

• 论 著 •

## 血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 对窒息早产儿脑损伤的诊断价值\*

王 涛<sup>1</sup>, 李玉凤<sup>1</sup>, 王昕升<sup>1</sup>, 刘芝静<sup>2</sup>

秦皇岛市工人医院:1. 检验科;2. 新生儿科, 河北秦皇岛 066200

**摘要:**目的 检测窒息脑损伤早产儿血清高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)的水平,并分析其对窒息早产儿脑损伤的诊断价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月在该院住院的单纯窒息早产儿 96 例,其中有脑损伤早产儿 46 例(研究组),无脑损伤早产儿 50 例(对照组)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组患儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平,采用振幅整合脑电图(aEEG)监测脑功能,采用 20 项行为神经测定方法(NBNA)对患儿神经行为进行评分,利用智能发育量表(CDCC)评估神经运动及智能发育情况。结果 研究组患儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平及 aEEG 评分显著高于对照组, NBNA、智力发育指数(MDI)、运动发育指数(PDI)评分显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); Pearson 相关分析显示,脑损伤窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 均与 aEEG 评分呈正相关( $P < 0.05$ ),与 NBNA、MDI、PDI 评分呈负相关( $P < 0.05$ );受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平单独诊断窒息早产儿脑损伤的曲线下面积分别为 0.860、0.781、0.773,敏感度分别为 71.70%、69.30%、68.70%,特异性分别为 92.00%、89.00%、91.30%,三者联合诊断的曲线下面积为 0.981,敏感度为 97.80%,特异度为 96.00%。结论 脑损伤窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平升高,三者联合检测对窒息早产儿脑损伤具有一定诊断价值。

**关键词:**高迁移率族蛋白 1; 胶质纤维酸性蛋白; 泛素羧基末端水解酶 L1; 窒息早产儿; 脑损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.004

中图法分类号:R722.6

文章编号:1673-4130(2021)13-1549-05

文献标志码:A

## Diagnostic value of serum HMGB1, GFAP, and UCH-L1 for brain injury in asphyxia premature infants\*

WANG Tao<sup>1</sup>, LI Yufeng<sup>1</sup>, WANG Xinsheng<sup>1</sup>, LIU Zhijing<sup>2</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neonatology, Qinhuangdao Workers Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066200, China

**Abstract: Objective** To detect the levels of serum high mobility group box 1 (HMGB1), glial fibrillary acidic protein (GFAP), ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1 (UCH-L1) in asphyxia premature infants with brain injury, and to analyze their diagnostic value for brain injury in asphyxia premature infants. **Methods** From January 2018 to April 2020, 96 premature infants with simple asphyxia hospitalized in the hospital were selected, including 46 premature infants with brain injury (study group) and 50 premature infants without brain injury (control group), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum HMGB1, GFAP and UCH-L1, amplitude integration electroencephalogram (aEEG) was used to monitor brain function; 20 Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) were used to assess the neurobehavioral status of the children; the CDCC Infant Intelligence Development Test Manual (CDCC) was used to evaluate neural motor and intelligence development. **Results** The levels of serum HMGB1, GFAP and UCH-L1 in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the aEEG graphic correction scores in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the NBNA score in the study group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ); the scores of MDI and PDI in the study group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); Pearson test results showed that serum HMGB1, GFAP, UCH-L1 in asphyxiated preterm infants with brain injury were positively correlated with aEEG score ( $P < 0.05$ ), and negatively correlated with NBNA, MDI, PDI scores ( $P < 0.05$ ); ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum

\* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181210)。

作者简介:王涛,男,主管技师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:王涛,李玉凤,王昕升,等.血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 对窒息早产儿脑损伤的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(13):1549-1553.

HMGB1, GFAP and UCH-L1 levels in the diagnosis of asphyxiated preterm infants with brain injury was 0.860, 0.781 and 0.773 respectively, the sensitivity was 71.70%, 69.30%, 68.70%, and the specificity was 92.00%, 89.00% and 91.30%, respectively; the area under the curve of combined diagnosis of HMGB1, GFAP and UCH-L1 was 0.981, the sensitivity was 97.80%, and the specificity was 96.00%. **Conclusion** The levels of serum HMGB1, GFAP, and UCH-L1 are increased in asphyxia preterm infants with cerebral injury, the combined detection of three is of certain diagnostic value for cerebral injury in asphyxia preterm infants.

**Key words:** high mobility group box 1; glial fibrillary acidic protein; ubiquitin carboxy terminal hydroxylase L1; asphyxia premature infants; cerebral injury

窒息是新生儿常见的疾病,能引起机体生理、病理、生化、内分泌代谢等多方面发生改变<sup>[1]</sup>。早产儿免疫系统、神经系统等发育尚不成熟,窒息对早产儿机体功能的影响更不容忽视。随着医疗技术的提高,胎龄和体质量较低的早产儿存活率逐年增高,其预后问题也逐渐得到人们的重视。胶质纤维酸性蛋白(GFAP)在神经再生和维持星形胶质细胞形态功能中具有重要作用<sup>[2]</sup>。泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)是在神经元细胞高特异性表达的蛋白质,可能与脑神经元细胞损伤或血脑屏障破坏有关<sup>[3]</sup>。血清 GFAP 与 UCH-L1 可作为评估颅脑损伤的有效指标,但单独诊断敏感度较低,无法满足临床需要。高迁移率族蛋白 1(HMGB1)是一种重要的炎症介质,参与诸多免疫反应,并与缺血再灌注脑损伤关系密切<sup>[4]</sup>,而关于其与窒息早产儿脑损伤关系的研究尚鲜见报道。本研究通过联合检测窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP 和 UCH-L1 水平,以期对窒息早产儿脑损伤诊断提供依据,从而指导临床干预治疗,降低后遗症的发生率。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月在本院住院的单纯窒息早产儿 96 例,出生后 3 d 内进行常规头颅 B 超检查,以后每 7 天复查一次,纠正胎龄 40 周后,进行头颅磁共振成像(MRI)检查,将符合早产儿脑损伤诊断标准的早产儿 46 例作为研究组,其中男 24 例,女 22 例,平均胎龄(31.36±1.87)周,平均体质量(1.67±0.26)kg。早产儿脑损伤诊断标准<sup>[5]</sup>:(1)患儿具有可能引起脑损伤的高危因素,如脑缺氧、缺血与血流动力学紊乱、感染与炎症反应、血液系统疾病,产科高危因素,如血栓或羊水栓塞、异常分娩史、妊娠期并发症及不良嗜好;(2)具有中枢性呼吸暂停、低血压、高血压或血压波动、惊厥等临床表现,也可无临床症状;(3)脑部影像学检查发现脑水肿、脑室周围白质损伤、脑梗死、室管膜下出血、脑实质出血。其余无脑损伤的窒息早产儿 50 例作为对照组,其中男 27 例,女 23 例,平均胎龄(31.64±1.49)周,平均体质量(1.58±0.23)kg。纳入标准:(1)窒息早产儿,胎龄<34 周;(2)出生 6 h 入院。排除标准:(1)先天性或遗传代谢性疾病早产儿;(2)神经系统畸形早产儿;(3)神经系统感染性疾病等早产儿。本研究经本院伦理委员会批准。患儿家属同意治疗并签署

知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 样本采集** 两组早产儿均于出生后 72 h 采取头部静脉血 3 mL,离心后收集上清,于-80℃保存待检。

**1.2.2 血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平检测** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平,试剂盒均购自江苏江莱生物科技有限公司,批号:JL60130、JL34117、JL35009。所有样本均做 3 个复孔,取平均值,均由同一操作人员在同一台仪器上完成。

**1.2.3 振幅整合脑电图(aEEG)监测脑功能** 所有早产儿均于出生后 48 h 进行 aEEG 描记,记录时间为 8 h,使用美国 Nicolet-one 脑功能监护仪,监测患儿脑功能,由 2 位具有脑电图认证资质的医生参照评分系统对 aEEG 图形进行连续性、睡眠觉醒周期、下边界振幅和波谱带宽度分别评分,各参数原始分数之和为总分,相应孕周窒息早产儿总平均值减去原始分得到校正后总分,校正后总分越大,aEEG 异常程度越明显。

**1.2.4 其他指标检测** 采用 20 项行为神经测定方法(NBNA)<sup>[6]</sup>在纠正胎龄满 40 周后对神经行为进行评分,总分 40 分,35 分以下为异常。参照贝利婴儿发展量表(BSID),两组患儿在 3 个月龄使用 0~3 岁婴幼儿智能发育量表(CDCC)<sup>[7]</sup>调查神经运动及智能发育测验,本量表主要通过智力发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)评分进行评价。评定标准:≥80 分为正常,70~<80 分为边缘状态,<70 分为异常。上述测试均由专人完成。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计数资料以率或构成比表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料符合正态分布且方差齐,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 $t$ 检验;采用 Pearson 相关分析脑损伤窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平与 aEEG、NBNA、MDI、PDI 评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平对窒息早产儿脑损伤的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平比较** 研究组患儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见

表 1。

表 1 两组血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	n	HMGB1	GFAP	UCH-L1
研究组	46	76.27 ± 14.56	3.43 ± 0.87	3.67 ± 0.92
对照组	50	42.23 ± 6.76	1.03 ± 0.41	1.46 ± 0.37
t		14.884	17.512	15.670
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组 aEEG、NBNA、MDI、PDI 评分比较 研究组 aEEG 评分明显高于对照组, NBNA、MDI、PDI 评分均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 3 脑损伤窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 与 aEEG、NBNA、MDI、PDI 评分的相关性分析

指标	aEEG		NBNA		MDI		PDI	
	r	P	r	P	r	P	r	P
HMGB1	0.427	0.021	-0.418	<0.001	-0.434	0.020	-0.468	0.023
GFAP	0.447	<0.001	-0.477	0.013	-0.461	<0.001	-0.453	<0.001
UCH-L1	0.493	0.032	-0.521	<0.001	-0.459	0.017	-0.479	<0.001

2.4 血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平对窒息早产儿脑损伤的诊断价值 血清 HMGB1 预测窒息早产儿脑损伤的曲线下面积为 0.860 (95%CI: 0.786~0.933,  $P < 0.05$ ), cut-off 值为 53.91 ng/mL, 对应敏感度为 71.70%, 特异度为 92.00%; 血清 GFAP 预测窒息早产儿脑损伤的曲线下面积为 0.781 (95%CI: 0.692~0.870,  $P < 0.05$ ), cut-off 值为 2.06 ng/mL, 对应敏感度为 69.30%, 特异度为 89.00%; 血清 UCH-L1 预测窒息早产儿脑损伤的曲线下面积为 0.773 (95%CI: 0.680~0.866,  $P < 0.05$ ), cut-off 值为 2.19 ng/mL, 对应敏感度为 68.70%, 特异度为 91.30%; 三者联合预测窒息早产儿脑损伤的曲线下面积为 0.981 (95%CI: 0.961~1.000,  $P < 0.05$ ), 敏感度为 97.80%, 特异度为 96.00%。见图 1。

见表 2。

表 2 两组 aEEG、NBNA、MDI、PDI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	aEEG	NBNA	MDI	PDI
研究组	46	0.87 ± 0.36	27.36 ± 3.66	72.79 ± 6.81	59.91 ± 7.49
对照组	50	0.26 ± 0.17	34.68 ± 4.17	86.18 ± 3.54	64.65 ± 9.37
t		10.753	9.107	12.227	2.723
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.008

2.3 脑损伤窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平与 aEEG、NBNA、MDI、PDI 评分的相关性分析 脑损伤窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平均与 aEEG 评分呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 NBNA、MDI、PDI 评分呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 3 讨论

尽管近年来早产儿的存活率不断上升, 但仍低于足月儿, 且早产儿并发症的发生率也明显高于足月儿。早产儿窒息可增加并发症的发生, 给家庭及社会带来很大压力和负担。早产儿各器官形态及生理功能不成熟, 发生窒息后, 引起多脏器、多系统损害及代谢紊乱。缺氧导致早产儿糖酵解过程为无糖酵解, 导致早产儿血糖降低, 出现低血糖, 且缺氧时患儿处于应激状态, 胰腺反应差, 胰岛素敏感度降低, 可出现血糖升高, 而血糖的异常升高和降低均可导致不同程度的脑损伤<sup>[8]</sup>。由脑损伤导致的认知障碍、语言障碍、行为心理问题、脑瘫等对患儿存活后的生活质量产生严重影响。因此, 研究该疾病发生的生物标志物对于及早发现脑损伤早产儿、尽早介入干预具有重要意义, 可有效减少神经系统后遗症的发生。

UCH-L1 是一种结构紧凑、近乎球形的小分子蛋白, 具有 E3 连接酶和水解酶活性, 在神经元核周体和树突中分布较为集中, 在脑组织中特异性表达, 被视为脑损伤后的标志物<sup>[9]</sup>。有研究发现, UCH-L1 与神经退行性病变有关, 如帕金森和阿尔茨海默病, 其水平下降在阿尔茨海默病发生、发展过程中起一定作用<sup>[10-11]</sup>。另有研究发现, UCH-L1 可反映外伤性脑损伤的严重程度, 且是新生儿缺氧缺血性脑病的标志物<sup>[12]</sup>。GFAP 是中枢神经系统星形胶质细胞质内特异性酸性蛋白, 参与细胞内细胞骨架重组、细胞信号转导、细胞黏附、维持脑内髓鞘形成等<sup>[13]</sup>。星形胶质细胞是中枢神经的重要成分, 在维持内环境稳定和细胞外液离子平衡中起重要作用。大量研究表明, GFAP 是星形胶质细胞活化的特异性标志, 在神经系

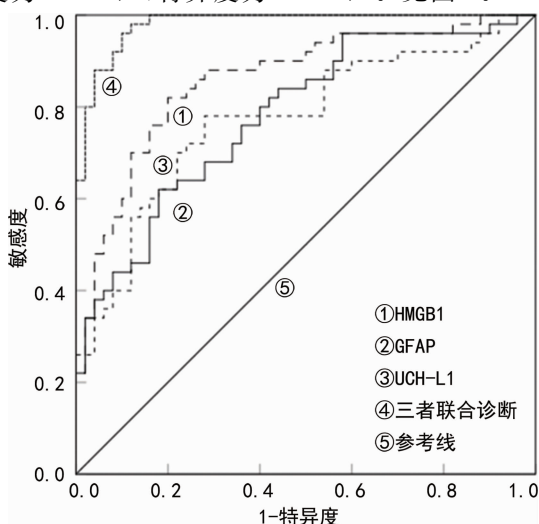


图 1 血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平对窒息早产儿脑损伤的诊断价值

统疾病中发挥着重要作用<sup>[14-15]</sup>。中枢神经系统损伤后,星形胶质细胞活化增生,GFAP 快速合成,且创伤后星形胶质细胞可表达和产生多种细胞因子和炎症介质,从而开放血脑屏障,引起脑水肿,介导炎症反应<sup>[16]</sup>。血清 GFAP 和 UCH-L1 水平在创伤性颅脑损伤、缺血性脑卒中患者中均异常表达<sup>[17-18]</sup>。有研究报道,早产儿血清 GFAP 和 UCH-L1 水平可作为评估脑损伤的敏感标志物<sup>[3]</sup>,其具体机制尚不清楚,本研究检测结果显示,研究组患儿血清 GFAP、UCH-L1 水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),提示 UCH-L1、GFAP 可能参与窒息早产儿脑损伤。血清 GFAP 可能通过炎症反应参与脑损伤发病,具体机制有待进一步验证。

HMGB1 是具有高碱性和高酸性氨基酸含量的一组染色质相关蛋白,其基因位于人 13q12 染色体上,包括 5 个外显子和 4 个内含子。HMGB 家族分为 HMGB1、HMGB2 及 HMGB3,三者氨基酸序列上有 80% 的一致性。近年来,HMGB1 被认为是一种新型前炎症因子,参与缺血、缺氧性疾病的发生、发展过程<sup>[19]</sup>。HMGB1 作为早期启动因子从坏死细胞中释放,可发挥其致炎作用,且对维持后期炎症反应起重要作用<sup>[20]</sup>。HMGB1 可上调血管内皮细胞表面血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1 表达,增加内皮和炎症细胞的黏附作用,刺激血管内皮细胞释放炎症因子,增强局部炎症环境<sup>[21]</sup>。有研究发现,血清 HMGB1 水平变化与创伤性脑损伤患者的病情严重程度有关<sup>[22]</sup>。有研究发现,HMGB1 还可以调节兴奋性神经递质的释放,如大鼠海马区和小脑中 HMGB1 高表达可诱导神经胶质细胞-神经胶质体产生大量谷氨酸或谷氨酸类似物,而谷氨酸作为中枢神经系统最重要的兴奋性神经递质,其水平过度升高可对神经元产生明显损伤<sup>[23]</sup>。脑损伤过程复杂,炎症、氧化应激、细胞信号转导等生理过程均可能参与其中,在本研究中,脑损伤窒息早产儿血清 HMGB1 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),提示血清 HMGB1 水平与窒息早产儿发生脑损伤有关,目前对于 HMGB1 参与人脑损伤的具体机制尚不清楚,有待进一步研究。

aEEG 可直观反映脑细胞功能状态,可用于检测、评价早产儿脑损伤情况,NBNA 评分是发现新生儿轻微脑损伤的一种实用、经济、有效的临床检查方法,CDCC 评分是中国科学院心理研究所和中国儿童发展中心共同编制的婴幼儿智能发育情况的检查量表。本研究结果显示,研究组 aEEG 评分明显高于对照组,而 NBNA、MDI、PDI 评分均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),研究组患儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平与 aEEG 评分正相关,与 NBNA、MDI、PDI 评分负相关,提示血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平可反映窒息早产儿的脑损伤情况。此外,ROC 曲线分析显示,血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平单独诊断

窒息早产儿脑损伤的曲线下面积分别为 0.860、0.781、0.773,三者联合诊断的曲线下面积为 0.981,诊断敏感度为 97.80%,特异度为 96.00%,优于三者单独检测,提示检测窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平可有效筛出可能发生脑损伤的患儿,有利于尽早发现脑损伤早产儿,及时进行治疗。但本研究样本量较小,未对窒息早产儿脑损伤情况进行亚组分析,可能造成研究结果具有一定偏倚,将在下一步研究中应扩大样本量进一步分析。

综上所述,脑损伤窒息早产儿血清 HMGB1、GFAP、UCH-L1 水平升高,其血清 GFAP、UCH-L1、HMGB1 水平联合检测可用于窒息早产儿脑损伤的诊断。

## 参考文献

- [1] HAMMERL M, ZAGLER M, GRIESMAIER E, et al. Reduced cerebellar size at term-equivalent age is related to a 17% lower mental developmental index in very preterm infants without brain injury[J]. *Neonatology*, 2020, 117(1):57-64.
- [2] SHU Y, LONG Y, CHANG Y, et al. Brain immunohistochemistry in a patient with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2018, 25(1):1-6.
- [3] 黄玲玮, 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.
- [4] 夏杰, 薛继阳, 陈凯, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在大鼠心肌缺血再灌注损伤信号传导通路中的作用[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 98(40):3268-3273.
- [5] 刘敬, 俞惠民, 毛健, 等. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(12):883-884.
- [6] NIE J, LI J, CHENG L, et al. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites, cord blood telomere length, and neonatal neurobehavioral development[J]. *Environ Res*, 2019, 174(1):105-113.
- [7] 吕丽艳, 林杉, 丁艺, 等. 抚触疗法对缺氧缺血性脑病患儿心理及神经精神发育的影响分析[J]. *现代医学*, 2018, 46(11):1293-1296.
- [8] ZHENG Z, ZHANG L, QU Y, et al. Mesenchymal stem cells protect against hypoxia-ischemia brain damage by enhancing autophagy through brain derived neurotrophic factor/mammalian target of rapamycin signaling pathway[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(7):1109-1121.
- [9] 程启慧. 急性缺血性脑卒中患者血浆趋化因子 12 与白细胞介素-33 和泛素羧基末端水解酶-1 水平变化及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(7):657-660.
- [10] THAO D T P. Targeting UCH in drosophila melanogaster as a model for Parkinson's disease[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(1):159-167.
- [11] GUGLIELMOTTO M, REPETTO I E, MONTELEONE D, et al. Stroke and amyloid- $\beta$  downregulate TREM-2 and

- UCH-L1 expression that synergistically promote the inflammatory response[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(3): 907-920.
- [12] 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(1): 67-75.
- [13] ZARKALI A, COUSINS O, ATHAUDA D, et al. Glial fibrillary acidic protein antibody-positive meningoencephalomyelitis[J]. *Pract Neurol*, 2018, 18(4): 315-319.
- [14] VIEDMA-POYATOS Á, DE PABLO Y, PEKNY M, et al. The cysteine residue of glial fibrillary acidic protein is a critical target for lipoxidation and required for efficient network organization[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120(1): 380-394.
- [15] 徐辉明, 黄清梅, 肖小玉, 等. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病患者脊髓磁共振成像及临床特征分析[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(2): 92-97
- [16] 冯佳梁, 肖俊, 杨晓玲, 等. 急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白、泛素羧基末端水解酶 1 及胶质纤维酸性蛋白水平变化及其临床意义[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(1): 121-123.
- [17] SHAHIM P, POLITIS A, VAN DER MERWE A, et al. Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI[J]. *Neurology*, 2020, 95(6): 623-636.
- [18] LUGER S, JAEGER H S, DIXON J, et al. Diagnostic ac-
- curacy of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 serum concentrations for differentiating acute intracerebral hemorrhage from ischemic stroke[J]. *Neurocrit Care*, 2020, 33(1): 39-48.
- [19] YANG F, LI T, DONG Z, et al. MicroRNA-410 is involved in mitophagy after cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting high-mobility group box 1 protein [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 2427-2439.
- [20] MUHAMMAD S, CHAUDHRY S R, KAHLERT U D, et al. Targeting high mobility group box 1 in subarachnoid hemorrhage: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2709-2714.
- [21] UEZONO N, ZHU Y, FUJIMOTO Y, et al. Prior treatment with anti-high mobility group box-1 antibody boosts human neural stem cell transplantation-mediated functional recovery after spinal cord Injury[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(5): 737-750.
- [22] 王海, 黎世贵. 血清高迁移率族蛋白 B1 及降钙素原对创伤性脑损伤患者预后评估的价值[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(5): 417-421.
- [23] KIM I D, LEE H, KIM S W, et al. Alarmin HMGB1 induces systemic and brain inflammatory exacerbation in post-stroke infection rat model[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 1761-1768.

(收稿日期: 2020-11-06 修回日期: 2021-05-18)

(上接第 1548 页)

- [5] 李哲, 王丽辉, 陈芳. 小儿癫痫的诊断与治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 20-21.
- [6] 张文娟, 陈蓓蓓, 沈晨曦, 等. 国际临床神经电生理联盟脑电图电极安放标准指南(2017)解读[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(10): 854-856.
- [7] 金玉莲, 陈素玲. 智力低下儿童在中国修订韦氏儿童智力量表上的重测信度[J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(20): 2850-2851.
- [8] 梅晶, 李惠允. 癫痫患者认知功能障碍及其影响因素相关性分析[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(5): 445-448.
- [9] 卢勇泉, 陈敏, 高歌, 等. TRPC3 参与  $\alpha$ -突触核蛋白引起的线粒体损伤[J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(6): 857-862.
- [10] 谭庆晶, 古联, 王天保, 等. 癫痫患者感染的病原学特点及对血清热休克蛋白与胶质纤维酸性蛋白的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(15): 3456-3459.
- [11] 谭璇, 徐斌, 王璨, 等.  $\alpha$ -突触核蛋白在锰诱导神经细胞内质网应激中的作用[J]. *中国工业医学杂志*, 2018, 31(4): 265-269.
- [12] 王嫚诗, 张玲, 秦川, 等.  $\alpha$ -突触核蛋白 A53T 突变损伤小鼠认知功能[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(5): 7-13.
- [13] 高静, 石景鹤, 王家勤, 等. 拉莫三嗪对癫痫大鼠海马组织中 Caspase-3 和热休克蛋白 70 表达的影响[J]. *新乡医学*
- 院学报, 2018, 35(4): 272-276.
- [14] 韩洁, 平莉莉, 胡丽敏, 等. 原发性癫痫患儿脑电图与血清炎症因子水平的相关性分析[J]. *河北医科大学学报*, 2017, 38(1): 51-55.
- [15] 李陶乐, 许虹, 张林明. P300 在颞叶癫痫认知功能障碍中的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(9): 1407-1410.
- [16] 于文娇, 杨巍巍, 李昕, 等.  $\alpha$ -突触核蛋白通过 Rab5B 下调海马神经元膜表面 NMDA 受体含量及其介导的  $Ca^{2+}$  内流和内向电流[J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(6): 868-873.
- [17] 魏芳, 全秀清, 马琳. HSP70 的表达在不同预处理下星形孢菌素诱导的大鼠神经细胞毒性应激损伤模型中的意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(4): 316-319.
- [18] 何婧, 黄燕, 杜果, 等. 慢性脑低灌注致模型大鼠学习记忆受损及海马  $\alpha$ -突触核蛋白变化[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(20): 3230-3236.
- [19] 蒋素芳, 刘雅, 康荣田. 老龄大鼠术后认知功能障碍时海马 HSP70 表达的变化[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(3): 309-311.
- [20] 苏玉强, 范晓英, 秦艳, 等. 三七总皂苷调节丙泊酚所致大鼠认知功能损伤的实验研究[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(10): 739-743.

(收稿日期: 2020-09-12 修回日期: 2021-05-10)