

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.011

论著 • 临床

Neurotrophin-3、LncRNA H19 与小儿癫痫持续状态严重程度的关系及对预后预测效能研究

何米兰, 王立和, 赵国晓, 李诗雅, 夏勇波



基金项目: 山西省卫健委科研课题项目(2023151)

作者单位: 044000 山西运城, 山西医科大学附属运城中心医院儿内科(何米兰、王立和、赵国晓、李诗雅) 检验科(夏勇波)

通信作者: 王立和, E-mail: ycszxyerke@163.com

【摘要】目的 探讨神经营养因子-3(Neurotrophin-3)、长链非编码核糖核酸 H19(LncRNA H19)与小儿癫痫持续状态(SE)严重程度的关系及对预后预测效能。方法 选取2020年1月—2023年12月山西医科大学附属运城中心医院儿内科收治的SE患儿152例为SE组,根据儿童癫痫持续状态严重程度评分(STEPSS)分为轻度亚组67例、中度亚组52例、重度亚组33例;根据院内结局分为良好预后亚组91例和不良预后亚组61例。另选取同期医院健康体检儿童60例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清Neurotrophin-3,实时荧光定量聚合酶链反应检测LncRNA H19水平;Spearman法分析血清Neurotrophin-3、LncRNA H19水平与SE患儿STEPSS评分的相关性;多因素Logistic回归分析SE患儿不良预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Neurotrophin-3、LncRNA H19水平对小儿SE不良预后的预测价值。结果 SE组血清Neurotrophin-3水平低于健康对照组,LncRNA H19水平高于健康对照组($t/P=11.877/<0.001$ 、 $20.966/<0.001$);随着病情加重,轻度亚组、中度亚组、重度亚组血清Neurotrophin-3水平依次降低,LncRNA H19水平依次升高($F/P=184.107/<0.001$ 、 $114.394/<0.001$);152例SE患儿不良预后发生率为41.13%(61/152)。不良预后亚组STEPSS评分、SE发作时间 ≥ 1 h、全面性发作、气管插管比例、血清LncRNA H19水平高于良好预后亚组,血清Neurotrophin-3水平低于良好预后亚组($\chi^2/t/P=8.090/<0.001$ 、 $11.931/0.001$ 、 $11.566/0.001$ 、 $8.752/0.003$ 、 $6.467/<0.001$ 、 $7.846/<0.001$);SE患儿STEPSS评分与血清Neurotrophin-3水平呈负相关,与LncRNA H19水平呈正相关($r_s/P=-0.764/<0.001$ 、 $0.748/<0.001$);多因素Logistic回归分析显示,SE发作时间 ≥ 1 h、STEPSS评分升高、全面性发作、LncRNA H19升高为小儿SE不良预后的独立危险因素[OR(95%CI)=3.216(1.406~7.354)、2.001(1.366~2.931)、3.970(1.229~11.691)、1.592(1.245~2.034)],Neurotrophin-3升高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.943(0.919~0.967)];血清Neurotrophin-3、LncRNA H19水平及二者联合预测SE患儿不良预后的AUC分别为0.808、0.780、0.891,二者联合的AUC大于单独预测($Z/P=3.194/0.001$ 、 $3.521/<0.001$)。结论 血清Neurotrophin-3水平降低和LncRNA H19水平升高与SE患儿病情加重和不良预后有关,血清Neurotrophin-3、LncRNA H19水平联合对SE患儿不良预后具有较高的预测效能。

【关键词】 癫痫持续状态;神经营养因子-3;长链非编码核糖核酸 H19;严重程度;预后;诊断效能;儿童

【中图分类号】 R742.1

【文献标识码】 A

A study of the relationship between Neurotrophin-3, LncRNA H19 and the severity of persistent status epilepticus in pediatric patients and its predictive efficacy for prognosis He Milan*, Wang Lihe, Zhao Guoxiao, Li Shiya, Xia Yongbo.* Department of Pediatrics, Yuncheng Central Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Province, Yuncheng 044000, China

Funding program: Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2023151)

Corresponding author: Wang Lihe, E-mail: ycszxyerke@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between Neurotrophin-3, long non-coding ribonucleic acid H19 (LncRNA H19) and the severity of pediatric status epilepticus (SE) and the efficacy in predicting prognosis. **Methods** One hundred and fifty-two children with SE admitted to the Department of Pediatrics of Yuncheng Central Hospital of Shanxi Medical University from January 2020 to December 2023 were selected as the SE group, and the children with SE were classified into 67 cases in the mild subgroup, 52 cases in the moderate subgroup, and 33 cases in the severe subgroup according to the

status epilepticus in pediatric severity score (STEPSS); according to the in-hospital outcome, children with SE were divided into good prognosis subgroup of 91 cases and poor prognosis subgroup of 61 cases. Another 60 children were selected for health check-ups in hospitals during the same period as healthy control group. The enzyme-linked immunosorbent assay and real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction were used to detect serum Neurotrophin-3 and LncRNA H19 levels; Spearman's method was used to analyze the correlation between serum Neurotrophin-3, LncRNA H19 levels and the STEPSS scores of the children with SE; multifactorial logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing poor prognosis in children with SE; the predictive value of serum Neurotrophin-3 and LncRNA H19 levels on poor prognosis of pediatric SE was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum Neurotrophin-3 levels were lower and LncRNA H19 levels were higher in the SE group than in the healthy control group ($t/P=11.877/<0.001$, $20.966/<0.001$); as the disease aggravated, the serum Neurotrophin-3 levels in the mild subgroup, the moderate subgroup, and the severe subgroup decreased in the order of. LncRNA H19 levels increased sequentially ($F/P=184.107/<0.001$, $114.394/<0.001$); the incidence of poor prognosis in 152 children with SE was 41.13% (61/152). STEPSS score, SE episode duration ≥ 1 h, full-blown seizures, proportion of tracheal intubation, and serum LncRNA H19 levels were higher in the poor prognosis subgroup than in the good prognosis subgroup, and serum Neurotrophin-3 levels were lower than in the good prognosis subgroup ($\chi^2/t/P=8.090/<0.001$, $11.931/0.001$, $11.566/0.001$, $8.752/0.003$, $6.467/<0.001$, $7.846/<0.001$); STEPSS score in children with SE was negatively correlated with serum Neurotrophin-3 levels and positively correlated with LncRNA H19 levels ($r_s/P=-0.764/<0.001$, $0.748/<0.001$); multifactorial logistic regression analysis showed that SE episodes lasted for ≥ 1 h, high STEPSS score, full-blown seizures, and high LncRNA H19 were independent risk factors for poor prognosis of pediatric SE [$OR(95\% CI)=3.216(1.406-7.354)$, $2.001(1.366-2.931)$, $3.970(1.229-11.691)$, and $1.592(1.245-2.034)$], and high Neurotrophin-3 was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=0.943(0.919-0.967)$]; the AUCs of serum Neurotrophin-3, LncRNA H19 levels and the combination of the two for predicting poor prognosis in children with SE were 0.808, 0.780, and 0.891, respectively, and the AUCs of the combination of the two were greater than those predicted by serum Neurotrophin-3 and LncRNA H19 levels alone ($Z/P=3.194/0.001$, $3.521/<0.001$). **Conclusion** Decreased serum Neurotrophin-3 levels and increased LncRNA H19 levels were associated with exacerbation and poor prognosis in children with SE, and the combination of serum Neurotrophin-3 and LncRNA H19 levels had a high predictive efficacy for poor prognosis in children with SE.

【Key words】 Status epilepticus; Neurotrophin-3; Long non-coding ribonucleic acid H19; Severity; Prognosis; Diagnostic efficacy; Children

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是指癫痫发作持续时间延长或连续发作,无法自行中止或发作停止后立即再次发作的状态,儿童 SE 年发病率为(17~23)/10 万,有较高的残疾率和病死率,且幸存患儿常遗留神经系统功能障碍^[1-2]。神经营养因子缺乏和神经炎症反应在癫痫中发挥重要作用^[3-4]。神经营养因子(Neurotrophin)-3 是一种营养因子,通过结合其受体维持神经元存活和突触形成,发挥神经保护作用^[5]。据报道,Neurotrophin-3 在 SE 患儿血清中低表达。长链非编码核糖核酸(long noncoding ribonucleic acid, LncRNA)能通过影响靶基因表达参与癫痫发生发展^[6-7]。LncRNA H19 是一种脑组织特异性表达的 LncRNA,能通过激活多种炎症反应信号通路促进神经炎症反应发生发展^[8]。研究显示^[9],LncRNA H19 基因多态性与中国人群癫痫易感性有关。然而,关于血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 对小儿 SE 的临床意义尚缺乏报道,现对其研究并报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2023 年 12 月山西医科大学附属运城市中心医院儿内科收治的 SE 患儿 152 例为 SE 组,男 84 例,女 68 例;年龄 1~12 (5.72 $\pm$ 2.22) 岁;体质量 6.56~38.00(23.72 $\pm$ 6.11) kg;病因:热性惊厥者 57 例,急性症状性者 24 例,进展脑病性者 24 例,慢性症状性者 28 例,未知病因者 19 例。根据儿童癫痫持续状态严重程度评分(status epilepticus in pediatric severity score, STEPSS)^[10]将 SE 患儿分为 3 个亚组:轻度亚组 67 例(0~1 分)、中度亚组 52 例(2~3 分)、重度亚组 33 例(4~6 分)。另选取同期医院健康体检儿童 60 例为健康对照组,男 33 例,女 27 例;年龄 1~12 (5.65 $\pm$ 2.15) 岁;体质量 6.71~40.25(23.61 $\pm$ 5.83) kg。2 组性别、年龄、体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(伦审[2020]043 号),受试儿童家属

知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《癫痫持续状态的定义和分类》^[11] 诊断标准: 失神发作 > 15 min、伴意识障碍的局灶性发作 > 10 min、强直阵挛发作 > 5 min; ②年龄 1~14 岁; ③有完整的临床资料。(2) 排除标准: ①合并脑缺血、脑出血、器质性脑病等脑疾病、或痴呆、精神分裂症等其他神经系统疾病; ②恶性肿瘤患儿; ③脑部手术史; ④先天性心脏疾病、自身免疫性疾病; ⑤血液系统疾病或合并感染; ⑥急性中毒、遗传代谢病等引起的癫痫发作; ⑦近期使用免疫抑制剂。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Neurotrophin-3 水平检测: 患儿于入院次日/健康对照组于体检当日采集空腹肘静脉血 3 ml, 离心留取上层血清待测。以上海威奥生物科技有限公司提供的 Neurotrophin-3 酶联免疫吸附法试剂盒(货号: EH6388M) 检测 Neurotrophin-3 水平。

1.3.2 血清 LncRNA H19 水平检测: 上述血清通过 Trizol(无锡百泰克生物技术有限公司, 货号: RP2402) 提取总 RNA, 使用分光光度计[安捷伦科技(中国)有限公司, 型号: Cary 6000i UV-Vis-NIR] 鉴定 RNA 纯度和浓度, 使用 Takara 试剂盒(北京云肽生物科技有限公司, 型号: RR820A) 逆转录互补 DNA。按照 Hifair® III One Step RT-qPCR Probe Kit 说明书[翌圣生物科技(上海)股份有限公司, 型号: 11145ES50] 构建反应体系 [2 × Hifair® III P buffer 10.0 μl、Hifair® UH III Enzymes 1.0 μl、Hieff® 50×High Rox or Low Rox 0.4 μl、上游引物 0.4 μl、下游引物 0.4 μl、TaqMan Probe (10 μM) 0.2 μl、模板 RNA 1 μl、RNase free ddH₂O 加至 20 μl] 进行实时荧光定量聚合酶链式反应, 反应条件: 50℃ 15 min 1 次, 95℃ 30 s 1 次, 95℃ 10 s、60℃ 30 s, 共计 45 次; 引物序列: LncRNA H19, 上游引物 5'-GGTGGGGATGTTTGATTT-3', 下游引物 5'-CCTGTTT-TATGGGCTGAT-3'; 内参 GAPDH, 上游引物 5'-CAG-GAGTTGAACTGCTAGGAT-3', 下游引物 5'-GAGCAAG-CAAAGTGACCATTT-3'。用 2^{-ΔΔCT} 法表示 LncRNA H19 表达水平。

1.3.3 预后分组: 通过格拉斯哥预后量表 (glasgow outcome scale, GOS)^[12] 评估 SE 患儿院内结局, 总分值 1~5 分, >3 分为预后良好, ≤3 分为预后不良。根据 GOS 评分将 SE 患儿分为良好预后亚组 91 例和不良预后亚组 61 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采

用两独立样本 t 检验, 多组间两两比较采用 LSD- t 检验; Spearman 法分析血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平与 SE 患儿 STEPSS 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 SE 患儿不良预后的影响因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平预测 SE 患儿不良预后的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平比较

SE 组血清 Neurotrophin-3 水平低于健康对照组, 而血清 LncRNA H19 水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组与 SE 组血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum Neurotrophin-3 and LncRNA H19 levels between healthy control group and SE group

组别	例数	Neurotrophin-3 (ng/L)	LncRNA H19
健康对照组	60	114.77 ± 23.09	1.02 ± 0.10
SE 组	152	68.55 ± 26.41	1.83 ± 0.29
t 值		11.877	20.966
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 SE 患儿血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平比较 随着病情加重, 轻度亚组、中度亚组、重度亚组 SE 患儿血清 Neurotrophin-3 水平依次降低, 血清 LncRNA H19 水平依次升高 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 不同病情程度 SE 患儿血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum Neurotrophin-3 and LncRNA H19 levels in SE children with different severity of disease

组别	例数	Neurotrophin-3 (ng/L)	LncRNA H19
轻度亚组	67	90.60 ± 16.64	1.59 ± 0.19
中度亚组	52	62.36 ± 11.32 ^a	1.96 ± 0.17 ^a
重度亚组	33	33.54 ± 13.15 ^{ab}	2.13 ± 0.19 ^{ab}
F 值		184.107	114.394
P 值		<0.001	<0.001

注: 与轻度亚组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度亚组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后 SE 患儿临床/病理特征比较 152 例 SE 患儿不良预后发生率为 41.13% (61/152)。不良预后亚组患儿 STEPSS 评分、SE 发作时间 ≥ 1 h、全面性发作、气管插管比例、血清 LncRNA H19 水平高于良好预后亚组, 血清 Neurotrophin-3 水平低于良好预后亚组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平与 SE 患

儿 STEPSS 评分的相关性 Spearman 相关性分析显示 SE 患儿血清 Neurotrophin-3 水平与 STEPSS 评分呈负相关 ,血清 LncRNA H19 水平与 STEPSS 评分呈正相关($r_s/P=-0.764/<0.001$ $0.748/<0.001$) 。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 SE 患儿不良预后的影响因素 以 SE 患儿预后为因变量(不良/良好=1/0) ,表 3 中有差异项目 [SE 发作时间(≥ 1 h/ <1 h=1/0) 、STEPSS 评分、全面性发作(是/否=1/0) 、气管插管(是/否=1/0) 、Neurotrophin-3、LncRNA H19]为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: SE 发作时间 ≥ 1 h、STEPSS 评分升高、全面性发作、LncRNA H19 升高为

SE 患儿不良预后的独立危险因素 ,Neurotrophin-3 升高为独立保护因素($P<0.05$) ,见表 4。

2.6 血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平对 SE 患儿不良预后的预测价值 绘制血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平单独与联合预测 SE 患儿不良预后的 ROC 曲线 ,并计算曲线下面积(AUC) 结果显示: 血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平及二者联合预测 SE 患儿不良预后的 AUC 分别为 0.808、0.780、0.891 ,二者联合的 AUC 大于血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平单独预测的 AUC($Z=3.194、3.521$, $P=0.001、<0.001$) ,见表 5、图 1。

表 3 不同预后 SE 患儿临床/病理特征比较
Tab.3 Comparison of clinical/pathological characteristics of SE patients with different prognoses

项 目		良好预后亚组($n=91$)	不良预后亚组($n=61$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	48(52.75)	36(59.02)	0.581	0.446
	女	43(47.25)	25(40.98)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		5.79 $\pm$ 2.15	5.61 $\pm$ 2.34	0.501	0.617
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)		23.65 $\pm$ 5.92	23.82 $\pm$ 6.43	0.166	0.869
病因[例(%)]	热性惊厥	32(35.16)	25(40.98)	2.570	0.632
	急性症状性	12(13.19)	12(19.67)		
	进展脑病性	16(17.58)	8(13.11)		
	慢性症状性	18(19.78)	10(16.39)		
	未知病因	13(14.29)	6(9.84)		
STEPSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		1.82 $\pm$ 0.86	3.23 $\pm$ 1.29	8.090	<0.001
SE 发作时间[例(%)]	≥ 1 h	43(47.25)	46(75.41)	11.931	0.001
	<1 h	48(52.75)	15(24.59)		
全面性发作[例(%)]		56(61.54)	53(86.89)	11.566	0.001
伴发热[例(%)]		63(69.23)	45(73.77)	0.366	0.545
气管插管[例(%)]		5(5.49)	13(21.31)	8.752	0.003
治疗药物种类[例(%)]	单药治疗	60(65.93)	36(59.02)	0.761	0.684
	2 种抗癫痫药物	19(20.88)	15(24.59)		
	3 种抗癫痫药物	12(13.19)	10(16.39)		
Neurotrophin-3($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		80.18 $\pm$ 22.40	51.20 $\pm$ 22.19	7.846	<0.001
LncRNA H19($\bar{x}\pm s$)		1.72 $\pm$ 0.24	2.00 $\pm$ 0.29	6.467	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SE 患儿不良预后的影响因素
Tab.4 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting poor prognosis in children with SE

变 量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
SE 发作时间 ≥ 1 h	1.168	0.422	7.661	0.006	3.216	1.406~ 7.354
STEPSS 评分高	0.694	0.195	12.675	<0.001	2.001	1.366~ 2.931
全面性发作	1.332	0.575	5.374	0.020	3.970	1.229~ 11.691
气管插管	0.730	0.773	0.892	0.345	2.076	0.466~ 9.446
Neurotrophin-3 高	-0.059	0.013	21.102	<0.001	0.943	0.919~ 0.967
LncRNA H19 高	0.465	0.125	13.790	<0.001	1.592	1.245~ 2.034

表 5 血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平对 SE 患儿不良预后的预测价值
Tab.5 The predictive value of serum Neurotrophin-3 and LncRNA H19 levels for poor prognosis in SE patients

指 标	截断值	AUC	95% CI	P 值	敏感度	特异度	Youden 指数
Neurotrophin-3	67.15 ng/L	0.808	0.736~ 0.867	<0.001	0.525	0.923	0.448
LncRNA H19	1.89	0.780	0.706~ 0.843	<0.001	0.656	0.769	0.425
二者联合		0.891	0.830~ 0.936	<0.001	0.754	0.901	0.655

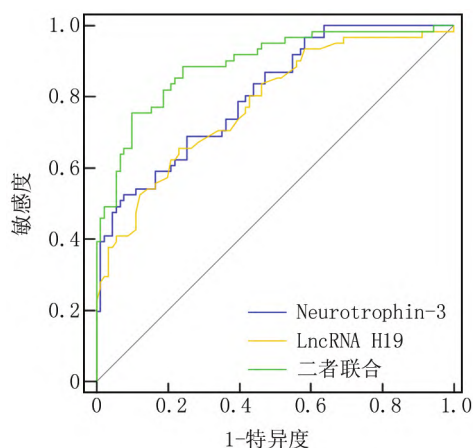


图 1 血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平预测 SE 患儿不良预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in SE patients based on serum Neurotrophin-3 and LncRNA H19 levels

3 讨论

癫痫是一种由大脑异常电活动引起的慢性疾病，由于儿童大脑尚处于发育阶段，神经系统不成熟、神经细胞不稳定、神经介质释放不平衡等易在惊厥、光刺激、疲劳、应激、睡眠紊乱等因素影响下引起癫痫^[12]。SE 是最常见的儿童癫痫类型，持续的癫痫发作常引起不可逆神经系统功能损害，尽管近年来抗癫痫药物取得一定进展，但仍有部分患儿对药物无反应导致癫痫持续发作或复发，最终进展为难治性癫痫而危及患儿生命安全^[13-14]。及时、准确地对小儿 SE 严重程度与预后进行评估和预测，对缓解癫痫症状和降低致残、致死风险具有重要意义。

神经营养因子是一类在神经系统中发挥营养和保护作用的蛋白质，它们通过与特定受体结合，调节神经元的生存、生长、分化和突触可塑性，癫痫过程中神经营养因子通常处于缺乏状态，导致神经元高度同步化异常放电，促进癫痫的发生发展^[15]。Neurotrophin-3 是一种由神经细胞表达的神经营养因子，能通过结合神经细胞表面的高亲和力受体原肌球蛋白相关激酶 C (tropomyosin receptor kinase C, TrkC) 发挥重要的神经保护作用^[5]。比如神经雪旺细胞损伤模型中，补充 Neurotrophin-3 能激活 TrkC/细胞外信号调节激酶/c-Jun 氨基末端激酶，维持神经雪旺细胞修复，以促进神经再生^[16]。补充 Neurotrophin-3 能促进海马体突触形成和可塑性，以维持神经元间信号传递，改善记忆功能^[17]。另有学者报道^[18]，颞叶皮质中 Neurotrophin-3 表达与颞叶癫痫患者病情严重程度有关。然而，关于血清 Neurotrophin-3 与小儿 SE 严重程度和预后的关系尚未可知。本研究结果显示，SE 患儿血清 Neurotrophin-3 水

平降低，并随着病情加重而降低，Neurotrophin-3 升高为小儿 SE 不良预后的独立保护因素，这说明血清 Neurotrophin-3 水平升高与小儿 SE 病情减轻和预后改善有关。分析原因可能与 Neurotrophin-3/TrkC 信号具有以下神经保护作用有关：(1) 促进神经细胞增殖、分化、生存，有助于维持神经元的正常结构和功能；(2) 促进神经元间的突触形成和可塑性，有助于神经元间的正常通信和信息传递；(3) 调节神经元的兴奋性和抑制性，有助于维持神经网络的稳定性和平衡性^[19-20]。

LncRNA 是一种长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA，能在转录和/或转录后水平上影响靶基因表达，通过影响神经炎症反应、神经元兴奋性和稳定性、突触形成和可塑性、神经细胞增殖和凋亡而参与癫痫发生发展^[7]。LncRNA H19 位于人染色体 11p15.5 上，是人脑白质和灰质中表达稳定性最高的 LncRNA 之一，其表达部位提示其与中枢神经系统疾病有密切联系^[21]。全转录组研究发现，LncRNA H19 可能通过炎症反应、细胞凋亡等参与大鼠 SE 发生^[22]。实验报道，LncRNA H19 在颞叶癫痫大鼠海马神经元中上调，敲低 LncRNA H19 能激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路，抑制大鼠神经元凋亡、自噬和炎症反应^[23]。而上调 LncRNA H19 表达能靶向信号传导及转录激活蛋白 3 与微小 RNA (microRNA, miRNA) let-7b 竞争性结合，促进大鼠海马胶质细胞活化和癫痫发作^[24]。这些研究说明 LncRNA H19 参与癫痫过程。有学者指出^[9]，LncRNA H19 基因多态性是癫痫的危险因素，但关于血清 LncRNA H19 与小儿 SE 严重程度和预后的关系尚未可知。本研究结果显示，SE 患儿血清 LncRNA H19 水平升高，并随着病情加重而升高，为小儿 SE 不良预后的独立保护因素，这说明血清 LncRNA H19 水平升高与小儿 SE 病情加重和不良预后有关。究其原因，LncRNA H19 能抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路，增强海马神经细胞自噬诱导神经细胞凋亡，并因此诱导胶质细胞活化增强神经炎症反应，导致神经系统损伤加重，进而增加病情和降低预后^[23-25]。同时，LncRNA H19 能靶向 miRNA-29a-3p 激活核因子- κ B 信号通路，加剧海马神经炎症反应损伤，增强神经异常电活动导致病情加重和预后降低^[26]。

本研究结果还发现，除 STEPSS 评分外，SE 发作时间 ≥ 1 h 和全面性发作的 SE 患儿不良预后风险更高，原因可能是，发作时间越长和全面性发作也反映了患儿病情更严重，因此不良预后风险更高。ROC 曲线显示，血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平联合预测的 AUC 大于血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平单独预测。这说明血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水

平有助于小儿 SE 不良预后预测,同时检测血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平可以更准确地预测小儿 SE 不良预后。

综上所述 SE 患儿血清 Neurotrophin-3 水平降低, LncRNA H19 水平升高,与 SE 严重程度和预后密切相关,血清 Neurotrophin-3、LncRNA H19 水平联合预测小儿 SE 不良预后的效能较高。但本研究结果还有待多中心研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

何米兰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王立和:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;赵国晓:实施研究过程,资料搜集整理;李诗雅:实施研究过程,资料搜集整理;夏勇波:进行统计学分析

参考文献

- [1] Shu Y, Wu Z, Yang X, et al. The burden of epilepsy in the People's republic of China from 1990 to 2019: Epidemiological trends and comparison with the global burden of epilepsy [J]. *Front Neurol*, 2023, 12(14): 1303531. DOI: 10.3389/fneur.2023.1303531.
- [2] 儿童癫痫持续状态协作组. 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识(2022) [J]. *癫痫杂志*, 2022, 8(5): 383-389. DOI: 10.7507/2096-0247.202207002.
- [3] 肖秋杰. 脑源性神经营养因子诱发癫痫机制的研究进展 [J]. *海南医学*, 2023, 34(3): 435-439. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.03.033.
- [4] 毕翻, 姜俊杰, 潘恒恒, 等. 癫痫相关炎症介质的研究进展 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(2): 117-120. DOI: 10.19984/j.cnki.1674-8972.2023.02.10.
- [5] Ateaque S, Merkouris S, Barde YA. Neurotrophin signalling in the human nervous system [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 7(16): 1225373. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1225373.
- [6] 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.
- [7] 黄小妹, 李欢, 刁丽梅. 长链非编码 RNA 在癫痫发生发展中的作用及机制研究进展 [J]. *医学综述*, 2022, 28(13): 2504-2509. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.13.002.
- [8] 田烨楠, 吕鹤群, 冯瑶婷, 等. 长链非编码 RNA H19 在中枢神经系统疾病中的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2024, 27(1): 113-118. DOI: 10.12083/SYSJ.230883.
- [9] Zheng Z, Yan Y, Guo Q, et al. Genetic interaction of H19 and TGFBR1 polymorphisms with risk of epilepsy in a Chinese population [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2021, 14: 77-86. DOI: 10.2147/PGPM.S279664.
- [10] Sidharth, Sharma S, Jain P, et al. Status epilepticus in pediatric patients severity score (STEPSS): A clinical score to predict the outcome of status epilepticus in children—a prospective cohort study [J]. *Seizure*, 2019, 10(71): 328-332. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.09.005.
- [11] Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position pa-

per of the ILAE commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670.

- [12] 中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会. 终止癫痫持续状态发作的专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(7): 639-646. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.07.0639.
- [13] 北京协和医院罕见病多学科协作组, 中国罕见病联盟. 氯巴占治疗难治性癫痫专家共识(2022) [J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(5): 768-782. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0421.
- [14] 余书婷, 姚宝珍. 儿童难治性癫痫研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 546-551. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.021.
- [15] Ferraguti G, Terracina S, Micangeli G, et al. NGF and BDNF in pediatric syndromes [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 145: 105015. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.105015.
- [16] Xu X, Song L, Li Y, et al. Neurotrophin-3 promotes peripheral nerve regeneration by maintaining a repair state of Schwann cells after chronic denervation via the TrkC/ERK/c-Jun pathway [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 733. DOI: 10.1186/s12967-023-04609-2.
- [17] Tan JW, An JJ, Deane H, et al. Neurotrophin-3 from the dentate gyrus supports postsynaptic sites of mossy fiber-CA3 synapses and hippocampus-dependent cognitive functions [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(4): 1192-1204. DOI: 10.1038/s41380-023-02404-5.
- [18] Vega-García A, Orozco-Suárez S, Villa A, et al. Cortical expression of IL1- β , Bcl-2, Caspase-3 and 9, SEMA-3a, NT-3 and P-glycoprotein as biological markers of intrinsic severity in drug-resistant temporal lobe epilepsy [J]. *Brain Res*, 2021, 1758: 147303. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147303.
- [19] Omar NA, Kumar J, Teoh SL. Neurotrophin-3 and neurotrophin-4: The unsung heroes that lies behind the meninges [J]. *Neuropeptides*, 2022, 92: 102226. DOI: 10.1016/j.npep.2022.102226.
- [20] Hernández-Echeagaray E. Neurotrophin-3 modulates synaptic transmission [J]. *Vitam Horm*, 2020, 114: 71-89. DOI: 10.1016/bs.vh.2020.04.008.
- [21] 毛元元, 袁静静. 长链非编码 RNA H19 在中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(23): 3021-3026. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.23.001.
- [22] Han CL, Liu YP, Zhao XM, et al. Whole-transcriptome screening reveals the regulatory targets and functions of long non-coding RNA H19 in epileptic rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 489(2): 262-269. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.05.161.
- [23] Ju H, Yang Z. H19 silencing decreases kainic acid-induced hippocampus neuron injury via activating the PI3K/AKT pathway via the H19/miR-206 axis [J]. *Exp Brain Res*, 2022, 240(7-8): 2109-2120. DOI: 10.1007/s00221-022-06392-w.
- [24] Han CL, Liu YP, Guo CJ, et al. The lncRNA H19 binding to let-7b promotes hippocampal glial cell activation and epileptic seizures by targeting Stat3 in a rat model of temporal lobe epilepsy [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8): e12856. DOI: 10.1111/cpr.12856.
- [25] 李华晓, 麦浩坚, 宋同均, 等. LncRNA H19 通过 PI3K/Akt 通路对海人酸致癫痫大鼠海马神经细胞自噬的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(1): 56-62. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.01.009.
- [26] Xie Y, Wang M, Shao Y, et al. LncRNA H19 regulates P-glycoprotein expression through the NF- κ B signaling pathway in the model of status epilepticus [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(3): 929-941. DOI: 10.1007/s11064-022-03803-w.

(收稿日期: 2024-05-30)