

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.02.0157

论著

# 血清 BDNF 在新生儿缺氧缺血性脑病亚低温治疗中的临床价值研究

王丽, 杨素艳

(天津医科大学第二医院产科, 天津 300211)

**摘要** 目的:探讨脑源性神经营养因子(BDNF)在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)亚低温治疗的临床价值。方法:选取2018年5月至2022年4月在天津医科大学第二医院新生儿科无HIE的20名健康婴儿为对照组,接受亚低温治疗的90例HIE患儿为研究组(中度HIE患儿48例,重度HIE患儿42例)。分别于治疗前(生后1h)、治疗后第3天及第7天测定患儿BDNF、肌酸磷酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)水平及治疗后第3天酸碱度(PH)值、碱剩余(BE)值。结果:BDNF在重度HIE患儿中水平显著高于中度组( $t=8.56, P<0.01$ ),中度和重度HIE患儿的亚低温疗效分别为95.8%和66.7%,亚低温治疗后神经异常组或死亡组BDNF水平明显高于改善组。对于中度HIE患儿,亚低温治疗后3d和7d与出生后1h相比,血清CK-MB和CK水平均显著降低( $F=66.35, 87.06$ , 均 $P<0.01$ );重度HIE患儿经亚低温治疗后表现出相同的趋势( $F=79.23, 138.2$ , 均 $P<0.01$ )。对于PH和BE,中度HIE患儿治疗3d均较生后1h升高,差异有统计学意义( $t=14.05, 25.201$ , 均 $P<0.01$ );重度HIE患儿治疗后表现出相同的变化趋势( $t=16.783, 29.17$ , 均 $P<0.01$ )。结论:血清BDNF水平可能成为亚低温治疗HIE患儿临床效果新的预测指标。

**关键词** 脑源性神经营养因子;新生儿缺氧缺血性脑病;亚低温治疗

中图分类号 R722.1

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)02-0157-05

## Clinical value of serum BDNF in mild hypothermia treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

WANG Li, YANG Suyan

(Department of Obstetric, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinical value of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) with mild hypothermia treatment. **Methods:** Twenty healthy infants without HIE in the Department of Neonatology, the Second Hospital of Tianjin Medical University from May 2018 to April 2022 were selected as the control group, and 90 infants with HIE receiving mild hypothermia treatment were selected as the study group, including 48 infants with moderate HIE and 42 infants with severe HIE. The levels of BDNF, creatine phosphokinase (CK) and creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB) were measured before treatment (1 hour after birth), on the 3rd day and the 7th day after treatment, and the PH value and base residual (BE) value were measured on the 3rd day after treatment. **Results:** The level of BDNF in children with severe HIE was significantly higher than that in the moderate group ( $t=8.56, P<0.01$ ), and the efficacy of mild hypothermia in children with moderate and severe HIE was 95.8% and 66.7%, respectively. After mild hypothermia, the level of BDNF in the neurologic abnormality group or death group was significantly higher than that in the improvement group. For children with moderate HIE, serum CK-MB and CK levels were significantly decreased at the 3rd and the 7th day after mild hypothermia treatment compared with 1 hour after birth ( $F=66.35, 87.06$ , both  $P<0.01$ ). The children with severe HIE showed the same trend after mild hypothermia treatment ( $F=79.23, 138.2$ , both  $P<0.01$ ). The level of PH and BE in children with moderate HIE was higher at the 3rd day after treatment than at 1 hour after birth, and the difference was statistically significant ( $t=14.05, 25.201$ , both  $P<0.01$ ). The children with severe HIE showed the same trend after treatment ( $t=16.783, 29.17$ , both  $P<0.01$ ).

**Conclusion:** The level of serum BDNF may be a new predictor of clinical efficacy in mild hypothermia treatment of HIE infants.

**Key words** brain-derived neurotrophic factor; hypoxic-ischemic encephalopathy; mild hypothermia therapy

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指各种原因引起的围生期窒息所导致的新生儿脑组织缺氧、脑供血减少,引起新生儿脑发育迟缓、癫痫、听觉和视觉障碍等永久性

神经系统损害的疾病。HIE是引起新生儿神经发育不良及死亡的主要原因之一,在足月儿中的发病率约为2%,其中,20%~50%的重度HIE患者死于新生儿期,而生存患者中约25%可能伴有终生残疾<sup>[1]</sup>,其已成为影响新生儿身心健康的重要疾病之一。

目前,HIE的治疗主要采取对症支持综合治疗为主,包括供氧、纠酸、止惊、治疗脑水肿、维持能量

基金项目 国家重点研发计划(2021YFC2009303)

作者简介 王丽(1982-),女,医师,学士,研究方向:胎儿超声,新生儿窒息;通信作者:杨素艳,E-mail:879588622@qq.com。

供给、纠正水电解质紊乱等,以促进患儿的康复。亚低温治疗是指采用人工诱导的方法将机体温度降低 2~5℃,以减少急性缺血性事件后的二次能量衰竭,进而实现对脑组织及神经的保护作用<sup>[1]</sup>。该疗法是近年发现的最有前景的神经保护治疗方法,对部分新生儿患者具有较好的临床疗效。近年来,针对HIE采取亚低温治疗相关生物标志物已有研究,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)等。BDNF是神经营养因子家族的重要成员,广泛分布于中枢神经系统,对神经元的生长发育及受损神经元再生修复具有重要的调节效应,被称为大脑缺氧缺血性损伤的保护剂<sup>[2]</sup>。Liu等<sup>[3]</sup>研究发现 BDNF 在 HIE 患儿,特别是重度患儿的脐带血中含量明显增加,且高水平的 BDNF 可反映脑损伤的严重程度,因此,BDNF 在评估 HIE 严重程度和疾病预后中存在潜在的预测价值。本研究通过检测 HIE 患儿静脉血中 BDNF 表达水平,探讨其在亚低温治疗后对于 HIE 患儿预后的临床意义。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2018 年 5 月至 2022 年 4 月在天津医科大学第二医院新生儿科接受亚低温治疗的 90 例 HIE 患儿为研究对象(HIE 组),其中男 52 例,女 38 例,胎龄 37~41 周。同时,选取 20 名健康婴儿为对照组,其中男性 12 名,女性 8 名,胎龄 39~41 周。根据疾病的严重程度,按照新生儿 HIE 分度标准<sup>[4]</sup>将 HIE 患者分为中度 HIE 组( $n=48$ )和重度 HIE 组( $n=42$ )。本研究经医院伦理委员会批准,编号:ky2018k047,每位 HIE 患儿的父母均签署了知情同意书。

**纳入标准:**(1)均符合中华医学会制定的 HIE 诊断标准<sup>[2]</sup>。(2)均胎龄大于 37 周。(3)患儿临床病历资料完整者。(4)患儿家属均签署知情同意书。

**排除标准:**(1)存在染色体异常等先天畸形患者。(2)存在先天性神经系统发育畸形(如颅骨裂、脊柱裂等)。(3)出生存在严重疾病无法存活者。(4)存在严重感染、败血症等患者。(5)存在严重心、肝、肾等功能障碍者。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 亚低温治疗** 所有患儿出生后 1~2 h 内开始给予亚低温治疗,患者直肠温度维持在 33~34℃,共 3 d,随后以 0.2~0.5℃/h 的升温速度使患儿直肠温度恢复到 36.6℃。根据亚低温治疗 HIE 患儿的预后情况(观察至出院,平均住院时间 7~21 d),将所有患者分为改善组( $n=74$ )、神经异常组( $n=10$ )、死亡

组( $n=6$ )。

**1.2.2 血液样本收集与指标检测** 在患儿亚低温治疗前(即生后 1 h 内)、亚低温治疗第 3 天及第 7 天采集患儿静脉血液样本,随后将所有样品以 3 000 r/min 转速离心 5 min 并储存在-80℃保存。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(R&D Systems, USA)测定血浆 BDNF 水平;通过 Olympus AU5400 自动生化分析仪(Mishima, Japan)检测血清中 CK 及 CK-MB 水平;美国 GEM3500 血气分析仪检测血清 PH 及 BE 值。分析亚低温治疗前、后 BDNF 与 CK、CK-MB、PH、BE 值的相关性。

**1.2.3 神经学评估** HIE 患者的神经学评估包括脑电图(EEG; Neuro-DMS software, Nihon Kohden, Rosbach, Germany)、头颅核磁共振及临床神经系统检查(包括意识、肌张力、原始反射或有无惊厥等异常神经表现),根据检查结果<sup>[2]</sup>将患儿分为正常组(正常振幅和无癫痫样活动)、中度异常组(轻度振幅异常或癫痫样活动振幅正常)和重度异常组(癫痫样轻度振动异常活动,或严重幅度异常)。当神经功能从中度异常组转移到正常组或从重度异常组转变为中度异常/正常组时,认为 HIE 得到改善。疗效(%)=改善病例数/总病例数×100%。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 23.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)进行统计学分析,数据进行正态性检验,方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示。使用 Student's *t* 和 One-way ANOVA 检验比较组间差异,相关性分析采用 Spearman 直线相关分析, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般临床特征** 3 组患儿之间体重( $F=0.17$ ,  $P=0.86$ )、胎龄( $F=0.31$ ,  $P=0.59$ )、分娩方式( $F=1.09$ ,  $P=0.29$ )、羊水胎粪污染( $F=1.18$ ,  $P=0.25$ )和性别( $F=0.33$ ,  $P=0.56$ )之间均无明显差异,见表 1。

表 1 各组患者一般临床资料( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )

指标	对照组 ( $n=20$ )	中度 HIE 组 ( $n=48$ )	重度 HIE 组 ( $n=42$ )	<i>F</i>	<i>P</i>
体重(g)	3 188.9±452.9	3 152.5±418.69	3 229.05±477.47	0.17	0.86
性别 (男/女)	12/8	28/20	24/18	0.33	0.56
胎龄(周)	39.00±1.30	38.75±1.03	39.24±1.14	0.31	0.59
剖宫产	10(50)	28(58)	20(48)	1.09	0.29
羊水胎粪 污染	10(50)	12(25)	22(52)	1.18	0.25

注:HIE:新生儿缺氧缺血性脑病

**2.2 HIE 患儿血清 BDNF 水平比较** 与对照组相比,HIE 组血清 BDNF 含量明显升高。中度、重度

HIE组BDNF分别为(1 102.92±391.04)、(1 724.00±369.65) pg/mL,较对照组(606.06±7.56) pg/mL明显升高( $t=2.64, P=0.019$ )。重度HIE患者中BDNF表达水平高于中度HIE组( $t=3.12, P=0.007$ )。

2.3 亚低温治疗效果分析 在中度HIE组中,46例患者改善,仅2例出现中度神经异常,治愈率为95.8%;在重度HIE组中,28例改善(22例正常,6例中度异常),8例严重神经异常,6例死亡,治愈率为66.7%。

如表2所示,与中度HIE组相比,重度HIE组出生后1 h血清CK及CK-MB的水平均明显升高,而PH和BE值均降低。对于中度HIE患儿,亚低温治疗后3 d和7 d与出生后1 h相比,血清CK-MB和CK水平均显著降低( $F=66.35, 87.06$ , 均 $P<0.01$ );重度HIE患儿经亚低温治疗后表现出相同的趋势( $F=79.23, 138.2$ , 均 $P<0.01$ )。对于PH和BE,中度HIE患儿治疗3 d均较出生后1 h升高,差异有统计学意义( $t=14.05, 25.201$ , 均 $P<0.01$ );重度HIE患儿治疗后表现出相同的变化趋势( $t=16.783, 29.17$ , 均 $P<0.01$ )。

表2 亚低温治疗对HIE患儿CK-MB、CK、PH及BE水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Effects of mild hypothermia treatment on CK-MB, CK, PH and BE levels in infants with HIE( $\bar{x} \pm s$ )

变量	检测时间	中度HIE组 (n=48)	重度异常组 (n=42)	t	P
CK-MB(U/L)	出生后1 h	305.37±192.73	489.76±236.17	4.19	<0.01
	治疗第3天	102.53±71.10	328.63±173.23	8.37	<0.01
	治疗后第7天	37.23±15.28	57.45±31.32	4.022	<0.01
F		66.35	79.23		
P		<0.01	<0.01		
CK(U/L)	出生后1 h	4 307.46± 2 984.67	6 176.14± 3 156.79	2.98	<0.01
	治疗第3天	442.98±273.02	733.90± 1 187.75	1.65	0.10
	治疗后第7天	116.45±72.89	201.16±127.27	4.00	<0.01
F		87.06	138.2		
P		<0.01	<0.01		
PH	出生后1 h	7.17±0.11	7.01±0.14	1.58	0.11
	治疗第3天	7.41±0.03	7.36±0.04	2.45	0.07
t		14.05	16.783		
P		<0.01	<0.01		
BE(mmol/L)	出生后1 h	-14.18±4.51	-20.39±4.00	7.13	<0.01
	治疗第3天	2.76±1.16	-0.737±2.40	9.11	<0.01
t		25.201	29.17		
P		<0.01	<0.01		

注:HIE:新生儿缺氧缺血性脑病;CK:肌酸磷酸激酶;MB:肌酸激酶同工酶PH:酸碱度;BE:碱剩余

2.4 亚低温治疗可降低HIE患者血清中BDNF含量 如表3所示,亚低温治疗前,重度HIE组BDNF

水平明显高于中度HIE组( $t=8.56, P<0.01$ )。亚低温治疗3 d、7 d后与出生后1 h相比,中度和重度组患儿血清BDNF水平均明显降低(中度组: $F=19.79, P<0.01$ ;重度组: $F=67.62, P<0.01$ )。治疗7 d后,改善组血清BDNF水平为(821.70±311.67) pg/mL,较神经异常组(1 323.60±321.83) pg/mL和死亡组(2 054.33±390.28) pg/mL显著降低( $F=20.18, P<0.01$ )。

表3 亚低温治疗对HIE患者血清BDNF水平的影响(pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Effect of mild hypothermia treatment on serum BDNF level in patients with HIE(pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

变量	检测时间	中度HIE组 (n=48)	重度HIE组 (n=42)	t	P
BDNF	出生后1h	1 103.11±401.59	1 770.37±361.29	8.56	<0.01
	治疗第3天	1 032.84±372.96	1 683.06±577.56	6.55	<0.01
	治疗后第7天	633.30±408.50	704.57±530.63	0.74	0.47
F		19.79	67.62		
P		<0.01	<0.01		

注:BDNF:脑源性神经营养因子;HIE:新生儿缺氧缺血性脑病

2.5 BDNF与CK-MB、CK、PH及BE相关性分析 对BDNF水平与CK、CK-MB、PH及BE值4项指标进行线性处理,经计算得出,BDNF与CK、CK-MB呈显著正相关,治疗前均明显升高,治疗后均明显降低,相关系数R分别为治疗前0.879、0.925,治疗后0.881、0.893,均 $P<0.05$ ;而与PH、BE值呈负相关,相关系数R分别为治疗前-0.725、-0.793,治疗后-0.842、-0.816,均 $P<0.05$ 。

### 3 讨论

HIE是引起新生儿神经发育不良及死亡的主要原因之一,其发生率占活产儿的4%~6%<sup>[6]</sup>,其中15%~20%的HIE患儿在新生儿期死亡,存活者中20%~30%可能遗留不同程度的神经系统后遗症。当机体缺血缺氧后,脑血流重新分配,脑血管自主调节功能障碍,脑细胞代谢改变,最终导致脑细胞水肿、凋亡和坏死<sup>[7]</sup>。HIE预后与Apgar评分、病情严重程度、抢救措施是否正确、及时相关。重度窒息患儿神经系统异常症状体征持续时间超过1周,脑电图持续异常者死亡率高,幸存者常遗留不同程度的运动或智力障碍、癫痫等后遗症<sup>[8]</sup>。

目前除常规治疗以外,亚低温治疗HIE是具有安全性、有效性的治疗措施,可降低严重HIE的伤残率和死亡率<sup>[7]</sup>。低温治疗方案是指通过人工降温方式将患儿体温降低至约34℃,以降低机体脑细胞代谢、无氧酵解,抑制或延迟继发性能量衰竭,以达到保护机体脑神经的目的。Shankaran等<sup>[9]</sup>应用Meta分析发现,使用亚低温治疗可降低HIE患儿的死亡

率并改善神经系统功能。此外,有临床试验证实,采取亚低温治疗的时间与 HIE 疗效密切相关,在出生后 6 h 内对患儿实施亚低温治疗,能够明显降低患儿的死亡或残疾的风险,同时提高患儿 18~24 个月的无残疾生存率<sup>[10]</sup>。

临床和影像学是 HIE 的基本评估方法,但仍存在缺陷,寻找可靠的生物学标志物成为研究热点之一。近年来,包括神经元特异性烯醇化酶、S100B 蛋白、Tau 蛋白、BDNF、肾上腺髓质素、胶质纤维酸性蛋白等在内的神经标志物水平结合影像学检查,不仅可以更准确地了解 HIE 的程度,而且可评价临床治疗方案的效果<sup>[11]</sup>。BDNF 广泛分布于中枢神经系统,可为脑损伤后神经元的损伤和修复提供有利环境,并能促进海马和前额皮质内的突触可塑性<sup>[10]</sup>。

HIE 早期阶段,BDNF 可通过影响转录因子及 DNA 的活性或激活特定的信号传递途径来保护神经元免受氧化应激损害,随着病情加重,BDNF 的分泌升高,使神经元受到严重损伤,导致患儿脑神经发育异常。有研究发现,改变 BDNF 的表达不仅影响神经元的形态发育,还影响其在脑发育过程中的功能<sup>[12]</sup>。Diaz 等<sup>[14]</sup>对亚低温治疗前 HIE 大鼠进行研究,发现 HIE 大鼠在迷宫实验中表现较差,同时出现记忆障碍,机制探索发现鼠前脑受损,且受损脑组织 BDNF 水平升高。Sun 等<sup>[15]</sup>报道脑缺血-再灌注损伤引起高 BDNF 表达,这与脑缺氧损伤大鼠模型局部神经元损伤有关。此外,该学者还发现 BDNF 对空间记忆缺陷有保护作用,其水平可在 21 d 内逐渐下降至正常水平。一项多中心随机试验显示,在 HIE 患儿脑损伤后的诸多生物标志物中,仅 Tau 蛋白和 BDNF 水平与生后 1 年神经发育结果相关<sup>[16]</sup>。以上研究表明 BDNF 水平升高与脑损伤密切相关。本研究中,笔者观察到 HIE 患者血清 BDNF 水平与 HIE 严重程度相关,新生儿 HIE 早期重度 HIE 患者血清 BDNF 水平显著高于中度 HIE 组,提示 BDNF 在 HIE 的发生和发展中起重要作用,推测 BDNF 可作为 HIE 的诊断和预后标志物之一。本研究中患儿均在出生 2 h 内给予了亚低温治疗,之后发现 HIE 患者的症状明显改善,中度 HIE 组治愈率为 95.8%,重度 HIE 组治愈率为 66.7%,神经系统改善组 BDNF 水平低于死亡组和神经异常组,这与 Silveira 等<sup>[17]</sup>先前的研究结果一致。因此,笔者认为亚低温治疗后的患儿血清 BDNF 水平,可以帮助临床医生鉴别患儿对低温疗法是否有效。

CK 主要存在于细胞质和胞质内线粒体中,是参与机体能量代谢的一种酶。根据其同工酶组成不

同可分为 3 种:CK-MM(主要存在骨骼肌)、CK-MB(主要存在心肌)和 CK-BB(少量存在于脑组织)。CK、CK-MB 是临床常用指标,凡是引起肌细胞膜通透性改变和(或)细胞损伤的因素均能导致 CK 漏出细胞外,而引起血清 CK 升高,大于正常值上限的 1.5 倍具有明显的临床意义。HIE 导致的缺血、缺氧以及休克、电解质紊乱等可使肌肉组织内环境破坏,造成细胞损伤或膜通透性增加而引起 CK 及 CK-MB 升高;HIE 缺氧和窒息后,体内无氧酵解产生酸性代谢产物以及各重要脏器功能受损,导致酸碱失调,直接影响机体环境稳定和各脏器功能的正常运转,窒息缺氧后无氧酵解产生大量的乳酸和丙酮酸,加之肾脏保碱排酸功能差,易发生代谢性酸中毒,PH 值、BE 下降。本研究显示,BDNF 与 CK、CK-MB、PH、BE 具有相关性,联合测定多个更具特异性的生化标志物可能更好地指导临床并对预测继发性损伤和预后提供帮助。未来更敏感、更精确的脑成像工具(如脑 MRI、振幅整合脑电图)以及长期神经功能评估也应纳入新生儿脑损伤生物标志物的验证当中。本研究对新生儿亚低温治疗前后血清 BDNF 与 CK、CK-MB、PH、BE 水平进行检测发现,血清 BDNF 与 CK、CK-MB、PH、BE 水平可以反映亚低温治疗 HIE 患儿临床治疗效果,可能成为评价患儿亚低温治疗效果新的预测指标。

综上所述,血清 BDNF 水平结合 CK、CK-MB、PH、BE 水平的检测可以更好地反映亚低温治疗 HIE 患儿临床疗效,可能成为评价患儿亚低温治疗效果新的预测指标。但本研究也存在一定的局限性:(1)入组的患儿例数偏少。(2)检测的生物标志物较单一。今后的研究可以纳入更多的患儿例数和生物标记物,以便更深入、全面地探讨 HIE 亚低温治疗的疗效。

#### 参考文献:

- [1] 孟卫霞,黄莉芬.缺氧缺血性脑病患儿血流动力学及血清神经生长因子、髓磷脂碱性蛋白、脑钠肽水平变化[J].中国临床医生杂志,2017,45(2):100-102.
- [2] 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.
- [3] ALMLI C R,LEVY T J,HAN B H,et al. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Exper Neurol*,2000,166(1):1-114.
- [4] LIU F,YANG S,DU Z,et al. Dynamic changes of cerebral-specific proteins in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Cell Bioch Biophys*,2013,66(2):389-396.
- [5] 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].中国当代儿科杂志,2005,7(2):97-98.

- [6] 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,2019,34(1):77-78.
- [7] 卫生部新生儿疾病重点试验室,复旦大学附属儿科医院. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病方案(2011)[J]. 中国循证儿科杂志,2011,6(5):337-339.
- [8] 王卫平,孙锟,常立文. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社(第9版),2021:101.
- [9] SHANKARAN S, LAPTOOK A R, TYSON J E, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Pediatr, 2012, 160(4):567-572.
- [10] 章六秀,彭运聪,杨林生,等. 中重度新生儿缺氧缺血性脑病亚低温治疗时机选择[J]. 现代仪器与医疗,2017,23(5):60-62.
- [11] 穆艳顺. 新生儿缺氧缺血性脑病神经标志物研究进展[J]. 医学创新,2021,18(11):185-188.
- [12] 代云飞,王通通,马微,等. 神经生长因子、脑源性神经生长因子及其前体在神经系统中的效应[J]. 中国组织工程研究,2018,22(28):158-164.
- [13] WANG L, KE J, LI Y, et al. Inhibition of miRNA-210 reverses nicotine-induced brain hypoxic-ischemic injury in neonatal rats[J]. Internat J Biol Sci, 2017, 13(1):76-84.
- [14] DIAZ J, ABIOLA S, KIM N, et al. Therapeutic hypothermia provides variable protection against behavioral deficits after neonatal hypoxic-ischemia; a potential role for brain-derived neurotrophic factor[J]. Devel Neurosc, 2017, 39(1-4):257-272.
- [15] SUN J, QU Y, HE H, et al. Protective effect of polydatin on learning and memory impairments in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain injury by up-regulating brain-derived neurotrophic factor[J]. Mol Med Reports, 2014, 10(6):3047-3051.
- [16] AN N, YVONNE W, THEO K, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Pediatr, 2018, 194:67-75.
- [17] SILVEIRA R C, PROCIANOY R S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. J Pediatr, 2015, 91(6):78-83.

(2023-10-13 收稿)

·读者·作者·编者·

## 《天津医科大学学报》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(QR)$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如  $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般情况下选用  $P>0.05$ 、 $P<0.05$  和  $P<0.01$  3种表达方式,无须再细分为  $P<0.001$  或  $P<0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出95%可信区间。

本刊编辑部