

早产儿脑室旁白质损伤发病机制的研究进展

赵文婷 综述 俞惠民 审校

(浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310003)

〔摘 要〕 脑室旁白质损伤是早产儿特征性脑损伤,也是早产儿最重要的脑病类型之一。其病理变化主要包括脑白质的凝固性坏死、少突胶质细胞损伤、髓鞘损害、轴突损伤以及坏死部位出现反应性胶质化和小胶质细胞浸润等,这些病变与新生儿期后的神经系统后遗症密切相关。早产儿脑室旁白质软化的发病机制主要是与脑血管发育未成熟和少突胶质细胞前体细胞损伤易感性有关。本文通过文献复习对早产儿脑室旁白质损伤发病机制的研究进展进行概述,为临床预防和诊治提供理论依据。

[中国当代儿科杂志,2013,15(5):396-400]

〔关 键 词〕 脑室旁白质损伤;发病机制;早产儿

Research progress on periventricular white matter damage pathogenesis in preterm infants

ZHAO Wen-Ting, YU Hui-Min. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Email: yuhuimin@yahoo.com.cn)

Abstract: Periventricular white matter damage is one of the characteristics of brain damage in preterm infants, and it is the most important type of encephalopathy. The pathological changes including the white matter of coagulation necrosis, oligodendrocyte damage, myelin damage, axonal injury and reactive gliosis and microglia infiltration in necrotic areas. All of these lesions are closely related to the nervous system sequelae in later-neonatal period. The pathogenesis of periventricular leukomalacia in premature infants are mainly cause by its immature brain vascular, and precursor oligodendrocytes of the attack of hypoxia, ischemia, infection, oxygen free radicals, inflammatory cytokines, increasing glutamate, and other high-risk factors. In this paper, an overview of progress in the study of the pathogenesis of periventricular white matter damage in premature infants through literature review to provide a theoretical support for clinical prevention, diagnosis and treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(5):396-400]

Key words: Periventricular white matter damage; Pathogenesis; Preterm infant

在家庭、社会及医学技术发展等因素的影响下,早产儿、低出生体重儿及多胎儿发生率均明显升高,这些高危因素与脑疾病密切相关,其中对于脑白质损伤(white matter damage, WMD)的研究日益受到重视。WMD是早产儿死亡及运动智能发育障碍的主要原因之一,其预后及远期生存质量较差。目前认为早产儿WMD系多机制、多因素参与所致供血障碍而发生的缺血性损伤,但迄今对其发病机制和神经生物学认知不足,尚无有效治疗、预防方法,因此对于WMD发病机制的探索仍是目前国内外学者的研究热点。本文将就WMD发病机制的近期研究进展作一综述。

1 概述

WMD是早产儿最重要的脑损伤,其病理特点包括脑白质凝固性坏死、少突胶质细胞的损伤、髓鞘损害、轴突损伤及坏死部位出现星形细胞反应性胶质化和小胶质细胞浸润等,与新生儿的远期神经系统后遗症密切相关。

1.1 WMD分型

在病变组成方面存在不同的意见,Paneth等^[1]学者认为,WMD可分为:(1)囊状脑室旁白质软化(periventricular leukomalacia,PVL);(2)孔洞脑;(3)缺血和出血性梗死;(4)脑室扩大。但Leviton等^[2]则认

〔收稿日期〕2012-12-31;〔修回日期〕2013-02-15
〔基金项目〕国家自然科学基金(编号:30973222)。
〔作者简介〕赵文婷,女,硕士研究生。

为这些易被 B 超或 MRI 所发现的病理改变或许仅是“冰山现象”,他认为 WMD 应分为四类:(1)局灶型:在组织学上表现脑白质出血性梗死;(2)多灶型:表现脑白质坏死,即 PVL;(3)弥漫性星形胶质化;(4)弥漫的凋亡现象:组织学上表现核固缩。目前普遍认为 WMD 包括局灶型与弥漫型两类,其中局灶型 WMD 又可分为:(1)囊性 WMD,主要表现为严重缺血致受累区细胞坏死,而形成囊性空间;(2)非囊性 WMD,是由小区域内少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)前体细胞坏死引起,主要表现为胶质增生疤痕;弥漫型 WMD 与轻度缺血相关,主要为 OLs 前体细胞弥漫损伤、凋亡及髓鞘化障碍,无囊腔形成,可进展为白质萎缩、脑室扩大。弥漫型 WMD 合并囊性 WMD 可能为最严重的形式。

1.2 分类归属

早产儿 WMD 一直归于新生儿缺氧缺血性脑病 5 种病理分型之一,但 WMD 在病因、发病机制、神经生物学、血管解剖及临床表现等各方面均与其他病理类型明显不同。因此国内有学者认为应单独制定 WMD 诊断标准,从而早期诊断、及时采取防治措施并更客观地评估预后。

1.3 流行病学调查

据 2001 年报道所示,早产儿脑室内出血(intra-ventricular hemorrhage, IVH)发病率逐年下降,而发生率高达 26%~60% 的 PVL 成为当时早产儿脑损伤的最主要类型^[3]。但随着围产医学技术的发展,近期一项国内多中心随访报道提示,过去常见的囊性 WMD 已较少,目前以弥漫型白质病变为主要类型^[4]。国内外的学者达成共识,即早产儿 WMD 系多机制、多因素参与所致供血障碍而发生的缺血性损伤,常见的高危因素包括低胎龄、手术史、机械通气等。多项临床资料提示 WMD 的发生与胎龄密切相关,好发于 23~32 周胎龄,发生率约 4%~26% 且胎龄越小,发生率越高^[5-7]。病理研究发现胎龄处于 23~32 周的早产儿有 WMD 改变者高达 75%,有手术史的早产儿发病率更高;此外,患先天性心脏病尤其是术后者发生率高达 50% 以上^[8-9];机械通气也是 PVL、脑室旁-脑室内出血(PVH-IVH)的高危因素^[10]。约 5%~17% 的极低出生体重儿发生囊性 WMD,其中 66%~100% 在远期评估中有脑瘫表现^[11-13]。

2 发病机制

2.1 发育基础

早产儿相对足月儿的脑发育更不成熟,尤其脑

血管自主调节能力更差,处于“压力被动性脑循环”状态,易受全身血流动力学瞬间变化影响,有害因素存在时既易出血又易缺血,有明显成熟依赖性的 OLs 更易受损,使 WMD 成为早产儿特征性脑损伤的形式。

2.1.1 血管解剖生理因素 目前认为局灶型 WMD 与终末区长、短穿支动脉远端发育不成熟有关。脑室旁 3~10 mm 范围内动脉血供极少,形成分水岭区,受缺血等损伤时易严重坏死。Riddle 等^[14]通过荧光标记检测三维空间脑血流分布,发现脑室旁白质低基础血流量在缺血时降至最低,推论脑皮质与脑室旁白质间缺血梯度是选择性 WMD 重要原因之一。此外,也有研究发现循环缺血持续时间与 WMD 的损伤程度密切相关,缺血 30~37 min 可选择性导致额部、顶部损伤,缺血时间大于 45 min 将致广泛性皮质及皮质下灰质损伤,随缺血时间的延长,白质损伤的选择性不复存在^[15]。

弥漫型 WMD 则主要发生在个别长穿支动脉间的边缘区或短穿支动脉终末区,常见于短穿支较少、长穿支侧支发育较不完全的胎龄 24~28 周的极早早产儿,而胎龄 32 周后随长穿支逐渐分化发育,长短穿支汇合增加,终末区逐渐缩小,WMD 发生率也随之下降。

2.1.2 脑血流调节功能不完善 脑血流调节功能障碍所致 WMD 既可以是缺血性的,也可以是出血性的。脑白质处于供血终末区,缺血再灌注后不能迅速恢复缺血前状态,且对 PaCO₂ 反应性低下,在高碳酸血症时,脑血流的增加非常有限,因此,在低血压及循环功能不全时易导致缺血性损害。另外,早产儿血管调节机制尚不成熟,如脑动脉穿通支缺乏平滑肌等,容易发生压力被动性脑循环,因此,在血流异常波动增高时又易导致脑出血。据统计有近 26% PVL 合并 PVH-LVA^[16]。Volpe^[17]应用近红外波谱技术监测早产儿生后 1 h,发现有压力被动性脑循环形成者均发生 PVL(或 IVH),而未形成者中仅 23% 发生脑损伤,证实早产儿压力被动性脑循环与 WMD 发生有明确联系。

2.1.3 OLs 发育未成熟 脑白质 OLs 分为 OLs 前体、未成熟 OLs 和成熟 OLs。OLs 易损性有明确的成熟依赖性,WMD 好发于未成熟期,这与易损的 OLs 前体在早产儿脑中出现的时相及分布高度一致^[18],证明两者之间密切相关。pre-OLs 为 WMD 的受损靶细胞,保护或修复早产儿未成熟脑中 pre-OLs 的增殖及分化活性,促进 OLs 成髓鞘,成为早产儿 WMD 治疗的可能方式。

2.2 上游机制

在上述发病基础上,WMD的发生与缺氧缺血和感染两大上游因素有关,这两个因素共同激活氧自由基攻击和兴奋毒性等下游机制损伤OLs,导致髓鞘发育不良,引起脑白质损伤。临床研究提示WMD可能与以下因素密切相关:宫内缺氧、感染、胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、产时失血、血容量降低、窒息、低碳酸血症、反复呼吸暂停、心动过缓、急性坏死小肠结肠炎、败血症等^[19]。

2.3 下游机制

2.3.1 即刻坏死 缺氧缺血致OLs前体细胞死亡可能与线粒体损伤有关^[20],缺氧缺血可引起胞内 Ca^{2+} 超载,线粒体为减轻细胞损害而摄取 Ca^{2+} ,但被高浓度 Ca^{2+} 损伤,氧化磷酸化效率降低,ATP合成减少;然而线粒体钙释放是一个耗能过程,所以ATP耗竭加速和呼吸功能障碍促使 Ca^{2+} 浓度继续增加,并活化 Ca^{2+} 依赖性蛋白水解酶系统Calpains,进而激活Caspase-3;而Caspase-3通过剪切内源性蛋白水解酶抑制剂Calpastatin激活Calpains。两类蛋白酶均引起线粒体渗透性转运,灭活 Ca^{2+} 顺浓度差转运系统,循环性增加 Ca^{2+} 浓度和Calpains活化。 Ca^{2+} 过量和氧化应激改变造成线粒体通透性不可逆损伤,能量来源完全丧失;且线粒体膜间腔内多种潜在有害蛋白释放,包括Caspase前体、Caspase激活剂Cyt-c、可裂解DNA的凋亡诱导因子(AIF)、核酸内切酶G等,均可诱导细胞死亡。线粒体释放积聚使胞浆 Ca^{2+} 浓度急剧升高,从而激活各种蛋白水解酶和磷脂酶促细胞死亡。

2.3.2 继发凋亡 (1)氧自由基(oxygen free radical, OFR)对OLs的损伤。OFR主要攻击pre-OLs线粒体,激活凋亡诱导因子和Caspase-3,进而导致pre-OLs凋亡^[21-22]。pre-OLs缺乏处理OFR的能力,对OFR攻击具有明显易损性,这可能与其抗氧化防御机制尚不完善有关,脑室旁白质氧化应激的损伤往往发生在髓鞘形成之前,即妊娠23~32周时,此时正是pre-OLs大量出现的时期。清除OFR可减轻WMD^[23]。过氧化脂质是不饱和脂肪酸经自由基作用所形成的过氧化物,过氧化脂质和OFR均有破坏生物膜、核糖核酸和脱氧核糖核酸的作用。体外实验发现,脂质过氧化反应产物E2-异前列腺素对晚期pre-OLs有明显毒性作用,但对成熟OLs无损伤性,提示氧化应激所产生的某种特定内源性成分可能是WMD中OLs变性的潜在机制^[24]。有研究者在WMD患儿脑脊液检测发现脂质过氧化产物升高,升高程度与WMD程度相关,并发现囊性损伤者

高于非囊性损伤者^[25]。以上研究均提示WMD与OFR攻击等氧化应激反应密切相关。

(2)兴奋性氨基酸(EAA)毒性作用。早产儿脑室旁白质中的细胞以pre-OLs和未成熟OLs为主,这两种细胞对谷氨酸(Glutamic acid, Glu)介导的毒性极易感。Glu的毒性作用可通过谷氨酸受体(GluRs)和非受体介导两种途径实现。GluRs介导途径是发育中脑白质缺氧缺血损伤主要机制。GluRs包括亲代谢型谷氨酸受体和亲离子型谷氨酸受体。GluRs在脑白质中表达时间与脑白质易损时间(胎龄23~32周)相一致^[26]。Glu通过亲离子型谷氨酸受体N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸盐/红藻氨酸(AMPA/Kainate)介导OLs前体损伤。缺氧缺血时,NMDA及AMPA/Kainate受体所控离子通道开放,大量 Ca^{2+} 内流,加重突触后细胞内 Ca^{2+} 超载,激活脂肪酶、蛋白酶、核酸内切酶等,导致神经元变性坏死。此时Glu来源于OLs、星形胶质细胞(astrocyte, AC)、脉络丛细胞、轴突等,但具体机制尚不完全清楚。动物实验证实氧气-葡萄糖剥夺(OGD)预处理可使OLs细胞表面AMPA受体亚基GluR2表达下调, Ca^{2+} 内流增加^[27]。AMPA/Kainate受体拮抗剂及 Ca^{2+} 受体拮抗剂在OGD期间或之后应用均可减弱 Ca^{2+} 通透性受体作用。非受体介导途径与谷胱甘肽(Glutathione, GSH)消耗有关。缺氧缺血使胞外大量Glu激活谷氨酸-半胱氨酸(Glu-Cys)交换,胞内Cys大量消耗使GSH合成减少,细胞清除OFR能力下降,OFR介导细胞死亡。有研究发现大鼠模型中此通路与12-脂肪氧化酶(12-LOX)有关,OLs内Cys耗尽时12-LOX活性增强,分泌反应性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)聚集而导致细胞死亡。也有研究发现脂肪氧化酶抑制剂AA-861对ROS聚集有一定抑制作用,成熟OLs对Cys衰竭的抗性是因具有较强的抗氧化作用,由此推论12-LOX活化在氧化应激所致OLs凋亡中有关键作用^[28]。动物实验研究发现给予新生大鼠外源性IL-1受体拮抗剂可减轻缺氧缺血性脑损伤,并减少成年大鼠兴奋性氨基酸所致神经元损伤^[29],说明IL-1 β 在WMD发生过程中可能介导EAA毒性作用。

(3)细胞因子作用。脑缺氧缺血后小胶质细胞(microglia, MG)发挥损伤和保护双向作用。损伤致MG和巨噬细胞等被激活并释放潜在神经毒性物质和炎性因子损伤OLs,如OFR、NO、Glu和TNF- α 等,参与脑白质损伤的发生过程。同时,活化后的MG吞噬死亡神经细胞残骸和变性突触,分泌多种神经

营养因子,表达细胞凋亡负调控因子 bcl-2 而发挥神经保护作用^[30]。Moon 等^[31]应用 F-JB 染色法和离子钙接头蛋白 1 (Iba-1) 免疫组织化学方法,为脑缺血/再灌注损伤后发生 MG 活化和神经元退化提供直接证据,用药物改变 MG 的活性可能是减少神经细胞损伤及改善预后的治疗靶点。

围产期感染已被众学者认为是早产儿 WMD 最主要发病因素之一,目前其作用机制研究在细胞因子和免疫学方面已有较大进展。早产儿脐血临床检测中发现 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子与 WMD 的发生密切相关,且胎龄和 Apgar 评分等因素不影响其相关性^[32-33]。这可能与 IL-6 升高引起全身炎症反应综合征有关。有研究认为 IL-6 $\geq 1.077 \times 10^{-7}$ g/L 是 WMD 发生的独立危险因素^[34]。此后有实验研究阐述 IL-6 与 WMD 相关的可能机制有活化的 MG 释放 IL-6,通过 IL-6 受体、Notch1 或 Hes-1 信号通路抑制神经干细胞分化和成熟,并诱导神经细胞和非神经细胞凋亡。Tsukimori 等^[35]报道 IL-18 与 WMD 和脑性瘫痪密切相关。

MG 的产物、TNF- α 和 IL-1 β 对 OLs 前体及成熟 OLs 均有直接毒性,且具协同作用^[36]。有研究发现 IL-1 β 受体拮抗剂可明显减轻 LPS 诱导的 WMD,还可抑制 Caspase-3 激活^[37]。TNF- α 抗体虽不能抑制 Caspase-3 活化,但可部分抑制 LPS 诱导的 IL-1 β 升高。感染和炎症反应过程中,OLs 损伤系多细胞因子共同作用,包括主要来源于 AC 的 INF- γ 对 Dre-OLs 的直接毒性作用,TNF- α 又可加重其毒性。因此 TNF- α 作为缺血缺氧损伤时 MG 和巨噬细胞等被激活后,所释放的潜在神经毒性物质和炎性因子之一,在 WMD 的发病机制中可能起保护和损失的双重作用。有学者认为反应性星形胶质化(以 AC 增殖或肥大特征)和髓鞘损害是脑白质异常的重要征象,正常新生儿脑组织中不存在肥大 AC,一旦出现则提示脑白质病变^[38]。尸检报告也证实这一理论,早期 WMD 凝固性坏死区周围可见炎症细胞,包括胞浆丰富肿胀、可有双核特征的反应性星形细胞及 MG 和泡沫样巨噬细胞^[39]。Bass 等^[40]发现 IL-1 β 及 IL-6 在 88% WMD 者脑中表达增加,而未发生 WMD 者中仅有 17% 阳性,同时证实 IL-1 β 及 IL-6 的表达细胞为反应性星形细胞和 MG,而神经元和 OLs 未见表达。

以上研究证明围产期感染与炎症反应是导致 WMD 发生的重要机制之一。近年发现多种免疫细胞和细胞因子参与了 WMD 的发生,除上述外还有 IL-10、IL-12 及趋化因子[如巨噬细胞炎性蛋白-1 α

(MIP-1 α)]等^[38, 41]。

(4) 酸中毒损伤机制。AC 可耐受缺氧或酸中毒一段时间,但两者共存时,其耐受性明显下降。Amaral 等^[42]研究发现酸中毒可抑制糖代谢,并使 ATP 完全耗竭,且缺氧致 ATP 产生率及糖代谢率均有所下降,从而加重胞内酸中毒,形成恶性循环致 AC 肿胀、死亡。

2.4 其他

除上述主要机制外,还发现 WMD 与细胞铁稳态的丢失、髓鞘转录因子(MyT1)、Nogo 蛋白等有关。OLs 前体易损的原因之一是其富含铁及铁结合蛋白。富含铁的内环境使早产儿对 OFR 损伤更敏感,在啮齿动物模型缺氧缺血发生前或之后给予去铁胺处理表现出有神经保护作用^[43]。

还有关于具有锌指结构的转录因子及抑制中枢神经再生的髓鞘内活性分子与 WMD 发生的关系报道:Billiards 等^[44]发现 MyT1 对 WMD 发生的作用;WMD 软化灶内髓鞘形成不良,周围可见显著增加的 MyT1 阳性细胞,髓鞘碱性蛋白和髓鞘脂蛋白免疫反应性随之增加,提示 MyT1 对 WMD 发生有一定作用。

此外,慢性、亚致死性低氧可抑制 OLs 表达 Nogo-A,并增加轴突出芽形成,Weiss 等^[45]推测这可能对超低出生体重儿的 WMD 有一定治疗作用。进一步的研究证实 Nogo 家族与中枢神经损伤有密切关系,Nogo-66 受体家族(NgR)主要包括三个糖磷脂酰肌醇受体(NgR1, NgR2 和 NgR3),主要由哺乳动物中枢和外周神经系统的神经元表达。NgR1 已被确认是三个经典髓磷脂相关抑制剂 Nogo-A,髓磷脂相关糖蛋白和 OLs 髓鞘糖蛋白的高亲和力结合蛋白,限制已损伤的大脑内轴突再生。NgR 也可能在对未受损的中枢神经系统轴突和突触可塑性的限制中扮演重要角色,参与神经退行性疾病,通过调节 β -分泌酶的解离是这一过程的可能机制^[46]。

目前国外有最新观点提出 WMD 发生在早产儿,即相当于胎儿中后期(胎龄 24 ~ 40 周),正是人类脑发育最迅速、最复杂的时期^[47],这时期脑白质中 pre-OLs、轴突和神经元(包括板下神经元和后期移行的 GABA 能神经元)迅速发育;出现背侧大脑的脑室下区(SVZ)和腹侧神经节隆起的生发上皮两个增殖区;丘脑、大脑皮层和基底神经节等关键神经元结构也快速增殖发育。在此重要阶段,在缺氧缺血和宫内感染两上游因素作用下,引发下游机制(能量耗竭、再灌注损伤、炎症细胞因子及兴奋性氨基酸毒性作用等)所致的原发性损伤(细胞坏死)和

继发性损伤(细胞凋亡),可使脑发育程序受阻或紊乱,进而累及大脑灰质、小脑、脑干等部位。据此,Volpe 提出了“早产儿脑病(encephalopathy of prematurity)”的新概念。“早产儿脑病”从损伤的病理范围、发病机制和发育相关因素等方面可能更好地反映出早产儿脑损伤的特点及内涵。

2.5 疾病相关高危因素

早产儿脑室旁白质损伤与多种围产期高危因素相关,如低胎龄、低出生体重、机械通气、低碳酸血症、凝血功能障碍、手术创伤、高胆红素血症、多胎妊娠等。其中胎龄和出生体重与早产儿 WMD 发生率呈线性关系^[48],Vannucci 等^[49]提出 CO₂ 对围产期脑组织有保护作用,同样,也有研究认为机械通气 PaCO₂ 不应 <2.6 kPa^[9],但目前尚无损伤低限的确切报道,低碳酸血症引起 WMD 的具体机制也尚不明确。Leviton 等^[50]观察到存在围产期高危因素的 WMD 患儿比成人更可能发生全身炎症反应伴血浆凝血因子增多,提示活化凝血因子可能通过恶化炎症反应加重 WMD。

此外,还有高胆红素血症^[51]、手术创伤、多胎妊娠等^[52]高危因素与 WMD 的相关性的报道。近期研究发现 WMD 的发生与性别显著相关,男性新生儿有较高易发风险,但由于 WMD 的发生系多因素所致,此差异可能有其他因素影响,具体机制还需要进一步的研究^[53]。

3 小结与展望

WMD 直接关系到早产儿的远期生存质量。随着神经影像学及发育生物学的进展,使人们对 WMD 的病理及发病机制有了更深入的认识。早产儿 WMD 的发生是多种因素的共同作用,其发病基础是脑发育不成熟,在遭受围产期缺氧缺血和宫内感染时,通过能量衰竭、兴奋性氨基酸、氧自由基、炎症反应/细胞因子等一系列机制使未成熟的 OLs 受损,继而发生白质发育障碍。这为针对不同发病机制及环节进行预防或药物干预治疗提供了新的思路和途径,也将成为今后研究的热点。

[参 考 文 献]

[1] Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants[J]. J Pediatr, 1999, 134(5): 527-529.
[2] Leviton A, Gilles F. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and “periventricular” leukomalacia: how are they related? [J]. Pediatr Neurol, 1996, 15(2): 127-136.
[3] 陈惠金. 早产儿脑室周围白质软化[J]. 中国实用儿科杂志,

2001(7): 433-434.
[4] 章乐,曹敏恺,蒋犁. 中国人群早产儿脑室周围白质软化危险因素 meta 分析[J]. 临床儿科杂志,2011, 29(1): 81-85.
[5] Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B, Lang U, Pertl B. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: an analysis of obstetric risk factors[J]. Early Hum Dev, 2009, 85(3): 163-169.
[6] Kusters CD, Chen ML, Follett PL, Dammann O. “Intraventricular” hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related[J]. J Child Neurol, 2009, 24(9): 1158-1170.
[7] Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? [J]. Brain Dev, 2012, 34(3): 201-205.
[8] Panigrahy A, Wisnowski JL, Furtado A, Lepore N, Paquette L, Bluml S. Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome[J]. Pediatr Radiol, 2012, 42(1): 33-61.
[9] 徐成阳,王佳祥,冯德广,程兆云,王锋,葛振伟,等. 小儿先天性心脏病术后神经系统并发症临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 24(15): 73-74.
[10] Cools F, Askie LM, Offringa M. Elective high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis [J]. BMC Pediatr, 2009, 9:33.
[11] Santesteban Otazu E, Rodríguez Serna A, Goñi Orayen C, Pérez Legorburu A, Echeverría Lecuona MJ, Martínez Ayucar MM, et al. Mortality and morbidity in very low birth weight infants in the Basque Country and Navarra (2001-2006): population-based study[J]. An Pediatr (Barc), 2012, 77(5): 317-322.
[12] Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome[J]. J Pediatr, 2010, 157(5):720-725.
[13] Silveira RC, Procianny RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis[J]. J Pediatr (Rio J), 2008, 84(3): 211-216.
[14] Riddle A, Luo NL, Manese M, Beardsley DJ, Green L, Rorvik DA, et al. Spatial heterogeneity in oligodendrocyte lineage maturation and not cerebral blood flow predicts fetal ovine periventricular white matter injury[J]. J Neurosci, 2006, 26(11): 3045-3055.
[15] Nakanishi H, Yamanaka S, Koriyama T, Shishida N, Miyagi N, Kim TJ, et al. Clinical characterization and long-term prognosis of neurological development in preterm infants with late-onset circulatory collapse[J]. J Perinatol, 2010, 30(11): 751-756.
[16] Roze E, Kerstjens JM, Maathuis CG. Risk factors for adverse outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction [J]. Pediatrics, 2008, 122(1): 46-52.
[17] Volpe JJ. Electroencephalography may provide insight into timing of premature brain injury[J]. Pediatrics, 2009, 124(3): 542-544.
[18] Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant[J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29(4): 423-440.
[19] Hatzidaki E, Giahiakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009, 88(1): 110-115.
[20] Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C, Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25 Suppl 1: 35-38.
[21] Ten VS, Yao J, Ratner V, Sosunov S, Fraser DA, Botto M, et al. Complement component c1q mediates mitochondria-driven oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. J Neurosci, 2010, 30(6): 2077-2087.
[22] Ten VS, Starkov A. Hypoxic-ischemic injury in the developing

- brain; the role of reactive oxygen species originating in mitochondria[J]. *Neurol Res Int*, 2012, 2012: 542976.
- [23] Votter G, Pham H, Pansiot J, Biran V, Gressens P, Charriaud-Marlangue C, et al. Deleterious effect of hyperoxia at birth on white matter damage in the newborn rat[J]. *Dev Neurosci*, 2011, 33(3-4): 261-269.
- [24] Fraser M, Bennet L, Van Zijl PL, Mocatta TJ, Williams CE, Gluckman PD, et al. Extracellular amino acids and lipid peroxidation products in periventricular white matter during and after cerebral ischemia in preterm fetal sheep[J]. *J Neurochem*, 2008, 105(6): 2214-2223.
- [25] Inder T, Mocatta T, Darlow B, Spencer C, Volpe JJ, Winterbourn C. Elevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VL-BW infants with cerebral white matter injury[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52: 213-218.
- [26] Tekkok SB, Ye Z, Ransom BR. Excitotoxic mechanisms of ischemic injury in myelinated white matter[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(9): 1540-1552.
- [27] Gabryel B, Bielecka A, Stolecka A, Bernacki J, Langfort J. Cytosolic phospholipase A2 inhibition is involved in the protective effect of nortriptyline in primary astrocyte cultures exposed to combined oxygen-glucose deprivation[J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(5): 814-826.
- [28] Pallast S, Arai K, Pekcec A, Yigitkanli K, Yu Z, Wang X, et al. Increased nuclear apoptosis-inducing factor after transient focal ischemia; a 12/15-lipoxygenase-dependent organelle damage pathway[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(6): 1157-1167.
- [29] Gardoni F, Boraso M, Zianni E, Corsini E, Galli CL, Cattabeni F, et al. Distribution of interleukin-1 receptor complex at the synaptic membrane driven by interleukin-1 β and NMDA stimulation[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(1): 14.
- [30] Monier A, Adle-Biassette H, Delezoide AL, Evrard P, Gressens P, Verney C. Entry and distribution of microglial cells in human embryonic and fetal cerebral cortex[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66(5): 372-382.
- [31] Moon JB, Lee CH, Park CW, Cho JH, Hwang IK, Yoo KY, et al. Neuronal degeneration and microglial activation in the ischemic dentate gyrus of the gerbil[J]. *J Vet Med Sci*, 2009, 71: 1381-1386.
- [32] Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Gharehbaghi PM. Comparison of umbilical cord interleukin-6 in preterm infants with premature rupture of membranes and intact membranes[J]. *Saudi Med J*, 2008, 29(2): 224-228.
- [33] Neta GI, von Ehrenstein OS, Goldman LR, Lum K, Sundaram R, Andrews W, et al. Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age and preterm birth[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(8): 859-867.
- [34] Hassanein SM, El-Farrash RA, Hafez HM, Hassanin OM, Abd El Rahman NA. Cord blood interleukin-6 and neonatal morbidities among preterm infants with PCR-positive Ureaplasma urealyticum[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(10): 2106-2110.
- [35] Tsukimori K, Komatsu H, Yoshimura T, Hikino S, Hara T, Wake N, et al. Increased inflammatory markers are associated with early periventricular leukomalacia[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(8): 587-590.
- [36] 俞惠民, 围生期宫内感染与新生儿脑白质损伤[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005(8): 725-727.
- [37] Kumral A, Baskin H, Yesilirmak DC, Ergur BU, Aykan S, Genc S, et al. Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain[J]. *Neonatology*, 2007, 92(4): 269-278.
- [38] Moore CS, Abdullah SL, Brown A, Arulpragasam A, Crocker SJ. How factors secreted from astrocytes impact myelin repair[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(1): 13-21.
- [39] Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67(4): 287-294.
- [40] Bass WT, Buescher ES, Hair PS, White LE, Welch JC, Burke BL. Proinflammatory cytokine-receptor interaction model improves the predictability of cerebral white matter injury in preterm infants[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(4): 211-218.
- [41] Shen Y, Yu HM, Yuan TM, Gu WZ, Wu YD. Erythropoietin attenuates white matter damage, proinflammatory cytokine and chemokine induction in developing rat brain after intrauterine E. coli infection[J]. *Neuropathology*, 2009, 29(5): 528-535.
- [42] Amaral AI, Teixeira AP, Martens S, Bernal V, Sousa MF, Alves PM. Metabolic alterations induced by ischemia in primary cultures of astrocytes: merging 13C NMR spectroscopy and metabolic flux analysis[J]. *J Neurochem*, 2010, 113(3): 735-748.
- [43] Yin Z, Jiang H, Lee ES, Ni M, Erikson KM, Milatovic D, et al. Ferroportin is a manganese-responsive protein that decreases manganese cytotoxicity and accumulation[J]. *J Neurochem*, 2010, 112(5): 1190-1198.
- [44] Billiards SS, Haynes RL, Folkert RD, Borenstein NS, Trachtenberg FL, Rowitch DH, et al. Myelin abnormalities without oligodendrocyte loss in periventricular leukomalacia[J]. *Brain Pathol*, 2008, 18(2): 153-163.
- [45] Weiss J, Takizawa B, McGee A, Stewart WB, Zhang H, Ment L, et al. Neonatal hypoxia suppresses oligodendrocyte Nogo-A and increases axonal sprouting in a rodent model for human prematurity[J]. *Exp Neurol*, 2004, 189(1): 141-149.
- [46] Borrie SC, Baeumer BE, Bandtlow CE. The Nogo-66 receptor family in the intact and diseased CNS[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 349(1): 105-117.
- [47] Volpe JJ. Systemic inflammation, Oligodendroglial maturation, and the encephalopathy of prematurity[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(4): 525-529.
- [48] Tyler CP, Paneth N, Allred EN, Hirtz D, Kuban K, McElrath T, et al. Brain damage in preterm newborns and maternal medication: the ELGAN Study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(3): 191-192.
- [49] Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Brucklacher RM. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat[J]. *Pediatrics*, 1995, 95(6): 868-874.
- [50] Leviton A, Kuban K, O'Shea TM, Paneth N, Fichorova R, Allred EN, et al. The relationship between early concentrations of 25 blood proteins and cerebral white matter injury in preterm newborns: the ELGAN study[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(6): 897-903.
- [51] Amin SB, Prinzing D, Myers G. Hyperbilirubinemia and language delay in premature infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 327-331.
- [52] Resch B, Resch E, Freidl T, Maurer U, Haas J, Müller W. Preterm twin and triplet pregnancies are at increased risk for the development of cystic periventricular leukomalacia[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17(2): 148-152.
- [53] Kakita H, Hussein MH, Yamada Y, Henmi H, Kato S, Kobayashi S, et al. High postnatal oxidative stress in neonatal cystic periventricular leukomalacia[J]. *Brain Dev*, 2009, 31(9): 641-648.