

· 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.07.003

早产儿脑损伤相关生物学标志物研究进展

史群芳, 王玉

(河北大学附属医院儿科, 河北 保定 071000)

【摘要】 随着新生儿重症监护技术日趋成熟, 早产儿的存活率显著提高。然而, 脑损伤的发生率亦在逐年上升, 且多数患儿伴有神经系统损伤的早期临床表现和远期后遗症。因此, 寻找简单有效的诊断方法, 提高早产儿生存质量, 已成为当前领域亟待解决的关键问题。近年来, 越来越多的生物学标志物被众多学者相继研究, 并应用于早产儿脑损伤的早期诊断及预后评估, 文章就这些生物学标志物的国内外研究进展进行综述, 旨在为早产儿脑损伤的早期诊断和预后评估提供参考。

【关键词】 生物学标志物; 脑损伤; 早产儿; 细胞因子

Research progress in biological markers for predicting brain injury in premature infants

SHI Qunfang, WANG Yu

(Department of Pediatrics, Hebei University Affiliated Hospital, Baoding 071000, China)

Corresponding author: WANG Yu, E-mail: 13785269178@163.com

【Abstract】 With the increasing maturity of neonatal intensive care technology, the survival rate of premature infants has been increased significantly. At the same time, the incidence of brain injury has also been elevated year by year, and most of the affected children are complicated with early clinical manifestations and long-term sequelae of nervous system injury. Therefore, finding a simple and effective diagnostic method to improve the quality of life of premature infants has become a key problem to be solved urgently in the current field. In recent years, more and more biological markers of brain injury have been studied and applied to the early diagnosis and prognosis assessment of brain injury in premature infants. This article reviews the domestic and international research progress on these biological markers, aiming to provide reference for the early diagnosis and prognosis assessment of brain injury in premature infants.

【Key words】 Biological marker; Brain injury; Premature infant; Cytokine

早产儿脑损伤 (brain injury in premature infants, BIPI) 是指在各种围生期危险因素的作用下, 早产儿发生不同程度的缺血性损伤或出血性损伤, 不少患儿还伴有运动发育障碍、神经认知障碍、视听障碍、学习障碍, 严重者甚至出现脑性瘫痪危及生命^[1-2]。因此, 早期诊断 BIPI 并准确评估预后对于改善早产儿的健康状况至关重要。脑损伤早产儿早期临床表现相对轻微, 缺乏神经系统典型体征, 主要依靠影像学检查、脑电生理检查结合临床经验进行确诊, 然而, 上述诊断方法由于价格昂贵、设备缺乏、操作不便、诊断结果延迟无法早期诊断、灵敏度低、特异性差、容易漏诊误诊等弊端, 对 BIPI 的早期诊断有所限制^[3-5]。近年

来, 脑损伤生物学标志物凭借准确率和灵敏度高、特异性强等优势吸引不少学者对其机制作用争相探讨。本文针对 BIPI 相关生物学标志物的国内外研究进展进行综述, 旨在为 BIPI 患儿的早期诊断及预后评估提供参考。

1 蛋白类生物学标志物

在人体内, 生物学标志物种类繁多, 其中, 蛋白类生物学标志物发现最早、应用最广、最为经典。因其具有准确率高、特异性强、易测定、可追踪、功能机制易于解释等诸多优势, 故而受到广泛关注^[6]。根据有无催化功能, 可将其分为蛋

收稿日期: 2024-04-14

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20190938); 保定市科技计划项目 (2041ZF174); 河北大学附属医院基金项目 (2023QA02); 河北大学医学学科培育项目 (2023B05)

作者简介: 史群芳, 硕士研究生, 研究方向: 新生儿疾病诊疗, E-mail: 2530713555@qq.com; 王玉, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 新生儿疾病诊疗, E-mail: 13785269178@163.com

白酶类生物学标志物和非蛋白酶类生物学标志物。

1.1 蛋白酶类生物学标志物

泛素羧基末端水解酶-L1 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1, UCH-L1) 是一种小分子蛋白质, 其分子量仅有 24 kD 左右, 由两百多个氨基酸残基构成, 类似球形结构。UCH-L1 广泛存在于大脑组织, 并在神经元中高度表达。现已证明 UCH-L1 具有双重活性——连接酶活性和水解酶活性。其水解酶活性回收泛素分子, 而连接酶活性连接泛素分子。通过两种活性调节神经细胞增殖、分化、凋亡等一系列过程, 参与神经系统多种疾病的发生发展^[7]。早产儿由于宫内生长时间不足, 多项生长发育指标尚未完善, 极易合并感染, 发生缺血缺氧、颅脑损伤, 血管内皮细胞遭到破坏, 血脑屏障崩解, UCH-L1 由于分子量小, 易于透过受损血脑屏障进入外周循环, 使得循环血中 UCH-L1 水平明显升高^[8]。另外, BIPI 发生后, 蛋白降解及细胞凋亡活动明显增加, UCH-L1 参与调控靶向蛋白降解、细胞凋亡进程, 故而脑损伤后其在体内水平显著升高。研究表明脑损伤早产儿血清 UCH-L1 水平明显高于无脑损伤早产儿^[9]。陆金翩等^[10]发现血清 UCH-L1 水平与脑损伤程度呈显著正相关, 与新生儿行为神经评分 (neonatal behavioral neurological assessment, NBNA) 呈负相关关系。上述研究提示 UCH-L1 水平检测对 BIPI 病情判断、预后评估意义重大。

1.2 非蛋白酶类生物学标志物

高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1) 是一种典型的损伤相关促炎因子, 其在神经元及神经胶质细胞表面广泛表达。当缺血缺氧、感染、产伤、颅内出血等各种危险因素导致早产儿脑组织损伤时, 受损细胞被动释放 HMGB1 进入血液循环。HMGB1 入血后便可通过结合 3 种受体 (RAGE、TLR2 及 TLR4) 增加炎症细胞的迁移、黏附能力, 促进血管内皮细胞大量释放炎症因子。这些炎症因子又反过来促使 HMGB1 分泌释放, 进而形成恶性循环, 触发一系列瀑布式级联效应, 使得炎症反应持续进行, 颅脑损伤更加严重^[11]。BIPI 发生后血清 HMGB1 水平明显升高, 且随着病情变化基本呈现动态波动, 提示 HMGB1 动态监测有助于时刻把握脑损伤早产儿病情变化。王永霞等^[12]通过病例对照研究发现早产儿血清 HMGB1 水平变化能够反映颅脑损伤严重程度, 即血清 HMGB1 含量越高, 脑组织损伤程度越

重, 从而更有证据推测 HMGB1 参与颅脑损伤的发生过程, 这一结论与 Paudel 等^[13]的研究发现基本一致。因而, 通过 HMGB1 水平检测可以间接反映颅脑损伤严重与否。此外, 有研究显示 UCH-L1、HMGB1 联合胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 共同诊断 BIPI 价值更高^[14]。

2 脂质类生物学标志物

24S-羟基胆固醇 (24S-hydroxycholesterol, 24S-OHC) 和维生素 D 等脂质标志物因分子结构较为特殊, 故而能够自由穿梭血脑屏障, 脑损伤发生后外周血中脂质类标志物含量显著升高, 且其升高程度可以间接提示颅脑损伤情况^[15]。根据来源不同, 可将其分为脑源性脂质类标志物和非脑源性脂质类标志物。

2.1 脑源性脂质类标志物

24S-HC 是一种脑源性胆固醇代谢衍生物, 主要存在于神经元中, 病理条件下, 也可从神经胶质细胞内提取少量 24S-HC。作为一种氧化甾醇, 24S-HC 合成速率相对较低, 分解代谢极为活跃, 能够自由穿过血脑屏障^[15]。BIPI 发生后, 氧自由基大量产生, 加之谷氨酸等毒性物质不断积累, 从而激活脑特异性细胞色素 P450 46A1 (CYP46A1), 后者催化 24S-HC 生成增多, 24-HC 通过血脑屏障进入外周循环, 最终进入肝脏被其降解。Lu 等^[16]研究发现新生小鼠大脑缺血缺氧 6 h 和 24 h 后, 血清 24S-HC 浓度显著升高, 且脑内梗死面积越大 24S-HC 浓度越高, 小鼠运动能力、认知能力越差, 提示血清 24S-HC 水平高低与脑损伤发生与否及其严重程度可能有关。Sun 等^[17]研究进一步证实内、外源性 24S-HC 均能通过激活 n-甲基-d-天冬氨酸受体 (NMDARs) 加剧早产患儿颅脑损伤。刘冉等^[18]研究显示检测血清 24-HC 含量评估 BIPI 的灵敏度为 85.3%, 特异度为 82.5%。上述研究结果表明 24S-HC 水平对检测 BIPI 具有一定临床价值。

2.2 非脑源性脂质类标志物

维生素 D 本质上是一种脂溶性类固醇衍生物, 具有强大生物活性及多种生理功能。除了调节钙磷代谢、影响骨骼发育, 维生素 D 还具有神经保护、损伤修复等重要价值, 在早产儿神经发育过程中扮演关键角色。循环血中, 维生素 D 通过结合维生素 D 结合蛋白到达大脑组织, 并与相应受

体相互作用,下调促炎因子,上调抗炎因子,抑制炎症反应,避免神经损伤;此外,还能促进神经营养因子分泌,降低氧化应激反应,减少Ca⁺内流,防止Ca⁺超载,减少神经毒性物质过量产生,保护神经细胞免受伤害。女性妊娠期间,尤其妊娠后期,胎儿可通过胎盘从母亲体内获取维生素D,早产儿由于本身存在各种不良因素,大脑白质更易受损,出生时胎龄不满37周,体内维生素D储备明显不足,无法发挥控制炎症反应、修复受损组织等多种保护作用,致使脑组织进一步受到损害。近年来,诸多临床试验表明相较于无脑损伤早产儿,脑损伤早产儿各时间点(生后1d、7d、14d)血清25-羟维生素D浓度明显降低,且脑损伤患儿血清25-羟维生素D浓度呈现先降后升动态波动^[19]。Cui等^[20]通过构建小鼠实验模型,发现维生素D缺乏与缺血性脑损伤不良结局关联紧密。另外,和灿琳等^[21]研究发现,血清25-羟维生素D水平高低与BIPI预后评分(NANB神经行为测试评分)呈正相关。由此说明,25-羟维生素D动态监测对BIPI的早期诊断、预后评估具有重要参考价值。

3 核酸类生物学标志物

人类基因组中存在大量非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs),它们虽然不编码蛋白,却调控着基因的转录、翻译,参与核酸的加工、修饰,影响蛋白的稳定、转运。ncRNAs包括组成性ncRNAs和调控性ncRNAs。其中,调控性ncRNAs根据长度不同又可分为长链ncRNAs(lncRNAs)及短链ncRNAs^[22-24]。

3.1 LncRNAs

LncRNAs数量丰富,分布广泛,除了生殖系统外,它在神经系统也高度表达。大量研究证实lncRNAs可分别于转录前、转录时及转录后3个层面调控基因表达,参与神经细胞增殖、分化、存活、凋亡、迁移和侵袭等各种生命活动,影响大脑发育水平,并与多种神经疾病息息相关^[25]。BIPI发生后,lncRNAs经由受损神经细胞分泌进入脑脊液中,随后通过血-脑脊液屏障进入外周循环。多数临床研究表明,与早产儿无脑损伤组相比,脑损伤组血清lncRNA GAS5相对表达水平明显较高^[26-27],提示lncRNAs可能成为早期诊断BIPI的标志分子。赵宝君等^[28]通过临床试验发现早产儿

外周血中lncRNA CRNDE浓度高低能够间接反映颅脑损伤严重程度。美国学者Patel等^[29]经过体外实验发现,外源给予lncRNA MALAT1后脑损伤实验鼠运动行为能力明显恢复。另外,Lapikova-Bryhinska等^[30]研究发现颅脑损伤患者死亡风险与血清lncRNA H19含量呈正相关,与lncRNA NKILA水平高低呈负相关。尽管已有研究显示lncRNAs与脑损伤预后情况关系密切,但目前并无文献直接表明lncRNAs与早产儿颅脑损伤预后之间的关联,这有待进一步研究。

3.2 微小RNA

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类内源性非编码单链RNA,其分子量较小,通常由19~28个核苷酸构成,这使得它们能够轻松通过血脑屏障进入外周循环。目前,越来越多的证据表明miRNAs具有组织特异性和细胞特异性,且绝大多数miRNAs特异表达于神经系统。早产儿颅脑损伤发生后,miRNAs通过结合靶基因(mRNA)的3'-非翻译区,实现降解目标基因,阻碍翻译进程,抑制相应蛋白合成,以此完成转录后的基因表达调控,从而加重大脑组织损伤或是抑制神经损伤反应。此外,特定的miRNAs还与炎症反应密切相关,它们通过调节炎症细胞分泌炎症因子,打破患儿体内炎症、抗炎动态平衡,造成颅脑损伤更加严重。miRNAs还参与多种细胞生命过程,并在许多神经疾病的发生和发展中发挥关键作用^[24]。已有研究表明,BIPI发生后血清RNA-20a-5p、RNA-128-3p含量明显上升,而且随着颅脑损伤程度加重,血清中这两种miRNA含量逐渐增大,此外,RNA-20a-5p、RNA-128-3p联合预测BIPI发生情况的价值更高^[31]。He等^[32]认为miRNA-192-5p能够显著减轻神经炎症反应,减少小鼠脑梗死体积,降低颅脑损伤严重程度。Van der Auwera等^[33]研究表明miR-425-5p通过影响某些基因(如:SH3PXD2A)表达,从而间接损伤大脑白质。上述研究说明某些miRNAs有潜力成为早期诊断BIPI的潜在生物学标志物。

4 糖蛋白类生物学标志物

少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(oligodendrocyte myelin glycoprotein, OMgp)是一种中枢神经系统特异性糖蛋白,分子量为120 kD左右。作为中枢神经系统3种轴突生长抑制因子之一,其主要

锚定于神经胶质细胞及神经髓鞘表面。早产儿发生颅脑损伤后,神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)含量显著增加,完成损伤修复反应,随着时间延长,破坏程度逐渐减轻,患儿体内NSE水平缓慢下降,OMgp继之明显升高,用以抑制神经细胞修复反应。先前有研究发现OMgp缺失小鼠脑损伤发生后轴突再生能力明显增强^[34]。随着研究进展,Koper-Lenkiewicz等^[35]发现相对于NgR1(OMgp受体)野生型脑损伤患者,NgR1突变患者神经损伤恢复功能明显改善,由此可知,OMgp通过结合特定受体NgR1,抑制轴突生长、髓鞘形成和细胞增殖,阻碍神经损伤修复进程。张军等^[36]研究表明脑损伤早产儿入院后6h、3d、7d血清OMgp水平相较于无脑损伤组明显升高,且损伤后第3日血清OMgp含量达到高峰。上述研究提示OMgp动态监测对脑损伤早产儿的及时诊断、早期干预具有重要意义。

5 其他生物学标志物

除上述颅脑损伤标志分子,还有一些生物学标志物对判断BIPI发生、严重程度及预后情况具有重要意义。早产儿脑组织损伤后,脑脊液或外周血中某类细胞因子(诸如IL-1、IL-6、TNF- α)的水平会迅速升高,因此,检测这些因子水平变化能够早期判断颅脑损伤情况^[37]。此外,一些羧酸类化合物(如乳酸、琥珀酸、 γ -氨基丁酸)及氨基酸类代谢物质(如丙氨酸、谷氨酸)均能在一定程度上展现出较高的诊断价值。Helbok等^[38]的队列研究发现,缺血性脑损伤发生后血清铁蛋白含量呈现明显上升趋势,进一步的研究证实血清铁蛋白水平高低既能反映近期预后也能反映远期预后。另外,临床实践亦证明促红细胞生成素、褪黑素等血清学标志物与BIPI密切相关,这些标志物不仅具备早期诊断效能,还能作为治疗药物减轻早产儿颅脑损伤程度,改善患儿预后^[39]。

6 总结与展望

综上所述,一些脑损伤生物学标志物(如HMGB1、UCH-L1、24S-OHC、维生素D、lncRNAs、miRNAs、OMgp等)以其灵活、简便、及时、准确的特点日益受到重视。在这些标志物中,蛋白类生物学标志物(如UCU-L1、HMGB1)最为经典

且最为普遍,可以作为现有有创检查的替代指标,然而为了更准确地应用于临床,需要在更广泛的患儿群体中进一步探索BIPI患儿体内这些标志物的浓度范围。近年来,一些新兴生物学标志物(如lncRNAs、miRNAs、24S-HC、OMgp等)因其分子量小,易于透过血脑屏障进入外周循环,且具有含量丰富、能够稳定存在、便于检测等优点,同样有望成为BIPI早期评估的优良指标。值得注意的是,对于BIPI,维生素D不仅具有诊断价值,还能作为治疗手段,抑制炎症反应,促进损伤修复。此外,依靠单一的生物学标志物可能不足以对BIPI进行全面的诊断,多种生物学标志物联合诊断、共同评估能够明显提高诊断效能,实现更高的特异度和灵敏度,从而为早产儿脑损伤的早期识别和管理提供更为精确的科学依据。

参 考 文 献

- [1] PRISTNER M, WASINGER D, SEKI D, et al. Neuroactive metabolites and bile acids are altered in extremely premature infants with brain injury [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5 (4): 101480. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101480.
- [2] ZHU T, ZHANG S, JIANG W, et al. A multiplanar radiomics model based on cranial ultrasound to predict the white matter injury in premature infants and an analysis of its correlation with neurodevelopment [J]. *J Ultrasound Med*, 2024, 43 (5): 899-911. DOI: 10.1002/jum.16419.
- [3] KARIMI A, SETÄNEN S, LARSSON E, et al. Brain MRI findings and their association with visual impairment in young adolescents born very preterm [J]. *Neuroradiology*, 2024, 66 (1): 145-154. DOI: 10.1007/s00234-023-03235-5.
- [4] ROYCHAUDHURI S, CÔTÉ-CORRIVEAU G, ERDEI C, et al. White matter injury on early-versus-term-equivalent age brain MRI in infants born preterm [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2024, 45 (2): 224-228. DOI: 10.3174/ajnr.A8105.
- [5] BUCHMAYER J, KASPRIAN G, JERNEJ R, et al. Magnetic resonance imaging-based reference values for two-dimensional quantitative brain metrics in a cohort of extremely preterm infants [J]. *Neonatology*, 2024, 121 (1): 97-105. DOI: 10.1159/000534009.
- [6] 郭予涛, 黄楚君, 张利滨, 等. 血清S100B蛋白测定对儿童自身免疫性脑炎早期识别的临床意义 [J]. *新医学*, 2023, 54 (7): 506-510. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.07.010. GUO Y T, HUANG C J, ZHANG L B, et al. Clinical significance of serum S100B protein determination for early recognition of autoimmune encephalitis in children [J]. *J New Med*, 2023, 54 (7): 506-510. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.07.010.
- [7] HICKS C, DHIMAN A, BARRYMORE C, et al. Traumatic brain injury biomarkers, simulations and kinetics [J].

- Bioengineering (Basel), 2022, 9 (11): 612. DOI: 10.3390/bioengineering9110612.
- [8] RICHTER S, WINZECK S, CZEITER E, et al. Serum biomarkers identify critically ill traumatic brain injury patients for MRI [J]. *Critical Care*, 2022, 26 (1): 369-369. DOI: 10.1186/s13054-022-04250-3.
- [9] OLDAK L, CHLUDZINSKA-KASPERUK S, MILEWSKA P, et al. MMP-1, UCH-L1, and 20S proteasome as potential biomarkers supporting the diagnosis of brain glioma [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (10): 1477. DOI: 10.3390/biom12101477.
- [10] 陆金翩, 顾水均. UCH-L1、GFAP 及 NSE 在新生儿脑损伤中的检测价值分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37 (3): 453-455. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.03.020.
- LU J P, GU S J. Analysis of the detection value of UCH-L1, GFAP and NSE in neonatal brain injury [J]. *Child Health Care China*, 2022, 37 (3): 453-455. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.03.020.
- [11] CHEN S, PAN J, GONG Z, et al. Hypochlorous acid derived from microglial myeloperoxidase could mediate high-mobility group box 1 release from neurons to amplify brain damage in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21 (1): 70. DOI: 10.1186/s12974-023-02991-8.
- [12] 王永霞, 丁学星, 李月花. 缺氧缺血性脑病新生儿血清 MBP、HMGB1、IL-23 与 IL-17 的变化及与预后的相关性 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25 (12): 1501-1506. DOI: 10.12083/SYSJ.221560.
- WANG Y X, DING X X, LI Y H. Changes of serum MBP, HMGB1, IL-23 and IL-17 in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and their correlation with prognosis [J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2022, 25 (12): 1501-1506. DOI: 10.12083/SYSJ.221560.
- [13] PAUDEL Y N, ANGELOPOULOU E, PIPERI C, et al. HMGB1-mediated neuroinflammatory responses in brain injuries: potential mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (13): 4609. DOI: 10.3390/ijms21134609.
- [14] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.004.
- WANG T, LI Y F, WANG X S, et al. Diagnostic value of serum HMGB1, GFAP and UCH-L1 in brain injury of asphyxiated premature infants [J]. *Inter Natl J Lab Med*, 2021, 42 (13): 1549-1553. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.004.
- [15] SODERO A O. 24S-hydroxycholesterol: cellular effects and variations in brain diseases [J]. *J Neurochem*, 2021, 157 (4): 899-918. DOI: 10.1111/jnc.15228.
- [16] LU F, ZHU J, GUO S, et al. Upregulation of cholesterol 24-hydroxylase following hypoxia-ischemia in neonatal mouse brain [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83 (6): 1218-1227. DOI: 10.1038/pr.2018.49.
- [17] SUN M Y, TAYLOR A, ZORUMSKI C F, et al. 24S-hydroxycholesterol and 25-hydroxycholesterol differentially impact hippocampal neuronal survival following oxygen-glucose deprivation [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0174416. DOI: 10.1371/journal.pone.0174416.
- [18] 刘冉, 叶黎离, 王军. 血清 24S-HC 及其联合 S100- β 、NSE 在早产儿脑损伤及预后评估中的预测价值 [J]. *四川医学*, 2022, 43 (4): 378-382. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2022.04.012.
- LIU R, YE L L, WANG J. Predictive value of serum 24S-HC and its combination with S100- β and NSE in the assessment of brain injury and prognosis in premature infants [J]. *Sichuan Med J*, 2022, 43 (4): 378-382. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2022.04.012.
- [19] 李明磊, 孟令建, 杜薇薇, 等. 脑损伤早产儿血清 25-羟维生素 D 水平变化及其与 IL-17、IL-10 水平的相关性 [J]. *山东医药*, 2022, 62 (14): 74-77. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.14.018.
- LI M L, M L J, DU W W, et al. Changes of serum 25-hydroxyvitamin D levels and its correlation with IL-17 and IL-10 levels in premature infants with brain injury [J]. *Shandong Med J*, 2022, 62 (14): 74-77. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.14.018.
- [20] CUI P, LU W, WANG J, et al. Microglia/macrophages require vitamin D signaling to restrain neuroinflammation and brain injury in a murine ischemic stroke model [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 63. DOI: 10.1186/s12974-023-02705-0.
- [21] 和灿琳, 张焱, 奚敏, 等. 血清脑源性神经营养因子及 25 羟维生素 D 水平与早产儿脑损伤的关系 [J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51 (6): 737-740. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2023.06.032.
- HE C L, ZHANG Y, XI M, et al. Relationship between serum brain-derived neurotrophic factor and 25-hydroxyvitamin D levels and brain injury in premature infants [J]. *Chin J Clinicians*, 2023, 51 (6): 737-740. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2023.06.032.
- [22] LI F, YANG Y, ZHANG X, et al. A novel prognostic model of breast cancer based on cuproptosis-related lncRNAs [J]. *Oncology*, 2024, 15 (1): 35-35. DOI: 10.1007/s12672-024-00888-3.
- [23] GHASEMIAN M, ZEHTABI M, DARI M A G, et al. The emerging roles of long non-coding RNA (lncRNA) H19 in gynecologic cancers [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24 (1): 4. DOI: 10.1186/s12885-023-11743-z.
- [24] DAKROUB F, KOBEISSY F, MONDELLO S, et al. MicroRNAs as biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy: an observational cohort study [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 6645. DOI: 10.1038/s41598-024-57166-z.
- [25] 张晨昕, 沈越, 刘瑞雪, 等. 低氧诱导因子 1 α 和长链非编码 RNA-SNHG15 在脑梗死发生发展中的表达及临床意义 [J]. *系统医学*, 2022, 7 (20): 38-43. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2022.20.038.
- ZHANG C X, SHEN Y, LIU R X, et al. Expression of hypoxic inducible factor 1 α and long non-coding RNA-SNHG15 in the

- occurrence and development of cerebral infarction and its clinical significance [J]. *J Systems Med*, 2022, 7 (20): 38-43. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2022.20.038.
- [26] LEI J, ZHANG X, TAN R, et al. Levels of lncRNA GAS5 in plasma of patients with severe traumatic brain injury: correlation with systemic inflammation and early outcome [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (12): 3319. DOI: 10.3390/jcm11123319.
- [27] 唐奇琼, 霍亚玲, 王俊玲, 等. 颅脑超声联合血清 lncRNA GAS5 水平对新生儿脑损伤的诊断价值 [J]. *山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 学报*, 2022, 43 (12): 918-923. DOI: 10.3969/j.issn.2097-0005.2022.12.007.
- TANG Q Q, HUO Y L, WANG J L, et al. Diagnostic value of craniocerebral ultrasound combined with serum lncRNA GAS5 level in neonatal brain injury [J]. *J Shandong First Med Univ (Shandong Acad Med Sci)*, 2022, 43 (12): 918-923. DOI: 10.3969/j.issn.2097-0005.2022.12.007.
- [28] 赵宝君, 张卫星, 王平, 等. 胎膜早破并发宫内感染产妇 lncRNA CRNDE 和 miR-182 表达及其与新生儿脑损伤的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32 (3): 466-470. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-210563.
- ZHAO B J, ZHANG W X, WANG P, et al. Expression of lncRNA CRNDE and miR-182 in pregnant women with premature rupture of fetal membrane complicated with intrauterine infection and their relationship with neonatal brain injury [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2022, 32 (3): 466-470. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-210563.
- [29] PATEL N A, MOSS L D, LEE J Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 in exosomes drives regenerative function and modulates inflammation-linked networks following traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 204. DOI: 10.1186/s12974-018-1240-3.
- [30] LAPIKOVA-BRYHINSKA T, MINISTRINI S, PUSPITASARI Y M, et al. Long non-coding RNAs H19 and NKILA are associated with the risk of death and lacunar stroke in the elderly population [J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 123: 94-101. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.11.013.
- [31] 朱瑞伍, 郭晓杰, 张庆. 血清微小 RNA-20a-5p、微小 RNA-128-3p 与缺氧缺血性脑病患儿脑神经发育的关系 [J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27 (22): 50-54. DOI: 10.7619/jcmp.20232224.
- ZHU R W, GUO X J, ZHANG Q. Relationship between serum microRNA-20A-5P, microRNA-128-3P and cerebral nerve development in children with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Clin Med Pract*, 2023, 27 (22): 50-54. DOI: 10.7619/jcmp.20232224.
- [32] HE W, MENG D L, YANG D, et al. miRNA-192-5p targets Dyrk1a to attenuate cerebral injury in MCAO mice by suppressing neuronal apoptosis and neuroinflammation [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2023, 61 (4): 217-230. DOI: 10.5603/fhc.96703.
- [33] VAN DER AUWERA S, AMELING S, WITTFELD K, et al. Circulating microRNA miR-425-5p associated with brain white matter lesions and inflammatory processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (2): 887. DOI: 10.3390/ijms25020887.
- [34] LEE X, HU Y, ZHANG Y, et al. Oligodendrocyte differentiation and myelination defects in OMgp null mice [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46 (4): 752-761. DOI: 10.1016/j.mcn.2011.02.008.
- [35] KOPER-LENKIEWICZ O M, MILEWSKA A J. Myelin-associated proteins are potential diagnostic markers in patients with primary brain tumour [J]. *Ann Med*, 2021, 53 (1): 1710-1721. DOI: 10.1080/07853890.2021.1983205.
- [36] 张军, 刘娟, 胡金绘, 等. 血浆少突胶质细胞髓鞘糖蛋白水平变化在诊断早产儿脑损伤中的价值 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19 (1): 69-72. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001733.
- ZHANG J, LIU J, HU J H, et al. The value of plasma oligodendrocyte myelin glycoprotein level in the diagnosis of brain injury in premature infants [J]. *Chin J Gen Med*, 2021, 19 (1): 69-72. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001733.
- [37] LINDBLAD C, ROSTAMI E, HELMY A. Interleukin-1 receptor antagonist as therapy for traumatic brain injury [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20 (6): 1508-1528. DOI: 10.1007/s13311-023-01421-0.
- [38] HELBOK R, RASS V, KOFLER M, et al. Intracerebral iron accumulation may be associated with secondary brain injury in patients with poor grade subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2022, 36 (1): 171-179. DOI: 10.1007/s12028-021-01278-1.
- [39] MA L M, SI X, ZHAI S F, et al. Recombinant erythropoietin protective and related effects on brain injury in premature infants [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27 (22): 10958-10967. DOI: 10.26355/eurev_202311_34464.

(责任编辑: 郑巧兰)