

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2310102

研究方案

高海拔地区健康足月新生儿脑氧代谢及脑电活动 差异的多中心临床研究方案

泽碧¹ 高瑾² 赵晓芬² 李杨方² 张铁松³ 刘晓梅³ 毛辉⁴ 秦明彩⁵ 张奕⁶
杨永礼⁷ 和春叶⁸ 赵燕⁹ 杜琨² 刘玲² 周文浩^{1,10} 中国高原新生儿医学联盟

(1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201101; 2. 云南省昆明市儿童医院新生儿科/国家临床重点专科, 云南昆明 650000; 3. 云南省昆明市儿童医院儿科, 云南昆明 650000; 4. 云南大学附属医院产科, 云南昆明 650000; 5. 云南迪庆藏族自治州香格里拉市妇幼保健院儿科, 云南迪庆藏族自治州 674400; 6. 云南迪庆藏族自治州人民医院儿科, 云南迪庆藏族自治州 674400; 7. 云南省丽江市妇幼保健院儿科, 云南丽江 674100; 8. 云南省丽江市人民医院产科, 云南丽江 674100; 9. 云南省怒江傈僳族自治州人民医院儿科, 云南怒江 671400; 10. 广州市妇女儿童医疗中心新生儿科, 广东广州 510000)

[摘要] 高原环境对新生儿神经功能的影响仍需进一步证据积累。通过无创脑近红外光谱技术和振幅整合脑电图检测技术可提供脑氧饱和度及脑电活动数据。该研究通过对不同海拔梯度健康足月新生儿生后3 d内不同时间点进行多次近红外光谱技术、振幅整合脑电图监测, 将测得的脑氧饱和度、脑电活动数据在不同海拔间进行比较, 并建立相应的参考值范围。该研究包括6家中国高原新生儿医学联盟参与单位, 根据所在地海拔分为4个海拔梯度, 分别是800 m、1 900 m、2 400 m和3 500 m, 每个海拔梯度预计样本量170人。该多中心前瞻性队列研究将为高原环境对新生儿早期脑功能及代谢的影响提供证据支持。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (4): 403-409]

[关键词] 近红外光谱; 脑组织氧饱和度; 振幅整合脑电图; 高原; 新生儿

Cerebral oxygen metabolism and brain electrical activity of healthy full-term neonates in high-altitude areas: a multicenter clinical research protocol

ZE Bi, GAO Jin, ZHAO Xiao-Fen, LI Yang-Fang, ZHANG Tie-Song, LIU Xiao-Mei, MAO Hui, QIN Ming-Cai, ZHANG Yi, YANG Yong-Li, HE Chun-Ye, ZHAO Yan, DU Kun, LIU Lin, ZHOU Wen-Hao; Chinese High Altitude Neonatal Medicine Alliance. Department of Neonatology, Kunming Children's Hospital/National Clinical Key Specialty, Kunming 650000, China (Du K, Email: dukun@etyy.cn; Liu L, Email: liuling@etyy.cn); Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center, Shanghai 201101, China (Zhou W-H, Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn)

Abstract: Further evidence is needed to explore the impact of high-altitude environments on the neurologic function of neonates. Non-invasive techniques such as cerebral near-infrared spectroscopy and amplitude-integrated electroencephalography can provide data on cerebral oxygenation and brain electrical activity. This study will conduct multiple cerebral near-infrared spectroscopy and amplitude-integrated electroencephalography monitoring sessions at various time points within the first 3 days postpartum for healthy full-term neonates at different altitudes. The obtained data on cerebral oxygenation and brain electrical activity will be compared between different altitudes, and corresponding reference ranges will be established. The study involves 6 participating centers in the Chinese High Altitude Neonatal Medicine Alliance, with altitude gradients divided into 4 categories: 800 m, 1 900 m, 2 400 m, and 3 500 m, with an

[收稿日期] 2023-10-23; **[接受日期]** 2024-02-26

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82060291); 云南省周文浩专家工作站(2019IC052)。

[作者简介] 泽碧, 女, 博士研究生, 主治医师, Email: zebi_sh@126.com; 高瑾, 女, 博士研究生, 主任医师, Email: kaola25@126.com; 赵晓芬, 女, 博士研究生, 主任医师, Email: zhaoxiaofen@etyy.cn。

[通信作者] 杜琨, 女, 主任医师, Email: dukun@etyy.cn; 刘玲, 女, 主任医师, Email: liuling@etyy.cn; 周文浩, 男, 主任医师, 教授, Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn。

anticipated sample size of 170 neonates per altitude gradient. This multicenter prospective cohort study aims to provide evidence supporting the impact of high-altitude environments on early brain function and metabolism in neonates.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(4): 403-409]

Key words: Near-infrared spectroscopy; Cerebral oxygenation; Amplitude-integrated electroencephalography; High altitude; Neonate

1 研究背景

全球范围内有超过5亿人（占总人口的6.58%）常住于海拔1 500 m以上的地区，8 160万人居住在海拔高于2 500 m的地区（占总人口的1.07%）^[1]。高海拔地区存在低氧、低温、干燥和紫外线辐射强等特殊的环境特征，其中低压导致的氧分压（partial pressure of oxygen, PO_2 ）降低对健康的影响最为明显^[2]。尽管人体会通过一系列适应性改变以应对高原慢性缺氧状态^[3-4]，但高原低压低氧环境仍会对胎儿及新生儿健康状态造成负面影响^[5-7]。大脑耗氧占氧气摄入的20%^[8]，因此大脑对低氧非常敏感^[9]。目前认为长期暴露于高海拔环境会导致成年人出现认知、记忆、情绪和行为障碍^[10-12]，在小年龄人群中的研究也有类似结论^[13-18]。然而，这些功能改变的机制仍需进一步探索。

脑近红外光谱技术（near-infrared spectroscopy, NIRS）和振幅整合脑电图（amplitude-integrated electroencephalography, aEEG）由于其无创、便捷、实时监测的特点，目前已被广泛用于评估新生儿脑功能^[19-21]，并可为脑功能及脑代谢提供重要数据。NIRS可无创实时获取局部脑组织中的氧饱和度，以评估脑组织中的氧代谢^[22]，而脑电图是大脑皮质神经电活动在体表的综合体现，可用于评估新生儿脑发育情况^[23]。既往研究提示高原地区新生儿血氧饱和度（pulse blood oxygen saturation, SpO_2 ）随海拔升高而逐渐降低^[24-27]，在海拔3 800 m地区健康新生儿局部脑氧饱和度显著低于平原地区^[28-29]，生活在海拔3 700 m地区的青少年脑电图数据提示 δ 波和 β 波频率振幅降低^[30]。但是这些研究覆盖的海拔层面单一，样本量偏少，需要进一步研究高原低压低氧如何影响新生儿脑功能及代谢状态。

2 研究目的

通过多中心对健康足月新生儿生后早期进行

NIRS及aEEG监测，比较不同海拔地区健康足月新生儿出生后3 d内不同时间段的脑组织氧饱和度和脑电活动差异，并建立不同海拔水平脑氧饱和度、脑电活动正常参考值。研究结果有助于理解高原慢性低氧对新生儿早期脑功能及脑代谢的影响，为探讨高原低压低氧环境对新生儿脑功能及脑代谢的影响提供证据支持。

3 研究内容

3.1 研究设计

这是一项多中心前瞻性队列研究，图1为整体研究流程。本研究方案已经获得协调中心昆明市儿童医院伦理委员会批准（2023-03-111-K01），并在美国临床研究注册网站（<https://clinicaltrials.gov/>）进行注册（NCT05966714）。研究者有责任确保本次试验的进行符合中国临床试验质量管理规范及赫尔辛基宣言的要求。

3.2 定义

目前被广泛认可的高海拔地区标准是：海拔高于1 500 m，而在海拔高于2 500 m时对人体生理功能产生的影响更为明显^[24, 31-33]。因此本研究选择了4个海拔梯度进行比较，分别是800 m、1 900 m、2 400 m和3 500 m。结合高海拔的定义及中国高原新生儿医学联盟（Chinese High Altitude Neonatal Medicine Alliance, CHANMA）的前期研究结果^[24]，海拔800 m地区新生儿 SpO_2 自生后10 min即持续高于95%，故以800 m海拔组作为低海拔对照。

3.3 研究对象

3.3.1 研究中心 复旦大学附属儿科医院设计并发起这项研究，昆明市儿童医院是协调中心和培训中心。CHANMA的6家医院负责样本招募（表1）。参与医院将根据所在地海拔水平分为4组。

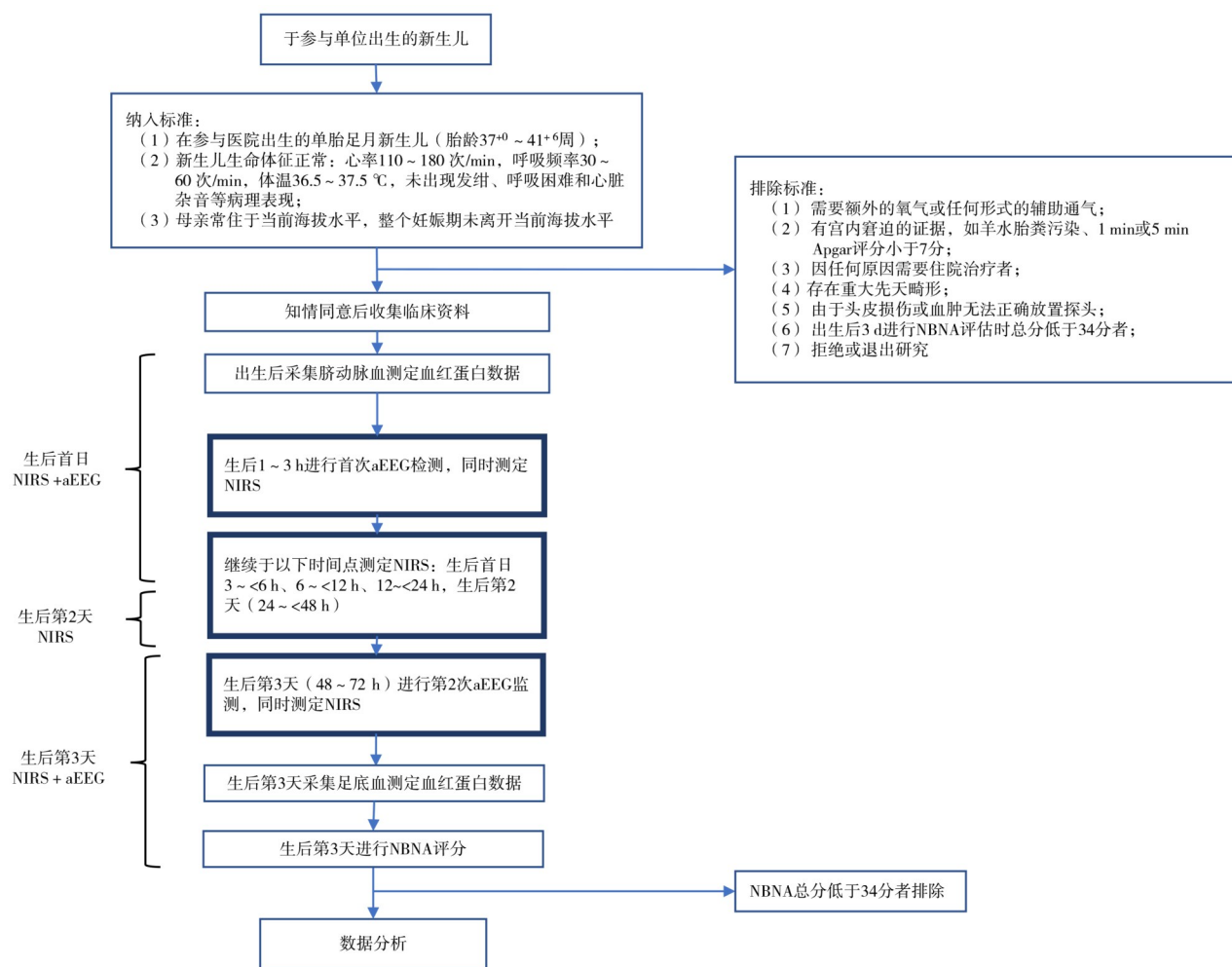


图1 研究设计流程图 [aEEG] 振幅整合脑电图; [NIRS] 近红外光谱技术; [NBNA] 行为神经评分法。

表1 参与单位基线情况调查

海拔 分组	医院名称	海拔 (m)	2021年新生儿 分娩量 (例)	2022年新生儿 分娩量 (例)
组 1	云南省怒江傈僳族自治州人民医院	800	1 650	1 200
组 2	云南大学附属医院	1 900	2 305	1 909
组 3	云南省丽江市妇幼保健院	2 400	2 347	2 113
组 3	云南省丽江市人民医院	2 400	2 026	1 814
组 4	云南迪庆藏族自治州香格里拉市妇幼保健院	3 500	572	655
组 4	云南迪庆藏族自治州人民医院	3 500	760	518

3.3.2 研究对象 本研究将纳入健康足月新生儿进行NIRS和aEEG监测。

纳入标准: (1) 在参与医院出生的单胎足月新生儿 (胎龄 $37^{+0} \sim 41^{+6}$ 周); (2) 新生儿生命体征正常: 心率 $110 \sim 180$ 次/min, 呼吸频率 $30 \sim 60$ 次/min, 体温 $36.5 \sim 37.5$ ℃, 未出现发绀、呼吸困难和心脏杂音等病理表现; (3) 母亲常住于当前海拔水平, 整个妊娠期未离开当前海拔水平。

排除标准: (1) 需要额外的氧气或任何形式的辅助通气; (2) 有宫内窘迫的证据, 如羊水胎粪污染、1 min或5 min Apgar评分小于7分; (3) 因任何原因需要住院治疗者; (4) 存在重大先天畸形; (5) 由于头皮损伤或血肿无法正确放置探头; (6) 出生后3 d进行行为神经评分法 (Neonatal Behavioral Neurological Assessment, NBNA) 评估时总分低于34分者; (7) 拒绝或退出

研究。

3.3.3 知情同意 各参与中心指定工作人员与研究对象的监护人充分沟通，并详细解释研究目的和内容，使其充分知情研究内容，研究对象的监护人自愿签署知情同意书后方可纳入研究。如果被试者的监护人在试验过程中或之后要求退出，研究者将完全尊重这一决定，撤销知情同意书，从数据库中删除相关信息，并继续招募新的被试者。

4 研究方案

4.1 基线信息采集

母亲信息包括姓名、年龄、住院号、住院日期、电话号码、种族、既往居住地，以及并发症情况，包括产前感染或使用激素等药物信息。婴儿信息包括出生日期、胎龄、性别、出生方式、出生体重及Apgar评分（1 min、5 min和10 min）。

4.2 数据采集及方法

新生儿将在安静状态下进行NIRS及aEEG监测。首次测量在产房进行，其余测量在为婴儿喂奶、更换尿布后于单独房间进行，由专职护士全程观察，家属可陪护。测量期间保持环境安静，没有强烈的光线或电磁干扰。

4.2.1 NIRS 脑局部氧饱和度（cerebral regional oxygen saturation, $crSO_2$ ）由NIRS设备OS-811/812（杭州沃维医疗科技有限公司）进行测量。测量时将婴儿专用探头置于婴儿前额中心位置的左右各2 cm处，并用自粘弹性绷带进行固定。同时测定右上肢 SpO_2 。每次监测应持续至少3 h，测得数据将自动存储在设备中。测量分别在出生后1~<3 h、3~<6 h、6~<12 h、12~<24 h、24~<48 h和48~<72 h进行。

进一步计算脑组织氧摄取分数（cerebral fractional tissue oxygen extraction, cFTOE），该值提示全身动脉供氧和脑组织利用氧之间的平衡。其计算公式为： $cFTOE = (SpO_2 - crSO_2) / SpO_2$ 。

4.2.2 aEEG aEEG数据由aEEG设备OS-610（杭州沃维医疗科技有限公司）采集，采样频率为512 Hz。根据新生儿临床脑电图操作规范，将4个传感器置于C3、C4、P3和P4位置^[34]。放置传感器前，相应位置头皮用清洁温水轻柔清洗并擦干。为了确保阻抗小于10 k Ω ，必要时用Nuprep凝胶轻轻去除角质。每次监测至少持续2 h。测量分别在

出生后1~<3 h、48~<72 h进行，aEEG监测期间同步进行NIRS监测。

每个脑电图时段脑电原始信号在预处理^[35-36]后提取振幅的最大值和最小值作为相关aEEG垂直线的上限和下限端点，并通过Auto-Neo-EEG流程提取410个信号特征，以反映振幅、谱密度和连续性方面信息^[36]。

4.2.3 血红蛋白和红细胞压积浓度测定 由于血红蛋白浓度是影响局部氧饱和度（regional oxygen saturation, rSO_2 ）水平的潜在影响因素^[37]并在生后早期存在红细胞压积/血红蛋白浓度波动^[38]，故本研究将采集脐动脉血及生后第3天新生儿血红蛋白数据。脐动脉血液标本自新生儿端的脐动脉采集并在5 min内通过血气分析仪（Abbott i-STAT1）进行分析，获得pH、 PO_2 、二氧化碳分压及血红蛋白数据。为避免额外有创操作，第2次血液标本采集与常规的新生儿筛查同时进行。

4.2.4 NBNA评估 NBNA测试被用来评估新生儿在出生后3 d的神经行为能力^[39]。该测试由2名获得相应证书的专业人员进行，时间不超过10 min。NBNA总分为5个部分的总和，即新生儿行为能力、原始反射、主动肌张力、被动肌张力和一般评估。总分高于37分的新生儿被认为发育正常。总分低于34分的新生儿被视为异常^[40]，并排除。

4.3 数据保存与安全性

收集的基线信息数据、血红蛋白浓度及NBNA分数将由各中心指定的数据录入人员记录于CHANMA数据库（<https://www.jiandaoyun.com/dashboard>）中。CHANMA数据库将由发起者和协调中心进行管理，以确保数据安全性。各中心的数据录入人员拥有独立帐户，登录后只能浏览和填写本中心的数据。测量数据将临时存储在NIRS和aEEG设备中，并每个月下载至移动硬盘进行备份储存。每3个月数据发至项目发起单位进行质量评估。

4.4 研究质量控制

该研究方案起草阶段已经过深入讨论并获得所有参与中心的批准。为避免不同设备间的测量误差，所有参与中心使用相同类型的设备。协调中心负责对测量操作员进行标准化培训。每家中心至少指定2名测量操作员。项目开始前，于2023年4月26—29日已完成由协调中心组织的集中线

下培训。协调中心将定期至各中心进行实地检查及操作指导，并提供标准化的教程材料供重复学习。

质量控制委员会由参与中心的研究组主席和发起单位组成，负责监测研究的进展，以确保遵守研究计划，并建立一个包括所有参与中心的微信群以进行及时反馈和沟通。各中心指定至少1名工作人员作为质控人员，负责对本中心数据输入、血样采集、NIRS和aEEG测量进行现场质量控制。项目发起单位者每周抽查至少30%的输入数据，协调中心每个月至少进行一次现场检查。必要时操作员将接受再培训，其数据应被视为无效。

项目过程中将执行严格的质量控制程序，以最小化数据缺失。必要时将招募额外的被试者以确保数据的完整性。

4.5 结局指标

主要结局指标：各时间段不同海拔间 crSO_2 测定值的差异。

次要结局指标：各时间段不同海拔间cFTOE、脑电信号特征的差异，并建立正常参考值范围。

4.6 样本量计算

本研究主要统计目标是比较不同海拔地区的新生儿脑部氧合和电活动，并以 crSO_2 的差异作为主要结局。样本量的计算基于前期在3 700 m高度水平测得的数据： crSO_2 的标准差(σ)为6.4%^[29]，显著性水平(α)设定为0.05，允许误差(δ)为1%。使用公式 $n = Z_{\alpha}^2 \times \sigma^2 / \delta^2$ ，得到样本量为158例。考虑到5%脱失率，预估样本量为各海拔梯度至少170名新生儿。

4.7 统计学分析

基线数据中连续型变量根据分布特点分别以均值 $\pm$ 标准差(符合正态分布)或中位数(四分位数间距)(不符合正态分布)呈现，并采用单因素方差分析或Kruskal-Wallis检验进行组间比较。分类变量采用例数和百分率或构成比呈现，通过卡方检验进行比较。对两个时间点测试的血红蛋白和红细胞压积浓度之间的差异将采用成对样本 t 检验或Wilcoxon符号秩检验进行检验。

对于 rSO_2 、cFTOE、 SpO_2 的趋势，使用最小均方算法^[41]绘制平滑曲线。不同时间点获得的 rSO_2 值将通过广义线性混合模型比较不同海拔水平之间的差异，并校正血红蛋白、 PO_2 值。

对于同一样本在生后1~<3 h及生后第3天测定并提取的aEEG信号特征，首先采用成对样本 t 检

验或Wilcoxon符号秩检验比较是否存在显著差异。若脑电活动信号在生后3 d内存在显著变化，将区分时间点进行不同海拔间的比较；否则将计算均值，通过单因素方差分析或Kruskal-Wallis检验比较不同海拔梯度间的脑电活动信号差异。

脑氧饱和度、脑电活动相关指标如果在不同海拔水平之间存在显著差异，将分别为每个海拔梯度建立参考区间，确定每个海拔参考区间的上下限值。否则，将使用上下限值的均值提供一个组合参考区间。

缺失数据处理：对于随机缺失的生命体征、实验室指标检测、辅助检查等数据，采用多重填补方法等进行缺失数据填补。

统计学分析使用R 3.4.3进行。所有统计检验是双侧的， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，多重比较将进行Bonferroni校正。

5 安全性评价

NIRS和aEEG目前已广泛应用于临床，其操作过程安全、无创。血样采集时首次血样来源于脐动脉，第2次为新生儿筛查时同时留取，未对新生儿造成额外伤害。检测过程中工作人员将全程监护，若发生脑氧饱和度、脑电传感器接触位置皮肤损伤等情况，会尽早告知家长，并详细记录。发现不良反应时研究者可根据病情采取必要的处理措施，并决定是否终止检测，保护受试者的安全。无论监护人决定是否参与、拒绝参与或退出研究，标准的新生儿护理都不受影响。如果在检测过程中发现异常结果，将及时与父母联系并进行复查。

6 讨论

本研究是首个对不同海拔新生儿生后3 d内进行脑部氧合和电活动的多中心队列研究，提供高原新生儿生后早期脑氧饱和度及脑电活动的量化数据，目的在于探究不同海拔的慢性低氧环境对新生儿早期脑氧饱和度及脑电活动的影响。

NIRS和aEEG目前已被广泛用于评估、监测新生儿脑功能。但目前对高海拔地区新生儿生后早期脑氧饱和度、脑电活动数据仍需要进一步积累^[28-30]。本研究通过对健康新生儿进行脑氧饱和度和脑电活动监测，建立正常参考值范围，医疗专业人员可以更为准确地解释监测数据，区分高

海拔环境中的正常变化和异常发现,有助于优化高原高危新生儿管理。

为了尽量减少除海拔以外的其他混杂因素的影响,研究者采取了以下策略:首先,指定专门的人员作为测量操作员,并接受标准化培训。其次,有持续的培训程序和三级质量控制评估,以确保数据收集的一致性和准确性。再次,所有参与中心都使用相同设备,以避免由不同类型设备引起的误差。最后,纳入新生儿为健康新生儿,避免疾病状态影响,并收集潜在的影响因素进行校正。

本研究覆盖海拔范围广,利用 NIRS 及 aEEG 检测技术,比较不同海拔梯度健康足月新生儿脑氧饱和度及脑电活动差异,以期高原环境对新生儿早期脑功能及代谢的影响提供证据支持。

作者贡献声明:泽碧参与课题设计,负责数据收集、分析、解释数据、起草稿件;高瑾、赵晓芬负责数据收集、分析、解释数据、起草稿件;李杨方负责组织线下、线上培训、协调人员及审查稿件;张铁松、刘晓梅负责组织线下、线上培训、协调人员及数据质控;毛辉、秦明彩、张奕、杨永礼、和春叶、赵燕负责各中心数据收集及现场质控;杜琨、刘玲、周文浩负责研究设计及审查稿件。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(18): e2102463118. PMID: 33903258. PMCID: PMC8106311. DOI: 10.1073/pnas.2102463118.
- [2] Carpenter TC, Niermeyer S, Durmowicz AG. Altitude-related illness in children[J]. *Curr Probl Pediatr*, 1998, 28(6): 181-198. PMID: 9699083. DOI: 10.1016/s0045-9380(98)80066-2.
- [3] Wagner PD. Altitude physiology then (1921) and now (2021): meat on the bones[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1): 323-332. PMID: 34569263. DOI: 10.1152/physrev.00033.2021.
- [4] Basak N, Thangaraj K. High-altitude adaptation: role of genetic and epigenetic factors[J]. *J Biosci*, 2021, 46: 107. PMID: 34840149.
- [5] Julian CG. High altitude during pregnancy[J]. *Clin Chest Med*, 2011, 32(1): 21-31. PMID: 21277446. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.10.008.
- [6] Niermeyer S, Andrade Mollinedo P, Huicho L. Child health and living at high altitude[J]. *Arch Dis Child*, 2009, 94(10): 806-811. PMID: 19066173. DOI: 10.1136/adc.2008.141838.
- [7] Zamudio S, Baumann MU, Illsley NP. Effects of chronic hypoxia *in vivo* on the expression of human placental glucose transporters[J]. *Placenta*, 2006, 27(1): 49-55. PMID: 16310037. PMCID: PMC4497571. DOI: 10.1016/j.placenta.2004.12.010.
- [8] Raichle ME. Two views of brain function[J]. *Trends Cogn Sci*, 2010, 14(4): 180-190. PMID: 20206576. DOI: 10.1016/j.tics.2010.01.008.
- [9] Aboouf MA, Thiersch M, Soliz J, et al. The brain at high altitude: from molecular signaling to cognitive performance[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10179. PMID: 37373327. PMCID: PMC10299449. DOI: 10.3390/ijms241210179.
- [10] Yan X. Cognitive impairments at high altitudes and adaptation[J]. *High Alt Med Biol*, 2014, 15(2): 141-145. PMID: 24949527. DOI: 10.1089/ham.2014.1009.
- [11] Hoiland RL, Howe CA, Coombs GB, et al. Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude[J]. *Clin Auton Res*, 2018, 28(4): 423-435. PMID: 29574504. DOI: 10.1007/s10286-018-0522-2.
- [12] Davis JE, Wagner DR, Garvin N, et al. Cognitive and psychomotor responses to high-altitude exposure in sea level and high-altitude residents of Ecuador[J]. *J Physiol Anthropol*, 2015, 34(1): 2. PMID: 25649647. PMCID: PMC4320830. DOI: 10.1186/s40101-014-0039-x.
- [13] Saco-Pollitt C. Birth in the Peruvian Andes: physical and behavioral consequences in the neonate[J]. *Child Dev*, 1981, 52(3): 839-846. PMID: 7285656.
- [14] Baker PT. Human adaptation to high altitude[J]. *Science*, 1969, 163(3872): 1149-1156. PMID: 5765326. DOI: 10.1126/science.163.3872.1149.
- [15] Bender DE, Auer C, Baran J, et al. Assessment of infant and early childhood development in a periurban Bolivian population [J]. *Int J Rehabil Res*, 1994, 17(1): 75-81. PMID: 7525498. DOI: 10.1097/00004356-199403000-00009.
- [16] Hogan AM, Virues-Ortega J, Botti AB, et al. Development of aptitude at altitude[J]. *Dev Sci*, 2010, 13(3): 533-544. PMID: 20443973. DOI: 10.1111/j.1467-7687.2009.00909.x.
- [17] Virués-Ortega J, Bucks R, Kirkham FJ, et al. Changing patterns of neuropsychological functioning in children living at high altitude above and below 4000 m: a report from the bolivian children living at altitude (BoCLA) study[J]. *Dev Sci*, 2011, 14(5): 1185-1193. PMID: 21884333. DOI: 10.1111/j.1467-7687.2011.01064.x.
- [18] Rimoldi SF, Rexhaj E, Duplain H, et al. Acute and chronic altitude-induced cognitive dysfunction in children and adolescents[J]. *J Pediatr*, 2016, 169: 238-243. PMID: 26541425. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.009.
- [19] Hunter CL, Oei JL, Suzuki K, et al. Patterns of use of near-infrared spectroscopy in neonatal intensive care units: international usage survey[J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(7): 1198-1204. PMID: 29430749. DOI: 10.1111/apa.14271.

- [20] Weeke LC, Dix LML, Groenendaal F, et al. Severe hypercapnia causes reversible depression of aEEG background activity in neonates: an observational study[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017, 102(5): F383-F388. PMID: 28130246. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311770.
- [21] 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.
- [22] Pichler G, Binder C, Avian A, et al. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(6): 1558-1563. PMID: 23972642. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.07.007.
- [23] 中华医学会儿科学分会围产专业委员会. 新生儿振幅整合脑电图临床应用专家共识[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2019, 34(1): 3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.01.002.
- [24] Li Y, Ze B, Zhang T, et al. Oxygen saturation ranges for healthy newborns within 2 h at altitudes between 847 and 4,360 m: a prospective cohort study[J]. *Neonatology*, 2023, 120(1): 111-117. PMID: 36463855. DOI: 10.1159/000527266.
- [25] Crocker ME, Hossen S, Goodman D, et al. Effects of high altitude on respiratory rate and oxygen saturation reference values in healthy infants and children younger than 2 years in four countries: a cross-sectional study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(3): e362-e373. PMID: 32087173. PMCID: PMC7034060. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30543-1.
- [26] Guo F, Tang S, Guo T, et al. Revised threshold values for neonatal oxygen saturation at mild and moderate altitudes[J]. *Acta Paediatr*, 2020, 109(2): 321-326. PMID: 31393023. DOI: 10.1111/apa.14962.
- [27] Gonzales GF, Salirrosas A. Arterial oxygen saturation in healthy newborns delivered at term in Cerro de Pasco (4 340 m) and Lima (150 m)[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005, 3: 46. PMID: 16156890. PMCID: PMC1215518. DOI: 10.1186/1477-7827-3-46.
- [28] Gassmann NN, van Elteren HA, Goos TG, et al. Pregnancy at high altitude in the Andes leads to increased total vessel density in healthy newborns[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2016, 121(3): 709-715. PMID: 27445300. PMCID: PMC5142254. DOI: 10.1152/japplphysiol.00561.2016.
- [29] Ze B, Liu L, Yang Jin GS, et al. Near-infrared spectroscopy monitoring of cerebral oxygenation and influencing factors in neonates from high-altitude areas[J]. *Neonatology*, 2021, 118(3): 348-353. PMID: 34107488. DOI: 10.1159/000514403.
- [30] Richardson C, Hogan AM, Bucks RS, et al. Neurophysiological evidence for cognitive and brain functional adaptation in adolescents living at high altitude[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(9): 1726-1734. PMID: 21377415. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.02.001.
- [31] West JB. *High Life: A History of High-Altitude Physiology and Medicine*[M]. New York: Springer New York, 1998.
- [32] Luks AM, Hackett PH. Medical conditions and high-altitude travel[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(4): 364-373. PMID: 35081281. DOI: 10.1056/NEJMra2104829.
- [33] 中国高原新生儿联盟, 泽碧, 高瑾, 等. 云南高原地区健康足月新生儿脉搏血氧饱和度和脐动脉血气值的横断面调查[J]. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(6): 432-437. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2022.06.005.
- [34] Homan RW, Herman J, Purdy P. Cerebral location of international 10-20 system electrode placement[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1987, 66(4): 376-382. PMID: 2435517. DOI: 10.1016/0013-4694(87)90206-9.
- [35] O' Toole JM, Boylan GB. NEURAL: quantitative features for newborn EEG using Matlab[EB/OL]. (2017-04-19)[2023-5-19]. <https://arxiv.org/abs/1704.05694>.
- [36] Dong X, Kong Y, Xu Y, et al. Development and validation of Auto-Neo-electroencephalography (EEG) to estimate brain age and predict report conclusion for electroencephalography monitoring data in neonatal intensive care units[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1290. PMID: 34532427. PMCID: PMC8422089. DOI: 10.21037/atm-21-1564.
- [37] Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy[J]. *Can J Appl Physiol*, 2004, 29(4): 463-487. PMID: 15328595. DOI: 10.1139/h04-031.
- [38] Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(2): e333-e337. PMID: 19171584. DOI: 10.1542/peds.2008-2654.
- [39] Bao XL, Yu RJ, Li ZS, et al. Twenty-item behavioral neurological assessment for normal newborns in 12 cities of China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1991, 104(9): 742-746. PMID: 1935355.
- [40] Chen YJ, Liu C, Huang LL, et al. First-trimester blood concentrations of drinking water trihalomethanes and neonatal neurobehavioral development in a Chinese birth cohort[J]. *J Hazard Mater*, 2019, 362: 451-457. PMID: 30265976. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.09.040.
- [41] Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood[J]. *Stat Med*, 1992, 11(10): 1305-1319. PMID: 1518992. DOI: 10.1002/sim.4780111005.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)