



(OSID 码)

· 论著 ·

亚低温对中、重度新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清髓鞘碱性蛋白、肿瘤坏死因子 α 水平及预后的影响研究

王秋丽, 吕红艳, 吴素静, 宋俊霞, 李军勤, 霍海花, 任朋顺

【摘要】 背景 亚低温已被推荐作为治疗中、重度新生儿缺氧缺血性脑病 (NHIE) 的方法之一, 然而其神经保护机制仍不十分清楚。目的 探讨亚低温对 NHIE 患儿血清髓鞘碱性蛋白 (MBP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平及预后的影响。方法 选择 2015 年 1 月—2017 年 6 月邯郸市妇幼保健院新生儿重症监护病房 (NICU) 收治的中、重度 NHIE 患儿 88 例为研究对象。按照家属是否同意接受亚低温治疗, 将患儿分为亚低温组 52 例和对照组 36 例。对照组给予常规治疗; 亚低温组除常规治疗外, 于患儿出生后 0~6 h 给予选择性头部亚低温 (SHC) 治疗, 两组患儿均治疗 14~28 d。分别于治疗前和治疗后 3 d, 采用酶联免疫吸附试验测定患儿血清 MBP、TNF- α 水平; 记录患儿预后指标, 包括神经发育结局〔采用发育商 (DQ) 评估, 分为神经发育迟缓、边缘状态、神经发育良好〕和死亡情况。结果 治疗后, 亚低温组血清 MBP、TNF- α 水平低于对照组 ($P<0.05$); 亚低温组治疗后血清 MBP、TNF- α 水平分别低于本组治疗前 ($P<0.05$)。亚低温组血清 MBP、TNF- α 水平均与 DQ 呈负相关 (r 值分别为 -0.832 、 -0.876 , P 值均 <0.001); 亚低温组血清 MBP 水平与 TNF- α 水平呈正相关 ($r=0.836$, $P<0.001$)。亚低温组神经发育结局优于对照组 ($P<0.05$)。结论 亚低温可降低中、重度 NHIE 患儿血清 MBP、TNF- α 水平, 从而保护患儿中枢神经髓鞘免受损伤, 且患儿预后良好, 值得临床推广应用。

【关键词】 缺氧缺血, 脑; 新生儿缺氧缺血性脑病; 亚低温; 髓鞘碱性蛋白; 肿瘤坏死因子 α ; 预后

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.009

王秋丽, 吕红艳, 吴素静, 等. 亚低温对中、重度新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清髓鞘碱性蛋白、肿瘤坏死因子 α 水平及预后的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (8): 47-52. [www.syxnf.net]

WANG Q L, LYU H Y, WU S J, et al. Effect of mild hypothermia on serum levels of myelin basic protein and TNF- α and prognosis in children with moderate to severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (8): 47-52.

Effect of Mild Hypothermia on Serum Levels of Myelin Basic Protein and TNF- α and Prognosis in Children with Moderate to Severe Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy WANG Qiuli, LYU Hongyan, WU Sujing, SONG Junxia, LI Junqin, HUO Haihua, REN Pengshun

Department of Neonatology, Handan Maternal and Child Health Care Hospital, Handan 056001, China

Corresponding author: LYU Hongyan, E-mail: 3581479478@qq.com

【Abstract】 **Background** Mild hypothermia has been recommended for moderate/severe neonatal hypoxia-ischemic encephalopathy (NHIE), but its neuroprotective mechanism is still not very clear. **Objective** To investigate the effect of mild hypothermia on serum myelin basic protein (MBP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) as well as the prognosis in children with moderate to severe NHIE. **Methods** A total of 88 children with moderate to severe NHIE who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Handan Maternal and Child Health Hospital from January 2015 to June 2017 were selected as the research subjects. According to whether family members agreed to receive mild hypothermia treatment, the children were divided into mild hypothermia group 52 cases and control group 36 cases. The control group was given conventional treatment, the mild hypothermia group was given selective head cooling (SHC) treatment from 0 to 6 h after birth in addition to conventional treatment, both groups were treated for 14-28 days. Serum MBP and TNF- α levels were measured by EMISA before treatment and 3 days after treatment, respectively; the prognosis indexes of the children were recorded, including neurodevelopmental outcomes [assessed by the development quotient (DQ), divided into neurodevelopmental retardation, marginal status, and good neurodevelopment] and death. **Results** After treatment, the serum MBP and TNF- α levels in the mild hypothermia group

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会研究项目 (20150033); 河北省科技厅重点研发计划自筹项目 (172777209)

056001 河北省邯郸市妇幼保健院新生儿科

通信作者: 吕红艳, E-mail: 3581479478@qq.com

were lower than those in the control group ($P<0.05$); in the mild hypothermia group, the levels of serum MBP and TNF- α after treatment were lower than those before treatment ($P<0.05$). Serum MBP and TNF- α levels were negatively correlated with DQ in the mild hypothermia group (r value was -0.832 , -0.876 , $P<0.001$); in the mild hypothermia group, there was a significant positive correlation between serum MBP levels and TNF- α levels ($r=0.836$, $P<0.001$). The neurodevelopmental outcomes of the mild hypothermia group were better than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Mild hypothermia can reduce the serum MBP and TNF- α levels in children with moderate to severe NHIE, thereby protecting the children's central nerve myelin sheath from damage, and the children have a good prognosis, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Hypoxia-ischemia, brain; Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; Mild hypothermia; Myelin basic protein; Tumor necrosis factor- α ; Prognosis

新生儿缺氧缺血性脑病 (neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, NHIE) 是导致新生儿死亡和儿童期致残的主要原因, 其发生率为活产儿的 1%~6%, 其中 15%~20% 的重症患儿在急性期死亡, 存活者中约 25% 可遗留永久性神经系统后遗症^[1-4]。大量的动物实验及初步临床试验证明, 亚低温对 NHIE 有保护作用^[5-6]。因此, 近年来亚低温被推荐为治疗中、重度 NHIE 的一种手段^[7-8]。然而, 其神经保护机制仍不十分清楚, 远期疗效仍需进一步观察。髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 是中枢神经系统少突胶质细胞和周围神经系统雪旺细胞合成的一种强碱性膜蛋白, 含有多种碱性氨基酸; 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是促炎细胞因子之一, 可以促进 T 细胞产生各种炎性因子, 进而促进炎性反应的发生。研究显示, NHIE 可导致患儿脑脊液或血液中 MBP、TNF- α 水平升高^[9]。而有关亚低温对 NHIE 患儿血清 MBP、TNF- α 水平影响的报道较为少见。因此, 本研究应用选择性头部亚低温 (selective head cooling, SHC) 对 52 例 NHIE 患儿进行治疗, 同时检测其血清 MBP、TNF- α 水平变化, 并随访 12~15 个月以观察患儿预后情况, 以期探讨亚低温对 NHIE 患儿的神经保护机制和近、远期疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月—2017 年 6 月邯郸市妇幼保健院新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 收治的中、重度 NHIE 患儿 88 例为研究对象。纳入标准: (1) 符合中华医学会制定的 NHIE 诊断标准^[10], 入院后检测患儿脑电图异常, 并经颅脑 CT 扫描或 MRI 检查确诊; (2) 胎龄 ≥ 37 周, 出生体质量 ≥ 2500 g; (3) 出生时有重度窒息, 出生后 1 min Apgar 评分 ≤ 3 分, 出生后 5 min Apgar 评分 ≤ 5 分; (4) 出生后动脉血气分析 pH 值 ≤ 7.0 ; (5) 出生后 6~24 h 出现神经系统症状, 如嗜睡或昏迷、惊厥、肌张力异常、原始反射减弱或消失、呼吸不规则、瞳孔大小和对光反射异常等。排除标准: (1) 合并严重颅内出血或颅骨骨折; (2) 合并先天性畸形或先天性遗传代谢性疾病; (3) 合并严重感染性疾病; (4) 母亲有吸

毒史; (5) 合并严重贫血, 血红蛋白 (Hb) <120 g/L。

1.2 NHIE 临床分度 NHIE 临床分度按照 Sarnat 方法进行分度^[11], 如果新生儿出生后 0~72 h 没有惊厥发作, 肌张力持续减退或处于高度兴奋状态为轻度 NHIE; 如果新生儿昏睡并有肌张力减退、原始反射减弱或惊厥发作为中度 NHIE; 如果新生儿出现频繁的惊厥发作、呼吸暂停、无活力或昏迷状态为重度 NHIE。

1.3 分组 按照家属是否同意接受亚低温治疗, 将患儿分为亚低温组 52 例和对照组 36 例。本研究治疗方案经邯郸市妇幼保健院医学伦理委员会审核批准, 患儿家属均签署知情同意书。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 对照组给予常规治疗, 包括氧气吸入以维持适当的通气和氧合, 维持正常血压和动脉血气, 维持酸碱平衡以及限制输入液体量, 维持血糖在参考范围上限。患儿出现惊厥时给予苯巴比妥, 颅内压明显升高时给予甘露醇以及营养支持, 必要时给予呼吸支持 (有创机械通气) 等。维持直肠温度为 $36.0\sim37.0$ $^{\circ}\text{C}$ 。

1.4.2 亚低温组 亚低温组除常规治疗外, 于患儿出生后 0~6 h 给予 SHC 治疗 (SHC 治疗仪由太原市解放军 7604 工厂提供, 型号 YYT-1B), 其方法为将制冰帽置于患儿头部, 温度探头置于患儿鼻咽部, 维持鼻咽部温度为 $33.5\sim34.5$ $^{\circ}\text{C}$, 肛温为 $34.0\sim35.0$ $^{\circ}\text{C}$, 持续 72 h。停止 SHC 治疗后, 患儿自然复温, 必要时给予远红外线辐射复温, 复温速度为 0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{h}$, 6 h 内使肛温恢复到 ≥ 36.0 $^{\circ}\text{C}$ 。治疗过程中, 部分患儿有不同程度的凝血时间、网织红细胞或血小板计数等改变, 未见其他不良反应。

根据患儿治疗过程中的恢复情况、家庭经济条件等, 两组治疗时间均为 14~28 d。

1.5 观察指标

1.5.1 一般资料 收集患儿一般资料, 包括性别、胎龄、出生体质量、出生后 5 min Apgar 评分、临床分度。

1.5.2 血清 MBP、TNF- α 水平 分别于治疗前和治疗后 3 d, 采用酶联免疫吸附试验 (双抗体夹心法) 测定患儿血清 MBP、TNF- α 水平, 试剂盒由上海沪鼎生物科技有限公司提供。严格按照试剂盒说明书进行操作,

具体操作步骤如下:分别取患儿桡静脉血 2~3 ml,然后将血液样品置于试管中,室温静置 30 min,置于离心机上 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 9.5 cm),留取血清,将其装入试管并置于 -70 ℃ 冰箱保存待检。检测时,首先将待测血清样品从冰箱中取出至温室,置于样品震荡器进行震荡融化 1 h (1 200 r/min),采用酶联免疫分析仪在 450 nm 处测定光密度 (A) 值,根据标准曲线计算血清 MBP、TNF- α 水平。为避免影响检测结果,采集血液样品前患儿一律避免输血。

1.5.3 预后指标 于患儿出生后 12~15 个月,由 1~2 位经验丰富的小儿康复科医生采用 Gesell 发育量表评估患儿神经发育结局,其内容包括大动作、精细动作、适应性、语言、个人社交 5 个能区,计算其发育商 (DQ) [12-13]。DQ<75 分为神经发育迟缓;DQ 为 75~85 分为边缘状态;DQ>85 分为神经发育良好。同时记录患儿死亡情况。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;两变量间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

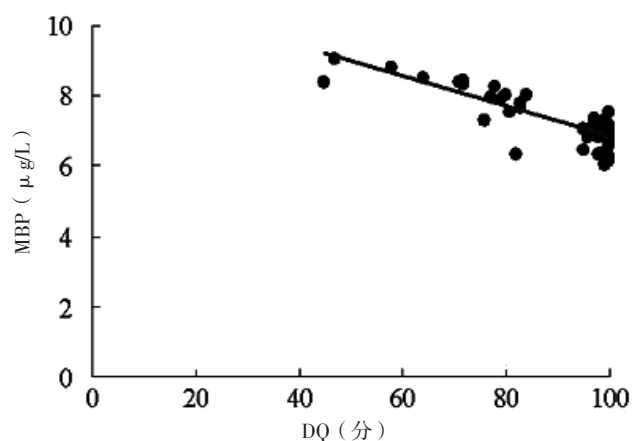
2.1 一般资料 88 例患儿中男 47 例,女 41 例;胎龄 (39.4 ± 0.9) 周;出生体重 ($3\,297 \pm 48$) g;出生后 5 min Apgar 评分 (3.7 ± 1.0) 分;临床分度:中度 62 例,重度 26 例。两组性别、胎龄、出生体重、出生后 5 min Apgar 评分、临床分度比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$,见表 1)。

2.2 两组治疗前后血清 MBP、TNF- α 水平比较 治疗前,两组血清 MBP、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后,亚低温组血清 MBP、TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。亚低温组治疗后血清 MBP、TNF- α 水平分别低于本组治疗前,差异有统计学意义 ($P<0.05$,见表 2)。

2.3 亚低温组血清 MBP、TNF- α 水平及 DQ 间的相关性 亚低温组 DQ 为 (88.9 ± 14.4) 分。亚低温组血清 MBP、TNF- α 水平与 DQ 均呈负相关 (r 值

分别为 -0.832、-0.876, P 值均 <0.001) ;亚低温组血清 MBP 水平与 TNF- α 水平呈正相关 ($r=0.836$, $P<0.001$,见图 1~3)。

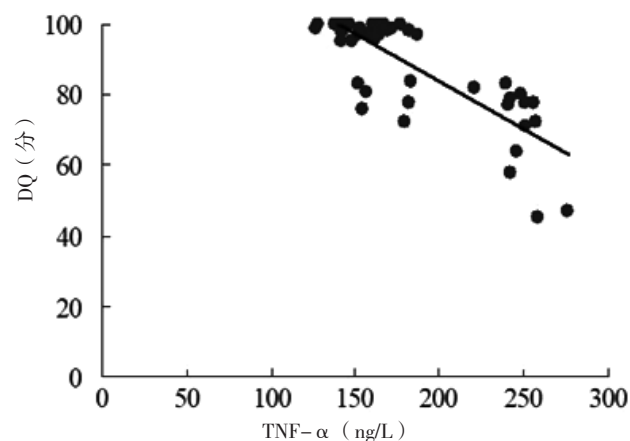
2.4 两组预后比较 亚低温组神经发育结局优于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组病死率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$,见表 3)。



注: MBP=髓鞘碱性蛋白, DQ=发育商

图 1 亚低温组血清 MBP 水平与 DQ 关系的散点图

Figure 1 Scatter plot for the correlation between serum MBP level and DQ in hypothermia group



注: TNF- α =肿瘤坏死因子 α

图 2 亚低温组血清 TNF- α 水平与 DQ 关系的散点图

Figure 2 Scatter plot for the correlation between serum TNF- α level and DQ in hypothermia group

表 1 两组一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	出生后 5 min Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	临床分度 (中度/重度)
对照组	36	20/16	39.5 ± 1.1	$3\,292 \pm 67$	3.7 ± 1.1	25/11
亚低温组	52	27/25	39.7 ± 0.9	$3\,301 \pm 25$	3.6 ± 1.3	37/15
t (χ^2) 值		0.113 ^a	0.935	0.885	0.377	0.030 ^a
P 值		0.737	0.352	0.381	0.707	0.863

注: ^a 为 χ^2 值

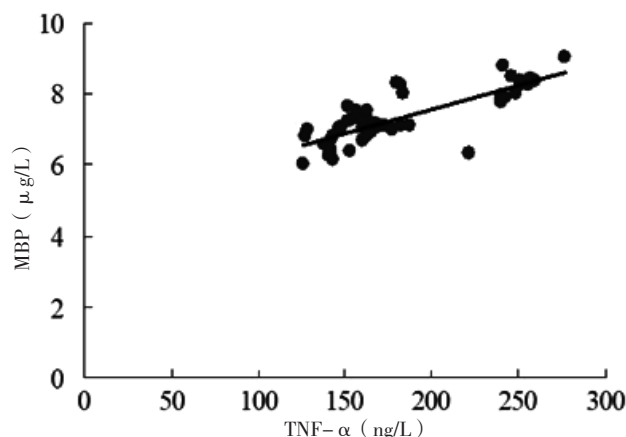


图3 亚低温组血清 MBP 水平与 TNF- α 水平关系的散点图

Figure 3 Scatter plot for the correlation between serum MBP level and TNF- α level in hypothermia group

表2 两组治疗前后血清 MBP、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of MBP, TNF- α between the two groups before and after treatment

组别	例数	MBP ($\mu\text{g/L}$)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	7.6 $\pm$ 1.2	7.2 $\pm$ 1.2	200.0 $\pm$ 23.3	191.9 $\pm$ 27.6
亚低温组	52	7.7 $\pm$ 0.9	6.2 $\pm$ 1.2 ^a	205.2 $\pm$ 20.4	163.8 $\pm$ 23.2 ^a
<i>t</i> (<i>t'</i>) 值		0.447	3.844	1.109	5.167
<i>P</i> 值		0.656	<0.001	0.271	<0.001

注: MBP=髓鞘碱性蛋白, TNF- α =肿瘤坏死因子 α ; 与本组治疗前比较, ^a*P*<0.05

表3 两组预后指标比较 [*n* (%)]

Table 3 Comparison of prognostic indexes between two groups

组别	例数	神经发育结局 ^a			死亡
		神经发育良好	边缘状态	神经发育迟缓	
对照组	36	12 (36.4)	9 (27.2)	12 (36.4)	3 (8.4)
亚低温组	52	32 (64.0)	11 (22.0)	7 (14.0)	2 (3.9)
<i>u</i> (χ^2) 值			2.689		0.882 ^b
<i>P</i> 值			0.001		0.348

注: ^a 为对照组 33 例, 亚低温组 50 例; ^b 为 χ^2 值

3 讨论

目前, 亚低温被推荐为治疗中、重度 NHIE 有效而可行的方法^[7-8]。然而, 亚低温治疗 NHIE 的具体机制目前尚不完全明确, 可能与降低神经元的耗能和无氧代谢、减少兴奋性神经递质的释放、阻断细胞内钙离子积聚、抑制炎症反应和抗神经元凋亡有关^[14-17]。研究发现, 脑缺血时可以激活脑组织中的星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞, 这些细胞可以产生 TNF- α 、白介素 (IL)-1 β 和 IL-6 等炎症因子, 因此, 炎症因子在 NHIE 的发生、发展过程中起关键作用, 是导致 NHIE 患儿神经元死亡的重要因素^[18-20]。本研究旨在探讨亚

低温对 NHIE 患儿的神经保护机制和近、远期疗效。

MBP 是中枢神经少突胶质细胞和周围神经雪旺细胞合成的一种强碱性膜蛋白, 是中枢神经系统髓鞘的重要结构成分, 约占髓鞘蛋白总量的 30%, 其与髓鞘脂质紧密结合, 维护着中枢神经系统髓鞘结构的完整性和功能的稳定性^[21]。正常情况下, MBP 比较容易通过血-脑脊液屏障进入到脑脊液, 当发生各种脑损伤或脑部疾病时, 脑白质受损或崩解, 血液或脑脊液 MBP 水平将迅速升高。因此, 脑脊液或血液 MBP 水平在一定程度上反映了脑白质损伤的严重程度。有文献报道, 婴儿和儿童发生脑创伤时血清 MBP 水平升高, 并发现 MBP 水平与脑创伤程度及预后有密切关系^[22]; 因此, MBP 可以作为反映中枢神经系统脑白质损伤或神经纤维脱髓鞘发生变化的特异性神经生化标志物^[23-25]。动物模型发现, 髓鞘缺乏可导致神经功能和认知功能障碍^[26]。临床研究显示, NHIE 可导致严重的脑白质损伤, 如脑性瘫痪、长期认知损伤和其他功能缺陷^[27]。为了探讨 NHIE 患儿血清 MBP 水平变化, 胡素娟等^[28]对 NHIE 患儿进行了研究, 结果表明, 出生后第 3 天 NHIE 患儿的血清 MBP 水平明显升高, 达 (5.12 $\pm$ 2.27) $\mu\text{g/L}$, 而非 NHIE 患儿血清 MBP 水平为 (1.67 $\pm$ 1.42) $\mu\text{g/L}$ 。而有关亚低温对 NHIE 患儿血清 MBP 水平影响的报道鲜见。本研究结果显示, 治疗前, 两组血清 MBP 水平比较无差异; 治疗后, 亚低温组血清 MBP 水平低于对照组; 亚低温组治疗后血清 MBP 水平低于本组治疗前; 提示亚低温具有阻止神经髓鞘崩解或破坏的作用。

TNF- α 是炎症反应过程中出现最早、最重要的炎症递质, 在中枢神经系统中, 其是由神经星形胶质细胞、小胶质细胞、血管内皮细胞合成的, 具有促进 IL-1 β 、IL-8 的合成和释放, 诱导神经元凋亡, 破坏血-脑脊液屏障, 加重脑组织损伤的作用。OYGUR 等^[29]将 30 例足月 NHIE 患儿分成两组, 12 个月时无神经异常的为正常组 (11 例), 遗留神经异常的为异常组 (14 例), 5 例患儿诊断为 NHIE 后不久死亡; 笔者通过检测和分析这些患儿的脑脊液 TNF- α 水平发现, 异常组患儿脑脊液 TNF- α 水平高于对照组。但也有文献报道 NHIE 患儿血浆和脑脊液 TNF- α 水平在出生后 24 h 达峰值, 而且 TNF- α 水平升高程度与 NHIE 严重程度和患儿预后密切相关^[30-31]。因此, 检测脑脊液或血清 TNF- α 水平对了解 NHIE 的病理过程、预测脑损伤程度和患儿预后具有重要的临床价值。ORROCK 等^[32]报道, 亚低温可以降低 NHIE 患儿血清 TNF- α 水平。本研究结果显示, 治疗前, 两组血清 TNF- α 水平比较无差异; 治疗后, 亚低温组血清 TNF- α 水平低于对照组; 亚低温组治疗后血清 TNF- α 水平低于本组治疗前; 提示亚低温具有降低 TNF- α 水平的作用, 与 ORROCK 等^[32]的

研究结果基本一致。

另外,本研究首次发现,亚低温组血清 MBP、TNF- α 水平与 DQ 均呈负相关,亚低温组血清 MBP 水平与 TNF- α 水平呈正相关,提示血清 TNF- α 水平越高,患儿的 DQ 越低,血清 MBP 水平也越高,神经髓鞘崩解或破坏就越严重。因此,临床在治疗 NHIE 的过程中,及早应用抗 TNF- α 药物有助于减少或阻止神经髓鞘的过度破坏,实现对神经的保护作用。从另一个角度也说明阻止炎性因子的释放可能是亚低温保护神经髓鞘免受损伤的作用机制之一。

亚低温作为新生儿危重病的一种抢救手段,大多数研究显示,其治疗 NHIE 的近、远期疗效是比较满意的^[33-37]。但是,亚低温对个别患儿造成的不良反应会导致部分家属对应用亚低温治疗 NHIE 存在疑虑。本研究表明,亚低温组神经发育结局优于对照组,提示亚低温对中、重度 NHIE 是一种可行、有效的治疗方法。

综上所述,亚低温可降低中、重度 NHIE 患儿血清 MBP、TNF- α 水平,从而保护患儿中枢神经髓鞘免受损伤,且患儿预后良好,值得临床推广应用。但本研究样本量较小,尚需要进一步扩大临床样本量以证实本研究结论。

作者贡献:王秋丽、吕红艳进行文章的构思与设计、统计学处理、结果的分析与解释,撰写论文;王秋丽、吴素静、宋俊霞进行血清学检测;吴素静、宋俊霞、李军勤、霍海花、任朋顺进行数据收集和整理;吕红艳负责文章的质量控制与审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] KURINCZUK J J, WHITE-KONING M, BADAWI N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. *Early Hum Dev*, 2010, 86 (6): 329-338. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010.
- [2] 包克珍, 黄勇, 胡晓泽, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病危险因素及预后分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31 (5): 971-973. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.05.30.
BAO K Z, HUANG Y, HU X Z, et al. Risk factors and prognosis analysis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2016, 31 (5): 971-973. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.05.30.
- [3] FILIPPI L, FIORINI P, CATARZI S, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31 (8): 973-980. DOI: 10.1080/14767058.2017.1304536.
- [4] GUNN A J, THORESEN M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 162: 217-237. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00010-2.
- [5] WYATT J S, ROBERTSON N J. Time for a cool head—neuroprotection becomes a reality [J]. *Early Hum Dev*, 2005, 81 (1): 5-11. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.014.
- [6] GULCZYNSKA E, GADZINOWSKI J. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Ginek Pol*, 2012, 83 (3): 214-218. DOI: 10.1007/S12098-008-0179-2.
- [7] MING-CHOU C, JONG Y J, LIN C H. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58 (6): 475-483. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.11.001.
- [8] SAW C L, 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. DOI: 10.1177/0883073819828625.
- [9] LV H, WANG Q L, WU S J, et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid [J]. *Clin Chimica Acta*, 2015, 450: 282-297. DOI: 10.1016/j.cca.2015.08.021.
- [10] 中华医学会儿科分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准 [J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43 (8): 584-585.
- [11] SARNAT H B. Neonatal encephalopathy following fetal distress [J]. *Arch Neurol*, 1976, 33 (10): 696. DOI: 10.1001/archneur.1976.00500100030012.
- [12] ROE K V. Correlations between Gesell scores in infancy and performance on verbal and non-verbal tests in early childhood [J]. *Percept Mot Skills*, 1977, 45 (3 suppl): 1131-1134. DOI: 10.2466/pms.1977.45.3f.1131.
- [13] LI J, BO T, CHEN T Q, et al. Neurobehavioral development in preterm infants: a retrospective study of 181 cases [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2014, 16 (7): 696-700. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.07.008.
- [14] LAI M C, YANG S N. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 1-6. DOI: 10.1155/2011/609813.
- [15] DIXON B, REIS C, HO W, et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (9): 22368-22401. DOI: 10.3390/ijms160922368.
- [16] WANG Q L, LV H, LU L X, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury [J]. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2019, 32 (21): 3685-3692. DOI: 10.1080/14767058.2018.1468881.
- [17] SHETTY A N, LUCKE A M, LIU P Y, et al. Cerebral oxygen metabolism during and after therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a feasibility study using magnetic resonance imaging [J]. *Pediatr Radiol*, 2019, 49 (2): 224-233. DOI: 10.1007/s00247-018-4283-9.
- [18] MASLINSKA D, LAURE-KAMIONOWSKA M, KALISZEK A, et al. Proinflammatory cytokines in injured rat brain following

- perinatal asphyxia [J]. *Folia Neuropathol*, 2002, 40 (4): 177-182.
- [19] ASHDOWN H, JOITA S, LUHESHI G N, et al. Acute brain cytokine responses after global birth hypoxia in the rat [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86 (15): 3401-3409. DOI: 10.1002/jnr.21785.
- [20] VLASSAKS E, STRACKX E, VLES J S, et al. Fetal asphyctic preconditioning modulates the acute cytokine response thereby protecting against perinatal asphyxia in neonatal rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 801. DOI: 10.1186/1742-2094-10-14.
- [21] BARBARESE E, BARRY C, CHOU C H, et al. Expression and localization of myelin basic protein in oligodendrocytes and transfected fibroblasts [J]. *J Neurochem*, 1988, 51 (6): 1737-1745. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb01153.x.
- [22] SU E, BELL M J, KOCHANIEK P M, et al. Increased CSF concentrations of myelin basic protein after TBI in infants and children: absence of significant effect of therapeutic hypothermia [J]. *Neurocrit Care*, 2012, 17 (3): 401-407. DOI: 10.1007/s12028-012-9767-0.
- [23] DAVIES L, MCLEOD J G, MUIR A, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid myelin basic protein in patients with neurological illness [J]. *Clin Exp Neurol*, 1987, 24: 5-10.
- [24] WAJGT A, GÓRNY M. CSF antibodies to myelin basic protein and to myelin-associated glycoprotein in multiple sclerosis. Evidence of the intrathecal production of antibodies [J]. *Acta Neurol Scand*, 1983, 68 (5): 337-343. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1983.tb04841.x.
- [25] PETERSSON K H, PINAR H, STOPA E G, et al. White matter injury after cerebral ischemia in ovine fetuses [J]. *Pediatr Res*, 2002, 51 (6): 768-776. DOI: 10.1203/00006450-200206000-00019.
- [26] MCQUILLEN P S, FERRIERO D M. Selective vulnerability in the developing central nervous system [J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 30 (4): 227-235. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.001.
- [27] JACOBS S E, BERG M, HUNT R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (2013-01-31) [2020-06-14]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>.
- [28] 胡素娟, 程永伟, 韩振靓, 等. 缺氧缺血性脑病新生儿血清髓鞘碱性蛋白的变化 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2009, 45 (1): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4488.2009.01.023.
- HU S J, CHENG Y W, HAN Z L, et al. Serum level of myelin basic protein in hypoxic-ischemic encephalopathy neonates [J]. *Acta Academiae Medical Qingdao Universitatis*, 2009, 45 (1): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4488.2009.01.023.
- [29] OYGUR N, SONMEZ O, SAKA O, et al. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*, 1998, 79 (3): F190-193. DOI: 10.1136/fn.79.3.f190.
- [30] SILVEIRA R C, PROCIANOY R S. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Pediatr*, 2003, 143 (5): 625-629. DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00531-6.
- [31] CECCON M E J R. Interleukins in hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Pediatr*, 2003, 799 (4): 280-281.
- [32] ORROCK J E, PANCHAPAKESAN K, VEZINA G, et al. Association of brain injury and neonatal cytokine response during therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Pediatr Res*, 2016, 79 (5): 742-747. DOI: 10.1038/pr.2015.280.
- [33] AZZOPARDI D, ROBERTSON N J, COWAN F M, et al. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy [J]. *Pediatrics*, 2000, 106 (4): 684-694. DOI: 10.1542/peds.106.4.684.
- [34] EICHER D J, WAGNER C L, KATIKANENI L P, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes [J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 32 (1): 11-17. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.014.
- [35] ZHOU W H, CHENG G Q, SHAO X M, 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. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.03.030.
- [36] SHANKARAN S, PAPPAS A, MCDONALD S A, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (22): 2085-2092. DOI: 10.1056/nejmoa1112066.
- [37] JIA W, LEI X P, DONG W B, 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: 50. DOI: 10.1186/s12887-018-1013-2.

(收稿日期: 2020-04-02; 修回日期: 2020-06-12)

(本文编辑: 崔丽红)