

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.06.016

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.06.016>

重组人促红素联合亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对血清 HMGB1、GFAP、ACTA 水平的影响

李文英, 冶斐然, 兰志兵

(张家口市妇幼保健院新生儿科, 河北 张家口 075000)

[摘要] 目的: 探讨重组人促红素(recombinant human erythropoietin, rHu-EPO)注射液联合亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)的疗效及对血清高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、激活素A(activin A, ACTA)水平的影响。方法: 将2018年1月至2020年10月张家口市妇幼保健院收治的96例HIE患儿随机分为两组, 各48例。对照组采取常规对症治疗+亚低温治疗, 观察组在对照组的基础上注射rHu-EPO, 共治疗14 d。根据患儿意识及肌张力恢复情况评估两组临床疗效, 并比较两组意识恢复时间、肌张力恢复时间、原始反射时间、呼吸恢复时间及惊厥停止时间; 于治疗前后采用新生儿行为测定法(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)评估患儿神经功能发育状况, 采用酶联免疫吸附法检测血清HMGB1、GFAP、ACTA表达水平; 记录两组治疗期间的不良反应事件。结果: 观察组总有效率为85.42%, 显著高于对照组的62.50% ($P < 0.05$)。观察组患儿意识、肌张力、原始反射、呼吸恢复时间及惊厥停止时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后14 d的NBNA评分显著高于对照组 ($P < 0.05$), 血清HMGB1、GFAP、ACTA水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: rHu-EPO注射液与亚低温联合治疗HIE的效果显著, 可促进患儿神经功能恢复, 降低血清HMGB1、GFAP、ACTA表达水平。

[关键词] 新生儿缺氧缺血性脑病; 亚低温疗法; 重组人促红素; 神经功能

Effect of recombinant human erythropoietin injection combined with mild hypothermia on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its effect on serum HMGB1, GFAP and ACTA levels

LI Wenying, YE Feiran, LAN Zhibing

(Department of Neonatology, Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the efficacy of recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) injection combined with mild hypothermia in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and its effect on the levels

收稿日期 (Date of reception): 2021-12-10

通信作者 (Corresponding author): 李文英, Email: hbjkzms@163.com

of serum high mobility group protein B1 (HMGB1), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and activin A (ACTA). **Methods:** A total of 96 children with HIE treated in our hospital from January 2018 to October 2020 were randomly divided into two groups, 48 cases in each group. The control group was treated with routine symptomatic treatment + mild hypothermia, and the observation group was injected with rHu-EPO on the basis of the control group for 14 days. The clinical efficacy of the two groups was evaluated according to the recovery of consciousness and muscle tension, and the recovery time of consciousness, muscle tension, primitive reflex time, respiratory recovery time and convulsion stop time were compared between the two groups. The neonatal behavioral assessment (NBNA) was used to evaluate the neurological function of children before and after treatment. The expression levels of serum HMGB1, GFAP and ACTA were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; at the same time, adverse events during treatment were recorded. **Results:** The total effective rate in the observation group was 85.42%, which was significantly higher than 62.50% in the control group ($P < 0.05$). The consciousness, muscle tone, primitive reflex, respiratory recovery time and convulsion stop time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of NBNA 14 days after treatment and MDI and PDI 6 months after treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NBNA score of the observation group was significantly higher than that of the control group 14 days after treatment ($P < 0.05$), the levels of serum HMGB1, GFAP and ACTA in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (22.92% vs 14.58%, $P > 0.05$). **Conclusion:** Rhu EPO injection combined with mild hypothermia is effective in the treatment of HIE, which can promote the recovery of neurological function and intellectual development, and reduce the expression levels of serum HMGB1, GFAP and Acta.

Keywords neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; mild hypothermia therapy; recombinant human erythropoietin; nerve function

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是新生儿因围产期窒息引发的一种危急症,可导致新生儿神经功能障碍,甚至死亡^[1]。因此,除了基础对症治疗外,还需对新生儿进行神经保护性干预。亚低温治疗是目前临床上治疗HIE的常用手段,该疗法是利用物理手段将患儿体温降至预计水平,以减少脑细胞代谢,从而达到脑保护的目的^[2]。相关荟萃分析^[3]显示:亚低温疗法能够降低临床HIE病死率,改善新生儿的远期预后。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)为内源性的糖蛋白激素,可促进前体红细胞增殖与分化,维持外周血细胞数量,主要治疗肾功能不全引起的贫血^[4]。近年研究^[5]发现:EPO具有神经保护作用,可以保护缺氧缺血所致的脑损伤,有助于HIE的辅助治疗。目前少见关于EPO神经保护作用机制的研究,但有研究^[6-7]发现:高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、激活素A(activin A, ACTA)在HIE新生儿血清中高表达,与窒息后脑损伤密切相关,对HIE预后评估有一定的价值。因此,

本研究观察重组人促红素(recombinant human erythropoietin, rHu-EPO)注射液联合亚低温治疗HIE的疗效,并通过检测患儿血清HMGB1、GFAP、ACTA水平探讨其与HIE的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年1月至2020年10月张家口市妇幼保健院收治的96例HIE患儿,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组各48例。本研究已通过张家口市妇幼保健院医学伦理委员会批准,患儿家属对研究内容知情同意。

纳入标准:1)满足HIE临床诊断标准^[8];2)胎龄 ≥ 36 周;3)出生体重 ≥ 2500 g;4)出生后5 min Apgar评分 ≤ 5 ;5)患儿家属知情同意。排除标准:1)巨大儿;2)合并宫内感染、颅内出血、先天性代谢疾病的患儿;3)大脑先天性发育异常的患儿。

1.2 治疗方法

对照组给予常规对症治疗+亚低温治疗,其中

常规对症治疗包括降颅内压、吸氧、解痉、纠正酸碱紊乱等, 亚低温治疗过程如下: 将患儿置于远红外抢救台上, 关闭暖箱及电源, 用亚低温冰毯覆盖患儿全身, 然后将直肠感温探头插入直肠约5 cm处, 调节温度至33~34 °C, 持续72 h后自然复温, 若6 h后患儿体温未恢复至36 °C需采取远红外辐射辅助复温。观察组在对照组的基础上给予rHu-EPO注射液[国药准字S20143003, 北京四环生物制药有限公司, 2 000 U(1 mL)/瓶]治疗, 剂量每次为300~500 U/kg; 每隔1 d注射1次, 首次采取皮下注射的方式, 之后通过静脉注射, 连续注射6次。两组治疗时间均为14 d, 随访时间为6个月。

1.3 观察指标

1) 临床症状及体征恢复情况, 包括意识恢复时间、肌张力恢复时间、原始反射时间、呼吸恢复时间及惊厥停止时间。2) 于治疗前、治疗后14 d采用新生儿行为测定法^[9](neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)评估新生儿的神经功能, 评估内容包括主动肌张力、被动肌张力、行为能力、原始反射及一般情况5个部分共20个项目, 每个项目采取Linker2级评分(0~2分), 总分为40, 总分 ≥ 37 属于正常, 分数越高表明神经功能越好。3) 采集新生儿治疗前、治疗后14 d静脉血2 mL, 采用酶联免疫吸附法检测HMGB1、GFAP、ACTA在血清中的表达水平。4) 详细记录新生儿治疗期间出现的不良反应事件。

1.4 疗效评价

患儿意识清晰, 无惊厥表现, 呼吸平稳有力, 肌张力正常为显效; 患儿意识清晰, 惊厥次数减少, 呼吸正常, 肌张力有所恢, 为有效; 患儿意识、呼吸及肌张力无明显变化甚至加重为无效。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件分析数据。计量资料符合正态分布且方差齐, 用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表

示, 组内比较采用配对样本 t 值进行检验, 两组间比较采用独立样本 t 值进行检验; 计数资料用例(%)表示, 采用 χ^2 /Fisher精确概率法进行检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料

两组性别、胎龄、体重、出生后5 min Apgar评分、HIE病情程度等基础资料差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 临床疗效

与对照组相比, 观察组总有效率明显升高($P<0.05$, 表2)。

2.3 临床症状及体征恢复情况

观察组意识、肌张力、原始反射、呼吸恢复时间及惊厥停止时间与对照组相比, 均明显缩短($P<0.05$, 表3)。

2.4 神经功能

治疗前, 两组NBNA评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组治疗后14 d的NBNA评分较治疗前增加($P<0.05$), 且观察组显著高于对照组($P<0.05$, 表4)。

2.5 血清 HMGB1、GFAP、ACTA 水平

治疗前, 两组血清HMGB1、GFAP、ACTA水平差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组血清HMGB1、GFAP、ACTA表达均降低($P<0.05$), 且观察组比对照组降低更显著($P<0.05$, 表5)。

2.6 不良反应

观察组和对照组低血压、心律失常、皮下脂肪坏死、凝血障碍、肝肾功能损害、全身感染、红细胞增多、血栓及总不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$, 表6)。

表1 两组基础资料比较($n=48$)

Table 1 Comparison of basic data between the two groups ($n=48$)

组别	性别(男/女)/例	胎龄/周	体重/g	出生后5 min Apgar评分	HIE分级(中/重)/例
观察组	25/23	39.51 \pm 2.74	3 156.42 \pm 200.14	3.15 \pm 0.56	37/11
对照组	26/22	39.08 \pm 2.85	3 211.49 \pm 215.07	3.12 \pm 0.60	38/10
χ^2/t	0.042	0.754	1.299	0.231	0.061
P	0.838	0.453	0.197	0.818	0.805

表2 两组临床疗效比较($n=48$)Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups ($n=48$)

组别	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	总有效/[例(%)]
观察组	17 (35.42)	24 (50.00)	7 (14.58)	41 (85.42)
对照组	11 (22.92)	19 (39.58)	18 (37.50)	30 (62.50)
χ^2				6.544
P				0.011

表3 两组临床症状及体征恢复情况比较($n=48$)Table 3 Comparison of clinical symptoms and signs recovery between the two groups ($n=48$)

组别	意识恢复时间/d	肌张力恢复时间/d	原始反射恢复时间/d	呼吸恢复时间/d	惊厥停止时间/d
观察组	3.04 ± 0.45	4.19 ± 0.62	4.81 ± 0.75	2.28 ± 0.64	1.82 ± 0.35
对照组	4.17 ± 0.53	5.33 ± 0.60	6.11 ± 0.78	3.42 ± 0.59	2.37 ± 0.51
t	11.260	10.531	8.323	9.074	6.160
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组NBNA评分比较($n=48$)Table 4 Comparison of NBNA scores between the two groups ($n=48$)

组别	NBNA评分	
	治疗前	治疗后14 d
观察组	27.08 ± 2.62	38.67 ± 1.59*
对照组	26.93 ± 2.75	34.05 ± 1.84*
t	0.274	13.162
P	0.785	<0.001

与同组治疗前相比, * $P<0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$.

表5 两组血清HMGB1、GFAP、ACTA水平比较($n=48$)Table 5 Comparison of serum HMGB1, GFAP and ACTA levels between the two groups ($n=48$)

组别	HMGB1/(ng·mL ⁻¹)		GFAP/(ng·L ⁻¹)		ACTA/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15.56 ± 2.35	11.35 ± 1.28*	133.62 ± 28.50	104.59 ± 25.81*	74.15 ± 9.21	64.39 ± 7.11*
对照组	15.18 ± 2.40	13.07 ± 1.54*	132.77 ± 29.03	115.26 ± 24.50*	75.03 ± 9.45	70.58 ± 7.30*
t	0.784	5.951	0.145	2.077	0.462	4.208
P	0.435	<0.001	0.885	0.041	0.645	<0.001

与同组治疗前相比, * $P<0.05$

Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$.

表6 两组不良反应发生率比较($n=48$)Table 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups ($n=48$)

组别	低血压/ [例(%)]	心律失常/ [例(%)]	皮下脂肪坏 死/[例(%)]	凝血障碍/ [例(%)]	肝肾功能损 害/[例(%)]	全身感染/ [例(%)]	红细胞增 多/[例(%)]	血栓/ [例(%)]	总发生/ [例(%)]
观察组	3 (6.25)	0 (0.00)	2 (4.17)	1 (2.08)	3 (6.25)	1 (2.08)	3 (6.25)	1 (2.08)	14 (29.17)
对照组	2 (4.17)	1 (2.08)	1 (2.08)	2 (4.17)	1 (2.08)	0 (0.00)	1 (2.08)	0 (0.00)	8 (16.67)
χ^2	—	—	—	—	—	—	—	—	2.123
P	1.000	1.000	1.000	1.000	0.617	1.000	0.617	1.000	0.145

—: Fisher精确概率法。

—: Fisher's exact probability method.

3 讨论

HIE是发生于新生儿围产期的一种危急症, 患儿因窒息导致脑部出现完全或部分缺氧, 造成脑部血流减少, 从而引发一系列脑损伤, 如果治疗不及时将给患儿带来严重的后遗症。既往研究^[10]认为HIE的发生机制与自由基损伤、细胞内钙超载、神经细胞凋亡及兴奋性神经递质的毒性作用有关。因新生儿大脑处于发育阶段, 脑细胞具有较强的修复、再生能力, 通过早期针对性干预可使患儿脑损伤得到快速恢复, 神经发育达到正常水平。降颅内压、纠正酸碱平衡、吸氧等是HIE的基础对症治疗措施, 可确保氧、葡萄糖等代谢物的输送, 防止脑损伤进一步加重, 临床一般辅以亚低温疗法共同治疗HIE。虽然压低温疗法的应用能在一定程度上改善患儿的脑损伤程度, 但对部分重症患儿疗效欠佳。相关研究^[11]发现: 神经保护剂可促进大脑神经元细胞再生, 与亚低温疗法联合可提高HIE的临床疗效。

本研究结果显示: 观察组总有效率高于对照组, 患儿意识、肌张力、原始反射、呼吸恢复时间及惊厥停止时间短于对照组, 治疗后的NBNA评分高于对照组, 表明rHu-EPO可提高HIE的临床疗效, 进一步改善患儿的神经功能, 这与DuPont等^[12]的研究结论相同。EPO是肾脏产生的一种糖蛋白, 主要作用为刺激造血祖细胞增殖、分化, 近年研究^[13]发现: 其还具有抗炎、消除自由基、抗细胞凋亡、减少兴奋性神经递质氨基酸的毒性、促进神经元再生、诱导血管生成、抗癫痫等作用, 具有神经保护功能。亚低温治疗是通过物理降温使大脑代谢减慢, 从而减少脑能量衰竭、神经细胞凋亡、机体炎症反应等的一种疗法, rHu-EPO与其联用可从多方面发挥脑保护作用, 从

而提高HIE治疗效果, 进一步改善患儿症状。

研究^[14]显示: 机体免疫炎症反应、脑组织某些分子的异常表达也参与了脑损伤的发生发展。HMGB1是内皮细胞、胶质细胞等表达的一种因子, 具有介导炎症反应、调控基因转录、促进血管黏附等作用, 在HIE患儿血清中呈高表达, 与HIE的发生发展有关^[15]。GFAP是神经胶质细胞表达的一种特异性蛋白, 正常情况下其血清水平较为稳定, 因脑损伤会刺激星形胶质细胞大量增殖, 其血清水平明显升高, 可用于评估HIE病情程度及预后^[16]。ACTA是转化生长因子 β 超家族成员之一, 有研究^[17]显示: 其在启动机体炎症反应过程中发挥重要作用。本研究发现: 观察组血清HMGB1、GFAP、ACTA水平显著低于对照组, 这是因为rHu-EPO具有抗神经元凋亡及抗炎作用, 可以进一步降低HMGB1、GFAP、ACTA表达水平; 同时也说明, HMGB1、GFAP、ACTA参与了HIE的发生发展机制, 可作为HIE临床疗效及预后评估指标。既往相关动物试验^[18-19]发现: rHu-EPO能够降低NF- κ B蛋白的表达, 升高PI3K和AKT的蛋白磷酸化水平, 证实rHu-EPO可通过调控NF- κ B信号通路及PI3K/AKT信号通路发挥抗炎、抗神经凋亡作用。

本研究中两组患儿不良反应发生率无显著差异, 表明rHu-EPO治疗HIE具有较高的安全性。

综上所述, rHu-EPO注射液联合亚低温治疗可促进HIE患儿临床症状及神经功能的恢复, HMGB1、GFAP、ACTA参与了HIE的发生发展, 可作为患儿预后评估指标。

参考文献

1. Shibasaki J, Aida N, Morisaki N, et al. Changes in brain metabolite

- concentrations after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Radiology*, 2018, 288(3): 840-848.
2. 张鹏, 周文浩. 亚低温技术在新生儿缺氧缺血性脑病的临床应用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(5): 332-336.
ZHANG Peng, ZHOU Wenhao. Clinical application of therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2017, 32(5): 332-336.
 3. 刘鹏, 何珊, 左泽兰. 亚低温治疗新生儿缺血缺氧脑病疗效及远期预后的Meta分析[J]. *重庆医学*, 2020, 49(5): 114-119.
LIU Peng, HE Shan, ZUO Zelan. Efficacy and long-term prognosis of hypothermia for treating neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Meta-analysis[J]. *Chongqing Medicine*, 2020, 49(5): 114-119.
 4. 张旭辉, 康天, 宋梅, 等. 神经保护剂辅助亚低温对缺氧缺血性脑病患儿疗效及实验室指标的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26(5): 595-598.
ZHANG Xuhui, KANG Tian, SONG Mei, et al. Effect of neuroprotective agent assisted with mild hypothermia on curative efficacy and laboratory indexes of hypoxic-ischemic encephalopathy children[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care*, 2019, 26(5): 595-598.
 5. Wu YW, Goodman AM, Chang T, et al. Placental pathology and neonatal brain MRI in a randomized trial of erythropoietin for hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Res*, 2019, 87(5): 879-884.
 6. 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.
LIN Lieju, MAI Langjun, CHEN Guang, et al. Value of the serum levels of high-mobility group box B1 and glial fibrillary acidic protein in predicting the prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Journal of International Neurology and Neurosurgery*, 2020, 47(1): 62-66.
 7. 古力娜·艾沙, 刘淑萍. 内源性激活素A水平变化与窒息新生儿致缺氧缺血性脑病的相关性分析[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(6): 894-896.
GULINA Aisha, LIU Shuping. Correlation analysis between endogenous activin A levels and hypoxic-ischemic encephalopathy caused by asphyxia neonates[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2016, 18(6): 894-896.
 8. 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]. *中华当代儿科杂志*, 2005, 43(8): 584-584.
Neonatal Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association. Diagnostic criteria for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2005, 43(8): 584-584.
 9. Lee JK, Massaro AN, Northington FJ. The search continues: neuroprotection for all neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10): 3553-3556.
 10. 李琳章, 张萍, 丛金松, 等. NBNA及其在新生儿行为评定中的应用[J]. *齐鲁医学杂志*, 2003, 18(3): 362.
LI Linzhang, ZHANG Ping, CONG Jinsong, et al. NBNA and its application in neonatal behavioral assessment[J]. *Medical Journal of Qilu*, 2003, 18(3): 362.
 11. 何红月. 鼠神经生长因子改善缺氧缺血性脑病新生儿行为神经功能的作用分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(4): 42-44.
HE Hongyue. Analysis on the effects of rat nerve growth factor in improvement of neurobehavioral function in the neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Journal of Hunan Normal University (Medical Edition)*, 2016, 13(4): 42-44.
 12. DuPont TL, Baserga M, Lowe J, et al. Darbepoetin as a neuroprotective agent in mild neonatal encephalopathy: a randomized, placebo-controlled, feasibility trial[J]. *J Perinatol*, 2021, 13(41): 1339-1346.
 13. Wei S, Luo C, Yu S, et al. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 342-352.
 14. 王洪蓉, 汤晶晶. 新生儿缺氧缺血性脑病血清高迁移率族蛋白B1水平及与炎症反应和神经损伤的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(8): 125-129.
WANG Hongrong, TANG Jingjing. Serum high mobility group box-1 protein level in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and its relationship with inflammatory response and nerve injury[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2020, 30(8): 125-129.
 15. Parker TM, Nguyen AH, Rabang JR, et al. The danger zone: Systematic review of the role of HMGB1 danger signalling in traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2017, 31(1): 2-8.
 16. 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, 44(60): 59-61.
GENG Shuxia. The relationship between serum tau protein, ACTA, NSE levels and neurodevelopment in premature infants with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Shandong Medical Journal*, 2017, 44(60): 59-61.
 17. 黄兴锐, 朱云霞, 赵爱琴, 等. 碱性成纤维细胞生长因子对小鼠创伤性脑损伤后神经元凋亡及星形胶质细胞活化的影响[J]. *解剖学报*, 2009, 40(5): 720-723.
HUANG Xingrui, ZHU Yunxia, ZHAO Aiqin, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on neuronal apoptosis and astroglial activation after traumatic brain injury in mice[J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2009, 40(5): 720-723.
 18. 朱迪卿, 庞高峰. 促红细胞生成素对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后VEGF及NF- κ B表达的影响[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(1): 42-45.
ZHU Diqing, PANG Gaofeng. Effect of erythropoietin on vascular endothelial growth factor and nuclear factor kappa B expression in neonatal rats after hypoxic-ischemic brain damage[J]. *Chinese Journal of Child Health Care*, 2015, 23(1): 42-45.
 19. 向勇, 朱建萍, 刘丹荣. rhEPO通过调节PI3K/AKT信号通路改善

大鼠脑出血后神经元损伤[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(5): 454-458.
 XIANG Yong, ZHU Jianping, LIU Danrong. Beneficial effect of

recombinant human erythropoietin(rhEPO) on neuronal injury in intracerebral hemorrhage rats via PI3K/AKT signaling pathway[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2017, 45(5): 454-458.

本文引用: 李文英, 冶斐然, 兰志兵. 重组人促红素联合亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对血清HMGB1、GFAP、ACTA水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(6): 1369-1375. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.06.016

Cite this article as: LI Wenying, YE Feiran, LAN Zhibing. Effect of recombinant human erythropoietin injection combined with mild hypothermia on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its effect on serum HMGB1, GFAP and ACTA levels[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(6): 1369-1375. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.06.016

本刊常用词汇英文缩写表(按英文字母排序)

英文缩写	中文名称	英文缩写	中文名称	英文缩写	中文名称
5-FU	5-氟尿嘧啶	FDA	美国食品药品监督管理局	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
5-HT	5-羟色胺	GFP	绿色荧光蛋白	PaO ₂	动脉血氧分压
ABC法	抗生物素蛋白-生物素-过氧化物酶复合物法	GSH	谷胱甘肽	PBS	磷酸盐缓冲液
ACh	乙酰胆碱	HAV	甲型肝炎病毒	PCR	聚合酶链反应
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	Hb	血红蛋白	PET/CT	正电子发射计算机断层显像仪
ALT	谷丙转氨酶	HBV	乙型肝炎病毒	PI	碘化丙啶
AngII	血管紧张素 II	HCG	人绒毛膜促性腺激素	PI3K	磷脂酰肌醇3激酶
Annexin V-FITC	膜联蛋白 V 标记的异硫氰酸荧光素	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	PLT	血小板
APTT	活化部分凝血活酶时间	HE	苏木精-伊红染色	PT	凝血酶原时间
AST	谷草转氨酶	HGF	肝细胞生长因子	PVDF	聚偏氟乙烯
ATP	三磷酸腺苷	HIV	人类免疫缺陷病毒	RBC	红细胞
BCA	二辛可宁酸	HPF	高倍视野	real-time PCR	实时聚合酶链反应
BMI	体重指数	HR	心率	real-time RT-PCR	实时反转录聚合酶链反应
BP	血压	HRP	辣根过氧化物酶	RIPA	放射免疫沉淀法
BSA	牛血清白蛋白	HSP	热激蛋白	RNA	核糖核酸
BUN	尿素氮	IC ₅₀	半数抑制浓度	ROS	活性氧
CCK-8	细胞计数试剂盒-8	ICU	重症监护病房	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	IFN	干扰素	SABC	链霉抗生物素蛋白-生物素-过氧化物酶复合物法
Cr	肌酐	IL	白细胞介素	SCr	血肌酐
CRP	C反应蛋白	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	SDS-PAGE	SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳
CT	计算机断层摄影	IPG	固相pH梯度	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	JNK	氨基末端激酶	SOD	超氧化物歧化酶
DAB	二氨基联苯胺	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	SPF	无特定病原体
ddH ₂ O	双蒸水	LPS	内毒素/脂多糖	SP法	链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶法
DMEM	杜尔贝科改良伊格培培养基	MAP	平均动脉压	STAT	信号转导及转录激活因子
DMSO	二甲基亚砜	MAPK	丝裂原激活的蛋白激酶	TBIL	总胆红素
DNA	脱氧核糖核酸	MDA	丙二醛	TBST	Tris-盐酸洗膜缓冲液
ECG	心电图	miRNA	微RNA	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	MMP	基质金属蛋白酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	MRI	磁共振成像	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	mTOR	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白	Th	辅助性T细胞
EEG	脑电图	MTT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	TLR	Toll样受体
EGF	表皮生长因子	NADPH	还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	NF-κB	核因子-κB	TUNEL	原位末端脱氧核糖核苷酸转移酶标记法
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	NK细胞	自然杀伤细胞	VEGF	血管内皮生长因子
ERK	细胞外调节蛋白激酶	NO	一氧化氮	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
ESR	红细胞沉降率	NOS	一氧化氮合酶	WBC	白细胞
FBS	胎牛血清	NS	生理氯化钠溶液	WHO	世界卫生组织

本刊对部分常用词汇允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。