

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.03.019

血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 对新生儿黄疸患儿发生脑损伤的诊断价值

肖蕾萍, 周 鼎, 宋 奕

复旦大学附属妇产科医院新生儿科, 上海 200090

摘要:目的 观察血清血红素氧化酶(HO)-1、脑红蛋白和神经肽 Y(NPY)检测对新生儿黄疸患儿发生脑损伤的诊断价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在该院诊治的新生儿黄疸患儿 216 例作为黄疸组,同时根据黄疸的严重程度将其分为轻度组(99 例)、中度组(85 例)和重度组(32 例),根据脑部诊断结果分为无脑损伤组(192 例)和脑损伤组(24 例);另选取同期在该院出生的健康新生儿 55 例作为对照组。观察黄疸组患儿治疗前后血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 的水平变化并与对照组进行比较,探讨血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平与新生儿黄疸严重程度和脑损伤的关系,以及其对新生儿黄疸患儿脑损伤的诊断效能。结果 治疗前黄疸组血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平明显高于对照组($P<0.05$),治疗后黄疸组血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平较治疗前明显降低($P<0.05$)。血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平明显随着新生儿黄疸严重程度的升高而升高($P<0.05$)。脑损伤组血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平明显高于无脑损伤组($P<0.05$)。血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 对新生儿黄疸患儿脑损伤具有较高的诊断效能,三者联合检测灵敏度为 95.8%,特异度为 94.8%,曲线下面积(AUC)为 0.966,明显高于 HO-1、脑红蛋白、NPY 单独检测($P<0.05$),而 3 个指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。新生儿黄疸患儿血清 HO-1 水平与脑红蛋白、NPY 呈正相关($r=0.766, 0.875, P<0.05$),血清脑红蛋白水平和 NPY 呈正相关($r=0.832, P<0.05$)。结论 血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平是判断新生儿黄疸严重程度的指标,三者联合检测有助于提高对新生儿黄疸患儿脑损伤的诊断效能。

关键词: 血红素氧化酶-1; 脑红蛋白; 神经肽 Y; 新生儿黄疸; 脑损伤

中图分类号: R722.17

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)03-0370-05

Diagnostic value of serum HO-1, neuroglobin and NPY on brain injury in neonatal jaundice

XIAO Leiping, ZHOU Ding, SONG Yi

Department of Neonatology, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To observe the diagnostic value of serum heme oxidase (HO)-1, neuroglobin and neuropeptide Y (NPY) on brain injury in children with neonatal jaundice. **Methods** From January 2019 to December 2021, 216 neonates with jaundice diagnosed and treated in Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University were selected as the jaundice group, who were divided into mild group (99 cases), medium group (85 cases) and severe group (32 cases) according to the severity of jaundice, brain injury group (192 cases) and the group without brain injury (24 cases) according to the brain CT/MRI diagnosis. Meanwhile 55 healthy neonates in the same hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of HO-1, neuroglobin and NPY in patients with neonatal jaundice were observed before and after treatment, and compared with the control group. To analyze the relationship between the serum HO-1, neuroglobin, NPY and the severity of neonatal jaundice and brain damage, and to explore the diagnostic efficacy of serum HO-1, neuroglobin and NPY on brain injury in children with neonatal jaundice. **Results** Before treatment, the serum levels of HO-1, neuroglobin and NPY in the jaundice group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum levels of HO-1, neuroglobin and NPY in the jaundice group after treatment were obviously lower than those before treatment ($P<0.05$). The serum levels of HO-1, neuroglobin and NPY increased with the severity of neonatal jaundice ($P<0.05$). The serum levels of HO-1, neuroglobin and NPY in the brain injury group were significantly higher than those in the group without brain injury ($P<0.05$). The serum HO-1, neuroglobin and NPY levels had high diagnostic efficacy in predicting neonatal brain injury, the sensitivity of combined detection was 95.8%, the specificity was 94.85%, and the

AUC was 0.966, which was significantly higher than the single detection of HO-1, neuroglobin and NPY ($P < 0.005$), while there was no significant difference in AUC among the above three indicators ($P > 0.05$). The serum level of HO-1 in patients with neonatal jaundice was positively correlated with neuroglobin and NPY ($r = 0.766, 0.875, P < 0.05$), and the serum level of neuroglobin was positively correlated with NPY ($r = 0.832, P < 0.05$). **Conclusion** The serum HO-1, neuroglobin and NPY levels are indicators of the severity of neonatal jaundice, and the combined detection can help to improve the diagnostic efficiency of neonatal jaundice with brain injury.

Key words: heme oxidase-1; neuroglobin; neuropeptide Y; neonatal jaundice; brain injury

新生儿黄疸是指新生儿在出生 28 d 内出现的黄疸,主要表现为皮肤、黏膜和巩膜的黄染,该病主要原因是胆红素的代谢障碍。大部分患儿预后良好,小部分患儿随着病情的发展,脑细胞出现氧化磷酸化过程障碍,进而导致脑损伤,甚至引起中枢神经系统不可逆的损伤,导致新生儿死亡^[1]。新生儿黄疸引起的脑损伤早期无典型的症状和体征,因此选择早期、敏感的脑损伤指标已经成为研究热点^[2]。血红素氧化酶(HO)是血红素转化为胆红素的限速酶,在新生儿黄疸中 HO-1 直接影响新生儿胆红素代谢,影响血清胆红素的水平^[3]。脑红蛋白是人脑内的携氧珠蛋白,参与脑神经元氧的储存、利用和运输等过程,与神经元的活性密切相关,尤其在缺氧性脑损伤中具有一定的检测价值^[4];血清神经肽 Y(NPY)是临床上最为常用的早期脑神经损伤的指标,有助于对脑损伤的早期评估^[5]。本研究采用血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 对新生儿黄疸脑损伤进行评估,取得了较好的结果,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 月在本院诊治新生儿黄疸患儿 216 例作为黄疸组,其中男 109 例,女 107 例;年龄 0~9 d,平均 (4.29 ± 1.03) d;平均出生体质量 $(3\ 287.43 \pm 374.27)$ g。选择同期在本院出生的健康新生儿 55 例作为对照组,其中男 29 例,女 26 例;年龄 0~9 d,平均 (4.17 ± 0.95) d;平均出生体质量 $(3\ 325.55 \pm 413.23)$ g。所有受试者家属均知情同意,并签署同意书。根据黄疸的严重程度^[6]将黄疸组患儿分为轻度组(99 例)、中度组(85 例)和重度组(32 例)。全身皮肤和黏膜均黄染,波及脚心和手心为重度;胸部、腹部,四肢以肘和膝关节以上黄染为中度;仅有颜面部的黄染为轻度。根据《新生儿黄疸诊疗原则的专家共识》^[7],结合脑部 CT 或 MRI 诊断结果,将黄疸组患儿分为无脑损伤组(192 例)和脑损伤组(24 例)。纳入标准:新生儿黄疸确诊根据病史、临床表现、实验室检查和脑脊液检查证实,符合新生儿黄疸的诊断标准^[6];无其他脑部疾病如颅内感染、窒息和缺血性脑病;围生期孕妇未使用有毒性的药物;孕妇无妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等疾病;单胎妊娠。排除标准:新生儿遗传性和先天性疾病;合并肿瘤;宫内感染;其他原因引起的神经系统异常;正

参与其他研究者。两组在胎龄、性别和出生体质量等基线资料比较,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审批通过

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 新生儿黄疸患儿予以蓝光联合支持治疗,采用新生儿蓝光治疗仪,光谱波长为 427~475 nm,患儿放在婴儿箱内,并保护好双眼和睾丸。每天照射 1 次,每次 8 h。同时根据病情予以还原性谷胱甘肽 1.2 g 和复方甘草酸苷 160 mL 静脉滴注。

1.2.2 血液标本保存和指标检测 对照组受试者入组时和黄疸组患儿治疗前及治疗 2 周后抽取肘静脉空腹血液标本 3 mL,放置在抗凝管中,采用 3000 r/min 速度进行离心,时间约 10 min,将上清液放置在一 70 ℃ 的冰箱中,用于检测血清标本。采用酶联免疫吸附试验测定血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。

1.3 观察指标 观察黄疸组患儿治疗前后血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平的变化并与对照组进行比较;探讨血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平与新生儿黄疸严重程度和脑损伤的关系,以及其对新生儿脑损伤的诊断效能。

1.4 统计学处理 数据收集在 Excel 表中,采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立因素的两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,治疗前后的比较采用配对 t 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据新生儿黄疸患者是否有脑损伤进行二元 Logistic 分析,采用 Med Calc19.8 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平诊断脑损伤的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 黄疸组与对照组血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平比较 治疗前黄疸组血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平明显高于对照组($P < 0.05$),治疗后黄疸组血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同严重程度黄疸患儿血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平比较 重度组血清 HO-1、脑红蛋白和

NPY 水平明显高于中度组和轻度组($P<0.05$),而中度组明显高于轻度组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 黄疸组与对照组血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HO-1(pg/mL)		脑红蛋白(μ g/L)		NPY(ng/L)	
		治疗前/入组时	治疗后	治疗前/入组时	治疗后	治疗前/入组时	治疗后
黄疸组	216	69.87 $\pm$ 10.90	32.18 $\pm$ 9.13 ^a	9.70 $\pm$ 2.70	7.28 $\pm$ 1.84 ^a	8.52 $\pm$ 1.91	6.93 $\pm$ 1.63 ^a
对照组	55	25.29 $\pm$ 6.29	—	5.82 $\pm$ 1.32	—	3.28 $\pm$ 0.97	—
t		39.568		15.169		28.419	
P		<0.001		<0.001		<0.001	

注:—表示无数据;与同组治疗前比较,^a $P<0.01$ 。

表 2 不同严重程度黄疸患儿血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HO-1(pg/mL)	脑红蛋白(μ g/L)	NPY(ng/L)
轻度组	99	60.72 $\pm$ 6.26	7.59 $\pm$ 1.25	6.89 $\pm$ 1.02
中度组	85	75.38 $\pm$ 4.47 ^a	10.66 $\pm$ 1.00 ^a	9.52 $\pm$ 0.82 ^a
重度组	32	83.56 $\pm$ 10.11 ^{ab}	13.67 $\pm$ 3.13 ^{ab}	10.89 $\pm$ 1.80 ^{ab}
F		207.728	200.470	219.166
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 无脑损伤组与脑损伤组患儿血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平比较 脑损伤组患儿血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平明显高于无脑损伤组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 对新生儿黄疸患儿发生脑损伤的诊断效能 血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 对新生儿黄疸患儿脑损伤具有较高的诊断效能,见图 1。根据新生儿黄疸患儿是否发生脑损伤进行二元 Logistic 回归,得方程 $Y=0.23\times X_{\text{HO-1}}+0.82\times X_{\text{脑红蛋白}}+0.84\times X_{\text{NPY}}-36.63$,联合检测灵敏度为 95.8%,特异度为 94.8%,曲线下面积(AUC)为 0.966,明显高于 HO-1、脑红蛋白、NPY 单独检测($Z=3.060/2.722/2.815, P<0.05$),而 3 个指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、表 4。

表 3 无脑损伤组与脑损伤组患儿血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HO-1(pg/mL)	脑红蛋白(μ g/L)	NPY(ng/L)
无脑损伤组	192	68.34 $\pm$ 9.86	9.21 $\pm$ 2.11	8.26 $\pm$ 1.74
脑损伤组	24	82.18 $\pm$ 11.25	13.63 $\pm$ 3.61	10.60 $\pm$ 1.97
t		6.382	5.863	6.125
P		<0.001	<0.001	<0.001

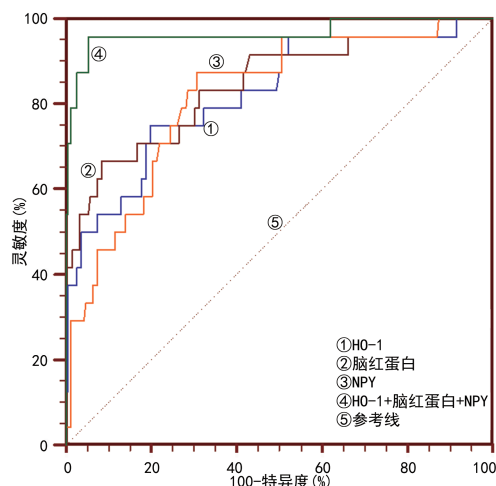


图 1 血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 检测诊断新生儿黄疸患儿发生脑损伤的 ROC 曲线

表 4 血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 对新生儿发生脑损伤的诊断效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
HO-1	76.5 pg/mL	75.0	80.2	0.823	0.765~0.871
脑红蛋白	12.15 μ g/L	66.7	91.7	0.845	0.790~0.891
NPY	9.19 ng/L	87.5	69.3	0.818	0.760~0.867
HO-1+脑红蛋白+NPY	—	95.8	94.8	0.966	0.932~0.986

注:—表示无数据。

2.5 新生儿黄疸患儿血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平的相关性分析 新生儿黄疸患儿血清 HO-1 水平与脑红蛋白、NPY 呈正相关($r=0.766/0.875, P<0.05$),血清脑红蛋白水平与 NPY 呈正相关($r=$

$0.832, P<0.05$)。

3 讨论

新生儿黄疸是由于胆红素生成过多,而机体的转运和利用程度不足,导致胆红素水平普遍高于成人,

进而发生新生儿胆红素血症。如果不进行有效的干预,可引起新生儿胆红素水平持续升高,甚至诱发胆红素引起的脑损伤,对新生儿神经系统造成不可逆的损伤。因此,如何早期预测胆红素脑损伤对于改善患儿的预后具有重要临床意义。

HO-1 是细胞分解血红素的关键限速酶,广泛存在于各种组织和细胞的微粒体中,生理状态下仅有少量表达,而在缺氧、缺血和应激状态下诱导其表达^[8]。在脑损伤时,血浆中的血红蛋白与触珠蛋白结合后形成复合物,被清道夫受体结合后,在内质网中分解为血红素,而血红素是一种强氧化剂,具有很强的细胞毒性,易引起脑细胞的损伤^[9]。本研究显示,黄疸组血清 HO-1 水平明显高于对照组,治疗后血清 HO-1 水平出现明显降低,说明血清 HO-1 与新生儿黄疸的发生有关。同时本研究发现血清 HO-1 水平随着新生儿黄疸严重程度的升高而升高,并且脑损伤组血清 HO-1 水平高于无脑损伤组,说明血清 HO-1 水平是新生儿黄疸严重程度和预测预后的指标。与相关研究报道血清 HO-1 水平是缺血缺氧脑损伤严重程度的指标这一结果类似^[10]。本研究显示,血清 HO-1 在诊断新生儿黄疸患儿发生脑损伤的灵敏度为 75.0%,特异度为 80.2%,AUC 为 0.823,说明血清 HO-1 水平在预测新生儿黄疸患儿脑损伤时具有较高的诊断效能。

脑红蛋白与肌红蛋白和血红蛋白一样具有携氧作用,特异性地向脑组织供氧。当脑组织出现缺血缺氧状态时,机体的脑红蛋白明显增高,对脑部缺氧具有明显的保护作用^[11]。本研究显示,黄疸组血清脑红蛋白水平明显高于对照组,治疗后血清脑红蛋白水平较治疗前明显降低,说明血清脑红蛋白与新生儿黄疸的发生具有内在联系。同时本研究发现,血清脑红蛋白水平随着新生儿黄疸严重程度的升高而升高,脑损伤组血清脑红蛋白水平明显高于非脑损伤组,说明脑红蛋白与脑损伤有关。正常氧供的状态下,血清中的脑红蛋白含量较低,当脑组织受损时血清中的脑红蛋白出现代偿性增加,对脑缺氧具有保护作用^[12-13]:(1)通过协助神经细胞的需氧代谢,从而将细胞内的氧气转移至线粒体内;(2)调节 G 蛋白偶联的信号转导通路,对线粒体凋亡起到抑制作用,促进细胞的存活;(3)通过清除机体内氧自由基,从而减轻对细胞的毒性作用。本研究还显示血清脑红蛋白在新生儿黄疸患儿发生脑损伤具有较高的诊断效能,其灵敏度为 66.7%,特异度为 91.7%,AUC 为 0.845,说明血清脑红蛋白可能成为脑损伤的诊断指标。

NPY 是一种由 38 个氨基酸形成的神经肽,主要分布在前脑,对脑发育具有重要的调节作用,对脑内神经元的兴奋和抑制具有调节作用,在神经缺血缺氧时,交感神经出现明显兴奋,促进机体 NPY 的释放^[14]。本研究显示,黄疸组血清 NPY 水平明显高于

对照组,治疗后血清 NPY 水平较治疗前明显降低,与相关研究报道的结果一致^[15]。本研究显示,血清 NPY 水平随着新生儿黄疸严重程度升高而升高,且脑损伤组血清 NPY 水平明显高于无脑损伤组,说明 NPY 与新生儿黄疸患儿发生脑损伤具有一定的联系。NPY 除了分布于中枢神经系统外,血小板也是 NPY 的重要来源,新生儿黄疸患儿脑损伤时血管内膜出现损伤,导致血小板的大量激活,进而 NPY 大量释放入血液,引起血液中的 NPY 水平升高^[16]。同时 NPY 能够促进收缩血管物质释放,减少舒张血管物质释放,促进血管平滑肌的增殖,减少脑组织血液的灌注^[17]。本研究显示,血清 NPY 在预测新生儿黄疸患儿发生脑损伤的灵敏度为 87.5%,特异度为 69.3%,AUC 为 0.818。本研究发现血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 联合检测对新生儿黄疸患儿发生脑损伤具有更高的诊断效能,其灵敏度为 95.8%,特异度为 94.8%,AUC 为 0.966,明显高于单个指标的检测值,说明 3 个指标之间具有某种互补性。本研究显示,血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 水平之间呈正相关,其具体相互影响的机制需要进一步研究。

总之,血清 HO-1、脑红蛋白和 NPY 是判断新生儿黄疸严重程度的指标,联合检测有助于提高对新生儿黄疸患儿出现脑损伤的诊断效能。

参考文献

- [1] ZAHED P Y, ALIZADEH-TABARI S, ZAHED P E, et al. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: a systematic review and Meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2020, 16(5): 480-493.
- [2] KUNIYOSHI Y, TSUJIMOTO Y, BANNO M, et al. Neonatal jaundice, phototherapy and childhood allergic diseases: an updated systematic review and meta-analysis [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(4): 690-701.
- [3] 邱洁. 新生儿脑损伤生物学标志物研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 91-95.
- [4] 王凯. 脑红蛋白在创伤性脑损伤中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(4): 385-388.
- [5] ROCHA R, ANDRADE L, ALVES T, et al. Behavioral and brain morphological analysis of non-inflammatory and inflammatory rat models of preterm brain injury[J]. Neurobiol Learn Mem, 2021, 185: 107540.
- [6] 中国医师协会新生儿科医师分会, 中国当代儿科杂志编辑委员会. 新生儿颅脑磁共振检查临床实践的专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 14-25.
- [7] 编辑委员会中华儿科杂志, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿黄疸诊疗原则的专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(9): 685-686.
- [8] 李娟, 白卫平, 刘永飞, 等. Nrf2/HO-1 在远隔缺血后处理减轻大鼠心肺复苏脑损伤中的作用[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2019, 14(2): 118-123. (下转第 378 页)

为 97.2%, 说明 3 个指标在诊断甲状腺癌时具有一定的互补性。进一步相关性分析发现, 甲状腺癌患者血清 β -Klotho 水平与 FGF-19 和 FGFR-4 呈负相关, 而血清 FGF-19 水平与 FGFR-4 呈正相关。现已知 FGF-19-FGFR-4 信号通路在恶性肿瘤细胞分化、迁移和增殖中具有重要作用^[14], 而 β -Klotho 对这个信号系统具有明显的调节作用。

总之, β -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 参与了甲状腺癌的发病过程, 联合检测有助于提高对甲状腺癌的辅助诊断效能。

参考文献

- [1] XU Y, WU D, WU W, et al. Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(45): e17859.
- [2] MAKOTO K O. The Klotho proteins in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1): 27-44.
- [3] MAKOTO K O. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(1): 15-21.
- [4] HULTMAN K, SCARLETT J M, BAQUERO A F, et al. The central fibroblast growth factor receptor/beta klotho system: comprehensive mapping in *Mus musculus* and comparisons to nonhuman primate and human samples using an automated in situ hybridization platform [J]. *J Comp Neurol*, 2019, 527(12): 2069-2085.
- [5] RUBINEK T, WOLF I. The role of Alpha-Klotho as a universal tumor suppressor[J]. *Vitam Horm*, 2016, 101: 197-214.
- [6] FENG S, DAKHOVA O, CREIGHTON C J, et al. Endocrine fibroblast growth factor FGF19 promotes prostate cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8): 2551-2562.
- [7] YE X, GUO Y, ZHANG Q, et al. β -Klotho suppresses tumor growth in hepatocellular carcinoma by regulating Akt/GSK-3 β /cyclin D1 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55615.
- [8] 姚弘毅, 周兆文, 王森, 等. DNA 甲基化介导的 Klotho 基因表达沉默在头颈部鳞状细胞癌患者预后研究中的价值 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(9): 1761-1763.
- [9] MIURA S, MITSUHASHI N, SHIMIZU H, et al. Fibroblast growth factor 19 expression correlates with tumor progression and poorer prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC cancer*, 2012, 12(1): 56.
- [10] PAI R, DUNLAP D, QING J, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 19 reduces tumor growth by modulating beta-catenin signaling [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5086-5095.
- [11] ZHANG X, WANG Z, TIAN L, et al. Increased expression of FGF19 contributes to tumor progression and cell motility of human thyroid cancer [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154(1): 52-58.
- [12] LIN B C, DESNOYERS L R. FGF19 and cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 728: 183-194.
- [13] MOTYLEWSKA E, STEPIEN T, BORKOWSKA M, et al. Alteration in the serum concentrations of FGF19, FGFR4 and betaKlotho in patients with thyroid cancer [J]. *Cytokine*, 2018, 105: 32-36.
- [14] SHI S Y, LU Y W, RICHARDSON J, et al. A systematic dissection of sequence elements determining beta-Klotho and FGF interaction and signaling [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11045.
- [9] KAPLAN M, RENBAUM P, HAMMERMAN C, et al. Heme oxygenase-1 promoter polymorphisms and neonatal jaundice [J]. *Neonatology*, 2014, 106(4): 323-329.
- [10] 刘慧苹, 蒋峰原, 宋忠瑞, 等. 振幅整合脑电图评分、血清血红素氧化酶-1 水平对早产儿脑损伤的早期预测价值 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(22): 3256-3259.
- [11] 汪隐蛟. 脑红蛋白在缺血缺氧性脑损伤中保护机制的研究进展 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2015, 20(3): 142-144.
- [12] 钊岩, 李国华, 王杰, 等. 血糖和糖化血红蛋白对缺血性脑损伤的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(3): 300-304.
- [13] 张丰, 倪海滨, 吕汪润, 等. 血红蛋白在评估创伤性脑损伤患者预后中的临床意义 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(5): 534-536.
- [14] ALVES J L, MENDES J, LEITAO R, et al. A multi-staged neuropeptide response to traumatic brain injury [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2022, 48(1): 507-517.
- [15] 杨维秀, 任雪梅, 金帮松, 等. 小儿推拿配合茵陈蒿汤联合短时多次蓝光照射对新生儿黄疸患儿肝功能、心肌酶谱及神经功能的影响 [J]. *饮食保健*, 2021(33): 88-89.
- [16] POPOVITZ J, MYSORE S P, ADWANIKAR H. Neural markers of vulnerability to anxiety outcomes after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(8): 1006-1022.
- [17] CAO S, LI M, SUN Y, et al. Intermittent fasting enhances hippocampal NPY expression to promote neurogenesis after traumatic brain injury [J]. *Nutrition*, 2022, 97: 111621.

(收稿日期: 2022-05-14 修回日期: 2022-10-23)

(收稿日期: 2022-05-13 修回日期: 2022-09-18)

(上接第 373 页)