

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.10.024

综述

亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展

张鹏 综述 程国强 审校

(复旦大学附属儿科医院新生儿科 / 卫生部国家重点实验室, 上海 201102)

[摘要] 临床随机对照试验已经证实了亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)的安全性和有效性,可降低病死率或严重神经系统后遗症发生率。许多发达国家的NICU已将亚低温作为治疗新生儿HIE的常规方法,我国部分NICU也逐步开展这一疗法,但接受治疗的患儿中仍有40%~50%死亡或伴有严重的神经系统发育异常。哪些病人适合接受亚低温治疗,对这些病人应采取何种降温方式、亚低温治疗的最佳时机、治疗持续的时间、最佳目标温度、亚低温联合其他治疗方法的安全性及远期预后等问题有待进一步探讨,本文将就这些问题的临床研究最新进展做一综述。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 918-922]

[关键词] 亚低温; 缺氧缺血性脑病; 新生儿

Research progress in mild hypothermia treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

ZHANG Peng, CHENG Guo-Qiang. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Email: gqchengcm@yahoo.com.cn)

Abstract: Randomized controlled trials have demonstrated the safety and efficacy of mild hypothermia in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), which can reduce mortality or the incidence of severe neurological sequelae. Mild hypothermia has been used in the neonatal intensive care unit (NICU) as a routine treatment method for neonatal HIE in many developed countries, and it is increasingly applied in some NICUs in China. However, 40%-50% of the neonates treated with mild hypothermia die or develop severe neurological disability. Thus, to achieve the best neuroprotective effect, issues such as selection of patients with indications for mild hypothermia, cooling method, optimal time for mild hypothermia, duration of mild hypothermia, optimal target temperature, and the safety and long-term effects of mild hypothermia combined with other therapies, need to be further discussed. This article reviews the latest progress in clinical research on these issues. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(10): 918-922]

Key words: Mild hypothermia; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Neonate

临床试验^[1-6]及Meta分析^[7-8]证实了亚低温在治疗新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)方面的安全性和有效性,能显著降低足月儿18月龄时病死率和严重伤残发生率($RR=0.76$, $95\%CI: 0.69\sim0.84$),患儿18月龄时神经功能正常者的存活率明显增加($RR=1.63$, $95\%CI: 1.36\sim1.95$),NNT值(the number need to treat)为7, $95\%CI$ 为(5, 10)^[8]。因此,部分发达国家已将亚低温作为新生儿HIE的常规治疗方法^[9]。2010年美国儿科学会也将亚低温治疗作为

新生儿窒息复苏后的常规管理方法^[10]。尽管大多数临床中心亚低温主要用于胎龄大于35周的中重度HIE患儿,将直肠(全身降温)温度或鼻咽部温度(选择性头部低温)降低到34℃左右,并维持72h,然后以每小时0.5℃速度缓慢复温,在治疗过程中监测体温、血压、氧饱和度、呼吸、肝肾功能、水电解质平衡、尿量、神经系统症状和体征等,但目前在病人选择、降温方式、降温幅度、复温等方法存在差异,且接受亚低温治疗的患儿中仍有40%~50%死亡或伴有严重的神经系统发育

[收稿日期] 2013-01-06; [修回日期] 2013-04-09

[基金项目] 上海市科委医学引导项目(项目编号: 10411960700)。

[作者简介] 张鹏,男,硕士,住院医师。

异常。因此,亚低温治疗为新生儿 HIE 患儿带来希望,但也存在争议和挑战,仍然需要更深入的研究进一步提高亚低温治疗新生儿 HIE 的疗效,减少低温带来的不良反应。本文将对亚低温治疗新生儿 HIE 的临床研究最新进展做一综述。

1 病人的选择

目前的临床多中心研究提示,亚低温治疗可以显著改善中度 HIE 患儿的预后,治疗的时间窗为生后 6 h^[1-6]。依据 Sarnat 分度在生后 6 h 内筛选出适合亚低温治疗的患儿比较困难,而振幅整合脑电图(amplitude-integrated electroencephalography, aEEG)在早期评价新生儿 HIE 的严重度和预后方面具有较大的价值,部分已经完成的临床实验^[2-4]已将异常 aEEG 作为入选标准之一,但 Sarkar 等^[11]认为 aEEG 不适合作为亚低温治疗时的入选标准之一。已发表的亚低温治疗 HIE 的临床研究较少涉及轻度 HIE, Zhou 等^[5]研究提示轻度 HIE 患儿较少发生神经系统后遗症,且亚低温对这些患儿疗效不显著。但也有研究表明 Sarnat I 度(即轻度)的 HIE 患儿与儿童期认知功能差相关^[12]。Sarnat I 度患儿的认知和记忆评分低于正常组^[13]。因此轻度 HIE 患儿是否为亚低温治疗受益者需要更大样本的研究,特别是目前很难根据客观指标在生后早期评价 HIE 的严重度,仅仅对中重度 HIE 的患儿给予亚低温治疗可能遗漏一些可能受益的患儿。

2 降温方法的选择

新生儿亚低温治疗主要有全身降温、选择性头部降温联合全身轻度降温两种方式。Meta 分析已经证实了亚低温在治疗新生儿 HIE 方面具有神经保护作用,但没有证据表明哪种降温方式临床效果更好^[7]。降温的措施包括专业的亚低温治疗仪和简易降温方法如风扇、冰袋、降温垫和自然降温等。目前已经完成的多中心临床研究中用于亚低温治疗的设备非常昂贵。许多发展中国家开展了一些低成本的简易降温方法研究。凝胶冰袋能反复冷冻,在实施过程中通过每小时更换一次凝胶冰袋,使其温度在 7~10℃(通过冰箱冷冻),维持直肠温度在 33~34℃,具有成本低廉,操作方便等优点。ICE 试验表明简易、实用的凝胶冰袋能安全有效地实施全身降温^[6]。Thomas 等^[14]通过对 20 名中重度脑病患儿应用凝胶冰袋进行全身亚低温治疗,证实可重复使用的凝胶冰袋能快速

方便地达到和维持亚低温治疗所需的目标温度。Bharadwaj 等^[15]用凝胶冰袋实施亚低温,对患儿随访至 6 个月发现亚低温治疗组的病死率和神经发育情况优于对照组。Horn 等人在南非用冰帽^[16]、风扇^[17]和凝胶冰帽^[18-19]诱导降温,能快速达到并能稳定维持目标温度,在实施亚低温治疗的过程中没有观察到严重的不良反应。Kendall 等^[20]研究发现缺乏专业降温设施时,在监测直肠温度的情况下进行被动降温是一种方便有效的实施亚低温治疗的技术。但这些简易降温方式的降温效果、温度维持和疗效仍需要进一步临床评估。

3 亚低温治疗的时间窗

3.1 转运途中亚低温治疗

为了最大限度地发挥亚低温的神经保护作用,在基层医院及转运途中实施亚低温治疗显得尤为重要^[21]。加拿大 CPQCC 和 CPeTS 数据库显示在接受亚低温治疗的 HIE 患儿中,69% 的患儿在转运途中给予了降温处理,与其他 RCT 研究相比,患儿的病死率有所降低^[22]。Johnston 等^[23]研究表明运用伺服温度控制系统在转运途中能安全有效地控制核心温度达到 33.5℃,到达治疗中心时患者的温度在 33.4~33.8℃之间。Hallberg 等^[24]和 Anderson 等^[25]通过关闭保育箱或移走所有保温设施在转运途中实施被动降温,到达治疗中心时患者的体温已经接近目标温度。TOBY 试验^[2]、ICE 试验^[6]的部分患儿在转运途中也给予了低温治疗。Kendall 等^[20]的研究表明转运之前单独运用被动降温能使 89% 的患儿体温降低。Fairchild 等^[26]对 50 名接受亚低温治疗的 HIE 患儿进行分析(大部分患儿首先由基层医生实施被动降温,救护人员到达后应用凝胶冰袋实施主动降温),34% 的患儿体温 <32℃,虽然入院时基本生命指征和实验室指标与适当降温者相比并没有显著差异,但在转运途中,需要持续监测直肠温度,避免出现过度降温。Zanelli 等^[27]报道了 2 名患儿转运途中未检测直肠温度,导致过度降温(29.2℃和 29.6℃)。

3.2 出生 6 h 后开始亚低温治疗

目前开始亚低温治疗的时间为生后 6 h 内,但部分 HIE 患儿可能错过了最佳的治疗时间窗,如果亚低温治疗的时间延至出生 6 h 后,将会使更多的患儿受益。Li 等^[28]将出生 10 h 之内的中重度 HIE 患儿随机分为全身亚低温组($n=46$)和对照组($n=47$),结果显示亚低温组病死率或中重度残疾率显著低于对照组;进一步亚组分析表明生后

6~10 h之内实施亚低温治疗,患儿的病死率或18月龄时中重度残疾发生率与生后6 h之内接受亚低温治疗并无差别,该研究结果提示延迟的亚低温治疗对HIE患儿同样有效,但仍需要进一步的临床研究结果支持。

4 治疗持续时间

缺氧缺血损伤后6 h内开始亚低温治疗,并持续至继发性能量损伤的全过程,具有有效且持久的神经保护作用。由于新生儿脑损伤的时间难以确定,目前有关治疗持续的时间至少48~72 h。6个临床试验^[1-6]治疗持续时间为72 h, Gunn等^[29]进行的持续时间为48~72 h。长时间降温具有神经保护作用,但同时也会增加凝血功能障碍和全身性感染等不良反应的发生率。目前还没有超过72 h降温疗效的报道。最有效、安全的治疗持续时间目前尚无定论。

5 亚低温治疗的目标温度

轻中度低温疗法在临床上已经得到广泛的应用,一些试验组已经开始探讨深度低温的神经保护效果。Compagnoni等^[30]进行的一项回顾性研究将患儿分为对照组($n=11$)、轻度低温组(降温温度维持在 $32\sim 34^{\circ}\text{C}$, $n=10$)及深度低温组(降温温度维持在 $30\sim 33^{\circ}\text{C}$, $n=18$),对照组脑组织MRI异常和神经发育异常率显著高于轻度和深度组,而轻度和深度组之间无明显差异,且未观察到严重的不良反应。目前没有临床证据支持将温度进一步降低对患儿有益,因此临床应用过程中应尽量避免过度降温,治疗过程中维持体温在 $33\sim 34^{\circ}\text{C}$ 。

6 复温

复温前首先停止降温,然后进行复温。目前有关复温的速率缺乏围产期动物实验的证据。现在多主张自然复温,必要时运用加热毯。室温维持在 $25\sim 26^{\circ}\text{C}$,湿度控制在55%~60%。通常复温宜缓慢,时间 ≥ 5 h,体温上升 $\leq 0.5^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 。避免快速复温引起的低血容量性休克、反跳性高血钾、凝血功能障碍等^[31]。Battin等^[32]报道1例新生儿在复温过程中出现反跳性惊厥。因此复温过程仍须监测肛温,体温恢复正常后每4 h测一次体温。

7 亚低温联合其他治疗方法

临床试验证实了亚低温治疗HIE的有效性,亚低温联合其他治疗方法是否可以获得更好的临床效果呢? Wu等^[33]将HIE患者分为4组,每组给予不同浓度促红细胞生成素(EPO, 250 U/kg, $n=3$; 500 U/kg, $n=6$; 1000 U/kg, $n=7$; 2500 U/kg, $n=8$)联合亚低温治疗,通过对血EPO浓度和曲线下面积进行分析,表明EPO剂量为1000 U/kg时联合亚低温治疗具有最佳的神经保护作用,实验中无死亡或严重不良反应发生。Fan等^[34]研究表明亚低温联合EPO(5 KU/kg)能改善26%雄性大鼠的神经发育结果。Fang等^[35]建立生后7 d大鼠缺氧缺血模型,HI后即刻、24 h及1周分别给予EPO(1000 U/kg)联合8 h的全身低温治疗,HI后2周和6周分别运用圆筒试验(cylinder rearing test)和组织病理学进行感觉运动功能测试及脑损伤评分,结果发现各组之间并无明显差别。生后7日龄的HI大鼠,氩联合亚低温治疗具有组织保护作用,能显著改善远期预后^[36]。即使延迟或短期应用惰性气体氩,也能起到相同的神经保护作用^[37]。氩联合亚低温能减少颅脑MRS的异常,减少大脑某些区域的细胞凋亡^[38]。Chakkarapani等^[39]通过实验验证了密闭氩循环转运系统的可行性。

8 亚低温与早产儿HIE

目前还不清楚亚低温能否早期干预早产儿脑损伤^[40]。NICHD试验^[1]、CoolCap试验^[3]、TOBY试验^[2]以及欧洲协作组^[4]患儿的纳入标准为胎龄 ≥ 36 周,ICE试验^[6]和Eicher等^[41-42]进行的试验胎龄 ≥ 35 周。Laura等^[43]和Azzopardi等^[44]对34周的HIE早产儿实施全身亚低温治疗并随访至18月龄时未发现异常,提示晚期早产儿脑损伤给予亚低温治疗是安全的。Hall等^[45]对15名伴有坏死性小肠结肠炎和多器官衰竭的早产儿(胎龄27周)给予轻度亚低温治疗,结果表明亚低温治疗未增加患儿出血、感染及病死率,提示轻度亚低温治疗对于伴有重度坏死性小肠结肠炎和多器官衰竭的更小胎龄的HIE患儿也是安全可行的。现有的资料还不足以支持对早产儿HIE进行亚低温治疗,必须进一步评估其安全性和有效性。

9 亚低温治疗的远期脑保护效果

多项RCT研究证据表明,亚低温治疗可以降低

低新生儿 HIE 的病死率和 18~24 个月时严重伤残的发生率^[2-6]，但远期效果如何？Shankaran 等^[46]对接受过亚低温治疗的 HIE 患儿随访至 6~7 岁，亚低温治疗组与未接受亚低温治疗组相比病死率或严重伤残的发生率明显降低（ $RR=0.72$ ， $95\%CI: 0.54\sim0.97$ ， $P=0.03$ ）。Guillet 等^[47]对参与 CoolCap 试验^[3]的 HIE 患儿进行长期随访至 7~8 岁并进行神经功能评价，结果表明这部分患儿 7~8 岁的神经功能评价结果与其 18 个月时的神经功能评价结果相关，提示 18 个月的神经功能评价具有很高的远期预测价值。从目前已经发表的研究资料看，亚低温治疗新生儿 HIE 的远期疗效值得期待。

10 亚低温治疗的不良反应

亚低温治疗可以引起窦性心动过缓、QT 间期延长、室性心律失常、心搏出量减少及低血压等；亚低温能减少肺表面活性物质的产生，增加肺血管阻力，增加耗氧量；亚低温通过影响全身的凝血功能和血液黏度，导致机体血小板减少，白细胞减少，引起凝血障碍、出血、贫血、败血症等；亚低温会导致肝肾功能损害，影响机体的新陈代谢，导致代谢性酸中毒、低钾血症和低血糖^[48]。

HIE 是新生儿期的常见病，HIE 在发达国家的发病率为 1~2/1000，而在发展中国家更为常见，全世界每年 400 万的新生儿死亡病例中 99% 发生在发展中国家，1/4 与围产期窒息有关^[49]。其发病机制复杂，常引起新生儿死亡，存活者往往留有不同程度的脑损害。发达国家已将亚低温作为治疗新生儿 HIE 的常规治疗方法。随着对 HIE 病理生理及亚低温的神经保护机制的不断深入研究以及临床经验的积累，鼓励发展中国家开展适合的亚低温实验，期待更多的 RCT 研究解决上述问题^[50]。

【参 考 文 献】

- [1] Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann C M, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Pediatr, 2005, 160(4): 567-572.
- [2] Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday H L, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(14): 1349-1358.
- [3] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial[J]. Lancet, 2005, 365(9460): 663-670.
- [4] Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo. nEURO.network RCT[J]. Pediatrics, 2010, 126(4): e771-e778.
- [5] Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China[J]. J Pediatr, 2010, 157(3): 367-372.
- [6] Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011, 165(8): 692-700.
- [7] 孙金峭, 陈燕琳, 周文浩. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床效果的 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(4): 340-348.
- [8] Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012, 166(6): 558-566.
- [9] Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations[J]. Circulation, 2010, 122(16 Suppl 2): S516-S538.
- [10] Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations[J]. Pediatrics, 2010, 126(5): e1319-e1344.
- [11] Sarkar S, Barks JD, Donn SM. Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection?[J]. J Perinatol, 2008, 28(2): 117-122.
- [12] van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review[J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(7): 645-654.
- [13] de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2010, 95(3): F220-F224.
- [14] Thomas N, George KC, Sridhar S, Kumar M, Kuruvilla KA, Jana AK. Whole body cooling in newborn infants with perinatal asphyxial encephalopathy in a low resource setting: a feasibility trial[J]. Indian Pediatr, 2011, 48(6): 445-451.
- [15] Bharadwaj SK, Vishnu BB. Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy in resource-limited settings: a randomized controlled trial[J]. J Trop Pediatr, 2012, 58(5): 382-388.
- [16] Horn AR, Woods DL, Thompson C, Eis I, Kroon M. Selective cerebral hypothermia for post-hypoxic neuroprotection in neonates using a solid ice cap[J]. S Afr Med J, 2006, 96(9 Pt 2): 976-981.
- [17] Horn A, Thompson C, Woods D, Nel A, Bekker A, Rhoda N, et al. Induced hypothermia for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: an exploratory pilot study[J]. Pediatrics, 2009, 123(6): e1090-e1098.
- [18] Horn AR, Harrison MC, Linley LL. Evaluating a simple method of neuroprotective hypothermia for newborn infants[J]. J Trop

- Pediatr, 2010, 56(3): 172-177.
- [19] Horn AR, Joolay Y, Tooke L, Harrison MC. A servo-assisted gel-pack cooling method for newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Trop Pediatr*, 2012, 58(3): 236-238.
- [20] Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2010, 95(6): F408-F412.
- [21] Laptook AR. Initiating therapeutic hypothermia during transport for encephalopathy: current state and future direction[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(3): 169-170.
- [22] Akula VP, Gould JB, Davis AS, Hackel A, Oehlert J, Van Meurs KP. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: data from the California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC) and California Perinatal Transport System (CPeTS) for 2010[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(3): 194-197.
- [23] Johnston ED, Becher JC, Mitchell AP, Stenson BJ. Provision of servo-controlled cooling during neonatal transport[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97(5): F365-F367.
- [24] Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling[J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98(6): 942-946.
- [25] Anderson ME, Longhofer TA, Phillips W, McRay DE. Passive cooling to initiate hypothermia for transported encephalopathic newborns[J]. *J Perinatol*, 2007, 27(9): 592-593.
- [26] Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU[J]. *J Perinatol*, 2010, 30(5): 324-329.
- [27] Zanelli SA, Naylor M, Dobbins N, Quigg M, Goodkin HP, Matsumoto JA, et al. Implementation of a 'Hypothermia for HIE' program: 2-year experience in a single NICU[J]. *J Perinatol*, 2008, 28(3): 171-175.
- [28] Li T, Xu F, Cheng X, Guo X, Ji L, Zhang Z, et al. Systemic hypothermia induced within 10 hours after birth improved neurological outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Hosp Pract (Minneap)*, 2009, 37(1): 147-152.
- [29] Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study[J]. *Pediatrics*, 1998, 102(4 Pt 1): 885-892.
- [30] Compagnoni G, Bottura C, Cavallaro G, Cristofori G, Lista G, Mosca F. Safety of deep hypothermia in treating neonatal asphyxia[J]. *Neonatology*, 2008, 93(4): 230-235.
- [31] Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0 degrees C and 34.5 degrees C) after perinatal asphyxia[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(2): 244-251.
- [32] Battin M, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(5): 1369.
- [33] Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(4): 683-691.
- [34] Fan X, van Bel F, van der Kooij MA, Heijnen CJ, Groenendaal F. Hypothermia and erythropoietin for neuroprotection after neonatal brain damage[J]. *Pediatr Res*, 2013, 73(1): 18-23.
- [35] Fang AY, Gonzalez FF, Sheldon RA, Ferriero DM. Effects of combination therapy using hypothermia and erythropoietin in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Pediatr Res*, 2013, 73(1): 12-17.
- [36] Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, Aquilina K, Chakkarapani E, Dingley J. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia[J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1307-1313.
- [37] Thoresen M, Hobbs CE, Wood T, Chakkarapani E, Dingley J. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(4): 707-714.
- [38] Faulkner S, Bainbridge A, Kato T, Chandrasekaran M, Kapetanakis AB, Hristova M, et al. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetylaspartate and cell death in perinatal asphyxia[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(1): 133-150.
- [39] Chakkarapani E, Thoresen M, Hobbs CE, Aquilina K, Liu X, Dingley J. A closed-circuit neonatal xenon delivery system: a technical and practical neuroprotection feasibility study in newborn pigs[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(2): 451-460.
- [40] Higgins RD, Shankaran S. Hypothermia: novel approaches for premature infants[J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87 (Suppl 1): S17-S18.
- [41] Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes[J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 32(1): 18-24.
- [42] Eicher DJ, Wagner C L, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes[J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 32(1): 11-17.
- [43] Laura F, Mori A, Tataranno ML, Muraca MC, Rodriguez DC, Giomi S, et al. Therapeutic hypothermia in a late preterm infant[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25 (Suppl)1: 125-127.
- [44] Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy[J]. *Pediatrics*, 2000, 106(4): 684-694.
- [45] Hall NJ, Eaton S, Peters MJ, Hiorns MP, Alexander N, Azzopardi DV, et al. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(2): e300-e308.
- [46] Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yoltok K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2085-2092.
- [47] Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy[J]. *Pediatr Res*, 2012, 71(2): 205-209.
- [48] Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3): 1101-1120.
- [49] 母得志, 夏斌. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断与治疗的现状 [J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(4): 289-292.
- [50] Sankaran K, 刘玲. 亚低温对新生儿脑损伤的神经保护作用 - 盛行的头部亚低温治疗 [J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(8): 597-601.

(本文编辑: 邓芳明)