

新生儿缺氧缺血性脑病神经保护治疗：从亚低温到多靶点联合策略

邓京蓉¹ 彭芬²

1.湖北民族大学研究生学院，湖北恩施，445000；2.湖北民族大学附属民大医院新生儿科，湖北恩施，445000

【摘要】 新生儿缺氧缺血性脑病是围产期因脑血流灌注和氧供减少导致的严重神经系统病症，全球每年约120万新生儿受累，我国发病率约为3‰~6‰。亚低温治疗是目前唯一询证支持的标准化神经保护策略，可改善中重度患儿远期结局，但仍有约29%患儿预后不良，且其适用人群边界尚存争议。以亚低温为基础联合促红细胞生成素、褪黑素、别嘌醇、氢气、氦气、硫酸镁、托吡酯等多靶点药物研究渐增，部分研究显示潜力，但大规模随机对照证据仍较缺乏。干细胞治疗尤其是脐带血细胞输注初显神经修复潜力。鉴于远期功能障碍可累及运动、认知、行为等多维度，构建贯穿学龄期的多学科随访康复体系具有重要临床意义。未来应借助生物标志物实现精准分层，将治疗目标从短期存活拓展至全生命周期功能优化。

【关键词】 新生儿；缺氧缺血性脑病；亚低温治疗；神经保护性药物；干细胞

【中图分类号】 R72

新生儿缺氧缺血性脑病（hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE）是由围产期脑血流灌注和氧供减少引发^[1]。其病理生理过程为复杂的级联反应：缺氧缺血首先导致原发性能量衰竭，随后再灌注损伤触发氧化应激、炎症反应和兴奋性毒性，最终造成继发性神经死亡^[2]。全球每年约有120万新生儿罹患HIE，其中中低收入国家集中了约96%的病例；我国新生儿HIE发病率约为3‰~6‰，约20%~30%的HIE患儿在新生儿期死亡，存活者中30%~50%可能遗留永久性神经后遗症^[3-4]。HIE发病机制复杂，单一治疗难以覆盖全部损伤通路。目前，以亚低温为核心，联合神经保护性药物及干细胞等疗法已成为HIE治疗的研究热点，并有望进一步减轻脑损伤、促进修复、改善远期神经发育结局。本文旨在系统梳理HIE现有治疗手段，为临床优化治疗策略和后续研究提供依据。

1. 对症支持治疗：

对症支持治疗旨在阻断缺氧缺血原发事件的持续进展，维持内环境稳定，是所有神经保护措施得以生效的前提。其要点包括：维持适当的通气和氧合；维持适当的脑血流灌注，避免血压剧烈波动；维持血糖在4.2~5.6 mmol/L，避免高血糖及其高渗透作用诱发脑出血等不良后果；适量限制液体入量以防脑水肿。需指出，HIE脑水肿以细胞毒性水肿为主，甘露醇仅能减轻水肿而无法减轻脑损伤，不推荐常规使用甘露醇或激素防治脑水肿。惊厥控制方面，苯巴比妥仍为一线用药，但预防性应用并不能降低病死率和严重伤残发生率^[5]。上述措施虽不直接针对损伤级联中的特定分子靶点，但为后续神经保护干预创造了必要条件。

2. 神经保护治疗

2.1 亚低温治疗

亚低温治疗（therapeutic hypothermia, TH）是目前全球唯一被广泛认可的标准化神经保护疗法。也是唯一被国际公认能有效改善中重度HIE患儿远期神经发育结局的方法^[6]。其主要脑保护机制包括：降低脑代谢率，抑制炎症级联反应和细胞凋亡，减少活性氧及兴奋性氨基酸蓄积，降低自由基的浓度和血脑屏障的通透性，并维持或增强抗氧化水平^[7]。关于适用人群，我国2022年专家共识给出了较为明确的结论性实施条件，即胎龄≥35周、存在中度以上的HIE，并强调生后6h内启动；目标温度为33~35℃，持续72h，复温速度控制在0.5℃/h，对于胎龄<35周的早产儿，不推荐常规实施TH。尽管规范实施TH可显著降低死亡及中重度神经发育障碍的风险。但Dolan等^[8]研究显示，在接受TH的中重度HIE患儿中，仍有高达29%出现不良神经发育结局。提示单一治疗存在局限。

通讯作者：彭芬，Email: 814321338@qq.com

2.2. 亚低温治疗联合药物治疗

鉴于亚低温治疗仍有近三分之一的失败率，以亚低温为基础联合不同靶点的神经保护药物成为研究热点。以下就临床证据相对较多或机制较为明确的几种药物进行评述。

2.2.1 促红细胞生成素联合 TH

促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）可穿透血脑屏障，通过非受体型酪氨酸蛋白激酶 2/信号转导及转录激活因子 5 信号通路（janus kinase 2/ signal transducer and activator of transcription 5, JAK2/STAT5）、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路（phosphoinositide 3-kinase / protein kinase B, PI3K/AKT）及丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路介导神经保护，其中 PI3K/AKT 通路是抗凋亡的核心通路^[9]。Sun 等^[10]通过氨甲酰化等修饰，使 EPO 主要激活 PI3K/AKT 通路而避免激活 JAK2/STAT5 通路，实现神经保护与促红细胞生成功能的分离。Lan 等^[11]的动物实验亦显示，其可显著减轻新生大鼠缺氧缺血性脑损伤及相关神经行为障碍。

临床研究结果则存在一定矛盾：随机试验提示大剂量 EPO 联合 TH 可能减轻脑损伤并改善预后^[12]。但近期一项 III 期随机对照试验显示 EPO 并未能改善中重度 HIE 新生儿脑损伤^[13]。这种不一致提示，EPO 的神经保护效应可能受剂量、给药时机及患儿分层等因素影响，其确切有效性仍需进一步确认。

2.2.2 褪黑素联合 TH

褪黑素具有抗氧化、抗炎、改善线粒体功能及抗凋亡特性，并可自由通过血脑屏障。其抗氧化作用包括直接清除自由基和激活核因子红蛋白 2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路上调内源性抗氧化酶表达^[14]。在抗炎方面，可抑制小胶质细胞和星形胶质细胞过度活化，阻断炎症相关信号通路及炎症小体的组装，减少促炎因子释放；同时保护线粒体膜电位、促进能量生成；并调节抗凋亡蛋白，抑制半胱天冬酶-3 活化，阻断神经元凋亡，阻断神经元凋亡^[15-17]。

Pang 等^[18]在足月新生儿模型中证实褪黑素单用还是与 TH 联合，均表现出神经保护作用。JEREZ 等^[19]的小样本随机对照试验也显示，褪黑素联合 TH 安全可行，可能改善 HIE 患儿 18 个月时的认知发育。但迄今仍缺乏大规模随机对照试验，其临床转化仍需更高级别证据支持。

2.2.3 别嘌呤醇联合 TH

别嘌呤醇是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂。缺氧缺血性脑损伤后，黄嘌呤氧化酶在毛细血管内皮中大量积聚，别嘌呤醇通过抑制该酶活性发挥抗氧化功能，同时可螯合游离铁、清除羟基自由基，抑制脑组织缺血-再灌注后的继发性能量衰竭及凋亡^[20]。一项目前最大规模、设计严谨的 III 期临床随机对照试验^[21]其 2 年神经发育结局数据即将完成采集，该试验的结果将是对别嘌呤醇作为亚低温辅助治疗能否改善 HIE 患儿长期结局这一核心问题的决定性检验。现阶段别嘌呤醇的临床证据尚不充分，其结果有待进一步验证。

2.2.4 神经保护气体（氢气和氙气）联合 TH

氢气和氙气是新兴的吸入性神经保护剂。氢气通过减少氧化损伤、抑制细胞凋亡和神经炎症，并增强小胶质细胞的神经营养功能发挥作用^[22]。Nakamura 等^[23]在新生小猪脑模型中发现其可上调神经元和成熟少突胶质细胞中抗凋亡因子转录因子 5 的表达。目前尚缺乏氢气治疗 HIE 的临床试验报道。

氙气作为 N-甲基-D-天冬氨酸（n-methyl-D-aspartic acid, NMDA）受体拮抗剂，可通过抗炎、抗氧化及减轻兴奋性毒性等多靶点发挥神经保护作用^[24]。一项纳入 21 项动物实验的 meta 分析^[25]证实其具有显著的神经保护作用。但目前规模最大的随机对照试验^[26]显示，延迟给予氙气虽具有可行性和可接受的安全性，但似乎未能增强 TH 的神经保护效应。氙气的临床应用还受限于高昂费用，再循环系统的引入或可降低成本。

2.2.5 硫酸镁联合 TH

镁离子作为 NMDA 受体的天然抑制剂，非竞争性阻断其相关钙离子通道，减少钙内流，从而中断兴奋性毒性级联反应^[27]。现有证据表明，出生后给予硫酸镁可改善中重度围产期窒息足月儿的短期神经结局，但在 6 月龄时未观察到显著差异^[28]。Kumar 等^[29]在联合 TH 基础上加用硫酸镁，1 岁时死亡和/或严重神经发育障碍发生率为 24%，对照组为 33%，差异无统计学意义。硫酸镁能否带来确切的长期临床净获益，仍需更多设计严谨的大规模试验加以证实。

2.2.6 托吡酯联合 TH

托吡酯作为抗癫痫药物，可强效抑制 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA）受体，阻断谷氨酸过度刺激，对发育期脑白质中的少突胶质细胞尤为重要^[30]。同时还具备增强抑制性神经递质传导、促进神经营养因子分泌、减轻脑水肿和氧化应激等作用^[31]。一项随机对照试验显示 TH 联合托吡酯应用安全，但未能降低死亡与严重神经功能障碍的复合终点发生率^[32]。国内一项纳入 50 例 HIE 患儿的随机对照试验则认为，托吡酯联合 TH 可有效控制惊厥症状、降低头颅磁共振异常率并改善神经行为状况^[33]。由于现有研究样本量较小、随访时间不一，其疗效仍处于早期探索阶段。

2.3 干细胞治疗

与前述阻断损伤级联的药物不同，干细胞治疗代表了从神经保护向神经修复拓展。研究表明干细胞可改善缺氧缺血性脑损伤的梗死面积、细胞凋亡水平、轴突发芽、神经突生长及小胶质细胞活化等指标^[34]。间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）因相对安全且易于分离扩增，成为临床试验中应用最广泛的再生细胞类型，其核心机制并非神经元替代，而是通过旁分泌释放多种生物活性因子，发挥抗炎、抗凋亡、促进内源性修复等作用^[35]。

脐带血作为产后可获取的医疗废弃物，其富含 MSCs、CD34⁺造血干细胞、内皮祖细胞、调节性 T 细胞和单核细胞。具有抗凋亡、抗炎、减少氧化应激、抑制 CD4⁺ T 细胞浸润、刺激血管生成及上调神经营养因子等多重效应^[36]。静脉输注脐带血细胞可能是当前较具前景的方案。Panda 等^[37]汇总 153 名新生儿数据，干细胞治疗组（52 名，其中 46 名使用脐带血来源干细胞）12 个月生存率为 92%（95% CI: 82%~98%），且在 12 个月时良好神经发育结局与生存率显著更高（RR=1.89, 95% CI: 1.30~2.74, $p=0.0008$ ），两组在总生存率、住院期间癫痫发作及不良事件方面无显著差异，提示该疗法安全性良好。然该领域仍存在样本量小、细胞类型和剂量不统一等问题，最佳细胞来源、给药时机及与 TH 联合的方案尚需进一步明确。

3. 长期预后与康复管理

急性期神经保护治疗的结束并非 HIE 管理的终点。长期随访显示，即使新生儿期颅脑磁共振（magnetic resonance imaging, MRI）未见明确脑实质损伤，部分患儿仍可在学龄期出现运动协调、认知、行为情绪及语言等多个维度的发育障碍，提示 MRI 对轻度功能障碍的预测有限^[38]。将系统性学龄期随访纳入 HIE 常规管理，应被视为标准化医疗照护的必要组成。鉴于远期后遗症常累及多个功能域，构建多学科协作随访体系具有重要临床意义。该体系应有机整合标准化神经发育评估与个体化康复干预，涵盖物理治疗以改善运动功能、言语-语言治疗以促进沟通能力、认知康复训练与教育支持以提升学习效能和社会适应能力，以最大限度缓解功能障碍，优化患儿及其家庭的整体生活质量。

4. 结语

亚低温治疗虽为 HIE 标准化治疗的基石，但仍有近 30% 患儿遗留神经发育障碍，提示单一干预存在固有瓶颈。未来突破可能依赖于时序性多靶点联合策略——根据缺氧缺血损伤不同阶段的病理生理特征，序贯整合抗氧化、抗炎、抗兴奋性毒性及干细胞修复等干预

手段，并借助生物标志物实现精准患者分层。需要强调的是，任何神经保护措施的最终价值，均须通过贯穿学龄期的多学科随访体系加以验证。唯有将治疗终点从短期存活拓展至全生命周期功能优化，才能真正改善 HIE 患儿的长期命运。

- [1] Ranjan A K, Gulati A. Advances in therapies to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20): 6653.
- [2] Alhosani M S, Sakvarelidze G. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns: pathophysiology, early identification, and management[J]. *Cureus*, 2026, 18(2): e104079.
- [3] Naburi H E, Pillay S, Houndjahoue F, et al. A survey on the diagnosis and management of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Sub-Saharan Africa[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22046.
- [4] 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.
- [5] Zhou K Q, McDouall A, Drury P P, et al. Treating seizures after hypoxic-ischemic encephalopathy—current controversies and future directions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7121.
- [6] 陈乡, 张国庆, 胡黎园, 等. 2026 年美国儿科学会《新生儿缺氧缺血性脑病亚低温治疗的临床报告》解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2026, 21(2): 94-99.
- [7] Martini S, Castellini L, Parladori R, et al. Free radicals and neonatal brain injury: from underlying pathophysiology to antioxidant treatment perspectives[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 2012.
- [8] Dolan F, Wintermark P. Updates in treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Clin Perinatol*, 2025, 52(2): 321-343.
- [9] Haratizadeh S, Nemati M, Basiri M, et al. Erythropoietin and glial cells in central and peripheral nervous systems[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 1065.
- [10] Sun Y, Song B, Zhang Y, et al. Phase-targeted erythropoietin derivatives for traumatic brain injury: bridging mechanisms to precision therapy[J]. *Front Neurol*, 2026, 16: 1665405.
- [11] Lan K M, Tien L T, Cai Z, et al. Erythropoietin ameliorates neonatal hypoxia-ischemia-induced neurobehavioral deficits, neuroinflammation, and hippocampal injury in the juvenile rat[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 289.
- [12] Wu Y W, Mathur A M, Chang T, et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: a phase II trial[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(6): e20160191.
- [13] Wisnowski J L, Monsell S E, Bluml S, et al. Brain injury outcomes after adjuvant erythropoietin neuroprotection for moderate or severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a report from the HEAL trial[J]. *Dev Neurosci*, 2024, 46(5): 285-296.
- [14] Reiter R J, Mayo J C, Tan D X, et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers[J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(3): 253-278.
- [15] Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, et al. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(5): 9379-9395.
- [16] Robertson N J, Faulkner S, Fleiss B, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 1): 90-105.
- [17] Toader A M, Hoteiuc O, Bidian C, et al. Neuronal apoptosis can be prevented by the combined therapy with melatonin and hypothermia in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Med Pharm Rep*, 2021, 94(2): 197-207.
- [18] Pang R, Han H J, Meehan C, et al. Efficacy of melatonin in term neonatal models of perinatal hypoxia-ischaemia[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022,

- 9(6): 795-809.
- [19] Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca M T, Benitez-Feliponi Á, et al. Hypothermia plus melatonin in asphyctic newborns: a randomized-controlled pilot study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(7): 647-655.
- [20] Annink K V, Franz A R, Derks J B, et al. Allopurinol: old drug, new indication in neonates?[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(38): 5935-5942.
- [21] Engel C, Rüdiger M, Benders M, et al. Detailed statistical analysis plan for ALBINO: effect of allopurinol in addition to hypothermia for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome—a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III)[J]. *Trials*, 2024, 25(1): 81.
- [22] Domoki F. Hydrogen-induced neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(5): 687-694.
- [23] Nakamura S, Nakamura Y, Jinnou H, et al. Hydrogen gas promotes neuroprotection and upregulates ATF5 expression in neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2026, 397: 115590.
- [24] Koziakova M, Harris K, Edge C J, et al. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(5): 601-609.
- [25] Barros M, Liang M, Iannucci N, et al. Xenon and argon as neuroprotective treatments for perinatal hypoxic-ischemic brain injury: a preclinical systematic review and meta-analysis[J]. *Anesth Analg*, 2025, 141(2): 327-342.
- [26] Azzopardi D, Robertson N J, Bainbridge A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(2): 145-153.
- [27] Galinsky R, Bennet L, Gunn A J. Does MgSO₄ protect the preterm brain? Dissecting its role in the pathophysiology of hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(9): 1861-1862.
- [28] Iqbal N, Younus J, Malik M, et al. The neuroprotective efficacy of postnatal magnesium sulfate in term or near-term infants with moderate-to-severe birth asphyxia[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e16826.
- [29] Kumar C, Adhisivam B, Bobby Z, et al. Magnesium sulfate as an adjunct to therapeutic hypothermia in the management of term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized, parallel-group, controlled trial[J]. *Indian J Pediatr*, 2023, 90(9): 886-892.
- [30] Follett P L, Deng W, Dai W, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(18): 4412-4420.
- [31] 王立玲, 刘兆娥, 杨波, 等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠胶质细胞源性神经营养因子表达及调控机制探讨[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(4): 340-344.
- [32] Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(8): 973-980.
- [33] 胡光玉, 刘睿骞, 薛立军, 等. 托吡酯联合亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果研究[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(35): 150-153.
- [34] Brégère C, Schwendele B, Radanovic B, et al. Microglia and stem-cell mediated neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(2): 474-522.
- [35] Qi L, Hu L, Qian R, et al. Advances in mesenchymal stem cell-centered stem cell therapy in the treatment of hypoxic-ischemic injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113430.

- [36]Chen Y, Lu Y, Ding Y, et al. Human umbilical cord-derived cells therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of animal models[J]. *Int J Pediatr*, 2025, 2025: 1111052.
- [37]Panda P K, Kasinathan A, Panda P, et al. Stem cell therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Childs Nerv Syst*, 2025, 41(1): 265.
- [38]Christoffel K, Mulkey S B. Shifting outlooks after neonatal encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia[J]. *Pediatr Res*, 2025, 98(7): 2518-2529.