

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200826.1804.018.html\(2020-08-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200826.1804.018.html(2020-08-27))

血清标志物在新生儿缺氧缺血性脑病中的表达与行为神经的相关性*

尹绪凤¹综述,陈少军¹,吴馨卉¹,李文斌^{2△}审校

(1. 湖北医药学院附属东风医院儿科,湖北十堰 442000;2. 华中科技大学

同济医学院附属同济医院儿科,武汉 430030)

[摘要] 血清标志物是由特定器官释放或针对特定器官并存在于血液中的分子,其表达水平能显示某个特定器官的生理或病理状态。新生儿缺氧缺血性脑病是引起新生儿死亡和行为神经障碍的主要原因之一,该病发生后短期内血清标志物可能具有预测损伤程度和预后的潜在作用。本文对血清标志物在新生儿缺氧缺血性脑病中的表达与行为神经相关性进行综述。

[关键词] 缺氧缺血,脑;新生儿;血清标志物;行为神经;相关性

[中图分类号] R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)23-4016-05

Expression of serum markers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its correlation with behavioral nerves*

YIN Xufeng¹, CHEN Shaojun¹, WU Xinhui¹, LI Wenbin^{2△}

(1. Department of Pediatrics, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

[Abstract] Serum markers are molecules released by or for specific organs and exist in blood. Their expression levels can show the physiological or pathological states of a specific organ. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy is one of the main causes of neonatal death and behavioral neurological disorders. Serum markers in a short period may play a potential role in predicting the degree of injury and prognosis. This article reviews the expression of serum markers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its correlation with behavioral nerves.

[Key words] hypoxia-ischemia, brain; infants; serum markers; behavioral nerve; correlation

新生儿缺氧缺血性脑病(neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是由于围产期窒息,患儿部分或完全缺氧而导致的一种神经疾患,发病率高^[1]。HIE 是导致新生儿死亡和儿童脑损伤的主要原因之一,也是造成新生儿行为神经功能障碍的极其重要原因。该病的发病机制较复杂,迄今尚无特效治疗方法^[2]。该病发生的主要环节是继发性能量衰竭,特别是延迟性能量衰竭,继而引发一系列生化级联反应,导致大量血清标志物被释放或抑制^[3]。

1 新生儿 HIE 的行为神经状况

HIE 是新生儿期相对常见的疾病,足月儿的发病率约为 2.1%^[4]。调查显示,大约 30% 的重症 HIE 在新生儿期死亡;20% 的幸存者可遗留神经行为异常,

表现为语言功能障碍、运动发育迟缓、精神发育落后和癫痫等^[5]。从机制上分析,HIE 时可导致机体释放大量氧自由基,细胞内钙超载;此外机体还可启动一系列适应性代偿机制,表现为脑血流重新分布和交感神经兴奋性增强,以保证重要脏器血液供应。随着病情进展,这种适应性代偿机制丧失,出现第 2 次血流重新分配,造成大脑半球血流锐减及脑血管自主调节功能障碍,从而导致行为神经异常^[6]。在临床工作中,常根据北京协和医院鲍秀兰教授修正的《新生儿神经行为(NBNA)》20 项评分标准行神经行为情况评估,共评估 5 个方面内容,主要包括一般反应、原始反射、行为能力、主动肌张力及被动肌张力,总分共 40 分,正常值大于 35 分,异常值小于 35 分。分值越高

* 基金项目:国家自然科学基金应急管理项目(81741099)。 作者简介:尹绪凤(1979—),副主任医师,在读硕士,主要从事新生儿疾病的研究。 △ 通信作者,E-mail:lwb717299@163.com。

提示新生儿神经行为情况越好,分值越低提示新生儿神经功能越差^[7]。NBNA 是针对新生儿中枢神经系统较为全面及合理的评估方式,可提示新生儿行为神经情况及脑功能状态,是早期发现新生儿神经功能异常及评估预后的敏感指标^[8]。因此,临床上新生儿行为神经评估在新生儿神经系统受损时得到广泛应用。

2 影响 HIE 行为神经发育的因素

2.1 兴奋性谷氨酸与氧自由基

发生 HIE 时,兴奋性谷氨酸在神经元突触间隙中含量增多,可以造成 Ca^{2+} 流向细胞内,从而导致迟发性毒性反应。同时脑部出现能量代谢障碍可释放出大量的氧自由基,使神经细胞膜发生脂质过氧化,从而损坏了细胞膜的完整性。因为脑部组织中富含多种脂质,所以脑部组织对氧自由基损害尤其敏感,更易引发神经功能异常^[9]。

2.2 血氧饱和度和葡萄糖

新生儿大脑对氧气和葡萄糖的需求量很高。低氧和(或)低血糖可加重脑损伤,尤其是形成髓鞘的少突胶质细胞对缺氧和低血糖更为敏感^[10]。

2.3 血清离子

HIE 时血钙浓度往往比健康儿低,且血钙下降程度与病情轻重呈正相关,持续性低钙通常提示神经功能障碍加重。低钠血症的程度与 HIE 的窒息程度呈正相关,窒息程度越重,血钠浓度越低,通常预后也越差^[11]。

2.4 腺苷、内皮素和血管活性肠肽

在 HIE 中,腺苷不能在腺苷活化酶的催化下有效地合成三磷酸腺苷(ATP),从而导致能量耗竭,对神经细胞结构和功能造成不可逆转损害。细胞内钙超载是介导细胞发生凋亡极为重要的原因之一,内皮素可通过细胞内磷酸肌醇控制系统导致细胞外钙内移和细胞内储存钙外流,致使细胞外钙明显减少而细胞内钙增加,从而加剧神经系统损害。HIE 时血清血管活性肠肽的分泌受到抑制,其表达增减过程与脑细胞凋亡时的变化相一致,也是判断迟发性神经元死亡及其程度的重要标志^[12]。

3 血清标志物与 HIE

迄今为止临床多运用 Sarnat 分级方法将 HIE 分为轻、中、重三度,但是该分级标准过于主观,并不能反映病情变化随着时间而改变;另外,Sarnat 评分与振幅整合脑电图在亚低温情况下评估 HIE 预后不一定合理,且无法确定脑损伤的具体时间;影像学(CT 或 MRI)检查可确定脑损伤发生的时间,但是病情危重的 HIE 患儿不适于外出检查,所以此类检查在危重新生儿的应用中受到一定限制。因此,临床评估与影像学检查存在诊断滞后性,有可能使 HIE 患儿错过最佳治疗时机,甚至导致行为神经异常。血清标志物是由特定组织或者器官释放的一类生物化学物质,

它们的表达水平在一定程度上可反映组织或者器官特定生理或病理状态。有研究显示 HIE 多伴随有血清标志物异常表达,通过对这些血清标志物检测不仅可以确定脑损伤发生时间,而且可早期准确评估患儿病情^[13]。另外对某些血清标志物的检测还可确定特定大脑区域受损情况^[14],而这些区域经过有效治疗,可以早期改变 HIE 神经行为状况。因此,寻找方便于临床评估的血清标志物将有助于指导临床医师对 HIE 患儿早期行神经保护治疗。

3.1 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)

NSE 是一种糖酵解烯醇酶的二聚同工酶,与脑细胞的分化、成熟和能量代谢有关。生化分析提示 NSE 在神经元细胞质中起主要作用,并在轴突损伤状况下分泌。急性脑损伤时由于神经细胞膜受到破坏,NSE 首先被释放至脑脊液中,并且因为血脑屏障也受损,引起血脑屏障通透性增高,从而 NSE 通过血脑屏障至血液中,因此测定血清 NSE 水平可预测神经细胞受损情况。有研究表明重度 HIE 患儿的血清 NSE 水平明显高于轻度 HIE 患儿;轻度 HIE 患儿的血清 NSE 水平先升高后逐渐下降,而重度 HIE 患儿的血清 NSE 水平却逐渐升高^[15]。因此,动态监测血清 NSE 水平可以很好地评估 HIE 病情及判断预后。

3.2 胶原纤维酸性蛋白(GFAP)

GFAP 是脑星形胶质细胞中唯一的细胞骨架蛋白,是脑星形胶质细胞的独特血清标记物。一旦星形胶质细胞死亡,GFAP 就会释放到血液中。最近的一项前瞻性队列研究也表明,脐动脉血清 GFAP 水平与 HIE 的严重程度密切相关。与轻度患儿相比,中度至重度 HIE 患儿 GFAP 水平明显升高,血清 GFAP 水平越高,NBNA 分值越低。血清 GFAP 水平大于 0.05 ng/mL 超过 72 h 与 2 岁时根据 Bailey 发育量表评估结果异常相关^[16]。因此,GFAP 不仅可以判断 HIE 的严重程度和预后,还可作为脑损伤早期预测的重要血清标志物。

3.3 S-100B 蛋白

S-100B 蛋白主要是由中枢神经胶质细胞分泌的一类特征性钙结合蛋白,非神经元细胞分泌很少。该蛋白在细胞增殖、分化、凋亡和基因表达调控中起重要作用。S-100B 蛋白最初从牛的脑细胞分离出来,是具有神经系统特异性蛋白,相对分子质量为 21×10^3 。一般情况下,S-100B 蛋白不能通过血脑屏障。当神经胶质细胞坏死时,血脑屏障受损,该蛋白可透过受损的血脑屏障进入血液,导致血中 S-100B 含量增多^[17]。因此,监测 S-100B 蛋白水平对早期诊断 HIE 有重要临床意义。

3.4 泛素羧基末端水解酶 L-1(ubiquitin C-terminal hydrolase-L1,UCH-L1)

UCH-L1 是一种在脑神经元中异常表达的特异性蛋白。当大脑中的神经元受损或血脑屏障受损时,血液中 UCH-L1 水平增加。有研究表明,HIE 患儿在出生后 6 h 内血清 UCH-L1 水平开始升高,且 UCH-L1 异常表达水平与大脑皮层受损程度及后期行为神经异常密切相关^[18]。因此,UCH-L1 可能成为新一代辅助诊断 HIE 的血清标志物。

3.5 tau 蛋白

tau 蛋白是参与肌动蛋白丝过程的神经元支架蛋白,当神经元受损时,血液或脑脊液中的 Tau 蛋白水平随之升高。有研究表明血液 Tau 蛋白表达水平在创伤性脑损伤急性期(24 h 以内)上升,血清 tau 蛋白水平不仅可以反映 HIE 患儿病情轻重,而且其持续异常表达可以预测神经系统不良预后,提示它是早期脑损伤的特异性标志物^[19]。但迄今为止,有关 Tau 蛋白临床应用资料有限,尚需进一步研究。

3.6 激活素 A

激活素 A 是一种转化生长因子,主要由两个 β A 亚基构成。它具有广泛的生理功能,主要参与免疫失调、炎症失控、细胞修复的调节。近年来,其在多种生理和病理过程中的作用受到广泛关注。有研究显示激活素 A 调节胚胎在宫内发育过程。在孕期,胎盘和胎膜将激活素 A 分泌到羊水和母亲血液循环中。当缺氧、宫内感染时可使激活素 A 表达水平升高,从而使羊水和脐带血中的激活素 A 水平上升。研究显示 HIE 组脐带血激活素 A 水平较对照组明显增高,且病情越严重,激活素 A 水平升高越明显^[20]。因此,激活素 A 有望成为新一代早期预测 HIE 病情程度的血清标志物。

3.7 脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)

BDNF 首先在猪脑提取液中发现,主要由脑组织分泌,在防止脑损伤后神经元变性和再生中起重要作用。BDNF 能促进受损神经元恢复,保持现有神经元功能状态,并且还可以促使新生神经元细胞和突触的生长、分化和成熟。此外,BDNF 在中枢神经系统的许多神经元亚群中起重要作用,如脊髓前角的运动神经元、脊髓和神经基板的感覺神经元、中脑和黑质的多巴胺能神经元、大脑基底核前面的乙酰胆碱能神经元等。HIE 患儿血清 BDNF 水平明显升高,其升高程度与神经系统不良预后呈正相关^[21]。

3.8 神经丝蛋白 H 磷酸化亚型(PNF-H)

PNF-H 高分子量神经丝蛋白(NF-H)是属于具有长 α -螺旋结构的中间丝蛋白家族 VI 的神经丝蛋白。它可与角蛋白结合形成致密结构,电泳分子量为 20 万道尔顿。新近研究表明,该蛋白 C 末端含有 20 多个多肽链,由 6~8 个氨基酸串联组成,每个氨基酸含有赖氨酸-丝氨酸-脯氨酸,聚合物神经丝蛋白不仅是

神经元成熟的标记物,并且是轴突骨架的主要结构。因神经元细胞不同部位分布不同种类的神經絲蛋白,而 PNF-H 仅存在轴突,故提示 PNF-H 是反映轴突受损的特殊血清标志物^[22]。因此认为,PNF-H 是一种潜在的新型 HIE 血清标志物。

3.9 微小 RNA(miRNA)

miRNA 是一类含有 19~23 个非编码核苷酸的单分子 RNA,存在于多细胞动、植物中。miRNA 转录后通过结合靶基因 mRNA 来表达。近年来,多中心研究表明,小分子 RNA 参与了 HIE 的病理生理过程,包括氧化应激、炎症反应、兴奋性氨基酸毒性和凋亡。最新研究发现,HIE 时脑组织星形胶质细胞中存在 miRNA-21 异常表达,且血清 miRNA 和缺氧诱导因子 1 α mRNA 水平明显高于健康对照组,提示脑组织中的 miRNA 与 HIE 患儿病情发展密切相关^[23]。因此,miRNA-21 可能是早期诊断 HIE 的血清标志物,但尚需进一步研究和临床验证。

3.10 基质金属蛋白酶 9(MMP-9)

MMP-9 的作用是降解胶原 IV、纤维连接蛋白和层粘连蛋白。在氧化应激和炎症因子的刺激下,MMP-9 被激活,血脑屏障基底膜损伤后通透性增加,导致继发性脑血管水肿。多中心研究发现 MMP-9 参与了 HIE 的病理生理过程。HIE 患儿血清 MMP-9 水平明显增高,其血清水平与 HIE 发病时间有关,因为 HIE 患儿血清 MMP-9 水平在 HIE 损伤后 1~3 d 内逐渐增加,并在第 7 天呈下降趋势,表明炎性介质参与 HIE 的病理过程。此外,血清 MMP-9 水平与 HIE 的病情程度呈正相关,重度 HIE 患儿血清 MMP-9 水平较轻度和中度 HIE 患儿明显升高^[24]。因此,血清 MMP-9 被认为是 HIE 最新的潜在血清标志物。

3.11 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6 是巨噬细胞和 T 细胞产生的一种炎性因子,由 184 个氨基酸组成,相对分子质量为 26×10^3 。在脑组织 IL-6 主要由脑胶质细胞合成和分泌,在缺氧缺血性脑损伤中表达异常。HIE 患儿的 IL-6 水平是窒息患儿(未发生 HIE)的 6 倍,提示血清 IL-6 水平有助于新生儿窒息时脑损伤的诊断,并且 IL-6 水平也可用于继发性脑水肿和预后不良判定,但缺乏有关其敏感性和特异性的研究^[25]。因此,IL-6 作为诊断 HIE 的血清标志物还需进一步研究。

3.12 肌酸激酶(creatine kinase, CK)

CK 位于细胞质和细胞器中,主要由 M 肽和 B 肽组成,可分为 3 种类型:脑型 CK(CK-BB)、心型 CK(CK-MB)、肌肉型 CK(CK-MM)。CK-BB 分布在胶质细胞的细胞质中,是反映脑损伤的特异性蛋白,且能很好地反映神经元和胶质细胞的损伤程度。HIE 时由于患儿血脑屏障受损,神经胶质细胞质中的 CK-

BB 被释放至血液中,从而引起血液中 CK-BB 水平增高。许多研究报道表明血和脑脊液 CK-BB 水平与 HIE 程度呈正相关,尤其是出生时窒息新生儿^[26]。

3.13 其他指标

HIE 时由于交感神经兴奋性升高,可促使脂联素(adiponectin, APN)释放入血,从而引起血清 APN 水平明显升高。此外,随着 HIE 的加重,皮质醇水平继续升高。治疗后 HIE 患儿血清皮质醇水平明显降低^[27]。TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子在 HIE 时表达水平也异常升高。

4 结 论

HIE 主要是由于围生期各种不利因素引起的脑血流减少或中断,造成新生儿缺氧缺血性脑损伤,甚至导致一系列不可逆的神经后遗症,如行为异常、言语障碍、脑瘫等,严重影响了患儿生活质量。HIE 可始于宫内,随脑损伤时间延长,导致患儿发生行为神经异常可能性增大。因此,准确评估病情,早期及时诊断,在最佳治疗时间窗内行积极有效治疗,是控制本病进展及改善预后的关键措施^[28]。因该病早期血清标志物可出现异常表达,所以寻找可靠的血清标志物成为研究热点之一。HIE 严重程度不同,其病理变化亦不同,血清标志物的表达也不同。尽管可以监测这些特异性血清标志物,但是监测一种血清标志物难免会出现偏差,采用联合监测两种或多种血清标志物将成为趋势,并有助于提高监测脑损伤的特异性和敏感性,以便更好地指导临床实践。多项研究表明,多种血清标志物(血清 tau 蛋白、激活素 A、NSE、S-100B 蛋白、GFAP、IL-6、TNF- α 等)表达水平与 NBNA 存在明显相关性^[29-30]。因此,临床工作中可早期监测这些有效血清标志物的同时进行 NBNA,结合血清标志物与新生儿神经行为相关性,不仅可早期反映脑损伤程度,明确新生儿行为神经状况,还可为 HIE 的早期诊断和积极有效治疗提供依据。

参考文献

- [1] KABATAS S, CIVELEK E, INCI Ç, et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cell transplantation in a patient with hypoxic-ischemic encephalopathy: a pilot study[J]. Cell Transplant, 2018, 27(10): 1425-1433.
- [2] LI H X, YU M, ZHENG A B, et al. Resting-state network complexity and magnitude changes in neonates with severe hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Neural Regen Res, 2019, 14(4): 642-648.
- [3] 张琦, 姜泓, 冯慧玲. 新生儿脑损伤生物标志物研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(10): 990-995.
- [4] 吴静静, 包蕾. 新生儿缺氧缺血性脑病的发病机制及相关治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(20): 3172-3175.
- [5] 胡兴, 鲁利群. 基于炎症的新生儿缺氧缺血性脑损伤治疗进展[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(5): 683-686.
- [6] MUKAI T, MORI Y, SHIMAZU T, et al. Intravenous injection of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells attenuates reactive gliosis and hypomyelination in a neonatal intraventricular hemorrhage model [J]. Neuroscience, 2017, 355: 175-187.
- [7] 宋悦, 郭永井, 张晓锐. NBNA 对早产儿早期神经行为异常的影响研究[J]. 临床研究, 2019, 27(12): 84-85.
- [8] LIAO W, XU H, DING J, et al. Mild hypothermia therapy for moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates[J]. Iran J Public Health, 2018, 47(1): 64-69.
- [9] TSUJI S, DI MARTINO E, MUKAI T, et al. Aggravated brain injury after neonatal hypoxic ischemia in microglia-depleted mice[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 111-112.
- [10] 黄容弟, 王莹, 赖放颖, 等. 血清标志物预测子痫前期的研究进展[J]. 中国处方药, 2018, 16(4): 21-22.
- [11] GHAFFARIPOUR H A, JALALI M, NIKRAVESH M R, et al. Neuronal cell reconstruction with umbilical cord blood cells in the brain hypoxia-ischemia[J]. Iran Biomed J, 2015, 19(1): 29-34.
- [12] WANG S, ZHANG X Q, SONG C G, et al. In vivo effects of bumetanide at brain concentrations incompatible with NKCC1 inhibition on newborn DGC structure and spontaneous EEG seizures following hypoxia-induced neonatal seizures[J]. Neuroscience, 2015, 286: 203-215.
- [13] DAHER I, LE DIEU-LUGON B, LECOINTRE M, et al. Time- and sex-dependent efficacy of magnesium sulfate to prevent behavioral impairments and cerebral damage in a mouse model of cerebral palsy [J]. Neurobiol Dis, 2018, 120: 151-164.
- [14] ROCHA-FERREIRA E, POUPON L, ZELCO A, et al. Neuroprotective exendin-4 enhances hypothermia therapy in a model of hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. Brain, 2018, 141

- (10):2925-2942.
- [15] KYNG K J, EDHAGER A V, HENRIKSEN T B, et al. Biomarker discovery by mass spectrometry in cerebrospinal fluid and plasma after global hypoxia-ischemia in newborn piglets[J]. *Neonatology*, 2018, 114(4):307-314.
- [16] CHALAK L F, SÁNCHEZ P J, ADAMS-HU ET B, et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy [J]. *J Pediatr*, 2014, 164:468-474.
- [17] KOYAMA K, KANGAWA A, FUKUMOTO N, et al. Histopathological study of encephalomalacia in neonatal calves and application of neuronal and axonal degeneration marker[J]. *J Vet Med Sci*, 2018, 80(7):1116-1124.
- [18] MASSARO A N, JEROMIN A, KADOM N, et al. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(3):310-317.
- [19] LIU M D, LUO P, WANG Z J, et al. Changes of serum Tau, GFAP, TNF- α and malonaldehyde after blast-related traumatic brain injury [J]. *Chin J Traumatol*, 2014, 17(6):317-322.
- [20] 李力敏, 辛素芳, 冯卿, 等. 脐血 tau 蛋白、激活素 A 联合 BMP-4 联合检测在缺氧缺血性脑损伤诊断中的应用研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(1):79-82.
- [21] SEYAMA T, KAMEI Y, IRIYAMA T, et al. Pretreatment with magnesium sulfate attenuates white matter damage by preventing cell death of developing oligodendrocytes[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(4):601-607.
- [22] UENO T, OHORI Y, ITO J, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a biomarker of the efficacy of minocycline therapy for spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(3):333-336.
- [23] JIA H, QU M, FAN G, et al. miRNA-21 suppresses C-reactive protein and provides neuroprotection in hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rat[J]. *Neurosci Res*, 2019, 48(3):213-216.
- [24] LI H, YANG M, ZHAO Z, et al. MMP-9 and MMP-3 gene polymorphisms in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *J Neurosurg Sci*, 2019, 45(3):112-113.
- [25] MCCAIG W D, PATEL P S, SOSUNOV S A, et al. Hyperglycemia potentiates a shift from apoptosis to RIP1-dependent necroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2018, 10(4):55.
- [26] GUTHE H J T, NEDREBØ T, DAMÅS J K, et al. Transcapillary fluid flux and inflammatory response during neonatal therapeutic hypothermia: an open, longitudinal, observational study [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1):82.
- [27] GRAHAM E M, EVERETT A D, DELPECH J C, et al. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30(2):199-203.
- [28] BIASUCCI G, MORELLI N, NATACCI F, et al. Early neonatal glutaric aciduria type I hidden by perinatal asphyxia: a case report[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1):8.
- [29] HUANG J, ZHANG L, QU Y, et al. Histone acetylation of oligodendrocytes protects against white matter injury induced by inflammation and hypoxia-ischemia through activation of BDNF-TrkB signaling pathway in neonatal rats [J]. *Brain Res*, 2018, 1688:33-46.
- [30] SMITH P L P, MOTTAHEDIN A, SVEDIN P, et al. Peripheral myeloid cells contribute to brain injury in male neonatal mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):301.