

• 论 著 •

左卡尼汀联合胞二磷胆碱对新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及血清 NO、ET-1 的影响*

赵好卓¹, 王雅清¹, 杨 斌²

衡水市第四人民医院: 1. 产科; 2. 手术室, 河北衡水 053000

摘要:目的 探讨左卡尼汀联合胞二磷胆碱对新生儿缺氧缺血性脑病(NHIE)的疗效及血清一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)的影响。方法 选取 2020 年 4 月至 2023 年 1 月该院收治的 95 例 NHIE 患儿, 采用随机数字表法将其分为观察组(47 例)和对照组(48 例)。对照组给予胞二磷胆碱治疗, 观察组给予胞二磷胆碱联合左卡尼汀治疗。治疗 14 d 后评估患儿疗效, 统计患儿原始反射、肌张力及意识的恢复时间。检测患儿治疗前、治疗 14 d 后的氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]及血管内皮功能指标(NO、ET-1)水平, 采用新生儿神经行为评分(NBNA)评估患儿神经功能水平, 并观察治疗方案的安全性, 采用 Pearson 相关性分析 NBNA 与血管内皮功能指标的相关性。结果 观察组治疗总有效率为 91.49%, 高于对照组的 72.92% ($P < 0.05$); 观察组原始反射恢复时间、肌张力恢复时间及意识恢复时间较对照组均缩短($P < 0.05$); 治疗前两组 NBNA 得分差异无统计学意义($t = 1.225, P = 0.224$), 治疗后观察组 NBNA 得分高于对照组($t = 6.223, P < 0.001$); 治疗后, 两组 MDA 水平降低, SOD 水平升高($P < 0.05$), 观察组治疗后 MDA 水平低于对照组, SOD 水平高于对照组($P < 0.05$); 治疗后, 两组 NO、ET-1 水平均降低($P < 0.05$), 观察组治疗后 NO、ET-1 水平低于对照组($P < 0.05$); 观察组、对照组药物不良反应率分别为 17.02%、8.33%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); Pearson 相关性分析显示, NHIE 患儿血清 NO、ET-1 与 NBNA 得分均呈负相关($r = -0.546, -0.608, P < 0.05$)。结论 左卡尼汀联合胞二磷胆碱能够提高 NHIE 的疗效, 缩短临床表现恢复时间, 改善神经功能、氧化应激反应、血管内皮功能, 不会增加药物不良反应, 且血管内皮功能指标与 NBNA 得分均呈负相关, 可作为判断 NHIE 病情的辅助参考指标。

关键词: 新生儿缺氧缺血性脑病; 左卡尼汀; 胞二磷胆碱; 一氧化氮; 内皮素-1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.013 **中图法分类号:** R722.1

文章编号: 1673-4130(2024)01-0064-05

文献标志码: A

Effect of L-carnitine combined with citicoline on the therapeutic effect of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and serum NO and ET-1*

ZHAO Yuzhuo¹, WANG Yaqing¹, YANG Bin²

1. Department of Obstetrics; 2. Operation Room, the Fourth People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of L-carnitine combined with citicoline on the therapeutic effect of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (NHIE) and serum nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1). **Methods** A total of 95 children with HIE admitted to the hospital from April 2020 to January 2023 were selected and were divided into observation group (47 cases) and control group (48 cases) by random number table method. The control group was given citicoline, and the observation group was given citicoline combined with L-carnitine. The therapeutic effect was evaluated on 14 days after treatment, and the recovery time of original reflex, muscle tone and consciousness was calculated. The levels of oxidative stress indexes [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD)] and vascular endothelial function indexes (NO, ET-1) were detected before treatment and 14 days after treatment. Neonatal neurobehavioral score (NBNA) was used to evaluate the neurological function of the children, and the safety of the treatment regimen was observed. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between NBNA and vascular endothelial function indexes. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.49%, which was higher than 72.92% in the control group ($P < 0.05$). The original reflex recovery time, muscle tone recovery time

* 基金项目: 衡水市科技计划项目(2020014035Z)。

作者简介: 赵好卓, 女, 主治医师, 主要从事产科患者诊治方向的研究。

and consciousness recovery time of NHIE children in the observation group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in NBNA scores between the two groups before treatment ($t=1.225, P=0.224$). After treatment, the NBNA score in the observation group was higher than that in the control group ($t=6.223, P<0.001$). After treatment, MDA level decreased and SOD level increased in two groups ($P<0.05$). After treatment, the level of MDA in the observation group was lower than that in the control group, while the level of SOD was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of NO and ET-1 were decreased in both groups ($P<0.05$). The levels of NO and ET-1 in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($P<0.05$). The adverse drug reaction rates in observation group and control group were 17.02% and 8.33%, respectively, and there was no significant difference between two groups($P>0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum NO, ET-1 and NBNA score in NHIE children were negatively correlated($r=-0.546, -0.608, P<0.05$).

Conclusion L-carnitine combined with citicoline could improve the therapeutic effect of NHIE, shorten the recovery time of clinical manifestations, and improve nerve function, oxidative stress and vascular endothelial function without increasing drugs and adverse reactions. In addition, vascular endothelial function indexes are negatively correlated with NBNA score, which could be used as auxiliary reference indexes for judging NHIE.

Key words: neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; L-carnitine; citicoline; nitric oxide; endothelin-1

新生儿缺氧缺血性脑病(NHIE)是新生儿在围生期因窒息引起的脑部缺血缺氧,病死率高达 20%,且部分存活的患儿也会出现不同程度的神经损伤,引发多种神经系统后遗症,因此有效治疗 NHIE,降低病死率,减少神经损伤是该领域的研究热点^[1-2]。胞二磷胆碱是一种核苷衍生物,常用于治疗颅脑手术或创伤引起的意识障碍,研究发现,胞二磷胆碱在 NHIE 的治疗中具有一定的疗效^[3]。胞二磷胆碱能够一定程度改善 NHIE 的临床症状,但对于清除自由基、改善神经功能损伤的作用有限,因此需与其他药物联合使用,提高治疗有效率^[4]。左卡尼汀是哺乳动物能量代谢的必要成分,在人体中主要分布在心肌、骨骼中,能够为细胞运作提供能量,临床常用于治疗心肌病、骨骼肌病等,具有良好的治疗效果^[5-6]。目前国内外对于左卡尼汀的研究主要集中在心肌损伤的范围,且研究显示,该药用于新生儿的安全性良好,但用于脑损伤的影响研究有限,因此,本研究在胞二磷胆碱的基础上联合左卡尼汀,探究该方案的有效性及其安全性,以期改善 NHIE 患儿预后^[7]。血管内皮功能在 NIHE 的过程中发挥重要作用,一氧化氮(NO)是由内皮细胞分泌的一种舒血管物质,能够有效扩张血

管^[8]。内皮素-1(ET-1)是一种血管收缩因子,高水平 ET-1 能够刺激血管壁收缩,导致细胞脂质过氧化损伤,加重血管损伤,促使 NHIE 进一步发展^[9]。基于上述背景,本文旨在分析胞二磷胆碱联合左卡尼汀对 NHIE 血清 NO、ET-1 的影响,以期探讨血管内皮功能在 NHIE 中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月至 2023 年 1 月本院收治的 95 例 NHIE 患儿,采用随机数字表法将其分为观察组(47 例)和对照组(48 例)。纳入标准:(1)符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[10]中 NHIE 诊断标准;(2)患儿出生后有明显的神经系统症状,如意识、肌张力改变等;(3)新生儿胎龄为 37~41 周;(4)出生体质量>2.5 kg;(5)中度或重度 NHIE^[10]。排除标准:(1)对研究所用药物过敏者;(2)其他脑部疾病者;(3)癫痫等引起惊厥的疾病者;(4)呼吸功能障碍者;(5)合并严重感染者;(6)先天性心脏病或其他先天性器质障碍者;(7)血液疾病者。两组 NHIE 患儿临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究已通过本院伦理委员会批准,患儿家属均签署知情同意书。

表 1 两组 NHIE 患儿临床资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]

组别	n	性别 (男/女)	胎龄 (周)	出生体质量 (kg)	病情严重程度		分娩方式	
					中度	重度	顺产	剖宫产
观察组	47	25/22	39.45±1.21	3.42±0.51	29(61.70)	18(38.30)	32(68.09)	15(31.91)
对照组	48	24/24	39.80±1.09	3.57±0.46	31(64.58)	17(35.42)	31(64.58)	17(35.42)
χ^2/t		0.097	1.482	1.506	0.085		0.130	
P		0.756	0.142	0.135	0.771		0.718	

1.2 治疗方法 基础治疗:参考《新生儿缺氧缺血性脑病治疗方案(试行稿)》^[11],所有患儿均根据临床症状采取常规治疗方案,根据症状对症处理,如吸氧、维持血压正常、控制血糖水平、控制惊厥,降低颅内压等。对照组:在常规治疗方案基础上给予胞二磷胆碱治疗,胞二磷胆碱(国药准字 H22026207,吉林百年汉克制药有限公司,规格 2 mL:0.1 g)0.2 g/d,用 250 mL 5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注。观察组:在常规治疗方案的基础上给予胞二磷胆碱联合左卡尼汀治疗,胞二磷胆碱治疗方案同对照组,另给予左卡尼汀(国药准字 H20123426,广州白云山明兴制药有限公司,规格 5 mL:1 g)50 mg/(kg·d),用 250 mL 0.9%NaCl 的注射液稀释后静脉滴注。两组患儿均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评估 治疗 14 d 后,根据 NHIE 患儿临床症状及肌张力改善情况评估疗效^[8],显效为患儿临床症状基本消失,惊厥消失,呼吸平稳,肌张力、原始原始反射正常;有效为患儿临床症状有所改善,惊厥消失,呼吸恢复正常,肌张力有所改善,出现较弱的原始反射;无效为患儿临床症状无明显改善,甚至有加重的迹象。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 临床指标恢复情况 统计两组患儿原始反射恢复时间、肌张力恢复时间及意识恢复时间。原始反射恢复时间指患儿出现包括瞳孔扩大,对光反射、角膜反射和眼脑反射等的时间;肌张力恢复时间指患儿肌肉松弛时,医生的双手握住患儿肢体,用不同的速度和幅度,反复做被动伸屈和旋转运动,感到轻度阻力时的时间;意识恢复时间指患儿觉醒状态正常,弹足 2~3 次后哭声响亮且持续。

1.3.3 神经功能水平评估 分别于治疗前、治疗 14 d 后采用新生儿神经行为评分(NBNA)评估患儿神经功能水平,该评分包括一般评估(觉醒度、哭及活动度),行为能力(对光、声等的反应),主动与被动肌张力及原始反应 5 个维度,共 20 项内容,采用 0、1、2 分进行评分,总分为 40 分,分数越高,提示新生儿神经功能越好。

1.3.4 氧化应激及血管内皮指标检测 采集患儿入院时、治疗 14 d 后的外周血液样本 8 mL,离心(3 000 r/min,15 min,离心半径 10 cm)分离血清,-20℃保存待测。氧化应激指标包括丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD),血管内皮指标包括 NO 及 ET-1。检测均采用酶联免疫吸附试验(ELISA),应用 SpectraMax Gemini EM 型荧光酶标仪(美国 Molecular Devices 公司),检测波长 450 nm 处吸光度,并根据各自对应的标准品曲线分析 MDA、SOD、NO 及 ET-1 水平。检测步骤严格参照试剂盒说明书及仪器使用说明。MDA、SOD 及 NO 试剂盒购于上海广锐生物

科技有限公司(MDA 货号:GRR13-739;SOD 货号:R-1298;NO 货号:R-708),ET-1 试剂盒购于瑞典 Nordic BioSite 公司(货号:NDC-EKX-F5VN7M-96)。

1.3.5 药物不良反应 统计两组患儿治疗期间出现的皮疹、发热、恶心呕吐及血压异常药物不良反应。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 法分析 NO、ET-1 水平与 NBNA 得分的相关性; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NHIE 患儿临床疗效比较 观察组治疗总有效率为 91.49%,高于对照组的 72.92%($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 NHIE 患儿临床疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	47	22(46.81)	21(44.68)	4(8.51)	43(91.49)
对照组	48	13(27.08)	22(45.83)	13(27.08)	35(72.92)
χ^2					5.575
<i>P</i>					0.018

2.2 两组 NHIE 患儿临床指标恢复情况比较 观察组原始反射恢复时间、肌张力恢复时间及意识恢复时间较对照组均缩短($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 NHIE 患儿临床指标恢复情况比较($\bar{x} \pm s, d$)				
组别	<i>n</i>	原始反射恢复时间	意识恢复时间	呼吸恢复时间
观察组	47	3.95±1.24	3.44±0.97	3.02±0.85
对照组	48	5.76±1.46	5.06±1.39	4.59±1.13
<i>t</i>		6.506	6.575	7.641
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组 NHIE 患儿 NBNA 得分比较 观察组、对照组治疗前 NBNA 得分分别为(24.26±2.71)、(23.61±2.46)分,治疗后分别为(35.77±3.23)、(31.76±3.05)分;治疗前两组 NBNA 得分差异无统计学意义($t = 1.225, P = 0.224$);治疗后两组 NBNA 得分均降低($t = 18.715, 14.259, P < 0.001$),且治疗后观察组 NBNA 得分高于对照组($t = 6.223, P < 0.001$)。

2.4 两组 NHIE 患儿氧化应激水平比较 治疗后,两组 MDA 水平降低,SOD 水平升高($P < 0.05$);观察组治疗后 MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组血管内皮指标比较 治疗后,两组 NO、ET-1 水平均降低($P < 0.05$),观察组治疗后 NO、ET-1 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 两组 NHIE 患儿药物不良反应发生情况 观察

组、对照组药物不良反应率分别为 17.02%(8/47)、8.33%(4/48),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。两组患儿均未发生死亡病例,预后良好。

表 4 两组 NHIE 患儿 MDA、SOD 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MDA(mol/L)		SOD(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	7.82±2.15	6.02±1.79*	324.26±54.54	559.74±79.56*
对照组	48	7.69±2.28	4.73±1.51*	318.52±50.29	631.37±85.37*
<i>t</i>		0.286	3.800	0.533	4.229
<i>P</i>		0.776	<0.001	0.595	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 5 两组 NO、ET-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NO(μ mol/L)		ET-1(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	60.85±8.59	36.62±4.06*	61.59±7.67	41.59±5.22*
对照组	48	61.53±8.36	45.41±5.27*	62.35±7.41	49.75±5.63*
<i>t</i>		0.391	9.118	0.491	7.322
<i>P</i>		0.697	<0.001	0.624	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 6 两组 NHIE 患儿药物不良反应发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	皮疹	发热	恶心呕吐	血压异常	不良反应率
观察组	47	1(2.13)	2(4.26)	4(8.51)	1(2.13)	8(17.02)
对照组	48	0(0.00)	1(2.08)	2(4.17)	1(2.08)	4(8.33)
χ^2						1.624
<i>P</i>						0.203

2.7 NBNA 得分与血管内皮指标的相关性分析 经 Pearson 相关性分析,NHIE 患儿血清 NO、ET-1 与 NBNA 得分均呈负相关($r=-0.546$ 、 -0.608 , $P<0.05$)。

3 讨论

NHIE 发病机制复杂,目前认为,NHIE 与患儿血流动力学、脑细胞能量代谢、氧化自由基等多个机制有关^[12]。左卡尼汀对心肌损伤的保护作用已得到证实,曹莉芳等^[13]研究结果表明,左卡尼汀能够修复心肌梗死患儿受损的心肌,改善心功能,降低心血管不良事件的发生。目前左卡尼汀是否对 NHIE 具有同样的保护作用,其作用是否与血管内皮指标有关,尚无确切定论。本研究通过探究左卡尼汀联合胞二磷胆碱对 NHIE 的治疗效果,分析左卡尼汀对 NHIE 患儿 NO、ET-1 水平的影响,以期对 NHIE 患儿的治疗提供参考依据。

本研究结果显示,观察组原始反射恢复时间、肌张力恢复时间及意识恢复时间较对照组均明显缩短,提示左卡尼汀联合胞二磷胆碱能够有效缩短临床表

现恢复时间。有效清除自由基,减少自由基损伤是治疗 NHIE 的一个重要方向。MDA、SOD 是判断机体自由基清除能力的指标,本研究中观察组治疗后 MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组,表明左卡尼汀具有明显的抗氧化性,能够有效清除自由基,减少自由基对脑细胞的损伤^[14-15]。国外的基础研究证实,左卡尼汀能够通过激活核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)信号通路减轻脑缺血再灌注大鼠的脑损伤和氧化应激,升高 SOD 水平,降低 MDA 水平,本研究与其研究结果相符,提示左卡尼汀对 NHIE 的改善作用可能也与 Nrf2/ARE 有关^[16]。

NHIE 发病过程中会先后进行两次能量衰竭,原发性能量衰减导致细胞水肿、坏死,中枢神经神经元细胞受损,而继发性衰减则引起细胞凋亡,导致脑组织受到不同程度的损伤^[17-18]。本研究采用 NBNA 得分评估患儿神经功能,结果显示治疗后观察组 NBNA 得分高于对照组,表明左卡尼汀对 NHIE 脑组织具有明显的保护作用,其作用可能与能量代谢过程有关。左卡尼汀能够协助脂酰基辅酶 A 进入线粒体,通过 β 氧化途径产生大量能量,对细胞进行供能,保证大脑的正常能量供应,保护患儿脑细胞的形态与功能,减少细胞水肿、坏死,对脑神经起到一定的保护作用^[19-20]。基于左卡尼汀对 NHIE 的上述作用,观察组治疗总有效率明显高于对照组,提示联合胞二磷胆碱能够提高 NHIE 的疗效,改善氧化应激及神经功能。

缺氧是 NHIE 的核心环节,机体缺氧时,ET-1 水平升高,在 ET-1 的刺激下,血管收缩,血管壁增生,NHIE 进一步发展。NO 具有扩张血管的作用,NHIE 发生后,机体生成大量 NO 及自由基,二者生成超氧化自由基,在 NO 的作用下,血管通透性增加,超氧化自由基渗透进入脑部深层组织,引发神经元细胞损伤,影响神经功能^[21]。本研究结果显示,在左卡尼汀联合胞二磷胆碱的作用下,血清 NO、ET-1 水平明显降低,且观察组更低,提示左卡尼汀对 NHIE 的血管内皮功能具有明显的改善作用。经 Pearson 相关性分析,本研究还发现,NHIE 患者 NO、ET-1 与 NBNA 得分均呈负相关,提示临床可以根据 NO、ET-1 水平辅助评估神经功能改善情况,监测 NHIE 的病情进展情况,奥通沙·热合买提等^[22]研究发现,后循环缺血性头晕患者的认知功能障碍与血管内皮功能均呈负相关,临床上可通过血管内皮指标对其进行脑白质改变评估,辅助识别认知功能障碍,与本研究结果相符。分析其机制为,左卡尼汀能够清除自由基,减少血管通透性,从而降低 NO。有研究认为,NHIE 促进了中枢神经细胞的磷酸烯醇化反应,从而影响血管内皮指标,而左卡尼汀对 ET-1 的改善作用可能是通过改善血管内皮功能,调节磷酸烯醇化反应,从而发挥对脑组织的保护作用,进而改善神经功能^[23]。为探讨两组治疗方案的安全性,本研究对两组患者的药物不良反

应进行分析,发现两组药物不良反应率无明显差异,提示左卡尼汀联合胞二磷胆碱的治疗方案安全性较高。

综上所述,左卡尼汀联合胞二磷胆碱能够提高 NHIE 的疗效,缩短临床表现恢复时间,改善神经功能、氧化应激、血管内皮功能,未增加药物不良反应,且血管内皮功能指标与神经行为评分均呈负相关,可作为判断 NHIE 病情的辅助参考指标。本研究受到时间与样本量的限制,未来可扩大样本量,延长随访时间,探究该方案的长期疗效,为该方案在临床的广泛使用提供数据支持。

参考文献

- [1] 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.
- [2] VICTOR S, ROCHA-FERREIRA E, RAHIM A, et al. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(3): 875-887.
- [3] 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.
- [4] SECADES J J, GARERI P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update[J]. *Rev Neurol*, 2022, 75(5): S1-S89.
- [5] YANO J, KAIDA Y, MAEDA T, et al. L-carnitine supplementation vs. cycle ergometer exercise for physical activity and muscle status in hemodialysis patients: a randomized clinical trial[J]. *Ther Apher Dial*, 2021, 25(3): 304-313.
- [6] DU J, MIAO M, LU Z, et al. Plasma L-carnitine and risks of cardiovascular events and recurrent stroke after ischemic stroke: a nested case-control study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(11): 2579-2587.
- [7] MRAN T, CHOWDHURY N I, SARKER M, et al. L-carnitine protects cardiac damage by reducing oxidative stress and inflammatory response via inhibition of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β against isoproterenol-induced myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143(9): 112139.
- [8] MARTINI S, AUSTIN T, ACETI A, et al. Free radicals and neonatal encephalopathy: mechanisms of injury, biomarkers, and antioxidant treatment perspectives[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(5): 823-833.
- [9] 王明章,贾玲,尹旭,等. 苯巴比妥联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对患儿血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(2): 299-302.
- [10] 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.
- [11] “九五”攻关项目 HIE 治疗协作组. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗方案(试行稿)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(6): 381-382.
- [12] BONIFACIO S L, CHALAK L F, VAN MEURS K P, et al. Neuroprotection for hypoxic-ischemic encephalopathy: contributions from the neonatal research network[J]. *Semin Perinatol*, 2022, 46(7): 151639.
- [13] 曹莉莉,赵闯. 左卡尼汀对急性 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后的心肌保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(8): 942-945.
- [14] SGAMBAT K, CLAUSS S, MOUDGIL A. Effect of levocarnitine supplementation on myocardial strain in children with acute kidney injury receiving continuous kidney replacement therapy: a pilot study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(6): 1607-1616.
- [15] MARTINI S, CASTELLINI L, PARLADORI R, et al. Free radicals and neonatal brain injury: from underlying pathophysiology to antioxidant treatment perspectives[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 2012.
- [16] LIU S H, ZHANG Y C. Effect of levocarnitine on cerebral ischemia-reperfusion rats via activating Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18): 8168-8174.
- [17] DUMBUYA J S, CHEN L, WU J Y, et al. The role of G-CSF neuroprotective effects in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): current status[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 55.
- [18] 陈小冰,张雪梅,陈求凝,等. 血清 S-100B 蛋白联合 NSE 水平对新生儿缺氧缺血性脑病的预后评估价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(10): 1175-1178.
- [19] WANG A G, DIAMOND M, WADDELL J, et al. Effect of acetyl-L-carnitine used for protection of neonatal hypoxic-ischemic brain injury on acute kidney changes in male and female rats[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(10): 2405-2412.
- [20] LÓPEZ-SUÁREZ O, CONCHEIRO-GUISÁN A, SÁNCHEZ-PINTOS P, et al. Acylcarnitine profile in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: the value of butyrylcarnitine as a prognostic marker[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15221.
- [21] 周钰,李秀娟,刘欢,等. 头针联合艾灸对缺血缺氧性脑损伤脑性瘫痪幼鼠记忆与学习能力及脑组织一氧化氮、谷胱甘肽过氧化物酶水平的影响[J]. *河北中医*, 2021, 43(1): 107-110.
- [22] 奥通沙·热合买提,杨丽娟,阿不都热合满·买买提,等. 后循环缺血性头晕患者发生认知功能障碍与血管内皮功能、氧化应激和脑白质改变的相关性研究[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(5): 71-74.
- [23] 范蒙恩,徐锦华. 血清诱导型氧化氮合酶、内皮素-1 水平变化与缺血缺氧性脑病新生儿肺动脉收缩压的相关性研究[J]. *中国药物与临床*, 2022, 22(2): 149-152.