

重度窒息足月儿脑组织特异性蛋白的动态改变

刘 芳 杨素艳 杜志方 郭志梅 周春风

摘 要 **目的** 本研究旨在通过动态监测足月重度窒息新生儿血清脑源性神经营养因子(BDNF)、S-100B 蛋白、Tau 蛋白含量及变化,探讨其在窒息后脑损伤中的意义。**方法** 28 例足月重度窒息患儿于生后 24、72h、7 天分别采集其血标本,20 例健康足月新生儿取生后 24h 血标本,用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法测定 BDNF、S-100B 蛋白、Tau 蛋白浓度。**结果** 足月窒息合并缺氧缺血性脑病(HIE)新生儿,其血清 BDNF 和 S-100B 蛋白浓度于生后 24h 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。动态 BDNF、S-100B 蛋白检测显示,中-重度 HIE 患儿血清 BDNF、S-100B 蛋白于生后 24h、7 天龄高于轻度 HIE 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究还显示无论是轻度 HIE 组还是中-重度 HIE 组,动态监测组内 3 个不同时间段的 BDNF、S-100B 蛋白浓度,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。监测不同程度 HIE 患儿 Tau 蛋白血清浓度各时间点差异均无统计学意义,与对照组比较也无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 本研究提示足月窒息合并 HIE 新生儿,其血清 BDNF、S-100B 浓度于窒息的早期出现上调;窒息后神经元释放 BDNF 和 S-100B 数量与脑损伤程度的相关性较大,而随时间发生变化的程度相对较小。

关键词 围生期窒息 缺血缺氧性脑病 脑源性神经营养因子 S-100B 蛋白

Dynamic Changes of Cerebral Specific Proteins in Full Term Newborns with Severe Asphyxia. Liu Fang, Yang Suyan, Du Zhifang, Guo Zhimei, Zhou Chunfeng. Department of Pediatrics, NICU, Bethune International Peace Hospital, Hebei 050082, China

Abstract **Objective** To observe the dynamic changes of serum brain derived neurotrophic factor (BDNF), S-100B and Tau proteins levels in asphyxia neonates and to discuss their significance in brain damage. **Methods** Serum samples of 28 full term newborns diagnosed with severe asphyxia and 20 controls were obtained in the first 24 hours of life. Another serum samples were also taken respectively at 3 day and 7 days of life in asphyxia infants. The concentrations of BDNF, S-100B and Tau proteins were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay method. **Results** Serum BDNF and proteins S-100B levels in asphyxia infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) were significantly elevated in 24 hours after birth and their concentration were also significantly higher among patients with Mod-severe HIE as compared to those with mild HIE at 24 hour, and 7 days after asphyxia. Regardless of whether Mod-severe HIE or mild HIE, there were no significant difference of serum BDNF and proteins S-100B among the three different time periods. There was no difference in Tau protein level between asphyxia infants and control, also no difference between Mod-severe HIE group and mild HIE group. **Conclusion** BDNF and proteins S-100B are up-regulated early in asphyxiated neonates with HIE. The correlation between BDNF/S-100B concentration and encephalopathy grade is much greater than the correlation between BDNF/S-100B concentration and time after asphyxia.

Key words Perinatal asphyxia; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Brain derived neurotrophic factor; S-100B protein

围生期窒息后的缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是造成足月新生儿死亡和残疾的主要原因之一^[1]。当前寻找早期脑脊液、血清中的脑细胞损伤特异性生化指标已成为研究的热门,其将可能有助于我们对窒息后脑损伤的认识,协助临床判断窒息后脑损伤的程度。

脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic

factor, BDNF)广泛分布于中枢神经系统,对神经元的损伤修复与再生起着重要作用。动物实验已经证实,缺氧后 BDNF 表达显著增加,对缺氧后的大脑有保护作用^[2]。新近的国外研究显示足月窒息后患儿脐血 BDNF 增加,可作为脑损伤以及判断脑病程度的生化指标^[3]。国内目前尚未检索到有关方面的研究报道。S-100B 蛋白具有脑组织特异性,脑组织损伤后, S-100B 蛋白通过受损的血脑屏障进入血液导致血清 S-100B 蛋白升高^[4]。Tau 蛋白是脑内神经细胞的支架蛋白之一,国外有研究发现,脑缺血后脑脊液中 Tau 蛋白表达增加, Tau 蛋白有可能作为预示脑缺血早期的敏感指标^[5,6]。本研究旨在通过动态监

基金项目:河北省人口和计划生育委员会科技研究计划项目(2010-A24)

作者单位:050082 石家庄,中国人民解放军白求恩国际和平医院 NICU

通讯作者:刘芳,电子邮箱:liufanglafy@yahoo.com.cn

测血清 BDNF、S-100B、Tau 蛋白在重度窒息后 HIE 新生儿血液中的变化,探讨其在窒息后脑损伤的意义,以期为早期诊断、判断预后提供临床依据。

对象与方法

1. 研究对象:本研究为前瞻性的病例-对照组研究,患儿入选前家长签署知情同意书,研究内容及知情同意书均经白求恩国际和平医院医学伦理委员会通过。选取 2009 年 6~2010 年 6 月入住白求恩国际和平医院 NICU 的重度窒息新生儿 28 例作为研究组或窒息组,28 例患儿均为适于胎龄儿,同时满足中华医学会制定的新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准^[7]。选取同期 20 例足月健康无窒息迹象的适于胎儿作为对照组。剔除标准:凡合并先天畸形、染色体疾病、可疑遗传代谢性疾病、母亲为糖尿病、溶血病、败血症的新生儿不包括在此范围内。

2. 临床数据的采集:详细记录母亲的妊娠、疾病史,生产史;记录新生儿出生体重、孕周、阿氏评分。对参与研究的患儿每日进行详细的体格检查,包括神经行为评定。新生儿 HIE 的临床分度参考最新版《实用新生儿学》相关内容^[8]。于出生后 2~3 天行床旁颅脑超声检查,出生后 7~14 天 MRI 或 CT 检查,出生第 7 天行新生儿神经行为评定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)。

3. 脑组织特异性蛋白的检测:入选的窒息组患儿于生后 24、72h、7 天由专人分别采取静脉血 2ml,对照组于生后 24h 采集静脉血 2ml,所有标本于干燥 07 号肝素促凝管中,室温下放置 30min,凝血后以 3000r/min 离心 5min,分取血清装于 3 个 500μl 管中保存, -70℃ 冰箱保存待检。采血前患儿避免输血,以免干扰检测结果。应用 ELISA 法严格按照试剂盒说明进行操作,采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法测定, BDNF、S-100B 蛋白及 Tau 蛋白试剂盒分别由美国 RD 公司、GBD 公司、上海玉博生物科技有限公司提供。

4. 统计学方法:应用 SPSS13.0 统计软件包,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用数量和百分比表示。计量资料采用两个独立样本比较的 Mann-Whitney U 秩和检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。各项指标的变化采用重复测量设计方差分析,对资料进行正态性及球对称性检验,不满足球对称性条件时,使用 Greenhouse-Geisser ($G-G$) 法的球对称系数进行校正,检验水准定为 0.05, $P < 0.05$ 有统计学意义, $P < 0.01$ 有显著差异。

结 果

1. 一般情况:窒息组与对照组对象的孕周、出生体重、性别、生产方式、胎膜早破与否比较均无统计学差异, $P > 0.05$ (表 1)。与对照组相比,窒息组患儿的 1min 和 5min 阿氏评分低,羊水粪染率高,差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。窒息组患儿窒息后的合并症包括少尿 (46.43%)、呼吸衰竭 (39.29%)、惊厥 (35.71%)、消化道出血 (25%) 及低血钙 (60.71%)

等。出生后 2~3 天床旁颅脑超声检查显示 11 例有脑水肿 (39.29%), 5 例患儿合并脑室周围-脑室内出血 (PIVH, 全部为 I 度), 其中轻度 HIE 组 3 例 (18.75%), 中-重度 HIE 组 2 例 (16.67%), 发生率无统计学差异, $P > 0.05$ 。

根据《实用新生儿学》^[8] 诊断标准, 16 例患儿为轻度 HIE, 12 例患儿发展为中-重度 HIE, 5 例重度 HIE 患儿 (17.86%) 因病情过重以及不良神经预后于出生 3 日后放弃治疗死亡, 其余 23 例临床痊愈出院 (82.14%)。28 例患儿中, 除了死亡的 5 例重度 HIE 患儿, 其余 23 例患儿均于生后 7 天接受了 CT 检查, 16 例轻度 HIE 患儿 1 例显示有轻度的蛛网膜下腔出血, 2 例显示单侧额叶脑白质低密度影, 其余未见明显异常。7 例中-重度 HIE 患儿均有不同程度的 > 2 个脑叶的脑白质低密度影改变。16 例轻度 HIE 中, 15 例 NBNA ≥ 37 分, 1 例 NBNA 36 分; 7 例重度 HIE 幸存者 6 例 NBNA < 37 分, 1 例 NBNA 37 分。

表 1 窒息组与对照组的临床特征

项目	窒息组 (n=28)	对照组 (n=20)	Z	χ^2	P
出生体重 (kg)	3.23 ± 0.39	3.18 ± 0.35	-0.609	/	0.524
孕周 (周)	38.78 ± 1.15	38.72 ± 1.07	-0.206	/	0.837
1min Apgar 评分	2.31 ± 0.74	8.33 ± 0.91	-5.486	/	0.000
5min Apgar 评分	4.31 ± 0.54	9.61 ± 0.69	-5.537	/	0.000
性别 (男性/女性)	13/15	10/8	/	0.365	0.546
生产方式 (剖宫产/ 自然分娩)	14/14	7/11	/	0.454	0.460
胎膜早破 (是/否)	3/25	2/16	/	0.183	0.669
胎粪污染羊水 (是/否)	10/18	1/17	/	5.477	0.019

2. 窒息组与对照组血清脑组织特异性蛋白浓度的比较:与对照组相比,窒息组患儿的 BDNF 浓度升高 (1222.27 ± 473.94pg/ml vs 682.17 ± 219.07pg/ml), 统计学比较有显著性差异, $P < 0.01$; 窒息组患儿的 S-100B 蛋白浓度也高于正常对照组 (1.91 ± 0.81μg/L vs 1.30 ± 0.21μg/L), 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。窒息组患儿血清 Tau 蛋白与对照组比较, 差异无统计学意义, $P > 0.05$ (表 2)。

表 2 窒息组与对照组血清脑组织特异性蛋白浓度的比较

组别	BDNF (pg/ml)	S-100B 蛋白 (μg/L)	Tau 蛋白 (ng/ml)
窒息组 (n=28)	1222.27 ± 473.94	1.91 ± 0.81	1.12 ± 0.45
对照组 (n=20)	682.17 ± 219.07	1.30 ± 0.21	1.24 ± 0.36
Z	-4.010	-2.19	-1.025
P	0.000	0.028	0.305

3. 不同程度 HIE 患儿血清脑组织特异性蛋白浓度的动态改变及相互的比较:(1) 血清 BDNF 浓度的动态改变及相互比较:血清 BDNF 组内比较 (within-group design):轻度 HIE 组患儿窒息后 3 个不同时间段(24、72h、7 天)的血清 BDNF 浓度的相互比较,差异无统计学意义。中-重度 HIE 组患儿窒息后 3 个不同时间段(24、72h、7 天)的血清 BDNF 浓度的相互比较,差异也无统计学意义(表 3 和图 1, $P > 0.05$)。血清 BDNF 组间比较 (between-group design):中-

重度 HIE 组患儿窒息后 24h、7 天血清 BDNF 浓度较轻度 HIE 组患儿增高, 差异达到统计学意义 ($1416.64 \pm 455.15\text{pg/ml}$ vs $991.25 \pm 352.40\text{pg/ml}$, $P < 0.05$), ($1545.57 \pm 397.77\text{pg/ml}$ vs $909.61 \pm 453.36\text{pg/ml}$, $P < 0.01$)。中-重度 HIE 组患儿窒息后 72h 的血清 BDNF 浓度较轻度 HIE 组患儿也增高, 但差异无统计学意义 ($1244.50 \pm 466.28\text{pg/ml}$ vs $993.42 \pm 403.80\text{pg/ml}$, $P > 0.05$) (表 3, 图 1)。

表 3 不同程度 HIE 患儿血清 BDNF 动态变化及比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

项目	24h	72h	7 天	F	P
轻度 HIE 组	991.25 $\pm$ 352.40 (n = 16)	993.42 $\pm$ 403.80 (n = 16)	909.61 $\pm$ 453.36 (n = 16)	0.420	0.636
中-重度 HIE 组	1416.64 $\pm$ 455.15 (n = 12)	1244.50 $\pm$ 466.28 (n = 12)	1545.57 $\pm$ 397.77 (n = 7)	0.787	0.465
检验					
Z	-2.295	-1.098	-2.576		
P	0.021	0.291	0.008		

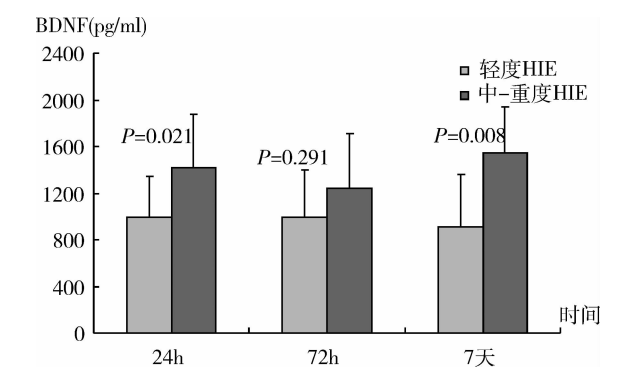


图 1 不同程度 HIE 患儿血清 BDNF 动态变化及比较

(2) 血清 S-100B 蛋白浓度的动态改变及相互比较:血清 S-100B 蛋白组内比较 (within-group design):轻度 HIE 组患儿窒息后 3 个不同时间段(24、72h、7 天)的血清 S-100B 蛋白浓度的相互比较,差异无统计学意义。中-重度 HIE 组患儿窒息后 3 个不同时间段(24、72h、7 天)的血清 S-100B 蛋白浓度的相互比较,差异也无统计学意义(表 4 和图 2, $P > 0.05$)。血清 S-100B 蛋白组间比较 (between-group design):中-重度 HIE 组患儿窒息后 24h、7 天血清 S-100B 蛋白浓度较轻度 HIE 组患儿增高, 差异达到

表 4 不同程度 HIE 患儿血清 S-100B 蛋白动态变化及比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

项目	24h	72h	7 天	F	P
轻度 HIE 组	1.50 $\pm$ 0.53 (n = 16)	1.68 $\pm$ 0.62 (n = 16)	1.77 $\pm$ 0.50 (n = 16)	1.513	0.258
中-重度 HIE 组	2.26 $\pm$ 1.45 (n = 12)	1.88 $\pm$ 0.49 (n = 12)	2.45 $\pm$ 0.99 (n = 7)	2.257	0.145
检验					
Z	-2.067	-1.580	-2.002		
P	0.039	0.114	0.045		

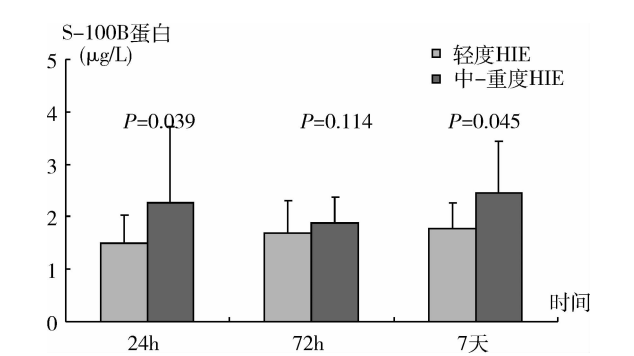


图 2 不同程度 HIE 患儿血清 S-100B 蛋白的动态变化及比较

统计学意义 ($2.26 \pm 1.45\mu\text{g/L}$ vs $1.50 \pm 0.53\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$), ($2.45 \pm 0.99\mu\text{g/L}$ vs $1.77\mu\text{g/L} \pm 0.50\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。中-重度 HIE 组患儿窒息后 72h 的血清 S-100B 蛋白浓度较轻度 HIE 组患儿也增高, 但差异无统计学意义 ($1.88 \pm 0.49\mu\text{g/L}$ vs $1.68 \pm 0.62\mu\text{g/L}$, $P > 0.05$)。

(3) 血清 Tau 蛋白浓度的动态改变及相互比较:血清 Tau 蛋白组内比较:轻度 HIE 组患儿和中-重度 HIE 组患儿窒息后 3 个不同时间段(24、72h、7 天)的血清 Tau 蛋白浓度的相互比较,差异无统计学意义

(轻度 HIE 组 $F = 1.103$, $P = 0.353$; 中 - 重度 HIE 组 $F = 0.383$, $P = 0.692$, 图 3)。血清 Tau 蛋白组间比较:中 - 重度 HIE 组患儿窒息后 24、72h、7 天血清 Tau 蛋白浓度与轻度 HIE 组患儿相比,差异无统计学意义 (Mann - Whitney U 检验, $Z = -0.023 \sim -1.407$, $P = 0.159 \sim 0.928$, 图 3)。

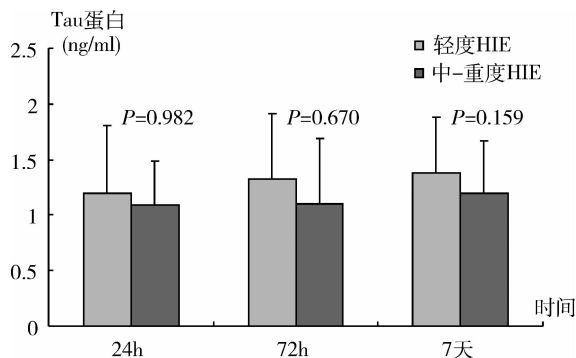


图 3 不同程度 HIE 患儿血清 Tau 蛋白浓度动态变化及比较

讨 论

BDNF 是德国著名神经化学家 Brade 等人于 1982 年在猪脑中分离纯化出的一种具有促进神经细胞生长活动的营养性蛋白质之一,主要产生于中枢神经系统的神经元及星形胶质细胞,在脑组织含量丰富,通过与高亲和性受体酪氨酸激酶受体 TrkB 特异性结合,启动细胞内信号转导途径,对生长发育中的运动、感觉神经元的存活、分化和增殖,以及防止运动神经元的退行性病变有促进作用^[9]。在大脑海马、皮质、前脑等部位,BDNF 十分活跃,参与学习、记忆等高级思维活动,BDNF 对长期记忆也十分重要^[10,11]。动物实验证实,BDNF 及其受体 trkB mRNA 在脑缺氧缺血后表达显著增加,Korhonen 等还证明新生鼠脑皮质的 BDNF 浓度与循环中的 BDNF 浓度相关^[12,13]。Nikolaou 等研究发现新生儿窒息缺氧后外周血中神经营养蛋白 (neurotrophin 3,4) 会下降,而神经营养因子及 BDNF 则会升高。Korhonen 等发现窒息后,患儿脑脊液中 BDNF 水平上调^[13]。新近 Imam 等^[3]报道了足月窒息新生儿脐血以及出生后 72h 血清 BDNF 水平较正常对照组升高,并随脑病严重程度逐渐递增。

我们的研究结果显示:窒息合并脑损伤的患儿在窒息后 24h,血清 BDNF 水平较对照组明显升高 ($1222.27 \pm 473.94 \text{ pg/ml}$ vs $682.17 \pm 219.07 \text{ pg/ml}$, $P < 0.01$),差异有统计学意义,提示急性缺氧脑损伤

的早期神经元应激性释放保护性神经营养因子,以拮抗缺氧对脑细胞的损害,因此通过窒息后早期的血清 BDNF 浓度上调,可间接判断脑损伤发生。在对不同程度脑病患儿血清 BDNF 的动态比较中发现,中重度 HIE 组患儿出生 24h、7 天的 BDNF 浓度较轻度 HIE 组患儿增高,差异有统计学意义,而出生 3 天的 BDNF 浓度在中 - 重度 HIE 与轻度 HIE 患儿之间的差异无统计学意义,提示窒息 24h 和 7 天的血清 BDNF 增高程度与脑损伤的严重程度有关,脑损伤愈严重,血清 BDNF 增高愈明显。对于两组患儿出生 72h 的血清 BDNF 浓度无统计学差异的解释有两种可能,第一是样本数量少,要想达到差异有统计学意义还需要大样本资料,第二个可能的解释是窒息 72h 是中 - 重度脑病再灌注损伤期,局部产生过多的自由基、炎症因子、细胞内钙超载等损伤因子导致神经元释放 BDNF 数量相对减少,至生后 7 天,随着神经系统功能的自我修复,神经元再次释放 BDNF 以营养脑神经而使其第 2 次呈现高值。

本研究还显示无论是轻度 HIE 组还是中 - 重度 HIE 组,动态监测组内 3 个不同时间段的 BDNF 值,差异均无统计学意义,提示窒息后神经元释放 BDNF 数量与脑损伤程度的相关性较大(组间有差异),而随时间发生变化的程度相对较小,也提示早期 BDNF 的水平可能足以反映脑病的严重程度。

Bertsch 等认为,S-100 蛋白是评估脑组织损伤的一个有效的指标,监测血清 S-100 蛋白含量可作为中枢神经系统细胞受损的灵敏、特异、简便的指标之一。国内有研究报道,窒息新生儿生后 1 天内血清 S-100B 蛋白浓度较正常对照组明显升高,程度与病情严重程度密切相关。王庆红等研究还发现:重度窒息脑损伤患儿血清 S-100B 蛋白呈逐渐增高趋势,生后第 7 天时重度窒息脑损伤患儿血清 S-100B 蛋白明显高于轻度窒息患儿,本研究通过动态检测血清 S-100B 蛋白浓度显示:窒息患儿血清 S-100B 蛋白浓度较正常组升高,且中重度 HIE 患儿血清 S-100B 蛋白浓度于生后 24h、7 天较轻度 HIE 增高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。本结论与以往报道一致,在我们的研究中显示 S-100B 蛋白的改变与 BDNF 改变一致,提示新生儿窒息后,损伤与抗损伤彼此存在,可以通过不同的侧面反应脑损伤的发生及其程度。

Tau 蛋白是脑内神经细胞的支架蛋白之一,其正常功能是整合微管蛋白组成微管结构,并维持微管的稳定性,也是轴突生长发育和神经元极性形成的必要

因素。它主要来源于神经元和轴索,神经元变性疾病时脑脊液中含量可增多,也可作为神经元和轴索损伤的潜在标志物之一。Tau 蛋白作为神经支架蛋白,在神经元崩解时会降解,Hesse 研究急性脑卒中患者脑脊液中的 Tau 蛋白,发现患者脑脊液中的 Tau 蛋白在卒中后第 2~3 天开始升高,至第 3 周升高达正常范围的 3 倍增高,并持续升高直到 3 个月后才可恢复到正常水平。Tau 在新生儿疾病的研究少见报道,Okumus 等通过监测胆红素脑病患儿血清 Tau 蛋白及 S-100B 蛋白浓度,发现脑损伤严重程度与 Tau 蛋白、S-100B 水平有很强的相关性,出现听力损伤、微小神经系统功能障碍及脑电图异常的胆红素脑病患儿血清 tau 蛋白明显升高,并具备较高特异性及敏感性。

在本研究中我们发现,血清 Tau 蛋白在窒息组和对照组无差异,对窒息后不同 HIE 患儿的动态监测也无统计学差异,该结论显示血清 Tau 蛋白在窒息后的早期上调不明显,分析退行性病变多程慢性进展,而新生儿窒息是急性过程,因此窒息后的早期血清 Tau 蛋白表达不明显,抑或是 Tau 蛋白选择性透过血脑屏障而致蛋白监测失准,本临床研究只是一个初步的探讨,还需要进行更大样本含量研究才能得出结论。

本组患儿临床资料还显示,幸存的 7 例中重度 HIE 患儿 7 日 CT 检查均有不同程度的 >2 个脑叶的脑白质低密度影改变,这与该组患儿 7 日龄血清 S-100B 蛋白仍然处于高水平一致,而 16 例轻度 HIE 患儿仅 2 例有局灶性脑白质改变,吻合了该组患儿相对低水平的血清 S-100B 蛋白。窒息后的头颅超声检查主要目的是了解是否合并 PIVH,本组患儿 5 例合并轻度的 PIVH,发生率在不同程度的脑病之间无差异,可以除外窒息后脑组织特异蛋白的改变受到颅内出血的影响。此外,在轻度 HIE 中,7 日龄神经行为评定正常者达到 93.75% (15/16),而中-重度 HIE 幸存者 6/7 者神经行为评定异常,该临床数据也与本文窒息患儿 7 日龄的血清 S-100B 蛋白含量相吻合。

新生儿重度窒息后 24h 血清 BDNF、S-100B 蛋白水平增高,提示脑损伤急性期,机体在应激状态下,防御保护系统被调动,增高的 S-100B、BDNF 反映了缺氧缺血后损伤与抗损伤彼此存在,可以通过不同的侧面反应脑损伤的发生。动态的检测发现,中重度 HIE 患儿血清 BDNF、S-100B 蛋白于生后 24h、7 日

龄明显高于轻度 HIE 组,研究还显示无论是轻度 HIE 组还是中-重度 HIE 组,动态监测组内 3 个不同时间段的 BDNF、S-100B 值,差异均无统计学意义,提示窒息后神经元释放 BDNF 和 S-100B 数量与脑损伤程度的相关性较大,而随时间发生变化的程度相对较小。

参考文献

- Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, *et al.* A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(6):587-595
- Almli CR, Levy TJ, Han BH, *et al.* BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Exp. Neurol*, 2000, 166(1):99-114
- Imam SS, Gad GI, Atef SH, *et al.* Cord blood brain neurotrophic factor: diagnostic and prognostic marker in fullterm newborns with perinatal asphyxia[J]. *Pak J Biol Sci*, 2009, 12(23):1498-1509
- Berger RP, Adelson PD, Richichi R, *et al.* Serum biomarkers after traumatic and hypoxemic brain injuries: insight into the biochemical response of the pediatric brain to inflicted brain injury[J]. *Dev Neurosci*, 2006, 28(425):327-335
- Lorio G, Avila J, Diaz-Nido J, *et al.* Modifications of Tau protein during neuronal cell death[J]. *J Alzheimers Dis*, 2001, 3(6):563-575
- Gordon-Krajcer W, Kozniowska E, Lazarewicz JW, *et al.* Differential changes in phosphorylation of Tau at PHF-1 and 12E8 epitopes during brain Ischemia and reperfusion in Gerbils [J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(4-5):729-737
- 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):584-585
- 周从乐. 实用新生儿学[M], 北京:人民卫生出版社, 2011:699-706
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24:677-736
- Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes[J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 91(4):267-270
- ekinschtein P, Cammarota M, Kathe C, *et al.* BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(7):2711-2716
- Meng M, Zhiling W, Hui Z, *et al.* Cellular levels of TrkB and MAPK in the neuroprotective role of BDNF for embryonic rat cortical neurons against hypoxia *in vitro*[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2005, 23(6):515-521
- Korhonen L, Riikonen R, Nawa H, *et al.* Brain derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid of children suffering from asphyxia[J]. *Neurosci Lett*, 1998, 240(3):151-154

(收稿:2011-09-15)

(修回:2011-09-30)