

• 论 著 •

血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平联合检测对新生儿缺氧缺血性脑病患儿病情进展及预后的预测价值*

王巍伟¹, 刘 晔², 王德兴³, 杜 萌², 赵亭亭², 贾浩然²

首都医科大学附属北京儿童保定医院: 1. 保健科; 2. 新生儿科; 3. 内一科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨血清叉头框蛋白 O1(FOXO1)、组织金属蛋白酶抑制因子(TIMP)2、亲环素 A(CypA)水平联合检测对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿病情进展及预后的预测价值。方法 选取 2022 年 10 月至 2024 年 12 月该院收治的 HIE 患儿 85 例为观察组, 选取同期健康足月新生儿 85 例为对照组, 根据病情程度将 HIE 患儿分为轻度组 31 例、中度组 26 例和重度组 28 例, 根据预后情况将 HIE 患儿分为预后良好组 55 例和预后不良组 30 例。采用酶联免疫吸附试验检测血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平, 采用 Spearman 相关分析血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平与患儿病情程度的关系, 采用多因素 Logistic 回归分析 HIE 患儿发生预后不良的影响因素, 采用受试者工作特征曲线分析血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平对 HIE 患儿预后不良的预测价值。结果 观察组 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平高于对照组($P < 0.05$)。重度组 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平高于轻度组、中度组($P < 0.05$), 中度组 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平高于轻度组($P < 0.05$)。血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平与患儿病情均呈正相关($r = 0.754, 0.529, 0.726, P < 0.001$)。预后不良组 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平高于预后良好组($P < 0.05$), Apgar 评分低于预后良好组($P < 0.05$)。FOXO1、TIMP-2、CypA 是患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$)。血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平单独及联合预测患儿发生预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.896、0.892、0.881、0.976, 联合预测的 AUC 大于单独预测($Z = 2.231, 2.847, 2.905, P < 0.05$)。结论 血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平升高, 与 HIE 患儿病情进展密切相关, 三者联合对 HIE 患儿预后预测有一定的价值。

关键词:新生儿缺氧缺血性脑病; 叉头框蛋白 O1; 组织金属蛋白酶抑制因子 2; 亲环素 A; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.017

中图法分类号:R722.1

文章编号:1673-4130(2026)04-0480-05

文献标志码:A

Predictive value of combined detection of serum FOXO1, TIMP-2 and CypA levels in the progression and prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*

WANG Weirui¹, LIU Ye², WANG Dexing³, DU Meng², ZHAO Tingting², JIA Haoran²

1. Department of Health Care; 2. Department of Neonatology; 3. First Department of Internal Medicine, Beijing Children's Baoding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To explore the value of combined detection of serum forkhead box protein O1 (FOXO1), tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2), and cyclophilin A (CypA) levels in predicting the progression and prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** A total of 85 neonates with HIE admitted to the hospital from October 2022 to December 2024 were selected as the observation group, and 85 healthy full-term neonates in the same period were selected as the control group. According to the severity of HIE, the neonates were divided into a mild group (31 cases), a moderate group (26 cases) and a severe group (28 cases). According to the prognosis, HIE children were divided into a good prognosis group ($n = 55$) and a poor prognosis group ($n = 30$). The serum levels of FOXO1, TIMP-2, and CypA were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between serum levels of FOXO1, TIMP-2, and CypA and the severity of HIE. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in HIE children. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of serum FOXO1, TIMP-2, and CypA levels for poor prognosis in neonates with HIE. **Results** The levels of FOXO1, TIMP-2 and CypA in the observation

* 基金项目: 保定市科技计划项目(2341ZF390)。

作者简介: 王巍伟, 女, 副主任医师, 主要从事高危儿生长发育评估及干预治疗相关研究。

group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The severe group had significantly higher levels of FOXO1, TIMP-2, and CypA than the mild group and moderate group ($P < 0.05$), and the moderate group had significantly higher levels of FOXO1, TIMP-2, and CypA than the mild group ($P < 0.05$). The serum levels of FOXO1, TIMP-2, and CypA were positively correlated with the condition of children ($r = 0.754, 0.529, 0.726$, all $P < 0.001$). The levels of FOXO1, TIMP-2 and CypA in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$), and Apgar score was lower than that in the good prognosis group ($P < 0.05$). FOXO1, TIMP-2, and CypA were risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum FOXO1, TIMP-2 and CypA levels predicting poor prognosis of children alone and in combination were 0.896, 0.892, 0.881 and 0.976, respectively. The AUC of combined prediction was greater than that of single prediction ($Z = 2.231, 2.847, 2.905, P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of FOXO1, TIMP-2 and CypA are increased, which are closely related to the progression of HIE. The combination of the three has certain value in predicting the prognosis of HIE.

Key words: neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; forkhead box protein O1; tissue inhibitor of metalloproteinase 2; cyclophilin A; prognosis

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是因大脑缺氧引发的脑损伤疾病,每年约有75万新生儿患有中度或重度HIE,其中,约40万新生儿会出现神经发育障碍,发展中国家的HIE发病率(1.00%~2.00%)高于发达国家(0.15%),HIE的病理原因包括氧化应激、线粒体功能障碍、谷氨酰胺能毒性和细胞凋亡等^[1]。目前,HIE的主流治疗手段是低温治疗(TH),但约48%的中重度患儿仍然出现严重并发症(中重度残疾或死亡)^[2]。因此,实现HIE的早期诊断及预后预测在一定程度上可为改善患儿临床治疗提供参考依据。叉头框蛋白O1(FOXO1)是一种重要的转录因子,通过调节细胞分化和代谢参与生理病理过程,其可表达于脂肪组织、骨骼肌和肝脏等多种组织^[3]。CAI等^[4]发现,HIE大鼠血清miR-27a水平表达下调,FOXO1水平表达上调,并通过实验证明上调miR-27a可诱导FOXO1表达下调,抑制炎症因子募集和免疫细胞浸润,进而减小HIE大鼠脑梗死面积,缓解脑水肿,参与疾病进展。因此,FOXO1可能成为新生儿HIE疾病诊断的辅助指标。作为组织金属蛋白酶抑制因子(TIMF)家族成员,TIMP-2具有抑制金属蛋白酶活性的作用,此外,其还可以参与调节细胞因子样信号传导、生长因子信号传导等相关细胞活动^[5]。相关研究表明,重型颅脑损伤患者血清TIMP-2呈高表达,是患者预后的危险因素,推测上调TIMP-2可抑制基质金属蛋白酶活性,进而维持机体稳态平衡和血脑屏障的完整性^[6]。因此推测TIMP-2可能参与HIE疾病进展。作为一种胞质蛋白,亲环素A(CypA)可与其受体CD147结合进而调节多种生物学功能。据报道,CypA/CD147通路与炎症性疾病和癌症等多种疾病进展有关^[7]。柴孟雨等^[8]发现,CypA在重型颅脑损伤患者血清中过表达,与患者疾病进展密切相关,可能是CypA通过介导环孢素A调控受损组织炎症反应和免疫应答,进而参与疾病进展。因此,CypA有成为HIE早期诊断及预后预测的

指标的潜力。但三者联合检测与新生儿HIE疾病的关系鲜见报道,本研究通过检测血清FOXO1、TIMP-2、CypA水平,探讨其与新生儿HIE疾病进展的关系及对患儿预后预测的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年10月至2024年12月本院收治的HIE患儿85例为观察组,选取同期健康足月新生儿85例为对照组。观察组中男43例,女42例;胎龄38~40周,平均(38.97±0.56)周;体重2.8~4.0 kg,平均(3.38±0.37) kg;分娩方式:顺产53例、剖宫产32例;对照组男45例,女40例;胎龄38~40周,平均(39.02±0.49)周,体重2.5~4.0 kg,平均(3.28±0.46) kg;分娩方式:顺产62例、剖宫产23例;两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获本院伦理委员会审批[批号:2022(年)快审【科】第(46)号]。

纳入标准:(1)符合HIE相关诊断标准^[9];(2)足月新生儿;(3)自然受孕;(4)单胎妊娠。**排除标准:**(1)伴有先天性心脏病、神经发育异常、新生儿肺炎等疾病;(2)伴有蛛网膜下腔出血、颅内出血等其他脑部疾病。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 对患儿胎龄、性别、体重、分娩方式、体温、心率、胎儿窘迫、Apgar评分、C反应蛋白、白蛋白、血肌酐和血尿素氮等临床资料进行收集。

1.2.2 血清FOXO1、TIMP-2、CypA水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清FOXO1、TIMP-2、CypA水平,ELISA试剂盒均购自武汉菲恩生物科技有限公司,货号分别为EH1039、EH0295、EH2918。抽取新生儿股静脉血2 mL(出生1 h内抽取),在4℃下以3 000 r/min离心10 min,分离血清。收集上层血清置于无菌管中(详细标记标本编号、采集时间、患者信息等),立即存于-80℃环境待测。按照试剂盒说明书进行实验,最后记录数据并计算

FOXO1、TIMP-2、CypA 水平。由于标本数量较多且实验跨越时间较长,血清标本检测分为多次进行,为确保每批次检测结果的一致性,所有检测均严格按照试剂盒说明书进行,每次检测均设置标准曲线和质量控制标本,并通过标准化处理,将每批次的结果校正到同一标准曲线上。

1.2.3 病情评定 判定标准^[9]:(1)轻度为病灶累及 1~2 个脑叶;(2)中度为病灶累及 3~5 个脑叶或<3 个脑叶,但伴有脑出血;(3)重度为病灶累及 6~7 个脑叶或<6 个脑叶,但伴有>2 个病灶脑出血。依据病情程度将 HIE 患儿分为轻度组 31 例、中度组 26 例和重度组 28 例。

1.2.4 预后评定 依据以下项目进行预后评定^[10]:(1)生命体征平稳;(2)肌张力正常;(3)肌张力减弱,惊厥等神经症状消失;(4)原始反射正常;(5)正常母乳进食。所有患儿出院后进行为期 28 d 的随访,方式为电话或门诊随访。记录患者的预后情况。满足第(1)条和其他 4 条中的任意 1 条为好转,满足 5 条为痊愈。将好转和痊愈视为预后良好,不满足好转和痊愈要求的视为预后不良,并将 HIE 患儿分为预后良好组 55 例和预后不良组 30 例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计学软件进行数据处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,两两比较行 SNK- q 检验。采用 Spearman 相关分析血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平与患儿病情程度的关系,采用多因素 Logistic 回归分析患儿发生预后不良的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平对患儿预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平比较 观察组 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病情 HIE 患儿血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平比较 重度组 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平高于轻度组、中度组($P < 0.05$),中度组 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平高于轻度组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	FOXO1	TIMP-2	CypA
对照组	85	4.39±0.53	26.43±3.85	68.22±7.36
观察组	85	5.96±0.63	40.07±4.72	93.85±10.03
<i>t</i>		-17.582	-20.646	-18.994
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平与患儿病情

程度的相关性分析 血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平与患儿病情均呈正相关($r = 0.754, 0.529, 0.726, P < 0.001$)。

表 2 不同病情 HIE 患儿血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	FOXO1	TIMP-2	CypA
轻度组	31	5.31±0.54	37.28±3.96	82.44±9.06
中度组	26	5.87±0.61 ^a	40.36±4.12 ^a	92.87±9.12 ^a
重度组	28	6.76±0.65 ^{ab}	42.89±4.31 ^{ab}	107.39±9.38 ^{ab}
<i>F</i>		43.464	13.687	54.494
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

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

2.4 HIE 患儿预后的单因素分析 预后不良组 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平高于预后良好组($P < 0.05$),Apgar 评分低于预后良好组($P < 0.05$),两组其他指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 HIE 患儿预后的单因素分析($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	预后良好组 (<i>n</i> =55)	预后不良组 (<i>n</i> =30)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
FOXO1(ng/mL)	5.64±0.60	6.55±0.64	-6.527	<0.001
TIMP-2(ng/mL)	37.29±3.88	45.17±4.83	-8.196	<0.001
CypA(ng/mL)	88.19±9.01	104.23±10.83	-7.297	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	27.56±4.85	29.21±4.33	-1.555	0.124
白蛋白(g/L)	47.53±8.27	48.21±9.05	-0.350	0.727
血肌酐(μ m/L)	51.39±6.97	50.24±7.03	0.725	0.471
血尿素氮(mmol/L)	5.44±1.23	5.76±1.29	-1.127	0.263
胎龄(周)	39.04±2.44	38.85±2.31	0.349	0.728
体质量(kg)	3.37±0.39	3.40±0.42	-0.330	0.742
Apgar 评分(分)	5.03±1.69	4.22±1.38	2.247	0.027
体温($^{\circ}$ C)	37.21±1.19	37.18±1.24	0.109	0.913
心率(次/分)	98.54±9.07	97.86±9.14	0.329	0.743
性别			0.285	0.593
男	29(52.73)	14(46.67)		
女	26(47.27)	16(53.33)		
分娩方式			0.109	0.741
顺产	35(63.64)	18(60.00)		
剖宫产	20(36.36)	12(40.00)		
胎儿窘迫			0.031	0.861
是	10(18.18)	5(16.67)		
否	45(81.82)	25(83.33)		

2.5 HIE 患儿预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生预后不良为因变量(是=1,否=0),以 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平为自变量,采用逐步向前法进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,FOXO1、TIMP-2、CypA 是患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平对 HIE 患儿预后的预测价值 以是否发生预后不良为状态变量,以 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平单独及联合预测概率

值为检验变量行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平单独及联合预测 HIE 患儿发生预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为

0.896、0.892、0.881、0.976,联合预测的 AUC 大于单独预测 ($Z=2.231, 2.847, 2.905, P<0.05$)。见表 5。

表 4 HIE 患儿预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
FOXO1	0.563	0.205	7.543	1.756	1.175~2.624	0.006
TIMP-2	0.736	0.219	11.301	2.088	1.359~3.207	0.001
CypA	0.637	0.207	9.473	1.891	1.260~2.837	0.002

表 5 血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平对 HIE 患儿预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳临界值	约登指数
FOXO1	0.896	0.820~0.971	83.33	89.09	6.12 ng/mL	0.724
TIMP-2	0.892	0.824~0.960	86.67	80.00	39.79 ng/mL	0.667
CypA	0.881	0.811~0.950	86.67	70.91	95.20 ng/mL	0.576
联合	0.976	0.951~1.000	96.67	89.09	—	0.858

注:—为此项无数据。

3 讨论

HIE 的最常见原因是围生期窒息,可引起严重的脑损伤,是造成新生儿死亡及残疾的主要原因,约 60% 的重症 HIE 患儿可发展为严重残疾,甚至死亡。HIE 常见症状有呼吸困难、癫痫发作、肌张力和反射异常及意识水平降低等^[11]。HIE 的诱因是大脑血流中断造成维持大脑正常运转所需的营养物质和氧气供应不足,引发主动膜转运受损,诱导膜去极化,谷氨酸过量表达并聚集在突触间隙,炎症和凋亡通路被激活,造成神经元死亡,促成疾病进展^[12]。TH 是 HIE 的标准治疗手段,其可以降低代谢速率并减缓炎症因子的聚集,进而抑制程序性细胞死亡的信号通路,最终达到治疗的效果。但对于很大一部分患儿,治疗后仍然会出现慢性神经功能损伤^[13]。因此,寻找有效指标用于 HIE 疾病诊断及预后预测有重要意义。

据报道,FOXO1 参与生理病理过程与其修饰有关,脑缺血损伤主要与 FOXO1 磷酸化和乙酰化的翻译后修饰有关,磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、哺乳动物无菌 20 样激酶 1、AMP 活化蛋白激酶和细胞周期蛋白依赖激酶 1 等通路参与 FOXO1 的磷酸化^[14-15]。相关研究表明,FOXO1 磷酸化可抑制脂联素信号传导,与神经功能缺损有关^[16]。本研究结果与上述研究类似,本研究中,FOXO1 在 HIE 患儿血清中呈高表达,随病情的加重,其水平持续升高,且与患者病情呈正相关,提示 FOXO1 参与 HIE 疾病进展,与病情程度密切相关,推测缺氧缺血条件下,FOXO1 活性增加并发生核易位,促使 FOXO1 大量聚集于损伤组织,核因子- κ B(NF- κ B)等炎症通路被激活,炎症因子大量释放,促使神经元损伤,进而加重脑损伤^[17-18]。

TIMP-2 是调节细胞外基质周转的重要因子,参与炎症反应和细胞分化、增殖及死亡等多种细胞活动。下调 TIMP-2 可通过介导 NF- κ B 通路调控细胞凋亡和炎症反应^[19]。据报道,TIMP-2 具有抑制血管内皮生长因子引起的血管高通透性的作用,在内皮细胞中,TIMP-2 与 $\alpha 3\beta 1$ 整合素结合介导类固醇受体辅激活因子通路抑制血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin) 磷酸化,VE-cadherin/catenin 复合物分离,VE-cadherin 被内化,进而发挥保护血脑屏障的作用^[20]。既往研究表明,TIMP-2 在脑缺血/再灌注损伤 (CIR) 小鼠脑组织中表达上调,与神经修复相关^[21-22]。本研究发现,TIMP-2 在 HIE 患儿血清中呈高表达,随病情的加重,其水平持续升高,且与患者病情呈正相关,提示 TIMP-2 参与 HIE 疾病进展,与病情程度密切相关,推测上调 TIMP-2 可激活 NF- κ B/Nod 样受体蛋白 3 相关炎症信号,脑组织中炎症因子大量募集,神经细胞凋亡,神经元受损,促进疾病进展^[22]。

CypA 在 T 细胞活化、蛋白质折叠和运输中发挥重要作用。损伤应激可诱导 CypA 释放到细胞外环境,并参与炎症反应和细胞生长^[23]。据报道,凋亡诱导因子 (AIF)/CypA 复合物在多种急性脑损伤的动物模型中发挥致病作用,AIF 与 CypA 结合后,转位到细胞核,接受凋亡刺激,通过胱天蛋白酶 (caspase) 非依赖机制诱导染色质凝聚和细胞死亡,进而促成疾病进展^[24]。本研究发现,CypA 在 HIE 患儿血清中呈高表达,随病情的加重,其水平持续升高,且与患者病情呈正相关,提示 CypA 参与 HIE 疾病进展,在一定程度上可反映病情严重程度,推测激活 CypA 表达,CypA 与 AIF 结合后发生核转位,通过 caspase 非依赖机制诱导神经细胞凋亡,促成疾病进展^[25]。多因素

Logistic 回归分析表明, FOXO1、TIMP-2、CypA 是患儿预后不良的危险因素, 提示血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平与患儿预后密切相关, 可增加患儿不良预后的风险。进一步 ROC 曲线分析表明, FOXO1、TIMP-2、CypA 对 HIE 患儿预后具有良好的预测价值, 联合预测效果更优, 提示联合检测可以更全面反映 HIE 患儿不良预后的情况。

综上所述, HIE 患儿血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 水平升高, 与患儿病情进展相关, 三者联合对患儿预后具有良好的预测价值。本研究纳入样本量不足, 对患儿的随访时间较短, 后期需扩大样本量, 探索血清 FOXO1、TIMP-2、CypA 与影像学参数间的相关性, 并延长随访时间以评估患儿的远期预后, 进一步增加研究的完整性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] VICTOR S, ROCHA-FERREIRA E, RAHIM A, et al. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(3): 875-887.
- [3] LI X, WAN T, LI Y. Role of FoxO1 in regulating autophagy in type 2 diabetes mellitus (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 707.
- [4] CAI Q, ZHANG X, SHEN L, et al. The protective effect of miR-27a on the neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy by targeting FOXO1 in rats [J]. *Transl Pediatr*, 2022, 11(7): 1199-1208.
- [5] PEENEY D, KUMAR S, SINGH T P, et al. Timp2 loss-of-function mutation and TIMP2 treatment in murine model of NSCLC: modulation of immunosuppression and oncogenic signaling[J]. *bioRxiv*, 2023, 12: 29.
- [6] 鲍彤, 李静, 孔为园, 等. 重型颅脑损伤病人血清 NF- κ B 和 TIMP-2 水平变化及临床意义[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2023, 28(5): 307-310.
- [7] HAN J M, JUNG H J. Cyclophilin A/CD147 interaction: a promising target for anticancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9341.
- [8] 柴孟雨, 胡铭杨, 张晓丹, 等. 血清亲环素 A 联合凋亡抑制蛋白水平对重型颅脑损伤患者预后的预测价值[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(4): 86-90.
- [9] 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(1): 77-78.
- [10] 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.
- [11] KORF J M, MCCULLOUGH L D, CARETTI V. A narrative review on treatment strategies for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Transl Pediatr*, 2023, 12(8): 1552-1571.
- [12] CAMELO I, COELHO M, ROSADO M, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review[J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(6): 505-548.
- [13] RANJAN A K, GULATI A. Advances in therapies to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20): 6653.
- [14] TEANEY N A, CYR N E. FoxO1 as a tissue-specific therapeutic target for type 2 diabetes[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1286838.
- [15] GUO S, MANGAL R, DANDU C, et al. Role of forkhead box protein O1 (FoxO1) in stroke: a literature review [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(2): 521-533.
- [16] ZHAO Y, ZHANG M, DOU Y, et al. DDAH1/ADMA regulates adiponectin resistance in cerebral ischemia via the ROS/FOXO1/APR1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2350857.
- [17] LI F, GENG X, ILAGAN R, et al. Exercise postconditioning reduces ischemic injury via suppression of cerebral gluconeogenesis in rats [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(1): e2805.
- [18] SONG H, DING Z, CHEN J, et al. The AMPK-SIRT1-FoxO1-NF- κ B signaling pathway participates in hspertin-mediated neuroprotective effects against traumatic brain injury via the NLRP3 inflammasome[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(6): 970-983.
- [19] DELRUE C, SPEECKAERT M M. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a prognostic biomarker in acute kidney injury: a narrative review[J]. *Diagnostics*, 2024, 14(13): 1350.
- [20] TANG J, KANG Y, ZHOU Y, et al. TIMP2 ameliorates blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury by inhibiting Src-dependent VE-cadherin internalization[J]. *J Clin Invest*, 2023, 134(3): e164199.
- [21] YANG L, CHEN H, GUAN L, et al. Sevoflurane offers neuroprotection in a cerebral ischemia/reperfusion injury rat model through the E2F1/EZH2/TIMP2 regulatory axis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4): 2219-2231.
- [22] SHI S, ZHANG C, LIU J. TIMP2 facilitates CIRI through activating NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Aging*, 2023, 15(9): 3635-3643.
- [23] CABELLO R, FONTECHA-BARRIUSO M, MARTIN-SANCHEZ D, et al. Urinary cyclophilin A as a marker of tubular cell death and kidney injury [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 217.
- [24] CONTE M, PALUMBO R, MONTI A, et al. Relevance of AIF/CypA lethal pathway in SH-SY5Y cells treated with staurosporine[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 265.
- [25] RODRIGUEZ J, XIE C, LI T, et al. Inhibiting the interaction between apoptosis-inducing factor and cyclophilin A prevents brain injury in neonatal mice after hypoxia-ischemia[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 171: 108088.