

# 亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病的研究进展

闫 苗\*, 钟 微\*#

西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

收稿日期: 2025年7月12日; 录用日期: 2025年8月5日; 发布日期: 2025年8月14日

## 摘 要

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, HIE)是新生儿脑损伤及死亡的主因, 亚低温治疗具有神经保护作用。2022年专家共识明确其临床方案, 但其在早产儿和轻度HIE中的应用、时间窗、复温方案及不良反应等存争议。本文综述近年研究, 发现亚低温治疗对足月儿及中重度HIE疗效显著, 6小时内启动更佳, 复温速度影响疗效, 且存在心律失常等不良反应。目前研究在早产儿和轻度HIE领域样本量少、质量参差不齐, 未来需开展大规模随机对照试验, 统一标准, 优化方案, 探索不良反应机制及精准干预。

## 关键词

亚低温治疗, 新生儿缺氧缺血性脑病, 早产儿, 时间窗, 复温速度

# Research Progress on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Miao Yan\*, Wei Zhong\*#

Graduate Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 12<sup>th</sup>, 2025; accepted: Aug. 5<sup>th</sup>, 2025; published: Aug. 14<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

**Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE) is the leading cause of neonatal brain injury and mortality,**

\*共同第一作者。

#通讯作者。

**文章引用:** 闫苗, 钟微. 亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 992-999.

DOI: 10.12677/acm.2025.1582325

with therapeutic hypothermia demonstrating neuroprotective effects. While the 2022 expert consensus established standardized clinical protocols, controversies persist regarding its application in preterm infants and mild HIE cases, optimal treatment time windows, rewarming strategies, and adverse effects. This review summarizes recent research indicating that therapeutic hypothermia significantly benefits term infants with moderate-to-severe HIE, with superior outcomes observed when initiated within 6 hours. Rewarming rate critically influences therapeutic efficacy, and adverse reactions such as arrhythmias have been documented. Current studies in preterm infants and mild HIE populations are limited by small sample sizes and methodological heterogeneity. Future research necessitates large-scale randomized controlled trials to standardize protocols, optimize treatment parameters, and investigate mechanisms underlying adverse effects for targeted interventions.

## Keywords

Therapeutic Hypothermia, Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Preterm Infants, Time Window, Rewarming Rate

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, HIE)指围产期窒息引起的胎儿及新生儿脑损伤疾病,是新生儿脑损伤及死亡的主要原因[1]。亚低温治疗可通过调控脑能量代谢、抑制钙离子病理性内流、阻断自由基介导的氧化损伤与炎症级联反应,并维持血脑屏障功能,从而对HIE患儿起到神经保护作用[2]。2022年《新生儿缺血缺氧性脑病亚低温治疗专家共识指南》[3]明确了HIE临床治疗方案,但亚低温治疗在早产儿和轻度HIE中的应用、其时间窗和复温方案对疗效及不良反应的影响尚存争议。本文通过系统检索和评价相关文献,对近年国内外研究进展进行综述,为临床开展亚低温治疗提供更多参考。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 文献检索策略

检索数据库包括PubMed、Web of Science、Embase、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台及维普网,检索时间为建库至2024年12月。检索词采用中英文对照,包括“亚低温治疗”、“新生儿缺氧缺血性脑病”、“早产儿”、“时间窗”、“复温”、“Hypothermia Therapy”、“Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy”、“Preterm Infants”、“Time Window”、“Rewarming”等,采用主题词与自由词组合检索,检索式为:(亚低温治疗 OR Hypothermia Therapy) AND (新生儿缺氧缺血性脑病 OR Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy) AND (早产儿 OR Preterm Infants OR 时间窗 OR Time Window OR 复温 OR Rewarming)。

### 2.2. 纳入与排除标准

纳入标准:1)研究对象为确诊或临床诊断为HIE的新生儿(包括足月儿和早产儿);2)研究内容涉及亚低温治疗在早产儿、轻度HIE、不同时间窗启动、不同复温方案应用及不良反应的研究;3)研究类型为随机对照试验(RCT)、队列研究(前瞻性或回顾性)、病例对照研究、系统评价/Meta分析、高质量的专家

共识/指南; 4) 文献为中英文发表, 且数据完整、结论明确。

排除标准: 1) 个案报告; 2) 仅有摘要无法获取全文的文献; 3) 数据不全或重复发表的文献; 4) 与研究主题明显不相关的文献。

### 2.3. 文献质量评价

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对 RCT 进行质量评价, 包括随机序列生成、分配隐藏、盲法实施、结果数据完整性等 7 个维度; 采用纽卡斯尔-渥太华量表对观察性研究进行评价, 从研究人群选择、组间可比性、结局测量 3 个方面评分,  $\geq 7$  分为高质量文献, 4~6 分为中等质量,  $\leq 3$  分为低质量, 最终纳入文献 34 篇。

## 3. 早产儿的亚低温治疗

亚低温治疗是改善足月儿及近足月儿(胎龄  $\geq 36$  周)中重度缺氧缺血性脑病(HIE)预后的标准疗法, 可有效降低死亡率与神经损伤风险, 但该疗法对早产儿(胎龄  $< 36$  周)的应用还是存在争议, 其安全性和疗效仍需更多研究来证实[4] [5]。

早产儿的特殊性使其在 HIE 发病及治疗中面临独特挑战。由于早产儿大脑发育未成熟、血脑屏障功能不完善且对缺氧耐受能力弱, 更容易出现脑损伤, 围生期胎盘异常、脐带脱垂以及母体疾病等各类因素, 都可能引起早产儿缺氧并诱发 HIE, 亚低温治疗可使血红蛋白氧解离曲线左偏, 降低组织中的氧含量, 对于本身面临严重呼吸方面困扰的早产儿, 或许会影响其氧气的供给[6]。

关于早产儿接受亚低温治疗的临床疗效与安全性, 现有研究结论存在明显分歧。部分研究指出该疗法可能会使早产儿面临更多并发症, 一项回顾性研究[7]显示, 接受亚低温治疗的 34~35 周早产儿并发症发生率达 90%, 全部死亡病例都是早产儿。一项以 30 例 33~35 周早产儿为对象的研究表明, 治疗期间凝血障碍、早期临床惊厥、低血压等严重并发症发生率高, 且死亡或者中重度神经发育障碍累计风险达 50% [4]。但一项单中心回顾性研究[8]对 42 例  $\leq 36$  周的早产儿接受亚低温治疗, 与足月儿对比后发现, 虽说早产儿应对低血压会更依赖血管活性药物与氢化可的松, 但两组在颅内出血的发生率和死亡率上无明显差异, 这体现早产儿进行亚低温治疗的安全性和足月儿相似。

早产儿 HIE 的诊断与研究设计本身存在的局限性, 进一步增加了亚低温治疗疗效评估的难度。由于早产儿脑发育未成熟, HIE 的临床表现一般不典型, 现有诊断标准用在早产儿时往往存在局限性, 像以脐血 pH  $< 7$  作为诊断的参考界值可能引起临床误诊, 尤其对于脐血 pH 值处于偏高区间的早产 HIE 患儿 [5]。不同研究纳入的早产儿胎龄范围有别, 让研究结果不易直接比对, 进一步提升了评估亚低温疗效的难度。

目前早产儿的亚低温治疗的研究多数是回顾性的, 而样本量比较小, 这让其临床指导价值的有效性受限, 同时缺少高质量随机对照试验的数据支撑, 所以在临床实际操作中, 对早产儿进行亚低温治疗时, 应谨慎评估, 后续需开展更多高质量研究, 明确亚低温治疗在早产儿身上的最佳适用范围、治疗方案及对长期神经发育的影响情况, 为临床决策给出更可靠的凭据。

## 4. 轻度 HIE 的亚低温治疗

既往临床普遍觉得轻度 HIE 患儿预后良好, 但近年研究表明, 部分早期被诊断为轻度 HIE 的患儿, 在住院时或出生 30 天内会出现败血症、呼吸循环障碍、喂养困难、神经系统检查异常及振幅整合脑电图或 MRI 异常等不良情况[9] [10]。不同地区医生针对新生儿轻度 HIE 亚低温治疗的态度和实践情况存在差异, 一个涉及 35 个国家临床医生的调查研究[11]表明, 53% 的受访者会依照具体情形, 对轻度 HIE 患儿采用亚低温疗法, 同时 91% 的受访者赞成开展大样本随机对照试验, 以探索该疗法用于轻度 HIE 后的

神经发育方面的转归。

从现有研究证据来看,亚低温治疗对轻度 HIE 患儿存在潜在益处。来自加拿大的一项研究表明,与常规治疗组的轻度 HIE 患儿相比,亚低温治疗组患儿的住院时间和呼吸支持时间都延长,但脑损伤发生率更低[12]。Montald 等[13]开展的非随机队列研究显示,亚低温治疗会减轻轻度 HIE 患儿的脑代谢物的异常扰动及白质损伤,而且其癫痫发生率降低,只是这项研究的样本规模较小,对临床结局研究的充分性不足。Wang 等[14]的回顾性研究表明,亚低温治疗可降低轻度 HIE 新生儿脑损伤与脑病进展的发生率。黄婕等[15]的前瞻性随机对照研究显示,亚低温治疗能降低新生儿轻度 HIE 发生 MRI 异常和分水岭损伤的比率,而且未发现明显的不良反应。

尽管存在上述积极发现,但亚低温治疗在轻度 HIE 中的安全性与有效性仍存争议。目前仍缺乏大型多中心随机对照试验的有力实证,一方面,由于 HIE 分度评估手段不统一,临床医生针对轻度 HIE 患儿进行亚低温治疗时存在不明确性[16]。另一方面,该治疗可能会诱发低血压、血小板减少、凝血功能障碍、持续性代谢性酸中毒以及皮下脂肪坏死等不良现象,且长时间治疗需对患儿进行镇静,这或许会引起神经毒性等潜在危害[14][16]。

当前研究需重点解决的关键问题包括:明确最佳治疗时间窗、精准把控目标温度范围以及优化治疗的持续时长,同时深入探究低血压、血小板减少等不良反应的发生机制,且长时间治疗时对患儿进行镇静可能会有神经毒性等风险,从而全面评估该治疗风险与获益平衡。对于轻度 HIE 患儿的个体化诊疗需综合评估病情严重程度、血流动力学及多器官功能状态,治疗决策要依照循证医学证据去做出,评判干预措施的潜在利好与风险,在严格监控下实施亚低温治疗,可增进神经保护功效并降低并发症发生几率,鉴于亚低温治疗新生儿 HIE 的多中心随机对照研究已证明该治疗方法的安全性和有效性,提议多进行此类研究以制定标准化诊疗方案,为临床医疗提供高级别证据依托。

## 5. 亚低温治疗的时间窗

亚低温治疗的核心在于缺氧缺血后原发性和迟发性能量衰竭潜伏期(6 小时)期间,减少脑深部易损区域的温度值,防止神经元出现二次能量衰竭,及时修正缺氧状态可让多数脑细胞的损伤得以恢复[17][18]。从病理生理角度来看,该治疗通过调控细胞代谢、离子稳态以及信号传导等综合方式,降低能量的耗费与钙超载情形,进而减轻由缺氧缺血引起的脑损伤。

现有研究对不同时间窗的疗效展开了多维度探索。朱艳芳和李莉[19]对 86 例 HIE 患儿的研究表明,在生后 6 小时内接受亚低温治疗(A 组)的肌张力、原始反射、吮吸能力及意识恢复所需要的时间均短于 6 小时后接受治疗(B 组),生后 4 周后,A 组患儿神经行为测定量表得分及发育商评分高于 B 组,并且超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、神经元特异性烯醇化酶以及 S-100  $\beta$  蛋白的水平比 B 组低,A 组患儿在 1 年内神经系统后遗症发生率低于 B 组,这进一步揭示 HIE 患儿发病后 6 小时内及时做亚低温干预是最有效的治疗时间范围。曹芳等[20]以振幅整合脑电图评分当作评价依据,对 82 例 HIE 患儿及 123 例健康新生儿进行分析,发现亚低温治疗对不同程度的 HIE 都有一定疗效,而针对中重度的患病儿童,建议最好在 6 小时时间窗里接受治疗,从而保证治疗效果。Jia 等[21]的研究表明,中度 HIE 患儿在<6 小时这个时段和 6~12 小时时段开始亚低温治疗都有效,而重度 HIE 患儿只有在 6 小时内实施亚低温治疗才具有疗效。

对于 6 小时后的时间窗,研究结论存在差异。谭秦凯等[22]对 147 例中重度 HIE 患儿进行回顾性分析,发现将亚低温治疗的时间窗延长到生后 6~12 小时可以改善 HIE 患儿神经预后、降低病死率。Laptook 等[23]在随机临床试验中对 168 例 36 周及以上孕周的中重度 HIE 患儿研究发现,生后 6~24 小时内启动亚低温治疗和未接受亚低温治疗的患儿相比,接受治疗的患儿存活且无严重后遗症的可能性提升了 76%,

64%的患儿死亡或残疾风险降低至少 2%，这提示 6~24 小时内开始亚低温治疗或许有一定益处，但其产生的效果依旧不确定。

综合来看，亚低温治疗在不同时间窗对新生儿 HIE 均有一定疗效，然而最佳治疗的时间窗依旧未完全明确，6 小时内实施治疗在改善患儿神经行为、缓解炎症与神经损伤、降低死亡比率等方面成效更突出，这对重度 HIE 患儿意义十分重大，对中度患儿而言，6~12 小时治疗有一定好处，6~24 小时的治疗大概会有效，但确切疗效仍存疑。

## 6. 亚低温治疗的复温速度

新生儿 HIE 采用亚低温治疗，复温策略是影响疗效的关键因素之一，现今在复温速度的选择方面仍存争议。目前研究主要探究不同复温速度( $^{\circ}\text{C}/\text{h}$ )或者总复温时间( $\text{h}$ )对神经功能恢复、并发症发生情况及远期预后的影响，依据现有研究，优化复温速度应在短期神经保护效益与长期安全性之间平衡，还需兼顾个体的差异以及治疗方案标准化需求。

从病理生理机制来看，复温速度也许通过影响氧化应激、细胞凋亡以及炎症反应发挥效能，处于低温条件时线粒体功能减弱，氧自由基的生成数量下降；而快速复温也许可诱发氧化应激反应，引起神经元的损伤，复温速度说不定会改变兴奋性氨基酸释放和离子通道的功能状态，影响到神经细胞的存活。如 Davidson 等[24]在胎羊模型中观察到，48 小时低温环境中神经元死亡比 72 小时低温多，然而延长到 120 小时，某些脑区的细胞凋亡却出现了增加，反映出存在最佳治疗时间窗。

早期研究多支持较慢的复温速度。陆镇奇等[25]以  $0.2^{\circ}\text{C}/\text{h}$  和  $0.3^{\circ}\text{C}/\text{h}$  为复温速率的组别，在新生儿期神经行为评分上比  $0.4^{\circ}\text{C}/\text{h}$  对照组更佳，中期随访时神经发育指数以及心理运动发育指数同样更高，而较慢的复温速率能够维持血流动力学参数和血糖的稳定水平。刘丽鸣等[26]对比 10 小时和 25 小时复温方案，发现出生后 14 天和 28 天，25 小时复温组的 NBNA 评分更高，动脉血气相关指标更理想，神经系统的伤残出现概率更小，说明延长复温时间也许是通过抑制线粒体酶活性、减少细胞凋亡通路的启动，从而增强神经保护功能。

但部分研究对过度延长复温时间的有效性提出了质疑。林雨焮等[27]的前瞻性随机对照研究显示，复温到第 10 小时与第 25 小时的特定节点，10 小时复温组患儿 aEEG 中，正常睡眠觉醒周期(SWC)占的比例显著高于对照组，复温结束之后动脉血 pH 值更逼近生理范围，氧疗需求持续的时间明显缩短；多因素回归分析说明，25 小时复温时长是 aEEG 正常 SWC 出现的一个独立危险因素，说明复温时间过久或许会让脑电活动恢复延迟到来，而且两组在 6 个月时神经系统伤残率和 Bayley 量表评分不存在显著差别，说明复温速度的短期优势也许会随时间推移而降低。

复温速度的选择还需考虑全身血流动力学的变化。Sakhuja 等[28]通过超声心动图观察到，亚低温治疗之际，腹腔干动脉和肠系膜上动脉血流速度处于稳定水平，但复温结束后明显攀升，且与左心室输出量的增长有关系，说明复温期间，内脏血流的恢复与全身循环状态存在密切联系：快速复温也许会引起血流动力学的波动，增加心脏的负荷；慢速复温也许可利用维持低代谢状态降低器官损伤程度，但需留意肠道缺血再灌注的潜在风险。

当前研究仍存在明显局限性：复温速度的定义与实施方式不统一，部分研究采用复温速度作变量，部分把总复温时间当作指标，让结果难以相互比较；而且多数研究聚焦短期疗效，对 HIE 患儿远期神经发育结局的跟踪评估有所不足，基于此，临床复温管理需遵循个体化动态优化原则：在维持血流动力学稳定的前提下，推荐将复温时长延长至至少 25 小时以提升急性期神经保护效果，但需密切关注复温速率，避免阻碍脑电活动恢复；实际操作中应依据病情分级、血流动力学参数及多模态神经监测结果，制定阶梯式复温计划，将目标核心体温以  $0.3^{\circ}\text{C}/\text{h}\sim 0.5^{\circ}\text{C}/\text{h}$  的速率精准调节，并建立长期随访机制以综合评价对

神经发育的远期影响。未来研究需统一复温标准,开展多中心、大样本的长期追踪,结合神经影像学与分子生物学指标,探究复温速率的阈值效应及其神经调控机制,推动 HIE 精准治疗体系的构建。

## 7. 亚低温治疗的不良反应

亚低温治疗作为新生儿 HIE 的重要干预措施,其临床应用中的不良反应已成为关注焦点,这些反应涉及多个系统,且部分可能影响治疗安全性与预后。

心脏系统不良反应尤为突出,亚低温治疗可能增加新生儿心律失常风险。Zhang 等[29]发现,亚低温治疗可显著提高心律失常发生率,另一项研究也得到类似结论[30]。低温状态可能影响心脏电生理活动,导致心肌细胞兴奋性和传导性改变,进而诱发心律失常,因此临床医生需密切关注患儿心脏状况,加强心电监测,及时发现并处理相关问题。

血液系统方面,亚低温治疗和血小板减少症存在关联。Zhang 等[30]的研究显示,治疗期间新生儿发生血小板减少症的风险增加,由于血小板在凝血过程中起关键作用,血小板减少可能加重出血倾向,严重时可能引发颅内出血等危及生命的并发症,这可能与低温抑制骨髓造血功能、增加血小板破坏或导致分布异常有关。因此,治疗全程需动态监测血小板计数,若发现数值降低应及时采取措施,必要时输注血小板以确保临床干预的精准性。

皮肤及代谢系统的特殊并发症也不容忽视,其中皮下脂肪坏死(Subcutaneous Fat Necrosis, SFN)虽罕见但后果严重。Alsalem 等[31]对 171 例中重度 HIE 患儿行全身冷却治疗的研究显示,8.1%的患儿发生 SFN,且女性患儿、大于胎龄儿更易发生,其发病与血小板计数、血钙水平相关,皮肤病变分布与冷却毯直接接触区域密切相关。SFN 不仅影响皮肤健康,严重时可能引发危及生命的高钙血症,需通过利尿剂、皮质类固醇和双膦酸盐等积极治疗,同时医护人员需加强皮肤检查与血钙监测。

亚低温治疗还存在其他潜在风险。Xu 等[32]的研究表明,治疗期间低血压是常见并发症,需通过血管活性药物进行干预;感染、出血及电解质紊乱等并发症也较为多见,可能导致病情加重进而影响预后。虽然 Weng 等[33]的研究显示,亚低温组与常规治疗组严重不良事件发生率无显著差异,但受样本量等因素限制,目前尚不能完全排除其他潜在风险。

综合来看,亚低温治疗能改善 HIE 患儿神经系统预后,但其安全性仍需谨慎评估。临床应用中应严格遵循个体化原则,根据患儿病情严重程度和整体健康状况动态调整方案,同时加强对心脏功能、血流动力学及皮肤黏膜等多系统的监测力度,及时处理并发症以保障治疗安全性。未来需通过大规模前瞻性研究,结合神经影像学分析与生物标志物动态监测,深入探究不良反应机制并探索精准干预手段,为临床决策提供更高等级的循证支持。

## 8. 总结

亚低温疗法对足月儿及中重度 HIE 患儿疗效显著,能有效降低死亡率与神经发育障碍发生率,6 小时内启动治疗效果更佳。当前研究存在若干局限,例如早产儿与轻度 HIE 研究样本量少、质量参差不齐,诊断评估标准尚未统一,治疗方案需优化,复温策略标准化不足,不良反应机制及管理措施有待完善。未来研究应聚焦开展大规模随机对照试验,统一诊断评估标准,细化治疗方案,改进复温措施,深入探索不良反应预防与管控,并加强跨学科合作。

## 参考文献

- [1] Lawn, J.E., Cousens, S. and Zupan, J. (2005) 4 Million Neonatal Deaths: When? Where? Why? *Lancet*, **365**, 891-900.
- [2] Pasquier, M., Hugli, O., Paal, P., Darocha, T., Blancher, M., Husby, P., *et al.* (2018) Hypothermia Outcome Prediction after Extracorporeal Life Support for Hypothermic Cardiac Arrest Patients: The HOPE Score. *Resuscitation*, **126**, 58-64.

- <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.02.026>
- [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.
  - [4] Herrera, T.I., Edwards, L., Malcolm, W.F., Smith, P.B., Fisher, K.A., Pizoli, C., *et al.* (2018) Outcomes of Preterm Infants Treated with Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Early Human Development*, **125**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003>
  - [5] 马雪玲, 史源. 早产儿缺氧缺血性脑病研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(3): 235-238.
  - [6] Laptook, A.R. (2016) Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clinics in Perinatology*, **43**, 529-545. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.010>
  - [7] Rao, R., Trivedi, S., Vesoulis, Z., Liao, S.M., Smyser, C.D. and Mathur, A.M. (2017) Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, **183**, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.019>
  - [8] Moran, P., Sullivan, K., Zanelli, S.A. and Burnsed, J. (2024) Single-Center Experience with Therapeutic Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Infants with <36 Weeks' Gestation. *American Journal of Perinatology*, **41**, 1680-1687. <https://doi.org/10.1055/a-2251-6317>
  - [9] DuPont, T.L., Chalak, L.F., Morriss, M.C., Burchfield, P.J., Christie, L. and Sánchez, P.J. (2013) Short-Term Outcomes of Newborns with Perinatal Acidemia Who Are Not Eligible for Systemic Hypothermia Therapy. *The Journal of Pediatrics*, **162**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.042>
  - [10] Walsh, B.H., Neil, J., Morey, J., Yang, E., Silvera, M.V., Inder, T.E., *et al.* (2017) The Frequency and Severity of Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Infants with Mild Neonatal Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, **187**, 26-33.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.065>
  - [11] Singla, M., Chalak, L., Kumar, K., Hayakawa, M., Mehta, S., Neoh, S.H., *et al.* (2022) "Mild" Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: A Survey of Clinical Practice and Opinion from 35 Countries. *Neonatology*, **119**, 712-718. <https://doi.org/10.1159/000526404>
  - [12] Goswami, I.R., Whyte, H., Wintermark, P., Mohammad, K., Shivananda, S., Louis, D., *et al.* (2019) Characteristics and Short-Term Outcomes of Neonates with Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Journal of Perinatology*, **40**, 275-283. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0551-2>
  - [13] Montaldo, P., Lally, P.J., Oliveira, V., Swamy, R., Mendoza, J., Atreja, G., *et al.* (2018) 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. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **104**, F515-F520. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316040>
  - [14] Wang, Z., Zhang, D., Zhang, P., Zhou, W., Hu, L., Wang, L., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Therapeutic Hypothermia in Neonates with Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *BMC Pediatrics*, **23**, Article No. 530. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04365-8>
  - [15] 黄婕, 丁雅玲, 高亮, 等. 新生儿轻度缺氧缺血性脑病亚低温治疗效果的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(8): 803-810.
  - [16] 张帆, 王来栓. 低温治疗指征与轻度缺氧缺血性脑病低温治疗现状[J]. 中国小儿急救医学, 2024, 31(10): 746-750.
  - [17] Kracer, B., Hintz, S.R., Van Meurs, K.P. and Lee, H.C. (2014) Hypothermia Therapy for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the State of California. *The Journal of Pediatrics*, **165**, 267-273. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.052>
  - [18] 孙祎璠, 蔡成. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(8): 631-634.
  - [19] 朱艳芳, 李莉. 不同时间窗亚低温治疗对缺氧缺血性脑病新生儿炎症因子及神经损伤指标的影响[J]. 医疗装备, 2024, 37(19): 76-78, 83.
  - [20] 曹芳, 江余明, 肖佳荔, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病的影响因素及不同亚低温时间窗治疗效果分析[J]. 中国基层医药, 2022, 29(9): 1369-1374.
  - [21] Jia, W., Lei, X., Dong, W. and Li, Q. (2018) Benefits of Starting Hypothermia Treatment within 6 H vs. 6-12 H in Newborns with Moderate Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *BMC Pediatrics*, **18**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1013-2>
  - [22] 谭凯秦, 吴运芹, 高喜容. 不同时间窗全身亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 中华新生儿科杂志, 2021, 36(4): 26-31.
  - [23] Laptook, A.R., Shankaran, S., *et al.* (2007) Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated after 6 Hours of Age on Death or Disability among Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **318**, 1550-1560.

- [24] Davidson, J., Davies, A., Wassink, G., Bennet, L. and Gunn, A. (2019) Can We Further Optimize Therapeutic Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy? *Neural Regeneration Research*, **14**, 1678-1683. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.257512>
- [25] 陆镇奇, 刘丽君, 高平明. 不同复温速度对亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的影响[J]. 分子影像学杂志, 2016, 39(3): 241-244.
- [26] 刘丽鸣, 马树峰, 潘曙明, 等. 不同复温时间亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的短中期效果[J]. 实用中西医结合临床, 2024, 24(20): 90-92.
- [27] 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.
- [28] Sakhuja, P., More, K., Ting, J.Y., Sheth, J., Lapointe, A., Jain, A., *et al.* (2019) Gastrointestinal Hemodynamic Changes during Therapeutic Hypothermia and after Rewarming in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics & Neonatology*, **60**, 669-675. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.003>
- [29] Zhang, W., Lu, M., Zhang, C., Zhang, R., Ou, X., Zhou, J., *et al.* (2017) Therapeutic Hypothermia Increases the Risk of Cardiac Arrhythmia for Perinatal Hypoxic Ischaemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0173006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173006>
- [30] Zhang, W., Ma, J., Danzeng, Q., Tang, Y., Lu, M. and Kang, Y. (2017) Safety of Moderate Hypothermia for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatric Neurology*, **74**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.023>
- [31] Alsaleem, M., Saadeh, L., Elbersson, V. and Kumar, V.H.S. (2019) Subcutaneous Fat Necrosis, a Rare but Serious Side Effect of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Whole-Body Hypothermia. *Journal of Perinatal Medicine*, **47**, 986-990. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0172>
- [32] Xu, E.H., Claveau, M., Yoon, E.W., Barrington, K.J., Mohammad, K., Shah, P.S., *et al.* (2020) Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia: Observations in a Large Canadian Population and Determinants of Death and/or Brain Injury. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, **13**, 449-458. <https://doi.org/10.3233/npm-190368>
- [33] Weng, B., Yan, C., Chen, Y., Gong, X. and Cai, C. (2021) Efficiency Evaluation of Neuroprotection for Therapeutic Hypothermia to Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article 668909. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.668909>