

先天性心脏病与癫痫相关性的研究进展

宋婷婷 唐钰莎 陈 蕾

摘 要 近年来,随着医疗技术的发展和进步,先天性心脏病患者手术治疗的成功率得到不断提高,存活率呈逐年上升的趋势,越来越多的研究发现,先天性心脏病常与神经系统疾病合并存在,其中癫痫是重要的合并症之一,本文将从临床表现、发病机制、遗传等方面对先天性心脏病与癫痫相关性的研究进展进行综述。

关键词 先天性心脏病 癫痫 共患病

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.005

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是最常见的先天性异常,大约每1000例存活儿童中就有4~10例先天性心脏病患者,随着心脏介入手术、体外循环技术、深低温停循环技术的发展与进步,先天性心脏病患者的病死率呈持续下降的趋势,成年先天性心脏病患者的数量增加,1/3~2/3的成年先天性心脏病患者正在面临共患病的困扰,共患病的存在可能会对先天性心脏病患者的预后造成不良影响^[1-3]。癫痫(epilepsy, EP)是常见的慢性神经系统疾病之一,癫痫患者的生活质量低,疾病负担重。近年来,癫痫共患病研究成为神经领域的研究热点和重点。其中,先天性心脏病已被认为是癫痫的一种共患病,但在临床诊治中普遍对其重视程度不高。因此,本文就先天性心脏病与癫痫的相关性报道及研究进行综述,以期对先天性心脏病及癫痫的临床诊治提供更为完善的共患病依据。

一、先天性心脏病共患癫痫的流行病学特征及临床特征

先天性心脏病是最常见的先天性畸形,由于手术修复技术的不断进步以及护理水平的改善,越来越多的先天性心脏病患儿可长至成人,因此了解先天性心脏病患者的长期健康状况及相关风险变得越来越重要。虽然手术能解决大部分的问题,但大多数的先天性心脏病患者仍有残留的血流动力学异常及电生理异常,从而导致心内及心外获得性共患病的风险增加。中枢神经系统疾病是先天性心脏病常见的一种心外共患病,先天性心脏病患者中枢神经系统疾病的

累积发生率为3.08%~13.00%,且年龄及先天性心脏病的复杂程度与共患病的存在及共患病的数量存在相关性^[1,2,4]。还有研究发现,先天性心脏病患者中枢神经系统疾病后遗症的发生率为非先天性心脏病患者的10~100倍^[5]。癫痫是中枢神经系统第二大常见病,丹麦一项以人群为基础的队列研究发现,先天性心脏病患者癫痫的累积发生率为5%,约为非先天性心脏病患者的3.7倍,经历过多次先天性心脏病手术的患者癫痫的发生率更高,即使在没有早产史和其他心外畸形的情况下,在未经处理的轻型先天性心脏病患者中,癫痫的发生率仍然很高^[6]。英国一项横断面研究发现,先天性心脏病患者癫痫的发生率为2.4%,约为非先天性心脏病患者的2.4倍^[3]。虽然目前对于先天性心脏病患者癫痫发生的研究有限,但同样提示心内科的临床医生在进行先天性心脏病的诊疗时要注意癫痫发生风险的评估,重视癫痫这一神经系统共患病对于先天性心脏病患者的长期健康状况的影响。

近年来,癫痫共患病的研究逐渐成为癫痫领域的研究热点,包括神经共患病、精神共患病及躯体共患病。焦虑、抑郁等精神共患病以及偏头痛等神经共患病已被我们所熟悉,躯体共患病与神经、精神共患病同样重要,却经常被我们所忽视。目前已有研究报道,先天性心脏病为癫痫的躯体共患病, Gaitatzis等^[7]在一项基于人群的横断面研究中发现,癫痫患者中先天性心脏病的发生率为非癫痫患者的7倍左右,尤其在16~64岁的癫痫患者中先天性心脏病的发生率更高,大约为非癫痫患者的9倍,且男性高于女性。在一项纳入了18例社区登记的突发心脏骤停的活动性癫痫患者研究中,经心电图确认为室性心动过速/心室颤动,先天性/遗传性心脏病(主动脉缩

基金项目:四川省科技计划项目(杰出青年科技人才)(2020YJ00018)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通信作者:陈蕾,教授,研究生导师,电子信箱:leilei_25@126.com

窄、肥厚型心肌病、长 QT 综合征)的患病率高于只有室性心动过速/心室颤动而无癫痫组(17% vs 1%)^[8]。这也在一定程度上提示神经内科医生,先天性心脏病可能与癫痫猝死存在相关性,在临床诊疗中应该重视癫痫患者先天性心脏病的筛查与管理。

卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)是目前成人中最常见的先天性心脏病之一,在正常人群中的发生率为20%~30%,卵圆孔未闭可引起右心房的血液向左心房分流(右向左分流)。目前已经证实了偏头痛患者及隐源性脑卒中患者卵圆孔未闭的发生率高于一般人群,且通过关闭未闭的卵圆孔可以在一定程度上改善偏头痛的症状以及减少脑卒中复发。目前还没有研究证实卵圆孔未闭与癫痫相关,中国的一项横断面研究发现,1/5的偏头痛患者与中至重度右向左分流相关,并提出右向左分流可能是癫痫患者发生偏头痛的原因之一^[9]。

二、先天性心脏病共患癫痫的先天性因素

目前的研究认为,遗传因素是先天性心脏病患者发生神经发育障碍的独立危险因素之一。因此 Michelle 等^[6]在得出了先天性心脏病患者癫痫的发生率高于普通人群的结论时提出,可能有一种尚未发现的基因可以解释这种现象。随着基因检测技术的飞速发展,研究者对遗传因素的认识更加深入,现分析遗传因素在先天性心脏病与癫痫之间的作用,以引起临床医生及患者对先天性心脏病共患癫痫的更多关注。

1. 遗传综合征:21-三体综合征(Down syndrome, DS)又称唐氏综合征,是先天性心脏病患者中最常见的遗传综合征,44.0%~65.6%的21-三体综合征患者存在先天性心脏病,其中最常见的是隔膜缺损^[10, 11]。一项以人群为基础的队列研究报道了在合并先天性心脏病的21-三体综合征患者中,42%的患者为房室间隔缺损,22%为室间隔缺损,16%为房间隔缺损^[12]。21-三体综合征患者中癫痫的发生风险(8.1%~26.0%)明显高于普通人群(1.5%~5.0%),21-三体综合征患者中先天性心脏病的高发引起的缺氧和血管损伤是癫痫发生的重要机制之一^[13, 14]。

Mowat-Wilson 综合征(Mowat-Wilson syndrome, MWS)是由 ZEB2 (zinc finger E-box binding homeobox 2)基因缺陷(杂合子突变或缺失)引起的一种罕见遗传综合征,其临床表现多样,可有特殊的面部特征、智力缺陷及多种骨骼、心脏、胃肠道、泌尿系

殖系统、神经系统等异常^[15]。ZEB2 基因又称 ZF-HX1B (zinc finger homeobox 1B)基因或 SIP1 (sad-interacting protein 1)基因,在正常的胚胎发育中起着非常重要的作用^[15]。大约有一半以上的 MWS 患者存在先天性心脏病,而且研究者发现,在 MWS 患者中,最常见的先天性心脏病类型不是复杂性先天性心脏病,而是动脉导管未闭、室间隔缺损、房间隔缺损、肺动脉狭窄、主动脉缩窄^[15]。癫痫是该综合征的主要表现,75%~80%的 MWS 患者存在癫痫,癫痫大多为局灶性癫痫和非典型失神发作,通常在癫痫发作之前有热性惊厥,且存在年龄依赖性的脑电图改变,睡眠期间发作性异常的脑电频率增加,称为睡眠期间癫痫电状态(electrical status epilepticus during sleep, ESES),这种 ESES 通常发生在学龄期,进入青春期后会减少,丙戊酸是 MWS 患者最常用且最有效的抗癫痫药^[15-17]。目前没有关于先天性心脏病对于 MWS 患者癫痫发生影响的研究,虽然在 MWS 患者中基因片段缺失对于癫痫的发生占主导地位,但鉴于先天性心脏病患者本身的神经系统异常高风险,我们有理由相信,存在先天性心脏病的 MWS 患者比没有先天性心脏病的 MWS 患者癫痫发生的风险更高。

其他与先天性心脏病和癫痫相关的遗传综合征包括 3p 缺失综合征(3p deletion syndrome, 表现为智力障碍、运动发育迟缓、特殊的面部特征、肌张力降低,以及先天性心脏病、癫痫、先天性甲状腺减退等罕见的症状)、18-三体综合征等。

2. 拷贝数变异:15q11.2 区域的拷贝数变异(copy number variation, CNV)可引起多种临床表型,15 号染色体的长臂包括 5 个断点(BP1~BP5),其中 15q11 BP1~BP2 缺失最常与先天性心脏病及癫痫相关^[18]。有研究发现,特发性全身性癫痫(idiopathic generalized epilepsies, IGE)与 15q11 BP1~BP2 微缺失存在显著相关性^[19]。目前发现的 15q11 BP1~BP2 微缺失患者中先天性心脏病的表型有主动脉缩窄、房间隔缺损、室间隔缺损、完全性肺静脉异位引流和法洛四联症^[20]。在一项有 52 例 15q11 BP1~BP2 微缺失患者的病例系列中,18.7%的患者有癫痫发作,17.3%的患者存在先天性心脏病^[18]。

1p36 缺失能引起特殊的面部特征、发育迟缓、癫痫、先天性心脏病等临床表型^[21]。在对 1p36 缺失患者癫痫的临床特征进行分析时发现,大多数的癫痫发作从婴儿期开始,首次发作通常为全身性强直或强直阵挛发作,婴儿痉挛是最常见的发作类型,有多种脑

电图的特征,最常见的是缺乏生理背景的节律活动和局灶性或多灶性棘波^[22]。

Coppola 等^[23]研究发现,13%左右的不明原因癫痫存在致病性或可能致病性的拷贝数异常,并提出应该在癫痫患者中寻找拷贝数异常,尤其是在有智力障碍、精神症状以及其他神经系统疾病等共患病存在时,拷贝数异常的诊断意义更大。至少5%的癫痫表型可用拷贝数异常解释,因此对于不明原因癫痫,应常规评估拷贝数异常^[24]。拷贝数异常也是先天性心脏病的主要遗传因素,每8例先天性心脏病患者中就有1例与拷贝数异常相关,致病的拷贝数异常对先天性心脏病患者的神经发育有着不利影响^[25]。因此产前进行拷贝数异常的筛查对胎儿期先天性心脏病的诊断意义重大。

随着基因检测技术的发展和进步,有望早期通过基因筛查识别出具有癫痫发作风险的先天性心脏病患者,并进行早期治疗干预,以期改善先天性心脏病患者的神经发育结局,提高患者的生活质量。

三、先天性心脏病共患癫痫的获得性因素

先天性心脏病患者存在脑缺氧、脑血氧饱和度降低等脑血管不稳定等情况,从而增加了脑功能损害和结构损害的风险,这可能是先天性心脏病患者癫痫发作的原因之一,且单心室缺陷比双心室缺陷的脑血管不稳定性更高^[26]。先天性心脏病患者是脑卒中的高发人群,而脑卒中是癫痫发作的重要原因之一。研究表明,脑卒中后癫痫占60岁以上新诊断癫痫患者的50%以上。因此,先天性心脏病通过引起脑卒中,间接引起癫痫发生,可能是癫痫与先天性心脏病共患的一个非常重要的机制^[27, 28]。

近年来,随着医疗技术的进步,先天性心脏病患者的存活率越来越高且预后良好,但是术前、术中、术后却存在很多危险因素,直接或间接地导致痫性发作。有研究者认为,先天性心脏病手术后痫性发作对孩子今后的神经发育有很大的影响,可能增加患儿患癫痫的风险。但也有研究者发现,先天性心脏病患者术后全面性脑损伤引起的痫性发作后期可能不会进展为癫痫发作,先天性心脏病造成的缺血性或出血性脑卒中才是后期癫痫发作的主要危险因素,并且提出先天性心脏病手术导致的脑损伤、低出生体重也与术后痫性发作有关^[29]。Naim 等^[30]对做先天性心脏病手术的患儿进行了连续的脑电图监测发现,有8%的新生儿在术后返回病房的20h内出现了痫性发作,而且大多数的患儿为亚临床发作,仅仅表现为脑电图的

变化,但有的患儿后期进展为癫痫持续状态。有研究对比不同类型先天性心脏病的头颅核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI),发现不同先天性心脏病患儿术前的MRI比较,差异无统计学意义,术后MRI比较,差异有统计学意义,且有脑电图异常改变。这提示心脏内科医生,对于先天性心脏病的患者,可以早期通过MRI和脑电图评估脑损伤,评估患者癫痫发生的风险,以求早期干预预防,降低癫痫的发生率^[31]。

先天性心脏病手术后癫痫的发生主要与手术的复杂程度、术后胸骨闭合的延迟、体外氧化膜的应用、深低温停循环时间长、住院时间延长、重症监护时间延长等因素有关^[30, 32]。手术过程中脑血流量减少,尤其是在深低温停循环阶段,它本身是一种神经保护技术,而时间超过40min却能使癫痫的发生率明显提高。对164例进行了深低温停循环手术的存活新生儿进行癫痫风险研究,共有31例发生急性神经并发症,其中28例出现癫痫,1例昏迷,1例既发生昏迷又发生癫痫^[33, 34]。在应用体外氧化膜的患者中,18%的患者发生亚临床癫痫,其中,61%的患者进展为癫痫持续状态^[35]。也有研究显示,产前被诊断为先天性心脏病的患儿及出生后72h内频繁出入重症监护室的患儿,脑电图也常常有异常表现,痫性发作的风险也增高^[36]。虽然这些研究样本量均较小,但也提示先天性心脏病术后痫性发作的频率较高,有进展为癫痫的可能,所以对于先天性心脏病应当选择时程更短的手术方式,术后考虑脑保护治疗和康复治疗,以减少术后进展为癫痫的可能。

四、展 望

综上所述,多项研究已经表明,先天性心脏病与癫痫是共患病,但是尚不能确定它们之间是否存在因果关系,未来需要大量的研究来验证。目前,在临床诊疗中对于先天性心脏病与癫痫之间共患病关系的重视度不够,神经科医生应该注意对癫痫患者先天性心脏病的筛查,心脏内科医生在先天性心脏病患者的诊疗中应该重视癫痫的识别与预防,尽量避免引发癫痫的危险因素,还要重视先天性心脏病手术后随访,通过改善先天性心脏病的情况,可能对癫痫的发作有所改善,提高先天性心脏病患者和癫痫患者的生活质量,减少患者的疾病负担和用药负担。

参考文献

- 1 Agarwal A, Thombley R, Broberg CS, *et al.* Age- and lesion-related comorbidity burden among US adults with congenital heart disease: a population-based study [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(20): e013450

- 2 Maurer SJ, Bauer UMM, Baumgartner H, *et al.* Acquired comorbidities in adults with congenital heart disease: an analysis of the german national register for congenital heart defects [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 314
- 3 Billett J, Cowie MR, Gatzoulis MA, *et al.* Comorbidity, healthcare utilisation and process of care measures in patients with congenital heart disease in the UK: cross – sectional, population – based study with case – control analysis [J]. *Heart*, 2008, 94(9): 1194 – 1199
- 4 Singh S, Desai R, Fong HK, *et al.* Extra – cardiac comorbidities or complications in adults with congenital heart disease: a nationwide inpatient experience in the United States [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8(6): 814 – 819
- 5 Neidenbach RC, Lummert E, Vigl M, *et al.* Non – cardiac comorbidities in adults with inherited and congenital heart disease: report from a single center experience of more than 800 consecutive patients [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8(4): 423 – 431
- 6 Leisner MZ, Madsen NL, Ostergaard JR, *et al.* Congenital heart defects and risk of epilepsy: a population – based cohort study [J]. *Circulation*, 2016, 134(21): 1689 – 1691
- 7 Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, *et al.* The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1613 – 1622
- 8 Lamberts RJ, Blom MT, Wassenaar M, *et al.* Sudden cardiac arrest in people with epilepsy in the community: circumstances and risk factors [J]. *Neurology*, 2015, 85(3): 212 – 218
- 9 Zhang L, Zhu X, Qiu X, *et al.* Relationship between right – to – left shunt and migraine in patients with epilepsy: a single – centre, cross – sectional study in China [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10): e024144
- 10 Heinke D, Isenburg JL, Stallings EB, *et al.* Prevalence of structural birth defects among infants with Down syndrome, 2013 – 2017: a US population – based study [J]. *Birth Defects Res*, 2021, 113(2): 189 – 202
- 11 Stoll C, Dott B, Alembik Y, *et al.* Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome [J]. *European Journal of Medical Genetics*, 2015, 58(12): 674 – 680
- 12 Brodwall K, Greve G, Leirgul E, *et al.* The five – year survival of children with Down syndrome in Norway 1994 – 2009 differed by associated congenital heart defects and extracardiac malformations [J]. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 2018, 107(5): 845 – 853
- 13 Altuna M, Gimenez S, Fortea J. Epilepsy in down syndrome: a highly prevalent comorbidity [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2776
- 14 Beatty CW, Wrede JE, Blume HK. Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population [J]. *Seizure*, 2017, 45: 184 – 188
- 15 Ivanovski I, Djuric O, Caraffi SG, *et al.* Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat – Wilson syndrome and recommendations for care [J]. *Genet Med*, 2018, 20(9): 965 – 975
- 16 Ricci E, Fetta A, Garavelli L, *et al.* Further delineation and long – term evolution of electroclinical phenotype in Mowat Wilson Syndrome. A longitudinal study in 40 individuals [J]. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2021, 124: 108315
- 17 Di Pisa V, Provini F, Ubertiello S, *et al.* Sleep in Mowat – Wilson syndrome: a clinical and video – polysomnographic study [J]. *Sleep Med*, 2019, 61: 44 – 51
- 18 Vanlerberghe C, Petit F, Malan V, *et al.* 15q11. 2 microdeletion (BP1 – BP2) and developmental delay, behaviour issues, epilepsy and congenital heart disease: a series of 52 patients [J]. *European Journal of Medical Genetics*, 2015, 58(3): 140 – 147
- 19 De Kovel CG, Trucks H, Helbig I, *et al.* Recurrent microdeletions at 15q11. 2 and 16p13. 11 predispose to idiopathic generalized epilepsies [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 1): 23 – 32
- 20 Soemedi R, Wilson IJ, Bentham J, *et al.* Contribution of global rare copy – number variants to the risk of sporadic congenital heart disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(3): 489 – 501
- 21 Zhu X, Zhang Y, Wang J, *et al.* 576 kb deletion in 1p36. 33 – p36. 32 containing SKI is associated with limb malformation, congenital heart disease and epilepsy [J]. *Gene*, 2013, 528(2): 352 – 355
- 22 Verrotti A, Greco M, Varriale G, *et al.* Electroclinical features of epilepsy monosomy 1p36 syndrome and their implications [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018, 138(6): 523 – 530
- 23 Coppola A, Cellini E, Stamberger H, *et al.* Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(4): 689 – 706
- 24 Olson H, Shen Y, Avallone J, *et al.* Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy [J]. *Annals of Neurology*, 2014, 75(6): 943 – 958
- 25 Costain G, Silversides CK, Bassett AS, *et al.* The importance of copy number variation in congenital heart disease [J]. *NPJ Genom Med*, 2016, 1: 16031
- 26 Tran NN, Votava – Smith JK, Wood JC, *et al.* Cerebral oxygen saturation and cerebrovascular instability in newborn infants with congenital heart disease compared to healthy controls [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251255
- 27 陈蓓蓓, 姜翌, 王碧, 等. 脑卒中后癫痫及其发作诊治的几点看法 [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(3): 284 – 287
- 28 章林, 杜少辉, 杨珣, 等. 成年先天性心脏病致大面积脑梗死一例报道并文献复习 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(7): 118 – 120
- 29 Ghosh S, Philip J, Patel N, *et al.* Risk factors for seizures and epilepsy in children with congenital heart disease [J]. *J Child Neurol*, 2020, 35(7): 442 – 447
- 30 Naim MY, Gaynor JW, Chen J, *et al.* Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(1): 169 – 180
- 31 卓木清, 丁健, 翟琼香, 等. 基于伴有先天性心脏病的癫痫患儿临床特征研究 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2015, 21(2): 199 – 202
- 32 Desnous B, Lenoir M, Doussau A, *et al.* Epilepsy and seizures in children with congenital heart disease: a prospective study [J]. *Seizure*, 2019, 64: 50 – 53

(下转第 54 页)

- people between 2007 and 2017[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(11): 2503 – 2509
- 6 Weng J, Zhou Z, Guo L, *et al.* Incidence of type 1 diabetes in China, 2010 – 13: population based study [J]. *BMJ*, 2018, 360(1): 5295 – 5305
 - 7 Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 159 – 175
 - 8 Wong SL, Demers M, Martinod K, *et al.* Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing [J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 815 – 819
 - 9 何秀娟, 张金超, 刘青武, 等. 免疫细胞调控创面愈合的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(9): 13 – 16
 - 10 Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 279 – 287
 - 11 马雪妮, 程龙, 许慧梅, 等. 中性粒细胞外诱捕网检测方法的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*: 2021, 37(24): 3056 – 3061
 - 12 Zhao W, Fogg DK, Kaplan MJ. A novel image – based quantitative method for the characterization of NETosis [J]. *J Immunol Methods*, 2015, 423(8): 104 – 110
 - 13 Lee YS, Kang SU, Lee MH, *et al.* GnRH impairs diabetic wound healing through enhanced NETosis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 856 – 864
 - 14 O'Loughlin A, McIntosh C, Dinneen SF, *et al.* Review paper: basic concepts to novel therapies: a review of the diabetic foot [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2010, 9(2): 90 – 102
 - 15 Frykberg RG, Banks J. Management of diabetic foot ulcers: a review [J]. *Fed Pract*, 2016, 33(2): 16 – 23
 - 16 Palmer LJ, Cooper PR, Ling MR, *et al.* Hypochlorous acid regulates neutrophil extracellular trap release in humans [J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 167(2): 261 – 268
 - 17 Hakkim A, Fuchs TA, Martinez NE, *et al.* Activation of the Raf – MEK – ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(2): 75 – 77
 - 18 Roth FR, Czech MP. NETs and traps delay wound healing in diabetes [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(9): 451 – 452
 - 19 Yang CT, Chen L, Chen WL, *et al.* Hydrogen sulfide primes diabetic wound to close through inhibition of NETosis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 480(1): 74 – 82
 - 20 Yoon SP, Maeng YH, Hong R, *et al.* Protective effects of epigallocatechin gallate (EGCG) on streptozotocin – induced diabetic nephropathy in mice [J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(8): 1210 – 1215
 - 21 姜骊, 陈辉, 何勇, 等. 高脂饮食加低剂量链脲霉素建立小鼠 2 型糖尿病模型 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(3): 35 – 38
 - 22 Garriss DR. Estrogenic stimulation of ovarian follicular maturation in diabetes (db/db) mutant mice: restoration of euglycemia prevents hyperlipidemic cytoatrophy [J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 318(2): 365 – 373
 - 23 王松月, 依香叫, 李金诚, 等. 自发性 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠生物学特性研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(7): 909 – 912
 - 24 Vorobjeva N, Galkin I, Pletjushkina O, *et al.* Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165664 – 165678
 - 25 Tatsiy O, McDonald PP. Physiological stimuli induce PAD4 – Dependent, ROS – Independent NETosis, with early and late events controlled by discrete signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(18): 2036 – 2047
 - 26 刘丹, 郜敏, 余天滴, 等. 糖尿病创面中性粒细胞胞外诱捕网生成增加对巨噬细胞黑色素瘤缺乏因子 2 炎症体的影响 [J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2019, 14(2): 124 – 131
 - 27 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, *et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532 – 1535

(收稿日期: 2021 – 12 – 15)

(修回日期: 2022 – 01 – 14)

(上接第 23 页)

- 33 Gaynor JW, Nicolson SC, Jarvik GP, *et al.* Increasing duration of deep hypothermic circulatory arrest is associated with an increased incidence of postoperative electroencephalographic seizures [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(5): 1278 – 1286
- 34 Clancy RR, McGaurn SA, Wernovsky G, *et al.* Risk of seizures in survivors of newborn heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest [J]. *Pediatrics*, 2003, 111(3): 592 – 601
- 35 Lin JJ, Banwell BL, Begr RA, *et al.* Electrographic seizures in children and neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pediatric Critical Care Medicine: a Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2017, 18(3): 249 – 257
- 36 Mulkey SB, Yap VL, Bai S, *et al.* Amplitude – integrated EEG in newborns with critical congenital heart disease predicts preoperative brain magnetic resonance imaging findings [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(6): 599 – 605

(收稿日期: 2021 – 12 – 05)

(修回日期: 2021 – 12 – 15)