

综述

早产儿脑损伤生物标志物的研究进展

姚妹 综述 毛珊珊 审校

(浙江大学医学院附属儿童医院神经内科, 浙江 杭州 310052)

[摘要] 随着围产及新生儿监护技术的不断发展, 早产儿的生存率不断提高, 与此同时早产儿脑损伤的发生率也在逐渐上升, 常遗留不同程度的认知障碍与运动障碍。脑损伤生物标志物检测是诊断脑损伤的重要手段, 根据损伤细胞的性质不同可分为神经胶质细胞损伤标志物、神经元损伤标志物及其他生物标志物等几大类, 而其中较为成熟并广泛应用于临床的有 S100B 蛋白、髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶等生物标志物。最新研究发现胶质纤维酸性蛋白、神经丝轻链蛋白、 α -II 血影蛋白裂解产物、趋化因子、褪黑素及尿液代谢组学等指标可提示早产儿潜在脑损伤, 检测这些生物标志物有助于早产儿脑损伤的早期诊断及早期治疗, 对改善其神经发育预后至关重要。该文就早产儿脑损伤生物标志物的最新研究进展作一综述, 以期对早产儿脑损伤的早期诊断及早期治疗提供有效依据。
[中国当代儿科杂志, 2019, 21(11): 1138-1143]

[关键词] 脑损伤; 生物标志物; 早产儿

Research advances in the biomarkers of brain damage in preterm infants

YAO Mei, MAO Shan-Shan. Department of Neurology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China (Mao S-S, Email: 6307003@zju.edu.cn)

Abstract: While the survival rate of preterm infants has continually increased with the development of perinatal and neonatal monitoring techniques, the incidence of brain injury in preterm infants has been increasing, resulting in varying degrees of cognitive impairment and movement disorders. Measuring the biomarkers of brain damage is an important means to diagnose brain injury. The biomarkers can be divided into neuroglial damage markers, neuronal damage markers and other markers according to the features of injured cells. The biomarkers widely used in clinical practice include S100B protein, myelin basic protein and neuron-specific enolase. Recent studies have newly discovered a collection of markers that can suggest potential brain injury in preterm infants, such as glial fibrillary acidic protein, neurofilament light chain protein, α -II spectrin breakdown products, chemokines, melatonin and urinary metabolomics. These biomarkers can contribute to the early diagnosis and treatment of preterm brain injury, essential for improving neural development and prognosis. This article reviews the latest research advances in the biomarkers of preterm brain injury, in order to provide evidence for the early diagnosis and treatment of this condition.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(11): 1138-1143]

Key words: Brain injury; Biomarker; Preterm infant

随着围产医学及新生儿监护技术的不断进步, 低孕周早产儿的存活率显著提高, 然而早产儿脑损伤仍是存活新生儿神经发育障碍的最主要原因, 常常导致认知与运动障碍等不良结局^[1], 给家庭带来巨大的精神痛苦和沉重的经济负担。早期识别

早产儿脑损伤, 寻找针对性的临床干预措施, 对改善患儿生存质量, 降低早产儿致残率, 减轻社会负担至关重要^[2]。目前, 磁共振检查为诊断早产儿脑损伤的主要方法, 但影像学检查具有一定的局限性, 患儿常因错过最佳检查时间而无法得到

[收稿日期] 2019-07-15; **[接受日期]** 2019-09-24

[基金项目] 国家自然科学基金(81741076; 81801490); 浙江省自然科学基金(LQ17H090004); 浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY439); 浙江大学医学院附属儿童医院爱佑科研启动基金项目。

[作者简介] 姚妹, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 毛珊珊, 女, 主任医师。Email: 6307003@zju.edu.cn。

精准诊断,且尚有部分脑损伤无法通过影像学检查发现。近年来,脑损伤的生物学检测逐渐被引起重视。研究表明,S100B蛋白、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)等生物标志物有助于临床早期筛查早产儿脑损伤,监测疾病进展,评估神经保护的有效性^[3-4]。另有最新报道 α -II血影蛋白裂解产物(α -II spectrin breakdown products, SBDPs)、趋化因子、褪黑素及尿液代谢组学等指标可提示早产儿潜在脑损伤。本文就近5年国内外有关早产儿脑损伤生物标志物的检测时间点、诊断临界值及相关诊断试验、临床意义等最新研究作一综述,以期对早期诊治早产儿脑损伤提供有效依据。

1 神经胶质细胞损伤标志物

中枢神经系统胶质细胞主要包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞。胶质细胞给予神经元机械支持与营养,并具有维持血脑屏障完整性、神经系统内环境稳态及参与免疫应答等功能。脑损伤发生后,各类胶质细胞结构与功能发生改变,相关的胶质细胞标志物也随之变化,因此检测胶质细胞标志物可有效评估脑损伤^[5]。神经胶质细胞损伤的代表性标志物有S100B蛋白、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)及GFAP。

1.1 S100B蛋白

S100B蛋白主要分布于神经系统星形胶质细胞、少突胶质细胞及部分神经元中。神经细胞发生水肿、变性、坏死,血脑屏障破坏,S100B蛋白漏出细胞进入脑脊液及血液,其含量变化与临床症状、影像学改变均密切相关。S100B蛋白血清半衰期仅为2h,缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)患儿在生后2~6h内血清S100B蛋白水平显著升高达到峰值并持续24h^[6-7]。此外,S100B蛋白灵敏度极高,早产儿发生脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)后,在临床症状及影像学征象尚未出现的24h内,即可在血清中检测出S100B蛋白,而高浓度的S100B蛋白更是诱导型NO合酶的活化剂,额外产生的NO将导致星形胶质细胞死亡,提示S100B蛋白可早

期反映早产儿脑白质损伤^[8-12]。有研究发现出现脑损伤的早产儿脐血S100B蛋白水平明显高于健康对照组,ROC曲线分析结果显示当S100B蛋白浓度为1.07 $\mu\text{g/L}$ 时,其诊断早产儿脑损伤的特异性及敏感性分别为52.9%和95.3%,曲线下面积(AUC)为0.756^[13],表明脐血S100B蛋白对早产儿脑损伤的诊断具有高敏感性,可及早检测早产儿脑损伤,具有良好的临床使用价值。脐血采集为无创性,简单便捷,早期测定高危早产儿脐血S100B蛋白水平对脑损伤的早期预测及防控具有重要意义。

1.2 MBP

脑白质主要由少突胶质细胞突起形成的髓鞘包裹神经元轴突组成。缺氧缺血后,少突胶质细胞凋亡或坏死,髓鞘脱失,轴突变性坏死,从而产生脑白质损伤。MBP是少突胶质细胞的特异性标记蛋白,与髓鞘脂质紧密结合以维持髓鞘结构及功能稳定,为评估脑白质髓鞘损伤的重要生化指标^[9,14]。Zhou等^[15]研究表明发生脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)的早产儿,在生后24h内血清MBP水平即可显著高于脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH)组及无脑损伤对照组,且在生后3d和7d血清MBP水平仍明显升高,该研究认为在早产儿中开展血清MBP检测可诊断及预测早产儿脑白质损伤的发生发展。

1.3 GFAP

作为一种活化星形胶质细胞的特征性标志物,GFAP通常参与星形胶质细胞骨架正常构成并维持其张力强度,中枢神经系统一旦受损,细胞胞体过度肿胀,突触延长,GFAP表达可增强。有研究报道,脑梗死患者血清GFAP水平在梗死发生后6h内显著升高,且在2~6d内达到高峰期^[16]。一项前瞻性研究表明,低出生体重早产儿血清GFAP升高可预测脑室周围白质损伤(periventricular white matter injury, PWMI)的发生发展,及早检测血清GFAP水平有利于早产儿脑损伤的诊断及治疗^[17]。Sanches等^[18]建立缺氧缺血(hypoxic ischemic, HI)新生大鼠模型,利用质子谱检测相关脑代谢物的改变,结果显示HI大鼠GFAP表达显著高于对照组大鼠。另有研究报道脑损伤早产儿的GFAP水平变化早于影像学变化,6h即可在脐血中检测

到GFAP水平升高,其浓度高低与脑损伤程度密切相关^[19-21]。由此推测脐血GFAP升高更可早期预测早产儿脑细胞代谢异常,在早产儿脑损伤诊断中更为及时。

2 神经元损伤标志物

神经元是神经系统的基本结构与功能单位,承担神经系统的主要功能活动。神经元对缺血缺氧十分敏感,一旦发生细胞内环境稳态失衡及细胞膜的通透性改变,神经元特异性生物蛋白即释放入脑脊液并透过血脑屏障入血^[5]。除NSE外,神经丝蛋白和SBDPs等已逐渐成为神经元损伤的新型生物标志物。

2.1 NSE

NSE是一种酸性蛋白酶,主要存在于神经元和神经内分泌细胞的细胞质内,当神经细胞膜结构和(或)功能出现受损时,胞质内NSE释放入细胞间隙及脑脊液,继而透过血脑屏障进入血液循环,升高的血清NSE水平可作为神经元损伤的特异性生化标志。一项涉及100例有窒息史的早产儿对比研究显示^[22],HIE患儿生后1d的血清NSE水平显著高于对照组,该研究同时进行相关性分析,按照Sarnat分类将早产儿分为无HIE、轻度HIE、中度HIE和重度HIE,结果发现血清NSE浓度与脑损伤程度呈正相关。Chaparro-Huerta等^[9]的研究报道也同样证实HIE患儿呈现更高的血清NSE水平,HIE组血清NSE水平几乎是对照组的2倍,提示血清NSE水平对诊断HIE具有显著的特异性及敏感性。由此可见,NSE对脑损伤的早期诊断价值值得肯定,但是关于该诊断指标的临界值仍有待进一步探究。

2.2 NfL

神经丝(neurofilaments, Nf)是一种高度特异性的神经元骨架蛋白,包含4个亚基:NfL、神经丝中链(neurofilament medium chain, NfM)、神经丝重链(neurofilament heavy chain, NfH)及中枢神经 α -Internexin或外周神经外周蛋白^[23]。Toorell等^[24]研究表明HIE患儿的血浆NfL水平显著升高,Depoorter等^[25]也发现早产儿血浆NfL水平显著高于足月儿,而脑损伤发生组尤其是脑室周围出血性梗死(periventricular hemorrhagic infarction,

PVHI)及PVL患儿血浆NfL水平呈现更高。另有研究报道单分子阵列免疫测定法可显著提高NfL的检测率,从而推测NfL有望成为更简易获取的神经轴索损伤评价生物标志物^[26]。

2.3 SBDPs

α -II血影蛋白是钙蛋白酶和半胱天冬酶-3的底物,大量存在于神经轴突和突触前末端。神经损伤伴随一系列炎症级联反应,产生过量自由基与促炎细胞因子,激活钙蛋白酶和半胱天冬酶-3,裂解 α -II血影蛋白为SBDPs,如SBDP145、SBDP150及SBDP120等^[27]。Yan等^[28]研究了早产儿脑损伤与SBDPs的关系,结果发现脑损伤患儿的血清SBDP120、SBDP145水平均显著升高,SBDP120临界值为1.55 ng/mL时,AUC为0.97,诊断特异性及敏感性分别为96.7%和86.1%;SBDP145临界值为1.35 ng/mL时,AUC为0.77,其诊断特异性及敏感性分别为85.3%和96.7%,提示SBDP120比SBDP145更具脑损伤临床诊断价值。Wu等^[29]探讨了不同临床分度(轻度、中度、重度)HIE患儿的血清SBDPs浓度变化,ROC曲线分析结果显示,在血浆SBDPs临界浓度为1.58 ng/L时,其诊断HIE的特异性和灵敏度分别为87.5%和84.6%,从而证实血清SBDPs水平与HIE临床分度成正比关系。

3 其他生物标志物

除了神经胶质细胞和神经元损伤标志物外,与早产儿脑损伤诊断及预后评估相关的其他生物标志物还有趋化因子、褪黑素及尿液代谢组学等。

3.1 CXCL趋化因子配体5及受体2

CXCL趋化因子配体5(CXCL5)属CXCL趋化因子家族中的小细胞因子,表达于单核细胞、内皮细胞、肺泡II型上皮细胞,通过募集、激活中性粒细胞、巨噬细胞释放炎症介质促进炎症反应。CXCL趋化因子受体2(CXCR2)是一种表达于内皮细胞、少突胶质细胞和免疫细胞上的趋化因子受体,与炎症反应和髓鞘损伤有关。研究表明发生IVH的早产儿,其血脑屏障功能往往受损,血液促炎细胞因子(IL-1、TNF- α 、IL-6等)表达升高,提示细胞因子的检测可成为早期评判早产儿脑损伤的重要方法^[30-31]。Wang等^[32]发现HI新生

大鼠的小胶质细胞和血管内皮细胞 CXCL5 水平显著上调, CXCR2 的选择性非肽类抑制剂 SB225002 可有效阻断 CXCL5-CXCR2 信号通路, 抑制神经炎症, 改善脑白质损伤预后, 该研究结果为早产儿脑损伤提供了有利的实验依据。目前有关 CXCL5 与 CXCR2 的临床研究多涉及胃癌、直肠癌等肿瘤学科, 在早产儿脑损伤方面的临床研究相对缺乏, 基于前期动物实验研究基础, 将来可在临床上开展 CXCL5 相关临床研究, 进一步详细探究 CXCL5 信号传导通路及阻断药物, 以期对早产儿脑损伤治疗提供新靶点^[32]。

3.2 褪黑素

松果体分泌的褪黑素属吲哚类激素, 其生理功能在于调节生物节律及促进睡眠, 同时具有镇痛、抗氧化、抗肿瘤及免疫调节等功能。脑损伤产生过量的氧自由基可促发炎症级联反应, 引起细胞凋亡和线粒体功能障碍, 最终导致细胞死亡^[28,33]。褪黑素可通过稳定内皮细胞渗透性减少细胞死亡, 还可激活线粒体自噬细胞加快清除受损的线粒体, 达到抗氧化和抗炎作用。Marseglia 等^[34]研究发现创伤性脑损伤患儿血清褪黑素分泌明显增多, Yan 等^[28]研究报道 IVH 早产儿血清褪黑素水平显著增高, Aly 等^[35]也研究证实 HIE 新生儿血清褪黑素水平显著高于健康新生儿。Lee 等^[36]建立 LPS 孕鼠模型, 结果发现褪黑素预处理可显著抑制 LPS 诱导的促炎细胞因子释放, 降低早产率, 诱导胎鼠脑成熟。此外有研究报道褪黑素可能通过调控 SIRT1/Nrf2/pNF- κ B 信号通路减轻 LPS 诱导氧化应激及神经炎症, 减少神经凋亡产生^[37]。另有学者建立脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 大鼠模型研究褪黑素在脑损伤中的作用机制, 结果显示 ICH 导致激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 表达增加, 褪黑素的应用可抑制 ATF6/ 增强子结合蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 的表达从而可减轻脑水肿, 减轻血脑屏障破坏, 改善神经功能^[38]。以上研究均表明, 血清褪黑素水平有助于早产儿脑损伤的早期评估, 调控褪黑素有望成为早产儿脑损伤的神经保护新策略。

3.3 尿液代谢组学

尿液分析可反映身体的真实代谢状况, 为疾病诊断提供有效信息。作为一种非侵入性检测,

尿液分析采样方便, 风险性小, 临床操作具可行性^[39]。研究发现脑损伤可影响氨基酸代谢, 减少腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 产生及神经递质合成, 结合 MRI 结果对早产儿进行尿液代谢组学检测, 有助于早期预测诊断和远期神经发育评估^[40]。研究报道应用质子磁共振波谱 (¹H-NMR) 检测中重度脑损伤患儿尿液中的乳酸、甘氨酸及苏氨酸等频谱明显高于对照组^[41]。Sarafidis 等^[42]研究发现早产儿 IVH 发生后 24~72 h, 尿牛磺酸浓度显著增高, 烟酰胺浓度显著降低。牛磺酸水平升高通常提示脑损伤相关持续性代谢紊乱, 相反烟酰胺属烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的前体, 参与 ATP 能量代谢, 支持细胞生长发育, 具有神经保护作用。一旦发生早产儿脑损伤, 机体将启动“自我修复机制”, 为修复受损脑组织, 神经细胞烟酰胺被大量消耗, 尿烟酰胺浓度显著降低^[42]。此项最新研究结果提示, 尿液代谢组学有望成为脑损伤 24 h 内即可检测的具有重要价值的潜在生物标志物。

4 总结与展望

综上所述, 作为脑损伤检测的生物标志物, S100B 蛋白、NSE、MBP 蛋白等已在早产儿脑损伤临床诊断中广泛应用, 而 GFAP、CXCL5、NfL、褪黑素及尿液代谢组学等则可作为脑损伤早期诊断的新型生物标志物。GFAP 的检测特异性与敏感性均高, 但其试剂盒价格较为昂贵, 推广应用受限, 仅推荐在有条件的医疗环境中使用。NfL 是多种神经系统疾病的潜在生物标志物, 然而脑损伤所致 NfL 水平上调的相关病理生理机制和调节靶点, 目前尚不清楚, NfL 能否成为早产儿脑损伤的特异性标志物及诊断预警值等可作为未来研究探索的方向。褪黑素作为早产儿脑损伤的生物标志物, 还可用于脑损伤治疗, 但其治疗初始时间、剂量和疗程仍需要进一步研究明确。尿液代谢组学检测方便快捷, 经济成本低, 特别适用于医疗条件尚未成熟的偏远基层医疗机构。现阶段除血液及脑脊液标本外, 尿液等其他体液标本也逐渐成为早产儿脑损伤评估的研究热门, 笔者认为后续的研究可加大探讨非侵袭性体液对早产儿脑损伤的预测价值。此外, 早产儿脑损伤的诊断应不仅仅依

靠某单一生物标志物,而是根据时机合理联合两个或两个以上的生物标志物进行精准和全面诊断,以尽早对脑损伤早产儿进行干预及治疗,改善其神经发育。

现阶段国内外关于早产儿脑损伤生物标志物的分子水平研究仍相对较少,进一步研究可深入至分子水平,探明生物标志物的具体作用机制,探求针对性的治疗方法,及早给予干预策略,以期真正改善早产儿远期神经发育不良的预后。

【参 考 文 献】

- [1] Galinsky R, Lear CA, Dean JM, et al. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(2): 126-133.
- [2] Ma L, Li Y, Wang J, et al. Quality of life is related to social support in elderly osteoporosis patients in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0127849.
- [3] Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, et al. Circulating biomarkers in extremely preterm infants associated with ultrasound indicators of brain damage[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(3): 440-450.
- [4] Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Pediatr*, 2018, 194: 67-75.
- [5] Velipaşaoğlu M, Yurdakök M, Özyüncü Ö, et al. Neural injury markers to predict neonatal complications in intrauterine growth restriction[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35(6): 555-560.
- [6] Sannia A, Risso FM, Zimmermann LJ, et al. S100B urine concentrations in late preterm infants are gestational age and gender dependent[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 417: 31-34.
- [7] Murabayashi M, Minato M, Okuhata Y, et al. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions[J]. *Pediatr Int*, 2008, 50(1): 17-22.
- [8] Serpero LD, Pluchinotta F, Gazzolo D. The clinical and diagnostic utility of S100B in preterm newborns[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444: 193-198.
- [9] Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, et al. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(1): 70-76.
- [10] Dimopoulos C, Damaskos C, Papadakis M, et al. Expression of S100B protein in ischemia/reperfusion-induced brain injury after cyclosporine therapy: a biochemical serum marker with prognostic value[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1637-1644.
- [11] Luo Q, Pin T, Dai L, et al. The role of S100B protein at 24 hours of postnatal age as early indicator of brain damage and prognostic parameter of perinatal asphyxia[J]. *Glob Pediatr Health*, 2019, 6: 2333794X19833729.
- [12] Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury[J]. *J Neurochem*, 2019, 148(2): 168-187.
- [13] Lu H, Huang W, Chen X, et al. Relationship between premature brain injury and multiple biomarkers in cord blood and amniotic fluid[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(21): 2898-2904.
- [14] Rangon CM, Schang AL, Van Steenwinckel J, et al. Myelination induction by a histamine H3 receptor antagonist in a mouse model of preterm white matter injury[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 74: 265-276.
- [15] Zhou W, Li W, Qu LH, et al. Relationship of plasma S100B and MBP with brain damage in preterm infants[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 16445-16453.
- [16] Schiff L, Hadker N, Weiser S, et al. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury[J]. *Mol Diagn Ther*, 2012, 16(2): 79-92.
- [17] Stewart A, Tekes A, Huisman TA, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(1): 27.e1-e7.
- [18] Sanches EF, van de Looij Y, Toulotte A, et al. Mild neonatal brain hypoxia-ischemia in very immature rats causes long-term behavioral and cerebellar abnormalities at adulthood[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 634.
- [19] Douglas-Escobar MV, Heaton SC, Bennett J, et al. UCH-L1 and GFAP serum levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a single center pilot study[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 273.
- [20] Cho KHT, Wassink G, Galinsky R, et al. Protective effects of delayed intraventricular TLR7 agonist administration on cerebral white and gray matter following asphyxia in the preterm fetal sheep[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9562.
- [21] Papa L, Silvestri S, Brophy GM, et al. GFAP out-performs S100β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(22): 1815-1822.
- [22] Paliwal MN, Paliwal P, Varma M, et al. Study of neuron specific enolase (NSE) in perinatal asphyxia & its role as an early marker of brain injury[J]. *J Evid Based Med Health*, 2016, 3(67): 3640-3643.
- [23] Yuan A, Rao MV, Veeranna, et al. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(4). pii: a018309.
- [24] Toorell H, Zetterberg H, Blennow K, et al. Increase of neuronal injury markers Tau and neurofilament light proteins in umbilical blood after intrapartum asphyxia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(18): 2468-2472.
- [25] Depoorter A, Neumann RP, Barro C, et al. Neurofilament light chain: blood biomarker of neonatal neuronal injury[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 984.
- [26] Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(10): 1655-1661.
- [27] Figueira RL, Gonçalves FL, Simões AL, et al. Brain caspase-3 and intestinal FABP responses in preterm and term rats

- submitted to birth asphyxia[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(7): e5258.
- [28] Yan C, Zhang B. Clinical significance of detecting serum melatonin and SBDPs in brain injury in preterm infants[J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60(4): 435-440.
- [29] Wu H, Li Z, Yang X, et al. SBDPs and Tau proteins for diagnosis and hypothermia therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(1): 225-229.
- [30] Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(4): 571-585.
- [31] Tenreiro MM, Ferreira R, Bernardino L, et al. Cellular response of the blood-brain barrier to injury: potential biomarkers and therapeutic targets for brain regeneration[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91: 262-273.
- [32] Wang LY, Tu YF, Lin YC, et al. CXCL5 signaling is a shared pathway of neuroinflammation and blood-brain barrier injury contributing to white matter injury in the immature brain[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 6.
- [33] Paton MCB, McDonald CA, Allison BJ, et al. Perinatal brain injury as a consequence of preterm birth and intrauterine inflammation: designing targeted stem cell therapies[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 200.
- [34] Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, et al. Melatonin secretion is increased in children with severe traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5). pii: E1053.
- [35] Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(3): 186-191.
- [36] Lee JY, Song H, Dash O, et al. Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82(3): e13151.
- [37] Shah SA, Khan M, Jo MH, et al. Melatonin stimulates the SIRT1/Nrf2 signaling pathway counteracting lipopolysaccharide (LPS)-induced oxidative stress to rescue postnatal rat brain[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(1): 33-44.
- [38] Xu W, Lu X, Zheng J, et al. Melatonin protects against neuronal apoptosis via suppression of the ATF6/CHOP pathway in a rat model of intracerebral hemorrhage[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 638.
- [39] Tataranno ML, Perrone S, Longini M, et al. Predictive role of urinary metabolic profile for abnormal MRI score in preterm neonates[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 4938194.
- [40] An M, Gao Y. Urinary biomarkers of brain diseases[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(6): 345-354.
- [41] Wu J, Gao Y. Physiological conditions can be reflected in human urine proteome and metabolome[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2015, 12(6): 623-636.
- [42] Sarafidis K, Begou O, Deda O, et al. Targeted urine metabolomics in preterm neonates with intraventricular hemorrhage[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1104: 240-248.

(本文编辑: 万静)