性	17(11.97)	23(16.20)		
代谢性	14(9.86)	21(14.79)		
感染性	19(13.38)	22(15.49)		
未知原因	14(9.86)	11(7.75)		
癫痫发作类型			5.209	0.023
局灶性发作	105(73.94)	87(61.27)		

续表 1 癫痫患儿血清 HMGB1 水平与其他临床资料的关系[M(P ₂₅ , P ₇₅) 或 n (%)]				
项目	低水平亚组 (n=142)	高水平亚组 (n=142)	Z/χ ²	P
全面性发作	37(26.06)	55(38.73)		
神经发育共病	13(9.15)	29(20.42)	7.153	0.008
智力低下	2(1.41)	4(2.82)		
注意缺陷多动障碍	9(6.34)	18(12.68)		
自闭症谱系障碍	2(1.41)	7(4.93)		
癫痫持续状态	7(4.93)	23(16.20)	9.541	0.002

2.5 癫痫患儿预后的影响因素分析 采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响癫痫患儿预后的因素, 本研究中将脑电图中/重度异常或神经发育共病视为预后不良。将癫痫患儿脑电图中/重度异常或神经发育共病作为因变量(赋值: 是=1, 否=0); 纳入年龄、

性别、病程、抗癫痫药物治疗、皮质发育不良、癫痫发作类型、癫痫持续状态、病因学和血清 HMGB1 水平等指标作为自变量,建立回归模型。结果显示,经多因素 Logistic 回归分析,皮质发育不良、癫痫持续状态及血清 HMGB1 水平 ≥ 29.63 ng/mL 是癫痫患儿

脑电图中/重度异常的危险因素($P < 0.05$);病程 ≥ 3.5 年、皮质发育不良及血清 HMGB1 水平 ≥ 29.63 ng/mL 是癫痫患儿神经发育共病的危险因素($P < 0.05$)。见表 2、3。

表 2 单因素及多因素 Logistic 回归分析癫痫患儿脑电图中/重度异常的危险因素

自变量	单因素		多因素	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
年龄(<6 岁 vs. ≥ 6 岁)	0.974(0.863~1.100)	0.676	—	—
性别(男 vs. 女)	1.323(0.579~3.023)	0.507	—	—
病程(<3.5 年 vs. ≥ 3.5 年)	1.049(0.981~1.121)	0.163	—	—
抗癫痫药物治疗(单药 vs. 多药)	0.471(0.182~1.218)	0.120	—	—
皮质发育不良(否 vs. 是)	1.205(1.025~1.622)	0.001	1.149(1.005~1.694)	0.025
癫痫发作类型(局灶性发作 vs. 全面性发作)	1.758(0.765~4.042)	0.184	—	—
癫痫持续状态(否 vs. 是)	1.066(1.039~1.094)	<0.001	1.060(1.030~1.091)	<0.001
病因学(结构性 vs. 其他)	1.306(0.834~2.045)	0.244	—	—
血清 HMGB1 水平(<29.63 ng/mL vs. ≥ 29.63 ng/mL)	1.044(1.025~1.062)	<0.001	1.036(1.016~1.057)	<0.001

注:自变量赋值为前者=0,后者=1;—表示该项无数据。

表 3 单因素及多因素 Logistic 回归分析影响癫痫患儿神经发育共病的临床因素

自变量	单因素		多因素	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
年龄(<6 岁 vs. ≥ 6 岁)	1.015(0.924~1.116)	0.751	—	—
性别(男 vs. 女)	1.249(0.605~2.917)	0.458	—	—
病程(<3.5 年 vs. ≥ 3.5 年)	4.552(1.369~11.250)	<0.001	2.242(1.138~9.159)	0.002
抗癫痫药物治疗(单药 vs. 多药)	0.962(0.741~1.248)	0.768	—	—
皮质发育不良(否 vs. 是)	5.000(2.299~10.874)	<0.001	4.521(2.048~9.979)	<0.001
癫痫发作类型(局灶性发作 vs. 全面性发作)	1.043(0.885~1.230)	0.615	—	—
癫痫持续状态(否 vs. 是)	1.127(0.690~1.839)	0.634	—	—
脑电图中/重度异常(否 vs. 是)	1.165(0.781~1.769)	0.404	—	—
病因学(结构性 vs. 其他)	1.118(0.535~3.263)	0.487	—	—
血清 HMGB1 水平(<29.63 ng/mL vs. ≥ 29.63 ng/mL)	1.017(1.003~1.032)	0.016	1.014(1.002~1.031)	0.042

注:自变量赋值为前者=0,后者=1;—表示该项无数据。

3 讨 论

癫痫是一种严重的神经系统疾病,目前的抗癫痫药物只能缓解症状,而不是从发病机制出发治疗疾病,并且三分之一的患者可能发生获得性耐药^[1]。此外,由于认知功能障碍、焦虑和抑郁等一系列相关的合并症,会加重患者心理负担。因此,需要开发出能够评估疾病严重程度以及预后的新型生物标志物。本研究表明,患有癫痫或 ADS(自身免疫性神经炎症疾病)的儿童血清 HMGB1 水平显著升高,并与疾病严重程度相关,这提示了一种神经退行性过程, HMGB1 可作为评估儿童癫痫持续神经炎症预后的潜在生物标志物。

儿童癫痫患病率约为成年人的 2 倍,通常发病较早,更有可能出现智力发育障碍和行为问题^[12]。许多研究已经明确了与癫痫相关的病理变化,包括胶质细胞增殖、神经元损伤和脱髓鞘^[13-14]。据报道,急性脑损伤(如脑血管损伤、感染、癫痫发作和创伤性脑损伤)后,许多分子通路被激活,不仅在典型的神经炎症性疾病(如 ADS)中,而且在癫痫中,也常常导致慢性神经炎症的发展^[15]。儿童对急性癫痫发作的高反应性可能会加剧对各种炎症因子的促炎反应,如感染、创伤甚至发热性癫痫发作,并可能导致持续的神经炎症,从而导致癫痫^[16]。星形胶质细胞的活化是各种致癫痫性损伤后大脑中发生的最显著的细胞变化之一。

癫痫动物实验模型的研究表明,在癫痫发生过程中,活化的星形胶质细胞产生并释放一系列促炎介质,这些介质可能导致自发癫痫发作、细胞丢失和共病^[17]。由于神经炎症在癫痫中发病中的作用,使用无创方法监测这一过程可能发现潜在的癫痫生物标志物。

HMGB1 水平的变化是一种具有代表性的损伤相关分子模式(DAMP),在许多疾病条件下可促进炎症反应^[18]。如 HMGB1 可介导和放大缺血后的炎症反应,加重脑损伤^[19];脓毒症小鼠模型中脑脊液 HMGB1 浓度升高,这与胆碱能系统的过度激活相关;拮抗脑 HMGB1 有利于胆碱能性抗炎通路的功能内稳态的维持,并对周围树突状细胞的免疫应答具有保护作用^[20]。此外, HMGB1 作为一种炎症细胞因子对致癫痫性损伤也会作出反应。HMGB1 分子结构中包含两个 DNA 结合结构域,即 Box A 和 Box B,以及由重复的谷氨酸和天门冬氨酸残基组成的 C 末端酸性尾^[18]。DAMP 可以影响大脑区域的突触功能,如海马体。海马体与癫痫的过度兴奋和认知能力下降有关。据报道,神经元损伤后,大量 HMGB1 立即从细胞核被动释放到细胞外空间^[21]。而 HMGB1 可通过激活 RAGEs/NF- κ B 通路促进成年海马神经祖细胞的神经元分化^[5-6]。总之, HMGB1 作为神经炎症的发起者和放大器在神经元兴奋、维持海马神经发生中发挥着关键作用。此外,有人提出 HMGB1 可能通过对血脑屏障的破坏和炎症过程的诱导参与癫痫发作^[8,22],尽管确切的机制仍不确定。在本研究中,癫痫组和 ADS 组患儿血清 HMGB1 水平均高于对照组,这意味着血清 HMGB1 可能是神经退行性病变过程的潜在生物标志物。ROC 曲线分析显示,血清 HMGB1 诊断癫痫患儿的 AUC 为 0.785,诊断 ADS 的 AUC 为 0.843,提示监测患儿血清 HMGB1 水平对预测癫痫和 ADS 的发生具有一定的价值可为后期治疗提供参考。此外,癫痫患儿血清 HMGB1 与脑电图异常、病程、抗癫痫药物数量和采血前最后一次癫痫发作持续时间均呈显著正相关,抗癫痫药物数量的增加表明患者存在耐药性,血清 HMGB1 升高可能与抗癫痫药物耐药性的产生有关,说明脑损伤越严重,患儿越有可能产生耐药性;并且 HMGB1 水平呈高表达的患儿癫痫全面性发作、伴有神经发育共病、癫痫出现持续状态的患儿比例更高,提示 HMGB1 影响神经胶质细胞代谢,与癫痫发作相关。多因素 Logistic 分析显示,血清 HMGB1 水平升高是癫痫患儿脑电图中/重度异常或神经发育共病的危险因素,提示 HMGB1 可以用于对癫痫患儿预后的评估,作为评价癫痫疾病转归的预测指标。上述结果表明血清 HMGB1 浓度变化可能反映癫痫的疾病进展和神经炎症,有助于预测神经发育情况。早期发现智力损伤

可能有助于及早进行干预性治疗,以减少癫痫患者后遗症的发病风险。

总之,本研究证明癫痫患儿和 ADS 患儿血清 HMGB1 水平普遍升高,而且与疾病严重程度的相关。血清 HMGB1 能反映癫痫患儿疾病严重程度,是神经炎症预后的生物标志物。在下一步的研究中,将扩大样本量并及进行神经认知测试,以确认其作为癫痫预后生物标志物的可行性。

参考文献

- [1] 王晓江,李秋.迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫研究进展[J].贵州医药,2020,44(2):205-207.
- [2] 马建宁,沈延君,李明,等.癫痫患者血清 S100 β 、NSE、凋亡因子、炎症因子与脑电图特征的关系研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(23):34-37.
- [3] MUKHTAR I. Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: from pathogenesis to treatment target[J]. Seizure, 2020, 82: 65-79.
- [4] BOISON D, STEINHAUSER C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism[J]. Glia, 2018, 66(6): 1235-1243.
- [5] CHEN R, KANG R, TANG D. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 91-102.
- [6] 杜磊,徐军,杨瑞.高迁移率族蛋白 B1 和 Toll 样受体 4 轴与老年高血压脑出血血肿体积及预后的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(10):1050-1054.
- [7] MORALES-SOSA M, OROZCO-SUAREZ S, VEGA-GARCIA A, et al. Immunomodulatory effect of Celecoxib on HMGB1/TLR4 pathway in a recurrent seizures model in immature rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2018, 170(1): 79-86.
- [8] 李芳,贾晶晶,蒋建华.癫痫患者血清 HMGB1、TLR4 及 IL-1 β 水平的变化及其对病情严重程度的评估价值[J].海南医学,2023,34(12):1749-1752.
- [9] 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.
- [10] KRUPP L B, TARDIEU M, AMATO M P, et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions[J]. Mult Scler, 2013, 19(10): 1261-1267.
- [11] 恽鸿博,滕晓鹏,杨丽荣.脑梗死继发癫痫患者血清 miR-146a 表达与脑电图严重程度及炎症因子水平的关系[J].河北医药,2019,41(10):1478-1481.
- [12] 李军强,向开华,岳艳,等.2 558 例学龄期儿童癫痫的临床分析[J].癫痫与神经电生理学杂志,2022,31(2):91-95.

(下转第 533 页)

- marray and direct MALDI-TOF MS[J]. APMIS, 2020, 129:178-185.
 - [5] 王胜,李仁杰,朱敏,等. 恒温核酸扩增芯片法在下呼吸道病原体检测中的应用[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2019, 19(95):202-204.
 - [6] FIORI B, D'INZEO T, GIAQUINTO A, et al. Optimized use of the MALDI biotyper system and the filmarray BCID panel for direct identification of microbial pathogens from positive blood cultures[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(3):576-584.
 - [7] ENA J, AFONSO-CARRILLO R G, BOU-COLLADO M, et al. Evaluation of FilmArray ME panel for the rapid diagnosis of meningitis-encephalitis in emergency departments[J]. Intern Emerg Med, 2021, 5(9):1259-1289.
 - [8] HUANG H S, TSAI C L, CHANG J, et al. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(10):1055-1063.
 - [9] VINCENT J J, ZANDOTTI C, BARON S, et al. Point-of-care multiplexed diagnosis of meningitis using the FilmArray ME panel technology[J]. Europ J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(8):1573-1580.
 - [10] AHN J S, SEO S I, KIM J, et al. Efficacy of stool multiplex polymerase chain reaction assay in adult patients with acute infectious diarrhea[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(17):93-102.
 - [11] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):253-279.
 - [12] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4):255-280.
 - [13] 巴特利特, 奥威特. ABX 指南: 感染性疾病的诊断与治疗[M]. 马小军, 符英春, 刘正印, 译. 北京: 科学技术文献出版社, 2012.
 - [14] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1):15-31.
 - [15] 齐文凯, 李轶, 朱应杰, 等. 2019 年河南省 56 所三级医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(5):7.
 - [16] 王涛, 马晓波, 李珣, 等. 厦门某三级综合医院近 3 年血培养病原菌构成及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(24):3527-3529.
 - [17] 郑凯文, 黄晓园, 陈渡波, 等. 基于多重 PCR 和第二代高通量测序技术快速检测下呼吸道感染病原微生物方法的建立和应用[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(17):2066-2070.
 - [18] RADER T S, STEVENS M P, BEARMAN G. Syndromic multiplex polymerase chain reaction (mPCR) testing and antimicrobial stewardship: current practice and future directions[J]. Curr Infect Dis Rep, 2021, 23(4):5-10.
 - [19] JI Y, WANG P, XU T, et al. Development of a one-step multiplex PCR assay for differential detection of four species[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:677089.
 - [20] YANG J, LI D, WANG J, et al. Design, optimization, and application of multiplex rRT-PCR in the detection of respiratory viruses[J]. Crit Rev Clin Laborat Sci, 2022, 59(8):555-572.
 - [21] MONTASSER K, OSMAN H A, ABOZAID H, et al. Multiplex PCR: aid to more-timely and directed therapeutic intervention for patients with infectious gastroenteritis[J]. Medicine, 2022, 101(41):e31022.
- (收稿日期:2023-08-26 修回日期:2023-12-25)
-
- (上接第 528 页)
- [13] LEKOUBOU A, BISHU K G, OVBIAGELE B. The direct cost of epilepsy in children: evidence from the medical expenditure panel survey, 2003—2014[J]. Epilepsy Behav, 2018, 83(6):103-107.
 - [14] LIU Y, YU G, DING Y Y, ZHANG Y X. Expression of miR-155 in serum exosomes in children with epilepsy and its diagnostic value[J]. Dis Markers, 2022, 2022:7979500.
 - [15] TERRONE G, BALOSSO S, PAULETTI A, et al. Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy[J]. Neuropharmacology, 2020, 167:107742.
 - [16] PARK J T, FERNANDEZ-BACA VACA G. Epileptic seizure semiology in infants and children[J]. Seizure, 2020, 77:3-6.
 - [17] BINDER D K, STEINHAUSER C. Astrocytes and epilepsy[J]. Neurochem Res, 2021, 46(10):2687-2695.
 - [18] 展巧稚, 阎文军. Ghrelin 对围术期神经认知障碍小鼠术后海马氧化应激及炎症反应的影响[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(12):1158-1163.
 - [19] YE Y, ZENG Z, JIN T, et al. The Role of high mobility group box 1 in ischemic stroke[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13:127.
 - [20] REN C, YAO R Q, WANG L X, et al. Antagonism of cerebral high mobility group box 1 ameliorates dendritic cell dysfunction in sepsis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:665579.
 - [21] NISHIBORI M, WANG D, OUSAKA D, et al. High mobility group box-1 and blood-brain barrier disruption[J]. Cells, 2020, 9(12):2650.
 - [22] ZHANG S, CHEN F, ZHAI F, et al. Role of HMGB1/TLR4 and IL-1 β /IL-1R1 signaling pathways in epilepsy[J]. Front Neurol, 2022, 13:904225.
- (收稿日期:2023-08-25 修回日期:2023-12-21)