

· 论 著 ·

血清 CASP2 表达与缺氧缺血性脑病患儿 NBNA 评分及预后的关系*

魏燕云, 李艳民

邯郸市第一医院新生儿科, 河北邯郸 056002

摘要:目的 探讨缺氧缺血性脑病(HIE)患儿血清半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 2(CASP2)水平与新生儿神经行为(NBNA)评分的相关性,以及 CASP2 在预后中的评估价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2022 年 4 月该院的 114 例 HIE 患儿为 HIE 组,根据患儿病情严重程度分为轻度组 40 例,中度组 52 例,重度组 22 例;根据治疗 6 个月后的预后情况将 114 例 HIE 患儿分为预后不良组 26 例和预后良好组 88 例。同期选择于该院出生的健康新生儿 106 例作为对照组。记录 NBNA 评分,采用酶联免疫吸附试验检测血清 CASP2 水平;采用 Pearson 相关分析 HIE 患儿血清 CASP2 水平与 NBNA 评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NBNA 评分及血清 CASP2 水平对 HIE 患儿预后的预测价值。结果 HIE 组血清 CASP2 水平高于对照组,NBNA 评分低于对照组($P < 0.05$)。重度组血清 CASP2 水平高于中度组、轻度组,NBNA 评分低于中度组、轻度组($P < 0.05$);中度组血清 CASP2 水平高于轻度组,NBNA 评分低于轻度组($P < 0.05$)。HIE 患儿 NBNA 评分与血清 CASP2 水平呈负相关($r = -0.608, P < 0.05$)。预后不良组血清 CASP2 水平高于预后良好组,NBNA 评分低于预后良好组($P < 0.05$)。血清 CASP2 水平及 NBNA 评分单独及联合预测 HIE 患儿预后不良的曲线下面积分别为 0.875(95%CI 0.797~0.952)、0.748(95%CI 0.639~0.857)、0.927(95%CI 0.873~0.981)。结论 血清 CASP2 水平随着 HIE 患儿病情严重程度增加而升高,且与患儿 NBNA 评分密切相关,有重要的预后预测价值。

关键词:缺氧缺血性脑病; 新生儿; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-2; 神经系统发育

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.012 **中图法分类号:**R722.1

文章编号:1673-4130(2023)24-3006-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum CASP2 expression and NBNA score and prognosis in children with hypoxic-ischemic encephalopathy*

WEI Yanyun, LI Yanmin

Department of Neonatology, Handan City First Hospital, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: Objective To study the correlation between serum cysteine aspartate proteinase 2 (CASP2) level and neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) score in children with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), and the value of CASP2 in evaluating prognosis. **Methods** A total of 114 neonates with HIE in this hospital from January 2018 to April 2022 were selected as HIE group. According to the severity of the disease, the neonates were divided into mild group (40 cases), moderate group (52 cases) and severe group (22 cases). According to the prognosis after 6 months of treatment, 114 neonates with HIE were divided into poor prognosis group (26 cases) and good prognosis group (88 cases). At the same time, 106 healthy neonates born in the hospital were selected as the control group. The NBNA score was recorded, and the serum CASP2 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum CASP2 level and NBNA score in HIE children. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of NBNA score and serum CASP2 level for the prognosis of neonates with HIE. **Results** The level of serum CASP2 in HIE group was higher than that in control group, and the NBNA score was lower than that in control group ($P < 0.05$). The level of serum CASP2 in the severe group was higher than that of the moderate group and mild group, and the NBNA score was lower than that of moderate group and mild group ($P < 0.05$). The level of serum CASP2 in the moderate group was higher than

* 基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题(20200437)。

作者简介:魏燕云,女,主治医师,主要从事新生儿缺氧缺血性脑病相关研究。

that of the mild group, and the NBNA score was lower than that of the mild group ($P < 0.05$). The NBNA score was negatively correlated with the serum level of CASP2 in the children with HIE ($r = -0.608, P < 0.05$). The poor prognosis group had a significantly higher serum level of CASP2 and a significantly lower NBNA score than the good prognosis group ($P < 0.05$). The serum level of CASP2 and NBNA score separate and joint area under the curve of the poor children with HIE prognosis were 0.875 (95%CI 0.797—0.952), 0.748 (95%CI 0.639—0.857), 0.927 (95%CI 0.873—0.981). **Conclusion** The level of serum CASP2 increases with the severity of HIE, and is closely related to the NBNA score, which has an important prognostic value.

Key words: hypoxic-ischemic encephalopathy; newborns; cysteine aspartate proteinase 2; neonatal behavioral neurological assessment

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是新生儿缺氧缺血性神经综合征,它与意识丧失、自发运动、音调和反射的减少有关,严重的情况下会出现脑瘫、癫痫甚至导致患儿死亡^[1-2]。目前临床诊断HIE的主要依据是影像学检查及临床症状分析,但均无法准确评估患儿病情严重程度及预后^[3]。近些年来,有研究将生物指标检测用于疾病诊断、病情评估及预后预测,其具有无创、简单、便捷等优势^[4]。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶2(CASP2)属于Caspase蛋白家族,主要调控细胞凋亡和炎症等,已被确定为肿瘤抑制因子,但其具体作用机制仍不清楚^[5]。研究显示,在缺氧缺血性脑损伤小鼠的大脑皮层组织中CASP2高表达,其基因敲除后可减轻脑损伤和细胞凋亡^[6]。然而CASP2与HIE患儿新生儿神经行为(NBNA)评分及预后的关系仍待进一步探究。因此,本研究通过检测114例HIE患儿血清CASP2水平,分析其表达变化与患儿病情严重程度、NBNA评分及预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2022年4月本院114例HIE患儿为HIE组,其中男66例、女48例,平均胎龄(39.87 ± 0.84)周,根据患儿病情严重程度分为轻度组40例,中度组52例,重度组22例;选择同期于本院分娩的106例健康新生儿作为对照组,其中男62例、女44例,平均胎龄(39.96 ± 0.72)周。同时收集HIE组与对照组体重、剖宫产、收缩压、舒张压、心率、血尿素、白蛋白、肌酐等资料。

纳入标准:(1)HIE患儿诊断及轻、中、重度分类判定均按照《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[7]中的相关标准执行,其主要包括有相关明确异常产科病史、严重胎儿宫内窘迫表现;出生时有过重度窒息,符合脐动脉血气标准;出生后不久即出现神经系统症状;排除颅内出血、产伤、电解质紊乱等引起的抽搐及遗传代谢疾病,宫内感染和其他先天性疾病引起的脑损伤,并进行脑电图、B超、MRI、CT等辅助检查。(2)入组HIE患儿均于发病24h内接受治疗。(3)母

亲孕期资料及新生儿临床资料记录齐全,无其他医院治疗史。排除标准:(1)有神经系统畸形发育或慢性感染、颅内出血等疾病者;(2)母亲在孕期有严重不良生活嗜好等情况者;(3)新生儿有先天性心、肝、肾等脏器功能障碍、遗传代谢性疾病者;(4)输注过血液制品者。本研究通过医院伦理委员会批准,新生儿父母签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清CASP2水平测定 所有HIE患儿及健康新生儿均于入组第1天采集外周静脉血液标本2mL,室温静置60min左右,以3000r/min离心15min(离心半径18cm),收集血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清CASP2水平,按照CASP2检测试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司,货号:EH4261)说明书依次操作,检测仪器采用SpectraMax iD5多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司)。

1.2.2 NBNA评分 记录所有入组新生儿NBNA评分,依据NBNA20项评分标准^[8]进行评估,评估内容主要包括主动肌张力、被动肌张力、一般反应、原始反射、行为能力5方面。NBNA评分越低,新生儿的神经发育水平越差。

1.2.3 预后评估及分组 HIE患儿均给予适当的氧合、通气,控制血糖水平及脑血流灌注,预防脑水肿,限制入液量,控制惊厥。对所有入组HIE患儿进行为期6个月的随访,主要通过门诊或复查的方式。记录患儿出生6个月后的神经发育情况,采用婴儿神经国际量表(INFANIB)进行评估,主要包括5个功能区共20个条目,各条目分值均为1~5分,依照总分划分的参考区间^[9]分为:“正常儿”“境界儿”和“异常儿”,随访期间均未失访,根据预后情况将114例HIE患儿分为预后不良组(“境界儿”+“异常儿”)26例和预后良好组(“正常儿”)88例。其中预后不良为存在癫痫、脑瘫等神经系统疾病,存在智力缺陷,因脑损伤而死亡。预后良好为存活且无神经系统异常和智力缺陷。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件对研究所得数据进行统计分析。计量资料经检验服从正态

分布后以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析, 进一步组间两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析 HIE 患儿血清 CASP2 水平与 NBNA 评分的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CASP2 水平及 NBNA 评分对 HIE 患儿预后不良的预测价值, 不同曲线下面积 (AUC) 比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HIE 组与对照组临床资料比较 对照组与 HIE 组胎龄、性别、体重、剖宫产、收缩压、舒张压、心率及血尿素、白蛋白、肌酐水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 HIE 组与对照组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	对照组 ($n=106$)	HIE 组 ($n=114$)	t/χ^2	P
胎龄(周)	39.96±0.72	39.87±0.84	0.850	0.396
性别				
男	62(58.49)	66(57.89)	0.008	0.929
女	44(41.51)	48(42.11)		
体重(kg)	3.22±0.35	3.20±0.28	0.470	0.639
剖宫产	46(43.40)	45(39.47)	0.348	0.555
收缩压(mmHg)	74.89±5.93	75.02±6.61	0.153	0.878
舒张压(mmHg)	51.14±5.43	51.67±3.94	0.833	0.406
心率(次/分)	135.02±19.11	134.78±20.09	0.091	0.928
血尿素(mmol/L)	5.42±1.95	5.39±2.07	0.110	0.912
白蛋白(g/L)	48.02±10.16	47.58±9.32	0.335	0.738
肌酐(μ mol/L)	128.74±12.14	129.37±11.86	0.389	0.687

2.2 HIE 组与对照组血清 CASP2 水平及 NBNA 评分比较 HIE 组血清 CASP2 水平高于对照组, NBNA 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 HIE 组与对照组血清 CASP2 水平及 NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CASP2(ng/mL)	NBNA 评分(分)
对照组	106	2.36±0.45	38.22±2.64
HIE 组	114	4.89±1.14	28.94±3.16
t		21.352	23.545
P		<0.001	<0.001

2.3 不同病情严重程度 HIE 患儿血清 CASP2 水平及 NBNA 评分比较 重度组血清 CASP2 水平高于中度组、轻度组, NBNA 评分低于中度组、轻度组 ($P < 0.05$); 中度组血清 CASP2 水平高于轻度组, NBNA 评分低于轻度组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同病情严重程度 HIE 患儿血清 CASP2 水平及 NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CASP2(ng/mL)	NBNA 评分(分)
轻度组	40	3.80±0.84	32.98±3.15
中度组	52	4.93±1.20 ^a	28.26±2.82 ^a
重度组	22	6.78±1.39 ^{ab}	23.20±2.76 ^{ab}
F		49.485	81.675
P		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 HIE 患儿血清 CASP2 水平与 NBNA 评分的相关性 Pearson 相关分析结果显示, HIE 患儿 NBNA 评分与血清 CASP2 水平呈负相关 ($r = -0.608, P < 0.05$), 见图 1。

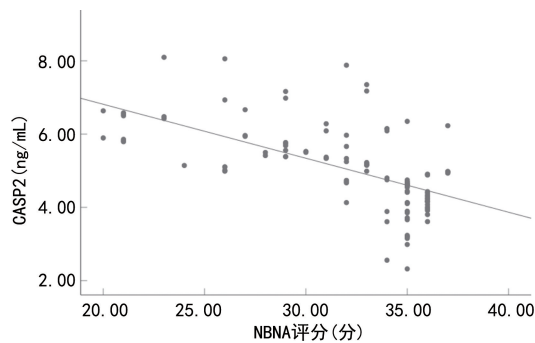


图 1 HIE 患儿血清 CASP2 水平与 NBNA 评分的相关性

2.5 不同预后 HIE 患儿血清 CASP2 水平及 NBNA 评分比较 预后不良组血清 CASP2 水平高于预后良好组, NBNA 评分低于预后良好组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后 HIE 患儿 NBNA 评分及血清 CASP2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CASP2(ng/mL)	NBNA 评分(分)
预后良好组	88	4.49±1.18	30.25±3.76
预后不良组	26	6.25±1.42	24.51±3.29
t		6.371	7.025
P		<0.001	<0.001

2.6 血清 CASP2 水平及 NBNA 评分对 HIE 患儿预后不良的预测价值 以 HIE 患儿是否发生预后不良为状态变量, 以血清 CASP2 水平及 NBNA 评分为检验变量绘制 ROC 曲线, 结果显示, 血清 CASP2 水平、NBNA 评分单独及联合预测 HIE 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.875 (95%CI 0.797~0.952)、0.748 (95%CI 0.639~0.857)、0.927 (95%CI 0.873~0.981), 其中联合预测的 AUC 高于二者单独预测的 AUC ($Z = 1.896, 2.375, P < 0.05$), 灵敏度分别为 88.5%、65.4%、82.5%, 特异度分别为 78.4%、78.4%、86.2%, CASP2 及 NBNA 评分预测 HIE 患

儿预后不良的最佳临界值分别为 4.96 ng/mL、27 分。见图 2。

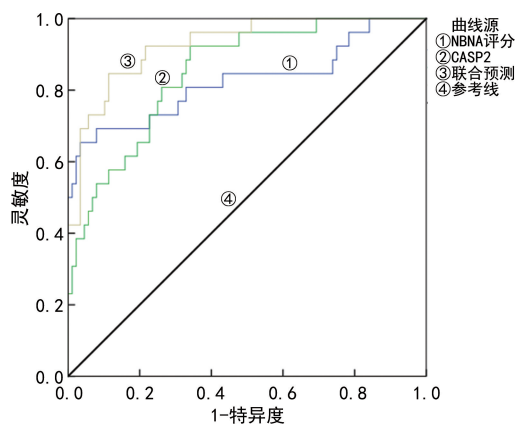


图 2 血清 CASP2 水平及 NBNA 评分单独及联合预测 HIE 患儿预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

新生儿脑病的脑功能异常可能由多种病因引起,临床中应根据神经检查、病史、体格检查及进一步调查中收集的数据,将 HIE 与新生儿脑病区分开来^[10-11]。HIE 是一个全球性问题,全球每年约有 75 万婴儿患中度或重度 HIE,导致约 40 万婴儿神经发育障碍,造成全球总疾病负担加重^[12-13]。寻找临床中可辅助评估疾病程度及预后的新指标,对于降低 HIE 患儿病死率有重要作用。

CASP2 是哺乳动物 Caspase 家族中进化上最保守的成员,在凋亡、肿瘤抑制、基因组稳定性、DNA 损伤反应、氧化应激反应、代谢和老化中发挥作用,且与神经元分化和免疫信号传导有关^[14-15]。本研究结果显示,HIE 患儿血清中 CASP2 水平升高,且重度 HIE 患儿血清 CASP2 水平高于中度和轻度 HIE 患儿,与 NIU 等^[6]研究中 CASP2 的表达趋势一致。分析认为:(1)CASP2 水平升高可能与 HIE 病情进展有关,CASP2 水平升高可能造成 HIE 患儿脑损伤加重、神经保护作用减弱及神经元凋亡增加,导致 HIE 疾病进展及不良预后的发生。LUO 等^[16]研究表明,微小 RNA-150-3p 通过靶向 CASP2 增强缺氧缺血性脑损伤后神经干细胞外分泌体的神经保护作用,抑制脑损伤后的神经元凋亡。(2)CASP2 水平升高也可能通过影响下游蛋白表达,降低其神经元形态保护功能,影响突触功能,进而参与 HIE 患儿脑损伤,导致疾病进展。既往研究显示,tau 蛋白可在急性或创伤性缺血性脑损伤患者中保护神经元形态稳定、提高轴突运输效率,而 CASP2 可通过水解 tau 蛋白对突触功能产生不良影响^[17-19]。

NBNA 评分是评估新生儿行为能力的一种权威性方法,有利于早期明确新生儿是否存在脑损伤,可早期判断、预防因患儿神经发育不良而造成的残

疾^[20]。本研究发现,重度 HIE 患儿中 NBNA 评分低于轻度和中度 HIE 患儿,且 NBNA 评分与血清 CASP2 水平呈负相关。提示血清 CASP2 水平变化在一定程度上可作为 HIE 患儿神经系统发育水平的辅助评估指标,其水平升高可能预示 HIE 患儿神经系统发育迟缓或落后,应尽早采取干预措施。进一步研究发现,预后不良 HIE 患儿血清 CASP2 水平较高,而 NBNA 评分较低,二者均对 HIE 患儿预后具有重要预测价值。此外,CASP2 与 NBNA 评分联合预测的 AUC 高于二者单独预测的 AUC,结果表明联合预测对 HIE 患儿预后改善有重要意义,可通过大规模试验验证后进行临床应用。

综上所述,CASP2 在 HIE 患儿血清中水平升高,且 CASP2 水平随患儿病情严重程度增加而升高。CASP2 水平与 HIE 患儿 NBNA 评分密切相关,且能有效预测患儿预后不良,可作为评估 HIE 预后的血清学辅助检测指标。但本研究未能对不同时间点血清 CASP2 水平进行动态观察,今后应纳入更多样本并将动态检测作为研究重点进一步探究。此外,本研究治疗方式可能会对预后结果造成一定影响,今后仍需控制变量进一步探讨。

参考文献

- [1] MIDIRI F, LA-SPINA C, ALONGI A, et al. Ischemic hypoxic encephalopathy: the role of MRI of neonatal injury and medico-legal implication[J]. *Forensic Sci Int*, 2021, 327(1):110968.
- [2] 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.
- [3] MENG L, WANG Q, LI Y, et al. Diagnostic performance of arterial spin-labeled perfusion imaging and diffusion-weighted imaging in full-term neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(4):985-991.
- [4] DABOVAL T, OUELLET P, CHARLES F, et al. Comparisons between umbilical cord biomarkers for newborn hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(23):3969-3982.
- [5] BROWN-SUEDEL A N, BOUCHIER-HAYES L. Caspase-2 substrates: to apoptosis, cell cycle control, and beyond[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:610022.
- [6] NIU X, JIAO Z, WANG Z, et al. MiR-17-5p protects neonatal mice from hypoxic-ischemic brain damage by targeting Casp2[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 772(1):136475.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2):97-98.
- [8] 新生儿行为神经研究协作组, 鲍秀兰, 虞人杰, 等. 新生儿 20 项行为神经测定在窒息儿的临床应用[J]. *中国生育健康杂志*, 1992, 23(3):116-119.

- [7] 马开树,刘成坤,屈开新,等.血清 S100A8/A9 与社区获得性肺炎患者严重程度及预后关联的回顾性队列研究[J].临床肺科杂志,2022,27(12):1850-1856.
- [8] 刘瀚旻,马融.儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 年制定)[J].中国实用儿科杂志,2017,32(12):881-885.
- [9] 简化小儿危重病例评分试用协作组.简化小儿危重病例评分法的临床应用[J].中华儿科杂志,2003,7(8):9-13.
- [10] LV Y T, SUN X J, CHEN Y, et al. Epidemic characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* infection: a retrospective analysis of a single center in Suzhou from 2014 to 2020 [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(20):1123-1129.
- [11] 魏琳,刘志红,张洪芝,等.儿童难治性支原体肺炎外周血 TLR2 信号通路表达及其对疗效的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2023,33(4):613-617.
- [12] FURUE M, FURUE K, TSUJI G, et al. Interleukin-17A and keratinocytes in psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1275-1283.
- [13] SCHINOCCA C, RIZZO C, FASANO S, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(8):6378-6385.
- [14] DING W, ZHANG X Y, PAN M, et al. Interleukin-17A promotes the formation of inflammation in the lung tissues of rats with pulmonary fibrosis [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2):491-497.
- [15] ZHOU Y, XIANG C, WANG N, et al. *Acinetobacter baumannii* reinforces the pathogenesis by promoting IL-17 production in a mouse pneumonia model [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2023, 212(1):65-73.
- [16] BAI S, WANG W, YE L, et al. IL-17 stimulates neutrophils to release S100A8/A9 to promote lung epithelial cell apoptosis in *Mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia in children [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143(5):1121-1130.
- [17] WANG T, DU G, WANG D. The S100 protein family in lung cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 520(8):67-70.
- [18] YAO Z, ZHANG B, NIU G, et al. Neutrophil infiltration characterized by upregulation of S100A8, S100A9, S100A12 and CXCR2 is associated with the Co-occurrence of crohn's disease and peripheral artery disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(6):8966-8975.
- [19] SCHENTEN V, PLANÇON S, JUNG N, et al. Secretion of the phosphorylated form of S100A9 from neutrophils is essential for the proinflammatory functions of extracellular S100A8/A9 [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(5):447-453.
- [20] SINGH P, ALI S A. Multifunctional role of S100 protein family in the immune system: an update [J]. *Cells*, 2022, 11(15):2274-2281.
- [21] COLICCHIA M, SCHROTTMAIER W C, PERRELLA G, et al. S100A8/A9 drives the formation of procoagulant platelets through GPIIb α [J]. *Blood*, 2022, 140(24):2626-2643.

(收稿日期:2023-05-10 修回日期:2023-10-12)

(上接第 3009 页)

- [9] LI X L, LIU Y, LIU M, et al. Early premature infant oral motor intervention improved oral feeding and prognosis by promoting neurodevelopment [J]. *Am J Perinatol*, 2020, 37(6):626-632.
- [10] 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):101272.
- [11] ERDI-KRAUSZ G, ROCHA R, BROWN A, et al. Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: motor impairment beyond cerebral palsy [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 35(1):74-81.
- [12] VICTOR S, ROCHA-FERREIRA E, RAHIM A, et al. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(3):875-887.
- [13] LEE B L, GLASS H C. Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Clin Exp Pediatr*, 2021, 64(12):608-618.
- [14] DORSTYN L, HACKETT-JONES E, NIKOLIC A, et al. Transcriptome profiling of caspase-2 deficient E μ Myc and Th-MYCN mouse tumors identifies distinct putative roles for caspase-2 in neuronal differentiation and immune signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):56-71.
- [15] ZHANG R, ZHOU W, YU Z, et al. miR-1247-3p mediates apoptosis of cerebral neurons by targeting caspase-2 in stroke [J]. *Brain Res*, 2019, 1714(1):18-26.
- [16] LUO H, YE G, LIU Y, et al. miR-150-3p enhances neuroprotective effects of neural stem cell exosomes after hypoxic-ischemic brain injury by targeting CASP2 [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 779(1):136635.
- [17] 田先雨,周平,王小琴,等.血清 tau 蛋白,NGF,BNP 在缺血缺氧性脑病患儿中的表达及与神经系统发育的相关性 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(2):183-187.
- [18] SINGH G, LIU P, YAO K R, et al. Caspase-2 inhibitor blocks tau truncation and restores excitatory neurotransmission in neurons modeling FTDP-17 tauopathy [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(10):1549-1557.
- [19] LIU P, SMITH B R, HUANG E S, et al. A soluble truncated tau species related to cognitive dysfunction and caspase-2 is elevated in the brain of Huntington's disease patients [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1):111-125.
- [20] 傅启义,蔡浩,陈若红,等.血清 BDNF、VitB12、Tau 蛋白水平与缺氧缺血性脑病早产儿脑神经发育的相关性研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(6):969-972.

(收稿日期:2023-06-11 修回日期:2023-10-11)