

新生儿脑损伤专栏·综述

早产儿脑室周围白质软化治疗进展

李晋辉 综述 母得志 审校

(四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)04-0327-03

随着产科和新生儿重症监护技术的不断提高,早产儿存活率增加,早产儿脑损伤的发病率亦逐年增加。早产儿脑损伤包括脑室周围白质软化(PVL)、脑室内出血(IVH)、出血后脑积水等。近年来,IVH发生率呈逐渐下降趋势,因此PVL已上升为早产儿脑损伤的主要类型。正确认识及治疗早产儿PVL,对减少中枢神经系统功能障碍,降低脑瘫、认知及行为学后遗症的发生有重要意义。本文就早产儿PVL的治疗进展作一综述。

1 神经营养因子

自最早发现神经生长因子以来,陆续发现了许多神经营养因子,它们对特定神经细胞的发育及神经系统发育成熟后功能的维持起重要作用。近年来,关于神经营养因子是否对PVL有治疗作用的研究已成为热点。Zumekeller^[1]在培养细胞中加入胰岛素样生长因子(IGF),可促进少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)的增生和髓鞘形成,减轻髓鞘破坏,促进OL的再生,可能对PVL具有一定治疗作用。研究表明,脑缺血发生后,在对缺血耐受的细胞中,脑源性神经营养因子(BDNF)mRNA及蛋白表达增高,相应酪氨酸受体(TrkB)表达亦增高^[2],提示BDNF对缺血性损伤可能具有一定保护作用。其机制可能为:BDNF与TrkB结合后,TrkB被激活,激活的TrkB主要通过活化Ras-MAPK(Ras-mitogen-activated protein kinase)信号继而导致核内转录因子表达的改变而发挥其保护作用^[3],但Ras-MAPK通路的具体机制现在仍不十分清楚。另有研究发现,神经节细胞缺氧缺血后,BDNF与TrkB结合,通过细胞外信号调控蛋白激酶(ERK)信号通路,使细胞

内cAMP水平增高,引起通路链中的Rho激酶失活^[4],从而阻断损伤后Rho激酶引起的一系列细胞坏死、轴突损害反应。以上实验均提示,神经营养因子在脑缺氧缺血损伤后,具有一定保护作用。但是,目前对神经营养因子脑保护作用的研究,大多数是针对皮质神经细胞,对于脑白质损伤的研究较少,因此神经营养因子是否对PVL具有治疗作用,目前仍存在争议。此外,神经营养因子存在组织穿透限制性,因此想要直接将其应用到损伤部位并保持较高水平,必须反复注入,这也对神经营养因子应用于早产儿疾病治疗提出了更高的要求。

2 一氧化氮

一氧化氮(NO)在中枢神经系统中起神经毒性和神经保护双重作用。越来越多的研究显示,PVL患儿早期吸入适量NO可降低死亡率和促进神经发育。Mestan等^[5]的研究显示,对患不同程度围生期脑损伤的早产儿随机分组采取吸入NO治疗和安慰剂治疗,2岁时进行神经行为学评价,发现NO治疗组的Bayley评分明显高于安慰剂组,且死亡率和认知障碍发生率均低。NO随呼吸道进入体内,吸入的NO可被传递到肺外的器官,因此其可能通过脑血管系统直接作用于脑细胞或神经发育成熟过程,可能机制是:①NO可在肺部直接作用于血液中的中性粒细胞、单核细胞等,产生肺源性细胞因子,通过细胞因子减轻肺外器官的损伤^[6];②NO及NO代谢物在红细胞或血浆蛋白调节下通过血液循环作用于中枢神经系统^[7]。近年来研究提示,Ras/Raf/MEK/ERK通路在NO的神经保护过程中起关键作用。Giddy等^[8]发现,脑缺氧缺血后,引起N-甲基-

[收稿日期]2007-01-17;[修回日期]2007-02-01

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(30570623);四川大学华西医学中心CMB资助项目(00-722)。

[作者简介]李晋辉,女,博士研究生。主攻方向:围生期脑损伤。

[通讯作者]母得志,教授,博士生导师,四川大学华西第二医院儿科,邮编:610041。

D-天门冬氨酸受体(NMDAR)激活,细胞内 Ca^{2+} 超载, Ca^{2+} 进一步激活一氧化氮合酶,最终可导致细胞内 NO 含量增高。NO 直接或通过信号分子 GEF 激活 p21Ras, p21Ras 依次激活 Raf 和 MEK,最终导致磷酸化 ERK 增多,ERK 活化^[9]。ERK 是 MAPKs 家族的一员,可与 CREB 结合,影响 NMDR2、bcl-2 等蛋白合成,调节神经细胞的功能和生存,发挥神经保护作用^[10]。目前对 NO 吸入治疗开始的时间和吸入剂量仍处于探索阶段,因此仍需要大量临床实验和研究以证明 NO 治疗 PVL 的疗效。

3 红细胞生成素

红细胞生成素(EPO)是一种蛋白质类激素,主要对于红细胞生成具有选择性促进作用。近年来发现,EPO 和其受体 EPOR 存在于脑组织中,缺氧可诱导 EPO 在中枢神经系统生成,在新生儿具有促进脑发育和成熟的作用^[11]。其可能机制如下:①缺氧后,神经细胞可产生大量缺氧诱导因子(HIF),HIF 可上调 EPO 基因表达,使 EPO 生成增多,EPOR 激活,而 EPOR 则通过 Jak 和 NF- κ B 信号传导抑制细胞凋亡^[12]。②EPO 可使缺氧脑组织的谷胱甘肽过氧化物酶活性增高,减轻自由基造成的脑损伤^[13]。目前对 EPO 脑保护作用的研究局限于实验室,且动物模型多以皮质损伤为主,因此仍需进一步证实 EPO 对早产儿脑白质损伤的保护作用。

4 糖皮质激素

糖皮质激素对早产儿 PVL 的治疗作用一直以来都存在着争议,争论的重点在于何时使用激素和应用何种激素。研究发现,早产儿生后应用糖皮质激素,具有破坏神经髓鞘形成、促神经细胞死亡及延迟脑发育成熟等负性作用,可能造成严重的远期后遗症^[14]。而产前预防性应用糖皮质激素,可发挥抗炎作用而减轻脑损伤,促进神经细胞发育^[15],显示了一定神经保护作用。Lee 等^[16]对 3 600 例早产儿进行研究,发现产前预防性应用激素的早产儿与未用的早产儿相比,PVL 的发生率较低;应用倍他米松能明显减少早产儿 PVL 的死亡率,且造成的不良后遗症明显少于地塞米松。目前推荐产前预防性应用倍他米松,可预防早产儿 PVL 的发生,降低 PVL 死亡率,且效果优于地塞米松。但产前反复应用糖皮质激素可导致脑损伤加重影响大脑发育,因此,应用糖皮质激素治疗早产儿 PVL 仍需谨慎。

5 谷氨酸受体拮抗剂

谷氨酸是脑组织中主要的兴奋性氨基酸,与其受体结合后发挥“兴奋性毒性”作用,损害少突胶质细胞前体细胞,在早产儿 PVL 发生中起重要作用。谷氨酸受体种类繁多,主要有 NMDAR、 α -氨基羟甲基唑恶丙酸受体(AMPA)等,阻断谷氨酸与其受体的结合,可能抑制其神经毒性作用。托吡酯(topiramate)是针对 AMPAR 的一类拮抗剂,Follett 等^[17]给予 PVL 小鼠托吡酯治疗,发现可阻断谷氨酸与 AMPA 的结合,从而阻断细胞内 Ca^{2+} 超载、细胞坏死等毒性作用,远期可防止 PVL 造成的髓鞘形成不良。托吡酯的作用机制不完全清楚,可能与以下过程有关:①托吡酯直接与 AMPA 结合阻断谷氨酸与其结合;②托吡酯与 AMPAR 磷酸化位点结合,通过蛋白激酶或蛋白磷酸化酶抑制 AMPAR 活性^[18]。托吡酯目前作为抗癫痫药广泛应用于临床,若要应用于早产儿 PVL 治疗,则需多中心临床实验以确定其剂量及证实其安全性。

6 腺苷

腺苷是一种广泛存在的神经递质,由 ATP 脱磷酸而大量生成。研究发现,缺氧缺血后,脑组织中腺苷及其受体(AR)大量表达,腺苷与 AR1 结合可降低脑组织氧耗量,而与 AR2 结合则可能引起脑血管舒张^[19]。而 Marro 等^[20]进一步证明,予以腺苷治疗,受损区神经细胞死亡数减少,提示腺苷的神经保护作用。腺苷的作用机制可能有以下几点:①腺苷与 AR1 结合,引起 KATP 通道开放,可抑制谷氨酸、天冬氨酸等兴奋性氨基酸的释放^[21];②腺苷与 AR1 结合后,阻断 NMDAR^[22];③腺苷与 AR3 结合,通过 MAPK 激活 HIF、VEGF 等,发挥保护作用^[23]。作为治疗早产儿 PVL 的新靶点,近年来对腺苷神经保护作用的研究日益增多,但目前还处于起步阶段,仍需大量的基础及临床研究证明其治疗作用。

7 IL-10

严重的宫内感染,可使小胶质细胞异常活化,产生大量炎症细胞因子,损害少突胶质细胞前体细胞,也可导致早产儿 PVL 发生。Pang 等^[24]应用大肠杆菌制造宫内感染脑白质损伤模型,并对实验动物予以 IL-10 治疗,发现 IL-10 可抑制小胶质细胞活化和

星形细胞胶质瘤形成,同时可促进 OL 成熟和恢复受损髓鞘,提示 IL-10 对 PVL 具有潜在治疗作用。IL-10 的作用机制不十分清楚,可能与其抑制 IL-6 等炎症调节因子有关^[25]。

8 维生素 E

自由基攻击在 PVL 发生中有着重要作用,因此自由基清除剂,如维生素 E 等,可能具有一定保护作用。大规模的随机研究发现,早产儿预防性维生素 E 治疗可降低发生 IVH 和 PVL 的危险性^[26],但目前对其远期治疗效应尚无相关研究证实,从而限制了维生素 E 的临床应用。

PVL 是早产儿常见的脑损伤之一,可造成死亡、认知障碍、痉挛性脑瘫等严重后果,影响人口质量,因此对其进行防治尤为重要。近年来,随着对早产儿 PVL 发病机制的深入认识,对其治疗的研究也取得了进展,但是这些治疗措施仅是针对 PVL 发病机制的某一方面,难免有局限性,且大多为动物实验的结果,尚需大量实验室及多中心临床实验进行验证。

[参 考 文 献]

- [1] Zumekeller W. The effect of insulin-like growth factors on brain myelination and their potential therapeutic application in myelination disorders[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 1997, 1(4):91-101.
- [2] Micheli MR, Bova R, Laurenzi MA, Bazzucchi M, Grassi Zucconi G. Modulation of BDNF and TrkB expression in rat hippocampus in response to acute neurotoxicity by diethyldithiocarbamate[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 410(1):66-70.
- [3] Turner BA, Sparrow J, Cai B, Monroe J, Mikawa T, Hempstead BL. TrkB/BDNF signaling regulates photoreceptor progenitor cell fate decision[J]. *Dev Biol*, 2006, 299(2):455-465.
- [4] Soto I, Rosenthal JJ, Blagburn JM, Blanco RE. Fibroblast growth factor 2 applied to the optic nerve after axotomy up-regulates BDNF and TrkB in ganglion cells by activating the ERK and PKA signaling pathways[J]. *J Neurochem*, 2006, 96(1):82-96.
- [5] Mestan KL, Marks JD, Hecox K, Huo DZ, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide[J]. *New Engl J Med*, 2005, 353(1):23-32.
- [6] Haynes RL, Baud O, Li J, Kinney HC, Volpe JJ, Folkerth RD. Oxidative and nitrate injury in periventricular leukomalacia: a review[J]. *Brain Pathol*, 2005, 15(3):225-233.
- [7] Pawloski JR, Hess DT, Stamler JS. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity[J]. *Nature*, 2001, 409(6820):622-626.
- [8] Gidday JM, Shah AR, Maceren RG, Wang Q, Pelligrino DA, Holtzman DM, et al. Nitric oxide mediates cerebral ischemic tolerance in a neonatal rat model of hypoxia preconditioning[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(3):331-340.
- [9] Liu HQ, Li WB, Li QJ, Zhang M, Sun XC, Feng RF, et al. Nitric oxide participates in the induction of brain ischemic tolerance via activating ERK1/2 signaling pathways[J]. *Neurochem Res*, 2006, 31(7):967-974.
- [10] Boulos S, Meloni BP, Arthur PG, Majda B, Bojarski C, Knuckey NW. Evidence that intracellular cyclophilin A and cyclophilin A/CD147 receptor-mediated ERK1/2 signalling can protect neurons against in vitro oxidative and ischemic injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 25(1):54-64.
- [11] Buemi M, Cavallaro E, Floceari F, Sturiale A, Trimarchi M, Grasso G, et al. Erythropoietin and the brain: from neurodevelopment to neuroprotection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 103(3):275-282.
- [12] Liu J, Narasimhan P, Yu F, Chan PH. Neuroprotection by hypoxic preconditioning involves oxidative stress-mediated expression of hypoxia-inducible factor and erythropoietin[J]. *Stroke*, 2005, 36(6):1264-1269.
- [13] Kumral A, Gonenc S, Acikgoz O, Sonmez A, Genc K, Yilmaz O, et al. Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxia-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Biol Neonate*, 2005, 87(1):15-18.
- [14] Baud O. Postnatal steroid treatment and brain development[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, 89(2):96-100.
- [15] Arque C, Leroux P, Bodenat C, Laquerriere A, Marpeau L, Marret S. Glucocorticoid treatment in an ischaemic-like excitotoxic model of periventricular leukomalacia in mice [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2002, 109(6):989-996.
- [16] Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5):1503-1510.
- [17] Follett PL, Deng WB, Dai WM, Talos DM, Massillon LJ, Rosenberg PA, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(18):4412-4420.
- [18] Gryder DS, Rogawski MA. Selective antagonism of GluR5 kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(18):7069-7074.
- [19] William P. Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation[J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(2):731-738.
- [20] Marro PJ, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of allopurinol on brain adenosine levels during hypoxia in newborn piglets[J]. *Brain Res*, 2006, 1073-1074:444-450.
- [21] Saransaari P, Oja SS. GABA release modified by adenosine receptors in mouse hippocampal slices under normal and ischemic conditions[J]. *Neurochem Res*, 2005, 30(4):467-473.
- [22] Xu K, Puchowicz MA, Lust WD, Lamanna JC. Adenosine treatment delays postischemic hippocampal CA1 loss after cardiac arrest and resuscitation in rats[J]. *Brain Res*, 2006, 1071(1):208-217.
- [23] Merighi S, Benini A, Mirandola P, Gessi S, Varani K, Leung E, et al. Adenosine modulates vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1 in human glioblastoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(1):19-31.
- [24] Pang Y, Rodts-Palenik S, Cai Z, Bennett WA, Rhodes PG. Suppression of glial activation is involved in the protection of IL-10 on maternal E. coli induced neonatal white matter injury[J]. *Dev Brain Res*, 2005, 157(2):141-149.
- [25] Takao T, Flint N, Lee L, Ying XY, Merrill J, Chandross KJ. 17beta-estradiol protects oligodendrocyte from cytotoxicity induced cell death[J]. *J Neurochem*, 2004, 89(2):660-673.
- [26] Felderhoff-Mueser U, Buhner C. Clinical measures to preserve cerebral integrity in preterm infants[J]. *Early Hum Dev*, 2005, 81(3):237-244.

(本文编辑:吉耕中)