

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.012

论著·临床

癫痫患者血清 Netrin-1、NGF 水平、脑电图异常与认知功能的关系

汤文郁, 刘哲, 马轩, 潘建萍

基金项目: 国家自然科学基金项目(82171181)

作者单位: 710100 西安国际医学中心医院神经内八科(汤文郁、马轩、潘建萍), 影像科(刘哲)

通信作者: 刘哲, E-mail: 18629383921@163.com



【摘要】目的 探究癫痫患者血清神经轴突导向因子(Netrin-1)、神经生长因子(NGF)、脑电图异常与认知功能的关系。**方法** 选取 2022 年 3 月—2024 年 5 月西安国际医学中心医院神经内八科诊治的癫痫患者 316 例作为病例组,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估癫痫患者认知功能,并分为非认知障碍(NCDs)亚组 141 例和认知障碍(CDs)亚组 175 例,另选取同期健康体检者 280 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 Netrin-1、NGF 水平,应用脑电图仪检查癫痫患者脑电图异常程度;采用 Spearman 法分析血清 Netrin-1、NGF 水平、脑电图检测与 MoCA 评分的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常预测癫痫患者认知功能不良的价值。**结果** 与健康对照组比较,病例组血清 Netrin-1 水平升高,血清 NGF 水平降低($t = 34.511 / < 0.001, 11.727 / < 0.001$)。健康对照组未出现脑电图异常,病例组患者出现脑电图异常 285 例(90.19%)。血清 Netrin-1 水平随患者脑电图异常程度的加重依次升高,血清 NGF 水平依次降低($F = 113.23 / < 0.001, 31.290 / < 0.001$)。CDs 亚组血清 Netrin-1 水平高于 NCDs 亚组,血清 NGF 水平低于 NCDs 亚组($t = 12.594 / < 0.001, 5.584 / < 0.001$)。CDs 亚组 MoCA 评分总分低于 NCDs 亚组($t / P = 26.572 / < 0.001$)。MoCA 评分与癫痫患者血清 Netrin-1 水平呈负相关,与血清 NGF 水平呈正相关,与癫痫发作患者脑电图异常情况呈负相关($r = -0.452, 0.497, -0.507, P$ 均 < 0.01)。血清 Netrin-1、NGF 水平、脑电图异常及三者联合预测癫痫患者认知功能不良的 AUC 分别为 0.846、0.728、0.552、0.908,三者联合优于各自单独预测效能($Z / P = 3.988 / < 0.001, 6.929 / < 0.001, 16.109 / < 0.001$)。**结论** CDs 癫痫患者血清 Netrin-1 水平异常升高,NGF 水平异常降低,且癫痫患者的 MoCA 评分与血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常程度密切相关。血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常三者联合预测癫痫患者认知功能障碍的效能较高。

【关键词】 癫痫;神经轴突导向因子;神经生长因子;脑电图异常;认知功能

【中图分类号】 R742.1

【文献标识码】 A

The relationship between serum Netrin-1, NGF levels, EEG abnormalities and cognitive function in epilepsy patients

Tang Wenyu*, Liu Zhe, Ma Xuan, Pan Jianping. * Department of Neurology, Xi'an International Medical Center Hospital, Shaanxi, Xi'an 710100, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China Project (82171181)

Corresponding author: Liu Zhe, E-mail: 18629383921@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum Netrin-1, nerve growth factor (NGF), electroencephalogram (EEG) abnormalities and cognitive function in epilepsy patients. **Methods** A total of 316 epilepsy patients diagnosed and treated in the Department of Neurology VIII of Xi'an International Medical Centre Hospital from March 2022 to May 2024 were selected as a case group, and the cognitive function of epilepsy patients was assessed by Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), of which 141 were classified into the subgroup of non-cognitively impaired NCDs, and 175 were classified into the subgroup of cognitively impaired CDs, and 280 cases of those who had a health check-up were selected during the same period as a control group. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect serum Netrin-1 and NGF levels, and an electroencephalograph was used to examine the degree of EEG abnormalities in patients with epilepsy. Spearman method was applied to analyze the correlation between serum Netrin-1, NGF levels, electroencephalogram detection, and MoCA score. The value of plotting subjects' work characteristic curve (ROC) curves to assess serum Netrin-1, NGF levels and EEG abnormalities in predicting cognitive dysfunction in patients with epilepsy. **Results**

Compared with the control group, the serum Netrin-1 level in the case group was increased, and the serum NGF level was decreased ($t=34.511, 11.727, P<0.001$). There were no EEG abnormalities in the control group, and 285 (90.19%) patients in the case group had EEG abnormalities. Serum Netrin-1 level increased with the severity of EEG abnormality, and serum NGF level decreased with the severity ($F=113.23, 31.29, P<0.001$). The serum Netrin-1 level in CDs subgroup was higher than that in NCDs subgroup, and the serum NGF level was lower than that in NCDs subgroup ($t=12.594, 5.584, P<0.001$). The total MoCA score of NCDs subgroup was higher than that of CDs subgroup ($t=26.572, P<0.001$). MoCA score was negatively correlated with serum Netrin-1 level in epileptic patients, positively correlated with serum NGF level, and negatively correlated with EEG abnormalities in epileptic patients ($r=-0.452, 0.497, -0.507, P<0.001$). The AUC of serum Netrin-1, NGF level, EEG abnormality and their combination in predicting cognitive dysfunction in epilepsy patients were 0.846, 0.728, 0.552 and 0.908, respectively, and the combined efficacy of the three was superior to that of each alone ($Z=3.988, 6.929, 16.109, P<0.001$). **Conclusion** Serum Netrin-1 expression is abnormally elevated and NGF expression is abnormally decreased in patients with CDs epilepsy. The MoCA score of epilepsy patients is closely related to serum Netrin-1, NGF expression, and the degree of EEG abnormalities. The combined efficacy of serum Netrin-1, NGF levels and EEG abnormalities in predicting cognitive dysfunction in patients with epilepsy is high.

【Key words】 Epilepsy; Netrin-1; Nerve growth factor; Electroencephalogram abnormalities; Cognitive function

癫痫是一种慢性脑部疾病,影响了全球 10% 人口的生活,降低了患者及其家属的生活质量,给社会造成了极大的经济负担。癫痫患者易发生认知障碍(cognitive disorders, CDs)^[1-3]。神经轴突导向因子(Netrin-1)参与胚胎发育过程中的轴突导向和细胞迁移,还广泛参与血管生成、炎症反应、组织重构和癌症的调节^[4]。研究发现 Netrin-1 可通过调节脑卒中后的血管生成、自噬、细胞凋亡和神经炎症反应来发挥神经保护功能^[5]。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可以通过促进内分泌和免疫系统中的感觉神经支配和血管生成来促进器官发生^[6]。NGF 对于葡萄糖刺激的胰岛素分泌和胰岛的完全发育至关重要,免疫细胞产生并响应 NGF,调节其炎症反应表型和细胞因子的分泌^[7]。本研究探究血清 Netrin-1、NGF 在癫痫患者中的表达水平及患者脑电图异常情况,并分析三者与患者认知功能的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 3 月—2024 年 5 月西安国际医学中心医院神经内八科诊治的癫痫患者 316 例作为病例组,通过蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)^[8]评估癫痫患者认知功能,其中无认知功能障碍患者(MoCA 评分 ≥ 26 分)141 例归为 NCDs 亚组,存在认知障碍患者(MoCA 评分 < 26 分)175 例归为 CDs 亚组,另外选取同期健康体检者 280 例作为健康对照组。2 组人员性别、年龄、BMI、文化程度、不良嗜好、基础病等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会讨论并通过(202201005),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 健康对照组和病例组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between healthy control group and case group

项 目	健康对照组 (<i>n</i> = 280)	病例组 (<i>n</i> = 316)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 152(54.29) 女 128(45.71)	171(54.11) 145(45.89)	0.002	0.966
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.19 $\pm$ 1.60	53.25 $\pm$ 1.53	0.468	0.640
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.15 $\pm$ 0.47	22.10 $\pm$ 0.32	1.532	0.126
文化程度	小学及以下 103(36.79)	126(39.87)	1.493	0.474
[例(%)]	初中 121(43.21)	121(38.29)		
	高中及以上 56(20.00)	69(21.84)		
吸烟史[例(%)]	124(44.29)	158(50.00)	1.945	0.163
饮酒史[例(%)]	159(56.79)	175(55.38)	0.119	0.730
高血压史[例(%)]	97(34.64)	123(38.92)	1.168	0.280
糖尿病史[例(%)]	72(25.71)	99(31.33)	2.288	0.130

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:年龄 < 70 岁,符合癫痫相关诊断标准^[9],临床资料完整患者;(2)排除标准:因其他精神疾病导致的认知障碍者,患者有严重血液系统疾病,患者免疫功能异常,患有严重肝、肾功能障碍疾病,患有恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Netrin-1、NGF 水平测定:患者入院后次日清晨/健康对照组体检当日抽取空腹肘静脉血 4 ml,离心收集上层清液保存备用。采用 ELISA 试剂盒(英国 abcam 公司产品,货号分别为 ab126729、ab155436)测定血清 Netrin-1、NGF 的表达水平。

1.3.2 脑电图检查:使用 EG8101 型 16 导数字化多功能脑电图仪(由深圳市德力凯电子有限公司生产)运用常规方法进行 20 min 以上的单极、双极导联描记,详细记录检测结果,并根据结果评估患者脑电图异

常程度^[10],分为脑电图正常、轻度异常(出现不规则或不稳定的α节律,睁眼反应不明显或者消失,出现高波幅β波,各区出现活动增加的Q波);中度异常(出现明显不对称或者消失的α波以及阵发性发作的Q波,过度换气后出现成群的高波幅δ波);重度异常(α波变慢或者消失,出现阵发性δ波,且可诱发高波幅的棘波、尖波、棘慢综合波)。

1.3.3 认知功能评估:采用 MoCA 评分^[8]进行认知功能评估,包括命名能力(3分)、视空间和执行能力(5分)、抽象能力(2分)、延迟回忆(5分)、注意力(6分)、语言能力(3分)、定向力(6分)等7个维度。MoCA 量表满分30分,≥26分正常,18~25分为轻度认知功能障碍(MCI),10~17分为中度,<10分为重度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较进行 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 法分析血清 Netrin-1、NGF 水平、脑电图检测与 MoCA 评分的相关性;绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线评估血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常预测癫痫患者认知功能不良的价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图检测结果比较 与健康对照组比较,病例组血清 Netrin-1 水平升高,血清 NGF 水平降低(*P* < 0.01),见表2。健康对照组未出现脑电图异常,病例组患者出现脑电图异常285例(90.19%),其中轻度异常81例(28.42%),中度异常115例(40.35%),重度异常89例(31.23%)。

表2 健康对照组和病例组血清 Netrin-1、NGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$,ng/L)

Tab.2 Comparison of serum levels of Netrin-1 and NGF between healthy control group and case group

组 别	例数	Netrin-1	NGF
健康对照组	280	423.27 ± 75.94	355.13 ± 78.90
病例组	316	718.26 ± 123.88	289.74 ± 56.48
<i>t</i> 值		34.511	11.727
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同程度脑电图异常癫痫患者血清 Netrin-1、NGF 水平比较 血清 Netrin-1 水平随患者脑电图异常程度的加重依次升高,而血清 NGF 水平随脑电图异常程度的加重依次降低,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表3。

表3 不同程度的脑电图异常癫痫患者血清 Netrin-1、NGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$,ng/L)

Tab.3 Comparison of serum levels of Netrin-1 and NGF in epilepsy patients with different degrees of EEG abnormalities

组 别	例数	Netrin-1	NGF
轻度	81	629.98 ± 92.54	320.60 ± 70.52
中度	115	747.53 ± 98.33	282.24 ± 57.94
重度	89	862.85 ± 110.67	248.15 ± 50.30
<i>F</i> 值		113.23	31.290
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 2 亚组血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常比较 CDs 亚组血清 Netrin-1 水平高于 NCDs 亚组,血清 NGF 水平低于 NCDs 亚组,脑电图异常比例高于 NCDs 亚组,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),见表4。

表4 NCDs 亚组和 CDs 亚组血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常比较

Tab.4 Comparison of serum Netrin-1, NGF levels, and EEG abnormalities between NCDs and CDs subgroups

组 别	例数	Netrin-1 ($\bar{x} \pm s$,ng/L)	NGF ($\bar{x} \pm s$,ng/L)	脑电图异常 [例(%)]
NCDs 亚组	141	658.53 ± 69.12	313.75 ± 72.19	119(84.40)
CDs 亚组	175	766.39 ± 80.57	270.39 ± 65.60	166(94.86)
<i>t</i> / χ^2 值		12.594	5.584	9.656
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.002

2.4 2 亚组 MoCA 评分比较 2 亚组患者在7种不同认知维度上的差异均有统计学意义(*P* < 0.01),CDs 亚组 MoCA 评分总分低于 NCDs 亚组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表5。

表5 NCDs 亚组与 CDs 亚组患者 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab.5 Comparison of MoCA scores between NCDs subgroup and CDs subgroup patients

指 标	NCDs 亚组 (<i>n</i> = 141)	CDs 亚组 (<i>n</i> = 175)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
命名能力	2.89 ± 0.52	2.65 ± 0.60	3.749	<0.001
视空间和执行能力	4.58 ± 0.49	3.79 ± 0.63	12.208	<0.001
抽象能力	1.45 ± 0.31	1.30 ± 0.45	3.366	0.001
延迟回忆	4.60 ± 0.68	3.26 ± 0.57	19.054	<0.001
注意力	5.54 ± 0.89	4.15 ± 0.72	15.348	<0.001
语言能力	2.48 ± 0.51	1.64 ± 0.58	13.499	<0.001
定向力	5.82 ± 0.96	5.42 ± 0.84	3.947	<0.001
总分	27.36 ± 1.28	22.21 ± 0.91	26.572	<0.001

2.5 血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图检测与 MoCA 评分的相关性 MoCA 评分与癫痫患者血清 Netrin-1 水平呈负相关(*r*/*P* = -0.452/<0.001),与血清 NGF

水平呈正相关($r/P=0.479/<0.001$),与癫痫发作患者脑电图异常情况呈负相关($r/P=-0.507/0.002$)。

2.6 血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常预测癫痫患者认知功能不良的价值 绘制血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常预测癫痫患者认知功能不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(area under curve, AUC),结果显示:血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常单独预测癫痫患者认知功能不良的 AUC 分别为 0.846、0.717、0.552,三者联合预测的 AUC 为 0.908,三者联合优于各自单独预测效能($Z=3.988、6.929、16.109, P$ 均 <0.001),见图 1、表 6。

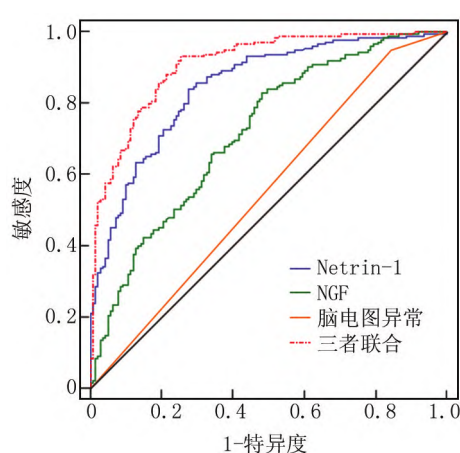


图 1 血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常对癫痫患者认知功能不良预测的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum Netrin-1, NGF levels and electroencephalogram abnormalities as predictors of poor cognitive function in patients with epilepsy

表 6 血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常预测癫痫患者认知功能不良的价值比较

Tab. 6 Comparison of the value of serum Netrin-1, NGF levels, and EEG abnormalities in predicting cognitive impairment in epilepsy patients

变 量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
Netrin-1	684.06 ng/L	0.846	0.802 ~ 0.884	0.840	0.723	0.563
NGF	301.89 ng/L	0.728	0.676 ~ 0.777	0.720	0.624	0.344
脑电图异常		0.552	0.496 ~ 0.608	0.949	0.156	0.105
三者联合		0.908	0.871 ~ 0.938	0.931	0.745	0.676

3 讨 论

癫痫包括多种癫痫发作类型和综合征,每种发作类型和综合征都有不同的病因、预后和治疗反应。全身强直阵挛发作、夜间癫痫发作和药物难治性癫痫患

者常发生不明原因的猝死^[11-12]。研究表明,认知能力下降和癫痫在阿尔茨海默病中可以相互影响,并且可能具有一些共同的病理生理机制^[13]。因此,发现易于监测的分子生物学指标评估癫痫患者认知功能至关重要。

神经系统的正常功能取决于大量神经元之间的适当连接模式,神经回路形成的一个关键过程是神经元轴突导航至其目标,这受轴突引导分子的调节^[14]。研究表明,Netrin-1 是一种分泌蛋白,由 604 个氨基酸组成,具有广泛的二硫键,在正常成人组织中广泛表达。Netrin-1 是轴突导向的经典趋化线索,参与中枢神经系统发育过程中的轴突迁移和神经元生长^[15]。Glasgow 等^[16]发现阿尔茨海默病患者脑组织中 Netrin-1 的表达显著增加,并且与淀粉样蛋白- β 水平高度相关。Netrin-1 在人和小鼠脑组织的斑块内与淀粉样蛋白- β 共定位,并在早期开始在淀粉样蛋白- β 神经元内表达。最近的一项研究表明,Netrin-1 可恢复小鼠因外源性施用淀粉样蛋白- β 而受损的记忆能力,重复脑室内注射 Netrin-1,可在所有认知行为任务的维持阶段,挽救小鼠长期恶化的记忆障碍。Netrin-1 在维持突触可塑性方面起关键作用,从而保持记忆^[17]。本研究观察发现癫痫患者血清 Netrin-1 表达水平显著升高,且脑电图轻度、中度、重度异常癫痫患者血清中 Netrin-1 表达水平依次升高。推测 Netrin-1 可能与脑电图异常密切相关。侯瑞等^[18]研究者证实了抑郁症患者血清 Netrin-1 水平与认知功能障碍密切相关,与本研究结果相似。本研究发现,CDs 亚组血清 Netrin-1 水平高于 NCDs 亚组,且 NCDs 亚组脑电图异常情况与 CDs 亚组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,推测癫痫患者血清 Netrin-1 水平越高,出现认知功能障碍的风险越大。

研究表明,NGF 可诱导周围神经损伤后的神经再生,成熟 NGF 的前体合成为同型二聚体,其被细胞外蛋白酶或驻留在高尔基体和分泌囊泡中的蛋白酶裂解,产生成熟的 NGF^[19]。研究表明,乙酰胆碱是记忆最重要的神经递质,胆碱能神经元在阿尔茨海默病中选择性退化,乙酰胆碱的丧失与认知能力下降直接相关。NGF 是支持胆碱能神经元存活的最有效生长因子^[20]。黄维翠等^[21]研究发现脑卒中后抑郁患者血清中 NGF 水平显著低于单纯脑卒中患者。本研究观察到癫痫患者血清 NGF 表达水平显著降低,且随脑电图异常程度的增加不断降低。因此推测低水平的 NGF 可能加速了神经功能障碍。进一步研究发现,CDs 亚组血清 NGF 水平显著降低,推测是由于血清 NGF 水

平降低导致乙酰胆碱含量减少,继而导致认知功能下降。另外本研究对癫痫患者的 MoCA 评分进行比较发现,NCDs 亚组 MoCA 评分总分显著高于 CDs 亚组。基于此,本研究进行了相关性分析发现,癫痫患者的 MoCA 评分与血清 Netrin-1 水平及癫痫患者脑电图异常情况呈负相关,与血清 NGF 水平呈正相关。这表明 Netrin-1 和 NGF 表达异常促进了癫痫发展,且脑电图异常程度可能反映了患者认知障碍的发生情况。另外,本研究发现血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常三者联合预测的 AUC 为 0.908,敏感度为 0.931,特异度为 0.745,三者联合预测癫痫患者认知功能障碍的效能较高。

综上所述,认知障碍癫痫患者的血清 Netrin-1 表达异常升高,NGF 表达异常降低,脑电图异常患者较多,且均与癫痫患者的 MoCA 评分密切相关。血清 Netrin-1、NGF 水平及脑电图异常三者联合预测癫痫患者认知功能障碍的效能较高。但本研究存在局限性,之后还需探究血清 Netrin-1 和 NGF 在癫痫患者中的具体作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

汤文郁:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘哲:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;马轩:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;潘建萍:进行统计学分析

参考文献

- [1] Lai S, Xing Y, Li H, et al. Potential causal link between dietary intake and epilepsy: A bidirectional and multivariable Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*, 2024, 11:1451743. DOI: 10.3389/fnut.2024.1451743.
- [2] Myers KA. Genetic epilepsy syndromes[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28(2):339-362. DOI:10.1212/CON.0000000000001077.
- [3] Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6):617-623. DOI: 10.1055/s-0040-1718719.
- [4] Xia X, Hu Z, Wang S, et al. Netrin-1: An emerging player in inflammatory diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 64:46-56. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.01.003.
- [5] Luo Y, Liao S, Yu J. Netrin-1 in Post-stroke neuroprotection: Beyond axon guidance cue[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(10):1879-1887. DOI: 10.2174/1570159X20666220302150723.
- [6] Samario-Román J, Larqué C, Pánico P, et al. NGF and its role in immunoendocrine communication during metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1957. DOI: 10.3390/ijms24031957.
- [7] Samario-Román J, Velasco M, Larqué C, et al. NGF effects promote the maturation of rat pancreatic beta cells by regulating GLUT2 levels and distribution, and glucokinase activity[J]. *PLoS One*,

- 2024, 19(6):e0303934. DOI: 10.1371/journal.pone.0303934.
- [8] Pelletier S, Alarcon R, Ewert V, et al. Comparison of the MoCA and BEARNI tests for detection of cognitive impairment in in-patients with alcohol use disorders[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 187:249-253. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.026.
- [9] 李敏, 夏峰, 王晓丽, 等. 癫痫及偏头痛相关诊断标准解读[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(1):84-87. DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20211113-00806.
- [10] 韦倩娜, 林诗映, 王玲. 炎症因子水平与癫痫患者脑电图异常表现的关系研究[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(3):464-466. DOI: 10.11655/zgywylc2019.03.062.
- [11] 姬金花, 王晓丽, 王卫婵, 等. 癫痫性猝死的病理学研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(5):504-510. DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20230925-00192.
- [12] Katayan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: Epileptic syndromes and treatment[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(3):779-795. DOI: 10.1016/j.ncl.2021.04.002.
- [13] Neri S, Mastroianni G, Gardella E, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases[J]. *Epileptic Disord*, 2022, 24(2):249-273. DOI: 10.1684/epd.2021.1406.
- [14] Ahmed G, Shinmyo Y. Multiple functions of draxin/netrin-1 signaling in the development of neural circuits in the spinal cord and the brain[J]. *Front Neuroanat*, 2021, 15:766911. DOI: 10.3389/fnana.2021.766911.
- [15] Cai M, Zheng Q, Chen Y, et al. Insights from the neural guidance factor Netrin-1 into neurodegeneration and other diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17:1379726. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1379726.
- [16] Glasgow SD, Ruthazer ES, Kennedy TE. Guiding synaptic plasticity: Novel roles for netrin-1 in synaptic plasticity and memory formation in the adult brain[J]. *J Physiol*, 2021, 599(2):493-505. DOI: 10.1113/JP278704.
- [17] Chen G, Kang SS, Wang Z, et al. Netrin-1 receptor UNC5C cleavage by active δ -secretase enhances neurodegeneration, promoting Alzheimer's disease pathologies[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(16):eabe4499. DOI: 10.1126/sciadv.abe4499.
- [18] 侯瑞, 刘胜超. 血清 Netrin-1、FGF22、miR-221 水平与抑郁症患者认知功能损害的相关性分析[J]. *淮海医药*, 2024, 42(2):129-133. DOI:10.14126/j.cnki.1008-7044.2024.02.005.
- [19] Nicoletti VG, Pajer K, Calcagno D, et al. The role of metals in the neuroregenerative action of BDNF, GDNF, NGF and other neurotrophic factors[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8):1015. DOI: 10.3390/biom12081015.
- [20] Humpel C. NGF released from blood cells or collagen hydrogels as a therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1331:193-202. DOI: 10.1007/978-3-030-74046-7_12.
- [21] 黄维翠, 李柏新, 刘振宇. 脑卒中后抑郁患者肠道菌群分布及其与血清 IGF-1、BDNF、NGF、hcy 水平的关系[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(11):1341-1344. DOI:10.13350/j.cjpb.221121.

(收稿日期:2024-10-16)