

川芎嗪注射液对缺氧缺血性脑病新生儿血清胱抑素 C 和神经元特异性烯醇化酶的影响

任青 姜中惠 李丛 魏丽夏 张勇军 杨巧芝

252000 山东聊城, 聊城市人民医院儿科

通讯作者: 杨巧芝, Email: huangbx3@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.003

【摘要】目的 观察缺氧缺血性脑病(HIE)新生儿血清胱抑素 C(CysC)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的变化,探讨川芎嗪注射液对中重度 HIE 患儿的器官保护作用。**方法** 选择 2014 年 10 月至 2017 年 10 月聊城市人民医院新生儿病房住院的中重度 HIE 患儿 43 例,按治疗方法不同将患儿分为川芎嗪治疗组 18 例和常规治疗组 25 例;选取同期在本院出生的 20 例健康新生儿作为健康对照组。患儿入院后均给予“三对症、三支持”等常规治疗,于出生后 6 h 内均给予选择性头部亚低温治疗,持续 72 h,川芎嗪治疗组于生后 24 h 内加用盐酸川芎嗪注射液 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注(静滴),每日 1 次,连用 10 d。于入院 1 d 内和入院后 7 d 检测血清 CysC、NSE 水平;于入院 7 d 和 14 d 进行行为神经评分(NBNA),采用直线相关分析法分析血清 NSE 与 NBNA 评分的相关性。**结果** 出生后 1 d,川芎嗪治疗组和常规治疗组 NSE、CysC 均明显高于健康对照组[NSE ($\mu\text{g/L}$): 27.36 ± 2.32 、 28.71 ± 2.65 比 6.39 ± 1.40 , CysC (mg/L): 1.84 ± 0.31 、 1.86 ± 0.32 比 1.09 ± 0.23 , 均 $P < 0.05$],但两组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);出生后 7 d,川芎嗪治疗组和常规治疗组 NSE 和 CysC 较出生后 1 d 明显降低,但仍明显高于健康对照组,且川芎嗪治疗组出生后 7 d NSE、CysC 明显低于常规治疗组[NSE ($\mu\text{g/L}$): 16.71 ± 1.89 比 21.15 ± 1.97 , CysC (mg/L): 1.20 ± 0.20 比 1.34 ± 0.19 , 均 $P < 0.05$]。出生后 7 d,川芎嗪治疗组和常规治疗组 NBNA 明显低于健康对照组(分: 37.06 ± 1.43 、 36.28 ± 1.31 比 38.75 ± 0.97 , 均 $P < 0.01$),出生后 14 d 川芎嗪治疗组 NBNA 较出生后 7 d 升高,且明显高于同期常规治疗组,但仍显著低于健康对照组(37.89 ± 1.02 比 36.56 ± 1.19 、 39.35 ± 0.81 , 均 $P < 0.05$)。HIE 新生儿血清 NSE 水平与 NBNA 评分呈显著负相关($r = -0.470$, $P = 0.001$)。**结论** 川芎嗪注射液治疗可有效减轻 HIE 的损害程度,改善行为神经能力。

【关键词】 川芎嗪注射液; 缺氧缺血性脑病; 新生儿; 胱抑素 C; 神经元特异性烯醇化酶; 行为神经评分

基金项目: 国家自然科学基金(11471152)

Effects of ligustrazine injection on serum cystatin C and neuron specific enolase in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy Ren Qing, Jiang Zhonghui, Li Cong, Wei Lixia, Zhang Yongjun, Yang Qiaozhi

Department of Pediatrics, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

Corresponding author: Yang Qiaozhi, Email: huangbx3@163.com

【Abstract】Objective To investigate the level changes of serum cystatin C (CysC), neuron specific enolase (NSE) in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) and explore the organ protection effect of ligustrazine injection on neonates with moderate and severe HIE. **Methods** Forty-three moderate and severe HIE neonates admitted to neonatal wards of the Liaocheng People's Hospital from October 2014 to October 2017 were enrolled, they were divided into ligustrazine treatment group (18 cases) and conventional treatment group (25 cases) according to different treatment methods; 20 cases of normal newborns at the same period in this hospital were selected as healthy control group. The two treatment groups received "three symptomatic" and "three supportive" conventional therapies after admission, and selective mild hypothermia was applied within 6 hours after birth for a duration of 72 hours: within 24 hours after birth, the ligustrazine treatment group received additionally ligustrazine treatment, ligustrazine hydrochloride injection $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ intravenous drip once a day for consecutive 10 days. Serum CysC and NSE levels were detected on the 1st day and 7th day after hospitalization; while scores of neonatal behavior neurological assessment (NBNA) were performed on the 7th day and 14th day after hospitalization, and the correlation between serum NSE and NBNA score was analyzed by linear correlation analysis. **Results** The levels of NSE and CysC in the ligustrazine treatment group and conventional treatment group were significantly higher than those in the healthy control group 1 day after birth [NSE ($\mu\text{g/L}$): 27.36 ± 2.32 , 28.71 ± 2.65 vs. 6.39 ± 1.40 , CysC (mg/L): 1.84 ± 0.31 , 1.86 ± 0.32 vs. 1.09 ± 0.23 , all $P < 0.05$], however, no statistical significant differences were found between the ligustrazine treatment group and conventional treatment group (all $P > 0.05$); the levels of NSE and CysC of the ligustrazine treatment group and the conventional treatment group on the 7th day after birth were significantly lower than those on the 1st day after birth, but still significantly higher than those of the healthy control group, and the NSE and CysC levels of the ligustrazine treatment group on the 7th day after birth were obviously lower than those of the conventional treatment group [NSE ($\mu\text{g/L}$): 16.71 ± 1.89 vs. 21.15 ± 1.97 , CysC (mg/L): 1.20 ± 0.20 vs. 1.34 ± 0.19 , both $P < 0.05$]. The NBNA scores of the ligustrazine treatment group and the conventional treatment group on the 7th day after birth were significantly lower than the score of healthy control group (37.06 ± 1.43 , 36.28 ± 1.31 vs. 38.75 ± 0.97 , both $P < 0.01$), NBNA in the ligustrazine treatment group on the 14th day

after birth was markedly higher than that on the 7th day after birth, and significantly higher than that in the conventional treatment group on the 14th day after birth, but still markedly lower than that in the healthy control group (37.89 ± 1.02 vs. 36.56 ± 1.19 , 39.35 ± 0.81 , both $P < 0.05$). There was a significant negative correlation between serum NSE level and NBNA score of the HIE neonates ($r = -0.470$, $P = 0.001$). **Conclusion** Ligustrazine injection can effectively reduce the degree of injury after HIE and improve the behavior neurological ability.

【Key words】 Ligustrazine injection; Hypoxic ischemic encephalopathy; Neonate; Cystatin C; Neuron specific enolase; Behavioral neurological assessment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (11471152)

缺氧缺血性脑病(HIE)是新生儿死亡及神经系统损害的常见原因之一^[1-2],窒息性酸中毒可进一步影响各器官灌注压而导致器官功能的损害^[3]。目前公认的亚低温治疗可以显著降低HIE病死率、减少18个月龄患儿的伤残率,提高学龄儿童的认知能力^[4]。但经亚低温治疗的HIE新生儿约50%仍会死亡或出现严重伤残^[5]。因此,在亚低温治疗基础上辅以药物治疗HIE已成为近年来的研究热点。川芎嗪的主要成分为2,3,5,6-四甲基吡嗪,能透过血-脑积液屏障,已有研究证实,川芎嗪对HIE具有脑保护作用^[6]。川芎嗪还有利于新生儿肾损害的恢复^[7]。本研究选择经亚低温治疗的中重度HIE足月患儿,通过检测患儿血清胱抑素C(CysC)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,观察川芎嗪注射液对HIE临床疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:选择2014年10月至2017年10月本院新生儿病房收治的中重度HIE患儿43例。诊断参照中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[8]。

1.1.1 纳入标准^[9]: ①胎龄 ≥ 36 周,出生体质量 ≥ 2500 g; ②出生后1h内动脉血气分析pH值 < 7.10 或剩余碱(BE) ≤ -16 mmol/L或Apgar评分出生后1min时 < 3 分,5min时 < 5 分或复苏时间 > 15 min; ③出生后6h内出现脑损伤如惊厥、昏迷、呼吸不规律、肌张力低下和反射异常等表现; ④出生后6h内行亚低温治疗。

1.1.2 排除标准: ①有严重感染; ②有严重颅内出血、颅骨骨折; ③临床有自发性出血倾向或血小板计数(PLT) $< 50 \times 10^9/L$ 。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,所有治疗和检测方法取得患儿家属的知情同意。

1.2 治疗方法:按治疗方法不同将HIE患儿分为川芎嗪治疗组18例(中度15例,重度3例)和常规治疗组25例(中度20例,重度5例);选取同期在本院出生的20例健康新生儿作为健康对照组。患

儿入院后均给予“三对症”(控制惊厥、减轻脑水肿、消除脑干症状)、“三支持”(维持良好的通换气功能、维持脑和周身良好的血液灌注、维持血糖在正常高值)等常规治疗,于生后6h内均给予选择性头部亚低温治疗(亚低温治疗仪由以色列ALLON公司生产),持续时间为3d。川芎嗪治疗组于生后1d内加用盐酸川芎嗪注射液(由北京双鹤高科天然药物有限责任公司生产,批号1407210111) $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注(静滴),每日1次,连用10d。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 各组受试者NSE、CysC含量测定:所有受试者均于出生后1d和7d采集静脉血2mL,采用免疫比浊法检测血清CysC水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测NSE水平。

1.3.2 新生儿行为神经评分(NBNA):在安静半暗、25~27℃的室温环境中,由1名经过训练的新生儿科医护人员,采用鲍秀兰^[10]制定的NBNA于出生后7d、14d进行神经行为测定。满分40分, ≥ 35 分为正常, < 35 分为异常。

1.3.3 药物不良反应:观察两组患儿有无口干、皮疹、低血压、呕吐、腹泻。

1.4 统计学方法:使用SPSS 16.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间的比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法;双变量的关系采用直线相关分析;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况(表1):3组受试者性别、胎龄、出生体质量及常规治疗组和川芎嗪治疗组患儿Apgar评分、HIE严重程度等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表1),说明各组资料均衡,有可比性。

2.2 3组受试者不同时间点血清CysC、NSE的比较(表2):常规治疗组与川芎嗪治疗组各时间点CysC、NSE水平均较健康对照组显著增加(均 $P < 0.01$)。出生后1d川芎嗪治疗组与常规治疗组CysC

表 1 3 组受试者一般情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		胎龄 (周, $\bar{x} \pm s$)	出生体质量 (g, $\bar{x} \pm s$)	Apgar 评分(分, $\bar{x} \pm s$)			HIE 严重程度(例)	
		男性	女性			1 min	5 min	10 min	中度	重度
健康对照组	20	12	8	40.02 ± 1.53	3 460 ± 520					
常规治疗组	25	16	9	39.59 ± 1.37	3 570 ± 500	2.72 ± 1.54	5.56 ± 1.85	6.96 ± 1.65	20	5
川芎嗪治疗组	18	10	8	39.34 ± 1.58	3 520 ± 490	3.00 ± 1.57	5.33 ± 1.71	6.56 ± 1.38	15	3

注:空白代表无此项

表 2 3 组受试者血清 NSE、CysC 及 NBNA 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	NSE(μg/L)		CysC(mg/L)		NBNA(分)	
		出生 1 d	出生 7 d	出生 1 d	出生 7 d	出生 7 d	出生 14 d
健康对照组	20	6.39 ± 1.40	5.83 ± 1.16	1.09 ± 0.23	0.99 ± 0.26	38.75 ± 0.97	39.35 ± 0.81
常规治疗组	25	28.71 ± 2.65 ^a	21.15 ± 1.97 ^a	1.86 ± 0.32 ^a	1.34 ± 0.19 ^a	36.28 ± 1.31 ^a	36.56 ± 1.19 ^a
川芎嗪治疗组	18	27.36 ± 2.32 ^a	16.71 ± 1.89 ^{ab}	1.84 ± 0.31 ^a	1.20 ± 0.20 ^{ab}	37.06 ± 1.43 ^a	37.89 ± 1.02 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与常规治疗组比较,^b $P < 0.05$

和 NSE 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 出生后 7 d 川芎嗪治疗组和常规治疗组均较出生 1 d 显著降低,且川芎嗪治疗组的水平显著低于常规治疗组($P < 0.05$)。

2.3 3 组受试者不同时间点 NBNA 的比较(表 2): 出生 7 d、14 d 川芎嗪治疗组和常规治疗组 NBNA 均明显低于健康对照组(均 $P < 0.01$)。出生 7 d、14 d 川芎嗪治疗组 NBNA 均较常规治疗组增加,但仅出生 14 d 两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 血清 NSE 与 NBNA 的相关性分析: 相关性分析显示, HIE 新生儿血清 NSE 水平与 NBNA 呈明显负相关($r = -0.470, P = 0.001$)。

2.5 不良反应: 试验过程中均未见口干、皮疹、低血压、呕吐、腹泻的发生。

3 讨论

HIE 的发病机制主要是神经细胞凋亡、细胞内钙超载、缺血/再灌注(I/R)损伤等^[11-12], HIE 常合并新生儿窒息,窒息后会出现心、肺、肝、肾等多器官的损害^[13]。亚低温治疗是中国《足月儿缺氧缺血性脑病循证治疗指南(2011-标准版)》^[14]唯一推荐的神经保护方法。亚低温治疗可保护神经系统功能,抑制细胞凋亡,降低脑代谢率,减少氧自由基和兴奋性毒素的释放^[15]。研究显示,出生后 6 h 内亚低温治疗可使胎龄 > 35 周新生儿 18 个月龄的病死率和神经后遗症发生率显著降低^[16],但仍有 44%~53% 脑损伤患儿于新生儿期死亡或留有智力低下、运动功能障碍、癫痫等严重后遗症^[17]。因此,学者们不断探索 HIE 的病机,寻找中医药辅助治疗 HIE 的方法。

HIE 属中医“癫痫”“抽搐”等的范畴,也称胎病,其发病与先天因素密切相关,惊则气乱,气机不

畅则引发为 HIE。一则小儿元气未充,神气怯弱,气机逆乱,损伤娇嫩脏腑,导致本病的发生;二则气机不畅则气滞血瘀,瘀血停积,血滞心窍,孔道不畅则昏迷,心肝之气受损,肝气逆乱,神不守舍,故出现抽搐等症。治疗以活血化瘀、通窍醒神、息风定痫为基本法则^[18]。

HIE 常合并窒息后肾脏等多器官损害,病死率较高^[13, 19]。急性肾损伤属中医学的“溺毒”“关格”“癃闭”范畴。正气不足是发病的关键因素或始动环节。卫外不固,外感风、湿等六淫邪气,或受药毒等影响,入里化热,进而化生热毒、湿热。虚瘀浊毒是急性肾损伤发病的关键病机。本虚标实为其总体病机,本虚标实的关键因素是气阴两虚、浊毒瘀血^[20]。治疗以扶正祛邪、清热解毒、通腑化浊、活血化瘀为法则^[21]。

川芎性温,入肝、心包、胆经,为血中之气药,具有活血化瘀,行气散风止痛的功效,味薄气雄,性善疏通,能升能散,走而不守,可清心宁神,使惊定痫愈^[18]。川芎嗪为川芎提取物,是一种不良反应小的钙离子通道拮抗剂和自由基清除剂,可抑制细胞内钙超载和脂质过氧化物的形成,且能减少血小板聚集,抑制血栓形成,调节微循环,改善缺血区域的血液供应,从而达到保护肾、脑等器官功能的作用^[7]。

本研究通过观察 HIE 新生儿血中 CysC、NSE 水平及 NBNA 的变化,评价川芎嗪对 HIE 的临床疗效。CysC 是一种相对分子质量较小的蛋白质,能被肾小球滤过,而不被肾小管重吸收和分泌,是评价肾损害的敏感指标,可反映新生儿肾小球滤过率^[7]。本研究显示,川芎嗪治疗组治疗前 CysC 与常规治疗组比较差异无统计学意义,出生 7 d 后两组均下降,且川芎嗪治疗组 CysC 水平明显低于常规治疗组,说

明川芎嗪有利于 HIE 新生儿肾损害的恢复。

NSE 是一种可溶性胞质蛋白,特异性存在于神经元和神经内分泌细胞中,正常体液中含量很少,当神经元受损时血-脑积液屏障破坏,NSE 从胞质中漏出,使脑脊液中含量明显升高,进而释放入血使血中含量升高^[22]。有研究显示,HIE 新生儿出生后 48 h NSE 水平显著高于健康对照组,重度 HIE 组尤为显著^[22];也有研究显示,缺氧性脑损伤后 24 h NSE 水平达高峰^[23-24];NSE 可以预示亚低温治疗的足月 HIE 新生儿远期神经发育结局^[24]。在出生后 3 d 内,HIE 病情越重则 NSE 升高越明显^[25]。本研究显示,尽管川芎嗪治疗组和常规治疗组出生 7 d 后 NSE 水平仍明显高于健康对照组,但均较出生 1 d 时明显下降,川芎嗪治疗组出生 7 d 后 NSE 水平较常规治疗组明显降低,可见川芎嗪促进了 HIE 新生儿神经细胞的修复。

NBNA 是由北京协和医院鲍秀兰教授^[10]创立的新生儿行为神经评价方法,≥35 分为正常。NBNA 在评价新生儿脑功能异常方面可信度高,对预测预后具有良好的敏感度和特异度^[26]。本研究显示,出生 7 d 时常规治疗组 NBNA 低于川芎嗪治疗组,但两组比较差异无统计学意义;出生 14 d 常规治疗组和川芎嗪治疗组 NBNA 均较出生 7 d 升高,且川芎嗪治疗组较常规治疗组升高更明显。因此推测,川芎嗪有助于改善 HIE 预后。

相关性分析显示,HIE 新生儿血清 NSE 与 NBNA 呈负相关,说明神经细胞损伤越重,NBNA 越低,新生儿脑功能受损越明显。因此,血清 NSE、NBNA 可以作为川芎嗪对 HIE 脑保护作用疗效评价的指标。而且 CysC 可反映肾功能损害程度。以上指标测定方法简单,易于临床操作。且川芎嗪价格低廉,不良反应少,药源广泛,安全有效。今后有待扩大样本量深入研究和验证。

参考文献

- [1] Jacob J, Kamitsuka M, Clark RH, et al. Etiologies of NICU deaths [J]. *Pediatrics*, 2015, 135 (1): e59-65. DOI: 10.1542/peds.2014-2967.
- [2] Massaro AN, Murthy K, Zaniletti I, et al. Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE focus group [J]. *J Perinatol*, 2015, 35 (4): 290-296. DOI: 10.1038/jp.2014.190.
- [3] Solevag AL, Cheung PY, Schmolzer GM, et al. Chest compressions and ventilation in delivery room resuscitation [J]. *Neoreviews*, 2014, 15(9): e396.
- [4] Shankaran S, Laptook AR, 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*, 312 (24): 2629-2639. DOI: 10.1001/jama.2014.16058.
- [5] Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013 (1): CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
- [6] 关瑞云,王永玲,邱素清.川芎嗪对新生儿缺氧缺血性脑病一

氧化氮和肿瘤坏死因子- α 及脑型肌酸激酶同工酶的影响 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26 (9): 905-906.

Guan RY, Wang YL, Qiu SQ. Effects of ligustrazine on nitric oxide, tumor necrosis factor- α and brain-type creatine kinase isozyme in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2012, 26 (9): 905-906.

- [7] 任青,魏丽夏,姜中惠,等.新生儿呼吸衰竭患儿血清胱抑素 C 水平的临床变化特点及意义 [J]. *中国医药*, 2015, 10 (4): 485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.04.011.
- Ren Q, Wei LX, Jiang ZH, et al. Changes and significance of serum cystatin C in neonatal respiratory failure [J]. *Chin Med*, 2015, 10 (4): 485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.04.011.
- [8] 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]. *中华儿科杂志*, 2005, 43 (8): 584-584. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2005.08.007.
- Neonatology Group of Chinese Pediatric Society. Diagnostic criteria for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Chin J Pediatr*, 2005, 43 (8): 584-584. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2005.08.007.
- [9] Olsen SL, Dejonge M, Kline A, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy [J]. *Pediatrics*, 2013, 131 (2): e591-603. DOI: 10.1542/peds.2012-0891.
- [10] 鲍秀兰.新生儿行为能力和测量方法 [J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2003, 17 (6): 441-443. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3474.2003.06.001.
- Bao XL. Behavior ability and measurement method of newborn [J]. *J Pract Diagn Ther*, 2003, 17 (6): 441-443. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3474.2003.06.001.
- [11] Liu F, McCullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34 (9): 1121-1130. DOI: 10.1038/aps.2013.89.
- [12] Shea KL, Palanisamy A. What can you do to protect the newborn brain? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28 (3): 261-266. DOI: 10.1097/ACO.000000000000184.
- [13] 虞人杰,王俊怡,刘淑芳,等.“新生儿窒息多器官损害的临床诊断标准”解读 [J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19 (4): 243-246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.04.002.
- Yu RJ, Wang JY, Liu SF, et al. Interpretation of clinical diagnostic criteria for multiple organ damage in neonatal asphyxia [J]. *Chin J Perin Med*, 2016, 19 (4): 243-246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.04.002.
- [14] 卫生部新生儿疾病重点实验室,复旦大学附属儿科医院,《中国循证儿科杂志》编辑部,等.足月儿缺氧缺血性脑病循证治疗指南(2011-标准版)[J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6 (5): 327-335. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2011.05.003.
- Neonatal Diseases Key Laboratory of Ministry of Health, Children's Hospital of Fudan University, Editorial Board of *Chinese Journal of Evidence-based Pediatrics*, et al. Guideline of evidence-based treatment for hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term infants (standard version, 2011) [J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2011, 6 (5): 327-335. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2011.05.003.
- [15] Drury PP, Gunn ER, Bennet L, et al. Mechanisms of hypothermic neuroprotection [J]. *Clin Perinatol*, 2014, 41 (1): 161-175. DOI: 10.1016/j.clp.2013.10.005.
- [16] 王来栓,程国强,周文浩,等.亚低温治疗胎龄大于 35 周龄新生儿缺氧缺血性脑病效果及安全性的荟萃分析 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 93 (20): 1400-1404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.20.010.
- Wang LS, Cheng GQ, Zhou WH, et al. Meta-analysis of mild hypothermia for gestational age over 35-week newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Natl Med J China*, 2012, 93 (20): 1400-1404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.20.010.
- [17] 林碧云,顾秋芳,张鹏,等.亚低温联合促红细胞生成素治疗足月儿缺氧缺血性脑病的安全性观察 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10 (2): 85-89. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2015.02.002.
- Lin BY, Gu QF, Zhang P, et al. Safety observation of therapeutic hypothermia conjunction with erythropoietin injection in the treatment of term-neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2015, 10 (2): 85-89. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2015.02.002.
- [18] 张朝贵.川芎嗪注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病 25 例临床观察 [J]. *四川中医*, 2009, 27 (8): 102-103.
- Zhang CG. Clinical observation of 25 cases of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with ligustrazine injection [J]. *J Sichuan TCM*, 2009, 27 (8): 102-103.
- [19] Rocha-Ferreira E, Phillips E, Francesch-Domenech E, et al. The role of different strain backgrounds in bacterial endotoxin-mediated sensitization to neonatal hypoxic-ischemic brain

- damage [J]. *Neuroscience*, 2015, 311: 292–307. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.035.
- [20] 聂卫群, 俞兴群, 林燕林. 从“虚瘀浊毒”论治急性肾损伤初探[J]. *中国中医急症*, 2014, 23 (5): 863–865. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2014.05.035.
- Nie WQ, Yu XQ, Lin YL. Preliminary study on treatment of acute kidney injury based on the pathogenesis of "deficiency, stasis, turbid and toxin" [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2014, 23 (5): 863–865. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2014.05.035.
- [21] 王寿, 龚学忠. 急性肾损伤中医病因病机及治疗的探讨[J]. *成都中医药大学学报*, 2013, 36 (4): 107–109, 111.
- Wang Q, Gong XZ. Discussion on traditional Chinese medicine pathogenesis and treatment of acute kidney injury [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med*, 2013, 36 (4): 107–109, 111.
- [22] Sun J, Li J, Cheng G, et al. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage [J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101 (8): e316–320. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2012.02679.x.
- [23] Çelik Y, Atıcı A, Gülaşı S, et al. The effects of selective head cooling versus whole-body cooling on some neural and inflammatory biomarkers: a randomized controlled pilot study [J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41: 79. DOI: 10.1186/s13052-015-0188-5.
- [24] Kelen D, Andorka C, Szabó M, et al. Serum copeptin and neuron specific enolase are markers of neonatal distress and long-term neurodevelopmental outcome [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (9): e0184593. DOI: 10.1371/journal.pone.0184593.
- [25] 贾雯, 李清平, 董文斌, 等. 不同亚低温时间窗治疗新生儿缺氧缺血性脑病的对比研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31 (14): 1076–1080. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.14.009.
- Jia W, Li QP, Dong WB, et al. A contrast study on mild hypothermia treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy at different time windows [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2016, 31 (14): 1076–1080. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.14.009.
- [26] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. *实用新生儿学* [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 83–86.
- Shao XM, Ye HM, Qiu XS. *Practical neonatology* [M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 83–86.
- (收稿日期: 2018-03-29)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》2017 年发表论文下载排名

根据万方医学网 2018 年 2 月更新的数据显示,《中国中西医结合急救杂志》2017 年发表论文的下载排名前 20 位如下。因截止时间的关系,排名前 20 位的论文多为前 3 期发表的论文。

- [1] 刘伟静, 寇宁. 胸痛中心建立对急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注治疗的影响: 一项建立前后对比研究结果 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 119–122. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.003
- [2] 李壮丽, 邵敏, 李跃东. 亚低温治疗对心搏骤停心肺复苏后患者脑保护作用的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 101–103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031.
- [3] 宋麦芬, 张羽, 郭玉红, 等. Sepsis3.0 对 ICU 脓毒症患者诊断及预后评估的验证 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 6–9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.003.
- [4] 梅淑芬, 金海丽, 王孙尧. 儿童难治性肺炎支原体肺炎临床特点分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 129–132. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.005.
- [5] 张艳芝, 李莉. 川崎病并发冠状动脉瘤继发心脑血管疾病: 1 例病例报告并文献复习 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (3): 326–327. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.027.
- [6] 郭一峰, 隆云, 刘大为, 等. 不同组织灌注水平感染性休克患者的动态血糖监测效果 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (3): 278–282. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.014.
- [7] 罗振吉. 经鼻气管插管的发展及应用状况 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 217–219. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.032.
- [8] 高培龙, 孙世中, 孙洪涛, 等. 静脉溶栓桥接血管介入治疗急性颅内大动脉闭塞的临床疗效观察: 附 7 例报告 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 151–154. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.011.
- [9] 赵理栋, 洪江. 心房颤动患者卒中与出血风险评估研究新进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 213–216. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.031.
- [10] 杜敏, 曾宝珠, 屈艳艳. 自拟健脾益气消痰方联合 FMC 化疗方案治疗老年中晚期胃癌的临床疗效: 一项随机对照研究结果 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 170–173. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.016.
- [11] 李建伟, 梁宏开, 吴桂深, 等. 体外膜肺氧合在成人急性呼吸窘迫综合征中的临床应用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 40–43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.013.
- [12] 黄祺, 田李星, 周晓英, 等. 多重耐药菌现状及临床治疗策略研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (3): 328–332. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.028.
- [13] 李红峰. 局麻药利多卡因中毒的急救与护理体会 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (4): 437–438. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.026.
- [14] 陈莉, 王东强, 李志军, 等. 中西医结合四联疗法治疗麻痹性肠梗阻的临床疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 36–39. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.012.
- [15] 王颖, 王爱红, 尤占彪, 等. 不同手型与不同方式挤压简易呼吸器气囊产生有效气量的比较 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (3): 287–289. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.016.
- [16] 李庆, 宋学君, 李志军. 糖尿病肾病细胞因子的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 99–100. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.030.
- [17] 王洪飞, 廉永刚, 王刚, 等. 糖尿病酮症酸中毒并发急性胰腺炎患者精细化目标管理的绩效评价 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (6): 617–621. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.013.
- [18] 张琪, 樊凌华. 阿尔伯特卒中项目早期 CT 评分和溶栓后出血评分以及相关因素对急性脑梗死溶栓后出血转化的预测价值 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (4): 351–354, 408. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.005.
- [19] 张领领, 鄢素琪, 周姗姗, 等. Citrin 缺陷导致新生儿肝内胆胆汁淤积症的临床特征及中药利胆合剂治疗效果观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 133–136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.006.
- [20] 石莹, 雷澍, 张志荣, 等. 穴位埋线治疗对重型颅脑损伤术后患者胃肠功能障碍的影响: 一项前瞻性随机对照研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 155–157. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.012.