

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.06.006

论著·临床研究

围产期不良事件致新生儿急性缺氧缺血性脑损伤的类型分析

王英杰 毛健

(中国医科大学附属盛京医院新生儿内科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 探讨围产期不良事件致新生儿急性缺氧缺血性脑损伤(HIBI)的临床及影像学特征。**方法** 选取2004~2013年46例HIBI患儿,对其临床及脑损伤类型进行分析。**结果** 足月儿组脑白质损伤为95%、皮层损伤90%、基底节-丘脑损伤75%和脑干损伤65%。早产儿组脑白质损伤73%、皮层损伤23%、基底节-丘脑损伤19%、脑干损伤15%。早产儿灰质损伤发生率均低于足月儿组($P<0.05$);46%的急性HIBI患儿伴有多器官功能受累,足月儿组临床表现较典型,95%符合中、重度脑病,影像学改变多为混合型损伤,且以中、重度基底节-丘脑损伤为主(68%)。多器官受累及动脉血pH值小于7.1与中、重度脑损伤的发生密切相关。**结论** 白质损伤是最常见的HIBI类型,早产儿组也可见灰质损伤,但发生率低。中、重度脑病患儿的影像学损伤程度较重,且以基底节-丘脑损伤为主。多器官受累、异常神经系统表现及早期血气分析对新生儿HIBI诊断尤为重要。**[中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 589-595]**

[关键词] 缺氧缺血性脑损伤;心肺复苏;基底节;脑白质;新生儿

Types of acute hypoxic-ischemic brain injury due to perinatal sentinel events in neonates

WANG Ying-Jie, MAO Jian. Department of Neonatology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Mao J, Email: maojian827@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate the clinical and imaging characteristics of acute hypoxic-ischemic brain injury (HIBI) due to perinatal sentinel events in neonates. **Methods** Forty-six neonates with acute HIBI who were admitted between January 2004 and May 2013, and who had a history of major cardiopulmonary resuscitation, were enrolled in the study. They were classified into full-term and preterm infants to analyze the clinical and imaging characteristics. **Results** Among full-term infants, the incidence rates of white matter injury, cortical injury, basal ganglia/thalamic injury, and brain stem injury were 95%, 90%, 75%, and 65%, respectively; among preterm infants, the incidence rates of white matter injury, cortical injury, basal ganglia/thalamic injury, and brain stem injury were 73%, 23%, 19%, and 15%, respectively. Compared with full-term infants, preterm infants had a significantly lower incidence of gray matter injury in the cortex, basal ganglia/thalamus, and brain stem ($P<0.05$). About 46% of all subjects had multiple organ dysfunction. The 20 full-term infants with HIBI had typical clinical manifestations; 19 (95%) of them had moderate or severe neonatal encephalopathy, with mixed lesions on magnetic resonance imaging (MRI), and moderate or severe basal ganglia/thalamic injury was found in 68% of these patients. Multiple organ dysfunction, various abnormal neurological manifestations, and arterial blood pH less than 7.1 were closely related to moderate or severe brain injury. **Conclusions** White matter injury is the most common type of HIBI. Gray matter injury can be found in preterm infants, but the incidence is lower than that in full-term infants. Moderate or severe neonatal encephalopathy is mainly manifested as basal ganglia/thalamic injury on MRI. Evaluation of multiple organ dysfunction and abnormal neurological manifestations and early blood gas analysis are very important for the diagnosis of neonatal HIBI.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(6): 589-595]

Key words: Hypoxic-ischemic brain injury; Cardiopulmonary resuscitation; Basal ganglia; White matter; Neonate

[收稿日期] 2013-12-10; **[接受日期]** 2014-01-12

[作者简介] 王英杰,女,医师,硕士研究生。

[通信作者] 毛健,男,教授。

围产期监护及产时复苏技术的发展并未能使缺氧缺血性损伤神经系统后遗症的发生率显著降低,中重度缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)预后多不佳,是新生儿死亡及神经系统损伤致残的主要原因之一^[1]。因此, HIE的早期损伤类型诊断及分度对提高新生儿远期神经功能预后起了非常重要的作用。

围产期不良事件如脐带脱垂、胎盘早剥、突发呼吸心跳停止等均可导致急性缺氧缺血发生,重者需高级心肺复苏^[2](major cardiopulmonary resuscitation, MCPR, 包括面罩吸氧或气管插管,心外按压及应用肾上腺素),该类患儿死亡及严重神经系统后遗症概率明显增加^[3]。Apgar评分结合脐动脉血气是评价窒息严重程度的重要指标,但Apgar评分具有一定主观性,脐动脉血气获得较困难。因此, MCPR可能是评价缺氧缺血较客观的指标之一。

急性完全性缺氧缺血脑损伤(hypoxic-ischemic brain injury, HIBI)类型主要为深部灰质核团损伤,研究指出,存在围产期不良事件的患儿头颅MRI的损伤类型多种多样^[4],但需MCPR患儿的临床及影像学损伤特点研究较少。本研究旨探讨急性缺氧缺血对不同脑发育成熟度患儿脑损伤的特点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2004年1月至2013年5月我院新生儿科病房收治的确诊为HIBI的患儿46例,符合下列纳入标准:(1)存在MCPR史;(2)早期出现神经系统症状(意识状态、肌张力、原始反射改变,甚至发生脑干症状);(3)早期行头部MRI检查;(4)除外中枢神经系统感染、先天发育异常、遗传代谢病、严重高胆红素血症等。其中男36例,女10例;胎龄 35.5 ± 3.5 周(28.3~40.3周),出生体重 2467 ± 854 g(1030~4100g)。

1.2 头部MRI检查

检查时间为复苏后 6 ± 5 d(1~26d),MRI采用Philips InteraAchieva 3.0T磁共振仪。全部患儿进行常规MRI及DWI扫描。扫描前应用苯巴比妥钠或水合氯醛镇静,检查时应用保温毯,耳罩护耳。所有MRI资料由两名不知临床病史的放射

科医师共同分析给出结果。

1.3 影像学评价及分度

HIBI类型包括:(1)脑组织水肿;(2)基底节-丘脑损伤(轻、中、重度);(3)脑干损伤(轻、中、重度);(4)皮层损伤(轻、中、重度);(5)白质损伤(CWMD)(局灶型、广泛型、弥漫型);(6)出血性损伤:脑室管区-脑室内出血、脑实质出血、蛛网膜下腔出血等。

基底节-丘脑区域的损伤类型分为轻度、中度和重度。轻度损伤为局灶和微小的异常信号,通常位于丘脑腹外侧核和/或后壳核;中度损伤为多灶性的,不连续性损伤或更加弥漫性的异常密度信号影(通常在T2加权可见),可能侵及基底节-丘脑区域的不同部位;重度损伤为整个基底节-丘脑区域广泛的异常密度信号影(通常尾状核亦受累)^[5]。

脑干损伤通常见于中脑和脑桥。轻、中度损伤包括解剖细节的缺失,前后部脑桥之间过度分化,轻度或局灶性的异常,或轻度不对称。重度损伤表现为广泛的异常信号影,髓鞘化异常,典型的分布不对称和/或后续扫描中出现脑干萎缩^[5]。

皮层损伤的改变与时间具有相关性。损伤后第1周表现为灰白质边界消失,1周后表现为皮层高信号。轻度损伤定义为损伤部位为1~2处,而损伤3~4处为中度,当皮层广泛受累时则为重度^[5]。

CWMD的MRI诊断分类标准为改良Miller方法^[6],依据T1WI、T2WI和DWI受累情况将其分为:(1)局灶性CWMD:侧脑室前后角、半卵圆中心白质有单个或多个(≤ 3 处)局灶性损伤;(2)广泛性CWMD:深层脑白质受累而不伴有皮层下白质受累(病灶 >3 处,或受累范围直径 ≥ 2 mm,或伴有胼胝体损伤);(3)弥漫性CWMD:脑室旁深部白质和皮层下白质均有受累。

1.4 窒息复苏评分

参考Miller方法^[7],对MCPR制定如下评分标准:面罩吸氧1分或气管插管2分,胸外按压3分,肾上腺素4分,复苏评分最高9分,分值越高,提示窒息程度越重。

1.5 统计学分析

应用SPSS 17.0软件包进行统计学分析,资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或率(%)表示,组间比较采用 t 检验或Fisher精确检验, $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

急性缺氧缺血不良事件可发生于产前、产时及产后不同时期,其中,产前及产时窒息42例,剖宫产分娩30例,阴道分娩12例,助产5例,围产期情况如下:羊水异常16例,脐带异常12例(脐带脱垂2例,绕颈8例,打结2例),宫内窘迫11例,妊娠期高血压疾病9例(重度子痫前期5例,子痫4例),胎盘早剥6例,前置胎盘2例。出生后窒息即因不良事件致呼吸心跳骤停4例,其中,采血时呼吸心跳骤停2例,生后呼吸困难进行性加重,转诊过程中呼吸心跳骤停1例,因高钾血症呼吸心跳骤停1例。

36例患儿中5 min Apgar评分 ≤ 5 分者18例。动脉血气分析获得的时间为复苏后 12 ± 22 h (0.5~72 h)。32例复苏后6 h内动脉血气分析:pH值为 7.159 ± 0.209 ,BE值为 -12.4 ± -7.3 mmol/L,其中,血气pH值小于7.1的8例,小于7.0的4例,BE值大于-12 mmol/L的12例。所有患儿均需面罩吸氧或气管插管,24例需胸外按压,22例需应用肾上腺素,平均窒息复苏评分为 5 ± 3 分(1~9分)。

多器官功能受累者21例(46%)。HIBI最常见的神经系统症状为肌张力改变(38/46, 83%),其次为意识状态改变(32/46, 70%),原始反射异常(31/46, 67%)和惊厥(27/46, 59%)。足月儿组临床症状较典型,早产儿多不特异,但早期早产儿组发生呼吸暂停的概率明显增加($P < 0.05$) (表1)。

2.2 影像学特点

44例患儿头颅MRI证实脑损伤(96%)。最

常见的类型为CWMD(38/46, 83%),其次为灰质损伤,包括皮层损伤(24/46, 52%)、基底节-丘脑损伤(20/46, 44%)及脑干损伤(17/46, 37%)。与足月儿组比较,早产儿组灰质损伤及混合型损伤(两种及两种以上类型损伤)的比率降低($P < 0.05$);出生后窒息共4例,均为混合型脑损伤,3例以基底节-丘脑损伤为主,伴广泛型CWMD,1例以CWMD为主,伴中度基底节-丘脑损伤。见图1~4和表2。

2.3 影像学改变与临床特点关系

根据HIE临床分度标准,进一步将足月儿组分为轻度脑病1例,中度脑病9例,重度脑病10例;50%(10/20)需辅助通气,35%(7/20)死亡(抢救无效1例,因病情危重放弃治疗6例)。中、重度脑病组中,头颅MRI改变多为混合型损伤(14/19, 74%),并以中、重度基底节-丘脑损伤为主(13/19, 68%)。

根据影像学脑白质及灰质损伤程度,将46例HIBI患儿分为轻度、中度及重度(混合型损伤分度以主要的损伤类型分度为标准)损伤组。其中,轻度组13例,中度组18例,重度者15例,不同程度损伤的3组间1 min、5 min Apgar评分及窒息复苏程度差异无统计学意义($P > 0.05$),但血气pH值小于7.1及多器官功能受累与损伤程度密切相关,见表3。

表1 不同胎龄患儿各临床症状发生率的比较 [例(%)]

组别	例数	呼吸暂停	原始反射异常	肌张力异常	惊厥	意识状态改变
≥ 37 周	20	6(30)	18(90)	20(100)	18(90)	18(90)
34周~	14	2(14)	10(71)	11(79)	5(36) ^a	8(57) ^a
< 34 周	12	8(66) ^b	3(25) ^{a,b}	7(58) ^a	4(33) ^a	6(50) ^a
P值		< 0.05	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.05

注:a示与 ≥ 37 周组比较, $P < 0.05$;b示与34周~组比较, $P < 0.05$ 。

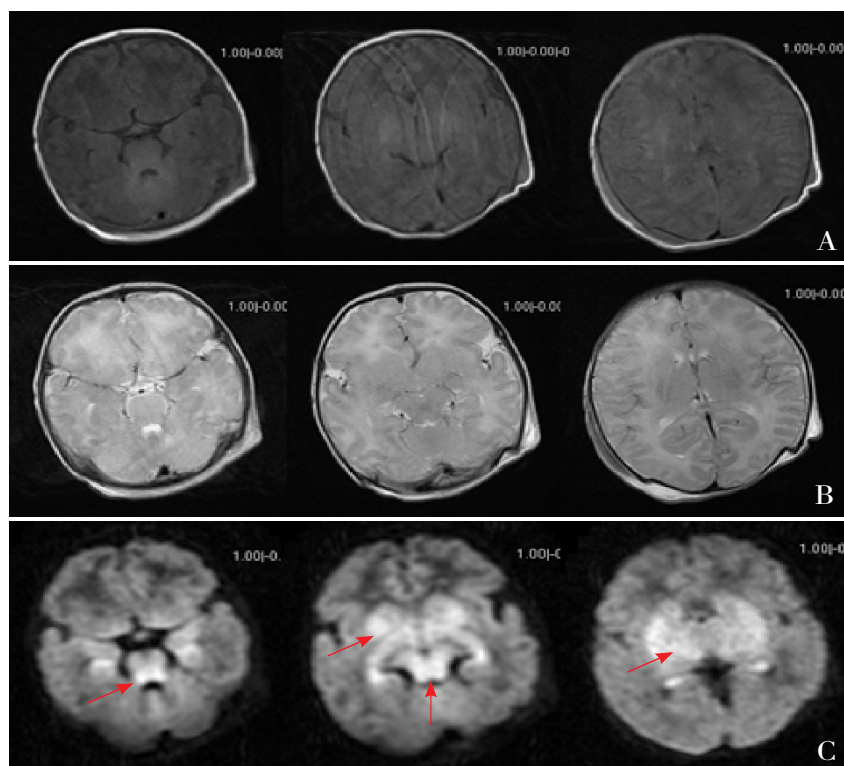


图1 基底节-丘脑重度损伤 39⁺3周男婴，产钳助产，Apgar评分1 min 0分，5 min 5分，经气管插管，胸外按压及肾上腺素复苏（窒息复苏评分9分），损伤后24 h行头颅MRI检查。A, B: MRIT1和MRIT2序列可见脑水肿，C: MRIDWI序列可见整个基底节-丘脑及脑干广泛异常高信号（箭头所示）。

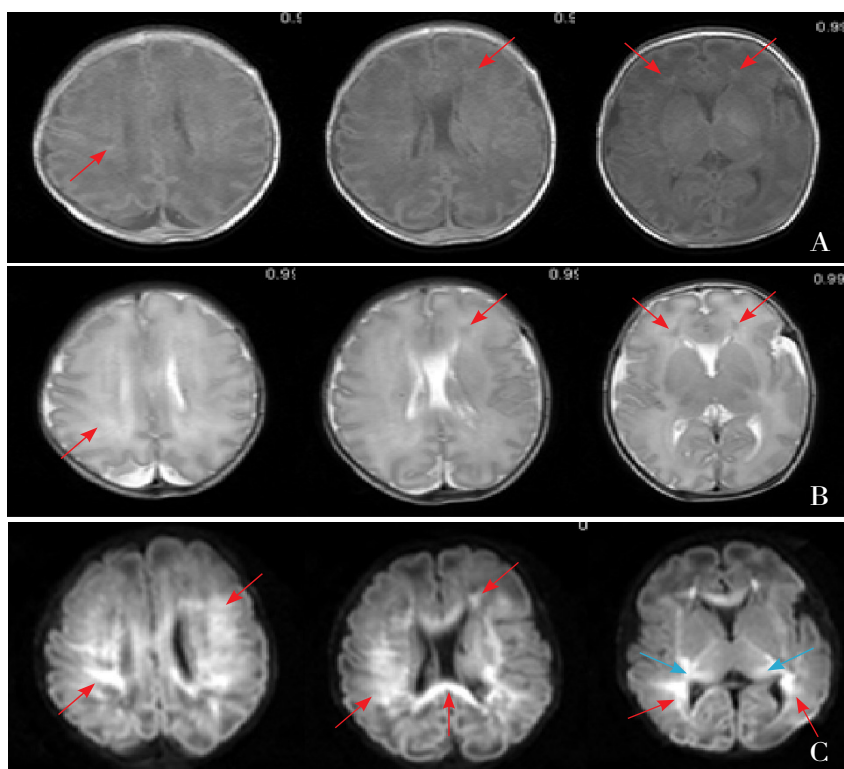


图2 弥漫性脑白质损伤 33⁺3周男孩，胎盘早剥，Apgar评分1 min 2分，5 min 5分，经气管插管复苏（窒息复苏评分2分），损伤后3 d行头颅MRI检查。A, B: 半卵圆中心、侧脑室前角可见异常T1高信号，T2低信号改变。C: MRIDWI序列可见脑室旁深部白质及皮层下白质弥漫性异常高信号（红色箭头所示），丘脑可见局灶性异常高信号（蓝色箭头所示）。

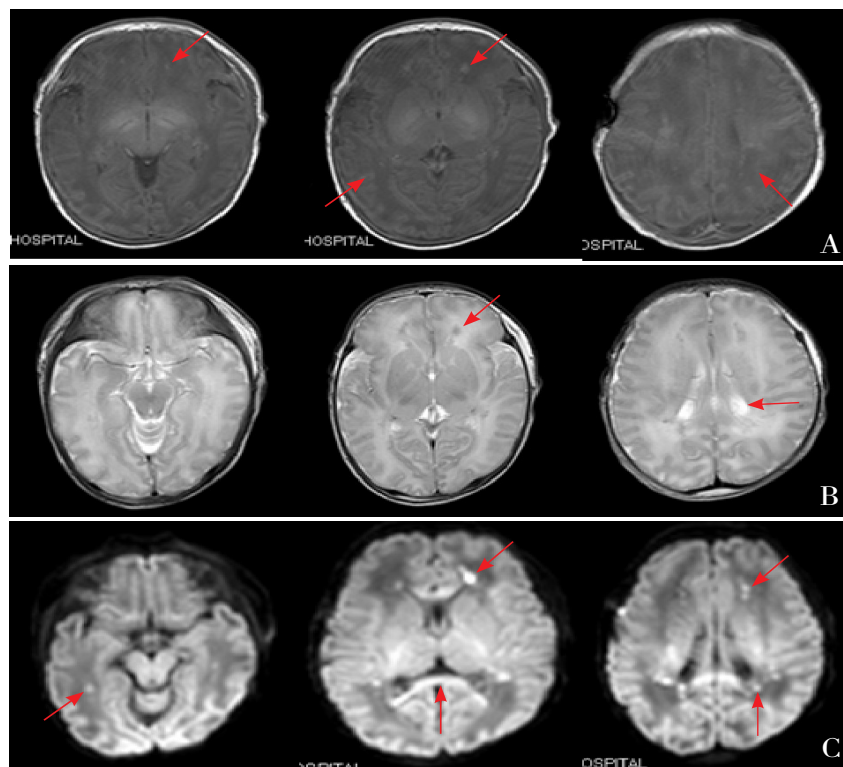


图 3 广泛性脑白质损伤 39⁺周男孩, 肩难产, Apgar 评分 1 min 5 分, 5 min 9 分, 经面罩通气, 胸外按压及肾上腺素复苏 (窒息复苏评分 8 分), 4 d 后行头颅 MRI 检查。A, B: 侧脑室前角、后脚及半卵圆中心异常 T1 高信号, T2 低信号改变。C: MRIDWI 序列可见侧脑室前角、后脚、半卵圆中心及胼胝体膝部、压部均可见异常高信号 (箭头所示)。

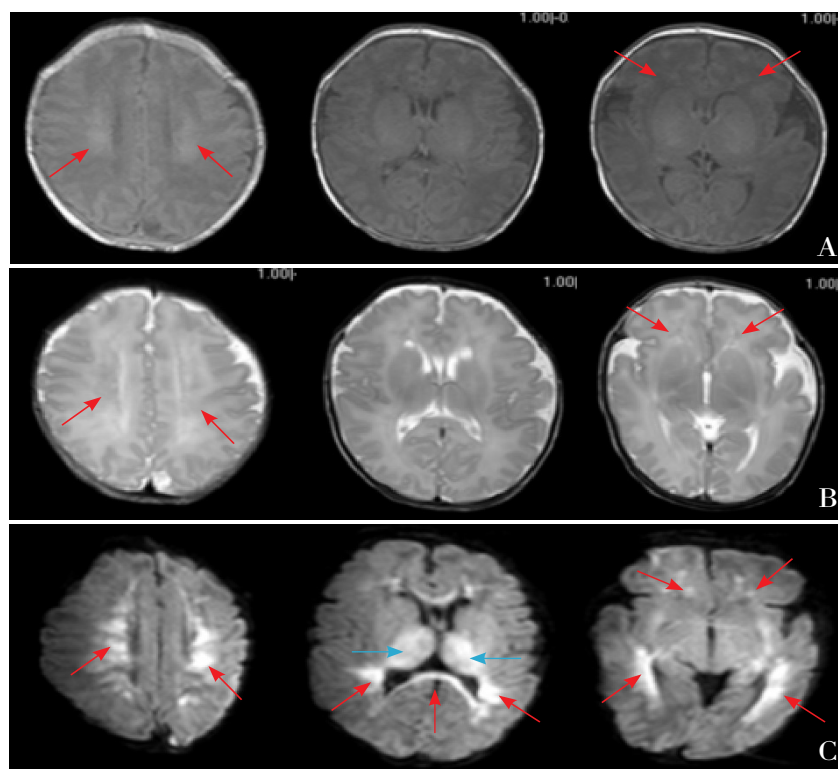


图 4 出生后不良事件致弥漫性脑白质伴中度基底节-丘脑损伤 36⁺周男孩, 生后 24 d 采血时呼吸、心跳骤停, 经气管插管、胸外按压及肾上腺素复苏 (窒息复苏评分 9 分), 3 d 后行头颅 MRI 检查。A, B: 侧脑室前角、后脚及半卵圆中心异常 T1 高信号, T2 低信号改变; C: MRIDWI 序列可见脑室旁深部白质及皮层下白质弥漫性异常高信号 (红色箭头所示), 基底节-丘脑可见弥漫性异常高信号 (蓝色箭头所示)。

表 2 脑损伤类型及分度 [例(%)]

损伤类型及分度	≥ 37 周 (n=20)	34 周 ~ (n=14)	<34 周 (n=12)	P 值
白质				
局灶性	5(26)	3(23)	4(33)	
广泛性	10(50)	6(43)	1(8)	
弥漫性	4(21)	2(15)	3(25)	
合计	19(95)	11(79)	8(67)	>0.05
基底节 - 丘脑				
轻度	2(11)	0	2(17)	
中度	6(30)	3(21)	0	
重度	7(37)	0	0	
合计	15(75)	3(21) ^a	2(17) ^a	<0.001
脑干				
轻度	1(5)	0	2(17)	
中度	7(35)	1(8)	0	
重度	5(26)	1(8)	0	
合计	13(65)	2(15) ^a	2(17) ^a	<0.05
皮层				
轻度	4(21)	1(8)	0	
中度	4(20)	4(31)	0	
重度	10(53)	0	1(8)	
合计	18(90)	5(39) ^a	1(8) ^a	<0.001
出血损伤	3(15)	3(21)	3(25)	>0.05
混合损伤	19(95)	4(29) ^a	4(33) ^a	<0.001

注: a 示与 ≥ 37 周组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 影像学改变与临床特点 [例(%) 或 ($\bar{x} \pm s$)]

MRI 分度	轻度 (n=13)	中度 (n=18)	重度 (n=15)	t 值	P 值
≥ 37 周	3(23)	6(33)	11(73) ^{a,b}	-	<0.05
34 周 ~	4(31)	8(44)	2(13)	-	>0.05
<34 周	6(46)	4(22)	2(13)	-	>0.05
1 min Apgar 评分	2.0 ± 2.0	3.0 ± 2.0	2.0 ± 1.0	1.661	>0.05
5 min Apgar 评分	6.0 ± 2.0	6.0 ± 2.0	4.0 ± 2.0	1.394	>0.05
5 min 评分 ≤ 5 分	4(31)	7(39)	7(47)	-	>0.05
6 h 内动脉血气					
pH	7.18 ± 0.16	7.24 ± 0.18	7.06 ± 0.25	1.231	>0.05
BE	-11 ± -5	-10 ± -6	-16 ± 9	3.304	>0.05
pH < 7.1	1(10)	1(9)	6(55) ^b	-	<0.05
BE > 12 mmol/L	2(20)	3(27)	7(64)	-	>0.05
复苏评分	5 ± 3	5 ± 3	6 ± 3	1.568	>0.05
复苏评分 > 6 分	4(31)	9(50)	7(47)	-	>0.05
面罩吸氧	2(15)	8(44)	4(27)	-	>0.05
气管插管	10(77)	10(56)	11(73)	-	>0.05
心外按压	7(54)	8(44)	9(69)	-	>0.05
肾上腺素	4(31)	7(39)	8(53)	-	>0.05
生后窒息	0	0	4(27)	-	-
多种神经症状	5(23)	9(50)	14(93)	-	>0.05
多器官受累	2(13)	10(56) ^a	10(67) ^a	-	<0.05

注: a 示与轻度组比较, $P < 0.05$; b 示与中度组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

急性 HIBI 类型多种多样, 最常见的为 CWMD, 其次为灰质损伤。CWMD 是足月儿重要的脑损伤类型, 其次为灰质损伤。足月儿组以中、重度脑病及中、重度基底节 - 丘脑损伤为主, 且病死率高。影像学改变与临床症状密切相关, 但 1 min、5 min Apgar 评分及窒息复苏程度与损伤程度无相关性, 提示常规 Apgar 评分判断窒息及 HIBI 具有局限性, 需结合血气分析及临床症状综合评价。

本研究发现, 足月儿 HIBI 神经系统异常表现明显, 早产儿则不特异, 早期早产儿发生呼吸暂停的比率明显增高。考虑可能与神经系统发育的成熟度相关。早产儿某些微小发作的惊厥可能仅以呼吸暂停为表现形式, 甚至部分仅可通过脑电图测及异常的棘尖波, 但临床无明显表现, 即“电临床分离”^[8]。因此最常观察到的临床症状以呼吸暂停为主, 仍需进一步鉴别是否为惊厥发作, 必要时可配合脑电图检查进一步评价神经功能。

HIBI 损伤类型多种多样, 本研究发现 96% 患儿存在脑损伤, 提示 MRI 对损伤的早期诊断具有重要意义, 同时损伤类型与胎龄密切相关。CWMD 是主要的损伤类型, 灰质损伤主要发生在足月儿, 随着胎龄下降, 灰质受累概率明显降低。这一差异的出现与缺氧缺血的选择性易损性及脑血管系统的成熟情况相关^[9-10], 同时, 早产儿脑室周围白质软化的发生与该区域高代谢活动、未成熟的少突胶质细胞的抗氧化酶系统发育不完善及缺少神经保护因子关系密切^[11-12], 上述观点已经被越来越多的 HIBI 动物实验模型证实。

HIBI 的病理类型与窒息缺氧的性质和持续时间密切相关。急性完全型 HIBI 类型主要为基底节 - 丘脑等深部灰质核团损伤, 而慢性部分型 HIBI 的损伤类型主要为分水岭型损伤, 足月儿为大脑皮质的矢状旁区, 早产儿则以脑室周围的白质损伤最为明显^[13]。但近年来研究表明, CWMD 是足月新生儿 HIE 很常见的一种损伤^[2,14], 同样也是早产儿常见的损伤类型^[15]。本研究发现最常见的脑损伤类型为 CWMD, 其次为基底节 - 丘脑损伤, 产

生这一差异的原因,可能与部分患儿存在围产期慢性缺氧缺血因素如妊高症等相关。4例生后不良事件致HIBI中,均为重度混合型脑损伤,3例以基底节-丘脑损伤为主,符合急性完全型HIBI特点,且与胎龄无相关性。20例足月儿组以中、重度脑病及中、重度基底节-丘脑损伤为主,提示急性完全性缺氧缺血所致脑损伤类型一致,均表现为深部灰质核团损伤,当损伤程度重,且持续时间长,则脑白质亦弥漫性受累,而与脑发育成熟度无明显相关,同时临床分度与脑损伤严重程度相平行。

详细准确的围产期病史及临床表现观察对HIBI的诊断同样重要。Apgar评分是评估新生儿窒息的实用方法,但存在局限性,建议联合脐血气及脏器损伤多指标评价^[16]。有专家指出,约10%的患儿出生时需不同程度的干预,不足1%的患儿需MCPR^[17]。本研究中所有患儿均存在MCPR史,因部分患儿为基层医院转入,复苏水平存在明显差异,结合2010年国际共识的新生儿窒息复苏指南,本研究对其评分标准进行适当修改,根据复苏对呼吸及循环支持的需求情况,分别赋予1~4分分值,通过计算总分值评价窒息复苏的程度。本研究发现,Apgar评分及窒息复苏评分与脑损伤严重程度无相关性,可能与80%的患儿为基层医院复苏后转入,部分复苏过程不规范相关;因无脐血血气资料,本研究分析了窒息复苏后6h内动脉血气与脑损伤的关系,发现动脉血气pH值小于7.1与中、重度脑损伤的发生密切相关,提示动脉血气分析对评价窒息及脑损伤意义更为重要,且客观准确。

本研究存在一定局限性。首先,本研究为回顾性研究,对头颅MRI检查的时间无法进行统一的规定;其次,缺少脐动脉血气资料,窒息复苏的水平及效果不尽相同,因此可能影响Apgar评分及窒息复苏评分与脑损伤关系的评价;同时,研究样本量偏少,可能存在偏倚。

综上所述,不良事件致急性新生儿HIBI的临床表现与胎龄及损伤类型密切相关,预防及控制围产期不良事件的发生,进一步规范窒息复苏流程,提高复苏成功率,对减少新生儿远期神经系统后遗症具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Trotman H, Garbutt A. Outcome of neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy admitted to the neonatal unit of the University Hospital of the West Indies[J]. *Ann Trop Paediatr*, 2009, 29(4): 263-269.
- [2] Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ, et al. White matter and cortical-ischemic encephalopathy: Antecedent factors and 2-year outcome[J]. *Pediatrics*, 2012, 161(15): 799-801.
- [3] Amuchou SS, Abhay KL, Nalini S, et al. Neonatal outcomes following extensive cardiopulmonary resuscitation in the delivery room for infants born at less than 33 weeks gestational age[J]. *Resuscitation*, 2014, 85(2): 238-243.
- [4] Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(5): 906-914.
- [5] Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, et al. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. *Early Hum Dev*, 2010, 86(11): 678-682.
- [6] 陈丹, 毛健, 李娟, 等. 晚期早产儿脑白质损伤临床特点及磁共振影像学发现[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(5): 321-326.
- [7] Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(4): 453-460.
- [8] Toet MC, van Rooij LGM, de Vries LS. The use of amplitude integrated EEG for assessing neonatal neurological injury[J]. *Clin Perinatol*, 2008, 35(4): 665-678.
- [9] Volpe JJ. Neurology of the newborn[J]. *Major Probl Clin Pediatr*, 1981, 22: 1-648.
- [10] Scafidi J, Gallo V. New concepts in perinatal hypoxia ischemia encephalopathy[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2008, 8(2): 130-138.
- [11] Alvarez-Diaz A, Hilario E, de Cerio FG, et al. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain - Key vascular and cellular players[J]. *Neonatology*, 2007, 92(4): 227-235.
- [12] Malamitsi-Puchner A, Economou E, Rigopoulou O, et al. Perinatal changes of brain-derived neurotrophic factor in pre- and full term neonates[J]. *Early Hum Dev*, 2004, 76(1): 17-22.
- [13] Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome[J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36(7): 582-592.
- [14] Li AM, Chau V, Poskitt KJ, et al. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy[J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(1): 85-89.
- [15] Harteman JC, Nikkels PG, Benders MJ, et al. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury[J]. *Pediatrics*, 2013, 163(4): 968-975.
- [16] Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of the newborn infants[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 467-471.
- [17] Barbercecv CA, Wyckoff MH. Use and efficacy of endotracheal versus intravenous epinephrine during neonatal cardiopulmonary resuscitation in the delivery room[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3): 1028-1034.

(本文编辑: 王庆红)