

本文引用:张琦,姜泓,冯慧玲. 新生儿脑损伤生物标志物研究进展[J]. 新乡医学院学报,2019,36(10):990-995,1000.
DOI:10.7683/xyxyxb.2019.10.021.

【综述】

新生儿脑损伤生物标志物研究进展

张琦,姜泓,冯慧玲

(延安大学附属医院新生儿科,陕西 延安 716000)

摘要: 新生儿脑损伤是新生儿期常见的神经系统疾病之一,其病因复杂,发病机制尚未完全明确。围生期多种病因均可导致新生儿脑损伤,目前,新生儿脑损伤的诊断和预后评估主要依据病史、临床表现、电生理及影像学检查,但大部分新生儿脑损伤的早期临床症状不典型,影像学检查存在滞后性和局限性,因此,寻找和发现早期的新生儿脑损伤生物标志物已经成为目前研究的热点。本文对常见的新生儿脑损伤生物标志物研究进展做一综述。

关键词: 新生儿;脑损伤;生物标志物;泛素羧基末端水解酶 L-1;胶质纤维酸性蛋白;Tau 蛋白;激活素 A;S100β 蛋白;神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R722.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)10-0990-07

近年来,随着医学的进步和新生儿护理的不断发展,危重新生儿的救治水平明显提高;但是,存活患儿中遗留的各种后遗症也随之增加,严重影响患儿身心发育,加重患儿家庭和社会负担。据统计,新生儿缺氧缺血性脑损伤发病率在高收入国家约为 1.6%,在低收入国家约为 14.9%^[1]。我国的一项调查显示,与 1990 年相比,2010 年新生儿疾病年龄标化死亡率中位百分率下降约 64.5%,但 <5 岁组新生儿脑损伤是死因别研究的 231 种病因百分位数的第 5 位,对不同日龄新生儿脑损伤死亡和疾病负担情况调查显示,0~6 d 组仍是疾病死亡和疾病负担较重的年龄组,提示脑损伤仍是新生儿死亡和残疾的重要原因^[2]。

新生儿脑损伤是指由于产前、产时或出生后各种原因引起的脑组织病理性损害,包括窒息、缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)、脑梗死、脑室周围白质软化、颅内出血及宫内发育迟缓所致脑损害等。严重脑损伤可导致脑性瘫痪、精神发育迟滞、听力和视力损害、认知障碍等神经系统后遗症^[3],是新生儿近期死亡和远期致残的重要原因之一。目前,新生儿脑损伤的诊断和预后评估主要依据病史、临床表现、电生理及影像学检查,但大部分新生儿脑损伤的早期临床症状不典型,影像学检查存在滞后性和局限性,因此,寻找早期新生儿脑损伤的生物标志物是当前的研究热点。当临床和影像

学征象尚未表现或未被发现时,生物标志物可以提供有用的诊断及预后相关信息,有利于早期明确诊断并判断预后,制定相应的治疗策略,改善患儿预后^[4]。本文对新生儿脑损伤生物标志物的研究进展进行综述。

1 泛素羧基末端水解酶 L-1 (ubiquitin c-terminal hydrolase-1, UCH-L1)

UCH-L1 也被称为神经元特异性蛋白基因产物 9.5,是一种富集于神经元的蛋白质,主要集中于神经元的核周体和树突,其除了去泛素化作用外,还具有泛素连接酶和稳定细胞内泛素单体的功能。UCH-L1 通过泛素相关途径调节细胞的增生、分化和凋亡,并可能参与相关的神经退行性疾病、肿瘤等的发生和发展过程^[5]。动物实验表明,急性脑损伤发生后,大鼠脑脊液和血清中 UCH-L1 水平均显著升高,提示 UCH-L1 可能是一种脑损伤生物标志物^[6-7]。DOUGLAS-ESCOBAR 等^[8]研究发现, HIE 患儿血清 UCH-L1 水平高于健康新生儿,且与 10 min Apgar 评分相关;并发现 HIE 患儿脐血血清 UCH-L1 水平明显高于健康新生儿,且出生 6 h 内血清 UCH-L1 水平即升高,并与大脑皮质损伤、运动及认知发育结局相关^[9]。蒋曙红等^[10]研究发现,亚低温治疗前中、重度 HIE 患儿血清 UCH-L1 水平显著高于轻度 HIE 患儿,亚低温治疗后中、重度 HIE 患儿血清 UCH-L1 水平显著低于治疗前,考虑是亚低温治疗改善了神经元细胞破坏的程度,使神经元释放 UCH-L1 减少。黄玮玲等^[11]分析了 130 例早产儿出生 6、72 h 时血清 UCH-L1 水平,发现脑损伤组早产儿血清 UCH-L1 水平高于无脑损伤组,重度脑室周围-脑室内出血组及重度脑白质损伤组早产儿

DOI:10.7683/xyxyxb.2019.10.021

收稿日期:2019-03-27

基金项目:延安大学附属医院重点资助项目(编号:2018ZD-04)。

作者简介:张琦(1992-),女,陕西咸阳市人,硕士研究生在读,主要从事新生儿神经系统疾病研究。

通信作者:姜泓(1968-),女,陕西延安人,硕士,副教授,主要从事新生儿及婴幼儿神经系统疾病研究;E-mail:jiyunshanxi@126.com。

血清 UCH-L1 水平明显高于轻度组。LEE 等^[12]研究发现,在接受心脏外科手术的新生儿中,深度低温循环阻滞组患儿血清 UCH-L1 水平迅速升高,提示 UCH-L1 可能是急性脑损伤标志物。由此认为,血清 UCH-L1 有望成为新生儿脑损伤早期诊断、疗效评估及预后判断的指标。

2 胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)

GFAP 是在中枢神经系统星形胶质细胞中发现的一种中间丝蛋白,是星形胶质细胞分化的特异性标志物,仅在胶质细胞死亡后才释放到血液中,这使它成为新生儿脑损伤的理想血液标志物^[13]。ENNEN 等^[14]通过分析亚低温治疗后脑损伤患儿的血清 GFAP 水平发现,与头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 表现正常的 HIE 新生儿相比,有异常头颅 MRI 表现的 HIE 新生儿出生第 1 周血清 GFAP 水平升高,其结果与 MASSARO 等^[15]的研究结果基本一致,即亚低温治疗 24 h 后, HIE 新生儿血清 GFAP 升高可能预示着严重异常的 MRI 表现或新生儿死亡。DOUGLAS-ESCOBAR 等^[9]研究表明, HIE 患儿脐血血清 GFAP 水平明显高于健康新生儿,且出生 96 h 内血清 GFAP 水平变化能够预测运动发育结果、基底神经节及脑白质损伤。蒋曙红等^[10]研究发现,亚低温治疗前中、重度 HIE 患儿血清 GFAP 水平高于轻度 HIE 组,但治疗后中、重度 HIE 患儿血清 GFAP 水平仍高于治疗前,考虑可能与星形胶质细胞受各种炎症细胞因子刺激而处于活跃状态有关;另外,出生后 15 ~ 18 个月随访发现,神经发育不良的 HIE 患儿血清 GFAP 水平高于预后良好的患儿。CHALAK 等^[16]研究显示,出生时血清 GFAP 水平随 HIE 严重程度加重而升高。以上各项研究提示,血清 GFAP 不仅能够反映亚低温治疗后脑细胞变化,还能反映 HIE 的严重程度及神经系统预后情况,高水平的血清 GFAP 可能预示着新生儿脑损伤预后不良。

3 Tau 蛋白

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,其主要生物学功能是促进微管组装和维持先前形成的微管。正常状态下 Tau 蛋白有一定程度磷酸化,即磷酸化 Tau 蛋白,多种因素可引发 Tau 蛋白过度磷酸化, Tau 蛋白过度磷酸化会降低 Tau 蛋白与微管的亲和力,使 Tau 蛋白从微管上解离,引起微管功能紊乱,进而导致神经细胞死亡^[17]。以往 Tau 蛋白的相关研究主要集中在神经退行性疾病方面^[18-22],但近年来有研

究发现 Tau 蛋白与新生儿脑损伤相关。TAKAHASHI 等^[23]比较了 19 例窒息新生儿与 19 名健康新生儿出生 0、3、7 d 时血清 Tau 蛋白水平发现,窒息新生儿出生 3、7 d 时血清 Tau 蛋白水平高于健康新生儿。SALAMA 等^[24]研究发现,小鼠 Tau 蛋白发生异常聚集,提示 Tau 蛋白可作为窒息事件发生后的预后生物标志物。MASSARO 等^[25]研究发现, HIE 患儿出生后 24 h 内血浆 Tau 蛋白水平升高与头颅 MRI 显示的脑损伤加重有关,与 1 a 后 Albert 婴儿运动量表 (AIMS) 和 Warner 初始发育评估 (WIDEA) 结果呈负相关。卢雨欣等^[26]分析了 68 例 HIE 新生儿和 16 例非 HIE 新生儿 0、3、5、7、14 d 时血清 Tau 蛋白水平,观察到 HIE 新生儿血清 Tau 蛋白水平呈先升高后降低变化趋势,并于 5 ~ 7 d 达峰值,此后开始下降,但 14 d 时仍处于较高水平;非 HIE 新生儿出生后 3 d 较 1 d 稍有上升,但差异无统计学意义,且很快下降至较低水平;在各检测时间点,非 HIE 新生儿血清 Tau 蛋白水平均显著低于 HIE 新生儿,重度 HIE 新生儿血清 Tau 蛋白水平高于中度和轻度 HIE 新生儿,中度 HIE 新生儿血清 Tau 蛋白水平高于轻度 HIE 新生儿;1 a 随访期内,预后不良患儿血清 Tau 蛋白水平显著高于预后良好患儿。以上研究表明,血清/血浆 Tau 蛋白可以作为反映新生儿窒息及 HIE 严重程度的标志物,持续较高的血清/血浆 Tau 蛋白水平可能预示不良的神经系统发育结局。

4 激活素 A

激活素 A 是一种多功能细胞因子,具有抗炎活性,在组织损伤及炎症修复中具有重要作用,能有效抑制脑损伤后因缺血再灌注导致的过度炎症反应。激活素 A、激活素 A 受体及结合蛋白广泛分布于整个大脑。利用急性脑损伤模型进行的研究表明,激活素 A 表达增强是对多种来源的急性神经元损伤 (如缺氧/缺血损伤、机械刺激和化学损伤等) 的一种常见反应,随后的实验研究表明,激活素 A 对神经元的恢复具有重要作用。由于激活素 A 的诱导发生在脑损伤早期,其有可能作为脑损伤存在、部位和程度判定的潜在生物化学指标^[27]。FLORIO 等^[28]对 35 例足月窒息新生儿与 70 例健康新生儿的血清激活素 A 水平进行比较发现,在出现相关症状之前, HIE 足月窒息新生儿血清激活素 A 水平呈上升趋势。FIALA 等^[29]检测了 24 例围生期缺氧患儿和 34 例健康新生儿脐血激活素 A 水平,发现缺氧患儿脐血血清激活素 A 水平显著高于健康新生儿。李力敏等^[30]对 60 例绒毛膜羊膜炎母亲所生的

新生儿(26 例脑损伤和 34 例非脑损伤)与 20 例同期健康母亲所生新生儿(对照组)的研究发现,脑损伤新生儿脐血血清激活素 A 水平高于非脑损伤组和对照组新生儿,且随着脑损伤程度的加重,激活素 A 水平进一步升高,提示血清激活素 A 水平可以反映缺氧窒息的严重程度,且对具有宫内感染风险的新生儿脑损伤的早期诊断也有一定意义。

5 S100 β 蛋白

S100 β 蛋白是在神经胶质细胞和中枢神经系统特定神经元群中发现的一种酸性钙结合蛋白,当神经组织受损时,S100 β 蛋白就会从坏死的细胞中释放至脑脊液中,并通过血脑脊液进入血液循环系统,因此,测定血清 S100 β 蛋白水平在一定程度上能够反映中枢神经系统受损情况。多项研究表明,脑脊液、血液及尿液中 S100 β 蛋白水平与新生儿脑损伤相关^[31-35]。脑损伤发生时,脑脊液 S100 β 蛋白水平首先升高,血液次之,由于 S100 β 蛋白主要经过肾脏排泄,所以尿 S100 β 蛋白含量也会升高^[36]。ROKA 等^[37]研究发现,亚低温治疗组(13 例)和非亚低温治疗组(11 例)HIE 患儿的血清 S100 β 蛋白值均随时间下降,与非亚低温治疗组相比,亚低温治疗组 HIE 患儿血清 S100 β 蛋白值较低,死亡或发生严重神经功能障碍的 HIE 患儿血清 S100 β 蛋白则显著升高。ALSHWEKI 等^[38]对 31 例接受亚低温治疗的中、重度 HIE 新生儿进行了为期 5 a 的前瞻性观察性研究发现,预后不良组患儿出生第 1、2 天的尿 S100 β 蛋白水平均显著升高,且明显高于预后良好组新生儿,提示新生儿出生后最初几天尿 S100 β 蛋白水平可以预测新生儿死亡和接受亚低温治疗的窒息新生儿的短期预后。ZAIGHAM 等^[39]对 13 例后来诊断为Ⅱ、Ⅲ期 HIE 的新生儿出生时的脐带血样本进行 S100 β 蛋白分析,并与 21 例健康新生儿进行了比较,结果显示,Ⅱ、Ⅲ期 HIE 新生儿出生时脐带血清 S100 β 蛋白水平升高,表明窒息新生儿在出生后数小时内发展为中、重度 HIE 时,脐带血清 S100 β 蛋白水平已经升高,S100 β 水平与脑损伤的严重程度及发展为永久性后遗症的风险有关。由上述研究可知,体液 S100 β 蛋白水平在新生儿脑损伤尤其是 HIE 的严重程度分级、治疗效果及预后评估中均有一定的参考价值。

6 嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)

NGAL 是脂质运载蛋白的一种,最初是在激活

的中性粒细胞中被发现的一种小相对分子质量分泌性蛋白。研究表明,NGAL 是诊断急性肾损伤和早期糖尿病肾病的有效标志物之一^[40-42]。近年来研究显示,脐血 NGAL 水平与围生期缺氧相关。FIALA 等^[43]研究发现,围生期缺氧新生儿脐血激活素 A 和 NGAL 水平显著高于健康新生儿,提示脐血血清 NGAL 可能是一种更好的围生期缺氧指标。KISIEL 等^[44]研究发现,脐血 NGAL 水平与外周血 NGAL 水平呈正相关,有胎儿窘迫和感染的新生儿脐带血 NGAL 水平明显高于有其他围生儿危险因素(包括孕母患糖尿病、高血压、贫血等妊娠期并发症及孕期服用抗生素、非甾体类消炎药、降压药、糖皮质激素等)的新生儿。总之,血清 NGAL 水平与新生儿脑损伤可能存在一定关系,尤其是缺氧窒息新生儿,脐血及外周血血清 NGAL 水平升高有可能为脑损伤早期诊断提供依据。

7 血浆型凝溶胶蛋白 (plasma gelsolin, pGSN)

凝溶胶蛋白 (gelsolin, GSN) 是一种钙依赖性肌动蛋白调节蛋白,在机体内普遍存在。GSN 不仅能在重组的肌动蛋白细丝中发挥作用,而且在细胞运动、细胞凋亡等细胞活动中发挥重要作用。GSN 有 2 种亚型,即 pGSN 和细胞质型 GSN (cytoplasmic GSN, cGSN),它们在淀粉样变性、炎症、肿瘤、心血管疾病、阿茨海默病及肾脏疾病中均起着重要的作用^[45]。早期 pGSN 水平降低与成人蛛网膜下腔出血相关^[46],另外,在创伤性脑损伤患者中也观察到类似的结果,在脑损伤发生后第 7 天,pGSN 水平下降,且 pGSN 水平降低与预后较差有关,pGSN 已被建议用作创伤性脑损伤后死亡的预测指标^[47]。YILDIRIM 等^[48]研究发现,GSN 水平升高可能与缺血性脑损伤后的神经保护相关。KOSE 等^[49]研究发现,pGSN 水平与呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良及早产儿视网膜病变有关,出生后第 1 个月 pGSN 水平降低可能与早产儿预后不良有关。BENAVENTE-FERNANDEZ 等^[50]对 55 例新生儿(16 例非 HIE 新生儿,16 例轻度和 23 例中、重度 HIE 新生儿)出生时、亚低温治疗后 6、24、72 h 以及复温后 24 h pGSN 水平进行了监测,结果显示,与非 HIE 新生儿相比,HIE 新生儿 pGSN 水平降低,中、重度 HIE 新生儿 pGSN 水平降低尤为明显。上述研究表明,pGSN 水平与脑损伤严重程度呈负相关,可能对脑损伤严重程度分级和预后评估有一定的价值。

8 神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase,NSE)

NSE 是参与糖酵解途径的烯醇化酶中的一种,主要存在于神经组织和神经内分泌组织。正常情况下,健康人体液中 NSE 含量甚微。当脑组织受损导致神经元损伤坏死时,完整的细胞膜被破坏,NSE 难以结合肌动蛋白而最终通过血脑屏障进入外周血,是反映神经元损伤或坏死程度的特异性指标^[51]。CELTIK 等^[52]对 43 例 HIE 新生儿、29 例有羊水污染史但体格检查正常及 30 例健康新生儿进行了研究,发现 HIE 新生儿血清 NSE 水平明显高于羊水污染患儿组和健康新生儿组,Ⅲ期 HIE 患儿的血清 NSE 水平明显高于 I 期和 II 期 HIE 患儿。随后,定期采用脑电图、计算机断层扫描和丹佛发展筛选试验 II 进行动态随访,得出血清 NSE 对中、重度 HIE 预测的敏感度为 79%,特异度为 70%,对预后不良预测的敏感度为 84%,特异度为 70%,由此可见,血清 NSE 水平对预后不良的预测能力似乎优于对 HIE 严重程度的判断。裘艳梅等^[53]研究发现,出生第 1 天和第 7 天脑损伤早产儿血清 NSE 水平均明显高于无脑损伤早产儿,考虑 NSE 对早产儿脑损伤的早期诊断有一定价值。ROKA 等^[37]研究显示,窒息新生儿血清 NSE 水平升高,死亡或有严重残疾的患儿血清 NSE 水平升高更显著。KELEN 等^[54]研究发现,与预后良好的窒息患儿相比,预后较差的窒息患儿出生后早期 NSE 水平明显升高,结合 2 岁时患儿神经发育评估结果,认为出生后早期血清 NSE 水平是脑损伤严重程度及预后评估的潜在生物标志物。然而,值得注意的是,NSE 在血小板和红细胞中也有表达,血清 NSE 水平亦与溶血程度相关,但此相关性仅维持较短时间,因此,在决定是否检测 NSE 水平前应先评估溶血指标,如游离血红蛋白水平等^[55]。

9 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)

LDH 存在于所有细胞和组织中,包括肌肉、肝脏和大脑等,并通过细胞损伤释放入血液。当器官功能因窒息而受损时,血浆 LDH 水平突然升高,因此,血浆 LDH 水平可反映缺氧性损伤的严重程度^[56]。KARLSSON 等^[57]对 246 例有宫内窘迫病史(41 例 HIE、201 例非 HIE)的新生儿出生后 12 h 内血清 LDH 水平进行了检测,结果显示,与非 HIE 新生儿相比,HIE 新生儿血清 LDH 水平明显升高,且

与 HIE 的严重程度呈正相关;使用受试者工作特征曲线分析后得出,血清 LDH 为 $1\,049\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 是最好的预测 HIE (敏感性 100%,特异性 100%)的临界值,推断血清 LDH 水平对 HIE 严重程度分级和预后具有良好的预测作用。MEHTA 等^[58]通过分析 60 例新生儿(30 例 HIE 及 30 例非 HIE 新生儿)出生后 12 h 内唾液 LDH 水平发现,HIE 新生儿唾液中 LDH 水平显著高于非 HIE 新生儿,认为测定新生儿出生窒息时唾液中 LDH 水平能够为早期准确地诊断 HIE 提供参考。YUM 等^[56]研究结果显示,无中央灰质病变的 HIE 患儿出生后 1 d 血清 LDH 较高,有中央灰质病变的 HIE 患儿出生后 3 d 血清 LDH 水平显著升高,提示出生后 3 d 内血清 LDH 水平变化与大脑中央灰质病变有关,且出生后 7 d 内头颅 MRI 显示的缺氧缺血病变预示着 HIE 患儿神经发育不良。因此,LDH 是一个潜在有用且易于检测的指标,已经被广泛应用于脑损伤的早期诊断及预后评估。

10 其他脑损伤生物标志物

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor,BDNF)是一种具有神经营养作用的蛋白质,主要分布于神经元和星形胶质细胞。当脑组织缺血缺氧时可通过抗凋亡作用促进神经细胞生存,减轻脑损伤。MASSARO 等^[25]研究发现,HIE 患儿出生后 5 d 血浆 BDNP 水平越高,1 d 后头颅 MRI 显示的脑损伤程度越轻,运动功能改善的程度越大。提示血浆 BDNP 可以作为神经修复及脑损伤预后的标志物。

髓磷脂碱性蛋白 (myelin basic protein,MBP)是一种强碱性膜蛋白,位于髓鞘浆膜面,可维持中枢神经系统髓鞘结构和功能的稳定,具有良好的神经组织特异性。孟卫霞等^[59]研究表明,HIE 患儿血清 MBP 水平较健康新生儿明显升高,且随着病情加重,MBP 水平变化更为显著,说明血清 BNP 水平与 HIE 的发生密切相关;且随着缺氧缺血程度加重,患儿髓鞘的损伤越严重,MBP 水平升高越明显,认为血清 BNP 水平对 HIE 患儿脑损伤严重程度的判断具有重要参考依据。

白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)主要是由 T 细胞和巨噬细胞产生的炎症细胞因子,在中枢神经系统内 IL-6 主要由神经胶质细胞合成和分泌,缺氧缺血性脑损伤可引起该炎性介质释放^[60-61]。有研究显示,脐血清 IL-6 水平与 HIE 的严重程度以及患儿 2 岁时的神经发育结局显著相关^[62-63]。虽然

IL-6 检测方法简单易行,但 IL-6 特异性较低,表达水平易受到多种因素干扰,故尚未将其作为新生儿脑损伤诊断和严重程度分级的生物标志物而常规应用于临床。

11 小结

在众多的脑损伤生物标志物中,S100β 蛋白、NSE、LDH 已经被众多临床工作者采纳,尤其是 NSE、LDH 水平监测,开展的更早,技术更为成熟。近年来,越来越多的医生开始将 S100β 蛋白应用于脑损伤的临床评估。UCH-L1、GFAP、Tau 蛋白、激活素 A、NGAL 和 pGSN 等其他生物标志物目前尚处于研究阶段,有待取得重大进展。理想的生物标志物应该能在有脑损伤高风险的患儿中被早期识别且具有较高的敏感度。尽早诊断可能会获得更大的治疗窗口,并改善脑损伤新生儿的预后^[4]。鉴于新生儿脑损伤发生的原因和症状变化,单个生物标志物不太可能准确地提供早期诊断及预后信息,因此,更有可能需要 2 种甚至一组生物标志物,例如 UCH-L1 和 GFAP 作为一种组合已被美国食品药品监督管理局批准应用于成人创伤性脑损伤的早期诊断,也被越来越多的研究者用于新生儿脑损伤研究。虽然新生儿脑损伤理想的生物标志物尚未被确定,但就目前的各种研究结果来看,前景依然广阔。

参考文献:

[1] 李茂军,吴青,陈昌辉,等.“新生儿脑病”比“缺氧缺血性脑病”更合适吗:美国妇产科学会和儿科学会发布的新生儿脑病工作组报告介绍[J]. 国际儿科学杂志,2015,42(3):351-354.

[2] 邵华,刘炜炜,么鸿雁,等. 1990~2010 年我国新生儿疾病的疾病负担及变化趋势[J]. 疾病监测,2015,30(8):663-667.

[3] LONGO M, HANKINS G D. Defining cerebral palsy: pathogenesis, pathophysiology and new intervention[J]. *Minerva Ginecol*, 2009, 61(5):421-429.

[4] BERSANI I, AURITI C, RONCHETTI M P, et al. Use of early biomarkers in neonatal brain damage and sepsis: state of the art and future perspectives[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:253520.

[5] 刘媛,张志刚. 泛素羧基末端水解酶-1 的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志,2008,28(6):544-549.

[6] LIU M C, AKINYI L, SCHARF D, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(4):722-732.

[7] 瞿色华,单连强,董淮富,等. 血清 UCH-L1 蛋白在新生大鼠缺氧缺血性脑病评估中的价值[J]. 蚌埠医学院学报,2017,42(11):1433-1436.

[8] DOUGLAS-ESCOBAR M, YANG C, BENNETT J, et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Res*, 2010, 68(6):531-536.

[9] DOUGLAS-ESCOBAR M V, HEATON S C, BENNETT J, et al. UCH-L1 and GFAP serum levels in neonates with hypoxic-ischemic

encephalopathy: a single center pilot study[J]. *Front Neurol*, 2014, 5:273.

[10] 蒋曙红,王金秀,张一鸣,等. 亚低温治疗对缺氧缺血性脑病新生儿血清神经胶质酸性蛋白和泛素羧基末端水解酶 L1 的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(12):1193-1196.

[11] 黄玮玲,卢红艳,朱海涛,等. 早产儿血清泛素羧基末端水解酶 L1、神经胶质原纤维酸性蛋白与脑损伤的关系[J]. 临床儿科杂志,2018,36(1):44-47.

[12] LEE T, CHIKKABYRAPPA S M, REFORMINA D, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase 1 and phosphorylated axonal neurofilament heavy chain in infants undergoing cardiac surgery: preliminary assessment as potential biomarkers of brain injury[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2018, 9(4):412-418.

[13] CHALAK L, LATREMOUILLE S, MIR I, et al. A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: current challenges and moving forward[J]. *Early Hum Dev*, 2018, 120:88-94.

[14] ENNEN C S, HUISMAN T A, SAVAGE W J, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with whole-body cooling[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(3):e1-e7.

[15] MASSARO A N, JEROMIN A, KADOM N, et al. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia-a pilot study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(3):310-317.

[16] CHALAK L F, SÁNCHEZ P J, ADAMS-HUET B, et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(3):468-474.

[17] 李振,王丽梅,耿美玉. Tau 蛋白与神经细胞死亡[J]. 中国临床康复,2006,10(6):124-126.

[18] DETERS K D, RISACHER S L, KIM S, et al. Plasma Tau association with brain atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(4):1245-1254.

[19] HROMADKOVA L, KUPCIK R, JANKOVICOVA B, et al. Difficulties associated with the structural analysis of proteins susceptible to form aggregates: the case of Tau protein as a biomarker of Alzheimer's disease[J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(4):799-807.

[20] FUJII H, TAKAHASHI T, MUKAI T, et al. Modifications of tau protein after cerebral ischemia and reperfusion in rats are similar to those occurring in Alzheimer's disease: hyperphosphorylation and cleavage of 4- and 3-repeat tau[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(7):2441-2457.

[21] 康建华,杨立顺,李娜. 血浆总 tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白在阿尔茨海默病中的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(1):37-38.

[22] 蔡芳芳,温仲民. 脑脊液 tau 蛋白预测轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病的 Meta 分析[J]. 中国临床神经科学,2015,23(4):411-417.

[23] TAKAHASHI K, HASEGAWA S, MAEBA S, et al. Serum tau protein level serves as a predictive factor for neurological prognosis in neonatal asphyxia[J]. *Brain Dev*, 2014, 36(8):670-675.

- [24] SALAMA M, MOHAMED W M. Tau protein as a biomarker for asphyxia: a possible forensic tool [J]. *Appl Transl Genom*, 2016, 9:20-22.
- [25] MASSARO A N, WU Y W, BAMMLER T K, *et al.* Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Pediatr*, 2018, 194:67-75.
- [26] 卢雨欣, 江雯, 林艳, 等. 血清 tau 蛋白水平与新生儿缺血缺氧性脑病的严重程度并与神经发育预后相关研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23 (11): 1142-1146.
- [27] FLORIO P, GAZZOLO D, LUISI S, *et al.* Activin A in brain injury [J]. *Adv Clin Chem*, 2007, 43:117-130.
- [28] FLORIO P, FRIGIOLA A, BATTISTA R, *et al.* Activin A in asphyxiated full-term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2 (1): 36-42.
- [29] FIALA M, BAUMERT M, SURMIAK P, *et al.* Umbilical markers of perinatal hypoxia [J]. *Ginek Pol*, 2016, 87 (3): 200-204.
- [30] 李力敏, 辛素芳, 刘佩, 等. 脐血 tau 蛋白、激活素 A 联合检测对新生儿脑损伤的诊断价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24 (14): 1489-1491.
- [31] RISSO F M, SERPERO L D, ZIMMERMANN L J, *et al.* Urine S100 BB and A1B dimers are valuable predictors of adverse outcome in full-term asphyxiated infants [J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102 (10): e467-e472.
- [32] 王孝勇, 张璋. 血清 S-100 蛋白、NSE 检测对新生儿缺氧缺血性脑病预后评估的临床价值 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3 (37): 7317-7318. DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2016.37.010.
- [33] SHI L H, ZHOU Y, GUO M F, *et al.* Serum levels of S-100 β correlate with the clinical status and severity of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (4): 14760-14771.
- [34] 孟淑英. 血清和尿 S-100B 蛋白对新生儿缺氧缺血性脑病预后的评估价值 [J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21 (2): 163-165.
- [35] SUN J, LI J, CHENG G, *et al.* Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic-ischaemic brain damage [J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101 (8): e316-e320.
- [36] 黄玮玲, 卢红艳. 新生儿脑损伤生物标记物研究进展 [J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31 (6): 470-473.
- [37] ROKA A, KELEN D, HALASZ J, *et al.* Serum S100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia [J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101 (3): 319-323.
- [38] ALSHWEKI A, PÉREZ-MUÑUZURI A, LÓPEZ-SUÁREZ O, *et al.* Relevance of urinary S100B protein levels as a short-term prognostic biomarker in asphyxiated infants treated with hypothermia [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (44): e8453.
- [39] ZAIGHAM M, LUNDBERG F, OLOFSSON P. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborn [J]. *Early Hum*, 2017, 112:48-53.
- [40] BELLOS I, FITROU G, DASKALAKIS G, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictor of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 117 (10): 1425-1434.
- [41] TECSON K M, ERHARDTSEN E, ERIKSEN P M, *et al.* Optimal cut points of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury among critically ill adults retrospective determination and clinical validation of a prospective multicentre study [J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (7): e016028.
- [42] HOSNY S S, BEKHET M M, HEBAB H A, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type 2 diabetes: relation to nephropathy and retinopathy [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12 (6): 1019-1024.
- [43] FIALA M, BAUMERT M, SURMIAK P, *et al.* Umbilical markers of perinatal hypoxia [J]. *Ginek Pol*, 2016, 87 (3): 200-204.
- [44] KISIEL A, ROSZKOWSKA-BLAIM M, PAŹCZYK-TOMASZEWSKA M, *et al.* Effect of perinatal risk factors on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) level in umbilical and peripheral blood in neonates [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2017, 42 (3): 274-280.
- [45] 唐静, 朱晓玲, 张磊. 凝溶胶蛋白与相关疾病的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13 (3): 578-581.
- [46] CHOU S H, LEE P S, KONIGSBERG R G, *et al.* Plasma-type gelsolin is decreased in human blood and cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2011, 42 (12): 3624-3627.
- [47] XU J F, LIU W G, DONG X Q, *et al.* Change in plasma gelsolin level after traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72 (2): 491-496.
- [48] YILDIRIM F, GERTZ K, KRONENBERG G, *et al.* Inhibition of histone deacetylation protects wildtype but not gelsolin-deficient mice from ischemic brain injury [J]. *Exp Neurol*, 2008, 210 (2): 531-542.
- [49] KOSE M, ELMAS T, GOKAHMETOGLU S, *et al.* The predictive value of gelsolin for the outcomes of preterm neonates: a pilot study [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56 (6): 856-859.
- [50] BENAVENTE-FERNANDEZ I, RAMOS-RODRIGUEZ J J, INFANTE-GARCIA C, *et al.* Altered plasma-type gelsolin and amyloid- β in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy under therapeutic hypothermia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 39 (7): 1349-1354.
- [51] LV H, WANG Q, WU S, *et al.* Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 450 (2): 282-297.
- [52] CELTIK C, ACUNAS B, ONER N, *et al.* Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Brain Dev*, 2004, 26 (6): 398-402.
- [53] 裴艳梅, 侯洪涛, 叶秀春, 等. pH 值、乳酸、神经烯醇化酶及泛素羧基末端水解酶 L1 在早产儿脑损伤中的意义 [J]. 广东医学, 2017, 38 (6): 885-887.
- [54] KELEN D, ANDORKA C, SZABÓ M, *et al.* Serum copeptin and neuron specific enolase are markers of neonatal distress and long-term neurodevelopmental outcome [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (9): e0184593.

- [27] NAZARPOUR S, RAMEZANI T, AMIRI M, *et al.* Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 10: 404-414.
- [28] RAO M, ZENG Z Y, ZHAO S H, *et al.* Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 92-99.
- [29] CASEY B M, THOM E A, PEACEMAN A M, *et al.* Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 815-825.
- [30] FURUKAWA S, MIYAKAWA K, SHIBATA J, *et al.* Women with subclinical hypothyroidism at low risk of poor pregnancy outcome in Japan[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 242(3): 167-172.
- [31] HADDOW J E, PALOMAKI G E, ALLAN W C, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(8): 549-555.
- [32] LIU Y, CHEN H, JING C, LI F, *et al.* The association between maternal subclinical hypothyroidism and growth, development, and childhood intelligence: a meta-analysis[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2018, 10(2): 153-161.
- [33] HALES C, TAYLOR P N, CHANNON S, *et al.* Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103: 1583-1591.
- [34] LAZARUS J H, BESTWICK J P, CHANNON S, *et al.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 493-501.
- [35] HALES C, TAYLOR P N, CHANNON S, *et al.* Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4): 1583-1591.
- [36] HAMBLIN P S, SHEEHAN P M, ALLAN C, *et al.* Subclinical hypothyroidism during pregnancy: the Melbourne public hospitals consensus[J]. *Intern Med J*, 2018, 12(18): 142-152.
- [37] ROTONDI M, CHIOVATO L, PACINI F, *et al.* Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: a comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association guidelines-“The Italian Way”[J]. *Thyroid*, 2018, 28(5): 551-555.
- [38] MARAKA S, MWANGI R, YAO X, *et al.* Variation in treatment practices for subclinical hypothyroidism in pregnancy: US national assessment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 4(24): 57.
- [39] NEGRO R, SCHWARTZ A, GISMONDI R, *et al.* Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 44-48.
- [40] RAO M, ZENG Z, ZHOU F, *et al.* Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(3): 344-361.
- [41] AKHTAR M A, AGRAWAL R, BROWN J, *et al.* Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6: 110-119.
- [42] MA L, QI H, CHAI X, *et al.* The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29: 1391-1394.
- [43] 李恩芳. 妊娠早期亚临床型甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响及药物治疗效果[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(5): 404-406.

(本文编辑:李胜利)

(上接第 995 页)

- [55] RAMONT L, THOANNES H, VOLONDAT A, *et al.* Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(11): 1215-1217.
- [56] YUM S K, MOON C J, YOUN Y A, *et al.* Changes in lactate dehydrogenase are associated with central gray matter lesions in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(10): 1177-1181.
- [57] KARLSSON M, WIBERG-ITZEL E, CHAKKA-RAPANI E, *et al.* Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants: a preliminary study[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(8): 1139-1144.
- [58] MEHTA A, CHAWLA D, KAUR J, *et al.* Salivary lactate dehydrogenase levels can provide early diagnosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in neonates with birth asphyxia[J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(6): e236-e240.
- [59] 孟卫霞, 黄莉芬. 缺氧缺血性脑病患儿血流动力学及血清神经生长因子、髓磷脂碱性蛋白、脑钠肽水平变化[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(2): 100-102.
- [60] 邱洁. 新生儿脑损伤生物学标志物研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 91-95.
- [61] 吴娜, 夏佐中. 白细胞介素-6与脑损伤的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(4): 373-376.
- [62] 尚云, 杨卫红, 任芳, *等.* 缺氧缺血性脑病新生儿血清白细胞介素-6和S-100 β 蛋白水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(5): 378-380.
- [63] CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A, *et al.* Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia[J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33(4): 352-358.

(本文编辑:徐自超)