

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.04.015
文章编号: 1005-8982 (2023) 04-0078-05

临床研究·论著

水通道蛋白-4与缺氧缺血性脑病患儿严重程度的相关性及对预后的评估价值*

易燕¹, 乔静¹, 刘晓玲¹, 王娜²

(1. 武汉市第一医院 儿科, 湖北 武汉 430030; 2. 武汉市中西医结合医院 儿科, 湖北 武汉 430030)

摘要: **目的** 探讨水通道蛋白-4(AQP4)与缺氧缺血性脑病(HIE)患儿严重程度的相关性及对预后的评估价值。**方法** 选取2019年6月—2021年5月武汉市第一医院收治的137例HIE患儿为研究对象。依据影像学检查结果,将HIE患儿分为轻度组、中度组和重度组,分别有75例、37例和25例。比较不同严重程度HIE患儿脑脊液AQP4水平。统计HIE患儿28 d生存情况,依据患儿是否存活分为死亡组和生存组,分别有34例和103例。比较死亡组和存活组HIE患儿的临床资料。多因素Logistic回归分析影响HIE患儿预后的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析脑脊液AQP4水平对HIE患儿预后的评估价值。**结果** 重度组脑脊液AQP4水平较中度组、轻度组高,中度组较轻度组高($P < 0.05$)。死亡组与存活组患儿性别、分娩孕周、日龄、分娩方式、出生时体重、胆固醇、白蛋白、血尿素、脐带异常、母体贫血比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),死亡组Apgar评分低于存活组,开始治疗日龄长于存活组,重度病情程度占比、C反应蛋白、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 及AQP4水平高于存活组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示:开始治疗日龄[OR=2.907(95% CI: 1.049, 3.758)]、病情程度为重度[OR=3.843(95% CI: 1.853, 8.027)]、AQP4[OR=4.175(95% CI: 2.146, 10.482)]是导致HIE患儿死亡的影响因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,脑脊液AQP4水平对HIE患儿预后评估的最佳截断值为21.07 g/L,敏感性、特异性及AUC分别为76.47%(95% CI: 58.43, 88.62)、58.44%(95% CI: 76.80, 91.35)、0.821(95% CI: 0.747, 0.881)。**结论** 脑脊液AQP4水平与HIE患儿的病情严重程度及预后有关,且脑脊液AQP4水平对HIE患儿预后的评估效能良好。

关键词: 缺氧缺血性脑病; 新生儿; 脑脊液; 水通道蛋白-4; 病情严重程度; 预后

中图分类号: R722.12

文献标识码: A

Correlation between aquaporin-4 and the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy in children and its prognostic value*

Yi Yan¹, Qiao Jing¹, Liu Xiao-ling¹, Wang Na²

(1. Department of Pediatrics, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Department of Pediatrics, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between aquaporin-4 (AQP4) and the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in children and its prognostic value. **Methods** A total of 137 children with HIE who were admitted to Wuhan No.1 Hospital from June 2019 to May 2021 were selected. According to imaging findings, children with HIE were divided into mild (75 cases), moderate (37 cases) and severe (25 cases) groups. The levels of AQP4 in the cerebrospinal fluid of children with different severity of HIE were compared. The 28-day survival of children with HIE was observed, and the children were divided into death group (34 cases) and survival

收稿日期: 2022-04-29

* 基金项目: 湖北省知识创新专项(自然科学基金)(No.: 2019CFB401)

[通信作者] 王娜, E-mail: yyds5122022@163.com; Tel: 18571506518

group (103 cases) according to the survival status. The clinical data of HIE children in the death group and the survival group were compared. Multivariable Logistic regression analysis was performed to determine the risk factors for the prognosis of children with HIE. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, and the area under the ROC curve (AUC) was used to assess the value of the level of AQP4 in the cerebrospinal fluid for the prognosis of children with HIE. **Results** The levels of AQP4 in the cerebrospinal fluid of children with HIE in the severe group were higher than those in the mild and moderate groups ($P < 0.05$). There was no difference in the sex composition, the gestational age, the age in days, the delivery mode, birth weight, the levels of cholesterol, albumin and blood urea nitrogen, the proportion of children with abnormality of umbilical cord, and the frequency of maternal anemia between the death group and the survival group ($P > 0.05$). Compared with the survival group, the Apgar score was lower, the age in days at the time of initial treatment was older, and the proportion of severe cases and the levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and AQP4 were higher in the death group ($P < 0.05$). The multivariable Logistic regression analysis demonstrated that the age in days at the time of initial treatment [$\hat{OR} = 2.907$ (95% CI: 1.049, 3.758)], the severe disease [$\hat{OR} = 3.843$ (95% CI: 1.853, 8.027)] and the level of AQP4 [$\hat{OR} = 4.175$ (95% CI: 2.146, 10.482)] were factors affecting the death of children with HIE ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the optimal cutoff value of the level of AQP4 in the cerebrospinal fluid for predicting the prognosis of HIE children was 21.07 g/L, with the sensitivity, specificity and AUC being 76.47% (95% CI: 58.43, 88.62), 58.44% (95% CI: 76.80, 91.35), and 0.821 (95% CI: 0.747, 0.881), respectively. **Conclusions** The level of AQP4 in the cerebrospinal fluid is related to the disease severity and prognosis of children with HIE, and is effective in predicting the prognosis of children with HIE.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy; neonate; cerebrospinal fluid; aquaporin-4; disease severity; prognosis

缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是由于缺氧窒息导致的脑部缺血性损伤, 可出现脑水肿等, 是导致新生儿脑瘫、死亡的主要病因^[1-2]。随着医疗技术的不断进步, HIE 患儿的死亡风险虽得到了有效控制, 但仍有部分患儿存在脑瘫等后遗症, 积极完善 HIE 患儿病情严重程度及预后评估对临床强化对症治疗、改善预后具有重要意义^[3]。目前临床多采用新生儿行为神经测定评分、临床症状等方法对 HIE 患儿病情严重程度进行评估, 具有一定的参考价值, 但其评估内容繁多, 易受主观因素的影响, 使结果存在一定偏倚^[4-5]; 故亟需寻找一种高特异性的指标对 HIE 患儿病情及预后进行准确评估。

水通道蛋白-4 (Aquaporin-4, AQP4) 是器官、组织中具有高度特异性的膜蛋白, 主要位于中枢神经系统, 参与水的跨膜运输, 并维持机体器官组织水平衡。有研究报道, 脑脊液 AQP4 水平与新生儿神经行为发育密切相关, 生成异常与脑水肿有关^[6]。既往有关 AQP4 在脑损伤中的研究较多, 但多局限于动物实验或人体血清, 对脑脊液 AQP4 水平与 HIE 患儿病情及预后的关系鲜见报道。基于此, 本研究选取武汉市第一医院收治的 HIE 患儿作为研究对象, 探讨 AQP4 与 HIE 患儿病情严重程度及预后的关系, 旨在对该类

患儿的临床治疗和预后改善提供一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 6 月—2021 年 5 月武汉市第一医院收治的 HIE 患儿 137 例作为研究对象。其中, 男性 60 例, 女性 77 例; 患儿分娩孕周 37~42 周, 平均 (39.13 ± 0.84) 周; 日龄 0~6 d, 平均 (3.63 ± 0.49) d; 出生时体重 2.36~3.65 kg, 平均 (3.01 ± 0.43) kg。依据影像学检查结果, 将 HIE 患儿分为轻度组、中度组和重度组, 分别有 75 例、37 例和 25 例。依据患儿是否存活分为死亡组和生存组, 分别有 34 例和 103 例。纳入标准: ①符合 HIE 诊断标准^[7]; ②胎龄 37~42 周; ③经 MRI 检查确定存在脑损伤情况; ④新生儿阿氏 (Apgar) 评分 ≤ 7 分^[8]。排除标准: ①住院时间 < 5 d; ②有先天性疾病; ③脑膜炎或神经系统发育畸形; ④有心肺功能缺陷; ⑤母亲有自身免疫系统疾病; ⑥颅内出血或严重感染。本研究经医院医学伦理委员会批准同意, 患儿家属均签署知情同意书。

1.2 HIE 患儿病情严重程度

依据 HIE 诊断标准^[7]评估患儿病情严重程度, 轻度: 兴奋, 肌张力正常或稍增高, 拥抱、吸吮原始反射正常, 偶有肌阵挛, 瞳孔正常; 中度: 嗜睡, 肌张

力、原始反射减弱,常有肌阵挛,瞳孔缩小;重度:昏迷,肌张力、原始反射消失,持续肌阵挛,瞳孔不对称扩大,有明显中枢性呼吸系统衰竭。

1.3 脑脊液采集及AQP4检测

患儿出生24 h内行腰椎穿刺抽取脑脊液3 mL,并置于硬质塑料管内(均于严格无菌操作下执行),置入-20 ℃冰箱冷冻保存待测;将脑脊液以200 r/min离心12 min,离心半径8 cm,收集上清液,使用酶联免疫吸附试验测定AQP4水平(试剂盒购自上海长岛生物技术有限公司)。

1.4 治疗

根据《2018昆士兰临床指南:缺氧缺血性脑病介绍》^[9]给予患儿吸氧、镇静、控制惊厥(苯巴比妥钠)、脑水肿(静脉注射甘露醇)、降低颅内压,维持心率、血压、血糖及酸碱平衡等对症治疗;依据患儿情况采用亚低温治疗仪(型号:RC-2000,北京禾和春科技有限公司)进行治疗,控制直肠温度为34 ℃左右,维持72 h;治疗结束后缓慢复温(36.0~36.5 ℃)。

1.5 预后及临床资料收集

随访28 d,统计HIE患儿死亡情况;收集可能影响HIE患儿预后的相关资料,包括性别、分娩孕周、日龄、分娩方式、出生时体重、Apgar评分、开始治疗日龄、胆固醇、白蛋白、血尿素、脐带异常、母体情况(贫血)、HIE患儿病情严重程度、C反应蛋白、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 及脑脊液AQP4水平。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0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;计数资料以构成比或率(%)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Logistic回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同严重程度组患儿脑脊液AQP4水平比较

轻度组、中度组和重度组患儿脑脊液AQP4水平分别为(14.76 \pm 2.81) g/L、(18.75 \pm 3.01) g/L、(24.35 \pm 3.24) g/L,经方差分析,差异有统计学意义($F=102.352, P=0.000$),重度组较中度组、轻度组高,中度组较轻度组高。

2.2 死亡组与存活组患儿临床资料比较

死亡组与存活组患儿性别、分娩孕周、日龄、分娩方式、出生时体重、胆固醇、白蛋白、血尿素、脐带异常、母体贫血比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组与存活组患儿Apgar评分、开始治疗日龄、病情程度、C反应蛋白、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 及AQP4比较,差异有统计学意义($P<0.05$),死亡组Apgar评分低于存活组,开始治疗日龄长于存活组,重度病情程度占比、C反应蛋白、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 及AQP4水平高于存活组。见表1。

2.3 影响HIE患儿预后的多因素Logistic回归分析

以Apgar评分(连续变量)、开始治疗日龄(连续变量)、病情程度(重度=1,轻/中度=0)、C反应蛋白(连续变量)、白细胞介素-8(连续变量)、肿瘤坏死因子- α (连续变量)及AQP4水平(连续变量)为自变

表1 死亡组与存活组患儿临床资料比较

组别	n	男/女/例	分娩孕周/(周, $\bar{x}\pm s$)	日龄/(d, $\bar{x}\pm s$)	分娩方式 例		出生时体重/(kg, $\bar{x}\pm s$)	Apgar评分/ ($\bar{x}\pm s$)
					顺产	剖宫产		
死亡组	34	13/21	38.69 \pm 1.62	3.57 \pm 0.42	18	16	3.14 \pm 0.69	5.64 \pm 0.75
存活组	103	47/56	39.27 \pm 1.85	3.65 \pm 0.48	48	55	2.97 \pm 0.53	6.32 \pm 0.84
t/χ^2 值		0.568	1.632	0.868	0.411		1.588	4.190
P值		0.451	0.105	0.387	0.521		0.115	0.000
组别	开始治疗日龄/(d, $\bar{x}\pm s$)	胆固醇/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	白蛋白/(g/L, $\bar{x}\pm s$)	血尿素/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	脐带异常/例	母体贫血/例		
死亡组	3.02 \pm 0.41	4.08 \pm 1.43	46.82 \pm 9.54	5.51 \pm 1.38	10	3		
存活组	2.47 \pm 0.38	3.96 \pm 1.29	47.31 \pm 10.27	5.42 \pm 1.15	21	7		
t/χ^2 值	7.175	0.458	0.245	0.376	1.189	0.155		
P值	0.000	0.648	0.807	0.708	0.276	0.694		

续表 1

组别	病情程度/例		C反应蛋白/(mg/mL, $\bar{x} \pm s$)	白细胞介素-8/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤坏死因子- α /(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	AQP4/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
	轻、中度	重度				
死亡组	20	14	31.08 \pm 7.36	308.45 \pm 64.73	158.72 \pm 39.46	27.53 \pm 3.68
存活组	92	11	27.85 \pm 6.14	281.46 \pm 57.96	128.43 \pm 36.85	17.52 \pm 2.74
χ^2/t 值	15.936		2.528	2.286	4.083	16.886
P值	0.000		0.013	0.024	0.000	0.000

量, HIE 患儿预后为因变量(死亡=1, 存活=0), 进行多因素 Logistic 回归分析($\alpha_{\lambda}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)。结果显示: 开始治疗日龄[$\hat{OR}=2.907$ (95% CI: 1.049,

3.758)], 病情程度为重度[$\hat{OR}=3.843$ (95% CI: 1.853, 8.027)], AQP4 [$\hat{OR}=4.175$ (95% CI: 2.146, 10.482)] 是导致 HIE 患儿死亡的影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 影响 HIE 患儿预后的多因素 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
开始治疗日龄	1.067	0.431	6.129	0.018	2.907	1.049	3.758
病情程度为重度	1.346	0.425	10.030	0.002	3.843	1.853	8.027
AQP4 水平	1.429	0.387	13.635	0.000	4.175	2.146	10.482

2.4 脑脊液 AQP4 水平对 HIE 患儿预后的评估价值

ROC 曲线分析结果显示, 脑脊液 AQP4 水平对 HIE 患儿预后评估的最佳截断值为 21.07 g/L, 敏感性、特异性及 AUC 分别为 76.47% (95% CI: 58.43, 88.62)、58.44% (95% CI: 76.80, 91.35)、0.821 (95% CI: 0.747, 0.881)。见图 1。

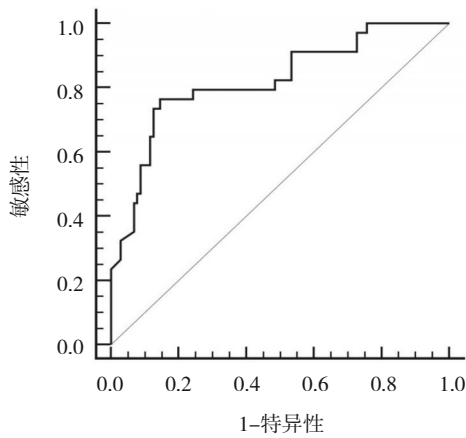


图 1 脑脊液 AQP4 水平对 HIE 患儿预后评估的 ROC 曲线

3 讨论

HIE 是新生儿科常见疾病, 主要病理特征为缺氧、脑水肿, 可造成严重的脑损伤综合征, 并损伤患儿神经系统, 严重时可发生急性死亡, 严重威胁着患儿的生命健康^[10-13]。目前临床中尚缺乏对病情程度

严重程度进行评估的理想指标, 致使重症患儿得不到有效的治疗^[14]。通过探讨 AQP4 与病情程度严重程度及预后的关系, 对临床治疗方案的制定、提高新生儿生命质量具有重要的参考价值。

本研究结果显示, 重度组 HIE 患儿脑脊液 AQP4 水平高于轻度组和中度组, 中度组高于轻度组, 提示随着病情程度的加重, AQP4 呈升高趋势。分析原因可能为, 在 HIE 的发生、发展过程中可出现脑水肿病变, AQP4 作为高选择性膜蛋白, 可在短时间内转运水分子, 维持机体组织器官的水平衡, 进而影响中枢神经系统的发育; 在 AQP4 参与脑水肿、脑缺氧、缺血形成过程中, 机体为适应其病理改变, 随着患儿病情的加重, AQP4 表达呈升高趋势^[15]。本研究中 HIE 患儿死亡发生率为 24.82%, 与王俊姬等^[16]研究结果 25.00% 相接近, 进一步证明, HIE 患儿死亡率较高。本研究死亡组 Apgar 评分低于存活组, 开始治疗日龄、病情程度为重度占比、C 反应蛋白、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 及 AQP4 水平则均高于存活组, 并经多因素 Logistic 回归分析显示开始治疗日龄、病情程度为重度、AQP4 是导致 HIE 患儿死亡的影响因素, 再次验证 AQP4 参与 HIE 疾病的发生、发展。AQP4 是高特异度性膜蛋白, 有研究通过检测脑缺血再灌注脑水肿大鼠脑组织发现, AQP4 参与脑缺血所诱导的脑水肿形成过程, 可调节水平衡, 进而影响中枢神经

系统发育^[17]。在脑损伤等中枢神经系统疾病的发展过程中,往往会出现脑水肿,AQP4在脑水肿的发生、发展中具有重要作用。ROC曲线分析结果显示,脑脊液AQP4水平对HIE患儿预后评估的敏感性、特异性及AUC分别为76.47%、58.44%、0.821,表明脑脊液AQP4水平对HIE患儿预后的评估效能良好。分析脑脊液AQP4对评估HIE患儿预后的机制主要为:AQP4为双向水通道,可使水分子顺渗透压梯度双向转运促进水进出达到,进而对脑内水含量进行调控^[18];此外,还可促使星形胶质细胞在转运水分子的同时摄取细胞外间隙溶质,与神经细胞的兴奋性密切相关^[19]。

综上所述,脑脊液AQP4水平与HIE患儿的病情严重程度及预后有关,且脑脊液AQP4水平评估HIE患儿预后的效能良好,可作为临床评估患儿预后的重要参考指标。本研究的不足之处在于所纳入的病例样本数量较少,在后续的研究总需扩大样本容量,并对AQP4在HIE患儿发生发展中的作用机制进行研究,以为HIE临床诊治提供参考。

参 考 文 献 :

- [1] SANDOVAL KARAMIAN A G, MERCIMEK-ANDREWS S, MOHAMMAD K, et al. Neonatal encephalopathy: etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2021, 26(5): 1012-1016.
- [2] WALAS W, WILIŃSKA M, BEKIESIŃSKA-FIGATOWSKA M, et al. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(8): 1011-1016.
- [3] 张鹏. 缺氧缺血性脑病新生儿血清髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平与病情严重程度相关性分析及预后评估价值[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(6): 720-722.
- [4] GRECO P, NENCINI G, PIVA I, et al. Pathophysiology of hypoxic - ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(2): 277-288.
- [5] 古裕鸟, 霍开明, 庄秀娟, 等. 血清激活素 A S-100B 蛋白及胶质纤维酸性蛋白对新生儿缺氧缺血性脑病预后评估的价值[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(2): 132-136.
- [6] ZHU X Y, FRÉCHOU M, SCHUMACHER M, et al. Cerebroprotection by progesterone following ischemic stroke: multiple effects and role of the neural progesterone receptors[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 185: 90-102.
- [7] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(6): 379-380.
- [8] CNATTINGIUS S, NORMAN M, GRANATH F, et al. Apgar

score components at 5 minutes: risks and prediction of neonatal mortality[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2017, 31(4): 328-337.

- [9] 陈小娜, 姜毅. 2018 昆士兰临床指南: 缺氧缺血性脑病介绍[J]. *中华新生儿科杂志*, 2019, 34(1): 77-78.
- [10] MIKE J K, FERRIERO D M. Efferocytosis mediated modulation of injury after neonatal brain hypoxia-ischemia[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1025-1028.
- [11] PARK Y J, BORLONGAN C V, DEZAWA M. Cell-based treatment for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Brain Circ*, 2021, 7(1): 13-17.
- [12] DOMOKI F. Hydrogen-induced neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(5): 687-694.
- [13] OORSCHOT D E, SIZEMORE R J, AMER A R. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: history, current status, and future research[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1487.
- [14] RUSS J B, SIMMONS R, GLASS H C. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Neoreviews*, 2021, 22(3): e148-e162.
- [15] CHMELOVA M, SUCHA P, BOCHIN M, et al. The role of aquaporin-4 and transient receptor potential vanilloid isoform 4 channels in the development of cytotoxic edema and associated extracellular diffusion parameter changes[J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 50(1): 1685-1699.
- [16] 王俊姬, 何平, 薛泽恩, 等. 血清脑源性神经营养因子、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 、超氧化物歧化酶水平对新生儿缺氧缺血性脑病严重程度及预后的评估价值[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(11): 1465-1468.
- [17] LEE Y C, KAO S T, CHENG C Y. *Acorus tatarinowii* Schott extract reduces cerebral edema caused by ischemia-reperfusion injury in rats: involvement in regulation of astrocytic NKCC1/AQP4 and JNK/iNOS-mediated signaling[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 374.
- [18] TRILLO-CONTRERAS J L, RAMÍREZ-LORCA R, HIRALDO-GONZÁLEZ L, et al. Combined effects of aquaporin-4 and hypoxia produce age-related hydrocephalus[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(10): 3515-3526.
- [19] ROCCA M A, CACCIAGUERRA L, FILIPPI M. Moving beyond anti-aquaporin-4 antibodies: emerging biomarkers in the spectrum of neuromyelitis optica[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(6): 601-618.

(李科 编辑)

本文引用格式: 易燕, 乔静, 刘晓玲, 等. 水通道蛋白-4与缺氧缺血性脑病患儿严重程度的相关性及其对预后的评估价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 78-82.

Cite this article as: YI Y, QIAO J, LIU X L, et al. Correlation between aquaporin-4 and the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy in children and its prognostic value[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(4): 78-82.