

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.015

❖ 临床研究 ❖

# 热性惊厥患儿外周血 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体表达水平及临床意义

杨丽丽, 李斌, 倪海东

(南通大学附属医院儿科, 江苏 南通 226001)

**【摘要】目的:** 探讨外周血 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体表达水平与热性惊厥患儿 (FS) 发生及预后的相关性。**方法:** 选取 90 例 FS 儿童作为研究对象 (FS 组), 其中 52 例单纯性热性惊厥患儿 (SPS 组); 38 例复杂性热性惊厥患儿 (CFS 组); 另选取同期在本院因上呼吸道感染导致发热的 25 例患儿作为发热对照组及 25 名健康儿童体检者作为健康对照组。使用荧光定量 PCR 法检测各组外周血 NLRP3 炎症小体 (NLRP3、ASC、Caspase-1) mRNA 表达水平; 比较各组间血清 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达水平等指标的差异; 使用 Pearson 相关分析法探讨 NLRP3 mRNA 表达水平与 FS 患儿血清白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等指标的相关性; 并使用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 NLRP3 mRNA 表达水平对 FS 的诊断价值和预后判断效能。**结果:** FS 组外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达水平高于发热对照组和健康对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 CFS 组高于 SPS 组 ( $P < 0.05$ )。FS 患儿外周血 NLRP3 mRNA 表达水平与 FS 患儿血清 IL-1 $\beta$  ( $r = 0.351$ )、IL-6 ( $r = 0.339$ )、TNF- $\alpha$  ( $r = 0.342$ ) 水平均呈正相关关系 ( $P < 0.05$ )。与预后良好组 ( $n = 68$ ) 相比, 预后不良组 ( $n = 22$ ) 外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达水平增高 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, NLRP3 mRNA 表达水平诊断 FS 的曲线下面积 (AUC) 为 0.724 (95% CI: 0.617 ~ 0.814), 预测预后的 AUC 为 0.715 (95% CI: 0.611 ~ 0.809)。**结论:** NLRP3 炎症小体可能参与了 FS 的发生及发展, 其检测对于临床诊治和预后判断有重要意义。

**【关键词】** 热性惊厥; NOD 样受体蛋白 3; 炎症小体; 诊断; 预后

**【中图分类号】** R725.7 **【文献标志码】** A

## Expression level and clinical significance of NOD-like receptor protein 3 inflammasome in peripheral blood of children with febrile seizures

YANG Li-li, LI Bin, NI Hai-dong

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the correlation between the expression level of NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in peripheral blood and the occurrence and prognosis of children with febrile seizures (FS). **Methods:** 90 children with FS were selected as FS group, including 52 children with simple febrile seizures (SPS group) and 38 children with complex febrile seizures (CFS group). In addition, 25 children with fever caused by upper respiratory tract infection in our hospital during the same period were selected as the fever control group, and 25 healthy children were selected as the healthy control group. The mRNA expression of NLRP3 inflammasome (NLRP3, ASC, Caspase-1) in peripheral blood of each group was detected by fluorescence quantitative PCR. The differences of serum NLRP3, ASC, Caspase-1 mRNA expression in different groups were compared. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between NLRP3 mRNA expression and serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in children with FS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value and prognostic efficacy of NLRP3 mRNA expression in FS. **Results:** The expression of NLRP3, ASC and Caspase-1 mRNA in peripheral blood of FS group was higher than that of fever control group and healthy control group ( $P < 0.05$ ), and CFS group was higher than SPS group ( $P < 0.05$ ). The expression of NLRP3 mRNA in peripheral blood of FS children was positively correlated with serum NLRP3 level and IL-1 $\beta$  ( $r = 0.351$ ), IL-6 ( $r = 0.339$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.342$ ) levels ( $P < 0.05$ ). Compared with the good prognosis group ( $n = 68$ ), the expression of NLRP3, ASC and Caspase-1 mRNA in peripheral blood of the poor prognosis group ( $n = 22$ ) was increased ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of serum NLRP3 mRNA level in diagnosing FS was 0.724 (95% CI: 0.617 ~ 0.814), and the AUC of predicting prognosis was 0.715 (95% CI: 0.611 ~ 0.809). **Conclusion:** NLRP3 inflammasome may be involved in the occurrence and development of FS, and its detection is of great significance for clinical diagnosis, treatment and prognosis.

**基金项目:** 2020 年度江苏省南通市市级科技计划项目 (JCZ20017)

**作者简介:** 杨丽丽 (1981 -), 女, 副主任医师。E-mail: yanglili51@163.com

**[Key words]** Febrile convulsion; NOD-like receptor protein 3; Inflammasome; Diagnosis; Prognosis

热性惊厥(febrile seizures, FS)是儿科常见的一种危重症,临床特征以突发全身强直性、阵挛性抽搐为主<sup>[1]</sup>。热性惊厥预后一般良好,但不及时救治,持续的惊厥发作可导致神经系统的功能障碍,引起癫痫等神经系统后遗症,导致预后不良<sup>[2]</sup>。因此,FS的早期评估和及时防治尤为重要。目前,FS的发病机制仍未完全阐明,常认为与儿童神经系统的发育不完全、神经元异常放电有着紧密关联<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,炎症反应参与了FC的发病机制,炎症细胞因子表达增高会促进神经损伤,增加FC向癫痫的进展风险。NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是目前研究较为深入的炎症小体,是由受体蛋白NLRP3、衔接蛋白ASC及Caspase-1蛋白所组成的寡聚体复合物,其能够诱导白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6等促进炎症因子的表达,激活炎症反应,参与了多种疾病炎症损伤的病理过程<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>发现,NLRP3炎症小体在FS炎症反应过程中发挥了重要作用。但目前关于NLRP3炎症小体对FS患儿诊治的临床意义研究尚缺乏。为此,本研究通过检测FS患儿血清NLRP3炎症小体水平,分析其与FS发病的关系,并探讨其预后判断意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年5月至2021年11月于南通大学附属医院收治的90例FS儿童作为研究对象(FS组),其中男性58例,女性32例,年龄(2.14 $\pm$ 1.09)岁,52例单纯性热性惊厥患儿(SPS组);38例复杂性热性惊厥患儿(CFS组)。纳入标准:(1)符合指南中关于FS诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)首次发病,于发病24h内入院就诊;(3)年龄6个月~5岁;(4)既往无癫痫发作史。排除标准:(1)有原发性的颅脑损伤患儿;(2)有颅内感染的患儿;(3)确诊癫痫的患儿;(4)合并维生素D缺乏低钙性抽搐症者;(5)其他电解质紊乱引起的抽搐;(6)合并代谢性疾病引起的抽搐。另选取同期因上呼吸道感染导致发热的25例患儿作为发热对照组(性别、年龄与FS组相匹配),其中男性17例,女性8例,年龄(2.49 $\pm$ 1.15)岁,均排除惊厥、既往FS史、神经系统疾病史者。选取同期25名健康儿童体检者作为健康对照组(性别、年龄与FS组相匹配),其中男性16例,女性9例,年龄(2.35 $\pm$ 1.11)岁,均排除既往FS史、神经系统疾病史者。FS组、发热对照组及健康对照组性别、年龄等一般资料对比,差异均无统计学意义

( $P > 0.05$ )。本研究通过医院伦理委员会审查,且与所有受试对象监护人签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集 FS组和发热对照组均于患儿入院24h抽取外周静脉血8mL,分为两管,一份为非抗凝血,2500 r/min离心15min收集血清;另一份则为EDTA抗凝血;置于-80℃下保存待测。健康对照组于体检时收集外周血,同法保存。

1.2.2 血清NLRP3炎症小体的测定 总RNA抽取:外周静脉血2.5mL,置于抗凝管,用人淋巴细胞分离液无菌分离外周血单核细胞,并加入TRIzol提取试剂100 $\mu$ L,三氯甲烷200 $\mu$ L混匀静置3min,于4℃13000g离心8min取上清液加入0.8mL异丙醇混匀-20℃放置15min后4℃13000g离心10min,吸除上清液加入75%乙醇0.75mL,洗涤沉淀,再次4℃13000g离心5min,去上清液加无RNA酶的水20 $\mu$ L,55℃条件下孵育5min取PCR管加入含2 $\mu$ g RNA的溶液,加1 $\mu$ L胸腺嘧啶组成的核苷酸链,再加无RNA酶的去离子水至12 $\mu$ L于PCR仪上放置70℃5min,迅速放入冰上冷却,加入5 $\times$ 缓冲液4 $\mu$ L dNTPs 10mmol/L 2 $\mu$ L, RNA抑制剂1 $\mu$ L和反转录酶1 $\mu$ L,移液器抽吸混匀PCR仪上42℃保持60min后继续80℃灭活5min,PCR扩增条件:95℃预变性10min,循环条件95℃15s,60℃60s,共计40个循环扩增结果采用Ct法PCR引物设计由上海生工生物工程股份有限公司合成用于基因检测。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法对外周血NLRP3、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase-1)的相对表达水平进行计算。

1.2.3 IL-1 $\beta$ 、IL-6等其他生化指标的测定 取血清标本,使用酶联免疫吸附法进行IL-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和神经烯醇化酶(NSE)的测定。

1.2.4 预后随访及分组 FS患儿均根据病情,予以降温、抗生素等对症治疗。出院后,对患儿随访至出院后6个月,根据患儿是否遗留神经发育后遗症包括智力、运动、语言、癫痫等,将患儿分为预后良好组( $n=68$ )与预后不良组( $n=22$ )。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS17.0软件对数据进行分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本 $t$ 检验,多组间比较用单因素方差分析( $F$ 检验),两两比较用SNK- $q$ 检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较行独立样本 $\chi^2$ 检验;血清NLRP3 mRNA表达与FS患

儿临床指标的相关性检验使用 Pearson 相关系数分析;血清 NLRP3 mRNA 表达水平对 FS 的诊断及预后的预测能力使用受试者工作特征 (ROC) 曲线进行评价。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FS 组、发热对照组及健康对照组血清 NLRP3 炎症小体及炎症指标比较

3 组患儿血清 NLRP3 炎症小体 mRNA 表达水平及血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 和 NSE 水平比较,差异

均有统计学意义(P < 0.05)。与发热对照组和健康对照组相比,FS 组血清 NLRP3 炎症小体 mRNA 表达水平增高(P < 0.05),且血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 和 NSE 水平也显著增高(P < 0.05)。见表 1。

### 2.2 不同分型 FS 患儿血清 NLRP3 炎症小体及炎症指标比较

不同分型 FS 患儿血清 NLRP3 炎症小体及炎症指标比较,CFS 组血清 NLRP3 炎症小体 mRNA 表达水平及 IL-1β、IL-6、TNF-α 和 NSE 水平均高于 SPS 组(P < 0.05)。见表 2。

表 1 FS 组、发热对照组及健康对照组血清 NLRP3 炎症小体及炎症指标比较(̄x ± s)

组别	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	ASC mRNA	IL-1β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	NSE (ng/mL)
健康对照组 (n=25)	0.38 ± 0.12	0.40 ± 0.13	0.49 ± 0.15	58.48 ± 9.45	7.35 ± 1.25	726.47 ± 39.47	5.41 ± 1.71
发热对照组 (n=25)	1.89 ± 0.61 *	1.24 ± 0.35 *	1.67 ± 0.52 *	61.51 ± 10.23 *	8.29 ± 1.78 *	801.55 ± 72.48 *	5.94 ± 1.88
FS 组 (n=90)	2.77 ± 0.92 **	2.21 ± 0.64 **	2.36 ± 0.74 **	78.58 ± 16.47 **	10.41 ± 2.74 **	868.47 ± 92.41 **	16.74 ± 3.14 **
F 值	24.658	20.587	18.471	36.887	29.556	142.369	26.588
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\* P < 0.05,与健康对照组比较;#P < 0.05,与发热对照组比较。

表 2 SPS 组与 CFS 组血清 NLRP3 炎症小体及炎症指标比较(̄x ± s)

组别	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	ASC mRNA	IL-1β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	NSE (ng/mL)
SPS 组 (n=52)	2.59 ± 0.81	1.98 ± 0.51	2.11 ± 0.59	71.58 ± 14.23	9.24 ± 2.51	824.78 ± 84.65	15.94 ± 3.25
CFS 组 (n=38)	3.02 ± 0.86	2.52 ± 0.58	2.70 ± 0.63	88.16 ± 15.17	12.01 ± 2.49	928.26 ± 81.49	17.83 ± 3.39
t 值	2.423	4.681	4.553	5.309	5.188	5.818	2.676
P 值	0.017	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.009

### 2.3 不同预后患儿血清 NLRP3 炎症小体及炎症指标比较

不同预后患儿血清 NLRP3 炎症小体及炎症指

标比较,预后不良组血清 NLRP3 炎症小体 mRNA 表达水平及 IL-1β、IL-6 和 NSE 水平均高于预后良好组(P < 0.05)。见表 3。

表 3 不同预后患儿血清 NLRP3 炎症小体及炎症指标比较(̄x ± s)

组别	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	ASC mRNA	IL-1β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	NSE (ng/mL)
预后良好组 (n=68)	2.49 ± 0.72	1.87 ± 0.55	2.15 ± 0.62	72.36 ± 13.87	9.58 ± 2.47	865.69 ± 89.41	15.87 ± 3.19
预后不良组 (n=22)	3.64 ± 0.94	3.26 ± 0.71	3.01 ± 0.78	97.81 ± 18.49	12.98 ± 2.59	877.06 ± 75.46	19.43 ± 3.84
t 值	6.574	10.466	5.825	7.464	6.319	0.636	4.796
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.527	<0.001

### 2.4 血清 NLRP3 水平与临床资料的相关性

Pearson 相关分析显示,FS 患儿血清 NLRP3 水平与 IL-1β(r = 0.351)、IL-6(r = 0.339)、TNF-α(r = 0.342) 和 NSE(r = 0.308) 水平均呈正相关(P < 0.05)。

### 2.5 血清 NLRP3 水平对 FS 的诊断效能

ROC 曲线分析显示,血清 NLRP3 水平诊断 FS 的 AUC 为 0.724(95% CI:0.617 ~ 0.814),截断值取 2.4 时,其敏感度为 55.6%,特异度为 86.9%。见图 1。

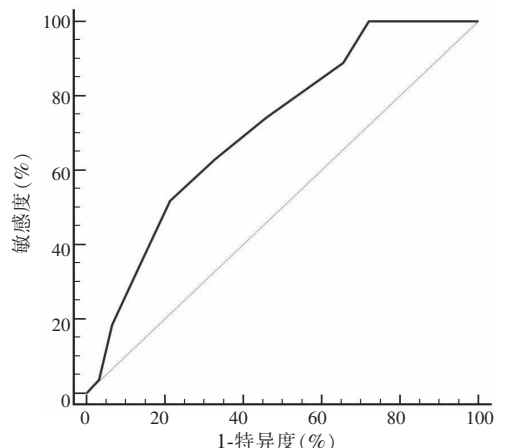


图 1 血清 NLRP3 水平诊断 FS 的 ROC 曲线

## 2.6 血清 NLRP3 水平对 FS 患儿预后不良的预测效能

ROC 曲线分析显示,血清 NLRP3 水平预测 FS 患儿预后的 AUC 为 0.715(95% CI:0.611~0.809),截断值取 3.3 时,其敏感度为 51.9%,特异度为 78.7%。见图 2。

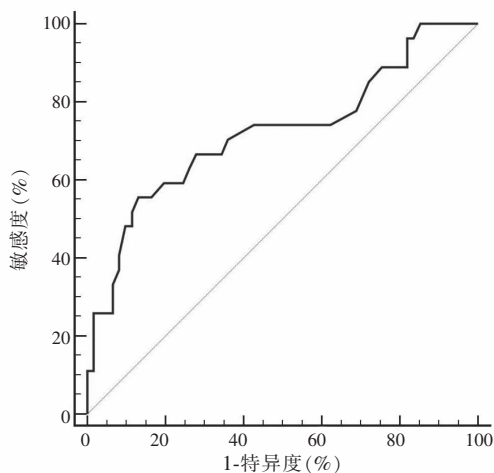


图 2 血清 NLRP3 水平预测 FS 患儿预后的 ROC 曲线

## 3 讨论

FS 是一种由高热所诱发的惊厥,因突发性神经元异常放电而导致抽搐症状,多见于 6 个月~5 岁儿童。惊厥的反复发作可造成脑神经损伤,引起癫痫等神经系统后遗症,导致预后不良。FS 的发病机制至今未完全明确。发热是引起惊厥的重要诱因,而发热的本质在于炎症反应,与高热相关的促炎因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等表达增高,是 FS 发生、持续的关键因素<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>证实,增高的体温引起 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症递质表达上调,介导炎症反应,影响神经元传导,从而参与 FS 的发生并使其加剧。但目前针对促炎因子与热惊厥发生机制的相关研究<sup>[10]</sup>中,检测的时间点均是在热惊厥发生之后,因此这些促炎因子可能不是导致 FS 发生的关键因素,且有研究<sup>[11]</sup>发现热惊厥发生之后产生的促炎因子可能与热惊厥后的成年癫痫发生更为相关。因此,推测 FS 发生前改变的炎症小体可能对高热引起的惊厥发作可能有着更为重要的作用。

NLRP3 炎症小体是备受关注的炎症小体,其可通过识别危险相关分子模式来激活炎症反应,是启动先天性免疫反应的重要手段。NLRP3 炎症小体是由 NLRP3、ASC 以及 pro-Caspase-1 组成的多聚体蛋白复合物。当机体遭受外源病原体侵袭或接收到内源危险信号时,ASC 招募效应蛋白 pro-Caspase-1,炎症小体自我装配,并水解出具有活性的 Caspase-

1,进一步剪切释放 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子成熟体,从而参与下游炎症因子的级联反应<sup>[12]</sup>,由此可见 NLRP3 炎症小体活化是 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子成熟的关键。NLRP3 炎症小体作为天然免疫系统的重要组成部分,在机体免疫炎症反应过程中有着重要作用。研究<sup>[13-14]</sup>发现,NLRP3 炎症小体在川崎病、类风湿关节炎、动脉粥样硬化症等多种疾病中均被激活。还有研究<sup>[15]</sup>发现,NLRP3 炎症小体活化参与了急性热应激所致的系统性炎症反应,热应激组小鼠脑组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  蛋白水平与对照组相比升高。提示 NLRP3-Caspase-1 作为炎症小体的关键组成部分,可能是受高热刺激后最早启动的炎症因子。大鼠癫痫模型中,NLRP3 炎症小体的表达水平上调<sup>[16]</sup>。且 NLRP3 炎症小体作为炎症反应的“总开关”,参与了 FS 的发生发展<sup>[17]</sup>。本研究使用荧光定量 PCR 对 FS 患儿血清 NLRP3 炎症小体表达进行检测,结果发现,FS 患儿外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达水平相比对照组增高,且 CFS 组高于 SPS 组,这与 Wang 等<sup>[18]</sup>报道一致,表明 NLRP3 炎症小体可能参与了 FS 的发生发展。研究<sup>[19]</sup>认为,当受到高热刺激后,NLRP3 会招募头蛋白 ASC,同时在 ASC 的衔接之下,促进 pro-Caspase-1 发生水解,产生有活性的 Caspase-1,进一步剪切炎症因子 IL-1 $\beta$  的前体,形成成熟的 IL-1 $\beta$  并分泌至胞外参与一系列炎症反应,进而促进神经递质释放,使得神经元过度兴奋,从而导致 FS 发生。

为明确 NLRP3 如何促进 FS 炎症反应,本研究还对下游 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子进行检测,发现 FS 患儿血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均呈高表达,与既往报道<sup>[20]</sup>一致。IL-1 $\beta$  是重要的促炎因子,能够诱导 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,这些因子均与 FS 的发生相关。本研究还发现,FS 患儿外周血 NLRP3 mRNA 表达水平与 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均呈正相关,这提示 NLRP3 的激活可能促进 IL-1 $\beta$  分泌,进而参与 FS 的炎症反应及发生发展。IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  均是反映炎症反应的常用指标,与 FS 的发生发展相关。NSE 作为一种脑损伤标志物,也能够反映 FS 患儿病情<sup>[21]</sup>。本研究发现,FS 患儿血清 NSE 高于对照组,且 CFS 组高于 SPS 组,这也提示 NSE 能够反映 FS 的发生发展。

本研究还显示,预后不良组外周血 NLRP3 表达水平高于预后良好组,这说明 NLRP3 表达与 FS 患儿预后相关,能够提示患儿脑损伤风险。使用 ROC 曲线评价 NLRP3 表达水平对 FS 诊断和预后判断的价值。结果显示,血清 NLRP3 水平诊断 FS 的 AUC 为 0.724,预测预后的 AUC 为 0.715,这表明血清

NLRP3 表达水平可用于 FS 的诊断,并具有预后判断价值。

综上,NLRP3 炎症小体可能参与了高热相关炎症反应,与 FS 的发病及病情相关,监测外周血 NLRP3 炎症小体的表达对于 FS 的诊治和预后判断有重要意义。但本研究样本量有限,关于 NLRP3 炎症小体在 FS 发病及预后中的作用仍有待更多研究探讨。

#### 参考文献

[1] Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, *et al.* Prophylactic drug management for febrile seizures in children[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, 6(6): CD003031.

[2] Yigit Y, Yilmaz S, Akdogan A, *et al.* The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017, 21(3): 554 - 559.

[3] Mosili P, Maikoo S, Mabandla MV, *et al.* The pathogenesis of fever-induced febrile seizures and its current state[J]. Neuroscience Insights, 2020, 15: 2633105520956973.

[4] 李东秀,潘彩芬.血清高迁移率族蛋白 B1 水平与小儿热性惊厥临床特征及转为癫痫的相关性[J].临床和实验医学杂志, 2021, 20(9): 927 - 931.

[5] 吴金坤,吴莺. NLRP3 炎症小体在炎症性肠病中的研究进展[J].热带医学杂志, 2020, 20(9): 1251 - 1253.

[6] Liu Z, Xian H, Ye X, *et al.* Increased levels of NLRP3 in children with febrile seizures [J]. Brain & Development, 2020, 42(4): 336 - 341.

[7] 秦炯,王艺,杨志仙.“热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016)”解读[J].中华儿科杂志, 2016, 54(10): 733 - 734.

[8] Al Morshedy S, Elsaadany HF, Ibrahim HE, *et al.* Interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1receptor antagonist polymorphisms in Egyptian children with febrile seizures; a case-control study [J]. Medicine, 2017, 96(11): e6370.

[9] Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review) [J]. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal, 2013, 8(4): 1376 - 1485.

[10] Chen Q, Li M, Zhang X, *et al.* Association between interleukin-6

gene polymorphisms and febrile seizure risk: a meta-analysis [J]. Medicine, 2019, 98(39): e17167.

[11] Alapirtti T, Lehtimäki K, Nieminen R, *et al.* The production of IL-6 in acute epileptic seizure: a video-EEG study [J]. Journal of Neuroimmunology, 2018, 316: 50 - 55.

[12] Liu Q, Zhang D, Hu D, *et al.* The role of mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. Molecular Immunology, 2018, 103: 115 - 124.

[13] 刘丽萍,袁勇华,何学华,等.川崎病患者急性期外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体的表达及其临床意义[J].中国当代儿科杂志, 2019, 21(10): 992 - 997.

[14] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2018, 17(8): 588 - 606.

[15] 张宏男,陈振辉,范宏英,等. NLRP3 炎症小体在小鼠热应激损伤中的作用[J].环境与职业医学, 2020, 37(5): 453 - 460.

[16] 张海清,孔庆霞. NLRP3 炎症小体在癫痫发病机制中的作用研究[J].中风与神经疾病杂志, 2014, 31(10): 913 - 916.

[17] Cui H, Wu W, Okuhira K, *et al.* High-temperature calcined fullerene nanowhiskers as well as long needle-like multi-wall carbon nanotubes have abilities to induce NLRP3-mediated IL-1 $\beta$  secretion [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2014, 452(3): 593 - 599.

[18] Wang B, Cao X, Lin J, *et al.* Up-regulation of microRNA-223 inhibits brain injury and hippocampal neuron apoptosis of rats after febrile seizure through the NLRP3-Caspase-1 signaling pathway [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie, 2019, 114: 108683.

[19] Chen MY, Ye XJ, He XH, *et al.* The signaling pathways regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. Inflammation, 2021, 44(4): 1229 - 1245.

[20] 李婷婷,陈凤民,任纯明,等.血清高迁移率族蛋白 1 水平与小儿热性惊厥及日后癫痫发作的关系[J].中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(3): 215 - 220.

[21] 李迟佳,王红群.热性惊厥患儿外周血泛素羧基末端水解酶 L1、神经烯醇化酶表达水平及临床意义[J].中国医药导报, 2021, 18(8): 82 - 86, 101.

(收稿日期:2023-07-12

修回日期:2023-09-01)