

不同剂量重组人促红细胞生成素对早产儿脑损伤的作用研究

赵 娟 张丙宏

摘 要 **目的** 研究不同剂量重组人促红细胞生成素(rHu-EPO)治疗早产儿脑损伤的临床效果及不良反应。**方法** 收集 2015 年 1 月 1 日~2016 年 6 月 31 日入住笔者医院新生儿科的患儿,随机分为低剂量组、高剂量组及对照组,低、高剂量组分别给与 rHu-EPO 500U/kg、1000U/kg 皮下注射,每周 3 次,共 3 周。比较患儿治疗前、1 周及 3 周后血清 NSE 及 S100B 浓度,定期完善头颅 B 超检查,比较生后 1 周及矫正胎龄 40 周时 NBNA 评分;比较治疗前后 PLT、Hb、Urea、Cr、AST、ALT 等,记录 ROP、高血压及血管瘤例数,评估其不良反应。**结果** 低剂量组治疗 1 周时 NSE、S100B 与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),3 周后较治疗前降低($P<0.05$);高剂量组治疗 1 周、3 周时均较治疗前降低($P<0.05$);各组矫正胎龄 40 周时 NBNA 评分均高于治疗前($P<0.05$),低、高剂量组高于对照组($P<0.05$);低、高剂量组头颅 B 超出血吸收例数均多于对照组($P<0.05$);低、高剂量组输血例数少于对照组($P<0.05$);各组 3 周后 Hb 均低于治疗前($P<0.05$),低、高剂量组高于对照组($P<0.05$);治疗前后 PLT 和肝肾功能比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小剂量长期使用或者短期大剂量使用均能发挥治疗早产儿脑损伤的作用,尚未发现其不良反应。

关键词 重组人促红细胞生成素 早产儿 脑损伤 神经元特异性烯醇化酶 S100 蛋白 新生儿神经行为测定

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.025

Effects of rHu-EPO in Different Dose on Brain Injury of Premature Infants. Zhao Juan, Zhang Binghong. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To study the effects and side effects of different dose of rHu-EPO on the treatment of brain injury in premature infants. **Methods** The infants who had suffered fetal distress and first one minute of Apgar was under 7 score after birth and were sent to NICU within 24h were studied. We totally collected 90 infants and divided into three groups randomly, including large dose group, small dose group and control group. The large and small group were injected hypodermicly with rHu-EPO 1000U/kg, 500U/kg, three times per week for three weeks, and the control group were given general treatment without rHu-EPO at same time. Before treatment, one week and three weeks after treatment, we collected concentration of NSE, S100B and skull ultrasound to assess the effects. Neonatal behavioral neurological assessment(NBNA) were performed twice before and at weeks of correct gestational age. To survey the side effects, we collected general information such as the incidence rate of ROP and hemangioma, AST/ALT/PLT/Urea/Cr and so on. **Results** After one-week treatment, the concentration of NSE and S100B were no significant difference($P>0.05$) in the small dose group, but were statistically significant in the large dose group($P<0.05$). After three-week treatment, the comparison of NSE, S100B in both groups was statistically significant($P<0.05$). The head ultrasound comparison was of statistically significant in both group($P<0.05$), and so as NBNA and head MRI. The frequency of blood transfusion was statistically significant in both group($P<0.05$) compared with control group. Routine blood test including liver and kidney function showed that there was no significant difference before and after treatment($P>0.05$). **Conclusion** The neuroprotective effect of rHu-EPO on brain injury in preterm infants is connected with its dose and period of treatment, it need high dose or long time to express neuroprotective function.

Key words Recombinant human erythropoietin; Premature infant; Brain injury; NSE; S100B; NBNA

早产儿脑损伤(brain injury in premature infants)是指由于产前、产时和(或)产后的各种病理因素导

致早产儿不同程度的脑缺血和(或)出血性损伤,出血性损害主要包括基质-脑室内出血,脑室周围出血梗死,蛛网膜下腔出血,小脑及其他部位出血;缺血性损害主要包括脑白质损伤(white matter damage, WMD)^[1]。目前研究治疗早产儿脑损伤的药物主要有神经营养因子、抗炎药物、一氧化氮谷氨酸受体拮

作者单位:430000 武汉大学人民医院儿科

通讯作者:张丙宏,主任医师,硕士生导师,电子信箱:zhaojuan6367

@163.com

抗剂及自由基清除剂等,但以上方法均仅发挥片面作用而不能起到综合性效果,且其效果有待进一步评估^[2]。临床上 EPO 主要用来治疗早产儿贫血,近年来研究发现,提高 EPO 的使用剂量可以发挥神经保护作用。重组人促红细胞生成素(rHu-EPO)是一种通过基因重组技术合成的糖蛋白,它与 EPO 有着相同的氨基酸序列,透过血-脑脊液屏障后与大脑中 EPO 受体(EPOR)异质二聚体结合,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡、促进神经修复等作用,从而治疗脑损伤^[3,4]。本研究将实验对象随机分为 3 组,观察治疗前后神经损伤标志物及影像学改变,评估不同剂量的 rHu-EPO 治疗脑损伤的临床效果,同时监测治疗前后 PLT、Hb、肝肾功能等,研究其不良反应。

资料与方法

1. 一般资料:研究对象为 2015 年 1 月 1 日~2016 年 6 月 31 日入住笔者医院新生儿科的早产儿,收集一般资料包括性别、胎龄、分娩方式、出生体重、出生 1min 及 5min Apgar 评分、孕期高危因素等。

2. 纳入标准:①胎龄 28~32 周,体重<2500g;②出生前有胎儿宫内窘迫且出生后 Apgar 评分 1min<7 分,胎儿宫内窘迫诊断主要靠产前胎心监护提示极限心率增加同时合并变异性降低和(或)减速;③出生后立即入住笔者医院新生儿科。

3. 排除标准:①神经系统畸形、先天性心脏病或其他先天畸形;②重症感染;③ABO 血型不合;④遗传代谢性疾病;⑤其母孕期患风湿免疫系统疾病或者甲状腺功能异常;⑥红细胞增多症;⑦低血糖;⑧住院时间<24 天。

4. 分组:将研究对象随机分为 3 组,低、高剂量组和对照组,低、高剂量组分别给予 rHu-EPO500U/

kg、1000U/kg 皮下注射,每周 3 次,共 3 周^[5,6],余处理同对照组。患者家属知情并签署相关同意书。

5. 研究药物:重组人促红细胞生成素(rHu-EPO),商品名:益比奥;厂家:北京四环生物制药有限公司;规格:4000IU/支。

6. 主要比较项目:①NSE、S100B:比较治疗前、1 周及 3 周后血清 NSE、S100B 浓度;②NBNA 评分:比较患儿出生 1 周及矫正胎龄 40 周时的 NBNA 评分,由专业经过训练的新生儿科医师完成;③头颅 B 超:出生后 72h 内及 3 周后完善头颅 B 超检查,比较两次头颅 B 超的变化;④输血次数:记录各组中达到输血标准输血的次数,同一患儿二次输血记为两次。

7. 不良反应监测指标:包括 ROP、高血压、血管瘤例数及 PLT、Hb、AST、ALT、Urea、Cr 等。

8. 终止实验:①出现过敏反应;②红细胞增多症;③生命体征不平稳,严重内环境紊乱;④患儿监护人要求终止实验。

9. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据统计处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间治疗效果及不良反应比较用单因素方差分析,各组治疗前后比较用配对 *t* 检验;两组间比较用独立样本 *t* 检验;计数资料行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:实验共纳入 92 例患儿,有 2 例因家属要求出院终止实验(低剂量组及对照组各 1 例),最终纳入 90 例,低剂量组 32 例,高剂量组 30 例,对照组 28 例。胎龄范围 28~32 周;体重范围 0.80~2.11kg;住院天数 24~56 天,3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 实验组及对照组一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男性/女性)	分娩方式 (顺产/剖宫产)	出生胎龄(周)	体重(kg)	1min 评分	5min 评分	住院天数(天)
低剂量组	32	14/18	12/20	30.42±0.08	1.50±0.28	5.91±1.42	7.31±1.18	31.11±11.23
高剂量组	30	17/13	12/18	30.56±1.25	1.61±0.65	5.20±2.14	6.86±1.64	33.69±14.82
对照组	28	15/13	17/11	30.75±1.64	1.51±0.27	5.12±2.04	7.03±1.34	31.29±15.49
<i>t/χ²</i>		1.13	4.55	3.90	10.65	1.86	0.94	0.37
<i>P</i>		0.56	0.10	0.32	0.52	0.16	0.39	0.69

2. NSE、S100B、NBNA 评分及输血次数比较:低剂量组,1 周时 NSE、S100B 与实验前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),3 周时比治疗前降低($P < 0.05$)。高剂量组,1 周、3 周后 NSE 及 S100B 浓度均

较治疗前降低($P < 0.05$)。治疗 3 周后,高剂量组 NSE、S100B 浓度均低于低剂量组($P < 0.05$)。对照组 3 周后 S100B、NSE 较实验前也有所降低,但仍高于低、高剂量组,这表明在新生儿体内,S100B 和 NSE

可能存在自然降低过程。矫正胎龄 40 周时低、高剂量组及对照组 NBNA 评分均高于治疗前 (P 均 = 0.000);低、高剂量组高于对照组 ($P = 0.01$)。3 组输血次数比较,低剂量组(6 次,其中二次输血 1 例)、

高剂量组(7 次,二次输血 1 例)、对照组(13 次,二次输血 3 例)比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.08, P = 0.04$);低剂量组与高剂量组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.19, P = 0.548$,表 2)。

表 2 神经系统标志物及神经系统发育比较

组别	NSE(ng/ml)			S100B(pg/ml)			NBNA 评分	
	治疗前	1 周	3 周	治疗前	1 周	3 周	1 周	矫正胎龄 40 周
低剂量组($n = 32$)	101.66 ± 35.99	103.27 ± 36.21	76.22 ± 27.96 [#] *	213.80 ± 30.60	214.28 ± 29.7	187.7 ± 22.3 [#] *	28.74 ± 1.25	36.40 ± 0.69 ^{*△}
高剂量组($n = 30$)	101.35 ± 30.52	77.22 ± 27.98 [*]	49.12 ± 17.73 [#] *▲	219.61 ± 33.23	203.87 ± 27.9 [*]	180.2 ± 30.86 [#] *▲	28.32 ± 1.36	36.79 ± 0.97 ^{*△}
对照组($n = 28$)	107.27 ± 43.05	105.81 ± 42.9	87.61 ± 28.63 [#]	232.53 ± 42.09	233.53 ± 37.1	200.31 ± 37.17 [#]	28.56 ± 1.30	34.56 ± 0.96 [*]

与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与低剂量组比较,[▲] $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$

3. 头颅 B 超比较:初次头颅 B 超查出颅内出血共 52 例(低剂量组 20 例,其中轻度 18 例,重度 2 例;高剂量组 17 例,其中轻度 16 例,重度 1 例;对照组 15 例,轻度 13 例,重度 2 例)。治疗 3 周后,低、高剂量

组轻度出血吸收例数多于对照组,且各组新发现几例缺血改变(低剂量组 2 例,高剂量组 1 例,对照组 3 例),例数均较少,见表 3。

表 3 头颅 B 超比较

组别	初次 B 超			3 周 B 超		
	正常	脑损伤		正常	脑损伤	
		出血	缺血		出血(吸收 [*])	缺血
低剂量组($n = 32$)	12	20	0	10	20(10)	2
高剂量组($n = 30$)	13	17	0	12	17(8)	1
对照组($n = 28$)	13	15	0	10	15(1)	3

^{*}表示与初次 B 超比较吸收的例数

4. 不良反应比较:3 组治疗前后 PLT、AST、ALT、Urea、Cr 等比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗前低剂量组及对照组各发现血管瘤 1 例,分别位于躯干部和头部,治疗结束后测量未见扩大。3 组各发现 ROP 3 例,其中低剂量组均为 I 期,高剂量组为 2 例 I 期、1 例 II 期,对照组为 I 期、II 期、III 期各 1

例,各组 I 期及 II 期病例随访后好转,III 期病例经过 1 次手术之后治愈。治疗期间,各组均未发生 rHu-EPO 治疗引起的高血压。各组 3 周后 Hb 均较出生时降低($P = 0.000$),低、高剂量组 Hb 高于对照组($P = 0.000$),低剂量组与高剂量组比较差异无统计学意义($P = 0.278$,表 4)。

表 4 各组治疗前后患儿一般情况(血小板,Hb,肝肾功能)及血管瘤、ROP 例数比较

组别		PLT($\times 10^9$)	Hb(g/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	Urea(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
对照组($n = 28$)	治疗前	258.38 ± 65.81	166.00 ± 9.25	36.68 ± 28.28	10.56 ± 8.03	4.87 ± 1.25	55.46 ± 3.04
	治疗后	266.00 ± 80.47	116.65 ± 8.54 [#]	33.56 ± 34.72	11.38 ± 6.19	4.48 ± 2.12	56.65 ± 4.17
低剂量组($n = 32$)	治疗前	248.20 ± 53.53	161.29 ± 10.36	33.69 ± 23.57	7.69 ± 3.55	5.50 ± 1.44	58.22 ± 6.86
	治疗后	270.69 ± 96.00	133.23 ± 8.00 ^{#△}	28.03 ± 9.26	10.78 ± 4.18	5.03 ± 1.64	56.36 ± 7.03
高剂量组($n = 30$)	治疗前	232.86 ± 58.83	164.57 ± 10.93	35.34 ± 22.59	27.86 ± 17.99	4.99 ± 1.89	61.81 ± 5.12
	治疗后	259.83 ± 99.46	135.37 ± 8.41 ^{#△}	27.86 ± 17.99	9.83 ± 7.68	4.67 ± 1.53	60.45 ± 3.98

与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$

讨 论

早产儿脑损伤主要是严重感染或缺氧缺血引起,部分与患儿先天脑血管发育异常有关,可引起严重后

遗症,导致患儿认知行为障碍,影响患儿生活质量。目前临床诊断主要依赖围生期高危因素、临床表现及影像学检查,临床治疗手段限于改善脑细胞生存环

境,尚未发现完全有效的常规治疗手段。rHu - EPO 与 EPO 有着相同的氨基酸序列,可发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡、促进神经修复等作用,从而改善脑损伤。rHu - EPO 临床上主要用于治疗早产儿贫血,治疗过程中需严密监测 Hb,警惕红细胞增多症及血液黏滞现象发生。各组 3 周后 Hb 均低于治疗前,可能与医源性失血及出生后生理性红细胞破坏有关。低、高剂量组 Hb 均高于对照组且输血次数少于对照组,表明本研究采用的剂量(500U/kg、1000U/kg)均可以促进骨髓造血,促使 Hb 合成和红细胞成熟,降低贫血程度,虽不能完全避免输血,但可以减少输血次数。rHu - EPO 纠正贫血的功能与患者后期的生活水平、认知功能、心脏功能、活动量密切相关^[7]。研究 rhu - EPO 治疗肾性贫血时笔者发现部分患者会发生高血压,尤其是肾衰竭患者更易发生高血压^[8],这可能与 EPO 可以促进红细胞生成以及提高血红蛋白浓度有关。本实验中,所有患儿均未发生红细胞增多,未发现 rhu - EPO 治疗引起的及高血压。

NSE 和 S100B 分别存在神经元和神经胶质细胞中,脑损伤时细胞崩解,透过受损的血 - 脑脊液屏障进入血液循环,外周血中 NSE 及 S100B 的浓度可以反应中枢神经系统损伤的情况^[7,9]。正常情况下,rhu - EPO 透过血 - 脑脊液屏障进入大脑的剂量不足全身循环的 1%,但是当血 - 脑脊液屏障受损时,其透过血 - 脑脊液屏障进入中枢神经系统的剂量就会增加。Wojtczak - Soska 等^[10]通过动物实验证明使用 EPO 后脑脊液中的 EPO 浓度明显增高,且与血清中的浓度相关。另外,王迎红等^[11]通过临床实验也证明了 EPO 可以通过早产儿尚不成熟的血 - 脑脊液屏障。EPO 透过血 - 脑脊液屏障后,与神经元和星型胶质细胞表面的 EPOR 异质二聚体结合,减少兴奋性氨基酸生成,发挥抗炎抗氧化作用,减少神经细胞损伤,从而减少 NSE 及 S100B 的产生。本研究中仅低剂量组治疗 1 周时 NSE、S100B 与治疗前比较没有降低,高剂量组 1 周、3 周后及低剂量组 3 周后与治疗前比较均可见明显下降,尤其是治疗 3 周后高剂量组明显低于低剂量组和对照组,表明低剂量长期(3 周)或者高剂量短期(1 周)使用 rHu - EPO 均可治疗早产儿脑损伤,但高剂量效果优于低剂量,与文献报道的必须使用大剂量才能发挥神经保护作用不同^[12]。

研究过程中发现,对照组 3 周后 NSE、S100B 浓度也较出生时降低,表明该标志物在新生儿体内存在自然降低过程,目前机制尚不清楚,可能与新生儿神

经系统具有自我修复能力有关,所以将 NSE 及 S100B 的变化作为判断神经元和胶质细胞损伤程度的指标时,应考虑新生儿日龄的影响^[12]。

治疗前头颅 B 超异常共 52 例,主要是颅内出血。3 周后复查,低、高剂量组轻度出血吸收例数多于对照组,表明 rHu - EPO 对轻度出血有效,可以促进神经修复,缩小损伤范围。有研究显示,缺血、缺氧损伤后立即使用治疗剂量的 rHu - EPO 可以发挥血管重建作用,保护局部组织免于损伤,有利于损伤区域血管及神经细胞再生,改善影像学后果^[13]。推迟使用(脑损伤后 24 ~ 48h)也可以发挥类似神经保护的作用,减轻惊厥的发生^[14]。因为缺氧、缺血脑损伤持续的时间可以超过 6 ~ 12 周,甚至更久^[15,16],在保证红细胞在正常范围内的前提下,rHu - EPO 发挥神经保护作用的使用疗程可以适当延长。各组均新发现几例脑室周围白质软化,组间比较差异无统计学意义,表明药物对脑室周围白质软化效果不明显。研究中发现神经损伤标志物异常增高合并头颅 B 超异常 5 例(低、高剂量组各 2 例,对照组 1 例),治疗后神经损伤标志物明显下降且头颅 B 超出出血范围明显缩小,而对照组未发现此类特殊病例,由此也可以说明 rHu - EPO 对早产儿脑损伤的治疗效果是明显的。

NBNA 评分作为一种辅助手段评估患儿遭受脑损伤的程度及恢复情况,矫正胎龄 40 周时,各组评分均高于实验前,这与患儿日龄相关,随着日龄增大,部分行为逐渐形成。矫正胎龄 40 周时,低剂量组及高剂量组评分均高于对照组,低剂量组与高剂量组比较差异无统计学意义,以上数据表明本实验采用的剂量(500U/kg、1000U/kg)均可以提高神经行为学评分,改善神经系统发育的结局。有实验研究示,大脑急性缺氧发生后,单次使用 rHu - EPO,通过调节塑性、突触连接以及记忆相关的神经元网络的活性来增强记忆^[17,18]。重复大剂量 rHu - EPO 可改善贫血,提高携氧能力,阻止缺氧缺血导致的学习障碍和黑质神经元的损失^[19]。新的研究发现,EPO 的累积量超过一定的阈值后,与智力发育指数呈正比。

各组治疗前后血小板计数、肝肾功能等并未受药物影响。研究显示,成人使用 rHu - EPO 极易发生高血压,可能与红细胞增多有关^[8]。本研究对象均为早产儿,3 周后 Hb 均低于 3 周前,未出现红细胞增多及血液黏滞现象,未发现 rHu - EPO 引起的高血压。早期使用 rHu - EPO 可以维持视网膜血管在高氧环境时的正常状态,从而减少 ROP 的发生率,晚期使用

rHu - EPO 反而会因为其促血管生成作用而增加 ROP 的风险。本实验各组均有 3 例 ROP, 各组分期例数不一, I 期及 II 期病例随访后好转, III 期病例经过一次手术之后治愈。分析该例 III 期病变患儿特点, 患儿出生时伴严重呼吸窘迫且机械通气时间较长, 不能得出 rHu - EPO 与 ROP 的关系。低剂量组与对照组均有 1 例患儿出现血管瘤, 均为治疗前尚存在, 治疗后无增大趋势, 但不排除阴性结果与实验总例数较少有关。

综上所述, 小剂量 (500U/kg) 长期 (至少 1 周)、大剂量 (1000U/kg) 短期 (小于 1 周) 使用 rHu - EPO 均可发挥神经保护作用, 减少早产儿输血次数, 降低神经损伤标志物浓度, 改善神经行为学评分及影像学不良预后, 尚未发现其治疗早产儿脑损伤的不良反应。但本实验总例数及药物浓度梯度较少, 未做到长期随访, 对于其长远效果尚不可知。另外, 为了避免因为促进红细胞生成而引起的不良反应, 寻找只具有神经保护作用的 EPO 衍生物迫在眉睫。

参考文献

- 1 刘敬, 俞惠民, 毛健等. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14 (12): 883 - 884
- 2 陈宏琼. 新生儿缺氧缺血性脑损伤的治疗进展 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28 (7): 871 - 873
- 3 廖飞龙, 杨仲璠, 刘煜, 等. 促红细胞生成素的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25 (1): 64 - 70
- 4 Youssoufian H, Longmore G, Neumann D, *et al.* Structure, function, and activation of the erythropoietin receptor [J]. *Blood*, 1993, 81 (9): 2223 - 2236
- 5 Fan X, Van Bel F, Van der Kooij MA, *et al.* Hypothermia and erythropoietin for neuroprotection after neonatal brain damage [J]. *Pediatr Res*, 2013, 73 (1): 18 - 23
- 6 Eid T, Brines M. Recombinant human erythropoietin for neuroprotection: what is the evidence? [J]. *Clin Breast Cancer*, 2002, 3: S109 - S115

- 7 Besarab A, Bolton WK, Browne JK. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (9): 584 - 590
- 8 Ishimitsu T, Tsukada H, Ogawa Y, *et al.* Genetic predisposition to hypertension facilitates blood pressure elevation in hemodialysis patients treated with erythropoietin [J]. *Am J Med*, 1993, 94 (4): 401 - 406
- 9 陆俊秀, 陈敬国, 陈海燕. 颅脑超声与血清 NSE 对早产儿脑白质损伤诊断价值及二者相关性分析 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30 (9): 836 - 839
- 10 Wojtczak - Soska K, Lelonek M. S - 100B protein: an early prognostic marker after cardiac arrest [J]. *Cardiol J*, 2010, 17 (5): 532 - 536
- 11 王迎红, 朱长连. 促红细胞生成素通过早产儿血脑屏障的观察 [J]. 实用儿科临床杂志 2005, 20 (10): 1005 - 1006
- 12 相加军, 王平, 徐本福, 等. 血清 S - 100 蛋白、NSE 在早产儿脑损伤中的早期诊断价值 [J]. 中国实用医药, 2014, 9 (28): 48 - 49
- 13 Spandou E, Papadopoulou Z, Soubasi V, *et al.* Erythropoietin prevents longterm sensorimotor deficits and brain injury following neonatal hypoxia - ischemia in rats [J]. *Brain Res*, 2005, 1045 (2): 22 - 30
- 14 Iwai M, Stetler RA, Xing J, *et al.* Enhanced oligodendrogenesis and recovery of neurological function by erythropoietin after neonatal hypoxic/ischemic brain injury [J]. *Stroke*, 2010, 41 (5): 1032 - 1036
- 15 Kumral A, Uysal N, Tugyan K, *et al.* Erythropoietin improves long - term spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia - ischemia in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2004, 153 (1): 77 - 86
- 16 Gonzalez FF, McQuillen P, Mu D, *et al.* Erythropoietin enhances long - term neuroprotection and neurogenesis in neonatal stroke [J]. *Dev Neurosci*, 2007, 29 (5): 321 - 330
- 17 Mazur M, Miller RH, Robinson S, *et al.* Postnatal erythropoietin treatment mitigates neural cell loss after systemic prenatal hypoxic - ischemic injury [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6 (3): 206 - 221
- 18 Gonzalez FF, Abel R, Almli CR, *et al.* Erythropoietin sustains cognitive function and brain volume after neonatal stroke [J]. *Dev Neurosci*, 2009, 31 (5): 403 - 411
- 19 McPherson RJ, Demers EJ, Juul SE. Safety of high - dose recombinant erythropoietin in a neonatal rat model [J]. *Neonatology*, 2007, 91 (1): 36 - 43

(收稿日期: 2017 - 04 - 19)

(修回日期: 2017 - 05 - 30)

(接第 114 页)

- 11 Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al.* The SOFA (sepsis - related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22 (7): 707 - 710
- 12 Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, *et al.* Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta - analysis [J]. *Respirology*, 2007, 12 (4): 585 - 590
- 13 Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, *et al.* Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta - analysis of randomized controlled trials [J]. *J Crit Care*, 2010, 25 (3): 420 - 435
- 14 邢学忠, 高勇, 王海军, 等. 糖皮质激素治疗急性呼吸窘迫综合征随机对照试验的 meta 分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34 (9): 130 - 133

- 15 Zhang Z, Chen L, Ni H. The effectiveness of Corticosteroids on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a secondary analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17654
- 16 Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, *et al.* Hydrocortisone treatment in early sepsis - associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 329
- 17 Thille AW, Esteban A, Fernandez - Segoviano P, *et al.* Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187 (7): 761 - 767
- 18 Thompson BT, Ranieri VM. Steroids are part of rescue therapy in ARDS patients with refractory hypoxemia: no [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (5): 921 - 923

(收稿日期: 2017 - 08 - 14)

(修回日期: 2017 - 08 - 26)