

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.007

文章编号: 1005-8982 (2019) 23-0034-04

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

马建宁, 沈延君, 李明, 冶秀兰, 王兆建

(青海大学附属医院 脑电图室, 青海 西宁 810001)

摘要: **目的** 探讨癫痫患者血清 S100 β 、神经元特异烯醇化酶 (NSE)、凋亡因子、炎症因子水平与脑电图特征的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月—2018 年 3 月青海大学附属医院治疗的癫痫患者 99 例, 其中脑电图正常者 17 例 (脑电图正常组), 脑电图界线性者 30 例 (界线性组), 脑电图慢波异常者 32 例 (慢波异常组), 脑电图癫痫样放电者 20 例 (癫痫样放电组), 同时选取健康志愿者 40 例作为对照组。检测各组 S100 β 、NSE、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、Bax、半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。**结果** 癫痫样放电组血清 S100 β 和 NSE 分别为 (6.70 \pm 1.44) 和 (38.89 \pm 1.98) ng/ml, 高于其他组 ($P < 0.05$); 癫痫样放电组血清 Bcl-2 为 (3.01 \pm 0.88) ng/ml, 低于其他组 ($P < 0.05$), 而 Bax 和 Caspase-3 分别为 (3.00 \pm 0.42) 和 (8.10 \pm 1.11) ng/ml, 高于其他组 ($P < 0.05$); 癫痫样放电组血清 Bcl-2、IL-2、IL-6 和 TNF- α 分别为 (8.23 \pm 1.24) ng/L、(11.78 \pm 1.91) ng/L 和 (6.73 \pm 1.21) ng/ml, 高于其他组 ($P < 0.05$)。**结论** 癫痫患者血清 S100 β 、NSE、凋亡因子、炎症因子水平与脑电图异常改变有一定的关系, 值得进一步研究。

关键词: 癫痫; S100 β ; 神经元特异烯醇化酶; 凋亡因子; 炎症因子; 脑电图

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Relationship of serum S100 β , NSE, apoptotic molecules and inflammatory factors with electroencephalogram in epileptic patients

Jian-ning Ma, Yan-jun Shen, Ming Li, Xiu-lan Ye, Zhao-jian Wang

(Department of Electroencephalogram, Affiliated Hospital of Qinghai University,
Qinghai, Xining 810001, China)

Abstract: Objective To explore the relationship of serum S100 β , NSE, apoptotic molecules and inflammatory factors with electroencephalogram in epileptic patients. **Methods** A total of 99 cases of epileptic patients were treated in our hospital from January 2017 to March 2018, of which 17 cases with normal electroencephalogram (electroencephalogram normal group), 30 cases with linear electroencephalogram (linear group), 32 cases with electroencephalogram slow wave abnormality (slow wave abnormal group) and 20 cases with epileptic discharge (epileptic discharge group). 40 healthy volunteers were selected as control group. S100 β , NSE, Bcl-2, Bax, Caspase-3, IL-2, IL-6 and TNF- α in each group were detected. **Results** The serum S100 β and NSE in the epileptic discharge group were (6.70 \pm 1.44) ng/ml and (38.89 \pm 1.98) ng/ml, which were significantly higher than those in the control group, the electroencephalogram normal group, the linear group and the slow wave abnormal group ($P < 0.05$); the serum Bcl-2 of epileptiform discharge group was (3.01 \pm 0.88) ng/ml, which were significantly lower than

收稿日期: 2019-06-07

that of the control group, the electroencephalogram normal group, the linear group and the slow wave abnormal group ($P < 0.05$), while the Bax and Caspase-3 were (3.00 ± 0.42) ng/ml and (8.10 ± 1.11) ng/ml, which were significantly higher than those of the control group, the electroencephalogram normal group, the linear group and the slow wave abnormal group ($P < 0.05$); the serum levels of Bcl-2, IL-2, IL-6 and TNF- α were (8.23 ± 1.24) ng/L, (11.78 ± 1.91) ng/L and (6.73 ± 1.21) ng/ml in epileptic discharge group, which were significantly higher than those of electroencephalogram normal group, linear group and slow wave abnormal group ($P < 0.05$).

【 Conclusion 】 Serum S100 β , NSE, apoptotic and inflammatory factors in epileptic patients are related to abnormal electroencephalogram, which is worth further study.

Keywords: epilepsy; s100 calcium binding protein beta subunit; phosphopyruvate hydratase; apoptosis inducing factor; inflammatory factors; electroencephalography

癫痫是临床多发疾病, 具有反复发作的特点, 主要由脑组织神经元突发性放电或间接性癫痫样放电诱发^[1]。本病的主要特征为大脑神经元间歇性放电, 临床的诊断及病情程度判断主要依靠脑电图的检测, 在脑电图的基础上通过计算机量化分析脑电活动, 进而对大脑皮层的相关功能进行分析^[2]。

研究提示^[3], 炎症反应及免疫功能紊乱可改变神经元兴奋性进而诱发神经元放电异常, 而神经元的持续性放电可造成神经元及胶质细胞功能障碍, 从而使细胞凋亡过度, 但目前相关研究资料较少。本研究探讨癫痫患者血清中枢神经特异性蛋白 β (Central nervous system specific protein β , S100 β)、神经元特异烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、凋亡因子、炎症因子水平与脑电图特征的关系, 旨在为癫痫的机制研究提供数据参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 3 月青海大学附属医院治疗的癫痫患者 99 例。根据脑电图检测结果, 其中脑电图正常患者 17 例 (脑电图正常组), 脑电图界线性患者 30 例 (界线性组), 脑电图慢波异常患者 32 例 (慢波异常组), 脑电图癫痫样放电患者 20 例 (癫痫样放电组)。纳入标准^[4]: ①诊断符合国际抗癫痫联盟及国际癫痫局制定的癫痫发作和癫痫综合征诊断指南中的标准; ②患者及家属知情同意。排除标准: ①中枢神经系统感染、脑出血、脑部占位等引起的继发性癫痫; ②近 1 个月服用过免疫抑制剂、激素药物; ③有酒精成瘾、药物依赖者; ④合并有心、肝、肾等重要脏器疾病以及急慢性感染。同时选取健康志愿者 40 例作为对照组。各组受试者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组受试者一般资料

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)
对照组	40	25/15	53.29 \pm 8.10	-
脑电图正常组	17	10/7	55.03 \pm 9.24	6.92 \pm 1.03
界线性组	30	20/10	54.11 \pm 10.02	7.00 \pm 1.12
慢波异常组	32	19/13	54.15 \pm 9.50	7.03 \pm 1.20
癫痫样放电组	20	12/8	53.89 \pm 9.12	6.90 \pm 1.22
χ^2/F 值		0.480	1.033	0.973
<i>P</i> 值		0.564	0.706	0.243

1.2 血清 S100 β 、NSE、凋亡分子及炎症因子检测

抽取所有患者空腹静脉血, 3 500 r/min 离心 10 min, 分离血清, 置入 -80°C 冰箱保存待检。ELISA 法检测血清 S100 β 、NSE、凋亡分子 (B 淋巴细胞瘤-2 (B lymphocytoma-2, Bcl-2)、Bax、半胱氨酸蛋白酶-3 (cysteine protease-3, Caspase-3) 及炎症因子 [白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)] 水平, 相关 ELISA 试剂盒均购于南京建成生物研究所, 实验操作严格按试剂盒说明书进行^[5]。

1.3 脑电图检测

采用本院脑电图仪 (上海诺诚公司) 进行脑电图检查, 共 2 个参考电极和 19 个记录电极, 振幅 100 $\mu\text{V}/\text{min}$, 透皮电阻 $< 5 \text{ k}\Omega$, 持续 15 h 描记曲线并计算 EEG 放电指数^[6]。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较使用方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资

料比较使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 S100 β 和 NSE 水平比较

各组血清 S100 β 和 NSE 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组血清 S100 β 和 NSE 水平低于其他组 ($P < 0.05$); 癫痫样放电组高于其他组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 各组血清凋亡因子水平比较

各组血清 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组血清 Bcl-2 高于其他组 ($P < 0.05$), 而 Bax 和 Caspase-3 水平低于其他组 ($P < 0.05$); 癫痫样放电组血清 Bcl-2 低于其他组 ($P < 0.05$), 而 Bax 和 Caspase-3 高于其他组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组血清 S100 β 和 NSE 水平比较
(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	S100 β	NSE
对照组	40	1.89 \pm 0.30	13.60 \pm 1.82
脑电图正常组	17	3.11 \pm 0.89 ^①	20.01 \pm 1.94 ^①
界线性组	30	3.15 \pm 0.93 ^①	21.10 \pm 2.00 ^①
慢波异常组	32	5.11 \pm 1.37 ^{①②③}	30.30 \pm 2.18 ^{①②③}
癫痫样放电组	20	6.70 \pm 1.44 ^{①②③④}	38.89 \pm 1.98 ^{①②③④}
F 值		13.201	35.493
P 值		0.024	0.011

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与脑电图正常组比较, $P < 0.05$; ③与界线性组比较, $P < 0.05$; ④与慢波异常组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 各组血清凋亡因子水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	Bcl-2	Bax	Caspase-3
对照组	40	7.80 \pm 1.01	1.12 \pm 0.13	3.00 \pm 0.60
脑电图正常组	17	7.04 \pm 0.92 ^①	1.70 \pm 0.15 ^①	3.91 \pm 0.72 ^①
界线性组	30	6.22 \pm 0.89 ^{①②}	2.00 \pm 0.20 ^{①②}	4.43 \pm 0.97 ^{①②}
慢波异常组	32	5.10 \pm 0.91 ^{①②③}	2.51 \pm 0.35 ^{①②③}	6.02 \pm 1.02 ^{①②③}
癫痫样放电组	20	3.01 \pm 0.88 ^{①②③④}	3.00 \pm 0.42 ^{①②③④}	8.10 \pm 1.11 ^{①②③④}
F 值		15.022	17.289	20.011
P 值		0.012	0.009	0.008

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与脑电图正常组比较, $P < 0.05$; ③与界线性组比较, $P < 0.05$; ④与慢波异常组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 各组血清炎症因子水平比较

各组血清 IL-2、IL-6 和 TNF- α 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组血清 IL-2、IL-6 和 TNF- α 低于其他组 ($P < 0.05$); 癫痫样放电组血清 Bcl-2、IL-2、IL-6 和 TNF- α 高于其他组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 各组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-2/ (ng/L)	IL-6/ (ng/L)	TNF- α / (ng/ml)
对照组	40	2.01 \pm 0.55	5.02 \pm 1.02	1.29 \pm 0.41
脑电图正常组	17	4.10 \pm 0.81 ^①	8.19 \pm 1.14 ^①	2.98 \pm 0.35 ^①
界线性组	30	4.16 \pm 0.90 ^①	8.29 \pm 1.20 ^①	3.00 \pm 0.42 ^①
慢波异常组	32	7.01 \pm 1.10 ^{①②③}	10.30 \pm 1.82 ^{①②③}	5.10 \pm 1.01 ^{①②③}
癫痫样放电组	20	8.23 \pm 1.24 ^{①②③④}	11.78 \pm 1.91 ^{①②③④}	6.73 \pm 1.21 ^{①②③④}
F 值		15.342	22.342	17.035
P 值		0.012	0.007	0.009

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与脑电图正常组比较, $P < 0.05$; ③与界线性组比较, $P < 0.05$; ④与慢波异常组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

癫痫属于中枢神经系统疾病, 近年来我国癫痫的发病率逐渐升高并呈年轻化趋势。本病的主要病理特征是神经元重复过度异常放电, 具体发病机制至今尚不明晰。先前的研究^[7]提示癫痫患者常伴有显著的免疫功能紊乱情况, 白细胞介素及肿瘤坏死因子等均能影响脑组织神经元功能, 进而诱发癫痫病的发生。

癫痫在发病过程中常由于自身神经元的异常放电诱发神经元损伤, 进而破坏血脑屏障及周围神经胶质细胞^[8]。S100 β 具有神经营养效应并参与细胞内钙离子稳态的调控过程, 由于其广泛表达于胶质细胞, 因此胶质细胞损伤后会将 S100 β 释放入细胞外; 糖酵解途径需要多种酶的调节, 其中烯醇化酶是该过程重要的酶之一, 而 NSE 属于神经元及神经内分泌细胞特异性烯醇化酶, 对糖酵解具有调节作用, 一旦神经元出现损伤, NSE 可快速释放并进入细胞外^[9-11]。由于癫痫患者有脑电图异常的表现, 故本研究根据脑电图指标, 依癫痫疾病的严重程度进一步细分为界线性组、慢波异常组、癫痫样放电组。本研究结果显示癫痫样放电组血清 S100 β 和 NSE 均高于其他组, 提示癫痫患者存在神经元及胶质细胞的损伤。

细胞凋亡是神经系统氧化应激、缺血缺氧及异常放电造成神经损伤的主要途径之一, 而线粒体的凋亡是诱发细胞凋亡的主要机制^[12]。Bcl-2 及 Bax 均为重要的细胞色素 C 调节分子, 分别具有促凋亡和抗凋亡的作用; 而线粒体侵入胞浆后可通过级联放大反应激活 Caspase-3 进而诱发细胞凋亡^[13]。本研究结果显示, 对照组血清 Bcl-2 高于其他组, 而 Bax 和 Caspase-3 水平低于其他组; 癫痫样放电组血清 Bcl-2 低于其他组, 而 Bax 和 Caspase-3 高于其他组。表明促凋亡分子表达增多、抗凋亡分子大量减少而诱发线粒体途径细胞凋亡与癫痫的发生有密切关系, 提示癫痫患者体内神经元异常放电及兴奋性快速升高可造成线粒体相关的异常凋亡, 进而损伤神经元及神经胶质细胞。

IL-2、IL-6 和 TNF- α 均与机体炎症反应关系密切。IL-2 是活化 T 细胞分泌的生物学活性的细胞因子, 可调节免疫应答反应和神经元细胞内游离钙离子浓度, 参与中枢神经系统生理和病理过程, 进而发挥兴奋性介质的作用; IL-6 在巨噬细胞刺激后很快进入血液, 参与机体的免疫应答调节反应, 癫痫发作后该因子经脑血管释放入血, 其水平升高可诱发全身反复强直阵挛, 引起神经细胞减少神经胶质增多症并造成神经组织的结构改变^[14]。TNF- α 主要由淋巴细胞和单核巨噬细胞分泌, 具有调节多重生物学效应的作用, 通过花生四烯酸诱导产生自由基而改变神经元突触和神经元膜的功能, 使钙离子侵入细胞而出现进行性去极化与兴奋性升高, 进而降低抑制性突触后电位活动, 诱发癫痫样放电^[15]。本研究结果显示, 对照组血清 IL-2、IL-6 和 TNF- α 低于其他组; 癫痫样放电组血清 IL-2、IL-6 和 TNF- α 高于其他组。提示免疫应答反应和炎症反应紊乱与癫痫的发生、发展具有密切关系, 免疫细胞和炎症因子的异常分泌可促进神经元异常放电, 增加神经元兴奋性进而诱发癫痫。

综上所述, 癫痫患者血清 S100 β 、NSE、凋亡因子、炎症因子水平与脑电图异常改变有一定的关系, 值得进一步研究。

参 考 文 献:

[1] 高利, 马健, 拓润芳, 等. 癫痫患者脑电图特征与血清细胞因子、神经分子、凋亡分子的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2017,

- 18(21): 3010-3012.
- [2] 王琴, 曾其昌, 卢军, 等. 以癫痫发作为主要症状的病毒性脑炎患者临床及脑电图分析 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2016, 19(6): 336-339.
- [3] 韩洁, 平莉莉, 胡丽敏, 等. 原发性癫痫患儿脑电图与血清炎症因子水平的相关性分析 [J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(1): 51-55.
- [4] 郭俐, 李雪梅, 张蓉, 等. 血清炎症因子与老年癫痫患者脑电图检查的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(13): 1380-1382.
- [5] 汪芳, 邵良, 黄怀宇, 等. 表现为非惊厥性癫痫持续状态的边缘叶脑炎的临床和脑电图特征 [J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(4): 259-262.
- [6] MALTER M P, BAHRENBERG C, NIEHUSMANN P, et al. Features of scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis: Determining factors and predictive value for epilepsy surgery [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(2): 1081-1087.
- [7] 侯蕴祈, 麦慧玲, 石海琴, 等. 左乙拉西坦治疗部分性癫痫发作 121 例的临床疗效及对脑电图的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(3): 177-181.
- [8] BATTAGLIA A, BERNARDINI L, TORRENTE I, et al. Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in idiopathic (15) syndrome [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2016, 170(10): 2531-2539.
- [9] 王新华, 沈金梅, 姚佩丽, 等. 振幅整合脑电图在儿童重症监护室癫痫发作中的诊断价值 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(18): 1405-1408.
- [10] XIAO F, AN D, LEI D, et al. Real-time effects of centrotemporal spikes on cognition in rolandic epilepsy: an EEG-fMRI study [J]. *Neurology*, 2016, 86(6): 544.
- [11] 田沁涛, 黑悦, 伊西才, 等. 调控 RET 依赖性 GDNF 信号通路对大鼠癫痫模型的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(19): 3628-3631.
- [12] SPATOLA M, DALMAU J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2017, 30(3): 1.
- [13] 王丽敏, 韩小唯, 王超, 等. 钙敏感受体表达和 Pi3k/Akt 通路调控癫痫大鼠心肌细胞凋亡的研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(5): 479-482.
- [14] 王逸鹤, 赵国光, 单永治, 等. 皮层脑电图监测在伴有癫痫的颞叶海绵状血管瘤手术中的作用 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, 11(8): 463-465.
- [15] 杨玉芳, 朱玉珍. 动态脑电图对典型与非典型伴有中央-颞区棘波的儿童良性癫痫的诊断 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 10(2): 101-105.

(王荣兵 编辑)