

· 综述 ·

亚低温治疗在新生儿缺氧缺血性脑病的应用进展

卫萌¹ 张新华²¹山西医科大学儿科医学系,太原 030000;²山西医科大学附属儿童医院新生儿科,太原 030000

通信作者:张新华,Email:13835107719@qq.com

【摘要】 新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指因围生期窒息而导致的脑缺氧缺血性损害,其表现多样,可引起一系列的神经功能障碍,是导致我国新生儿死亡及致残的主要原因之一。亚低温治疗已成为目前公认 HIE 治疗手段,可显著降低中重度 HIE 的病死率和致残率,改善神经发育结局。本文就亚低温治疗的实施策略,包括降温方式、时间窗、目标温度、持续时间、复温速度、对象选择、禁忌证,以及联合疗法的进展等做一综述,以期优化 HIE 的亚低温治疗方案。

【关键词】 亚低温; 新生儿; 缺氧缺血性脑病; 联合疗法

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(新生儿科)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2025.06.015

Progress in the application of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Wei Meng¹, Zhang Xinhua²¹Department of Pediatric Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; ²Department of Neonatology, Shanxi Medical University Affiliated Children's Hospital, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Zhang Xinhua, Email: 13835107719@qq.com

【Abstract】 Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) refers to hypoxic-ischemic brain damage caused by perinatal asphyxia. Its manifestations are diverse, which can cause a series of neurological dysfunction, and it is one of the main causes of neonatal death and disability in China. Therapeutic hypothermia has become a recognized treatment for HIE at present, which can significantly reduce the mortality and disability rate of moderate and severe HIE and improve the outcome of neurological development. This review summarized the implementation strategies of therapeutic hypothermia, including cooling mode, time window, target temperature, duration, rewarming speed, object selection, contraindications, and the progress of combination therapies, in order to optimize the therapeutic hypothermia scheme of HIE.

【Key words】 Therapeutic hypothermia; Newborn; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Combination therapy

Fund program: National Clinical Key Specialty Construction Project (Neonatology)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2025.06.015

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是由于围生期脑组织氧气和(或)血液供应显著下降而导致的脑部损伤。发达国家每年 HIE 的发病率约 0.5‰~1.5‰,在发展中国家,发病率高达 12.1‰^[1]。在我国,15%~20% 的 HIE 患儿死亡,幸存者中仍有 20%~30% 出现神经系统后遗症^[2],给家庭及社会造成了沉重负担。亚低温(therapeutic hypothermia, TH)是目前唯一被批准的 HIE 神经保护治疗,其应用于中重度 HIE 患儿,可降低不良结局发生率。TH 是指通过主动降温,将体核温度降低至 33.0~34.0 °C,并维持 72 h,之后再缓慢复温^[3]。2022 年发布的《亚

低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病专家共识》^[3]进一步规范了 TH 的临床管理,但在临床工作中仍会遇到现行指南无法解答的问题,需开展更多的临床试验进行研究。本文对 TH 技术在 HIE 领域的应用进展进行综述,着重于 TH 的具体实施方案和有前景的联合治疗方法,为更好地救治 HIE 患儿提供依据。

1 TH 的临床实施

1.1 降温方式 经典的 TH 降温方式包括选择性头部降温(selective head cooling, SHC)和全身降温(whole-body cooling, WBC),这两种方法均能有效降低 HIE 患儿的病死率。WBC 因相对简便,



更易临床管理,并可同时进行脑电图(electroencephalogram, EEG)监测,得到了更为广泛的应用,但目前哪种方法更优尚无定论。Nonato 等^[4]研究发现, WBC 能为所有大脑结构提供均匀的降温,包括大脑皮质和中心区域,而 SHC 则更多地针对皮质而非中央结构,这两种方法均有神经保护特性。Gulczynska 等^[5]的研究亦显示,应用 SHC 与 WBC 的患儿在住院时间、神经功能和不良反应方面差异无统计学意义。而另一项研究表明, SHC 组的 EEG 和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)异常比 WBC 组更常见,提示 WBC 可能提供了更好的神经保护作用^[6]。近年, SHC 与 WBC 相结合的联合降温(combined hypothermia, CH)展现出了良好前景。一项研究发现,接受 CH、SHC 和 WBC 的 3 组新生儿之间不良反应无显著差异, CH 组的 MRI 评分低于 WBC 组,且 CH 组住院时间短于其他组,提示 CH 可能带来比经典降温方法更好的临床结果^[7]。CH 的优势可能在于,其不仅将全身和大脑深层区域冷却到与 WBC 相同的程度,也可将大脑皮质冷却到与 SHC 相同的程度,但仍需开展更大规模的随机临床试验(randomized clinical trial, RCT)进行研究。

1.2 时间窗 HIE 病理生理包括四个阶段:原发性能量衰竭期、潜伏期、继发性能量衰竭期、修复期,其中继发性能量衰竭期最为关键,可引起随时间发展的“瀑布”式生化级联反应,导致神经元功能受损。因此,2 次能量衰竭之间的潜伏期是采取神经干预措施的最佳时期,这一时期在缺氧缺血 6 h 内,被称为 TH 启动的最佳时间窗。在临床实践中,由于多种因素,如早期识别 HIE 困难、转运距离较远、TH 治疗中心较少以及 HIE 发病率在基层较高等,在生后 6 h 内进行 TH 存在一定困难。这使得研究人员开始关注,延迟治疗的时间窗是否仍然能够提供神经保护作用。

美国一项 RCT 显示,出生后 6~24 h 内开始 TH,可使中重度 HIE 足月儿死亡或残疾风险降低 76%,提示延迟的 TH 可能有益,但其有效性尚不确定^[8]。一些试验认为,延迟的 TH 是否有效可能与性别、HIE 的严重程度等因素有关。Fabres 等^[9]对新生大鼠进行研究发现,TH 的神经保护作用具有时间和性别依赖性,早期实施 TH 可减少脑损伤和星形胶质细胞增生,而较晚(缺氧缺血后 6 h)开始的 TH 与雌性大鼠预后恶化相关。Jia 等^[10]发现,在中度 HIE 新生儿中, <6 h 和 6~12 h 开始 TH 均显示出疗效,而对于重度 HIE 患儿,只有在 6 h 内开

始 TH 才有效。上述研究显示, TH 在生后 6 h 内开始效果最佳,开始时间延迟,则效果下降,对于错过了最佳时间窗口的 HIE 患儿,是否实施 TH 应由临床医生根据具体情况进行决策。

1.3 目标温度和持续时间 指南推荐, TH 的目标温度为 33~34 °C,维持时间为 72 h^[3]。目前的治疗参数已接近最优,能最大程度地改善 HIE 患儿远期病死率和致残率。而更长的降温时间与心律失常、无尿和住院时间增加有关,更低的目标温度与吸入一氧化氮治疗、体外膜肺氧合、心动过缓和供氧时间增加相关。Mattingly 等^[11]在猪卒中模型中发现,降温参数与脑梗死体积之间呈现 U 型关系,即适度降温可以减少梗死体积,但过度降温可能会产生相反效果,更深程度或更长时间的降温没有益处。

1.4 复温速度 目前关于 TH 后如何复温研究较少,现普遍认为,相比于缓慢复温,快速复温更容易引起大脑皮层神经元凋亡,加重脑缺血损伤,甚至可能引起反弹性惊厥发作。最新指南建议,采取缓慢复温方法,复温速度 ≤ 0.5 °C/h,复温时间 ≥ 5 h^[3]。但关于复温快慢的概念以及复温速度对神经保护的影响,各研究之间存在争议。林雨焮等^[12]发现,与 TH2 组(25 h 复温, 0.10 °C/h)相比, TH1 组(10 h 复温, 0.25 °C/h)复温结束时动脉血气值更接近正常,氧依赖时间更短,正常睡眠觉醒周期占比更高,新生儿行为神经评测评分更高,提示 10 h 复温时间的临床效果比 25 h 好, TH 后的复温速度并不是越慢越好,过度延长复温时间对 HIE 的临床效益有限且不利于正常睡眠觉醒周期出现。

对胎羊的研究显示,尽管 TH 48 h 后缓慢复温比快速复温能更好地恢复脑电功率,但在改善神经元存活率方面均不如 TH 72 h 后快速复温,提示神经保护的效果主要取决于 TH 的持续时间,而非之后的复温速度^[13-14]。Wang 等^[15]在仔猪研究中发现,复温速度不影响细胞凋亡的严重程度,而延迟的 TH 和复温与神经细胞的凋亡有关。因此,相比于 TH 持续时间和时间窗,复温速度对神经保护的影响较小。未来研究应在最佳开始时间、目标温度和持续时间下探索 TH 后的最优复温速度,以最大化地发挥 TH 的脑保护作用。

1.5 对象选择 TH 应用于胎龄 ≥ 35 周的中重度 HIE 新生儿可明显降低病死率,防止和减轻神经系统后遗症^[3]。然而,对于胎龄 <35 周的早产儿或仅有轻度 HIE 的患儿, TH 的疗效和安全性仍存在争议。

1.5.1 TH 治疗早产儿 HIE 目前的 TH 参数对



于胎龄 ≥ 35 周的 HIE 患儿是明显有效的,但对于胎龄 < 35 周的早产儿,是否适合进行 TH 尚缺乏循证依据。Kim 等^[16]研究发现,接受 TH 的胎龄 34~35 周早产儿与胎龄 ≥ 36 周婴儿在惊厥发作、脑室内出血、皮下脂肪坏死、MRI 显示的脑损伤和病死率方面相当。Lademann 等^[17]观察到,TH 的足月儿和晚期早产儿在 24 月龄时精神运动发展结局无显著差异,且晚期早产儿有更好的智力结果,提示对晚期早产儿进行 TH 是可行的。但也有研究表明,TH 应用于早产儿显示出了令人担忧的并发症发生率及死亡和神经发育障碍,特别是凝血功能障碍和颅内出血的发生^[18]。未来的研究应探索更适合早产儿 HIE 的 TH 参数或其他神经保护策略。

1.5.2 TH 治疗轻度 HIE 既往认为轻度 HIE 预后良好,因此不建议对此类患儿进行 TH,但近期研究显示,轻度 HIE 也有脑损伤和神经发育障碍的风险^[19]。我国 75% 的轻度 HIE 患儿接受了 TH^[20]。对轻度 HIE 使用 TH 的原因可能为:在 TH 的最佳时间窗 6 h 内区分轻、中度 HIE 有很大困难;轻度 HIE 患儿可能在之后的几个小时内进展为中重度 HIE;临床医生对轻度 HIE 可能导致的不利神经发育结局的担忧。

目前对于轻度 HIE 应用 TH 的利弊,各研究观点不一。Montaldo 等^[21]研究表明,相较于常规治疗,经 TH 的轻度 HIE 患儿在 MRI 上白质损伤更少,丘脑代谢指标也有所改善。Wang 等^[22]也发现,TH 组脑损伤和脑病进展发生率低于非 TH 组,且两组不良事件发生率无显著差异。但最近的一项 RCT 发现,TH 不仅没有改善轻度 HIE 患儿的脑损伤,还增加了有创通气、住院时间和阿片类药物的使用^[23]。一些临床前证据表明,低温可诱导未损伤大脑细胞凋亡,增加缺氧缺血脑损伤的发生率,提示 TH 治疗轻度 HIE 可能弊大于利^[24]。未来尚需大样本的 RCT 评估 TH 在轻度 HIE 治疗中的利弊平衡点。

1.6 禁忌证 TH 并不适用于所有 HIE 患儿,需严格把握适应证与禁忌证。对于生命体征不平稳的患儿,尤其是存在多器官功能障碍时,TH 的启动应尤为慎重。TH 的禁忌证主要包括^[3]:(1)严重先天性畸形:这类患儿由于身体结构异常,可能无法耐受 TH 带来的生理变化;(2)颅脑创伤或中重度颅内出血:TH 可能导致患儿心率和血压下降,从而影响脑部血液供应,加重颅脑损伤;(3)全身性先天性感染:TH 期间,白细胞免疫活性下降,细胞因子分泌减少,患儿免疫功能受到抑制,可能导

致感染加重;(4)有自发性出血倾向或血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$:HIE 患儿由于全身缺氧,有凝血功能障碍风险,而 TH 不仅会减缓凝血级联反应,还会导致血小板功能障碍,从而增加出血风险^[25]。因此,在 TH 治疗前和治疗中应密切监测脏器功能,若出现严重低氧血症、低血压、休克、心率持续 < 80 次/min、严重心律失常、凝血功能障碍等情况,应暂缓启动或暂停 TH,先予对症支持治疗,待病情稳定后再考虑启动。

2 TH 联合治疗

尽管 TH 对 HIE 有神经保护作用,但接受 TH 的部分中重度 HIE 患儿仍可能会发生严重神经系统并发症,其中 48% 发生死亡或中重度残疾,迫切需要其他辅助治疗来进一步改善结局^[26]。TH 联合其他神经保护措施是未来治疗 HIE 的发展趋势。

2.1 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO) EPO 可通过激活抗凋亡、抗氧化、抗炎途径以及刺激神经和血管再生而发挥神经保护作用,是一种有前景的改善 HIE 脑损伤的药物,但当与 TH 联合使用时,其对神经发育的影响尚不明确。李修晶等^[2]发现,TH 联合 EPO 治疗中重度 HIE 可减轻早期应激损伤,减轻患儿智力、神经损伤,改善预后,且不增加不良事件风险。另一项研究却显示,相比于安慰剂,TH 联合 EPO 并不能降低 2~3 岁时死亡或神经发育障碍发生率,且 EPO 与更高的严重不良事件发生率有关^[27]。进一步研究显示,两组的惊厥发作风险、神经发育结局、循环生物标志物均无统计学差异^[28-29],且 EPO 组中血栓形成或颅内出血的风险略有增加^[30]。在胎羊的研究中发现,与单纯应用 TH 相比,EPO 联合 TH 在预后方面无显著改善,可能因为 TH 与 EPO 在缺氧缺血损伤急性期激活了类似的神经保护通路,从而具有部分重叠的抗炎和抗凋亡作用^[31]。目前对于 EPO 治疗的安全性、最佳剂量、开始时间和持续时间仍有待进一步研究。

2.2 褪黑素(melatonin, MT) MT 是一种天然的神经保护激素,具有广泛的抗氧化、抗炎和抗凋亡特性。Pang 等^[32]在仔猪中发现,MT 联合 TH 能更快地恢复 EEG 振幅,增加大脑少突胶质细胞存活率,发挥比单独 TH 更强的神经保护作用。Jerez-Calero 等^[33]发现,TH 与 MT 联合治疗后,患儿 18 月龄时 Bayley III 测试认知评分更高。Ahmed 等^[34]却认为,将 MT 作为 TH 的辅助疗法并不能改善病死率,但由于样本量太少及偏倚风险较高,需谨慎解释这一结果。未来需要大规模、高质量的 RCT 进行进一步明确。



2.3 氙气 氙气是一种有效的 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,可抑制兴奋性神经递质释放,发挥抗凋亡作用。Sun 等^[35]研究发现,氙气和(或)TH 可明显减少缺氧缺血大鼠的脑梗死体积,改善神经功能,尤其是联合治疗效果更佳。一项多中心 RCT 表明,与单纯 TH 相比,生后 6 h 内吸入 30% 氙气,同时接受 TH 72 h 并未改善丘脑能量代谢及内囊白质发育,提示氙气可能无法增强 TH 疗效,原因可能在于氙气的作用机制、起效时间与 TH 不同^[36]。目前仍缺乏足够的证据证明 TH 联合氙气较单独应用 TH 更安全有效,需进一步研究其对长期神经发育结果的影响。

2.4 干细胞移植 干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,在人体内有多种不同类型的干细胞,如造血干细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、神经干细胞(neural stem cells, NSCs)等,其中 MSCs 和 NSCs 因具有免疫调节和神经营养特性,在 HIE 治疗领域有广阔的应用前景。Robertson 等^[37]研究发现,与单独应用 TH 相比,TH 联合鼻内注射人脐带源性 MSCs 能更快地恢复 EEG 振幅,改善脑组织能量代谢和少突胶质细胞存活率。在一项 TH 联合 NSCs 移植试验中,凋亡因子水平降低,脑梗死体积缩小,移植细胞存活率提高,神经功能明显改善^[38]。目前无论是单独使用还是与 TH 联合使用,干细胞移植治疗 HIE 前景广阔,但仍需进一步的研究来确定最佳的细胞类型、剂量、给药方式和时间。

2.5 抗惊厥药 HIE 患儿易发生惊厥,从而进一步加重脑损伤,抗惊厥药在控制 HIE 惊厥发作、减轻脑损伤和改善预后方面展现出显著效果^[39]。有学者认为,在潜伏期预防性给予苯巴比妥,与 TH 的既定机会窗口相对应,能提供直接的神经保护作用,从而减少继发性细胞死亡和惊厥发作^[40]。国内一项研究发现,相较于单独使用苯巴比妥,TH 联合治疗后重度 HIE 患儿的脑组织损伤指标更低,新生儿行为神经评测评分更高^[41]。Nuñez-Ramiro 等^[42]研究显示,TH 联合托吡酯能减少惊厥发作及额外使用抗惊厥药的次数,降低病死率。其他抗惊厥药物,如丙戊酸、硫酸镁等,也在 TH 的联合应用中显示出独特的神经保护效能。未来可探索更多新的神经保护药物,以进一步提高 HIE 的治疗效果。

综上所述,TH 是目前中重度 HIE 患儿的标准疗法,可改善神经系统预后,减少病死率和致残率。SHC、WBC 或两者联合均可作为 HIE 患儿提供安全

有效的降温。TH 的最佳时间窗口在生后 6 h 内,目标温度 33~34 °C,持续时间应达到 72 h,治疗结束后,需缓慢复温。临床医师需严格把握 TH 的适应证与禁忌证。TH 联合疗法是未来 HIE 治疗领域的趋势,如联合 EPO、MT、氙气、干细胞移植、抗惊厥药物等,但未来还需在最佳治疗时机、药物剂量、疗程和安全性等方面开展更为深入的研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] McIntyre S, Nelson KB, Mulkey SB, et al. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2021, 26 (4): 101265. DOI: 10.1016/j.siny.2021.101265.
- [2] 李修晶,赵芳萍,刘东海,等.促红细胞生成素联合亚低温治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病疗效及治疗期间安全性分析[J].实用医学杂志,2021,37(1):57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.01.012
- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220418-00344.
- [4] Nonato M, Gheler L, Balestrieri JV, et al. Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia [J]. Rev Assoc Med Bras, 2019, 65 (8): 1116-1121. DOI: 10.1590/1806-9282.65.8.1116.
- [5] Gulczynska EM, Gadzinowski J, Kesiak M, et al. Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: selective head cooling vs. whole body cooling - comparison of short term outcomes [J]. Ginekol Pol, 2019, 90 (7): 403-410. DOI: 10.5603/GP.2019.0069.
- [6] Goenka A, Yozawitz E, Gomes WA, et al. Selective Head versus Whole Body Cooling Treatment of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Comparison of Electroencephalogram and Magnetic Resonance Imaging Findings [J]. Am J Perinatol, 2020, 37(12): 1264-1270. DOI: 10.1055/s-0039-1693466.
- [7] Celik Y, Özgür A, Sungur MA, et al. Is Selective Head Cooling Combined with Whole-Body Cooling the Most Effective Hypothermia Method for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy? [J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2023, 13 (2): 70-76. DOI: 10.1089/ther.2022.0021.
- [8] Quirke F, Biesty L, Battin M, et al. Neonatal encephalopathy: A systematic review of reported treatment outcomes [J]. BMJ Paediatr Open, 2024, 8 (1): e002510. DOI: 10.1136/bmjpo-2024-002510.
- [9] Fabres RB, Nunes RR, de Medeiros de Mattos M, et al. Therapeutic hypothermia for the treatment of neonatal hypoxia-ischemia: sex-dependent modulation of reactive astrogliosis [J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(7): 2315-2329. DOI: 10.1007/s11011-022-01030-4.
- [10] Jia W, Lei X, Dong W, et al. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 50. DOI: 10.1186/s12887-018-1013-2.
- [11] Mattingly TK, McDavid A, Wolf A, et al. The Complex Relationship Between Cooling Parameters and Neuroprotection in a Model of Selective Hypothermia [J]. Front Neurol, 2022, 13: 874701. DOI: 10.3389/fneur.2022.874701.
- [12] 林雨焮,冯晓,张艺丹,等.新生儿缺氧缺血性脑病不同复温时间亚低温治疗临床效果的前瞻性随机对照研究[J].中国当代儿科杂志,2023,25(4):350-356. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211158.
- [13] Davidson JO, Wassink G, Draghi V, et al. Limited benefit of



- slow rewarming after cerebral hypothermia for global cerebral ischemia in near-term fetal sheep[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(11): 2246-2257. DOI: 10.1177/0271678X18791631.
- [14] Draghi V, Wassink G, Zhou KQ, et al. Differential effects of slow rewarming after cerebral hypothermia on white matter recovery after global cerebral ischemia in near-term fetal sheep[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10142. DOI: 10.1038/s41598-019-46505-0.
- [15] Wang B, Armstrong JS, Reyes M, et al. White matter apoptosis is increased by delayed hypothermia and rewarming in a neonatal piglet model of hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Neuroscience*, 2016, 316: 296-310. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.046.
- [16] Kim SH, El-Shibiny H, Inder T, et al. Therapeutic hypothermia for preterm infants 34-35 weeks gestational age with neonatal encephalopathy[J]. *J Perinatol*, 2024, 44(4): 528-531. DOI: 10.1038/s41372-024-01874-x.
- [17] Lademann H, Abshagen K, Janning A, et al. Long-Term Outcome after Asphyxia and Therapeutic Hypothermia in Late Preterm Infants: A Pilot Study[J]. *Healthcare*, 2021, 9(8): 994. DOI: 10.3390/healthcare9080994.
- [18] Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Early Hum Dev*, 2018, 125: 1-7. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003.
- [19] 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. DOI: 10.4103/1673-5374.317963.
- [20] Wang Z, Zhang P, Zhou W, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy diagnosis and treatment: A national survey in China[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 261. DOI: 10.1186/s12887-021-02737-6.
- [21] 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. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316040.
- [22] 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. DOI: 10.1186/s12887-023-04365-8.
- [23] Montaldo P, Cirillo M, Burgod C, et al. Whole-Body Hypothermia vs Targeted Normothermia for Neonates With Mild Encephalopathy: A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(5): e249119. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.9119.
- [24] Kumar V, Singla M, Thayil S. Cooling in mild encephalopathy: Costs and perils of therapeutic creep[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2021, 26(3): 101244. DOI: 10.1016/j.siny.2021.101244.
- [25] De Rose DU, Maddaloni C, Ronci S, et al. Coagulation profiles and percentiles in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia: A step toward more accurate transfusion thresholds[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2024, 71(10): e31193. DOI: 10.1002/pbc.31193.
- [26] Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A, et al. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(3): 875-887. DOI: 10.1007/s00431-021-04320-8.
- [27] Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF, et al. Trial of Erythropoietin for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Newborns[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2): 148-159. DOI: 10.1056/NEJMoa2119660.
- [28] Glass HC, Wusthoff CJ, Comstock BA, et al. Risk of seizures in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia plus erythropoietin or placebo[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(1): 252-259. DOI: 10.1038/s41390-022-02398-w.
- [29] Juul SE, Voldal E, Comstock BA, et al. Association of High-Dose Erythropoietin With Circulating Biomarkers and Neurodevelopmental Outcomes Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Secondary Analysis of the HEAL Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(7): e2322131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.22131.
- [30] Juul SE, Comstock BA, Cornet MC, et al. Safety of High Dose Erythropoietin Used with Therapeutic Hypothermia as Treatment for Newborn Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Secondary Analysis of the HEAL Randomized Controlled Trial[J]. *J Pediatr*, 2023, 258: 113400. DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.113400.
- [31] Wassink G, Davidson JO, Fraser M, et al. Non-additive effects of adjunct erythropoietin therapy with therapeutic hypothermia after global cerebral ischaemia in near-term fetal sheep[J]. *J Physiol*, 2020, 598(5): 999-1015. DOI: 10.1113/JP279131.
- [32] Pang R, Han HJ, Meehan C, et al. Efficacy of melatonin in term neonatal models of perinatal hypoxia-ischaemia[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(6): 795-809. DOI: 10.1002/acn3.51559.
- [33] Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi Á, et al. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(7): 647-655. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002346.
- [34] Ahmed J, Pullattayil S AK, Robertson NJ, et al. Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: A systematic review & meta-analysis of clinical trials[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 31: 38-45. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.02.003.
- [35] Sun M, An Z, Wei H, et al. Xenon attenuates hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting autophagy in neonatal rats[J]. *Neuroreport*, 2023, 34(5): 273-279. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001888.
- [36] Azzopardi D, Chew AT, Deierl A, et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia[J]. *EBio Med*, 2019, 47: 484-491. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.034.
- [37] Robertson NJ, Meehan C, Martinello KA, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells as an adjunct therapy with therapeutic hypothermia in a piglet model of perinatal asphyxia[J]. *Cytotherapy*, 2021, 23(6): 521-535. DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.10.005.
- [38] 李建华, 王燕侠, 刘倩, 等. 神经干细胞治疗新生儿缺氧缺血性脑损伤基础研究及临床应用进展[J]. *中华新生儿科杂志*, 2023, 38(7): 441-445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.07.013.
- [39] 王英杰, 毛健. 新生儿缺氧缺血性脑病连续脑电监测的背景演变与评价标准[J]. *中国小儿急救医学*, 2024, 31(10): 727-732. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2024.10.002.
- [40] Zhou KQ, McDouall A, Drury PP, et al. Treating Seizures after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy-Current Controversies and Future Directions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7121. DOI: 10.3390/ijms22137121.
- [41] 黄玉焕. 亚低温联合苯巴比妥钠治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察[J]. *中国实用医刊*, 2022, 49(2): 70-73. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20210911-03005.
- [42] Nuñez-Ramiro A, Benavente-Fernández I, Valverde E, et al. Topiramate plus Cooling for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized, Controlled, Multicenter, Double-Blinded Trial[J]. *Neonatology*, 2019, 116(1): 76-84. DOI: 10.1159/000499084.

(收稿日期: 2024-09-14)

(本文编辑: 林楠)

