

• 论 著 •

血清 BDNF、NSE、S100 β 水平对癫痫患儿治疗效果的诊断价值*陈利娟¹, 李 青², 姜小花¹, 陈 敏^{1 Δ} 1. 徐州医科大学附属徐州市立医院儿科, 江苏徐州 221000; 2. 枣庄市妇幼保健院
儿童早期发展中心, 山东枣庄 277100

摘要:目的 探讨血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形细胞钙结合蛋白 β (S100 β)水平对癫痫患儿治疗效果的诊断价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月徐州医科大学附属徐州市立医院收治的 246 例癫痫患儿作为研究对象, 给予其抗癫痫药物治疗, 且采用酶联免疫吸附试验检测治疗前血清 BDNF、NSE 及 S100 β 水平。根据治疗效果将患儿分为有效组和无效组。对比 2 组一般资料及血清 BDNF、NSE、S100 β 水平; 采用 Cox 比例风险模型分析癫痫患儿药物治疗无效的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BDNF、NSE、S100 β 水平对癫痫患儿药物治疗无效的诊断价值。结果 246 例接受药物治疗的癫痫患儿, 治疗与随访期间有 9 例脱落, 最终有 237 例患儿进行了数据分析。经过疗效评估, 237 例患儿中有 43 例治疗无效, 余 194 例患儿治疗有效, 药物治疗无效占比 18.14%; 无效组血清 NSE、S100 β 水平均高于有效组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 血清 BDNF 水平低于有效组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 多因素 Cox 回归分析结果显示, 病程、发作次数 > 10 次、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、NSE、S100 β 水平均为癫痫患儿药物治疗无效的危险因素($P < 0.05$), 超氧化物歧化酶(SOD)、BDNF 水平是其保护因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示血清 BDNF、NSE、S100 β 联合诊断癫痫患儿药物治疗无效的灵敏度和曲线下面积分别为 93.02%、0.895, 均高于单独诊断($P < 0.05$), 特异度(80.41%)与单独诊断基本接近。结论 药物治疗无效的癫痫患儿血清 NSE、S100 β 水平高于治疗有效患儿, BDNF 水平低于有效患儿, 三者均与治疗效果密切相关, 对治疗效果有一定的诊断效能, 但三者联合可提高诊断效能。

关键词: 脑源性神经营养因子; 神经元特异性烯醇化酶; 星形细胞钙结合蛋白 β ; 癫痫; 治疗效果

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.011 中图分类号:R742.1

文章编号:1673-4130(2024)09-1080-05 文献标志码:A

Diagnostic value of serum BDNF, NSE and S100 β levels in the
treatment effect of epilepsy in children*CHEN Lijuan¹, LI Qing², JIANG Xiaohua¹, CHEN Min^{1 Δ} 1. Department of Pediatrics, Xuzhou Municipal Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University,
Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Early Childhood Development Center, Zaozhuang
Maternal and Child Health Hospital, Zaozhuang, Shandong 277100, China

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of serum brain derived neurotrophic factor (BDNF), neuron specific enolase (NSE) and astrocyte calcium binding protein β (S100 β) in the treatment effect of epilepsy in children. **Methods** A total of 246 children with epilepsy treated in Xuzhou Municipal Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2020 to December 2022 were selected as the research objects, and they were treated with antiepileptic drugs, and the levels of serum BDNF, NSE and S100 β were detected before treatment by using enzyme-linked immunosorbent assay. The children were divided into effective group and ineffective group according to the treatment effect. The general data and the levels of serum BDNF, NSE and S100 β in the two groups were compared. The influencing factors of ineffective drug treatment in children with epilepsy was analyzed by using Cox proportional risk model. The diagnostic values of serum BDNF, NSE and S100 β in the ineffectiveness of drug therapy in children with epilepsy were analyzed by using receiver oper-

* 基金项目: 徐州医科大学附属医院发展基金项目(XYFM2021039)。

作者简介: 陈利娟, 女, 副主任医师, 主要从事儿内科与新生儿科方面的研究。 Δ 通信作者, E-mail: vwarw66@163.com。网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240325.1406.010.html>(2024-03-28)

ating characteristic (ROC) curve. **Results** Among 246 children with epilepsy who received drug treatment, 9 cases fell off during treatment and follow-up, and 237 cases were ultimately analyzed. After efficacy evaluation, the treatment 43 cases of 237 children were ineffective, while of the remaining 194 cases were effective, and the proportion of patients with ineffective drug treatment was 18. 14%. The levels of serum NSE and S100 β in the ineffective group were higher than those in the effective group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), while the serum BDNF level was lower than that in the effective group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of multivariate Cox regression analysis showed that course of disease, number of seizures >10 times and the levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), NSE and S100 β were risk factors for ineffective drug treatment in children with epilepsy ($P<0.05$), while the levels of superoxide dismutase (SOD) and BDNF were protective factors ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the sensitivity and the area under curve of the combined detection of serum BDNF, NSE and S100 β for the diagnosis of drug treatment ineffectiveness in children with epilepsy were 93. 02% and 0. 889, respectively, which were higher than those of single diagnosis ($P<0.05$), while the specificity (80. 41%) was basically similar to that of single diagnosis. **Conclusion** The levels of serum NSE and S100 β in children with epilepsy who are ineffective in drug treatment are higher than those in children whose treatment are effective, but the level of BDNF is lower than that of children whose treatment are effective. All three are closely related to the treatment effect, and all of them have a certain diagnostic efficacy for the treatment effect, but the combination of the three could improve the diagnostic efficacy.

Key words: brain derived neurotrophic factor; neuron specific enolase; astrocyte calcium binding protein β ; epilepsy; treatment effect

癫痫主要是由脑部神经元异常放电而造成中枢神经系统功能障碍的一种慢性病,多表现为抽搐、口吐白沫等^[1]。因该病病因较复杂,且患儿个体差异大,不存在用药绝对最佳、最有效的治疗方案,治愈难度较大^[2]。目前临床上针对癫痫患儿主要采用苯巴比妥、丙戊酸钠等药物治疗,通过阻滞钠通道、抑制神经递质 γ -氨基丁酸的代谢,阻断神经元异常放电,从而起到控制癫痫发作的作用,但仍有部分患儿药物治疗后无效^[3]。治疗无效的患儿会长期、反复出现癫痫发作,可加重脑损伤,对其躯体及心理等多方面产生不良影响,甚至威胁患儿生命安全。因此,早期准确评估患儿治疗效果以指导临床治疗方案的调整具有非常重要的意义。血清学指标检测具有简便、快捷且安全的特点,在临床疾病诊断及预后评估等方面的应用越来越多。神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形细胞钙结合蛋白 β (S100 β)均是神经元发育、生长和损伤相关的指标,其水平在一定程度上可体现神经系统损伤情况。有研究报道^[4],癫痫患者血清 NSE、S100 β 水平高于体检健康者,二者可能参与了癫痫的病理过程。另有研究显示^[5],脑源性神经营养因子(BDNF)对神经元修复及突触可塑性均有重要的调节作用, BDNF-TrkB 信号通路与癫痫的发病有一定相关性。上述研究表明血清 BDNF、NSE、S100 β 均与癫痫的发生发展有关,但关于其与癫痫治疗疗效的关系有待进一步研究。鉴于此,本研究分析血清 BDNF、NSE、

S100 β 水平与癫痫患儿药物治疗无效的关系,以期为临床治疗提出合理建议。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取徐州医科大学附属徐州市立医院(简称本院)2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 246 例癫痫患儿,其中男 135 例,女 111 例;年龄 3~8 岁,平均(5. 82 $\pm$ 1. 06)岁;体重 10. 63~35. 64 kg,平均(22. 04 $\pm$ 4. 16)kg。

纳入标准:(1)依据临床表现、脑电图、头颅 CT 或核磁共振检查确诊为癫痫病,且均符合《临床诊疗指南:癫痫病分册》^[6]中症状性癫痫综合征、局灶性发作的分类诊断;(2)均为初诊病例,无其他脑部疾患;(3)年龄均 ≤ 10 岁;(4)监护人依从性良好(能够遵从医嘱指导患儿服用药物,保证患儿遵守日常生活要求;有诊治意识,定期带领患儿复诊,并接受监测血药浓度);(5)1 年内有 2 次以上发作史;(6)监护人均签署知情同意书。**排除标准:**(1)对使用药物过敏者;(2)伴有精神疾病或偏头痛^[7]、周围神经病变等其他神经系统性疾病者;(3)合并恶性肿瘤、急慢性感染、血液系统性疾病者;(4)合并营养性缺铁性贫血者;(5)染色体异常或伴有先天重大遗传性疾病者;(6)肝肾等重大器官功能不全者;(7)自身免疫性疾病者。剔除/脱落标准:未按照制定的治疗方案完成整个疗程者,丙戊酸钠有效血药浓度低于 50 $\mu\text{g/mL}$ 者;失访。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法 治疗方案:给予丙戊酸钠口服液(赛诺菲制药有限公司,国药准字:H20041435,规格为300 mL:12 g)每日2次,初始剂量为每日10 mg/kg,逐步增加至最大剂量30 mg/kg;当丙戊酸钠达最大剂量仍不能控制发作时加用拉莫三嗪^[8](湖南三金制药有限公司,国药准字:H20050596,规格为24片/板×2板)初次剂量为每日25 mg,隔日服用1次,2周后每日1次,每次25 mg,随后可每周酌情增加剂量,最大增加剂量为50 mg,共治疗3个月。治疗期间所有患儿均密切监测丙戊酸钠血药浓度,使其维持在有效血药浓度50~100 μg/mL内。

血清BDNF、NSE、S100β水平检测:患儿均于入组后采集空腹外周静脉血,分离血清样本,应用酶联免疫吸附试验、使用酶标仪(美国BIO-RAD公司,伯乐-550型)检测BDNF、NSE、S100β水平,其中试剂盒购自武汉博士德。

一般资料收集:收集整理患儿性别、年龄、体重、病程、发作类型(局灶性/全面性)、发作次数(>10次/≤10次)、实验室检查指标[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]等。患儿均于治疗前采集空腹外周静脉血,分离血清样本,使用7600型全自动生化分析仪(日本日立公司)检测TG、TC、SOD水平,应用酶联免疫吸附试验、使用酶标仪(美国BIO-RAD公司,伯乐-550型)检测IL-6、TNF-α水平,其中试剂盒购自武汉博士德。

治疗无效的判定标准^[9]:以患儿药物治疗前3个月的平均发作频率为参考,治疗结束后随访3个月,若平均发作频率减少小于50%或增加、脑电图等检查结果均无好转或恶化者则视为治疗无效。将治疗无效患儿归为无效组,反之归为有效组。

1.3 观察指标 (1)患儿药物治疗效果;(2)无效组和有效组患儿一般资料比较;(3)无效组和有效组血清BDNF、NSE、S100β水平比较;(4)癫痫患儿药物治疗无效的多因素分析;(5)血清BDNF、NSE、S100β水平对癫痫患儿药物治疗无效的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;采用Cox比例风险模型分析癫痫患儿药物治疗无效的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清BDNF、NSE、S100β水平对癫痫患儿药物治疗无效的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患儿药物治疗效果 本次研究所选取的246例接受药物治疗的癫痫患儿,治疗与随访期间有9例脱

落,最终有237例患儿进行了数据分析。经过疗效评估,237例患儿中有43例治疗无效,余194例患儿治疗有效,治疗无效占18.14%(43/237)。

2.2 无效组和有效组患儿一般资料比较 2组患儿性别、年龄、体重、发作类型、TG、TC水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),无效组病程、发作次数>10次、IL-6、TNF-α水平均高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$),SOD水平低于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 无效组与有效组患儿一般资料对比[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

临床资料	无效组 (n=43)	有效组 (n=194)	t/χ^2	P
性别			0.291	0.589
男	25(58.14)	104(53.61)		
女	18(41.86)	90(46.39)		
年龄(岁)	6.05±1.12	5.77±1.03	1.587	0.114
体重(kg)	21.65±3.16	22.13±3.04	0.930	0.353
病程(年)	4.85±0.91	4.26±0.80	4.265	<0.001
发作次数			6.603	0.010
>10次	27(62.79)	80(41.24)		
≤10次	16(37.21)	114(58.76)		
TG(mmol/L)	1.85±0.35	1.90±0.36	0.828	0.408
TC(mmol/L)	5.46±0.92	5.52±1.03	0.352	0.725
SOD(U/mL)	93.46±11.57	113.75±15.74	7.983	<0.001
IL-6(ng/L)	10.43±2.03	6.36±1.25	16.991	<0.001
TNF-α(ng/mL)	5.63±1.10	3.37±0.63	18.209	<0.001

2.3 血清BDNF、NSE、S100β水平比较 无效组血清NSE、S100β水平均高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清BDNF水平低于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 无效组与有效组患儿血清BDNF、NSE、S100β水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	n	BDNF	NSE	S100β
无效组	43	18.26±3.45	20.44±3.28	0.48±0.07
有效组	194	26.15±3.72	14.37±2.44	0.30±0.05
t		12.618	13.682	19.571
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 癫痫患儿药物治疗无效的影响因素分析 将以上无效组和有效组中差异有统计学意义的项目作为自变量(X),将癫痫患儿治疗是否有效作为因变量(Y),具体赋值见表3。单因素Cox回归分析结果显示,病程、发作次数>10次及SOD、IL-6、TNF-α、BDNF、NSE、S100β水平均为癫痫患儿药物治疗无效的

影响因素($P<0.05$),见表 4。进一步经多因素 Cox 回归分析结果显示,病程、发作次数 >10 次及 IL-6、TNF- α 、NSE、S100 β 水平均为癫痫患儿药物治疗无效的危险因素($P<0.05$),SOD、BDNF 水平是其保护因素($P<0.05$),见表 5。

2.5 血清 BDNF、NSE、S100 β 水平联合对癫痫患儿药物治疗无效的诊断价值 血清 BDNF、NSE、S100 β 水平联合诊断癫痫患儿药物治疗无效的灵敏度高于单独诊断,曲线下面积(AUC)也高于单独诊断($Z=2.107, P=0.041; Z=2.215, P=0.036; Z=2.656, P=0.010$),特异度与单独诊断基本接近,见表 6、图 1。

表 3 癫痫患儿药物治疗无效的变量赋值结果

自变量	赋值	自变量	赋值
病程(X1)	实测值	BDNF(X6)	实测值
发作次数(X2)	≤ 10 次=0 >10 次=1	NSE(X7)	实测值
SOD(X3)	实测值	S100 β (X8)	实测值
IL-6(X4)	实测值	治疗疗效(Y)	有效=0 无效=1
TNF- α (X5)	实测值		

表 4 癫痫患儿药物治疗无效影响因素的单因素 Cox 回归分析

影响因素	OR	95%CI	P
病程	2.818	2.224~4.085	0.039
发作次数(以 ≤ 10 次为参照) >10 次	2.562	1.765~3.996	0.018
SOD	0.361	0.234~0.462	0.010
IL-6	2.361	1.863~3.545	0.007
TNF- α	2.577	2.060~3.778	0.017
BDNF	0.436	0.386~0.542	<0.001
NSE	3.380	2.765~4.583	<0.001
S100 β	3.081	2.496~4.135	<0.001

表 5 影响癫痫患儿药物治疗无效的 Cox 比例风险模型分析

影响因素	β	SE	Wald	P	RR	95%CI
病程	1.029	0.518	3.946	0.042	2.798	2.199~4.028
发作次数 >10 次	0.894	0.385	5.392	0.021	2.445	1.596~3.987
SOD	-1.042	0.435	5.738	0.012	0.353	0.251~0.442
IL-6	0.871	0.362	5.789	0.008	2.389	1.871~3.632
TNF- α	0.940	0.412	5.205	0.020	2.560	1.855~3.719
BDNF	-0.845	0.317	7.106	0.001	0.430	0.341~0.535
NSE	1.216	0.427	8.110	<0.001	3.373	2.821~4.524
S100 β	1.123	0.382	8.642	<0.001	3.074	2.462~4.169

表 6 血清 BDNF、NSE、S100 β 水平对癫痫患儿药物治疗无效的诊断价值

指标	Cut-off 值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
BDNF	22.35	76.74	85.05	0.718	0.634~0.793
NSE	15.16	74.42	86.60	0.721	0.638~0.795
S100 β	0.37	69.77	87.63	0.714	0.645~0.786
联合诊断	—	93.02	80.41	0.895	0.826~0.931

注:—表示无数据。

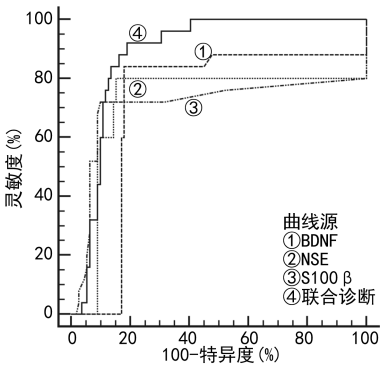


图 1 血清 BDNF、NSE、S100 β 水平对癫痫患儿药物治疗无效的诊断 ROC 曲线

3 讨 论

据相关流行病学调查显示^[10],我国每年有 40 多万新发癫痫病例,小儿癫痫占 60.00% 以上。该病发病机制复杂,主要与中枢神经系统抑制与兴奋失衡有关。随着医学技术的进步,药物治疗有效率越来越高,但仍存在药物治疗无效的情况。本研究中药物治疗无效率为 18.38%,与李金莲等^[11] 研究报道的 18.33% 相近,证实了有部分癫痫患儿存在药物治疗无效的情况,肯定了探讨癫痫患儿药物治疗无效影响因素的重要性。

BDNF 是一种具有神经营养的蛋白质,广泛分布于中枢神经系统、周围神经系统等,可增加突触可塑性,促进海马神经发生,以及促进神经元的分化与生长^[12]。NSE 在脑组织细胞中活性最高,正常情况下在血清中的含量较低,当神经细胞受损时,可释放 NSE 进入血清中,其水平可体现神经细胞受损程度^[13]。S100 β 是神经胶质细胞合成并分泌的钙结合蛋白,正常水平下可调节细胞生长,促进神经修复^[14]。癫痫患儿脑损害造成神经胶质细胞通透性改变, S100 β 大量进入血液循环中,促使血清 S100 β 水平升高,而 S100 β 水平明显增高可促进血管内皮细胞趋化性因子以及黏附因子表达,进而损伤神经细胞。本研究表明,NSE、S100 β 均为癫痫患儿药物治疗无效的危险因素,BDNF 是其保护因素,且三者在诊断癫痫药物治疗无效方面均具有较好的特异度,但联合诊断的灵敏度和 AUC 均高于单独诊断,而特异度并未

明显降低,说明血清 BDNF、NSE 与 S100 β 均对癫痫患儿药物治疗无效有一定诊断价值,但三者联合诊断的价值更高。血清 BDNF、NSE 与 S100 β 水平检测方便,在临床上应用广泛,可通过检测其水平高低反映脑组织损伤程度,对判断癫痫患儿药物治疗效果提供一定参考价值。韩倩倩等^[15]研究提出,BDNF 对神经元起营养和支持作用,可促进神经元修复,常被应用于癫痫患者的临床治疗、预后判断中。ZHANG 等^[16]研究报道,NSE 和 S100 β 高表达与脑损伤增加以及治疗无效有关,二者均对癫痫患儿的疗效评价有较高的应用价值,但未进行联合应用。鉴于以上研究结果,本研究尝试将血清 BDNF、NSE 与 S100 β 三者联合应用,在未明显降低特异度的情况下提高了诊断价值,三项联合应用可取长补短,从神经元修复、损伤程度等不同角度进行分析与评估,提高了对癫痫患儿药物治疗疗效的诊断价值。

此外,本研究亦显示病程、发作次数>10 次、IL-6、TNF- α 均为癫痫患儿药物治疗无效的危险因素,SOD 是其保护因素。癫痫每发作一次,脑细胞便受损一次,病程越长、发作次数越多,脑损伤越重,药物治疗无效风险越高。IL-6、TNF- α 均为与机体炎症反应相关的因子,参与中枢神经系统病理过程,其水平升高可加重炎症反应,刺激神经兴奋,从而诱导癫痫的发作,影响药物治疗效果^[17]。SOD 可催化体内氧自由基,在氧化与抗氧化平衡中有着重要作用,改善脑组织因癫痫发作缺氧造成的神经损伤^[18]。

综上所述,血清 BDNF、NSE 与 S100 β 水平均与癫痫患儿药物治疗效果密切相关,均是诊断癫痫患儿药物治疗无效的有效指标,且三者联合诊断的价值更高。另癫痫发作次数>10 次、IL-6、TNF- α 、SOD 水平亦为癫痫患儿药物治疗无效的影响因素。在临床实践中应积极控制上述指标,并采取完善的预防措施,以期提高临床疗效。

参考文献

[1] FALCO-WALTER J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology [J]. *Semin Neurol*, 2020,40(6):617-623.

[2] MOONEY O, MCNICHOLL A, LAMBERT V, et al. Self-management in children and young people with epilepsy:a systematic review and qualitative meta-synthesis [J]. *J Health Psychol*, 2021,26(1):126-139.

[3] LÖSCHER W, POTSCHKA H, SISODIYA S M, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options [J]. *Pharmacol Rev*, 2020,72(3):606-638.

[4] 阮卫云,李卫征,郭燕燕. 脑电图联合血清神经元特异性

烯醇化酶,胶质纤维蛋白和 S-100 β 对癫痫病情评估的意义 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2021,27(2):198-200.

[5] 王芳,侯自立,韩冰,等. 桑椹花青素-3-葡萄糖苷对癫痫模型小鼠的保护作用及海马 BDNF/TrkB 通路的影响 [J]. *中国药房*, 2020,31(3):335-339.

[6] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南:癫痫病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:19-25.

[7] 中华医学会疼痛学分会头痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016,22(10):721-727.

[8] 唐文,杨梅媚,唐亚宁. 拉莫三嗪+丙戊酸钠联合治疗对难治性癫痫患者神经细胞营养状态及凋亡状态、炎症反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018,24(1):141-144.

[9] 章晓富,陈瑛,高慧丽,等. 拉莫三嗪添加-替换治疗丙戊酸治疗无效的癫痫患者的临床疗效观察 [J]. *临床神经病学杂志*, 2014,27(1):50-52.

[10] 赵秋霞,陶永明,李海霞. 左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗癫痫患儿疗效研究 [J]. *中国药物与临床*, 2020,20(19):76-77.

[11] 李金莲,李好梅,高琳琳,等. 老年癫痫患者拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗无效的高危因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2022,42(2):346-348.

[12] EYILETEN C, SHARIF L, WICIK Z, et al. The relation of the brain-derived neurotrophic factor with microRNAs in neurodegenerative diseases and ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2021,58(1):329-347.

[13] HANIN A, DEMERET S, DENIS J A, et al. Serum neuron-specific enolase: a new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(3):883-889.

[14] 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.

[15] 韩倩倩,宋宝山,李小丽. 癫痫患者脑源性神经营养因子及 P-糖蛋白水平变化及临床意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022,19(5):153-155.

[16] ZHANG D L, QIU L, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of sodium valproate plus lamotrigine in children with refractory epilepsy [J]. *Exp Ther Med*, 2020,20(3):2698-2704.

[17] VISHWAKARMA S, SINGH S, SINGH T G. Pharmacological modulation of cytokines correlating neuroinflammatory cascades in epileptogenesis [J]. *Mol Biol Rep*, 2022,49(2):1437-1452.

[18] WANG M, ZHANG X, JIA W, et al. Circulating glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in patients with epilepsy: A meta-analysis [J]. *Seizure*, 2021,91(2):278-286.