doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.013

新生儿缺氧缺血性脑病血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平变化及与脑损伤的相关性研究 *

曾旦丹 赵迎春 朱莹莹 蔡怡子 黄绮薇△

（上海市儿童医院新生儿科 上海 200040）

摘要 目的：研究新生儿缺氧缺血性脑病（NHIE）血清尿酸（UA）、胱抑素 C（Cys C）及肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）水平变化及与脑损伤的相关性。**方法：**选择从 2015 年 1 月到 2017 年 9 月在上海市儿童医院接受治疗的 NHIE 患儿 60 例纳入观察组，其中急性期 42 例，恢复期 18 例；严重程度：轻度 26 例，中度 21 例，重度 13 例。另选同期在我院进行健康体检的新生儿 60 例作为对照组，检测并对比两组及观察组疾病不同时期、不同严重程度患儿血清 UA、Cys C、TNF-α 水平、新生儿神经行为评估（NBNA）评分，分析 NHIE 患儿的 NBNA 评分与其血清 UA、Cys C、TNF-α 水平的相关性。**结果：**观察组的血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于对照组，而 NBNA 评分低于对照组（P<0.05）。观察组急性期患儿的血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于恢复期，而 NBNA 评分低于恢复期（P<0.05）。中度和重度患儿的血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于轻度患儿，且重度患儿高于中度患儿，而中度和重度患儿的 NBNA 评分低于轻度患儿，且重度患儿低于中度患儿（P<0.05）。根据 Spearman 法分析可知，NHIE 患儿的 NBNA 评分与其血清 UA、Cys C、TNF-α 水平之间均呈负相关（P<0.05）。**结论：**NHIE 患儿的血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平较高，且三者随着脑损伤病情严重程度呈升高的趋势，而 NBNA 评分则呈降低趋势，三者与 NBNA 评分互成负向联系，临床上可加以重点关注。

关键词：新生儿缺氧缺血性脑病；脑损伤；尿酸；胱抑素 C；肿瘤坏死因子 -α；相关性

中图分类号：R722 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)14-2665-04

Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: Changes of Serum UA, Cys C and TNF-α Levels and Their Correlation with Brain Injury*

ZENG Dan-dan, ZHAO Ying-chun, ZHU Ying-ying, CAI Yi-zi, HUANG Qi-wei△

(Department of Neonatology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai, 200040, China)

ABSTRACT Objective: To study the changes of serum uric acid (UA), cystatin C (Cys C) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (NHIE) and their correlation with brain injury. **Methods:** A total of 60 newborns with NHIE, who were treated in Shanghai Children's Hospital from January 2015 to September 2017, were chosen as observation group. Among them, there were 42 cases in the acute stage and 18 cases in the recovery stage; severity degree: 26 cases were mild, 21 cases were moderate, and 13 cases were severe. Another 60 newborns, who underwent physical examination in this hospital during the same period, were selected as control group. The levels of serum UA, Cys C, TNF-α and neonatal neurobehavioral assessment (NBNA) score in the two groups and at different disease stages and different disease severity degree in the observation group were detected and compared, and the correlation between NBNA score and serum UA, Cys C, TNF-α levels in the newborns with NHIE was analyzed. **Results:** The serum levels of UA, Cys C and TNF-α in the observation group were significantly higher than those in the control group, but the NBNA score was significantly lower than that in the control group (P<0.05). The levels of serum UA, Cys C and TNF-α in the acute stage of the observation group were higher than those in the recovery stage, while the NBNA score was lower than that in the recovery stage (P<0.05). The levels of serum UA, Cys C and TNF-α in moderate and severe newborns were higher than those in mild newborns, and severe newborns were higher than those in moderate newborns, while NBNA scores in moderate and severe newborns were lower than those in mild newborns, and severe newborns were lower than those in moderate newborns (P<0.05). According to the analysis of Spearman method, there was a negative correlation between the NBNA score and the levels of serum UA, Cys C, TNF-α in newborns with NHIE (P<0.05). **Conclusion:** The levels of serum UA, Cys C and TNF-α in newborns with NHIE are higher, and the three are increased with the severity of brain injury, while the NBNA score is reduced, the three and the NBNA score are negatively related to each other, which can be paid more attention to in the clinical application.

Key words: Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; Brain injury; Uric acid; Cystatin C; Tumor necrosis factor-α; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R722 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)14-2665-04

* 基金项目：上海市科学技术委员会科研计划项目（12411952562）

作者简介：曾旦丹（1981-），女，本科，主治医师，从事新生儿相关疾病方面的研究，E-mail：zsgnwo@163.com

△ 通讯作者：黄绮薇（1960-），女，本科，主任医师，从事儿科学方面的研究，E-mail：uwnsgo@163.com

(收稿日期：2018-02-28 接受日期：2018-03-21)

前言

新生儿缺血缺氧性脑病（neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy,NHIE）是一种发生在新生儿时期的危害较大的致死性或致残性疾病,据统计数据显示,NHIE 的发病率在新生儿中的占比大约为 0.2%-0.4%，且存活者当中大约 1/3 的患儿会在今后的生长发育进程中产生神经发育迟缓、脑瘫、智力低下等严重后遗症,这不仅危害了新生儿的健康,而且对患儿家庭产生巨大的影响[1-3]。因此,早发现、早诊断并科学地给予相应治疗对于 NHIE 患儿的病情具有较好的缓解作用。新生儿神经行为评估（neonatal behavioral neurological assessment,NBNA）是当前评价新生儿脑损伤情况及神经功能发育的重要手段,但也存在着主观性较强、评分项目较多、不易操作等缺点,对患儿的神经功能的客观评估过程较为繁琐[4-6]。目前临床认为,NHIE 可能与脑部的缺血缺氧及免疫炎症反应等因素有关,而尿酸（uric acid,UA）可较为直观地评估机体的缺血缺氧状态，胱抑素 C（cystatin C,Cys C）和肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α,TNF-α）则可对免疫及炎症反应进行客观地呈现[7-9]。鉴于此,本研究通过分析 NHIE 患儿血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平变化及与脑损伤的相关性,旨在为临床诊断及治疗 NHIE 患儿提供科学的数据支持,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择从 2015 年 1 月到 2017 年 9 月在上海市儿童医院接受治疗的 NHIE 患儿 60 例纳入观察组,纳入标准:(1)符合中华医学会下属儿科学分会制定的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》中关于 HNIE 的有关诊断标准者[10];(2)初次就诊者;(3)患儿的家长均对此次研究知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他种类的颅内疾病者;(2)血液疾病者;(3)感染性疾病者。观察组患儿中,男 38 例,女 22 例;年龄 0-14d,平均(6.92± 1.33)d;分娩方式:顺产 42 例,剖宫产 18 例;出生体重 2500-3800g,平均(3104.35± 321.76)g;分娩胎龄:37-39 周,平均(37.24± 1.33)周,急性期(即出生后 0-3d)42 例,恢复期(即出生后 4-14d)18 例;严重程度:轻度 26 例,中度 21 例,重度 13 例。另选同期在我院进行健康体检的新生儿 60 例作为对照组,男 40 例,女 20 例;年龄 0-13d,平均(6.89± 1.24)d;分娩方式:顺产 39 例,剖宫产 21 例;出生体重 2550-3790g,平均(3101.73± 319.28)g;分娩胎龄:36-40 周,平均(37.81± 1.51)周。两组的上述资料数据相比,差异无统计学意义(P>0.05)。上海市儿童医院伦理委员会已授权开展此次研究。

1.2 研究方法

分别采集两组受试者清晨空腹静脉血 3 mL，以 10 min 3000 r/min 的速度离心后提取血清，应用双抗体夹心的酶联免疫吸附法依次测定血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平,其中 UA 试剂盒购于美国的贝克曼库尔特公司,Cys C 及 TNF-α 试剂盒购自上海的强生试剂公司,操作时严格遵循试剂盒说明书步骤进行。应用 NBNA 评估量表对两组受试者的脑损伤实施评价,此量表包含 20 个项目，其中行为能力共 6 项，被动肌张力共 4 项,主动肌张力共 4 项,原始反射共 3 项,一般状态共 3 项。各项分值为 0-2 分,总分 40 分,总分≥ 37 分记作神经功能正常,分值越高表示受试者的神经功能越好。

1.3 观察指标

对比两组血清 UA、Cys C、TNF-α 水平及 NBNA 评分,比较观察组疾病不同时期及不同严重程度患儿血清 UA、Cys C、TNF-α 水平及 NBNA 评分，并分析 NHIE 患儿的 NBNA 评分与其血清 UA、Cys C、TNF-α 水平的相关性。

1.4 统计学方法

通过 SPSS21.0 统计软件实施数据的处理分析，计量资料统一用($\bar{x}$± s)表示,经 t 检验或重复测量方差处理,相关性分析使用 Spearman 法进行处理,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 UA、Cys C、TNF-α 水平及 NBNA 评分的对比

观察组患儿血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于对照组,而 NBNA 评分低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 两组血清 UA、Cys C、TNF-α 及 NBNA 评分水平的对比($\bar{x}$± s)

Table 1 Comparison of levels of serum UA, Cys C, TNF-α and NBNA score in two groups($\bar{x}$± s)

Groups	n	UA(μmol/L)	Cys C(mg/L)	TNF-α(pg/L)	NBNA score(scores)
Observation group	60	347.54± 42.63	1.82± 0.35	186.37± 34.99	35.18± 1.39
Control group	60	227.96± 46.55	1.08± 0.29	69.74± 16.82	38.68± 1.04
t	-	14.674	12.611	23.270	15.617
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 观察组疾病不同时期患儿血清 UA、Cys C、TNF-α 水平及 NBNA 评分的对比

观察组急性期患儿的血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于恢复期，而 NBNA 评分低于恢复期，差异均有统计学意义(P<0.05),见表 2。

2.3 观察组不同严重程度患儿血清 UA、Cys C、TNF-α 水平及 NBNA 评分的对比

观察组不同严重程度患儿血清 UA、Cys C、TNF-α 水平及 NBNA 评分整体比较差异有统计学意义(P<0.05)。中度和重度患儿的血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于轻度患儿,且重度患儿高于中度患儿，而中度和重度患儿的 NBNA 评分低于轻度患儿,且重度患儿低于中度患儿,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 2 观察组疾病不同时期患儿血清 UA、Cys C、TNF-α 水平及 NBNA 评分的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum UA, Cys C, TNF-α and NBNA score in newborns with different disease stages in observation group($\bar{x}\pm s$)

Disease stages	n	UA(μmol/L)	Cys C(mg/L)	TNF-α(pg/L)	NBNA score(scores)
Acute stage	42	376.81± 38.74	1.95± 0.48	211.90± 30.65	34.33± 1.29
Recovery stage	18	308.97± 41.33	1.29± 0.32	151.84± 19.18	36.28± 1.08
t	-	6.094	5.334	7.673	5.618
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 观察组不同严重程度患儿血清 UA、Cys C、TNF-α 水平及NBNA 评分的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum UA, Cys C, TNF-α and NBNA score in newborns with different disease severity degree in observation group($\bar{x}\pm s$)

Disease degree	n	UA(μmol/L)	Cys C(mg/L)	TNF-α(pg/L)	NBNA score(scores)
Mild	26	301.66± 40.98	1.32± 0.29	149.68± 18.85	36.19± 0.63
Moderate	21	342.37± 39.42*	1.58± 0.46*	172.94± 35.87*	35.84± 0.51*
Severe	13	379.40± 36.64*△	1.93± 0.35*△	210.69± 29.61*△	34.10± 1.20*△
F	-	8.528	4.012	6.550	3.804
P	-	0.000	0.001	0.000	0.012

Note: compared with mild,*P<0.05, compared with moderate,△ P<0.05.

2.4 NHIE 患儿的 NBNA 评分与其血清 UA、Cys C、TNF-α 水平的相关性分析

根据 Spearman 法分析可知,NHIE 患儿的 NBNA 评分与其血清 UA、Cys C、TNF-α 水平之间均呈负相关(P<0.05),见表 4。

表 4 NHIE 患儿的 NBNA 评分与其血清 UA、Cys C、TNF-α 水平的相关性分析

Table 4 Correlation of NBNA score and levels of serum UA, Cys C and TNF-α in newborns with NHIE

Indexes	UA		Cys C		TNF-α	
	r	P	r	P	r	P
NBNA score	-0.624	0.000	-0.579	0.001	-0.688	0.000

3 讨论

在临床上,NHIE 主要是指各类围生期窒息导致的缺氧和脑血流中断引发新生儿脑损伤的症状[11,12]。据报道指出,NHIE 被认为是导致慢性神经系统损伤的重要诱因之一[13]。近年来伴随围产医学的不断发展,因 NHIE 导致的致死率明显减少,但致残率依旧较高,因此深入研究 NHIE 的有关发病机制显得十分重要。有学者认为 NHIE 的发病机制可能与机体的炎症反应及细胞因子有关[14,15]。由于 UA、Cys C 和 TNF-α 三者均可反映颅内损伤或炎症状态,而 NBNA 评分通常可用于对新生儿脑损伤情况的评估,因此,分析 NHIE 患儿血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平与 NBNA 评分的相关性意义重大。

本研究结果显示,观察组患儿血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于对照组,而 NBNA 评分低于对照组(P<0.05),这提示了 NHIE 患儿机体中血清的 UA、Cys C 及 TNF-α 水平明显上升,而 NBNA 评分明显下降。其中 UA 属于非蛋白氨类的代谢产物,其与机体内缺氧缺血状态联系紧密,当机体内发生缺氧缺血时,氧自由基的形成及消耗平衡逐渐被打破,致使氧自由基不断堆积引起机体的再灌注损伤,而 UA 是机体中嘌呤核苷酸的主要代谢产物,其可用于反映自由基的代谢,因此 NHIE 患儿血清中的 UA 水平异常升高[16-18]。当 NHIE 发生时,患儿的机体由于缺血缺氧导致全身的血流被重新分布,为了确保心脏和脑组织等更为重要的器官获得充足的血液供应,其肾脏等次级器官往往最先受到损害,而肾脏可有效清除机体的 Cys C,因此当肾脏发生损害后,机体 Cys C 的清除量明显下降,最终导致 Cys C 水平明显上升[19-21]。由于 TNF-α 作为激活细胞因子有关级联反应的重要初级因子,其通常存在广泛的生物学效应,也是组织损害的重要免疫炎症介质,当患儿发生 NHIE 后,机体的星形细胞和少量胶质细胞所分泌的 TNF-α 增多,致使血清 TNF-α 水平明显上升[22-24]。NBNA 评分是近期发现的可对新生儿脑损伤实施评估的重要监测措施,其评分值减小则预示着患儿的脑损伤存在一定损害,而这在 NHIE 患儿中的表现更为明显[25-27]。同时,本研究还发现,观察组急性期患儿的血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于恢复期,而 NBNA 评分低于恢复期(P<0.05),分析原因,可能是因为处于急性期的 NHIE 患儿病情仍在进展过程中,对患儿脑部及肾脏等器官造成的损害较为严重,因此上述指标均表现出明显的异常状态[28,29]。本研究还显示,中度和重度患儿的血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平均高于轻度患儿,且重度患儿高于中度患儿,而中度和重度患儿的 NBNA 评分低于轻度患儿,且重度患儿低于中度患儿(P<0.05),这也说明了随着 NHIE 患儿疾病严重程度的加剧,其血清 UA、Cys C 及 TNF-α 水平明显升高,而 NBNA 评分明显下降,

原因主要在于上述指标均能反映 NHIE 患儿病情状况及机体免疫炎症反应，患儿的病情越严重，则其机体内靶器官的损害也相对更加明显，因此上述指标的变化也更大[30]。最后，本研究根据 Spearman 法分析可知，NHIE 患儿的 NBNA 评分与其血清 UA、Cys C、TNF-α 水平之间均呈负相关（P<0.05），这充分提示了 NHIE 患儿的血清 UA、Cys C、TNF-α 水平与其脑损伤紧密相关，主要原因是上述指标均为反映 NHIE 患儿机体免疫、炎症反应以及脑、肾等靶器官损害的敏感性指标，对机体的病情反应较为灵敏，但 NBNA 评分与 UA、Cys C、TNF-α 的变化方向相反，前者水平越低则病情越重，而其他三个指标的水平越高则说明病情相对更重，因此 NBNA 评分与 UA、Cys C、TNF-α 呈负相关。

综上所述，NHIE 患儿的血清 UA、Cys C、TNF-α 水平明显升高，而反应脑损伤的 NBNA 评分明显下降，且 NBNA 评分与其血清 UA、Cys C、TNF-α 水平之间均呈负相关，临床上可考虑对上述指标实施监测，从而有助于更加科学而准确地评判 NHIE 患儿的实际病情及预后情况。

参 考 文 献（References）

[1] Torbenson VE, Tolcher MC, Nesbitt KM, et al. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1): 415

[2] Sánchez Fernández I, Morales-Quezada JL, Law S, et al. Prognostic Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis[J]. J Child Neurol, 2017, 32 (13): 1065-1073

[3] Maimburg RD. Clarification of the methods and statistics in the study "Planned home birth and the association with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy"[J]. J Perinat Med, 2018, 46(2): 225-226

[4] Zhu XY, Ye MY, Zhang AM, et al. Influence of one-year neurologic outcome of treatment on newborns with moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy by rhuEP0 combined with ganglioside (GM1)[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(20): 3955-3960

[5] Wu H, Li Z, Yang X, et al. SBDPs and Tau proteins for diagnosis and hypothermia therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 225-229

[6] Ji G, Liu M, Zhao XF, et al. NF-κB Signaling is Involved in the Effects of Intranasally Engrafted Human Neural Stem Cells on Neurofunctional Improvements in Neonatal Rat Hypoxic-Ischemic Encephalopathy[J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(12): 926-935

[7] Yang L, Li D, Chen S. Hydrogen water reduces NSE, IL-6, and TNF-α levels in hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Open Med (Wars), 2016, 11(1): 399-406

[8] Sweetman DU, Onwuneme C, Watson WR, et al. Renal function and novel urinary biomarkers in infants with neonatal encephalopathy[J]. Acta Paediatr, 2016, 105(11): e513-e519

[9] Beken S, Aydın B, Dilli D, et al. Can biochemical markers predict the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy? [J]. Turk J Pediatr, 2014, 56(1): 62-68

[10] 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].中华儿科杂志, 2005, 43(8): 584-584
The neonate group of the Chinese Medical Association of Pediatrics. Diagnostic criteria for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2005, 43(8): 584-584

[11] Thornton C, Baburamani AA, Kichev A, et al. Oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress in the development of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury [J]. Biochem Soc Trans, 2017, 45(5): 1067-1076

[12] Lemmon ME, Wagner MW, Bosemani T, et al. Diffusion Tensor Imaging Detects Occult Cerebellar Injury in Severe Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy[J]. Dev Neurosci, 2017, 39(1-4): 207-214

[13] Lv HY, Wu SJ, Gu XL, et al. Predictive Value of Neurodevelopmental Outcome and Serum Tau Protein Level in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy[J]. Clin Lab, 2017, 63(7): 1153-1162

[14] Saito J, Shibasaki J, Shimokaze T, et al. Temporal Relationship between Serum Levels of Interleukin-6 and C-Reactive Protein in Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [J]. Am J Perinatol, 2016, 33(14): 1401-1406

[15] Johnson CT, Burd I, Raghunathan R, et al. Perinatal inflammation/infection and its association with correction of metabolic acidosis in hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Perinatol, 2016, 36(6): 448-452

[16] El Bana SM, Maher SE, Gaber AF, et al. Serum and Urinary Malondialdehyde (MDA), Uric acid, and Protein as markers of perinatal asphyxia[J]. Electron Physician, 2016, 8(7): 2614-2619

[17] 牛丽辉,布兰娜,郑彦强,等.新生儿缺氧缺血性脑病血清中基质金属蛋白酶-9 尿酸血管内皮生长因子变化的意义[J].山西医药杂志, 2015, 44(6): 636-637
Niu Li-hui, Bu Lan-na, Zheng Yan-qiang, et al. Significance of the changes of matrix metalloproteinase -9 uric acid vascular endothelial growth factor in serum of hypoxic ischemic encephalopathy of newborn[J]. Shanxi Medical Journal, 2015, 44(6): 636-637

[18] Patel KP, Makadia MG, Patel VI, et al. Urinary Uric Acid/Creatinine Ratio - A Marker For Perinatal Asphyxia [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(1): SC08-SC10

[19] Benli E, Ayyildiz SN, Cirrik S, et al. Early term effect of ureterorenoscopy (URS) on the Kidney: research measuring NGAL, KIM-1, FABP and CYS C levels in urine[J]. Int Braz J Urol, 2017, 43 (5): 887-895

[20] 张修侠.Cys-C 预警新生儿缺氧缺血性脑病肾损伤的临床观察[J].安徽医药, 2013, 17(3): 432-433
Zhang Xiu-xia. Clinical observation of Cys-C warning renal injury with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2013, 17(3): 432-433

[21] 林琳,陈志伟.血清胱抑素 C 检测在新生儿缺氧缺血性脑病肾功能评估的临床应用[J].临床和实验医学杂志, 2014, 13(14): 1175-1177
Lin Lin, Chen Zhi-wei. The clinical application of serum cystatin C for renal function impairment in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014, 13(14): 1175-1177

[22] Šumanović-Glamuzina D, Čulo F, Čulo MI, et al. A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α) in neonates with perinatal hypoxia[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2017, 17 (3): 203-210

[23] Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, et al. Proinflammatory Cytokines, Enolase and S-100 as Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Perinatal Asphyxia in Newborns[J]. Pediatr Neonatol, 2017, 58(1): 70-76

（下转第 2687 页）

[23] 肖忠坤. 宫腔镜联合经阴道超声在子宫内膜病变诊断中的应用与价值[J].中国医药导刊, 2016, 18(11): 1107-1108
Xiao Zhong-kun. The Application and value of Hysteroscopy Combined with Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis of Endometrial Diseases [J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2016, 18 (11): 1107-1108

[24] 龙俊,冉素真,杨正春.经阴道超声对子宫内膜增生症与子宫内膜癌的鉴别诊断价值[J].重庆医学, 2014, 43(19): 2426-2427, 2431
Long Jun, Ran Su-zhen, Yang Zheng-chun. Value of Transvaginal Ultrasonography in Differential Diagnosis of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Carcinoma [J]. Chongqing Medicine, 2014, 43(19): 2426-2427, 2431

[25] Loiacono RM, Trojano G, Del Gaudio N, et al. Hysteroscopy as a valid tool for endometrial pathology in patients with postmenopausal bleeding or asymptomatic patients with a thickened endometrium: hysteroscopic and histological results[J]. Gynecol Obstet Invest, 2015, 79(3): 210-216

[26] Wanderley MD, Álvares MM, Vogt MF, et al. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2016, 38(10): 506-511

[27] Zhu H, Fu J, Lei H, et al. Evaluation of transvaginal sonography in detecting endometrial polyps and the pregnancy outcome following hysteroscopic polypectomy in infertile women [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 1196-1200

[28] 杨建华,郑云慧,马淑梅.经阴道和经腹部超声对子宫内膜病变诊断的临床价值比较[J].黑龙江医药, 2015, 28(3): 630-632
Yang Jian-hua, Zheng Yun-hui, Ma Shu-mei. Comparison of Clinical Value of Transvaginal and Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Endometrial Diseases [J]. Heilongjiang Medical Journal, 2015, 28(3): 630-632

[29] 郭津含,苏琛辉,林丽璇,等.经阴道超声、经阴道超声宫腔造影及宫腔镜诊断子宫内膜病变的对照分析[J].中国现代药物应用,2016,10 (11):89-90
Guo Jin-han, Su Chen-hui, Lin Li-xuan, et al. Comparative Analysis of Transvaginal Ultrasound, Transvaginal Sonography and Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Lesions [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2016, 10(11): 89-90

[30] 于慧娟.子宫内膜病变患者经阴道超声和宫腔镜诊断分析[J].中国实用医刊, 2017, 44(9): 87-89
Yu Hui-juan. Transvaginal Ultrasonography and Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Lesions [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2017, 44(9): 87-89

(上接第 2668 页)

[24] Shang Y, Mu L, Guo X, et al. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor-α and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4): 1259-1262

[25] Yin XJ, Wei W, Han T, et al. Value of amplitude-integrated electroencephalograph in early diagnosis and prognosis prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(4): 1099-1104

[26] Sheng L, Li Z. Adjuvant treatment with monosialoganglioside may improve neurological outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183490

[27] 杜成华,包金锁,孙志刚,等.不同亚低温治疗时间对缺氧缺血性脑病新生患儿疗效的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(25): 4879-4882
Du Cheng-hua, Bao Jin-suo, Sun Zhi-gang, et al. Effect of Different Treatment Time of Mild Hypothermia on Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(25): 4879-4882

[28] 汪洁云,舒群.血清尿酸水平对新生儿缺氧缺血性脑病行为神经的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(7): 877-878
Wang Jie-yun, Shu Qun. The effect of serum uric acid level on the behavioral nerve of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2017, 15(7): 877-878

[29] 张桂欣,雒雷鸣.血清胱蛋白酶抑制剂 C 及 β2 微球蛋白和尿素氮联合检测在评价缺氧缺血性脑病新生儿肾损害中的价值[J].新乡医学院学报, 2013, 30(7): 575-576
Zhang Gui-xin, Luo Lei-ming. Value of combined detection of serum cystatin C, β2 microglobulin and blood urea nitrogen in evaluating renal damage of newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2013, 30(7): 575-576

[30] Umekawa T, Osman AM, Han W, et al. Resident microglia, rather than blood-derived macrophages, contribute to the earlier and more pronounced inflammatory reaction in the immature compared with the adult hippocampus after hypoxia-ischemia[J]. Glia, 2015, 63(12): 2220-2230