

早期使用丙戊酸钠对创伤性脑损伤后神经炎症影响的探索性研究

柳智 朱磊 盛利平 黄卿琛 钱同 祁伯祥

(徐州医科大学附属徐州儿童医院, 江苏徐州 221006)

[摘要] **目的** 研究早期使用丙戊酸钠对创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 后神经炎症的影响。**方法** 前瞻性选取2021年8月—2022年8月在徐州医科大学附属徐州儿童医院接受诊治或体检的45例儿童为研究对象, 其中包括15例健康体检儿童为健康对照组, 30例TBI患儿采用随机数字表法分为丙戊酸钠组和常规组, 每组15例。丙戊酸钠组在常规治疗基础上加丙戊酸钠, 常规组在常规治疗基础上加等量5%葡萄糖溶液。检测健康对照组体检当天, TBI患儿入院第1天、第3天、第5天血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 浓度。评估出院2个月后TBI患儿格拉斯哥预后延伸评分。**结果** TBI患儿第1天血清NLRP3、HMGB1、TNF- α 和IL-1 β 浓度均显著高于健康对照组 ($P<0.017$); TBI患儿第5天NLRP3浓度高于第1、3天 ($P<0.017$), 第3、5天丙戊酸钠组NLRP3浓度低于常规组 ($P<0.05$); 常规组第1、3、5天HMGB1浓度差异无统计学意义 ($P>0.017$), 丙戊酸钠组第5天HMGB1浓度低于第1、3天 ($P<0.017$), 第5天丙戊酸钠组HMGB1浓度低于常规组 ($P<0.05$); TBI患儿第1天TNF- α 浓度低于第3、5天 ($P<0.017$), 第3、5天丙戊酸钠组TNF- α 浓度低于常规组 ($P<0.05$); TBI患儿第3天IL-1 β 浓度高于第1、5天 ($P<0.017$), 第3、5天丙戊酸钠组IL-1 β 浓度低于常规组 ($P<0.05$); 丙戊酸钠组出院2个月后格拉斯哥预后延伸评分高于常规组 ($P<0.05$)。**结论** 早期使用丙戊酸钠可以减少TBI患儿神经炎症因子的释放, 改善患儿预后。**[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (3): 253-258]**

[关键词] 创伤性脑损伤; 神经炎症; 丙戊酸钠; 儿童

A pilot study on the effects of early use of valproate sodium on neuroinflammation after traumatic brain injury

LIU Zhi, ZHU Lei, SHENG Li-Ping, HUANG Qing-Chen, QIAN Tong, QI Bo-Xiang. Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China (Qi B-X, Email: qiboxiang76@163.com)

Abstract: Objective To study the effect of early use of sodium valproate on neuroinflammation after traumatic brain injury (TBI). **Methods** A total of 45 children who visited in Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from August 2021 to August 2022 were enrolled in this prospective study, among whom 15 healthy children served as the healthy control group, and 30 children with TBI were divided into a sodium valproate treatment group and a conventional treatment group using a random number table ($n=15$ each). The children in the sodium valproate treatment group were given sodium valproate in addition to conventional treatment, and those in the conventional group were given an equal volume of 5% glucose solution in addition to conventional treatment. The serum concentrations of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), high-mobility group box 1 (HMGB1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-1 β (IL-1 β) were measured in the healthy control group on the day of physical examination and in the children with TBI on days 1, 3, and 5 after admission. Glasgow Outcome Scale-Extended (GOS-E) score was evaluated for the children with TBI 2 months after discharge. **Results** Compared

[收稿日期] 2022-10-28; **[接受日期]** 2023-02-02

[基金项目] 江苏省妇幼健康科研项目 (F201851)。

[作者简介] 柳智, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 祁伯祥, 男, 主任医师。Email: qiboxiang76@163.com。

with the healthy control group, the children with TBI had significantly higher serum concentrations of NLRP3, HMGB1, TNF- α , and IL-1 β on day 1 after admission ($P<0.017$). The concentration of NLRP3 on day 5 after admission was significantly higher than that on days 1 and 3 after admission in the children with TBI ($P<0.017$). On days 3 and 5 after admission, the sodium valproate treatment group had a significantly lower concentration of NLRP3 than the conventional treatment group ($P<0.05$). For the conventional treatment group, there was no significant difference in the concentration of HMGB1 on days 1, 3, and 5 after admission ($P>0.017$), while for the sodium valproate treatment group, the concentration of HMGB1 on day 5 after admission was significantly lower than that on days 1 and 3 after admission ($P<0.017$). On day 5 after admission, the sodium valproate treatment group had a significantly lower concentration of HMGB1 than the conventional treatment group ($P<0.05$). For the children with TBI, the concentration of TNF- α on day 1 after admission was significantly lower than that on days 3 and 5 after admission ($P<0.017$). On days 3 and 5 after admission, the sodium valproate treatment group had a significantly lower concentration of TNF- α than the conventional treatment group ($P<0.05$). The concentration of IL-1 β on day 3 after admission was significantly lower than that on days 1 and 5 after admission ($P<0.017$) in the children with TBI. On days 3 and 5 after admission, the sodium valproate treatment group had a significantly lower concentration of IL-1 β than the conventional treatment group ($P<0.05$). The GOS-E score was significantly higher in the sodium valproate treatment group than that in the conventional treatment group 2 months after discharge ($P<0.05$). **Conclusions** Early use of sodium valproate can reduce the release of neuroinflammatory factors and improve the prognosis of children with TBI.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(3): 253-258]

Key words: Traumatic brain injury; Neuroinflammation; Sodium valproate; Child

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 定义为由外力引起的脑功能改变或脑病理学表现^[1]。由于儿童大多缺乏安全意识, TBI 是儿童致残、致死的主要原因。相关数据表明, TBI 发生率在每 100 000 名儿童中有 47~280 例, 男童的发生率高于女童, 且年幼的儿童 (0~2 岁) 和青少年 (15~18 岁) 更容易受伤^[2]。TBI 的主要损伤机制除了原发性的机械性损伤, 还有继发性的神经炎症反应、兴奋性毒性、自由基生成、线粒体功能障碍和细胞凋亡等损伤机制^[3-5]。其中, 神经炎症反应在继发性损伤中起重要作用, 抑制或减缓 TBI 后神经炎症的持续发展对改善 TBI 患者的预后有着重要意义。丙戊酸钠作为经典的抗癫痫药物, 近年来在 TBI、失血性休克、蛛网膜下腔出血动物模型中展现出抗神经炎症的作用^[6-8]。美国脑外伤基金会发布儿科指南, 建议丙戊酸钠用于严重 TBI (7 d 内) 后预防早期癫痫发作^[9]。国内临床研究也表明, 丙戊酸钠对颅脑损伤患者具有神经保护和预防癫痫效果^[10]。但相关临床研究数据较少, 结论未能统一, 有动物实验报道高浓度丙戊酸钠通过激活小胶质细胞核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路, 反而可以引起炎症反应^[11]。因此仍需要更多的前瞻性研究评估丙戊酸钠抗神经炎症的疗效和合适的剂量^[12]。Vezzani 等^[13]研究发现, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1)、肿瘤

坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 是参与神经炎症的主要因子, 为了解 TBI 患儿早期使用丙戊酸钠后各炎症因子的变化情况, 本研究检测了 TBI 患儿不同时间神经炎症因子水平, 以及丙戊酸钠对预后的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选取 2021 年 8 月—2022 年 8 月在徐州医科大学附属徐州儿童医院接受诊治或体检的 45 例儿童为研究对象, 其中包括 15 例健康体检儿童作为健康对照组, 30 例 TBI 患儿采用随机数字表法分为丙戊酸钠组和常规组, 每组 15 例。丙戊酸钠组和常规组纳入标准: (1) 中重度或轻度复杂型颅脑损伤^[14], 即格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow Coma Scale, GCS) ≤ 12 分或 GCS > 12 分但头颅 CT 显示有下述脑损伤之一或以上, 如蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿、硬膜外血肿、脑出血或弥漫性轴索损伤; (2) 年龄 1~14 岁; (3) 受伤至入院时间 < 24 h。健康对照组纳入标准: (1) 健康体检儿童; (2) 年龄 1~14 岁。排除标准: (1) 既往有脑外伤或癫痫病史者; (2) 心、肺、肾、肝等功能严重异常者; (3) 患精神疾病者; (4) 在筛选前 12 周内参加其他临床研究者; (5) 患有凝血功能障碍等血液系统疾病者。本研究获得徐州医科大学附属徐州儿童医院伦理委员会批准 (2022-05-18-

H18) 及家属知情同意书。

1.2 研究方法

健康对照组：不予处理。丙戊酸钠组：常规治疗（监测生命体征、止血、控制颅内压、控制体温、营养神经及抗感染治疗等）+丙戊酸钠（杭州赛诺菲制药有限公司，国药准字 H20041435）25 mg/(kg·d)，7 d，口服或鼻饲。常规组：常规治疗+等量 5% 葡萄糖溶液，7 d，口服或鼻饲。

1.3 观察指标

检测健康对照组体检当天，丙戊酸钠组和常规组入院第 1 天、第 3 天、第 5 天血清 NLRP3、HMGB1、TNF- α 及 IL-1 β 浓度。评估丙戊酸钠组和常规组患儿出院 2 个月后格拉斯哥预后延伸评分（Glasgow Outcome Scale-Extended, GOS-E）^[15]：8 分为恢复良好；7 分为恢复良好，伴有轻微的身体和智力缺陷；6 分为中等残疾，恢复以前的工作但需要一些调整；5 分为中等残疾，可完成低水平的工作；4 分为严重残疾，依赖他人可以做一些日常活动；3 分为严重残疾，日常活动完全依赖他人；2 分为植物状态；1 分为死亡。统计丙戊酸钠组药物相关不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析。丙戊酸钠组与常规组不同时间 NLRP3、HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 浓度比较采用重复测量方差分析。重复测量方差分析数据进行 Mauchly 球形度检验，若符合球形检验，不需要校正，若不符合球形检验，采用 Geisser-Greenhouse 校正结果。计数资料采用例数和百分率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。各时间两两比较采用 Bonferroni 法校正检验水准。Bonferroni 法以 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义，其余 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

三组患儿年龄、性别比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；常规组和丙戊酸钠组入院 GCS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。TBI 患儿受伤原因：交通事故（16 例，53%），坠落摔伤（11 例，37%），其他原因（3 例，10%）。

2.2 三组患儿不同时间血清 NLRP3 浓度比较

单因素方差分析显示，常规组、丙戊酸钠组、健康对照组第 1 天血清 NLRP3 浓度比较差异有统计学意义 ($F=49.22$, $P < 0.001$)，其中常规组、丙戊酸钠组血清 NLRP3 浓度高于健康对照组 ($P < 0.017$)。

重复测量方差分析显示，常规组、丙戊酸钠组间 NLRP3 浓度差异有统计学意义 ($F=54.12$, $P < 0.001$)；不同时间 NLRP3 浓度差异有统计学意义 ($F=130.73$, $P < 0.001$)；时间与组间有交互效应 ($F=28.42$, $P < 0.001$)。进一步行两因素的简单效应分析。组间简单效应分析显示，第 3、5 天丙戊酸钠组 NLRP3 浓度低于常规组 ($P < 0.05$)。时间简单效应分析显示，常规组第 5 天 NLRP3 浓度均高于第 1、3 天 ($P < 0.017$)，第 3 天高于第 1 天 ($P < 0.017$)；丙戊酸钠组第 5 天 NLRP3 浓度均高于第 1、3 天 ($P < 0.017$)，第 3 天与第 1 天浓度差异无统计学意义 ($P=0.114$)。见表 2。

表 1 三组患儿一般资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [n(%)]	入院 GCS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
健康对照组	15	5.0 $\pm$ 2.4	7(47)	—
常规组	15	3.8 $\pm$ 2.2	8(53)	9.0 $\pm$ 3.6
丙戊酸钠组	15	4.9 $\pm$ 3.4	9(60)	8.7 $\pm$ 3.7
$F/t/\chi^2$ 值		0.853	0.536	0.201
P 值		0.433	0.765	0.842

注：[GCS] 格拉斯哥昏迷评分。

表 2 三组患儿不同时间血清 NLRP3 浓度

($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 5 天
健康对照组	15	0.37 $\pm$ 0.07	—	—
常规组	15	0.66 $\pm$ 0.09 ^a	1.07 $\pm$ 0.29 ^b	1.97 $\pm$ 0.40 ^{b,c}
丙戊酸钠组	15	0.65 $\pm$ 0.11 ^a	0.77 $\pm$ 0.13 ^d	1.12 $\pm$ 0.17 ^{b,c,d}

注：单因素方差分析显示，三组第 1 天血清 NLRP3 浓度的比较差异有统计学意义 ($F=49.22$, $P < 0.001$)。重复测量方差分析显示，NLRP3 浓度存在组间差异 ($F=54.12$, $P < 0.001$)；NLRP3 浓度存在时间差异 ($F=130.73$, $P < 0.001$)；时间与组间存在交互效应 ($F=28.42$, $P < 0.001$)。a 示与健康对照组比较， $P < 0.017$ ；b 示与同组第 1 天比较， $P < 0.017$ ；c 示与同组第 3 天比较， $P < 0.017$ ；d 示与常规组比较， $P < 0.05$ 。

2.3 三组患儿不同时间血清 HMGB1 浓度比较

单因素方差分析显示，常规组、丙戊酸钠组、

健康对照组第 1 天血清 HMGB1 浓度比较差异有统计学意义 ($F=12.82$, $P<0.001$), 其中常规组、丙戊酸钠组血清 HMGB1 浓度高于健康对照组 ($P<0.017$)。

重复测量方差分析显示, 常规组、丙戊酸钠组间 HMGB1 浓度差异无统计学意义 ($F=1.94$, $P=0.175$); 不同时间 HMGB1 浓度差异有统计学意义 ($F=9.31$, $P<0.001$); 时间与组间有交互效应 ($F=11.53$, $P<0.001$)。进一步行两因素的简单效应分析。组间简单效应分析显示, 第 5 天丙戊酸钠组 HMGB1 浓度低于常规组 ($P<0.05$)。时间简单效应分析显示, 常规组第 1、3、5 天 HMGB1 浓度差异无统计学意义 ($P>0.017$); 丙戊酸钠组第 5 天 HMGB1 浓度低于第 1、3 天 ($P<0.017$), 第 3 天与第 1 天浓度差异无统计学意义 ($P=0.104$)。见表 3。

表 3 三组患儿不同时间血清 HMGB1 浓度

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 5 天
健康对照组	15	178 $\pm$ 35	—	—
常规组	15	655 $\pm$ 359 ^a	744 $\pm$ 406	689 $\pm$ 399
丙戊酸钠组	15	688 $\pm$ 395 ^a	565 $\pm$ 303	340 $\pm$ 169 ^{b,c,d}

注: 单因素方差分析显示, 三组第 1 天血清 HMGB1 浓度的比较差异有统计学意义 ($F=12.82$, $P<0.001$)。重复测量方差分析显示, HMGB1 浓度组间差异无统计学意义 ($F=1.94$, $P=0.175$); HMGB1 浓度存在时间差异 ($F=9.31$, $P<0.001$); 时间与组间存在交互效应 ($F=11.53$, $P<0.001$)。a 示与健康对照组比较, $P<0.017$; b 示与同组第 1 天比较, $P<0.017$; c 示与同组第 3 天比较, $P<0.017$; d 示与常规组比较, $P<0.05$ 。

2.4 三组患儿不同时间血清 TNF- α 浓度比较

单因素方差分析显示, 常规组、丙戊酸钠组、健康对照组第 1 天血清 TNF- α 浓度比较差异有统计学意义 ($F=90.42$, $P<0.001$), 其中常规组、丙戊酸钠组血清 TNF- α 浓度高于健康对照组 ($P<0.017$)。

重复测量方差分析显示, 常规组、丙戊酸钠组间 TNF- α 浓度差异有统计学意义 ($F=18.80$, $P<0.001$); 不同时间 TNF- α 浓度差异有统计学意义 ($F=37.88$, $P<0.001$); 时间与组间有交互效应 ($F=5.08$, $P=0.016$)。进一步行两因素的简单效应分析。组间简单效应分析显示, 第 3、5 天丙戊酸钠组 TNF- α 浓度低于常规组 ($P<0.05$)。时间简单效应分析显示, 常规组及丙戊酸钠组第 3、5 天 TNF- α 浓度高于第 1 天 ($P<0.017$), 第 3 天和第 5 天浓度差异无统计学意义 ($P>0.017$)。见表 4。

2.5 三组患儿不同时间血清 IL-1 β 浓度比较

单因素方差分析显示, 常规组、丙戊酸钠组、健康对照组第 1 天血清 IL-1 β 浓度比较差异有统计学意义 ($F=79.66$, $P<0.001$), 其中常规组、丙戊酸钠组血清 IL-1 β 浓度高于健康对照组 ($P<0.017$)。

重复测量方差分析显示, 常规组、丙戊酸钠组间 IL-1 β 浓度差异有统计学意义 ($F=11.94$, $P=0.002$); 不同时间 IL-1 β 浓度差异有统计学意义 ($F=87.02$, $P<0.001$); 时间与组间有交互效应 ($F=5.33$, $P=0.008$)。进一步行两因素的简单效应分析。组间简单效应分析显示, 第 3、5 天丙戊酸钠组 IL-1 β 浓度低于常规组 ($P<0.05$)。时间简单效应分析显示, 常规组第 3 天 IL-1 β 浓度高于第 1、5 天 ($P<0.017$), 第 1 天和第 5 天 IL-1 β 浓度差异无统计学意义 ($P>0.017$); 丙戊酸钠组第 3 天 IL-1 β 浓度高于第 1、5 天 ($P<0.017$), 第 5 天 IL-1 β 浓度低于第 1 天 ($P<0.017$)。见表 5。

表 4 三组患儿不同时间血清 TNF- α 浓度

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 5 天
健康对照组	15	123 $\pm$ 28	—	—
常规组	15	293 $\pm$ 49 ^a	545 $\pm$ 163 ^b	550 $\pm$ 117 ^b
丙戊酸钠组	15	288 $\pm$ 39 ^a	445 $\pm$ 93 ^{b,c}	384 $\pm$ 75 ^{b,c}

注: 单因素方差分析显示, 三组第 1 天血清 TNF- α 浓度的比较差异有统计学意义 ($F=90.42$, $P<0.001$)。重复测量方差分析显示, TNF- α 浓度存在组间差异 ($F=18.80$, $P<0.001$); TNF- α 浓度存在时间差异 ($F=37.88$, $P<0.001$); 时间与组间存在交互效应 ($F=5.08$, $P=0.016$)。a 示与健康对照组比较, $P<0.017$; b 示与同组第 1 天比较, $P<0.017$; c 示与常规组比较, $P<0.05$ 。

表 5 三组患儿不同时间血清 IL-1 β 浓度

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 5 天
健康对照组	15	7.3 $\pm$ 1.2	—	—
常规组	15	19.9 $\pm$ 4.7 ^a	36.9 $\pm$ 7.4 ^b	21.0 $\pm$ 5.3 ^c
丙戊酸钠组	15	20.5 $\pm$ 2.8 ^a	30.0 $\pm$ 6.3 ^{b,d}	14.7 $\pm$ 3.4 ^{b,c,d}

注: 单因素方差分析显示, 三组第 1 天血清 IL-1 β 浓度的比较差异有统计学意义 ($F=79.66$, $P<0.001$)。重复测量方差分析显示, IL-1 β 浓度存在组间差异 ($F=11.94$, $P=0.002$); IL-1 β 浓度存在时间差异 ($F=87.02$, $P<0.001$); 时间与组间存在交互效应 ($F=5.33$, $P=0.008$)。a 示与健康对照组比较, $P<0.017$; b 示与同组第 1 天比较, $P<0.017$; c 示与同组第 3 天比较, $P<0.017$; d 示与常规组比较, $P<0.05$ 。

2.6 常规组和丙戊酸钠组患儿出院 2 个月后 GOS-E 评分比较

丙戊酸钠组 TBI 患儿出院 2 个月后 GOS-E 评分高于常规组 [(6.7 $\pm$ 0.9) 分 vs (4.9 $\pm$ 2.0) 分, $t=-3.364$, $P=0.003$]。

2.7 丙戊酸钠组药物不良反应

丙戊酸钠组中未发现恶心呕吐、皮疹、血小板减少、白细胞减少、肝功能受损等药物相关不良反应。

3 讨论

TBI具有进展快、病程长、发病机制复杂等特点，是严重威胁儿童生命健康的重症疾病。根据入院GCS评分，TBI可分为轻、中、重度，轻度TBI（GCS≥13分）占脑损伤的79.5%，中度占9%（9分≤GCS≤12分），重度占11.4%（GCS≤8分）^[16]。报道显示，在中国，TBI最常见的原因是道路交通事故（53.0%），其次为跌倒（28.6%），暴力（6.8%）和其他原因（11.6%），如运动受伤等^[17]，纳入本研究的TBI患儿受伤原因与报道大致相符，交通事故为第1位，意外跌落伤为第2位。原发性脑损伤主要包括脑震荡、脑挫裂伤、弥漫型轴索损伤等，无法进行干预，很难逆转。继发性损伤是TBI结局的重要决定因素^[18]，可以通过在TBI的最初几天甚至几个小时内使用适当的药物干预来减轻继发性损伤程度。其中，神经炎症反应是TBI继发性损伤机制中的一个重要因素^[19]。适度炎症反应的发生，可以促进组织损伤后细胞碎片的清除和加速损伤神经元的修复，但是过度的炎症反应同样也会加重细胞损伤、降低癫痫发作阈值，导致疾病的恶化。神经炎症反应的主要细胞类型是活化的M1小胶质细胞，尤其是在亚急性和慢性时间点^[20]。

NLRP3炎症小体是一种大分子复合物，在小胶质细胞中、巨噬细胞、神经元细胞、星形胶质细胞等广泛表达，并存在于这些细胞的细胞质中。本研究结果显示，TBI发生后，两组患儿血清NLRP3表达均逐渐上升，第5天浓度高于第1、3天，这可能与TBI发生后，模式识别受体（如Toll样受体）检测到损伤信号，促进小胶质细胞向M1表型分化（促炎表型），激活NF-κB通路，启动NLRP3转录，增加NLRP3水平有关^[21]。NLRP3炎症小体的组装可引起天冬氨酸蛋白水解酶-1（caspase-1）激活，从而促进具有生物活性的IL-1β和IL-18的分泌，并诱发称为焦亡的炎性细胞死亡^[22]。而第3天和第5天丙戊酸钠组NLRP3浓度低于常规组，可能与丙戊酸钠促进小胶质细胞从M1到M2表型（抗炎表型）的转化，抑制了小胶质细

胞活化和NF-κB通路的激活，从而降低了NLRP3的表达有关。

HMGB1蛋白是一种DNA结合蛋白，可通过激活小胶质细胞、内皮细胞和外周免疫球蛋白引发免疫反应。本研究结果显示，常规组第1、3、5天HMGB1浓度差异无统计学意义，丙戊酸钠组第5天HMGB1浓度低于第1、3天，表明HMGB1是TBI后释放较早的促炎细胞因子，可能与TBI后HMGB1作为损伤相关分子蛋白早期发挥作用有关^[23]。HMGB1可以与多种受体（如Toll样受体2和Toll样受体4）结合，促进丝裂原活化蛋白激酶磷酸化，进而激活NF-κB信号通路，调节炎症因子（包括TNF-α、IL-1β等）的表达，从而介导神经炎症发展^[24]。本研究中，第5天丙戊酸钠组HMGB1浓度低于常规组，推测是丙戊酸钠发挥抗神经炎症作用，降低了患儿炎症因子水平，使炎症因子诱导HMGB1蛋白释放量减少。

TNF-α、IL-1β是评价炎症水平的常用指标。本研究结果显示，常规组患儿TNF-α浓度在第3、5天达到高浓度，丙戊酸钠组第3天到达高峰后开始降低；两组TBI患儿IL-1β浓度均在第3天达到高峰后开始下降。这可能与TNF-α、IL-1β处于TBI神经炎症通路下游有关。本研究中，第3天和第5天丙戊酸钠组TNF-α、IL-1β浓度低于常规组，与丙戊酸钠能减轻神经炎症反应相符。因此，我们推测TBI神经炎症通路为：TBI发生后，细胞内HMGB1被坏死神经元和其他免疫细胞募集到损伤部位，与模式识别受体（如Toll样受体2和Toll样受体4）结合，促进小胶质细胞向M1表型分化，促进丝裂原活化蛋白激酶磷酸化，进而活化NF-κB信号通路，启动NLRP3转录，增加NLRP3水平，引起天冬氨酸蛋白水解酶-1激活，促进炎症因子（包括TNF-α、IL-1β等）的分泌。本研究中丙戊酸钠组TBI患儿出院2个月后GOS-E评分高于常规组，预后更好，可能与丙戊酸钠抑制或减缓了TBI后神经炎症的持续发展有关。

综上所述，TBI发生后神经炎症因子水平明显增加，在TBI早期使用丙戊酸钠安全性良好，可以减少神经炎症因子的释放，改善患儿预后。但本试验是单中心研究，纳入病例数较少，后期需要大样本进一步证实。

利益冲突声明：所有作者声明不存在利益冲突关系。

[参 考 文 献]

- [1] Menon DK, Schwab K, Wright DW, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(11): 1637-1640. PMID: 21044706. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.05.017.
- [2] Dewan MC, Mummareddy N, Wellons JC, et al. Epidemiology of global pediatric traumatic brain injury: qualitative review[J]. World Neurosurg, 2016, 91: 497-509.e1. PMID: 27018009. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.03.045.
- [3] Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury[J]. Neurochem Int, 2006, 48(5): 394-403. PMID: 16473439. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.12.001.
- [4] Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury[J]. Br J Anaesth, 2007, 99(1): 4-9. PMID: 17573392. DOI: 10.1093/bja/aem131.
- [5] Prins M, Greco T, Alexander D, et al. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance[J]. Dis Model Mech, 2013, 6(6): 1307-1315. PMID: 24046353. PMCID: PMC3820255. DOI: 10.1242/dmm.011585.
- [6] Chang P, Williams AM, Bhatti UF, et al. Valproic acid and neural apoptosis, inflammation, and degeneration 30 days after traumatic brain injury, hemorrhagic shock, and polytrauma in a swine model[J]. J Am Coll Surg, 2019, 228(3): 265-275. PMID: 30639301. PMCID: PMC6589830. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.026.
- [7] Liu Z, Li Y, Chong W, et al. Creating a prosurvival phenotype through a histone deacetylase inhibitor in a lethal two-hit model[J]. Shock, 2014, 41(2): 104-108. PMID: 24430491. PMCID: PMC4822203. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000074.
- [8] Ying GY, Jing CH, Li JR, et al. Neuroprotective effects of valproic acid on blood-brain barrier disruption and apoptosis-related early brain injury in rats subjected to subarachnoid hemorrhage are modulated by heat shock protein 70/matrix metalloproteinases and heat shock protein 70/AKT pathways[J]. Neurosurgery, 2016, 79(2): 286-295. PMID: 27244466. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001264.
- [9] Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, et al. Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, executive summary[J]. Neurosurgery, 2019, 84(6): 1169-1178. PMID: 30822776. DOI: 10.1093/neuros/nyz051.
- [10] 董宇为, 夏学巍, 冯波, 等. 丙戊酸钠对重型颅脑损伤患者的神经保护作用及癫痫预防效果的临床观察[J]. 医学综述, 2018, 24(20): 4137-4141. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.20.034.
- [11] 廖爱玲, 王岩, 兰俊英, 等. 丙戊酸钠通过激活核因子 κ B (NF- κ B) 通路引起大鼠HAPI小胶质细胞炎症反应[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(5): 421-426. DOI: 10.13423/j.cnki.cjmi.009193.
- [12] Wat R, Mammi M, Paredes J, et al. The effectiveness of antiepileptic medications as prophylaxis of early seizure in patients with traumatic brain injury compared with placebo or no treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2019, 122: 433-440. PMID: 30465951. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.076.
- [13] Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(8): 459-472. PMID: 31263255. DOI: 10.1038/s41582-019-0217-x.
- [14] Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 213-238. PMID: 32035565. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.
- [15] Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use[J]. J Neurotrauma, 1998, 15(8): 573-585. PMID: 9726257. DOI: 10.1089/neu.1998.15.573.
- [16] Dahl HM, Andelic N, Løvstad M, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in children 15 years and younger in South-Eastern Norway in 2015-16. Implications for prevention and follow-up needs[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2021, 31: 70-77. PMID: 33647532. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.02.002.
- [17] Jiang JY, Gao GY, Feng JF, et al. Traumatic brain injury in China[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(3): 286-295. PMID: 30784557. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30469-1.
- [18] Loane DJ, Faden AI. Neuroprotection for traumatic brain injury: translational challenges and emerging therapeutic strategies[J]. Trends Pharmacol Sci, 2010, 31(12): 596-604. PMID: 21035878. PMCID: PMC2999630. DOI: 10.1016/j.tips.2010.09.005.
- [19] Wu H, Zheng J, Xu S, et al. Mer regulates microglial/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neuroinflammation following traumatic brain injury[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 2. PMID: 33402181. PMCID: PMC7787000. DOI: 10.1186/s12974-020-02041-7.
- [20] Witcher KG, Bray CE, Chunhai T, et al. Traumatic brain injury causes chronic cortical inflammation and neuronal dysfunction mediated by microglia[J]. J Neurosci, 2021, 41(7): 1597-1616. PMID: 33452227. PMCID: PMC7896020. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2469-20.2020.
- [21] Yu Q, Zhao T, Liu M, et al. Targeting NLRP3 inflammasome in translational treatment of nervous system diseases: an update[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 707696. PMID: 34526897. PMCID: PMC8435574. DOI: 10.3389/fphar.2021.707696.
- [22] Karki R, Kanneganti TD. Diverging inflammasome signals in tumorigenesis and potential targeting[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(4): 197-214. PMID: 30842595. PMCID: PMC6953422. DOI: 10.1038/s41568-019-0123-y.
- [23] Manivannan S, Marei O, Elalfy O, et al. Neurogenesis after traumatic brain injury—the complex role of HMGB1 and neuroinflammation[J]. Neuropharmacology, 2021, 183: 108400. PMID: 33189765. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108400.
- [24] Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, et al. HMGB1-mediated neuroinflammatory responses in brain injuries: potential mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4609. PMID: 32610502. PMCID: PMC7370155. DOI: 10.3390/ijms21134609.

(本文编辑: 王颖)