

婴幼儿脑损伤神经修复治疗专家共识



扫码阅读电子版

中国医师协会神经修复学分会儿童神经修复学专业委员会

通信作者:陈光福, Email: szchengf@ email. szu. edu. cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.01.002

Expert consensus on neurorestorotherapy for infants/toddlers with brain injury

Committee of Pediatric Neurorestoratology, Society of Neurorestoratology, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Chen Guangfu, Email: szchengf@ email. szu. edu. cn

本共识所界定的婴幼儿脑损伤是指婴幼儿时期由于各种围生期高危因素、感染、创伤、意外窒息、中毒、脑血管病等所致的中枢神经损伤,临床表现为中枢性运动障碍、认知障碍、语言障碍、癫痫发作、视听障碍、社会交往和心理行为障碍等^[1-3]。本界定不包括遗传代谢性疾病和先天性脑畸形所致的脑损伤。

神经修复治疗是通过采用神经保护、组织工程或细胞移植、神经电刺激、药物、早期干预和康复训练等各种综合干预措施,促进被破坏或受损害神经的再生修复和重塑,恢复神经功能^[4]。婴幼儿期是神经发育的关键期,未成熟脑在结构和功能上都具有很强的可塑性。因此,神经修复治疗对婴幼儿脑损伤尤为重要。当前临床上对婴幼儿脑损伤的诊治尚无统一方案,存在认识不足或诊治过度等问题。基于这一背景,由中国医师协会神经修复学分会儿童神经修复学专业委员会发起,组织国内相关领域 26 位专家,共同制订了《婴幼儿脑损伤神经修复治疗专家共识》,目的在于为临床医师提供一个对婴幼儿脑损伤治疗有一定循证医学依据的方案。

共识意见的证据和推荐级别依照 GRADE 标准^[5]。证据级别分为高、中、低和极低 4 级(表 1)^[6]。根据对表 1 GRADE 证据质量 4 个等级含义(2011 版)^[6]

Table 1 Meaning of 4 levels in GRADE evidence quality (2011 edition)^[6]

质量等级	定义
高(A)	非常确信真实效应估计值(进一步研究结果几乎不可能改变对现有证据的信度)
中(B)	对效应估计值有中等程度的信心:真实效应值有可能接近效应估计值,但仍存在两者大不相同的可能性(进一步研究结果有可能改变对现有证据的信度)
低(C)	对效应估计值的确信程度有限:真实效应值可能与效应估计值大不相同(进一步研究结果有很大可能改变对现有证据的信度,并可能提出新的结果)
极低(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实效应值很可能与效应估计值大不相同(现有证据的信度极不确定)

表 2 GRADE 推荐强度的定义^[5]

Table 2 Definition of strength of recommendations in GRADE^[5]

推荐强度	说明	本共识使用的表达方法	推荐强度表示方法
支持使用某项干预措施的强推荐	干预措施明显利大于弊	推荐使用	1
支持使用某项干预措施的弱推荐	干预措施可能利大于弊	建议使用	2
反对使用某项干预措施的弱推荐	干预措施可能弊大于利或利弊关系不明确	建议不使用	2
反对使用某项干预措施的强推荐	干预措施明显弊大于利	推荐不使用	1

共识推荐意见的证据支持级别、效益、风险、负担和费用的综合判断,推荐级别分为强推荐和弱推荐 2 种(表 2)。强推荐的含义是大多数患者应该接受推荐的方案,弱推荐的含义是不同的选择适合不同的患者。GRADE 对推荐强度的二元分类的优点在于它为患者、临床医师和决策者提供了明确的方向,这尤其适用于缺乏高级别循证医学证据的临床情况,也常是共识制订时选择的分级方法。

1 急性期脑保护治疗

脑损伤急性期和早期主要采用神经保护治疗,目的在于阻断神经细胞损伤所涉及的病理生理机制的恶性循环,减轻毒性通路的活化和继发性脑损伤,促进神经细胞存活和再生。

1.1 基础治疗 基础治疗非常重要,包括维持内环境稳定、对症治疗、病因治疗、防治并发症、营养支持和护理,以及监护等措施。

1.1.1 支持治疗 维持重要生命体征、脑灌注压、血气、血糖、循环、水电解质酸碱平衡等内环境稳定和各器官功能正常^[7-9](推荐级别:1B)。

1.1.2 对症治疗 镇静止惊、脱水降低颅内高压、退热或止血、止吐等处理,以及脑积水等并发症的治疗^[7-9](推荐级别:1B)。

1.1.3 病因治疗 加强孕产期保健,预防早产、宫内感染和缺氧,提高新生儿重症监护病房(NICU)诊疗技术水平,减少围生期脑损伤。根据病因的不同,积极予以相应的治疗^[7-9](推荐级别:1B)。

1.2 亚低温治疗 多项 Meta 分析[其中 11 项随机对照试验(RCT)共纳入 1 505 例中、重度新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)患儿]显示,亚低温治疗 HIE 可明显降低 18 个月内的病死率和严重神经系统伤残发生率($RR = 0.75, 95\% CI: 0.68 \sim 0.83$)^[10]。推荐胎龄 ≥ 36 周且出生体质量 $\geq 2\ 500$ g 的中、重度 HIE 患儿,在出生 6 h 以内接受选择性头部降温或头部降温联合轻度全身降温($33 \sim 35\ ^\circ C$)治疗,且越早越好,持续 48 ~ 72 h,复温时间需超过 4 h^[7-8](推荐级别:1A)。但亚低温治疗对心搏骤停后脑损伤、重度创伤性脑损伤、颅内出血和蛛网膜下隙出血的疗效尚存争议^[11-12],目前不建议应用(推荐级别:2C)。

1.3 神经保护药物治疗 Ca^{2+} 通道阻滞剂(尼莫地平)、GABA 激动剂(吡拉西坦)、抗氧化剂(维生素 E、维生素 C、谷胱甘肽、依达拉奉)和促进脑代谢药物(脑活素、胞磷胆碱、奥拉西坦、左旋肉碱)等临床前研究与临床研究结果不一致^[13-14];一项 Meta 分析(纳入 10 篇 RCT 文献,787 名新生儿)神经节苷脂(monosialo-ganglioside, GM1)辅助治疗对改善新生儿 HIE 的神经功能有益,降低神经发育障碍、脑性瘫痪、认知障碍的发生率,但纳入文献存在方法学缺陷^[15],不建议应用上述药物治疗婴幼儿脑损伤(推荐级别:2C)。

1.4 神经营养因子治疗 一项 Meta 分析(纳入 64 篇 RCT 文献,6 297 例患者)结果显示,鼠神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可显著改善神经系统疾病患者的神经功能,安全有效^[16],建议在脑损伤早期应用(推荐级别:2C)。B 族维生素(维生素 B_1 、 B_6 、 B_{12})可辅助神经生长因子修复治疗(推荐级别:1D)。一项 Meta 分析(纳入 4 项 RCT,1 133 名早产儿)预防性应用重组促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)改善了极早产儿的认知发育($RR = 0.51, 95\% CI: 0.31 \sim 0.81$),但应用 EPO 的最佳剂量和时间尚不明确^[17];有研究(纳入 13 项 RCT 文献)显示,EPO 早期和晚期给药未显著增加早产儿视网膜病的风险($RR = 0.99, 95\% CI: 0.84 \sim 1.16$)^[18],目前不建议应用 EPO 治疗早产儿脑损伤(推荐级别:2C)。

1.5 免疫调节治疗 免疫治疗可干预急性期细胞因子的产生和细胞免疫功能,抑制细胞因子对脑组织的损害,从而保护脑功能。早期、大剂量和短程应用糖皮质

激素治疗细菌性脑膜炎可降低听力损伤和神经系统后遗症;激素对脑底脑膜炎型结核性脑膜炎越早用越好,剂量和疗程要适中^[8-9](推荐级别:1B)。支原体脑炎、重症病毒性脑炎和病毒感染相关性脑病可短期应用大剂量糖皮质激素和/或静脉注射丙种球蛋白治疗^[8-9](推荐级别:2D)。免疫性脑炎、中枢神经系统血管炎的急性期一般首选大剂量糖皮质激素冲击治疗,剂量和疗程视病情而定,重症或效果不佳可联合静脉注射丙种球蛋白或血浆置换,或使用利妥昔单抗、环磷酰胺等二线免疫治疗^[8-9,19](推荐级别:1B)。

1.6 高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗 HBO 可用于治疗 HIE、颅脑创伤、一氧化碳中毒性脑病等脑损伤^[20-21],但缺乏高质量的 RCT 研究证据,建议 HBO 治疗时间窗不超过急性期后 3 个月,在纠正胎龄满 37 周,生命体征稳定,呼吸道保持通畅,眼底检查无异常,无活动性出血及 HBO 禁忌证的情况下,可尽早进行 HBO 治疗,总疗程在 40 次以内(推荐级别:2C)。

2 急性期康复治疗

2.1 体位管理和护理 新生儿给予发育支持性护理,改善 NICU 环境,降低光线强度、减少噪音、减少医护人员活动和对患儿的操作。早产儿应模拟子宫环境,利用支撑物保持良好的体位,采用袋鼠式护理的方式降低疼痛反应、维持身体的稳态并增加舒适性^[22-23]。婴幼儿患者头部抬高 $15^\circ \sim 30^\circ$,帮助头、颈、肩、髋、膝等关节保持在正常位置和良好姿位。勤翻身、拍背、吸痰等护理(推荐级别:1B)。

2.2 昏迷或植物状态治疗

2.2.1 多感官刺激 合适的视觉、听觉、嗅觉、触觉及本体感觉刺激有助于受损神经系统树突的生长,改善突触间的连接,促进皮层功能恢复^[24](推荐级别:1D)。

2.2.2 低频电刺激 右正中神经电刺激可增加脑血流量,兴奋大脑皮质和脑干网状激活系统。刺激参数:方波、脉宽 20 ~ 30 ms,电流强度 10 ~ 20 mA,频率 40 ~ 50 Hz,每次 60 min,每天 2 次,植物状态患儿疗程 4 周^[25-26](推荐级别:2D)。

2.2.3 HBO 治疗 见上述 HBO 治疗(推荐级别:2C)。

2.2.4 药物治疗 儿茶酚胺能促效药金刚烷胺、吗啡受体拮抗剂纳络酮等具有一定的促醒作用^[24,27](推荐级别:2C)。其他药物如胞磷胆碱、氯酯醒等证据质量极低,不建议应用(推荐级别:2D)。

2.3 早期运动康复训练 生命体征稳定后积极进行运动功能训练,早期进行肢体被动活动和全身肌肉按摩,以及翻身、坐立和站立训练等有助于神经功能修复(推荐级别:1B)。

2.4 进食和营养管理 出生体质量 $> 1\ 000$ g、病情稳定者可于出生后 12 h 内开始喂养;有严重围生期窒息、

脐动脉插管或出生体质量 < 1 000 g 者可适当延迟至 24 ~ 48 h 开奶。尽可能母乳喂养,母乳喂养量达到每日 50 ~ 100 mL/kg,体质量 < 2 000 g 的早产儿应使用母乳强化剂。胎龄 ≥ 32 ~ 34 周,吸吮、吞咽和呼吸功能协调的新生儿应尽早经口喂养;胎龄 < 32 ~ 34 周,或吸吮和吞咽功能不全,或不能经口喂养者应采用管饲喂养,多采用间歇性重力喂养或推注法,每 3 ~ 4 h 喂养一次,每次持续时间 15 ~ 20 min;存在胃肠功能不良的新生儿应尽早开始微量肠道营养,以输液泵持续或间歇输注法经鼻胃管输注配方奶或母乳 10 ~ 20 mL/(kg · d),可持续 3 ~ 5 d。病情危重或不能耐受经肠道喂养的患儿应给予部分或全肠道外营养^[28](推荐级别:1B)。

3 早期干预治疗

早期干预具有提高脑的可塑性水平和神经修复作用,早期干预越早效果越好。早期干预需要家长的积极参与,指导家长对养育环境进行改造,制定基于患儿日常生活目标的家庭训练计划,增加亲子互动。

3.1 丰富环境多感官刺激 新生儿病情稳定后即可进行视觉、听觉、触觉、温度觉、本体觉和平衡觉刺激等丰富适宜的多感官和/或环境变更刺激,每次 15 ~ 30 min,每天 2 次^[22](推荐级别:1B)。

3.2 智能发育干预训练 根据婴幼儿认知语言发育和生活交往情绪发育规律,以及认知、语言发育迟缓的具体情况,进行认知、语言、情感和生活交往能力培养,促进感知、认知功能发育、符号理解和表达、语言交流等治疗。前语言阶段的干预目标是利用儿童所具备的沟通技能如手势、姿势、特殊的手语等,建立一个可靠的沟通方式。幼儿推荐以游戏为主的治疗,以游戏形式进行交流训练、理解力训练、表达训练和操作性训练,每次 20 ~ 30 min,每天 2 次^[22,29](推荐级别:1C)。

3.3 运动发育干预训练 根据婴幼儿运动发育规律,进行抚触、俯卧抬头、拉坐头竖立、翻身、手口协调、伸手抓物、独坐、爬行、站立、行走、精细动作和平衡功能训练。建立运动丰富的游戏环境,强化目标导向型运动训练(goals - activity - motor enrichment, GAME)和日常生活能力训练^[30]。每次 20 ~ 30 min,每天 2 次(推荐级别:1B)。

4 后期康复治疗

脑损伤患儿出现运动、语言、认知、视听、吞咽功能障碍时都应该基于国际功能、残疾和健康分类(儿童和青少年版)(ICF-CY)分类,在全面专业康复评估的基础上,制订个体化的康复治疗方

案,每例患儿的治疗手段不宜同时超过 3 ~ 4 项。康复治疗师必须具备正规的儿童发育和康复治疗学或技术的教育培训背景,并获得康复治疗资质。

4.1 运动障碍治疗

4.1.1 运动疗法 针对患儿的异常姿势和运动模式特点,建立正确的运动模式。根据患儿运动障碍类型、粗大运动功能分级(GMFM)和年龄进行核心稳定性训练、运动再学习、任务导向训练、减重步态训练和平衡功能训练等促进运动控制,改善粗大运动功能^[31](推荐级别:1B)。

4.1.2 物理因子治疗 神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)通过低频脉冲电刺激治疗失神经肌萎缩和痉挛型运动障碍。建议刺激频率 20 ~ 50 Hz,双向方波波宽 15 ~ 30 ms,输出强度 10 ~ 20 mA^[32](推荐级别:2B)。水疗和蜡疗可缓解肌肉痉挛,有利于神经再生(推荐级别:1A);生物反馈疗法可增强肌力,降低肌张力,重塑神经通路^[31](推荐级别:1B)。

4.1.3 作业治疗 应用姿势控制、手功能训练、限制诱导的运动疗法、关节活动等训练促进上肢精细运动功能,增加关节活动范围和灵活性。训练饮食动作、更衣动作、洗漱动作、排泄动作、洗浴动作和书写动作等可提高日常生活活动能力^[31](推荐级别:1B)。

4.1.4 引导式教育 适用于各种原因引起的运动功能障碍,以及并发认知障碍、语言障碍、行为异常等的康复治疗,但不适用于重度认知障碍的患儿,小年龄组的治疗必须有家长的辅助^[8,31](推荐级别:1A)。

4.1.5 感觉统合训练 在运动疗法基础上运用感觉统合训练能有效提高粗大运动功能,改善头和躯干的控制力、立位平衡能力、动作协调性和步行能力,提高脑损伤患儿的综合能力^[31](推荐级别:1B)。

4.2 言语、语言障碍治疗 根据患儿构音和发音障碍评定结果进行呼吸训练、口腔感知刺激、口腔肌肉按摩、构音器官运动训练、声韵母训练、语音辨别训练、韵律训练、纠正鼻音化训练、听觉辨认等治疗。痉挛型构音障碍的患儿应进行放松训练,训练唇的展开、闭合、前突、后缩运动。弛缓型构音障碍患儿主要进行舌肌力量训练,冰块摩擦面部、口唇和舌促进口唇的闭合和舌的运动,每次 1 ~ 2 min,每天 3 ~ 4 次^[8,33](推荐级别:1B)。

4.3 认知障碍治疗 认知训练包括记忆力、注意力、定向力、计算能力、思维判断能力、抄写技能、社会技能、交流技巧的作业活动训练。认知训练要与语言治疗、肢体运动训练相结合,采用作业治疗与智能性的功能训练相结合,使用数字、物体运动、记忆逻辑功能训练、定向力练习和视觉记忆等训练促进认知功能、学习及社会适应能力^[8,31](推荐级别:1C)。

4.4 视听障碍治疗

4.4.1 视觉障碍 高危儿脑损伤应早期开始训练注视、跟踪和视觉转换,根据患儿的视觉功能异常状况进行视敏度、调节、集合功能、眼球运动等视觉功能训练^[22,31](推荐级别:1A)。

4.4.2 听力障碍 对已确诊听力损失的脑损伤患儿应尽早验配助听器或/或植入人工耳蜗。人工耳蜗植入适应证为:(1)双耳重度或极重度感音神经性聋患儿的听力损失范围在 1 kHz 及更高频率的听阈在 90 dB 以上;(2)配戴合适的助听器,经过听力康复训练 3~6 个月后听觉语言能力无明显改善。人工耳蜗最佳植入年龄为 12 个月~5 岁。对于小于 12 月龄的婴儿通常要求有效验配助听器,观察使用助听器 3 个月以上的听觉言语康复效果,如果无效或效果不明显,则需尽快植入人工耳蜗^[34](推荐级别:1A)。听功能训练包括听觉察觉、听觉注意、听觉定位、听觉识别、听觉记忆、听觉选择和听觉反馈;语言、言语训练程序为音素、音节、单词及短句,并逐渐听懂别人的语言^[22](推荐级别:1B)。

4.5 吞咽障碍治疗 早产儿胎龄 34 周开始进行吞咽吸吮训练。轻、中度吞咽困难患儿需要强化性的口运动技巧治疗,包括闭唇训练、食物咬断训练、把食物放置于磨牙间的舌侧摆训练和咀嚼训练。重度吞咽困难患儿应及早进行鼻饲,防止营养不良。通过体位、头位调整及特殊吞咽手法促进对食团的控制与传递;通过咽部温度/触觉刺激提高吞咽前口腔的感觉感知^[33,35]。神经肌肉电刺激治疗可改善吞咽功能^[36-37](推荐级别:2B)。

5 中医治疗

中医治疗脑损伤包括中药、推拿按摩、针刺、灸法、熏洗,中药及其有效成分对脑损伤有一定的神经保护和修复作用。应遵循辨证施治的原则,脑损伤意识障碍患儿根据辨证分型采用行气活血、气血双补、化痰开窍、益肾填髓等方药治疗;可配合醒脑开窍针法与扶正补虚针刺法治疗,同时可采用醒脑开窍、益气活血或舒筋通络手法进行推拿治疗^[8,38](推荐级别:2D)。运动功能障碍患儿可应用头针、体针、电针或“靳三针”疗法,并可结合拿、拨、揉、点穴、按摩、易筋、牵张和拍打等手法进行循经推拿与辨证施穴促进损伤脑组织的再生修复^[8];中药熏洗可有效改善运动障碍患儿的肌张力、关节活动度、异常姿势反射及运动功能(推荐级别:2D)。综合针法治疗能提高患儿语言接受能力、表达能力,并改善患儿的构音障碍^[8](推荐级别:2D)。

6 探索性治疗

目前,脑损伤的神经再生修复治疗仍存在许多困难,采取多学科、多策略的早期综合干预治疗在一定程度上可促进神经重塑、轴突再生和突触重组。神经科学

的发展和基础研究表明,细胞移植和基因工程治疗等新技术、新方法可能展现较好的治疗前景和发展方向,但需要进一步开展多中心大样本的临床转化研究来证实其疗效和安全性。

6.1 细胞移植治疗 目前细胞移植治疗已处于临床研究阶段,所采用的细胞有神经干(祖)细胞(neural stem/progenitor cell, NSC/PC)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、单个核细胞和成髓鞘细胞等。研究表明,细胞移植治疗婴幼儿严重脑损伤及神经残疾部分有效,但移植细胞的种类、数量、移植途径、移植时间窗、疗程及安全性和疗效等问题需要进一步的多中心大样本临床研究。开展细胞移植治疗临床研究需要获得相应资质和伦理学审查,推荐适应证为重度围生期脑损伤、缺氧缺血性脑损伤等严重脑损伤^[39](推荐级别:1D)。

6.2 神经调控治疗 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、硬膜外皮质刺激(epidural cortical stimulation, ECS)或硬膜下皮质刺激(subdural cortical stimulation, SCS)通过脉冲磁场或电流刺激大脑皮质,改善局部血液循环,调节神经递质传递,促进大脑皮质可塑性和功能重组,改善脑损伤患儿的语言、认知和运动功能,但效果和安全性有待高质量的临床研究进一步验证^[40-41](推荐级别:2D)。

6.3 光生物调节治疗 应用低能量激光或近红外光照射治疗脑梗死、脑出血、创伤性脑损伤具有促进神经元的修复与代偿,改善神经功能的作用,但所用光的波长、剂量和对神经系统的刺激作用及其影响有待进一步的临床研究^[42](推荐级别:2D)。

6.4 基因工程治疗 将神经营养因子、促生长因子、抗凋亡因子等基因片段修饰 NSC/MSC,使 NSC/MSC 在移植局部表达外源性基因,分泌大量治疗性神经营养因子,改变细胞微环境,激活内源性 NSC,促进 NSC/MSC 增殖、分化;或通过神经营养因子基因体外诱导 NSC/MSC 分化为神经元和少突胶质细胞,促进神经再生与功能恢复^[43-44](推荐级别:2D)。

6.5 体外反搏治疗 增强型体外反搏(enhanced external counter-pulsation, EECP)具有改善脑组织血流灌注,促使血管内皮细胞释放生长因子,促进神经发生和功能重塑的作用。适用于缺血性脑损伤、脑性瘫痪和难治性癫痫的治疗,但有待多中心大样本的临床研究证实^[8,45](推荐级别:2D)。

7 小结

本共识在确定推荐强度时,主要依据 GRADE 标准的 4 个关键因素,即在理想效果和不良影响之间取得平衡,遵循文献证据质量,兼顾患儿家长及监护人的价值观和意愿,及医疗成本等因素,制定治疗方案的推荐(建议)使用或不推荐(不建议)使用的证据级别(表 3)^[46]。

表 3 婴幼儿脑损伤神经修复治疗方案的证据级别

Table 3 Evidence level of neurorestorotherapy plan for infants/toddlers with brain injury

治疗方案	推荐(建议)使用或不推荐(不建议)使用证据级别
急性期脑保护治疗	1. 基础治疗 推荐支持治疗、对症治疗、病因治疗(1B) 2. 亚低温治疗 推荐亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病(1A); 不建议使用亚低温治疗心搏骤停后脑损伤、重度创伤性脑损伤、颅内出血和蛛网膜下隙出血(2C) 3. 神经保护药物治疗 不建议使用尼莫地平、吡拉西坦、维生素 E、维生素 C、谷胱甘肽、依达拉奉、脑活素、胞磷胆碱、奥拉西坦、左旋肉碱、神经节苷脂等药物治疗(2C) 4. 神经营养因子治疗 推荐使用 B 族维生素(1D), 建议使用鼠神经生长因子(2C); 不建议使用重组促红细胞生成素治疗早产儿脑损伤(2C) 5. 免疫调节治疗 推荐使用糖皮质激素治疗免疫性脑炎、中枢神经系统血管炎、细菌性脑膜炎、结核性脑膜炎、支原体脑炎、重症病毒性脑炎和病毒感染相关性脑病, 重症或效果不佳可联合静脉注射丙种球蛋白或血浆置换, 或使用利妥昔单抗、环磷酰胺等免疫治疗(1B) 6. 高压氧治疗 建议使用高压氧治疗缺氧缺血性脑病、颅脑创伤、一氧化碳中毒性脑病(2C)
急性期康复治疗	1. 体位管理和护理 推荐新生儿给予发育支持性护理, 头部抬高、保持良好姿位, 勤翻身、拍背、吸痰等护理(1B) 2. 昏迷或植物状态治疗 推荐多感官刺激(1D); 建议使用右正中神经电刺激(2D)、高压氧、金刚烷胺或纳络酮治疗(2C); 不建议使用胞磷胆碱、氯酯醒等治疗(2D) 3. 早期运动康复训练 推荐早期被动活动、按摩、翻身、坐立和站立等运动功能训练(1B) 4. 进食和营养管理 推荐新生儿出生后尽早开奶、母乳喂养, 根据胎龄和病情选择经口或管饲喂养, 部分或全肠道外营养(1B)
早期干预治疗	1. 丰富环境多感官刺激 推荐丰富适宜的多感官和/或环境变更刺激(1B) 2. 智能发育干预训练 推荐以游戏形式进行认知理解、语言表达、情感和交往训练(1C) 3. 运动发育干预训练 推荐粗大运动、精细动作、平衡功能和目标导向型运动训练(1B)
后期康复治疗	1. 运动障碍治疗 (1) 运动疗法 推荐核心稳定性训练、运动再学习、任务导向训练、减重步态训练和平衡功能训练(1B) (2) 物理因子治疗 推荐使用水疗和蜡疗(1A)、生物反馈疗法(1B)治疗痉挛型运动障碍; 建议使用神经肌肉电刺激疗法治疗痉挛型运动障碍(2B) (3) 作业治疗 推荐手功能训练、限制诱导运动疗法、关节活动和生活能力训练(1B) (4) 引导式教育 推荐引导式教育治疗各种运动功能障碍(1A) (5) 感觉统合训练 推荐在运动疗法基础上联合感觉统合训练(1B) 2. 言语、语言障碍治疗 推荐呼吸训练、口腔感知刺激、口腔肌肉按摩, 以及构音器官运动、声韵母、语音辨别、韵律、纠正鼻音化和听觉辨认等训练(1B) 3. 认知障碍康复治疗 推荐记忆力、注意力、定向力、计算、思维判断和交流技巧训练(1C) 4. 视觉障碍治疗 推荐注视、跟踪、视觉转换、调节和眼球运动等视觉功能训练(1A) 5. 听力障碍治疗 推荐尽早验配助听器和/或植入人工耳蜗, 以及听功能训练(1A) 6. 吞咽障碍治疗 推荐吞咽、吸吮、咀嚼、口腔感知训练, 以及神经肌肉电刺激治疗(1B)
中医治疗	1. 意识障碍 建议根据辨证分型采用不同方药、针刺和推拿治疗(2D) 2. 运动障碍 建议辨证施穴针刺、循经推按和中药熏洗治疗(2D) 3. 语言障碍 建议采用综合针法治疗(2D)
探索性治疗	1. 细胞移植治疗 推荐细胞移植治疗重度围生期脑损伤和缺氧缺血性脑病的临床研究(1D) 2. 神经调控治疗 建议进行神经调控治疗语言、认知和运动功能障碍的临床研究(2D) 3. 光生物调节治疗 建议开展光生物调节治疗脑梗死、出血和创伤性脑损伤的临床研究(2D) 4. 基因工程治疗 基因工程治疗处于实验研究阶段, 目前不建议进行临床研究(2D) 5. 体外反搏治疗 建议开展体外反搏治疗缺血性脑损伤和脑性瘫痪的临床研究(2D)

利益冲突 本共识制定过程中, 未接受任何来自于药商和器械商的资助, 包括资金和会务服务支持。本共识工作组内成员、共识修改过程与药商、器械商不存在任何利益关系和冲突

(陈光福 栾佐 执笔)

参加共识制定的专家(按姓氏拼音排序): 常燕群(广东省妇幼保健院); 陈光福(深圳大学第一附属医院/深圳市第二人民医院); 陈翔(温州医科大学附属第二医院/育英儿童医院); 侯梅(青岛市妇女儿童医院); 黄为民(南方医科大学南方医院); 李宏(南方医科大学珠江医院); 李玲(上海交通大学医学院附属新华医院); 李晓捷(佳木斯大学康复医学院/附属第三医院); 刘振寰(广州中医药大学附属南海妇产儿童医院); 栾佐(海军总医院); 罗蓉(四川大学华西二院); 吕忠礼(首都医科大学附属北京儿童医院); 彭镜(中南大学湘雅医院); 秦炯(北京大学人民医院); 屈素清(海军总医院); 唐久来(安徽医科大学第一附属医院); 王华(中国医科大学附属盛京医院); 王三梅(陆军总医院八一儿童医院); 王艺(复旦大学附属儿科医院); 肖农(重庆医科大学附属儿童医院); 杨于嘉(中南大学湘雅医院); 尹晓娟(陆军总医院八一儿童医院); 张茜(郑州大学第一附属医院); 张雨平(陆军军医大学第二附属医院); 周丛乐(北京大学第一医院); 邹丽萍(中国人民解放军总医院)

参考文献

[1] Pisani F, Pavlidis E, Facini C, et al. A 15-year epileptogenic period after perinatal brain injury [J]. *Funct Neurol*, 2017, 32 (1) : 49-53. DOI: 10.11138/FNeur/2017. 32. 1. 049.

[2] Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, et al. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5) : e62683. DOI: 10.1371/journal.pone.0062683.

[3] Dadwal P, Mahmud N, Sinai L, et al. Activating endogenous neural precursor cells using metformin leads to neural repair and functional recovery in a model of childhood brain injury [J]. *Stem Cell Reports*, 2015, 5 (2) : 166-173. DOI: 10.1016/j.stemcr.2015.06.011.

[4] Huang H, Chen L. Neurorestorative process, law, and mechanisms [J]. *J Neurorestorology*, 2015, 3 : 23-30. DOI: 10.2147/JN.S74139.

[5] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2004, 328 (7454) : 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.

[6] Balslem H, Helfand M, Schuenemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64 (4) : 401-406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.

[7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生

- 出版社, 2011: 699-724.
- Shao XM, Ye HM, Qiu XS. Practice of Neonatology [M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 699-724.
- [8] 陈光福. 实用儿童脑病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 128-164, 204-232, 277-359, 533-566, 716-740.
- Chen GF. Practice of Pediatric Encephalopathy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 128-164, 204-232, 277-359, 533-566, 716-740.
- [9] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 854-864, 981-1003, 2039-2046.
- Jiang ZF, Shen KL, Shen Y. Zhu Futang Practice of Pediatrics [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 854-864, 981-1003, 2039-2046.
- [10] Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 1: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
- [11] Lindsay PJ, Buell D, Scales DC. The efficacy and safety of prehospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 66. DOI: 10.1186/s13054-018-1984-2.
- [12] Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(2): 131-139. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70300-8.
- [13] Beez T, Steiger HJ, Etminan N. Pharmacological targeting of secondary brain damage following ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and bacterial meningitis—a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 209. DOI: 10.1186/s12883-017-0994-z.
- [14] El Sayed I, Zaki A, Fayed AM, et al. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury [J]. Neurosurg Rev, 2018, 41(2): 427-438. DOI: 10.1007/s10143-016-0775-y.
- [15] Sheng L, Li Z. Adjuvant treatment with monosialoganglioside may improve neurological outcomes in neonatal hypoxicischemic encephalopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183490. DOI: 10.1371/journal.pone.0183490.
- [16] Zhao M, Li XY, Xu CY, et al. Efficacy and safety of nerve growth factor for the treatment of neurological diseases: a metaanalysis of 64 randomized controlled trials involving 6,297 patients [J]. Neural Regen Res, 2015, 10(5): 819-828. DOI: 10.4103/1673-5374.156989.
- [17] Fischer HS, Reibel NJ, Bührer C, et al. Prophylactic early erythropoietin for neuroprotection in preterm infants: a meta analysis [J]. Pediatrics, 2017, 139(5): e20164317. DOI: 10.1542/peds.2016-4317.
- [18] Chou HH, Chung MY, Zhou XG, et al. Early erythropoietin administration does not increase the risk of retinopathy in preterm infants [J]. Pediatr Neonatol, 2017, 58(1): 48-56. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.03.006.
- [19] Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcome of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reported cases [J]. Epilepsy Behav, 2017, 68: 57-65. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019.
- [20] Macnow TE, Waltzman ML. Carbon monoxide poisoning in children: diagnosis and management in the emergency department [J]. Pediatr Emerg Med Pract, 2016, 13(9): 1-24.
- [21] Figueroa XA, Wright JK. Hyperbaric oxygen: B-level evidence in mild traumatic brain injury clinical trials [J]. Neurology, 2016, 87(13): 1400-1406. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003146.
- [22] 邵肖梅, 桂永浩. 胎儿和新生儿脑损伤 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2008: 429-441, 491-498.
- Shao XM, Gui YH. Fetal and Neonatal Brain Injury [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Education Publishing House, 2008: 429-441, 491-498.
- [23] Akbari E, Binnoon-Erez N, Rodrigues M, et al. Kangaroo mother care and infant biopsychosocial outcomes in the first year: a meta-analysis [J]. Early Hum Dev, 2018, 122: 22-31. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.05.004.
- [24] Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J, et al. Acute management of acquired brain injury Part III: an evidence-based review of interventions used to promote arousal from coma [J]. Brain Inj, 2010, 24(5): 722-729. DOI: 10.3109/02699051003692134.
- [25] Lei J, Wang L, Gao G, et al. Right median nerve electrical stimulation for acute traumatic coma patients [J]. J Neurotrauma, 2015, 32(20): 1584-1589. DOI: 10.1089/neu.2014.3768.
- [26] Georgiopoulos M, Katsakiori P, Kefalopoulou Z, et al. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2010, 88(4): 199-207. DOI: 10.1159/000314354.
- [27] Zhang H, Wang X, Li Y, et al. Naloxone for severe traumatic brain injury: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113093. DOI: 10.1371/journal.pone.0113093.
- [28] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿外科学分会新生儿外科学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南 [J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(10): 782-787. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.10.016.
- Subspecialty Group of Pediatrics, Society of Parenter and Enteral Nutrition, Chinese Medical Association; Subspecialty Group of Neonatology Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Subspecialty Group of Neonatal Surgery, Society of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guideline for newborn nutrition support in neonates [J]. Chin J Pediatr Surg, 2013, 34(10): 782-787. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.10.016.
- [29] Robinson KE, Kaizar E, Catroppa C, et al. Systematic review and meta-analysis of cognitive interventions for children with central nervous system disorders and neurodevelopmental disorders [J]. J Pediatr Psychol, 2014, 39(8, SI): 846-865. DOI: 10.1093/jpepsy/jsu031.
- [30] Morgan C, Novak I, Dale RC, et al. GAME (Goals-ActivityMotor Enrichment): protocol of a single blind randomised controlled trial of motor training, parent education and environmental enrichment for infants at high risk of cerebral palsy [J]. BMC Neurol, 2014, 14: 203. DOI: 10.1186/s12883-014-0203-2.
- [31] 中国康复医学会儿童康复专业委员会, 中国残疾人康复协会小儿脑性瘫痪康复专业委员会, 《中国脑性瘫痪康复指南》编委会. 中国脑性瘫痪康复指南 (2015): 第六部分 [J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(12): 1322-1330. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.12.030.
- Pediatric Rehabilitation of China Rehabilitation Medical Professional Committee, Professional Committee for Rehabilitation in Children with Cerebral Palsy of China Association for Rehabilitation of the Handicapped, Editorial Board of Guidelines for Rehabilitation of Cerebral Palsy in China. Guidelines for rehabilitation of cerebral palsy in China (2015): Part VI [J]. Chin J Rehabil Med, 2015, 30(12): 1322-1330. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.12.030.
- [32] Wright PA, Durham S, Ewins DJ, et al. Neuromuscular electrical stimulation for children with cerebral palsy: a review [J]. Arch Dis Child, 2012, 97(4): 364-371. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300437.
- [33] 中国康复医学会儿童康复专业委员会, 中国残疾人康复协会小儿脑性瘫痪康复专业委员会, 《中国脑性瘫痪康复指南》编委会. 中国脑性瘫痪康复指南 (2015): 第七部分 [J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(1): 118-125. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2016.01.030.
- Pediatric Rehabilitation of China Rehabilitation Medical Professional Committee, Professional Committee for Rehabilitation in Children with Cerebral Palsy of China Association for Rehabilitation of the Handicapped, Editorial Board of Guidelines for Rehabilitation of Cerebral Palsy in China. Guidelines for rehabilitation of cerebral palsy in China (2015): Part VII [J]. Chin J Rehabil Med, 2016, 31(1): 118-125. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2016.01.030.
- [34] 国家卫生和计划生育委员会新生儿疾病筛查听力诊断治疗组. 婴幼儿听力损失诊断与干预指南 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(3): 181-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.03.004.
- Hearing Diagnosis Group for Neonatal Disease Screening by the National Health and Family Planning Commission. Guideline for the early diagnostic evaluation and intervention of hearing loss in infants [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2018, 53(3): 181-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.03.004.
- [35] Gisel E. Interventions and outcomes for children with dysphagia [J]. Dev Disabil Res Rev, 2008, 14(2, SI): 165-173. DOI: 10.1002/ddr.21.
- [36] Tan C, Liu Y, Li W, et al. Transcutaneous neuromuscular electrical

stimulation can improve swallowing function in patients with dysphagia caused by non-stroke diseases; a meta-analysis [J]. J Oral Rehabil, 2013, 40 (6) :472-480. DOI:10.1111/joor.12057.

[37] Chen YW, Chang KH, Chen HC, et al. The effects of surface neuromuscular electrical stimulation on post-stroke dysphagia: a systemic review and meta-analysis [J]. Clin Rehabil, 2016, 30 (1) :24-35. DOI: 10.1177/0269215515571681.

[38] 田伟, 王征美, 孙岚. 中西医结合康复治疗持续植物状态的分析与探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39 (5) :892-894.
Tian W, Wang ZM, Sun L. Analysis and discussion of treatment on persistent vegetative state with integrated traditional chinese and western medicine [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39 (5) :892-894.

[39] 栾佐, 陈光福, 方凤, 等. 细胞移植治疗小儿严重脑损伤及神经残疾专家共识 [J]. 中华细胞与干细胞杂志 (电子版), 2015, 5 (4) :1-11. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2015.04.001.
Luan Z, Chen GF, Fang F, et al. Expert consensus on cell transplantation for severe brain injury and neurological disability in children [J]. Chin J Cell Stem Cell (Electronic Edition), 2015, 5 (4) :1-11. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2015.04.001.

[40] Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91 (3) :254-270. DOI:10.1097/PHM.0b013e318228b0c.

[41] Chudy D, Deletis V, Almahariq F, et al. Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: experience in 14 patients [J]. J Neurosurg, 2018, 128 (4) :1189-1198.

DOI:10.3171/2016.10.JNS161071.

[42] Poiani GDCR, Zaninotto AL, Carneiro AMC, et al. Photobiomodulation using low-level laser therapy (LLLT) for patients with chronic traumatic brain injury: a randomized controlled trial study protocol [J]. Trials, 2018, 19 (1) :17. DOI:10.1186/s13063-017-2414-5.

[43] Gao X, Deng L, Wang Y, et al. GDNF enhances therapeutic efficiency of neural stem cells-based therapy in chronic experimental allergic encephalomyelitis in rat [J]. Stem Cells Int, 2016, 2016:1431349. DOI: 10.1155/2016/1431349.

[44] Luo H, Xu C, Liu Z, et al. Neural differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells with human brain-derived neurotrophic factor gene-modified in functionalized self-assembling peptide hydrogel *in vitro* [J]. J Cell Biochem, 2017, [Epub ahead of print]. DOI:10.1002/jcb.26408.

[45] Liu R, Liang ZJ, Liao XX, et al. Enhanced external counterpulsation improves cerebral blood flow following cardiopulmonary resuscitation [J]. Am J Emerg Med, 2013, 31 (12) :1638-1645. DOI:10.1016/j.ajem.2013.08.035.

[46] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations [J]. BMJ, 2008, 336 (7652) :1049-1051. DOI:10.1136/bmj.39493.646875.AE.

(收稿日期:2018-12-14)
(本文编辑:李建华)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2019 年本刊可直接用缩写的常用词汇

C 反应蛋白 (CRP)	肌酸激酶同工酶 (CK-MB)	室间隔缺损 (VSD)
白细胞 (WBC)	计算机 X 线断层照像术 (CT)	胎牛血清 (FBS)
白细胞介素 (IL)	甲型肝炎病毒 (HAV)	体质量指数 (BMI)
磁共振成像 (MRI)	碱性磷酸酶 (ALP)	脱氧核糖核酸 (DNA)
蛋白质印迹 (Western blot)	静脉用免疫球蛋白 (IVIG)	系统性红斑狼疮 (SLE)
电化学发光 (ECL)	巨细胞病毒 (CMV)	心电图 (ECG)
动脉导管未闭 (PDA)	聚合酶链反应 (PCR)	新生儿重症监护病房 (NICU)
动脉血二氧化碳分压 [$p_a(\text{CO}_2)$]	聚偏二氟乙烯 (PVDF)	血红蛋白 (Hb)
动脉血氧分压 [$p_a(\text{O}_2)$]	磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH)	氧气 (O_2)
杜尔伯科极限必需培养基 (DMEM)	磷酸盐缓冲液 (PBS)	一氧化氮 (NO)
儿科重症监护病房 (PICU)	酶联免疫吸附测定 (ELISA)	一氧化碳 (CO)
二氨基联苯胺 (DAB)	脑电图 (EEG)	乙型肝炎病毒 (HBV)
二氧化碳 (CO_2)	尿素氮 (BUN)	乙型肝炎病毒 e 抗体 (抗-HBe)
房间隔缺损 (ASD)	缺氧缺血性脑病 (HIE)	乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg)
辅助性 T 淋巴细胞 (Th)	缺氧缺血性脑损伤 (HIBD)	乙型肝炎病毒表面抗体 (抗-HBs)
干扰素 (INF)	人类白细胞抗原 (HLA)	乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)
核糖核酸 (RNA)	人类免疫缺陷病毒 (HIV)	乙型肝炎病毒核心抗体 (抗-HBc)
红细胞 (RBC)	乳酸脱氢酶 (LDH)	中心静脉压 (CVP)
红细胞沉降率 (ESR)	三酰甘油 (TG)	肿瘤坏死因子 (TNF)
获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)	肾小球滤过率 (GFR)	重症监护病房 (ICU)
肌钙蛋白 I (cTnI)	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)	自然杀伤细胞 (NK 细胞)
肌酐 (Cr)	食品与药品管理局 (FDA)	总胆固醇 (TC)
肌酸激酶 (CK)	世界卫生组织 (WHO)	