

· 综述 ·

新生儿低血糖性脑损伤研究进展

宿军 综述 王莉 审校

(新疆医科大学第一附属医院新生儿科,新疆 乌鲁木齐 830054)

[中图分类号] R722.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)05-0446-06

新生儿低血糖是早产儿、小于胎龄儿及糖尿病母亲婴儿等的常见并发症,目前对新生儿低血糖的诊断与临床干预有了较深入的认识,但是新生儿低血糖出现脑损伤的血糖阈值和时间域值并不清楚,持续或反复的低血糖可导致新生儿永久性脑损伤,遗留认知障碍、视觉障碍、枕叶癫痫、脑瘫等后遗症。部分临床医师对新生儿低血糖性脑损伤也缺乏充分的认识,诊断标准有待建立^[1]。现就新生儿低血糖性脑损伤的研究进展综述如下。

1 低血糖研究历史及低血糖性脑损伤概述

新生儿低血糖是一种常见的临床代谢问题,其研究报道已有 100 余年历史,20 世纪 20 年代认为足月儿或早产儿血糖浓度较低是生理性的。1937 年 Hartmann 等^[2]首次报道了新生儿持续性或再发性有严重症状的低血糖症。1959 年 Cornblath 等报告 8 例“症状性新生儿低血糖”的病例^[3]。随着科学的发展,国内外医学专家对新生儿低血糖开展了广泛深入的研究。大量资料显示,新生儿低血糖如未能及时发现和妥善处理,有可能导致永久性脑损伤,即新生儿低血糖脑病(hypoglycemic encephalopathy)^[4]。1989 年 10 月美国儿科学会讨论了新生儿,尤其是正常儿和低出生体重儿低血糖的定义。2004 年 7 月美国缅因州医学中心芭芭拉布什儿童医院新生儿室质量委员会,在检索了 CINAHL、MEDLINE 和 OVID 等数据库并进行文献复习后,制定新生儿低血糖管理指南^[5],并于 2007 年 11 月进行修订。近来 Boluyt 等^[6]曾对有关低血糖对神经发育影响的 18 项临床研究进行 Meta 分析,发现迄今尚无高质量的临床研究能对新生儿血糖水平与神经系统预后的确切关系提出令人信服的证据。随着

医疗技术和检查手段的不断发展,对新生儿低血糖的定义也在不断改进中。20 世纪 30 年代采用基于新生儿症状的临床定义;20 世纪 60~80 年代改为采用基于人群正常值的流行病学定义;合理的低血糖定义无明确的特定值,而是一个连续的血糖浓度降低产生神经功能异常的阈值,此阈值因低血糖原因或其临床情况不同而有很大的差异,近年来基于低血糖所引起的脑电图、内分泌及脑血流等改变,开始采用生理学定义,并提出低血糖干预阈值的概念指导新生儿低血糖的临床诊治^[7]。然而,随后的研究证实没有一种血糖定义方法能完全令人满意,临床症状为非特异性;流行病学调查结果只是简单给出区分正常血糖与低血糖之间的界值,并没有很好地注意低血糖造成的、由轻至重的生物学异常;神经系统功能研究缺乏足够多的相关研究数据;缺乏强有力的前瞻性随机对照试验(RCT)研究来证实低血糖的远期后遗症^[8]。目前我国尚未制定有关新生儿低血糖的诊治常规,对新生儿低血糖的诊断基本沿用以往的临床定义或流行病学定义^[9],诊断界限值偏低。

新生儿大脑处于迅速发育之中,持续或反复发作性低血糖造成中枢神经系统远期的视觉障碍、听力受损、认知异常及继发性癫痫等,其损伤的严重程度超过缺氧缺血性损伤^[10]。低血糖性脑损伤取决于低血糖的严重程度和持续时间以及是否伴有其他合并症^[11]。刘红锋^[12]及陈琤等^[13]报道缺氧缺血(HI)前低血糖可进一步加剧新生大鼠脑缺氧缺血性损害,HI 前高血糖则可明显改善其损伤。目前认为血糖的处理阈值范围可在 2.2~2.6 mmol/L。虽然目前关于儿童、成人胰岛素治疗相关的低血糖处理阈值为 3.3~3.8 mmol/L,但是对于新生儿尚需大样本的前瞻性 RCT 以解决诸如究竟哪个血糖范

[收稿日期]2010-11-19;[修回日期]2010-12-25
[作者简介]宿军,男,硕士研究生。

围可以避免日后的神经系统损伤、血糖 2.2 ~ 3.3 mmol/L 之间是否会引起脑损伤等问题^[14-15]。

2 低血糖性脑损伤的诊断标准

新生儿低血糖性脑损伤尚无统一的诊断标准,陈晓霞等^[16]按照多年超声诊断实践,提出脑成熟度的评价方法。孙丽霞等^[17]报道母亲孕期患糖尿病有可能造成子代脑成熟障碍,可通过颅脑超声对新生儿脑回宽度测量予以评价。梁考文等^[18]报道妊娠期糖代谢紊乱可引起多种新生儿疾病,脑发育不成熟和脑损伤值得关注。毛健等^[19]提出低血糖脑损伤的诊断依据为:(1)入院时均有明显的与低血糖相伴随发生的临床表现或严重的低血糖病史(0 ~ 1.7 mmol/L);(2)全血血糖 $\leq$ 2.0 mmol/L;(3)低血糖时和血糖纠正后一段时间表现有神经系统功能障碍;(4)磁共振(MRI)显示明显脑损伤改变;(5)除外严重的颅内出血、颅内感染、脑发育异常、败血症、先天性代谢性疾病及内分泌疾病所致的脑损伤。Boluyt 等^[6]报道对 18 个关于低血糖后神经发育的研究结果显示,除其中两项研究外,其他研究的方法学质量较差,没有一项研究能够针对新生儿低血糖对神经发育的影响提供可靠评估。最近王璐等^[20]提出的诊断依据为:(1)符合新生儿低血糖诊断;(2)排除其他引起脑损伤的疾病(如缺氧缺血性脑病、感染性疾病等);(3)有阵发性紫绀、震颤、惊厥、呼吸暂停、拒乳、反应低下等症状性低血糖的临床表现;(4)影像检查支持脑损伤。综上所述,低血糖性脑损伤的统一诊断标准尚需进一步研究。

3 低血糖性脑损伤的阈值

目前尚无实验证明血糖低至什么程度及持续多长时间会引起脑损伤。动物实验研究表明,当血糖从 1.36 mmol/L 降到 0.12 mmol/L 过程中,脑电图变得平坦,预示坏死性脑损伤的开始^[21]。Koh 等^[22]研究发现,当足月儿血糖 $<$ 2.6 mmol/L 时,引起神经系统可逆性损伤。Lucas 等^[23]报道,早产儿血糖水平 $<$ 2.5 mmol/L,与不良神经系统预后的发生密切相关。根据对正常新生儿的严密监测,结合血糖水平与神经学、代谢和生理学等,Cornblath 等^[24]将新生儿低血糖定义为:不考虑出生体重和孕周,生后 24 h 内血糖小于 2.2 mmol/L,24 h 后血糖小于 2.2 ~ 2.8 mmol/L,并采用低血糖“干预阈值”(operational threshold)的概念来指导新生儿低血糖

的临床诊治。Lucas 等^[23]对于 661 例早产儿、随访神经系统发育至 18 个月龄的多中心研究显示,可将血糖 $<$ 2.6 mmol/L 作为干预阈值。Alkalay 等^[25]对于 723 例健康足月新生儿的 Meta 分析显示,低血糖的血浆葡萄糖统计学处理阈值生后 1 ~ 2 h 为 1.5 mmol/L,生后 3 ~ 47 h 为 2.2 mmol/L,生后 48 ~ 72 h 为 2.5 mmol/L。Filan 等^[26]报道 4 例枕部脑损伤的低血糖新生儿的最低血糖值接近 0.7 ~ 1.5 mmol/L。对 89 例症状性低血糖新生儿分析表明,血浆血糖低于 1.40 mmol/L,患儿 21% 发生神经系统损伤(95% 的可信区间为 14% ~ 27%)^[27]。毛健等^[19]报道脑损伤首次检测的最低血糖浓度平均为 0.98 ($\leq$ 1.70) mmol/L。Alkalay 等^[28]观察了 23 例发生低血糖新生儿的血糖值、影像学改变及预后,结果表明神经系统损伤程度不仅与低血糖严重程度有关,而且与低血糖的持续时间密切相关。低血糖持续的时间较血糖降低的程度对脑损伤产生更大的影响,持续时间越长,脑损伤程度越重。目前低血糖症状的出现和低血糖性脑损伤发生时,血糖阈值是多少并不明确,但是如果发生低血糖的同时伴有缺氧、缺血等脑对葡萄糖需求增加的情况时,该阈值需相应提高^[29]。因此,有必要制定一个公认的临床干预值,以减少低血糖性脑损伤的发生。

4 低血糖性脑损伤的病理改变

低血糖时能量代谢障碍导致脑细胞软化、肿胀、坏死,脑回萎缩、白质脱髓鞘^[30]。苏净等^[31]研究发现低血糖、低氧血症所引起的脑功能变化类似,但脑内病理改变却不同。缺氧损伤多发生在分水岭区,早产儿以白质损伤为主,足月儿以灰质为主,重度损伤时灰白质均可受累,常伴有不同程度脑出血。而低血糖性脑损伤的病变分布区域与脑血管分布不匹配,以双侧顶枕叶后部脑组织受累较有特征性,一般不伴有脑出血,几乎不累及小脑和脑干。Burns 等^[32]研究发现低血糖性脑损伤形式和部位可多样化。病理报告已证实脑损伤的影像学特点,严重低血糖最一致的表现是枕后皮层急性期水肿和慢性期萎缩。这些主要是长时间严重低血糖脑损伤的病例,目前还没有短期轻度低血糖脑损伤的影像学证据。低血糖性脑损伤也可表现为出血,大脑中动脉区域梗死;顶枕部皮层损伤最常见,同时基底节区和丘脑也可累及。Takeuchi^[33]发现内囊、胼胝体压部和放射冠也是与低血糖有关的脑损伤可累及部位,报道 12 例患儿中胼胝体压部(4 例)、放射冠(2

例)、内囊后肢(1例)的MRI信号亦见异常,其中1例患儿经过及时治疗,在复查时胼胝体压部信号未见异常,表明这种损伤是可逆的^[33-35]。与新生儿低血糖有关的脑损伤较少累及深部灰质核团^[27]。在该研究中,1例患儿仅表现为双侧放射冠、侧脑室旁白质、左侧尾状核及苍白球、胼胝体压部及双侧背侧丘脑磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)信号异常增高。该患儿血糖最低值(1.6 mmol/L)略低于低血糖诊断标准的上限(1.7 mmol/L),分析该患儿脑组织的损伤可能是由低血糖和未被察觉的缺氧共同引起,而且可能以后者作用为主。弥漫性的皮层受累,白质损伤可见于成人严重的低血糖性脑损伤^[36-37],在新生儿少见报道,Takeuchi报道12例中6例弥漫性皮层损伤合并基底节、丘脑和广泛性白质受累,临床上有明显的缺氧缺血表现,后者可能为缺氧缺血的特征表现^[33],而皮层损伤主要与低血糖有关。

5 低血糖性脑损伤的病理生理及发生机制

低血糖性脑损伤受累部位主要是大脑皮层的神经细胞,成人脑损伤部位含较多的N-甲基天门冬氨酸(NMDA)型受体、从而推断新生儿低血糖脑损伤可能与兴奋性氨基酸特异性受体的解剖分布有关;Alfonso等^[38]推测枕叶易损伤可能与Willis环的解剖异常有关。低血糖期间脑血流增多,但枕叶及小脑则与其他部位相反,对糖的利用减少,导致该区域易受损伤。目前并未见报道低血糖所致的小脑损伤,表明该观点可能是片面的。另一种假说认为新生儿期,枕叶的轴突生长、突触发生过快,对血糖需求增强。同时枕叶接受大脑后动脉供血,该动脉同时供应脑干、小脑及部分丘脑,这些部位的代谢均较活跃。视觉皮层的第4层同其他皮层相比更厚,神经元及突触更多,对血糖需要明显增加,也最易发生层状坏死^[39]。低血糖性脑损伤发生的病理机制目前尚不清楚,但多认为可能与下列因素有关^[40-43]:(1)兴奋性氨基酸增加激活NMDA受体,细胞离子通道开放,产生细胞毒性水肿。低血糖时不能维持脑组织葡萄糖的供给,脑电活动减少,游离脂肪酸和氨基酸代谢障碍,中枢神经系统兴奋性神经递质谷氨酸的水平增加。谷氨酸结合到突触后受体,触发了第二信使的释放并且通过异构体的谷氨酸盐的受体改变了细胞膜的离子交换。一些亲离子受体,如NMDA型的谷氨酸受体,与进出细胞的钾、钠、钙的通道有关。正常水平的NMDA受体的活性对脑组

织发育起决定性作用。过度激活NMDA受体,使细胞内的钠离子和钙离子的浓度过度增加,超过神经元内环境平衡机制的调节范围,使跨膜离子梯度改变。(2)代谢障碍和氧自由基损伤可能是细胞水肿的重要原因。低血糖时,ATP和磷酸肌酸等能量物质的缺乏使依赖能量的钠和钙离子正常跨膜浓度梯度恢复机制不能运作。过度的钙内流激活了细胞的磷脂酶和蛋白酶,改变了线粒体的新陈代谢,触发了自由基的形成,改变了突触传递的模式,最终引起神经元坏死。线粒体功能的特殊改变在早期引起的低血糖性脑损伤中起重要作用。通过三羧酸循环减少酶底物的流量,致使线粒体中分子氧降低量减少,同时氧自由基增加,线粒体膜和线粒体DNA损伤。线粒体DNA的断裂干扰了电子传递链酶的合成。细胞恢复ATP水平的能力受损,局部高能磷酸的耗尽也可以改变线粒体膜内外钙离子水平而引发细胞凋亡直接使神经元坏死。(3)新生儿脑缺氧状态下,低血糖也能加重脑损伤。脑缺氧高能磷酸盐耗空,细胞外谷氨酸浓度增加,谷氨酸受体激活,细胞内钠离子和钙离子浓度增加。另外,缺氧时无氧酵解也加速了脑组织内葡萄糖的消耗。低血糖和脑缺氧起协同作用加重了神经元损伤。低血糖也能抑制低氧时的脑血管扩张,损伤了脑缺氧时通过其他途径改善供氧的代偿机制。可见新生儿存在呼吸窘迫或脑缺氧时维持正常血糖的重要性。生理状态下,正常脑功能的维持几乎完全依赖于不断获得葡萄糖而产生ATP,将葡萄糖转运至脑内便成为维持脑代谢的关键步骤,该步骤需要由葡萄糖转运蛋白(GLUT)调节。实验显示脑缺氧缺血发作后,转基因大鼠GLUT基因出现过表达,对缺氧缺血损伤后的大脑具有保护作用,反映了缺氧缺血后葡萄糖利用增加^[44]。国内也有报道,新生大鼠缺氧缺血前的低血糖可以下调GLUT基因表达及合成,并加重脑损伤,而缺氧缺血前的高血糖,可以上调GLUT基因表达及合成,改善脑损伤^[45]。可见在脑缺氧状态下,维持血糖正常具有重要意义。

6 低血糖性脑损伤的临床表现及危险因素

新生儿低血糖性脑损伤无症状型或出现非特异性症状,如:疲倦少动、喂养困难,易激惹,甚至发生惊厥。这些表现同样可以用其他病理情况解释,如出生时窒息、严重感染等。具有高危因素的新生儿低血糖时酮体生成障碍,易发生脑损伤。低血糖性脑损伤的高危因素有^[40]:(1)胎龄 ≤ 36 周;出生体

重小于第3百分位的小于胎龄儿;(2)糖尿病母亲婴儿、Beckwith 综合征、Rh 溶血病;(3)胰岛细胞调节障碍综合征、胰岛素瘤;(4)围产期窒息;(5)母亲药物影响,如 β 阻断剂;(6)败血症;(7)先天性代谢异常,缺乏糖原分解、糖异生及脂肪酸 β 氧化的酶类。

7 新生儿低血糖性脑损伤影像学表现

由于低血糖性脑损伤缺乏特异的临床表现,目前无统一的诊断标准,尽早发现低血糖性脑损伤的影像学证据,对早期判断病情、评估预后具有重要意义。

头颅超声具有准确、快速、方便、无X射线影响、可反复、廉价等优点,但特异性较MRI较低,很难发现顶枕叶脑损伤。CT对低血糖性脑损伤诊断的特异性较低,很难准确反应神经病理改变,且将新生儿暴露于射线之中。

MRI是目前诊断低血糖脑损伤较敏感及特异的检查方法,优于超声及CT检查,可早期诊断^[46]及随访^[41]。目前已有更为先进的影像学技术可用于低血糖脑损伤诊断,如DWI和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)图,两者均可发现早期的脑损伤;磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI),可发现大脑白质轻度损伤时异常髓鞘的形成;磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy,MRS)可用于检测乳酸和肌酸等其他代谢产物。

DWI对组织损伤后细胞内水的移动变化很敏感,在缺氧缺血性脑病,24 h内即可表现异常,而常规MRI中,需5~6 d才能被分辨出来。Kim等^[42]报道的2例,分别在发现低血糖第3、7天行头MRI检查,DWI显示在顶枕叶明显高信号,而在常规T1WI、T2WI上不能清楚显示。Tam等^[47]对45例低血糖新生儿进行了回顾性研究,20例行DWI检查的时间距低血糖最初发作均大于6 d,即使低血糖仍然进展,也未发现枕叶的异常信号。另外25例在低血糖发作6 d内行MRI检查,16例足月儿中有8例发现DWI异常改变,而在9例早产儿中未发现异常信号改变。其中20例于低血糖发作1周内行视觉诱发电位检查,11例有异常改变,DWI异常改变与视觉诱发电位异常表现具有相关性。18例进行了随访,提示枕叶DWI异常改变的患儿很可能出现皮质视觉缺陷。Yalnizogu等^[48]在2007年报道13例低血糖性脑损伤病例的DWI结果,发现脑损伤的形式均表现为顶枕叶受累,3例为单侧,10例为双侧。Burns^[33]于2008年报道35例低血糖性脑损伤早期的DWI结果,33例出现异常,其中10例出现一过性脑水肿,14例基底节、10例白

质、4例内囊后肢出现出血。上述研究结果表明,DWI对于新生儿低血糖性脑损伤的早期诊断及预后判断具有重要价值。近年来,ADC测定也已开始应用于新生儿低血糖性脑损伤的研究中,在Tam等^[47]的报道中,出现视觉缺陷病例,ADC值明显降低。

MRS对于早期了解神经元的功能状态具有重要意义。Kim等^[42]报道2例低血糖性脑损伤患儿,除发现顶枕叶急性期DWI(高信号)及慢性期常规MRI(萎缩)异常外,在早期MRS中,病变区域表现为乳酸、脂肪酸峰的升高及乙酰天门冬氨酸峰降低,对于早期评估新生儿低血糖性脑损伤神经损害的范围及状态,DWI及MRS结果是很有帮助的;基于目前对低血糖损伤细胞学发病机制的研究水平,磷酸盐的MRS检测将可能同时区分ATP中磷酸盐与乳酸浓度的变化。HIE时可检测出ATP减少和乳酸增多,低血糖性脑损伤则显示ATP减少,不伴乳酸增多。ATP/乳酸比值在区分急性和(或)亚急性低血糖及评价低血糖后遗症方面具有重要作用^[43]。

8 低血糖性脑损伤的脑电图改变

新生儿低血糖的脑电生理报道相对较少、尚未知“低血糖是否可引起特异性脑电生理改变”。早期的动物实验^[21]发现,低血糖可引起脑电活动减慢或等电位、爆发抑制。近期发现,低血糖早期可出现一过性额区尖波(FST)的密度增高、FST峰延迟、背景电活动等异常表现^[49]。也有研究发现,随着血糖程度的降低,脑电波频率逐渐减慢、振幅逐渐降低,临床可出现焦虑、昏睡的表现;当血糖<1.36 mmol/L时,脑电图出现等电位改变,提示神经元坏死的发生^[50]。近期部分观点认为无症状性低血糖患儿早期脑电图可无异常改变,但若随访至学龄期则更易出现额颞叶、额顶叶区较低的 δ 电功率、较高的 α 电功率,且脑电图改变与注意缺陷多动障碍(ADHD)和注意缺陷障碍(ADD)相一致。也有学者认为脑电图慢波可作为低血糖的一种亚临床表现形式。脑电图的振幅与波形改变尚能反应低血糖和神经系统损伤的程度^[50]。

9 低血糖性脑损伤的神经系统预后及随访

低血糖性脑损伤的预后取决于持续时间、严重程度、脑血流速率和脑葡萄糖利用率。如能及时诊断和治疗,一般预后良好^[21]。后遗症主要包括视觉障碍、听力损害、认知异常及枕叶癫痫等,随访发现低血糖不引起足月健康大于胎龄儿4岁时的精神运动发育

落后^[51]。但有关临床随访研究的报道较少。应随访患儿神经发育情况、智商、阅读能力、计算能力和运动能力等因素。在校正年龄1个月时接受视觉评估,校正年龄3、6、9、12和18个月时随访生长发育、神经发育、视觉和听视觉情况。神经发育可由临床心理专业医生借助世界卫生组织残疾评定量表进行评估。视觉和听觉可分别通过视觉及听觉诱发电位来评估。

10 新生儿低血糖性脑损伤的预防及干预措施

新生儿低血糖可造成不可逆的神经系统后遗症^[52]。持续、反复的低血糖可严重损害脑部的生长及功能^[53-54],大部分新生儿低血糖多无症状或临床症状无特异性,生后72 h内进行血糖检测对指导临床工作及预防低血糖性脑损伤有重要意义^[55]。

早期喂养是预防低血糖性脑损伤的关键措施。应尽早喂养以预防低血糖性脑损伤^[56]。在纠正低血糖时,一定要严密监测血糖的变化,过度的纠正低血糖造成血糖大范围的波动,甚至形成高血糖同样可以造成脑损伤^[57]。

低血糖性脑损伤的干预方案应个体化,指导家长根据新生儿主要的功能障碍进行训练^[58]。病情稳定后,每天坚持水疗、指针综合疗法,改善血液循环,促使损伤脑功能的康复^[59]。新生儿神经系统具有很强的可塑性,早期功能训练可促进脑损伤患者中枢神经系统功能重组,促进损伤脑细胞的恢复和再生,减轻新生儿脑损伤后遗症^[60]。国外一些学者近来研究家庭干预同时通过网络交流经验的方法,有利于患儿的恢复,还可减轻患儿家庭的负担和精神压力^[61]。

[参 考 文 献]

[1] Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes[J]. Biol Neonate, 2006, 90 (2): 87-88.

[2] Hartmann AF, Jaudon JC. Hypoglycemia[J]. J Pediatr, 1937, 37 (11): 1-36.

[3] Cornblath M, Odell GB, Levin EY. Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy[J]. Pediatrics, 1959, 55 (5): 545-562.

[4] 娄丽芳,张静. 新生儿低血糖脑病的诊治现状[J]. 医学综述, 2010, 16 (13): 2008-2010.

[5] Newborn Nursery QI Committee. Neonatal hypoglycemia: initial and follow up management [DB/OL]. [March 2010]. <https://kr.ihc.com/ext/Dcmnt?ncid=51072065>.

[6] Boluyt N, Van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: A systematic review and design of an optimal future study[J]. Pediatrics, 2006, 117 (6): 2231-2243.

[7] 刘振球,余加林. 早产儿低血糖研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3 (5): 381-386.

[8] 刘志伟,陈惠金. 美国新生儿低血糖管理指南[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25 (8): 618-620.

[9] 沈晓明,王卫平. 儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 136.

[10] 岳少杰,王铭杰,王庆红,余小河,杨于嘉. 先天性高胰岛素血症[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8 (5): 391-394.

[11] 吴懿. 早产儿血糖测定与胰岛素 C-肽关系的临床研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2008, 23 (1): 39-40.

[12] 刘红锋. 正常范围内不同浓度血糖对新生儿缺氧缺血性脑病预后的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14 (5): 96-97.

[13] 陈琤,陈惠金,钱龙华,陈冠仪. 不同血糖水平对缺氧缺血性新生儿大鼠脑病理改变的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21 (14): 894-897.

[14] Jain A, Aggarwal R, Jeevasanker M, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Hypoglycemia in the newborn[J]. Indian Pediatr, 2008, 75 (1): 63-67.

[15] McGowan JE, Price W, Hay WW Jr. Glucose homeostasis[M]// Handbook of Neonatal Intensive Care. 6th ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2006: 382-384.

[16] 陈晓霞,周丛乐,王红梅,侯新琳,苗鸿才,杨慧霞. 糖尿病母亲婴儿脑发育状况的研究[J]. 中华围产医学杂志, 2005, 8 (5): 300-303.

[17] 孙丽霞,周丛乐,王红梅,杨慧霞. 母亲孕期糖尿病对子代脑发育影响的研究[J]. 中华围产医学杂志, 2004, 7 (6): 346-348.

[18] 梁考文,周丛乐,杨慧霞,侯新琳,汤泽中,刘云峰,等. 母亲妊娠期糖代谢异常对新生儿出生结局的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2007, 15 (3): 266-267.

[19] 毛健,陈丽英,富建华,李娟,段洋,薛辛东. 新生儿低血糖脑损伤临床特征与磁共振成像动态变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10 (2): 115-120.

[20] 王璐,范国光,冀旭,孙宝海,郭启勇. 新生儿低血糖脑损伤的MRI表现[J]. 中华放射学杂志, 2009, 43 (1): 42-43.

[21] Auer RN, Olsson Y, Siesj BK. Hypoglycemic brain injury in the rat. Correlation of density of brain damage with the EEG isoelectric time: A quantitative study[J]. Diabetes, 1984, 33 (11): 1090-1098.

[22] Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycemia[J]. Arch Dis Child, 1988, 63 (11): 1353-1358.

[23] Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia[J]. BMJ, 1998, 297 (6659): 1304-1308.

[24] Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds[J]. Pediatrics, 2000, 105 (5): 1141-1145.

[25] Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Elashoff JD, Farber SJ, Simmons CF. Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns[J]. Am J Perinatol, 2006, 23 (2): 115-119.

[26] Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, Kean MJ, Hunt RW. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury[J]. J Pediatr, 2006, 148 (4): 552-555.

[27] Alkalay AL, Flores-Sarnat L, Sarnat HB, Farber SJ, Simmons CF. Plasma glucose concentrations in profound neonatal hypoglycemia[J]. Clin Pediatr, 2006, 45 (6): 550-558.

[28] Alkalay AL, Flores-Sarnat L, Sarnat HB, Moser FG, Simmons CF. Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases[J]. Clin Pediatr, 2005, 44 (9): 783-790.

[29] Caraballo RH, Sakr D, Mozzi M, Guerrero A, Adi JN, Cersósimo RO,

- et al. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia[J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 31(1):24-29.
- [30] 张青梅,吴洪敏. 新生儿低血糖 99 例临床分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(4): 87.
- [31] 苏净,常高峰. 低血糖脑损害研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(1): 61-62.
- [32] Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(1):65-74.
- [33] Takeuchi M. Reversible increased signal intensities in the splenium on diffusion-weighted imaging caused by transient hypoglycemia[J]. *No To Shinkei (Japanese)*, 2005, 57(4):420-421.
- [34] Kim JH, Koh SB. Extensive white matter injury in hypoglycemic coma[J]. *Neurology*, 2007, 68(13):1074.
- [35] Kim JH, Roh JH, Koh SB. Reversible injury of internal capsule and splenium in a patient with transient hypoglycemic hemiparesis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22(6): 282-283.
- [36] Lo L, Tan AC, Umapathi T, Lin CC. Diffusion-weighted MR imaging in early diagnosis and prognosis of hypoglycemia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(6):1222-1224.
- [37] Aoki T, Sato T, Hasegawa K, Ishizaki R, Saiki M. Reversible hypertension lesion on diffusion-weighted MRI in hypoglycemic coma[J]. *Neurology*, 2004, 63(2): 392-393.
- [38] Alfonso I, Rerecich A. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury[J]. *J Pediatr*, 2007, 151(1):e1-e2.
- [39] Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Simmons CF. Neurologic aspects of neonatal hypoglycemia[J]. *Isr Med Assoc J*, 2005, 7(3):188-192.
- [40] 姚丽,富建华,薛辛东. 新生儿低血糖性脑损伤的研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(9):674-676.
- [41] 毛健,陈丽英,富建华李娟,薛辛东. 新生儿低血糖脑损伤的临床研究[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(7):518-522.
- [42] Kim SY, Goo HW, Lim KH, Kim ST, Kim KS. Neonatal hypoglycaemic encephalopathy: diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy[J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36(2): 144-148.
- [43] McGowan JE, Chen L, Gao D, Trush M, Wei C. Increased mitochondrial reactive oxygen species production in newborn brain during hypoglycemia[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 399(1-2): 111-114.
- [44] Lawrence MS, Sun GH, Kunis DM, Saydam TC, Dash R, Ho DY, et al. Overexpression of the glucose transporter gene with a herpes simplex viral vector protects striatal neurons against stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(3): 181-185.
- [45] 陈琤,陈惠金,钱龙华,蒋明华,陈冠仪. 不同血糖水平对缺氧缺血新生大鼠脑内葡萄糖转运蛋白基因表达的影响研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(5):395-401.
- [46] Yanagawa Y, Isoi N, Tokumaru AM, Sakamoto T, Okada Y. Diffusion-weighted MRI predicts prognosis in severe hypoglycemic encephalopathy[J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(6):696-699.
- [47] Tam EW, Widjaja E, Blaser SI, Macgregor DL, Satodia P, Moore AM. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(3):507-512.
- [48] Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanli G, Cila A, Topcu M. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia[J]. *Brain Dev*, 2007, 29(5): 285-292.
- [49] Nunes ML, Penela MM, da Costa JC. Differences in the dynamics of frontal sharp transients in normal and hypoglycemic newborns[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(2): 305-310.
- [50] Auer RN. Hypoglycemic brain damage[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2004, 19(314): 169-175.
- [51] Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns[J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(1): 78-81.
- [52] Hume R, Burchell A, Williams FL, Koh DM. Glucose homeostasis in the newborn[J]. *Early Hum Dev*, 2005, 81(1): 95-101.
- [53] 丁国芳. 早产儿低血糖性脑损伤[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(11):828-830.
- [54] 靳绯,钱素云. 新生儿血糖异常与脑损伤研究进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(14):1116-1118.
- [55] 张永泉,陈琪玮,陆华一. 低出生体重儿生后早期动态血糖监测研究[J]. *小儿急救医学*, 2005, 12(3):215-216.
- [56] 金桂凤,张春华,陈琦. 新生儿低血糖治疗及护理体会[J]. *中国新生儿科杂志*, 2006, 21(6):370-371.
- [57] Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(4):868-870.
- [58] 刘秀英,姚秀云. 早期干预对早产儿脑损伤预后的临床观察[J]. *中国优生及遗传杂志*, 2006, 14(10):74-75.
- [59] 李勇,程锐,许植之,韩玉昆,周晓玉,蒋小镛,等. 早期干预对新生儿缺氧缺血性脑病预后的影响[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(3):188-190.
- [60] 陈燕惠,刘玲,陈敏榕,陈达光. 早期干预对新生鼠脑神经生长相关蛋白表达及细胞凋亡的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(14):1083-1084.
- [61] Wade SL, Wolfe C, Brown TM, Pestian JP. Putting the pieces together: preliminary efficacy of a web based family intervention for children with traumatic brain injury[J]. *Pediatr Psychol*, 2005, 30(5): 437-442.

(本文编辑:邓芳明)