

· 综述 ·

早产儿脑室周围-脑室内出血研究进展

刘敬,尹晓娟 综述,封志纯 审校

(北京军区总医院附属八一儿童医院新生儿科,北京 100700)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)03-0435-06

脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH)是早产儿常见颅内病变,是导致早产儿死亡和伤残的重要原因之一^[1]。既往认为严重神经系统后遗症主要发生于重度颅内出血患者,而轻度出血则预后良好。但近年研究结果表明,即便是那些无明显临床症状的轻度(I~II级)出血患儿,不但在校正胎龄20月龄时的神经行为发育落后,其在学龄期的表现也很不理想^[2~4]。本文对有关早产儿PVH-IVH的病因与诱因、发病机制及预防方法等方面的研究进展作一介绍,以期最大限度地降低早产儿PVH-IVH发生率并减轻其程度,从而改善早产儿的预后。

1 早产儿脑室周围-脑室内出血的发生率

早产儿PVH-IVH发生率与胎龄和出生体重密切相关,胎龄越小、出生体重越低发生率越高。围产医学技术较发达的国家,早产儿PVH-IVH发生率也较低。如早期Antoniuk等^[5]报告胎龄<32周或/和出生体重低于1 500 g的早产儿室管膜下生发基质-脑室内出血(germinal matrix-intraventricular hemorrhage, GMH)的发生率为20%~40%,主要发生于生后第1周(65%),其中70%的出血为I级。Gerpelli等^[6]报道出生体重<1 500 g的早产儿PVH-IVH发生率为42.3%,其中II级出血占63.8%,IV级出血占8.3%。Ment等^[7]报告早产儿PVH-IVH的发生率为61%。随着围产医学技术的进步,早产儿PVH-IVH发生率也呈下降趋势。发达国家PVH-IVH发生率已由上世纪八十年代的40%降至九十年代的25%^[8],重度PVH-IVH的发生率为5.6%^[9]。然而,超低出生体重儿颅内出血的发生率仍然很高,Limperopoulos等^[10]报道体重低于750 g的小早产儿几乎100%存在不同类型的脑出血或

其他脑损害。我国早产儿PVH-IVH的发生率明显高于发达国家。如上海第二医科大学及上海市儿科研究所对10年住院早产儿的回顾性调查发现早产儿颅内出血的发生率为56.6%,其中重度出血的发生率为16.3%^[11]。首都医科大学附属北京妇产医院对胎龄26周至不满37周的早产儿调查结果显示早产儿PVH-IVH的发生率为55.4%,其中胎龄≤32周者为78.6%,<35周为57.0%,<37周为37.0%,重度出血的发生率为10.2%^[12]。

PVH-IVH 50%发生于生后第1天(其中20%~25%发生于生后12 h内),25%发生于生后第2天,15%发生于生后第3天,因此出血主要发生于生后72 h内占90%;95%发生于出生1周内,少数可迟至生后2周。但有学者发现不少颅内出血发生于更早的时间,如Ment等^[7]报告44%的出血发生于生后6 h内,而Elchalal等^[13]则发现40%的出血发生于生后1 h之内。

随着产前超声诊断技术的进步,有关胎儿(产前)颅内出血的报道越来越多^[13]。胎儿期颅内出血常常导致胎儿死亡或胎儿脑积水,存活者常遗留新生儿惊厥、智力落后、运动发育迟缓和脑瘫等后遗症。因此,那些在出生后早期(1周内)发现的新生儿颅内出血或陈旧性出血,很可能是在胎儿期发生的出血。这也可能是在产后采取预防颅内出血措施而效果并不理想的原因之一,因为有些出血实际上可能在采取措施之前就已经发生。

2 早产儿脑室周围-脑室内出血的发病机制

早产儿易于发生颅内出血的根本原因是室管膜下存在不成熟的胚胎生发基质^[14~17]。生发基质(germinal matrix, GM)是一种由原始神经元和胶质细胞组成的神经组织,血管形态学研究发现其富含

[收稿日期]2007-12-12;[修回日期]2008-01-14
[作者简介]刘敬,男,主任医师,教授,博士学位,硕士研究生导师。主攻方向:新生儿疾病。

未成熟、脆性极大的幼稚毛细血管,是GM易于发生出血的重要原因。生发基质位于侧脑室底的室管膜下,其最突出的部分位于尾状核头部,从侧脑室前角延续至颞角,第三和第四脑室顶部也存在。室管膜下生发基质在胎龄24~32周时最显著,以后逐渐萎缩,至足月时仅在尾状核丘脑沟处存在少量生发组织。透射电镜观察表明由于早产儿室管膜下生发基质和脉络丛毛细血管内皮细胞外基质成分(Ⅳ型胶原、Laminin和Fibronectin等)较少,致使大部分毛细血管内皮细胞无完整基膜,仅有不连续、厚薄不一、电子密度较低的基膜样物质或者基膜厚度较薄(约40~50 μm,正常毛细血管内皮基膜厚度70~100 μm);内皮为有孔型,内皮细胞间的连接短而直;而且该处缺乏胶原和弹力纤维支持。因此,当受到高危因素影响引起颅内压和脑血流动力学波动时,由于室管膜下生发基质和脉络丛毛细血管内皮无基膜保护,毛细血管的伸展性较差,细胞间连接即易于断裂而引起出血。生发基质易于出血的原因和机制除前述原因外,尚有:①该处毛细血管壁内皮细胞富含线粒体,代谢旺盛,耗氧量大,对缺氧十分敏感,易引起血管壁破裂。②脑静脉压增高:分娩过程中宫缩和产道对胎头的挤压、机械通气和气胸时中心静脉压与胸内压升高、加之该处小静脉系统迂曲走行(呈“U”型),血流缓慢,易发生栓塞等,均可导致该处毛细血管内压力升高而导致管壁破裂出血。

近年来,El-Khoury等^[18]研究发现23~34周的早产儿室管膜下生发基质内星形胶质细胞终足(astrocyte end-feet)标记物——神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)表达减少,是导致生发基质血管脆性增加而易于破裂出血的重要原因。Ballabh等^[19]研究发现生发基质毛细血管内皮细胞间的紧密连接在胎龄16周时就发育良好,因此认为毛细血管内皮细胞间的紧密连接可能不是导致早产儿易于发生颅内出血的原因。

3 早产儿脑室周围-脑室内出血的高危因素及诱因

虽然室管膜下生发基质的存在是早产儿易于发生颅内出血的根本原因,但仍有多种高危因素可促进其发生与进展。综合文献报告^[1,10-12,20-26],早产儿PVH-IVH的主要高危因素有:小胎龄、低出生体重、窒息(低Apgar评分)、缺氧酸中毒、高碳酸血症或血浆CO₂含量剧烈波动、胎儿宫内窘迫、严重RDS、动脉导管未闭、长时间机械通气、反复气管内

吸引、低血压、高血压与血压异常波动、低血糖、血小板减少、血小板参数及功能异常、坏死性小肠结肠炎、反复脐动脉及外周动脉插管、孕母围生期合并症(如妊娠高血压综合征、胎膜早破、宫内感染、贫血、心脏病等)、肺表面活性物质应用、出生时正压通气等。多胎儿颅内出血发生率并不比单胎者高,而剖宫产也没有降低早产儿PVH-IVH发生率。但有研究表明^[27]阴道分娩可增加出生体重低于751 g的早产儿重度脑室内出血的发生率,随体重增加,阴道分娩的不利影响降低。上述因素的综合或单独作用,引起血压和脑血流动力学的异常波动,超过脑血管的自动调节能力或其自动调节机制受损时,既可导致生发基质和脉络丛毛细血管破裂出血,又可进入脑室,甚至波及脑实质。

4 早产儿脑室周围-脑室内出血的预防

4.1 产后预防

4.1.1 苯巴比妥钠(phenobarbitone) 在新生儿出生后6 h内注射苯巴比妥钠预防早产儿PVH-IVH在临床应用已有二十余年的历史,认为可降低脑的代谢率,增加钠的主动转运和细胞膜ATP酶活性,防止和减轻脑血流动力学紊乱,改善脑组织血流供应,降低颅内压,清除自由基,抑制脂质过氧化等作用,因而可能对早产儿PVH-IVH有一定预防作用。方法是负荷量20 mg/kg体重,分两次间隔12 h给予;负荷量后12 h给予维持量每次2.5 mg/kg,每12 h 1次,共3~5 d。但最新循征医学证据仍表明产后注射苯巴比妥钠不但没有降低早产儿PVH-IVH发生率,且可增加机械通气的使用几率,因此不推荐用于早产儿脑室内出血的预防^[28]。

4.1.2 吲哚美辛(indomethacin) 吲哚美辛是前列腺素合成环氧合酶抑制剂,能够降低血浆前列腺素水平,促进动脉导管关闭,调节脑血流,促进室管膜下生发基质成熟,因而被用于早产儿颅内出血的预防。早期一项涉及1 000余名早产儿的循征医学证据表明,吲哚美辛可降低动脉导管未闭的发生率(*OR* 0.31,95% *CI* 0.22~0.44),降低总的颅内出血发生率(*OR* 0.74,95% *CI* 0.63~0.87)及重度颅内出血发生率(*OR* 0.60,95% *CI* 0.42~0.87)。通常的使用方法是生后6~12 h内开始应用(0.1 mg/kg,静脉注射),每12 h 1次,连用2~3 d。近来一项多中心的临床研究发现吲哚美辛用于早产儿PVH-IVH预防的效果具有性别差异,即对男婴的效果较好,可使其颅内出血发生率降低66%,而对

女婴则无明显影响^[29]。此后的循征医学也证明吡啶美辛预防早产儿 PVH-IVH 确实存在微弱的性别差异^[30]。然而,吡啶美辛虽然对关闭动脉导管和减少重度颅内出血发生率有效,但婴儿的远期预后并没有显著改善,而且具有加重脑缺血、引起坏死性小肠结肠炎等潜在副作用,故未被广泛采用。

4.1.3 维生素E 维生素E作为一种自由基清除剂,可减少脆弱的生发基质毛细血管遭受自由基损伤,因而对早产儿颅内出血有一定预防作用。方法是在婴儿出生后即刻给予维生素E 20 mg/kg 口服,1次/日,连续3次^[31]。

4.1.4 酚磺乙胺(止血敏,ethamsylate) 酚磺乙胺作为一种止血剂用于早产儿颅内出血的预防和治疗最早始于1981年,此后又陆续有不少报告。但最新多中心研究和长期随访结果显示酚磺乙胺虽然对轻度出血有一定预防和治疗作用,但对重度出血无效,也不能提高早产儿成活率、减少脑瘫发生和改善远期预后^[32,33],因此未有被广泛采用。

4.1.5 布洛芬(ibuprofen) 鉴于动物实验显示布洛芬具有抗氧化反应及增强脑血流的调节作用,Dani等^[34]寄希望其对早产儿颅内出血有预防作用。在一项随机、双盲的对照研究中,将155名胎龄<28周的早产儿分为布洛芬治疗组和安慰剂组。治疗组于生后6h内给予布洛芬10 mg/kg,首次给药24及48h后给予第2和第3次,各5 mg/kg。对照组在同样的时间给予安慰剂。结果两组早产儿颅内出血的发生率分别为16%和13%,没有获得期望的结果。

4.2 产前预防

由于早产儿颅内出血多发生于生后24h,甚至1~6h以内,或者在出生前(即胎内)就已经发生。因此,在新生儿出生后预防往往难以取得理想效果。故而很多专家寄希望于产前预防,并试用了很多措施,也取得了一定效果。

4.2.1 产前母亲注射苯巴比妥钠 在新生儿出生后应用苯巴比妥钠预防PVH-IVH的疗效受到质疑后,产前给母亲注射苯巴比妥钠预防早产儿PVH-IVH便成为人们研究的热点,并逐渐有了几项报告。但循征医学分析结果表明产前母亲注射苯巴比妥钠同样未能显示出良好的疗效,因而,同样不能用于早产儿颅内出血的预防^[35]。

4.2.2 产前母亲注射维生素K₁ 产前补充维生素K₁预防早产儿颅内出血已有多年的历史,Crowther等^[36]对5项临床试验420名受试者的分析结果显示这种方法既未能降低早产儿PVH-IVH发生率亦未能减轻其程度。但这种结果不能除外给药

时机的影响,因为多数研究给药至分娩的时间间隔仅4h左右。虽然维生素K₁能够顺利通过胎盘到达胎儿体内,甚至在分娩前35min至数小时给母亲注射维生素K₁即能够使婴儿体内血浆维生素K₁水平升高数倍。但为保证维生素K₁到达早产儿体内后能够合成足够量的凝血因子以发挥凝血止血作用,必须保证孕母产前注射维生素K₁至胎儿分娩有足够长的时间间隔。早期有关对新生儿的研究认为此时间不短于4h即可,但由于胎儿/早产低体重儿肝细胞微粒体酶活性不足,合成凝血因子的能力低下,虽然在分娩前数十分钟至数小时内给予母亲注射维生素K₁即可显著提高婴儿血浆内维生素K₁水平,但婴儿体内凝血因子活性水平并没有明显升高。而我们的研究结果表明^[37],如果此时间间隔在24h以上,则产前给予母亲注射维生素K₁即可显著提高早产儿血浆Ⅱ、Ⅶ、X三种凝血因子活性水平,并降低早产儿颅内出血发生率。有条件者还可在婴儿出生后早期注射活性因子Ⅶ,可显著降低早产儿颅内出血发生率^[38]。

4.2.3 皮质类固醇(corticosteroid) 产前应用皮质激素预防早产儿颅内出血也已有多年的历史,并取得很好的疗效。早期一项超过3700名婴儿的循征医学资料进一步证实了对有早产可能的孕妇产前使用皮质激素的优势,可使早产儿严重呼吸窘迫综合征发生率(OR 0.53,95%CI 0.44~0.63)、颅内出血发生率(OR 0.48,95%CI 0.32~0.72)均显著降低,并减少新生儿死亡(OR 0.60,95%CI 0.48~0.75)。Figueras-Aloy等^[39]最近完成的一项涉及2448名胎龄为23~28周的早产儿的多中心研究,证实产前整疗程皮质激素(首次应用皮质激素至分娩的时间间隔在24h以上或最后一次应用至分娩的时间在1周内)治疗可降低早产儿颅内出血与多囊脑软化发生率、提高早产存活率,降低存活者慢性肺疾病发生率,而部分疗程使用皮质激素(首次应用皮质激素至分娩的时间间隔不足24h或最后一次应用至分娩的时间超过1周)及未使用皮质激素者则早产儿的死亡率和慢性肺疾病发生率则较高。皮质类固醇应在婴儿出生前24~48h应用,其预防早产儿颅内出血的机制在于能够促进生发基质毛细血管血管成熟。近年来,产前应用皮质类固醇可能存在的对母儿的不良影响受到广泛关注。其中对婴儿的不利影响主要是引起低出生体重和头围缩小等,但这些副作用主要发生于多疗程(>3疗程)使用者,而单疗程(在分娩前24h内给予地塞米松10mg或倍他米松12mg一次;或地塞米松5mg或倍

他米松 6 mg q12 h)应用则没有这些不良影响,而且在降低早产儿 RDS 与 PVH-IVH 发生率方面,单疗程与多疗程应用效果无明显差异,因此,建议产前皮质激素的应用不超过两个疗程^[40]。

4.2.4 产前联合应用皮质类固醇与维生素 K₁

如前所述,产前应用皮质类固醇可明显降低早产儿颅内出血发生率,维生素 K₁ 也有一定疗效。我们研究结果^[41]还显示产前联合应用皮质类固醇与维生素 K₁ 较之二者单独应用,可使早产儿颅内出血发生率进一步下降。在一项临床研究中,将胎龄 <35 周的早产儿随机分成 5 组:单疗程地塞米松组(在分娩 24 h 前给予母亲地塞米松 10 mg,1 次);两疗程地塞米松组(分娩前给予母亲地塞米松 10 mg/次,每天 1 次,连用 2 d,最后一次应用至分娩时的时间间隔在 24 h 以上);产前母亲应用维生素 K₁ 组(分娩前母亲补充维生素 K₁);联合应用地塞米松 + 维生素 K₁ 组和对照组(分娩前母亲既未用地塞米松,也未用维生素 K₁ 者),结果显示产前应用皮质类固醇和维生素 K₁ 均可明显降低早产儿 PVH-IVH 发生率,但以二者联合应用效果最好,可使早产儿总的 PVH-IVH 发生率下降 50% 以上、重度出血减少 75%。

4.2.5 产前联合应用硫酸镁与氨茶碱(magnesium sulfate and aminophylline) Di Renzo 等^[42]在分娩前给孕妇联合应用硫酸镁与氨茶碱预防早产儿颅内出血取得了良好效果。将 125 名胎龄 <30 周的早产儿随机分为治疗组和对照组。治疗组孕妇在产前接受硫酸镁、氨茶碱、皮质激素和麻黄碱(ritodrine),对照组孕妇仅接受皮质激素和麻黄碱。硫酸镁的剂量是 4.0g,氨茶碱的剂量是 240 mg 匀速静脉滴注 12 h,然后每 12 h 重复应用 1 次,直至分娩或疗程已达 48 h。结果治疗组和对照组颅内出血的发生率分别为 5.1% 和 20.6% ($P < 0.01$),重度出血发生率分别是 1.3% 和 10.3% ($P < 0.01$)。认为硫酸镁能够稳定胎盘与胎儿脑血流、减少脑缺血-再灌注损伤、阻断兴奋性神经递质受体,并具有抗氧化及减少血小板黏附等作用,因而具有脑保护作用。氨茶碱也具有脑保护作用,并可与皮质激素发挥协同作用。因此,二者合用能够收到良好效果。但该方法需要:①4 种药物同时使用。②需要同时开通两条静脉通道交替给予 4 种药物。③需要每天输液时间在 12 h,然后每 12 h 重复应用 1 次,直至分娩或疗程已达 48 h。因此,这种方法虽然有效,但用药种类较多,药物之间的相互作用难以控制,方法也较为复杂,不适合我国国情。

5 产前产后联合预防

由前述可知,在新生儿出生后 6 h 内注射苯巴比妥钠不能降低早产儿颅内出血的发生率,此与很多出血发生于生后 1~6 h 内或宫内有关。但我们的研究表明^[43],如果将新生儿出生后注射苯巴比妥钠的时间提前至 1~3 h 之内,则虽不能降低早产儿颅内出血总的发生率,但可降低重度出血的发生及减少轻度出血发展转化为重度出血。因此,仍有一定的临床意义。而且,将产前使用皮质激素 + 维生素 K₁,婴儿出生后 1~3 h 之内注射苯巴比妥钠相结合,则可获得更好的预防效果^[43]。

6 产时预防

Mercer 等^[44]报道出生时延迟结扎脐带有降低极低出生体重儿脑室内出血的可能。将 72 例极低出生体重早产儿随机分成出生时即刻结扎脐带组(在婴儿脱离母体后 10 s 内结扎脐带)和延迟结扎脐带组(在婴儿脱离母体后 30~45 s 结扎脐带,平均出生体重 1 151 和 1 175 g,平均胎龄 28.2 和 28.3 周),结果延迟结扎脐带组早产儿脑室内出血的发生率明显低于即刻结扎脐带组(分别为 13% 和 36%, $P < 0.05$)。

7 出血后脑积水的预防

7.1 药物预防

目前尚无有效的药物可以预防或减轻出血后脑室扩张。乙酰唑胺和呋塞米(acetazolamide and furosemide)曾被广泛用于出血后脑积水的治疗,但一个国际合作小组的多中心研究证实这种治疗并无效果^[45,46]。这项研究始于 1992 年,至 1996 年结束,选择年龄在 3 个月以内、均因出血后脑积水脑室扩张超过 4.0 mm 的 177 名婴儿,随机分为对照组和接受乙酰唑胺(100 mg/kg·d)与呋塞米(1 mg/kg·d)联合治疗组,在婴儿满 1 周岁时评价疗效。结果治疗组有 84% 的婴儿在 1 岁前死亡或遗留伤残,而对照组仅 60% 的婴儿死亡或存在伤残(相对危险度 1.14, $P = 0.012$),即乙酰唑胺和呋塞米有增加死亡率和伤残的可能。因此,不能被推荐用于早产儿颅内出血后脑积水及脑室扩张的治疗。

7.2 脑室内注射链激酶(streptokinase)

脑室内出血发生后于脑室内注射链激酶曾被广

泛用于预防出血后脑室扩张与脑积水。但最新循证医学调查发现脑室内注射链激酶后,婴儿脑室扩张与脑积水发生率、需要脑室-腹腔引流的几率及婴儿死亡率与对照组均无差异,同时发现脑脊液穿刺引流仅对有明显高颅压症状者才有意义^[47]。

7.3 脑室-腹腔引流 (ventriculoperitoneal shunt)

上述分析结果表明药物及脑室内注射链激酶均不能有效的治疗或预防出血后脑积水,直至目前仍无更好更简便的方法可供临床选择,而脑室-腹腔引流仍是目前最明智的选择^[48]。

总之,PVH-IVH 是一种严重威胁新生儿健康的疾病,不但死亡率高,存活者亦常遗留脑积水、脑瘫、学习困难、语言障碍、智力落后、行为异常等神经系统发育障碍,给个人、家庭和社会带来沉重负担^[49~51]。一旦发生尚无特效治疗,本文对其病因、发病机制及预防研究进展进行了介绍,提高对该病的认识,对进一步加强相关研究、最大限度地改善早产儿预后具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Owens R. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate [J]. Neonatal Netw, 2005, 24(3): 55-71.
- [2] Van de Bor M, den Ouden L. School performance in adolescents with and without periventricular-intraventricular hemorrhage in the neonatal period [J]. Semin Perinatol, 2004, 28(4):295-303.
- [3] Vollmer B, Lindt S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound [J]. Pediatrics, 2003, 112(5): 1108-1114.
- [4] Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants; effects on neurodevelopment[J]. J Pediatr, 2006, 149(2): 169-173.
- [5] Antoniuk S, da Silva RV. Periventricular and intraventricular hemorrhage in the premature infants[J]. Rev Neurol, 2000,31(3):238-243.
- [6] Gerpelli JL, Santos-Filho AS, Silveira JD, Tani ME, Costa HP. Incidence of peri-intraventricular hemorrhage in preterm newborn infants with birth weight less than 1500 gms: evaluation of brain ultrasonographic studies and necropsy [J]. Arq Neuropsiquiatr, 1992,50(3):284-288.
- [7] Ment LR, Duncan CC. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate; timing and cerebral blood flow changes[J]. J Pediatr, 1984,104(3):419-425.
- [8] Madan A, Hamrick SEG, Ferriero DM. Central nervous system injury and neuroprotection[M]. //Tausch HW, Ballard RA, Gleason CA. Avery's Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, 970-976.
- [9] Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study[J]. Pediatrics, 2003,111(5):e590-e595.
- [10] Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, Disalvo DN, Kinnamon

- DD, Moore M, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors[J]. Pediatrics, 2005, 116(3): 717-724.
- [11] 钱继红,陈惠金,陈冠仪,张丽人,吴圣楣. 住院早产儿脑室内出血10年回顾性调查及影响因素分析[J]. 中国实用儿科杂志,2002,17(7):415-418.
- [12] 刘敏,贺继雯,王琪,赵金辉,王立筠. 早产儿脑室周围-脑室内出血发生率调查及高危因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(3):216-217.
- [13] Elchalal U, Yagel S, Gomori JM, Porat S, Beni-Adani L, Yanai N, et al. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke):dose grade matter? [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 26(3): 233-243.
- [14] Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage [J]. Brain Res Rev, 1999,32(2):107-134.
- [15] Berger R, Garnier Y, Jensen A. Perinatal brain damage: underlying mechanisms and neuroprotective strategies[J]. J Soc Gynecol Investig, 2002,9(4):319-328.
- [16] Schrijon SA, da Silva RV. Periventricular and intracrventricular hemorrhage in the premature infants[J]. Rev Neurol, 2000,31(3):238-243.
- [17] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants[J]. Pediatr Res, 2004,56(1):117-124.
- [18] El-Khoury N, Braun A, Hu F, Pandey M, Nedergaard M, Lagamma EF, et al. Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants [J]. Pediatr Res, 2006, 59(5): 673-679.
- [19] Ballabh P, Hu F, Kumarasiri M, Braun A, Nedergaard M. Development of tight junction molecules in blood vessels of germinal matrix, cerebral cortex, and white matter[J]. Pediatr Res, 2005, 58(4): 791-798.
- [20] Badiee Z. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. Associated risk factors in Isfahan, Iran[J]. Saudi Med J, 2007,28(9): 1362-1366.
- [21] Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. Pediatrics, 2007,119(2): 299-305.
- [22] Siavosh AS, Stein HM, Stein DT, Ohler S, McCarthy ST, Gunning WT. Does platelet dysfunction mediate the development of intraventricular hemorrhage in the premature neonate? [J]. Blood, 2006, 108 (Abstract):1113.
- [23] Krediet TG, Kavelaars A, Vreman HJ, Heijnen CJ, van Bel F. Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. J Pediatr, 2006,148(6): 740-746.
- [24] Babnik J, Stucin-Gantar I, Kornhauser-Cerar L, Sinkovec J, Wraber B, Derganc M. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants [J]. Biol Neonate, 2006,90(2): 113-121.
- [25] Jen HC, Graber JJ, Hill JL, Alais SM, Voigt RW, Strauch ED. Surgical necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage in premature infants below 1000 g[J]. J Pediatr Surg, 2006,41(8): 1425-1430.
- [26] Kaise JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants [J]. J Perinatol, 2006,26(5): 279-285.
- [27] Deulofeut R, Sala A, Lee B. The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1251 grams[J]. Obstet Gy-

- necol, 2005,105(3):525-531.
- [28] Whitelaw A, Odd D. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (4): CD001691.
- [29] Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, Westerveld M, Katz KH, Schneider KC, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants[J]. J Pediatrics, 2004, 145(6):832-834.
- [30] Ohlsson A, Roberts RS, Schmidt B, Davis P, Moddeman D, Saigal S, et al. Male/female differences in indomethacin effects in preterm infants[J]. J Pediatrics, 2005, 147(6):860-862.
- [31] Chiswick M, Gladman G, Sinba S. Vitamin E supplementation and periventricular hemorrhage in the newborn[J]. Am J Clin Nutr, 1991, 53(Suppl):370s-372s.
- [32] Hunt RW. Etamsylate for prevention of periventricular haemorrhage[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(1):F3-F5.
- [33] Schulte J, Osborne J, Benson JW, Cooke R, Drayton M, Murphy J, et al. Developmental outcome of the use of etamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in a randomised controlled trial[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(1):F31-F35.
- [34] Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, et al. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study[J]. Pediatrics, 2005, 115(6):1529-1535.
- [35] Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (3):CD000164.
- [36] Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001, (1):CD00229.
- [37] Liu J, Wang Q, Gao F, He JW, Zhao JH. Maternal antenatal administration of vitamin K₁ results in increasing the activities of vitamin K-dependent coagulation factors in umbilical blood and in decreased the incidence rate of periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants[J]. J Perinat Med, 2006, 34(2):173-176.
- [38] Robertson JD. Prevention of intraventricular haemorrhage: a role for recombinant activated factor VII? [J]. J Paediatr Child Health, 2006, 42(6):325-331.
- [39] Figueras-Aloy J, Serrano MM, Rodriguez JP, Perez CF, Serradilla VR, Jimenez JQ, et al. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23-to 28-week gestational age preterm infants[J]. Am J Perinat, 2005, 22(8):441-448.
- [40] Baud O. Antenatal corticosteroid therapy: benefits and risks[J]. Acta Paediatr, 2004, 44(1):6-10.
- [41] Liu J, Wang Q, Zhao JH, Chen YH, Qin GL. The combined antenatal corticosteroids and vitamin K therapy for preventing periventricular-intraventricular hemorrhage in premature newborns less than 35 weeks gestation[J]. J Trop Pediatr, 2006, 52(5):355-359.
- [42] Di Renzo GC, Mignosa M, Geri S, Burnelli L, Luzi G, Clerici G, et al. The combined maternal administration of magnesium sulfate and aminophylline reduces intraventricular hemorrhage in very preterm neonates[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(2):433-438.
- [43] 刘敬, 王琪, 陈妍华, 朱立春, 赵金辉, 秦桂莲. 早产儿颅内出血的可行性预防方案研究[J]. 中华围产医学杂志, 2006, 9(6):408-411.
- [44] Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, William OH. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial[J]. Pediatrics, 2006, 117(4):1235-1242.
- [45] International PHVD Drug Trial Group. International randomised controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy [J]. Lancet, 1998, 352(9126):433-440.
- [46] Kennedy CR, Ayers S, Campbell MJ, Elbouden D, Hope P, Johnson A. Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy: follow-up at 1 year[J]. Pediatrics, 2001, 108(3):597-607.
- [47] Whitelaw A, Odd DE. Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (4): CD000498.
- [48] Pulido-Rivas P, Martinez-Sarries FJ, Ochoa M, Sola RG. Treatment of hydrocephalus secondary to intraventricular haemorrhage in preterm infants. A review of the literature[J]. Rev Neurol, 2007, 44(10):616-624.
- [49] 林新祝, 黄仲玲, 黄丽芬. 苯巴比妥预防早产儿机械通气后脑室内出血的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(2):145-147.
- [50] 谢利娟, 陈惠金, 陈冠仪, 储淞雯, 吴圣楣. 应用苯巴比妥预防早产儿脑室内出血9年疗效评估[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(6):510-512.
- [51] 张青梅, 吴红敏, 魏克伦. 苯巴比妥对早产儿脑室内出血的预防研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(6):514-542.

(本文编辑:吉耕中)