

· 论 著 ·

## 血清 ACTA、GFAP、HMGB1 在新生儿缺血缺氧性脑病亚低温治疗前后的水平变化及与 NBNA 评分的关系\*

陈娟,程艳峰,许玉峰<sup>△</sup>

安徽省淮北市人民医院儿科,安徽淮北 235000

**摘要:**目的 探讨血清内源性激活素 A (ACTA)、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 在新生儿缺血缺氧性脑病 (HIE) 亚低温治疗前后的水平变化及与新生儿行为神经测定 (NBNA) 评分的关系。方法 回顾性选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的 84 例 HIE 新生儿作为研究对象,按照治疗方法不同分为观察组、常规组,各 42 例。常规组采用常规治疗,观察组在常规组基础上加用亚低温治疗。比较两组疗效、症状改善/恢复时间,治疗前、治疗 28 d 后炎症因子 [白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], 氧化应激指标 [超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、丙二醛 (MDA)], 血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平及 NBNA 评分,分析观察组治疗前、治疗 28 d 后血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平差值与 NBNA 评分差值的相关性。结果 观察组总有效率为 95.24%, 高于常规组的总有效率 (78.57%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组肌张力、意识、反射恢复时间及惊厥改善时间均较常规组短,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 28 d 后两组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均较治疗前降低,且观察组低于常规组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 28 d 后两组血清 GSH-Px、SOD 水平较治疗前升高,MDA 水平较治疗前降低,且观察组血清 MDA 水平低于常规组,GSH-Px、SOD 水平高于常规组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 28 d 后两组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平较治疗前降低,NBNA 评分较治疗前升高,且观察组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平低于常规组,NBNA 评分高于常规组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,治疗前与治疗 28 d 后观察组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平差值与 NBNA 评分差值均呈正相关 ( $r = 0.668, 0.727, 0.633, P < 0.05$ )。结论 亚低温治疗新生儿 HIE 效果显著,可有效改善患儿症状,减轻机体炎症、氧化应激损伤及大脑神经功能损伤,且治疗前后 ACTA、GFAP、HMGB1 水平变化与患儿行为神经能力变化具有明显相关性。

**关键词:** 新生儿; 缺血缺氧性脑病; 内源性激活素 A; 亚低温治疗; 高迁移率族蛋白 B1; 行为神经测定; 胶质纤维酸性蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.019

中图法分类号: R747.9

文章编号: 1673-4130(2022)23-2912-06

文献标志码: A

### Changes of serum ACTA, GFAP, HMGB1 levels before and after mild hypothermia treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and their relationship with NBNA scores\*

CHEN Juan, CHENG Yanfeng, XU Yufeng<sup>△</sup>

Department of Pediatrics, Huaibei People's Hospital, Huaibei, Anhui 235000, China

**Abstract: Objective** To investigate the changes of serum levels of endogenous activin A (ACTA), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and high mobility group protein B1 (HMGB1) before and after mild hypothermia treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and their relationship with neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) scores. **Methods** A total of 84 neonates with HIE admitted to the hospital from January 2018 to December 2021 were retrospectively selected as the research objects. According to different treatment methods, they were divided into observation group and conventional group, with 42 cases in each group. The conventional group was treated with conventional therapy, and the observation group was treated with mild hypothermia on the basis of conventional therapy. The efficacy, symptom improvement/recovery time, inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], oxidative stress indicators [superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA)], serum ACTA, GFAP, HMGB1 levels and NBNA scores before treatment and 28 d after treatment were compared between the two groups. The correlation between the difference of serum AC-

\* 基金项目:安徽省淮北市科学技术局研究项目(2020HK05)。

作者简介:陈娟,女,副主任医师,主要从事新生儿疾病的临床诊疗研究。<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:896434539@qq.com。

TA, GFAP, HMGB1 levels and NBNA score in the observation group before treatment and 28 d after treatment was analyzed. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.24%, which was higher than that of the conventional group (78.57%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The recovery time of muscle tension, consciousness and reflex and the improvement time of convulsion in the observation group were shorter than those in the conventional group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 28 d of treatment, the serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the two groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the conventional group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 28 d of treatment, the levels of serum GSH-Px and SOD in the two groups were higher than those before treatment, and the levels of MDA in the two groups were lower than those before treatment, and the level of serum MDA in the observation group was lower than that in the conventional group, and the levels of GSH-Px and SOD in the observation group were higher than those in the conventional group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 28 d of treatment, the serum levels of ACTA, GFAP and HMGB1 in the two groups were lower than those before treatment, and the NBNA scores in the two groups were higher than those before treatment, the serum levels of ACTA, GFAP and HMGB1 in the observation group were lower than those in the conventional group, and the NBNA score was higher than that in the conventional group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the difference of serum ACTA, GFAP, HMGB1 levels before treatment and 28 d after treatment in the observation group were positively correlated with the difference of NBNA scores ( $r = 0.668, 0.727, 0.633, P < 0.05$ ). **Conclusion** Mild hypothermia in the treatment of neonatal HIE has a significant effect, which can effectively improve the symptoms of children, reduce inflammation, oxidative stress injury and brain neurological function injury, and the changes of ACTA, GFAP and HMGB1 levels before and after treatment are significantly correlated with behavioral neurological ability changes in children.

**Key words:** neonatal; hypoxic-ischemic encephalopathy; endogenous activin A; mild hypothermia treatment; high mobility group protein B1; neonatal behavioral neurological assessment; glial fibrillary acidic protein

缺血缺氧性脑病(HIE)为新生儿常见的中枢神经系统疾病,多见于足月儿,多由胎儿在围生期出现窒息导致脑组织缺氧缺血性损伤所致,其致残、致死率较高,即使经有效治疗也会出现神经系统后遗症,预后较差<sup>[1-2]</sup>。新生儿 HIE 目前尚无特效治疗方法,临床多以改善脑血液循环、改善内环境、促使受损神经元恢复为主要治疗目标,传统的“三支持”“三对症”为常用治疗方案,但整体治疗效果欠佳<sup>[3]</sup>。亚低温治疗为新生儿 HIE 的新型治疗方式,研究证实,亚低温治疗可对神经系统发挥保护作用,降低新生儿 HIE 病死率及严重伤残发生率<sup>[4]</sup>。血清内源性激活素 A (ACTA)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)均在脑损伤发生、发展中具有重要作用,可作为脑损伤病情严重程度及预后评估的重要参考指标<sup>[5-6]</sup>。当前临床关于亚低温治疗新生儿 HIE 的研究多侧重于对患儿症状改善的影响,较少研究亚低温治疗对上述血清指标水平的影响。基于此,本研究探讨了新生儿 HIE 采用亚低温治疗前后血清 ACTA、GFAP、HMGB1 的水平变化情况及与新生儿行为神经能力的关系,以期对新生儿 HIE 脑保护治疗研究提供依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取 2018 年 1 月至 2021 年

12 月本院收治的 84 例 HIE 新生儿作为研究对象,按照治疗方法不同分为观察组、常规组,各 42 例。两组胎龄、性别、出生体质量、5 min Apgar 评分、分娩方式、病情严重程度比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)符合新生儿 HIE 诊断标准,即满足以下 3 个条件,存在新生儿窒息证据,存在胎儿宫内窘迫证据,新生儿出生 6 h 内存在 HIE 表现(呼吸不规律、昏迷、惊厥、肌张力异常等)或振幅整合脑电图脑功能监测异常<sup>[7]</sup>;(2)为足月、单胎新生儿;(3)能配合完成相关检查、治疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)存在全身感染性疾病、呼吸系统疾病;(2)先天性心脏畸形、脑膜炎、心脏病;(3)非产伤史及窒息造成的头颅血肿;(4)出生 6 h 内入院;(5)有自发性出血倾向;(6)对本研究涉及药物过敏。

## 1.3 方法

**1.3.1 常规组治疗方法** 采用“三对症”“三支持”治疗。“三对症”为消除脑干症状、降颅压、控制惊厥。“三支持”为维持器官血液灌注,保持血压、心率在正常范围;维持良好的通、换气功能,确保血气分析指标处于正常范围;维持血糖在正常高值,并辅以促进神经细胞生长的药物治疗。

**1.3.2 观察组治疗方法** 在常规组基础上加用亚低温治疗。在 HIE 患儿出生 6 h 内予以亚低温治疗,亚低温治疗仪由杭州沃克医疗器械有限公司提供,患儿平躺于红外线辐射台上,将头部使用降温帽包裹,冰毯覆盖躯干及大腿,同时在前额正中放置温度探头,

启动降温仪器,控制各部位温度,鼻咽部控制在 33.5~34.0 °C,直肠控制在 34.5~35.0 °C,体表控制在 33.5~34.0 °C,连续降温 72 h 再恢复至正常体温,复温速度控制为 0.5 °C/h。治疗期间密切监测患儿皮肤颜色、血糖、心率、血氧饱和度、呼吸、血压、体温等。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	男/女 (n/n)	胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ ,周)	出生体质量 ( $\bar{x} \pm s$ ,g)	5 min Apgar 评分 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)	分娩方式[n(%)]		病情严重程度[n(%)]		
						顺产	剖宫产	轻度	中度	重度
观察组	42	26/16	39.48±1.03	3 422.68±209.45	3.58±0.62	34(80.95)	8(19.05)	11(26.19)	18(42.86)	13(30.95)
常规组	42	24/18	39.34±1.08	3 435.51±223.58	3.61±0.59	32(76.19)	10(23.81)	12(28.57)	16(38.10)	14(33.33)
$\chi^2/t/Z$		0.198	0.608	0.271	0.227	0.283		0.009		
P		0.657	0.545	0.787	0.821	0.595		0.496		

**1.3.3 观察指标** (1)比较两组疗效。2组均在治疗 28 d 后评估疗效,疗效评估标准:肌张力恢复,惊厥、意识障碍消失,新生儿行为神经测定(NBNA)评分 $\geq 35$ 分为显效;肌张力明显改善,惊厥、意识障碍明显改善,NBNA 评分 30~<35 分为有效;不符合上述标准为无效<sup>[8]</sup>。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较两组症状改善/恢复时间,包括肌张力、意识、反射恢复时间及惊厥改善时间。(3)比较两组治疗前、治疗 28 d 后炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平。取约 4 mL 肘静脉血,离心(转速 3 000 r/min,时间 10 min,半径 8 cm),分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。(4)比较两组治疗前、治疗 28 d 后氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)]水平。上述指标采用比色法检测,试剂盒由北京百奥莱博科技有限公司提供。(5)比较两组治疗前、治疗 28 d 后血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平及 NBNA 评分。采用 ELISA 检测血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平。NBNA 评分共 20 项,每项 0~2 分,总分 0~40 分,<35 分为异常。(6)分析观察组治疗前、治疗 28 d 后血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平差值与 NBNA 评分差值的相关性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料比较采用秩和检验;相关性分析采用 Pearson 相关。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组疗效比较** 观察组总有效率为 95.24%,高于常规组的总有效率(78.57%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.126, P = 0.024$ ),见表 2。

**2.2 两组症状改善/恢复时间比较** 观察组肌张力、

意识、反射恢复时间及惊厥改善时间均较常规组短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.3 两组炎症因子水平比较** 治疗前两组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 28 d 后两组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均较治疗前降低,且观察组低于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 2 两组疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	42	19(45.24)	21(50.00)	2(4.76)	40(95.24)
常规组	42	15(35.71)	18(42.86)	9(21.43)	33(78.57)

表 3 两组症状改善/恢复时间比较( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	n	肌张力 恢复时间	意识 恢复时间	反射 恢复时间	惊厥 改善时间
观察组	42	7.03±1.56	4.97±1.37	6.84±1.52	3.95±1.08
常规组	42	8.96±1.89	6.22±1.62	8.27±2.05	5.62±1.46
t		5.104	3.818	3.631	5.960
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**2.4 两组氧化应激指标水平比较** 治疗前两组血清 MDA、GSH-Px、SOD 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 28 d 后两组血清 GSH-Px、SOD 水平较治疗前升高,MDA 水平较治疗前降低,且观察组血清 MDA 水平低于常规组,GSH-Px、SOD 水平高于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 5。

**2.5 两组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平及 NBNA 评分比较** 治疗前两组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平及 NBNA 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 28 d 后两组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平较治疗前降低,NBNA 评分较治疗前升高,且观察组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平低于常规组,NBNA 评分高于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 6。

表 4 两组炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	n	IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$	
		治疗前	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 28 d 后
观察组	42	16.08 $\pm$ 4.76	8.78 $\pm$ 2.08 <sup>a</sup>	48.26 $\pm$ 9.52	20.73 $\pm$ 6.45 <sup>a</sup>	163.85 $\pm$ 26.45	60.87 $\pm$ 11.41 <sup>a</sup>
常规组	42	15.67 $\pm$ 4.37	10.05 $\pm$ 2.88 <sup>a</sup>	46.78 $\pm$ 8.95	24.51 $\pm$ 7.68 <sup>a</sup>	158.69 $\pm$ 30.31	70.36 $\pm$ 15.83 <sup>a</sup>
t		0.411	2.317	0.734	2.443	0.831	3.152
P		0.682	0.023	0.465	0.017	0.408	0.002

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表 5 两组氧化应激指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SOD(IU/L)		GSH-Px(mg/L)		MDA(nmol/L)	
		治疗前	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 28 d 后
观察组	42	60.53 $\pm$ 15.62	114.95 $\pm$ 20.32 <sup>a</sup>	6.75 $\pm$ 1.68	15.63 $\pm$ 3.47 <sup>a</sup>	8.66 $\pm$ 2.03	3.62 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>
常规组	42	62.06 $\pm$ 13.42	102.73 $\pm$ 15.47 <sup>a</sup>	6.37 $\pm$ 1.53	12.72 $\pm$ 3.05 <sup>a</sup>	8.28 $\pm$ 2.61	4.87 $\pm$ 1.81 <sup>a</sup>
t		0.482	3.101	1.084	4.082	0.745	3.711
P		0.631	0.003	0.282	<0.001	0.459	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表 6 两组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平及 NBNA 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ACTA( $\mu$ g/L)		GFAP(ng/L)	
		治疗前	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 28 d 后
观察组	42	70.26 $\pm$ 9.65	43.75 $\pm$ 6.74 <sup>a</sup>	114.65 $\pm$ 23.41	71.52 $\pm$ 15.67 <sup>a</sup>
常规组	42	67.91 $\pm$ 11.08	47.81 $\pm$ 8.03 <sup>a</sup>	108.37 $\pm$ 20.86	80.35 $\pm$ 18.57 <sup>a</sup>
t		1.037	2.510	1.298	2.355
P		0.303	0.014	0.198	0.021

  

组别	n	HMGB1( $\mu$ g/L)		NBNA 评分(分)	
		治疗前	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 28 d 后
观察组	42	8.44 $\pm$ 2.01	3.87 $\pm$ 0.77 <sup>a</sup>	25.26 $\pm$ 4.12	37.94 $\pm$ 5.84 <sup>a</sup>
常规组	42	8.19 $\pm$ 2.14	4.25 $\pm$ 0.84 <sup>a</sup>	24.27 $\pm$ 4.86	34.15 $\pm$ 4.52 <sup>a</sup>
t		0.552	2.161	1.007	3.326
P		0.583	0.034	0.317	0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

**2.6 治疗前与治疗 28 d 后观察组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平差值与 NBNA 评分差值的相关性** Pearson 相关分析结果显示,治疗前与治疗 28 d 后观察组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平差值与 NBNA 评分差值均呈正相关( $r = 0.668、0.727、0.633, P < 0.05$ )。

### 3 讨 论

部分新生儿 HIE 经治疗后仍可遗留癫痫、智力障碍、脑瘫等神经系统后遗症,严重影响患儿生长发育及日常生活<sup>[9]</sup>。新生儿大脑代谢旺盛,脑耗氧量占全身耗氧量的 50% 左右,对氧气比较敏感,因此大脑一旦缺氧,会出现无氧代谢增加、脑细胞水肿,造成细胞内腺苷三磷酸(ATP)快速被消耗,产生大量酸性代谢物,这些代谢物可加重血管收缩,影响神经系统代谢,从而使神经系统功能障碍;若治疗不及时,在 6~15 h 神经细胞会由于严重缺氧而凋亡,引发神经元死

亡,导致迟发性惊厥<sup>[10-11]</sup>。因此,采取有效治疗措施减轻脑组织及神经功能损伤极为重要。针对新生儿 HIE 治疗临床尚无特效方案,多以对症治疗的综合方案为主。研究指出,身体体温降低 1℃,大脑代谢率会降低 6.7%,且在体温降至 33℃ 时,大脑耗氧量可降低 33% 左右<sup>[12]</sup>。亚低温治疗作为一种发展前景较好的新型治疗方式,可通过人工操作将人体体温降至 33℃ 左右,可减少大脑能量消耗,从而减轻脑部缺血缺氧状态,减少神经细胞凋亡,当前其已成为缺血缺氧性脑损伤疾病有效的治疗措施之一,且在国内已有多项研究证实亚低温治疗可降低新生儿 HIE 的病死率及致残率<sup>[13-14]</sup>。因此,本研究在常规对症治疗的基础上对 HIE 患儿采用亚低温治疗,结果显示,观察组疗效较常规组明显提升,亚低温治疗可有效改善患儿症状,减轻其大脑神经功能损伤。分析原因如下:(1)亚低温治疗可减轻大脑缺血缺氧性损伤,表现为抑制脑细胞氧及葡萄糖代谢速度,降低脑细胞能量代谢,

从而避免发生继发性能量衰竭,有助于保护线粒体功能,确保机体能量维持平衡;(2)亚低温治疗可减少细胞毒素在神经介质中的传递,从而减少有害物质在脑组织中蓄积,减轻细胞毒性水肿,减少脑神经细胞凋亡;(3)亚低温治疗还可改变脑细胞活性,防止脑部结构蛋白被破坏,发挥血脑屏障保护作用,从而减轻脑水肿;(4)亚低温治疗可减少迟发性神经元凋亡<sup>[15-16]</sup>。因此,通过亚低温治疗可在对症治疗的基础上减轻脑损伤,从而改善神经功能,有助于促进恢复,提升治疗效果。

既往研究指出,新生儿 HIE 损伤机制有原发性、缺血再灌注性两种,脑组织发生缺氧缺血后的 6~24 h 会出现脑血流再灌注,这一过程会造成神经元能量缺乏、线粒体氧化损伤、自由基过量产生、细胞内钙离子超载,从而加重大脑应激损伤,同时产生大量炎症因子使炎症反应加重,加重脑细胞损伤<sup>[17]</sup>。因此,缺血再灌注导致的炎症反应及神经细胞凋亡为新生儿 HIE 的主要发病机制,氧化应激反应是造成损伤的主要原因<sup>[18]</sup>。本研究通过分析炎症因子及氧化应激指标水平发现,治疗 28 d 后观察组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MDA、GSH-Px、SOD 水平改善较常规组更加显著( $P < 0.05$ )。GSH-Px 属于过氧化物分解酶,可使过氧化物转化为羟基化合物,减轻机体氧化损伤;SOD 为氧自由基清除酶,可反映氧自由基清除能力;氧化应激反应可使细胞膜脂质化,而 MDA 为脂质化过氧反应的产物,氧化应激反应越严重,MDA 水平越高,其可反映机体氧化应激程度<sup>[19]</sup>。IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  均为常见的炎症因子,且在大脑炎症反应损伤中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。本研究结果提示,亚低温治疗可通过减轻大脑氧化应激及炎症反应来降低大脑神经功能损伤,改善神经症状。为进一步探究亚低温治疗新生儿 HIE 减轻氧化应激及炎症反应的相关作用机制,本研究对治疗前后血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平变化情况进行了分析。HMGB1 为新型促炎因子,是炎症反应关键调控分子,可介导、参与炎症反应,在脑损伤发生、发展过程中具有重要作用;GFAP 为大脑特异性分子标志物,脑损伤发生时,其水平明显升高,参与神经系统损伤及修复,可反映脑损伤严重程度;ACTA 属于  $\beta$  超转化生长因子,与氧化应激损伤程度具有一定关系,通过抑制其水平可降低氧化应激损伤<sup>[21-22]</sup>。本研究显示,治疗 28 d 后观察组血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平较常规组降低,由此推测亚低温治疗可通过调节血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平来减轻机体氧化应激及炎症反应,从而提高治疗效果,且经相关性分析发现,观察组治疗前、治疗 28 d 后血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平差值与 NBNA 评分差值呈正相关( $P < 0.05$ ),进一步说明亚低温治疗可能通过调节血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平来发挥治疗效果,但具体机制尚未完全明确,可作为后续研究的重点。

综上所述,亚低温治疗新生儿 HIE 的效果显著,可有效改善患儿症状,减轻机体炎症反应、氧化应激损伤及大脑神经功能损伤,治疗前后 HIE 患儿 ACTA、GFAP、HMGB1 水平变化与其行为神经能力变化具有明显关系,调节血清 ACTA、GFAP、HMGB1 水平可能是亚低温治疗新生儿 HIE 的作用机制。

## 参考文献

- [1] GUNN A J, THORESEN M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 162(1): 217-237.
- [2] BRATEK-GEREJ E, ZIEMBOWICZ A, GODLEWSKI J, et al. The mechanism of the neuroprotective effect of kynurenic acid in the experimental model of neonatal hypoxia-ischemia: the link to oxidative stress[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11): 1775.
- [3] WASSINK G, DAVIDSON J O, DHILLON S K, et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(2): 2.
- [4] LAPTOOK A R, SHANKARAN S, TYSON J E, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(16): 1550-1560.
- [5] 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.
- [6] 耿淑霞. 缺氧缺血性脑病早产儿血清 tau 蛋白、ACTA、NSE 水平与神经发育的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(44): 53-55.
- [7] 中国医师协会新生儿科医师分会. 新生儿缺氧缺血性脑病磁共振诊断与损伤类型的分类建议[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(12): 1225-1233.
- [8] 唐萍, 冯欢欢, 刘莺. 选择性头部亚低温治疗对新生儿缺氧缺血性脑病血清氧化应激因子及神经评分的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(20): 5005-5007.
- [9] 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.
- [10] MIETZSCH U, RADHAKRISHNAN R, BOYLE F A, et al. Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. *J Physiol*, 2020, 598(2): 415-424.
- [11] CHIANG M C, JONG Y J, LIN C H. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(6): 475-483.
- [12] 康乐, 王建芳, 王新华. 选择性头部亚低温联合复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的有效性和安全性[J]. *儿科药理学杂志*, 2019, 25(1): 29-32. (下转第 2924 页)

- 89.
- [8] MASTRANGELO E, MILANI M. Role and inhibition of GLII protein in cancer[J]. Lung Cancer (Auckl), 2018, 9:35-43.
- [9] LIU H, ZHANG W, WANG L, et al. GLII is increased in ovarian endometriosis and regulates migration, invasion and proliferation of human endometrial stromal cells in endometriosis[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(22):663.
- [10] 廖晓容. 基底细胞癌的治疗进展[J]. 皮肤病与性病, 2017, 39(1):31-32.
- [11] KALLI A C, ROG T, VATTULAINEN I, et al. The integrin receptor in biologically relevant bilayers: insights from molecular dynamics simulations[J]. J Membr Biol, 2017, 250(4):337-351.
- [12] GUHA D, SAHA T, BOSE S, et al. Integrin-EGFR interaction regulates anoikis resistance in colon cancer cells[J]. Apoptosis, 2019, 24(11/12):958-971.
- [13] MOROZEVICH G E, KOZLOVA N I, SUSOVA O Y, et al. Hyperexpression of integrin  $\alpha 5\beta 1$  promotes resistance of MCF-7 human breast carcinoma cells to doxorubicin via ERK protein kinase down-regulation[J]. Biochemistry (Mosc), 2017, 82(9):1017-1024.
- [14] DI MAGGIO N, MARTELLA E, FRISMANTIENE A, et al. Extracellular matrix and  $\alpha 5\beta 1$  integrin signaling control the maintenance of bone formation capacity by human adipose-derived stromal cells[J]. Sci Rep, 2017, 7:44398.
- [15] AL-YAFEAI Z, YURDAGUL A J, PERETIK J M, et al. Endothelial FN (Fibronectin) deposition by  $\alpha 5\beta 1$  integrins drives atherogenic inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(11):2601-2614.
- [16] MITRA A K, SAWADA K, TIWARI P, et al. Ligand-independent activation of c-Met by fibronectin and  $\alpha(5)\beta(1)$ -integrin regulates ovarian cancer invasion and metastasis[J]. Oncogene, 2011, 30(13):1566-1576.
- [17] MOROZEVICH G E, KOZLOVA N I, USHAKOVA N A, et al. Implication of integrin  $\alpha 5\beta 1$  in human breast carcinoma apoptosis and drug resistance[J]. Biomed Khim, 2011, 57(1):77-84.
- [18] DAMIANO J S, HAZLEHURST L A, DALTON W S. Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) protects the K562 chronic myelogenous leukemia cell line from apoptosis induced by BCR/ABL inhibition, cytotoxic drugs, and gamma-irradiation[J]. Leukemia, 2001, 15(8):1232-1239.
- [19] SHABANA A M, XU B, SCHNEIDERMAN Z, et al. Targeted liposomes encapsulating miR-603 complexes enhance radiation sensitivity of patient-derived glioblastoma stem-like cells[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(8):1115.
- [20] JEE B A, LIM H, KWON S M, et al. Molecular classification of basal cell carcinoma of skin by gene expression profiling[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(12):1605-1612.
- [21] PIETROBONO S, GAGLIARDI S, STECCA B. Non-canonical hedgehog signaling pathway in cancer: activation of GLI transcription factors beyond smoothened[J]. Front Genet, 2019, 10:556.
- [22] BRENNAN-CRISPI D M, OVERMILLER A M, TAMA YO-ORREGO L, et al. Overexpression of desmoglein 2 in a mouse model of gorlin syndrome enhances spontaneous basal cell carcinoma formation through STAT3-mediated Gli1 expression[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(2):300-307.
- [23] ZHANG Z, HAO C, ZHANG R, et al. A Gli inhibitor GANT61 suppresses cell proliferation, promotes cell apoptosis and induces G1/G0 cycle retardation with a dose- and time-dependent manner through inhibiting Notch pathway in multiple myeloma[J]. Cell Cycle, 2020, 19(16):2063-2073.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-06-20)

(上接第 2916 页)

- [13] SHANKARAN S, LAPTOOK A R, PAPPAS A, et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(1):57-67.
- [14] 陈信, 彭万胜, 张阵, 等. 选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效和安全性[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(11):1046-1050.
- [15] 黄健, 唐晓霞. 亚低温联合促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 28(22):3728-3729.
- [16] 刘翱搏, 李杨. 全身亚低温疗法在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中的应用及其护理[J]. 解放军护理杂志, 2017, 34(6):36-40.
- [17] LI B, DASGUPTA C, HUANG L, et al. MiRNA-210 induces microglial activation and regulates microglia-mediated neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(9):976-991.
- [18] 柏源. 全身亚低温对新生儿缺氧缺血性脑病的近期和远期治疗效果[J]. 吉林医学, 2021, 42(7):1580-1581.
- [19] 雷敏, 吴丽荣, 刘英. 芒果苷对缺氧缺血性脑损伤大鼠氧化应激反应及神经细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(12):1037-1044.
- [20] 果崇慧, 杨青. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病对患儿血清炎症相关细胞因子和 MMP-9 的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(2):219-223.
- [21] 姜淑萍, 朱洪斌, 刘芳, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 HMGB1、脂蛋白 a 水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2021, 18(8):25-28.
- [22] 刘春丽, 梅花, 张亚昱, 等. 血清 GFAP 结合颅脑 MRI 检查在新生儿缺氧缺血性脑病中的临床价值[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(11):1621-1625.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-07-05)