

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2401031

论著·临床研究

新生儿轻度缺氧缺血性脑病亚低温治疗 效果的前瞻性随机对照研究

黄婕 丁雅玲 高亮 祝垚 林雅茵 林新祝

(厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院新生儿科/厦门市围产-新生儿感染重点实验室/
厦门市围产医学临床研究中心, 福建厦门 361003)

[摘要] **目的** 探讨亚低温对新生儿轻度缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 的治疗效果。**方法** 前瞻性纳入2019年9月—2023年9月出生的153例轻度HIE新生儿, 随机分为亚低温组(77例)和非亚低温组(76例), 比较两组的短期临床效果, 并采用Barkovich评分系统分析两组患儿磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上脑损伤的严重程度。**结果** 亚低温组和非亚低温组胎龄、性别、出生体重、Apgar评分等基线资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组生后72 h内败血症、心律失常、持续性肺动脉高压、肺出血的发生率及机械通气时间的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。亚低温组住院时间及生后72 h内凝血酶原时间长于非亚低温组($P<0.05$)。与非亚低温组相比, 亚低温组MRI异常发生率(30% vs 57%)、MRI中重度脑损伤发生率(5% vs 28%)、分水岭损伤发生率(27% vs 51%)及中位分水岭损伤评分(0 vs 1)均较低($P<0.05$)。**结论** 新生儿轻度HIE患儿进行亚低温治疗可降低MRI异常发生率和分水岭损伤发生率, 且未见明显不良反应, 提示新生儿轻度HIE患儿进行亚低温治疗可能在神经保护方面获益。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (8): 803-810]

[关键词] 缺氧缺血性脑病; 亚低温治疗; 头颅磁共振成像; 脑损伤; 新生儿

Efficacy of therapeutic hypothermia on mild neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective randomized controlled study

HUANG Jie, DING Ya-Ling, GAO Liang, ZHU Yao, LIN Ya-Yin, LIN Xin-Zhu. Department of Neonatology, Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University/Xiamen Maternal and Child Health Hospital/Xiamen Key Laboratory of Perinatal-Neonatal Infection/Xiamen Clinical Research Center for Perinatal Medicine, Xiamen, Fujian 361003, China (Lin X-Z, Email: xinzhu@163.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of therapeutic hypothermia on mild neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** A prospective study was performed on 153 neonates with mild HIE who were born from September 2019 to September 2023. These neonates were randomly divided into two groups: therapeutic hypothermia ($n=77$) and non-therapeutic hypothermia group ($n=76$). The short-term clinical efficacy of the two groups were compared. Barkovich scoring system was used to analyze the severity of brain injury shown on magnetic resonance imaging (MRI) between the two groups. **Results** There were no significant differences in gestational age, gender, birth weight, mode of birth, and Apgar score between the therapeutic hypothermia and non-therapeutic hypothermia groups ($P>0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of sepsis, arrhythmia, persistent pulmonary hypertension and pulmonary hemorrhage and the duration of mechanical ventilation within the first 72 hours after birth between the two groups. The therapeutic hypothermia group had longer prothrombin time within the first 72 hours after birth and a longer hospital stay ($P<0.05$). Compared with the non-therapeutic hypothermia group, the therapeutic hypothermia group had lower incidence rates of MRI abnormalities (30% vs 57%), moderate to severe brain injury on

[收稿日期] 2024-01-08; [接受日期] 2024-06-04

[基金项目] 厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20209203)。

[作者简介] 黄婕, 女, 本科, 副主任医师。

[通信作者] 林新祝, 男, 主任医师。Email: xinzhu@163.com。

MRI (5% vs 28%), and watershed injury (27% vs 51%) ($P < 0.05$), as well as lower medium watershed injury score (0 vs 1) ($P < 0.05$). **Conclusions** Therapeutic hypothermia can reduce the incidence rates of MRI abnormalities and watershed injury, without obvious adverse effects, in neonates with mild HIE, suggesting that therapeutic hypothermia may be beneficial in neuroprotection in these neonates.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(8): 803-810]

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Therapeutic hypothermia; Brain magnetic resonance imaging; Brain injury; Neonate

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是指围生期缺氧引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停所导致的新生儿脑病, 是导致全球新生儿死亡和神经系统后遗症的主要原因之一, 在发达国家其发生率为 1%~8%, 在发展中国家可高达 25%^[1]。亚低温治疗 (therapeutic hypothermia) 通过降低脑细胞代谢、减少自由基生成、抑制兴奋性毒性和细胞凋亡等作用, 减少或延迟二次能量衰竭的发生, 可为 HIE 患儿提供神经保护^[2]。亚低温治疗是目前国际上唯一公认有效治疗新生儿 HIE 的方法, 可降低 12~24 个月时的病死率和主要神经系统伤残发生率^[3]。目前指南推荐亚低温治疗是新生儿中-重度 HIE 的标准治疗方案^[4]。

既往认为新生儿轻度 HIE 患儿发生不良神经发育结局和死亡的风险很小^[5], 所以亚低温治疗没有纳入这一人群。近年来研究表明新生儿轻度 HIE 可增加死亡、脑损伤、惊厥、神经发育障碍和智商低下等不良结局的风险^[6]。一项多中心前瞻性研究显示新生儿轻度 HIE 患儿的认知得分明显低于健康儿童, 且未经治疗的轻度 HIE 组和中度 HIE 组的平均认知得分没有显著差异^[7]。同时由于在缺氧事件发生后早期难以评估脑病的严重程度, 且亚低温需要在生后 6 h 内开始, 所以在临床实践中对于轻度 HIE 的新生儿, 越来越多的新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 提供了亚低温治疗^[8-9]。但亚低温治疗也有潜在的风险, 目前这种临床干预措施对这一人群的有效性和安全性需要进行研究。本研究的目的是探讨亚低温治疗对新生儿轻度 HIE 的治疗效果与安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究系单中心前瞻性随机对照研究。研究设计阶段查阅文献发现新生儿轻度 HIE 近远期后遗症发生率在 20% 左右^[1, 10-11], 但国内外关于亚低温

治疗新生儿轻度 HIE 的相关研究报道较少, 疗效不明确, 尚无新生儿轻度 HIE 进行亚低温治疗后的后遗症发生率报道, 无法获得可供参考的组间差异, 因此无法计算样本量。故本研究为探索性研究, 界定样本量为每组各 80 例, 合计 160 例。根据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》^[12] 中的新生儿 HIE 诊断和分度标准, 纳入 2019 年 9 月—2023 年 9 月在厦门市妇幼保健院出生的轻度 HIE 新生儿共 160 例, 通过随机数字表法分为亚低温组和非亚低温组, 每组各 80 例。

纳入标准: (1) 出生后即入住 NICU; (2) 胎龄 ≥ 36 周、出生体重 ≥ 2500 g; (3) 根据《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[12], 生后 6 h 内诊断为轻度 HIE。

排除标准: (1) 存在先天畸形和遗传代谢性疾病; (2) 有颅脑创伤或中、重度颅内出血; (3) 全身性先天性病毒或细菌感染; (4) 有自发性出血倾向或血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 或严重贫血 (血红蛋白 < 100 g/L)。

该研究已获得我院医学伦理委员会的批准 (伦理审查编号: KY-2019-077-01) 及患儿家属的知情同意。

1.2 研究方法

非亚低温组患儿进行 HIE 的常规治疗, 包括维持适当的通气和氧合, 维持适当的脑血流灌注, 避免血压剧烈波动, 维持适当的血糖水平, 适量限制入液量, 预防脑水肿, 控制惊厥等。亚低温组除了常规治疗外, 根据专家共识^[4] 使用亚低温治疗仪 (美国 CSZ 水毯式医用控温仪 Blanketrol® III) 在生后 6 h 内开始全身亚低温治疗并持续 72 h。所有患儿均进行脐动脉血气分析, 持续 72 h 振幅整合脑电图 (amplitude integrated electroencephalogram, aEEG) 监测, 持续心电监护, 生后 24 h、48 h、72 h 分别进行血常规、凝血功能、肾功能检查。所有患儿在生后 72 h 至 7 d 内接受头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging,

MRI) 检查。MRI扫描使用1.5 T (美国GE, Sigma HD) 系统进行, 包括T1和T2加权成像、弥散加权序列。

1.3 研究指标

1.3.1 临床资料收集 (1) 基本资料: 胎龄、出生体重、性别、出生方式、Apgar评分(1 min、5 min、10 min)、脐动脉pH值、脐动脉碱剩余(base excess, BE)、脐动脉乳酸、母孕期情况, 以及进行MRI检查的日龄等。

(2) 短期临床效果: 生后72 h内是否合并低血压、低血糖、心律失常、皮肤坏死、败血症、白细胞减少(生后72 h内白细胞计数 $<5 \times 10^9/L$)^[13]、血小板减少(生后72 h内血小板计数 $<150 \times 10^9/L$)^[13]、肺出血、持续性肺动脉高压; 生后72 h内的最高肌酐、最长的活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT); 生后72 h内机械通气时间; 住院时间等。

1.3.2 aEEG记录监测 所有患儿均进行持续72 h aEEG监测(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)。根据专家共识^[14]对aEEG进行分类: 正常(aEEG上边界 $\geq 10 \mu V$ 和下边界 $\geq 5 \mu V$)、中度异常(aEEG上边界 $> 10 \mu V$ 和下边界 $< 5 \mu V$)、重度异常(aEEG上边界 $< 10 \mu V$ 和下边界 $< 5 \mu V$)。

1.3.3 头颅MRI检查和评分系统 所有研究对象自然入睡后接受头颅常规MRI检查, 包括T1和T2加权成像、弥散加权序列。MRI图像通过单盲形式由两名放射科医生共同分析、联合评估, 并记录任何MRI异常的信号和类型, 采用Barkovich评分系统^[15]分析MRI上脑损伤的严重程度和模式。Barkovich评分系统已经被验证了可通过常规序列和弥散加权序列在新生儿HIE中进行评价^[13, 15-16], 此评分系统主要针对分水岭和基底节/丘脑区域进行评估。MRI中重度脑损伤定义为基底节/丘脑区域得分 ≥ 2 分或分水岭区域得分 ≥ 3 分^[13, 17-18]。

1.4 统计学分析

使用SPSS统计软件24.0对数据进行统计学分析。正态分布计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用成组 t 检验; 非正态分布计量资料用中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用例数和百分率(%)表示, 组间比较采用卡

方检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料的比较

亚低温组80例患儿中, 2例主动要求退出, 1例拒绝行头颅MRI检查; 非亚低温组80例患儿中, 1例主动退出, 3例拒绝行头颅MRI检查。没有因复温相关严重不良反应而退出研究的情况。最终共纳入分析153例, 其中亚低温组77例, 非亚低温组76例。两组患儿的胎龄、出生体重、出生方式、性别、脐动脉pH值、脐动脉BE、Apgar评分、aEEG检查结果及母孕期情况等基线资料的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿进行MRI检查的日龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组短期临床效果的比较

两组生后72 h内低血压、低血糖、心律失常、白细胞减少、败血症、血小板减少、肺出血、持续性肺动脉高压的发生率及机械通气时间的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。亚低温组住院时间和生后72 h内PT均长于非亚低温组($P < 0.05$)。两组生后72 h内输注血浆比例的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组MRI检查结果的比较

在153例患儿中, 66例(43.1%)头颅MRI显示异常信号。亚低温组的MRI异常发生率低于非亚低温组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。共有25例患儿(16.3%)存在MRI中重度脑损伤。亚低温组的MRI中重度脑损伤发生率低于非亚低温组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

153例患儿中, 60例(39.2%)在头颅MRI上出现分水岭损伤。亚低温组的水分岭损伤发生率低于非亚低温组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。亚低温组分水岭损伤评分亦低于非亚低温组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。亚低温组分水岭损伤评分 ≥ 3 分的发生率低于非亚低温组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

亚低温组和非亚低温组基底节/丘脑损伤发生率的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。基底节/丘脑评分 ≥ 2 分的发生率在两组间的差异也无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表 1 亚低温组和非亚低温组基线资料的比较

指标	非亚低温组 (n=76)	亚低温组 (n=77)	Z/χ ² 值	P值
胎龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 周]	39.7(39.1, 40.5)	39.3(38.4, 40.4)	2.641	0.104
出生体重 [M(P ₂₅ , P ₇₅), g]	3 300(3 050, 3 640)	3 193(3 003, 3 580)	1.065	0.302
剖宫产 [n(%)]	14(18)	16(21)	0.082	0.840
男性 [n(%)]	55(72)	50(65)	0.982	0.384
试管婴儿 [n(%)]	5(7)	7(9)	0.334	0.765
小于胎龄儿 [n(%)]	6(8)	10(13)	1.059	0.429
胎膜早破 [n(%)]	23(30)	28(36)	0.641	0.494
羊水Ⅲ度污染 [n(%)]	26(34)	24(31)	0.161	0.732
胎儿宫内窘迫 [n(%)]	55(72)	52(66)	0.676	0.411
妊娠高血压 [n(%)]	30(39)	33(43)	0.181	0.743
子痫前期 [n(%)]	25(33)	26(34)	0.013	1.000
胎盘早剥 [n(%)]	26(34)	28(36)	0.078	0.866
妊娠糖尿病 [n(%)]	10(13)	14(18)	0.730	0.506
脐动脉 pH 值 [M(P ₂₅ , P ₇₅)]	7.13(7.10, 7.20)	7.14 (7.08, 7.24)	0.071	0.790
脐动脉碱剩余 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	-10.72(-8.60, -13.01)	-10.98(-9.39, -13.68)	1.284	0.257
脐动脉乳酸 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	6.7(5.0, 8.2)	7.2(5.3, 9.0)	1.167	0.280
1 min Apgar 评分 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 分]	7.0(6.0, 7.0)	7.0(5.0, 7.3)	0.018	0.892
5 min Apgar 评分 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 分]	9.0(8.0, 9.0)	8.0(8.0, 9.0)	2.798	0.094
10 min Apgar 评分 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 分]	8.0(8.0, 9.0)	8.0(8.0, 9.0)	2.907	0.088
aEEG [n(%)]				
正常	27(36)	23(30)		
中度	46(61)	52(68)	-	0.643 [#]
重度	3(4)	2(3)		
进行 MRI 检查的日龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	5(3, 7)	5(4, 6)	1.165	0.360

注：[#]采用 Fisher 确切概率法。[aEEG] 振幅整合脑电图。

表 2 亚低温组和非亚低温组短期临床效果的比较

指标	非亚低温组 (n=76)	亚低温组 (n=77)	Z/χ ² 值	P值
低血压 [n(%)]	14(18)	12(16)	0.218	0.672
低血糖 [n(%)]	3(4)	5(6)	-	0.719 [#]
心律失常 [n(%)]	7(9)	15(19)	3.277	0.105
皮肤坏死 [n(%)]	0(0)	0(0)	-	-
白细胞减少 [n(%)]	0(0)	3(4)	-	0.245 [#]
败血症 [n(%)]	9(12)	13(17)	0.789	0.490
血小板减少 [n(%)]	6(8)	10(13)	1.059	0.429
肌酐 [M(P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	73.5(65.2, 83.2)	74.0(66.0, 84.8)	0.130	0.718
PT [M(P ₂₅ , P ₇₅), s]	15.4(13.8, 16.7)	16.6(14.5, 18.7)	6.188	0.013
APTT [M(P ₂₅ , P ₇₅), s]	53.0(44.5, 59.2)	52.0(45.4, 57.1)	<0.001	0.993
肺出血 [n(%)]	3(4)	7(9)	0.921	0.337
输注血浆 [n(%)]	5(7)	5(6)	<0.001	1.000
持续性肺动脉高压 [n(%)]	3(4)	2(3)	-	0.681 [#]
机械通气时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	0(0, 1)	0(0, 1)	2.784	0.095
住院时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	6(4, 10)	8(6, 11)	12.457	<0.001

注：[#]采用 Fisher 确切概率法。[PT] 凝血酶原时间；[APTT] 活化部分凝血活酶时间。

表 3 亚低温组和非亚低温组 MRI 检查结果的比较

指标	非亚低温组 (n=76)	亚低温组 (n=77)	Z χ^2 值	P值
MRI 异常 [n(%)]	43(57)	23(30)	11.124	0.001
MRI 中重度脑损伤 [†] [n(%)]	21(28)	4(5)	14.085	<0.001
分水岭损伤 [n(%)]	39(51)	21(27)	9.276	0.003
分水岭损伤评分 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 分]	1(0, 3)	0(0, 1)	10.001	0.002
分水岭损伤评分 \geq 3 分 [n(%)]	19(25)	4(5)	11.746	0.001
分水岭损伤的严重程度 [n(%)]				
单个或局灶性白质损伤	16(21)	8(10)		
前或部分分水岭白质信号异常	4(5)	9(12)		
前或部分分水岭皮质和白质信号异常	19(25)	3(4)	-	<0.001 [#]
前后分水岭区信号均异常	0(0)	1(1)		
更广泛的皮质受累	0(0)	0(0)		
基底节/丘脑损伤 [n(%)]	8(11)	2(3)	2.745	0.098
基底节/丘脑评分 \geq 2 分 [n(%)]	4(5)	0(0)		0.058 [#]
基底节/丘脑损伤的严重程度 [n(%)]				
正常或孤立的局灶性皮质梗死	68(89)	75(97)		
丘脑信号异常	4(5)	2(3)		
丘脑和豆状核信号异常	2(3)	0(0)	-	0.176 [#]
丘脑、豆状核、罗兰氏区信号异常	2(3)	0(0)		
更广泛受累	0(0)	0(0)		

注：[#]采用 Fisher 确切概率法。[†]使用 Barkovich 评分系统定义的中重度脑损伤。[MRI] 磁共振成像。

3 讨论

本研究共纳入 153 例轻度 HIE 新生儿，亚低温组和非亚低温组两组患儿的基线资料相似。亚低温组治疗后 MRI 异常率显著低于非亚低温组，分水岭损伤率也更低。更重要的是，本研究发现了两组之间 MRI 中重度脑损伤发生率的差异，在亚低温组和非亚低温组分别为 5% 和 28%。

先前的研究表明新生儿轻度 HIE 患儿有良好的神经发育结局^[5, 19]，但新的证据挑战了这一观点。有研究显示，30%~60% 的新生儿轻度 HIE 患儿在 MRI 上存在一系列异常^[8, 20]。Goswami 等^[8]通过加拿大新生儿网络的数据进行了针对新生儿轻度 HIE 患儿的回顾性队列研究，显示亚低温组相比非亚低温组有更低的 MRI 异常信号发生率（41% vs 62%）。Gagne-Loranger 等^[20]的研究发现了在新生儿轻度 HIE 患儿中，亚低温组 31%、未进行亚低温治疗组 40% 的患儿在 MRI 上存在脑损伤。Wang 等^[21]在研究中发现对于新生儿轻度 HIE 患儿，亚低温组相比非亚低温组在 MRI 上有更低的脑损伤发生率（16% vs 43%）。本研究结果与上述结果^[8, 20-21]一致。

HIE 损伤最常见的模式包括分水岭区域损伤以

及由基底节和丘脑组成的深灰色核团损伤。分水岭损伤常与亚急性窒息有关，基底节损伤与急性严重窒息相关^[15, 22]。既往研究显示新生儿轻度 HIE 主要损伤脑白质，而中度或重度 HIE 更容易损伤基底节和丘脑^[13]。本研究中未进行亚低温治疗的轻度 HIE 患儿的分水岭损伤率（51%）明显高于基底节/丘脑损伤率（11%），与既往研究结果^[13, 15, 22]一致。然而在以前的研究中没有评估亚低温治疗对于新生儿轻度 HIE 的影响，而且既往关于新生儿轻度 HIE 进行亚低温治疗的神经影像学和治疗效果资料是有限的。本研究发现亚低温组分水岭损伤发生率明显低于非亚低温组，两组之间的分水岭损伤评分也有显著差异。在一项多中心前瞻性研究中，Montaldo 等^[23]报道在新生儿轻度 HIE 中，亚低温组脑白质损伤发生率（50%）显著低于非亚低温组（87%），且亚低温组的脑白质损伤评分也低于非亚低温组，两组患儿大脑深部核团损伤评分差异无统计学意义。Goswami 等^[8]的研究发现，亚低温组脑白质损伤发生率（6%）显著低于非亚低温组（13%），两组基底节评分差异无统计学意义。Walsh 等^[13]发现在新生儿轻度 HIE 患儿中，36% 发生了分水岭损伤，只有 4% 丘脑或基底神经节有异常信号。Rao 等^[24]的研究亦发现

新生儿轻度 HIE 患儿中 10% 发生了深部核团的损伤，而 49% 发生了分水岭损伤。本研究与上述文献报道结果^[8, 13, 23-24]相符。在 Wang 等^[21]的研究中，亚低温组和非亚低温组两组间脑损伤不同部位的发生率无明显差异，本研究结果与之不同。这可能与他们的研究是非随机分组，亚低温组的病情更重，且样本量较少，结果存在偏倚有关。值得注意的是，动物试验证明在轻度缺氧缺血的小鼠模型中，亚低温治疗可减轻脑白质损伤^[25]。因此新生儿轻度 HIE 的患儿可能从亚低温中获益，特别是在 MRI 上显示出脑白质损伤的改善。

MRI 被认为是预测神经发育预后的重要工具。Barkovich 评分系统主要针对基底节/丘脑和分水岭区域进行评估，可有效反映急性深度和长期缺氧缺血所引起的病理生理变化，从而帮助医生评估病情严重程度和预测患儿的神经发育预后^[15]。在“亚低温时代”，MRI 仍可以有效预测未经亚低温治疗和亚低温治疗的 HIE 患儿的长期预后^[26]。MRI 中重度脑损伤被证明是长期预后的可靠替代预测因素^[27-28]。在本研究中，未经过亚低温治疗的轻度 HIE 患儿 MRI 中重度脑损伤的发生率（28%）与其他研究中报道的轻度 HIE 患儿长期神经发育缺陷的发生率^[6, 11]一致。在本研究中，亚低温组 MRI 中重度脑损伤发生率（5%）显著低于非亚低温组（28%）。这提示亚低温治疗对新生儿轻度 HIE 有潜在的益处。

由于越来越多的证据表明一些新生儿轻度 HIE 的患儿可出现神经发育不良，近期很多 NICU 为新生儿轻度 HIE 提供亚低温治疗^[29]。Goswami 等^[8]报告了加拿大新生儿网络的数据，其中 36% 的新生儿轻度 HIE 患儿进行了亚低温治疗。美国加州新生儿数据库显示轻度 HIE 接受亚低温治疗的比例由 2010 年的 46% 上升至 2018 年的 79%^[30]。Oliveira 等^[31]报道了英国关于新生儿轻度 HIE 进行亚低温治疗的全国性调查，有 36 个中心（75%）为新生儿轻度 HIE 提供亚低温治疗。这些报告显示许多临床医生已经开始为新生儿轻度 HIE 提供亚低温治疗，以避免错过最佳治疗时间。

虽然越来越多的研究表明新生儿轻度 HIE 患儿可能受益于亚低温治疗，但该治疗仍有潜在的风险。在本研究中，亚低温组心律失常、低血压、白细胞减少、血小板减少、肺动脉高压等发生率与非亚低温组相比无明显差异，而亚低温组 PT 长于非亚低温组，但两组间出血性疾病的发生率无

明显差异。Wang 等^[21]的研究发现亚低温组相比非亚低温组有更长的住院时间，以及更多的患儿接受镇静剂，但两组之间不良事件的发生率无明显差异。本研究也显示亚低温组的住院时间显著长于非亚低温组。虽然本研究未显示亚低温治疗导致明显的不良反应，但亚低温治疗的益处是否大于风险仍需要大规模、长期的随机对照试验和随访研究，以确保提供适当和安全的治疗^[29, 32-33]。

本研究的局限性包括：首先，这是一项小型单中心的试验研究，样本量有限；其次，尽管 MRI 中重度脑损伤已被证明是预后可靠预测因子^[22, 28]，但标准化的神经发育评估仍然是金标准，本研究缺乏神经发育的长期随访数据。

综上所述，本研究表明，新生儿轻度 HIE 患儿亚低温治疗后在 MRI 上脑损伤的发生率较低，尤其是在脑白质区，提示亚低温治疗可能对这类患儿具有神经保护作用，且未见明显不良反应。

致谢：此项目获得福建省临床重点专科建设项目（新生儿专业）资助。

作者贡献声明：黄婕为课题负责人，负责研究方案设计、样本收集和文章的撰写及修改；丁雅玲负责 MRI 结果的分析；高亮对文章提出思路及建议，负责数据整理及分析；林雅茵负责 aEEG 判读；林新祝、祝焱对研究提出思路及建议。

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] Papazian O. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Medicina (B Aires)*, 2018, 78 (Suppl 2): 36-41. PMID: 30199363.
- [2] Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, et al. Neuroprotection by therapeutic hypothermia[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 586. PMID: 31244597. PMCID: PMC6579927. DOI: 10.3389/fnins.2019.00586.
- [3] 曹长青, 李宇宁, 杨学梅, 等. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病远期临床效果的 Meta 分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17 (2): 122-127. PMID: 25760834. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.02.003.
- [4] 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.

- [5] Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, et al. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(2): F102-F105. PMID: 25342246. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306687.
- [6] Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, et al. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome: a systematic review[J]. *Early Hum Dev*, 2018, 120: 80-87. PMID: 29496329. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007.
- [7] Finder M, Boylan GB, Twomey D, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(1): 48-55. PMID: 31710357. PMCID: PMC6865301. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.4011.
- [8] Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia[J]. *J Perinatol*, 2020, 40(2): 275-283. PMID: 31723237. DOI: 10.1038/s41372-019-0551-2.
- [9] McDouall A, Wassink G, Bennet L, et al. Challenges in developing therapeutic strategies for mild neonatal encephalopathy[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(2): 277-282. PMID: 34269188. PMCID: PMC8464003. DOI: 10.4103/1673-5374.317963.
- [10] Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, et al. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study [J]. *J Perinatol*, 2018, 38(1): 80-85. PMID: 29095433. PMCID: PMC8592379. DOI: 10.1038/jp.2017.164.
- [11] 王颖雯, 王铮, 程国强, 等. 轻度新生儿缺氧缺血性脑病神经系统发育结局的系统评价/Meta 分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(2): 90-97. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2022.02.002.
- [12] 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]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2): 97-98. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8830.2005.02.001.
- [13] Walsh BH, Neil J, Morey J, et al. The frequency and severity of magnetic resonance imaging abnormalities in infants with mild neonatal encephalopathy[J]. *J Pediatr*, 2017, 187: 26-33. e1. PMID: 28479101. PMCID: PMC5533615. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.065.
- [14] 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*, 2019, 34(1): 3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.01.002.
- [15] Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19(1): 143-149. PMID: 9432172. PMCID: PMC8337350.
- [16] 中国医师协会新生儿科医师分会. 新生儿缺氧缺血性脑病磁共振诊断与损伤类型的分类建议[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(12): 1225-1233. PMID: 29237520. PMCID: PMC7389802. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.12.001.
- [17] Bonifacio SL, Glass HC, Vanderpluym J, et al. Perinatal events and early magnetic resonance imaging in therapeutic hypothermia[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(3): 360-365. PMID: 20965514. PMCID: PMC3035732. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.09.003.
- [18] Skranes JH, Cowan FM, Stiris T, et al. Brain imaging in cooled encephalopathic neonates does not differ between four and 11 days after birth[J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(8): 752-758. PMID: 25824694. DOI: 10.1111/apa.13016.
- [19] Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, 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.e3. PMID: 20488453. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.03.030.
- [20] Gagne-Loranger M, Sheppard M, Ali N, et al. Newborns referred for therapeutic hypothermia: association between initial degree of encephalopathy and severity of brain injury (what about the newborns with mild encephalopathy on admission?) [J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(2): 195-202. PMID: 26352683. DOI: 10.1055/s-0035-1563712.
- [21] Wang Z, Zhang D, Zhang P, et al. Safety and efficacy of therapeutic hypothermia in neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 530. PMID: 37884911. PMCID: PMC10601291. DOI: 10.1186/s12887-023-04365-8.
- [22] Wisnowski JL, Wintermark P, Bonifacio SL, et al. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2021, 26(5): 101304. PMID: 34736808. PMCID: PMC9135955. DOI: 10.1016/j.siny.2021.101304.
- [23] Montaldo P, Lally PJ, Oliveira V, et al. Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(5): F515-F520. PMID: 30425113. PMCID: PMC6788875. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316040.
- [24] Rao R, Mietzsch U, DiGeronimo R, et al. Utilization of therapeutic hypothermia and neurological injury in neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy: a report from children's hospital neonatal consortium[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(3): 319-328. PMID: 32892328. DOI: 10.1055/s-0040-1716341.
- [25] Koo E, Sheldon RA, Lee BS, et al. Effects of therapeutic hypothermia on white matter injury from murine neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(3): 518-526. PMID: 28561815. PMCID: PMC5570671. DOI: 10.1038/pr.2017.75.
- [26] Bach AM, Fang AY, Bonifacio S, et al. Early magnetic resonance imaging predicts 30-month outcomes after therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy[J]. *J Pediatr*, 2021, 238: 94-101.e1. PMID: 34237346. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.07.003.
- [27] Al Amrani F, Marcovitz J, Sanon PN, et al. Prediction of outcome in asphyxiated newborns treated with hypothermia: is a MRI scoring system described before the cooling era still useful? [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(3): 387-395. PMID: 29439909. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.01.017.

- [28] Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, et al. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(3): 533-547. PMID: 16551990. PMCID: PMC7976955.
- [29] Saw CL, Rakshasbhuvankar A, Rao S, et al. Current practice of therapeutic hypothermia for mild hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(7): 402-409. PMID: 30898007. DOI: 10.1177/0883073819828625.
- [30] Yieh L, Lee H, Lu T, et al. Neonates with mild hypoxic-ischaemic encephalopathy receiving supportive care versus therapeutic hypothermia in California[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(3): 324-328. PMID: 34462319. DOI: 10.1136/archdischild-2021-322250.
- [31] Oliveira V, Singhvi DP, Montaldo P, et al. Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018, 103(4): F388-F390. PMID: 28942433. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313320.
- [32] El-Dib M, Inder TE, Chalak LF, et al. Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6 h after birth?[J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(4): 442-448. PMID: 30733613. DOI: 10.1038/s41390-019-0291-1.
- [33] Chawla S, Bates SV, Shankaran S. Is it time for a randomized controlled trial of hypothermia for mild hypoxic-ischemic encephalopathy? [J]. *J Pediatr*, 2020, 220: 241-244. PMID: 31952851. PMCID: PMC8462395. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.11.030.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)