

• 临床研究 •

# 癫痫患者认知功能障碍的影响因素及模型构建——基于NHANES数据库分析

葛怀廷<sup>1</sup>, 王刚<sup>1</sup>, 付美芝<sup>1</sup>, 魏伟<sup>1</sup>, 曲立新<sup>1</sup>, 聊娜娜<sup>2\*</sup><sup>1</sup>山东大学齐鲁医院德州医院神经内科, 山东 德州 253052; <sup>2</sup>德州市妇幼保健院儿童保健科, 山东 德州 253052

**[摘要]** 目的: 基于Lasso回归构建癫痫患者认知功能障碍预测模型, 并分析该模型的预测效能。方法: 采用横断面研究, 纳入美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库的癫痫患者, 依据数字符号替换测试(digit symbol substitution test, DSST)总分将参与者分为认知功能障碍组(DSST<34分)和认知功能正常组(DSST≥34分)。收集人口学资料、社会经济学特征、体力活动情况、疾病资料以及25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]、神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)等实验室检测指标, 应用Lasso回归筛选非0系数变量, 构建多因素Logistic回归模型分析癫痫患者认知功能障碍的影响因素并构建列线图预测模型, 应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、Bootstrap校准曲线和Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评价列线图模型对癫痫患者认知功能障碍的预测能力。结果: 共纳入282例研究对象, 癫痫患者认知功能障碍发生率为32.62%。经Lasso降维处理和Logistic回归共筛选得到尿酸、NfL、血清25(OH)D和教育程度等癫痫患者认知功能障碍的影响因素。基于上述影响因素构建列线图预测模型, ROC曲线显示模型的曲线下面积为0.833(95% CI: 0.780~0.886), 特异度为0.804, 灵敏度为0.781。Bootstrap校准曲线显示实测概率与列线图预测概率之间具有较高的一致性; Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果也表明列线图模型的拟合程度较好( $\chi^2=7.781, P=0.455$ )。结论: 癫痫患者认知功能障碍的发生受到尿酸、NfL、血清25(OH)D和教育程度等因素的影响, 基于Lasso回归构建的癫痫患者认知功能障碍预测模型显示出良好的预测效能, 为临床评估和干预提供了重要依据, 有助于提高癫痫患者的预后管理效果。

**[关键词]** Lasso回归; 癫痫; 认知功能障碍; 列线图**[中图分类号]** R742.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2026)01-94-09**doi:** 10.7655/NYDXBNSN250481

## The influencing factors and model construction of cognitive dysfunction in epilepsy patients—analysis based on NHANES database

GE Huaiting<sup>1</sup>, WANG Gang<sup>1</sup>, FU Meizhi<sup>1</sup>, WEI Wei<sup>1</sup>, QU Lixin<sup>1</sup>, LIAO Nana<sup>2\*</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Dezhou 253052; <sup>2</sup>Department of Child Healthcare, Maternity & Child care Center of Dezhou, Dezhou 253052, China

**[Abstract]** **Objective:** A predictive model for cognitive dysfunction in epileptic patients was constructed using Lasso regression, and the predictive efficacy of this model was analyzed. **Methods:** A cross-sectional study was conducted, including epileptic patients from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database. Participants were categorized into a cognitive dysfunction (DSST<34) group and a normal cognitive function group (DSST≥34) based on the total score of the digit symbol substitution test (DSST). Data on demographics, socioeconomic characteristics, physical activity, medical history, as well as laboratory indicators such as 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and neurofilament light chain (NfL) were collected. Lasso regression was used to select non-zero coefficient variables, and a multivariate logistic regression model was constructed to analyze factors affecting cognitive dysfunction in epileptic patients and to develop a nomogram prediction model. The model's predictive ability was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves, Bootstrap calibration curves, and Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit tests. **Results:** A total of 282 subjects were included, with a cognitive dysfunction incidence of 32.62% among the epileptic patients. Factors identified through

**[基金项目]** 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS765)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liaonana01@163.com (ORCID: 0009-0003-0660-2379)

Lasso reduction and logistic regression included blood uric acid, NFL, serum 25(OH)D, and education level. The nomogram prediction model based on these factors showed an area under the ROC curve of 0.833 (95% CI: 0.780-0.886), with a specificity of 0.804 and sensitivity of 0.781. The Bootstrap calibration curve demonstrated a high consistency between the observed probabilities and those predicted by the nomogram; the Hosmer-Lemeshow test also indicated good model fit ( $\chi^2=7.781, P=0.455$ ). **Conclusion:** Cognitive dysfunction in epileptic patients was influenced by factors including blood uric acid, NFL, serum 25(OH)D, and education level. The predictive model constructed based on Lasso regression exhibited good predictive efficacy. Identifying these factors provides important guidance for clinical assessment and intervention, contributing to improved management of prognosis in epileptic patients.

[Key words] Lasso regression; epilepsy; cognitive dysfunction; nomogram

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(01): 94-102]

癫痫是一种常见的神经系统疾病,其特征是反复发作,对患者的生活质量造成不良影响<sup>[1]</sup>。癫痫发作及其相关治疗可能对认知功能造成不可逆影响,30%~40%的癫痫患者存在认知功能障碍,不仅影响患者的日常生活和社交能力,还可能加重癫痫的发作频率和严重程度,进一步恶化患者的整体健康状况<sup>[2]</sup>。因此,探索影响癫痫患者认知功能障碍的因素,对于临床治疗和患者管理具有重要意义。研究表明,癫痫患者的认知功能损害可能与性别、年龄、癫痫发作频率、药物不良反应、体力活动、其他合并症以及多种免疫指标等因素密切相关<sup>[3-5]</sup>,目前尚未见对癫痫患者认知功能障碍预测模型报道。Lasso回归作为一种有效的统计分析方法,能够通过变量选择与正则化处理,识别与结果变量(如认知功能障碍)相关的重要预测因子,有助于识别高风险患者<sup>[6]</sup>。本研究旨在通过Lasso回归分析,筛选影响癫痫患者认知功能障碍的关键因素,并构建相应的列线图预测模型,以期为临床实践提供参考依据,并促进对癫痫患者综合管理的进一步研究。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

研究资料来源于美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES),该数据库是由美国疾病控制与预防中心发起的一项全国性横断面调查,采用多阶段分层复杂抽样,调查方案得到国家卫生统计中心伦理审查委员会批准(伦理审查:Protocol #2018-01),参与者均书面知情同意<sup>[7]</sup>。本研究提取其中所有明确癫痫诊断的成年患者作为研究对象,排除标准:①认知功能障碍判断资料缺失;②妊娠期妇女;③合并抑郁、焦虑、精神分裂、双相障碍、注意缺陷多动障碍

等精神疾病;④研究收集的任一项影响因素缺失或超出检测限。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 癫痫判断

NHANES中癫痫患者的判断参考Ding等<sup>[8]</sup>方法,收集参与者自我报告的去30d内服用处方药物信息以及服用原因,依据参与者是否服用国际疾病标准分类ICD-10-CM中所列的“癫痫及复发性癫痫发作”药物(分类号:G40)进行分组,使用该类药物患者被视为癫痫患者。

#### 1.2.2 认知功能障碍判断

对认知功能障碍的判断基于数字符号替换测试(digit symbol substitution test, DSST),该神经-心理测试通过注意力、执行功能和工作记忆评估个体的认知功能。DSST使用一个数字与符号的配对表,受试者需在90s内将一组数字替换为对应的符号,受试者在给定的时间内完成尽可能多的符号替换,记录正确完成的数量,测试结果通常以正确替换的数量来评分,得分越高表示认知功能越好。本研究参考Samson等<sup>[9]</sup>对认知功能障碍的报道,DSST总分<34分的参与者归于认知功能障碍组,DSST≥34分的参与者为认知功能正常人群。

#### 1.2.3 影响因素收集

参考既往研究<sup>[10-13]</sup>收集癫痫患者认知功能障碍的潜在影响因素:①性别、年龄、种族、体重指数(body mass index, BMI)等人口资料;②婚姻、教育水平、家庭收入、工作类型、吸烟、饮酒等社会学特征,其中家庭收入表示为收入与贫困线比值;③每天运动时间、久坐时长等体力活动情况,每周运动时间被定义为1周内进行致呼吸或心率小幅增加的中等强度运动、健身或娱乐活动的时间;④高血压、糖尿病、冠心病、心血管病家族史、睡眠障碍等疾病资料;⑤25-羟基维生素D[25-hydroxy vitamin

D, 25(OH)D]、血清铁、血尿酸、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyl-transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)等实验室检测指标。

### 1.3 统计学方法

使用统计软件SPSS 25.0和R 4.2.3进行数据分析,采用NHANES官网推荐的方法加权分析,呈现的统计量以及P值均为纳入年份权重变量WT-MEC2YR、WTSSNH2Y和参与者访谈权重WTINT2YR后加权得出。计量资料先行Shapiro-Wilk检验以检查正态性,正态变量以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本t检验;偏态变量采用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]描述,组间比较采用Mann-Whitney秩和检验;计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或校正 $\chi^2$ 检验。以是否发生认知功能障碍为结局变量,应用Lasso回归对自变量进行降维处理,筛选非0系数变量( $P < 0.10$ )最终纳入多因素Logistic回归分析。使用R语言的rms包和regplot包构建列线图预测模型,并应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、Bootstrap校准曲线和Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评价列线图对癫痫患者认知功能障碍的预测能力。检验水准设置为0.05,即 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象基本资料

研究初步纳入成年癫痫患者547例,在排除认知功能障碍判断资料缺失( $n=144$ )、妊娠期妇女( $n=13$ )、合并其他精神疾病( $n=52$ )以及任一项影响因素缺失或超出检测限( $n=56$ )的参与者后,共纳入282例研究对象,癫痫患者认知功能障碍发生率为32.62%,并将癫痫患者分为认知功能障碍组92例和认知功能正常组190例。相较于认知功能正常的癫痫患者,认知功能障碍组在性别、年龄、种族、BMI、婚姻、家庭收入、工作类型、吸烟史、饮酒史、每天久坐时长、合并高血压、糖尿病、冠心病、心血管疾病家族史、血清铁、LDH、GGT、TBil等资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组在受教育程度、每天运动时间、合并睡眠障碍、25(OH)D、血尿酸、NfL水平等资料的组间差异均具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。基本资料组间比较见表1。

### 2.2 Lasso回归筛选结果

采用Lasso回归对自变量进行筛减处理:以是否发生认知功能障碍为因变量,以表1中 $P < 0.05$ 的指标为自变量。其中连续型变量直接输入,种族(墨西哥裔=0、其他西班牙裔=1、非西班牙裔白人=2、黑人=3、其他=4)、受教育程度(初中及以下=0、高中毕业或同等学历=1、专科或副学士学位=2、本科

表1 研究对象基本资料

Table 1 Basic information of the research subjects

Variable	Overall( $n=282$ )	Normal cognitive function group ( $n=190$ )	Cognitive impairment group ( $n=92$ )	$t/\chi^2/Z$	$P$
Sex[ $n(\%)$ ]				0.052	0.819
male	156(55.32)	106(55.79)	50(54.35)		
female	126(44.68)	84(44.21)	42(45.65)		
Age[years, ( $\bar{x} \pm s$ )]	71.19 $\pm$ 6.61	70.87 $\pm$ 6.56	71.86 $\pm$ 6.71	1.180	0.239
Race[ $n(\%)$ ]				8.816	0.066
Mexican descent	32(11.35)	21(11.05)	11(11.96)		
Other hispanic people	27(9.57)	15(7.89)	12(13.04)		
Non-hispanic whites	121(42.91)	88(46.32)	33(35.87)		
Black	71(25.18)	41(21.58)	30(32.61)		
Other	31(10.99)	25(13.16)	6(6.52)		
BMI[ $\text{kg}/\text{m}^2$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]	28.51 $\pm$ 5.76	28.56 $\pm$ 5.80	28.40 $\pm$ 5.70	0.224	0.823
Marriage[ $n(\%)$ ]				3.601	0.165
Married or cohabiting	156(55.32)	111(58.42)	45(48.91)		
Divorce/separation/widow	113(40.07)	69(36.32)	44(47.83)		
Unmarried	13(4.61)	10(5.26)	3(3.26)		

(续表1)

Variable	Overall (n=282)	Normal cognitive function group (n=190)	Cognitive impairment group (n=92)	t/ $\chi^2$ /Z	P
Educational level[n(%)]				32.210	<0.001
Junior high school and below	65(23.05)	27(14.21)	38(41.30)		
High school graduation or equivalent	79(28.01)	51(26.84)	28(30.43)		
Diploma or Associate degree	83(29.43)	66(34.74)	17(18.48)		
Bachelor degree and above	55(19.50)	46(24.21)	9(9.78)		
Household income[n(%)]				1.697	0.193
Low income	75(26.60)	46(24.21)	29(31.52)		
Middle to high income	207(73.40)	144(75.79)	63(68.48)		
Job type[n(%)]				4.285	0.117
Fixed occupation or businessman	46(16.31)	37(19.47)	9(9.78)		
Liberal professions	8(2.84)	5(2.63)	3(3.26)		
Unemployment	228(80.85)	148(77.89)	80(86.96)		
Smoking history[n(%)]				0.238	0.626
Yes	33(11.70)	21(11.05)	12(13.04)		
No	249(88.30)	169(88.95)	80(86.96)		
Drinking history[n(%)]				3.515	0.061
Yes	184(65.25)	131(68.95)	53(57.61)		
No	98(34.75)	59(31.05)	39(42.39)		
Daily exercise time[h/d, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.75(0.50, 1.00)	0.75(0.50, 1.00)	0.50(0.33, 1.00)	-2.165	0.030
Daily sedentary time[h/d, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	7.00(5.00, 8.00)	7.00(5.00, 8.00)	8.00(5.00, 9.00)	-1.427	0.154
Hypertension[n(%)]				1.988	0.159
Yes	183(64.89)	118(62.11)	65(70.65)		
No	99(35.11)	72(37.89)	27(29.35)		
Diabetes[n(%)]				0.535	0.465
Yes	72(25.53)	46(24.21)	26(28.26)		
No	210(74.47)	144(75.79)	66(71.74)		
Coronary heart disease[n(%)]				1.286	0.257
Yes	34(12.06)	20(10.53)	14(15.22)		
No	248(87.94)	170(89.47)	78(84.78)		
Family history of cardiovascular disease[n(%)]				0.552	0.457
Yes	129(45.74)	84(44.21)	45(48.91)		
No	153(54.26)	106(55.79)	47(51.09)		
Sleep disorders[n(%)]				6.098	0.014
Yes	89(31.56)	69(36.32)	20(21.74)		
No	193(68.44)	121(63.68)	72(78.26)		
25(OH)D[nmol/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	73.35(56.62, 90.95)	76.70(57.80, 93.72)	68.50(52.08, 83.50)	-2.139	0.032
Serum iron[μg/dL, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	79.00(61.25, 100.75)	79.00(62.00, 100.75)	81.00(59.75, 101.00)	-0.291	0.771
Blood uric acid[mg/dL, ( $\bar{x} \pm s$ )]	5.56 ± 1.58	5.03 ± 1.17	6.66 ± 1.76	8.053	<0.001
LDH[U/L, $\bar{x} \pm s$ )]	131.14 ± 26.18	130.78 ± 25.67	131.87 ± 27.34	0.326	0.745
GGT[U/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	19.00(14.00, 26.00)	19.00(14.00, 26.00)	19.00(13.75, 26.00)	-0.331	0.740
TBil[mg/dL, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.60(0.50, 0.80)	0.60(0.50, 0.78)	0.60(0.50, 0.90)	-1.037	0.300
NfL[ng/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	12.95(8.93, 19.38)	12.25(8.80, 16.60)	14.80(9.60, 24.72)	-2.484	0.013

及以上学历=3)、饮酒史(否=0、是=1)、合并睡眠障碍(否=0、是=1)等分类变量赋值后输入。经 Lasso 回归,

6个指标/自变量被保留(惩罚系数  $\log_2 \lambda = -4.5$ ), 分别为: 血尿酸、NfL、25(OH)D、每日锻炼时间、教育程

度、饮酒史等。Lasso 回归系数路径示意图1, 交叉验证结果见图2。

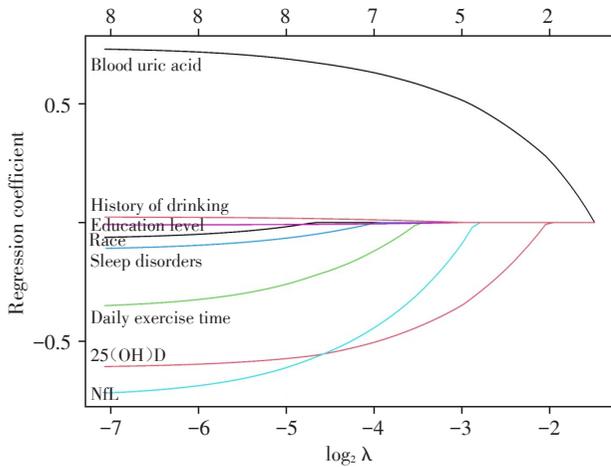


图1 Lasso 回归系数路径及筛减示意图

Figure 1 Lasso regression coefficient path and screening schematic diagram

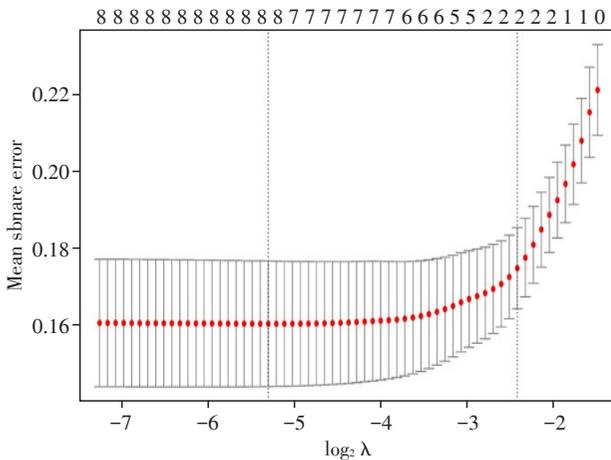


图2 Lasso 回归的交叉验证示意图

Figure 2 Schematic diagram of cross validation for Lasso regression

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析

将 Lasso 回归所保留变量纳入多因素 Logistic 回归模型, 结果表明, 血尿酸、NFL、25(OH)D 以及教育程度均为癫痫患者认知功能障碍的影响因素 ( $P$  均  $< 0.05$ )。具体而言, 血尿酸 ( $OR=2.098$ ) 和 NFL 水平 ( $OR=1.025$ ) 的升高是癫痫患者认知功能障碍的危险因素, 而血清 25(OH)D 含量的增加 ( $OR=0.989$ ) 和更高水平的受教育程度 ( $OR=0.209\sim 0.431$ ) 则与癫痫患者认知功能障碍发生率降低显著相关 (表 2)。

### 2.4 构建列线图预测模型

基于血尿酸、NFL、25(OH)D 以及教育程度构建列线图预测模型, 该模型可以根据单项预测因素的取值进行赋分, 4 项变量评分之和即为风险总得分, 总得分越高, 提示癫痫患者认知功能障碍的可能性越大 (图 3)。通过总评分与结局时间发生概率之间的对应标尺计算出该癫痫患者认知功能障碍事件的风险概率, 以某位癫痫患者为例, 该患者血尿酸水平为 9.20 mg/dL, NFL 水平为 9.60 ng/L, 血清 25(OH)D 为 39.70 nmol/L, 教育程度为初中, 该患者的列线图预测总分为 221 分, 发生认知功能障碍的风险较高 ( $OR=16.30$ )。

### 2.5 列线图模型的验证

ROC 模型的曲线下面积为 0.833 (95% CI: 0.780~0.886), 特异度为 0.804, 灵敏度为 0.781, 提示列线图模型对癫痫患者认知功能障碍具有较好的预测能力, 列线图模型的 ROC 曲线见图 4。经 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次后, 发现实测概率与列线图预测概率之间具有较高的一致性, 表明列线图模型与实际情况的拟合程度较高, 校准曲线见图 5。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果也表明列线图

表2 多因素 Logistic 回归分析结果

Table 2 Results of multivariate logistic regression analysis

Independent variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR(95% CI)
Blood uric acid(mg/dL)	0.741	0.117	40.228	<0.001	2.098(1.668-2.637)
NfL(ng/L)	0.025	0.012	4.199	0.040	1.025(1.001-1.050)
25(OH)D(nmol/L)	-0.011	0.006	4.266	0.039	0.989(0.978-0.999)
Daily exercise time(h/d)	-0.092	0.149	0.383	0.536	0.912(0.682-1.221)
Drinking history <sup>a</sup>	-0.370	0.331	1.251	0.263	0.691(0.361-1.321)
Educational level <sup>b</sup>					
High school graduation or equivalent education	-0.842	0.409	4.249	0.039	0.431(0.193-0.959)
Diploma or associate degree	-1.547	0.433	12.753	<0.001	0.213(0.091-0.498)
Bachelor degree and above	-1.564	0.512	9.341	0.002	0.209(0.077-0.571)

a: refers to individuals without a history of alcohol consumption; b: based on a junior high school education or below.

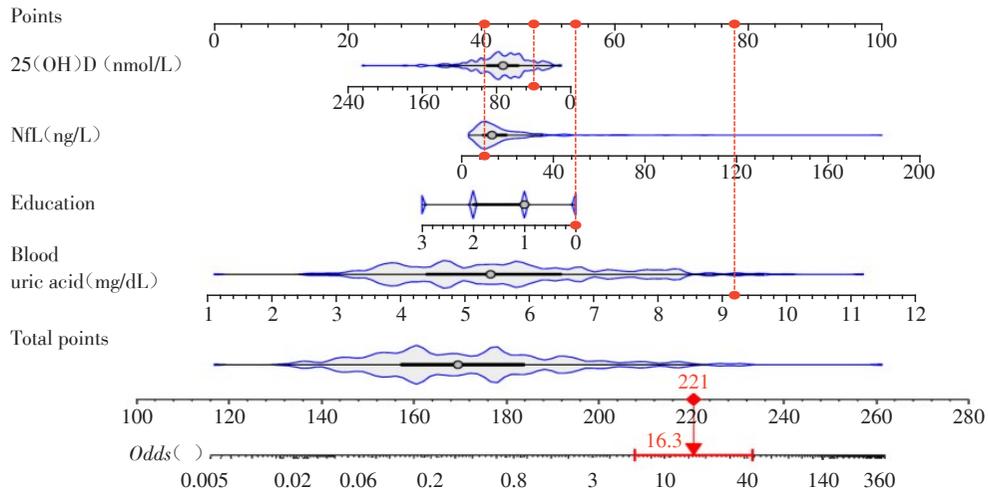


图3 癫痫患者认知功能障碍风险的列线图预测模型

Figure 3 Column line chart prediction model for cognitive impairment risk in epilepsy patients

模型的拟合程度较好(校正后 $\chi^2=7.781, P=0.455$ )。

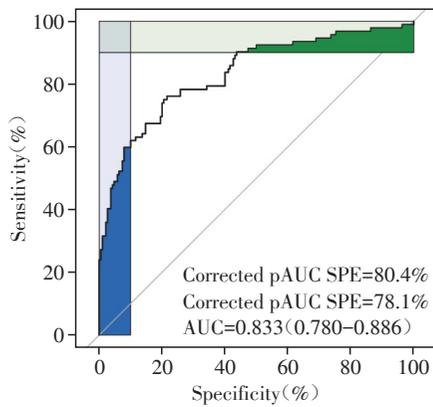


图4 癫痫患者认知功能障碍风险的ROC曲线

Figure 4 ROC curve of cognitive impairment risk in epilepsy patients

### 3 讨论

认知功能障碍是癫痫患者的常见并发症,可以导致注意力、记忆力、语言能力、执行功能等多方面的损害。长期调查结果表明,认知障碍不仅直接影响患者的学习和工作能力,降低其学业和职业表现,影响社会交往和经济独立性,还伴随着情绪和心理健康问题,如焦虑和抑郁,这些情绪问题进一步加重患者的认知负担,形成恶性循环,因此认知功能障碍对癫痫患者的生活产生深远影响<sup>[14]</sup>。本研究收集NHANES中癫痫患者相关资料,发现癫痫患者认知功能障碍发生率为32.62%,与何甲林子等<sup>[15]</sup>报道的31.30%接近,略低于Miller等<sup>[16]</sup>报道的39.50%。癫痫患者认知功能障碍发生率的不同可能来源于研究对象的选择和评估工具的差异,不同于本研究

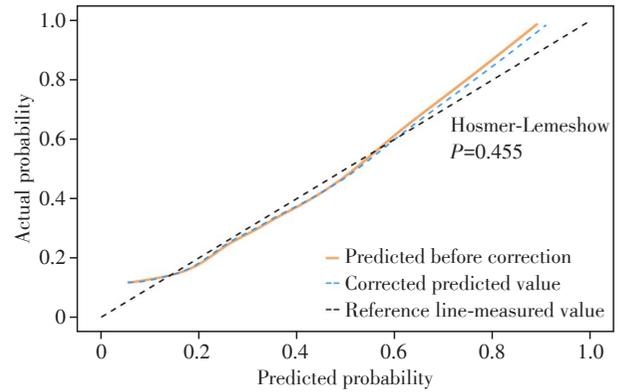


图5 癫痫患者认知功能障碍风险的校准曲线

Figure 5 Calibration curve of cognitive impairment risk in epilepsy patients

选择所有成年癫痫人群,王晓等<sup>[17]</sup>仅纳入老年癫痫患者,老年群体通常面临更高的慢性共病和神经损伤风险,因此可能导致其发生率较高;同时该研究采用视觉-记忆障碍作为认知功能的主要评估工具,本研究则通过DSST综合评价注意力、执行功能和工作记忆等方面评估个体的认知功能,可能导致对认知功能障碍的识别和报告不尽相同。考虑到癫痫患者认知功能障碍的高发生率,分析其影响因素有利于改善患者管理,识别高风险患者,帮助医务人员在早期进行认知评估和干预,及时采取措施来减缓或预防认知功能的进一步下降。

癫痫患者认知功能障碍的发生与多种因素相关,本研究在综合纳入人口资料、社会经济学特征、体力活动情况、疾病资料以及相关实验室检测指标后发现血尿酸和NFL水平升高是癫痫患者认知功能障碍的危险因素,而血清25(OH)D含量的增加和更

高水平的教育程度则与癫痫患者认知功能障碍发生率降低相关。尿酸是一种代谢产物,与高尿酸血症和痛风相关。近年来的研究表明尿酸在体内过量积累可能导致氧化应激增加,进而损伤神经细胞,影响认知功能<sup>[18]</sup>。当尿酸水平过高(高尿酸血症)时,尿酸失去抗氧化特性,转变为具有促氧化作用的氧化态,导致活性氧的生成增加,引起细胞膜中脂质过氧化,导致神经细胞功能受损<sup>[19]</sup>。高尿酸水平与慢性炎症反应密切相关,尿酸积累可以诱导促炎细胞因子的合成与释放,如促炎性脂质介质前列腺素E<sub>2</sub>、细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1等,这些炎症因子能够增加炎症细胞对血管内皮的附着,促进单核细胞的浸润,加重炎症反应,导致神经细胞的持续损伤<sup>[20]</sup>。NFL是一种特异性神经纤维损伤标志物,在多种神经系统疾病中均显著升高,本研究发现血清NFL水平与认知功能障碍的联系,与吴盈盈等<sup>[21]</sup>报道一致。NFL水平的升高与认知功能障碍之间的关联反映了神经系统的病理变化,癫痫发作会加剧神经细胞的损伤,NFL会释放到细胞外并进入血液循环,因此NFL水平升高通常标志着神经元的损伤或死亡,这种损伤直接影响神经元的功能,导致认知能力的下降。在神经损伤后,微胶质细胞和星形胶质细胞会被激活,释放促炎细胞因子,进一步加剧神经炎症,这些炎症因子不仅直接影响神经元的存活,还可能导致神经元的功能障碍,进而影响认知能力<sup>[22]</sup>。NFL水平升高还会影响突触功能和神经递质系统,Violante等<sup>[23]</sup>研究显示,NFL水平升高与谷氨酸和 $\gamma$ -氨基丁酸等关键神经递质的失衡有关,谷氨酸是主要的兴奋性神经递质,而 $\gamma$ -氨基丁酸则是主要的抑制性神经递质,两者的平衡对于维持正常的认知功能至关重要,NFL升高可能导致这种平衡的破坏,从而引发认知功能障碍。血清25(OH)D是维生素D的主要循环形式,是评估机体维生素D状态的重要指标,维生素D在大脑中具有神经保护作用。维生素D具有抗氧化和抗炎特性,可以保护神经元免受氧化应激和炎症的损伤,研究显示,25(OH)D能够调节体内的抗氧化酶系统,增加谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等抗氧化物质的水平,从而降低氧化应激对神经细胞的损害<sup>[24]</sup>。维生素D还在神经可塑性方面发挥重要作用,神经可塑性是指神经系统在学习和记忆过程中形成新连接的能力,25(OH)D能够促进神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达,促进神经元生长、存活和突触形成,BDNF水平升高有

助于增强学习和记忆能力,改善认知功能<sup>[25]</sup>。教育程度被广泛认为是影响认知功能的重要社会经济因素。较高的教育水平通常与更好的认知能力和更低的认知功能障碍发生率相关。教育通过提升个体的认知储备,增强大脑的可塑性,帮助人们更好地应对认知挑战。在癫痫患者中,教育程度较高的个体可能具备更强的应对疾病的能力和更高的认知储备,这使他们在面对认知功能下降时能够更好地保持功能。此外,高教育水平与更好的健康行为和生活方式密切相关,可能降低癫痫患者面临的其他风险因素,如心理健康问题和生活方式相关疾病<sup>[26]</sup>。因此,提升教育水平和普及相关知识,对于改善癫痫患者的认知功能具有重要意义。教育不仅能提高患者对疾病的认识,还能促进他们在治疗和康复过程中采取积极的应对策略,从而在一定程度上减轻认知功能障碍的风险。

本研究根据血尿酸、NFL、25(OH)D以及教育程度等构建了癫痫患者认知功能障碍的列线图预测模型,该预测模型的曲线下面积为0.833,说明模型能够较为准确地地区分认知功能障碍患者与正常认知患者。校正曲线分析结果进一步验证了该模型的可靠性,显示预测结果与实际观察结果高度一致,提示列线图模型在临床实践中具有实用价值,可以帮助医生在早期识别癫痫患者中可能出现的认知功能障碍。通过及时干预,患者的认知健康有望得到有效维护。此外,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果支持模型的良好拟合程度,表明该模型在不同人群中的适用性。这为今后在更大样本量和不同地区的研究中推广应用该模型奠定了基础,期待其在临床决策和患者管理中广泛应用。基于NHANES数据库构建的癫痫认知障碍预测模型,其核心生物标志物[NFL、25(OH)D、血尿酸]的作用机制及教育保护效应在中国人群中具有普适性。Lasso-列线图框架模型的方法学设计可有效支持中国三级医疗体系的分层筛查需求。后续研究将在环境暴露参数、遗传背景修正及医疗资源变量三方面进行本土化适配,并通过中国癫痫患者的验证队列进行权重校准,进一步提升模型的临床适用性。

基于上述研究结果,为了有效预防和管理癫痫患者的认知功能障碍,可以考虑以下几方面的策略:①对癫痫患者进行定期的认知功能评估,以便及早发现潜在的认知障碍,通过标准化的神经心理测试进行,包括记忆、注意力和执行功能等方面的评估,结合血液检测监测尿酸和NFL水平,可以帮助

医生判断患者的认知风险。②高尿酸血症可能加重认知功能障碍,因此,采取措施降低血尿酸水平至关重要。通过饮食管理(如减少高嘌呤食物的摄入)、增加水分摄入以及在医生指导下使用药物(如别嘌醇)来实现,定期监测尿酸水平,以确保其在正常范围内,有助于减轻神经损伤和认知功能的下降。③血清25(OH)D的增加与认知功能改善密切相关,可以通过阳光照射、增加富含维生素D的食物(如脂肪鱼、鸡蛋、强化食品)和补充维生素D来提高血清25(OH)D水平。尤其在老年癫痫患者中,应考虑补充维生素D以降低认知障碍的风险。④教育程度与认知功能的保护有密切关系,因此,通过认知训练和教育干预可以提升患者的认知能力。可以参加脑力训练课程、社交活动以及其他智力挑战活动,帮助患者维持和提高认知功能。此外,家庭和社区的支持也非常重要,可以为患者提供一个积极的学习环境。

综上所述,癫痫患者认知功能障碍的发生率较高,且受到血尿酸、NfL、血清25(OH)D和教育程度等因素的影响,基于Lasso回归构建的癫痫患者认知功能障碍预测模型显示出良好的预测效能。通过综合管理和预防策略,包括定期监测、控制血尿酸和维生素D水平、提高教育程度以及有效管理癫痫发作,可以有效降低癫痫患者认知功能障碍的发生率。综合的干预措施不仅可以改善患者的生活质量,还可以促进其认知健康。

**利益冲突声明:**

所有作者声明无利益冲突。

**Conflict of Interests:**

The authors declare no competing interests.

**作者贡献声明:**

葛怀廷负责研究设计、数据分析和文章撰写;王刚、付美芝、魏伟负责文献检索、数据整理;曲立新、聊娜娜负责研究指导、论文审阅。

**Author's Contributions:**

GE Huaiting was responsible for research design, data analysis, and article writing; WANG Gang, FU Meizhi, and WEI Wei were responsible for literature search and data organization; QU Lixin and LIAO Nana were responsible for research guidance and paper review.

**[参考文献]**

[1] 何玉伦,冉海峰,谢雨辛,等. 静息态功能MRI对儿童及青少年难治性颞叶癫痫脑动态功能连接研究[J]. 遵义医科大学学报, 2024, 47(4): 392-400  
HE Y L, RAN H F, XIE Y X, et al. Resting state function-

al MRI study on brain dynamic functional connectivity in children and adolescents with refractory temporal lobe epilepsy[J]. Journal of Zunyi Medical University, 2024, 47(4): 392-400  
[2] OPERTO F F, PASTORINO G M G, VIGGIANO A, et al. Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence: a mini - review [J]. Curr Neuropharmacol, 2023, 21(8): 1646-1665  
[3] CHAI X, XIAO Z, ZHAO Q, et al. Cognitive impairment as a comorbidity of epilepsy in older adults: analysis of global and domain-specific cognition[J]. Epileptic Disord, 2023, 25(1): 65-73  
[4] DONG X, FAN J, LIN D, et al. Captopril alleviates epilepsy and cognitive impairment by attenuation of C3-mediated inflammation and synaptic phagocytosis[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 226  
[5] BRAUN K P J. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy[J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30(2): 140-147  
[6] ALI H, SHAHZAD M, SARFRAZ S, et al. Application and impact of Lasso regression in gastroenterology: a systematic review [J]. Indian J Gastroenterol, 2023, 42(6): 780-790  
[7] ALE L, GENTLEMAN R, SONMEZ T F, et al. NhanesA: achieving transparency and reproducibility in NHANES research[J]. Database, 2024, 2024: baae028  
[8] DING R, HAN Z, GUI J, et al. Inflammatory properties of diet mediate the effect of epilepsy on moderate to severe depression: results from NHANES 2013-2018[J]. J Affect Disord, 2023, 331: 175-183  
[9] SAMSON M E, YEUNG L F, ROSE C E, et al. Vitamin B-12 malabsorption and renal function are critical considerations in studies of folate and vitamin B-12 interactions in cognitive performance: NHANES 2011-2014[J]. Am J Clin Nutr, 2022, 116(1): 74-85  
[10] ZHU B, CAO M, WU Q, et al. Exploring the association between low-dose aspirin intake and hyperuricemia in individuals over 40: a cross-sectional study using NHANES data(2011-2018)[J]. Med Sci Monit, 2023, 29: e939546  
[11] WANG L, DING J, ZHU C, et al. Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylenetetrazole-kindled mice[J]. Int J Mol Med, 2021, 48(6): 219  
[12] WANG M, CUI C, JIN F. Research progress on the correlation between vitamin D and neurological disorders [J]. Turk Neurosurg, 2022, 32(3): 347-356  
[13] CASAGRANDE S S, LEE C, STOECKEL L E, et al. Cognitive function among older adults with diabetes and

- prediabetes, NHANES 2011-2014[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 178: 108939
- [14] XU T, YE X, LU X, et al. Association between solid cooking fuel and cognitive decline: three nationwide cohort studies in middle-aged and older population[J]. *Environ Int*, 2023, 173: 107803
- [15] 何甲林子, 肖波, 刘超荣, 等. 颞叶癫痫认知功能障碍的特点及其临床影响因素[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(3): 240-248
- He J L Z, XIAO B, LIU C R, et al. Characteristics and clinical influencing factors of cognitive dysfunction in temporal lobe epilepsy [J]. *Journal of Central South University(Medical Edition)*, 2021, 46(3): 240-248
- [16] MILLER L A, GALIOTO R, TREMONT G, et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: characterization and risk factor analysis[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 56: 113-117
- [17] 王晓, 杨牧, 余雯晴, 等. 老年认知功能障碍与高尿酸血症及脑灰质结构改变的关系研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024, 22(1): 18-20
- WANG X, YANG M, YU W Q, et al. Research on the relationship between elderly cognitive impairment, hyperuricemia, and changes in gray matter structure[J]. *Chinese Journal of CT and MRI*, 2024, 22(1): 18-20
- [18] IAZZOLINO B, GRASSANO M, MOGLIA C, et al. High serum uric acid levels are protective against cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol*, 2024, 271(2): 955-961
- [19] ROMI M M, ARFIAN N, TRANGGONO U, et al. Uric acid causes kidney injury through inducing fibroblast expansion, endothelin-1 expression, and inflammation[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 326
- [20] 吴盈盈, 刘时华, 钟平. 血清神经丝轻链蛋白水平与癫痫患者认知功能障碍的相关性[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(5): 595-598
- WU Y Y, LIU S H, ZHONG P. The correlation between serum neurofilament light chain protein levels and cognitive impairment in epilepsy patients[J]. *Chinese Journal of Practical Neurological Diseases*, 2023, 26(5): 595-598
- [21] 潘圆圆, 刘学友, 郭社卫. 血清NFL水平与脑小血管病患者认知功能障碍的关系[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27(6): 452-454
- PAN Y Y, LIU X Y, GUO S W. The relationship between serum NFL levels and cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosurgery*, 2022, 27(6): 452-454
- [22] VIOLANTE I R, RIBEIRO M J, EDDEN R A E, et al. GABA deficit in the visual cortex of patients with neurofibromatosis type 1: genotype-phenotype correlations and functional impact[J]. *Brain*, 2013, 136(3): 918-925
- [23] 古力巴克然木·阿布拉, 阿布都萨拉木·阿布拉, 马瑞. 维生素D联合右佐匹克隆治疗老年慢阻肺合并睡眠障碍疗效及对认知功能的保护作用研究[J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(2): 216-221
- GULIBAKURANMU A, ABDUSALAM A, MA R. Study on the therapeutic effect of vitamin D combined with dexmedetomidine in the treatment of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and sleep disorders, and its protective effect on cognitive function [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2024, 29(2): 216-221
- [24] ABIRI B, SARBAKHS P, VAFA M. Randomized study of the effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammation, and SIRT1 in obese women with mild to moderate depressive symptoms[J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(10): 2123-2135
- [25] PIPOLY M, LEE H K, HAZELTINE E, et al. Educational attainment moderates task-state control network connectivity relations to response conflict among healthy older adults[J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2024, 79(7): gbae077
- (收稿: 2025-04-22; 修回: 2025-06-03; 录用: 2025-09-22)  
(本文编辑: 戴玉娟)