

磷酸肌酸治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察

李怡帆 倪仙玉 沈鹏 李文骏 闫红霞

712000 咸阳, 陕西省核工业二一五医院儿科(李怡帆); 712000 咸阳彩虹医院儿童保健科(倪仙玉、沈鹏、李文骏、闫红霞)

通信作者: 闫红霞, Email: 1142179306@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.10.008

【摘要】目的 观察磷酸肌酸治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的效果及对患儿脑损伤、发育的影响。**方法** 于2018年5月至2019年11月选取我科收治的89例HIE患儿,按照随机数字表法随机分为对照组(44例)和观察组(45例)。对照组予以常规治疗,观察组加用磷酸肌酸,10 d为1个疗程。比较两组的临床疗效、新生儿行为神经评分(NBNA)、临床症状改善时间、血清脑损伤相关因子[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100蛋白]含量,评估两组治疗1年后的心理发展指数(MDI)和心理运动发展指数(PDI),记录两组的不良反应。**结果** 观察组得总有效率为93.3%(42/45),明显高于对照组的77.3%(34/44);($\chi^2=4.601, P < 0.05$)。治疗后,观察组的NBNA评分[(40.52 ± 7.37)分]、MDI(96.2 ± 8.3)和PDI(97.1 ± 7.5)均高于对照组[(35.63 ± 6.14)分、(91.6 ± 7.7)、(92.4 ± 6.0)],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);观察组治疗后的NSE[(26.77 ± 3.67) $\mu\text{g/ml}$]、S100 β [(1.20 ± 0.12) $\mu\text{g/L}$]蛋白含量较基线时[(36.01 ± 7.65) $\mu\text{g/ml}$ 、(1.79 ± 0.25) $\mu\text{g/L}$]均降低,且低于对照组[(29.10 ± 4.72) $\mu\text{g/ml}$ 、(1.42 ± 0.16) $\mu\text{g/L}$],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组的临床症状改善时间少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均无明显不良反应发生。**结论** 磷酸肌酸可提高常规方案治疗HIE的疗效。

【关键词】 磷酸肌酸; 新生儿; 缺氧缺血性脑病; 神经功能; 发育

- [15] Dai L, Cheng A, Hao X, et al. Different contribution of SBP and DBP variability to vascular events in patients with stroke[J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(2): 110-115. DOI: 10.1136/svn-2019-000278.
- [16] 齐洪武, 郭洪均, 高博健, 等. 脑卒中患者血压管理的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(7): 525-529. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.07.014.
- Qi HW, Guo HJ, Gao BJ, et al. Research progress on blood pressure management in stroke patients[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2020, 20(7): 525-529.
- [17] Xu J, Liu Y, Wang A, et al. Blood pressure fluctuation pattern and stroke outcomes in acute ischemic stroke[J]. Hypertens Res, 2019, 42(11): 1776-1782. DOI: 10.1038/s41440-019-0292-9.
- [18] Manning LS, Rothwell PM, Potter JF, et al. Prognostic significance of short-term blood pressure variability in acute stroke: systematic review[J]. Stroke, 2015, 46(9): 2482-2490. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010075.
- [19] Chung JW, Kim N, Kang J, et al. Blood pressure variability and the development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. J Hypertens, 2015, 33(10): 2099-2106. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000675.
- [20] Kang J, Hong JH, Jang MU, et al. Change in blood pressure variability in patients with acute ischemic stroke and its effect on early neurologic outcome[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189216. DOI: 10.1371/journal.pone.0189216.
- [21] Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study[J]. Hypertension, 2008, 52(6): 1045-1450. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620.
- [22] Martins AI, Sargento-Freitas J, Jesus-Ribeiro J, et al. Blood pressure variability in acute ischemic stroke: the role of early recanalization[J]. Eur Neurol, 2018, 80(1/2): 63-67. DOI: 10.1159/000492627.
- [23] De Havenon A, Bennett A, Stoddard GJ, et al. Determinants of the impact of blood pressure variability on neurological outcome after acute ischaemic stroke[J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(1): 1-6. DOI: 10.1136/svn-2016-000057.
- [24] Suryakusuma L, Andrian Y, Halim I, et al. Blood pressure variability and neurological improvement on acute ischemic stroke patients[J]. J Hypertens, 2015, 33 Suppl 2: e24-e25. DOI: 10.1097/01.hjh.0000469806.87608.ae.
- [25] Thatikonda N, Khandait V, Shrikhande A, et al. Role of 24-Hr blood pressure variability as a target therapeutic risk factor for poor functional outcome of acute ischemic stroke[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2020, 23(1): 25-31. DOI: 10.4103/aian.AIAN_373_19.

(收稿日期: 2021-06-08)

(本文编辑: 赵金鑫)

Observation of creatine phosphate for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy Li Yifan, Ni Xianyu,

Shen Peng, Li Wenjun, Yan Hongxia

Department of Pediatrics, 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang 712000, China (Li YF);

Department of Child Health, Xianyang Rainbow Hospital, Xianyang 712000, China (Ni XY, Shen P, Li WJ, Yan HX)

Corresponding author: Yan Hongxia, Email: 1142179306@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of creatine phosphate for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), and the impacts on brain injury related factors and development. **Methods** A total of 89 children with HIE, who were admitted in our department from May 2018 to November 2019, were randomly divided into control group ($n=44$) and study group ($n=45$) by random number table method. The control group was treated with conventional treatment, the study group received creatine phosphate additionally. The treatment course was 10 days. The clinical effect, Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) score, improvement time of clinical symptoms and serum levels of brain injury related factors (NSE and S100 protein) were compared. Mental Development Index (MDI) and Psychomotor Development Index (PDI) of the two groups after one year of treatment was evaluated, and the adverse reactions were recorded. **Results** The total effective rate was 93.3% (42/45) in study group, which was significantly higher than that of 77.3% (34/44) in control group ($\chi^2=4.601, P<0.05$). After treatment, NBNA score (40.52 ± 7.37), MDI (96.2 ± 8.3) and PDI (97.1 ± 7.5) in study group were all higher than those of the control group [(35.63 ± 6.14) , (91.6 ± 7.7) and (92.4 ± 6.0)] respectively, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The serum levels of NSE [$(26.77 \pm 3.67) \mu\text{g/ml}$] and S100 protein [$(1.20 \pm 0.12) \mu\text{g/L}$] in the study group were lower than those at baseline [$(36.01 \pm 7.65) \mu\text{g/ml}$], [$(1.79 \pm 0.25) \mu\text{g/L}$], and lower than those in the control group [$(29.10 \pm 4.72) \mu\text{g/ml}$, ($1.42 \pm 0.16) \mu\text{g/L}$], with statistically significant differences ($P < 0.05$). The improvement time of clinical symptoms in the observation group was less than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in both groups. **Conclusions** Creatine phosphate could improve the effectiveness of conventional therapy for neonates with HIE.

【Key words】 Creatine phosphate; Neonates; Hypoxic ischemic encephalopathy; Neural function; Development

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是由于围生期宫内感染、缺氧等引起脑血流减少的一种损伤,临床以脑功能受损为主要临床表现^[1-3]。HIE病情重,病死率高,因此对HIE的积极治疗临床意义重大。目前,HIE的治疗方法包括对症治疗、亚低温、高压氧、药物等手段^[4-5]。作为一种心肌保护剂,磷酸肌酸已被广泛应用于心脏手术、心脏疾病的治疗^[6-7],可以为脑组织提供能量,也可辅助用于HIE的治疗^[8-10],但对患儿预后的观察鲜见。近年来,笔者以磷酸肌酸联合常规方案治疗HIE,观察其疗效及对患儿预后的影响,现将结果报道如下。

一、对象与方法

1. 研究对象:于2018年5月至2019年11月选取核工业二一五医院儿科收治的89例HIE患儿,均符合2005年中华医学会儿科学分会新生儿学组发布的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[11],脑电图、CT、MR等检查证实存在缺氧缺血性脑部变化,具有HIE相关临床表现,包括意识障碍、肌张力改变、反射异常、瞳孔对光反射消失等。本研究经院伦理委员会批准。按随机数字表法将入选患儿随机分为对照组(44例)和观察组(45例)。纳入标准:(1)性别不

限,孕龄 ≥ 37 周,出生体重 ≥ 2.5 kg;(2)围生期出现窒息;(3)患儿家长知情同意。排除标准:(1)先天性心脏病、遗传代谢性疾病、先天畸形;(2)免疫力过低、免疫功能障碍;(3)严重肝、肾功能不全;(4)严重药物变态反应;(5)生命体征不稳定等。

2. 治疗方法:对照组患儿予以抗惊厥、低流量吸氧、降颅压、营养神经、维持水和电解质平衡等对症治疗,头部亚低温治疗,采用德国HICO医用温控治疗仪,予以脑部亚低温治疗,监测鼻咽温度约(34.0 ± 0.3) $^{\circ}\text{C}$,持续72 h;静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠促进神经功能恢复(西南药业股份有限公司,规格:2 ml : 20 mg), 20 mg/次, 1次/d。观察组在此基础上静脉滴注磷酸肌酸^[8][北京利祥制药有限公司,规格:1.0 g(以C₄H₈N₃O₅PNa₂计)], 50 mg/kg体重, 1次/d。两组均连续治疗10 d。

3. 观察指标:(1)新生儿行为神经评分(NBNA)^[12]。其包括行为能力6项,主动肌张力4项,被动肌张力4项,原始反射3项,一般状况3项,总分40分,分值越高表明患儿行为神经越好。(2)临床症状改善情况。记录患儿意识恢复、肌张力恢复、惊厥改善、反射恢复时间。(3)脑损伤相关因子。采集外周静脉血,离心取血清,检验科送检测定神经元特异性烯醇化

酶(NSE)、S100 β 蛋白含量。(4) 预后。治疗 1 年后, 由固定的研究者通过上门回访方式进行随访(排除感染、环境、康复训练、外伤等因素的影响), 采用贝利婴幼儿发展量表进行评价^[13-14], 该量表共 244 个行为项目, 其中心理量表 163 项, 运动量表表 81 项, 计算出心理发展指数(mental development index, MDI)和心理运动发展指数(psychomotor development index, PDI), 分值越高表明患儿发育越好。(5) 不良反应。用药过程中密切监测、观察患儿的体温、血压、脉搏、精神状态, 记录出现的不良反应。

4. 疗效标准^[9]: 接受治疗的 5 d 内, 患儿意识逐渐清晰, 直至完全恢复意识, 呼吸平稳, 肌张力恢复正常, 呼吸功能明显改善, 惊厥等症状完全消失为显效; 治疗 10 d 后, 患儿的意识逐渐转清, 呼吸平稳, 肌张力基本恢复正常, 呼吸功能逐渐趋于平稳, 惊厥等症状得到有效缓解为有效; 未达上述标准者为无效。总有效率(%)=(显效+有效)例数/总例数 \times 100%。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 22.0 软件统计数据, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组内干预前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组 HIE 患儿临床资料比较: 见表 1。两组的性别、出生体重、5 min 后 Apgar 评分、日龄、胎龄、HIE 临床分度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具可比性。

2. 两组 HIE 患儿临床疗效比较: 见表 2。治疗后 2 周后, 观察组的总有效率为 93.3%, 高于对照组的 79.5%($P < 0.05$)。

3. 两组 HIE 患儿 NBNA 评分和 NSE、S100 β 蛋白含量比较: 见表 3。治疗前, 两组的 NBNA 评分和 NSE、S100 β 蛋白含量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组的 NBNA 评分升高, NSE、

S100 β 蛋白含量下降($P < 0.05$)。观察组治疗后的 NBNA 评分高于对照组, NSE、S100 β 蛋白含量低于对照组($P < 0.05$)。

4. 两组 HIE 患儿临床症状改善时间比较: 见表 4。观察组的主要临床症状改善时间均明显短于对照组($P < 0.05$)。

5. 两组 HIE 患儿不良反应及预后比较: 见表 5。治疗过程中, 两组均无明显不良反应出现。治疗 1 年后, 观察组的 MDI、PDI 均高于对照组($P < 0.05$)。

讨论 HIE 的发病机制复杂, 包括氧化应激、炎症、兴奋性氨基酸的神经毒性等, 均会促进神经细胞结构改变, 加重神经细胞的代谢功能障碍。此外, 心肌损伤是 HIE 严重并发症之一, 易加重患儿缺氧缺血状况, 若不及时治疗可诱发永久性神经功能损害^[15-16]。因此, 临床治疗方案应重视改善心肌功能和恢复神经细胞正常能量代谢。

亚低温能有效地阻断脑细胞凋亡路径, 降低缺氧缺血对反应基因的抑制, 改善 HIE 患儿神经系统功能预后^[17-18]; 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠能促进多种原因引起的中枢神经系统损伤的功能恢复^[19], 因此本研究以这两种为基础治疗方案。

磷酸肌酸在体内可直接转化二磷酸腺苷为 ATP, 其分子结构小于 ATP, 可直接通过血-脑脊液屏障^[20], 向脑细胞供应能量, 尽快使脑部细胞恢复正常的生理功能; 并可调节机体细胞免疫与体液免疫, 减轻氧自由基、炎症等对心肌细胞的损伤^[21-22]。本研究显示, 与对照组相比, 加用磷酸肌酸的观察组的总有效率明显提高(93.3%比 77.3%, $P < 0.05$), 这也与该组意识恢复、肌张力恢复、惊厥改善、反射恢复时间较短相吻合。NSE、S100 β 蛋白是脑组织损伤的重要标志物, 其含量高低与 HIE 病情呈正相关。观察组的 NBNA 评分高于对照组, 血清 S-100 蛋白、NSE 含量低于对照组, 表明该组脑损伤程度明显减轻。黄春菊^[9]也报道, 联合磷酸肌酸钠治疗后, HIE 患儿的 NBNA 评分明显升高, 脑脊液 Nrf2、ARE、

表 1 两组 HIE 患儿临床资料比较

组别	例数	性别(例)		出生体重 (kg, $\bar{x}\pm s$)	5 min 后 Apgar 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	日龄 (d, $\bar{x}\pm s$)	胎龄 (周, $\bar{x}\pm s$)	HIE 临床分度(例)	
		男	女					中度	重度
对照组	44	24	20	3.25 \pm 0.46	4.79 \pm 0.65	3.5 \pm 0.6	39.0 \pm 1.8	39	5
观察组	45	23	22	3.30 \pm 0.56	4.70 \pm 0.53	3.4 \pm 0.7	39.3 \pm 1.5	37	8
t/χ^2 值		0.105		0.460	0.717	0.723	0.855	0.734	
P 值		0.746		0.647	0.476	0.472	0.395	0.392	

注: HIE 新生儿缺氧缺血性脑病

表 2 两组 HIE 患儿临床疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
对照组	44	12	22	10	77.3
观察组	45	18	24	3	93.3
χ^2 值					4.601
P值					0.032

注: HIE 新生儿缺氧缺血性脑病

表 3 两组 HIE 患儿 NBNA 评分和 NSE、S100 β 蛋白含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NBNA 评分(分)	NSE(μ g/ml)	S100 β (μ g/L)
治疗前				
对照组	44	28.25 \pm 4.47	36.37 \pm 5.81	1.72 \pm 0.20
观察组	45	28.07 \pm 2.84	36.01 \pm 7.65	1.79 \pm 0.25
t值		0.227	0.250	1.457
P值		0.821	0.803	0.149
治疗后				
对照组	44	35.63 \pm 6.14 ^a	29.10 \pm 4.72 ^a	1.42 \pm 0.16 ^a
观察组	45	40.52 \pm 7.37 ^a	26.77 \pm 3.67 ^a	1.20 \pm 0.12 ^a
t值		3.397	2.603	7.349
P值		0.001	0.011	< 0.001

注: HIE 新生儿缺氧缺血性脑病; NBNA 新生儿行为神经评分; NSE 神经元特异性烯醇化酶; 与组内治疗前比较, ^aP < 0.05

表 4 两组 HIE 患儿临床症状改善时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	意识恢复	肌张力恢复	惊厥消失	反射恢复
对照组	44	3.72 \pm 0.62	7.63 \pm 1.14	5.10 \pm 0.72	8.12 \pm 1.46
观察组	45	5.06 \pm 0.81	8.52 \pm 1.37	6.37 \pm 0.67	9.23 \pm 1.82
t值		8.750	3.327	8.617	3.169
P值		< 0.001	0.001	< 0.001	0.002

注: HIE 新生儿缺氧缺血性脑病

表 5 两组 HIE 患儿预后比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MDI	PDI
对照组	44	91.6 \pm 7.7	92.4 \pm 6.0
观察组	45	96.2 \pm 8.3	97.1 \pm 7.5
t值		2.709	3.260
P值		0.008	0.002

注: HIE 新生儿缺氧缺血性脑病; MDI 心理发展指数; PDI 心理运动发展指数

NSE 水平显著降低。曾晓艳等^[23]发现,磷酸肌酸联合亚低温可明显降低 HIE 患儿血清中的 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NSE、S-100 β 和神经氧化应激因子髓磷脂碱性蛋白(MBP)水平。赵姝^[24]的研究显示,加用磷酸肌酸钠 2 周后,可明显降低 HIE 患儿肌钙蛋白 I(TnI)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX2)及活性氧(ROS)水平,提高左心室射血

分数(LVEF)、舒张早期和晚期最大血流速度比(E/A),即改善心功能,减少心肌损害。

贝利婴幼儿发展量表系由美国心理学家 Nancy Bayley 通过几十年的努力,经过对数千名婴幼儿测验所研制的一套行为发展评定工具,可以评定 1~42 个月月龄婴幼儿的认知、语言、动作能力发展情况该年龄段婴幼儿的社会情感和适应性行为发展情况,在国内外得到广泛应用^[13-14]。本研究中,观察组治疗 1 年后的 MDI 和 PDI 明显高于对照组,表明磷酸肌酸治疗可促进患儿心理及运动发育。两组均无明显不良反应发生,表明两种方案安全性良好。

综上所述,磷酸肌酸联合亚低温、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠等常规方案治疗 HIE 的有效率高,安全性好,且可改善患儿神经功能,促进其运动发育,值得临床推广。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为李怡帆,文献资料收集为倪仙玉、李文骏,论文修订为闫红霞、沈鹏

参 考 文 献

- [1] Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a radiological review[J]. J Pediatr Neurosci, 2017, 12(1): 1-6. DOI: 10.4103/1817-1745.205646.
- [2] Gunn AJ, 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.
- [3] Greco P, Nencini G, Piva I, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future[J]. Acta Neurol Belg, 2020, 120(2): 277-288. DOI: 10.1007/s13760-020-01308-3.
- [4] Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(5): 449-459. DOI: 10.1080/14737175.2017.1259567.
- [5] Yang T, Li S. Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9): 300060520943770. DOI: 10.1177/0300060520943770.
- [6] Wang Y, Sun Y, Guo X, et al. Creatine phosphate disodium salt protects against Dox-induced cardiotoxicity by increasing calumenin[J]. Med Mol Morphol, 2018, 51(2): 96-101. DOI: 10.1007/s00795-017-0176-5.
- [7] Li CL, Jia LB, Gao J, et al. The efficacy observation of ulinastatin combined with creatine phosphate sodium in pediatric viral myocarditis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(16): 7144-7151. DOI: 10.26355/eurrev_201908_18760.
- [8] 刘利利. 磷酸肌酸钠对缺氧缺血性脑病并发心肌损伤新生儿心功能及炎症反应的影响[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(6): 554-557. DOI: 10.7683/xyxyxb.2019.06.014.

- Liu LL. Effect of creatine phosphate sodium on cardiac function and inflammatory response in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy combined with myocardial damage[J]. Journal of Xixiang Medical University, 2019, 36(6): 554-557.
- [9] 黄春菊. 磷酸肌酸钠对新生儿缺氧缺血性脑病患儿脑脊液 Nrf2、ARE、NSE 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(20): 4745-4748. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.20.59. Huang CJ. Effect of creatine phosphate sodium on cerebrospinal fluid Nrf2, ARE and NSE levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(20): 4745-4748.
- [10] Gaddi AV, Galuppo P, Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: a summary of past and present research[J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(10): 1026-1035. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
- [11] 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. The Neonatology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Society. Diagnostic criteria for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Chin J Pediatr, 2005, 43(8): 584-584.
- [12] Chen YJ, Liu C, Huang LL, et al. First-trimester blood concentrations of drinking water trihalomethanes and neonatal neurobehavioral development in a Chinese birth cohort[J]. J Hazard Mater, 2019, 362: 451-457. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.09.040.
- [13] Kaya-Kara Ö, Kerem-Günel M, Yiğit Ş. Correlation of the Bayley scales of infant-toddler development-3rd edition and neurosensory motor assessment in preterm infants during the first year of life[J]. Turk J Pediatr, 2019, 61(3): 399-406. DOI: 10.24953/turkjped.2019.03.012.
- [14] Yue A, Jiang Q, Wang B, et al. Concurrent validity of the ages and stages questionnaire and the bayley scales of infant development III in China[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0221675. DOI: 10.1371/journal.pone.0221675.
- [15] Bhasin H, Kohli C. Myocardial dysfunction as a predictor of the severity and mortality of hypoxic ischaemic encephalopathy in severe perinatal asphyxia: a case-control study[J]. Paediatr Int Child Health, 2019, 39(4): 259-264. DOI: 10.1080/20469047.2019.1581462.
- [16] Zhou WL, Zhang JT, Xu W, et al. Protective effects of polygalasaponin F on oxidative stress and apoptosis-induced ischemic myocardial injury in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage[J]. Neuroreport, 2019, 30(17): 1148-1156. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001330.
- [17] Wang W, Yu WY, Lv J, et al. Effect of creatine phosphate sodium on bispectral index and recovery quality during the general anaesthesia emergence period in elderly patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Int Med Res, 2018, 46(3): 1063-1072. DOI: 10.1177/0300060517744957.
- [18] Rayner JJ, Peterzan MA, Watson WD, et al. Myocardial energetics in obesity: enhanced ATP delivery through creatine kinase with blunted stress response[J]. Circulation, 2020, 141(14): 1152-1163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042770.
- [19] Rao R, Trivedi S, Distler A, et al. Neurodevelopmental outcomes in neonates with mild hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia[J]. Am J Perinatol, 2019, 36(13): 1337-1343. DOI: 10.1055/s-0038-1676973.
- [20] 李丽萍, 李晓红. 磷酸肌酸钠脑保护的实验研究和机制探讨[J]. 中国体外循环杂志, 2014, 21(4): 254-256. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.04.16.
- [21] Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia[J]. J Perinatol, 2020, 40(2): 275-283. DOI: 10.1038/s41372-019-0551-2.
- [22] Wang DS, Wang ZQ, Chen G, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of monosialotetrahexosyl ganglioside for the prevention of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in stage II / III colorectal cancer[J]. Cancer Med, 2020, 9(1): 151-159. DOI: 10.1002/cam4.2693.
- [23] 曾晓艳, 张晨美, 杨子浩. 磷酸肌酸钠联合亚低温对新生儿缺氧缺血性脑病的血清炎症因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(21): 2507-2509. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.21.006. Zeng XY, Zhang CM, Yang ZH. Effect of creatine phosphate sodium combined with mild hypothermia on serum inflammatory factors in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(21): 2507-2509.
- [24] 赵姝. 磷酸肌酸钠在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中的效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(2): 143-144. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.02.062.

(收稿日期: 2021-03-03)

(本文编辑: 赵金鑫)