

缺氧诱导因子1 α 、Bcl-2/腺病毒E1B19kDa相互作用蛋白3在儿童创伤性脑损伤中的表达及意义

朱磊¹ 王学成¹ 徐妍妍¹ 王楠¹ 朱炳鑫² 李政委²

(徐州医科大学附属徐州儿童医院 1.重症医学科; 2.神经外科, 江苏徐州 221006)

[摘要] **目的** 动态观察缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)、Bcl-2/腺病毒E1B19kDa相互作用蛋白3 (Bcl-2/adenovirus E1B19kDa-interacting protein 3, BNIP3) 在儿童创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 中的变化, 并评估其预测儿童TBI病情轻重及预后的临床价值。**方法** 前瞻性纳入2021年1月—2023年7月47例中重度TBI患儿为研究对象, 根据格拉斯哥昏迷评分分为中度亚组 (9~12分) 和重度亚组 (3~8分); 以同期因腹股沟斜疝诊治且无基础疾病的30例患儿为对照组。比较各组HIF-1 α 、BNIP3、自噬相关蛋白Beclin-1及S100B水平的差异, 采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC曲线) 评估HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1及S100B对TBI病情轻重及预后的预测价值。**结果** TBI组患儿血清HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B水平高于对照组 ($P<0.05$); TBI患儿中, 重度亚组HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B水平高于中度亚组 ($P<0.05$)。相关性分析显示, 血清HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B水平与格拉斯哥昏迷评分呈负相关 ($P<0.05$)。治疗7 d后, 非手术TBI和手术TBI患儿的血清HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1及S100B水平均较治疗前下降 ($P<0.05$)。ROC曲线分析显示, 血清HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B水平预测重度TBI的曲线下面积分别为0.782、0.835、0.872、0.880 ($P<0.05$), 预测TBI预后不良的曲线下面积分别为0.749、0.775、0.814、0.751 ($P<0.05$)。**结论** TBI患儿血清HIF-1 α 、BNIP3及Beclin-1水平显著升高, 检测其水平有助于临床判断TBI患儿的病情轻重及预后。**[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (4): 378-384]**

[关键词] 创伤性脑损伤; Bcl-2/腺病毒E1B-19kDa相互作用蛋白3; Beclin-1; 缺氧诱导因子1 α ; 儿童

Expression and significance of hypoxia-inducible factor 1 α and Bcl-2/adenovirus E1B19kDa-interacting protein 3 in children with traumatic brain injury

ZHU Lei, WANG Xue-Cheng, XU Yan-Yan, WANG Nan, ZHU Bing-Xin, LI Zheng-Wei. Department of Intensive Care Unit, Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China (Email: xuzhouzhulei317@163.com)

Abstract: Objective To dynamically observe the changes in hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and Bcl-2/adenovirus E1B19kDa-interacting protein 3 (BNIP3) in children with traumatic brain injury (TBI) and evaluate their clinical value in predicting the severity and prognosis of pediatric TBI. **Methods** A prospective study included 47 children with moderate to severe TBI from January 2021 to July 2023, categorized into moderate (scores 9-12) and severe (scores 3-8) subgroups based on the Glasgow Coma Scale. A control group consisted of 30 children diagnosed and treated for inguinal hernia during the same period, with no underlying diseases. The levels of HIF-1 α , BNIP3, autophagy-related protein Beclin-1, and S100B were compared among groups. The predictive value of HIF-1 α , BNIP3, Beclin-1, and S100B for the severity and prognosis of TBI was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum levels of HIF-1 α , BNIP3, Beclin-1, and S100B in the TBI group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Among the TBI patients, the severe subgroup had higher levels of HIF-1 α , BNIP3, Beclin-1, and S100B than the moderate subgroup ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the serum levels of HIF-1 α , BNIP3, Beclin-1,

[收稿日期] 2023-10-18; **[接受日期]** 2024-02-26

[基金项目] 江苏省卫生健康委科研课题 (M2021083); 徐州市科技计划项目 (KC21152、KC23148); 彭城英才-医学青年后备人才项目 (XWRCHT20220021)。

[作者简介] 朱磊, 男, 硕士, 副主任医师, 副教授。Email: xuzhouzhulei317@163.com。

and S100B were negatively correlated with the Glasgow Coma Scale scores ($P<0.05$). After 7 days of treatment, serum levels of HIF-1 α , BNIP3, Beclin-1, and S100B in both non-surgical and surgical TBI patients decreased compared to before treatment ($P<0.05$). ROC curve analysis indicated that the areas under the curve for predicting severe TBI based on serum levels of HIF-1 α , BNIP3, Beclin-1, and S100B were 0.782, 0.835, 0.872, and 0.880, respectively ($P<0.05$), and for predicting poor prognosis of TBI were 0.749, 0.775, 0.814, and 0.751, respectively ($P<0.05$). **Conclusions** Serum levels of HIF-1 α , BNIP3, and Beclin-1 are significantly elevated in children with TBI, and their measurement can aid in the clinical assessment of the severity and prognosis of pediatric TBI.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(4): 378-384]

Key words: Traumatic brain injury; Bcl-2/adenovirus E1B19kDa-interacting protein 3; Beclin-1; Hypoxia-inducible factor 1 α ; Child

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是儿科常见的急危重症, 具有较高的致死率和致残率。脑组织缺血缺氧是TBI后常见的病理改变^[1], 而缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 在这一病理过程中起关键作用^[2]。既往研究发现, 血清 HIF-1 α 水平对成人重度TBI的诊断及预后评估具有较好的临床价值^[3], 然而由于儿童颅骨及脑组织解剖结构与成人显著不同, 在临床诊疗及预后评估方面与成人也存在差异^[4]。Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B19kDa-interacting protein 3, BNIP3) 是 HIF-1 α 下游直接的靶蛋白, 其表达水平主要受 HIF-1 α 调控^[5]。Beclin-1 是自噬的关键调控蛋白, 其表达水平可反映自噬水平^[6]。既往基础研究证实, 自噬水平的改变在TBI的病理进程中发挥重要作用^[7]。本团队既往临床研究发现, 检测血清 BNIP3、Beclin-1 水平有助于儿童重症手足口病的早期诊断^[8-9], 然而关于 BNIP3、Beclin-1 在TBI中表达的临床研究尚未见报道。本研究通过检测TBI患儿治疗前后血清 HIF-1 α 、BNIP3 及 Beclin-1 水平的变化, 初步探讨其在儿童TBI中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选择徐州医科大学附属徐州儿童医院2021年1月—2023年7月收治的47例中重度TBI患儿为研究对象。纳入标准: (1) 有明确脑外伤病史, 经头颅CT或MRI检查证实为TBI; (2) 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow Coma Score, GCS) ≤ 12 分 (≤ 8 分为重度TBI); (3) 受伤至入院时间 <24 h; (4) 既往无神经系统疾病和脑外伤; (5) 患儿监护人知情同意。排除标准: (1) 有自身免疫性

疾病、血液疾病、内分泌疾病或恶性肿瘤等基础疾病; (2) 入院前在外院手术治疗; (3) 合并其他系统严重创伤。另选择同期因腹股沟疝在我院行手术治疗且无基础疾病的30例患儿作为对照组。

本研究经我院医学伦理委员会批准 (2021-S-07-K07), 并在中国临床试验中心注册 (ChiCTR2100048753)。

1.2 检测方法

所有研究对象入院1 h内采集外周血3 mL, 离心分离血清后 -80°C 存储待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1 及 S100B 蛋白表达水平, 试剂盒购自武汉云克隆科技股份有限公司 (批号分别为 SEA798Hu、SEJ545Hu、SEJ557Hu、SEA567Hu), 严格按照试剂盒说明书进行操作。治疗7 d后, TBI患儿复查上述指标。

1.3 随访

所有TBI患儿随访至伤后1个月, 根据格拉斯哥预后评分 (Glasgow Outcome Scale) 判断患儿预后: 5分, 恢复良好; 4分, 轻度残疾; 3分, 重度残疾; 2分, 植物生存; 1分, 死亡。1~3分为预后不良, 4~5为预后良好^[10]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本或配对 t 检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。相关性分析采用Spearman 秩相关法。采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 评价诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较

TBI 组和对照组患儿间性别 ($\chi^2=0.004$, $P=0.949$)、年龄 ($Z=-1.803$, $P=0.071$) 比较差异无统

计学意义。TBI 中度亚组和重度亚组患儿间性别 ($\chi^2=0.254$, $P=0.614$)、年龄 ($Z=-0.166$, $P=0.868$) 及受伤至入院时间 ($Z=-0.732$, $P=0.464$) 比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	受伤至入院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]
对照组	30	20(67)	2.71(1.83, 3.79)	—
TBI 组	47	31(66)	2.08(1.08, 3.92)	—
中度亚组	30	19(63)	2.21(1.08, 3.85)	5.0(4.0, 6.0)
重度亚组	17	12(71)	1.92(1.04, 4.46)	4.0(3.0, 6.5)

注：[TBI] 创伤性脑损伤。

2.2 两组患儿血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平比较

TBI 组患儿入院时血清 HIF-1 α 、BNIP3、

Beclin-1 及 S100B 水平高于对照组 ($P<0.05$)，见表 2。

表 2 两组患儿血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	HIF-1 α	BNIP3	Beclin-1	S100B
对照组	30	0.159 $\pm$ 0.041	0.176 $\pm$ 0.053	0.205 $\pm$ 0.023	1.293 $\pm$ 0.207
TBI 组	47	0.380 $\pm$ 0.105	0.400 $\pm$ 0.092	0.424 $\pm$ 0.092	3.580 $\pm$ 1.079
<i>t</i> 值		-12.972	-13.493	-15.505	-14.124
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：[HIF-1 α] 缺氧诱导因子-1 α ；[BNIP3] Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3。

2.3 中重度 TBI 患儿血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平比较

TBI 患儿中，重度亚组患儿入院时血清 HIF-

1 α 、BNIP3、Beclin-1 及 S100B 水平高于中度亚组 ($P<0.05$)，见表 3。

表 3 中重度 TBI 患儿血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	HIF-1 α	BNIP3	Beclin-1	S100B
中度亚组	30	0.342 $\pm$ 0.088	0.359 $\pm$ 0.071	0.381 $\pm$ 0.072	3.066 $\pm$ 0.769
重度亚组	17	0.447 $\pm$ 0.101	0.471 $\pm$ 0.083	0.499 $\pm$ 0.075	4.486 $\pm$ 0.952
<i>t</i> 值		-3.747	-4.891	-5.283	-5.574
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：[HIF-1 α] 缺氧诱导因子-1 α ；[BNIP3] Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3。

2.4 TBI 患儿血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平与 GCS 评分的相关性分析

TBI 患儿入院时 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、

S100B 水平与 GCS 评分呈负相关 ($P<0.05$)，见表 4。

2.5 TBI 患儿治疗后血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平变化

TBI 患儿有 4 例提前出院，未复查血清学指标。考虑麻醉及手术治疗可能对上述血清学指标产生影响，余 43 例 TBI 患儿根据是否手术分为手术亚组和非手术亚组，其中手术亚组 15 例（重度 7 例，中度 8），非手术亚组 28 例（重度 6 例，中度 22 例），两亚组患儿病情程度比较差异无统计学意义（ $\chi^2=1.874$ ， $P=0.171$ ）。治疗 7 d 后，两亚组患儿血清 HIF-1 α 、BNIP3、Becline-1、S100B 水平均较治疗前下降（ $P<0.05$ ），见表 5。

2.6 血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平预测重度 TBI 的价值

ROC 曲线结果显示，入院时血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 预测重度 TBI 的曲线下面积（area under the curve, AUC）分别为 0.782、0.835、0.872、0.880（ $P<0.05$ ）。血清 HIF-1 α 在 0.363 $\mu\text{g/L}$ 时 Youden 值最大，诊断重度 TBI 的灵敏度为 76.47%，特异度为 66.67%；血清 BNIP3 在 0.414 $\mu\text{g/L}$ 时 Youden 值最大，诊断重度 TBI 的灵敏度为 70.59%，特异度为 83.33%；血清 Beclin-1 在 0.398 $\mu\text{g/L}$ 时 Youden 值最大，诊断重度 TBI 的灵敏度为 100%，特异度为 63.33%；血清 S100B 在 4.140 $\mu\text{g/L}$ 时 Youden 值最大，诊断重度 TBI 的灵敏度为 64.71%，特异度为 93.33%。见表 6。

2.7 不同预后 TBI 患儿入院时血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平比较

所有 TBI 患儿随访至伤后 1 个月，预后良好 35

例，预后不良 12 例。预后不良亚组血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平均高于预后良好亚组（ $P<0.05$ ），见表 7。

表 4 TBI 患儿血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平与 GCS 评分的相关性

项目	GCS 评分	
	r_s 值	P 值
HIF-1 α ($\mu\text{g/L}$)	-0.383	0.008
BNIP3 ($\mu\text{g/L}$)	-0.544	<0.001
Beclin-1 ($\mu\text{g/L}$)	-0.597	<0.001
S100B ($\mu\text{g/L}$)	-0.581	<0.001

注：[HIF-1 α] 缺氧诱导因子-1 α ；[BNIP3] Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3；[GCS] 格拉斯哥昏迷评分。

表 5 TBI 患儿治疗前后血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平的比较（ $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$ ）

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
非手术亚组	28				
HIF-1 α		0.349 $\pm$ 0.090	0.332 $\pm$ 0.077	2.386	0.024
BNIP3		0.370 $\pm$ 0.074	0.354 $\pm$ 0.076	2.756	0.010
Beclin-1		0.387 $\pm$ 0.072	0.371 $\pm$ 0.060	3.020	0.005
S100B		3.343 $\pm$ 1.071	3.219 $\pm$ 1.002	2.837	0.009
手术亚组	15				
HIF-1 α		0.428 $\pm$ 0.124	0.381 $\pm$ 0.106	3.263	0.006
BNIP3		0.438 $\pm$ 0.105	0.414 $\pm$ 0.095	3.199	0.006
Beclin-1		0.463 $\pm$ 0.089	0.413 $\pm$ 0.097	4.713	<0.001
S100B		3.640 $\pm$ 0.910	3.430 $\pm$ 0.766	2.288	0.038

注：[HIF-1 α] 缺氧诱导因子-1 α ；[BNIP3] Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3。

表 6 入院时血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 对重度 TBI 的预测价值

指标	最佳截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95% 置信区间	P 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
HIF-1 α	0.363	0.782	0.648~0.917	0.001	76.47	66.67
BNIP3	0.414	0.835	0.718~0.953	<0.001	70.59	83.33
Beclin-1	0.398	0.872	0.774~0.969	<0.001	100	63.33
S100B	4.140	0.880	0.784~0.976	<0.001	64.71	93.33

注：[HIF-1 α] 缺氧诱导因子-1 α ；[BNIP3] Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3；[AUC] 曲线下面积。

表 7 不同预后患儿入院时血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平的比较（ $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$ ）

组别	例数	HIF-1 α	BNIP3	Beclin-1	S100B
预后良好亚组	35	0.357 $\pm$ 0.100	0.376 $\pm$ 0.084	0.396 $\pm$ 0.073	3.296 $\pm$ 0.909
预后不良亚组	12	0.446 $\pm$ 0.095	0.470 $\pm$ 0.082	0.505 $\pm$ 0.096	4.408 $\pm$ 1.144
t 值		-2.678	-3.345	-4.079	-3.419
P 值		0.010	0.002	<0.001	0.001

注：[HIF-1 α] 缺氧诱导因子-1 α ；[BNIP3] Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3。

2.8 血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 水平预测 TBI 预后的价值

ROC 曲线结果显示,入院时血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 预测 TBI 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.749、0.775、0.814、0.751 ($P < 0.05$)。血清 HIF-1 α 在 0.316 $\mu\text{g/L}$ 时 Youden 值最大,预测 TBI 预后不良的灵敏度为 100%,特异度

为 45.71%;血清 BNIP3 在 0.446 $\mu\text{g/L}$ 时 Youden 值最大,预测 TBI 预后不良的灵敏度为 66.67%,特异度为 82.86%;血清 Beclin-1 在 0.461 $\mu\text{g/L}$ 时 Youden 值最大,预测 TBI 预后不良的灵敏度为 75.00%,特异度为 77.14%;血清 S100B 在 3.675 $\mu\text{g/L}$ 时 Youden 值最大,预测 TBI 预后不良的灵敏度为 66.67%,特异度为 77.14%。见表 8。

表 8 血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1、S100B 预测 TBI 预后不良的价值

指标	最佳截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95% 置信区间	P 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
HIF-1 α	0.316	0.749	0.605~0.892	0.011	100	45.71
BNIP3	0.446	0.775	0.632~0.918	0.005	66.67	82.86
Beclin-1	0.461	0.814	0.653~0.975	0.001	75.00	77.14
S100B	3.675	0.751	0.580~0.922	0.010	66.67	77.14

注: [HIF-1 α] 缺氧诱导因子-1 α ; [BNIP3] Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3; [AUC] 曲线下面积。

3 讨论

TBI 是导致儿童死亡和残疾的主要原因之一,其病理机制复杂,至今尚未完全明确,致使临床诊疗策略受限^[11]。早期正确评估 TBI 患儿的病情,并予以合理的治疗有助于改善患儿预后。

HIF-1 α 是机体响应缺氧的重要信号分子,在脑组织缺血缺氧中发挥重要作用^[12]。TBI 后各种病理因素引起脑水肿、颅内压增高,导致脑组织缺血缺氧,而脑组织缺血缺氧则会进一步加重脑水肿,形成恶性循环^[13]。既往诸多研究证实, HIF-1 α 与 TBI 后多种病理改变密切相关,然而其在 TBI 病理进程中的作用仍存在争议,研究结果不尽相同^[14-15],仍需进一步研究证实。本研究发现, TBI 患儿血清 HIF-1 α 表达水平显著升高,治疗进入恢复期后明显下降,且其表达水平与 GCS 评分呈负相关,提示血清 HIF-1 α 是预测儿童 TBI 病情严重程度及预后的潜在标志物。

神经细胞凋亡、自噬被证实在 TBI 的病理进程中发挥重要作用^[7, 16]。BNIP3 是 Bcl-2 蛋白超家族中 BH3-only 亚家族成员,可与腺病毒转录基因 E1B 编码的蛋白或 Bcl-2 蛋白结合,参与细胞凋亡、自噬等过程^[17]。Mu 等^[18]研究证实, TBI 大鼠脑组织 BNIP3 表达显著增加,并介导神经细胞凋亡的发生。Beclin-1 是调控自噬的关键蛋白,在自噬小体的形成中起着重要作用^[6]。Zhou 等^[19]研究证实, TBI 小鼠脑组织 Beclin-1 表达显著增加。然而关于 BNIP3、Beclin-1 在 TBI 中表达的临床研究未见报

道。本研究发现, TBI 患儿血清 BNIP3、Beclin-1 表达水平较对照组显著升高,且与病情严重程度呈正相关,治疗进入恢复期后其表达水平明显下降,提示检测血清 BNIP3、Beclin-1 表达水平有助于判断 TBI 患儿病情及预后。此外, BNIP3 是 HIF-1 α 下游直接靶分子,在缺氧状态下可被诱导表达上调,进而参与各种病理改变^[20]。有研究证实, HIF-1 α /BNIP3 信号通路通过调控自噬在脑缺血再灌注的病理进程中发挥重要作用^[21]。本研究发现, HIF-1 α 与 BNIP3 表达水平在 TBI 患儿的病程中呈同向改变,结合自噬相关蛋白 Beclin-1 的表达变化及既往相关研究结果^[21-22],推测 HIF-1 α /BNIP3 信号通路可能通过调控自噬参与 TBI 的病理进程,这仍需进一步的研究证实。

目前儿童 TBI 的病情判断及预后评估主要通过 GCS 评分、神经影像学检查等,存在一定的局限性。临床治疗中镇静剂、麻醉剂的使用会影响 GCS 评分结果,而影像学检查主要用于确定病灶局限或弥散情况,且部分危重患儿难以完成头颅 CT 或 MRI 检查。临床上亟需能快速反映病情轻重且准确性、特异性均较高的客观指标。S100B 蛋白是衡量脑损伤程度的经典标志物^[23],被证实在儿童 TBI 的诊断及预后评估方面具有较好的临床应用价值^[24],本研究结果与之一致。本研究还发现,血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1 表达水平对儿童重度 TBI 诊断具有一定临床价值,有助于临床早期识别重度 TBI。进一步研究分析显示,在预测 TBI 患儿预后方面,血清 HIF-1 α 、BNIP3、Beclin-1 也显示

出较好的灵敏度和特异度, 具有较好的临床应用前景。

综上所述, TBI 患儿血清 HIF-1 α 、BNIP3 及 Beclin-1 表达水平显著升高, 且与病情轻重相关, 治疗后其表达水平明显下降, 检测血清 HIF-1 α 、BNIP3 及 Beclin-1 水平有助于儿童 TBI 的病情判断及预后评估。然而由于本研究为单中心临床试验, 纳入受试对象有限, 有待多中心的临床研究进一步探索其临床价值。

作者贡献声明: 朱磊负责研究设计、数据分析、论文撰写; 王学成负责研究设计、标本采集与检测; 徐妍妍、王楠负责标本采集与检测、数据整理与分析; 朱炳鑫负责参与研究设计和临床诊疗方案的制定、临床资料的收集与整理; 李政委负责临床诊疗方案的制定、标本采集。

利益冲突声明: 所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Meyer LJ, Lotze FP, Riess ML. Simulated traumatic brain injury in *in-vitro* mouse neuronal and brain endothelial cell culture models[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2022, 114: 107159. PMID: 35149185. DOI: 10.1016/j.vascn.2022.107159.
- [2] Xu X, Yang M, Zhang B, et al. HIF-1 α participates in secondary brain injury through regulating neuroinflammation[J]. Transl Neurosci, 2023, 14(1): 20220272. PMID: 36815939. PMCID: PMC9921917. DOI: 10.1515/tnsci-2022-0272.
- [3] Lv QW, Zheng ZQ, Zhang H, et al. Serum hypoxia-inducible factor 1 α emerges as a prognostic factor for severe traumatic brain injury[J]. Clin Chim Acta, 2021, 522: 77-82. PMID: 34411556. DOI: 10.1016/j.cca.2021.08.017.
- [4] 中华医学会神经外科学分会颅脑创伤专业组, 中华医学会创伤学分会神经损伤专业组. 儿童颅脑创伤诊治中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(12): 1200-1208. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20210811-00397.
- [5] Li S, Zhao J, Xi Y, et al. DL-3-n-butylphthalide exerts neuroprotective effects by modulating hypoxia-inducible factor 1- α ubiquitination to attenuate oxidative stress-induced apoptosis[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(11): 2424-2428. PMID: 37282472. PMCID: PMC10360089. DOI: 10.4103/1673-5374.371366.
- [6] Lin C, Li L, Xu Q, et al. Yap1-Usp14 axis inhibits neuronal mitophagy during neonatal hypoxia-ischemia encephalopathy by regulation of beclin-1 ubiquitination in mouse[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(8): 4273-4287. PMID: 37062801. DOI: 10.1007/s12035-023-03344-5.
- [7] Lai Z, Li C, Ma H, et al. Hydroxysafflor yellow A confers neuroprotection against acute traumatic brain injury by modulating neuronal autophagy to inhibit NLRP3 inflammasomes[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116268. PMID: 36842723. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116268.
- [8] 朱磊, 徐妍妍, 辛鑫, 等. 自噬相关蛋白 Beclin-1、细胞色素 C 在手足口病中的变化及临床意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022, 42(10): 798-802. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20220530-00186.
- [9] 朱磊, 祁伯祥, 齐共健, 等. Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相关蛋白 3 在手足口病中表达的临床意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(1): 38-43. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2020.01.07.
- [10] Velle F, Lewén A, Howells T, et al. Cerebral pressure autoregulation and optimal cerebral perfusion pressure during neurocritical care of children with traumatic brain injury[J]. J Neurosurg Pediatr, 2023, 31(5): 503-513. PMID: 36804198. DOI: 10.3171/2023.1.PEDS22352.
- [11] Ryan E, Kelly L, Stacey C, et al. Mild-to-severe traumatic brain injury in children: altered cytokines reflect severity[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 36. PMID: 35130911. PMCID: PMC8822689. DOI: 10.1186/s12974-022-02390-5.
- [12] He Q, Ma Y, Liu J, et al. Biological functions and regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor-1 α in ischemic stroke[J]. Front Immunol, 2021, 12: 801985. PMID: 34966392. PMCID: PMC8710457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.801985.
- [13] Esteban-Zubero E, García-Muro C, Alatorre-Jiménez MA. Fluid therapy and traumatic brain injury: a narrative review[J]. Med Clin (Barc), 2023, 161(1): 27-32. PMID: 37031064. DOI: 10.1016/j.medcli.2023.03.003.
- [14] Navarrete C, García-Martín A, Correa-Sáez A, et al. A cannabidiol aminoquinone derivative activates the PP2A/B55 α /HIF pathway and shows protective effects in a murine model of traumatic brain injury[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 177. PMID: 35810304. PMCID: PMC9270745. DOI: 10.1186/s12974-022-02540-9.
- [15] Xiong A, Li J, Xiong R, et al. Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 2701. PMID: 35177771. PMCID: PMC8854620. DOI: 10.1038/s41598-022-06773-9.
- [16] Unnisa A, Greig NH, Kamal MA. Inhibition of caspase 3 and caspase 9 mediated apoptosis: a multimodal therapeutic target in traumatic brain injury[J]. Curr Neuropharmacol, 2023, 21(4): 1001-1012. PMID: 35339178. PMCID: PMC10227914. DOI: 10.2174/1570159X20666220327222921.
- [17] Wu L, Lin Y, Gao S, et al. Luteolin inhibits triple-negative breast cancer by inducing apoptosis and autophagy through SGK1-FOXO3a-BNIP3 signaling[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1200843. PMID: 37346292. PMCID: PMC10279868. DOI: 10.3389/fphar.2023.1200843.
- [18] Mu J, Weng J, Yang C, et al. Necrostatin-1 prevents the proapoptotic protein Bcl-2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3 from integration into mitochondria[J]. J Neurochem, 2023, 2023: 1200843. PMID: 37346292. PMCID: PMC10279868. DOI: 10.3389/fphar.2023.1200843.

- 2021, 156(6): 929-942. PMID: 32112403.
DOI: 10.1111/jnc.14993.
- [19] Zhou Y, Song Y, Zhu L. Activation of autophagy after blast-induced traumatic brain injury in mice[J]. Neuroreport, 2023, 34(15): 759-766. PMID: 37695596.
DOI: 10.1097/WNR.0000000000001951.
- [20] Wei R, Song L, Miao Z, et al. Hydroxysafflor yellow A exerts neuroprotective effects via HIF-1 α /BNIP3 pathway to activate neuronal autophagy after OGD/R[J]. Cells, 2022, 11(23): 3726. PMID: 36496986. PMCID: PMC9736542.
DOI: 10.3390/cells11233726.
- [21] Suo Y, Zhang L, Che Y. IL-4 alleviates CIRI by suppressing autophagy via the HIF-1 α /Bcl-2/BNIP3 pathway in rats[J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2023, 83(3): 246-254. PMID: 37874193.
DOI: 10.55782/ane-2023-2429.
- [22] Abo El-Ella DM. Autophagy/apoptosis induced by geraniol through HIF-1 α /BNIP3/Beclin-1 signaling pathway in A549 CoCl₂ treated cells[J]. Adv Pharm Bull, 2020, 12(1): 155-162. PMID: 35517879. PMCID: PMC9012915.
DOI: 10.34172/apb.2022.016.
- [23] Demirci E, Tastepe N, Gul MK, et al. S100B and neuron-specific enolase levels as brain injury biomarkers in internet addiction: effect of sleep[J]. Pediatr Neurol, 2023, 149: 93-99. PMID: 37837757. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.08.029.
- [24] Marzano LAS, Batista JPT, de Abreu Arruda M, et al. Traumatic brain injury biomarkers in pediatric patients: a systematic review[J]. Neurosurg Rev, 2022, 45(1): 167-197. PMID: 34170424.
DOI: 10.1007/s10143-021-01588-0.
- (本文编辑: 王颖)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)