

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.07.012
文章编号: 1005-8982 (2024) 07-0073-06

临床研究·论著

血清 HIF-1 α 、NSE、GFAP 及相关临床特征与 新生儿缺氧缺血性脑病发生风险的关系分析*

李晶晶¹, 卢志华¹, 王可可¹, 吴超君¹, 李巍²

(1. 扬州市职业大学 临床教研室, 江苏 扬州 225001; 2. 苏州大学附属儿童医院,
江苏 苏州 215025)

摘要: **目的** 探讨血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 及相关临床特征与新生儿缺氧缺血性脑病 (HIE) 发生风险的关系。**方法** 选取2020年1月—2023年1月苏州大学附属儿童医院收治的85例HIE患儿作为HIE组,另选取同期在该院出生的120例健康新生儿作为对照组,分析两组的临床资料并检测新生儿出生后3 d血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平预测新生儿HIE发病的价值;多因素逐步 Logistic 回归模型分析新生儿HIE发病的影响因素。**结果** 与对照组相比,HIE组宫内窘迫、脐带异常、羊水污染、1 min Apgar评分 \leq 7分的患儿比例较高($P < 0.05$),并且血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平较高($P < 0.05$);两组孕妇年龄、孕妇文化程度、胎龄、新生儿性别、出生体重、产次、剖宫产、胎膜早破比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,HIF-1 α 、NSE、GFAP及三者联合预测新生儿HIE发病的敏感性分别为82.7%(95% CI: 0.795, 0.862)、78.7%(95% CI: 0.705, 0.849)、84.0%(95% CI: 0.803, 0.891)、85.3%(95% CI: 0.788, 0.922),特异性分别为85.3%(95% CI: 0.816, 0.907)、74.7%(95% CI: 0.715, 0.796)、72.0%(95% CI: 0.692, 0.771)、90.5%(95% CI: 0.825, 0.956),AUC分别为0.907(95% CI: 0.884, 0.930)、0.850(95% CI: 0.816, 0.884)、0.893(95% CI: 0.827, 0.959)、0.936(95% CI: 0.905, 0.967);多因素逐步 Logistic 回归分析显示,宫内窘迫[$\hat{OR} = 3.592$ (95% CI: 2.017, 6.397)]、脐带异常[$\hat{OR} = 4.905$ (95% CI: 2.862, 8.406)]、羊水污染[$\hat{OR} = 7.262$ (95% CI: 3.603, 14.637)]、1 min Apgar评分 \leq 7分[$\hat{OR} = 3.139$ (95% CI: 1.954, 5.043)]、HIF-1 $\alpha \geq 0.463$ ng/mL[$\hat{OR} = 2.916$ (95% CI: 1.422, 5.980)]、NSE ≥ 12.395 μ g/L[$\hat{OR} = 3.714$ (95% CI: 1.955, 7.056)]、GFAP ≥ 3.962 ng/mL[$\hat{OR} = 3.556$ (95% CI: 2.039, 6.202)]均是新生儿HIE发病的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 宫内窘迫、脐带异常、羊水污染、出生后1 min Apgar评分低及血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平高是新生儿HIE发病的危险因素,临床通过检测血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平可为临床筛查HIE提供帮助,3项指标联合检测可进一步提高诊断价值。

关键词: 缺氧缺血性脑病; 新生儿; 临床特征; 低氧诱导因子-1 α ; 神经元特异性烯醇化酶; 胶质纤维酸性蛋白

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

Relationship analysis between serum HIF-1 α , NSE, GFAP and related clinical features with the risk of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*

Li Jing-jing¹, Lu Zhi-hua¹, Wang Ke-ke¹, Wu Chao-jun¹, Li Wei²

(1. Department of Clinical Teaching and Research, Yangzhou Vocational University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 2. Department of Dermatology, Children's Hospital Affiliated to Suzhou University,

收稿日期: 2023-10-25

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20211077); 2022年江苏省青蓝工程优秀青年骨干教师资助项目(苏教师函[2022]29号)
[通信作者] 李巍, E-mail: carfield1981@126.com; Tel: 13809059819

Suzhou, Jiangsu 215025, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), neuron-specific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP) levels, and related clinical features with the risk of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Eighty-five cases of HIE children treated at the Children's Hospital Affiliated to Soochow University from January 2020 to January 2023 were selected as the HIE group, and 120 healthy newborns born in the same period were selected as the control group. Clinical data of the two groups were analyzed, and serum HIF-1 α , NSE, and GFAP levels were measured in the newborns within 3 days after birth. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive value of serum HIF-1 α , NSE, and GFAP levels in predicting the occurrence of neonatal HIE, and multivariate stepwise logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of neonatal HIE. **Results** Compared with the control group, the proportion of infants with intrauterine distress, umbilical cord abnormalities, amniotic fluid pollution, and 1-minute Apgar score ≤ 7 in the HIE group was higher ($P < 0.05$), and serum HIF-1 α , NSE, and GFAP levels were higher ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in maternal age, maternal education level, gestational age, newborn gender, birth weight, parity, cesarean section, and premature rupture of membranes between the two groups ($P > 0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity of HIF-1 α , NSE, GFAP, and their combination in predicting the occurrence of neonatal HIE was 82.7% (95% CI: 0.795, 0.862), 78.7% (95% CI: 0.705, 0.849), 84.0% (95% CI: 0.803, 0.891), and 85.3% (95% CI: 0.788, 0.922), respectively, and the specificity was 85.3% (95% CI: 0.816, 0.907), 74.7% (95% CI: 0.715, 0.796), 72.0% (95% CI: 0.692, 0.771), and 90.5% (95% CI: 0.825, 0.956), respectively. The area under the ROC curve (AUC) was 0.907 (95% CI: 0.884, 0.930), 0.850 (95% CI: 0.816, 0.884), 0.893 (95% CI: 0.827, 0.959), and 0.936 (95% CI: 0.905, 0.967), respectively. Multivariate stepwise logistic regression analysis showed that intrauterine distress [$\hat{OR} = 3.592$ (95% CI: 2.017, 6.397)], umbilical cord abnormalities [$\hat{OR} = 4.905$ (95% CI: 2.862, 8.406)], amniotic fluid pollution [$\hat{OR} = 7.262$ (95% CI: 3.603, 14.637)], 1-minute Apgar score ≤ 7 [$\hat{OR} = 3.139$ (95% CI: 1.954, 5.043)], HIF-1 $\alpha \geq 0.463$ ng/mL [$\hat{OR} = 2.916$ (95% CI: 1.422, 5.980)], NSE ≥ 12.395 μ g/L [$\hat{OR} = 3.714$ (95% CI: 1.955, 7.056)], and GFAP ≥ 3.962 ng/mL [$\hat{OR} = 3.556$ (95% CI: 2.039, 6.202)] were risk factors for neonatal HIE ($P < 0.05$). **Conclusion** Intrauterine distress, umbilical cord abnormalities, amniotic fluid pollution, low 1-minute Apgar score after birth, and high serum HIF-1 α , NSE, and GFAP levels are risk factors for neonatal HIE. Clinical detection of serum HIF-1 α , NSE, and GFAP levels can assist in the screening of HIE. The combination of these three indicators for detection can further improve the diagnostic value.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy; newborn; clinical features; hypoxia-inducible factor-1 α ; neuron-specific enolase; glial fibrillary acid protein

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 主要由围生期窒息缺氧引起, 可造成新生儿神经系统功能障碍, 也是引起新生儿神经伤残的重要原因^[1-2]。目前临床对该病的病情和预后评估常使用脑电图和神经功能评估, 但均存在一定局限性, 针对该病的生物学标志物仍较少^[3]。国内外对 HIE 进行了大量研究, 血清低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acid protein, GFAP) 等血清标志物在评估缺血缺氧性脑损伤严重程度、疾病预后等方面均表现出良好的价值^[4-6]。本研究旨在探究新生儿 HIE 发病的危险因素, 并分析血清 HIF-

1 α 、NSE、GFAP 与新生儿 HIE 风险的关系, 期望为临床诊断筛查 HIE 提供帮助, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 1 月—2023 年 1 月苏州大学附属儿童医院收治的 85 例 HIE 例患儿及同期在本院出生的 120 例健康新生儿的临床资料。将 HIE 患儿作为 HIE 组, 健康新生儿作为对照组。纳入标准: ① HIE 符合相关诊断标准^[7], 经颅脑 CT 或 MRI 等检查确诊; ② 临床资料完整。排除标准: ① 胎龄 > 42 周; ② 早产儿; ③ 先天畸形; ④ 合并颅内感染、颅内出血; ⑤ 代谢异常。本研究经医院医学伦理委员会批

准,患儿家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集两组一般资料 包括孕妇年龄、孕妇文化程度、胎龄、新生儿性别、出生体重、产次、剖宫产、宫内窘迫、胎膜早破、脐带异常、羊水污染,记录新生儿出生后1 min Apgar评分。

1.2.2 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 HIF-1 α 、NSE、GFAP 水平 出生后3 d采集两组新生儿外周静脉血4 mL,以3 000 r/min离心10 min,离心半径10 cm,取上清液置于-80 $^{\circ}$ C冰箱冷冻保存,采用ELISA法检测血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平,试剂盒均购自广州奥瑞达生物科技有限公司。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资

料以构成比较(%)表示,比较用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;影响因素的分析采用多因素逐步Logistic回归模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿HIE发病的单因素分析

HIE组与对照组宫内窘迫、脐带异常、羊水污染、1 min Apgar评分 ≤ 7 分的患儿构成比及血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平比较,经 χ^2 或 t 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);HIE组宫内窘迫、脐带异常、羊水污染、1 min Apgar评分 ≤ 7 分的患儿构成比及血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平均高于对照组。HIE组与对照组孕妇年龄、孕妇文化程度、胎龄、新生儿性别、出生体重、产次、剖宫产、胎膜早破比较,经 χ^2 或 t 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 新生儿HIE发病的单因素分析

组别	n	孕妇年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	孕妇文化程度 例(%)			胎龄/(周, $\bar{x}\pm s$)	新生儿性别 例(%)	
			高中及以上	初中	小学及以下		男	女
HIE组	85	29.17 \pm 3.28	49(57.65)	27(31.76)	9(10.59)	39.42 \pm 1.65	45(52.94)	40(47.06)
对照组	120	28.62 \pm 3.51	88(73.33)	25(20.83)	7(5.83)	39.15 \pm 1.76	58(48.33)	62(51.67)
t/χ^2 值		1.135		5.617		1.110		0.423
P值		0.258		0.060		0.268		0.516

组别	出生体重/(g, $\bar{x}\pm s$)	产次 例(%)		剖宫产 例(%)	宫内窘迫 例(%)	胎膜早破 例(%)	脐带异常 例(%)
		初产	经产				
HIE组	3 296.57 \pm 482.63	65(76.47)	20(23.53)	44(51.76)	57(67.06)	29(34.12)	35(41.18)
对照组	3 358.91 \pm 416.25	88(73.33)	32(26.67)	51(42.50)	25(20.83)	32(26.67)	22(18.33)
t/χ^2 值	0.988		0.259	1.718	44.299	1.322	12.934
P值	0.324		0.611	0.190	0.000	0.250	0.000

组别	羊水污染 例(%)	1 min Apgar评分 例(%)			HIF-1 α / (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	NSE/ (μ g/L, $\bar{x}\pm s$)	GFAP/ (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)
		8~10分	4~7分	<4分			
HIE组	31(36.47)	20(23.53)	48(56.47)	17(20.00)	0.87 \pm 0.14	18.52 \pm 4.92	5.37 \pm 1.22
对照组	17(14.17)	109(90.83)	11(9.17)	0(0.00)	0.28 \pm 0.09	7.12 \pm 2.18	3.41 \pm 0.36
t/χ^2 值	13.803		98.502		36.701	22.474	16.621
P值	0.000		0.000		0.000	0.000	0.000

2.2 血清HIF-1 α 、NSE、GFAP水平预测新生儿HIE发病的效能分析

ROC曲线分析结果显示,HIF-1 α 、NSE、GFAP水平及三者联合预测新生儿HIE发病的敏感性分别为82.7%(95% CI:0.795,0.862)、78.7%(95% CI:0.705,

0.849)、84.0%(95% CI:0.803,0.891)、85.3%(95% CI:0.788,0.922),特异性分别为85.3%(95% CI:0.816,0.907)、74.7%(95% CI:0.715,0.796)、72.0%(95% CI:0.692,0.771)、90.5%(95% CI:0.825,0.956),AUC分别为0.907(95% CI:0.884,0.930)、0.850(95% CI:

0.816, 0.884)、0.893 (95% CI: 0.827, 0.959)、0.936 (95% CI: 0.905, 0.967)。见表 2 和图 1。

表 2 血清 HIF-1 α 、NSE、GFAP 预测新生儿 HIE 发病的效能分析

指标	最佳截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		P 值	AUC	95% CI	
			下限	上限		下限	上限			下限	上限
HIF-1 α	0.463 ng/mL	0.827	0.795	0.862	0.853	0.816	0.907	0.000	0.907	0.884	0.930
NSE	12.395 μ g/L	0.787	0.705	0.849	0.747	0.715	0.796	0.000	0.850	0.816	0.884
GFAP	3.962 ng/mL	0.840	0.803	0.891	0.720	0.692	0.771	0.000	0.893	0.827	0.959
联合诊断	-	0.853	0.788	0.922	0.905	0.825	0.956	0.000	0.936	0.905	0.967

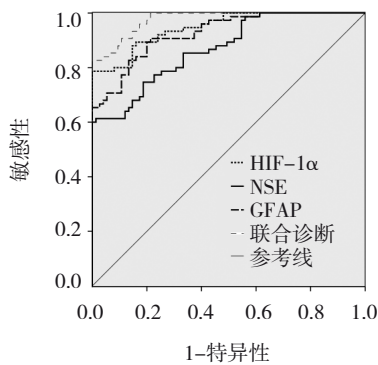


图 1 血清 HIF-1 α 、NSE、GFAP 预测新生儿 HIE 发病的 ROC 曲线

2.3 新生儿 HIE 发病的多因素逐步 Logistic 回归分析

将新生儿 HIE 发病作为因变量, 将单因素分析中差异有统计学意义的因素: 宫内窘迫、脐带异常、羊水污染、1 min Apgar 评分、HIF-1 α 、NSE、GFAP 作为自变量, 赋值见表 3, 进行多因素逐步 Logistic 回归分析 (引入水准 0.05, 排除水准 0.10), 结果显示: 宫内窘迫 [$\hat{OR} = 3.592$ (95% CI: 2.017,

6.397)]、脐带异常 [$\hat{OR} = 4.905$, (95% CI: 2.862, 8.406)]、羊水污染 [$\hat{OR} = 7.262$ (95% CI: 3.603, 14.637)]、1 min Apgar 评分 ≤ 7 分 [$\hat{OR} = 3.139$ (95% CI: 1.954, 5.043)]、HIF-1 $\alpha \geq 0.463$ ng/mL [$\hat{OR} = 2.916$ (95% CI: 1.422, 5.980)]、NSE ≥ 12.395 μ g/L [$\hat{OR} = 3.714$ (95% CI: 1.955, 7.056)]、GFAP ≥ 3.962 ng/mL [$\hat{OR} = 3.556$ (95% CI: 2.039, 6.202)] 均是新生儿 HIE 发病的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 赋值表

指标	变量名	赋值
宫内窘迫	X1	否=0, 是=1
脐带异常	X2	否=0, 是=1
羊水污染	X3	否=0, 是=1
1 min Apgar 评分	X4	≥ 8 分=0, ≤ 7 分=1
HIF-1 α	X5	< 0.463 ng/mL=0, ≥ 0.463 ng/mL=1
NSE	X6	< 12.395 μ g/L=0, ≥ 12.395 μ g/L=1
GFAP	X7	< 3.962 ng/mL=0, ≥ 3.962 ng/mL=1
新生儿 HIE 发病	Y	否=0, 是=1

表 4 新生儿 HIE 发病的多因素逐步 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
宫内窘迫	1.279	0.294	18.861	0.000	3.592	2.017	6.397
脐带异常	1.590	0.275	33.473	0.000	4.905	2.862	8.406
羊水污染	1.983	0.358	30.740	0.000	7.262	3.603	14.637
1 min Apgar 评分 ≤ 7 分	1.144	0.242	22.371	0.000	3.139	1.954	5.043
HIF-1 $\alpha \geq 0.463$ ng/mL	1.070	0.366	8.531	0.003	2.916	1.422	5.980
NSE ≥ 12.395 μ g/L	1.312	0.327	16.061	0.000	3.714	1.955	7.056
GFAP ≥ 3.962 ng/mL	1.268	0.284	19.988	0.000	3.556	2.039	6.202

3 讨论

HIE主要是围产期或分娩时胎儿缺氧窒息导致的,新生儿出生后存在嗜睡、意识障碍等表现,严重者可出现昏迷、惊厥^[8]。HIE是造成新生儿伤残甚至死亡的重要原因,患儿即使存活也可能遗留不同程度的脑损伤,出现多种后遗症,如孤独症、脑瘫、癫痫等,给患儿家庭和社会带来沉重的负担^[9-10]。HIE的发生通常是由产前、产时因素导致,产后因素一般较少。通过收集患者临床资料并分析新生儿HIE发病的危险因素,有利于及早诊断HIE并采取相应的干预措施。

本研究结果显示,HIE组宫内窘迫、脐带异常、羊水污染的患儿比例较高,HIE的发生主要与各种因素导致的脑组织缺血缺氧有关。宫内窘迫是胎儿出现缺氧的典型表现,若长期缺氧会导致酸中毒,影响呼吸中枢,最终可引起窒息^[11]。脐带异常主要包括脐带绕颈、脐带打结等,妊娠期脐带异常、羊水污染是引起宫内窘迫的重要原因^[12]。Apgar评分是评估新生儿窒息的常用工具,其得分越低表明新生儿窒息越严重^[13]。

HIF-1 α 是细胞重要的转录因子,具有调节细胞对缺氧反应的作用。在常氧环境中,HIF-1 α 处于较低水平,若机体处于低氧环境,HIF-1表达则显著提高。HIF-1 α 能够诱导多种转录程序,患儿发生缺血缺氧性脑损伤后,血清HIF-1 α 水平明显升高^[14-15]。研究显示,HIF-1 α 具有上百种靶基因,如炎症反应、缺氧适应等,HIF-1 α 是HIF的亚基之一,细胞缺氧时能够与HIF-1 β 亚基结合形成HIF,并结合在靶基因的缺氧反应元件上,启动相关基因的转录,进而对细胞代谢和生存进行调控^[16]。肖飞等^[17]通过研究新生儿缺血缺氧程度与血清HIF-1 β 水平的相关性,结果发现,随着病情加重,HIF-1 β 水平逐渐升高,二者呈正相关。NSE原本存在于细胞质中,当机体神经元细胞受损,NSE从细胞质进入脑脊液中,引起NSE浓度增加,血脑屏障破坏之后,NSE则从脑脊液中释放,进入血液,导致血清NSE水平升高^[18]。因此,血清NSE升高提示脑损伤发生或加重,能够作为评估患儿缺血缺氧程度的指标。GFAP在星形胶质细胞中有2种存在形式,分别是中间丝蛋白和可溶性蛋白,GFAP作为一种特异性酸性蛋白,当患者出现脑损伤后,星形胶质细胞增生,受此影响GFAP

表达可显著升高,GFAP进入周围细胞间隙后经过血脑屏障释放入血,导致血清GFAP水平升高^[19]。林烈桔等^[20]报道指出,血清GFAP水平与HIE严重程度呈正相关,可作为评估患儿预后的指标。然而血清NSE、GFAP水平升高主要与脑创伤后神经组织受损有关,因此NSE、GFAP水平不仅在HIE中升高,在创伤性脑损伤及其他类型的脑损伤中也可表现升高^[21]。因而,单纯依靠NSE、GFAP诊断HIE特异性较低,可能误诊,为提高准确性,仍需联合HIF-1 α 进一步诊断。

综上所述,宫内窘迫、脐带异常、羊水污染、1 min Apgar评分 ≤ 7 分、HIF-1 $\alpha \geq 0.463$ ng/mL、NSE ≥ 12.395 μ g/L、GFAP ≥ 3.962 ng/mL是新生儿HIE发病的危险因素。临床应密切监测以上临床特征,同时可检测HIF-1 α 、NSE、GFAP水平,为临床早期诊断HIE提供指导。

参 考 文 献 :

- [1] 傅克勇,黄荣水,周家俊.杭州市新生儿窒息发生情况及危险因素、预防措施调查分析[J].中国计划生育学杂志,2020,28(10):1535-1538.
- [2] LUO Z H, ZHANG M, NIU X, et al. Inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway impedes the restoration of neurological function following hypoxic-ischemic brain damage in a neonatal rabbit model[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 10175-10185.
- [3] YANG X X, WANG M X, ZHOU Q, et al. Macamide B pretreatment attenuates neonatal hypoxic-ischemic brain damage of mice induced apoptosis and regulates autophagy via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 2776-2798.
- [4] 王转转,阴怀清,师睿.依达拉奉对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤脑组织Caspase-3和HIF-1 α 表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(15):2545-2548.
- [5] 张凌姿,郑丽娜,罗群燕,等.脐带血神经元特异性烯醇化酶和白细胞介素-10水平在早期识别新生儿缺氧缺血性脑病中的应用研究[J].中国卫生检验杂志,2019,29(14):1715-1717.
- [6] 张东兰,曹丽平,黄溪,等.阿托伐他汀钙对急性缺血性脑卒中患者血清GFAP、TNF- α 、NSE及神经功能变化的影响研究[J].中国急救医学,2019,39(5):431-436.
- [7] 卫生部新生儿疾病重点实验室,复旦大学附属儿科医院,《中国循证儿科杂志》编辑部,等.足月儿缺氧缺血性脑病循证治疗指南(2011-标准版)[J].中国循证儿科杂志,2011,6(5):327-335.
- [8] HUANG J W, U K P, YANG F Y, et al. Human pluripotent stem cell-derived ectomesenchymal stromal cells promote more robust functional recovery than umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells after hypoxic-ischaemic brain damage[J]. Theranostics, 2022, 12(1): 143-166.

- [9] BERSANI I, PIERSIGILLI F, GAZZOLO D, et al. Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(5): 1335-1345.
- [10] NABETANI M, MUKAI T, SHINTAKU H. Preventing brain damage from hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: update on mesenchymal stromal cells and umbilical cord blood cells[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(16): 1754-1763.
- [11] 高静, 赖名殷, 秦玮珣, 等. 针刺对宫内窘迫缺血缺氧脑损伤新生大鼠行为学及海马神经元自噬的影响[J]. *针刺研究*, 2020, 45(4): 275-280.
- [12] 杨秀娟, 王海芳, 田宗茹. 高龄产妇新生儿缺氧缺血性脑病相关危险因素分析及防护研究[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(10): 2282-2284.
- [13] 魏小红, 商鸿, 周丽珠, 等. 频谱多普勒联合 Apgar 评分在新生儿缺氧缺血性脑病诊断中的应用[J]. *临床荟萃*, 2019, 34(7): 646-650.
- [14] 王明章, 贾玲, 尹旭, 等. 苯巴比妥联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对患儿血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(2): 299-302, 390.
- [15] 王文静, 张娟. 左卡尼汀联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对患儿血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 表达的影响[J]. *中国药师*, 2019, 22(4): 705-707.
- [16] SUN L. F-box and WD repeat domain-containing 7 (FBXW7) mediates the hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway to affect hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 560-572.
- [17] 肖飞, 张鹏, 王润智, 等. 血清 HIF-1 α 、CK-BB 水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的相关性[J]. *检验医学*, 2022, 37(9): 807-810.
- [18] CAKIR U, CERAN B, TAYMAN C. Two useful umbilical biomarkers for therapeutic hypothermia decision in patients with hypoxic ischemic encephalopathy with perinatal asphyxia: netrin-1 and neuron specific enolase[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2022, 41(6): 977-986.
- [19] 李文英, 冶斐然, 兰志兵. 重组人促红素联合亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对血清 HMGB1、GFAP、ACTA 水平的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(6): 1369-1375.
- [20] 林烈桔, 麦朗君, 陈光, 等. 血清高迁移率族蛋白 B1 及胶质纤维酸性蛋白水平预测新生儿缺氧缺血性脑病预后的价值[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(1): 62-66.
- [21] 马涛, 李张珂, 岳亮. 血清 GFAP、HIF-1 α 、NSE 检测对创伤性脑损伤患者预后的评估价值[J]. *中华保健医学杂志*, 2020, 22(6): 579-582.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李晶晶, 卢志华, 王可可, 等. 血清 HIF-1 α 、NSE、GFAP 及相关临床特征与新生儿缺氧缺血性脑病发生风险的关系分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(7): 73-78.

Cite this article as: LI J J, LU Z H, WANG K K, et al. Relationship analysis between serum HIF-1 α , NSE, GFAP and related clinical features with the risk of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(7): 73-78.