

# 早产儿脑病的研究现状

黄志恒 孙轶 陈超

(复旦大学附属儿科医院新生儿科 卫生部新生儿疾病重点实验室, 上海 201102)

**[摘要]** 近年来,国内外早产发生率呈不断增加的趋势。由于新生儿救治水平的提高,早产儿的存活率也在显著提高,然而幸存的早产儿容易发生脑损伤,已经成为一个严重的公共健康问题。围产期缺氧缺血、感染/炎症是早产儿脑病发生的重要因素,造成少突胶质前体细胞与皮质等处神经元的损伤。脑室周围白质的弥漫性损伤与神经元/轴突的破坏是当前早产儿脑病的重要特点,导致认知、行为障碍、脑瘫等后遗症。近年来,影像学特别是磁共振在临床诊断及随访早产儿脑病中起非常重要作用。本文总结了早产儿脑病的特点及诊断方式,以期对早产儿脑病的临床防治策略提供新的方向。  
[中国当代儿科杂志,2011,13(10):771-775]

**[关键词]** 脑病; 神经元; 少突胶质前体细胞; 早产儿

**[中图分类号]** R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)10-0771-05

## Progress in encephalopathy of prematurity

HUANG Zhi-Heng, SUN Yi, CHEN Chao. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University; Key Laboratory of Neonatal Disease, Ministry of Health, Shanghai 201102, China (Chen C, Email: chen6010@163.com)

**Abstract:** The preterm birth has been increasing for the last decade. With the development of neonatal intensive care techniques, the survival rate of preterm infants is increased markedly. However, the brain of preterm infants is so vulnerable to injury that preterm brain injury has become an enormous public health problem. Hypoxia-ischemia and infection/inflammation are two main perinatal risk factors causing premyelinating oligodendrocyte and cortical neuron injury. Encephalopathy of prematurity is characterized by diffuse white matter injury and neuronal/axonal disruption, leading to neurological disabilities such as cognitive impairment and cerebral palsy. The advancement in imaging techniques, especially magnetic resonance imaging, provides more information for preterm brain injury and brain development, which contributes to the diagnosis and follow-up of the preterm infants. This article reviews the progress in encephalopathy of prematurity in order to open a new window to prophylaxis and management of this disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (10):771-775]

**Key words:** Encephalopathy; Neuron; Premyelinating oligodendrocyte; Preterm infant

脑损伤是引起早产儿伤残的重要原因。据报道,美国每年出生 63000 个体重低于 1500 g 的早产儿,其中 10% ~ 15% 发生脑瘫等运动障碍,25% ~ 50% 发生认知障碍等神经系统后遗症<sup>[1]</sup>。我国早产儿发生率也呈不断上升趋势<sup>[2]</sup>,给家庭社会带来沉重负担。早产儿脑发育不成熟,具有易损伤的特点,围产期缺氧缺血、感染等高危因素导致炎症因子大量激活、兴奋氨基酸堆积、氧自由基释放,容易发生早产儿脑病(encephalopathy of prematurity),不仅引起脑组织的损伤,还造成以后的发育障碍。

## 1 早产儿脑病的由来

1867年,Parrot等首次发现并记载早产儿脑室周围白质损伤的特点;1962年,Banker和Larroche首次提出脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)的概念。近期,有学者利用神经病理学等方法在早产儿PVL的标本中发现灰质的损伤<sup>[3]</sup>;国外对PVL的早产儿远期行磁共振检查,发现大脑皮质、丘脑、基底节、海马、小脑、脑干等多处灰质容量减少,远期随访可见灰质相关的认知功能下降<sup>[4]</sup>。因此,国际上新生儿神经病学者认识到早产儿脑损伤不仅仅局限于白质,灰质的重要性也日

[收稿日期]2011-08-31; [修回日期]2011-09-22

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81070520,81100450)。

[作者简介]黄志恒,男,博士。

[通信作者]陈超,教授。

益受到重视。2005年哈佛大学 Volpe 等<sup>[5]</sup>根据早产儿脑损伤的以上特点首次提出“早产儿脑病”的新概念。“早产儿脑病”的提议意义重大,它突出早产儿脑损伤的复杂性,提示关注早产儿脑白质损伤时不应忽略灰质损伤的特点,强调利用综合性策略去探讨早产儿脑损伤的因果关系及防治措施;如果只治疗白质的损伤而忽略灰质的损伤,则无法有效改善幸存者的神经系统后遗症<sup>[6-7]</sup>。这个概念得到了欧美新生儿神经病学者及新生儿科医生的逐渐认同。

围产期多种不良因素造成的早产儿脑损伤都可归入早产儿脑病,包括 PVL、脑室周围-脑室内出血等,其中 PVL 主要与缺血性损伤有关,而脑室周围-脑室内出血与出血损伤有关<sup>[8]</sup>。此外,先天性宫内感染、新生儿期的脓毒症、坏死性小肠结肠炎等疾病均可产生强烈炎症反应,侵入脑内造成早产儿不同形式的脑白质损伤与神经元、轴突的病变。围产期这些不良因素,在早产儿脑病发生过程中它们可单独存在,但更多的是交错在一起,引起早产儿脑原发的损伤与继发的成熟障碍。以往 PVL 的概念不能概括早产儿脑损伤的特点,存在明显缺陷,而且由于早产儿脑损伤病例的增多,诊断名称问题一直困扰着临床医生。早产儿脑病的概念比较全面地概括了当前早产儿脑损伤的特点,即概括了不同病因(围产期缺氧缺血、感染/炎症等)、发病机理、神经病理、神经影像等特点,同时也与临床特点相符合,其名称也可以用于临床诊断。

## 2 早产儿脑病的特点

### 2.1 PVL

PVL 仍是早产儿脑病的主要特征,它与认知缺陷、脑瘫等后遗症密切相关。它的病理学机制主要包括:1)血管解剖因素:脑室周围白质区长短贯通支之间缺少交通支,从而使此区成为血管盲区,容易发生缺血损伤;32周以后此区长短贯通支汇合增加,供血丰富,损伤的几率大大减少<sup>[9]</sup>。2)血管功能因素:正常情况下,足月儿与成人脑血管具有较好的自我调节功能,可随脑灌注压力的改变而改变。早产儿容易出现病情不稳定,如反复呼吸暂停、需机械通气,由于脑室周围血管肌层发育不成熟,自我调节能力差,此时容易发生缺血损伤<sup>[10]</sup>。3)构成白质的少突胶质前体细胞 (premyelinating oligodendrocytes, pre-OLs) 的选择易损性<sup>[11]</sup>。根据神经病理学特点,PVL 可分为两种类型的白质损伤:局灶性损伤

与弥漫性损伤。局灶性 PVL 常反映白质的坏死,可分为囊性 PVL 与非囊性 PVL,主要发生在近侧脑室前角及体部,前者局部坏死较大,肉眼可见囊性病灶,后者局部坏死细微,这两种局灶性的坏死区后期多以胶质瘢痕填充,可导致脑瘫等运动障碍<sup>[12]</sup>。弥漫性的 PVL 常产生髓鞘化障碍,脑室扩大,它主要表现为 pre-OLs 的减少伴随小胶质细胞与星形胶质细胞过度增生,此类患儿运动障碍不明显,但会出现认知、行为缺陷等后遗症<sup>[13]</sup>。近 20 年来随着新生儿救治水平的提高,局灶性 PVL 在减少,发生率不到 5%,而弥漫性 PVL 发生率占 90% 以上,成为早产儿脑病中白质损伤的主要形式<sup>[14]</sup>。

### 2.2 早产儿脑病中 pre-OLs 的损伤

早产儿脑白质主要由 pre-OLs 与神经元轴突构成,其中,pre-OLs 是形成髓鞘细胞的前体阶段,也是 PVL 损伤时的主要靶细胞。pre-OLs 由于缺少谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化物酶、超氧化物歧化酶等,对炎症因子、自由基高度敏感,容易发生氧化损伤;神经元轴突等部位损伤释放谷氨酸,经过受体与非受体两种介导方式引起 pre-OLs 的死亡<sup>[15]</sup>。前者是由于 pre-OLs 膜表达 AMPA、NMDA、KA 等谷氨酸受体,与谷氨酸结合后可引起细胞内钙超载,导致 pre-OLs 的死亡。后者是因为 pre-OLs 缺少 GLT-1 与 GLAST 谷氨酸转运体,导致细胞外谷氨酸增多,释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等造成炎症损伤<sup>[16]</sup>;大量谷氨酸抑制谷胱甘肽合成及产生大量自由基同样造成 pre-OLs 的损伤。围产期缺氧缺血与感染/炎症是导致 pre-OLs 死亡的两个主要上游机制,而小胶质细胞激活、兴奋氨基酸毒性、氧化应激是导致 pre-OLs 死亡的三个主要下游机制。早期小胶质细胞与星形胶质细胞分别产生炎症因子,后期坏死区由胶质瘢痕填充,影响 pre-OLs 发育及发生髓鞘化障碍<sup>[17]</sup>。

### 2.3 早产儿脑病中轴突的损伤

轴突是脑白质神经纤维(如投射纤维、连合纤维及联络纤维)的重要组成部分。早产儿脑病发病过程中,特别是早期阶段可以发现脑室周围受损白质处有神经元轴突的损伤,白质弥漫性损伤时 MRI 可见轴突的各向异性发生改变。脑室周围白质损伤患儿大脑尸检标本中,利用  $\beta$ -淀粉样前蛋白可检测到白质处轴突的损伤。皮质脊髓束、丘脑皮质纤维、视放射、上枕额束、上纵束发出的轴突出现损伤,可以出现运动、感觉、视觉及皮质高级功能的缺陷<sup>[18]</sup>。可见,连接白质与皮层的丘脑皮质纤维发生损伤时,不仅影响两者之间的信号环路,而且损伤皮质神经元功能及存活情况。

早产儿脑病早期,可见白质区轴突的肿胀、凝固性坏死。与 pre-OLs 的损伤相似,轴突也表达兴奋性谷氨酸受体,兴奋氨基酸与相应受体结合,也产生兴奋毒性造成轴突的损伤。另一方面,由于脑损伤引起 pre-OLs 的减少,影响神经元轴突的髓鞘化,早期容易发生损伤,晚期容易发生退行性变<sup>[19]</sup>。此外,也有人认为是由于轴突的损伤,从而影响 pre-OLs 对其的识别、粘附、包绕及髓鞘化,二者的因果关系仍待进一步研究<sup>[19]</sup>。

### 3 早产儿脑病中灰质的损伤

过去二十年早产儿脑病主要关注白质的损伤,虽然弥漫性脑白质损伤与认知缺陷有一定的关系,但是全方位的认知缺陷、注意力缺陷、社交障碍、语言发育迟缓、自闭症等主要与神经元/轴突的损伤密切相关,单独以白质损伤无法得到合理解释。随着神经病理与影像学发展,促使人们把目光投向长期忽略的灰质损伤,发现脑白质损伤时伴随着灰质的损伤<sup>[3]</sup>。Andiman 等<sup>[20]</sup>报道,发生 PVL 的早产儿皮层第五层的锥体神经元密度减少 38%。此外,神经病理学家发现,生发区神经元经过脑室周围白质向皮质迁徙的时间段与发生 PWMI 的时间段一致,炎症因子、兴奋氨基酸的毒性在损害脑室周围白质的同时也可能损伤这些迁徙的神经元<sup>[21]</sup>。这些神经元,如板下层神经元,可能与白质内 pre-OLs 具有相同的发病机制。影像学发现脑白质损伤的早产儿,在纠正胎龄足月、婴儿期和儿童期时其皮层、丘脑、基底节等处的灰质容量均减少,表明这些灰质区神经元和/或神经纤维网的损伤<sup>[22]</sup>。

#### 3.1 板下层神经元

板下层神经元是早产儿脑发育阶段一种短暂存在的神经元,出现在孕 22~36 周时,它一方面作为丘脑皮质等投射纤维的临时交汇点,另一方面指引神经元轴突与皮层及皮层下靶细胞的联系;足月时皮层神经元与丘脑皮质束可直接连接,此时板下层神经元开始发生凋亡,然后消失<sup>[21]</sup>。板下层神经元分泌多种营养因子和神经递质,同时在早产儿脑发育的未成熟阶段负责皮层与丘脑的联系。这些板下层神经元也表达多种谷氨酸受体,与 pre-OLs 一样具有选择易损性<sup>[23-24]</sup>。板下层神经元损伤可能与视觉、运动和认知功能下降有一定关系。

#### 3.2 $\gamma$ -氨基丁酸能神经元的损伤

$\gamma$ -氨基丁酸能神经元由端脑背侧侧脑室下区、室侧神经节突起的生发上皮产生,分别经放射状与

切线状方式迁移到皮层,然后参与皮层的形成。 $\gamma$ -氨基丁酸促进神经元前体细胞的增殖及分化成熟,扰乱  $\gamma$ -氨基丁酸信号则产生不良后果。痉挛性双瘫是早产儿脑病脑瘫中最常见的运动系统后遗症,在其运动皮层及视觉皮质可见  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元受体增加<sup>[25]</sup>。这些受体的增加可能有部分修复的作用。早产儿脑病时  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元的减少可影响皮层的结构与功能,在 MRI 也证实皮质结构的改变。

### 4 早产儿脑病与新生儿缺氧缺血性脑病的差异

如前所述,早产儿脑病以脑室周围白质的损伤为主,同时伴有神经元及轴突的破坏。新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)主要见于足月儿,选择性的神经元坏死是足月儿 HIE 的主要特点。HIE 的严重程度与围生期窒息以及缺氧的程度密切相关。不完全性窒息缺氧时,由于大脑前、中、后动脉之间存在灌注边缘带,导致大脑皮层矢状旁区及其下面的白质损伤;窒息缺氧为完全性时,严重的 HIE 可导致弥漫性的神经元损伤,轻中度的 HIE 可见大脑灰质的深部核团损伤,涉及大脑皮层、脑干、基底节及丘脑等部位<sup>[26]</sup>。因此,HIE 这些特点与早产儿脑病存在较大差异。

### 5 早产儿脑病的诊断

#### 5.1 临床诊断

诊断早产儿脑病需要结合胎龄、围产期高危因素以及临床表现,更多需要依赖影像学技术。

5.1.1 胎龄 早产儿脑病见于胎龄小于 37 周的早产儿,尤其好发于胎龄小于 32 周及体重小于 1500 g 的早产儿。

5.1.2 围产期高危因素 产前有宫内窘迫、宫内感染、胎盘及脐带异常、多胎等;生后脓毒症、反复呼吸暂停、低氧血症、高碳酸血症、机械通气、慢性肺疾病、坏死性小肠结肠炎等<sup>[27-29]</sup>。

5.1.3 临床表现 早产儿脑病临床症状多不明显。早期有时可表现为易激惹、有反复抽搐,反复呼吸暂停等或者反应淡漠、肌张力低下。晚期表现为认知功能障碍、脑瘫、视力听力障碍、神经行为异常等。

#### 5.2 影像学诊断

5.2.1 头颅超声 头颅超声(head ultrasound, HUS)可在早产儿脑病早期于床边经前囟检查脑损

伤情况,根据不同的损伤类型可判断预后。体重小于1500 g和/或胎龄小于32周的早产儿推荐尽早进行HUS检测。此外,胎龄小于37周的早产儿有机械通气、生后严重感染、慢性缺氧及反复输血等高危因素者也推荐尽早进行HUS检测。生后1周内开始HUS检测,并建议每周复查一次,或至少1个月内复查HUS,HUS应该作为常规早期筛查早产儿脑病的主要方法<sup>[30-31]</sup>。这样有助于提高早产儿脑病的诊断率,并利于及时调整治疗方案。HUS具有安全、可床边操作、价格低廉等特点,可发现早产儿脑病中局灶性的白质损伤,但是对弥漫性的脑白质损伤则敏感性较低,同时对检测皮层的损伤有一定的局限性<sup>[32]</sup>。

**5.2.2 头颅MRI** 目前公认MRI判断脑损伤情况较为敏感与准确,一些前瞻性研究证实MRI安全可靠<sup>[33-34]</sup>。对高危早产儿(体重小于1500 g和/或胎龄小于32周)在纠正胎龄足月后应常规行头颅MRI检查,以及及时发现早产儿脑损伤的情况,评估早产儿脑病患儿的预后<sup>[35]</sup>。常规MRI可分辨出灰质、白质,白质损伤时表现为T1高信号。弥散加权MRI(DWI)能检测到不同组织中水弥散情况,可较早、较敏感地发现早产儿脑病不同部位的损伤情况。早产儿脑病早期,脑室周白质损伤表现为T1WI低信号,T2WI高信号;早产儿脑病终末期,脑室周围白质T1WI以条索状等信号为主,T2WI高信号往往反映胶质增生与髓鞘化障碍,同时可发现脑室扩张、灰质的萎缩及脑外间隙的增宽<sup>[36-38]</sup>。弥散张量成像(DTI)可检测组织中水弥散情况,主要通过各向异性(FA)反映,与神经纤维的髓鞘化呈正相关,对早产儿脑病的后期评估及随访有重要作用<sup>[39]</sup>。此外,磁共振波谱(MRS)可较好地反映大脑不同部位的代谢情况;质子MRS可检测到神经元合成产物N-乙酰天冬氨酸,发现神经元轴突单元的损伤情况,可提供一种准确、无创方法检测早产儿脑病时白质、皮层及灰质深部核团的损伤情况。

**5.2.3 头颅CT** 头颅CT由于分辨率低,辐射性大,可能影响未成熟脑的发育,不推荐用于早产儿脑病的筛查及诊断<sup>[40]</sup>。但是在早产儿脑病患者有颅内出血时,CT在出血急性期可较敏感地显示出血的量及部位,有一定的诊断价值,而在出血的亚急性和慢性期则MRI探测比CT敏感。

**5.2.4 头颅正电子发射计算机断层** 正电子发射计算机断层(positron emission tomography, PET)检查影像技术,利用短寿命的放射性核素标记生物代谢的必需物质,如葡萄糖、蛋白质等,反映局部组

织的代谢情况<sup>[41]</sup>。PET是较先进的临床影像学检查技术,对早产儿脑病的诊断及预后判断优于MRI和B超,但是检查者需要较丰富的经验,PET检查费用昂贵,较难推广。

## 6 结语

总而言之,早产儿脑病以脑室周围白质的损伤为主,同时伴有神经元及轴突的损伤,其发病机理、临床特点及神经生物学特征与HIE都有很大区别。了解早产儿脑病的发病特点,采用合适的诊断及综合性治疗措施,对于防治早产儿脑病的后遗症和改善预后具有重要意义。

### [参 考 文 献]

- [1] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth[J]. NEJM, 2005, 352(1):9-19.
- [2] 中华医学会新生儿学组. 中国城市早产儿流行病学初步调查报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1):25-28.
- [3] Pierson CR, Folkerth RD, Billiards SS, Trachtenberg FL, Drinkwater ME, Volpe JJ, et al. Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant [J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(6):619-631.
- [4] Ment LR, Vohr BR. Preterm birth and the developing brain[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(5):378-379.
- [5] Volpe JJ. Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities [J]. Pediatrics, 2005, 116(1):221-225.
- [6] Kinney HC. The encephalopathy of prematurity: one pediatric neuropathologist's perspective [J]. Semin Pediatr Neurol, 2009, 16(4):179-190.
- [7] Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity--brain injury and impaired brain development inextricably intertwined [J]. Semin Pediatr Neurol, 2009, 16(4):167-178.
- [8] Volpe JJ. Brain injury in the premature infant; overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis [J]. Semin Pediatr Neurol, 1998, 5(3):135-151.
- [9] Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms [J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2006, 12(2):129-140.
- [10] Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth [J]. Stroke, 2007, 38(2):724-730.
- [11] Back SA, Han BH, Luo NL, Chricton CA, Xanthoudakis S, Tam J, et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia [J]. J Neurosci, 2002, 22(2):455-463.
- [12] Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93(2):F153-F161.
- [13] Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant [J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29(4):423-440.
- [14] Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(1):110-124.

- [15] Deng W. Neurobiology of injury to the developing brain [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(6): 328-336.
- [16] Desilva TM, Billiards SS, Borenstein NS, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC, et al. Glutamate transporter EAAT2 expression is up-regulated in reactive astrocytes in human periventricular leukomalacia [J]. *J Comp Neurol*, 2008, 508(2): 238-248.
- [17] Huang Z, Liu J, Cheung PY, Chen C. Long-term cognitive impairment and myelination deficiency in a rat model of perinatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Brain Res*, 2009, 1301: 100-109.
- [18] Haynes RL, Billiards SS, Borenstein NS, Volpe JJ, Kinney HC. Diffuse axonal injury in periventricular leukomalacia as determined by apoptotic marker fractin [J]. *Pediatr Res*, 2008, 63(6): 656-661.
- [19] Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, Borenstein NS, Trachtenberg FL, Rowitch DH, et al. Myelin abnormalities without oligodendrocyte loss in periventricular leukomalacia [J]. *Brain Pathol*, 2008, 18(2): 153-163.
- [20] Andiman SE, Haynes RL, Trachtenberg FL, Billiards SS, Folkerth RD, Volpe JJ, et al. The cerebral cortex overlying periventricular leukomalacia: analysis of pyramidal neurons [J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(4): 803-814.
- [21] Leviton A, Gressens P. Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage [J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(9): 473-478.
- [22] Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junque C, Segarra D, Bargallo N, Mayolas N, et al. Gray matter volume decrements in preterm children with periventricular leukomalacia [J]. *Pediatr Res*, 2011, 69(6): 554-560.
- [23] Haynes RL, Xu G, Folkerth RD, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC. Potential neuronal repair in cerebral white matter injury in the human neonate [J]. *Pediatr Res*, 2011, 69(1): 62-67.
- [24] Talos DM, Fishman RE, Park H, Folkerth RD, Follett PL, Volpe JJ, et al. Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I. Rodent cerebral white matter and cortex [J]. *J Comp Neurol*, 2006, 497(1): 42-60.
- [25] Lee JD, Park HJ, Park ES, Oh MK, Park B, Rha DW, et al. Motor pathway injury in patients with periventricular leukomalacia and spastic diplegia [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 4): 1199-1210.
- [26] Wachtel EV, Hendricks-Munoz KD. Current management of the infant who presents with neonatal encephalopathy [J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2011, 41(5): 132-153.
- [27] Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(2): 299-305.
- [28] Anjari M, Counsell SJ, Srinivasan L, Allsop JM, Hajnal JV, Rutherford MA, et al. The association of lung disease with cerebral white matter abnormalities in preterm infants [J]. *Pediatrics* 2009, 124(1): 268-276.
- [29] Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 340: c1471.
- [30] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(1): 3.
- [31] O'Shea TM, Counsell SJ, Bartels DB, Dammann O. Magnetic resonance and ultrasound brain imaging in preterm infants [J]. *Early Hum Dev*, 2005, 81(3): 263-271.
- [32] van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations [J]. *Semin Perinatol*, 2010, 34(1): 28-38.
- [33] Benavente-Fernandez I, Lubian-Lopez PS, Zuazo-Ojeda MA, Jimenez-Gomez G, Lechuga-Sancho AM. Safety of magnetic resonance imaging in preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(6): 850-853.
- [34] 陈惠金. 美国神经学会新生儿神经影像指南 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(2): 157-160.
- [35] Ment LR, Hirtz D, Huppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1042-1055.
- [36] Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD, et al. Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term [J]. *Ann Neurol*, 1999, 46(5): 755-760.
- [37] Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term [J]. *J Pediatr*, 2008, 153(2): 170-175.
- [38] 叶滨宾. 儿科影像诊断与临床: 头颈与神经系统卷 [M]. 2009: 484-491.
- [39] 韩丽英, 薛辛东, 富建华. 磁共振弥散加权成像与弥散张量成像对早产儿脑白质损伤早期诊断及预后评估的研究现状 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(1): 60-63.
- [40] El-Dib M, Massaro AN, Bulas D, Aly H. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants [J]. *Am J Perinatol*, 2010, 27(10): 803-818.
- [41] Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Focal neuronal damage in patients with neuropsychological impairment after diffuse traumatic brain injury: evaluation using <sup>11</sup>C-flumazenil positron emission tomography with statistical image analysis [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(12): 2131-2138.

(本文编辑: 邓芳明)