

# 癫痫和热性惊厥患儿血清褪黑素水平的变化及其临床意义

郭静芳,姚宝珍

(武汉大学人民医院儿科,湖北 武汉 430060)

**[摘要]** 目的 探讨癫痫和热性惊厥患儿血清褪黑素水平的变化及其临床意义,为褪黑素用于癫痫和热性惊厥的治疗提供依据。方法 该研究分为对照组,即上呼吸道感染发热无惊厥患儿;热性惊厥组,其中又分为单纯性热性惊厥(SFS组)和复杂性热性惊厥(CFS组);癫痫组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)分别测定各组血清褪黑素水平。结果 癫痫和复杂性热性惊厥患儿血清褪黑素水平分别为 $8.66 \pm 1.38$ 和 $14.91 \pm 2.61$  ng/L,均显著低于对照组的 $23.93 \pm 2.01$  ng/L,差异有显著性( $P < 0.01$ ),单纯性热性惊厥患儿血清褪黑素水平为 $20.72 \pm 2.54$  ng/L,低于对照组,但差异无显著性意义( $P > 0.05$ );癫痫患儿血清褪黑素水平明显低于热性惊厥患儿,差异有显著性( $P < 0.01$ )。结论 癫痫和复杂性热性惊厥患儿血清褪黑素水平降低。补充外源性褪黑素可能是治疗儿童癫痫和热性惊厥的一个新途径。  
[中国当代儿科杂志,2009,11(4):288-290]

**[关键词]** 褪黑素;癫痫;热性惊厥;儿童

**[中图分类号]** R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)04-0288-03

## Serum melatonin levels in children with epilepsy or febrile seizures

GUO Jing-Fang, YAO Bao-Zhen. Department of Pediatrics, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China (Yao B-Z, Email: yaobaozhen1226@163.com)

**Abstract: Objective** To study serum levels of melatonin in children with epilepsy or febrile seizures in order to provide a basis for the treatment of epilepsy or febrile seizures with melatonin. **Methods** Serum melatonin levels were measured using ELISA in 15 children with simple febrile seizure (SFS), in 15 children with complex febrile seizure (CFS), in 15 children with epilepsy, and in 15 children with upper respiratory infections (control group). **Results** Serum melatonin levels in children with epilepsy ( $8.66 \pm 1.38$  ng/L) or CFS ( $14.91 \pm 2.61$  ng/L) were significant lower than those in the control group ( $23.93 \pm 2.01$  ng/L) ( $P < 0.01$ ). The SFS group showed lower serum melatonin levels ( $20.72 \pm 2.54$  ng/L) compared with the control group, but there were no statistical differences between the two groups. Serum melatonin levels in the epilepsy group were significantly lower than those in the CFS ( $P < 0.05$ ) and the SFS groups ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Serum melatonin levels decreased in children with epilepsy or CFS. Supplement of exogenous melatonin might be a promising treatment for epilepsy and febrile seizures in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(4):288-290]

**Key words:** Melatonin; Epilepsy; Febrile seizures; Child

褪黑素(melatonin)是由松果体合成和分泌的一种吲哚类神经内分泌激素,具有稳定生物节律、抗衰老、镇静、催眠等生理作用,近年来因发现其具有很强的抗感染、抗氧化、抗惊厥和神经保护作用而成为现今的研究热点<sup>[1]</sup>。目前,有关褪黑素与癫痫的关系已有相关报道<sup>[2,3]</sup>,但这些研究主要局限于动物实验,临床方面的报道较少。本实验通过检测癫痫和热性惊厥患儿血清褪黑素水平并与对照组相比较,从而探讨褪黑素在癫痫和热性惊厥中的作用,为褪黑素用于癫痫和热性惊厥的治疗寻找理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

2007年12月至2008年10月我院儿科和湖北省妇幼保健院收治的癫痫患儿15例,根据病史、临床特征、脑电图、CT、MRI等辅助检查而确诊为原发性癫痫,并排除伴有感染、免疫性疾病或应用免疫抑制剂、激素者,男8例,女7例,年龄为6个月至7岁,平均35.2个月,入院当天抽搐次数为1~21次,平均4.3次,抽搐持续时间为3~32 min,平均10.3 min;热

[收稿日期]2008-10-17;[修回日期]2008-11-12

[作者简介]郭静芳,女,硕士研究生。主攻方向:小儿神经系统疾病。

[通讯作者]姚宝珍,女,博士,主任医师,武汉大学人民医院儿科,邮编:430060。

性惊厥患儿30例,均符合热性惊厥的诊断标准<sup>[4]</sup>,按单纯性热性惊厥(simple febrile seizure, SFS)和复杂性热性惊厥(complex febrile seizure, CFS)诊断分类标准<sup>[5]</sup>分为SFS组15例,男8例,女7例,年龄6个月至5岁,平均33.4个月,入院当天抽搐次数为1次,抽搐持续时间为1~4 min,平均2.8 min;CFS组15例,男9例,女6例,年龄6个月至6岁,平均32.6个月,入院当天抽搐次数为2~4次,平均2.4次,抽搐持续时间为15~38 min,平均为18.7 min;对照组:2007年12月至2008年6月我院门诊和住院部收治的上呼吸道感染发热且既往无热性惊厥史的患儿15例,男7例,女8例,年龄11个月至5岁,平均31.7个月。各组儿童年龄、性别均无显著性差异( $P > 0.05$ )。

### 1.2 主要方法

1.2.1 标本收集 癫痫和热性惊厥患儿均在惊厥发作后6 h内抽取肘静脉血3 mL,对照组儿童均在入院后6 h内抽取肘静脉血3 mL,血标本均装入经EDTA抗凝的试管,立即3 000 r/min,离心10 min,分离血清,分装在Eppendorf管中, -70℃冻存待测。

1.2.2 标本测定 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中褪黑素水平。ELISA试剂盒购自美国ADL公司,为96孔兔抗人型,产品批号:QRCT-322113EIA/UTL,严格按试剂盒说明书操作。

### 1.3 统计学处理

数据采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用SPSS13.0软件进行分析,多组间统计分析用One-way ANOVA法,进一步两两比较,对方差不齐者采用LSD法,方差不齐者采用Dunnett's T3法。 $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异非常显著。

## 2 结果

癫痫和复杂性热性惊厥患儿血清褪黑素水平均显著低于对照组,差异均有显著性( $P < 0.01$ ),单纯性热性惊厥患儿血清褪黑素水平低于对照组,但差异无显著性,癫痫患儿与热性惊厥患儿相比较,血清褪黑素水平显著降低,差异有显著性( $P < 0.01$ ), (表1)。

表1 各组血清褪黑素水平 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	例数	血清褪黑素值
对照组	15	23.93 ± 2.01
SFS组	15	20.72 ± 2.54
CFS组	15	14.91 ± 2.61 <sup>a,b</sup>
癫痫组	15	8.66 ± 1.38 <sup>a,b,c</sup>

a:与对照组比较, $P < 0.01$ ;b:与SFS组比较, $P < 0.01$ ;c:与CFS组比较, $P < 0.05$

## 3 讨论

褪黑素是神经-免疫-内分泌网络的调节剂,冯宗怀等<sup>[6]</sup>研究发现癫痫患儿血清褪黑素较健康对照组明显降低。本研究也发现癫痫和复杂性热性惊厥患儿血清褪黑素水平明显低于对照组,与国内报道一致。王敏等<sup>[7]</sup>的研究表明,应激状态时人体内的血清褪黑素水平降低。本研究中癫痫患儿和热性惊厥尤其是复杂性热性惊厥患儿血清褪黑素减少,可能与惊厥发生时机体所处的急性缺氧下的应激状态有关,急性缺氧情况下松果体细胞损伤,导致褪黑素合成分泌减少<sup>[1]</sup>。大量资料及我们的临床观察均显示睡眠紊乱在癫痫患儿中十分普遍,睡眠可以诱发癫痫发作和发作间期痫样放电,癫痫也会改变睡眠结构而引起睡眠障碍,二者相互作用形成恶性循环。de Almeida等<sup>[8]</sup>研究发现,癫痫患者的睡眠障碍主要表现为日间思睡、失眠、入睡困难、深眠状态和睡眠呼吸暂停等,睡眠模式的改变主要有睡眠结构破碎、快速动眼睡眠减少和睡眠后觉醒时间延长等。松果体是控制昼夜节律性变化的主生物钟,其合成和分泌的褪黑素具有稳定生物节律,诱导自然睡眠,提高睡眠质量的作用,任何破坏昼夜节律系统完整性的因素,如夜间觉醒次数增多等都会影响机体内褪黑素的分泌。因此,癫痫患儿血清褪黑素水平明显低于热性惊厥患儿,这可能与癫痫患儿的睡眠紊乱有关。睡眠之所以能诱发癫痫发作是因为在睡眠时中脑网状结构上行性激活系统的功能低下,使大脑皮层和边缘系统降低了激活系统的控制,造成发作波发生的适宜条件,导致癫痫波更容易出现<sup>[9]</sup>。

有文献表明褪黑素具有抗癫痫作用。Borowicz等<sup>[10]</sup>研究发现,保护剂量的褪黑素(50 mg/kg)能明显提高小鼠的电惊厥阈值。褪黑素抗癫痫作用的机制可能有3个:①对γ-氨基丁酸抑制性神经递质的正性调节作用;②降低兴奋性神经递质如谷氨酸的活性;③清除自由基和抗氧化作用。同时,冯宗怀等<sup>[6]</sup>指出,褪黑素很可能通过更普遍的抑制作用防止大范围神经元同步放电而阻止临床发作,反复的癫痫和惊厥发作能够改变松果体分泌反馈调节机制的协调性,从而导致癫痫和惊厥复发,而褪黑素水平降低可以解释癫痫和惊厥复发以及癫痫和惊厥发作后的脑损伤。本实验结果表明,癫痫和复杂性热性惊厥患儿血清褪黑素水平显著低于对照组,而复杂性热性惊厥患儿血清褪黑素水平明显低于单纯性热性惊厥患儿。由此推测,褪黑素水平的降低可能是

引发癫痫和热性惊厥的神经内分泌机制,可能是导致癫痫和复杂性热性惊厥患儿更容易出现复发和癫痫发作后脑损伤的原因之一。癫痫发作改变了褪黑素分泌的调节机制,导致褪黑素水平降低,而褪黑素水平的降低削弱了机体自身的抗惊厥和神经保护作用,从而引起复发和发作后脑损伤。

褪黑素作为内源性激素,还具有神经保护作用。已有研究表明<sup>[11]</sup>,癫痫和热性惊厥患儿血清中一氧化氮/一氧化氮合成酶水平显著高于对照组,而一氧化氮/一氧化氮合成酶在癫痫和热性惊厥的发病过程中起着兴奋性递质作用,参与启动、传播和继发性脑损伤的全过程<sup>[12,13]</sup>。王东吉等<sup>[14]</sup>发现,褪黑素可以显著抑制谷氨酸所致的神经细胞一氧化氮的大量释放,从而拮抗一氧化氮的细胞毒作用,保护神经细胞。此外,褪黑素还可以通过其强大的清除自由基和抗氧化作用来发挥神经保护作用。癫痫和热性惊厥尤其是复杂性热性惊厥多伴有活跃的自由基反应,造成脑损伤,而脑损伤又参与了癫痫和热性惊厥的进展,导致癫痫和热性惊厥复发及热性惊厥进一步发展为癫痫,因此褪黑素的清除自由基和抗氧化作用可以减轻癫痫和热性惊厥所导致的神经毒性损伤,从而起到抗惊厥作用。

此外,褪黑素还具有好的脂溶性和水溶性,易于透过血脑屏障和其他生理屏障,对人无不良反应。目前,国外已有褪黑素用于癫痫患儿治疗的报道,如Coppola等<sup>[15]</sup>对25例青少年癫痫患者的研究表明,加用褪黑素能明显改善患者的睡眠障碍,且不增加癫痫发作频率。Peled等<sup>[16]</sup>证明对严重神经缺损的癫痫患儿补充外源性褪黑素有助于控制癫痫发作。Gupta等<sup>[17]</sup>对采用丙戊酸钠单药治疗的癫痫患儿加用褪黑素治疗,明显改善了患儿生活质量。但国内目前尚无褪黑素治疗癫痫和热性惊厥的临床报道。本研究提示,癫痫和热性惊厥患儿存在褪黑素水平的降低,其中癫痫和复杂性热性惊厥患儿褪黑素水平的降低更为明显,褪黑素的降低必将削弱以上作用,从而使机体处于一种失衡状态,补充外源性褪黑素从而保持褪黑素水平的稳定可能是治疗癫痫和热性惊厥的一个新途径。

[参 考 文 献]

[1] 孙斌,冯星,钱志红,史明. 新生儿缺氧缺血性脑病血清褪黑素测

定的临床意义[J]. 苏州大学学报(医学版),2006,26(1):67-69.

[2] 张映琦,廖维宏. 褪黑素对癫痫状态大鼠海马 caspase-3 mRNA 表达和脂质过氧化的影响[J]. 中风与神经疾病杂志,2007,24(2):182-185.

[3] 张映琦,廖维宏. 褪黑素在实验性癫痫中的抗惊厥作用[J]. 第三军医大学学报,2005,27(3):268-270.

[4] Srinivasan J,Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures[J]. Aust Fam Physici, 2005, 34(12):1021-1025.

[5] 左启华. 儿科学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,1995,476.

[6] 冯宗怀,孙素真,王铭雏,施荣富 崔冬生. 癫痫患儿血中褪黑素及5-羟色胺水平的变化[J]. 中国综合临床,2007,22(7):665-667.

[7] 王敏,谢利波,张光环,熊安秀,王群新,向希映. 支气管哮喘患儿血清褪黑素水平检测的意义[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(4):269-270.

[8] de Almeida CA, Lins OG, Lins SG, Laurentino S, Valenca MM. Sleep disorders in temporal lobe epilepsy[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2003, 61(4):979-987.

[9] 许杰,刘智胜. 癫痫和睡眠[J]. 国际儿科学杂志,2007,34(6):417-419.

[10] Borowicz KK, Kaminski R, Gasior M. Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 1999, 9(3):185-190.

[11] 母发光,欧阳颖,何海兰,房竣,徐秀娟. 癫痫与热性惊厥患儿血清催乳素及一氧化氮/一氧化氮合成酶测定的临床意义[J]. 实用医院临床杂志,2007,4(3):36-37.

[12] 施旭来,胡鸿文,李光乾,陈翔,叶重云,林忠东. 癫痫和热性惊厥患儿一氧化氮、一氧化氮合成酶的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(5):394-396.

[13] 李春香,唐宁波,朱玉红,马云,于明,王明礼. 戊四氮致癫痫大鼠脑组织 NO 和 MDA 含量及其相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2001,3(4):421-422.

[14] 王东吉,武延隽,尚改萍,王黎敏. 褪黑素对谷氨酸神经毒性及一氧化氮影响的实验研究[J]. 中国老年学杂志,2006,26(3):388-389.

[15] Coppola G, Iervolino G, Mastro Simone M, La Torre G, Ruiu F, Pasco A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial [J]. Brain Dev, 2004, 26(6):373-376.

[16] Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders [J]. Epilepsia, 2001, 42(9):1208-1210.

[17] Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Epilepsy Behav, 2004, 5(3):316-321.

(本文编辑:吉耕中)