

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.025

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191122.1316.002.html>(2019-11-22)

## 亚低温治疗新生儿缺血缺氧脑病疗效及远期预后的 Meta 分析\*

刘 鹏,何珊,左泽兰<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属儿童医院重症医学科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/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** 系统评价国内外亚低温治疗新生儿缺血缺氧脑病(HIE)相关研究,评价亚低温治疗 HIE 的疗效及远期预后。**方法** 计算机检索建库至 2019 年 1 月发表于中国生物医学文献数据库、中国知网、维普、万方数据库、Pubmed、Embase、Ovid、Springer、Cochrane 图书馆中关于亚低温治疗 HIE 的临床随机对照研究(RCT)。采用 RevMan 5.0 软件对满足纳入标准的 RCT 文献进行 Meta 分析。以随访 8 个月至 7 年患儿病死率、严重神经系统发育障碍[脑瘫、癫痫、视力损害、听力损害、心理运动发育指数(PDI)<70 分、智力发育指数(MDI)<70 分]发生率作为观察指标,进行定性和定量综合评估。**结果** 共检索到 704 篇文献,符合纳入标准的文献 13 篇。Meta 分析结果显示,亚低温组和对照组比较病死率显著降低( $RR=0.67,95\%CI:0.59\sim 0.77$ );随访 6 个月至 7 年时严重神经系统缺陷发生率显著降低( $RR=0.55,95\%CI:0.43\sim 0.71$ );脑瘫发生率显著降低( $RR=0.55,95\%CI:0.41\sim 0.73$ );PDI<70 分发生率显著降低( $RR=0.65,95\%CI:0.43\sim 0.97$ );但癫痫发生率、视力损害发生率、听力损害发生率、MDI<70 分发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 亚低温治疗能显著降低 HIE 病死率,改善患儿 6 个月至 7 年的远期预后,减少严重神经系统发育障碍的发生率。

**[关键词]** 亚低温治疗;缺血缺氧脑病;Meta 分析;新生儿

**[中图分类号]** R272.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0796-06

## Efficacy and long term prognosis of hypothermia for treating neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Meta analysis

LIU Peng, HE Shan, ZUO Zelan<sup>△</sup>

(Department of PICU, Children's Hospital of Chongqing Medical University/  
Ministry of Education Key Laboratory of Child Development 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 systematically evaluate the related studies of neonatal hypoxia-ischemic encephalopathy(HIE) and to evaluate the effects and long term prognosis of hypothermia in treating HIE. **Methods** The clinical randomized controlled trials(RCTs) on hypothermia for treating HIE published in the China Biology Medicine disc, WANGFANG Data, CNKI, VIP, PubMed, EMBASE, Ovid, Springer and Cochrane library were retrieved by computer from their database establishment to January 2019. The RCT literatures meeting the inclusion standard conducted the meta analysis by adopting RevMan5.0 software. The observation indicators included the fatality rate, and incidence rates of severe neural system defect after follow up for 6 months to 7 years development disorder, cerebral palsy, epilepsy, visual impairment, hearing impairment, psychomotor developmental index(PDI) <70 points and mental development index(MDI)<70 points. The qualitative and quantitative comprehensive evaluation was performed. **Results** A total of 704 articles were retrieved out, 13 articles met the inclusion standard. The meta analysis results showed that the fatality rate in the hypothermia group was significantly decreased compared with the control group ( $RR=0.67,95\%CI:0.59-0.77$ ), the occurrence rate of severe neural system defect after follow up for 8 months to 7 years was significantly decreased ( $RR=0.55,95\%CI:0.43-0.71$ ); the occurrence rate of cerebral palsy was significantly decreased ( $RR=0.55,95\%CI:0.41-0.73$ ), the occurrence rate of PDI<70 points was significantly

\* 基金项目:重庆市科委应用与开发项目(cstc2013yykfA110008)。 作者简介:刘鹏(1985-),主管护师,硕士在读,主要从事经直肠亚低温装置的开发及动物实验的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zuozelan@126.com。

decreased ( $RR=0.65, 95\%CI:0.43-0.97$ ). However, the occurrence rates of epilepsy, visual impairment, hearing impairment and  $MDI<70$  points had no statistical differences ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Hypothermia can significantly decrease the fatality rate of HIE, improve the long term prognosis from 6 months to 7 years, and decrease the occurrence rates of severe neural system developmental disorder.

**[Key words]** hypothermia; hypoxia-ischemic encephalopathy; meta analysis; newborn

新生儿缺血缺氧脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是导致新生儿死亡和残疾的主要原因。国外文献报道由于围生期窒息引起的缺血缺氧脑损伤,可导致 20% 的新生儿围生期死亡,30% 的存活者致残<sup>[1-2]</sup>,造成社会医疗成本增加。1998 年以来多个随机对照研究<sup>[9-21]</sup>已证实亚低温治疗可显著降低新生儿 HIE 病死率,并无严重的不良反应,表明亚低温治疗有较好的疗效及安全性。2010 年《British Medical Journal》1 篇 Meta 分析<sup>[3]</sup>提示亚低温能显著降低 HIE 患儿 18 个月病死率和神经系统并发症,但该 Meta 分析并未阐明选择性头部亚低温与全身亚低温相比对病死率及预后的影响是否相同。国内学者亦在该方面行了 Meta 分析<sup>[4]</sup>,但由于纳入文献质量不佳、样本量过少及随访时间过短,在选择性头部亚低温治疗病死率及全身亚低温治疗随访至 18 个月龄时严重神经系统发育障碍发生率等结果未得出统计学差异,且与两亚组合并比较的结果不一致。因此有必要对相关文献进行持续地评价。所以本研究对近年来国内外公开发表的关于亚低温治疗新生儿 HIE 的临床随机对照研究(RCT)的相关文献进行收集、选取及 Meta 分析,旨在评价亚低温治疗新生儿 HIE 的疗效及远期预后,为亚低温治疗对重症 HIE 患儿远期预后的影响提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

同时满足以下条件的文献被纳入:(1)研究对象为足月或近足月新生儿(胎龄大于或等于 35 周)且有围生期窒息导致 HIE 的临床表现。围生期窒息的诊断需要至少满足下列 1 项:10 min Apgar 评分小于或等于 5 分;出生后 1 h 内至少 1 次脐带血或动脉血  $pH\leq 7.1$  或碱缺失大于或等于 12 mmol/L;出生后 10 min 持续进行复苏或机械通气。HIE 的诊断依据文献,采用标准的神经系统评估方法判断<sup>[5-7]</sup>。(2) RCT。(3)干预措施方面,亚低温组在出生后 6 h 内开始亚低温治疗,通过全身或头部降温使中心体温降至 33~35℃,并维持 48~72 h,其他治疗措施与对照组相同。对照组均采用综合治疗,直肠温度保持 36~37℃。

### 1.2 文献排除标准

满足下列条件之一的文献均被排除:合并有先天畸形的新生儿;非随机对照试验或随机方法不正确;未进行随访或没有本研究设定的判定指标。

### 1.3 判定指标

#### 1.3.1 主要指标

病死率;随访 6 个月至 7 年严重神经系统发育障碍发生率。符合以下任意一项定义为严重神经系统发育障碍,(1)脑瘫:按照大运动功能分类系统或其他有效指标评估;(2)发育迟缓:按照 Bayley 标准评估;(3)智能缺陷:IQ 低于正常值减 2 个标准差;(4)失明或听力损害。

#### 1.3.2 次要指标

包括脑瘫、癫痫、视力损害、听力损害发生率以及 15 个月龄贝利婴幼儿发展量表(Bayley Scales of Infant Development, BSID)评分<sup>[8]</sup>。BSID 评分用智力发育指数(mental developmental index, MDI)和心理运动发育指数(psychomotor developmental index, PDI)表示。分别统计  $MDI<70$  分,  $PDI<70$  分的发生率。

#### 1.4 检索策略

使用计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、维普、万方数据库、Pubmed、Embase、Ovid、Springer、Cochrane 图书馆所有相关文献。中文检索词(关键词=亚低温)并且(关键词=缺血缺氧性脑病或者缺血缺氧脑损伤)并且(关键词=新生儿或者婴儿),英文检索词:“Infant, Newborn” and “Hypoxia-Ischemia, Brain” and “Hypothermia, Induced”。

#### 1.5 文献质量评价

按照 Cochrane 系统评价手册 Version 5.1.0 版本所推荐标准,分别从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚 5 个方面共 7 个条目对文献进行质量评价。由 2 名评价者分别独立进行质量评价,存在争议时寻找第三方评价。采用主要指标病死率进行漏斗图检验是否存在发表偏倚。

#### 1.6 统计学处理

采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。首先进行异质性检验,研究间异质性采用 Q 检验,若研究间无统计学异质性( $P\geq 0.1$ ),以固定效应模型描述;若研究间存在统计学异质性( $P<0.10, I^2>25\%、50\%、75\%$ 时,提示研究具有低度、中度、高度异质性),采用随机效应模型表达。计数资料选取 RR 及其 95%CI 表示,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献一般情况

通过文献检索初步检索出相关文献 704 篇,其中中文文献 572 篇,英文文献 132 篇。剔除重复,非随机对照研究,浏览题目和摘要,初筛获得文献 37 篇,其

表 1 纳入研究的基本特征

研究	设计类型	研究期限(年)	胎龄(周)	年龄(亚低温组/对照组,b)	样本量	控制温度(°C)	降温部位	检测部位	疗程(h)	随访时间
AZZOPARDI <sup>[9]</sup> 2009	RCT	1998—2001	≥36	4.7±0.9/4.7±1.2	325	33~34	全身	直肠	72	18个月
BHARADWAJ <sup>[10]</sup> 2012	RCT	2009—2011	>37	4.6±1.2/4.1±1.4	130	33~34	全身	直肠	72	6个月
CHEN <sup>[18]</sup> 2018	RCT	2015—2017	≥36	2.6±1.2/2.2±1.7	36	33~34	全身	鼻咽	NA	15个月
EICHER <sup>[11]</sup> 2004	RCT	1998—2001	≥35	2.6±1.2/2.2±1.7	52	33~34	全身	直肠	48	12个月
GANE <sup>[12]</sup> 2013	RCT	2011—2013	≥37	NA	120	33~34	全身	直肠	72	12个月
GLUCKMAN <sup>[19]</sup> 2005	RCT	1999—2002	≥36	NA	325	34~35	选择性头部	直肠	72	18个月
JACOBS <sup>[13]</sup> 2011	RCT	2001—2007	≥35	4.0±1.3/3.9±1.3	221	33.5	全身	直肠	72	2年
LAPTOOK <sup>[14]</sup> 2017	RCT	2018—2014	≥36	NA	154	33~34	全身	食道	72	18~22个月
SHANKARAN <sup>[15]</sup> 2008	RCT	1998—2001	≥36	NA	325	33~34	全身	食道	72	18个月
SHANKARAN <sup>[16]</sup> 2012	RCT	2000—2003	≥35	4.3±1.3/4.3±1.2	190	33~34	全身	食道	72	18个月至7年
协作组 <sup>[20]</sup> 2006	RCT	2002—2004	≥36	3.6±1.4/3.8±2.0	221	34.0±0.2	选择性头部	鼻咽	72	18个月
SIMBRUNER <sup>[19]</sup> 2010	RCT	2001—2006	>37	NA	129	33~34	全身	直肠	72	18~21个月
ZHOU <sup>[21]</sup> 2010	RCT	1999—2002	≥37	4.1±1.2/4.0±1.7	293	34.0±0.2	选择性头部	鼻咽	72	18个月

中中文文献 5 篇,英文文献 32 篇。通过阅读全文及质量评价,最终纳入文献 13 篇<sup>[9-21]</sup>,其中英文文献 11 篇<sup>[9-17,19,21]</sup>,中文文献 2 篇<sup>[18,20]</sup>,共计 2 513 例患者,使用亚低温治疗患者 1 539 例,传统治疗患者 974 例。文献检索流程见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。

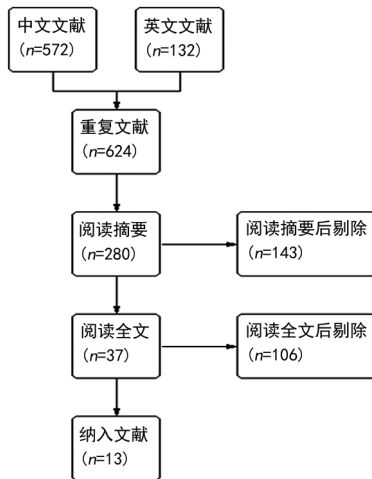


图 1 文献检索流程

## 2.2 文献质量评价及发表偏倚

纳入的文献中 13 篇为随机对照试验。纳入文献风险偏倚百分比见图 2,纳入文献风险偏倚总结见图 3。通过对报道病死率的所有文献进行 Egger's 回归分析并绘制漏斗图见图 4,发现散点分布基本对称,纳入文献存在发表偏倚的可能性较小。

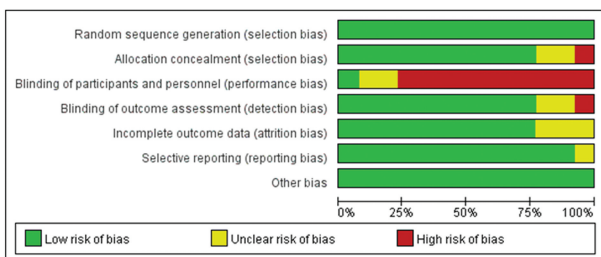


图 2 纳入文献风险偏倚百分比

## 2.3 Meta 分析结果

### 2.3.1 病死率

13 篇文献均报道了亚低温组( $n=1\ 539$ )和对照组( $n=974$ )病死率。异质性检验, $P=0.97$ ,研究间具有同质性,采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, $RR=0.67(95\%CI:0.59\sim0.77)$ ,提示亚低温组病死率较对照组显著降低( $P<0.01$ )。依据实施亚低温的部位不同分为选择性头部亚低温组和全身亚低温组进行亚组分析,异质性检验  $P$  值均大于 0.1,采用固定效应模型。结果显示,全身亚低温组( $RR=0.65,95\%CI:0.56\sim0.75,P<0.01$ )与选择性头部亚低温组( $RR=0.67,95\%CI:0.58\sim0.97,P=0.03$ )均能显著降低病死率,且二者差异无统计学意义( $P=0.31$ ),见图 5。

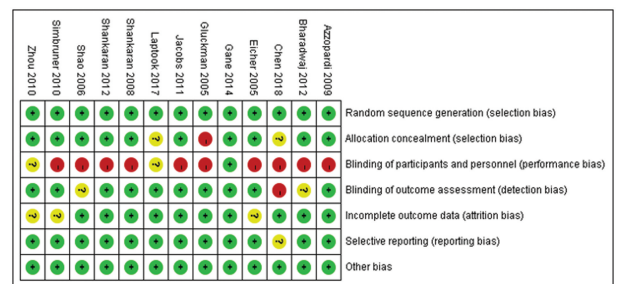


图 3 纳入文献风险偏倚总结图

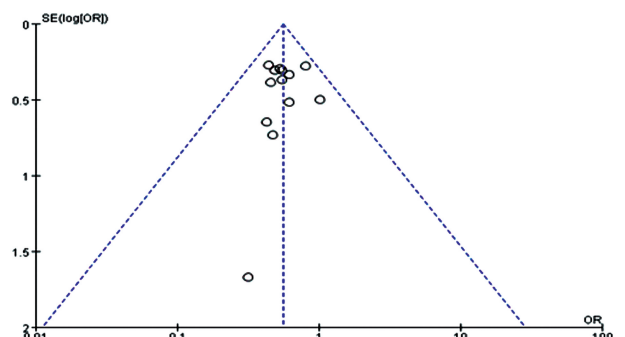


图 4 发表偏倚的漏斗图

### 2.3.2 严重神经系统缺陷发生率

12 篇文献报道了亚低温组( $n=162$ )和对照组( $n=229$ )随访 6 个月至 7 年时严重神经系统发育障碍发生率。异质性检验,  $P=0.22$ , 研究间具有同质性, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,  $RR=0.55, 95\%CI: 0.43\sim 0.71$ , 提示亚低温组随访严重神经系统发育障碍发生率较对照组显著降低( $P=0.000\ 01$ )。依据实施亚低温的部位不同分为选择性头部亚低温亚组和全身亚低温亚组进行分析, 异质性检验  $P$  值均大于 0.1, 采用固定效应模型。结果显示, 全身亚低温组( $RR=0.58, 95\%CI: 0.44\sim 0.77, P=0.000\ 1$ )与选择性头部亚低温组( $RR=0.45, 95\%CI: 0.26\sim 0.78, P=0.005$ )均能显著降低严重神经系统发育障碍发生率, 且二者差异无统计学意义( $P=0.42$ ), 见图 6。

### 2.3.3 脑瘫发生率

7 篇文献报道了亚低温组( $n=104$ )和对照组( $n=141$ )随访 6 个月至 7 年时脑瘫发生率。异质性检验,  $P=0.34$ , 研究间具有同质性, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,  $RR=0.55, 95\%CI: 0.41\sim 0.73$ , 提示亚低温组随访 6 个月至 7 年时脑瘫发生率较对照组显著降低( $P<0.01$ )。依据实施亚低温的部位不同分为选择性头部亚低温亚组和全身亚低温亚组进行分析, 结果提示, 选择性头部亚低温( $P=0.006$ )和全身亚低温亚组( $P=0.002$ )均能显著降低随访 6 个月至 7 年时脑瘫发生率, 但两组结果差异无统计学意义( $P=0.32$ ), 见图 7。

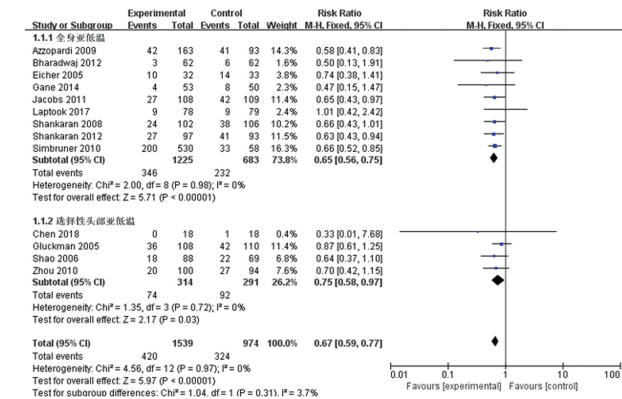


图 5 亚低温治疗组与对照组病死率比较

### 2.3.4 癫痫发生率

4 篇文献报道了亚低温组和对照组随访 6 个月至 7 年时癫痫发生率。异质性检验,  $P=0.80$ , 研究间具有同质性, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,  $RR=0.92, 95\%CI: 0.62\sim 1.35$ , 提示亚低温组随访 6 个月至 7 年时癫痫发生率与对照组比较差异无统计学意义( $P=0.67$ )。依据实施亚低温的部位不同分为选择性头部亚低温亚组和全身亚低温亚组进行分析, 结果提示, 选择性头部亚低温和全身亚低温亚组均未能显著降低癫痫发生率( $P>0.05$ ), 见图 8。

### 2.3.5 视力损害发生率

有 7 篇文献报道了亚低温组( $n=22$ )和对照组( $n=31$ )随访 6 个月至 7 年时听力损害发生率。异质性检验,  $P=0.98$ , 研究间具有同质性, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,  $RR=0.62, 95\%CI: 0.35\sim 1.1$ , 提示亚低温组随访 6 个月至 7 年时听力损害发生率与对照组差异无统计学意义( $P=0.1$ )。由于仅有 1 篇文献采取头部亚低温未行亚组分析, 见图 9。

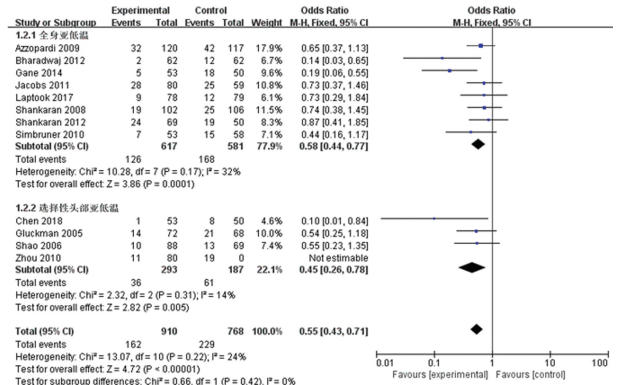


图 6 亚低温治疗组与对照组严重神经系统缺陷发生率比较

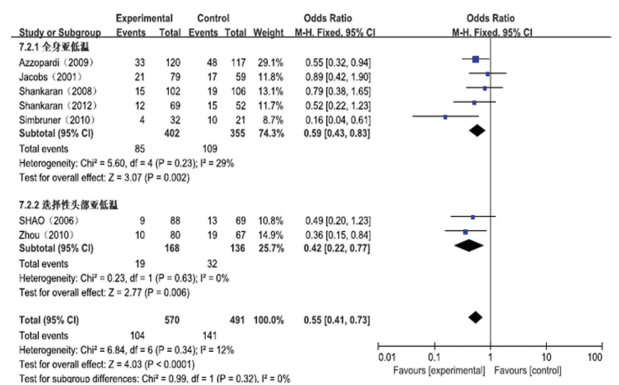


图 7 亚低温治疗组与对照组脑瘫发生率比较

### 2.3.6 听力损害发生率

6 篇文献报道了亚低温组( $n=15$ )和对照组( $n=25$ )随访 6 个月至 7 年时失明发生率, 且均使用全身亚低温。异质性检验,  $P=0.62$ , 研究间具有同质性, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,  $RR=0.53, 95\%CI: 0.28\sim 1.02$ , 提示亚低温组随访 6 个月至 7 年时失明发生率与对照组差异无统计学意义( $P=0.06$ )。

### 2.3.7 MDI<70 分发生率

5 篇文献报道了亚低温组( $n=91$ )和对照组( $n=94$ )随访 6 个月至 7 年时 MDI<70 分发生率。异质性检验,  $P=0.01$ , 研究间不具有同质性, 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,  $RR=0.81, 95\%CI: 0.38\sim 1.7$ , 提示亚低温组随访 6 个月至 7 年时智力发育指数与对照组差异无统计学意义( $P=0.57$ )。

### 2.3.8 PDI<70 分发生率

3 篇文献报道了亚低温组( $n=65$ )和对照组( $n=74$ )随访 6 个月至 7 年时 PDI<70 分发生率。异质性

检验,  $P=0.03$ , 研究间具有同质性, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,  $RR=0.65$ ,  $95\%CI:0.43\sim 0.97$ , 提示亚低温组随访 6 个月至 7 年时 PDI $<70$  分发生率较对照组显著降低 ( $P=0.03$ )。

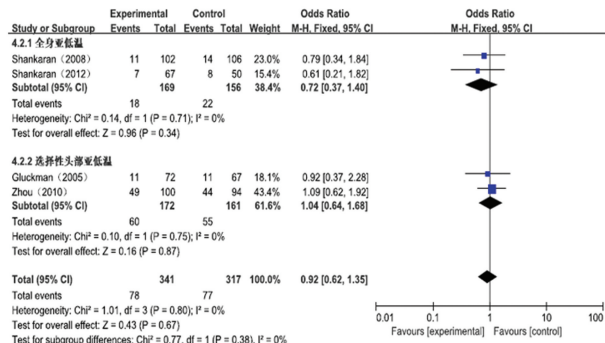


图 8 亚低温治疗组与对照组癫痫发生率比较

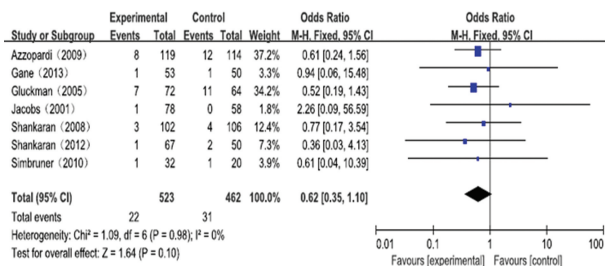


图 9 亚低温治疗组与对照组视力损害发生率比较

### 3 讨 论

目前国外研究证实亚低温必须在缺氧缺血后 6 h 内开始实施, 并持续 48~72 h 才具有持久的脑保护作用; 若亚低温治疗延迟至缺氧缺血 6 h 后或惊厥出现之后才开始实施, 脑保护作用显著降低<sup>[22-23]</sup>。2011 年复旦大学附属儿科医院提出的亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病标准方案, 亦认为亚低温治疗最适宜在生后 6 h 内进行, 越早越好, 且维持 72 h<sup>[24]</sup>。因此, 本研究仅纳入出生后 6 h 内开始亚低温治疗, 并持续 48~72 h 的 RCT 研究。

所有纳入文献均为 RCT 研究; 对报道病死率的 RCT 研究行 Egger's 回归分析, 并绘制漏斗图, 未发现发表偏倚, 说明结果的稳定性较好。纳入的 13 项研究均报道了亚低温治疗后的病死率, Meta 分析结果显示, 亚低温组病死率较对照组显著降低 ( $RR=0.67$ ), 差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ), 且  $95\%CI$  范围不大 ( $95\%CI:0.59\sim 0.77$ ), 提示结果的准确性和检验效能不低, 结论较可靠, 这一结果与国内研究结果一致。

随访患儿的远期预后是对判断亚低温治疗效果的重要一环。在纳入本研究的文献中, 12 项研究比较了亚低温组和对照组随访 6 个月至 7 年时严重神经系统发育障碍的发生率。Meta 分析结果显示, 亚低温组随访 6 个月至 7 年时严重神经系统发育障碍发生率显著降低,  $RR=0.55$  ( $95\%CI:0.41\sim 0.73$ ), 表明亚低温治疗能够改善神经系统预后, 且  $95\%CI$  范

围不大, 提示结果的准确性和检验效能不低。在亚组分析方面, 由于样本量小, 关于亚低温治疗缺血缺氧脑病远期严重神经系统发育障碍发生率, 国内学者于 2009 年曾进行过 Meta 分析<sup>[4]</sup>。结果提示头部亚低温可显著降低严重神经系统发育障碍发生率, 但全身亚低温亚组与常温对照组比较, 未能显著降低严重神经系统发育障碍发生率, 这与两亚组合并比较的结果不一致, 作者分析可能与样本量小且纳入研究存在非随机对照研究, 研究质量不高有关。而本研究选择性头部亚低温与全身亚低温纳入样本量均不小, 且纳入研究均为随机对照研究, 研究质量较高。Meta 分析结果提示选择性头部亚低温与全身亚低温均能显著降低严重神经系统发育障碍发生率, 且无统计学差异, 结果可靠。通过该研究提示临床工作者可根据医院条件选择全身或头部亚低温治疗缺血缺氧脑病。

对其他预后指标进行 Meta 分析结果显示, 亚低温组脑瘫、运动发育指数 (PDI) $<70$  分发生率较对照组显著降低, 差异有统计学意义; 而视力损害、听力损害、癫痫和 MDI $<70$  分发生率两组间差异无统计学意义。分析原因可能与样本量描述上述指标的样本量不够有关, 无法明确是否存在影响, 在今后的研究中应进一步扩大样本量予以明确。

目前, 国内多个亚低温治疗 HIE 的多中心随机对照研究<sup>[18,20-21]</sup>, 结果均显示能降低病死率, 无相关使用并发症。国内外研究对预后随访设定的观察指标存在不统一, 且指标定义不明确等不足, 且部分研究仍存在随机方法描述不明确、未设立对照组、随访时间短等问题。因此, 在今后的研究中, 应着重高质量随机对照实验研究患儿的随访结局, 通过延长随访时间, 设立统一的随访指标及定义, 避免发表偏倚。

本研究的局限性: 本 Meta 分析纳入的文献均通过电子检索获得, 应扩大手工检索的范围, 以及及时纳入最新的或尚未发表的研究结果; 部分文献随访患儿样本量较小, 影响研究结果的可靠程度; 对远期预后随访的内容缺乏统一的指标及界定。为了了解亚低温治疗对 HIE 远期预后的影响, 仍需更多高质量的 RCT 研究结果为依据, 做进一步的系统评价。

### 参考文献

- [1] SHANKARAN S, WOLDT E, KOEPKE T, et al. Acute neonatal morbidity and long term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants[J]. Early Hum Dev, 1991, 25(2):135-148.
- [2] NELSON K B. The epidemiology of cerebral palsy in terminants[J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002(8):146-150.
- [3] KARIHOLU U, MONTALDO P, MARKATI

- T, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018; 315711.
- [4] 孙金娇, 陈燕琳, 周文浩. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床效果的 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(4): 340-348.
- [5] SARNAT H B, SARNAT M S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study [J]. Arch Neurol, 1976, 33(10): 696-705.
- [6] FINER N N, ROBERTSON C M, RICHARDS R T, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome [J]. J Pediatr, 1981, 98(1): 112-117.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 97-98.
- [8] JOHNSON S, MARLOW N. Developmental screen or developmental testing? [J]. Early Hum Dev, 2006(82): 173-183.
- [9] AZZOPARDI D V, STROHM B, EDWARDS A D, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy [J]. N Engl J Med, 2009, 361(14): 1349-1358.
- [10] BHARADWAJ S K, BHAT B V. Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy in resource-limited settings: a randomized controlled trial [J]. J Trop Pediatr, 2012, 58(5): 382-388.
- [11] 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.
- [12] GANE B D, BHAT V, RAO R, et al. Effect of therapeutic hypothermia on DNA damage and neurodevelopmental outcome among term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial [J]. J Trop Pediatr, 2014, 60(2): 134-140.
- [13] JACOBS S E, MORLEY C J, INDER T E, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011, 165(8): 692-700.
- [14] 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.
- [15] SHANKARAN S, PAPPAS A, LAPTOOK A R, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Pediatrics, 2008, 122(4): E791-E798.
- [16] 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.
- [17] SIMBRUNER G, MITTAL R A, ROHLMA NN F A, et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo. nEURO. network RCT [J]. Pediatrics, 2010, 126(4): 771-778.
- [18] 陈信, 彭万胜, 张阵, 等. 选择性头部亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病的疗效和安全性 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(11): 1046.
- [19] GLUCKMAN P D, WYATT J S, AZZOPARDI D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial [J]. Lancet, 2005, 365(9460): 663-670.
- [20] 选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病多中心协作组. 选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病多中心临床研究阶段性疗效分析 [J]. 中国循证儿科杂志, 2006, 1(2): 99-105.
- [21] 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.
- [22] THORESEN M, WHITELAW A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant: review [J]. Curr Opin Neurol, 2005, 18(2): 111-116.
- [23] SPEER M, PERLMAN J M. Modest hypothermia as a neuroprotective strategy in high-risk term infants [J]. Clin Perinatol, 2006, 33(1): 169.
- [24] 卫生部新生儿疾病重点实验室, 复旦大学附属儿科医院. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病方案 (2011) [J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(5): 337-339.