

- 术在诊断甲状腺影像报告和数据系统4类甲状腺结节良恶性中的价值研究[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(11): 1245-1247.
- [4] HUO Y, XIE J, CHEN S, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH)-aided radioiodine treatment for non-toxic multinodular goitre [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 12(12): CD010622.
- [5] 邓小龙. 58例甲状腺结节经超声弹性成像鉴别良恶性的临床价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(11): 122-124.
- [6] 王军, 赵新燕, 任杰, 等. 甲状腺结节常规超声及超声引导下细针穿刺抽吸活检应用的研究进展[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(22): 3682-3684.
- [7] 周伟, 侯怡卿, 詹维伟. 超声造影及超声弹性成像在良性甲状腺结节鉴别诊断中的应用进展[J]. 诊断学理论与实践, 2020, 19(4): 344-349.
- [8] 汪晓露, 赵勇, 左新河, 等. 左新河运用中医药治疗甲状腺结节热消融术后经验[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(20): 2841-2844.
- [9] 王昭, 彭书旺, 王永恒. 彭坚基于“痰瘀互结”理论治疗甲状腺结节经验[J]. 中医药导报, 2023, 29(3): 206-209.
- [10] 邹冰, 王新, 孙丽, 等. 健康体检人群甲状腺结节患病率及其与代谢性疾病的关系研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(19): 2423-2428.
- [11] 刘博, 寇子祥, 陈宝贵. 陈宝贵教授治疗甲状腺结节经验浅析[J]. 天津中医药, 2022, 39(1): 8-10.
- [12] 石灿, 彭松, 梁琪. 能谱CT及其联合甲状腺球蛋白检测对良恶性甲状腺结节的诊断价值[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(11): 1359-1366.
- [13] 刘明雨, 陈然, 王伟. 彩色多普勒超声对甲状腺结节良恶性的鉴别诊断价值及不同性质甲状腺结节的超声表现[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(6): 125-128.
- [14] 魏锦辉, 来炳岩, 武峻艳. 彩色多普勒超声联合超声弹性成像对甲状腺良性恶性结节的鉴别诊断价值评估[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(21): 2981-2984.
- [15] 于悦悦, 冯俊, 王丽园. 超声弹性成像参数联合收缩期峰值流速、阻力指数以及血流分级对甲状腺良性、恶性结节鉴别诊断效能比较[J]. 包头医学, 2022, 46(1): 15-16.

[文章编号] 1007-0893(2024)08-0078-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.08.022

振幅整合脑电图联合血清 HIF-1 α 、NFP 在新生儿脑损伤中的诊断价值

胡娟娟 何晓娜 贾圆圆

(灵宝市第一人民医院, 河南 灵宝 472500)

[摘要] 目的: 探讨振幅整合脑电图联合血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、神经丝蛋白 (NFP) 在新生儿脑损伤中的诊断价值。方法: 选择 2020 年 1 月至 2023 年 1 月灵宝市第一人民医院收治的 76 例足月新生儿缺氧缺血性脑病 (HIE) 患儿作为观察组, 根据脑损伤程度将其分为轻度损伤组 (19 例)、中度损伤组 (37 例)、重度损伤组 (20 例), 行振幅整合脑电图 (aEEG) 监测, 并检测血清 HIF-1 α 、NFP 水平。并选择同期 50 例健康新生儿作为对照组。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 aEEG、HIF-1 α 、NFP 及联合诊断新生儿脑损伤的价值。结果: 观察组患儿血清 HIF-1 α 、NFP 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。随着脑损伤程度加重, 血清 HIF-1 α 、NFP 水平随之升高 ($P < 0.05$)。经 ROC 曲线分析, 血清 HIF-1 α 诊断新生儿 HIE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.683 (95% CI: 0.327~0.973), 截断值为 764.09 pg·mL⁻¹。血清 NFP 诊断新生儿 HIE 的 AUC 为 0.771 (95% CI: 0.506~0.879), 截断值为 19.29 ng·mL⁻¹, aEEG、血清 HIF-1 α 和 NFP 联合诊断新生儿 HIE 的 AUC 为 0.889 (95% CI: 0.627~0.995)。结论: 联合 aEEG 和血清 HIF-1 α 、NFP 在诊断新生儿 HIE 上具有较高的潜能。

[关键词] 新生儿缺氧缺血性脑病; 振幅整合脑电图; 缺氧诱导因子-1 α ; 神经丝蛋白**[中图分类号]** R 722.1 **[文献标识码]** B**[收稿日期]** 2024-02-06**[作者简介]** 胡娟娟, 女, 副主任医师, 主要研究方向是新生儿振幅整合脑电图方向。

The Diagnostic Value of Amplitude Integrated Electroencephalogram Combined with Serum Hif-1 α and NFP in Neonatal Brain Injury

HU Juanjuan, HE Xiaona, JIA Yuanyuan

(The First People's Hospital of Lingbao, Henan Lingbao 472500)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of amplitude integrated electroencephalogram combined with serum hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and neurofilament protein (NFP) in neonatal brain injury. **Methods** A total of 76 full-term neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) admitted to the First People's Hospital of Lingbao from January 2020 to January 2023 were selected as the observation group. According to the degree of brain injury, they were divided into mild injury group (19 cases), moderate injury group (37 cases) and severe injury group (20 cases). The amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) monitoring and serum HIF-1 α and NFP levels were detected. And 50 healthy newborns were selected as the control group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of aEEG, HIF-1 α , NFP and the combined diagnosis of neonatal brain injury. **Results** The levels of serum HIF-1 α and NFP in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). With the aggravation of brain injury, the levels of serum HIF-1 α and NFP increased ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum HIF-1 α in the diagnosis of neonatal HIE was 0.683 (95% CI: 0.327-0.973), and the cut-off value was 764.09 pg \cdot mL⁻¹. The AUC of serum NFP in the diagnosis of neonatal HIE was 0.771 (95% CI: 0.506-0.879), and the cut-off value was 19.29 pg \cdot mL⁻¹. The AUC of aEEG, serum HIF-1 α and NFP in the diagnosis of neonatal HIE was 0.889 (95% CI: 0.627-0.995). **Conclusion** The combination of aEEG and serum HIF-1 α and NFP has high potential in the diagnosis of neonatal HIE.

[Keywords] Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; Amplitude-integrated electroencephalogram; Hypoxia inducible factor-1 α ; Neurofilament protein

新生儿脑损伤在早产儿和足月儿均可发生,早产儿脑损伤主要与白质损伤、脑室内出血等有关,足月儿脑损伤主要与围生期缺氧窒息有关^[1]。据报道,我国新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)的发生率达3%~6%,其中新生儿期病死率达20%,即便存活也有25%~30%遗留脑瘫、癫痫、智障等问题^[2-3]。早期诊断对于改善新生儿HIE预后具有重要作用,然而临床上主要结合缺氧病史、临床表现及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查等进行诊断,依然存在一定的局限性,如:有些患儿的临床表现缺乏特异性;MRI尽管对脑损伤诊断可靠性高,但患儿可能因病情不平稳、配合困难或亚低温治疗而无法早期完善MRI检查^[3],这些因素可造成患儿错过最佳治疗时间窗。振幅整合脑电图(amplitude-integrated electroencephalography, aEEG)可监测脑皮层电活动,研究表明,其在判断新生儿脑功能损伤和预后方面展现出了很高的价值^[4]。该方法安全无创,可重复性高,还能够与亚低温治疗同时进行,便于早期发现异常。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)为缺氧条件下生成的核蛋白,神经丝蛋白(neurofilament protein, NFP)是构成神经细胞轴突中间丝的蛋白质,有研究表明,这两种蛋白与HIE具有相关性,但尚需证实。为最大程度改善HIE患儿预后,本研究旨在联合aEEG和血清HIF-1 α 、NFP诊断新生儿HIE,探讨这种联合诊断方法对新生儿HIE的早期筛查价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2020年1月至2023年1月灵宝市第一人民医院收治的76例足月新生儿HIE患儿作为观察组,其中轻度脑损伤19例,中度脑损伤37例,重度脑损伤20例。选择同期50例健康新生儿作为对照组,本研究经灵宝市第一人民医院伦理委员会审核批准(19-016)。

1.1.1 纳入标准 (1)观察组患儿产时缺血缺氧,经临床及影像学综合诊断,符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[5]中诊断及分级标准;(2)胎龄 \geq 37周;(3)母体妊娠期无严重合并症和并发症;(4)家属对本研究知情同意。

1.1.2 排除标准 (1)先天性原因引起的脑损伤或发育不全;(2)早产儿和低体重儿;(3)出生后24h内死亡;(4)存在高胆红素血症;(5)临床资料不完整。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括性别、胎龄、出生体质量、生产方式、出生后1min和5min Apgar评分^[1]、新生儿神经行为测定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)评分^[3]等。

1.2.2 aEEG监测 智能脑功能监测仪(南京伟思医疗科技股份有限公司),使用头皮电极,双通道,记录电极放于C3-C4、P3-P4,参考电极放于前额正中。有脑损伤高危因素的新生儿在出生后6h内即进行监测,健康新生儿在出生后12~24h进行监测,监测4~6h。根据《新

生儿振幅整合脑电图临床应用专家共识》^[4]中的标准进行脑功能评价。

1.2.3 血清学检测 行 aEEG 监测的同时采集外周静脉血 2 mL，离心（离心转速 3000 r • min⁻¹，离心半径 10 cm，离心时间为 5 min）获得血清。采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）检测 HIF-1 α 、NFP 水平，试剂盒来源于联科生物和伊莱瑞特生物科技股份有限公司，严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件分析，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用两独立样本的 *t* 检验，多组间比较采用

方差检验；计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验；采用受试者工作特征（receiver operating characteristic curve, ROC）曲线进行诊断效能的评估。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象临床特征比较

两组研究对象性别、胎龄、出生体质量、生产方式比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；与对照组比较，观察组患儿出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分、NBNA 评分明显降低，血清 HIF-1 α 、NFP 水平明显升高，差异均具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 两组研究对象临床特征比较

临床特征	观察组 (n = 76)	对照组 (n = 50)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.133	0.716
男 /n (%)	39(51.32)	24(48.00)		
女 /n (%)	37(48.68)	26(52.00)		
生产方式（剖宫产）/n (%)	44(57.89)	31(62.00)	0.211	0.646
胎龄 / $\bar{x} \pm s$, 周	38.82 \pm 1.47	39.22 \pm 1.23	1.592	0.114
出生体质量 / $\bar{x} \pm s$, kg	3.65 \pm 0.84	3.59 \pm 1.53	0.283	0.773
出生后 1 min Apgar 评分 / $\bar{x} \pm s$, 分	2.54 \pm 0.59	9.73 \pm 0.76	59.608	< 0.001
出生后 5 min Apgar 评分 / $\bar{x} \pm s$, 分	3.74 \pm 0.66	9.77 \pm 0.64	50.474	< 0.001
NBNA 评分 / $\bar{x} \pm s$, 分	21.65 \pm 6.28	38.26 \pm 1.72	18.235	< 0.001
血清 HIF-1 α / $\bar{x} \pm s$, pg • mL ⁻¹	819.42 \pm 204.63	217.62 \pm 44.52	20.452	< 0.001
血清 NFP / $\bar{x} \pm s$, ng • mL ⁻¹	16.33 \pm 7.34	1.58 \pm 0.71	14.146	< 0.001

注：NBNA—新生儿神经行为测定；HIF-1 α —缺氧诱导因子-1 α ；NFP—神经丝蛋白。

2.2 不同严重程度脑损伤组血清 HIF-1 α 、NFP 水平比较

随着脑损伤程度加重，血清 HIF-1 α 、NFP 水平随之升高，组间比较差异均具有统计学意义（*F* = 8.525，*P* < 0.05；*F* = 5.241，*P* < 0.05），见表 2。

表 2 不同严重程度损伤组血清 HIF-1 α 、NFP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α /pg • mL ⁻¹	NFP/ng • mL ⁻¹
轻度损伤组	19	536.91 \pm 139.85	12.25 \pm 3.18
中度损伤组	37	748.64 \pm 322.92	18.73 \pm 4.04
重度损伤组	20	993.52 \pm 342.67	24.09 \pm 6.71

注：HIF-1 α —缺氧诱导因子-1 α ；NFP—神经丝蛋白。

2.3 aEEG 联合血清 HIF-1 α 、NFP 对新生儿 HIE 的诊断效能

经 ROC 曲线分析，血清 HIF-1 α 诊断新生儿 HIE 的曲线下面积（area under curve, AUC）为 0.683（95% CI: 0.327 ~ 0.973），截断值为 764.09 pg • mL⁻¹。血清 NFP 诊断新生儿 HIE 的 AUC 为 0.771（95% CI: 0.506 ~ 0.879），截断值为 19.29 ng • mL⁻¹，aEEG、血清 HIF-1 α 和 NFP 诊断新生儿 HIE 的 AUC 为 0.889（95% CI:

0.627 ~ 0.995）。见封三图 1。

3 讨论

aEEG 作为一种神经生理检测方法，用于新生儿脑功能评价具有快速简便、无创安全、可重复性好、可床旁连续监测等优点。aEEG 与新生儿近期死亡和远期神经系统结局呈现出良好的相关性^[6]。袁文杰等^[7]对早产儿进行 aEEG 监测，有脑损伤组的异常率较非脑损伤组明显提高，aEEG 对早产儿脑损伤的灵敏性达 89%，特异性达 73%。aEEG 适用于新生儿脑损伤的早期诊断，但不难看出，单纯依靠 aEEG 并不能完全满足临床需要。联合多种方法进行综合诊断已成为当前趋势，血液标志物易获得、创伤小，为此选择两种具有潜在价值的血液标志物联合 aEEG 进行诊断，以期进一步丰富新生儿脑损伤的早期诊断手段。

本研究显示：与对照组比较，观察组患儿出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分、NBNA 评分明显降低，血清 HIF-1 α 、NFP 水平明显升高，差异均具有统计学意义（*P* < 0.05）；随着脑损伤程度加重，血清 HIF-1 α 、NFP 水平随之升高，组间比较差异均具有统计学意义

($F = 8.525, P < 0.05; F = 5.241, P < 0.05$), 表明血清 HIF-1 α 、NFP 与新生儿 HIE 有关。分析可知: HIF-1 α 是细胞对缺氧反应的主要调节因子, 广泛参与缺氧代谢机制, 在脑缺氧时可表达上调, 并通过调控血管内皮生长因子等表达促进微循环重建, 从而减轻缺血缺氧导致的细胞损伤, 抑制神经细胞凋亡; 但另一方面, 在某些病理条件下, HIF-1 α 亦具有炎症效应, 可诱发瀑布级联反应而促进神经细胞凋亡^[8-10]。这使得 HIF-1 α 的表达具有复杂性, 至于其在新生儿脑损伤中的表达高低, 目前多个研究表明 HIF-1 α 呈高表达^[10-11]。神经丝 (neurofilament, NF) 是只存在于神经元中的结构支架蛋白, 这使得其对神经元损伤具有高度特异性^[12], NFP 被认为是最有前景的评价神经轴索完整性或损伤的生物标志物^[13]。目前 NF 用于脑卒中、多发性硬化、创伤性颅脑损伤等神经系统疾病的研究报道较多, 而在新生儿脑损伤中的报道尚少。国外研究发现, 与足月儿比较, 早产儿血浆神经丝蛋白轻链 (neurofilament light, NFL) 明显升高, 有脑损伤的新生儿 NFL 水平更高^[14]。刘建宏等^[15]研究发现, 窒息新生儿血清 NFP 水平异常升高, 并且在有脑损伤者中更高。因此, 不论是在健康儿童还是不同脑损伤程度患儿中, 血清 HIF-1 α 和 NFP 表达水平均有显著性差异。

本研究进一步分析发现: 经 ROC 曲线可知, 血清 HIF-1 α 诊断新生儿 HIE 的 AUC 为 0.683, 截断值为 764.09 pg · mL⁻¹。血清 NFP 诊断新生儿 HIE 的 AUC 为 0.771, 截断值为 19.29 ng · mL⁻¹, aEEG、血清 HIF-1 α 和 NFP 联合诊断新生儿 HIE 的 AUC 为 0.889, 由此可知联合诊断无疑优于 aEEG 单一诊断, 有望为新生儿 HIE 的早期诊断提供价值。但尚存在一些不足, 如: (1) 只纳入了新生儿 HIE, 联合诊断对其他新生儿脑损伤的诊断价值尚不可知; (2) 血清 HIF-1 α 和 NFP 水平变化可能存在一定的时相性, 最佳截点是否具有普遍适用性还有待考证; (3) 尚不清楚血清 HIF-1 α 和 NFP 升高的机制等。今后尚需进一步研究。

综上所述, 联合 aEEG 和血清 HIF-1 α 、NFP 在诊断新生儿 HIE 上具有较高的潜能。

[参考文献]

[1] 贾飞勇. 新生儿脑损伤的预后与康复[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28 (11): 1185-1187, 1192.

- [2] 许婧, 丁周志, 刘娜娜, 等. 亚低温联合促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑病有效性及安全性 Meta 分析 [J]. 安徽医药, 2020, 24 (5): 849-854.
- [3] 白文娟, 方秀英, 石权, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病脑电背景演变与脑损伤程度的相关性研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23 (9): 909-915.
- [4] 中华医学会儿科学分会围产专业委员会. 新生儿振幅整合脑电图临床应用专家共识 [J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34 (1): 3-7.
- [5] 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.
- [6] YUAN X, KANG W, SONG J, et al. Prognostic value of amplitude-integrated EEG in neonates with high risk of neurological sequelae [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7 (2): 210-218.
- [7] 袁文杰, 吴铭, 徐艳, 等. 振幅整合脑电图联合 AOPP、sLOX-1 在早产儿脑损伤早期诊断中价值 [J]. 临床儿科杂志, 2020, 38 (11): 842-846.
- [8] CHEN X Y, WANG Q L, YANG Y, et al. Application of serum exosomal hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) as potential circulating biomarker for bacterial peritonitis [J]. Bioengineered, 2022, 13 (2): 1975-1987.
- [9] 姚彦莉, 张国斐, 王斐, 等. 血清髓磷脂碱性蛋白、缺氧诱导因子 -1 α 及 S100B 对脑损伤早产儿病情及预后的评估价值 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49 (8): 985-988.
- [10] 杨关山, 王万丽. 促血小板生成素和缺氧诱导因子 -1 α 对脑瘫高危儿的预测价值 [J]. 医学临床研究, 2020, 37 (10): 1526-1528.
- [10] 罗爱华. 缺血缺氧性脑病新生儿血清缺氧诱导因子 -1 α 、神经元特异性烯醇化酶、细胞间黏附分子 -1 水平表达及意义 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48 (10): 1249-1251.
- [12] 张秀丽, 郭姗姗, 李倩, 等. 神经丝作为神经系统疾病生物标志物的研究进展 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2020, 29 (5): 76-80, 84.
- [13] FRANCO T, DE FREITAS FILHO S A, MUNIZ L B, et al. Oral peripheral nerve sheath tumors: A clinicopathological and immunohistochemical study of 32 cases in a Brazilian population [J]. J Clin Exp Dent, 2017, 9 (12): e1459-e1465.
- [14] DEPOORTER A, NEUMANN R P, BARRO C, et al. Neurofilament light chain: blood biomarker of neonatal neuronal injury [J]. Front Neurol, 2018, 9: 984.
- [15] 刘建宏, 黄方. 血清 NFP、Nrf2 水平与新生儿窒息早期脑损伤的关系 [J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30 (7): 787-791.