

# 早产儿缺氧缺血性脑白质损伤的神经病理学

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(2008)01-0094-04

近年来,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,脑损伤的发病率亦呈逐年增加趋势。根据神经病理学分类,早产儿脑损伤可分为:①脑白质损伤(white matter injury, WMI),包括脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)和弥散性脑白质损伤;②非脑实质区出血,包括脑室周围脑室内出血、蛛网膜下腔出血及脉络丛出血等;③其他部位损伤,如脑实质、小脑、脑干等。WMI是早产儿最常见的脑损伤类型,主要发生于胎龄23~32周的早产儿,是造成严重神经系统后遗症的主要原因。研究表明<sup>[1]</sup>,超过25%的患儿可出现不同程度的永久性运动障碍,脑瘫发生率6%。未发生脑瘫的患儿有25%~50%在学龄前期表现出认知和学习障碍<sup>[2]</sup>。正确认识早产儿WMI的神经病理学改变,将有助于在新生儿期对WMI尽早确诊和积极防治,对降低残疾儿发生率、改善早产儿生存质量意义重大。

## 1 早产儿WMI的病理生理机制

### 1.1 白质血液供应不足

脑白质血流主要来自深穿支动脉,而侧脑室的白质接受来自室管膜下动脉脑室远端血管的供应。深穿支动脉分支与室管膜下动脉系统之间很少或没有吻合支,为动脉血管的边界和终末区,但此处代谢率和对葡萄糖的需求却很高,易受缺氧缺血损害。

### 1.2 脑血管发育不成熟

WMI的分布与髓质穿通动脉的发育一致,而后者又与胎龄密切相关。胎龄越小,髓质穿通动脉发育差,分支少,易造成脑白质弥散性损伤。而胎龄34周以上的新生儿,髓质穿通动脉发育相对成熟,分支多,脑白质损伤多为局灶性。

### 1.3 脑血流调节功能的破坏和不完整性

脑白质是脑血流供应最低区,缺血再灌注后仍不可能迅速恢复缺血前状态。因此低血压、循环功能不全时易患缺血性损害。此外,由于脑血流是压力被动调节,血流异常波动、增高时又易导致脑出血。

### 1.4 少突胶质细胞具有高度易损性

组成脑白质的细胞主要是少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL),它参与白质轴突髓鞘的形成。由于处于高分化状态,OL具有高度易损性。OL前体细胞代谢旺盛,缺氧缺血后易受到氧自由基攻击;同时缺氧缺血时,诱发颅内出血,局部 $Fe^{2+}$ 浓度增加,联合自由基,加重OL损伤。OL表达非NMDA受体,因而对兴奋性氨基酸如谷氨酸的毒性损伤高度敏感,易受其损伤。另外,细胞因子如IL-1, IL-6, TNF、INF等,一方面可直接产生毒性作用,抑制OL前体细胞分化,诱导OL凋亡;另一方面可诱导其他细胞因子产生细胞损害,介导兴奋性氨基酸的细胞毒性作用。

## 2 早产儿WMI的病理特点

### 2.1 早产儿WMI的病理类型

早产儿WMI有两种病理类型,即PVL和弥散性白质病变。WMI病灶伴随着血管的发育而发生,最易发生的部位是侧脑室前角附近、后三角区白质及侧脑室外侧和背侧白质,这些部位与运动功能有关,故临床多表现为痉挛性瘫痪和眼球运动功能障碍<sup>[3]</sup>。病灶多为双侧对称,也可表现为单侧发病。近年来,PVL的发病率有所下降,弥散性白质病变成为早产儿WMI的主要类型<sup>[4]</sup>。

#### 2.1.1 脑室周围白质软化 PVL早期病变集中

[收稿日期]2007-05-07; [修回日期]2007-06-15

[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。

于脑室下区(subventricular zone, SVZ)和脑室周围旁白质区(periventricular white matter, PVWM)。急性缺氧缺血发生后6~12 h,处于高度分化或进行髓鞘化的OL出现轴突肿胀,凝固性坏死。约24~48 h后,坏死部位出现小胶质细胞浸润并伴内皮细胞和星型胶质细胞增生。5 d至2周泡沫样巨噬细胞增多,OL减少,软化囊腔形成<sup>[5]</sup>。如囊腔直径达2 mm以上,超声检查即可探及。随损伤不断加重,泡沫样巨噬细胞大量累积,局部轴突数目减少,星形胶质细胞活化,胶质瘢痕形成<sup>[6]</sup>。侧脑室周围白质病变的后期,在影像学上常出现特征性的侧脑室轻度扩大变形,这是由于损伤的白质萎缩或液化后容积缩小所致。

**2.1.2 弥散性白质损伤** 多见于长期存活的早产儿。弥散性白质损伤早期,大量活化的小胶质细胞聚集于PVWM区,病变晚期则出现大量活化的星形胶质细胞。弥散性白质损伤中,受损细胞主要为OL,约有50%~90% OL受损死亡;而小胶质细胞、星形胶质细胞和轴突则对损伤相对耐受<sup>[7]</sup>。弥散性白质损伤少见囊腔性改变,超声不易检测到病变。OL的损伤将使脑白质的髓鞘化受损,其后遗病理变化是髓鞘化不良、脑白质容量减小和脑室扩大。

白质损伤也可累及皮质。Inder等<sup>[8]</sup>采用核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查,发现早产儿WMI幸存者的皮质和深部灰质容积缩小。另有研究发现<sup>[9]</sup>,脑白质损伤同时伴有小脑容积缩小。越来越多的证据表明,虽然WMI的典型病理改变为选择性白质损伤,但在损伤较严重的病例中,也可能出现皮质和灰质的病变,基底神经节、深部丘脑神经核等也可受累。

## 2.2 成熟度依赖的少突胶质细胞损伤

人类早产儿的脑白质中存在着3种类型的OL,分别为OL前体、未成熟OL和成熟OL。OL前体细胞又分为:早期、中期和晚期OL前体细胞。其中晚期OL前体细胞(pre-OL)可被少突胶质细胞单克隆抗体O4特异性标记,未成熟OL可被O4和O1单克隆抗体同时标记,而成熟OL则由髓鞘碱性蛋白(MBP)特异性标记。OL从其前体细胞发育而来,经历增殖、迁移、分化和存活几个阶段,最后发育为成熟OL,继而构成脑白质的髓鞘。胎龄23~32周是早产儿WMI的高发时间段,而此时脑白质中绝大部分(约90%)为分化十分活跃的pre-OL,是早产儿WMI关键的靶细胞<sup>[10]</sup>。有人<sup>[11]</sup>1997年首先提出,WMI髓鞘形成障碍的根源在于pre-OL死亡,导致不能形成成熟OL。WMI动物模型研究发现,WMI

动物白质中O4阳性标记细胞数目明显减少,提示pre-OL大量死亡<sup>[12]</sup>。pre-OL的损伤将阻断OL继续分化,使脑白质髓鞘化受损,最终髓鞘发育不良、脑白质容积下降和脑室扩大<sup>[13]</sup>。胎龄32周后,在局部神经营养因子等作用下,pre-OL向未成熟OL分化速度加快,髓鞘形成开始,对外界耐受性增加,由此也解释了此阶段WMI发生率下降的原因<sup>[14]</sup>。

pre-OL对缺氧缺血、自由基、炎性细胞因子等高度敏感,导致了WMI病理改变的形成。研究发现<sup>[10]</sup>,缺氧缺血后,体外培养的pre-OL死亡数明显高于未成熟OL和成熟OL,提示pre-OL对缺氧缺血高度敏感。多项研究发现<sup>[15,16]</sup>,OL对自由基攻击的敏感性,也依赖于成熟度,即pre-OL对自由基攻击有明显易损性。pre-OL受自由基攻击后,细胞内谷胱甘肽大量降解,细胞内活性氧产物(ROS)增加而导致pre-OL死亡<sup>[17]</sup>,也可通过激活caspase途径导致pre-OL凋亡<sup>[18]</sup>。pre-OL对炎性细胞因子也高度敏感,TNF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ 可直接损伤pre-OL,也可通过激活Toll样受体而间接导致pre-OL死亡<sup>[19]</sup>。此外,研究发现<sup>[20]</sup>,23~32周胎龄胎儿pre-OL中的谷氨酸受体高表达,提示谷氨酸的毒性作用极易使pre-OL受损。

## 2.3 慢性脑白质损伤中胶质瘢痕的形成

WMI晚期,星形胶质细胞在受损区大量蓄积、活化,胶质瘢痕形成,髓鞘形成严重不良,最终导致慢性弥散性WMI的最终病理改变。对于胶质瘢痕在WMI中的作用,目前仍存在着争议,但近年来研究表明,胶质瘢痕的形成可能阻止髓鞘发育,而透明质酸(hyaluronic acid, HA)和其受体CD44可能起着关键作用。WMI损伤早期,HA主要由局部浸润的T淋巴细胞和小胶质细胞合成,慢性损伤期,星形胶质细胞大量合成HA,同时OL表面表达大量CD44<sup>[21]</sup>。Back等<sup>[22]</sup>研究发现,在胶质瘢痕形成区域,HA和CD44大量蓄积,HA和CD44结合后,可能阻止pre-OL成熟,pre-OL不能正常分化为未成熟OL和成熟OL,导致髓鞘形成不良。此外,Back等<sup>[22]</sup>还发现,在胶质瘢痕区域,仍有大量pre-OL蓄积,由此推测,慢性WMI中,除了细胞死亡外,还可能存在另外一种损伤机制,即在HA、CD44等影响下,pre-OL停止分化而不是死亡,从而影响髓鞘形成。去除局部影响因素,是否会使pre-OL继续分化成熟,这为日后研究提出了新的方向。

## 3 早产儿WMI病理改变的早期检测

对早产儿WMI病理改变的早期检测依赖于影

像学诊断。目前主张对住院早产儿常规进行颅脑超声检查并定期随访,以及时发现常见的脑损伤。脑室周围白质的缺血性病变在超声中呈对称性回声增强,缺血性损伤后,组织溶解不断进行,2~4周后白质软化灶在影像上表现最为清晰,4~6周后转为囊腔性或无回声<sup>[23]</sup>。轻度PVL的囊腔形成较晚,持续时间较短;严重PVL囊腔形成较早,持续时间长。因此,对好发PVL的早产儿即使早期超声检查无明显异常,在生后数月内仍应进行随访,以发现较晚形成的PVL囊腔。

颅脑超声不能识别弥散性白质损伤。MRI对于评价无囊腔形成的弥散性WMI有高度敏感性,尤其在T2加权像上可清楚显示脑白质容量减小和髓鞘形成不良<sup>[24]</sup>。近年来国际上推荐对早期组织水肿探测的最佳方法是弥散加权磁共振成像(diffusion-weighted magnetic imaging, DWI),图像上表现为脑室周围白质水肿区高信号, DWI对脑白质损害的检出率可达到70%以上的<sup>[25]</sup>。弥散张量磁共振成像(diffusion tensor magnetic resonance imaging, DTI)是一种新近应用于临床且无创伤性优点的磁共振成像方法,可以定量分析大脑的微细结构,如定量分析病变组织和正常组织的弥散特征,被认为是早产儿WMI病变早期检测的有效方法<sup>[26]</sup>。

#### 4 早产儿WMI的保护策略

早产儿WMI目前并无特异性治疗,因此早期检测和预防十分重要。新生儿期应密切关注血压和血气的稳定,避免压力被动脑循环的发生。近红外光谱仪对高危早产儿监测,可及时检测到脑血管自动调节功能受损的情况,有利于WMI的早期监测,现已广泛应用于临床。自由基清除剂维生素E、AMPA拮抗剂topiramate、神经营养因子BDNF等对WMI具一定保护作用,但临床可行性尚待进一步研究以证实。研究表明<sup>[27]</sup>,细胞因子IL-10可促进OL成熟和恢复受损髓鞘,提示IL-10对WMI具有潜在治疗作用。糖皮质激素对早产儿WMI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。倍他米松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WMI的发生,降低死亡率,且效果优于地塞米松<sup>[28]</sup>。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WMI仍需谨慎<sup>[28]</sup>。

随着早产儿生存率提高,早产儿脑损伤的发生

也逐年增加。WMI是出生体重<1500g早产儿最常见的脑损伤类型,国外报道发病率为3%~4%。脑白质的不可逆性损伤往往对中枢神经系统的整体功能造成严重影响而出现多种后遗症。近年来,通过对人类及动物模型的研究,对早产儿WMI的病因、病理和发病机制的了解不断深入。在现代病理组织学技术和影像学技术的协助下,早期发现WMI的病理改变已成为可能。尤其是成熟度依赖的少突胶质细胞损伤机制的阐明,进一步为WMI的神经病理改变奠定了理论基础。对WMI晚期胶质瘢痕形成的研究,也为恢复髓鞘生长提供了新途径。对WMI神经病理学的继续深入研究,将有助于早产儿脑损伤的早期发现,及时治疗,也可能为研究其发病机制和治疗途径提供新的研究方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Picuch R, Glidden DV, Partridge JC, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome[J]. *J Pediatr*, 2005, 147(5): 609-616.
- [2] Litt J, Taylor H, Klein N, Hack M. Learning disabilities in children with very low birth weight: prevalence, neuropsychological correlates and educational interventions[J]. *J Learn Disabil*, 2005, 38(2):130-141.
- [3] Haynes RL, Folkert RD, Keefe RJ, Sung I, Swzeda LI, Rosenberg PA, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia[J]. *J Neuro-pathol Exp Neurol*, 2003, 62(5):441-450.
- [4] Hamrick S, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leukomalacia[J]. *Disabil Rehabil*, 2004, 145(5):593-599.
- [5] Kinney H, Back SA. Human oligodendroglial development: relationship to periventricular leukomalacia[J]. *Semi Pediatr Neurol*, 1998, 5(3):180-189.
- [6] Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant[J]. *Pediatr Res*, 2001, 50(5):553-562.
- [7] Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanism[J]. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2006, 12(2):129-140.
- [8] Inder TE, Warfield S, Wang H, Huppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(2):286-294.
- [9] Srinivasan L, Allsop J, Counsell SJ, Boardman JP, Edwards AD, Rutherford M. Smaller cerebellar volume in very preterm infants at term-equivalent are associated with the presence of supratentorial lesions[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(3):573-579.
- [10] Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(4):1302-1312.
- [11] Back SA, Volpe JJ. Cellular and molecular pathogenesis of periventricular white matter injury[J]. *Ment Retard Dev Disabil*

- Res Rev, 1997, 3(1):97-107.
- [12] Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(1):2-14.
- [13] Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Volpe JJ, Kinney HC. Arrested oligodendrocyte lineage progression during human cerebral white matter development; dissociation between the timing of progenitors differentiation and myelinogenesis[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(2):197-211.
- [14] Kinney HC. Human myelination and perinatal white matter disorders [J]. *J Neurological Sci*, 2005, 228(2):190-192.
- [15] Fragoso G, Martinez-Bermudez A, Liu HN, Khorchid A, Chemtob S, Mushynski WE, et al. Developmental differences in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced oligodendrocyte cell death; role of glutathione, mitogen-activated protein kinases and caspase 3[J]. *J Neurochem*, 2004, 90(3):392-404.
- [16] Back SA, Luo NL, Mallinson RA, O'Malley JP, Wallen LD, Frei B, et al. Selective vulnerability of preterm white matter to oxidative damage defined by F2-isoprostanes[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(1):108-120.
- [17] Mronga T, Stahnke T, Goldbaum O, Richter-Landsberg C. Mitochondrial pathway is involved in hydrogen-peroxide-induced apoptotic cell death of oligodendrocytes[J]. *Glia*, 2004, 46(4):446-455.
- [18] Baud O, Li J, Zhang Y, Neve RL, Volpe JJ, Rosenberg PA. Nitric oxide-induced cell death in developing oligodendrocytes is associated with mitochondrial dysfunction and apoptosis-inducing factor transduction[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(7):1713-1726.
- [19] Lehnardt S, Lachance C, Patrizi S, Lefebvre S, Follet PL, Jensen FE, et al. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(7):2478-2486.
- [20] Follet 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.
- [21] Marret S, Delpech B, Delpech A, Asou H, Girard N, Courel MN, et al. Expression and effects of hyaluronan and of the hyaluronan-binding protein hyaluronectin in newborn rat brain glial cell cultures[J]. *J Neurochem*, 1994, 62(4):1285-1295.
- [22] Back SA, Tuohy TM, Chen H, Wallingford N, Craig A, Struve J, et al. Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation [J]. *Nat Med*, 2005, 11(9):966-972.
- [23] Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vires LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localized extensive cystic periventricular leukomalacia [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 84(3):F151-156.
- [24] Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(4):992-998.
- [25] Counsell S, Allsop J, Harrison M, Larkman D, Kennea N, Kapellou O, et al. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality [J]. *Pediatrics*, 2003, 112(1):176-180.
- [26] Berman J, Mukherjee P, Partridge JC, Miller SP. Quantitative diffusion tensor MRI fiber tractography of sensorimotor development in premature infants [J]. *Neuroimage*, 2005, 27(3):862-871.
- [27] 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.
- [28] 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.

(本文编辑:吉耕中)