



(扫描二维码查看原文)

· 药物与临床 ·

## 胞二磷胆碱联合重组人促红素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效及其对患儿神经功能的影响

王丽艳, 倪文昌, 边俊梅

**【摘要】** 背景 新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)具有较高的病死率、致残率,临床主要采用胞二磷胆碱治疗新生儿HIE并取得了一定疗效,但该药物不良反应较多,一定程度上影响了临床疗效,因此探寻新的治疗方式对提高新生儿HIE的治疗效果具有重要的临床意义。目的 探讨胞二磷胆碱联合重组人促红素治疗新生儿HIE的临床疗效及其对患儿神经功能的影响。方法 选取2019年1月至2021年1月武汉市第三医院新生儿科收治的120例HIE患儿为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。患儿均予以常规对症支持治疗,在此基础上,对照组患儿采用胞二磷胆碱注射液治疗,观察组患儿在对照组基础上采用重组人促红素注射液治疗,两组患儿均持续治疗30 d。比较两组患儿的临床疗效,原始反射、肌张力、意识状态恢复正常时间,治疗前及治疗后10、20、30 d新生儿行为神经评定量表(NBNA)评分,治疗前、治疗后30 d血清Tau蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,并观察两组患儿治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组患儿临床疗效优于对照组( $P<0.001$ )。观察组患儿原始反射、肌张力、意识状态恢复正常时间短于对照组( $P<0.05$ )。时间与治疗方法在NBNA评分上存在交互作用( $P<0.05$ );时间、治疗方法在NBNA评分上主效应均显著( $P<0.05$ )。观察组患儿治疗后10、20、30 d NBNA评分高于对照组( $P<0.05$ )。两组患儿治疗后10、20、30 d NBNA评分分别高于本组治疗前,治疗后20、30 d NBNA评分分别高于本组治疗后10 d,治疗后30 d NBNA评分分别高于本组治疗后20 d( $P<0.05$ )。观察组患儿治疗后30 d血清Tau蛋白、NSE水平低于对照组( $P<0.05$ )。两组患儿治疗后30 d血清Tau蛋白、NSE水平分别低于本组治疗前( $P<0.05$ )。两组患儿治疗期间均未发生严重不良反应。结论 胞二磷胆碱联合重组人促红素治疗新生儿HIE的临床疗效确切,可有效改善患儿的神经功能,减轻神经损伤,促进疾病快速恢复,且安全性较高。

**【关键词】** 缺氧缺血,脑;胞二磷胆碱;重组人促红素;Tau蛋白质类;神经元特异性烯醇化酶;治疗结果

**【中图分类号】** R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.020

王丽艳, 倪文昌, 边俊梅.胞二磷胆碱联合重组人促红素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效及其对患儿神经功能的影响[J].实用心脑血管病杂志, 2022, 30(2): 124-127. [www.syxnf.net]

WANG L Y, NI W C, BIAN J M.Effect of citicoline combined with recombinant human erythropoietin in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and the impact on neurological function of children [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(2): 124-127.

### Effect of Citicoline Combined with Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy and the Impact on Neurological Function of Children

WANG Liyan, NI Wenchang, BIAN Junmei

Paediatrics Departemnt, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430074, China

Corresponding author: BIAN Junmei, E-mail: 1012449894@qq.com

**【Abstract】** **Background** Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) has a high mortality and disability rate, which is mainly treated by citicoline and has achieved certain curative effect, but there are many adverse reactions of citicoline, which affected the clinical efficacy to some extent. Therefore, it is of great clinical significance to explore new treatment methods to improve the therapeutic effect of neonatal HIE. **Objective** To investigate the clinical effect of citicoline combined with recombinant human erythropoietin in the treatment of neonatal HIE and the impact on neurological function of children. **Methods**

A total of 120 HIE children were selected in Paediatrics Departemnt, Wuhan Third Hospital from January 2019 to January 2021, and they were divided into control group ( $n=60$ ) and observation group ( $n=60$ ) according to random number table method. All children were given routine symptomatic support treatment, on this basis, children in control group were treated with citicoline injection, children in observation group were treated with recombinant human erythropoietin injection based on control group,

both groups were treated with 30 days. Clinical effect, original reflex, muscle tension and consciousness returned to normal time, Neonatal Behavioral Neurological Assessment Scale (NBNA) score before treatment and at 10, 20, 30 days after treatment, serum levels of Tau protein, neuron specific enolase (NSE) were compared between the two groups, incidence of adverse reactions were observed between the two groups. **Results** Clinical effect in observation group was better than that of control group ( $P < 0.05$ ). Original reflex, muscle tension and consciousness returned to normal time in observation group were shorter than those of control group ( $P < 0.05$ ). There was statistically significant interaction between time and treatment method on NBNA score ( $P < 0.05$ ); main effects of time and treatment method were statistically significant on NBNA score ( $P < 0.05$ ). NBNA score at 10, 20, 30 days after treatment in observation group was higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). In the two groups, NBNA score at 10, 20, 30 days after treatment was higher than that before treatment, respectively; NBNA score at 20, 30 days after treatment was higher than that at 10 days after treatment, respectively; NBNA score at 30 days after treatment was higher than that at 20 days after treatment ( $P < 0.05$ ). Serum levels of Tau protein, NSE at 30 days after treatment in observation group were lower than those of control group ( $P < 0.05$ ). Serum levels of Tau protein, NSE at 30 days after treatment in the two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). No serious adverse reactions occurred in the two groups during treatment. **Conclusion** Citicoline combined with recombinant human erythropoietin have an exact clinical effect in the treatment of neonatal HIE, which can obviously improve neurological function of children, reduce neurological function injury, promote the rapid recovery of diseases, and with high safety.

**【Key words】** Hypoxia-ischemia, brain; Citicoline; Recombinant human erythropoietin; Tau proteins; Neuron specific enolase; Treatment outcome

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 指新生儿在围生期缺氧、窒息而导致的脑缺氧缺血性损伤, 主要病理表现为患儿神经元因缺氧而导致细胞能量代谢障碍, 进而促进氧自由基生成, 造成脑血流调节障碍, 最终导致肌张力改变及意识障碍。新生儿HIE的病死率、致残率均较高, 给患儿家庭及社会造成沉重的经济负担<sup>[1]</sup>, 临床主要遵循维持通气、维持循环、维持血糖的“三维持”原则及控制惊厥、降低颅内压、消除脑干症状的“三对症”原则进行治疗, 但效果不佳。胞二磷胆碱属于核苷衍生物, 是一种脑代谢激活剂, 能够保护神经元, 改善脑血管张力, 增加脑血流量, 进而提高神经元线粒体呼吸功能, 改善脑代谢<sup>[2]</sup>。目前, 临床主要采用胞二磷胆碱治疗新生儿HIE并取得了一定疗效, 但该药物不良反应较多<sup>[3]</sup>。促红细胞生成素是一种可调控红细胞生成的糖蛋白质激素, 是骨髓中红细胞前驱的细胞因子, 主要由肾脏和胚胎肝脏分泌, 对中枢神经系统具有一定的保护作用<sup>[4]</sup>。目前临床针对胞二磷胆碱联合重组人促红素治疗新生儿HIE的研究较少。本研究旨在探讨胞二磷胆碱联合重组人促红素治疗新生儿HIE的临床疗效及其对患儿神经功能的影响, 以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2021年1月武汉市第三医院新生儿科收治的120例HIE患儿为研究对象。纳入标准: (1) 新生儿HIE诊断符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》<sup>[5]</sup>中的相关标准, 并经颅脑CT、MRI检查确诊; (2) 患儿家属对本研究知情并签署知情同意书。排除标准: (1) 伴有先天性及遗传、代谢性疾病患儿; (2) 合并严重宫内感染患儿; (3) 因产伤、蛛网膜下腔出血等导致颅内出血患儿; (4) 严重贫血患儿; (5) 母亲有糖尿病史患儿; (6) 合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍患儿; (7) 母亲有吸毒史患儿。按照随机数字表法将所有患儿分为对照组和观察组, 各60例。对照组中男28例, 女32例; 胎龄 ( $39.6 \pm 2.8$ ) 周;

出生体质量2.4~4.6 kg, 平均 ( $3.2 \pm 1.2$ ) kg; 生产方式: 自然分娩38例, 剖宫产22例; 日龄分布: 0~24 h 36例, 25~48 h 12例, 49~72 h 12例; 病情严重程度<sup>[6]</sup>: 轻度28例, 中度23例, 重度9例。观察组中男29例, 女31例; 胎龄 ( $39.9 \pm 3.1$ ) 周; 出生体质量2.2~4.7 kg, 平均 ( $3.1 \pm 1.2$ ) kg; 生产方式: 自然分娩37例, 剖宫产23例; 日龄分布: 0~24 h 37例, 25~48 h 14例, 49~72 h 9例; 病情严重程度: 轻度27例, 中度24例, 重度9例。两组患儿性别 ( $\chi^2=0.033$ ,  $P=0.855$ )、胎龄 ( $t=0.556$ ,  $P=0.579$ )、出生体质量 ( $t=0.456$ ,  $P=0.649$ )、生产方式 ( $\chi^2=0.036$ ,  $P=0.850$ )、日龄分布 ( $\chi^2=0.596$ ,  $P=0.742$ )、病情严重程度 ( $u=0.684$ ,  $P=0.495$ ) 比较, 差异无统计学意义。本研究经武汉市第三医院医学伦理委员会审核并通过。

1.2 方法 患儿均予以清除呼吸道分泌物、氧疗镇静、控制惊厥、降低颅内压等对症支持治疗, 并控制血压、血糖及维持酸碱平衡, 针对出现脑干受损症状的重度患儿, 尽早给予纳洛酮治疗。在此基础上, 对照组患儿采用胞二磷胆碱注射液 (吉林百年汉克制药有限公司生产, 国药准字H22026208) 125 mg+10%葡萄糖注射液50 ml治疗, 静脉滴注, 1次/d。观察组患儿在对照组基础上采用重组人促红素注射液 (华北制药金坦生物技术股份有限公司生产, 国药准字S20000027) 治疗, 皮下注射, 30 U/kg, 1次/d。两组患儿均持续治疗30 d。

1.3 观察指标 (1) 比较两组患儿的临床疗效, 疗效判定标准为: 以患儿治疗7 d后意识转清, 呼吸平稳, 肌张力恢复正常, 原始反射 (如拥抱反射、吸吮反射等) 可引出, 惊厥症状明显减轻或消失为显效; 患儿治疗7 d后意识转清, 呼吸平稳, 肌张力有所改善, 部分原始反射可引出, 惊厥症状有所减轻为有效; 患儿治疗7 d后临床症状及体征未见改善, 甚至加重为无效<sup>[7]</sup>。(2) 比较两组患儿原始反射、肌张力、意识状态恢复正常时间。(3) 采用新生儿行为神经评定量表 (Neonatal Behavioral Neurological Assessment Scale, NBNA)<sup>[8]</sup>

评估两组患儿治疗前及治疗后10、20、30 d神经功能, 总分为40分, 将NBNA评分<35分视为神经功能障碍。(4) 分别于治疗前、治疗后30 d采集患儿股静脉血2 ml, 3 000 r/min离心10 min (离心半径8 cm), 取上清液置于-80 °C冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测患儿血清Tau蛋白、神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 水平, 具体操作严格按照试剂盒 (南京森贝伽生物科技有限公司生产) 说明书进行。

(5) 统计两组患儿治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验, 等级资料比较采用秩和检验。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 重复测量数据采用双因素重复测量方差分析, 组内两两比较采用SNK-q检验, 组间比较采用成组t检验, 组内比较采用配对t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 观察组患儿临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ( $u=5.546, P < 0.001$ ), 见表1。

表1 两组患儿临床疗效 [n (%)]  
Table 1 Clinical effect of the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	60	17 (28.3)	21 (35.0)	22 (36.7)
观察组	60	29 (48.3)	22 (36.7)	9 (15.0)

2.2 原始反射、肌张力、意识状态恢复正常时间 观察组患儿原始反射、肌张力、意识状态恢复正常时间短于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表2。

表2 两组患儿原始反射、肌张力、意识状态恢复正常时间比较 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

Table 2 Comparison of original reflex, muscle tension and consciousness returned to normal time between the two groups

组别	例数	原始反射	肌张力	意识状态
对照组	60	3.7 ± 0.5	5.3 ± 0.9	6.7 ± 1.0
观察组	60	2.2 ± 0.3	2.8 ± 0.4	4.8 ± 0.7
t值		17.390	19.715	11.919
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 NBNA评分 时间与治疗方法在NBNA评分上存在交互作用 ( $P < 0.05$ ); 时间、治疗方法在NBNA评分上主效应均显著 ( $P < 0.05$ )。观察组患儿治疗后10、20、30 d NBNA评分高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患儿治疗后10、20、30 d NBNA评分分别高于本组治疗前, 治疗后20、30 d NBNA评分分别高于本组治疗后10 d, 治疗后30 d NBNA评分分别高于本组治疗后20 d, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表3。

2.4 血清Tau蛋白、NSE水平 治疗前, 两组患儿血清Tau蛋白、NSE水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组患儿治疗后30 d血清Tau蛋白、NSE水平低于对照组, 差异

有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患儿治疗后30 d血清Tau蛋白、NSE水平分别低于本组治疗前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表4。

表3 两组患儿治疗前及治疗后10、20、30 d NBNA评分比较 ( $\bar{x} \pm s, 分$ )  
Table 3 Comparison of NBNA score before treatment and at 10, 20, 30 days after treatment between the two groups

组别	例数	治疗前	治疗后10 d	治疗后20 d	治疗后30 d
对照组	60	28.7 ± 4.3	31.5 ± 4.7 <sup>b</sup>	34.0 ± 5.1 <sup>bc</sup>	36.7 ± 5.3 <sup>bcd</sup>
观察组	60	28.7 ± 4.2	34.0 ± 5.0 <sup>ab</sup>	36.8 ± 5.6 <sup>abc</sup>	39.1 ± 5.9 <sup>abcd</sup>
F值			$F_{交互}=33.592, F_{组间}=45.973, F_{时间}=15.336$		
P值			$P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$		

注: <sup>a</sup>表示与对照组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>表示与本组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; <sup>c</sup>表示与本组治疗后10 d比较,  $P < 0.05$ ; <sup>d</sup>表示与本组治疗后20 d比较,  $P < 0.05$

表4 两组患儿治疗前及治疗后30 d血清Tau蛋白、NSE水平比较 ( $\bar{x} \pm s, ng/L$ )

Table 4 Comparison of serum levels of Tau protein, NSE before treatment and at 30 days after treatment between the two groups

组别	例数	Tau蛋白		NSE	
		治疗前	治疗后30 d	治疗前	治疗后30 d
对照组	60	115.7 ± 19.3	76.8 ± 28.8 <sup>a</sup>	29.0 ± 2.9	16.8 ± 2.5 <sup>a</sup>
观察组	60	116.4 ± 19.3	47.2 ± 31.1 <sup>a</sup>	29.2 ± 4.4	10.1 ± 1.5 <sup>a</sup>
t值		0.196	5.405	0.266	17.557
P值		0.845	<0.001	0.791	<0.001

注: <sup>a</sup>表示与本组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; NSE=神经元特异性烯醇化酶

2.5 不良反应 两组患儿治疗期间均未发生严重不良反应。

## 3 讨论

新生儿HIE是新生儿因缺氧、缺血引起的脑部损伤性疾病, 是导致围生儿死亡和伤残的主要病因, 患儿主要表现为惊厥、昏迷、呼吸抑制、循环障碍等神经系统症状, 病死率较高, 幸存者常遗留脑瘫、智力障碍等神经系统疾病<sup>[9-10]</sup>。研究表明, 缺血再灌注损伤是导致新生儿HIE的重要原因<sup>[11]</sup>。

胞二磷胆碱是一种脑代谢激活剂, 能够改善脑血管张力及脑血管调节功能, 增加脑血流量, 减轻脑水肿, 降低颅内压, 进而改善脑代谢<sup>[12]</sup>。有研究表明, 胞二磷胆碱能够有效促进HIE患儿的智力发育及运动功能<sup>[13]</sup>, 但该药物不良反应在一定程度上影响其疗效<sup>[3]</sup>。促红细胞生成素是由肾脏分泌的一种细胞因子, 分子量为34.0 kDa, 可刺激前体红细胞增殖及分化。研究表明, 促红细胞生成素是中枢神经系统及其他组织在应激反应刺激下诱导产生, 如在低氧条件下, 其主要在缺氧诱导因子1刺激下诱导生成<sup>[14]</sup>。陈淑坚等<sup>[15]</sup>研究表明, 重组人促红素对新生儿HIE具有较好的治疗效果, 可明显改善患儿的神经功能。

本研究结果显示, 观察组患儿临床疗效优于对照组, 原始反射、肌张力、意识状态恢复正常时间短于对照组, 表明胞二磷胆碱联合重组人促红素治疗新生儿HIE的临床疗效确切, 可有效改善患儿的临床症状及体征, 促进原始反射、肌



张力、意识状态快速恢复正常。NBNA是临床早期评估新生儿行为和发育的常用量表,能够较全面地反映新生儿的神经功能。本研究结果显示,两组患儿治疗后10、20、30 d NBNA评分分别高于本组治疗前,治疗后20、30 d NBNA评分分别高于本组治疗前10 d,治疗后30 d NBNA评分分别高于对照组,与既往研究结果<sup>[16]</sup>一致,表明胞二磷胆碱联合重组人促红素可更有效地改善HIE患儿的神经功能。

Tau蛋白是由神经元分泌的一种微管相关蛋白,能够促进微管形成、稳定微管结构。有研究表明,脑脊液及外周血Tau蛋白水平与血-脑脊液屏障有关<sup>[17]</sup>。NSE是一种神经组织特异性蛋白,神经元在受损或死亡状态下可分泌NSE进入脑脊液及血液,梗死灶越大或出血量越多提示神经元损伤越严重,血液NSE水平则越高<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,观察组患儿治疗后30 d血清Tau蛋白、NSE水平低于对照组,且两组患儿治疗期间均未出现严重不良反应,表明胞二磷胆碱联合重组人促红素可有效减轻HIE患儿的神经损伤,且安全性较高。

综上所述,胞二磷胆碱联合重组人促红素治疗新生儿HIE的临床疗效确切,可有效改善患儿的神经功能,减轻神经损伤,促进疾病快速恢复,且安全性较高。但本研究为单中心研究,纳入样本量较小、观察指标较少,且未进行远期随访,后期还需要更大样本量的多中心研究进一步验证本研究结论。

作者贡献:王丽艳进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,数据的收集、整理、分析,撰写、修订论文;倪文昌进行结果分析与解释;边俊梅负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] LI B, DASGUPTA C, HUANG L, et al. MiRNA-210 induces microglial activation and regulates microglia-mediated neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17 (9): 976-991. DOI: 10.1038/s41423-019-0257-6.
- [2] LIANG S P, CHEN Q, CHENG Y B, et al. Comparative effects of monosialoganglioside versus citicoline on apoptotic factor, neurological function and oxidative stress in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29 (4): 324-327. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.04.324.
- [3] 张静.还原型谷胱甘肽联合神经节苷脂及胞二磷胆碱治疗轻中度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. *中国民康医学*, 2018, 30 (10): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2018.10.027.
- [4] JUUL S E, VU P T, COMSTOCK B A, et al. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: post hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174 (10): 933-943. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2271.
- [5] 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. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1310.2005.08.007.
- [6] 杨礼, 王婷, 刘百灵.多普勒超声测定新生儿缺氧缺血性脑病

大脑中动脉血流水平与病情严重程度的相关性 [C] //中国超声医学工程学会第十四届全国颅脑及颈部血管超声学术大会论文集.西安, 2018: 64-65.

- [7] 肖晓林, 石锦, 吴阳敏, 等.奥拉西坦联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33 (4): 842-846. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.027.
- [8] EPSTEIN S, BAUER S, LEVKOVITZ STERN O, et al. Preterm infants with severe brain injury demonstrate unstable physiological responses during maternal singing with music therapy: a randomized controlled study [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180 (5): 1403-1412. DOI: 10.1007/s00431-020-03890-3.
- [9] SI W, LI B H, LENAHAHAN C, et al. AT1R/GSK-3 $\beta$ /mTOR signaling pathway involved in angiotensin II-induced neuronal apoptosis after HIE both in vitro and in vivo [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8864323. DOI: 10.1155/2020/8864323.
- [10] LIN S C, QU L, ETTAYEBI K, et al. Human Norovirus exhibits strain-specific sensitivity to host interferon pathways in human intestinal enteroids [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (38): 23782-23793. DOI: 10.1073/pnas.2010834117.
- [11] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200207-00126.
- [12] LI M, YE M, ZHANG G Y. Aberrant expression of miR-199a in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy and its diagnostic and prognostic significance when combined with S100B and NSE [J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121 (3): 707-714. DOI: 10.1007/s13760-020-01408-0.
- [13] 吴新婷, 卞伟妮, 郑玲芳, 等.胞二磷胆碱联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20 (7): 785-787, 791. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.07.005.
- [14] 钟敬波, 徐成.促红细胞生成素对大鼠肝缺血再灌注损伤氧自由基、细胞间黏附分子-1的表达及中性粒细胞浸润的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35 (4): 358-360. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.04.012.
- [15] 陈淑淑, 黎文英, 何源, 等.丹参川芎嗪注射液联合重组人促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28 (11): 1214-1216. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.11.020.
- [16] 朱娟, 沙米村, 乔继冰, 等.神经节苷脂治疗新生儿缺血缺氧性脑病的临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24 (9): 160-162.
- [17] JIANG S Y, BHASKAR K. Degradation and transmission of tau by autophagic-endolysosomal networks and potential therapeutic targets for tauopathy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 586731. DOI: 10.3389/fnmol.2020.586731.
- [18] DINC B, AYCAN I O, ASLAN M, et al. Evaluation of preoperative and postoperative S100 $\beta$  and NSE levels in liver transplantation and right lobe living-donor hepatectomy: a prospective cohort study [J]. *Transplant Proc*, 2021, 53 (1): 16-24. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.04.1818.

(收稿日期: 2021-10-06; 修回日期: 2021-12-30)

(本文编辑: 李越娜)