

[临床研究]

血清神经调节蛋白 1、叶酸在超早产儿脑损伤早期诊断、病情及预后评估中的价值研究

姜淑萍,朱洪斌,吴少君,张 玲,杨会婵,高彩云,魏雪旭

(河北省秦皇岛市妇幼保健院新生儿科,河北 秦皇岛 066000)

[摘要]目的 探究血清神经调节蛋白 1、叶酸在超早产儿脑损伤早期诊断、病情及预后评估中的价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月河北省秦皇岛市妇幼保健院收治的超早产儿 128 例为研究对象,其中 60 例超早产脑损伤患儿设为研究组,68 例健康超早产儿设为对照组,采用格拉斯哥昏迷分级法(GCs)评估研究组患儿脑损伤程度,并将其分为轻度组 23 例、中度组 19 例及重度组 18 例;研究组患儿经治疗后根据预后情况分为预后良好组 43 例和预后不良组 17 例。酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中神经调节蛋白 1 水平;电化学发光免疫法测定血清中叶酸水平;Spearman 分析神经调节蛋白 1、叶酸相关性;及两者与脑损伤程度的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清中神经调节蛋白 1、叶酸水平对早期诊断及预后的诊断价值。结果 研究组血清神经调节蛋白 1、叶酸表达水平低于对照组,差异具有统计学意义(t 值分别为 6.894、8.947, $P < 0.001$);轻度组、中度组、重度组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达水平依次降低,差异具有统计学意义(F 值分别为 18.051、64.521, $P < 0.001$);Spearman 相关分析显示,血清神经调节蛋白 1、叶酸表达水平与脑损伤程度均呈负相关性(r 值分别为 -0.624、-0.539, $P < 0.05$),血清神经调节蛋白 1 与叶酸表达水平呈正相关性($r = 0.567$, $P < 0.05$);预后良好组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达水平高于预后不良组,差异具有统计学意义(t 值分别为 8.685、9.419, $P < 0.001$);血清中神经调节蛋白 1、叶酸及联合诊断超早产儿脑损伤发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.864、0.821、0.934,联合诊断效能更好(Z 值分别为 2.869、3.603, $P < 0.05$);血清中神经调节蛋白 1、叶酸及联合预测超早产儿脑损伤患儿预后不良的 AUC 分别为 0.848、0.871、0.979,联合预测效能更好(Z 值分别为 2.616、2.688, $P < 0.05$)。结论 超早产儿脑损伤患者血清中神经调节蛋白 1、叶酸水平降低,与脑损伤程度呈负相关,两者对超早产儿脑损伤早期诊断、不良预后发生具有一定的诊断价值。

[关键词]神经调节蛋白 1;叶酸;超早产儿;脑损伤;诊断;预后

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.03.008

[中图分类号]R174.1**[文献标识码]**A**[文章编号]**1673-5293(2025)03-0054-06

Clinical values of serum neuregulin-1 and folic acid for early diagnosis, evaluation of disease condition and prediction of prognosis of brain injury in extremely preterm infants

JIANG Shuping, ZHU Hongbin, WU Shaojun, ZHANG Ling, YANG Huichan, GAO Caiyun, WEI Xuexu

(Department of Neonatology, Qinhuangdao Municipal Maternal and Child Health Hospital, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate clinical values of serum neuregulin-1 and folic acid for early diagnosis, evaluation of disease condition and prediction of prognosis of brain injury in extremely preterm infants. **Methods** A total of 128 extremely preterm infants who admitted to Qinhuangdao Municipal Maternal and Child Health Hospital, Hebei province from January 2020 to December 2022 were selected as study subjects. 60 extremely preterm infants with brain injury were assigned to study group, and 68 healthy extremely preterm infants were divided into control group. Glasgow coma scale (GCs) was applied to evaluate degree of brain injury of extremely preterm infants in the study group, further they were stratified into mild brain injury group ($n = 23$), moderate brain injury group ($n = 19$) and severe brain injury group ($n = 18$). After treatment, these extremely preterm infants in the study group were divided into good prognosis group ($n = 43$) and poor prognosis group ($n = 17$) according to prognoses of the extremely preterm infants. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum level of neuregulin-1, and electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) was applied to detect serum level of folic acid. Spearman correlation analysis was applied to analyze correlation between neuregulin-1 and folic acid, and correlations of the two indexes with severity of brain injury of

[收稿日期]2024-01-18**[基金项目]**秦皇岛市科学技术研究与发展项目(202301A262)**[作者简介]**姜淑萍(1983—),女,副主任医师,主要从事新生儿急救与早产儿疾病研究。**[通讯作者]**朱洪斌,副主任医师。

the extremely preterm infants. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze diagnostic and predictive values of serum levels of neuregulin-1 and folic acid for early diagnosis and prognosis of the disease. **Results** The expression levels of serum neuregulin 1 and folic acid in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=6.894$ and 8.947 respectively, both $P<0.001$). The expression levels of neuregulin 1 and folic acid in serum of the extremely preterm infants in the mild brain injury group, the moderate brain injury group and the severe brain injury group decreased successively, and the differences were statistically significant ($F=18.051$ and 64.521 respectively, both $P<0.001$). Spearman correlation analysis showed that the expression levels of neuregulin 1 and folic acid in serum were both negatively correlated with degree of brain injury ($r=-0.624$ and -0.539 respectively, both $P<0.05$), and neuregulin 1 and folic acid were positively correlated each other ($r=0.567$, $P<0.05$). The expression levels of neuregulin 1 and folic acid in serum of the extremely preterm infants in the good prognosis group were higher than those in the poor prognosis group, and the differences were statistically significant ($t=8.685$ and 9.419 respectively, both $P<0.001$). The areas under the curve (AUCs) of serum neuregulin 1, folic acid and combination of the two indexes for diagnosing brain injury of the extremely preterm infants were 0.864, 0.821 and 0.934 respectively, indicating that the diagnostic efficacy of the combination of the two indexes was better ($Z=2.869$ and 3.603 respectively, both $P<0.05$). The AUCs of serum neuregulin 1, folic acid and the combination of the two indexes for predicting poor prognosis of the extremely preterm infants with brain injury were 0.848, 0.871 and 0.979 respectively, indicating that the predictive efficacy of the combination of the two indexes was better ($Z=2.616$ and 2.688 respectively, both $P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of neuregulin-1 and folic acid of the extremely preterm infants with brain injury descend, and the two indexes are negatively correlated with degree of brain injury. So, the two indexes have certain diagnostic values for early diagnosis and prediction of poor prognosis of these extremely preterm infants with brain injury.

[Key words] neuregulin-1; folic acid; extremely preterm infant; brain injury; diagnosis; prognosis

早产在全球发病率较高,由于大脑不成熟、围产期窒息、产前感染/炎症、慢性缺氧等不良因素可诱发脑损伤,继而导致患儿死亡或遗留神经系统后遗症,其风险与出生时的发育程度成反比^[1]。脑损伤是超早产儿(妊娠 <28 周)的常见并发症,给家庭和社会带来沉重的负担^[2]。因此,寻找能够早期诊断超早产儿脑损伤,同时可以评估病情、改善预后的生物标志物具有重要意义。神经调节蛋白 1 是一种神经营养生长因子,研究表明,内源性神经调节蛋白 1 可减轻急性脑损伤动物模型中的脑组织损伤(急性缺血性中风,神经毒素暴露相关脑损伤),起神经保护作用^[3]。叶酸是一种必需的 B 族维生素,在 DNA 合成和细胞分裂中发挥作用,以支持生长和胎儿发育^[4]。研究表明,叶酸缺乏可导致胎儿神经管缺陷和贫血,也可导致高同型半胱氨酸血症,进而增加脑血管疾病的风险^[5]。鉴于超早产儿脑损伤患者血清神经调节蛋白 1、叶酸水平与超早产儿脑损伤早期诊断、疾病严重程度及不良预后报道较少,本研究将对此进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月河北省秦皇岛

市妇幼保健院收治的 128 例超早产儿为研究对象。纳入标准:①胎龄 <28 周;②单胎妊娠;③孕期无严重并发症。排除标准:①先天性畸形、遗传因素导致脑损伤;②中枢神经疾病;③住院期间感染低血糖脑病或胆红素脑病。所有研究对象的家属均知情同意,本研究获得本院伦理委员会审核批准(批准号:QHDFY-20230310A05)。

根据颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和超声检查结果分为研究组(超早产脑损伤患儿 60 例)和对照组(健康超早产儿 68 例)。研究组男 29 例,女 31 例;平均胎龄(26.98 ± 2.34)周;平均体质量(0.98 ± 0.15)kg;生产方式:顺产 28 例、剖宫产 32 例。对照组男 30 例,女 38 例;平均胎龄(26.87 ± 2.15)周;平均出生体重(0.99 ± 0.17)kg;生产方式:顺产 32 例、剖宫产 36 例。两组基本资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

根据格拉斯哥昏迷分级法(Glasgow coma scale, GCs)从睁眼(分数范围 1~4)、语言(分数范围 1~5)和运动(分数范围 1~6)评估研究组患儿脑损伤程度^[6]。GCs 越低脑损伤越严重,分为轻度组 23 例($GCs\geq 13$ 分)、中度组 19 例($GCs\geq 9$ 分)及重度组 18 例($GCs<9$ 分)。

1.2 研究方法

1.2.1 血清中神经调节蛋白 1、叶酸水平检测

空腹采集研究对象的静脉血静置 30 min,采用 xinyan22-013 高速离心机(上海欣言生物科技有限公司),3 000r/min 离心 20 min,分离出上清,样本放置 Forma 89000 系列立式超低温冰箱(广州东锐科技有限公司)保存。酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清中神经调节蛋白 1 水平,ELISA 试剂盒(SBJ-H0510)购于南京森贝伽生物科技有限公司;电化学发光免疫法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)测定血清中叶酸水平,叶酸测定试剂盒(YDLC-15427)购于上海羽喙生物科技有限公司。

1.2.2 预后评估

研究组患儿根据预后情况分为预后良好组 43 例和预后不良组 17 例。纠正胎龄 40 周采用 Bayley 婴幼儿发展量表(Bayley Scales of Infant and Toddler Development- II Edition, BSID- II)评估患儿运动发育指数及智力发育指数,运动发育指数及智力发育指数都 ≥ 70 分为发育正常,任意一项 <70 分为发育异常。预后良好组患儿表现为基本生命体征平稳、体重快速增长、运动发育指数及智力发育指数都 ≥ 70 分;预后不良组患儿救治无效死亡或运动发育指数及智力发育指数其中一项 <70 分。

1.3 统计学方法

用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间行 t 检验;Spearman 相关分析神经调节蛋白 1、叶酸之间的相关性及两者与脑损伤程度的相关性;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清中神经调节蛋白 1、叶酸水平对超早产脑损伤患儿早期诊断和预后预测的临床价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和研究组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达比较

研究组血清神经调节蛋白 1、叶酸表达水平低于对照组,差异具有统计学意义(t 值分别为 6.894、8.947, $P < 0.001$),见表 1。

表 1 对照组和研究组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of expression levels of neuregulin 1 and folic acid in serum between the study group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	神经调节蛋白 1(pg/mL)	叶酸(ng/mL)
对照组	68	21.59 $\pm$ 4.37	8.15 $\pm$ 1.47
研究组	60	16.84 $\pm$ 3.26	5.97 $\pm$ 1.26
t		6.894	8.947
P		<0.001	<0.001

2.2 不同脑损伤程度患者血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达比较

轻度组、中度组、重度组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达水平依次降低,差异具有统计学意义(F 值分别为 18.051、64.521, $P < 0.001$),见表 2。

表 2 轻度组、中度组、重度组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum expression levels of neuregulin 1 and folic acid among the mild brain injury group, the moderate brain injury group and the severe brain injury group ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	神经调节蛋白 1(pg/mL)	叶酸(ng/mL)
轻度组	23	20.18 $\pm$ 4.29	7.98 $\pm$ 1.29
中度组	19	16.59 $\pm$ 3.68 ^a	5.46 $\pm$ 1.08 ^a
重度组	18	12.84 $\pm$ 3.54 ^{ab}	3.94 $\pm$ 1.04 ^{ab}
F		18.051	64.521
P		<0.001	<0.001

注:^a相较于轻度组,差异有统计学意义;^b相较于中度组,差异有统计学意义。

2.3 血清神经调节蛋白 1、叶酸相关性及两者与脑损伤程度的相关性

Spearman 相关分析显示,血清神经调节蛋白 1、叶酸表达水平与脑损伤程度均呈负相关性(r 值分别为 -0.624 、 -0.539 , $P < 0.05$),血清神经调节蛋白 1 与叶酸表达水平呈正相关性($r = 0.567$, $P < 0.05$)。

2.4 预后良好组和预后不良组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达水平比较

预后良好组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达水平高于预后不良组,差异具有统计学意义(t 值分别为 8.685、9.419, $P < 0.001$),见表 3。

表 3 预后良好组和预后不良组血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of expression levels of neuregulin-1 and folic acid in serum between the good prognosis group and the poor prognosis group ($\bar{x} \pm s$)			
分组	例数	神经调节蛋白 1(pg/mL)	叶酸(ng/mL)
预后良好组	43	18.26±2.18	7.02±1.48
预后不良组	17	13.24±1.51	3.31±1.05
<i>t</i>		8.685	9.419
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达对超早产儿脑损伤的诊断价值

以超早产儿是否发生脑损伤(是=1,否=0)为状态变量,以血清神经调节蛋白 1、叶酸水平为检验变量绘制 ROC 曲线。结果显示,血清神经调节蛋白 1 诊断脑损伤发生的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.864(95%CI:0.792~0.918),敏感度为 90.00%,特异度为 75.00%,截断值为 19.26pg/mL;叶酸诊断脑损伤发生的 AUC 为 0.821(95%CI:0.744~0.833),敏感度为 83.33%,特异度为 70.59%,

截断值为 7.17ng/mL;两者联合检测的 AUC 为 0.934(95%CI:0.876~0.970),敏感度为 82.67%,特异度为 88.24%,联合诊断效能更好(*Z* 值分别为 2.869、3.603, $P<0.05$),见图 1 和表 4。

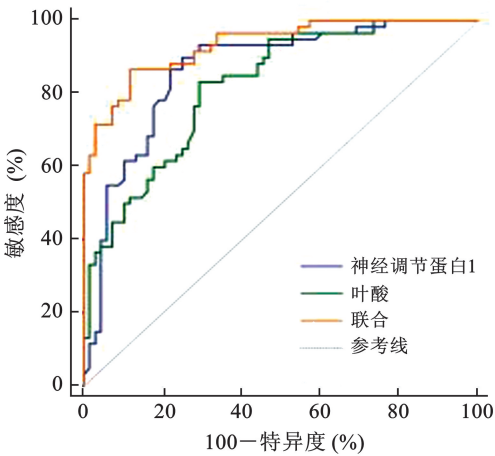


图 1 血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达诊断超早产儿脑损伤的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum neuregulin-1 and folic acid expressions for diagnosing brain injury of the extremely preterm infants

表 4 血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达对超早产儿脑损伤的诊断价值

Table 4 Diagnostic values of serum neuregulin-1 and folic acid expressions for brain injury of the extremely preterm infants						
因素	截断值	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI	<i>P</i>
神经调节蛋白 1(pg/mL)	19.26	0.864	90.00	75.00	0.792~0.918	<0.001
叶酸(ng/mL)	7.17	0.821	83.33	70.59	0.744~0.833	<0.001
联合	—	0.934	82.67	88.24	0.876~0.970	<0.001

2.6 血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达对脑损伤患儿预后的预测价值

以超早产脑损伤患儿预后情况(预后不良=1,预后良好=0)为状态变量,以血清神经调节蛋白 1、叶酸水平为检验变量绘制 ROC 曲线。结果显示,血清中神经调节蛋白 1 诊断不良预后发生的 AUC 为 0.848(95%CI:0.732~0.928),敏感度为 76.47%,特异度为 83.72%,截断值为 14.96pg/mL;叶酸诊断不良预后发生的 AUC 为 0.871(95%CI:0.760~0.944),敏感度为 94.12%,特异度为 74.42%,截断值为 5.62ng/mL;两者联合检测的 AUC 为 0.979(95%CI:0.904~0.995),敏感度为 90.12%,特异度为 93.02%,联合诊断效能更好(*Z* 值分别为 2.616、2.688, $P<0.05$),见图 2 和表 5。

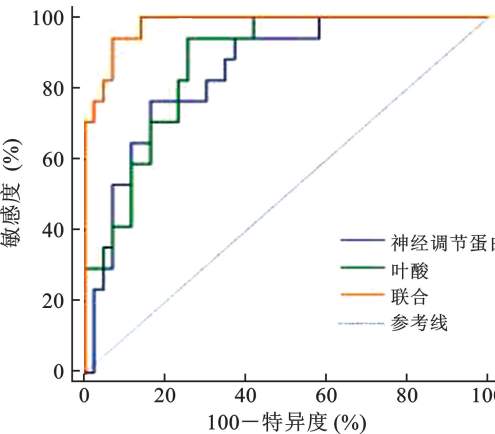


图 2 血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达预测超早产脑损伤患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of serum expressions of neuregulin-1 and folic acid in predicting poor prognosis of the extremely premature infants with brain injury

表 5 血清中神经调节蛋白 1、叶酸表达对超早产脑损伤患儿预后不良的预测价值

Table 5 The predictive values of serum neuregulin-1 and folic acid expressions for poor prognosis of the extremely premature infants with brain injury

因素	截断值	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI	P
神经调节蛋白 1(pg/mL)	14.96	0.848	76.47	83.72	0.732~0.928	<0.001
叶酸(ng/mL)	5.62	0.871	94.12	74.42	0.760~0.944	<0.001
联合	—	0.979	90.12	93.02	0.904~0.995	<0.001

3 讨论

3.1 血清神经调节蛋白 1 对超早产儿脑损伤影响的分析

超早产儿脑损伤的临床症状和体征不明显,目前头颅超声、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等神经影像学在检测和评估超早产儿神经系统损伤方面起着关键作用,但头颅超声由于技术因素和身体限制可能导致图像欠佳,导致诊断不正确,而 MRI 扫描时间长、新生儿配合困难,导致其使用受到限制^[7]。近年来一些研究发现,血液生物标志物可用来诊断超早产脑损伤和预测神经发育结局^[8]。神经调节蛋白 1 通过 ErbB 受体酪氨酸激酶家族的作用触发信号转导,参与神经系统发育和神经元损伤的恢复。研究发现,神经调节蛋白 1 在急性卒中期间对大脑皮层和白质(包括胼胝体和穹窿)均具有显著的神经保护作用^[9]。神经调节蛋白 1 参与维持血脑屏障完整性和脑微血管细胞活力,并且在血红素诱导的损伤和缺血的情况下具有细胞保护作用^[10]。神经调节蛋白 1 也被证明能够调节 Bcl-2 等抗凋亡蛋白的表达,抑制细胞凋亡和促炎反应,并可抑制单核细胞浸润、炎性细胞因子产生和星形胶质细胞活化^[11]。本研究发现,神经调节蛋白 1 在超早产儿脑损伤患者血清中低表达,并随着脑损伤程度的加重,血清中神经调节蛋白 1 水平显著降低,并与脑损伤程度呈负相关性。血管性痴呆患者的血清神经调节蛋白 1 水平下降,神经调节蛋白 1 与认知功能、神经功能和预后具有明显相关性^[12]。

3.2 叶酸对超早产儿脑损伤影响的分析

叶酸是一种水溶性 B 族维生素,与中枢神经系统的功能和发育密切相关,在受孕前后摄入足够的叶酸可降低后代出现神经管缺陷的概率^[13]。叶酸

已被证明可以降低首次卒中的风险并改善其不良预后^[14]。叶酸通过抑制 N-甲基-d-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)的过度激活,增强突触功能来改善认知功能障碍并改善缺血性脑损伤^[15]。叶酸状态不足与神经退行性疾病和脑血管疾病风险增加之间存在关系^[16]。贾碧野等^[17]于 2016 年研究发现,急性缺血性脑卒中患者血清中叶酸水平降低,低水平的叶酸含量可作为急性缺血性脑卒中潜在的预后评估标志物。本研究发现,超早产儿脑损伤患者血清中叶酸水平降低,并随着脑损伤程度的加重,血清中叶酸水平依次降低,并与脑损伤程度呈负相关性。

3.3 血清神经调节蛋白 1、叶酸对超早产儿预后影响的分析

本研究中发现,预后不良患者血清中神经调节蛋白 1 水平降低,神经调节蛋白 1 对超早产儿脑损伤不良预后发生具有一定的预测价值。结果提示血清中神经调节蛋白 1 表达水平降低可能是超早产儿脑损伤的标志,对脑损伤的早期诊断、病情和预后评估具有重要参考价值。预后不良患者血清中叶酸水平降低,叶酸对超早产儿脑损伤早期诊断、不良预后发生也具有一定的临床价值,本研究联合 ROC 曲线分析,神经调节蛋白 1 和叶酸联合诊断 AUC 为 0.979,均高于各自单一诊断,表明神经调节蛋白 1 联合叶酸检测的价值优于单独检测,为及时治疗、缓解病情提供一定参考。

综上所述,超早产儿脑损伤患者血清中神经调节蛋白 1、叶酸水平降低,与脑损伤程度呈负相关性,两者对超早产儿脑损伤早期诊断和预测预后不良均具有一定的临床价值。但本研究依然存在不足之处,神经调节蛋白 1、叶酸与超早产儿脑损伤的发生发展的具体作用机制尚不清楚,仍需在细胞和动物实验中进一步阐明,这也是后续研究的方向。

[参考文献]

- [1] Yates N, Gunn A J, Bennet L, et al. Preventing Brain Injury in the Preterm Infant-Current Controversies and Potential Therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1671-1695.
- [2] Ophelders DRMG, Gussenhoven R, Klein L, et al. Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers and Therapeutics: Timing Is Key[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1871-1912.
- [3] Noll J M, Li Y, Distel T J, et al. Neuroprotection by Exogenous and Endogenous Neuregulin-1 in Mouse Models of Focal Ischemic Stroke[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(2): 333-342.
- [4] Liu H Y, Liu S M, Zhang Y Z. Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(4): 963-976.
- [5] Zhang Y, Wang L, Zhou X, et al. The immunomodulatory mechanism of brain injury induced by hyperhomocysteinemia in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9421-9429.
- [6] 杨培娜, 李凡, 王亮亮. 血清 NPY EPO 在早产儿脑损伤诊断及严重程度评估中的价值[J]. *临床心身疾病杂志*, 2022, 28(4): 110-113.
- [7] Griffiths P D, Bradburn M, Campbell M J, et al. MRI in the diagnosis of fetal developmental brain abnormalities: the MERIDIAN diagnostic accuracy study [J]. *Health Technol Assess*, 2019, 23(49): 1-144.
- [8] Posod A, Wechselberger K, Pellkofer Y, et al. Investigation of secretoneurin as a potential biomarker of brain injury in very preterm infants: A pilot study[J]. *PLoS One*, 2023, 18(4): e0284096-e0284111.
- [9] Wang S, Li Y, Paudyal R, et al. Evaluation of neuregulin-1's neuroprotection against ischemic injury in rats using diffusion tensor imaging[J]. *Magn Reson Imaging*, 2018, 53(1): 63-70.
- [10] Chambliss C, Richardson T, Onyekaba J, et al. Elevated neuregulin-1 β levels correlate with plasma biomarkers of cerebral injury and high stroke risk in children with sickle cell anemia[J]. *Endocr Metab Sci*, 2021, 3(1): 100088-100103.
- [11] Niu H M, Ma D L, Wang M Y, et al. Epimedium flavonoids protect neurons and synapses in the brain via activating NRG1/ErbB4 and BDNF/Fyn signaling pathways in a chronic cerebral hypoperfusion rat model [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162(1): 132-140.
- [12] 钟文清, 陈晓瑜, 刘丹丹. 血管性痴呆患者血清神经调节蛋白 1、神经元正五聚蛋白 2 的表达及临床意义[J]. *临床神经病学杂志*, 2023, 36(1): 28-33.
- [13] Cawley S, McCartney D, Woodside J V, et al. Optimization of folic acid supplementation in the prevention of neural tube defects[J]. *J Public Health (Oxf)*, 2018, 40(4): 827-834.
- [14] Wu H, Zhang Y, Li H, et al. Interaction of serum calcium and folic acid treatment on first stroke in hypertensive males[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(4): 2381-2388.
- [15] Liang X, Shi L, Wang M, et al. Folic acid ameliorates synaptic impairment following cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting excessive activation of NMDA receptors[J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 112(1): 109209-109214.
- [16] Cheng M, Yang L, Dong Z, et al. Folic acid deficiency enhanced microglial immune response via the Notch1/nuclear factor kappa B p65 pathway in hippocampus following rat brain I/R injury and BV2 cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7): 4795-4807.
- [17] 贾碧野, 崔鲜花, 尤昕. 血清叶酸、维生素 B12 水平对急性缺血性脑卒中预后的影响[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(8): 1332-1334.

[专业责任编辑: 艾 婷]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]