

• 论 著 •

血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平对儿童 癫痫持续状态短期预后的预测价值*

李影明, 袁 玉, 曲红亮, 王曼卿

佳木斯市妇幼保健院儿科, 黑龙江佳木斯 154000

摘要:目的 探讨血清人新饱食分子蛋白-1(Nesfatin-1)、25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]水平对儿童癫痫持续状态(SE)短期预后的预测价值。方法 将该院 2020 年 3 月至 2023 年 3 月收治的 104 例 SE 患儿纳入研究,收集患儿临床资料,根据其出院时采用格拉斯哥预后评分量表(GOS)进行评分的结果分为预后良好组(等于 5 分)与预后不良组(<5 分)。采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平是否为儿童 SE 短期预后不良的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平对儿童 SE 短期预后不良的预测价值。结果 出院时,85 例患儿 GOS 评分为 5 分,占 81.73%(85/104),纳入预后良好组;19 例患儿 GOS<5 分,占 18.27%(19/104),纳入预后不良组。两组患儿性别、年龄、既往癫痫病史、癫痫发作类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。SE 发作时间、用药至发作停止时间、脑电图结果、头颅 CT 结果、血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,SE 发作时间>60 min、头颅 CT 结果异常、血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平是儿童 SE 短期预后不良的独立危险因素($OR=1.945, 2.343, 1.731, 1.505, P<0.05$);血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平联合预测儿童 SE 短期预后不良的 ROC 曲线下面积为 0.840(95%CI:0.732~0.949),优于血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平单项预测[0.607(95%CI:0.453~0.761)、0.742(95%CI:0.604~0.880)]。结论 血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平是儿童 SE 预后不良的危险因素,二者联合预测儿童 SE 预后不良有较高的预测价值。

关键词:血清 Nesfatin-1; 25-羟基维生素 D₃; 持续癫痫状态; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.06.008

中图法分类号:R446.11;R742.1

文章编号:1673-4130(2024)06-0676-05

文献标志码:A

The predictive value of serum Nesfatin-1 and 25(OH)D₃ levels for the short-term prognosis of status epilepticus in children*

LI Yingming, YUAN Yu, QU Hongliang, WANG Manqing

Department of Pediatrics, Jiamusi Maternal and Child Health Care Hospital,
Jiamusi, Heilongjiang 154000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum Nesfatin-1 and 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃] levels for the short-term prognosis of status epilepticus (SE) in children. **Methods** A total of 104 children with SE admitted to the hospital from March 2020 to March 2023 were enrolled in the study, and the clinical data of the children were collected. According to the Glasgow outcome Scale (GOS) score at discharge, the children were divided into a good prognosis group (equal to 5 points) and a poor prognosis group (<5 points). Univariate analysis and multivariate Logistic regression were used to analyze whether serum Nesfatin-1 and 25(OH)D₃ levels were risk factors for poor short-term prognosis in children with SE. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum Nesfatin-1 and 25(OH)D₃ levels for the short-term poor prognosis in children with SE. **Results** At discharge, 85 children [81.73%(85/104)] with a GOS score of 5 were included in the good prognosis group, and 19 children [18.27%(19/104)] with a GOS score of <5 were included in the poor prognosis group. There was no significant difference in gender, age, previous history of epilepsy, and seizure types between the two groups ($P>0.05$). There were significant differences in the duration of SE, the time from medication to seizure cessation, electroencephalogram (EEG) results, head CT results, and serum Nesfatin-1 and 25(OH)D₃ levels between the two groups ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that SE duration >60 min, abnormal head CT

* 基金项目:黑龙江省卫生健康委科研课题项目(2019-358)。

作者简介:李影明,女,副主任医师,主要从事儿科临床的相关研究。

results, serum Nesfatin-1 and 25(OH)D₃ levels were independent risk factors for the short-term poor prognosis of children with SE ($OR = 1.945, 2.343, 1.731, 1.505; P < 0.05$). The area under the ROC curve of serum Nesfatin-1 and 25(OH)D₃ levels combined to predict poor short-term prognosis of children with SE was 0.840 (95%CI: 0.732–0.949), which was better than that of serum Nesfatin-1 and 25(OH)D₃ levels alone [0.607 (95%CI: 0.453–0.761), 0.742 (95%CI: 0.604–0.880)], respectively. **Conclusion** Serum Nesfatin-1 and 25(OH)D₃ levels are risk factors for poor prognosis in children with SE, and the combination of them has high predictive value for poor prognosis in children with SE.

Key words: serum nesfatin-1; 25-hydroxyvitamin D₃; status epilepticus; children

持续癫痫状态(SE)作为影响中枢神经系统的严重疾病,是儿童常见的神经系统急危重症之一^[1-2]。癫痫连续发作 30 min 以上不能自行停止或连续发作之间神志不清又频繁再发即可考虑为 SE^[3]。对于 SE 患儿,如果不采取紧急干预措施以减少其神经损伤,则会导致儿童生活质量下降,增加死亡的风险^[4]。因此,分析儿童 SE 的危险因素对于改善疾病预后具有重要意义。一些学者对儿童癫痫发病的危险因素进行了 Meta 分析,得出围生期不良因素、中枢神经系统感染、高热惊厥、癫痫家族史是儿童癫痫的危险因素^[5],但是目前对于儿童 SE 预测指标的系统性研究较少。人新饱食分子蛋白-1(Nesfatin-1)是存在于人体内分布非常广泛的肽类激素,其水平与记忆、癫痫发作、睡眠等脑部功能有关^[6]。血清 25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]是维生素 D₃ 在人体内的主要存在形式。既往研究表明维生素 D 缺乏与癫痫的发作密切相关^[7]。有研究报道了 1 例 6 个月的婴儿因维生素 D 缺乏导致低钙血症继发 SE^[8],但儿童 SE 与维生素 D 的相关性鲜有报道。因此,血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平是否可以作为儿童 SE 的预后评估指标值得探讨。本研究旨在探讨血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平对儿童 SE 短期预后的预测价值,为儿童 SE 的诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2020 年 3 月至 2023 年 3 月收治的 104 例 SE 患儿纳入研究。纳入标准如下,(1)符合癫痫最新临床诊疗指南中儿童 SE 的诊断标准^[9]:强直阵挛发作超过 5 min,失去神志超过 15 min,意识障碍超过 10 min;(2)年龄 1 个月至 14 岁。排除标准:(1)有脑肿瘤或脑部器质性病变;(2)合并传染病、肝肾功能不全、精神病等疾病;(3)入院后无癫痫发作;(4)病历资料不全。

1.2 方法

1.2.1 相关资料收集 收集患儿性别、年龄、SE 发作时间、既往癫痫病史、癫痫发作类型、用药至发作停止时间、脑电图结果、头颅 CT 结果。

1.2.2 血清 Nesfatin-1 的检测 患儿入院 24 h 后抽取静脉血 5 mL,离心后分离血清,采用酶联免疫吸附法检测试剂盒(伊莱瑞特生物科技有限公司)检测 Nesfatin-1 水平。

1.2.3 25(OH)D₃ 的检测 采用 cobas 8000e 602 型全自动化学发光免疫分析仪(罗氏诊断公司)以化学发光法进行检测。25(OH)D₃ 检测试剂盒为深圳泰乐德医疗有限公司产品。

1.2.4 格拉斯哥预后评分量表(GOS)评分及预后分组 出院时采用 GOS 对患者的短期预后情况进行评估,见表 1。GOS 评分为 5 分者纳入预后良好组,评分 < 5 分者纳入预后不良组。

表 1 GOS 评分标准

评分	患者状态	解释
1 分	死亡	—
2 分	植物状态	无反应,不能与外界环境互动
3 分	重残	能按吩咐动作,但不能独立生活
4 分	轻度残疾	能够独立生活,但不能回到工作或学校
5 分	恢复良好	能够回到工作或学校

注:—表示该项无内容。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析儿童 SE 短期预后不良的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平对儿童 SE 短期预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿短期预后情况分析 出院时,85 例患儿 GOS 评分为 5 分,占 81.73%(85/104),纳入预后良好组;19 例患儿 GOS < 5 分,占 18.27%(19/104),纳入预后不良组。不同病因 SE 患儿的短期预后情况见表 2。

表 2 不同病因 SE 患儿的短期预后情况[n(%)]

SE 患儿病因	预后不良	预后良好
急性症状性	7(36.84)	20(23.53)
远期症状性	6(31.58)	18(21.17)
进行性脑病	4(21.05)	3(3.53)
隐源性/特发性	2(10.53)	21(24.71)
热性惊厥	0(0.00)	23(27.06)
合计	19(100.00)	85(100.00)

2.2 儿童 SE 短期预后的单因素分析 两组患儿性别、年龄、既往癫痫病史、癫痫发作类型比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 SE 发作时间、用药至发作

停止时间、脑电图结果、头颅 CT 结果及血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 儿童 SE 短期预后的单因素分析 (n 或 $\bar{x} \pm s$)

项目	预后良好组	预后不良组	χ^2/t	P
性别			0.005	0.946
男性	44	10		
女性	41	9		
年龄			1.030	0.310
≤ 5 岁	57	15		
> 5 岁	28	4		
SE 发作时间			13.416	< 0.001
> 60 min	15	11		
≤ 60 min	70	8		
既往癫痫病史			0.073	0.788
是	25	5		
否	60	14		
癫痫发作类型			0.096	0.757
惊厥性	69	16		
非惊厥性	16	3		
脑电图结果			9.378	0.002
异常	61	11		
正常	10	8		
头颅 CT 结果			4.499	0.034
异常	31	11		
正常	53	6		
血清 Nesfatin-1 水平 ($\mu\text{g/L}$)	3.29 ± 1.54	2.27 ± 0.52	2.842	0.005
用药至发作停止时间			10.909	0.001
≤ 30 min	78	12		
> 30 min	7	7		
血清 25(OH)D ₃ 水平 ($\mu\text{g/L}$)	33.21 ± 2.48	27.87 ± 2.52	8.461	< 0.001

注: 接受脑电图检查者为 90 例, 接受头颅 CT 检查者为 101 例。

2.3 多因素 Logistic 回归分析儿童 SE 短期预后不良的危险因素 将单因素分析中 SE 发作时间、用药至发作停止时间、脑电图结果、头颅 CT 结果、血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平等差异有统计学意义的因素作为自变量, 是否短期预后不良作为因变量, 纳

入多因素 Logistic 回归分析。结果显示, SE 发作时间 > 60 min、头颅 CT 结果异常、血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平是儿童 SE 短期预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析儿童 SE 短期预后不良的危险因素

因素	β	SE	OR	95%CI	P
SE 发作时间 (> 60 min vs. ≤ 60 min)	0.665	0.157	1.945	1.430~2.650	< 0.001
用药至发作停止时间 (≤ 30 min vs. > 30 min)	0.233	0.120	1.263	0.874~1.385	0.051
脑电图结果 (异常 vs. 正常)	0.158	0.084	1.171	0.914~1.269	0.059

续表 4 多因素 Logistic 回归分析儿童 SE 短期预后不良的危险因素

因素	β	SE	OR	95%CI	P
头颅 CT 结果(异常 vs. 正常)	0.851	0.158	2.343	1.667~3.101	<0.001
血清 Nesfatin-1 水平	0.549	0.164	1.731	1.269~2.412	0.001
25(OH)D ₃	0.409	0.129	1.505	1.124~1.861	0.002

2.4 ROC 曲线分析血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平对儿童 SE 短期预后不良的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 联合预测儿童 SE 短期预后不良的 ROC 曲线下面积(AUC)为

0.840(95%CI:0.732~0.949), 优于血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平单项预测[0.607(95%CI:0.453~0.761)、0.742(95%CI:0.604~0.880)]。见表 5、图 1。

表 5 血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平对儿童 SE 短期预后不良的预测价值分析

指标	截断值	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
血清 Nesfatin-1	2.73 $\mu\text{g/L}$	0.607	0.453~0.761	0.146	47.4	83.5
25(OH)D ₃	30.66 $\mu\text{g/L}$	0.742	0.604~0.880	0.001	73.7	76.5
联合检测	—	0.840	0.732~0.949	<0.001	84.2	75.3

注:—表示该项无数据。

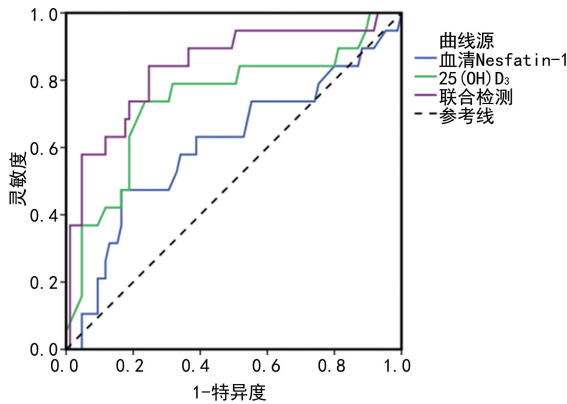


图 1 血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平预测儿童 SE 短期预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

儿童 SE 作为致残、致死率很高的神经系统疾病, 每年发病率为 10/10 万~42/10 万, 高于成年人的 4/10 万~6/10 万, 并且婴儿出生第一年的发病率最高^[10]。SE 的发病机制目前尚不明确, 热性惊厥是其中一个重要的病因, SE 发作可能与年龄、免疫、遗传、感染等因素有关^[11]。热性惊厥常发生于 6 个月至 5 岁的儿童, 与年龄的密切联系提示了 SE 可能与婴幼儿的大脑发育程度有关^[12]。病因、年龄、癫痫持续时间是 SE 预后的重要决定性因素^[13]。由于 SE 的发作是持续的动态过程, 20 min 的神经系统异常持续性放电会导致严重脑缺血, 60 min 以上的 SE 则会造成永久性脑损伤^[14-15]。寻找能更加有效预测儿童 SE 预后的指标, 对于降低儿童 SE 的病死率, 改善儿童 SE 预后状态具有重要意义。

Nesfatin-1 作为控制食欲的神经肽被广泛研究, 有研究发现 Nesfatin-1 对人的情绪反应有调控作用^[16]。有研究表明, 脑和脊髓中的 Nesfatin-1 阳性神

经元在自主神经系统中有明显的相互作用, 证明中枢神经系统中的 Nesfatin-1 参与调节神经应激反应^[17]。Nesfatin-1 在青霉素诱导的癫痫活动中具有氧化应激介导的抗惊厥作用^[18]。同时, 也有研究证实维生素和其他微量元素的缺乏容易诱发癫痫, 有研究报告, 维生素 D 缺乏的儿童具有较高的癫痫患病率^[19]。基于以上一些既往研究的结论, 本研探讨了血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平对儿童 SE 短期预后的预测价值。

本研究结果显示, 预后良好组和预后不良组 SE 发作时间、用药至发作停止时间、脑电图结果、头颅 CT 结果、血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。该结果与张群群等^[20]的研究结果大致相符, 说明除了病因、影像学检查结果是否异常、发作时间等常规预后影响因素外, 血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平也是儿童 SE 短期预后的影响因素。本研究结果显示, SE 发作时间 > 60 min、头颅 CT 结果异常、血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平是儿童 SE 短期预后不良的独立危险因素, 这与张群群等^[21]、ICHINOSE 等^[22]、杜世俊等^[23]、张义堂等^[24]的研究结果相符。张群群等^[21]的研究发现年龄、影像学检查结果是否异常、SE 发作时间、C 反应蛋白水平、用药至发作停止时间、血糖水平是 SE 患儿预后的影响因素。ICHINOSE 等^[22]的研究表明 SE 发作时间越长, 发生急性脑病的概率就越大^[22]。杜世俊等^[23]则发现初发癫痫患儿 25(OH)D₃ 水平与健康儿童相比明显降低, 提示了 25(OH)D₃ 水平与 SE 发生的相关性。同时, 张义堂等^[24]的研究证实 25(OH)D₃ 水平与热性惊厥继发癫痫密切相关^[24]。此外, ARABA-CI 等^[25]发现 Nesfatin-1 可以通过抑制活性氮物质和提升抗氧化能力减少癫痫发作产生的神经氧化损伤

和记忆功能障碍,这为抗惊厥治疗提供了新的思路。本研究中的 ROC 曲线分析显示,血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平联合预测儿童 SE 短期预后的 AUC 为 0.840(95%CI:0.732~0.949),优于血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平单项预测[0.607(95%CI:0.453~0.761)、0.742(95%CI:0.604~0.880)],佐证了张群群等^[20]关于血清 Nesfatin-1 水平对儿童 SE 预后的预测价值的报道及张义堂等^[24]将 25(OH)D₃ 水平用于预测高热惊厥患儿癫痫发作的报道。由于本研究纳入研究的样本量较小,也缺乏对不同病因分型的儿童 SE 预后危险因素的深入探讨,在后续的研究中还需要扩大样本量,延长随访时间对患儿中长期预后的影响因素进行探讨,为改善儿童 SE 预后提供更有价值的参考信息。

综上所述,血清 Nesfatin-1、25(OH)D₃ 水平是影响儿童 SE 短期预后的危险因素,二者联合预测对儿童 SE 短期预后不良有较高的预测价值。

参考文献

- [1] TRINKA E, LEITINGER M. Management of status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28(2):559-602.
- [2] 贾利芳,王燕梅,韩虹,等. 小儿惊厥性癫痫持续状态 398 例临床分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(3):541-544.
- [3] ZIMMERN V, KORFF C. Status epilepticus in children[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2020, 37(5):429-433.
- [4] National Guideline Centre. Evidence review: antiseizure medication for status epilepticus, epilepsies in children, young people and adults, diagnosis and management [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence(NICE), 2022.
- [5] 孙祥,周晓丽,高崢,等. 儿童癫痫发病危险因素的 Meta 分析[J]. *癫痫杂志*, 2022, 8(4):305-311.
- [6] 陈敏,谢明,万娟. 癫痫发作患者血清 Nesfatin-1 动态变化及其对评估病情和短气预后的临床价值[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 275(1):113-118.
- [7] XU Z, JING X, LI G, et al. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2019, 10(7):60-65.
- [8] TRAN V P, TON-NU V A, NGUYEN H S, et al. Status epilepticus secondary to hypocalcemia due to vitamin D deficiency[J]. *Case Rep Neurol*, 2022, 14(1):124-129.
- [9] 肖波,周罗. 癫痫最新临床诊疗指南:机遇与挑战并存[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(1):122-126.
- [10] KALRA V. Childhood status epilepticus: current status and future directions[J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57(3):205-206.
- [11] SHRESTHA B, BHATTARAI A, SUBEDI N, et al. Febrile seizure in children attending a tertiary care centre in western nepal: a descriptive cross-sectional study[J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2021, 59(236):331-335.
- [12] MEWASINGH L D, CHIN R F M, SCOTT R C. Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(11):1245-1249.
- [13] NELIGAN A, RAJAKULENDRAN S, WALKER M C. Advances in the management of generalized convulsive status epilepticus: what have we learned[J]. *Brain*, 2021, 144(5):1336-1341.
- [14] 傅君娴,刘连琼,许思宾. 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫发作频率与儿童睡眠期癫痫性电持续状态的相关性研究[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2020, 29(4):193-196.
- [15] 陈克云,贾晓丹. 负荷剂量氯胺酮治疗难治性癫痫持续状态患儿的临床效果及预后研究[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2021, 30(4):216-219.
- [16] KAYA S, OZSOY F, TASCI G, et al. Nesfatin-1 hormone levels in patients with antisocial personality disorder and their relationship with clinical variables[J]. *Psychiatry Investig*, 2020, 17(9):889-895.
- [17] EKIZCELI G, HALK K Z, MINBAY Z, et al. Nesfatin-1 and neuropeptide Y neurons are co-expressed with glucocorticoid receptors in the hypothalamus[J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96(7):555-561.
- [18] MUSUROGLU KELOGLAN S, AYCIK F B, KOCACAN S E, et al. Nesfatin 1 exerts anticonvulsant effect by reducing oxidative stress in experimental epilepsy model[J]. *Acta Neurobiol Exp(Wars)*, 2023, 9(7):1-9.
- [19] LIKASITTHANANON N, NABANGCHANG C, SIMASATHIEN T, et al. Hypovitaminosis D and risk factors in pediatric epilepsy children[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1):432.
- [20] 张群群,刘灵芝,苏军,等. 血清新饱食分子蛋白 1 联合癫痫持续状态严重程度评分量表评分对儿童癫痫持续状态近期预后的预测价值分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(9):687-691.
- [21] 张群群,刘灵芝,金志鹏,等. 儿童癫痫持续状态的临床特点及预后影响因素分析[J]. *重庆医学*, 2020, 49(23):3931-3935.
- [22] ICHINOSE F, NAKAMURA T, KIRA R, et al. Incidence and risk factors of acute encephalopathy with biphasic seizures in febrile status epilepticus[J]. *Brain Dev*, 2022, 44(1):36-43.
- [23] 杜世俊,王琪,孟改利,等. 初发癫痫患儿血清骨代谢指标特点分析[J]. *中国妇幼保健研究*, 2022, 33(5):91-95.
- [24] 张义堂,秦小苑,石岩,等. 热性惊厥患儿血清 miR-148a-3p HMGB1 25(OH)D 水平与癫痫发作的相关性[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(5):599-604.
- [25] ARABACI T S, KOYUNCUOGLU T, KARAGOZ K A, et al. Nesfatin-1 ameliorates oxidative brain damage and memory impairment in rats induced with a single acute epileptic seizure[J]. *Life Sci*, 2022, 294(4):120376.