doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.12.001

·论著·

亚低温治疗缺氧缺血性脑病的参数与疗效相关性的系统综述

邹仙,苗静琨,李春,陈启雄(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘要]**目的**:总结亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病时的参数调节,为临床医师提供参考。**方法**:检索 PubMed、the Cochrane Library、Web of Science 等数据库,收集亚低温治疗缺氧缺血性脑病时参数比较相关文献,应用 Cochrane 风险评估工具评估随机对照试验(RCT)的方法学质量,使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评估观察性研究质量。**结果**:共纳入 14 篇文献,包括 6 篇 RCT 和 8 篇观察性研究。亚低温温度及疗程被归为Ⅰ级证据因素,具有较高可信度,表明更长时间、更低温度不能更好改善预后,相反可能会增加不良事件发生率。亚低温开始时间被归为Ⅱ级证据因素,表明尽早开始亚低温治疗能更好改善预后,即使超过 6 h 开始仍部分有效,特别对中度缺氧缺血性脑病。亚低温治疗方式被归为Ⅲ级证据因素,在预测两种不同亚低温方式(全身或头部亚低温)神经保护作用方面可能有一定帮助。**结论**:本研究初步探讨了亚低温参数对缺氧缺血性脑病预后的影响,填补了预后研究中的一些空白。目前研究支持亚低温策略为 33.5~34.0 ℃持续 72 h。无论哪种亚低温治疗方式,均建议尽早开始治疗,即使超过生后 6 h,仍有一定疗效。但缺乏 Meta 分析,结论可靠性仍需要更多大样本、多中心研究去证实。

[关键词]缺氧缺血性脑病;亚低温;参数;系统综述
[中图分类号]R722.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)12-0001-06

Systematic Review of Correlation between Parameters and Efficacy of Mild Hypothermia in the Treatment of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Zou Xian, Miao Jingkun, Li Chun, Chen Qixiong (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To summarize the parameter adjustment of mild hypothermia in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, so as to provide reference for clinicians. **Methods**: PubMed, the Cochrane Library and Web of Science database were retrieved to collect the related literature of mild hypothermia in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy. Methodological quality of randomized controlled trials (RCT) was assessed by using the Cochrane risk assessment tool, and the quality of observational studies was evaluated by using the Newcastle-Ottawa scale (NOS). **Results**: Fourteen articles were enrolled in the study, including 6 RCTs and 8 observational studies. Mild hypothermia temperature and course of treatment were classified as level Ⅰ evidence factor, with high credibility that longer and lower temperature did not improve the prognosis, but increased the incidence of adverse events. The onset of mild hypothermia was classified as level Ⅱ evidence factor, indicating that starting mild hypothermia treatment as early as possible could better improve the prognosis, and it was still partially effective even after 6 h, especially for moderate hypoxic-ischemic encephalopathy. The treatment of mild hypothermia (systemic *vs.* local mild hypothermia) was classified as level Ⅲ evidence factor, which might be helpful in predicting the neuroprotective effects of two different mild hypothermia methods. **Conclusion**: This study preliminarily explores the influence of mild hypothermia parameters on the prognosis of hypoxic-ischemic encephalopathy, and provides reference for the prognosis research. The current study supports the strategy of mild hypothermia from 33.5 to 34.0 °C for 72 h. Regardless of the type of mild hypothermia, it is recommended to start the treatment as soon as possible, even if more than 6 h after birth, therapeutic hypothermia is still partly effective. However, due to the lack of Meta-analysis, the reliability of the conclusion still needs to be confirmed by more large-sample multi-center studies.

[**Keywords**] hypoxic-ischaemic encephalopathy; mild hypothermia; parameters; systematic review

缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是导致足月新生儿死亡及长期神经运动残疾的主要病因之一,仅次于围产期窒息[1],占全世界婴儿总死亡率的 23%[2]。在存活的 HIE 患儿中,5%~10% 会遗留永久性运动障碍,20%~50% 会出现感觉认知异常[3]。亚低温能够提高 HIE 患儿存活率,改善神经预后。然而,并非每个患儿都能从中获益,大部分研究肯定了亚低温在中度 HIE 中的治疗作用,但对重度 HIE 的疗效尚有争议。截止目前,随着亚低温在临床的推广,如何获得更好的疗效仍是 HIE 治疗一个挑战。一些研究从临床、病理生理、神经影像学等方面对亚低温不同治疗参数进行了评估,但是仍缺乏系统描述,其临床应用有限。

作者简介:邹仙(1993.12-),女,硕士,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:762542189@qq.com。
通讯作者:陈启雄(1972.12-),男,博士,主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:chengqixiong@126.com。

本文拟通过系统综述总结合适的亚低温治疗参数，为临床医师进行亚低温管理提供参考。

1　资料和方法

1.1　一般资料

检索 PubMed、the Cochrane Library、Web of Science 等数据库，检索条目包括“亚低温”“缺氧缺血性脑病”和“新生儿”，同时对纳入文献进行二级文献检索以获得其他相关文献。检索时限为建库至 2019 年 8 月 31 日。检索公开灰色文献、国家技术报告图书馆、灰色文献报告和国际标准随机对照试验注册库（ISRCTN）注册表作为以灰色文献发表的研究。

1.2　纳入标准和排除标准

纳入标准：（1）研究对象符合 HIE 诊断；（2）接受亚低温治疗；（3）关于 HIE 低温治疗过程中相关参数比较的研究，并可以检索全文。排除标准：（1）个案报道、综述、信件或评论；（2）数据不完整或相互矛盾。

1.3　数据提取及质量评估

3 位研究者首先通过阅读文章题目、摘要，独立筛查可能满足要求的文献，然后阅读全文明确满足纳入标准的文章。提取数据时，采用预先设定的表格记录文章的信息，包括第一作者、出版时间、国籍、文章类型、样本量、研究对象、干预、主要结局。必要时联系原作者获取缺失的信息。在文献筛选和数据提取方面若有争议，3 位研究者通过讨论达成一致意见。

应用 Cochrane 风险评估工具评估纳入的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）的方法学质量，将从以下几个方面评估：随机序列产生、分配隐藏、盲法、结果数据完整性、选择性报告及其他偏倚。对于 RCT 有 3 种可能，即低风险、高风险和偏倚风险未知[4]。对于观察性研究，使用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa scale，NOS）进行质量评估，该量表从研究人群选择、可比性、暴露评价或结果评价三大部分进行评分，采用星级系统的半量化原则评价文献质量[5]。得分在 6 颗星及以上的研究被定义为高质量研究，并被纳入研究。质量评估由上述 3 位研究者独立进行，若遇争议将通过讨论达成一致意见。

创建亚低温参数表，其中包含亚低温参数、文献类型及出现频次（出现频次 1 次、2 次、3 次按照“1x、2x、3x”等按升序依次记录），根据文献类型，这些参数被分成 3 组：多中心研究的 RCT（A 组）、单中心研究的 RCT（B 组）、观察性研究（C 组）。为了减少偏倚的影响，这些亚低温参数将会根据所纳入原始文献的证据水平划分为 3 个等级：Ⅰ级证据因素，在 A 组证据文献中至少出现“2x”；Ⅱ级证据因素，在 A 组证据文献中出现“1x”，且 B 组或者 C 组证据文献中至少出现“1x”；Ⅲ级证据因素，在 B 组或者 C 组证据文献中至少出现“1x”。

同时建立一个分级系统，在这个系统中每个证据水平都有不同的可靠度来预测结果：Ⅰ级证据因素对于判断预后被认为有最高可信度；Ⅱ级证据因素处于中间水平，具有一定的价值可预测结局；Ⅲ级证据因素被认为具有较差的可信度，可能对预测结果有价值。

1.4　结局

定义死亡及远期（生后 18～24 个月）重大神经运动残疾为主要结局[6-8]。远期重大神经运动残疾定义为在 18 个月后存在脑瘫、发育迟缓（Bayley or Griffith 评分< $\bar{X}$-2SD）、智力损害（IQ< $\bar{X}$-2SD）、失明（双眼视力< 6/60）、感音神经性耳聋[7,9]。次要结局定义为异常脑核磁共振成像（MRI）表现及住院期间出现的不良时事件，如惊厥、心律失常、持续酸中毒、出血、血栓形成、多脏器功能紊乱等。

1.5　统计学方法

应用 Cochrane 风险评估工具及 NOS 质量评估量表的质量评估结果，以便在定性描述中对亚低温参数进行证据的推荐。

2　结果

2.1　文献检索结果

共检索到 1 476 篇可能相关文献。在浏览了文章题目及摘要后，剔除 1 245 篇文献，剩余 33 篇文献阅读全文，其中 14 篇[10-23]文献满足纳入标准（6 篇为实验性研究，8 篇为观察性研究）。文献检索流程图见图 1，纳入文章的特点及质量评估见表 1、表 2。

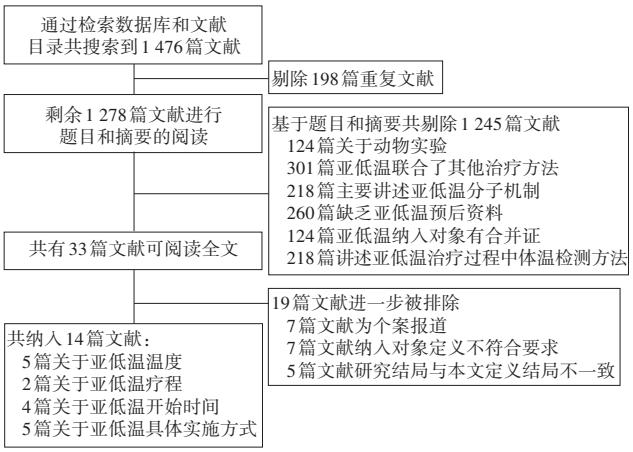


图 1　文献筛选流程

2.2　亚低温参数

在纳入文献中，主要涉及 4 种亚低温治疗参数。在纳入的 14 篇文献中，5 篇[10-11,16-18]文献关于亚低温温度，2 篇[10-11]文献关于亚低温疗程，4 篇[12-13,19-20]文献关于亚低温开始时间，其余 5 篇[14-15,21-23]文献关于亚低温治疗方式。这 4 种参数不止在 1 篇中/高质量的文献中有重要意义。亚低温温度及疗程被认为是Ⅰ级证据，为预测亚低温预后的可靠因素。亚低温开始时间被认为是Ⅱ级证据，对于预测结局有一定价值。亚低温具体实施方式被归为Ⅲ级证据，与预后的判断有一定的相关性。见表 3。

表 1 纳入的实验性研究特点

国家、作者	研究类型、时间	样本量/例	纳入对象	干预措施	研究结局
美国,Shankaran S,等[10]	多中心 RCT,2010-2013 年	364	胎龄>36 周新生儿,生后 6 h 内入院,出生时有呼吸费力,需要复苏,或诊断为脑病	2x2 析因设计随机分配:温度 33.5 ℃或 32.0 ℃,疗程 72 h 或 120 h	NICU 病死率
美国,Shankaran S,等[11]	多中心 RCT,2010-2016 年	364	胎龄>36 周新生儿,生后 6 h 内入院,出生时有呼吸费力,需要复苏,或诊断为脑病	2x2 析因设计随机分配:温度 33.5 ℃或 32.0 ℃,疗程 72 h 或 120 h	死亡或 18~22 月龄时中重度残疾
韩国,Youn Y A,等[12]	单中心,2012-2014 年	49	胎龄>35 周、出生体质量>2 000 g 新生儿,有缺氧性脑病表现及围产期缺氧证据	早期亚低温组和晚期亚低温组	临床惊厥发作、上呼吸机时间、住院时间、并发症及病死率
美国,Laptook A R,等[13]	多中心 RCT,2008-2016 年	168	胎龄>36 周新生儿,有脑病、围产期缺氧及神经系统抑制诊断,生后 6~24 h 内收入 NICU	通过电话号码随机分配,分为亚低温组和非亚低温组	死亡或 18~22 月龄时中重度残疾
土耳其,Celik Y,等[14]	单中心 RCT,2010-2011 年	29	(1)诊断为缺氧缺血性脑病且 10 min Apgar 评分≤5 分,或生后 10 min 仍需正压通气,或生后 1 h 内血气分析 pH <7.0 或 BE≤-16 mmol/L;(2)aEEG 提示中重度异常或有惊厥发作	通过密闭信封方式随机分配到全身亚低温组和局部亚低温组	副反应、12 月龄时神经运动发育及病死率
土耳其,Celik Y,等[15]	单中心 RCT,2006-2007 年	53	胎龄>35 周新生儿,诊断为中重度缺氧缺血性脑病	全身亚低温组和局部亚低温组	副反应,死亡、住院时间、气管切开及带胃管出院比例

注:BE 为碱剩余,aEEG 为动态脑电图,NICU 为新生儿重症监护病房

表 2 纳入的观察性研究特点

国家、作者	研究类型、时间	样本量	研究对象	干预	研究结局	NOS 评分/分
美国 Shankaran S,等[16]	前瞻性队列研究 –	101	胎龄>36 周、有严重酸中毒或生后 6 h 内需复苏抢救	标准亚低温治疗(33.5 ℃维持 72 h)*vs* 亚低温治疗过程中出现体温低于 32.0 ℃	不良事件的发生,18 月龄时死亡及中重度残疾	6
意大利 Compagnoni G,等[17]	回顾性队列研究 –	39	胎龄>37 周、5 min Apgar 评分 ≤5 分、生后 1 h 内血气分析 pH <7.0 或 BE≤-10 mmol/L、有中重度脑病、多器官损害的临床或实验室证据	(1)对照组 1997.09-1998.09;(2) 1998.10-1999.10 中度亚低温组(32.0~34.0 ℃);(3) 2005.01-2006.08 深度亚低温组(30.0~33.0 ℃)。	病死率、脑 MRI 异常、神经系统结局	6
意大利 Cavallaro G,等[18]	回顾性队列研究 2004-2009 年	57	胎龄>36 周,出生体质量≥1 800 g,且满足以下条件之一:(1)10 min Apgar 评分≤5 分,或生后 10 min 仍需要复苏,或生后 1 h 有酸中毒;(2)有中重度脑病表现	将亚低温分为:深度亚低温组(30.0~33.0 ℃,平均 31.0 ℃),中度亚低温组 (33.0~34.0 ℃,平均 33.5 ℃),低温治疗 72 h	呼吸速率、心率、血压、血氧饱和度、呼吸机形态、吸气峰压、呼气末正压、吸气氧分数、分钟通气量、潮气量	6
英国 Thoresen M,等[19]	回顾性队列研究 2007-2010 年	80	胎龄>36 周、围产期窒息;10 min Apgar 评分 ≤5 分或仍需复苏, pH <7.0 或 BD≥16 mmol/L;神经系统查体异常;中重度异常 aEEG 或惊厥发作	早期亚低温组(生后 3 h 内),晚期亚低温组(生后 3~6 h 内)	18~20 个月婴儿发育的 Bayley 量表	7
中国 Jia W,等[20]	回顾性队列研究 2013-2014 年	63	胎龄>36 周、出生体质量≥2 500 g,生后 12 h 内入院;满足 HIE 诊断标准(生后 12 h 内有中重度脑病临床表现,有胎儿窘迫病史)	根据亚低温开始时间分为两组:生后 6 h 内开始,生后 6~12 h 开始	aEEG 监测,神经元特异性烯醇化酶测量,缺氧缺血性脑病诊断 2 周后脑 MRI 表现	7
科威特 Elbahtiti A,等[21]	回顾性队列研究 2006-2013 年	62	胎龄>36 周、生后 6 h 内入院; pH<7.0 或 BD≥16 mmol/L;有围产期异常产科事件;10 min Apgar 评分 ≤5 分;生后 10 min 仍需要复苏	1 组(2006-2008 年)未接受亚低温;2 组(2009-2013 年)接受亚低温,2a 组局部亚低温(2009-2010 年),2b 组全身亚低温(2011-2013 年)	生后 7~10 d 脑 MRI 表现,出院时神经系统状况和死亡率	6
美国 Sarkar S,等[22]	回顾性队列研究 2003-2007 年	59	胎龄>36 周、符合缺氧缺血性脑病诊断标准	全身亚低温治疗组和局部亚低温治疗组	多器官功能障碍	7
美国 Sarkar S,等[23]	回顾性队列研究 2003-2009 年	83	胎龄>36 周,符合缺氧缺血性脑病诊断标准,生后 6 h 内开始亚低温治疗	全身亚低温治疗组和局部亚低温治疗组	生后 7~10 d 脑 MRI 表现	6

表 3 亚低温参数

亚低温参数	多中心 RCT	单中心 RCT	观察性研究
温度	2x	–	3x
疗程	2x	–	–
开始时间	1x	1x	2x
亚低温方式	–	2x	3x

2.3 偏倚风险

实验性研究及观察性研究的偏倚风险如图 2 所示。所有纳入的研究都是中/高质量,但仅有少部分文献是高质量的。纳入的 6 篇 RCT 中有 1 篇[12]文献缺乏具体随机分配方法描述,其结论的价值将会低于 RCT,仅有 2 篇[10-11]文献是来自多中心数据分析,有 3 篇[13-15]为单中心研究,表明可能存在选择偏倚。纳入的观察性研究大多为回顾性的,表明可能存在选择性偏倚的风险。

2.4 亚低温参数的解读

亚低温温度及疗程被认为是Ⅰ级证据,是预测亚低温预后的可靠因素。亚低温开始时间被认为是Ⅱ级证据,对于预测结局有一定价值。亚低温具体实施方式被

归为Ⅲ级证据,与预后的判断有一定的相关性。以上所有纳入的研究均不能明确这些亚低温参数和某项具体的预后之间的关系。

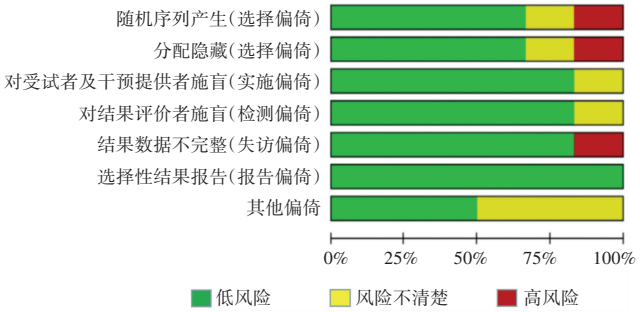


图 2　RCT 的偏倚风险

3　讨论

本研究为关于亚低温治疗 HIE 时参数调节的首次系统综述,进一步巩固了亚低温参数影响 HIE 患儿亚低温疗效的证据。亚低温的温度、疗程、开始时间及方式的改变对远期预后的影响比较差异无统计学意义,但尽早开始亚低温治疗在一定程度上能改善短期预后,如减少惊厥发作、缩短上呼吸机时间和住院时间。即使超过 6 h 开始亚低温治疗,对部分患儿仍有效。其中,亚低温温度及疗程被归因于Ⅰ级证据因素,具有较高的可信度;亚低温开始时间、具体实施方式呈现出中低水平可信度,未来需要多中心研究进一步证实。

针对 HIE 的治疗,亚低温作为一种神经保护策略,其安全性和有效性均已得到证实[9, 24-26],但由于缺乏大样本数据支持,使得目前亚低温治疗尚未探索到最佳治疗方案。本研究在已有文献基础上尽可能地纳入更多最新相关研究,以获得最大利益。

3.1　亚低温温度及疗程

经典的亚低温治疗方案为目标温度 33.5 ~ 34.0 ℃(皮肤、鼻咽部或食道温度)下维持治疗 72 h,此方案基于循证医学证据,从有效性和安全性的综合考虑而得,但临床实践经验中发现亚低温对 HIE 患儿疗效有较大差异,对此部分学者试着探索更低温度、更长时间是否能取得更好治疗效果。有文献[10-11, 16]表明,温度低于 33.5 ℃和(或)疗程超过 72 h 并不能降低病死率及生后 18 月龄时中重度残疾比例。然而,该研究未能有效地检测温度和疗程两者之间的交互作用,并且未作出多重比较的调整,这个结论需要谨慎解释。其他作者也证实了更低的温度能显著降低血压[17-18],增加心血管功能紊乱风险。部分临床试验也发现过低的温度并不能减少大脑神经元死亡,相反会有更高的风险发生代谢紊乱、心脏骤停和死亡[27-29];另有研究发现延长亚低温治疗时间并不能增加大脑神经元存活率、降低小胶质细胞及星形胶质细胞的活化率,相反适当缩短低温时间也能提供神经保护作用,但其神经保护作用是否能达到传统治疗方案效果,尚未明确[30-32]。上述研究表明,亚低温更低温度、更长疗程并不能得到更好的远期预后,并且可能会增加不良事件发生率。因此,现有研究倾向于支持目前的亚低温方案,即在 33.5 ~ 34.0 ℃下低温治疗 72 h。此外,对于目前临床试验中所提出的适当缩短亚低温治疗时间也有一定神经保护作用,未来需要进一步的前瞻性随机试验来验证这些假设或结论。

3.2　亚低温开始时间

新生儿缺氧缺血性脑损伤随着时间的推移而发展。在最初 6 h 内,病变部位血流量的波动会引发兴奋性毒性、自由基生成和组织水肿,进而导致神经炎症、线粒体通透性增加和大脑自我调节功能的丧失[33-34]。因此,亚低温治疗时间窗被建议在生后 6 h 内。理论上,越早开始亚低温治疗越能在早期抑制炎症和氧化应激反应,从而减轻大脑损伤,一些研究者试着从临床来验证这个理论。陈浪辉[35]探讨了头部亚低温治疗时间窗对新生儿中重度 HIE 疗效的影响,发现相较于生后 6 h 后开始亚低温治疗,6 h 内开始亚低温治疗的患儿其新生儿神经行为测定(NBNA)评分更高,病死率、致残率更低。Youn Y A 等[12]发现生后 1 h 内开始亚低温治疗能显著减少惊厥发生、缩短呼吸机使用时间及住院时间。Thoresen M 等[19]发现生后 3 h 内开始亚低温治疗能更好地改善出生后 18 ~ 20 月龄时患儿的运动功能。以上研究表明,越早开始亚低温治疗,无论是短期还是长期预后均能获得更大的神经保护作用。也有部分学者提出,目前虽已进入亚低温时代,但由于经济、技术等限制,亚低温并未得到广泛的应用,临床上有相当一部分患儿入住 NICU 时可能已经错过了最佳的治疗时间,这部分患儿给予亚低温治疗是否仍有价值,尚有争议。Laptook A R 等[13]发现生后 6 ~ 24 h 开始亚低温治疗相较于常温治疗,仍能降低病死率和致残率。Jia W 等[20]对 6 h 内及 6 ~ 12 h 开始亚低温治疗的 HIE 患儿进行疗效比较,通过 4 h 的 aEEG 监测,最后发现 6 h 内及 6 ~ 24 h 开始亚低温治疗对中度 HIE 均有效,而对重度 HIE,仅 6 h 内开始有一定疗效。总的来说,越早开始亚低温治疗,能更大程度上获得更好的疗效,即使超过 6 h 开始,它仍是部分有效的(主要是对中度 HIE),未来需要更多的 RCT 研究进一步证实。

3.3　亚低温治疗方式

亚低温传统的治疗方式有选择性头部亚低温(冰帽系统)和全身亚低温(冰毯系统)两种方式。选择性头部亚低温使鼻咽部温度维持在 33.5 ~ 34.0 ℃(目标温度),可接受温度为 33.0 ~ 34.5 ℃,同时直肠温度维持在 34.5 ~ 35.0 ℃。全身亚低温使直肠温度维持 33.5 ~ 34.0 ℃(目标温度),可接受温度为 33.0 ~ 34.5 ℃。目前尚无证据表明哪种方式治疗新生儿 HIE 临床效果更好,临床选择多是根据经验或者实际医疗条件。Celik Y 等[14]从不良反应、12 月龄神经运动发育、病死率等多方面对两种亚低温方式进行了比较,Celik Y 等[15]也比较了不良反应、住院时间、机械通气时间、气管切开率,

Elbahtiti A 等[21]比较了短期结局(7 ~ 10 d 的脑 MRI 表现、出院时病死率),Sarkar S 等[22-23]比较了副作用(脏器功能紊乱)及生后 7 ~ 10 d 脑 MRI 情况,以上研究均未发现两种亚低温方式有显著差异。此外,Ikeda K 等[36]也发现两种治疗方式的神经结局虽然相似,但全身亚低温能够更好地抑制自由基的产生,选择性头部亚低温也更合适复苏后循环不稳定的患儿。目前研究倾向于选择性头部亚低温与全身亚低温在神经保护方面并无明显差异,当必须要在两者之间做出选择时,需从不同角度考虑,尤其是血流动力学方面。

本研究对 HIE 的亚低温参数调节进行了初步探索,填补了治疗 HIE 研究的一些空白。亚低温治疗的温度及疗程支持目前所实施的方案,即在 33.5 ~ 34.0 ℃下冷却 72 h。亚低温具体方式的选择需结合患儿实际情况,如循环情况。但无论采用何种方式,都建议尽早进行亚低温治疗。由于纳入文章质量及数量的限制,亚低温深度和疗程被认为具有较高的可信度,而亚低温开始时间和方式为中低水平证据,需要进一步的多元分析进行验证。未来需大规模的前瞻性临床研究以获得更准确的结果。

参考文献:

[1] LEHTONEN L, GIMENO A, PARRA L A, et al. Early neonatal death: a challenge worldwide [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2017, 22(3): 153-160.

[2] LAWN J E, COUSENS S, ZUPAN J, et al. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? [J]. Lancet, 2005, 365(9462): 891-900.

[3] LEE A C, KOZUKI N, BLENCOWE H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990 [J]. Pediatr Res, 2013, 74(Suppl 1): S50-S72.

[4] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GOTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[5] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses (2009) [EB/OL]. [2013-11-18]. http://www.medicine,mcgill.ca.

[6] HANSEN G, AL S N, NARVEY M, et al. High blood carbon dioxide variability and adverse outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(4): 680-683.

[7] CHIANG M C, LIEN R, CHU S M, et al. Serum lactate, brain magnetic resonance imaging and outcome of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy after therapeutic hypothermia [J]. Pediatr Neonatol, 2016, 57(1): 35-40.

[8] BASU S K, KAISER J R, GUFFEY D, et al. Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the Cool Cap Study [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016, 101(2): F149-F155.

[9] JACOBS S E, BERG M, HUNT R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2013(1): CD003311.

[10] SHANKARAN S, LAPTOOK A R, PAPPAS A, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 312(24): 2629-2639.

[11] SHANKARAN S, LAPTOOK A R, PAPPAS A, et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(1): 57-67.

[12] YOUN Y A, KIM J H, YUM SK, et al. The hospital outcomes compared between the early and late hypothermia-treated groups in neonates [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(14): 2288-2292.

[13] LAPTOOK A R, SHANKARAN S, TYSON J E, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(16): 1550-1560.

[14] CELIK Y, ATICI A, GULASI S, et al. Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling [J]. Pediatr Int, 2016, 58(1): 27-33.

[15] CELIK Y, ATICI A, GULASI S, et al. Comparison of selective head cooling therapy and whole body cooling therapy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: short term results [J]. Turk Pediatri Ars, 2015, 50(1): 27-36.

[16] SHANKARAN S, LAPTOOK A R, MCDOONALD S A, et al. Temperature profile and outcomes of neonates undergoing whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Pediatr Crit Care Med, 2012, 13(1): 53-59.

[17] COMPAGNONI G, BOTTURA C, CAVALLARO G, et al. Safety of deep hypothermia in treating neonatal asphyxia [J]. Neonatology, 2008, 93(4): 230-235.

[18] CAVALLARO G, FILIPPI L, RAFFAELI G, et al. Heart rate and arterial pressure changes during whole-body deep hypothermia [J]. ISRN Pediatr, 2013, 2013: 140213. doi: 10.1155/2013/140213.

[19] THORESEN M, TOOLEY J, LIU X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns [J]. Neonatology, 2013, 104: 228-233. doi: 10.1159/000353948.

[20] 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.

[21] ELBAHTITI A, ALY N Y, ABO L R, et al. Therapeutic hypothermia for infants with hypoxic ischemic encephalopathy: a five years' single center experience in Kuwait [J]. J Neonatal Perinatal Med, 2016, 9(2): 179-185.

[22] SARKAR S, BARKS J D, BHAGAT I, et al. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling [J]. J Perinatol, 2009, 29(8): 558-563.

[23] SARKAR S, DONN S M, BAPURAJ J R, et al. Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: selective head versus whole body cooling [J].

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(5): F335-F339.
[24] MA H, SINHA B, PANDYA R S, et al. Therapeutic hypothermia as a neuroprotective strategy in neonatal hypoxic-ischemic brain injury and traumatic brain injury [J]. Curr Mol Med, 2012, 12(10): 1282-1296.
[25] DAVIDSON J O, WASSINK G, BENNET L, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-where to from here? [J]. Front Neurol, 2015, 6: 198. doi: 10.3389/fneur.2015.00198.
[26] 黄静. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床安全性观察[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(7): 13-15.
[27] KERENYI A, KELEN D, FAULKNER S D, et al. Systemic effects of whole-body cooling to 35 ℃, 33.5 ℃ and 30 ℃ in a piglet perinatal asphyxia model: implications for therapeutic hypothermia [J]. Pediatr Res, 2012, 71(5): 573-582.
[28] ALONSO A D, BROAD K D, BAINBRIDGE A, et al. Brain cell death is reduced with cooling by 3.5 ℃ to 5 ℃ but increased with cooling by 8.5 ℃ in a piglet asphyxia model [J]. Stroke, 2015, 46(1): 275-278.
[29] WOOD T, OSREDKAR D, PUCHADES M, et al. Treatment temperature and insult severity influence the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia [J]. Sci Rep, 2016, 6: 23430. doi: 1038/srep23430.
[30] DAVIDSON J O, YUILL C A, ZHANG F G, et al. Extending the duration of hypothermia does not further improve white matter protection after ischemia in term-equivalent fetal sheep [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25178. doi: 10.1038/svep25178.
[31] DAVIDSON J O, WASSINK G, YUILL CA, et al. How long is too long for cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(5): 751-758.
[32] ROCHA F E, VINCENT A, BRIGHT S, et al. The duration of hypothermia affects short-term neuroprotection in a mouse model of neonatal hypoxic ischaemic injury [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0199890.
[33] MILLAR L J, SHI L, HOERDER S A, et al. Neonatal hypoxia ischaemia: mechanisms, models, and therapeutic challenges [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 78. doi: 10.3389/fncel.2017.00078.
[34] LEONARDO C C, PENNYPACKER K R. Neuroinflammation and MMPs: potential therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic injury [J]. J Neuroinflamm, 2009, 6: 13.
[35] 陈浪辉. 头部亚低温不同治疗时间窗对新生儿中重度缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(5): 28-31.
[36] IKEDA K, IKEDA T, TANIUCHI H, et al. Comparison of whole-body cooling and selective head cooling on changes in urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in patients with global brain ischemia undergoing mild hypothermia therapy [J]. Med Sci Monit, 2012, 18(7): 409-414.

（编辑：曾敏莉）
（收稿日期：2019-09-01　修回日期：2020-01-31）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.12.002

·论著·

经鼻双水平正压通气联合经细管肺表面活性物质注入技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效

刘艳红，梁桂娟，贾美云，李远征，康珈宁，张会敏，闫安平（郑州人民医院，河南郑州　450000）

[摘要]目的：探讨经鼻双水平正压通气（DuoPAP）联合不同时间点经细管肺表面活性物质（PS）注入技术（LISA）治疗早产儿呼吸窘迫综合征（RDS）的临床疗效。**方法**：选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月郑州人民医院收治的 RDS 早产儿 58 例，按随机数表法分为早期 LISA 组（n=30）及补救性 LISA 组（n=28）。早期 LISA 组给予 DuoPAP 辅助呼吸，将胃管置入气管内，PS 缓慢经胃管注入，注入时由 DuoPAP 辅助呼吸，注入完毕后拔出胃管，继续 DuoPAP 辅助呼吸；补救性 LISA 组患儿给予 DuoPAP 辅助呼吸，若出现呼吸困难进行性加重，将胃管置入气管内，补救性将 PS 缓慢经胃管注入，注入完毕后拔出胃管，继续 DuoPAP 辅助呼吸，比较两组患儿需要机械通气的比例、住院时间、住院费用，记录气胸、肺炎、支气管肺发育不良（BPD）和颅内出血（ICH）发生率。**结果**：两组患儿机械通气需求比例、无创通气时间、肺炎发生率、住院时间、气胸、BPD 及 ICH 发生率等比较差异均无统计学意义（P>0.05）。补救性 LISA 组住院费用低于早期 LISA 组，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论**：采用经鼻双水平正压通气联合补救性 LISA 技术可有效缓解呼吸窘迫，降低住院费用，且未增加气漏、BPD、颅内出血发生率，未延长住院时间。

[关键词]微创注入肺表面活性物质治疗技术；呼吸窘迫综合征；早产儿
[中图分类号]R725.6　　**[文献标识码]**A　　**[文章编号]**1672-108X(2021)12-0006-04

Clinical Efficacy of Nasal Duo Positive Airway Pressure Combined with Less Invasive Pulmonary Surfactant Administration Technique in the Treatment of Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome

Liu Yanhong, Liang Guijuan, Jia Meiyun, Li Yuanzheng, Kang Jianing, Zhang Huimin, Yan Anping (*Zhengzhou People's Hospital, Henan Zhengzhou* 450000, *China*)

作者简介：刘艳红（1972.11-），女，硕士，主任医师，主要从事新生儿疾病研究，E-mail：lyhzwx@163.com。