



选择性头部亚低温对缺氧缺血性脑病新生儿血清细胞焦亡相关分子的影响

詹震, 林先红, 郑洪, 张诗海, 解启莲

引用本文:

詹震, 林先红, 郑洪, 等. 选择性头部亚低温对缺氧缺血性脑病新生儿血清细胞焦亡相关分子的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(5): 615-618,622.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.014>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

血清前白蛋白和神经元特异性烯醇化酶检测在新生儿缺氧缺血性脑病诊断中的临床意义

Clinical significance of the combined detection of serum prealbumin and neuron-specific enolase in the diagnosis of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

蚌埠医学院学报. 2019, 44(2): 219-221 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.02.024>

缺血缺氧性脑病患者视觉发育障碍的早期视诱发电位评估

Early evaluation of visual evoked potential in hypoxic ischemic encephalopathy children with visual developmental disorders

蚌埠医学院学报. 2020, 45(5): 585-587 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.05.007>

血管内皮生长因子、脑型肌酸激酶同工酶的动态检测在新生儿缺氧缺血性脑病中的意义

Clinical value of the dynamic detection of vascular endothelial growth factor and brain specific isoenzyme of creatine kinase in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy

蚌埠医学院学报. 2016, 41(6): 730-732 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.06.008>

雷公藤甲素对IgA肾病大鼠的肾保护作用及对NLRP3炎症小体的影响

Effect of Triptolide on renal protection and NLRP3 inflammatome in IgA nephropathy rats

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1593-1597,1601 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.001>

早期智力干预联合神经节苷脂钠在新生儿缺氧缺血性脑病康复治疗中的作用

Efficacy of early intelligence intervention combined with monosialotetrahexosylganglioside sodium treatment on rehabilitation outcome of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

蚌埠医学院学报. 2015(11): 1527-1528,1529 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.11.020>

选择性头部亚低温对缺氧缺血性脑病新生儿血清细胞焦亡相关分子的影响

詹震¹, 林先红², 郑洪², 张诗海³, 解启莲¹

[摘要] **目的:**探讨选择性头部亚低温(SHC)对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)新生儿血清细胞焦亡相关关键蛋白和细胞因子,包括半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18水平的影响,以期了解SHC治疗HIE可能的神经保护机制。**方法:**选择确诊为HIE新生儿共45例(HIE组),同期选取正常新生儿10名作为对照组,其中HIE组按照临床分期分为轻度HIE组13例,中度HIE组20例,重度HIE组12例,并按照亚低温治疗纳入标准将中、重度HIE新生儿32例分为常规治疗组(常规组)15例和SHC治疗组(SHC组)17例。采用ELISA法检测并比较各组新生儿血清Caspase-1、IL-1 β 、IL-18水平。**结果:**轻、中、重度HIE组新生儿血清Caspase-1、IL-1 β 水平均高于对照组,且Caspase-1、IL-1 β 水平均随HIE临床分期加重而上升($P < 0.05$);重度、中度HIE组血清IL-18水平均高于对照组和轻度HIE组($P < 0.05$)。HIE新生儿血清Caspase-1、IL-1 β 、IL-18水平与HIE临床分期均呈明显正相关关系($r_s = 0.820, 0.913, 0.683, P < 0.01$)。SHC组和常规组治疗前血清Caspase-1、IL-1 β 、IL-18水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),SHC组治疗24 h血清Caspase-1和48、72 h时血清Caspase-1、IL-1 β 、IL-18水平均明显低于常规组($P < 0.01$)。治疗48、72 h,SHC组Caspase-1、IL-1 β 、IL-18水平均低于0、24 h($P < 0.05$);常规组48 h时血清Caspase-1、IL-1 β 、IL-18水平均较0 h上升($P < 0.05$),72 h时IL-1 β 、IL-18水平仍高于0 h($P < 0.05$),而Caspase-1水平与0 h差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**SHC治疗HIE新生儿可通过减少细胞焦亡水平以达到神经保护作用。

[关键词] 缺血缺氧性脑病;亚低温;细胞焦亡;新生儿

[中图分类号] R 722.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.014

Effect of selective head cooling on serum pyroptosis-related molecules in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

ZHAN Zhen¹, LIN Xian-hong², ZHENG Hong², ZHANG Shi-hai³, XIE Qi-lian¹

(1. Department of Pediatrics, 2. Department of Neonatal Medicine, 3. Clinical Laboratory,

The Affiliated Provincial Children's Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui 230051, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of selective head cooling(SHC) on the serum levels of key proteins and cytokines related to pyroptosis[including cysteinyl aspartate specific proteinase-1(Caspase-1), interleukin(IL)-1 β and IL-18] in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE) in order to understand the possible neuroprotective mechanism of SHC in the treatment of HIE.

Methods: A total of 45 neonates with HIE and 10 normal neonates during the same period were divided into the HIE group and control group, respectively. The HIE group was subdivided into the mild HIE group(13 cases), moderate HIE group(20 cases) and severe HIE

group(12 cases) according to clinical staging. According to the cooling therapy criteria, 32 cases moderate and severe HIE neonates were divided into the conventional treatment group(15 cases) and SHC group(17 cases). The serum levels of Caspase-1, IL-1 β and IL-18 in all groups were detected using ELISA, and compared. **Results:** The serum levels of Caspase-1 and IL-1 β in mild, moderate and severe HIE groups were higher than those in control group, and the levels of Caspase-1 and IL-1 β increased with the aggravating of clinical staging of HIE($P < 0.05$). The serum levels of IL-18 in moderate and

[收稿日期] 2020-07-27 [修回日期] 2020-11-26

[基金项目] 安徽省自然科学基金面上项目(1808085MH308);安徽省合肥市科技局“借转补”项目(J2018Y06);安徽医科大学科研基金项目(2019xkj178)

[作者单位] 安徽医科大学附属安徽省儿童医院 1. 儿内科, 2. 新生儿内科, 3. 检验科, 安徽合肥 230051

[作者简介] 詹震(1995-),男,硕士研究生。

[通信作者] 解启莲,博士,博士研究生导师。主任医师。E-mail: xieqilian@sina.com

[15] 李晓瑛,曹彧,金锋. 乳腺癌中 HES1 的表达情况及与生存预后相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(6): 872.

HER2 表达差异及其影响因素[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(1): 65.

[16] 李慧慧,马飞,曾瑄. 乳腺癌 HER-2 的表达与临床病理特征的关系[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(2): 76.

(本文编辑 卢玉清)

[17] 范小超,杨奔,左文述. 乳腺癌原发灶和转移灶激素受体与

severe HIE groups were higher than that in mild HIE group and control group ($P < 0.05$). The serum levels of Caspase-1, IL-1 β and IL-18 in neonates with HIE were significantly positively correlated with the clinical staging of HIE ($r_s = 0.820, 0.913$ and $0.683, P < 0.01$). There was no statistical significance in the serum levels of Caspase-1, IL-1 β and IL-18 between SHC group and conventional treatment group before treatment ($P > 0.05$). The serum level of Caspase-1 at 24 h and levels of Caspase-1, IL-1 β and IL-18 at 48 h and 72 h of treatment in SHC group were significantly lower than those in conventional treatment group ($P < 0.01$). At 48 h and 72 h of treatment, the levels of Caspase-1, IL-1 β and IL-18 in SHC group were lower than those at 0 h and 24 h ($P < 0.05$). The serum levels of Caspase-1, IL-1 β and IL-18 in conventional treatment group at 48 h of treatment increased compared with at 0 h ($P < 0.05$), the levels of IL-1 β and IL-18 at 72 h were still higher than that at 0 h ($P < 0.05$), while there was no statistical significance in the level of Caspase-1 between 72 h and 0 h ($P > 0.05$). **Conclusions:** The selective head cooling in the treatment of HIE can achieve neuroprotection by reducing the level of pyroptosis.

[Key words] hypoxic-ischemic encephalopathy; mild hypothermia; pyroptosis; neonate

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是指围生期窒息、缺氧、缺血引发的新生儿脑损伤性疾病。在发达国家新生儿 HIE 的发生率为活产儿的 1%~8%, 在欠发达国家这一数字高达 26%^[1]。HIE 病情进展可导致不同程度的神经系统后遗症, 是儿童神经系统损伤如智力障碍、癫痫、脑性瘫痪等的常见原因之一。历史上对于 HIE 急性期治疗主要以全身支持和对症治疗为主, 近年来医学研究致力于寻找治疗 HIE 新途径。亚低温疗法通过物理方法将体温下降 2~5℃ 而达到疾病治疗目的。研究^[2]显示, 亚低温疗法可降低 HIE 新生儿的病死率和 18 月龄时严重残疾的发生率, 对于中、重度 HIE 新生儿, 适度的亚低温治疗现已成为标准治疗方案的一部分。

细胞焦亡是一种新发现的促炎性细胞程序性死亡方式, 广泛参与许多神经系统相关疾病的发生、发展, 如脑损伤、癫痫、中枢神经系统感染、神经退行性疾病等, 亦被发现在 HIE 病理生理中起着至关重要的作用。细胞焦亡的经典途径依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 的激活, 并伴随释放大炎症性细胞因子如白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-18, 产生促炎信号, 从而诱发强烈的炎症反应^[3]。亚低温具有明确的神经细胞保护作用, 我国选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病多中心协作组^[4]证实, 选择性头部亚低温 (selective head cooling, SHC) 治疗可降低 HIE 新生儿严重伤残率。本研究选取细胞焦亡特征性的炎性关键酶 Caspase-1 以及细胞因子 IL-1 β 、IL-18 三项指标, 观察 SHC 治疗不同临床分期 HIE 新生儿上述三项指标的变化, 以期了解 SHC 治疗 HIE 可能的神经保护机制。现作报道。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 8 月至 2020 年 7 月

我院新生儿科病区收治的确诊为 HIE 的新生儿共 45 例 (HIE 组)。其中男 21 例, 女 24 例; 出生体质量 2.50~4.33 kg; 出生胎龄 37.9~38.7 周; 轻度 HIE 13 例, 中度 HIE 20 例, 重度 HIE 12 例。中、重度 HIE 新生儿共 32 例按照是否进行 SHC 治疗分为常规治疗组 (常规组) 15 例和 SHC 治疗组 (SHC 组) 17 例, 常规组男 7 例, 女 8 例, 出生体质量 3.09~3.55 kg, 出生胎龄 37.9~38.4 周; SHC 组男 7 例, 女 10 例, 出生体质量 2.88~3.52 kg, 出生胎龄 38.0~38.3 周。同期选取正常足月新生儿 10 名作为对照组, 男 5 名, 女 5 名, 出生体质量 2.50~3.96 kg, 出生胎龄 37.6~39.0 周。各组新生儿性别、出生体质量、出生胎龄均具有可比性。本研究经医院医学研究伦理委员会审核及批准。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 HIE 组 纳入标准: 符合 2005 年 8 月中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[5], 并按照该标准中临床分期标准确定 HIE 患儿临床分期。排除标准: 新生儿母亲孕期有妊娠合并症如高血压、乙型肝炎、糖尿病、传染病等。

1.2.2 SHC 组 纳入标准: 诊断为中、重度 HIE, 出生胎龄 ≥ 36 周, 且出生体质量 ≥ 2500 g 的新生儿, 同时具有以下情况, (1) 存在胎儿宫内窘迫的依据; (2) 存在新生儿窒息的依据; (3) 存在新生儿 HIE 或者振幅整合脑电图脑功能检测异常的依据。排除标准: (1) 出生时间 > 12 h; (2) 初始振幅整合脑电图检查无异常; (3) 具有复杂难治性先天性畸形; (4) 存在自发性出血倾向; (5) 存在急性颅脑损伤相关疾病; (6) 存在先天性感染相关疾病。

1.2.3 对照组 纳入标准: 新生儿母亲孕期均无妊娠合并症, 新生儿无宫内生长发育迟缓史, 出生时无窒息史。

1.3 方法 HIE 组新生儿确定临床分期及治疗方案后积极予以治疗,此过程在新生儿出生 12 h 内完成,常规组予对症支持治疗,即积极三维维持(维持良好的通气、换气功能;维持周身和各脏器足够的血液灌注;维持血糖在正常高值),三对症治疗(控制惊厥、降低颅内压、消除脑干症状)。SHC 组在积极常规治疗基础上进行 SHC 治疗,操作过程按照复旦大学附属儿科医院新生儿脑损伤课题组^[6]制定的《亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病方案(2011)》实行。

1.4 观察指标 比较各组新生儿治疗前后不同时点血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平。以确定 HIE 组新生儿临床分期与治疗开始时间为 0 h,分别采集对照组、HIE 组新生儿外周静脉血 2 mL,并于治疗 24、48、72 h 分别采集 SHC 组、常规组新生儿外周静脉血 2 mL,均置于采血管中,3 500 r/min 离心后分离血清,于 -15 $^{\circ}$ C 冷冻保存。采用 ELISA 法测定血清标本中 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平,试剂盒由 Solarbio 公司提供,操作方法严格按照说明书进行。

1.5 统计学方法 采用 *t* 检验、方差分析、*q* 检验和 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 对照组和不同分期 HIE 组新生儿血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平比较 不同临床分期 HIE 组新生儿血清 Caspase-1、IL-1 β 水平均高于对照组,且 Caspase-1、IL-1 β 水平均随 HIE 临床分期加重而上升($P < 0.05$);重度、中度 HIE 组血清 IL-18 水平均高于对照组和轻度 HIE 组,重度 HIE 组亦高于中度 HIE 组($P < 0.05$),但轻度 HIE 组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 对照组和不同分期 HIE 组新生儿 0 h 血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	Caspase-1/(ng/mL)	IL-1 β /(pg/mL)	IL-18/(pg/mL)
对照组	10	5.45 \pm 1.66	2.25 \pm 0.38	100.73 \pm 13.66
轻度 HIE 组	13	9.16 \pm 1.95 *	3.55 \pm 0.56 *	113.44 \pm 19.37
中度 HIE 组	20	12.37 \pm 2.36 **	5.84 \pm 1.01 **	130.61 \pm 21.58 **
重度 HIE 组	12	17.66 \pm 2.96 **▲	9.33 \pm 1.25 **▲	191.35 \pm 33.29 **▲
<i>F</i>	—	55.46	135.95	35.13
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	5.447	0.816	533.734

q 检验:与对照组比较 * $P < 0.05$;与轻度 HIE 组比较# $P < 0.05$;与中度 HIE 组比较▲ $P < 0.05$

2.2 血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平与 HIE 临床分期相关性分析 HIE 新生儿血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平与 HIE 临床分期均呈明显正相关关系($r_s = 0.820, 0.913, 0.683, P < 0.01$)。

2.3 SHC 组和常规组治疗前后血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平比较 2 组 0 h 血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),SHC 组治疗 24 h 血清 Caspase-1 和 48、72 h 时血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平均明显低于常规组($P < 0.01$)。治疗 48、72 h,SHC 组 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平均明显低于 0、24 h ($P < 0.05$);而常规组 48 h 时血清 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平均较 0 h 上升($P < 0.05$),72 h 时 IL-1 β 、IL-18 水平仍明显高于 0 h,而 Caspase-1 水平与 0 h 差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

3 讨论

新生儿 HIE 脑损伤发生机制有许多因素参与,如线粒体损伤、自由基的产生、氧化亚氮合酶的活化、炎症反应、细胞凋亡等^[7]。HIE 最突出的特征是神经元的死亡引起严重的炎症反应,这种炎症反应主要由小胶质细胞介导,小胶质细胞是中枢神经系统唯一的先天免疫细胞,小胶质细胞在各种信号刺激下,NLRP3 等相关蛋白形成炎性小体并发展成活化的 Caspase-1,Caspase-1 会切割 IL-1 β 、IL-18 原蛋白并激活 GSDMD 打孔蛋白,释放出大量 IL-1 β 、IL-18 并诱导细胞膜穿孔,从而触发细胞焦亡经典途径^[8]。研究^[9]显示,HIE 患儿外周血细胞焦亡经典途径的关键分子水平的升高与损伤的严重程度密切相关,并通过建立缺血缺氧脑损伤体外模型进一步证实 NLRP-3/Caspase-1/GSDMD 轴介导的经典细胞焦亡途径参与了 HIE 的病理生理机制,导致更高水平的小胶质细胞活化。

亚低温治疗 HIE 的神经保护机制与温度与代谢之间的关键关系有关,同时可减少新生儿缺氧缺血再灌注后引起的神经元细胞凋亡以及抑制炎症反应^[10]。细胞凋亡已被证实是 HIE 脑损伤中迟发性级联性神经细胞死亡的方式之一^[11],不同于细胞凋亡,细胞焦亡需炎性 Caspase 介导且具有强烈的促炎性特征,是一种新发现的 HIE 脑损伤发生机制,目前对于亚低温治疗 HIE 的神经保护机制尚未完全清楚,为揭示亚低温治疗 HIE 的可能保护机制,我们假定 SHC 治疗 HIE 可通过减少细胞焦亡水平来实现神经保护作用,开展本次研究。

表2 SHC组和常规组各时点血清Caspase-1、IL-1 β 、IL-18水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	0 h	24 h	48 h	72 h	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
Caspase-1/(ng/mL)								
常规组	15	13.71 \pm 3.98	15.86 \pm 4.02	19.55 \pm 2.44 ^{*#}	11.35 \pm 1.65 ^{#▲}	17.54	<0.01	10.163
SHC组	17	14.89 \pm 3.36	11.65 \pm 2.76 [*]	6.65 \pm 1.75 ^{*#}	6.15 \pm 1.54 ^{*#}	48.78	<0.01	6.135
<i>t</i>	—	0.92	3.47	17.71	9.19	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—
IL-1 β /(pg/mL)								
常规组	15	6.93 \pm 2.21	9.42 \pm 2.31 [*]	10.53 \pm 2.42 [*]	11.36 \pm 2.69 [*]	9.54	<0.01	5.828
SHC组	17	7.34 \pm 1.92	8.27 \pm 2.06	3.63 \pm 1.17 ^{*#}	2.95 \pm 2.69 ^{*#}	28.85	<0.01	4.134
<i>t</i>	—	0.56	1.49	10.47	8.83	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—
IL-18/(pg/mL)								
常规组	15	148.46 \pm 39.94	162.55 \pm 36.88	184.47 \pm 40.11 [*]	201.44 \pm 40.92 ^{*#}	5.29	<0.01	1 559.649
SHC组	17	157.96 \pm 39.80	149.81 \pm 31.15	115.36 \pm 22.74 ^{*#}	107.13 \pm 18.22 ^{*#}	12.56	<0.01	850.860
<i>t</i>	—	0.68	1.06	6.09	8.60	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—

q 检验:与 0 h 比较 **P* < 0.05; 与 24 h 比较 #*P* < 0.05; 与 48 h 比较 ▲*P* < 0.05

细胞焦亡经典途径依赖于 Caspase-1 的介导,其具有通过蛋白水解的切割方式作用于大多数底物的裂解,包括炎性体相关的细胞因子 IL-1 β 、IL-18 及细胞焦亡的最终执行蛋白 GSDMD^[12]。XU 等^[13]利用 Caspase-1 抑制剂 VX765 处理 CLP 诱导的脓毒症小鼠模型,发现抑制剂显著下调了细胞焦亡水平并减少了炎症细胞因子的释放,保护了脑的超微结构。Caspase-1 是细胞焦亡经典途径必不可少的关键蛋白。本研究结果显示,不同程度 HIE 组新生儿血清 Caspase-1 水平均高于对照组,且其水平随病情严重而增加;接受常规治疗的中、重度 HIE 新生儿血清 Caspase-1 浓度水平在 48 h 前随治疗时间的推移上升,而后缓慢下降,接受 SHC 治疗的新生儿 Caspase-1 浓度水平随治疗时间的推移呈逐渐下降趋势,未见高峰。提示 Caspase-1 与 HIE 病情发生发展密切相关,且与常规治疗比较,SHC 治疗可有效降低 Caspase-1 水平,SHC 可能通过类似 Caspase-1 抑制剂的神经保护机制减少 HIE 病程中细胞焦亡水平以改善病程。

IL-1 β 、IL-18 是在天然免疫防御过程中细胞焦亡经 Caspase-1 充分切割底物释放的主要细胞炎症因子。研究^[14]表明,细胞焦亡最终导致细胞膜破裂的重要执行蛋白 GSDMD 影响着 IL-1 β 的分泌过程。本研究发现,HIE 新生儿血清 IL-1 β 、IL-18 与 Caspase-1 水平同时随病情严重程度升高,这或说明它们之间可能存在上下游作用的关系,相关分析结

果显示,Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 与 HIE 临床分期具有相关关系。HUANG 等^[15]利用 IRE1 α 抑制剂 STF083010 作用于新生 HIE 大鼠模型,导致了 IL-1 β 、IL-18 表达降低,证明抑制剂在新生 HIE 大鼠模型中通过逆转 HIE 细胞焦亡的神经保护机制。本研究结果显示,HIE 新生儿血清 IL-1 β 、IL-18 水平均高于对照组,且随病情严重程度而升高;常规组 IL-1 β 、IL-18 水平治疗后呈上升趋势,而 SHC 组 IL-1 β 、IL-18 水平治疗后各时点均呈下降趋势。提示 IL-1 β 、IL-18 在 HIE 病情发生、发展中发挥诱发炎症反应的作用,SHC 治疗 HIE 可通过类似 IRE1 α 抑制剂减少细胞焦亡水平而抑制缺氧缺血后炎症反应的机制发挥作用。

综上,细胞焦亡可能在 HIE 发生、发展中起重要作用,而 SHC 治疗可能通过减少缺氧缺血性脑损伤后的细胞焦亡水平而达到神经保护作用,由此可为新的 HIE 亚低温治疗方案设计及神经保护药物开发提供思路。

[参 考 文 献]

- [1] YILDIZ EP, EKICI B, TATLI B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment [J]. Exp Rev Neurother, 2017, 17(5): 449.
- [2] DOUGLAS-ESCOBAR M, WEISS MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician [J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(4): 397.
- [3] GREEN DR. The coming decade of cell death research: five riddles [J]. Cell, 2019, 177(5): 1094.

发生。

本研究的局限性:在我们使用的方案中,并没有确定并发症的严重程度,只是评估为二分法,或者有并发症,或者没有;样本量较小;被气体遮挡的肺病变超声无法检测,可能出现假阴性。

综上所述,肺超声评分可定量评估老年病人肺癌根治术 PPC 的发生,可以指导临床诊疗。

[参 考 文 献]

- [1] LAI Y, DU H, WANG X, *et al.* Status and perspectives of clinical modes in surgical patients with lung cancer: a retrospective study [J]. *Medicine*, 2016, 95(2): e2429.
- [2] TOUW HR, PARLEVLIEET KL, BEEREPOOT M, *et al.* Lung ultrasound compared with chest X-ray in diagnosing postoperative pulmonary complications following cardiothoracic surgery: a prospective observational study [J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(8): 946.
- [3] 于红奎, 刘晓, 陈嘉坤, 等. 肺超声评分对儿童重症肺炎定量评估及预后判断的价值 [J]. *中国超声医学杂志*, 2019, 35(3): 229.
- [4] ROUBY JJ, ARBELOT C, GAO Y, *et al.* Training for lung ultrasound score measurement in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(3): 398.
- [5] SOUMMER A, PERBET S, BRISSON H, *et al.* Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40

(7): 2064.

- [6] CALTABELOTI FP, ROUBY JJ. Lung ultrasound: a useful tool in the weaning process? [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2016, 28(1): 5.
- [7] LICHTENSTEIN D, MENU Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding [J]. *Chest*, 1995, 108(5): 1345.
- [8] SKUBAS NJ. Teaching whole body point-of-care ultrasound: advancing the skills of tomorrow's anesthesiologists [J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(3): 499.
- [9] ZHOU J, SONG J, GONG S, *et al.* Lung ultrasound combined with procalcitonin for a diagnosis of ventilator-associated pneumonia [J]. *Respir Care*, 2019, 64(5): 519.
- [10] LICHTENSTEIN D, MEZIERE G, BIDERMAN P, *et al.* The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(5): 1640.
- [11] BASILE V, DI MAURO A, SCALINI E, *et al.* Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis [J]. *BMC Pediatr*, 2015, 15(1): 63.
- [12] JAMBRIK Z, MONTI S, COPPOLA V, *et al.* Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(10): 1265.
- [13] MONGODI S, VIA G, GIRARD M, *et al.* Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia [J]. *Chest*, 2016, 149(4): 969.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 618 页)

- [4] 选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病多中心协作组, 邵肖梅. 选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病多中心临床研究阶段性疗效分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2006, 1(2): 99.
- [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]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(8): 584.
- [6] 邵肖梅. 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.
- [7] LIU G, LI ZG, GAO JS. Hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2017, 21(4 Suppl): 50.
- [8] MCKENZIE BA, DIXIT VM, POWER C. Fieery cell death: pyroptosis in the central nervous system [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(1): 55.
- [9] LV Y, SUN B, LU XX, *et al.* The role of microglia mediated pyroptosis in neonatal hypoxic-ischemic brain damage [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(4): 933.
- [10] NATARAJAN G, PAPPAS A, SHANKARAN S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-

ischemic encephalopathy (HIE) [J]. *Semin Perinatol*, 2016, 40(8): 549.

- [11] ZHANG Y, XU N, DING Y, *et al.* Chemerin reverses neurological impairments and ameliorates neuronal apoptosis through ChemR23/CAMKK2/AMPK pathway in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 97.
- [12] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352.
- [13] XU XE, LIU L, WANG YC, *et al.* Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80(5): 859.
- [14] BARNETT KC, TING JP. Mitochondrial GSDMD pores DAMPen pyroptosis [J]. *Immunity*, 2020, 52(3): 424.
- [15] HUANG J, LU W, DOYCHEVA DM, *et al.* IRE1 α inhibition attenuates neuronal pyroptosis via miR-125/NLRP1 pathway in a neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy rat model [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 152.

(本文编辑 卢玉清)