

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211158

论著 · 临床研究

新生儿缺氧缺血性脑病不同复温时间亚低温治疗临床效果的前瞻性随机对照研究

林雨焮 冯骁 张艺丹 洪婉蓉 赵红缨

(厦门大学附属中山医院儿科, 福建厦门 361004)

[摘要] **目的** 探索新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 不同复温时间亚低温治疗的临床效果。**方法** 前瞻性收集 2018 年 1 月—2022 年 1 月在厦门大学附属中山医院出生的 101 例亚低温治疗 (mild therapeutic hypothermia, MTH) 的 HIE 新生儿, 随机分为 MTH1 组 (50 例, 10 h 复温, 0.25°C/h) 和 MTH2 组 (51 例, 25 h 复温, 0.10°C/h), 比较两组临床特征和临床效果, 并对复温第 25 小时振幅整合脑电图 (amplitude-integrated electroencephalogram, aEEG) 正常睡眠觉醒周期 (sleep-wake cycle, SWC) 的出现情况进行二元 logistic 回归分析。**结果** MTH1 组和 MTH2 组胎龄、5 min Apgar 评分、中重度 HIE 占比等比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。短期临床疗效方面, 与 MTH2 组比较, MTH1 组复温结束时动脉血 pH 值更趋于正常, 氧依赖时间更短, 复温第 10、25 小时正常 SWC 占比更高, 出生后第 5、12、28 天的 NBNA 评分更高 ($P<0.05$); 两组复温相关惊厥发作率等比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。中期临床疗效方面, 两组第 6 个月的神经系统伤残率和第 3、6 个月的 Bayley 婴儿发展量表 III 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。二元 logistic 回归分析显示, 25 h 复温时间不利于正常 SWC 的出现 ($OR=3.423$, 95% $CI: 1.237\sim 9.469$, $P=0.018$)。**结论** 与 25 h 复温时间相比, 10 h 复温时间短期临床效果更好。延长 MTH 复温时间对中重度 HIE 新生儿的临床效益有限且不利于正常 SWC 的出现, 不宜作为常规处理。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (4): 350-356]

[关键词] 缺氧缺血性脑病; 亚低温治疗; 复温; 临床效果; 新生儿

Clinical efficacy of mild therapeutic hypothermia with different rewarming time on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective randomized controlled study

LIN Yu-Xin, FENG Xiao, ZHANG Yi-Dan, HONG Wan-Rong, ZHAO Hong-Ying. Department of Pediatrics, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China (Feng X, Email: 1152805588@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of mild therapeutic hypothermia (MTH) with different rewarming time on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** A prospective study was performed on 101 neonates with HIE who were born and received MTH in Zhongshan Hospital, Xiamen University, from January 2018 to January 2022. These neonates were randomly divided into two groups: MTH1 group ($n=50$; rewarming for 10 hours at a rate of 0.25°C/h) and MTH2 group ($n=51$; rewarming for 25 hours at a rate of 0.10°C/h). The clinical features and the clinical efficacy were compared between the two groups. A binary logistic regression analysis was used to identify the factors influencing the occurrence of normal sleep-wake cycle (SWC) on amplitude-integrated electroencephalogram (aEEG) at 25 hours of rewarming. **Results** There were no significant differences between the MTH1 and MTH2 groups in gestational age, 5-minute Apgar score, and proportion of neonates with moderate/severe HIE ($P>0.05$). Compared with the MTH2 group, the MTH1 group tended to have a normal arterial blood pH value at the end of rewarming, a significantly shorter duration of oxygen dependence, a significantly higher proportion of neonates with normal SWC on aEEG at 10 and 25 hours of rewarming, and a significantly higher Neonatal Behavioral Neurological Assessment score on days 5, 12, and 28 after birth ($P<0.05$), while there was no significant difference in the incidence rate of rewarming-related seizures between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences

[收稿日期] 2022-11-30; [接受日期] 2023-03-01

[作者简介] 林雨焮, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 冯骁, 男, 副主任医师。Email: 1152805588@qq.com。

between the two groups in the incidence rate of neurological disability at 6 months of age and the score of Bayley Scale of Infant Development at 3 and 6 months of age ($P>0.05$). The binary logistic regression analysis showed that prolonged rewarming time (25 hours) was not conducive to the occurrence of normal SWC ($OR=3.423$, $95\%CI: 1.237-9.469$, $P=0.018$). **Conclusions** Rewarming for 10 hours has a better short-term clinical efficacy than rewarming for 25 hours. Prolonging rewarming time has limited clinical benefits on neonates with moderate/severe HIE and is not conducive to the occurrence of normal SWC, and therefore, it is not recommended as a routine treatment method.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(4): 350-356]

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Mild therapeutic hypothermia; Rewarming; Clinical efficacy; Neonate

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是一种围生期常见的病死率和伤残率较高的疾病, 相关 Meta 分析^[1] 显示亚低温治疗 (mild therapeutic hypothermia, MTH) 将中重度 HIE 死亡和神经系统伤残风险分别降低了 41% 和 19%。虽然 MTH 已经被证实可以显著改善 HIE 的预后, 也被 2011 版指南^[2] 列为常规治疗方法, 但 2021 年的全国调查报告显示, 中国新生儿 HIE 的 MTH 开展率仅有 54%, 有关复温的临床研究更是稀缺^[3]。关于复温快慢的概念和各自的优劣, 各研究之间存在较大的争议和相互矛盾的结论^[4]。2011 版指南^[2] 推荐复温速度为 0.25℃/h。2016 年的一项临床研究表明, 继续降低复温速度 (<0.25℃/h) 将有助于改善 HIE 新生儿的预后^[5]。更有相关研究论证延长复温时间至 48 h 以上有助于保护神经系统, 减少细胞凋亡^[4]。然而我们在临床随访中发现, 延长复温时间的中重度 HIE 新生儿, 虽然短期内环境波动较小, 但是神经系统的恢复情况并没有更理想。与此同时, 国外多名研究者也发现, 现有的部分临床研究所使用的复温时间, 是基于个案报道中复温相关不良反应所得出的经验性和逻辑性的推断结果, 缺乏临床循证依据^[6-7]; 还发现延长复温时间并未能让中重度 HIE 相关的病死率和伤残率下降, 若复温时间延长至 48 h, 振幅整合脑电图 (amplitude-integrated electroencephalogram, aEEG) 的恢复时间也会被延长^[7-8]。更缓慢地复温或者延长复温时间是否可行? 什么范围的复温时间可以给接受 MTH 的中重度 HIE 新生儿带来最高的临床效益? 目前尚无定论。为此, 我们开展了相关的临床研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

本研究系单中心前瞻性随机对照研究 (伦理审查编号: xmxsyyky2017015), 所有病例入组前先

签署临床研究和新生儿 MTH 知情同意书。根据文献 [6-8] 记录和临床观察推测 MTH1 组 (10 h 复温) 和 MTH2 组 (25 h 复温) 在复温第 25 小时的 aEEG 正常睡眠觉醒周期 (sleep-wake cycle, SWC) 占比差异为 12%~23%。本研究 α 类错误的概率为 5%, 可接受的最低检验效能 ($1-\beta$) 为 80%。通过 G*Power 3.1.9.3 软件估算最低样本容量, 结果显示本研究最终剩余总例数不应低于 88 例; 预设可能的病例缺失率为 25%, 因此初始总例数不应低于 118 例。根据《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[9] 中的新生儿 HIE 诊断和分度标准, 将 2018 年 1 月—2022 年 1 月在厦门大学附属中山医院出生的拟接受选择性头部 MTH 的 128 例中重度 HIE 新生儿, 通过随机数表分为 MTH1 组和 MTH2 组, 每组各 64 例。

纳入标准: (1) 生后 6 h 内, 胎龄 ≥ 252 d, 出生体重 ≥ 2500 g; (2) 符合新生儿中重度 HIE 临床诊断和新生儿 MTH^[2] 的适应证; (3) 病历资料完整且出院 6 个月内在本院进行神经系统发育评估或接受电话回访评估。排除标准: (1) 严重的先天性疾病, 如先天性心脏病、畸形等; (2) 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 有出血倾向的或各种原因导致的凝血障碍; (3) 严重贫血未得到纠正前, 如新生儿再生障碍性贫血、新生儿 Rh 溶血等。

1.2 治疗方案

常规治疗包括持续生命体征监测、持续 aEEG 监测、肠内/肠外营养支持、呼吸支持、维持内环境平衡、营养神经及合并症治疗等。MTH 的第 24、48、72 小时 (即复温开始时) 和复温结束时分别复查血常规和动脉血气分析。复温具体方案如下: 生后 6 h 内, 患儿置于保暖辐射台上, 予亚低温治疗仪 (北京禾和春科技有限公司, 型号 RC-2000 II, 水循环降温升温一体型) 选择性头部 MTH, 降温方案、治疗时间及目标体温均按照指南^[2] 要求执行。温度探头放置于患儿鼻咽部和肛门, 亚低温治疗仪根据鼻咽部探头的实测温度自动调整至设

置的目标温度。治疗72 h后,继续使用亚低温治疗仪复温。新生儿重症监护病房的室温为25℃恒温,如复温期间受到干扰导致体温快速降低或快速升高,则使用保暖辐射台协助调整。2011版指南^[2]推荐复温速度为0.25℃/h,故MTH1组复温速度为0.25℃/h,目标复温时间为10 h;2011年后部分国内外研究^[4-5]建议复温速度<0.25℃/h,故MTH2组复温速度为0.10℃/h,目标复温时间为25 h。如出现复温相关严重不良反应且难以纠治的情况,则停止复温退出研究。

1.3 研究指标

分析两组新生儿的临床特征和临床效果。临床特征包括:性别、胎龄、出生方式、出生体重、5 min Apgar评分、首次MTH时间,以及单胎、宫内窘迫史、脐带绕颈史、中重度HIE(根据MTH前aEEG背景严重程度和动脉血气分析pH值结果校正诊断)比例。临床效果包括短期和中期临床效果。短期临床效果(MTH后1个月内):快速复温常见的不良反应包括应激性高血糖、高血钾和血小板锐减等,因此分析复温开始时和结束时的各项血液指标,包括动脉血气分析的血糖和血糖差值、血钾和血钾差值、pH值和pH差值,血常规的血小板和血小板差值;通过医嘱系统、护理记录和病程记录获取氧疗时间;分析复温过程aEEG的监测记录(Nicolet One Monitor,新生儿脑功能监护仪,广州尼高力科学仪器有限公司),根据《新生儿振幅整合脑电图图谱》^[10]的aEEG导联放置标准(C3—P3, C4—P4)和诊断标准将SWC分为正常(成熟)、异常(不成熟)和缺失(无);根据文献[8, 11-13]的报道,正常SWC对HIE新生儿的神经功能发育有显著的良性预测价值,故将其设为主要观察指标;以复温第25小时的aEEG中是否出现正常SWC作为二元因变量,构建单因素和多因素logistic回归模型;分析两组新生儿复温第0、10、25小时SWC的动态变化和癫痫样放电情况;分析出生后第5、12、28天新生儿行为神经评测(Neonatal Behavioral Neurological Assessment, NBNA)评分,分析复温相关惊厥发作情况。中期临床效果(MTH后3~6个月内):通过单盲的形式让专业儿童保健科医师执行第6个月神经系统伤残情况评估和第3、6个月龄Bayley婴儿发展量表Ⅲ(Bayley Scales of Infant Development-3rd Edition)评分。

1.4 统计学分析

使用GraphPad Prism 8.3和SPSS 25.0软件进行图形和数据的统计学分析。计量资料若符合正态分布,描述为均数±标准差($\bar{x} \pm s$);若为非正态分布,描述为中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]。若计量资料为方差齐性,组间比较采用两样本t检验;若为方差不齐或非正态分布,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料描述为频数和百分率(%),组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。多因素logistic回归分析协变量筛选方法:先从所有可用的变量中筛选出符合时间顺序和逻辑关系的变量,通过单因素logistic回归分析筛选出差异有统计学意义的变量,再将其纳入多因素logistic回归模型中。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿的一般资料和临床特征比较

共101例新生儿完成了6个月的随访和评估,病例缺失率为21.1%(27/128),缺失的原因包括失访、主动要求退出研究和研究期间死亡无法完成评估,没有因复温相关严重不良反应而退出研究的情况。最终MTH1组50例,MTH2组51例。两组新生儿性别、胎龄、出生体重、出生方式等临床特征比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 不同复温时间的临床效果

短期临床效果:相较于MTH2组,MTH1组新生儿复温结束时血糖和血钾更高($P < 0.05$),波动程度更大,但其平均值都在正常范围内(血糖参考范围3.9~6.1 mmol/L;血钾参考范围3.5~5.5 mmol/L),未产生应激性高血糖或高血钾的复温相关不良反应,提示10 h复温时间可行;MTH1组复温结束时pH值更高($P < 0.05$),平均值更接近正常范围(pH值参考范围7.35~7.45),提示10 h复温时间更合理;MTH1组氧依赖时间更短,复温第10、25小时的aEEG正常SWC占比更高,第5、12、28天NBNA评分更高($P < 0.05$)。MTH1组和MTH2组复温前后血小板差值、aEEG中缺失SWC和癫痫样放电占比、复温相关惊厥发作率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2~3。

中期临床效果:第6个月神经系统伤残率和第3、6个月Bayley婴儿发展量表Ⅲ评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表 1 两组 HIE 新生儿临床特征比较

项目	MTH1 组 (n=50)	MTH2 组 (n=51)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
性别 (男/女, 例)	27/23	25/26	0.251	0.617
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	276 \pm 8	277 \pm 9	-0.453	0.652
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	3 235 \pm 438	3 254 \pm 500	-0.201	0.841
5 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	4(3, 4)	4(3, 4)	-0.450	0.652
首次 MTH 时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	3.05 \pm 0.77	3.03 \pm 0.85	0.103	0.918
单胎 [n(%)]	43(86)	40(78)	0.988	0.320
宫内窘迫史 [n(%)]	35(70)	33(65)	0.322	0.571
HIE 严重程度 [n(%)]				
中度 HIE	39(78)	41(80)	0.088	0.767
重度 HIE	11(22)	10(20)		
顺产 [n(%)]	13(26)	17(33)	0.650	0.420
脐带绕颈史 [n(%)]	24(48)	26(51)	0.090	0.765

注: [HIE] 缺氧缺血性脑病; [MTH] 亚低温治疗。

表 2 两组 HIE 新生儿 MTH 复温开始时和结束时相关指标比较

项目	复温开始时				复温结束时			
	MTH1 组 (n=50)	MTH2 组 (n=51)	t/χ^2 值	P 值	MTH1 组 (n=50)	MTH2 组 (n=51)	t/χ^2 值	P 值
血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.0 \pm 0.6	5.2 \pm 0.6	-1.575	0.118	5.5 \pm 0.7	5.0 \pm 0.6	4.080	<0.001
血钾 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.50 \pm 0.40	4.49 \pm 0.36	0.131	0.896	4.98 \pm 0.49	4.32 \pm 0.46	6.991	<0.001
pH 值 ($\bar{x} \pm s$)	7.17 \pm 0.08	7.19 \pm 0.09	-0.919	0.360	7.33 \pm 0.08	7.25 \pm 0.11	4.016	<0.001
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	193 \pm 37	194 \pm 39	-0.105	0.916	193 \pm 38	194 \pm 41	-0.042	0.967
正常 SWC [n(%)]	17(34)	18(35)	0.019	0.891	30(60)	32(63)	0.080	0.777
异常 SWC [n(%)]	22(44)	22(43)	0.008	0.930	15(30)	14(27)	0.080	0.777
缺失 SWC [n(%)]	11(22)	11(22)	0.003	0.958	5(10)	5(10)	0.001	0.974
癫痫样放电 [n(%)]	4(8)	6(12)	0.401	0.741	6(12)	3(6)	1.164	0.281

注: [HIE] 缺氧缺血性脑病; [MTH] 亚低温治疗; [SWC] 睡眠觉醒周期。

表 3 两组 HIE 新生儿的临床效果比较

项目	MTH1 组 (n=50)	MTH2 组 (n=51)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
短期临床效果				
血糖差值 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.52 \pm 0.34	0.21 \pm 0.28	11.584	<0.001
血钾差值 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.47 \pm 0.28	0.18 \pm 0.29	11.355	<0.001
pH 差值 ($\bar{x} \pm s$)	0.16 \pm 0.06	0.06 \pm 0.05	8.531	<0.001
血小板差值 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	-0.20 \pm 14.17	-0.67 \pm 14.33	0.165	0.870
第 10 小时正常 SWC [n(%)]	30(60)	20(39)	4.363	0.037
第 25 小时正常 SWC [n(%)]	41(82)	32(63)	4.672	0.031
第 10 小时异常 SWC [n(%)]	15(30)	25(49)	3.818	0.051
第 25 小时异常 SWC [n(%)]	4(8)	14(27)	6.522	0.011
第 10 小时缺失 SWC [n(%)]	5(10)	6(12)	0.081	0.776
第 25 小时缺失 SWC [n(%)]	5(10)	5(10)	0.001	0.974
第 10 小时癫痫样放电 [n(%)]	6(12)	4(8)	0.489	0.525
第 25 小时癫痫样放电 [n(%)]	2(4)	3(6)	0.190	0.982
复温相关惊厥发作 [n(%)]	3(6)	3(6)	0.001	0.991
氧依赖时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]	240(165, 339)	252(168, 360)	-2.212	0.027
第 5 天 NBNA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	31.8 \pm 2.5	30.8 \pm 2.4	2.150	0.034
第 12 天 NBNA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	33.2 \pm 2.9	32.2 \pm 2.5	2.007	0.047
第 28 天 NBNA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	34.2 \pm 2.9	32.2 \pm 2.8	3.440	0.001

表 3 (续)

项目	MTH1 组 (n=50)	MTH2 组 (n=51)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
中期临床效果				
第 6 个月神经系统伤残 [n(%)]	5(10)	6(12)	0.001	0.972
第 3 个月 Bayley-III MDI 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	82 ± 8	81 ± 7	0.409	0.545
第 3 个月 Bayley-III PDI 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	81 ± 7	80 ± 6	0.769	0.443
第 6 个月 Bayley-III MDI 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	84 ± 7	82 ± 6	1.446	0.151
第 6 个月 Bayley-III PDI 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	86 ± 8	83 ± 7	1.695	0.093

注: [HIE] 缺氧缺血性脑病; [MTH] 亚低温治疗; [SWC] 睡眠觉醒周期; [NBNA] 新生儿行为神经评测; [Bayley-III] Bayley 婴儿发展量表 III; [MDI] 智力发育指数; [PDI] 运动发育指数。

2.3 aEEG 正常 SWC 的单因素及多因素 logistic 回归分析

拟纳入复温第 25 小时 aEEG 出现正常 SWC 多因素 logistic 回归分析的备选指标有: 25 h 复温时间 (参照 10 h 复温时间)、胎龄 (连续型变量)、5 min Apgar 评分 (连续型变量)、首次 MTH 时间 (连续型变量)、多胎 (参照单胎)、宫内窘迫史、重度 HIE (参照中度 HIE)、脐带绕颈史、复温开始时动

脉血气分析 pH 值 (连续型变量) 和复温相关惊厥发作。单因素 logistic 回归分析提示 25 h 复温时间、多胎、重度 HIE、复温开始时动脉血气分析 pH 值和复温相关惊厥发作与 aEEG 出现正常 SWC 相关 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, 25 h 复温时间不利于正常 SWC 的出现 ($B=1.230$, $OR=3.423$, $95\%CI: 1.237\sim 9.469$, $P=0.018$)。见表 4。

表 4 HIE 新生儿复温第 25 小时 aEEG 不出现正常 SWC 的单因素及多因素 logistic 回归分析

因素	单因素回归分析			多因素回归分析		
	B	OR(95%CI)	P	B	OR(95%CI)	P
25 h 复温 (以 10 h 复温为参照)	0.995	2.705(1.080~6.774)	0.034	1.230	3.423(1.237~9.469)	0.018
胎龄	-0.016	0.984(0.934~1.037)	0.547	-	-	-
5 min Apgar 评分	-0.320	0.726(0.453~1.163)	0.183	-	-	-
首次 MTH 时间	-0.441	0.643(0.369~1.123)	0.121	-	-	-
多胎 (以单胎为参照)	1.214	3.368(1.171~9.687)	0.024	0.019	1.019(0.219~4.749)	0.981
宫内窘迫史	0.766	2.152(0.776~5.969)	0.141	-	-	-
重度 HIE (以中度 HIE 为参照)	1.405	4.076(1.485~11.194)	0.006	0.891	2.438(0.485~12.260)	0.280
脐带绕颈史	0.628	1.873(0.771~4.550)	0.166	-	-	-
复温开始时动脉血气分析 pH 值	-5.864	0.003(0.000~0.847)	0.044	-5.279	0.005(0.000~3.333)	0.110
复温相关惊厥发作	1.778	5.917(1.019~34.367)	0.048	1.208	3.346(0.396~28.300)	0.293

注: [HIE] 缺氧缺血性脑病; [MTH] 亚低温治疗; [aEEG] 振幅整合脑电图; [SWC] 睡眠觉醒周期。多因素回归模型检验后 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, $P=0.708$, 提示回归模型拟合度良好。

3 讨论

Thayyil 等^[14] 在印度、斯里兰卡、孟加拉国 3 个国家开展了 MTH 的应用研究, 研究结论为中低收入地区不推荐新生儿 HIE 使用 MTH。我国同属中等收入地区, 2022 版的亚低温指南^[3] 提示我国将 MTH 应用于新生儿 HIE 的一线治疗并取得可观的成果。这说明不同国家有不同国情, 对医疗卫生建设的重视程度和投入程度不同, 造成的结局也不同。目前新生儿 HIE MTH 复温方案的临床研究很少, 已有的国内外临床研究主要讨论治疗时

机、治疗时长和治疗对象^[15], 也包括降温前的预处理^[16]。部分文献提出复温时间延长至 48 h^[4, 6], 但另有相关文献证明, 神经元的存活和脑电活动的全面改善是由较长的降温时间决定的, 而不是较长的复温时间^[7, 17]。这些研究结果^[4, 17-18] 看似相互矛盾, 实则相互补充。本研究分析延长复温时间的临床效果, 为后续临床研究提供思路 and 参考。

不可否认, 延长复温时间是有助于维持内环境平衡的, 但临床效益相对有限。目前有较多国内外临床研究达成了共识^[4, 6-8, 17-19], 认为缓慢复

温是通过抑制神经细胞线粒体酶的活性,来实现低代谢和少自由基的微环境,以减少神经细胞凋亡^[13]。但这种现象往往是暂缓的^[18],实际上并不能改变神经细胞凋亡的结局。Jain 等^[20]在研究中发现,快速复温与缓慢复温的伤残率和病死率无显著差异。本研究结果与上述研究结果^[6-8, 13, 18-20]基本一致。神经细胞凋亡不可逆的现象表现为,不管以哪种方式复温,少部分 HIE 新生儿的 SWC 始终保持在缺失状态无法恢复正常,且生后 6 个月神经系统伤残率无显著差异。MTH1 组的新生儿虽然血糖、血钾和 pH 值波动较大,但都在合理的范围内,甚至 pH 值更接近于正常范围,这有利于 SWC 的恢复^[21]。复温结束时, MTH1 组和 MTH2 组各类 SWC 占比情况差异无统计学意义的,这就意味着延长复温时间阻碍了正常 SWC 的出现。脑功能的基础生理节律包括睡眠节律、呼吸节律等, MTH1 组的新生儿氧依赖时间更短,可能与呼吸节律恢复更早有关。多因素 logistic 回归分析显示延长复温时间是最显著的负面影响因素。本研究中 25 h 复温的 HIE 新生儿正常 SWC 出现滞后和恢复缓慢,氧依赖时间更长,都从一定程度上证实了延长复温时间弊大于利。

低血容量休克等复温相关不良反应并未在本研究中出现,可能是 10 h 复温时间已经较为适中,但复温相关惊厥发作可能是个例外。每组各有 3 例复温相关惊厥发作,持续时间数秒至数十秒,未予干预已自行停止。既往文献显示大多数复温相关惊厥发作是由窒息本身造成,而非复温^[17-18]。降温状态会弱化各种脑电活动^[4, 6-8, 16-17],复温后将会移除这种弱化状态^[19],除了让正常的脑电活动出现和恢复,如正常 SWC,也会让异常脑电活动出现和发作,如癫痫样放电事件。Kendall 等^[22]在给新生儿缓慢复温的过程中遇到复温相关惊厥发作,并尝试在没有使用抗惊厥药物的情况下将其重新降回 33.5℃ 后惊厥发作随之停止。这说明缓慢复温本身不是解决反跳性惊厥发作最有效的方法,而是保持降温状态。

两组新生儿 NBNA 评分有显著差异,但 Bayley 婴儿发展量表 III 评分却没有显著差异,可能存在如下原因:(1) NBNA 评分项目有区分清醒和睡眠状态,组间正常 SWC 有显著差异,对应 NBNA 评分有显著差异^[23]。(2) 10 h 复温和 25 h 复温的差异性随着新生儿的神经系统发育被逐渐消除。NBNA 评分时绝大多数病例尚未参加过康复训练,

评估结果更为真实。相反地, Bayley 婴儿发展量表 III 评分时绝大多数病例已经参加过康复训练,伤残程度会被校正,从而组间差异性减少。(3) 退出研究的病例特征是病情最轻的或最重的,剩余病例有折中的特征性,这将导致组间的同质性增加,差异性减少。以上多种原因干扰了 Bayley 婴儿发展量表 III 评分的差异性,从一定程度上影响了研究结论的准确性和真实性。

2011 版的指南建议复温速度为 0.25℃/h^[2], 2020 版专家共识建议复温时间为 12~24 h^[24], 2022 版专家共识建议复温时间≥5 h^[3]。结合本研究结果,我们推荐 MTH 新生儿 HIE 的复温时间为 8~12 h。指南并未将轻度 HIE 新生儿纳入 MTH 适应证中,我们可以结合实际 aEEG 监测情况和血液复查情况进一步校正和确定新生儿 HIE 的严重程度^[25],给予相应的治疗时间,而不是延长复温时间。

本研究仍有一些不足,一方面是没有细分中重度 HIE 新生儿和长期的随访评估;另一方面是没有进行多中心的大样本研究,有待后续更新与完善。综上所述,与 10 h 复温时间相比,25 h 复温时间 MTH 的中重度 HIE 新生儿短期内环境更稳定,但总体临床效果有限且不利于正常 SWC 的出现,不宜作为常规处理。MTH 发展前景良好,有待更多的研究者加入其中,共同完善和开发这项技术,为更多患儿带来福祉。

利益冲突声明:所有作者声明不存在任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 王峥,王颖雯,程国强,等.亚低温治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病系统评价/Meta 分析[J].中国循证儿科杂志,2022,17(2): 81-89. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2022.02.001.
- [2] 卫生部新生儿疾病重点实验室,复旦大学附属儿科医院.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): 337-339. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2011.05.005.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华儿科杂志编辑委员会.亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病专家共识(2022)[J].中华儿科杂志,2022,60(10): 983-989. PMID: 36207843. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220418-00344.
- [4] Davies A, Wassink G, Bennet L, et al. Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(10): 1678-1683. PMID: 31169174. PMID: PMC6585539.

- DOI: 10.4103/1673-5374.257512.
- [5] 陆镇奇, 刘丽君, 高平明. 不同复温速度对亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的影响[J]. 分子影像学杂志, 2016, 39(3): 241-244. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4500.2016.03.11.
- [6] Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(6): 475-483. PMID: 28416250. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.11.001.
- [7] Davidson JO, Wassink G, Yuill CA, et al. How long is too long for cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(5): 751-758. PMID: 25605291. PMID: PMC4420857. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.259.
- [8] Birca A, Lortie A, Birca V, et al. Rewarming affects EEG background in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(4): 2087-2094. PMID: 26749567. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.12.013.
- [9] 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. PMID: 16191267. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2005.08.007.
- [10] Hellström-Westas L, de Vries LS, Rosén I. 新生儿振幅整合脑电图图谱[M]. 邵肖梅, 刘登礼, 程国强, 译. 上海: 上海科技教育出版社, 2012: 1-182.
- [11] Kota S, Massaro AN, Chang T, et al. Prognostic value of continuous electroencephalogram delta power in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Child Neurol*, 2020, 35(8): 517-525. PMID: 32306827. PMID: PMC7283013. DOI: 10.1177/0883073820915323.
- [12] Benedetti GM, Vartanian RJ, McCaffery H, et al. Early electroencephalogram background could guide tailored duration of monitoring for neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia[J]. *J Pediatr*, 2020, 221: 81-87. e1. PMID: 32222256. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.01.066.
- [13] Meder U, Cseko AJ, Szakacs L, et al. Longitudinal analysis of amplitude-integrated electroencephalography for outcome prediction in hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Pediatr*, 2022, 246: 19-25.e5. PMID: 35430248. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.04.013.
- [14] Thayyil S, Pant S, Montaldo P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh[J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(9): e1273-e1285. PMID: 34358491. PMID: PMC8371331. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00264-3.
- [15] Kinoshita AN, Magalhães M, Rodrigues DP, et al. Effectiveness of reaching and maintaining therapeutic hypothermia target temperature using low-cost devices in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021, 304(6): 1217-1223. PMID: 33729705. DOI: 10.1002/ar.24615.
- [16] 汪瑾, 胡旭红. 亚低温治疗前温度控制对新生儿缺氧缺血性脑病预后的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(7): 817-820. DOI: 10.11852/zgetbjzz2019-0758.
- [17] 田智琛, 张宣, 尹晓娟. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(3): 292-295. DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-0360.
- [18] Davidson JO, Wassink G, Draghi V, et al. Limited benefit of slow rewarming after cerebral hypothermia for global cerebral ischemia in near-term fetal sheep[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(11): 2246-2257. PMID: 30092709. PMID: PMC6827112. DOI: 10.1177/0271678X18791631.
- [19] Mitra S, Bale G, de Roeve I, et al. Changes in brain tissue oxygenation and metabolism during rewarming after neonatal encephalopathy are related to electrical abnormality[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 25-31. PMID: 31893390. DOI: 10.1007/978-3-030-34461-0_4.
- [20] Jain P, Dalal JS, Gathwala G. Rapid vs. slow rewarming for management of moderate to severe hypothermia in low-birth-weight pre-term neonates—an open label randomized controlled trial[J]. *J Trop Pediatr*, 2021, 67(1): fmaa098. PMID: 33381805. DOI: 10.1093/tropej/fmaa098.
- [21] 鞠俊, 常贺生, 秦选光. 窒息新生儿窒息后早期外周动脉血气分析 pH 值与振幅整合脑功能的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(11): 1204-1208. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.11.023.
- [22] Kendall GS, Mathieson S, Meek J, et al. Recooling for rebound seizures after rewarming in neonatal encephalopathy[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(2): e451-e455. PMID: 22753564. DOI: 10.1542/peds.2011-3496.
- [23] 石惠英, 杨长仪, 张宝泉, 等. 脑损伤足月新生儿振幅整合脑电图背景活动特点及其与新生儿行为神经测定评分的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(12): 935-937. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.12.014.
- [24] 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会心脏重症脑保护学组, 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会神经重症护理与康复学组. 亚低温脑保护中国专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4): 385-391. PMID: 32527338. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200117-00137.
- [25] Delval A, Girard B, Lacan L, et al. Neurophysiological recordings improve the accuracy of the evaluation of the outcome in perinatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2022, 36: 51-56. PMID: 34890946. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.11.010.

(本文编辑: 王颖)