

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.12.010
文章编号: 1005-8982 (2024) 12-0057-05

临床研究·论著

难治性癫痫患儿血清高迁移率族蛋白1与神经递质含量、认知功能的相关性研究*

徐华, 赵金玲, 朱炜杰

(江南大学附属医院 儿科, 江苏 无锡 214122)

摘要: **目的** 探讨难治性癫痫(IEP)患儿血清高迁移率族蛋白1(HMGB-1)与神经递质含量、认知功能的相关性。**方法** 选取2018年12月—2022年12月江南大学附属医院就诊的82例IEP患儿及抗癫痫药物控制良好的患儿77例, 分别作为IEP组、良好组。检测两组血清HMGB-1、5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(γ -GABA)、去甲肾上腺素(NE)水平;采用中国-韦氏儿童智力量表修订本(C-WISC)评估患儿认知功能。采用Pearson法分析IEP患儿血清HMGB-1与5-HT、 γ -GABA、NE含量及C-WISC评分的相关性。采用多因素逐步Logistic回归模型分析导致IEP患儿认知障碍的危险因素。**结果** IEP组血清HMGB-1水平较良好组升高($P < 0.05$), 5-HT、 γ -GABA、NE水平及C-WISC评分较良好组降低($P < 0.05$)。Pearson相关性分析显示, IEP组HMGB-1与5-HT、 γ -GABA、NE及C-WISC评分均呈负相关($r = -0.683, -0.648, -0.593$ 和 -0.608 , 均 $P < 0.05$)。多因素逐步Logistic回归分析结果显示:年龄[$\hat{OR} = 3.080$ (95% CI: 2.014, 4.146)]、病程[$\hat{OR} = 5.658$ (95% CI: 1.968, 3.076)]、海马硬化[$\hat{OR} = 2.522$ (95% CI: 1.968, 3.076)]、合并情感障碍[$\hat{OR} = 1.883$ (95% CI: 1.258, 2.509)]和HMGB-1[$\hat{OR} = 3.815$ (95% CI: 1.587, 6.043)]是导致IEP患儿认知障碍的危险因素($P < 0.05$)。**结论** IEP患儿血清HMGB-1含量较高, 与神经递质含量、认知功能密切相关, 其高表达是IEP患儿认知功能障碍的危险因素。

关键词: 难治性癫痫; 高迁移率族蛋白-1; 神经递质; 认知功能

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Correlations of high mobility group box-1 with neurotransmitter content and cognitive function in children with intractable epilepsy*

Xu Hua, Zhao Jin-ling, Zhu Wei-jie

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214122, China)

Abstract: Objective To investigate the correlations of blood high mobility group box-1 (HMGB-1) with the neurotransmitter content and cognitive function in children with intractable epilepsy (IEP). **Methods** From December 2018 to December 2022, eighty-two children with IEP and 77 children with well-controlled epilepsy on antiepileptic drugs were selected as the IEP group and the good group, respectively. Serum levels of HMGB-1, 5-hydroxytryptamine (5-HT), γ -aminobutyric acid (γ -GABA) and norepinephrine (NE) in the two groups were detected. The cognitive function was assessed using the revised Chinese-Wechsler Intelligence Scale for Children (C-WISC). Pearson correlation analysis was performed to determine the correlations of serum HMGB-1 with the contents of 5-HT, γ -GABA, and NE and C-WISC scores in children with IEP. Multivariable stepwise Logistic regression model was used to analyze the risk factors for cognitive function in children with IEP. **Results** Compared

收稿日期: 2023-02-20

* 基金项目: 江苏省社会发展面上项目(No: BE2020634)

with the good group, the serum level of HMGB-1 was higher ($P < 0.05$), and the contents of 5-HT, γ -GABA, and NE and C-WISC scores were lower in the IEP group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the level of HMGB-1 was negatively correlated with the contents of 5-HT, γ -GABA, and NE and C-WISC scores in the IEP group ($r = -0.683, -0.648, -0.593, \text{ and } -0.608, \text{ all } P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis demonstrated that advanced age [$\hat{OR} = 3.080, (95\% \text{ CI: } 2.014, 4.146)$], longer disease course [$\hat{OR} = 5.658, (95\% \text{ CI: } 1.968, 3.076)$], hippocampal sclerosis [$\hat{OR} = 2.522, (95\% \text{ CI: } 1.968, 3.076)$], complicating affective disorder [$\hat{OR} = 1.883, (95\% \text{ CI: } 1.258, 2.509)$] and high levels of HMGB-1 [$\hat{OR} = 3.815, (95\% \text{ CI: } 1.587, 6.043)$] were all risk factors for cognitive impairment in children with IEP ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of HMGB-1 is high in children with IEP, and is closely related to the contents of neurotransmitters and cognitive function. The high expression of HMGB-1 is a risk factor for cognitive dysfunction in children with IEP.

Keywords: intractable epilepsy; high mobility group protein-1; neurotransmitter; cognitive function

癫痫是小儿神经系统高发慢性疾病,是神经元异常放电导致的暂时性且反复发作的脑功能失常,且部分存在认知功能障碍^[1]。研究显示,大部分癫痫患儿经抗癫痫药物干预后病情可有效改善,但仍约20%~30%患儿因效果不佳而发展为难治性癫痫(intractable epilepsy, IEP)^[2-3]。高迁移率族蛋白1(high mobility group box-1, HMGB-1)是表达于真核生物细胞中的一种DNA结合蛋白,通过结合DNA调节基因转录,刺激炎症反应、调节免疫应答,参与脑出血、颅外伤及脓毒症休克等病理、生理过程^[4-6]。动物研究发现,IEP大鼠模型海马组织炎症通路HMGB-1/Toll样受体4/核转录因子 κ B蛋白表达升高,说明HMGB-1与IEP也具有密切关联^[7]。此外有学者认为,IEP发病及认知功能障碍涉及神经递质信号控制、炎症基因(如HMGB-1)表达改变^[8]。为进一步探究HMGB-1在IEP发病中的作用,本研究分析IEP患儿HMGB-1与神经递质水平、认知功能的相关性,旨在明确IEP及其认知障碍可能发病机制,为该病治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年12月—2022年12月江南大学附属医院就诊的IEP患儿82例及抗癫痫药物控制良好的患儿77例,分别作为IEP组、良好组。IEP组男性46例,女性36例;年龄6~12岁,平均(8.12±0.96)岁;良好组男性42例,女性35例;年龄6~12岁,平均(8.15±1.02)岁。纳入标准:①符合《实用小儿癫痫病学》^[9]中癫痫诊断标准,经脑电图检查、神经影像学检查证实;②年龄6~12岁;③可配合指令性动作。排除标准:①合并多动症、孤独症

及先天性智力发育障碍;②颅脑损伤、脑卒中、中枢神经系统感染及脑部占位性疾病等导致的继发性癫痫;③合并其他神经系统疾病;④合并活动性感染疾病;⑤近3个月使用过免疫抑制剂、激素;⑥有重要器官功能障碍;⑦有癫痫家族史。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准通过,家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清HMGB-1与神经递质水平检测 采集患儿空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min低温离心12 min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自北京浩轩凯文生物科技有限公司)检测血清HMGB-1、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平,采用高效液相色谱法(试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司)检测 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, γ -GABA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平,均严格遵照试剂盒说明书检测。

1.2.2 认知功能评估 采用中国-韦氏儿童智力量表修订本(Chinese-Wechsler intelligence scale for children, C-WISC)评估受试者认知功能^[10],包括言语分量表(知识、分类、算术、词汇、领悟、背数),操作分量表(填图、图片排列、积木、拼图、译码、迷津)两部分,总分0~100分,分数越高表示认知功能越好。 ≤ 70 分为认知功能障碍, $> 70 \sim < 80$ 分为轻微认知功能障碍, $80 \sim < 90$ 分为基本正常, ≥ 90 分为正常。将 < 80 分的IEP患儿纳入认知障碍组, ≥ 80 分的IEP患儿纳入认知正常组,分别有49、33例。

1.2.3 收集IEP组临床资料 经医院病案系统收集患儿一般资料,包括发病年龄、性别、病因、病程、发病部位、发作频率、发作类型、发作持续时间、用药

种数、用药种类、海马硬化、合并情感障碍、合并脑部继发性疾病等。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 相关性分析用 Pearson 法; 影响因素的分析采用多因素逐步 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 良好组与 IEP 组血清 HMGB-1、5-HT、 γ -GABA、NE 水平及 C-WISC 评分比较

良好组与 IEP 组血清 HMGB-1、5-HT、 γ -GABA、NE 水平及 C-WISC 评分比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), IEP 组血清 HMGB-1 水平较良好组升高, 5-HT、 γ -GABA、NE 水平及 C-WISC 评分均较良好组降低。见表 1。

表 1 良好组与 IEP 组血清 HMGB-1、5-HT、 γ -GABA、NE 水平及 C-WISC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HMGB-1/(ng/mL)	5-HT/(nmol/L)	γ -GABA/(ng/mL)	NE/(nmol/L)	C-WISC 评分
良好组	77	6.55 \pm 1.17	9.81 \pm 1.58	2.34 \pm 0.57	11.02 \pm 3.65	85.11 \pm 8.33
IEP 组	82	8.49 \pm 1.32	6.30 \pm 0.74	1.82 \pm 0.41	6.08 \pm 1.91	78.65 \pm 9.13
<i>t</i> 值		9.783	18.115	6.634	10.785	4.651
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 HMGB-1 与 5-HT、 γ -GABA、NE 水平及 C-WISC 评分的相关性分析

Pearson 相关性分析显示, IEP 组 HMGB-1 与 5-HT、 γ -GABA、NE 及 C-WISC 评分均呈负相关 ($r =$

-0.683 , $P = 0.000$, 95% CI: -0.784 , -0.548 ; $r = -0.648$, $P = 0.000$, 95% CI: -0.758 , -0.502 ; $r = -0.593$, $P = 0.000$, 95% CI: -0.718 , -0.431 ; $r = -0.608$, $P = 0.000$, 95% CI: -0.729 , -0.450)。见图 1 ~ 4。

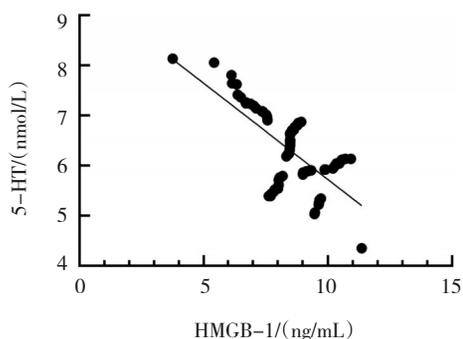


图 1 HMGB-1 与 5-HT 水平的相关性

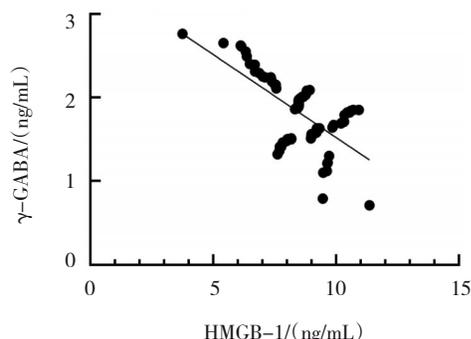


图 2 HMGB-1 与 γ -GABA 水平的相关性

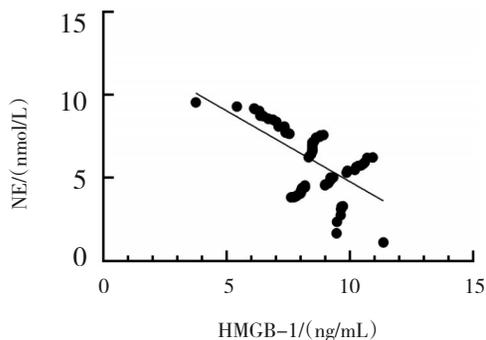


图 3 HMGB-1 与 NE 水平的相关性

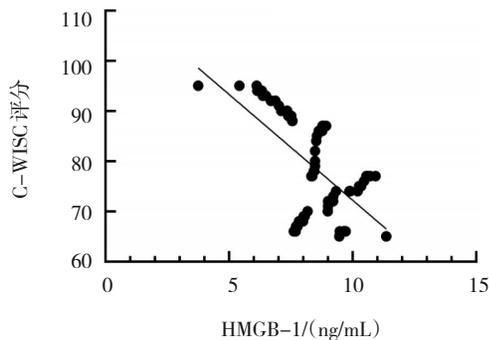


图 4 HMGB-1 与 C-WISC 评分的相关性

2.3 HMGB-1 与认知功能的相关性

以是否存在认知障碍为因变量 (否 = 0, 是 = 1),

以年龄 (实际值)、病程 (实际值)、海马硬化 (否 = 0, 是 = 1)、合并情感障碍 (否 = 0, 是 = 1)、HMGB-1 (实

际值)为自变量,进行多因素逐步 Logistic 回归分析($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$),结果显示:年龄[OR=3.080 (95% CI: 2.014, 4.146)]、病程[OR=5.658 (95% CI: 2.965, 8.350)]、海马硬化[OR=2.522 (95% CI: 1.968,

3.076)]、合并情感障碍[OR=1.883 (95% CI: 1.258, 2.509)]和 HMGB-1 [OR=3.815 (95% CI: 1.587, 6.043)]是导致 IEP 患儿认知障碍的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 导致 IEP 患儿认知障碍的多因素逐步 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR	95% CI	
						上限	下限
年龄	1.125	0.369	9.295	0.001	3.080	2.014	4.146
病程	1.733	0.411	17.779	0.000	5.658	2.965	8.350
海马硬化	0.925	0.233	15.761	0.000	2.522	1.968	3.076
合并情感障碍	0.633	0.210	9.086	0.002	1.883	1.258	2.509
HMGB-1	1.339	0.463	8.364	0.005	3.815	1.587	6.043
常数项	-8.733	0.209	8.754	0.001	0.000	-	-

3 讨论

流行病学资料显示,我国癫痫发病率约 7%,多数发生于儿童时期^[11]。IEP 患儿可能会受到社会、机构及自身对癫痫发作的羞耻感的污名化,不仅心理社会功能障碍及生活质量降低的风险增加,而且寿命显著缩短,因此临床迫切需要开发更为有效的治疗方式以改善预后^[12]。在不断改进 IEP 治疗策略的研究过程中,国内学者对靶向调节神经炎症越来越感兴趣^[13]。神经炎症是大脑及脊髓先天免疫系统的非特异性生物反应,其与 IEP 发作呈双向关系。IEP 发作原因可能是神经元及神经胶质损伤引发的炎症反应,而血液中的炎性介质可为该病提供诊断、预后的生物标志物。

本研究结果显示,IEP 组血清 HMGB-1 水平较良好组升高,5-HT、 γ -GABA、NE 水平及 C-WISC 评分较良好组降低。HMGB-1 是一种中枢晚期促炎细胞因子,在 DNA 修复、转录及复制中起到重要作用,可以主动或被动的方式从神经元和神经胶质细胞释放到细胞外空间,触发炎症反应。在 IEP 致病灶组织中,星形胶质细胞、小胶质细胞及神经元损伤、变性后分泌大量 HMGB-1,与临近细胞膜上的受体互相作用,激活细胞中环氧化酶-2、核因子 κ B,介导炎症反应,经酪氨酸激酶的磷酸化作用导致钙离子大量释放,神经元外钙离子增加引发内外离子失衡,导致异常放电,至一定阈值时发生癫痫。KAMAŞAK 等^[14]在关于癫痫标志物的研究中表明,在自发性癫痫发作之前及疾病发

展期间,乙酰化二硫化亚型、HMGB-1 的二硫化亚型逐渐增加,占血液中总 HMGB-1 的大部分。HMGB-1 作为神经炎症因子可影响神经元和神经胶质细胞的电活动,除引起局部炎症反应外,癫痫发作时还会引起神经炎症反应,进一步加重神经细胞损伤,从而形成涉及免疫炎症、癫痫发作和脑损伤的恶性循环,导致认知功能障碍。认知功能障碍是 IEP 高发并发症之一,目前推测其发病机制与炎症因子、神经生长因子及神经递质表达异常、神经元异常凋亡改变神经结构及功能等有关。神经递质水平变化在 IEP 发病中同样起到重要作用,兴奋性、抑制性神经递质水平失衡将导致后通路痫性发作。5-HT、 γ -GABA、NE 是 IEP 研究中常见的神经递质,分泌、灭活其受体异常均可导致神经元过度同步性放电,引发癫痫症状。有研究认为,5-HT 缺乏是癫痫发作的主要原因,某些抗癫痫药物通过增加细胞外 5-HT 受体的水平来产生抗癫痫作用,缺乏 5-HT 受体将显著增加癫痫发作的风险,该受体可通过与单胺神经递质 γ -GABA、谷氨酸相互作用直接或间接控制多个网络结构中的神经元兴奋性^[15]。此外,CHENG 等^[16]指出,在癫痫急性发作过程中 5-HT 水平显著升高,从而保护脑组织并最终终止癫痫发作。目前关于 IEP 患儿血 HMGB-1 与神经递质水平、认知功能的相关性研究较少,本研究通过 Pearson 相关性分析发现,且 HMGB-1 与 5-HT、 γ -GABA、NE 水平及 C-WISC 评分均呈负相关,提示 HMGB-1 水平

越高,神经递质水平越低,IEP 患儿认知功能障碍越严重,分析原因与 HMGB-1 启动和维持神经炎症瀑式反应导致中枢神经系统损伤有关。马琳等^[17]进行的一项多因素 Logistic 回归分析研究表明, HMGB-1 与脑小血管病患者发生认知障碍有关,且可作为其独立危险因素。陶红莉等^[18]研究中同样证实,血清 HMGB-1 水平对判断急性脑损伤后认知功能障碍风险具有较高准确性,均为血清 HMGB-1 水平对 IEP 患儿认知功能的影响提供了佐证。

为进一步研究 HMGB-1 与认知功能的相关性,本研究将 HMGB-1 与其他相关因素纳入多因素逐步 Logistic 回归分析模型,结果显示 HMGB-1 是 IEP 患儿认知功能障碍的危险因素,与 HUANG 等^[19]研究结论一致。GHOSH 等^[20]进行的动物研究中,阻断 HMGB-1 可减轻或消除脂多糖诱导的认知功能障碍及疾病样行为,为神经行为功能障碍的改善提供了新途径。HMGB-1 可能参与 IEP 的发生、发展,且对 IEP 认知功能的诊断和治疗具有重要意义,早期检测其水平并及时采用对应的脑保护剂,可能是预防 IEP 认知功能障碍的有效方式。

综上所述,IEP 患儿血清 HMGB-1 水平较高,与神经递质水平、认知功能密切相关,其高表达是 IEP 患儿认知功能障碍的危险因素。

参 考 文 献 :

- [1] FALCO-WALTER J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.
- [2] JANSON M T, BAINBRIDGE J L. Continuing burden of refractory epilepsy[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(3): 406-408.
- [3] 叶小燕,李丰,黄哲和,等. 癫痫患儿发病临床特点及难治性癫痫的危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(12): 2244-2246.
- [4] 黄景贺,贾贺,李富慧,等. 七叶皂苷钠治疗高血压脑出血的疗效及对血清 GM-CSF、HMGB-1 的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(16): 3035-3038.
- [5] 庞文勇,戴柯,韩全胜,等. 脑外伤继发颅内感染患者血浆细胞因子及高迁移率族蛋白-1 表达与病情相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(5): 713-716.
- [6] 苏晓蕾,韩世权,王小婕. 外周血高迁移率族蛋白 B1、血小板活化因子水平预测脓毒症休克患者近期预后的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(20): 20-25.
- [7] 刘运权,李若照,郭磊磊,等. 平肝止痛复方联合卡马西平通过 HMGB/TLR4/NF- κ B 通路对难治性癫痫大鼠神经元损伤的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(19): 2345-2350.

- [8] 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.
- [9] 林庆. 实用小儿癫痫病学[M]. 北京:北京科学技术出版社,2004: 14-15.
- [10] 张慧敏,温晓红,黄金华,等. 韦氏儿童智力量表第四版在癫痫儿童认知评估中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(10): 1120-1123.
- [11] 姚晓莹,刘志科,李宁,等. 2015—2019年宁波市 0~36 月龄婴幼儿癫痫发病的流行病学研究[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(3): 485-490.
- [12] SCHREIBER J M, FRANK L H, KRONER B L, et al. Children with refractory epilepsy demonstrate alterations in myocardial strain[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2234-2243.
- [13] GUO A N, ZHANG H Q, LI H H, et al. Inhibition of connexin hemichannels alleviates neuroinflammation and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(45): e2213162119.
- [14] KAMAŞAK T, DILBER B, YAMAN S Ö, et al. HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF- α , and IL-1 β : novel epilepsy markers?[J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22(2): 183-193.
- [15] SAYAHI Z, KOMAKI A, SAIDI JAM M, et al. Effect of ramosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist on the severity of seizures and memory impairment in electrical amygdala kindled rats[J]. *J Physiol Sci*, 2022, 72(1): 1.
- [16] CHENG H M, GAO C S, LOU Q W, et al. The diverse role of the raphe 5-HTergic systems in epilepsy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(11): 2777-2788.
- [17] 马琳,赵世刚,张哲林,等. 脑小血管病所致认知障碍与患者血清高迁移率族蛋白 B1 水平的相关性研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022, 30(2): 92-96.
- [18] 陶红莉,鲁晓波,吴怡,等. 急性脑损伤患者血清 Tau, HMGB1 水平检测在判断并发认知功能障碍风险的应用价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 159-163.
- [19] HUANG Q J, LIU J G, SHI Z X, et al. Correlation of MMP-9 and HMGB1 expression with the cognitive function in patients with epilepsy and factors affecting the prognosis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2020, 66(3): 39-47.
- [20] GHOSH D, SINGH A, KUMAR A, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction and sickness-like behavior in mice[J]. *Immunol Res*, 2022, 70(5): 633-643.

(李科 编辑)

本文引用格式: 徐华,赵金玲,朱炜杰. 难治性癫痫患儿血清高迁移率族蛋白 1 与神经递质含量、认知功能的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(12): 57-61.

Cite this article as: XU H, ZHAO J L, ZHU W J. Correlations of high mobility group box-1 with neurotransmitter content and cognitive function in children with intractable epilepsy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(12): 57-61.