

• 论 著 •

血清 HO-1、NBNA 评分在早产儿脑损伤中变化分析及对脑发育预后评估的价值*

邓琳凡,王 敏[△],康晓萍,伍术晶

电子科技大学医学院附属绵阳医院/绵阳市中心医院儿科,四川绵阳 621000

摘 要:**目的** 探讨血清血红素加氧酶-1(HO-1)、新生儿神经行为测定(NBNA)评分在早产儿脑损伤中的变化情况,并分析二者对脑发育预后评估的价值。**方法** 纳入 2017 年 9 月至 2020 年 4 月于该院产科分娩的早产儿 130 例,根据有无脑损伤分成脑损伤组($n=52$)、对照组($n=78$),并按照脑损伤组的胎龄分成胎龄 <32 周(A 组, $n=16$)、胎龄 $32\sim<34$ 周(B 组, $n=19$)、胎龄 $34\sim36$ 周(C 组, $n=17$)。比较脑损伤组、对照组出生后第 3、7、14 天的血清 HO-1 水平与 NBNA 评分,并分析不同胎龄脑损伤患儿的血清 HO-1 水平与 NBNA 评分变化。在脑损伤患儿矫正胎龄至 40 周后随访 6 个月,经振幅整合脑电图(aEEG)评估脑发育情况,并分成良好组($n=39$)、不良组($n=13$),绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 HO-1、NBNA 评分对脑发育预后的评估价值。**结果** 脑损伤组第 3、7、14 天的血清 HO-1 水平及均值高于对照组,而 NBNA 评分及均值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组第 3、7、14 天的血清 HO-1 水平及均值高于 B、C 组,且 B 组高于 C 组,而 A 组第 3、7、14 天的 NBNA 评分及均值低于 B、C 组,且 B 组低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不良组第 3、7、14 天的血清 HO-1 水平及均值高于良好组,NBNA 评分及均值低于良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 HO-1 水平及 NBNA 评分单独与联合评估脑损伤患儿脑发育预后的曲线下面积(AUC)分别为 $0.724(95\%CI:0.570\sim0.878)$,灵敏度 $=69.20\%$,特异度 $=64.10\%$ 、 $0.748(95\%CI:0.592\sim0.903)$,灵敏度 $=61.50\%$,特异度 $=82.10\%$ 、 $0.846(95\%CI:0.714\sim0.978)$,灵敏度 $=84.60\%$,特异度 $=84.60\%$ 。**结论** 脑损伤患儿的血清 HO-1 水平增高,而 NBNA 评分降低,临床可通过测定二者水平,分析患儿脑发育。

关键词:脑损伤; 早产儿; 血红素加氧酶-1; 新生儿神经行为测定; 脑发育

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.05.009 **中图法分类号:**R722.6

文章编号:1673-4130(2022)05-0554-05 **文献标志码:**A

Analysis of the changes of serum HO-1 and NBNA scores in premature infants with brain injury and their value in evaluating the prognosis of brain development*

DENG Linfan, WANG Min[△], KANG Xiaoping, WU Shujing

Mianyang Hospital Affiliated to Medical College of University of Electronic Science and Technology/Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract:**Objective** To explore the changes of serum heme oxygenase-1 (HO-1) and neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) scores in premature infants with brain injury, and to analyze the value of them in evaluating the prognosis of brain development. **Methods** One hundred and thirty cases of premature infants who were delivered in the obstetrics department of Mianyang Hospital Affiliated to Medical College of University the hospital from September 2017 to April 2020 were included. According to the presence or absence of brain injury, they were divided into brain injury group ($n=52$) and control group ($n=78$). According to the gestational age of the brain injury group, it was divided into the gestational age less than 32 weeks group (group A, $n=16$), the gestational age group of 32 to <34 weeks (group B, $n=19$). The levels of HO-1 and NBNA scores were compared between brain injury group and control group on the 3rd, 7th and 14th day after birth. The changes of serum HO-1 level and NBNA score in children with brain injury at different gestational ages were analyzed. The children with brain injury were followed up for 6 months after corrected gestational age of 40 weeks. The brain development was assessed by amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) and divided into good group ($n=39$) and bad group ($n=13$). Receiver operating characteristic (ROC) curve

* 基金项目:四川省绵阳市卫生计生委医学科研项目(201920)。
作者简介:邓琳凡,女,主治医师,主要从事高危儿神经系统发育随访及康复干预方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:188386924@qq.com。
本文引用格式:邓琳凡,王敏,康晓萍,等.血清 HO-1、NBNA 评分在早产儿脑损伤中变化分析及对脑发育预后评估的价值[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(5):554-558.

was drawn to analyze the value of serum HO-1 and NBNA scores in evaluating the prognosis of brain development. **Results** The level and mean value of serum HO-1 in the brain injury group were higher than those in the control group on the 3rd, 7th and 14th day, while the NBNA score and mean value were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level and mean value of HO-1 in group A were higher than those in group B and C on 3rd, 7th and 14th, and that in group B was higher than that in group C. The NBNA score and mean value in group A on 3rd, 7th and 14th were lower than those in group B and C, and that in group B was lower than that in group C, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level and mean value of HO-1 in the poor group were higher than those in the good group on the 3rd, 7th and 14th day, and the NBNA score and mean value were lower than those in the good group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum HO-1 level and NBNA score were 0.724 (95%CI: 0.570–0.878, the sensitivity was 69.20%, the specificity was 64.10%), 0.748 (95%CI: 0.592–0.903, the sensitivity was 61.50%, the specificity was 82.10%) and 0.846 (95%CI: 0.714–0.978, the sensitivity was 84.60%, the specificity was 84.60%) respectively. **Conclusion** The level of serum HO-1 in children with brain injury increases, while the NBNA score decreases. We can analyze the prognosis of children's brain development by measuring the levels of HO-1 and NBNA.

Key words: brain damage; premature infant; heme oxygenase-1; neonatal behavioral neurological assessment; brain development

目前,早产儿在产科分娩中越来越常见,据报道显示,全球早产儿占比高达 10%,随着早产儿出生率增高,与之相关的脑神经功能后遗症发生率也有所增长,包括认知障碍、发育迟缓、视听障碍等^[1]。早产儿脑神经功能损害与多种因素有关,如产程延长、应激反应、缺氧缺血等,危害性非常大,可能引起不同程度的智力障碍、脑性瘫痪^[2]。为了改善早产儿的预后,产科需积极发现患儿的脑损害情况,给予辅助治疗,促进脑功能发育,基于此,神经功能评估对这类患儿至关重要。目前,临床针对新生儿神经功能进行评估的量表较多,包括 Dubowitz 神经学检查、新生儿行为评估量表、新生儿神经行为测定(NBNA)等,其中 NBNA 评估方法较简单,能对早产儿行为功能进行全

面评价,稳定性好,可行性高^[3-4]。临床可考虑采用 NBNA 评分法分析早产儿脑损伤程度,并预测预后,为及时干预提供依据。此外,研究发现血红素加氧酶-1(HO-1)在脑出血后应激反应作用下能诱导表达^[5]。因此,本研究考虑采用血清 HO-1、NBNA 评分评估早产儿脑损伤情况,分析二者对预后的评估价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 9 月至 2020 年 4 月于本院产科分娩的 130 例早产儿,根据其有无脑损伤分为脑损伤组($n=52$)、对照组($n=78$),两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究获本院伦理委员会批准。

表 1 两组基线资料比较

组别	<i>n</i>	性别(<i>n</i>)		胎龄(<i>n</i>)			分娩方式(<i>n</i>)		出生后体质量 ($\bar{x}\pm s, g$)
		男	女	<32 周	32~33 周	34~36 周	剖宫产	自然分娩	
脑损伤组	52	34	18	16	19	17	21	31	1 945.38±245.41
对照组	78	43	35	30	25	23	35	43	1 951.76±259.65
<i>t/χ²</i>		1.359		0.812			0.256		0.140
<i>P</i>		0.244		0.666			0.613		0.889

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)脑损伤组:胎龄<37 周;体重 1 500~2 500 g;出生后完善头颅影像学检查,提示为脑损伤;能配合在出生后第 3、7、14 天检测血清 HO-1 水平以及进行 NBNA 评分;待矫正胎龄 40 周后可随访 6 个月;家属知情同意。(2)对照组:出生后完善头颅影像学检查提示未见脑损伤;胎龄、性别、体重、分娩方式与脑损伤组匹配;能配合脑损伤组各时段完善血清 HO-1 检测及 NBNA 评分;家属知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)患先天性遗传代谢疾病者;(2)同时伴有肝、肾、心等重要脏器损害者;(3)患染色

体疾病者;(4)先天性神经系统畸形者。

1.3 研究方法 所有受试者均在出生后第 3、7、14 天检测血清 HO-1 水平,并进行 NBNA 评分。(1)血清 HO-1 检测:采集 2 mL 静脉血,以转速 3 000 r/min,离心 10 min,离心半径 8 cm,分离血清,存放至-70 ℃环境中待测。经酶联免疫吸附法测定血清 HO-1 水平,试剂盒由上海钰博生物科技有限公司提供,根据说明书操作。(2)NBNA 评分^[6]:内容包括原始反射(3 项,6 分)、被动肌张力(4 项,8 分)、主动肌张力(4 项,8 分)、行为能力(6 项,12 分)、一般评估(3 项,6 分),总共 20 个项目,分值范围为 0~40 分,得分

为整数,总分 38~40 分、36~37 分、≤35 分分别提示正常、可疑、异常。(3)亚分组方法:①根据脑损伤组的胎龄分成 A 组(胎龄<32 周, $n=16$)、B 组(胎龄 32~<34 周, $n=19$)、C 组(胎龄 34~36 周, $n=17$)。②在脑损伤患儿矫正胎龄至 40 周后随访 6 个月,经振幅整合脑电图(aEEG)评估脑发育情况。aEEG 主要通过背景活动评估^[7]:波谱带上边界>10 μ V,且下边界>5 μ V 即振幅正常;波谱带上、下边界<5 μ V,且边界>10 μ V 即轻度异常;波谱带上边界<10 μ V,且下边界<5 μ V 即重度异常。据此评估预后,以重度异常者为不良组($n=13$),振幅正常、轻度异常者为良好组($n=39$)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较行独立样本 t 检验,3 组间比较行方差分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HO-1、NBNA 评分对脑发育预后的评估价

值,确定曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 HO-1 水平及 NBNA 评分比较 两组第 7、14 天的血清 HO-1 水平低于第 3 天,NBNA 评分高于第 3 天,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中脑损伤组第 3、7、14 天的血清 HO-1 水平高于对照组,而 NBNA 评分低于对照组,且脑损伤组的血清 HO-1 水平均值高于对照组,NBNA 评分均值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 不同胎龄脑损伤患儿的血清 HO-1 水平及 NBNA 评分比较 3 组第 7、14 天的血清 HO-1 水平低于第 3 天,NBNA 评分高于第 3 天,差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组第 3、7、14 天的血清 HO-1 水平及均值高于 B 组、C 组,且 B 组高于 C 组,而 A 组第 3、7、14 天的 NBNA 评分及均值低于 B 组、C 组,且 B 组低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组血清 HO-1 水平及 NBNA 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 HO-1(pg/mL)			
		第 3 天	第 7 天	第 14 天	均值
脑损伤组	52	93.24±13.64	86.64±10.65 ^{ab}	79.83±8.95 ^{ab}	84.66±9.46
对照组	78	62.41±7.36	56.43±5.23 ^{ab}	50.71±4.75 ^{ab}	56.52±8.94
<i>t</i>		16.670	21.492	24.117	17.177
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	NBNA 评分(分)			
		第 3 天	第 7 天	第 14 天	均值
脑损伤组	52	28.71±1.82	29.85±1.46 ^{ab}	32.24±1.82 ^{ab}	30.27±1.24
对照组	78	33.65±1.78	35.24±1.72 ^{ab}	37.43±1.85 ^{ab}	35.44±1.63
<i>t</i>		15.363	18.568	15.772	19.421
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与第 3 天比较,^a $P<0.05$;与第 7 天比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 不同胎龄脑损伤患儿的血清 HO-1 水平及 NBNA 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 HO-1(pg/mL)			
		第 3 天	第 7 天	第 14 天	均值
A 组	16	102.32±7.14	94.36±3.76 ^a	86.24±5.46 ^{ab}	94.31±6.15
B 组	19	92.43±8.67 ^c	85.69±5.04 ^{ac}	80.31±4.23 ^{abc}	86.14±5.10 ^c
C 组	17	85.61±5.39 ^{cd}	80.43±4.62 ^{acd}	73.25±5.76 ^{abcd}	79.76±6.74 ^{cd}
<i>F</i>		22.021	39.419	26.342	24.334
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	NBNA 评分(分)			
		第 3 天	第 7 天	第 14 天	均值
A 组	16	27.11±0.89	28.53±0.76 ^a	30.95±0.52 ^{ab}	28.86±0.95
B 组	19	28.45±0.56 ^c	29.43±0.47 ^{ac}	32.25±0.45 ^{abc}	30.04±0.72 ^c
C 组	17	30.51±0.52 ^{cd}	31.57±0.42 ^{acd}	33.45±0.50 ^{abcd}	31.84±0.68 ^{cd}
<i>F</i>		109.114	129.170	107.868	60.480
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与第 3 天比较,^a $P<0.05$;与第 7 天比较,^b $P<0.05$;与 A 组比较,^c $P<0.05$;与 B 组比较,^d $P<0.05$ 。

2.3 不同脑发育预后患儿的血清 HO-1 水平及 NBNA 评分比较 两组第 7、14 天的血清 HO-1 水平低于第 3 天,NBNA 评分高于第 3 天,差异有统计学意义($P<0.05$)。不良组第 3、7、14 天的血清 HO-1 水平及均值高于良好组,NBNA 评分及均值低于良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 不同脑发育预后患儿的血清 HO-1 水平及 NBNA 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血清 HO-1(pg/mL)			
		第 3 天	第 7 天	第 14 天	均值
良好组	39	90.95±6.73	85.04±6.73 ^a	77.43±4.17 ^{ab}	80.32±5.42
不良组	13	100.12±3.62	91.42±5.01 ^a	81.38±3.62 ^{ab}	88.53±4.35
t		4.672	3.132	3.049	4.946
P		<0.001	0.003	0.004	<0.001

组别	n	NBNA 评分(分)			
		第 3 天	第 7 天	第 14 天	均值
良好组	39	29.43±0.36	30.54±0.52 ^a	33.51±0.84 ^{ab}	31.64±1.13
不良组	13	27.43±0.64	28.52±0.71 ^a	31.69±0.76 ^{ab}	29.83±1.25
t		14.077	11.039	6.918	4.872
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与第 3 天比较,^a $P<0.05$;与第 7 天比较,^b $P<0.05$ 。

表 5 血清 HO-1 水平及 NBNA 评分对脑损伤患儿脑发育预后的评估价值

指标	AUC	SE	P	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
血清 HO-1	0.724	0.078	0.016	0.570~0.878	84.165 pg/mL	69.20	64.10
NBNA 评分	0.748	0.080	0.008	0.592~0.903	30.242 分	61.50	82.10
血清 HO-1 联合 NBNA 评分	0.846	0.067	<0.001	0.714~0.978	—	84.60	84.60

注:—表示无数据。

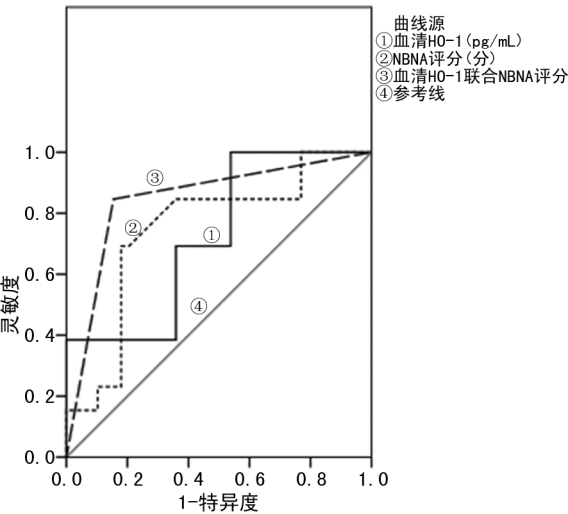


图 1 血清 HO-1 水平及 NBNA 评分评估脑损伤患儿脑发育预后的 ROC 曲线

3 讨 论

脑损伤在早产儿中较常见,既往研究指出,与足月儿相比,早产儿更易受负面环境作用的影响,导致大脑结构异常,此外,早产儿胚胎生发基质含有较多

2.4 血清 HO-1 水平及 NBNA 评分对脑损伤患儿脑发育预后的评估价值 血清 HO-1 水平及 NBNA 评分评估脑损伤患儿脑发育预后的 AUC 分别为 0.724、0.748,二者联合评估的 AUC 为 0.846,见表 5 及图 1。

线粒体,对缺氧、缺血较敏感,更容易出现脑损伤^[8]。这类患儿通常伴有脑损伤危险因素,如感染、缺氧、缺血等,经头颅超声或 MRI 检查,可见脑白质受损、脑水肿等表现^[9]。早产儿的脑血管发育欠佳,破裂出血风险较高,易诱发脑损伤,或危及生命,即便存活也可能留下不同程度的神经系统损害^[10]。尽早诊疗是改善早产儿脑损伤预后的关键,研究表明 NBNA 评分的内容比较全面,灵敏度、特异度高,能反映脑损伤严重程度,辅助评估患儿病情^[11]。然而,临床对于 NBNA 评分与脑发育预后的关系尚不明确。另有研究认为,HO-1 作为应激蛋白,在应激状态下呈高表达,与脑损伤发生有关,但具体机制不明确^[12]。因此,临床仍需对此进行探讨。

本研究结果显示,与无脑损伤者相比,脑损伤者的血清 HO-1 水平增高,NBNA 评分下降。HO-1 在细胞分解血红素中发挥了重要作用,其在组织细胞微粒体内广泛存在,正常情况下表达量极低,但一旦人体出现缺血、缺氧、脑出血、发热等应激反应,则会对其表达进行诱导,导致血清 HO-1 水平上调^[13]。脑损

伤后可导致触珠蛋白、血红蛋白相结合,从而形成二者结合物,并分解成血红素,而血红素神经毒性作用强,若转移到溶酶体内,则 HO-1 可将其分解后生成铁、胆绿素、一氧化碳,保护神经功能^[14]。本研究提示早产儿发生脑损伤后,血清 HO-1 水平应激性增高,可能是通过抑制炎症、抗氧化等反应,缓解细胞损害,应激性保护神经细胞。NBNA 评分能反映新生儿神经功能与行为,分值越高表明神经功能越好。本研究显示,脑损伤患儿的 NBNA 评分较无脑损伤者明显下降,原因可能为脑损伤会影响患儿的神经功能发育,导致智力、行为等发育落后。杜桂莲等^[15]发现,NBNA 评分能对早产儿脑损伤进行预测,与本研究结论相近。本研究显示,两组早产儿随着出生时间延长,血清 HO-1 水平下降,而 NBNA 评分升高,这主要是因其脑发育较出生时明显改善所致。

本研究结果提示,A 组第 3、7、14 天的血清 HO-1 水平及均值高于 B、C 组,而 NBNA 评分及均值低于 B、C 组,表明随着胎龄越大,患儿的脑损伤越轻,胎龄越小的患儿脑损伤越重。分析原因,可能在于胎龄相对较大的患儿脑发育较完善,导致神经行为受到的影响相对较小,故血清 HO-1 水平应激性增高程度较小,NBNA 评分更高。通过分析脑损伤患儿的预后,发现预后不良者的血清 HO-1 水平较良好者更高,NBNA 评分较良好者降低,最终绘制 ROC 曲线,证实二者对患儿脑发育预后有一定评估价值,AUC 均高于 0.700。本研究显示当出现脑损伤应激反应后,患儿的血清 HO-1 水平随着出生时间延长呈下降趋势。这提示出生时间越长,血清 HO-1 应激性增高越轻,意味着脑损伤程度减轻,其中预后良好者的血清 HO-1 水平下降更明显,原因在于预后良好者的脑损伤改善更明显,能抑制血清 HO-1 水平应激性增高。李土明等^[16]以缺血性脑血管病患者进行研究,发现 HO-1 在这类患者的血清中呈高水平表达,进一步证实 HO-1 参与了脑损害进展。本研究显示,预后越好的患儿 NBNA 评分越高,表明脑损伤改善越好,患儿的肌张力、神经行为功能改善越明显。临床可通过检测血清 HO-1 水平以及对患儿进行 NBNA 评分,评估脑发育预后。

综上所述,与正常早产儿相比,脑损伤患儿的血清 HO-1 水平明显上调,且 NBNA 评分下降,二者能作为评估脑损伤早产儿脑发育预后的指标。本研究的不足在于仅纳入 52 例脑损伤病例,样本量较少,未来需增加样本量对此进行更深入探讨。

参考文献

[1] JACOBS V R,AUGUSTIN D,WISCHNIK A,et al. Brain

maturity and variation of oxygen extraction in premature infants[J]. *Am J Perinat*,2016,33(8):814-820.

[2] LEA C L,SMITH-COLLINS A,LUYT K. Protecting the premature brain:current evidence-based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants[J]. *Heart*,2017,102(2):176-182.

[3] 张浩然,黄海云. 早产儿脑损伤的早期评估研究进展[J]. *国际儿科学杂志*,2018,45(1):28-31.

[4] 罗中文,黄广文. 新生儿神经行为测定评分在评估早产儿脑发育中的效果[J]. *广西医学*,2018,40(15):1678-1681.

[5] 刘明君,戚基萍. 血红素加氧酶 1 及其产物在脑出血中的作用[J]. *医学综述*,2019,25(18):3590-3594.

[6] 鲍秀兰,刘维民. 新生儿行为神经测定和观察在早产儿及小婴儿脑发育评估和早期干预中的应用[J]. *中国实用儿科杂志*,2017,32(11):820-822.

[7] 乌普萨拉妇女儿童保健中心. 新生儿振幅整合脑电图图谱[M]. 上海:上海科技教育出版社,2011:62.

[8] MICHELLE R,THIERRY L M,KHORSHID M. Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants[J]. *Paediatr Child Health*,2019,24(4):276-282.

[9] 阿日贡高娃,王红云,白小丽. 2015—2017 年内蒙古妇幼保健院产科早产儿状况及发生脑损伤的围生期危险因素调查[J]. *中国妇幼保健*,2018,33(7):1602-1605.

[10] 黄会芝,温晓红. 早产儿的脑自我调节与脑损伤[J]. *中国妇幼保健*,2020,35(1):188-190.

[11] 石惠英,杨长仪,张宝泉,等. 脑损伤足月新生儿振幅整合脑电图背景活动特点及其与新生儿行为神经测定评分的相关性[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2018,33(12):935-937.

[12] 鲁玉宝,丁旭明,郑世敏,等. 血红素加氧酶-1 在中枢神经系统疾病中的作用[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*,2019,28(3):287-291.

[13] 邱文娟,王建红,郭富强. 血红素加氧酶-1 在脑缺血再灌注损伤中的作用和机制[J]. *国际脑血管病杂志*,2018,26(6):464-467.

[14] ZHAO H,MITCHELL S,KOUMPA S,et al. Heme oxygenase-1 mediates neuroprotection conferred by argon in combination with hypothermia in neonatal hypoxia-ischemia brain injury[J]. *Anesthesiology*,2016,125(1):180-192.

[15] 杜桂莲,薛立军,文锦香. 颅脑超声检查和新生儿神经行为测定评分与早产儿脑损伤的相关性研究[J]. *中国临床医生杂志*,2019,47(6):106-107.

[16] 李土明,钟萍,王潇,等. 血红素氧合酶-1 与缺血性脑血管病关系的临床研究[J]. *中风与神经疾病*,2018,35(8):744-745.

(收稿日期:2021-06-27 修回日期:2021-11-25)