

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.014

论著·临床研究

血清脑红蛋白评估新生儿低血糖脑损伤的临床价值

蒋峰原¹ 刘慧苹² 陈利婷² 宋忠瑞² 徐尚² 郭玉秀² 周林³ 王瑀坤³ 舒桂华²

(1. 南京鼓楼医院集团仪征医院儿科, 江苏 仪征 211900; 2. 扬州大学临床医学院新生儿科, 江苏 扬州 225001; 3. 扬州大学临床医学院检验科, 江苏 扬州 225001)

[摘要] **目的** 探讨血清脑红蛋白(NGB)在新生儿低血糖脑损伤评估中的临床应用价值。**方法** 选择100例低血糖新生儿为研究对象。根据振幅整合脑电图(aEEG)结果和/或临床表现,分为3组:症状性低血糖脑损伤组($n=22$)、无症状性低血糖脑损伤组($n=37$)和低血糖无脑损伤组($n=41$)。比较各组患儿血糖、低血糖持续时间、NGB及神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平、改良aEEG评分;分析NGB与NSE水平、改良aEEG评分之间的相关性并绘制受试者工作特征(ROC)曲线等。**结果** 症状性低血糖脑损伤组血糖、改良aEEG评分低于无症状性低血糖脑损伤组及低血糖无脑损伤组($P<0.05$),NGB、NSE、低血糖持续时间高/长于无症状性低血糖脑损伤组及低血糖无脑损伤组($P<0.05$)。无症状性低血糖脑损伤组血糖、改良aEEG评分低于低血糖无脑损伤组($P<0.05$),NGB、NSE及低血糖持续时间高/长于低血糖无脑损伤组($P<0.05$)。NGB与NSE、低血糖持续时间呈正相关(分别 $r=0.922$ 、 0.929 , $P<0.05$),与血糖、改良aEEG评分呈负相关(分别 $r=-0.849$ 、 -0.968 , $P<0.05$);NGB、NSE、改良aEEG评分的ROC曲线下面积分别为0.894、0.890、0.941,NGB最佳截断值为108 mg/L,敏感度80.8%,特异度95.8%。**结论** 血清NGB与NSE、改良aEEG评分比较,同样可作为评估低血糖新生儿脑损伤的特异性指标,具有一定的临床应用价值。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 573-579]

[关键词] 低血糖脑损伤;脑红蛋白;血清;新生儿

Clinical value of serum neuroglobin in evaluating hypoglycemic brain injury in neonates

JIANG Feng-Yuan, LIU Hui-Ping, CHEN Li-Ting, SONG Zhong-Rui, XU Shang, GUO Yu-Xiu, ZHOU Lin, WANG Yu-Kun, SHU Gui-Hua. Department of Pediatrics, Yizheng Hospital, Drum Tower Hospital Group of Nanjing, Yizheng, Jiangsu 211900, China (Shu G-H, Email: yzsbshg@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical value of serum neuroglobin in evaluating hypoglycemic brain injury in neonates. **Methods** A total of 100 neonates with hypoglycemia were enrolled as subjects. According to amplitude-integrated EEG (aEEG) findings and/or clinical manifestations, they were divided into symptomatic hypoglycemic brain injury group ($n=22$), asymptomatic hypoglycemic brain injury group ($n=37$) and hypoglycemic non-brain injury group ($n=41$). The three groups were compared in terms of blood glucose, duration of hypoglycemia, levels of neuroglobin and neuron-specific enolase (NSE), and modified aEEG score. The correlation of neuroglobin with NSE and modified aEEG score was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted. **Results** Compared with the asymptomatic hypoglycemic brain injury and hypoglycemic non-brain injury groups, the symptomatic hypoglycemic brain injury group had significantly lower blood glucose and modified aEEG score, significantly higher neuroglobin and NSE levels, and a significantly longer duration of hypoglycemia ($P<0.05$). Compared with the hypoglycemic non-brain injury group, the asymptomatic hypoglycemic brain injury group had significantly lower blood glucose and modified aEEG score, significantly higher neuroglobin and NSE levels, and a significantly longer duration of hypoglycemia ($P<0.05$). Neuroglobin was positively correlated with NSE and duration of hypoglycemia ($r=0.922$ and 0.929 respectively; $P<0.05$) and negatively correlated with blood glucose and modified aEEG score ($r=-0.849$ and -0.968

[收稿日期] 2018-12-16; [接受日期] 2019-04-08

[作者简介] 蒋峰原,男,硕士,主治医师。

[通信作者] 舒桂华,男,主任医师。Email: yzsbshg@126.com。

respectively; $P < 0.05$). The areas under the ROC curve of neuroglobin, NSE and modified aEEG score were 0.894, 0.890 and 0.941 respectively, and neuroglobin had a sensitivity of 80.8% and a specificity of 95.8% at the optimal cut-off value of 108 mg/L. **Conclusions** Like NSE and modified aEEG score, serum neuroglobin can also be used as a specific indicator for the assessment of brain injury in neonates with hypoglycemia and has a certain value in clinical practice.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 573-579]

Key words: Hypoglycemia brain injury; Neuroglobin; Serum; Neonate

近年来,随着围产医学的迅猛发展和新生儿救治技术水平的提高,新生儿病死率明显下降,但脑损伤发生率仍处于较高水平,其远期易发生癫痫、认知障碍、学习困难等后遗症。新生儿低血糖是引起新生儿脑损伤最常见的疾病之一。其症状非常隐匿,常无典型临床症状,早期评估新生儿低血糖脑损伤,对及时干预,降低其并发症、死亡率及致残率,改善预后至关重要。神经影像检查是目前诊断新生儿低血糖脑损伤的重要手段,但常存在诊断滞后等问题^[1]。脑红蛋白(neuroglobin, NGB)是2000年德国学者Burmester等^[2]在小鼠和人脑内发现的继血红蛋白和肌红蛋白的第三类携氧珠蛋白,参与神经元的储氧、运氧、氧利用等,与神经元的存活密切相关^[3]。国内虽有少数有关NGB在新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)监测中应用的报道^[4-5],但尚未见其在新生儿低血糖脑损伤方面的研究。本课题通过研究NGB与神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)及振幅整合脑电图(amplitude-integrated electroencephalogram, aEEG)在判断新生儿低血糖脑损伤时之间的关系,旨在探讨NGB在评估新生儿低血糖脑损伤中的临床应用价值,以期为临床提供新的诊断思路 and 手段。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年7月至2017年10月扬州大学临床医学院新生儿科收治的100例低血糖新生儿作为研究对象。纳入标准:(1)胎龄34~42周;(2)日龄0~7d;(3)符合低血糖诊断标准,即全血葡萄糖 < 2.2 mmol/L^[6]。排除标准:(1)HIE、颅内感染、颅内出血、脑发育异常、内分泌疾病、遗传代谢性疾病;(2)先天畸形,如胰腺分裂、小头畸形、脑积水、脊膨出、心肺等器官畸形等。

根据aEEG结果和/或临床表现(如易激惹、

反应低下、肌张力改变、呼吸暂停、抽搐等),分为3组:症状性低血糖脑损伤组(aEEG异常,有低血糖临床表现)、无症状性低血糖脑损伤组(aEEG异常,无低血糖临床表现)和低血糖无脑损伤组(aEEG正常伴或不伴低血糖临床表现)。

本研究经院伦理委员会批准,研究对象均获得家长知情同意。

1.2 标本采集、处理

所有患儿均于入院后立刻采集足跟血,应用美国强生公司生产的稳豪倍优型(ONETOUCH UltraVue)血糖仪监测血糖。低血糖新生儿经处理后每隔0.5~1h监测微量血糖,直至血糖恢复正常后逐步延长至每8h监测血糖1次,连续3d。当血糖值低于2.2 mmol/L时,立即抽取股静脉血2~3 mL,室温静置1h,3000 r/min离心15 min,取上清液,离心后2h内作全血血糖、NSE、NGB测定。

1.3 标本检测

采用电化学发光法检测血清NSE水平,采用德国罗氏cobas e601全自动电化学发光仪和原装试剂,严格遵从罗氏公司提供的标准操作流程进行检测。血清NGB测定采用上海纪宁实业有限公司人型脑红蛋白试剂盒,采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法,用酶标仪在450 nm波长处测吸光度(optical density, OD)值,NGB浓度与OD₄₅₀值之间呈正比,通过绘制标准曲线计算出样品中NGB浓度。

1.4 aEEG监测方法、结果判读及改良aEEG评分标准

采用美国Natus公司Nicolet Monitor脑功能监测仪,按照国际10~20标准电极安放系统,选择P3~P4导联为信号采集点。双顶部两电极的距离为75 mm,参考电极位置为头顶中央向前25 mm额中线上,输出速度为6 cm/h,单位为 μ V,在患儿24h内自然安静状态下进行aEEG监测,监测时间为4~6 h。根据aEEG背景活动及有无癫痫样活动,

将 aEEG 结果分为 3 种：(1) 振幅正常为正常 aEEG；(2) 振幅轻度异常及振幅正常伴癫痫样活动为轻度异常 aEEG；(3) 振幅轻度异常伴癫痫样活动、振幅重度异常伴或不伴癫痫样活动者均为重度异常 aEEG。改良 aEEG 评分在 Burdjalov^[7] 于 2003 年提出的早产儿 aEEG 评分基础上，结合新生儿脑电图的特点，并参照徐文慧^[8] 制定的改良 aEEG 评分量化工具，以 aEEG 的三个主要参数：连续性、SWC、癫痫样活动 (seizure activity, SA) 为基础，并赋值评分，分值范围 3~12 分，分值越低，提示脑损伤程度越重，见表 1。

表 1 改良 aEEG 评分标准^[9]

分值	连续性	SWC	SA
1	平台	无 SWC	癫痫持续状态，连续发生的痫性放电，持续 30 min 以上
2	连续低电压	不成熟 SWC	反复发作，30 min 内发生 1 次以上
3	爆发抑制	成熟 SWC	单次发作，单个发生的痫性放电
4	不连续正常电压		无痫性放电
5	连续正电压		

注：[aEEG] 振幅整合脑电图；[SWC] 睡眠-觉醒周期；[SA] 癫痫样活动。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理。计数资料以例数和百分比 (%) 表示，率比较采用 χ^2 检验。正态分布计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。相关性分析采用 Pearson 法，并绘制 NGB、NSE、改良 aEEG 评分的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC)，计算曲线下面积 (AUC)，分析各指标对新生儿低血糖脑损伤的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 100 例研究对象，其中症状性低血糖脑损伤组 22 例，无症状性低血糖组脑损伤组 37 例，低血糖无脑损伤组 41 例。三组新生儿性别、出生体重、胎龄、母亲分娩方式及母亲妊娠期糖尿病的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 三组新生儿一般情况比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	症状性低血糖 脑损伤组 (n=22)	无症状性低血糖 脑损伤组 (n=37)	低血糖 无脑损伤组 (n=41)	F/χ^2 值	P 值
性别					
男	13(59)	17(46)	22(54)	1.212	0.545
女	9(41)	20(54)	19(46)		
胎龄 (周)	37.1 \pm 2.1	37.8 \pm 2.3	37.5 \pm 2.3	0.201	0.819
出生体重 (g)	2895 \pm 840	3035 \pm 847	2930 \pm 761	0.372	0.693
母亲分娩方式					
顺产	10(45)	19(51)	20(49)	0.191	0.909
剖宫产	12(55)	18(49)	21(51)		
母亲妊娠期糖尿病					
有	12(55)	25(68)	23(56)	4.568	0.102
无	10(45)	12(32)	18(44)		

2.2 三组间血糖、低血糖持续时间、NGB、NSE 及改良 aEEG 评分比较

三组新生儿血糖、低血糖持续时间、NGB、NSE 及改良 aEEG 评分差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。症状性低血糖脑损伤组血糖、改良 aEEG 评分低于无症状低血糖脑损伤组及低血糖无脑损伤组 ($P < 0.05$)，NGB、NSE、低血糖持续时间高 / 长于无症状低血糖脑损伤组及低血糖无脑损

伤组 ($P<0.05$)。无症状低血糖脑损伤组血糖、改良 aEEG 评分低于低血糖无脑损伤组 ($P<0.05$)，

NGB、NSE 及低血糖持续时间高 / 长于低血糖无脑损伤组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 三组新生儿血糖、低血糖持续时间、NGB、NSE 及改良 aEEG 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血糖 (mmol/L)	低血糖持续时间 (h)	NGB (mg/L)	NSE ($\mu\text{g/L}$)	改良 aEEG 评分 (分)
症状性低血糖脑损伤组	22	0.93 \pm 0.47	18.6 \pm 3.7	181 \pm 65	63 \pm 11	6.3 \pm 1.3
无症状性低血糖脑损伤组	37	1.56 \pm 0.30 ^a	12.3 \pm 2.1 ^a	110 \pm 30 ^a	53 \pm 9 ^a	8.6 \pm 1.5 ^a
低血糖无脑损伤组	41	1.99 \pm 0.22 ^{a,b}	7.8 \pm 2.0 ^{a,b}	82 \pm 40 ^{a,b}	31 \pm 11 ^{a,b}	11.4 \pm 0.7 ^{a,b}
F 值		24.959	27.867	19.171	78.466	47.749
P 值		0.021	0.026	0.031	0.001	0.002

注: [NGB] 脑红蛋白; [NSE] 神经元特异性烯醇化酶; [aEEG] 振幅整合脑电图。a 示与症状性低血糖脑损伤组比较, $P<0.05$; b 示与无症状性低血糖脑损伤组比较, $P<0.05$ 。

2.3 NGB 与血糖、低血糖持续时间、NSE、改良 aEEG 评分相关性分析

2.3.1 NGB 与血糖相关性分析 NGB 与血糖呈负相关, 相关系数 $r=-0.849$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 1。

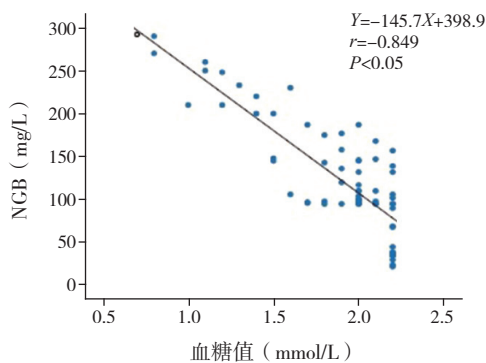


图 1 NGB 与血糖相关分析图 [NGB] 脑红蛋白。

2.3.2 NGB 与改良 aEEG 评分相关性分析 NGB 与改良 aEEG 评分呈负相关, 相关系数 $r=-0.968$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 2。

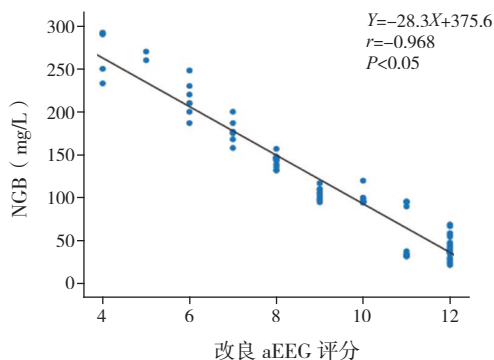


图 2 NGB 与改良 aEEG 评分相关分析图 [NGB] 脑红蛋白; [aEEG] 振幅整合脑电图。

2.3.3 NGB 与 NSE 相关性分析 NGB 与 NSE 呈正相关, 相关系数 $r=0.922$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 3。

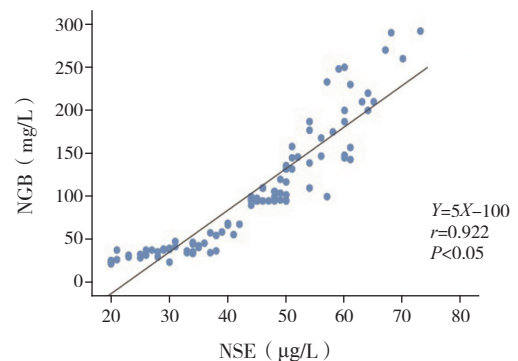


图 3 NGB 与 NSE 水平相关分析图 [NGB] 脑红蛋白; [NSE] 神经元特异性烯醇化酶。

2.3.4 NGB 与低血糖持续时间相关性分析 NGB 与低血糖持续时间呈正相关, 相关系数 $r=0.929$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 4。

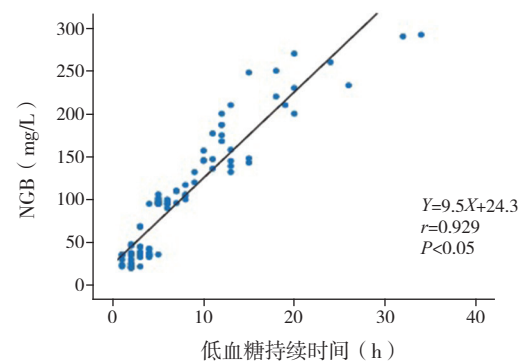


图 4 NGB 与低血糖持续时间相关分析图 [NGB] 脑红蛋白。

2.4 NGB、NSE、改良 aEEG 评分 ROC 曲线分析

将 NGB、NSE、改良 aEEG 评分行 ROC 分析, AUC 分别为 0.894、0.890、0.941, 均具有准确的低血糖脑损伤诊断能力 ($P < 0.05$)。三者敏

感度分别为 80.8%、87.5%、86.0%, 特异度分别为 95.8%、75.0%、93.0%, 其中 NSE 敏感度最高, NGB 特异度最高。见表 4, 图 5。

表 4 NGB、NSE、改良 aEEG 评分 ROC 曲线分析

项目	AUC	YI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值	PPV (%)	NPV (%)	95% 置信区间	P 值
NGB	0.894	0.666	80.8	95.8	108 mg/L	96.0	78.0	0.823~0.965	0.001
NSE	0.890	0.625	87.5	75.0	45.5 μ g/L	83.9	81.6	0.810~0.971	0.001
改良 aEEG 评分	0.941	0.674	86.0	93.0	9 分	94.4	82.6	0.920~0.981	<0.001

注: [NGB] 脑红蛋白; [NSE] 神经元特异性烯醇化酶; [aEEG] 振幅整合脑电图; [AUC] 曲线下面积; [YI] 约登指数; [PPV] 阳性预测值; [NPV] 阴性预测值。

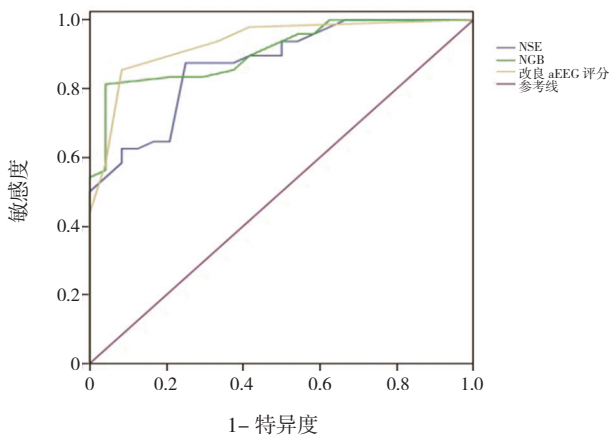


图 5 ROC 曲线分析

3 讨论

新生儿低血糖是新生儿时期常见的一种代谢紊乱性疾病, 大部分预后良好, 但严重而持续的低血糖症会对神经系统特别是脑部造成不可逆的损伤。据研究, 新生儿生后 1~2 h 血糖相较于母体有一段下降的过程, 之后稳定在 3.0~3.3 mmol/L 左右, 这是新生儿出生后适应宫外环境, 重新调整胰岛素等内分泌的过程^[10]。但因母亲妊娠期疾病或窒息、产伤、感染等因素影响, 造成代谢紊乱, 据 Harris 等^[11]发现有 30% 以上新生儿有发生低血糖的风险, 15% 新生儿可确诊为新生儿低血糖, 其中约 10% 新生儿有转入新生儿重症监护病房的可能。目前国内专家较一致的认识是血糖 <2.2 mmol/L 即诊断为新生儿低血糖^[6]。新生儿正处于脑和神经功能继续发育的阶段, 严重新生儿低血糖常遗留认知障碍、视觉障碍、枕叶癫痫、脑瘫等后遗症^[13], 因此低血糖对新生儿大脑发育

有很大危害。

新生儿低血糖在临床上常分为无症状性低血糖与症状性低血糖, 新生儿低血糖大多无临床表现, 本研究症状性低血糖脑损伤只占 22% (22/100), 大多数为无症状性。研究表明, 低血糖早期, 新生儿通过消耗酮体, 能对低血糖耐受一段时间而表现出无症状性^[13]。随着低血糖水平加重及持续, 新生儿会出现神经系统受损表现, 轻者表现为易激惹、肌张力增高, 重者表现为肌张力低下、嗜睡、呼吸暂停及抽搐等^[14]。顾秋芳等^[15]研究表明, 新生儿低血糖发生脑损伤的低血糖持续时间大于 12 h, 平均血糖 <2.6 mmol/L。一项回顾性研究显示, 因新生儿低血糖遗留癫痫后遗症的儿童, 大多在新生儿时经历了 6 h 以上的持续低血糖, 平均血糖 <2.2 mmol/L^[16]。本研究显示, 低血糖脑损伤新生儿低血糖持续时间大于 10 h, 平均血糖 <2.0 mmol/L, 且症状性低血糖脑损伤组患儿经历了更严重的低血糖持续时间和低血糖水平, 表明血糖水平越低、持续时间越长, 脑损伤越严重。导致新生儿持续低血糖难以纠正的原因, 根据目前研究主要为各种病理因素扰乱新生儿正常的胰岛素分泌功能由宫内向宫外转变, 导致新生儿体内存在持续的高胰岛素状态, 使血糖难以纠正; 还有一部分则为糖原储备较低和血糖的持续大量消耗以及皮质醇、肾上腺素、甲状腺素或瘦素分泌紊乱有关^[17]。

本研究显示, 低血糖脑损伤组改良 aEEG 评分低于无脑损伤组, 且症状性低血糖脑损伤组评分最低; 表明改良 aEEG 评分对真实反映 aEEG 结果, 客观区分不同脑损伤程度, 起到重要的作用, 是临床可靠的评价工具。MRI 是公认的、最准确

的新生儿低血糖脑损伤监测影像手段,其特征性的影像表现主要为顶枕叶皮质受损,并且能与HIE造成的分水岭区损伤相鉴别^[18]。但由于其设备要求较高,不能实时监测,新生儿配合较困难等,在临床上常限制了其使用。aEEG是连续脑电图记录的简化形式,通过采集脑电信号来大体反映大脑活动的水平,是近年来推崇的有效神经功能评价方法;因其灵活方便,结果简单准确易判读、便于床边监测等特点,在部分新生儿重症监护室开始得到普遍运用^[19]。研究证实,aEEG在监测新生儿低血糖脑损伤方面与MRI有着很好的一致性,并且可以用来比MRI更早的判断低血糖脑损伤的发生及动态判断预后,是一种较好的低血糖脑损伤监测工具^[20]。为客观评价aEEG结果,本次研究引用了改良aEEG评分系统,该评分系统可定量分析脑成熟过程各参数变化,客观反映新生儿不同的脑电活动,也便于不同患儿间aEEG图形的比较和同一患儿不同时间点的比较,有助于对脑损伤患儿aEEG图形进行客观评价^[21]。

NSE是临床及实验已广泛使用的反映神经元损伤非常敏感的标志物之一^[22]。NSE主要存在于脑神经元及神经内分泌细胞的胞质中,一般神经元受损或坏死后,血脑屏障破坏,NSE便会从细胞胞浆内释放进入脑脊液和血液,通过测定脑脊液和血液中NSE的浓度高低,可以早期准确的判断脑损伤及其程度^[23]。本研究显示三组新生儿NSE比较差异均有统计学意义;且症状性低血糖脑损伤组NSE水平高于无症状低血糖脑损伤组及低血糖无脑损伤组。同时有研究表明,新生儿低血糖脑损伤时NSE与MRI结果一致,能早期反映脑损伤及其程度,对临床有着重要的指导价值^[24-25]。本次研究结果也证明NSE是一种可靠的用于神经元损伤诊断的生化标志物。

NGB广泛分布于脑组织中,约占全脑组织总蛋白含量的0.01%,约10%的NGB分布在线粒体中。NGB具有代表性的双组氨酸六配位结构^[26]。大量研究发现,在缺血缺氧、氧糖剥夺、氧化应激、脑创伤等病理情况下,NGB对脑损伤修复具有广泛的内源性神经保护作用^[27-28]。本研究发现相对于低血糖无脑损伤组,脑损伤组患儿的NGB水平明显增高,且NGB增加的水平与低血糖持续时间、低血糖水平表现出明显相关性,同时NGB水平越

高,其相应的NSE水平增高,改良aEEG评分越低,表明NGB水平能直接反映低血糖脑损伤的程度。推测低血糖脑损伤发生后,随神经细胞损伤程度的加剧,NGB反应性增多,可能参与神经修复过程。有研究表明,低血糖时由于能量物质缺乏,使依赖能量的钠离子和钙离子正常跨膜浓度梯度恢复机制不能运作,过度的钙内流激活了细胞的磷脂酶和蛋白酶,改变了线粒体的新陈代谢,通过三羧酸循环减少酶底物,致使线粒体中分子氧降低,触发了自由基的形成,改变了突触传递的方式,线粒体膜和线粒体DNA损伤,线粒体DNA的断裂干扰了电子传递链酶的合成,细胞恢复ATP水平的能力受损,局部高能磷酸的耗尽而引发细胞凋亡直接使神经元坏死^[29];当神经元处于氧化应激状态-能量代谢障碍,膜稳定性破坏时,都会诱导NGB代偿性上调,并与脑组织抗凋亡相关基因Bcl-2的表达有着很好的一致性,分别在脑损伤的超早期(<2h),急性期(<72h)出现两个高峰,表明NGB有抗神经细胞凋亡,保护神经细胞的作用^[30]。Wakasugi等^[31]研究发现,NGB可能是脑组织的氧化应激感受器,其与G蛋白信号系统调节器和G蛋白受体激酶具有同源性,氧化型NGB可使鸟嘌呤核苷酸失去抑制活性,进而抑制GDP转化为GTP;而还原型NGB可释放G蛋白 $\beta\gamma$ 亚基,激活G蛋白信号系统,延长神经元存活期。

本研究将NGB、NSE及改良aEEG评分进行ROC分析发现,三者对新生儿低血糖脑损伤均有准确的诊断价值,其敏感性和特异性都达到较高的水平,表明NGB作为一种新的生化标志物,为早期临床干预提供可靠的依据,对降低新生儿病死率、致残率,提高人口素质,有着重要的临床价值。同时,作为新的生化标志物,值得临床进一步研究和探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, et al. Comparison of computer tomography and magnetic resonance imaging scans on the third day of life in term newborns with neonatal encephalopathy[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 319-326.
- [2] Burmester T, Weich B, Reinhardt S, et al. A vertebrate globin expressed in the brain[J]. *Nature*, 2000, 407(6803): 520-523.
- [3] Zhang LN, Ai YH, Gong H, et al. Expression and role of neuroglobin in rats with sepsis-associated encephalopathy[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(1): e12-e21.

- [4] 赵璞. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 NGB、CK-BB 活力及 NBNA 评分的相关性分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [5] 施元美, 张泓, 周保健, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病血清脑红蛋白水平与新生儿 20 项行为神经测定的相关性 [J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(11): 1443-1445.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 755.
- [7] Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(4): 855-861.
- [8] 徐文慧, 刘娜娜, 柳涛, 等. 改良 aEEG、NCIS、SNAPPE- II 评分对高危儿脑损伤早期诊断价值比较 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2015, 55(2): 25-31.
- [9] 刘晓燕, 吴逊. 临床脑电图学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 541-575.
- [10] Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(6): 1520-1525.e1.
- [11] Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(5): 787-791.
- [12] Boardman JP, Wusthoff CJ, Cowan FM. Hypoglycaemia and neonatal brain injury[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2013, 98(1): 2-6.
- [13] Jain A, Aggarwal R, Jeeva Sankar M, et al. Hypoglycemia in the newborn[J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77(10): 1137-1142.
- [14] Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(2): F161-F164.
- [15] 顾秋芳, 胡黎园, 陈超, 等. 足月新生儿低血糖 22 例磁共振表现与临床特征 [J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(2): 116-121.
- [16] Arhan E, Öztürk Z, Serdaroglu A, et al. Neonatal hypoglycemia: a wide range of electroclinical manifestations and seizure outcomes[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(5): 738-744.
- [17] Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3): 709-757.
- [18] Wong DS, Poskitt KJ, Chau V, et al. Brain injury patterns in hypoglycemia in neonatal encephalopathy[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(7): 1456-1461.
- [19] Bonifacio SL, Glass HC, Peloquin S, et al. A new neurological focus in neonatal intensive care[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(9): 485-494.
- [20] 郭志梅, 刘芳, 周春风, 等. 新生儿低血糖脑损伤振幅整合脑电图特征研究 [J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(11): 1019-1023.
- [21] 程国强, 施亿赞, 邵肖梅, 等. 振幅整合脑电图评分系统评价新生儿脑发育的临床价值 [J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(4): 234-237.
- [22] Brandner S, Thaler C, Buchfelder M, et al. Brain-derived protein concentrations in the cerebrospinal fluid: contribution of trauma resulting from ventricular drain insertion[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(13): 1205-1210.
- [23] Haque A, Polcyn R, Matzelle D, et al. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection[J]. *Brain Sci*, 2018, 8(2): pii: E33.
- [24] 李梅, 刘长云, 王永芹, 等. 新生儿低血糖血清 NSE 变化与头颅 MRI 相关性的临床研究 [J]. 潍坊医学院学报, 2010, 32(6): 417-419, 422.
- [25] 臧丽娇, 仇杰, 庄根苗, 等. 血清 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶与新生儿低血糖脑损伤的相关性 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2016, 54(4): 51-54, 59.
- [26] Boron I, Capece L, Pennacchietti F, et al. Engineered chimeras reveal the structural basis of hexacoordination in globins: a case study of neuroglobin and myoglobin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(1): 169-177.
- [27] Garofalo T, Ferri A, Sorice M, et al. Neuroglobin overexpression plays a pivotal role in neuroprotection through mitochondrial raft-like microdomains in neuroblastoma SK-N-BE2 cells[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 88: 167-176.
- [28] 张丽娜, 胡森彬, 邓松筠, 等. DNA 甲基化对细胞氧糖剥夺后复糖复氧模型中脑红蛋白持续表达的影响 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(39): 3164-3169.
- [29] 张莉, 镇祥繁. 新生儿低血糖及低血糖性脑损伤的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(5): 477-480.
- [30] 林欣, 李敏, 胡亚卓, 等. 颅脑创伤后大鼠脑组织脑红蛋白表达变化及其与神经元凋亡的关系研究 [J]. 中国应用生理学杂志, 2010, 26(1): 39-44.
- [31] Wakasugi K, Nakano T, Morishima I. Oxidized human neuroglobin acts as a heterotrimeric Gα protein guanine nucleotide dissociation inhibitor[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 36505-36512.

(本文编辑: 王颖)