

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.016

论著·临床

血清 lncRNA H19、Activin A 在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的价值

赵英娟, 李丹青, 鲁旭, 淡云, 许旭

基金项目: 陕西省卫健委卫生健康科研项目(2021D0028)

作者单位: 712000 陕西省咸阳市中心医院新生儿科

通信作者: 鲁旭, E-mail: 1013314973@qq.com



【摘要】目的 探讨血清长链非编码 RNA H19(lncRNA H19)、激活素 A(Activin A)在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)病情和预后判断中的价值。**方法** 选取 2019 年 1 月—2023 年 1 月咸阳市中心医院新生儿科收治的 HIE 患儿 207 例为 HIE 组,根据病情程度分为轻度 HIE 亚组 99 例、中度 HIE 亚组 61 例、重度 HIE 亚组 47 例,根据出院时预后情况分为不良预后亚组 62 例和良好预后亚组 145 例,另选取同期健康新生儿 105 例为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 lncRNA H19 表达水平,酶联免疫吸附法检测血清 Activin A 水平。多因素非条件 Logistic 回归模型确定 HIE 患儿预后影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 lncRNA H19、Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的价值。**结果** 与健康对照组比较,HIE 组血清 lncRNA H19 表达水平降低,Activin A 水平升高($t/P=34.498/ < 0.001$, $47.114/ < 0.001$)。轻度、中度、重度 HIE 亚组血清 lncRNA H19 表达水平依次降低,Activin A 水平依次升高($F/P=267.954/ < 0.001$, $349.146/ < 0.001$)。Logistic 回归分析结果表明,重度 HIE 和 Activin A 升高为 HIE 患儿不良预后的独立危险因素[$OR(95\% CI)=6.518(1.824 \sim 23.292)$ 、 $1.537(1.301 \sim 1.814)$],新生儿行为神经学评估评分增加和 lncRNA H19 升高为独立保护因素[$OR(95\% CI)=0.812(0.734 \sim 0.898)$ 、 $0.502(0.387 \sim 0.651)$];ROC 曲线分析结果表明,血清 lncRNA H19 联合 Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的曲线下面积为 0.904,大于血清 lncRNA H19、Activin A 水平单独判断的 0.783、0.790($Z/P=4.030/ < 0.001$, $4.048/ < 0.001$)。**结论** 血清 lncRNA H19 和 Activin A 水平与 HIE 患儿病情及预后有关,两者联合检测判断 HIE 患儿预后的价值较高。

【关键词】 新生儿缺氧缺血性脑病;长链非编码 RNA H19;激活素 A;病情;预后**【中图分类号】** R722.1**【文献标识码】** A

The value of serum lncRNA H19 and Activin A in the diagnosis and prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy Zhao Yingjuan, Li Danqing, Lu Xu, Dan Yun, Xu Xu. Department of Neonatology, Xianyang Central Hospital, Shaanxi Province, Xianyang 712000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Health Commission Health Research Project (2021D0028)

Corresponding author: Lu Xu, E-mail: 1013314973@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of serum long non-coding RNA H19 (lncRNA H19) and activin A in the diagnosis and prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** From January 2019 to January 2023, 207 children with HIE admitted to the Neonatal Department of Xianyang Central Hospital were selected as the HIE subgroup. According to the severity of the disease, they were divided into 99 cases of mild HIE subgroup, 61 cases of moderate HIE subgroup and 47 cases of severe HIE subgroup. According to the prognosis at discharge, they were divided into 62 cases of poor prognosis subgroup and 145 cases of good prognosis subgroup. In addition, 105 healthy newborns in the same period were selected as the healthy control group. Serum lncRNA H19 level was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and serum Activin A level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Taking the prognosis of HIE children as the dependent variable, a multivariate unconditional Logistic regression model was established to determine the influencing factors. ROC curve was drawn to evaluate the value of serum lncRNA H19 and Activin A levels in judging the poor prognosis of HIE children. **Results** Compared with the healthy control group, the serum level of lncRNA H19 in the HIE subgroup was decreased, and the level of Activin A was increased ($t/P=34.498/ < 0.001$, $47.114/ < 0.001$). The levels

of serum lncRNA H19 in mild, moderate and severe HIE subgroups decreased in turn, and the levels of Activin A increased in turn ($F/P=267.954/ <0.001, 349.146/ <0.001$). Among the 207 children with HIE, 62 cases (29.95%) had poor prognosis. The independent risk factors of poor prognosis in children with HIE were severe HIE and elevated Activin A, the independent protective factors were increased neonatal behavioral neurological assessment score and increased lncRNA H19 [OR (95% CI) = 6.518(1.824 – 23.292), 1.537(1.301 – 1.814), 0.812(0.734 – 0.898), 0.502(0.387 – 0.651)]; The area under the curve of serum lncRNA H19 combined with Activin A level in judging the poor prognosis of HIE children was 0.904, which was greater than 0.783 and 0.790 judged by serum lncRNA H19 and Activin A levels alone ($Z/P=4.030/ <0.001, 4.048/ <0.001$). **Conclusion** The increase of serum lncRNA H19 level and the decrease of Activin A level are related to the aggravation and poor prognosis of HIE children. The value of serum lncRNA H19 combined with Activin A level in judging the prognosis of HIE children is higher.

【Key words】 Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; Long non-coding RNA H19; Activin A; Condition; Prognosis

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是围生期(产前、产时或出生后)各种因素引起脑组织部分或完全缺氧和脑血流减少或暂停而导致的中枢神经系统疾病,在中国每年影响多达 10 万例新生儿^[1-2]。尽管近年来围生期诊疗技术取得较大进展,但 HIE 的发病率仍然较高,占儿童脑瘫的 20% 左右^[3],及时判断 HIE 患儿病情和预后尤为重要。神经元凋亡和神经炎症反应在 HIE 过程中发挥重要作用^[4-5]。研究表明,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)能通过调控多种靶基因和机制参与 HIE 过程^[6]。有学者通过基因组 DNA 分析发现,新生儿脐带血中 lncRNA H19 甲基化与 HIE 易感性增加有关^[7]。激活素 A(Activin A)是一种信号传导分子,能通过结合其受体发挥抗神经炎症反应和修复神经损伤等作用^[8]。有学者报道,血清 Activin A 水平升高与 HIE 患儿神经发育不良有关^[9]。但关于血清 lncRNA H19、Activin A 在新生儿 HIE 病情和预后判断中的价值鲜见报道,基于此本研究报道如下,以期改善 HIE 患儿预后提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2019 年 1 月—2023 年 1 月咸阳市中心医院新生儿科收治的 HIE 患儿 207 例(HIE 组),均符合《2018 昆士兰临床指南:缺氧缺血性脑病》^[10]诊断标准。其中男 143 例,女 64 例,胎龄 37~42(38.39 ± 2.10)周;出生体质量 2.44~5.10(3.43 ± 0.45)kg;产妇产方式:阴道分娩 149 例、剖宫产 58 例。另选取同期健康新生儿 105 例为健康对照组,男 73 例,女 32 例,胎龄 37~42(38.25 ± 1.98)周;出生体质量 2.54~4.83(3.38 ± 0.34)kg;产妇产方式:阴道分娩 78 例、剖宫产 27 例。2 组新生儿性别、胎龄、出生体质量、产妇产方式比较差异无统计

学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准[(2023)医研伦审(24)号],受试儿家属或监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①足月新生儿;②资料完整;③发病 6 h 内接受亚低温治疗^[11];④自然受孕且单胎妊娠。(2)排除标准:①合并先天性心脏病、先天性神经发育异常等其他先天性疾病;②自身免疫性疾病;③合并新生儿颅内出血、硬膜外血肿、蛛网膜下腔出血等其他脑疾病;④恶性肿瘤患儿;⑤合并新生儿肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征等其他新生儿疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 lncRNA H19、Activin A 水平检测:于新生儿出生 1 h 内采集其股静脉血 1 ml,离心留取上层血清,使用 QIAzol Lysis Reagent 试剂(上海冠峰生物医药科技有限公司,货号:79306)提取总 RNA,lnReute lncRNA cDNA 第一链合成试剂(杭州开泰生物技术有限公司,货号:KR202)转录合成 cDNA。按照 2 × SYBR Green qPCR(上海宇玫博生物科技有限公司,货号:UR32071)说明书进行实时荧光定量 PCR。反应体系:2 × SYBR Green qPCR Master Mix(ROX1)5 μl、正反向引物各 0.2 μl、cDNA 1.0 μl、ddH₂O 补足到 10 μl;反应程序:95℃ 5 min 1 次,95℃ 10 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s,共计 40 次。以 GAPDH 为内参,应用 2^{-ΔΔCT}法计算 lncRNA H19 的相对表达量。lncRNA H19 正向引物:5'-CTCTGCCTTGGAACATCACA-3',反向引物:5'-ATCATTCTGCAGTCCCATCC-3';GAPDH 正向引物:5'-TTCAAAGCCTCCACGACTCT-3',反向引物:5'-GCTCACTCAGCAGCACTC-3'。使用上海烜雅生物科技有限公司提供的 Activin A 试剂盒(货号:XY0012A),通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 Activin A 水平。

1.3.2 5 min Apgar 评分与新生儿行为神经学评分:5 min Apgar 评分分值 0 ~ 10 分,得分越高则窒息越严重^[12];新生儿行为神经学评估(neonatal behavioral neurological assessment,NBNA)评分,包括 20 个项目,总分值 0 ~ 40 分,得分越高则神经功能越好^[13]。

1.3.3 病情和预后判断:HIE 患儿确诊后立即根据改良 Sarnat 标准^[10]将 HIE 患儿分为轻度 HIE 亚组 99 例、中度 HIE 亚组 61 例、重度 HIE 亚组 47 例;根据患儿出院时预后情况分为不良预后亚组 62 例和良好预后亚组 145 例。不良预后定义为中枢性呼吸衰竭、住院期间死亡、出院时遗留神经系统症状(如脑瘫、癫痫等)^[1]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,3 组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素非条件 Logistic 回归模型确定 HIE 患儿预后影响因素;使用 MedCalc19.3.1 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价血清 lncRNA H19、Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的价值,DeLong 检验比较血清 lncRNA H19、Activin A 水平单独与联合判断的曲线下面积(area under the curve,AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 lncRNA H19、Activin A 水平比较 与健康对照组比较,HIE 组血清 lncRNA H19 水平降低,Activin A 水平升高($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 HIE 组患儿血清 lncRNA H19、Activin A 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum lncRNA H19 and Activin A levels between healthy control group and HIE group children

组 别	例数	lncRNA H19	Activin A(μg/L)
健康对照组	105	2.68 ± 0.41	8.91 ± 1.40
HIE 组	207	1.19 ± 0.23	24.16 ± 4.23
t 值		34.498	47.114
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情 HIE 患儿血清 lncRNA H19、Activin A 水平比较 轻度、中度、重度亚组血清 lncRNA H19 水平依次降低,Activin A 水平依次升高($P < 0.01$),见表 2。

2.3 2 亚组 HIE 患儿临床资料比较 HIE 患儿 207 例中不良预后 62 例(29.95%)。与良好预后亚组比

表 2 不同病情 HIE 患儿血清 lncRNA H19、Activin A 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum lncRNA H19 and Activin A levels in children with HIE of different conditions

组 别	例数	lncRNA H19	Activin A(μg/L)
轻度 HIE 亚组	99	1.33 ± 0.15	20.73 ± 2.64
中度 HIE 亚组	61	1.20 ± 0.18	26.09 ± 2.25
重度 HIE 亚组	47	0.88 ± 0.14	28.88 ± 2.34
F 值		267.954	349.146
P 值		<0.001	<0.001

较,不良预后亚组患儿病情重度比例高、5 min Apgar 评分低、C 反应蛋白高、lncRNA H19 低、NBNA 评分低、Activin A 高($P < 0.01$),2 亚组 HIE 患儿性别、胎龄、母亲年龄、分娩方式、出生体质量、体温、心率、胎膜早破、胎儿窘迫、羊水Ⅲ度污染、血尿素氮、血肌酐、白蛋白比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 HIE 患儿不良预后的多因素非条件 Logistic 回归分析 以 HIE 患儿预后(不良/良好 = 1/0)为因变量,表 3 中有差异项目[病情程度(轻度/中度/重度 = 1/2/3)、5 min Apgar 评分、C 反应蛋白、NBNA 评分、lncRNA H19、Activin A]为自变量(连续变量均原值录入),建立多因素非条件 Logistic 回归模型。结果显示,重度 HIE 和 Activin A 升高为 HIE 患儿不良预后的独立危险因素,NBNA 评分增加和 lncRNA H19 升高为独立保护因素($P < 0.01$),见表 4。

2.5 血清 lncRNA H19、Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的 ROC 曲线分析 通过 Logistic 回归拟合血清 lncRNA H19 联合 Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的概率[$\text{Logit}(P) = -3.560 - 0.667 \times \text{lncRNA H19} + 0.412 \times \text{Activin A}$]。ROC 曲线显示,血清 lncRNA H19 联合 Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的 AUC 为 0.904,大于血清 lncRNA H19、Activin A 水平单独判断的 0.783、0.790($Z/P = 4.030 / < 0.001$ 、 $4.048 / < 0.001$),见表 5、图 1。

表 5 血清 lncRNA H19、Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的价值

Tab.5 The value of serum lncRNA H19 and Activin A levels in predicting poor prognosis in children with HIE

指 标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
lncRNA H19	1.14	0.783	0.721 ~ 0.837	0.548	0.903	0.452
Activin A	24.09 μg/L	0.790	0.729 ~ 0.844	0.887	0.545	0.432
二者联合		0.904	0.855 ~ 0.940	0.823	0.883	0.705

表 3 不良预后亚组与良好预后亚组 HIE 患儿临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data between subgroups with poor prognosis and subgroups with good prognosis in children					
项 目		良好预后亚组 (n = 145)	不良预后亚组 (n = 62)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	102 (70. 34)	41 (66. 13)	0. 361	0. 548
	女	43 (29. 66)	21 (33. 87)		
胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)		38. 31 $\pm$ 2. 10	38. 58 $\pm$ 2. 11	0. 848	0. 397
母亲年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		27. 42 $\pm$ 2. 89	28. 13 $\pm$ 3. 18	1. 567	0. 119
分娩方式[例(%)]	阴道分娩	102 (70. 34)	47 (75. 81)	0. 642	0. 423
	剖宫产	43 (29. 66)	15 (24. 19)		
出生体重质量($\bar{x} \pm s$, kg)		3. 44 $\pm$ 0. 49	3. 40 $\pm$ 0. 33	0. 655	0. 513
病情程度[例(%)]	轻度	99 (68. 28)	0	10. 344	<0. 001
	中度	39 (26. 90)	22 (35. 48)		
	重度	7 (4. 83)	40 (64. 52)		
体温($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)		37. 16 $\pm$ 1. 14	37. 15 $\pm$ 1. 60	0. 049	0. 961
心率($\bar{x} \pm s$, 次/min)		99. 32 $\pm$ 8. 19	97. 61 $\pm$ 9. 71	1. 301	0. 195
胎膜早破[例(%)]		31 (21. 38)	21 (33. 87)	3. 603	0. 058
胎儿窘迫[例(%)]		32 (22. 07)	21 (33. 87)	3. 176	0. 075
羊水Ⅲ度污染[例(%)]		46 (31. 72)	24 (38. 71)	0. 947	0. 331
5 min Apgar 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		4. 90 $\pm$ 1. 95	4. 15 $\pm$ 1. 49	2. 708	0. 007
C 反应蛋白($\bar{x} \pm s$, mg/L)		28. 15 $\pm$ 4. 75	30. 66 $\pm$ 4. 85	3. 456	0. 001
血尿素氮($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		5. 25 $\pm$ 1. 14	5. 47 $\pm$ 1. 10	1. 295	0. 197
血肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		50. 65 $\pm$ 7. 82	52. 45 $\pm$ 8. 79	1. 461	0. 146
白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)		48. 10 $\pm$ 9. 97	46. 48 $\pm$ 14. 00	0. 823	0. 413
NBNA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		28. 14 $\pm$ 9. 78	22. 90 $\pm$ 7. 76	3. 743	<0. 001
lncRNA H19($\bar{x} \pm s$)		1. 26 $\pm$ 0. 21	1. 03 $\pm$ 0. 21	7. 319	<0. 001
Activin A($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)		22. 86 $\pm$ 3. 78	27. 20 $\pm$ 3. 63	7. 658	<0. 001

表 4 HIE 患儿不良预后的多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of poor prognosis in children with HIE						
变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
中度 HIE	1. 380	0. 707	3. 812	0. 051	3. 974	0. 995 ~ 15. 880
重度 HIE	1. 875	0. 650	8. 324	0. 004	6. 518	1. 824 ~ 23. 292
5 min Apgar 评分高	-0. 257	0. 147	3. 057	0. 080	0. 773	0. 580 ~ 1. 032
C 反应蛋白升高	0. 096	0. 057	2. 870	0. 090	1. 101	0. 985 ~ 1. 230
NBNA 评分增加	-0. 209	0. 052	16. 350	<0. 001	0. 812	0. 734 ~ 0. 898
lncRNA H19 升高	-0. 690	0. 133	26. 895	<0. 001	0. 502	0. 387 ~ 0. 651
Activin A 升高	0. 430	0. 085	25. 708	<0. 001	1. 537	1. 301 ~ 1. 814

3 讨 论

HIE 是新生儿期严重的脑损伤疾病,表现为缺氧和缺血对新生儿脑组织的急性损伤,轻度 HIE 通常无或仅存在轻微的神发育改变,而中度至重度 HIE 可导致永久性的神经发育异常(癫痫、脑瘫等)或死亡^[1]。截至目前,亚低温仍然是国内外新生儿 HIE 最常规且有效的治疗方法,通过物理方法降温降低大脑耗氧量和改善神经功能^[14]。尽管近年来亚低温治疗方案不断优化,改善了许多 HIE 患儿的神经发育结局,但由于个体差异、脑损伤复杂多样性和初始脑组织损伤严重等因素影响,仍有部分 HIE 患儿预后较差^[3]。

HIE 的发病涉及能量代谢障碍和神经元的兴奋性毒性、氧化应激、细胞凋亡、炎症反应等多种过程^[5]。lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,可能作为转录因子的共调节因子调节相关基因表达,或通过竞争性内源 RNA 间接调控相关基因表达,从而影响氧化应激、细胞凋亡、炎症反应等多种 HIE 机制过程,在 HIE 的发生发展中扮演重要角色^[6]。lncRNA H19 是定位于人染色体 11p15. 5 上的一个与神经元损伤相关的 lncRNA,如 lncRNA H19 在氧葡萄糖剥夺诱导的神经元损伤模型中低表达,上调 lncRNA H19 能促进神经干细胞增殖和分化^[15]。颈动脉部分闭塞建立的

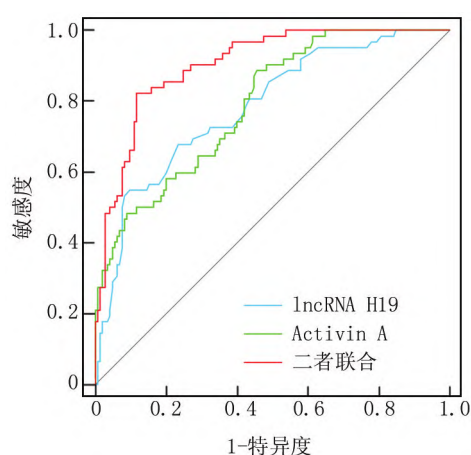


图 1 血清 lncRNA H19、Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum lncRNA H19 and Activin A levels for predicting poor prognosis in children with HIE

缺氧缺血性脑损伤大鼠模型中,上调 lncRNA H19 可以抑制神经元凋亡^[16]。提示 lncRNA H19 在缺氧、缺血性神经元损伤中发挥保护作用。Li 等^[17]实验报道, lncRNA H19 在围产期尼古丁暴露诱导的 HIE 新生大鼠模型中表达下调,上调 lncRNA H19 能抑制神经元凋亡。且既往研究指出,脐带血 lncRNA H19 甲基化会增加新生儿 HIE 等不良妊娠结局风险^[7]。因此,推测血清 lncRNA H19 可能与 HIE 患儿病情和预后有关。本研究结果显示, HIE 患儿血清 lncRNA H19 表达水平降低,并随着病情加重而降低, lncRNA H19 升高为 HIE 患儿不良预后的独立保护因素,说明血清 lncRNA H19 表达水平升高能降低 HIE 患儿病情和改善预后,这可能与 lncRNA H19 能诱导神经元凋亡有关。 lncRNA H19 能靶向 miR-107 上调血管内皮生长因子表达,通过血管生成作用改善神经血液供应,并降低凋亡相关基因表达,从而抑制神经元凋亡^[16,18]; lncRNA H19 能通过靶向 miR-181a 上调自噬相关蛋白 5,激活自噬通过清除受损的细胞器、蛋白质维持细胞稳态,以抑制神经元凋亡,改善 HIE 患儿病情和预后^[17,19]。同时, lncRNA H19 还能作为神经生长调控因子,促进神经干细胞增殖、分化和神经元再生,可能通过修复 HIE 患儿神经损伤,促进神经发育而降低不良预后风险^[20]。

Activin A 是一种由免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞和肌肉细胞等分泌的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族成员,通过与细胞表面的激活素受体结合,在细胞内部激活一系列信号传导途径,参与炎症反应、免疫应答、组织修复等过

程^[21]。Activin A 在糖氧剥夺/复氧建立的小鼠神经元损伤模型中高表达,能通过抑制环磷酸鸟苷-腺苷合成酶/干扰素基因刺激因子介导过度自噬减轻神经元损伤,并以剂量依赖的方式提高神经元存活率^[22]。小鼠神经小胶质细胞模型中,上调 Activin A 能激活 TGF- β /Smad3 信号通路,抑制小胶质细胞活化,从而抑制神经炎症反应^[23]。早产大鼠脑损伤模型中,Activin A 上调能激活诺金蛋白/骨形态发生蛋白 4/DNA 结合抑制剂 2 信号通路,增强髓鞘和髓鞘轴突形成,以改善神经功能^[24]。上述研究提示 Activin A 具有重要的神经保护作用,但本研究中, HIE 患儿血清 Activin A 水平升高,且随着病情加重而升高,是不良预后的独立危险因素,这不符合 Activin A 的神经保护作用。临床研究也报道, HIE 患儿亚低温治疗后血清 Activin A 水平较治疗前降低^[25]。且血清 Activin A 水平升高与 HIE 患儿脑发育程度呈负相关^[26]。因此推测血清 Activin A 水平升高是一种保护性反应,Activin A 具有抑制神经炎症反应和促进神经再生、存活等神经保护作用, HIE 患儿由于神经系统损伤引起 Activin A 大量表达以修复受损神经,故血清 Activin A 水平升高反而预示着 HIE 患儿神经损伤更严重,故病情更严重,且预后更差。

本研究还发现,重度 HIE 和 NBNA 评分能独立影响 HIE 患儿预后。分析原因是,重度 HIE 说明 HIE 患儿存在更严重的神经损伤,因此预后更差;NBNA 评分越高说明 HIE 患儿神经功能更好,故不良预后风险更低。ROC 曲线显示,血清 lncRNA H19 联合 Activin A 水平判断 HIE 患儿不良预后的 AUC 大于血清 lncRNA H19、Activin A 水平单独判断。这提示血清 lncRNA H19、Activin A 水平有助于预测 HIE 患儿预后,且联合检测血清 lncRNA H19、Activin A 水平能更准确地预测 HIE 患儿预后。

综上所述, HIE 患儿血清 lncRNA H19 表达降低、Activin A 水平升高,与病情加重和不良预后密切相关,二者联合对 HIE 患儿预后有较高的判断价值。但本研究也存在选择偏倚,还需进一步多中心研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵英娟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李丹青:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;鲁旭:实施研究过程,资料搜集整理;淡云:实施研究过程,资料搜集整理;许旭:资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] 孙伟瑶,蔡成. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(8): 631-634. DOI: 10. 3760/cma. j.

- cn101070-20200207-00126.
- [2] Wang Z, Zhang P, Zhou W, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy diagnosis and treatment: A national survey in China [J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21 (1) : 261. DOI: 10. 1186/s12887-021-02737-6.
 - [3] 王艳平,唐琴,邓开琴. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的护理进展[J]. *国际护理学杂志*, 2023, 42 (1) : 179-183. DOI: 10. 3760/cma. j. cn221370-20220110-00045.
 - [4] Greco P, Nencini G, Piva I, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: A review of the past and a view on the future [J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120 (2) : 277-288. DOI: 10. 1007/s13760-020-01308-3.
 - [5] 郭江波,袁天明. 新生儿缺氧缺血性脑病的发病机制及诊治研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27 (13) : 2624-2629. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2021. 13. 022.
 - [6] Lu H, Shen H, Mao L, et al. A ferroptosis-related ceRNA network for investigating the molecular mechanisms and the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Transl Pediatr*, 2024, 13 (1) : 119-136. DOI: 10. 21037/tp-23-596.
 - [7] Yang M, He T, Jiang L, et al. The role of maternal methylation in the association between prenatal meteorological conditions and neonatal H19/H19-DMR methylation [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 197: 110643. DOI: 10. 1016/j. ecoenv. 2020. 110643.
 - [8] 汪珊,姚寿林,阮圣霆,等. 类风湿关节炎患者血清激活素 A、鸢尾素水平与疾病活动度、骨密度和骨骼肌质量的相关性研究[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (1) : 50-54. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 010.
 - [9] 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, 57 (44) : 53-55. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2017. 44. 016.
 - [10] 陈小娜,姜毅. 2018 昆士兰临床指南: 缺氧缺血性脑病介绍[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2019, 34 (1) : 77-78. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2096-2932. 2019. 01. 019.
 - [11] 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会心脏重症脑保护学组,中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会神经重症护理与康复学组. 亚低温脑保护中国专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (4) : 385-391. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20200117-00137.
 - [12] Committee Opinion No. 644: The Apgar score [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126 (4) : e52-e55. DOI: 10. 1097/AOG. 0000000000001108.
 - [13] Bao XL, Yu RJ, Li ZS. 20-item neonatal behavioral neurological assessment used in predicting prognosis of asphyxiated newborn [J]. *Chin Med J (Engl)*, 1993, 106 (3) : 211-215.
 - [14] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华儿科杂志编辑委员会. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病专家共识(2022) [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60 (10) : 983-989. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20220418-00344.
 - [15] Xiao Z, Qiu Y, Lin Y, et al. Blocking lncRNA H19-miR-19a-Id2 axis attenuates hypoxia/ischemia induced neuronal injury [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (11) : 3585-3600. DOI: 10. 18632/aging. 101999.
 - [16] Fang H, Li HF, Pan Q, et al. Long noncoding RNA H19 overexpression protects against hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting miR-107 and up-regulating vascular endothelial growth factor [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191 (3) : 503-514. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2020. 11. 014.
 - [17] Li Y, Zhang Y, Walayat A, et al. The regulatory role of H19/miR-181a/ATG5 signaling in perinatal nicotine exposure-induced development of neonatal brain hypoxic-ischemic sensitive phenotype [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (13) : 6885. DOI: 10. 3390/ijms23136885.
 - [18] Chaudhari P, Madaan A, Rivera JC, et al. Neuronal GPR81 regulates developmental brain angiogenesis and promotes brain recovery after a hypoxic ischemic insult [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42 (7) : 1294-1308. DOI: 10. 1177/0271678X221077499.
 - [19] Yon DK, Kim YJ, Park DC, et al. Induction of autophagy and its role in peripheral nerve regeneration after peripheral nerve injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (22) : 16219. DOI: 10. 3390/ijms242216219.
 - [20] Feng YM, Shao J, Cai M, et al. Long noncoding RNA H19 regulates degeneration and regeneration of injured peripheral nerves [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (8) : 1847-1851. DOI: 10. 4103/1673-5374. 363182.
 - [21] Li F, Long Y, Yu X, et al. Different immunoregulation roles of activin A compared with TGF- β [J]. *Front Immunol*, 2022, 6 (13) : 921366. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 921366.
 - [22] Liu M, Li Y, Han S, et al. Activin A alleviates neuronal injury through inhibiting cGAS-STING-mediated autophagy in mice with ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43 (5) : 736-748. DOI: 10. 1177/0271678X221147056.
 - [23] Baranoglu Kilinc Y, Dilek M, Kilinc E, et al. Capsaicin attenuates excitotoxic-induced neonatal brain injury and brain mast cell-mediated neuroinflammation in newborn rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 376: 110450. DOI: 10. 1016/j. cbi. 2023. 110450.
 - [24] Wang Y, Qi Y, Qi J, et al. Activin A is a novel chemoattractant for migration of microglial BV2 cells [J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 371: 577929. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2022. 577929.
 - [25] 陈娟,程艳峰,许玉峰. 血清 ACTA、GFAP、HMGB1 在新生儿缺血缺氧性脑病亚低温治疗前后的水平变化及与 NBNA 评分的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43 (23) : 2912-2916, 2924. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 23. 019.
 - [26] Liu G, Cheng S, Wan L, et al. Correlation analysis of NT-proBNP (N-terminal probrain natriuretic peptide), 25-Hydroxyvitamin D, HMGB1 (High-mobility group box 1), ACTA (endogenous activin A), blood glucose level, and electrolyte level with developmental quotient scores in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22 (1) : 739. DOI: 10. 1186/s12887-022-03606-6.

(收稿日期:2024-08-04)