

## 综述 ·

# 未成熟脑的可塑性与高危新生儿早期干预

曹云综述,邵肖梅审校

(复旦大学儿科医院,上海 200032)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2003)06-0574-04

由于新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)的建立和各种生命支持技术的发展,使高危儿的抢救成功率明显提高,同时伴随神经系统疾病及后遗症的发生率增高<sup>[1]</sup>。因此为减少后遗症的发生,对存活的高危儿进行早期干预已日趋成为研究的方向,迄今有关的报道已表明其有效性。但对其作用机制的深入探讨,以及如何从神经发育的角度出发进行科学的干预,仍然是目前研究的热点。本文对此作一综述。

## 1 未成熟脑的特殊可塑性

中枢神经系统的可塑性是指中枢神经系统在形态结构和功能活动上的可修饰性,通常在发育早期可塑性的程度更大,更易受内外环境因素的影响。中枢神经系统发育要经历神经细胞突触连接的稳固建立、神经元回路形成和功能成熟、发育中神经细胞的编程性细胞死亡(programmed cell death, PCD)这三个彼此相关的过程。哺乳动物包括人类大脑皮层发育的一个普遍特征是早期突触过量产生,随后经选择有用的突触和“修剪”过多的突触而使突触数减少。这一过程同时也伴随神经元的过量产生和随后的死亡,人类大脑皮层发育过程中,大量的神经元死亡,其死亡数大约在70%左右,于出生后0~13周逐渐达到一稳定的数目<sup>[2]</sup>。出生后第1年内婴儿要接受大量的信息,学习很多知识,如掌握词汇、社会交往等。与此相适应,人类大脑皮层产生过多的神经元和突触以储存信息,使婴儿获取更多的信息。神经系统似乎是通过突触的过量增殖来应对早期经验,再由经验相关的神经活动来选择与功能适宜的突触组合。应用PET技术对人类脑发育成熟过程进行研究,通过观察发育过程中各种行为能力的形

成、突触数及能量代谢的改变,结果表明脑发育存在“关键期”,与脑的可塑性密切相关<sup>[3]</sup>。

## 2 脑损伤康复干预实验研究

由于中枢神经系统具有重要的特性——可塑性,使脑损伤后能得到一定程度的功能恢复。大鼠脑缺血梗塞引起的功能障碍可通过丰富环境、康复训练等干预得到改善。Ohlsson等<sup>[4]</sup>通过永久性结扎大脑中动脉造成大鼠脑梗塞模型,比较三种不同的环境干预效果。损伤前后均饲养于孤独环境;损伤前后均饲养于丰富环境;损伤前饲养于孤独环境,损伤后饲养于丰富环境。结果发现饲养于丰富环境(无论开始于损伤前后)的大鼠各项功能检测结果均好于饲养于孤独环境的大鼠。上述干预引起功能改善的同时,并未改变脑损伤程度,表明功能的恢复并非通过改变损伤程度而实现,而是病灶周围的脑组织发生可塑性改变以代偿功能的丧失。研究还发现损伤后过早干预训练是不利的,可增加脑梗塞体积,损伤后24 h即开始干预的大鼠功能恢复较损伤后7 d开始干预的差,可能与过早干预引起谷氨酸释放增多,缺血灶周围组织过度兴奋有关<sup>[5]</sup>。

以上为成年动物脑损伤后干预效果的研究。未成熟脑具有更大的可塑性,脑损伤后的环境干预和训练可促进功能恢复。研究表明,饲养于丰富环境的大鼠皮层较饲养于标准鼠笼的大鼠增加16%,学习能力增强。近期的研究报道<sup>[6]</sup>,出生前酒精暴露可引起大鼠皮层的兴奋性和可塑性降低,而丰富环境则可提高皮层的兴奋性和可塑性。此外新生鼠酒精暴露引起的运动功能障碍可通过复杂的运动训练得到改善。

[收稿日期] 2003-02-27; [修回日期] 2003-05-28

[作者简介] 曹云(1967-),女,博士,副主任医师。主攻方向:新生儿缺氧缺血性脑损伤防治。

### 3 康复干预促进功能恢复的机制

#### 3.1 形态学改变

丰富环境可使星形胶质细胞增多,胞体增大。大鼠出生后早期接受多种感觉刺激可使视觉皮层树突的长度增加、分枝增多。此外丰富环境刺激可使海马神经元树突分枝、树突棘数目增多。饲养于丰富环境可使大鼠海马扣带回形成更多新的神经元<sup>[7]</sup>,并可减少海马神经元凋亡发生<sup>[8]</sup>。

#### 3.2 突触可塑性

上述轴突长芽、树突长度、分枝、树突棘的变化表明中枢神经系统可能产生新的突触,形成新的神经元回路。应用电镜观察发现丰富环境刺激可使视觉皮层突触超微结构发生改变。最近的研究<sup>[9]</sup>应用立体定位的电镜技术观察了丰富环境刺激对小鼠海马 CA1 区突触密度的影响,结果显示:饲养于丰富环境可使海马 CA1 区的突触密度增加 20 %。

此外未成熟脑具有其特殊的可塑性,发育中存在突触重建或突触重排。研究发现新生大鼠视觉皮层存在“休眠”的突触,活动刺激可使处于静息状态的“休眠”突触转化为功能状态的活化突触<sup>[10]</sup>,这种转变在发育过程中对突触联系的强化、稳固具有重要作用。

#### 3.3 分子机制

Neep<sup>[11]</sup>的研究发现运动训练可增加大鼠海马 CA1、CA3、CA4 区锥体细胞和扣带回颗粒层细胞,以及后侧新皮层 II ~ III、V ~ VI 层细胞脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 表达,并与大鼠的运动量呈正相关。最近有研究报道<sup>[12]</sup>成年大鼠脑梗塞后丰富环境对脑内 BDNF 表达的影响,损伤后即给予丰富环境刺激,结果发现损伤后 12 d 时可使损伤灶周围及对侧脑皮层和海马 BDNF mRNA 表达减少,作者认为缺血性脑损伤时,兴奋性神经毒性是其主要发病机制,而 BDNF 可促进兴奋性突触传递,因此,BDNF 下降可抑制过度的神经兴奋性,说明损伤后早期降低神经元的兴奋性是有益的。

另外突触可塑性电生理形式长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD) 的产生依赖于 NMDA 受体。研究表明丰富环境引起的行为改变可由 NMDA 受体介导。对发育中的脑 NMDA 受体对突触的可塑性具有重要的作用。

随着分子生物学进展,环境刺激和训练对脑内

即刻早基因的表达也是目前研究的热点。研究发现环境刺激可使成年大鼠脑内 c-fos 基因表达增加, fos 蛋白增多。此外新的环境刺激也可使发育中的大鼠海马 c-fos 基因表达增加,其意义可能与海马 CA3-CA1 区突触发育的改变有关<sup>[13]</sup>。

### 4 高危新生儿干预的临床研究

#### 4.1 新生儿期干预

大量研究主要针对早产儿,一种观点认为 NICU 中早产儿处于“感觉剥夺”的状态(如缺少在子宫内或出生后在家庭中可接受的感觉刺激),因此主张给予以下干预: 婴儿按摩,已有很多研究报道其有效性,并探讨其可能的机制,但在实际操作中仍然存在一些问题,有些患儿接受按摩后出现虚脱表现,可能因过度刺激干扰了生理平衡。因此临床上要确定干预的禁忌症,并且要对干预结束后的表现进行研究。另外目前有关的研究尚缺乏远期效果的观察。 丰富感觉刺激:多种感觉刺激结合进行干预,包括触觉刺激(触摸、吸吮、体位改变等);本体感觉刺激(摇床、震动的水床等);听觉刺激(音乐、母亲声音的录音、母亲的心跳录音);视觉刺激(周围环境的布置)。结果报道干预可改善患儿的神经行为状态,缩短住院时间,促进精神运动发育。但有学者认为此方法忽略了各种感觉发育的时间顺序。对早产儿的刺激应遵循发育规律,研究表明,感觉系统功能的发育按一定的顺序进行,最先出现的是口周部、鼻部的反应,随后是本体感觉、视觉、听觉反应,嗅觉和味觉功能出现于本体感觉和听觉之间。因此设计对早产儿进行感觉刺激的干预计划要考虑孕龄,婴儿刺激必须与感觉发育相关连起来才是最有效的。干预的目的是据孕龄给予不同的感觉刺激维持和有利于发育,而非加速其发育,干预所选用的刺激应是针对已发育成熟或即将成熟的感觉系统的刺激。如对早产儿进行前庭-本体感觉刺激干预可促进听觉和视觉功能发育。 Kangaroo Care:母子肌肤直接接触的形式,将新生儿放于母亲的胸前,类似袋鼠的行为而得名,近来在发达国家的婴儿室被用于研究对婴儿的行为干预。通过母子肌肤接触 (skin-to-skin) 进行触觉刺激,可促进体温调节,减少周期性呼吸和呼吸暂停的发生和用氧,缩短在暖箱中生活的时间和住院天数<sup>[14]</sup>,促进神经和认知行为的发育<sup>[15]</sup>。

新生儿个体发育护理和评估方案 (newborn individualized developmental care and assessment program, NIDCAP): NIDCAP 由 Als 从发育心理学角

度出发而建立的。自出生 3 d 便开始进行,持续到纠正胎龄 36 周。由专业培训护理人员每周 1 次对患儿日常表现及对外界刺激的反应进行观察,评估患儿的行为能力和状态,然后再根据其所处的发育阶段提出个体化的干预方案,以后随着婴儿的逐渐发育成熟,对方案进行适宜的调整,注重家长和患儿的相互作用。已有很多报道干预的近期和远期效果,如可缩短机械通气的时间,减少用氧,促进体重增长,缩短住院天数,促进精神运动发育等<sup>[16]</sup>。目前对其干预效果的确定仍在进行随机对照研究。

另一相反的观点认为,NICU 是由很多技术设备组成的环境,早产儿在其中受到过多的刺激,同时也认识到其潜在的危害,如对早产儿过多的刺激可产生对中枢神经系统不利的影响<sup>[17]</sup>,甚至有研究者提出“训练”功能状态未成熟的早产儿是不合适的。正常新生儿有 6 种状态:安静睡眠、活动睡眠、瞌睡、安静觉醒、活动觉醒、哭,其间可互相转化。所有干预方法均是通过稳定上述状态并调节其转化而影响发育,干预的目的是使患儿调整到一种理想的状态——安静觉醒,以接受外界信息(如各种感觉传入信息)并产生适宜的反应。但胎龄很小的早产儿上述状态还未形成,刚经历疾病打击的足月儿其状态不稳定,易发生紊乱。Lacy<sup>[18]</sup>等分析了 1980 年到 1990 年有关 NICU 中对早产儿进行干预的研究文献,得出如下结论:大多数研究采用了对早产儿进行额外刺激的干预形式,但未考虑患儿的状态和应对外界刺激的能力,认为 NICU 中对早产儿的干预方法应建立在发育的基础上。在 NICU 主张对高危新生儿提供必要的保护措施,避免过多的光照、噪音刺激,减少侵袭性操作,而不是对这些体弱的患儿进行过多的干预刺激,如对危重儿的个别护理、集中护理等。NICU 对早产儿的镇痛干预可减少 IVH、PVL 和新生儿死亡的发生率<sup>[19]</sup>。

#### 4.2 出院后干预

出院后干预的形式主要为:家庭中进行的干预:由专业培训的人员定期家访指导;康复中心进行的干预。干预对象分别针对患儿和家长。对 31 个有关研究进行 meta 分析结果表明对有生物学高危因素的患儿早期干预可促进发育过程。但这些研究都存在一定缺陷,具有局限性,如对结果评估方法不一,有关患儿和家庭的信息提供不全面,干预方法不一致。尽管如此,这些早期的研究为以后更合理的制订干预计划,进行科学的研究打下了基础。随后在美国于上世纪 90 年代完成了规模最大的有关早产儿和低出生体重儿早期干预的多中心的临床随

机对照研究——婴儿健康和发育计划(infant health and development program, IHDP),研究对象为来自 8 个中心的近 1 000 名患儿,干预时间自出院起到 3 岁,所有患儿均接受随访及发育评估,干预组另外接受:家访,提供儿童健康发育的信息,给予家庭支持;儿童发育中心提供的干预;家长会,提供育儿知识和社会帮助。通过定期随访评估判断干预效果。研究结果显示 24 月和 36 月时干预组认知发育评分均高于对照组,同时干预组患儿社会情感发育好于非干预组患儿,行为问题较少,IHDP 计划还可减少家长的行为问题(如母亲的抑郁行为),增进亲子关系,提高患儿和家长参与干预计划的积极性<sup>[20]</sup>。

## 5 展望

婴儿的脑较儿童及成人有更大的可塑性,发育中存在编程性细胞死亡(目前认为即凋亡),如脑损伤发生于凋亡前或凋亡过程中,一旦明确了凋亡的调节机制,就有可能通过某一途径保存更多的神经细胞,对损伤的神经系统进行代偿来减轻脑发育的异常。如前所述,目前动物实验已有报道丰富环境刺激可减少神经细胞凋亡。

从发育的角度为达到远期的干预效果,使其具有持续的有效性,需对以下方面进一步研究:干预开始的时间,是否有必要从出生时即开始干预?干预持续的时间,如何延续干预计划,需干预到多久?如何更好地评价干预效果。

依照循证医学的原则,为确定早期干预的效果并将干预方法在临床推广尚需进行设计合理的远期效果研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Salokorpi T, Rautio T, Sajaniemi N, Serenius-Sirve S, Tuomi H, Vonwendt L. Neurological development up to the age of four years of extremely low birthweight infants born in Southern Finland in 1991 - 1994 [J]. Acta Paediatr, 2001, 90 (2): 218 - 221.
- [2] Rabinowicz T, Courten-Myers GM, McDonald-Comber Petetot J, et al. Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation [J]. J Neuropath Exp Neurol, 1996, 55 (3): 320 - 332.
- [3] Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET [J]. Pre Med, 1998, 27 (2): 184 - 188.
- [4] Ohlsson AL, Johansson BB. Environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats [J]. Stroke, 1995, 26 (4):

644 - 649.

[5] Risedal A, Zeng J, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(9): 997 - 1003.

[6] Rema V, Ebner FF. Effect of enriched environment rearing on impairments in cortical excitability and plasticity after prenatal alcohol exposure [J]. J Neurosci, 1999, 19(24): 10993 - 11006.

[7] Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment [J]. Nature, 1997, 386(3): 493 - 495.

[8] Young D, Lawlor PA, Leone P, Dragunow M, During MJ. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective [J]. Nat Med, 1999, 5(4): 448 - 453.

[9] Rampon C, Tang YP, Goodhouse J, Shimizu E, Lcyin M, Tsien JZ. Enrichment induces structural change and recovery from non-spatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice [J]. Nat Neurosci, 2000, 3(3): 238 - 244.

[10] Rumpel S, Hatt H, Gottmann K. Silent synapses in the developing rat visual cortex: evidence for postsynaptic expression of synaptic plasticity [J]. J Neurosci, 1998, 18(21): 8863 - 8874.

[11] Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins [J]. Nature, 1995, 373(6510): 109.

[12] Zhao LR, Mattsson B, Johansson BB. Environmental influence of brain-derived neurotrophic factor messenger and expression after middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats [J]. Neurosci, 2000, 97(1): 177 - 184.

[13] Hess US, Lynch G, Gall CM. Changes in c-fos mRNA expression in rat brain during odor discrimination learning: differential involvement of hippocampal subfields CA1 and CA3 [J]. J Neurosci, 1995, 15(7 pt 1): 4786 - 4795.

[14] Whitelaw A, Heisterkamp G, Sleath K, et al. Skin-to-skin contact for very low birthweight infants and their mothers [J]. Arch Dis Child, 1998, 63: 1377 - 1381.

[15] Feldman R, Eidelman AI. Intervention programs for premature infants: How and do they affect development [J]? Clin Perinatol, 1998, 25: 613 - 626.

[16] Kleberg A, Westrup B, Stjernqvist K. Developmental outcome, child behaviour and mother-child interaction at 3 years of age following Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) intervention [J]. Early Hum Dev, 2000, 60(2): 123 - 135.

[17] Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates [J]. Biol Neonate, 1998, 73(1): 1 - 9.

[18] Lacy JB, Ohlsson A. Behavioral outcomes of environmental or caregiving hospital-based interventions for preterm infants: a critical overview [J]. Acta Paediatr, 1993, 82(4): 408 - 415.

[19] Anand KJS, McIntosh N, Lagercrantz H, et al. Analgesia and sedation in ventilated preterm neonates: Results from the pilot NOPAIN trial [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1999, 153(4): 331 - 338.

[20] Ramey CT, Bryant DM, Wasik BH, Sparling JJ, Fendt KH, Lavange LM. Infant health and development program for low birth weight, premature infants: program elements, family participation, and child intelligence [J]. Pediatrics, 1992, 89(3): 454 - 465.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

新生儿颅脑 B 超诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑 B 超检查诊断技术,北京大学第一医院儿科技计划于 2004 年 3 月下旬举办为期 5 天的新生儿颅脑 B 超诊断学习班。本班属国家级继续教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 15 学分。主要授课内容包括:相关中枢神经系统疾病;不同疾病颅脑 B 超诊断;不同影像检查方法的比较与选择;B 超检查原理方法;B 超及解剖实习。招收学员对象:儿科新生儿专业医师,B 超专业医师、技师。学费 800 元(含讲义)。欲参加者请联系:北京大学第一医院儿科(邮编 100034)汤泽中、姜毅。电话:010 - 66171122 转 3213 或 3429。我们将给您寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科  
2003 年 10 月 10 日