

外周血 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 在小儿癫痫中的表达水平及临床意义

陈维雅¹, 陈秀霞², 张瑞云²

(1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 青岛市市立医院儿科, 山东 青岛 266011)

[摘要] **目的:** 探讨 B 细胞活化因子(B-cell activating factor of TNF family, BAFF)、高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group box-1, HMGB1)、miR-219a-5p 在癫痫患儿外周血中的表达水平及预后评估价值。**方法:** 选取 2023 年 4 月至 2024 年 3 月青岛市市立医院收治的 84 例癫痫患儿为癫痫组, 同期 84 例健康体检儿童为对照组; 依据格拉斯哥预后评分将癫痫组分为预后良好组($n=61$)和预后不良组($n=23$)。收集所有研究对象基线资料, 分别采用 ELISA 法、流式荧光法、qRT-PCR 检测外周血 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 表达水平; 对比两组及不同预后亚组临床指标与分子表达差异; 采用多因素 Logistic 回归分析癫痫预后不良独立危险因素; Spearman 相关分析三种分子指标间的相关性; ROC 曲线分析三项指标联合预测不良预后的效能。**结果:** 癫痫组外周血 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 表达水平均显著高于对照组($P<0.01$); 预后不良组患儿治疗前发作频率、发作持续时间及三项分子指标水平均高于预后良好组(P 均 <0.01)。Logistic 回归结果显示, 治疗前发作频率过高、发作持续时间延长、外周高表达 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 均为小儿癫痫预后不良独立危险因素($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果提示, BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 两两呈正相关(r 值分别为 0.468、0.432、0.547, $P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 三项指标联合检测的曲线下面积为 0.851, 敏感度为 0.87, 特异度为 0.81, 预测效能最优($P<0.05$)。**结论:** BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 在小儿癫痫患儿外周血中呈高表达, 均为预后不良独立危险因素; 三项指标联合检测可显著提升对小儿癫痫不良预后的预测效能。

[关键词] 小儿癫痫; 外周血 B 细胞活化因子; 高迁移率族蛋白 B1; miR-219a-5p; 诊断效能

[中图分类号] R742.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-7783(2026)04-0343-04

DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y240166

[引用格式] 陈维雅, 陈秀霞, 张瑞云. 外周血 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 在小儿癫痫中的表达水平及临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2026, 36(4): 343-346, 351.

The expression levels and clinical significance of BAFF, HMGB1 and miR-219a-5p in peripheral blood of children with epilepsy

CHEN Weiya¹, CHEN Xiuxia², ZHANG Ruiyun²

(1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong 261053; 2. Department of Pediatrics, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong 266011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression levels and prognostic value of peripheral blood B-cell activating factor of TNF family (BAFF), high-mobility group box-1 (HMGB1) and miR-219a-5p in children with epilepsy. **Methods:** A total of 84 children with epilepsy admitted to Qingdao Municipal Hospital from April 2023 to March 2024 were selected as the epilepsy group, and 84 healthy children receiving physical examinations during the same period were set as the control group. According to the Glasgow Outcome Scale, the epilepsy group was subdivided into a good prognosis subgroup ($n=61$) and a poor prognosis subgroup ($n=23$). Baseline data of all subjects were collected. The expression levels of peripheral blood BAFF, HMGB1 and miR-219a-5p were detected by ELISA, fluorescence flow cytometry

[基金项目] 青岛市市南区科技发展资金项目(2018-4-023-YY)

[作者简介] 陈维雅(1997—), 女, 住院医师, 主要从事儿童神经系统疾病研究; 张瑞云(通信作者), 主任医师, 硕士生导师, E-mail: ruiyunwz@126.com

and qRT-PCR, respectively. The differences in clinical indicators and molecular expression were compared between the two groups and different prognosis subgroups. Multivariate Logistic regression analysis was performed to screen independent risk factors for poor epilepsy prognosis. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlations among the three molecular markers, and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the efficacy of combined detection of the three indicators in predicting poor prognosis. **Results:** The expression levels of BAFF, HMGB1 and miR-219a-5p in the epilepsy group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). The pre-treatment seizure frequency, seizure duration and levels of the three molecular markers in the poor prognosis subgroup were all higher than those in the good prognosis subgroup (all $P<0.01$). Logistic regression analysis showed that high pre-treatment seizure frequency, prolonged seizure duration and overexpression of peripheral BAFF, HMGB1 and miR-219a-5p were independent risk factors for poor prognosis of pediatric epilepsy ($P<0.05$). Spearman analysis indicated that BAFF, HMGB1 and miR-219a-5p were positively correlated with each other, with correlation coefficients r of 0.468, 0.432 and 0.547, respectively ($P<0.05$). ROC curve analysis revealed that the area under the curve of the combined three indicators was 0.851, with a sensitivity of 0.87 and a specificity of 0.81, and the predictive efficacy was superior to that of single marker detection ($P<0.05$). **Conclusion:** BAFF, HMGB1 and miR-219a-5p are highly expressed in the peripheral blood of children with epilepsy, and all may serve as independent risk factors for poor prognosis. Combined detection of the three indicators can significantly improve the predictive efficiency of adverse prognosis in pediatric epilepsy.

[**Key words**] pediatric epilepsy; B-cell activating factor of TNF family; high-mobility group box-1; miR-219a-5p; diagnostic effectiveness

小儿癫痫是儿科常见的慢性中枢神经系统疾病,由神经元异常过度放电引发短暂、反复神经功能紊乱,疾病长期反复发作可造成患儿认知、行为、心理发育损伤,合并多动症、抑郁、焦虑、抽动障碍等共病风险显著升高,增加远期不良预后风险^[1-2]。早期精准评估病情、预判预后对个体化诊疗方案制定具有关键价值,但目前临床仅依靠发作频率、脑电图等传统指标预测效能有限,外周血分子标志物为无创预后评估提供新思路^[3-5]。

现有研究证实,免疫炎症紊乱、神经元损伤、微小 RNA 调控异常共同参与癫痫发病进程。B 细胞活化因子 (B-cell activating factor of TNF family, BAFF) 是肿瘤坏死因子超家族炎症因子,介导中枢免疫失衡,与癫痫发作频次、认知损伤相关^[6-7];高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1) 为核损伤蛋白,神经元受损后大量释放,放大神经炎症、促进异常放电^[8-10];miR-219a-5p 为脑组织特异性微小 RNA,调控兴奋性突触传导,在癫痫患儿体内表达异常^[11-13]。目前多为单一指标研究,三者联合评估癫痫患儿预后的报道较少。本研究同步检测三项外周血标志物,分析其表达差异、相关性及联合预测价值,为临床无创评估癫痫患儿预后提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 4 月至 2024 年 3 月青岛市市立医院就诊癫痫患儿 84 例设为癫痫组;同期同年龄段健康体检儿童 84 例为对照组。癫痫组男 48 例,女 36 例,年龄 1~7 岁,平均(4.34±1.15)岁;对照组男 50 例,女 34 例,年龄 1~8 岁,平均(4.38±1.03)岁。两组年龄、性别基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.1.1 纳入标准 ① 符合小儿癫痫诊断标准^[14]:表现为猝然扑倒、不省人事、口唇发绀、口吐涎沫等典型症状,发作 2 次及以上或单次发作持续 5 min 以上,经脑电图辅助检查证实;② 年龄≤18 岁;③ 监护人签署知情同意书,临床检验、随访资料完整。

1.1.2 排除标准 ① 合并恶性肿瘤、全身性急慢性感染;② 脑出血、脑梗死、脑外伤等继发性癫痫患儿;③ 入组前 1 个月使用糖皮质激素、免疫抑制剂;④ 心、肝、肾等重要脏器严重器质性病变。

1.2 分组与标本采集

1.2.1 预后分组 采用格拉斯哥预后评分 (GOS) 评估随访结局,5 分为恢复良好(预后良好组, $n=61$);

1~4 分存在死亡、植物生存、轻重度残疾,归为预后不良组($n=23$)。

1.2.2 标本采集 所有受试者空腹采集外周静脉血 3 mL,抗凝管分装,3 000 r/min 离心 10 min,分离外周血组分,分装 3 份低温保存,分别用于 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 检测。

1.2.3 指标检测方法 ELISA 法检测 BAFF,试剂盒购自北京方程嘉鸿科技有限公司,严格按照说明书完成标准品、样本、酶结合物孵育显色,MULTISK FC 酶标仪读取吸光度计算浓度。流式荧光术检测 HMGB,采用 Luminex X-200 仪器上机检测,按照微球、抗体孵育标准化流程操作。qRT-PCR 检测 miR-219a-5p,提取外周血单个核细胞总 RNA,分光光度计定量后逆转录合成 cDNA;以 U6 为内参基因。引物序列:miR-219a-5p 上游 5'-CGCGTGATTGTCCAA-ACGC-3',下游 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3';U6 上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3',下游 5'-TTTGCCTGTCATCTTGCG-3'。扩增程序:95 ℃ 预变性 30 s;40 个循环(95 ℃ 5 s,60 ℃ 30 s);设置空白对照、3 次技术重复,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件处理数据,正态计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;多因素预后分析采用二元 Logistic 回归;相关性采用 Spearman 分析;ROC 曲线评估诊断效能。 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫组与对照组 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 水平对比

初筛 126 例疑似癫痫患儿,其中 42 例因合并基础疾病、资料不全予以剔除,最终纳入 84 例为癫痫组。癫痫组患儿外周血 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 癫痫组与对照组外周血 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 水平 $n=84$

组别	BAFF/ (ng/mL)	HMGB1/ (pg/mL)	miR-219a-5p
癫痫组	9.25±2.78	378.34±53.27	1.67±0.46
对照组	3.56±0.83	285.59±41.15	1.24±0.25
t 值	17.975	12.629	7.528
P 值	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 不同预后癫痫患儿的临床特征及分子指标比较

预后良好组与预后不良组的性别、年龄、体重指数、病程、发作类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与预后良好组比较,预后不良组的治疗前发作频率明显增加($P<0.01$),持续时间明显延长($P<0.01$),BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 水平均明显升高($P<0.01$)。见表 2。

表 2 不同预后癫痫患儿的临床特征与分子指标

临床指标	预后良好组($n=61$)	预后不良组($n=23$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	31/30	17/6	3.637	0.057
年龄/岁	4.37±1.22	4.29±1.25	0.415	0.679
体重指数/(kg/m ²)	4.27±0.34	4.21±0.36	1.098	0.274
病程/年	1.22±0.34	1.25±0.31	0.590	0.556
治疗前发作频率/(次/月)	3.44±0.78	5.39±0.82	15.608	<0.01
持续时间/min	3.47±1.29	5.22±1.54	7.903	<0.01
发作类型(全身/局部)	22/39	10/13	0.389	0.533
BAFF/(ng/mL)	7.94±1.56	9.85±2.25	6.343	<0.01
HMGB1/(pg/mL)	341.13±48.25	407.59±57.14	8.062	<0.01
miR-219a-5p	1.42±0.25	1.87±0.67	5.750	<0.01

2.3 癫痫预后不良影响因素分析

将单因素有统计学意义指标纳入二元 Logistic 回归模型,校正混杂因素后,治疗前发作频率、持续时间和高 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 均为癫痫预

后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 癫痫患儿 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 的相关性

Spearman 相关分析结果显示,BAFF 与 HMGB1

的相关系数 r 为 0.468 ($P<0.01$), BAFF 与 miR-219a-5p 的相关系数 r 为 0.432 ($P<0.05$), HMGB1 与 miR-219a-5p 的相关系数 r 为 0.547 ($P<0.01$); BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 之间两两呈正相关,提示炎症损伤、微小 RNA 调控通路存在协同作用。

表 3 小儿癫痫预后不良多因素 Logistic 回归分析

指标	<i>b</i> 值	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
治疗前发作频率	1.357	0.311	5.431	0.032	1.259 (1.037~1.568)
持续时间	1.273	0.278	5.260	0.038	1.203 (1.026~1.437)
BAFF	1.625	0.740	11.608	0.010	2.544 (1.886~3.415)
HMGB1	1.534	0.573	8.382	0.014	1.675 (1.543~2.852)
miR-219a-5p	1.474	0.332	6.910	0.027	1.525 (1.471~2.339)

表 4 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 联合预测小儿癫痫不良预后价值

变量	AUC	95% <i>CI</i>	最佳界值	约登指数	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
BAFF	0.763	0.737~0.843	8.01	0.49	0.72	0.75	0.005
HMGB1	0.740	0.715~0.827	358.44	0.47	0.72	0.75	0.009
miR-219a-5p	0.735	0.702~0.809	1.56	0.40	0.69	0.70	0.016
联合模型	0.851	0.792~0.937	—	0.68	0.87	0.81	<0.001

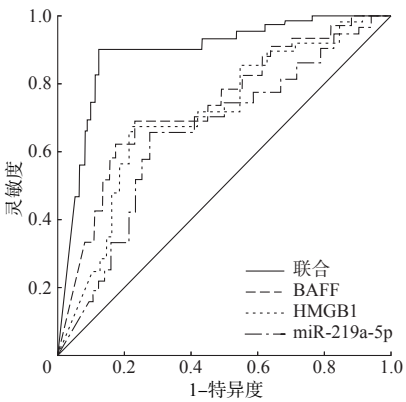


图 1 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 对小儿癫痫不良预后预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

小儿癫痫发病机制复杂,神经元过度兴奋、中枢慢性炎症、微小 RNA 调控紊乱共同参与病程进展,反复发作会持续损伤脑组织,造成患儿长期认知、行为缺陷,早期识别高风险患儿是临床诊疗关键。传统依靠发作频率、脑电图评估手段存在滞后、主观性强的缺陷,外周血无创分子标志物具备快速、可重复检测优势。

本研究结果显示,癫痫患儿外周血 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 表达水平显著高于健康儿童。BAFF 作为 B 细胞活化关键炎症因子,癫痫发作刺激中枢胶质细胞大量释放,介导免疫紊乱,加重神经元异常放电^[8];HMGB1 为细胞核损伤标志物,神经元受损后释

2.5 BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 联合预测小儿癫痫不良预后价值

ROC 曲线结果显示,BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 联合预测的 AUC 为 0.851,敏感度为 0.87,特异度为 0.81,预测效能最优。见表 4、图 1。

放入血,激活炎症通路,放大癫痫兴奋毒性^[10];miR-219a-5p 特异性调控少突胶质细胞、兴奋性突触传递,异常升高会破坏神经传导平衡,促进癫痫反复发作^[13]。

预后分层对比可见,预后不良组三项指标显著升高,多因素回归证实三者均为不良预后独立危险因素。发作频次高、单次持续久会持续造成神经元不可逆损伤,同步促进 BAFF、HMGB1 释放,上调 miR-219a-5p 表达,形成恶性循环,大幅增加残疾、难治性癫痫风险。Spearman 分析证实三项指标同步升高,提示神经炎症、神经元损伤、微小 RNA 调控通路相互联动,共同推动病情进展。ROC 曲线结果证实单一指标预测效能有限,三者联合检测 AUC 提升至 0.851,敏感度、特异度明显改善,可用于临床对癫痫患儿远期预后分层,区分高风险人群,提前强化干预方案。

综上所述,BAFF、HMGB1、miR-219a-5p 在小儿癫痫中呈高表达,且为癫痫预后不良独立危险因素,三者联合检测可提高对癫痫患儿不良预后结局的预测效能。

[参考文献]

[1] Braathen G, Zelano J. Long-term seizure and psychosocial outcome in childhood epilepsy of unknown cause[J]. Acta Neurol Scand, 2021, 143(6): 653-660.

[6] Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel pharmacogenetics; state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12(4): e007811.

[7] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(20): 1909–1917.

[8] Xu Z, Chen L, Liu Y, et al. Study on the interaction between deuterium clopidogrel and omeprazole [J]. Pharmacology, 2022, 107(5/6): 308–316.

[9] Priyadharshini A, Vijayakumar TM, Damodharan N, et al. Comparative *in vitro* assessment of CYP2C19 inhibition by ilaprazole and conventional proton pump inhibitors using a high throughput fluorometric assay[J]. Sci Rep, 2025, 15: 18158.

[10] 梁嘉碧, 陈奕伸, 洪仲思, 等. CYP2C19 基因多态性对艾普拉唑在中国人体内的药效学影响[J]. 北方药学, 2015, 12(8): 71–72.

[11] Ye Z, Chen P, Tan C, et al. Effects of ilaprazole on the steady-state pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers: an open-label randomized crossover study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 952804.

[12] Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects; randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(1): 65–74.

[13] Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(14): 1304–1311.

[收稿日期] 2025-12-02 [编辑] 郭欣

(上接第 346 页)

[2] 赵惠娟, 戴园园. 拉考沙胺单药治疗对局灶性癫痫合并抑郁患儿外周血 IL-6 及 5-HT 表达的影响[J]. 徐州医科大学学报, 2024, 44(6): 442–446.

[3] 肖波涛, 高斌, 曹建华, 等. 儿童症状性癫痫 MRI 诊断分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 877–880.

[4] 马倩, 任榕娜. 小儿癫痫病因及发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(4): 542–544.

[5] 严胜利, 尹延肖, 王新平, 等. sdEEG 联合血清 ZAG、NPY、miR-124 对药物难治性癫痫的临床诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(4): 747–751.

[6] 霍彦, 姚丽珍, 王刚. 血清脑源性神经营养因子、B 细胞活化因子、胶质酸性纤维蛋白与癫痫患者病情及认知功能的相关性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(6): 154–157.

[7] Tagami N, Yuda J, Goto Y. Current status of BAFF targeting immunotherapy in B-cell neoplasm [J]. Int J Clin Oncol, 2024, 29(11): 1676–1683.

[8] 师云波, 崔莹, 马耀华, 等. 癫痫患者血清 miR-130b-3p FGL2 及 HMGB1 的表达临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2025, 28(5): 583–587.

[9] Paudel YN, Semple BD, Jones NC, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) as a novel frontier in epileptogenesis: from pathogenesis to therapeutic approaches[J]. J Neurochem, 2019, 151(5): 542–557.

[10] 叶嘉颖, 杨炼红. 癫痫患者血清高迁移率族蛋白 1 与 TOLL 样受体 4 的表达及影响因素[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(6): 839–845.

[11] 郭学廷, 王守美, 樊福强. 血浆 miR-124、miR-132 表达水平与癫痫患者病情及认知功能的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(4): 630–633.

[12] 于海艳, 孔慧, 王瑞. 癫痫患者血清 miR-128-3p 和 miR-211-5p 水平及其与脑电图异常程度的相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2025, 18(9): 1027–1031.

[13] 秦建品, 陈明, 许诣, 等. miR-219a-5p 在癫痫患儿血清中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健健康研究, 2022, 33(8): 23–27.

[14] 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.

[收稿日期] 2024-11-01 [编辑] 郭欣