# 血清SIRT1表达对丙戊酸钠治疗癫痫患者疗效的影响Δ

杨艳萍[1*]，何　蝶[1]，周　振[1,2]，曾庆繁[3]，彭红英[4]，赵立新[5]，马　丹[6#]（1.贵州医科大学附属白云医院药剂科，贵阳　550014；2.贵州医科大学附属医院药剂科，贵阳　550004；3.贵州医科大学附属白云医院麻醉科，贵阳　550014；4.贵州医科大学附属白云医院肾内科，贵阳　550014；5.贵州医科大学附属白云医院中医科，贵阳　550014；6.贵州医科大学附属医院血液内科，贵阳　550004）

**中图分类号**　R971；R742.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2886-05
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.13

**摘　要　目的**　探索血清Sirtuin-1（SIRT1）表达对丙戊酸钠（VPA）治疗癫痫患者疗效的影响。**方法**　选择2021年3－10月贵州医科大学附属白云医院就诊的54例癫痫患者为研究对象，并同期选择50例健康者作为基线参考样本。将SIRT1 mRNA相对表达水平低于基线的患者作为SIRT1低表达治疗组，高于基线者作为SIRT1高表达治疗组。所有患者给予低剂量VPA（12 mg/kg或每日约600 mg）治疗3个月，并评价临床疗效；对癫痫控制无效的患者增加VPA药物剂量（15 mg/kg或每日约800 mg）再治疗3个月，作为SIRT1高表达加量组和SIRT1低表达加量组，并评价临床疗效。检测患者治疗3个月、加量治疗3个月后的血药浓度和肝功能指标。**结果**　治疗前，54例癫痫患者中有31例SIRT1低表达，23例SIRT1高表达。低剂量VPA治疗3个月后，在VPA有效血药浓度范围内，SIRT1高表达治疗组患者的有效控制率明显低于SIRT1低表达治疗组（$P<0.05$）；加量治疗3个月后，SIRT1高表达加量组患者的有效控制率显著高于SIRT1高表达治疗组（$P<0.05$）。VPA治疗期间，患者肝功能指标未见异常。**结论**　在VPA有效血药浓度范围内治疗癫痫时，血清SIRT1高表达患者的癫痫可能更难控制；增加VPA剂量后，可提高癫痫发作的有效控制率。

**关键词**　Sirtuin-1；癫痫；丙戊酸钠；血药浓度监测；肝功能

## Effects of the expression of serum SIRT1 on therapeutic efficacy of sodium valproate in the treatment of epilepsy patients

YANG Yanping[1], HE Die[1], ZHOU Zhen[1,2], ZENG Qingfan[3], PENG Hongying[4], ZHAO Lixin[5], MA Dan[6] (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 3. Dept. of Anesthesiology, the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China; 4. Dept. of Nephrology, the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China; 5. Dept. of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China; 6. Dept. of Hematology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To explore the effects of the expression of serum Sirtuin-1 (SIRT1) on therapeutic efficacy of sodium valproate (VPA) in the treatment of epilepsy patients. **METHODS** Fifty-four epileptic patients were collected from the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University from Mar. to Oct. 2021 as the research objects, and fifty healthy people were also collected during corresponding period as baseline reference samples. The patients whose relative mRNA expression of SIRT1 was lower than the baseline were selected as SIRT1 low-expression treatment group, and the patients whose that expression was higher than the baseline as SIRT1 high-expression treatment group. All patients were treated with low dose (12 mg/kg or about 600 mg/day) of VPA for 3 months, and the clinical efficacy was evaluated. The dosage of VPA in patients with ineffective epilepsy control should be increased to 15 mg/kg or about 800 mg/day for another 3 months as SIRT1 high-expression intensive treatment group and SIRT1 low-expression intensive treatment group. Clinical efficacies were evaluated. The blood

Δ **基金项目** 国家自然科学基金资助项目（No.82003835）；贵州省科技计划项目（No.黔科合基础-ZK〔2022〕一般412，No.黔科合支撑〔2020〕4Y239号）；贵州省卫生健康委科学技术基金项目（No.gzwkj2021-468）

* **第一作者** 硕士。研究方向：临床药学。E-mail：yyp129343@163.com

# **通信作者** 副主任技师，硕士生导师，博士。研究方向：医院药学。E-mail：readying100@163.com

concentration and liver function indexes of the patients were detected after 3 months of treatment and 3 months of intensive treatment. **RESULTS** Before treatment, among 54 epileptic patients, 31 epileptic patients had low expression of SIRT1, and 23 had high expression of SIRT1. After 3 months of low-dose VPA treatment, within effective blood concentration of VPA, effective control rate of patients in SIRT1 high-expression treatment group was significantly lower than SIRT1 low-expression treatment group ($P<0.05$). After 3 months of intensive treatment, the effective control rate of patients SIRT1 high-expression intensive treatment group was significantly higher than SIRT1 high expression treatment group ($P<0.05$). No abnormality was found in liver function indexes during VPA treatment. **CONCLUSIONS** Epilepsy in patients with high expression of serum SIRT1 may be more difficult to control when VPA is within the effective blood concentration range; when the VPA dose is effectively increased, the effective control rate of epilepsy can be improved.

**KEYWORDS** Sirtuin-1; epilepsy; sodium valproate; blood concentration monitoring; liver function

癫痫是一种常见的神经系统疾病，全球约5 000万人患有癫痫，其发病率在神经科疾病中仅次于头痛，临床上治疗较为困难，且很难根治[1－4]。丙戊酸钠（sodium valproate，VPA）已被广泛用于癫痫的长期治疗[5]，主要作用机制是阻断持续和快速的钠电流，限制神经元高频重复放电[3,6]。VPA用于癫痫失神发作、临床抑郁症、强直-阵挛性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫和复杂部分性癫痫的临床疗效较好[7－8]。在临床实践中发现，部分癫痫患者VPA血药浓度虽然在有效范围内，但无临床疗效，其原因尚未明确。

有研究发现，持续的癫痫发作会导致线粒体功能障碍，这可能是癫痫发作引起脑损伤的关键因素[9]。Sirtuin-1（SIRT1）是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸激活的去乙酰化酶，可参与衰老、能量代谢、炎症和肿瘤等多种生理病理过程[10]。SIRT1在癫痫状态下能发挥内源性神经保护作用，抵消癫痫持续状态后癫痫发作诱导的神经元细胞损伤，并在癫痫持续状态下增强大鼠海马体中的表达和活性[11－12]。有研究表明，SIRT1对细胞内的代谢应激信号敏感，在癫痫发生早期迅速上调，且癫痫患者和动物脑组织中的SIRT1表达和活性增加与难治性癫痫发生密切相关[13－14]。因此，SIRT1的高表达可能导致药物控制癫痫发作效果不佳。VPA治疗癫痫的有效血药浓度为50～100 μg/mL，VPA＜50 μg/mL视为无效浓度，VPA＞100 μg/mL视为中毒浓度[15]，而SIRT1高表达癫痫患者的VPA血药浓度的有效范围有待研究。有研究表明，人脑组织中的SIRT1和血清中的SIRT1表达相关联[16]。因此，本研究探讨了血清SIRT1表达对VPA治疗癫痫患者疗效的影响，以期为临床合理用药提供参考。

## 1 材料与资料

### 1.1 主要仪器与试剂

DA-1型干式荧光免疫分析仪、FY-06型试剂卡孵育器、VPA检测试剂盒（批号FFS092T）均购自北京丹大生物技术有限公司；Research® plus型手动移液器、吸头及离心管均购自德国Eppendorf公司；Pico17型高速离心机购自美国Thermo Fisher Scientific公司；WiseMix VM-10型涡旋振荡器购自韩国Daihan公司；BIOG RNA提取试剂盒（批号202011Q610001）购自常州百代生物科技股份有限公司；全自动生化分析仪购自瑞士Roche公司。主要试剂包括无水乙醇、异丙醇、氯仿、无酶无菌水等。

### 1.2 临床资料

选择2021年3－10月贵州医科大学附属白云医院（以下简称“我院”）就诊、出院后单独口服VPA治疗的54例癫痫患者（包括有过癫痫史或有明确癫痫诱因的癫痫患者）为研究对象，患者年龄19～88岁，男42例、女12例。另同期选择我院体检中心50例体检健康者作为基线参考样本，年龄18～89岁，男31例、女19例。本研究的纳入标准为：（1）年龄≥18岁；（2）入院诊断为癫痫，诊断标准参考《临床诊疗指南·癫痫病分册（2015修订版）》[5]；（3）出院后单独口服VPA。本研究的排除标准为：（1）伴有其他恶性疾病者，如恶性肿瘤、白血病；（2）肝功能不全者；（3）同时服用其他抗癫痫药物或采用其他手段治疗癫痫者。本研究方案已获得我院医学伦理委员会审核批准，批件号：2022伦审第（8）号。所有患者均知情同意，并签署了知情同意书。

## 2 方法

### 2.1 血清RNA的提取

试验前准备BIOG RNA提取试剂盒中的洗涤液A和洗涤液B。取血清样本和RNA载体置于无RNA酶的EP管中混匀，加入裂解液和消化液混合均匀，然后于56 ℃水浴10 min至完全裂解，再加入无水乙醇，混匀。将吸附柱置于收集管中，取上述溶液转入吸附柱内，静置2 min，以12 000 r/min 4 ℃离心1 min（下同），弃收集管内废液。剩余溶液转移至吸附柱内，静置2 min，离心，弃收集管内废液。吸附柱放回收集管内，加洗涤液A至吸附柱内，离心，弃收集管内废液。吸附柱放回收集管内，加洗涤液B至吸附柱内，离心，弃收集管内废液。将吸附柱放回收集管内，离心，弃残留的洗涤液。取出吸附柱，放入新的无RNA酶的离心管内，再加入洗脱液，静置3 min，离心，收集RNA溶液，于－80 ℃冰箱保存，待检测。

### 2.2 血清SIRT1 mRNA相对表达水平的检测

采用实时荧光定量PCR检测。提取血清RNA后，逆转录成cDNA，以cDNA为模板，扩增产物行琼脂糖凝

胶电泳，反应后分析基因扩增的循环阈值（Ct值）。*SIRT1*引物序列（5′→3′）：上游引物TGATTGGCACAGATCCTCGAA，下游引物AAGTCTACAGCAAGGCGAGC；甘油醛-3-磷酸脱氢酶（*GAPDH*）引物序列（5′→3′）：上游引物TGTGTCCGTCGTGGATCTGA，下游引物CCTGCTTCACCACCTTCTTGA。实时荧光定量PCR反应条件：95 ℃ 3 min预变性，然后按95 ℃ 30 s，56 ℃ 30 s，72 ℃ 30 s，共40次循环。以GAPDH为内参，以$2^{-\Delta\Delta Ct}$计算SIRT1 mRNA的相对表达水平。

### 2.3 分组与给药

以SIRT1 mRNA相对表达水平低于基线的癫痫患者作为SIRT1低表达治疗组，高于基线的癫痫患者作为SIRT1高表达治疗组。

根据患者实际使用药品情况，本研究中患者使用的VPA包括本院开具的和患者院外自带药品，经统计分别来自湖南省湘中制药有限公司（本院药品）、山东方明药业股份有限公司（院外自带）、山东仁和制药有限公司（院外自带）。通过查阅有关文献，上述3种VPA均符合一致性评价，临床疗效无明显差异[17]。根据药品说明书内容，3种VPA的用药方案一致。因此本研究的给药方案为：SIRT1低、高表达组患者出院后，参照药品说明书，口服低剂量VPA（12 mg/kg或每日约600 mg）治疗，用药后分别作为SIRT1低表达治疗组和SIRT1高表达治疗组；并于用药1周后监测两组患者的血药浓度，调整VPA血药浓度在有效范围内。治疗3个月后，所有患者回院复查VPA血药浓度，评价治疗3个月的临床疗效（临床疗效评价标准见“2.5”项下）。若患者临床疗效为无效，则增加VPA剂量至15 mg/kg或每日约800 mg，此部分患者作为SIRT1低表达加量组和SIRT1高表达加量组。继续治疗3个月后，加量组患者回院复查VPA血药浓度，评价其增加剂量治疗3个月的临床疗效。

### 2.4 血药浓度检测

患者出院后对口服低剂量VPA治疗3个月、治疗3个月后癫痫控制无效增加药物剂量再治疗3个月的癫痫患者进行血药浓度检测。患者出院后，口服VPA，每3个月复查1次，血液样本采集后，于室温条件下24 h内完成检测；若样本在24 h内不能及时检测，其在4 ℃冷藏保存不可超过7 d，－20 ℃以下冷冻保存不可超过1个月；样本检测前需要恢复至室温，冷冻保存的样本需要完全融化、复温、混合均匀后使用（切忌反复冻融）。采用干式荧光免疫分析仪监测患者的血药浓度。血液样本离心后，取10 μL血清，加入VPA检测试剂盒充分混匀得稀释液，取80 μL稀释液加入试剂卡中孵育15 min，检测血药浓度。VPA检测结果的参考区间参考文献[15]。

### 2.5 临床疗效评价

患者出院后对口服低剂量VPA治疗3个月、治疗3个月后癫痫控制无效增加药物剂量再治疗3个月的癫痫患者进行临床疗效评价。3个月内癫痫完全控制或发作次数减少＞75%视为显效，发作次数减少50%～75%视为有效，发作次数减少25%～＜50%视为疗效差，发作次数减少＜25%或发作加重视为无效[18]。有效控制率（%）＝（显效例数+有效例数）/总例数×100%，无效控制率（%）＝（疗效差例数+无效例数）/总例数×100%。总有效控制率（%）＝[（显效例数+有效例数）$_{治疗组}$+（显效例数+有效例数）$_{加量组}$]/总例数×100%。

### 2.6 肝功能指标检测

采用全自动生化分析仪检测治疗前、口服低剂量VPA治疗3个月、治疗3个月后癫痫控制无效增加药物剂量再治疗3个月的癫痫患者的肝功能。丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）的参考范围为10.00～35.00 U/L，天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）的参考范围为8.00～40.00 U/L，总胆红素（total bilirubin，TBIL）的参考范围为1.70～21.00 μmol/L。

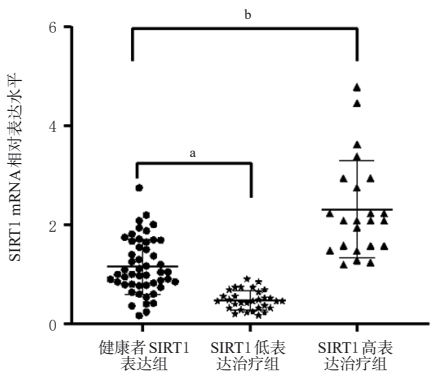
### 2.7 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用两独立样本$t$检验。检验水准$\alpha=0.05$。

## 3 结果

### 3.1 癫痫患者治疗前SIRT1 mRNA相对表达水平检测结果

治疗前，54例患者中有31例患者的SIRT1 mRNA相对表达水平低于基线值，有23例患者高于基线值。与健康者SIRT1表达组相比，SIRT1低表达治疗组治疗前SIRT1 mRNA相对表达水平显著降低，SIRT1高表达治疗组显著增加，结果见图1。

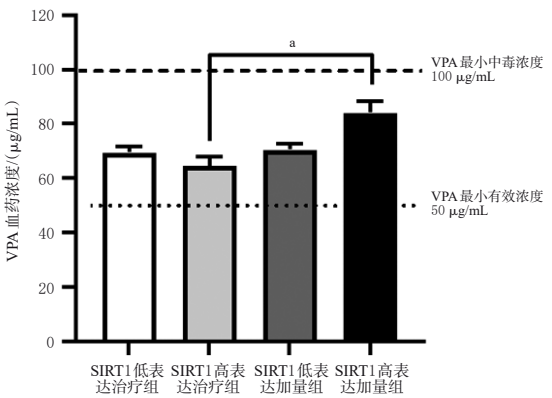



a：SIRT1低表达治疗组与健康者SIRT1表达组比较，$P<0.05$；b：SIRT1高表达治疗组与健康者SIRT1表达组比较，$P<0.05$

**图1 癫痫患者治疗前SIRT1 mRNA相对表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）**

### 3.2 SIRT1高、低表达癫痫患者治疗后各时间点血药浓度监测结果

低剂量VPA治疗3个月、治疗3个月后癫痫控制无效增加药物剂量再治疗3个月后，全部患者的血药浓度均在50～100 μg/mL之间，表明血药浓度始终在有效浓度范围内。其中，低剂量VPA治疗3个月后的血药浓度检测结果显示，SIRT1低表达治疗组与SIRT1高表达治疗组患者的血药浓度比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗3个月后癫痫控制无效增加药物剂量再治疗3个月的血药浓度检测结果显示，SIRT1高表达加量组患者的血药浓度平均值为（84.15±4.24）μg/mL，显著高于SIRT1高表达治疗组（64.40±3.40）μg/mL（$P<0.05$）。结果见图2。




a：SIRT1高表达治疗组与SIRT1高表达加量组比较，$P<0.05$

**图2 SIRT1高、低表达癫痫患者治疗后各时间点血药浓度监测结果比较（$\bar{x}\pm s$）**

### 3.3 SIRT1高、低表达癫痫患者治疗后各时间点临床疗效评价结果

在VPA有效血药浓度范围内，癫痫患者给予低剂量VPA治疗3个月后，31例SIRT1低表达治疗组患者中有26得到有效控制，5例控制无效；23例SIRT1高表达治疗组患者有10例得到有效控制，13例控制无效，SIRT1高表达治疗组患者癫痫有效控制率明显低于SIRT1低表达治疗组（$P<0.05$）。治疗3个月后癫痫控制无效的患者增加药物剂量再治疗3个月，其中5例SIRT1低表达加量组患者有3例被有效控制，13例SIRT1高表达加量组患者有9例被有效控制，SIRT1高表达加量组患者癫痫有效控制率显著高于SIRT1高表达治疗组（$P<0.05$）。治疗6个月后，31例SIRT1低表达组患者最终有29例患者得到有效控制，23例SIRT1高表达组患者19例得到有效控制。结果见表1。

### 3.4 SIRT1高、低表达癫痫患者治疗前后各时间点肝功能指标检测结果

对癫痫患者治疗前后各时间点的肝功能指标进行检测，结果见表2。如表2所示，随着血药浓度的增加，癫痫患者肝功能指标水平均在参考范围内。

**表1 SIRT1高、低表达癫痫患者治疗后各时间点临床疗效监测结果**

| 组别 | $n$ | 有效控制例数（率/%） | 无效控制例数（率/%） | 总有效控制例数（率/%） |
|---|---|---|---|---|
| SIRT1低表达治疗组 | 31 | 26（83.87）[a] | 5（16.12） | 29（93.55） |
| SIRT1低表达加量组 | 5 | 3（60.00） | 2（40.00） | |
| SIRT1高表达治疗组 | 23 | 10（43.48） | 13（56.52） | 19（82.61） |
| SIRT1高表达加量组 | 10 | 9（69.23）[a] | 4（30.73） | |

a：与SIRT1高表达治疗组比较，$P<0.05$

**表2 SIRT1高、低表达癫痫患者治疗前、后各时间点肝功能指标检测结果（$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | $n$ | ALT/（U/L） | AST/（U/L） | TBIL/（μmol/L） |
|---|---|---|---|---|
| SIRT1低表达组（治疗前） | 31 | 16.39±0.12 | 21.53±0.34 | 8.76±0.15 |
| SIRT1低表达治疗组 | 31 | 21.23±0.54 | 25.67±0.32 | 9.84±0.67 |
| SIRT1低表达加量组 | 5 | 24.58±0.25 | 26.72±0.28 | 11.02±0.18 |
| SIRT1高表达组（治疗前） | 23 | 16.98±0.27 | 18.36±0.33 | 10.70±0.22 |
| SIRT1高表达治疗组 | 23 | 19.58±0.29 | 21.11±0.32 | 9.67±0.18 |
| SIRT1高表达加量组 | 10 | 19.49±0.31 | 23.30±0.41 | 10.77±0.21 |

## 4 讨论

研究显示，VPA血药浓度在50～100 μg/mL范围内时，癫痫控制效果好，VPA<50 μg/mL表明癫痫控制效果较差，VPA>100 μg/mL将增加VPA的药物不良反应[15]。本研究以临床入院诊断为癫痫、出院后口服单药VPA的患者为研究对象，探讨了血清SIRT1表达对VPA治疗癫痫患者疗效的影响。结果显示，低剂量VPA治疗后，患者的血药浓度在最小有效浓度（50 μg/mL）之上，增加VPA剂量后，SIRT1高表达患者的血药浓度在80～100 μg/mL之间，也在VPA最小中毒浓度（100 μg/mL）之下。本研究同时监测了低剂量VPA治疗3个月、治疗3个月后癫痫控制无效增加药物剂量再治疗3个月的患者癫痫控制率，结果显示，在VPA血药浓度50～70 mg/L有效浓度范围内，与SIRT1低表达治疗组患者比较，SIRT1高表达治疗组患者的控制癫痫发作效果不佳；增加VPA剂量后，患者血药浓度在80～100 mg/L有效浓度范围内，与SIRT1高表达治疗组患者比较，SIRT1高表达加量组患者的控制癫痫发作效果更佳。

VPA是治疗癫痫的常用药物[19]，但由于该药的治疗窗较窄，个体化给药差异较大，以肝毒性尤为严重[20]，故在患者使用VPA期间，应密切监测其血药浓度，并定期进行肝功能指标检测，以降低药物不良反应的发生风险[21－22]。本研究对癫痫患者血药浓度和肝功能指标进行监测，结果表明，随着血药浓度增加，肝功能指标水平上升，虽差异无统计学意义，但考虑到癫痫是一种慢性、复发性和进行性神经系统疾病，需长期治疗，因此更应关注患者肝功能变化，对需终身服药患者建议增加保肝药物。

研究显示，SIRT1与癫痫发生存在密切联系，其中SIRT1的表达和活性上调可能在难治性癫痫发病机制中起重要作用[14]。大鼠癫痫持续状态下海马体中SIRT1的表达和活性增强[11]，因此推测癫痫患者在口服VPA治疗中，SIRT1的表达可能会影响VPA治疗癫痫的效果。尽

管已知SIRT1通路可通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α参与线粒体生物发生[23-24]，但目前尚无关于SIRT1影响癫痫的报道。本研究结果表明，在常规VPA血药浓度范围内治疗癫痫时，与SIRT1低表达治疗组癫痫患者比较，SIRT1高表达治疗组患者控制癫痫发作效果不佳，推测SIRT1高表达很有可能与癫痫难治有关。

综上所述，在VPA有效血药浓度范围内治疗癫痫，血清SIRT1高表达患者的癫痫可能更难控制；增加VPA剂量后，可提高癫痫发作的有效控制率。本文为揭示SIRT1对癫痫发作和癫痫治疗的影响提供了一定的研究基础。由于癫痫是一个极其复杂的生理病理过程，且本文临床样本量较少，后期SIRT1低表达加量组临床样本量更少，组间比较存在一定的局限性，为更好地控制癫痫发作，本课题组下一步将增加临床样本量，探索SIRT1在癫痫中的作用机制。

## 参考文献


[1] MEGIDDO I, COLSON A, CHISHOLM D, et al. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: an agent-based simulation model[J]. Epilepsia, 2016, 57(3): 464-474.

[2] LÖSCHER W, POTSCHKA H, SISODIYA S M, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(3): 606-638.

[3] MISHRA M K, KUKAL S, PAUL P R, et al. Insights into structural modifications of valproic acid and their pharmacological profile[J]. Molecules, 2021, 27(1): 104.

[4] 牛茜，崔华伟，王维平. 癫痫及抗癫痫药对癫痫患者认知功能的影响[J]. 河北医科大学学报，2018，39(3)：356-359.

[5] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南：癫痫病分册：2015修订版[M]. 北京：人民卫生出版社，2015：113.

[6] ROMOLI M, MAZZOCCHETTI P, D'ALONZO R, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences[J]. Curr Neuropharmacol, 2019, 17(10): 926-946.

[7] VIDAURRE J, GEDELA S, YAROSZ S. Antiepileptic drugs and liver disease[J]. Pediatr Neurol, 2017, 77: 23-36.

[8] CHATEAUVIEUX S, MORCEAU F, DICATO M, et al. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid[J]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010: 479364.

[9] OSÓRIO C M, LIN K, GUARNIERI R, et al. Mitochondrial respiratory chain complex enzyme activities of limbic structures and psychiatric diagnosis in temporal lobe epilepsy patients: preliminary results[J]. CNS Neurosci Ther, 2017, 23(8): 700-702.

[10] HOUTKOOPER R H, PIRINEN E, AUWERX J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(4): 225-238.

[11] CHUANG Y C, CHEN S D, JOU S B, et al. Sirtuin 1 regulates mitochondrial biogenesis and provides an endogenous neuroprotective mechanism against seizure-induced neuronal cell death in the Hippocampus following status epilepticus[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): E3588.

[12] MISHRA P, MITTAL A K, KALONIA H, et al. SIRT1 promotes neuronal fortification in neurodegenerative diseases through attenuation of pathological hallmarks and enhancement of cellular lifespan[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(7): 1019-1037.

[13] HALL A M, BRENNAN G P, NGUYEN T M, et al. The role of SIRT1 in epileptogenesis[J]. eNeuro, 2017, 4(1): 301-316.

[14] 陈永平，谢运兰，王衡，等. SIRT1在癫痫患者及大鼠脑组织中的表达与活性[J]. 南方医科大学学报，2013，33(4)：528-532.

[15] 李烈权. 丙戊酸钠治疗癫痫的血药浓度监测与分析[J]. 中国临床药理学杂志，2013，29(8)：631-632.

[16] VIANA-MATTIOLI S, NUNES P, CAVALLI R, et al. Analysis of SIRT1 expression in plasma and in an *in vitro* model of preeclampsia[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 4561083.

[17] 曾艳，刘立丽，闫素英. 丙戊酸钠血清浓度接近或超过治疗浓度范围上限患者的肝功能、血常规结果分析[J]. 中国药物应用与监测，2013，10(2)：66-70.

[18] 中华医学会. 临床诊疗指南：癫痫病分册(2015年修订版)[M]. 北京：人民卫生出版社，2015：44-46.

[19] LI M, WANG C Y, RONG B X. Effects of valproic acid on skeletal metabolism in children with epilepsy: a systematic evaluation and meta-analysis based on 14 studies[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 97.

[20] ABUALHASAN M, ODEH N W, YOUNIS G N, et al. Analytical method development for sodium valproate through chemical derivatization[J]. Int J Anal Chem, 2020, 2020: 5672183.

[21] 罗媛，张慧明. 164例/次丙戊酸钠血药浓度监测影响因素和安全用药分析[J]. 当代医学，2020，26(3)：104-105.

[22] TSENG Y J, HUANG S Y, KUO C H, et al. Safety range of free valproic acid serum concentration in adult patients [J]. PLoS One, 2020, 15(9): e0238201.

[23] ZHOU Y, WANG S H, LI Y X, et al. SIRT1/PGC-1α signaling promotes mitochondrial functional recovery and reduces apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 10: 443.

[24] LIU P, ZOU D, YI L, et al. Quercetin ameliorates hypobaric hypoxia-induced memory impairment through mitochondrial and neuron function adaptation via the PGC-1α pathway[J]. Restor Neurol Neurosci, 2015, 33(2): 143-157.



（收稿日期：2022-06-07　修回日期：2022-08-23）

（编辑：舒安琴）