

新生儿缺氧缺血性脑病药物治疗临床证据

石晶,熊英,母得志

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

[摘要] 目的 药物治疗是缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy,HIE)治疗的重要组成部分,以循证医学方法为基础的系统评价和临床随机对照试验为判定药物干预疗效提供了最可靠的证据。该研究检索了近年来的 HIE 药物治疗的临床证据,并探讨其临床应用价值。方法 检索 MEDLINE、EMBASE、Oxford 围产新生儿组资料库和 Cochrane 图书馆关于 HIE 药物治疗的随机(或半随机)对照研究(randomized or quasi-randomized controlled trials,RCT)和系统评价,并进行分析。结果 4 个系统评价和 13 个 RCT 涉及 HIE 的药物治疗临床试验。治疗药物包括巴比妥类药物、别嘌醇、硫酸镁、甘露醇、纳络酮和多巴胺。上述药物均不能显著降低 HIE 患儿新生儿期和婴儿期死亡率以及严重神经发育残疾率和惊厥发生率。结论 目前尚未有临床证据表明某种药物能明显降低 HIE 患儿死亡率及改善神经系统预后。现有 HIE 药物治疗的临床试验存在规模小,疗效判定方法不统一等问题,需大规模的临床协作试验验证实现有药物的有效性。 [中国当代儿科杂志,2009,11(9):740-744]

[关键词] 缺氧缺血性脑病;临床实验;系统评价;新生儿
[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)09-0740-05

Clinical evidence for the pharmacological therapy in newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy

SHI Jing, XIONG Ying, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Mu D-Z, Email: dezhimu@yahoo.com)

Abstract: Objective Pharmacological intervention is an important means for the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). As meta-analyses and randomized controlled clinical trials based on evidence-based medicine are able to provide the most reliable evidence for clinical practice, this study searched several databases in order to find the clinical evidence for the pharmacological treatment of neonatal HIE. **Methods** Meta-analyses and randomized (or quasi-randomized) controlled trials (RCT) for pharmacological therapy of HIE in term or late preterm newborn infants were searched from the databases of MEDLINE, EMBASE, Oxford Neonatal Group and Cochrane Library. The relevant literatures were statistically analyzed. **Results** Four Meta-analyses and thirteen RCTs were found to be involved in barbiturate, allopurinol, magnesium sulfate, mannitol, naloxone and dopamine therapy. None of the drugs could significantly decrease the mortality and the incidence of seizure or severe neurodevelopmental disabilities in newborn infants with HIE. **Conclusions** Current clinical evidence indicates that no individual drug could decrease mortality and improve the neurodevelopmental outcomes in infants with HIE. Problems such as small scale in sampling and discrepancy in the identification of drug efficacy which exist in the clinical trials might lead to the uncertain effect of the drugs, and large sized and collaborative clinical trials are needed in the future. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (9):740-744]

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Clinical evidence; Systemic analysis; Newborn infant

缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy,HIE)是导致脑瘫、癫痫和精神发育迟滞等残障的重要原因。研究显示针对脑损伤某些环节的药物或干预剂具有神经保护作用,近年来不断有学者将这些药物应用于 HIE 临床治疗研究。众多临床药物干预试验中,现有的药物是否能够减轻脑损伤,改善神经发育预后,新药的安全性和有效性如何,是目前临床医生最关注的问题。以循证医学方法为基础的系统评价和临床随机对照试验为判定药物干预的有效性提供了最可靠的证据,能使临床医生从众多的文献报道中寻找出 HIE 治疗的最佳方案。本研究检索了近年来的 HIE 药物治疗的临床证据,并探

[收稿日期]2008-12-30;[修回日期]2009-02-05
[基金项目]国家自然科学基金(30825039),教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20070610107)。
[作者简介]石晶,女,博士,主治医师。主攻方向:新生儿缺氧缺血性脑损伤。
[通讯作者]母得志,男,教授,四川大学华西第二医院儿科,邮编:610041。

讨其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

- (1)研究对象:足月儿及胎龄≥34 周的晚期早产儿,临床具有 HIE 症状体征或有明确出生窒息证据并有可能发生 HIE 的高危新生儿。
- (2)干预类型:药物治疗。
- (3)研究类型:随机或半随机对照试验(randomized or quasi-randomized controlled trials, RCT),系统评价。
- (4)疗效指标:
 - a. 新生儿期和婴儿期死亡率;
 - b. 严重神经发育残疾率,包括重度脑瘫、听力和/或视力损害、严重发育迟滞;
 - c. 惊厥发生率;
 - d. 药物不良反应。

1.2 检索策略

计算机检索 MEDLINE (1966 ~ 2008)、EMBASE (1980 ~ 2008)、Oxford 围产新生儿组资料库(2008 年)和 Cochrane 图书馆(2008 年第 4 期)关于 HIE 药物治疗的研究和系统评价。检索词:asphyxia neonatorum, birth asphyxia, hypoxia, encephalopathy, convulsions, seizures, brain damage, drug therapy, mannitol, dexamathasone, glucocorticoid, steriod,

barbiturate, phenobarbitone, oxygen free radical, free radical, allopurinol, calcium channel blocker, glutamate antagonist, NMDA blocker, magnesium, nicardipine, nimodipine, lidoflazine, hypothermia, cooling, naloxone, endorphin, dopamine, newborn infant, systematic review, randomized controlled trials, clinical evidence。

1.3 统计描述和分析

来自原文中统计数据,如原文没有计算相应数据则应用危险度计算软件(risk calculator, <http://www.sign.ac.uk/methodology>)进行相对危险度(RR)、比数比(OR)、需治疗病例数和 95% 可信区间(95% CI)的计算。

2 结果

2.1 系统评价和随机对照研究

共有 4 个 Cochrane 系统评价和 13 个随机对照试验涉及 HIE 的药物防治,见表 1 和表 2。进行临床试验最多的药物为苯巴比妥类抗惊厥类药物;其次为具有抗自由基作用的别嘌呤醇,共有 3 项试验;硫酸镁、甘露醇、多巴胺和纳络酮各有一项研究。大多数药物干预初始时间为出生后 6 h 内。

表 1 HIE 药物治疗系统评价

来源	干预措施	评价数目	样本量	主要疗效指标	次要疗效指标
Evans 2007 ^[1]	抗惊厥类药物(苯巴比妥 vs 对照、戊硫代巴比妥 vs 对照、苯巴比妥 vs 苯妥英钠、安定 vs 水合氯醛)	7	273	死亡或严重神经发育残疾率	新生儿期惊厥控制;儿童期癫痫;抗惊厥类药物给药后低血压;其他药物不良反应
Chaudhari 2008 ^[2]	别嘌呤醇	3	114	死亡和神经系统残疾率	新生儿期惊厥;脑影像学异常(CT、MRT 或超声);达到完全经口喂养时间和/或生后 4 周持续管喂时间;需中断治疗的药物潜在不良反应
McGuire 2004 ^[3]	纳络酮	1	193	出院前死亡率;严重神经发育残疾	HIE 严重程度(Sarnat 评价法);惊厥发作
Hunt 2002 ^[4]	多巴胺	1	14	新生儿死亡率及出院前死亡率;神经发育残疾率	住院时间;器官衰竭征象(脑、心、肾、呼吸等);药物输注不能增加低血液灌注器官血流量;正性肌力药物输注副反应

2.2 各药物干预效果

见表 3 ~ 5。结果显示尚未有一种药物能明显减少 HIE 患儿死亡率和改善神经发育预后。其中关于纳络酮的临床试验显示纳络酮能改善上肢肌张力,但在给药 30 min 和 24 h 后对呼吸频率和心率没有影响,无死亡率和神经发育结果的报道。两个苯巴比妥临床试验(Hall 1998^[6], Singh 2005^[7])显示

苯巴比妥治疗组与非苯巴比妥治疗组相比惊厥发生率减少,但是这两个试验结果的判定是基于临床观察基础而非脑电监测结果。

2.3 严重药物不良反应

Goldberg 等^[9]报道戊硫代巴比妥干预组患儿出现低血压,需升压治疗(RR = 1. 76, 95% CI: 0. 98, 3. 16)。其他药物试验无严重药物不良反应报道。

表 2 HIE 药物干预临床随机对照试验

干预药物	对照组	来源	样本量 治疗组/对照组	初始治疗时间 (mean)	给药方式
苯巴比妥 (预防性)	常规治疗	Vargas-Origel 2004 ^[5]	37/36	生后 1 h 内	40 mg/kg iv
	常规治疗	Hall 1998 ^[6]	20/20	5.8 ± 2.9 h	40 mg/kg iv
	常规治疗	Singh 2004 ^[7]	25/20	4.5 ± 0.8 h	20 mg/kg iv
	常规治疗	Ruth 1991 ^[8]	21/17	生后 4 h 内	30 mg/kg iv, 4 h 后追加一剂 15 mg/kg, 之后每日 5 mg/kg 维持治疗 5 d
戊硫代巴比妥 (预防性)	常规治疗	Goldberg 1986 ^[9]	17/15	2.3 h	首剂 15 mg/kg iv (>30 min)→每小时 10 mg/kg iv 90 min →每小时 5 mg/kg iv 60 min→每小时 3 mg/kgiv 8 h →每小时 1.5 mg/kg iv 6 h→每小时 0.75 mg/kg iv 6 h
苯巴比妥 (治疗性)	苯妥英钠	Vela 1987 ^[10]	9/8	N	苯巴比妥:12 mg/kg im→6 mg/kg/d × 6 d 苯妥英钠:12 mg/kg im→6 mg/kg/d × 6 d
别嘌呤醇	常规疗法	Van Bel 1998 ^[11]	11/11	出生 4 h 内	总量 40 mg/kg iv, 初次给药 12 h 后再次给药
	等量安慰剂	Benders 2006 ^[12]	17/15	出生 4 h 内	总量 40 mg/kg iv, 初次给药 12 h 后再次给药
	等量安慰剂	Gunes 2007 ^[13]	30/30	出生 2 h 内	40 mg/kg/d × 3 d
硫酸镁	常规治疗	Ichiba 2002 ^[14]	17/16	10.1 ± 5.7 h	硫酸镁 250 mg/kg + 5 μg/kg/min 多巴胺 iv > 1 hr qd × 3 d
甘露醇	常规治疗	Adhikari 1990 ^[15]	12/13	N	单剂 1 mg/kg iv
纳络酮	生理盐水	Chernick 1988 ^[16]	98/95	生后即刻	0.4 mg/kg im
多巴胺	等量葡萄糖	DiSessa 1981 ^[17]	7/7	12 h	2.5 μg/kg/min

N:文中未叙述

表 3 不同药物干预死亡率

干预药物	来源	研究数目	样本数量	RR (95% CI)	合并效应量检验 Z (P)	异质性检验 χ^2 (P)
巴比妥类	Evans 2007 ^[1]	5	228	1.13(0.59, 2.17)	0.36(P>0.05)	1.33(P>0.05)
别嘌呤醇	Chaudhari 2008 ^[2]	3	114	0.92(0.59, 1.45)	0.35(P>0.05)	2.28(P>0.05)
多巴胺	Hunt 2002 ^[4]	1	14	0.20(0.01, 3.54)	1.10(P>0.05)	—
甘露醇	Adhikari 1990 ^[15]	1	25	1.08(0.35, 3.40)	—	—
硫酸镁	Ichiba 2002 ^[14]	1	33	1.88(0.19, 18.8)	—	—

表 4 不同药物干预存活者严重神经发育残疾发生率

药物	来源	研究数目	样本数量	RR(95% CI)	合并效应量检验 Z (P)	异质性检验 χ^2 (P)
巴比妥类	Evans 2007 ^[1]	3	77	0.61 (0.30, 1.22)	1.04 (P>0.05)	4.53(P>0.05)
别嘌呤醇	Chaudhari 2008 ^[2]	1	50	0.55 (0.24, 1.25)	1.44 (P>0.05)	—
多巴胺	Hunt 2002 ^[4]	1	14	0.50 (0.05, 5.51)	0.57 (P>0.05)	—

表 5 不同药物惊厥预防效果

干预措施	来源	AR _{treatment} :AR _{control}	RR (95% CI)	OR(95% CI)	需治疗病例数	惊厥判定
苯巴比妥 vs 常规疗法	Singh 2005 ^[7]	2/25:8/20	0.20(0.05, 0.84)	0.13(0.02, 0.71)	3.13	临床
	Vargas-Origel 2004 ^[5]	4/37:4/36	0.97(0.26, 3.60)	0.97(0.22, 4.21)	333.00	临床
	Hall 1998 ^[6]	9/20:14/20	0.64(0.37, 1.13)	0.35(0.10, 1.29)	4.00	临床
苯巴比妥 vs 苯妥英钠	Vela 1987 ^[10]	1/9:1/8	0.89(0.07, 12.00)	0.88(0.05, 16.75)	72.00	临床
戊硫代巴比妥 vs 常规疗法	Goldberg 1986 ^[9]	14/17:12/15	1.03 (0.74, 1.44)	1.17(0.20, 6.89)	—42.50	临床
别嘌呤醇 vs 安慰剂	Benders 2006 ^[12]	16/17:14/15	1.01(0.84, 1.21)	1.14(0.07, 20.02)	—120.57	脑电
	Gunes 2007 ^[13]	19/30:20/30	0.95(0.66, 1.38)	0.86(0.30, 2.50)	30.00	临床
	Van Bel 1998 ^[11]	5/11:7/11	0.71(0.33, 1.57)	0.48(0.09, 2.63)	5.50	脑电

AR:绝对危险度(absolute risk)

2.4 其他药物

(1)钙通道阻滞剂。目前为止尚无钙通道阻滞剂的临床 RCT 试验。Levene 等^[18]报道,4 名室息新生儿静脉滴注尼卡地平(nicardipine)时出现严重低

血压和脑血流量下降,故未用于临床治疗。

(2)皮质激素。未检索到相关的临床试验。

(3)促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)。在 NIH 临床试验网(www. ClinicalTrials. gov)上登记的

针对新生儿缺氧缺血性脑损伤的临床试验共有 3 项,目前已有 1 项完成,尚未见正式结果报道。在两项早产儿预防性用药的预试验中,EPO 对早产儿脑损伤无预防作用^[19, 20]。

3 讨论

研究显示,能量代谢障碍、自由基和兴奋性氨基酸的过多积累、谷氨酸受体的激活和细胞内钙离子超载等参与了缺氧缺血性脑损伤过程^[21]。死亡率和神经系统预后是重要的评价指标,而是否发生惊厥是 HIE 临床分度的标准之一,因此我们在文献检索时考虑了 HIE 发病机制的关键词并选定了上述 3 项重要的指标作为疗效判定指标。

从本研究检索的结果看,目前 HIE 临床药物治疗试验具有以下特点:首先,大多数临床试验选择在 HIE“治疗窗”内进行。治疗时间窗是最适于干预的时间。大多数 HIE 药物试验初始时间选择于出生后 6 h 内,此时间选择的依据来源于“二次能量衰竭”理论和亚低温疗法的动物试验。目前尚无临床证据显示人类 HIE“治疗窗”固定于缺氧缺血后 6 h,但对 HIE 患儿尽早进行干预是目前临床治疗的趋势。其次,已报道的临床药物试验规模小,标准化治疗方案和疗效判定方法有待统一,尚无某种药物被证实对 HIE 具有明显的疗效。某些药物如苯巴比妥和别嘌呤醇,不同研究者采用不同的药物剂量进行干预,药物剂量的不同可能导致疗效的差异。一些临床试验的疗效判定仍然使用临床观察等主观判断,特别是对惊厥发作和终止的判定。研究显示,临床观察对新生儿惊厥的判定并不可靠,亚临床发作的新生儿惊厥(只有脑电图显示而无临床表现的惊厥)在新生儿 HIE 急性期并不少见。Boylan 等^[22]的研究表明,苯巴比妥等传统抗惊厥药物的镇静作用可能导致临床和脑电惊厥发作判定分离,因而可以造成这样的假象,惊厥临床症状消失而脑电图仍然显示有惊厥发作。因此,虽然 Hall 等^[6]和 Singh 等^[7]试验显示苯巴比妥能够减少治疗组惊厥发作频率,但此结果并不可靠。关于甘露醇和地塞米松等治疗脑水肿,目前尚没有较大规模的临床试验,但临床研究表明脑水肿导致的颅内压增高往往发生于缺氧缺血性脑病数小时之后,动物试验亦显示甘露醇等脱水剂并不能减轻缺氧缺血性脑损伤,因而目前许多研究者认为 HIE 并发的脑水肿及颅内压增高是缺氧缺血性损伤的结果及严重脑损伤的标志,而并非导致脑损伤的原因^[24]。因此,国外大多

数学者不建议在新生儿 HIE 的治疗中常规使用甘露醇和地塞米松等脱水剂。

今后的 HIE 药物治疗临床试验的发展趋势:以协作网方式进行临床干预研究是目前 HIE 临床治疗试验的主要方式,脑电监测、血清学标记等逐渐被纳入成为药物疗效判定的客观指标,药代动力学在临床药物试验中的作用日益显著。协作网研究需要统一的药物干预剂量和给药方法。对新药进行药代动力学研究可以实现相对标准化的治疗方案,同时,对于采用标准化方案治疗的个体进行体内药物浓度监测可以达到个体化的治疗目标。目前苯巴比妥钠、EPO 和别嘌呤醇等药物的新生儿药代动力学参数已有文献报道。由于血脑屏障的存在,一些大分子量药物(如 EPO)在常规剂量内无法达到颅内有效药物浓度,因此大剂量静脉途径给药是某些神经营养药物的给药选择。考虑到大剂量给药可能对机体造成一些潜在的不良影响,药代动力学研究和监测为此类药物的临床应用提供了可能。

在研究药物疗效的同时,药物潜在的副作用日益受到重视。尽管苯巴比妥、苯妥英钠和安定等传统抗惊厥药物在临床上广泛使用,我们检索到的临床试验并未报道这些药物有明显的不良反应,但是近年来一些学者对苯巴比妥等药物的安全性提出了质疑。Sulzbacher 等^[24]将 217 名 8~36 月龄具有高热惊厥反复发作危险的幼儿分为苯巴比妥预防性治疗组和安慰剂对照组,治疗组患儿每天服用苯巴比妥 4~5 mg/kg,连续服用 2 年。对这些患儿随访显示,苯巴比妥治疗组患儿智商明显低于安慰剂治疗组,并在学龄期出现不同程度的认知障碍。对母亲孕期使用苯巴比妥等药物治疗的婴儿随访亦表明,这些婴儿长大后与正常儿童相比较,具有较高的小头围、学习障碍和认知障碍发病率^[25, 26]。动物试验显示传统的抗惊厥药物在抗惊厥有效浓度内可以导致神经元细胞凋亡,并且细胞凋亡的数量与药物剂量及联合用药相关^[27]。尽管一些动物和人类试验表明苯巴比妥具有抗自由基的作用,但是由于伦理学上不允许对发生惊厥的新生儿进行安慰剂对照试验,因而目前我们尚不清楚苯巴比妥等药物的治疗是否会对 HIE 患儿的远期预后产生不良影响。但是有必要加强对新型抗惊厥药物的研制和临床试验。

药物联合亚低温疗法可能是今后 HIE 临床研究的重点。由于 HIE 的发病机制较为复杂,单独使用针对某些途径的药物进行干预可能收效甚微。目前 HIE 治疗方法除了药物治疗和支持治疗外,还包括亚低温疗法、高压氧治疗等方法。Cochrane 系统

分析显示,亚低温疗法显著降低 HIE 患儿的死亡率而不增加存活者中主要残疾发生率^[28]。鉴于目前 HIE 治疗药物临床试验效果不明确,Chaudhari 等^[2]提出药物联合亚低温疗法可能具有更好的脑保护作用。在临床运用联合疗法时应注意两种疗法可能导致的药代动力学改变。亚低温疗法可以减低肾脏和肝脏的血流,降低肝酶活性,导致接受常温剂量苯巴比妥和吗啡等药物治疗的亚低温患儿出现药物中毒反应^[29]。因此药物联合亚低温疗法时应降低给药浓度,并进行血药浓度监测。

[参 考 文 献]

- [1] Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 (3): CD001240.
- [2] Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 (2): CD006817.
- [3] McGuire W, Fowlie PW, Evans DJ. Naloxone for preventing morbidity and mortality in newborn infants of greater than 34 weeks' gestation with suspected perinatal asphyxia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004 (1): CD003955.
- [4] Hunt R, Osborn D. Dopamine for prevention of morbidity and mortality in term newborn infants with suspected perinatal asphyxia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002 (3): CD003484.
- [5] Vargas-Origel A, Espinosa-García JO, Muñoz-Quezada E, Vargas-Nieto MA, Aguilar-García G. Prevention of hypoxic-ischemic encephalopathy with high-dose, early phenobarbital therapy [J]. *Gac Med Mex*, 2004, 140 (2): 147-153.
- [6] Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up [J]. *J Pediatr*, 1998, 132 (2): 345-348.
- [7] Singh D, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of phenobarbital in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005, 18 (6): 391-395.
- [8] Ruth V. Neonatal stress or distress [J]. *J Perinat Med*, 1991, 19 (Suppl 1): 151-156.
- [9] Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, Bloom FL, Curless RG, Burke B, et al. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial [J]. *J Pediatr*, 1986, 109 (5): 851-856.
- [10] Vela F, Duran JA, Chunga F, Serrano JS, Valls A. Preventive treatment of convulsions in perinatal asphyxia [J]. *An Esp Pediatr*, 1987, 27 (2): 95-99.
- [11] Van Bel F, Shadid M, Moison RM, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L, et al. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity [J]. *Pediatrics*, 1998, 101 (2): 185-193.
- [12] Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM, Rijken M, Torrance HL, Groenendaal F, et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, 91 (3): F163-165.
- [13] Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns [J]. *Pediatr Neurol*, 2007, 36 (1): 17-24.
- [14] Ichiba H, Tamai H, Negishi H, Ueda T, Kim TJ, Sumida Y, et al. Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia [J]. *Pediatr Int*, 2002, 44 (5): 505-509.
- [15] Adhikari M, Moodley M, Desai PK. Mannitol in neonatal cerebral oedema [J]. *Brain Dev*, 1990, 12 (3): 349-351.
- [16] Chernick V, Manfreda J, De Booy V, Davi M, Rigatto H, Seshia M. Clinical trial of naloxone in birth asphyxia [J]. *J Pediatr*, 1988, 113 (3): 519-525.
- [17] DiSessa TG, Leitner M, Ti CC, Gluck L, Coen R, Friedman WF. The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate [J]. *J Pediatr*, 1981, 99 (5): 772-776.
- [18] Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of a calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants [J]. *Dev Med Child Neurol*, 1990, 32 (7): 567-574.
- [19] Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, Ledbetter KJ, Gleason CA, Mayock DE. A phase I/II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety [J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (2): 383-391.
- [20] Fauchere JC, Dame C, Vonthein R, Koller B, Arri S, Wolf M, et al. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (2): 375-382.
- [21] Calvert JW, Zhang JH. Pathophysiology of an hypoxic-ischemic insult during the perinatal period [J]. *Neurol Res*, 2005, 27 (3): 246-260.
- [22] Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study [J]. *Neurology*, 2004, 62 (3): 486-488.
- [23] Whitelaw A. Systematic review of therapy after hypoxic-ischaemic brain injury in the perinatal period [J]. *Semin Neonatol*, 2000, 5 (1): 33-40.
- [24] Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 1999, 38 (7): 387-394.
- [25] Holmes LB, Coull BA, Dorfman J, Rosenberger PB. The correlation of deficits in IQ with midface and digit hypoplasia in children exposed in utero to anticonvulsant drugs [J]. *J Pediatr*, 2005, 146 (1): 118-122.
- [26] Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Koppe JG, van De Poll NE, Boer K. Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems [J]. *Acta Paediatr*, 2000, 89 (5): 533-541.
- [27] Bittigau P, Siffringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajulu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (23): 15089-15094.
- [28] Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 (4): CD003311.
- [29] Roka A, Melinda KT, Vasarhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Pediatrics*, 2008, 121 (4): e844-849.

(本文编辑:吉耕中)