

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.009

论著 · 临床

血清生长相关蛋白-43、 α -突触核蛋白对小儿癫痫诊断价值研究

贾小慧, 秦雪莲, 刘青, 刘亚楠, 廉喆



基金项目: 山西省卫生健康科研课题(2019106)

作者单位: 041000 山西省临汾市人民医院儿科

通信作者: 贾小慧, E-mail: jxh15803577177@163.com

【摘要】目的 探讨癫痫患儿血清生长相关蛋白-43(GAP-43)、 α -突触核蛋白(α -Syn)水平,分析两者对小儿癫痫的诊断价值。**方法** 纳入2019年4月—2022年4月临汾市人民医院儿科诊治小儿癫痫患者80例为癫痫组,晕厥患儿50例为晕厥组,腹股沟斜疝患儿50例为对照组。利用酶联免疫吸附试验检测血清GAP-43、 α -Syn水平;比较3组患儿间及不同临床特征癫痫患儿血清GAP-43、 α -Syn水平差异;Pearson相关分析血清GAP-43、 α -Syn与癫痫发作严重程度量表评分(NHS3)的相关性;受试者工作特征曲线分析血清GAP-43、 α -Syn对小儿癫痫的诊断价值。**结果** 血清GAP-43水平比较,癫痫组<晕厥组<对照组($F/P=821.793/<0.001$),血清 α -Syn水平比较,癫痫组>晕厥组>对照组($F/P=419.176/<0.001$);癫痫患儿血清GAP-43在癫痫局灶性发作、无认知功能损害者中升高($t/P=8.745/<0.001$, $10.070/<0.001$), α -Syn水平在癫痫局灶性发作、无认知功能损害者中降低($t/P=4.236/<0.001$, $14.881/<0.001$),二者在患儿性别、年龄、脑电图异常、头颅MR异常者中比较,差异无统计学意义(P 均>0.05);血清GAP-43水平与NHS3评分呈显著负相关($r/P=-0.645/<0.001$),血清 α -Syn水平与NHS3评分呈显著正相关($r/P=0.702/<0.001$);血清GAP-43、 α -Syn及两项联合预测小儿癫痫的AUC分别为0.740、0.738、0.835,二项联合的AUC高于单项预测($Z=4.482$, 4.391 , P 均<0.001)。**结论** 癫痫患儿血清GAP-43降低, α -Syn水平升高,两者与癫痫类型、认知功能损害有关,两项联合对小儿癫痫具有较高的诊断价值。

【关键词】 小儿癫痫;生长相关蛋白-43; α -突触核蛋白;诊断**【中图分类号】** R742.1;R748**【文献标识码】** A

Study on the diagnostic value of serum growth related protein-43, α -synaptic nucleoprotein in pediatric epilepsy Jia Xiaohui, Qin Xuelian, Liu Qing, Liu Yanan, Lian Zhe. Department of pediatrics, Linfen People's Hospital, Shanxi Province, Linfen 041000, China

Corresponding author: Jia Xiaohui, E-mail: jxh15803577177@163.com

Funding program: Shanxi Provincial Health Research Project (2019106)

【Abstract】 Objective To investigate the Serum Growth Associated Protein-43 (GAP-43) in Children with Epilepsy α -Synaptic nuclear protein (α -Syn) level, analyze the diagnostic value of both for pediatric epilepsy. **Methods** Eighty pediatric epilepsy patients diagnosed and treated in the Pediatric Department of Linfen People's Hospital from April 2019 to April 2022 were included as the epilepsy group, 50 children with syncope were included as the syncope group, and 50 children with inguinal hernia were included as the control group. Detection of serum GAP-43 using enzyme-linked immunosorbent assay α -Syn level. Compare the differences in serum GAP-43 levels among three groups of children with epilepsy and different clinical features α -Differences in Syn levels. Pearson correlation analysis of serum GAP-43 α -The correlation between Syn and seizure severity scale score (NHS3). The diagnostic value of serum GAP-43, α -Syn and combination in pediatric epilepsy were analyzed by the receiver operating characteristic curve. **Results** Serum GAP-43 levels in epilepsy group<syncope group<control group, serum α -Syn level epilepsy group>syncope group>control group ($F/P=821.793/<0.001$, $419.176/<0.001$); The serum GAP-43 levels in children with epilepsy were elevated in patients with focal seizures and no cognitive impairment ($t/P=8.745/<0.001$, $10.070/<0.001$), α -Syn levels decreased in patients with focal seizures and no cognitive impairment ($t/P=4.236/<0.001$, $14.881/<0.001$), and there was no statistically significant difference between the two in terms of gender, age, abnormal electroencephalogram, and abnormal head MR ($P>0.05$); The serum GAP-43 level is significantly negatively correlated with

NHS3 score ($r/P=-0.645/<0.001$), and the serum α -The level of Syn is significantly positively correlated with NHS3 score ($r/P=0.702/<0.001$); Serum GAP-43 α -The AUC of Syn and two combined predictions for pediatric epilepsy were 0.740, 0.738, and 0.835, respectively. The AUC of the two combined predictions was higher than that of the single prediction ($Z=4.482$ and 4.391, $P<0.001$). **Conclusion** The serum GAP-43 in children with epilepsy decreases, α -The elevated level of Syn is related to the type of epilepsy and cognitive impairment, and the combination of the two has high diagnostic value for pediatric epilepsy.

【Key words】 Pediatric epilepsy; Growth related protein 43; α -Synaptic Nucleoprotein; Diagnosis

癫痫是儿童期最常见的慢性神经系统疾病,约占总人口发病率的 50/10 万^[1]。癫痫发作及合并症如注意缺陷、焦虑及抑郁等可导致患儿严重生活障碍^[2]。生长相关蛋白-43 (growth associated protein 43, GAP-43) 是一种突触前神经末梢富集的胞膜磷蛋白,在神经纤维发育、轴突再生及突触功能维持等方面发挥重要的作用^[3]。研究发现, GAP-43 的降低能够促进颞叶神经细胞损失,促进癫痫持续状态的形成^[4]。 α -突触核蛋白 (α -Synuclein, α -Syn) 是脑神经元含量最丰富的蛋白质之一,参与调节神经递质释放、突触传递及神经元凋亡等过程,与阿尔茨海默病、多发性硬化等神经系统退行性疾病关系密切^[5]。有学者在内侧颞叶癫痫患者中发现海马神经元中 α -Syn 沉积,其促进神经系统慢性炎症反应及癫痫发作的发生^[6-7]。目前癫痫患儿血清 GAP-43、 α -Syn 表达及临床意义尚不清楚。本研究检测癫痫患儿血清 GAP-43、 α -Syn 水平,探讨两者对癫痫的诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 4 月—2022 年 4 月临汾市人民医院儿科诊治小儿癫痫患者 80 例为癫痫组;男 46 例,女 34 例,年龄 3~14 (6.21 \pm 0.76) 岁;病程 2~37 (7.34 \pm 2.15) 个月;均无明显诱因及癫痫家族史;癫痫类型:全身强直阵挛发作 45 例,局灶性发作 35 例;根据第 4 版韦氏儿童智力量表评分^[8]分为认知功能障碍 27 例(评分 \leq 69 分),无认知功能障碍 53 例(评分 $>$ 69 分)。选取同期医院神经内科诊治的晕厥患儿 50 例为晕厥组;既往均无神经内科疾病且经头颅影像学检查排除器质性病变,男 27 例,女 23 例,年龄 4~12 (6.17 \pm 0.69) 岁。选取同期外科择期手术的腹股沟斜疝患儿 50 例为对照组,均无神经内科疾病且经头颅影像学检查排除器质性病变,男 27 例,女 23 例;年龄 3~14 (6.09 \pm 0.71) 岁。3 组患儿性别、年龄之间比较,差异无明显统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过 (T20190313001),患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 癫痫组病例选择标准 (1) 纳入标准:①原发性

癫痫诊断符合国际抗癫痫联盟的诊断及分类标准^[9],且距离最近一次发作时间 $<$ 1 周;②首次发病,年龄 \leq 14 岁;③临床资料完整。(2) 排除标准:①经头部计算机断层扫描及磁共振成像等证实存在器质性病变,包括脑外伤、脑发育畸形、颅内占位及脑梗死等;②有癫痫家族史;③有神经系统其他疾病;④合并肝肾等脏器功能障碍;⑤既往有抗癫痫治疗或免疫抑制剂用药史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 GAP-43、 α -Syn 水平检测:采集研究对象清晨空腹静脉血 5 ml,室温静置 1 h 后离心留取上层血清, -20°C 冰箱保存待测。以 Multiskan FC 酶标仪 (购自美国赛默飞公司) 采用酶联免疫吸附试验检测血清 GAP-43、 α -Syn 水平。GAP-43 ELISA 试剂盒购自上海臻科生物公司,货号 ZK-3466。 α -Syn ELISA 试剂盒购自深圳子科生物公司,货号 ZK-H1620。试验步骤按照试剂盒操作说明进行。

1.3.2 脑电监测及颅脑 MR 检查:(1) 常规脑电图检查。患儿入院 72 h 内使用脑电采集监测系统 (美国 Nicolet one EEG v32) 完成常规脑电图检查,出现异常脑电图及不同频段脑功能区功率升高为阳性。异常脑电图包括广泛性或爆发性棘波、尖波、尖—慢综合波、棘—慢综合波、较多散在 3 Hz 左右 δ 波、背景以 θ 节律/ δ 波为主等;脑功能区功率升高频段包括 δ 频段、 α 频段、 θ 频段、 $\delta+\theta$ 频段。(2) 颅脑多序列检查。入院 72 h 内,采用德国西门子公司生产的 1.5T 超导 MR 成像系统进行颅脑多序列检查,提示颅内非特异病变为阳性,表现为脑积水、脑萎缩、脑内囊肿、脑室扩张、巨脑回形成、丘脑白质体积减少、皮质发育异常、脱髓鞘病变等。

1.3.3 癫痫严重程度评估:参考国立医院癫痫发作严重程度量表 (National Hospital Seizure Severity Scale, NHS3) 评分^[10],评估癫痫患儿癫痫发作的严重程度。评分范围 1~27 分,分值越高,癫痫发作越严重。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 相关分析血清 GAP-

43、 α -Syn 与 NHS3 评分的相关性;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线预测血清 GAP-43、 α -Syn 对小儿癫痫的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 GAP-43、 α -Syn 比较 血清 GAP-43 水平癫痫组 < 晕厥组 < 对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 血清 α -Syn 水平癫痫组 > 晕厥组 > 对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 1。

表 1 3 组血清 GAP-43、 α -Syn 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum GAP-43, α -Syn levels in three groups

组别	例数	GAP-43	α -Syn
对照组	50	10.36±2.03	9.24±2.17
晕厥组	50	3.17±0.59	11.36±2.20
癫痫组	80	2.24±0.48	21.74±3.15
F 值		821.793	419.176
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清 GAP-43、 α -Syn 在癫痫患儿不同临床特征中比较 患儿血清 GAP-43 在癫痫局灶性发作、无认知功能损害者中升高, α -Syn 水平在癫痫局灶性发作、无认知功能损害者中降低, 差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 二者在患儿性别、年龄、脑电图异常、头颅 MR 异常者中比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

2.3 血清 GAP-43、 α -Syn 与癫痫严重程度的相关性 癫痫组患儿 NHS3 评分 3 ~ 25 (14.57 ± 3.22) 分。Pearson 相关性分析显示, 血清 GAP-43 水平与 NHS3 评分呈负相关 ($r = -0.645, P < 0.001$), 血清 α -Syn 水平与 NHS3 评分呈正相关 ($r = 0.702, P < 0.001$)。

表 2 血清 GAP-43、 α -Syn 在癫痫患儿不同临床特征中比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum GAP-43, α -Syn in different clinical characteristics of children with epilepsy

项目	例数	GAP-43 ($\mu\text{g/L}$)	t 值	P 值	α -Syn ($\mu\text{g/L}$)	t 值	P 值
性别	男	46	2.29±0.44	1.105	22.05±3.11	1.017	0.312
	女	34	2.17±0.53		21.32±3.26		
年龄	<6 岁	39	2.18±0.51	1.106	21.49±3.19	0.695	0.489
	≥6 岁	41	2.30±0.46		21.98±3.12		
脑电图异常	阳性	39	2.14±0.56	1.765	22.20±3.34	1.265	0.210
	阴性	41	2.34±0.45		21.30±3.02		
头颅 MR 异常	阳性	25	2.11±0.55	1.609	22.35±3.31	1.175	0.243
	阴性	55	2.30±0.46		21.46±3.06		
癫痫类型	局灶性发作	35	2.78±0.52	8.745	20.02±3.12	4.236	<0.001
	全身强直阵挛发作	45	1.82±0.46		23.08±3.27		
认知功能损害	有	27	1.47±0.57	10.070	29.00±3.26	14.881	<0.001
	无	53	2.63±0.44		18.04±3.04		

2.4 血清 GAP-43、 α -Syn 及联合检测对小儿癫痫的诊断价值 绘制血清 GAP-43、 α -Syn 及两项联合预测小儿癫痫的诊断价值 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 GAP-43、 α -Syn 及两项联合预测小儿癫痫的 AUC 分别为 0.740、0.738、0.835, 二项联合预测的 AUC 高于单项预测, 差异具有统计学意义 ($Z = 4.482, 4.391, P$ 均 < 0.001), 见表 3、图 1。

表 3 血清 GAP-43、 α -Syn 及两项联合预测小儿癫痫的诊断价值分析

Tab.3 Analysis of diagnostic value of serum GAP-43, α -Syn and two joint predictions for pediatric epilepsy

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
GAP-43	<2.31 $\mu\text{g/L}$	0.740	0.721~0.796	0.704	0.711	0.415
α -Syn	>20.93 $\mu\text{g/L}$	0.738	0.714~0.787	0.692	0.687	0.379
两项联合		0.835	0.781~0.889	0.776	0.804	0.580

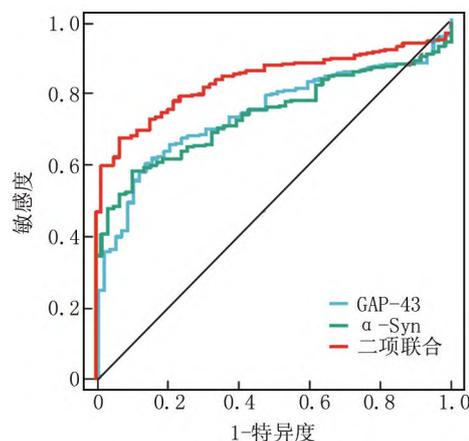


图 1 血清 GAP-43、 α -Syn 及联合检测对小儿癫痫的诊断价值 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of diagnostic value of serum GAP-43, α -Syn and combined detection for pediatric epilepsy

3 讨论

癫痫是婴幼儿及儿童最常见也是最具有破坏性的神经系统疾病。全球范围内,癫痫患病例数达 5 000 万例,每年死亡例数达 12.5 万例^[11]。目前小儿癫痫的诊断主要根据间隔 24 h 的 2 次或 2 次以上无源性发作病史进行判断。虽然脑电图、脑成像及基因检测为癫痫的诊断提供了重要支持,但仍有一定的误诊率^[12]。深入研究小儿癫痫的疾病机制,寻找能够早期辅助诊断癫痫的血清生物标志物,具有重要意义。

GAP-43 是一种神经细胞膜上的磷蛋白,在生长锥及突触前末梢中表达较为丰富,是轴突生长的关键因子。GAP-43 主要表达于嗅球、海马及皮质联合区等可塑性区域中,神经元和神经胶质细胞在脑损伤时能释放 GAP-43 等神经营养因子,促进神经修复和再生^[13]。本研究中,癫痫患儿血清 GAP-43 水平降低,提示 GAP-43 可能参与癫痫的发生。有学者在幼年大鼠脑可塑性模型中证实,在戊四唑诱导的癫痫发作持续 10 h~3 d 后,CA3、CA1 等区域的 GAP-43 mRNA 水平下降,导致大脑内神经元形成异常的突触联系及病理性神经环路,促进癫痫的发生^[14]。此外,癫痫患儿血清 GAP-43 水平与癫痫严重程度有关,提示 GAP-43 的降低促进癫痫的疾病进展。有学者报道,癫痫患儿血清 GAP-43 水平与血锌水平呈正相关,GAP-43 表达水平的降低导致神经元损伤修复能力减弱,神经元过度兴奋及癫痫发作导致大量活性氧等氧自由基的产生,消耗机体抗氧化剂锌等微量元素,造成氧化与抗氧化系统平衡失调,加重神经元损伤及癫痫发作严重程度^[15]。另外,Royero 等^[4]发现,GAP-43 的水平降低能够激活赖氨酸受体,参与癫痫持续状态后海马中发生的神经元丢失和皮质神经元的功能重组,促进神经元内钙离子内流,激活钙离子依赖性蛋白激酶,促进神经元信号传导的长时程增强^[4]。本研究中,血清 GAP-43 水平在全身强直痉挛发作、伴有认知功能损害的癫痫患儿中降低更为明显。笔者分析,一方面是 GAP-43 水平降低能够降低血锌水平,阻断抑制性神经递质 γ 氨基丁酸,导致超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶合成不足,促进全身强直痉挛发作^[16]。另一方面,GAP-43 水平降低导致其神经修复能力减弱,过度氧化应激加重小胶质细胞中白介素 1β 等促炎性因子的表达,诱导神经元凋亡,造成患儿认知功能损害^[17]。因此,GAP-43 的水平降低参与小儿癫痫的发生发展,是新的小儿癫痫血清标志物。

α -Syn 在中枢神经系统突触前末梢及神经元核内广泛表达,是由 140 个氨基酸组成的可溶性小分子蛋

白质。 α -Syn 可以聚集形成不溶性的寡聚体,影响突触小泡运输、减少神经递质释放及引起线粒体和突触功能障碍,在神经退行性疾病中发挥重要作用^[18]。近年来发现,成年顽固性癫痫患者的脑脊液和血清中 α -Syn 水平均明显升高,有助于顽固性癫痫的鉴别诊断及预后评估^[19]。本研究中,癫痫患儿血清 α -Syn 水平升高,提示 α -Syn 可能参与促进小儿癫痫的发生。既往学者在毛果芸香碱诱导癫痫动物模型中也证实,海马齿状回和近中颞叶组织中 α -Syn 表达增加,而 α -Syn 的大量沉积能够诱导神经元局部炎症反应的发生,损伤神经细胞,诱导反应性胶质增生,促进顽固性癫痫的发生^[20]。本研究中血清 α -Syn 水平与癫痫严重程度呈正相关,表明血清 α -Syn 升高参与促进癫痫疾病进展。分析其原因, α -Syn 的表达升高能够诱导星形胶质细胞分泌产生白介素 1β 及白介素 6 等促炎细胞因子,促进炎细胞浸润、破坏血脑屏障并活化小胶质细胞,加重癫痫发作严重程度^[21]。本研究中,伴有认知功能损害的癫痫患儿血清 α -Syn 水平明显升高,表明 α -Syn 有助于反映癫痫患儿认知功能损害情况。分析其原因, α -Syn 水平升高能够诱导神经系统慢性炎症反应状态的形成。有学者在内侧颞叶癫痫动物模型中,发现海马组织中 α -Syn 的蓄积能够诱导神经系统炎症反应及胶质细胞的过度增殖,造成海马硬化及长时程增强改变损伤动物的空间学习记忆功能,导致认知功能障碍的发生^[6,22]。本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 GAP-43、 α -Syn 联合对癫痫诊断的曲线下面积为 0.835,诊断的敏感度和特异度分别为 0.776、0.804,表明两项联合对于小儿癫痫具有较高的诊断价值,有望成为小儿癫痫早期诊断的生物标志物。

综上所述,小儿癫痫血清 GAP-43 降低, α -Syn 表达升高,两者与癫痫严重程度、发作类型及认知功能损害有关,均参与小儿癫痫的发生发展过程。血清 GAP-43、 α -Syn 联合对小儿癫痫具有较高的诊断效能,有利于辅助临床医生早期诊断小儿癫痫。本研究也存在局限性,如样本量有限,纳入研究对象可能存在一定的偏倚。另外,本研究未对脑脊液中 GAP-43、 α -Syn 水平进行检测,有待日后扩大样本量,设计严格病例对照研究,深入探索两者的临床价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

贾小慧、秦雪莲:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写资料搜集整理,论文修改;刘青、刘亚楠、廉喆:实施研究过程,数据收集,分析整理,进行统计学分析

参考文献

- [1] Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies; epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants[J]. *Brain*, 2021, 144(9):2879-2891. DOI: 10.1093/brain/awab162.
- [2] 王益萍. 不同剂量丙戊酸钠对小儿癫痫患儿脑电活动和认知功能的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(4):647-650. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.04.021.
- Wang YP. The effect of different doses of sodium valproate on brain electrical activity and cognitive function in children with epilepsy [J]. *China Maternal and Child Health*, 2022, 37(4): 647-650. DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.04.021.
- [3] 路思宇, 王东岩, 孙艳, 等. 电针频率对脑缺血模型大鼠神经功能及突触相关蛋白 PSD-95、GAP-43 的影响[J]. *国际中医中药杂志*, 2021, 43(3): 250-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn115398-20200902-00024.
- Lu SY, Wang DY, Sun Y, et al. The effect of electroacupuncture frequency on neural function and synaptic related proteins PSD-95 and GAP-43 in rats with cerebral ischemia[J]. *International Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 43(3): 250-256. DOI:10.3760/cma.j.cn115398-20200902-00024.
- [4] Royero PX, Higa G, Kostecki DS, et al. Ryanodine receptors drive neuronal loss and regulate synaptic proteins during epileptogenesis [J]. *Exp Neurol*, 2020, 327(4):1132-1143.
- [5] 刘长亮, 毛晓波. 致病性 α -synuclein 在帕金森病中的神经毒性与传播机制[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(2): 159-164. DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.02.001.
- Liu CL, Mao XB. Pathogenicity α -synuclein of the neurotoxicity and transmission mechanism of in Parkinson's disease [J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2020, 37(2): 159-164. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.02.001.
- [6] Choi J, Kim SY, Kim H, et al. Serum alpha-synuclein and IL-1beta are increased and correlated with measures of disease severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1):85-96. DOI: 10.1186/s12883-020-01662-y.
- [7] Du XY, Xie XX, Liu RT. The role of alpha-synuclein oligomers in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 247-255. DOI: 10.3390/ijms21228645.
- [8] Yang P, Cheng CP, Chang CL, et al. Wechsler Intelligence Scale for Children 4th edition-Chinese version index scores in Taiwanese children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 67(2):83-91. DOI: 10.1111/pcn.12014.
- [9] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4):512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- [10] Verma N, Maiti R, Mishra BR, et al. Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults: A randomized controlled trial[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(6):1618-1631. DOI: 10.1002/jnr.24820.
- [11] Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 105(9):1069-1079. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106949.
- [12] 王卫星, 付淑芳, 陈凤仪, 等. 不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(9):904-909. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.010.
- Wang WX, Fu SF, Chen FY, et al. The effect of different types of antiepileptic drugs on attention network damage and EEG epileptiform discharge in children with central temporal spikes in benign epilepsy [J]. *Journal of Difficult and Difficult Diseases*, 2019, 18(9): 904-909. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.010.
- [13] Lee YJ, Jeong YJ, Kang EJ, et al. GAP-43 closely interacts with BDNF in hippocampal neurons and is associated with Alzheimer's disease progression [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16(7):1150-1162. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1150399.
- [14] Hoeller AA, de Carvalho CR, Franco PLC, et al. Behavioral and Neurochemical Consequences of Pentylentetrazol-Induced Kindling in Young and Middle-Aged Rats [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2017, 10(3):75-84. DOI: 10.3390/ph10030075.
- [15] Bakri AH, Hassan MH, Ahmed AE, et al. Serum levels of growth-associated protein-43 and neurotrophin-3 in childhood epilepsy and their relation to zinc levels[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(2):689-697. DOI: 10.1007/s12011-022-03213-7.
- [16] Song M, Han M, Kim KY. Effect of aucubin on neural precursor cell survival during neuronal differentiation [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(10):899-905. DOI: 10.1080/00207454.2018.1435535.
- [17] Ohrfelt A, Benedet AL, Ashton NJ, et al. Association of CSF GAP-43 with the rate of cognitive decline and progression to dementia in amyloid-positive individuals [J]. *Neurology*, 2023, 100(3): 275-285. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201417.
- [18] Tu HY, Yuan BS, Hou XO, et al. alpha-synuclein suppresses microglial autophagy and promotes neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(12): 13522-13530. DOI: 10.1111/ace1.13522.
- [19] Cano A, Fonseca E, Etcheto M, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases: Related drugs and molecular pathways [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(10):1057-1064. DOI: 10.3390/ph14101057.
- [20] Mardones MD, Gupta K. Transcriptome profiling of the hippocampal seizure network implicates a role for wnt signaling during epileptogenesis in a mouse model of temporal lobe epilepsy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):12030-12038. DOI: 10.3390/ijms231912030.
- [21] Altay MF, Liu A, Holton JL, et al. Prominent astrocytic alpha-synuclein pathology with unique post-translational modification signatures unveiled across Lewy body disorders [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 163-170. DOI: 10.1186/s40478-022-01468-8.
- [22] Do CA, Donatti A, Gerald JC, et al. Neuroproteomics in epilepsy: What do we know so far [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13(8): 6041-6058. DOI: 10.3389/fnmol.2020.604158.

(收稿日期:2023-08-07)