

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.016

# 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的价值

宋 奕,肖蕾萍,张嘉玲

复旦大学附属妇产科医院新生儿重症监护室,上海 200090

**摘要:**目的 探讨血清可溶性血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (sLOX-1)、视锥蛋白样蛋白-1 (VILIP-1) 和脑红蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的临床价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的 135 例新生儿缺氧缺血性脑病患者纳入观察组。选择同期在该院体检的 75 例健康足月新生儿纳入对照组。观察两组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平变化,分析血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的关系,对临床指标与患儿预后的关系进行单因素和多因素分析,探讨血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测患儿发生预后不良的价值。**结果** 观察组的血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平明显高于对照组 ( $P < 0.01$ )。血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平随着疾病严重程度的升高而升高 ( $P < 0.01$ )。新生儿缺氧缺血性脑病患儿的预后不良与 Apgar 评分、开始治疗日龄、sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平有关 ( $P < 0.01$ ),而与性别、孕周、日龄、胎龄、生产方式、出生时体质量、体温、心率、脐带异常,以及母体贫血、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压无关 ( $P > 0.05$ )。多因素分析发现,血清 sLOX-1  $> 888.02$  ng/L、VILIP-1  $> 0.83$   $\mu$ g/L 和脑红蛋白  $> 24.22$  pg/mL 是新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的独立危险因素 ( $P < 0.01$ )。血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平在预测新生儿缺氧缺血性脑病预后不良方面具有较高的价值,联合检测的灵敏度为 96.9%,特异度为 86.4%,曲线下面积 (AUC) 为 0.971,明显高于 sLOX-1 ( $Z = 2.289, P = 0.022$ )、VILIP-1 ( $Z = 2.635, P = 0.008$ ) 和脑红蛋白 ( $Z = 3.263, P = 0.001$ ) 单项指标检测,而 3 项指标之间的 AUC 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病的严重程度有密切联系,是患儿预后不良的独立危险因素,在预测预后不良方面具有较高的效能。

**关键词:**可溶性血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1; 视锥蛋白样蛋白-1; 脑红蛋白; 新生儿缺氧缺血性脑病  
**中图分类号:**R722.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)01-0067-05

## Value of serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin in judgment of condition and prognosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

SONG Yi, XIAO Leiping, ZHANG Jialing

Department of Neonatal Intensive Care Unit, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1), visinin-like protein-1 (VILIP-1) and neuroglobin in the judgment of the condition and prognosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Methods** A total of 135 children patients with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated in this hospital from January 2019 to December 2021 were selected and included into the observation group. Seventy-five healthy full-term neonates undergoing physical examination in this hospital during the same period were included into the control group. The changes of serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin levels were observed in the two groups, and their relationship with the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy was analyzed. The relationship between the clinical indicators and prognosis of the neonatal patients conducted the univariate and multivariate analysis. The value of serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin for predicting the poor prognosis occurrence was investigated. **Results** The serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin levels were increased with the severity increase ( $P < 0.01$ ). The poor prognosis of the patients with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy was related to the Apgar score, day age at treatment start and the levels of sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin ( $P < 0.01$ ), while had no relation with the gender, gestational week, day age, gestational week, mode of

作者简介:宋奕,女,护师,主要从事新生儿重症疾病的干预研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221201.1035.002.html\(2022-12-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221201.1035.002.html(2022-12-01))

production, birth weight, body temperature, heart rate, abnormal umbilical cord, maternal anemia, gestational diabetes and gestational hypertension ( $P > 0.05$ ). The multivariate analysis found that serum sLOX-1  $> 888.02$  ng/L, VILIP-1  $> 0.83$   $\mu$ g/L and neuroglobin  $> 24.22$  pg/mL were the independent risk factors for poor prognosis in the neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy ( $P < 0.05$ ). The serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin levels had high value in predicting poor prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. The sensitivity and specificity of their combined detection were 96.9% and 86.4% respectively, and the area under the curve (AUC) was 0.971, which was significantly higher than those of sLOX-1 ( $Z = 2.289, P = 0.022$ ), VILIP-1 ( $Z = 2.635, P = 0.008$ ) and neuroglobin ( $Z = 3.263, P = 0.001$ ) single indicator detection, while AUC among the three indicators had no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin have close relation with the severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, are the independent risk factors for poor prognosis, and have high efficiency in predicting poor prognosis.

**Key words:** soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; visinin-like protein-1; neuroglobin; neonatal; hypoxic-ischemic encephalopathy

新生儿缺氧缺血性脑病是由于缺血缺氧导致的新生儿脑损伤,其发生率为 3%~6%,临床上主要表现为意识障碍和昏迷等,甚至出现中枢性呼吸衰竭、脑瘫,该病是导致新生儿死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>。目前,在该患儿的病情和预后判断方面,临床上常用的脑电图和神经功能评估均存在一定的局限性,尚缺乏有效的生物学标志物。可溶性血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)是反映机体炎症反应状态和内皮损伤程度的指标,主要由血管内皮细胞和自然杀伤细胞分泌,是脑缺氧性疾病诊断和严重程度判断的重要指标<sup>[2]</sup>;视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)为钙离子结合蛋白,在神经系统中呈高表达,在脑部损伤时由神经元分泌到细胞外,与脑损伤严重程度有关<sup>[3]</sup>;在缺氧性脑损伤动物模型和离体实验中脑红蛋白被发现,其在脑缺氧适应性调节中具有重要作用<sup>[4]</sup>。本研究观察了血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的 135 例新生儿缺氧缺血性脑病患者纳入观察组,其中男 78 例、女 57 例,母体孕周 35~42 周、平均(38.78 $\pm$ 1.34)周,出生日龄 2~5 d、平均(3.53 $\pm$ 0.56)d,胎龄 37~42 周、平均(39.16 $\pm$ 1.16)周。纳入标准:所有患儿均符合新生儿缺氧缺血性脑病的诊断标准<sup>[5]</sup>;经头颅 CT 或 MRI 检查确定有脑损伤的存在;均为足月新生儿;未输血或者输注血液制品。排除标准:脑膜炎;外伤引起的颅内血肿;神经系统发育畸形;先天性心脏病;合并呼吸系统疾病;急慢性感染性疾病。选择同期在本院体检的 75 例健康足月新生儿纳入对照组,其中男 47 例、女 28 例,母体孕周 36~42 周、平均(38.89 $\pm$ 1.50)周,出生日龄 2~4 d、平均(3.41 $\pm$ 0.52)d,胎龄 37~42 周、平均(39.11 $\pm$ 1.19)周。两组患儿性别、胎龄和日龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有患

家属均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 予观察组新生儿缺氧缺血性脑病患者常规清除呼吸道分泌物,控制惊厥,氧疗和降低颅内压等治疗,并根据血糖、血压和电解质检测结果等采取对症治疗。根据患儿的具体情况予胞二磷酸注射液 125 mg 静脉滴注,每天 1 次;重组人促红素注射液 30 U/kg,每天 1 次。患儿均持续治疗 28 d。

**1.2.2 分组及预后判断** 根据新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的判定标准将患儿分为轻度组、中度组和重度组。病灶部位局限在 1~2 个脑叶为轻度;病灶部位在 3~5 个脑叶或者虽然病灶  $< 3$  个脑叶,但伴有脑出血为中度;病灶累及 6~7 个脑叶或者病灶部位  $< 6$  个脑叶,合并 2 个以上病灶脑出血为重度。

参照新生儿缺氧缺血性脑病预后不良评价标准<sup>[6]</sup>,评估患儿的预后。具体根据以下项目评定:(1)生命体征平稳,瞳孔、呼吸和脉搏均正常;(2)肌张力正常;(3)肌张力减弱等体征和惊厥等神经症状均消失;(4)可正常母乳进食;(5)原始反射正常。上述 5 条均满足为痊愈。满足(1)条和其余 4 条中的任意一条为好转。未满足痊愈和好转标准的患儿纳入预后不良组;好转和痊愈患儿纳入预后良好组。

**1.2.3 血液标本保留和指标检测** 于患儿入院时和对照儿童体检时留取空腹肘静脉血液标本 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,将上清液放置在一 70  $^{\circ}$ C 的冰箱中。采用酶联免疫吸附试验测定血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

**1.3 观察指标** 观察两组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平变化,分析血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的关系,对临床指标与患儿预后的关系进行单因素和多因素分析,探讨血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白检测预测患儿预后不良的价值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计软件处理和分析数据。对于正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 法。计数资料采用百分率或例数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。根据治疗后新生儿预后情况进行二元 Logistic 回归分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白对新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的预测效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平比较** 观察组的血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

**表 1 两组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

| 组别       | <i>n</i> | sLOX-1(ng/L)        | VILIP-1( $\mu$ g/L) | 脑红蛋白(pg/mL)      |
|----------|----------|---------------------|---------------------|------------------|
| 观察组      | 135      | 800.92 $\pm$ 143.84 | 0.81 $\pm$ 0.14     | 20.71 $\pm$ 5.59 |
| 对照组      | 75       | 536.96 $\pm$ 98.64  | 0.64 $\pm$ 0.16     | 18.37 $\pm$ 3.91 |
| <i>t</i> |          | 15.691              | 8.250               | 3.547            |
| <i>P</i> |          | <0.001              | <0.001              | <0.001           |

**2.2 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的关系** 根据新生儿缺氧缺血性脑病严重程度将患儿分为轻度组 53 例,中度组 47 例和重度组 35 例。重度组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平明显高于中度组和轻度组( $P < 0.01$ ),而中度组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平明显高于轻度组( $P < 0.01$ )。见表 2。

**表 2 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的关系( $\bar{x} \pm s$ )**

| 组别       | <i>n</i> | sLOX-1(ng/L)                     | VILIP-1( $\mu$ g/L)           | 脑红蛋白(pg/mL)                    |
|----------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 轻度组      | 53       | 663.79 $\pm$ 69.69               | 0.68 $\pm$ 0.07               | 15.24 $\pm$ 2.81               |
| 中度组      | 47       | 815.33 $\pm$ 43.33 <sup>a</sup>  | 0.83 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>  | 21.64 $\pm$ 1.59 <sup>a</sup>  |
| 重度组      | 35       | 989.20 $\pm$ 74.07 <sup>ab</sup> | 0.99 $\pm$ 0.10 <sup>ab</sup> | 27.75 $\pm$ 3.00 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> |          | 282.279                          | 210.276                       | 266.747                        |
| <i>P</i> |          | <0.001                           | <0.001                        | <0.001                         |

注:与轻度组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与中度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

**2.3 新生儿缺氧缺血性脑病预后不良影响因素的单因素分析** 所有患儿治疗后随访 28 d,根据预后情况分为预后不良组 32 例,预后良好组 103 例。新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良与 Apgar 评分、开始治疗日龄、sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平有关( $P < 0.01$ ),而与性别、孕周、日龄、胎龄、生产方式、出生时体质量、体温、心率、脐带异常,以及母体贫血、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压无关( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.4 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的效能** 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的效能明显高于 Apgar 评分和开始治疗日龄( $P < 0.05$ )。根据新生儿缺氧缺血性脑病患儿是否发生预后不良进行二元 Logistic 回归分析,方程为  $Y = 0.01 \times X_{sLOX-1} + 12.53 \times X_{VILIP-1} + 0.25 \times X_{脑红蛋白} - 28.33$ 。3 项指标联合检测的灵敏度为 96.9%,特异度为 86.4%,曲线下面积(AUC)为 0.971, AUC 明显高于 sLOX-1( $Z = 2.289, P = 0.022$ )、VILIP-1( $Z = 2.635, P = 0.008$ )和脑红蛋白( $Z = 3.263, P = 0.001$ )单项指标检测,而这 3 项指标之间 AUC 的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4、图 1。

**表 3 新生儿缺氧缺血性脑病预后不良影响因素的单因素分析[*n/n* 或  $\bar{x} \pm s$  或 *n*(%)]**

| 项目                  | 预后良好组<br>( <i>n</i> =103) | 预后不良组<br>( <i>n</i> =32) | $\chi^2/t$ | <i>P</i> |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|------------|----------|
| 男/女                 | 57/46                     | 21/11                    | 0.679      | 0.410    |
| 孕周(周)               | 38.70 $\pm$ 1.40          | 39.03 $\pm$ 1.09         | 1.231      | 0.221    |
| 日龄(d)               | 3.54 $\pm$ 0.57           | 3.47 $\pm$ 0.51          | 0.663      | 0.509    |
| 胎龄(周)               | 39.20 $\pm$ 1.19          | 39.03 $\pm$ 1.06         | 0.734      | 0.464    |
| 顺产/剖宫产              | 59/44                     | 16/16                    | 0.271      | 0.603    |
| 出生时体质量(kg)          | 3.12 $\pm$ 0.62           | 2.94 $\pm$ 0.67          | 1.408      | 0.161    |
| 体温(°C)              | 37.09 $\pm$ 0.61          | 36.78 $\pm$ 1.11         | 1.517      | 0.138    |
| 心率(次/分)             | 132.76 $\pm$ 22.41        | 135.34 $\pm$ 19.38       | 0.588      | 0.558    |
| Apgar 评分(分)         | 6.41 $\pm$ 1.04           | 5.52 $\pm$ 0.78          | 4.417      | <0.001   |
| 开始治疗日龄(d)           | 3.03 $\pm$ 0.45           | 2.66 $\pm$ 0.48          | 3.873      | <0.001   |
| 脐带异常                | 37(35.92)                 | 7(21.88)                 | 1.600      | 0.206    |
| 母体贫血                | 8(7.77)                   | 3(9.38)                  | 0.006      | 0.999    |
| 妊娠期糖尿病              | 29(28.16)                 | 4(12.50)                 | 2.448      | 0.118    |
| 妊娠期高血压              | 34(33.01)                 | 5(15.63)                 | 2.796      | 0.095    |
| sLOX-1(ng/L)        | 753.27 $\pm$ 113.86       | 954.29 $\pm$ 122.29      | 8.572      | <0.001   |
| VILIP-1( $\mu$ g/L) | 0.77 $\pm$ 0.11           | 0.96 $\pm$ 0.13          | 8.189      | <0.001   |
| 脑红蛋白(pg/mL)         | 19.09 $\pm$ 4.65          | 25.91 $\pm$ 5.26         | 7.032      | <0.001   |

**表 4 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的效能**

| 项目                  | 截断值            | 灵敏度(%) | 特异度(%) | AUC   | 95%CI       |
|---------------------|----------------|--------|--------|-------|-------------|
| Apgar 评分            | 6 分            | 46.9   | 89.3   | 0.734 | 0.651~0.806 |
| 开始治疗日龄              | 2 d            | 34.4   | 91.3   | 0.666 | 0.580~0.745 |
| sLOX-1              | 888.02 ng/L    | 78.1   | 90.3   | 0.883 | 0.817~0.932 |
| VILIP-1             | 0.83 $\mu$ g/L | 87.5   | 72.8   | 0.875 | 0.807~0.926 |
| 脑红蛋白                | 24.22 pg/mL    | 65.6   | 87.4   | 0.833 | 0.760~0.892 |
| sLOX-1+VILIP-1+脑红蛋白 | —              | 96.9   | 86.4   | 0.971 | 0.926~0.992 |

注:—表示无数据。

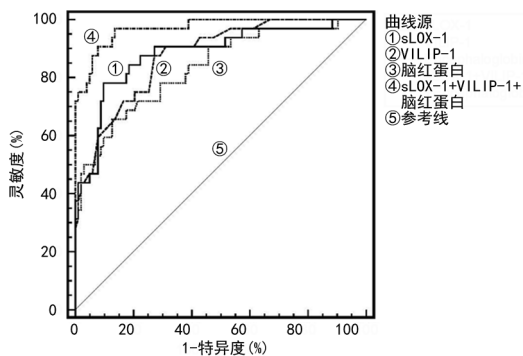


图 1 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的 ROC 曲线

因素分析 根据 ROC 曲线分析中的截断值,对单因素分析中差异有统计学意义的指标进行赋值: Apgar 评分 >6 分赋值 2, ≤6 分赋值 1; 开始治疗日龄 ≤2 d 为 2, > 2 d 为 1; sLOX-1 > 888.02 ng/L 为 2, ≤ 888.02 ng/L 为 1; VILIP-1 > 0.83 μg/L 为 2, ≤ 0.83 μg/L 为 1; 脑红蛋白 > 24.22 pg/mL 为 2, ≤ 24.22 pg/mL 为 1。根据是否发生预后不良进行二元 Logistic 回归分析,发现血清 sLOX-1 > 888.02 ng/L、VILIP-1 > 0.83 μg/L 和脑红蛋白 > 24.22 pg/mL 是新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的独立危险因素 (P < 0.01)。见表 5。

## 2.5 新生儿缺氧缺血性脑病预后不良影响因素的多

表 5 新生儿缺氧缺血性脑病预后不良影响因素的多因素分析

| 项目       | β      | SE    | Wald  | P     | OR                      | 95%CI                           |
|----------|--------|-------|-------|-------|-------------------------|---------------------------------|
| Apgar 评分 | 1.086  | 0.553 | 3.856 | 0.050 | 2.961                   | 1.002~8.750                     |
| 开始治疗日龄   | -1.275 | 0.929 | 1.883 | 0.170 | 0.280                   | 0.045~1.726                     |
| sLOX-1   | 0.011  | 0.004 | 6.615 | 0.010 | 1.011                   | 1.003~1.019                     |
| VILIP-1  | 13.724 | 5.127 | 7.165 | 0.007 | 9.126 × 10 <sup>5</sup> | 39.447~2.112 × 10 <sup>10</sup> |
| 脑红蛋白     | 0.245  | 0.090 | 7.367 | 0.007 | 1.278                   | 1.070~1.525                     |

## 3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病是导致新生儿致残和致死的重要因素,早期诊断和早治疗是改善新生儿预后的关键。目前临床上诊断新生儿缺氧缺血性脑病主要依靠头颅 CT 或者 MRI,但以上项目往往需要多次检查、存在假阴性等弊端,甚至在病情十分严重时,头颅影像学检查结果仍无异常的情况时有发生<sup>[7]</sup>。如何早期对新生儿缺氧缺血性脑病的严重程度进行判断,提高治疗效果,改善预后是目前研究的热点。

sLOX-1 是一种能够与低密度脂蛋白结合的细胞因子,能够使机体的低密度脂蛋白大量降解,从而引起新生儿的脂质代谢紊乱<sup>[8]</sup>。sLOX-1 能够与氧化型低密度脂蛋白结合并将其降解,减少后者对心脑血管的损伤,水平异常升高的 sLOX-1 能够促进低密度脂蛋白的异常降解,导致新生儿机体脂质代谢紊乱,促使病情加重<sup>[9]</sup>。本研究显示,观察组血清 sLOX-1 水平明显高于对照组,并且血清 sLOX-1 水平随着新生儿缺氧缺血性脑病严重程度升高而升高,说明血清 sLOX-1 是反映新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的指标,与文献<sup>[10]</sup>报道结果一致。本研究发现血清 sLOX-1 > 888.02 ng/L 是新生儿缺氧缺血性脑病预后不良的独立危险因素,预后不良组血清 sLOX-1 水平明显高于预后良好组,说明血清 sLOX-1 是反映新生儿缺氧缺血性脑病预后的指标。现有研究显示,血清 sLOX-1 水平与新生儿缺氧缺血性脑病患儿的神经功能损伤有关,sLOX-1 水平的升高与机体的氧化应激反应密切相关,氧化应激产生大量氧自由基会导致机体细胞膜发生氧化损伤,从而加重神经元损伤,抑制

神经元增殖,导致神经功能受损<sup>[11]</sup>。本研究显示,血清 sLOX-1 为 888.02 ng/L 时,其预测新生儿缺氧缺血性脑病预后不良的灵敏度为 78.1%,特异度为 90.3%,AUC 为 0.883,说明血清 sLOX-1 水平对新生儿缺氧缺血性脑病的预后具有良好的预测价值。

VILIP-1 是视锥蛋白家族成员之一,由神经元产生,并通过与钙离子结合参与神经细胞的信息传导和细胞凋亡的病理生理过程<sup>[12]</sup>。VILIP-1 与神经功能损伤具有一定的关系,主要参与了 tau 蛋白的磷酸化过程,导致出现 VILIP-1 表达的神经元发生损伤。另一方面,VILIP-1 还通过对乙酰胆碱受体的调节,进而导致神经功能缺损<sup>[13]</sup>。本研究显示,观察组血清 VILIP-1 水平明显高于对照组,并且随着新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的升高而升高,说明血清 VILIP-1 是反映新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的指标。VILIP-1 是神经元损伤的潜在生物标志物,主要存在于神经元细胞中,当脑组织发生损伤时,表达 VILIP-1 的细胞将释放大量的 VILIP-1 到外周血中,VILIP-1 被认为是反映脑损伤严重程度的重要指标<sup>[14]</sup>。本研究还显示,血清 VILIP-1 > 0.83 μg/L 是新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的独立危险因素,预后不良的新生儿血清 VILIP-1 水平明显高于预后良好者,说明血清 VILIP-1 是反映新生儿缺氧缺血性脑病预后的指标。本研究还发现,血清 VILIP-1 为 0.83 μg/L 时,预测新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的灵敏度为 87.5%,特异度为 72.8%,AUC 为 0.875,说明 VILIP-1 对预测预后不良有较高的效能。

脑红蛋白是一种携氧蛋白,主要在神经组织广泛

表达,参与了神经元的储氧和氧运输的过程,可提高神经元内的氧分压,与神经元的存活具有密切的关系<sup>[15]</sup>。在脑缺氧状态下,血清脑红蛋白水平代偿性增加,对神经元具有保护作用(代偿越严重,说明疾病越重),能够改善神经组织的缺氧,促进氧气向神经元线粒体内的传递,清除氧化应激产生的大量自由基,从而减轻神经元细胞的损伤<sup>[16]</sup>。在动物实验中同样证实,转染脑红蛋白基因的心肌和脑组织对缺氧的耐受程度进一步提高<sup>[17]</sup>。有研究者发现多种因素影响了脑红蛋白的表达,从而发挥对脑的保护作用,其表达水平与脑损伤的严重程度有关,是反映脑损伤严重程度的指标<sup>[18]</sup>。本研究显示,观察组血清脑红蛋白水平明显高于对照组,并且发现血清脑红蛋白水平随着新生儿缺氧缺血性脑病严重程度升高而升高,说明血清脑红蛋白为代偿性增加,水平越高,病情越重,其也是评价缺氧缺血性脑病严重程度的指标,与文献<sup>[18]</sup>报道的结果一致。本研究结果还显示,血清脑红蛋白 $>24.22\text{ pg/mL}$ 是新生儿缺氧缺血性脑病预后不良的独立危险因素,预后不良组血清脑红蛋白水平明显高于预后良好组。血清脑红蛋白为 $24.22\text{ pg/mL}$ 时,其预测新生儿缺氧缺血性脑病预后不良的灵敏度为 $65.6\%$ ,特异度为 $87.4\%$ 。同时,本研究显示血清sLOX-1、VILIP-1和脑红蛋白联合检测在预测新生儿缺氧缺血性脑病患者发生预后不良方面具有更高的效能,明显高于单项指标检测,其灵敏为 $96.9\%$ ,特异度为 $86.4\%$ ,说明3项指标之间具有某种互补性,其内在联系需要进一步研究。

综上所述,血清sLOX-1、VILIP-1和脑红蛋白与新生儿缺氧缺血性脑病的严重程度具有密切联系,3项指标是预后不良的独立危险因素,在预测预后不良方面具有较高的价值。

## 参考文献

- [1] MATHEW J L, KAUR N, DSOUZA J M. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2022, 12:4030.
- [2] AKAMATSU T, SUGIYAMA T, AOKI Y, et al. A pilot study of soluble form of LOX-1 as a novel biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Pediatr*, 2019, 206:49-55.
- [3] 骆书辉, 张占华. 亚低温联合 EPO 治疗对新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤、心肌损伤及氧化应激的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(16):1517-1520.
- [4] GORABI A M, ASLANI S, BARRETO G E, et al. The potential of mitochondrial modulation by neuroglobin in treatment of neurological disorders [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162:471-477.

- [5] 母得志. 新生儿缺氧缺血性脑病的诊断和治疗 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(14):1144-1147.
- [6] 孙明、王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010.
- [7] 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, 327:110968.
- [8] BARRETO J, KARATHANASIS S K, REMALEY A, et al. Role of LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1) as a cardiovascular risk predictor: mechanistic insight and potential clinical use [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1):153-166.
- [9] VOUDRIS K V, CHANIN J, FELDMAN D N, et al. Novel inflammatory biomarkers in coronary artery disease: potential therapeutic approaches [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(22):2680-2689.
- [10] 张婷, 徐水亮. 血清sLOX-1、cTnI及CK-MB检测在缺氧缺血性脑病诊断中的价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(10):1223-1227.
- [11] URANSILP N, CHAIYAWATTHANANANTHN P, MU ENGTAWEEPONGSA S. Efficacy of high-dose and low-dose simvastatin on vascular oxidative stress and neurological outcomes in patient with acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, parallel, controlled trial [J]. *Neurol Res Int*, 2018, 2018:7268924.
- [12] 张君. 亚低温联合 EPO 对新生儿缺氧缺血性脑病神经行为及神经细胞因子的影响 [J]. *航空航天医学杂志*, 2020, 31(3):312-313.
- [13] HASEGAWA S, MATSUSHIGE T, INOUE H, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of visinin-like protein-1 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [J]. *Brain Dev*, 2014, 36(7):608-612.
- [14] 张旭铭, 刘静, 潘志尧, 等. 缺氧缺血性脑病患者血清8-OHdG、VILIP-1和NSE水平变化及其与NBNA评分的相关性分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(11):1779-1782.
- [15] CICCONE L, NENCETTI S, SOCCI S, et al. Neuroglobin and neuroprotection: the role of natural and synthetic compounds in neuroglobin pharmacological induction [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(12):2353-2358.
- [16] BAEZ E, ECHEVERRIA V, CABEZAS R, et al. Protection by Neuroglobin Expression in Brain Pathologies [J]. *Front Neurol*, 2016, 7:146.
- [17] 张勇, 翟红印, 郭智宽, 等. 针刺预处理对缺氧缺血性脑病模型鼠血脑屏障的保护作用 [J]. *新中医*, 2020, 52(22):113-116.
- [18] 常正义, 马迎教, 潘云, 等. 缺氧缺血性脑病患者红细胞及血小板参数变化的实验研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(16):37-40.