

综述

线粒体功能障碍与早产儿脑白质损伤的研究进展

李文星 屈艺 综述 母得志 唐军 审校

(四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] 早产儿脑白质损伤病因复杂, 可导致长期的神经认知行为缺陷, 目前尚无特效的治疗手段。越来越多的研究表明, 线粒体功能障碍在早产儿脑白质损伤发病过程中起重要作用, 可能是脑白质发育障碍的常见亚细胞机制, 涉及氧化应激、ATP合成减少、钙稳态失衡。文章将对线粒体在脑神经发育过程中的作用和造成其功能障碍的机制作一综述, 希望能够通过保护线粒体功能对早产儿脑白质损伤进行及早干预, 为改善存活早产儿神经发育结局提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 864-869]

[关键词] 线粒体功能障碍; 少突胶质细胞; 少突胶质前体细胞; 脑白质损伤; 早产儿

A review on the relationship between mitochondrial dysfunction and white matter injury in preterm infants

LI Wen-Xing, QU Yi, MU De-Zhi, TANG Jun. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China (Tang J, Email: tj1234753@sina.com)

Abstract: White matter injury in preterm infants has a complex etiology and can lead to long-term neurocognitive and behavioral deficits, but there are still no specific treatment methods for this disease at present. More and more studies have shown that mitochondrial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of white matter injury in preterm infants and might be a common subcellular mechanism of white matter developmental disorder, which involves oxidative stress, reduced ATP synthesis, and disequilibrium of calcium homeostasis. This article reviews the role of mitochondria in brain development and the mechanism of mitochondrial dysfunction, with a hope to perform early intervention of white matter injury in preterm infants by protecting mitochondrial function, so as to provide a reference for improving the neurodevelopmental outcome of preterm infants who survive. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(10): 864-869]

Key words: Mitochondrial dysfunction; Oligodendrocyte; Oligodendrocyte precursor cell; White matter injury; Preterm infant

脑白质损伤 (white matter injury, WMI) 是早产儿最常见的脑损伤形式, 近些年随着新生儿护理和重症监护技术的提高使早产儿 WMI 临床表现有所减轻, 病理学也提示弥漫性 WMI 是目前大多数早产儿 WMI 主要的病变模式, 而不是以往导致预后较为严重的局灶性坏死性病变^[1]。然而, WMI 仍然是存活早产儿慢性脑神经系统疾病的最常见原因, 与其运动、认知和语言功能障碍, 以及视觉损害有关, 给患儿、家庭和社会带来了巨大的负担。

既往研究表明少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte progenitor cell, OPC) 发育的关键窗口与 WMI 的高风险期一致, OPC 停止分化是导致髓鞘发育失败的关键因素^[2]。

线粒体是保证细胞能量、氧化还原平衡、钙信号调节和重要生物合成途径等多种基本生理过程的关键。如果线粒体功能受到破坏, 将会带来严重影响。不仅会使细胞丢失大量 ATP, 还会影响其下游功能 (自由基生成增加、细胞内的 Ca^{2+}

[收稿日期] 2018-05-11; [接受日期] 2018-08-28

[基金项目] 国家自然科学基金 (81300524; 81330016; 81630038); 国家科技部重大专项 (2017YFA0104200); 四川省科技厅计划项目 (2016TD0002); 国家临床重点专科 (儿科新生儿专业) 建设项目 (1311200003303)。

[作者简介] 李文星, 男, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 唐军, 女, 教授。

失衡)。最近的研究表明这些线粒体功能障碍的迹象可能与 OPC 分化失败甚至凋亡有关^[3]。本文将结合最新的体内、体外实验探讨线粒体功能障碍对早产儿 WMI 的影响。研究线粒体如何参与 WMI 的发病,期望通过改善线粒体功能对早产儿 WMI 进行及早干预和治疗,提高患儿生活质量。

1 正常的线粒体在脑神经细胞发育中的作用

1.1 为 OPC 分化提供能量

早产儿的大脑在结构和功能上都不成熟,轴索髓鞘发育不良,多数是未成熟的少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs),即使在足月儿脑中也只含有 50% 能够产生髓鞘的成熟 OLs^[4]。成熟的 OLs 是中枢神经的成髓鞘神经胶质细胞,对轴突正常的快速电传导等功能具有重要作用。OPC 分化成熟形成 OLs 需要大量的能量。线粒体是细胞的能量工厂,其主要功能是通过呼吸链复合物上的电子传递产生 ATP。保持线粒体功能的相对稳定是神经干细胞分化和迁徙的关键性因素^[5]。在大鼠生命的最初 3 周,也是大脑生长发育最快的时候,其线粒体总容量比出生时增加了 11 倍^[6]。在细胞水平上,OPC 分化和成熟需要增加 45% 的 ATP 消耗率^[7]。在大脑发育过程中,其代谢分化是非常活跃的,占大脑总代谢能量的很大比重。Harris 等^[8]曾做过定量化分析,如啮齿类视神经髓鞘化的能量成本,等于在有髓视神经中产生 1500~2300 万个动作电位所消耗的能量。Bizzozero 等^[9]对新生大鼠使用各种线粒体呼吸抑制剂,表明髓鞘的形成及维持是高度依赖 ATP 的。

1.2 参与胆固醇合成

线粒体除了直接参与能量的合成,还能为髓鞘基质提供原料^[10]。在髓鞘的发育过程中,线粒体是碳骨架和脂类合成重要的提供者。几乎所需胆固醇都是 OLs 自己合成的^[11]。而胆固醇的生物合成需要大量的乙酰辅酶 A,这是由线粒体中脂肪酸的 β 氧化所提供的。线粒体在 OLs 分化过程中转录活跃,伴随胆固醇生成的同时,超氧化物歧化酶的含量也在增加,它是生物体内重要的氧自由基清除剂,主要位于线粒体中,具有抗氧化作用。

1.3 维持细胞内 Ca^{2+} 平衡

线粒体是细胞钙的缓冲器,具有摄取、释放

Ca^{2+} 以及调节胞浆 Ca^{2+} 浓度的能力,对于 Ca^{2+} 稳态的调节至关重要^[12]。线粒体钙单向转运体位于线粒体内膜上,作为主要的 Ca^{2+} 内流通道,它在钙信号的形成、有氧代谢和凋亡的控制中起着重要的作用。相反,线粒体钠-钙交换蛋白的辅助或诱导基质钙释放,能激活某些第二信使系统蛋白,如协调突触中神经递质的释放。维持相对稳定的胞浆内 Ca^{2+} ,是神经元进行生理活动、维持生理功能的重要条件。线粒体内 Ca^{2+} 的聚集导致氧化磷酸化的激活和随后 ATP 的产量增加,从而有助于满足与神经元电活动有关的代谢需求^[13]。总之,线粒体的作用主要表现为为 OPC 分化提供能量、维持细胞内 Ca^{2+} 平衡、并参与髓鞘化物质合成。

2 原发性线粒体功能障碍

线粒体功能障碍病按病因学可分为原发性和继发性^[14]。线粒体紊乱可由 mtDNA 或编码线粒体内相关蛋白质的核基因缺陷引起,线粒体的遗传缺陷影响了多器官的发育^[15]。这些疾病的临床表现不同,是因线粒体功能障碍的部位和严重程度所决定的。神经元迁移障碍、轴索投射缺失和脱髓鞘是先天性线粒体疾病最常见的脑表现。脑白质异常和皮质发育不良越来越多地被认为是线粒体疾病的表现^[16]。如线粒体复合体-I 基因突变的人患多发性硬化症的风险增加了 100 倍^[17]。线粒体的改变在神经退行性疾病中起着核心作用,复杂的 I 亚单位的异常可能导致神经变性和脱髓鞘。Leber 的遗传性视神经病变是由线粒体突变引起的,其特征是炎症脱髓鞘症状类似于多发性硬化^[18]。p32/C1qbp 基因在线粒体翻译中起着重要作用,如同必需的 RNA 和蛋白伴侣。研究发现缺乏 p32 的小鼠在中脑和脑干区域显示渐进性的 OLs 丢失,轴突变性和空泡化的白质变性,p32cKO 小鼠在出生后 8 周内死亡。这表明 OLs 和神经元中的线粒体呼吸链功能对于髓鞘形成和轴突维持是至关重要的,中枢神经系统线粒体呼吸链功能障碍可导致白质脑病^[19]。

3 继发性线粒体功能障碍

未成熟的白质在发育过程中易受到缺氧、

缺血和炎症等因素的影响,因此早产儿极易出现WMI。缺氧缺血或炎症往往造成继发性的线粒体功能障碍,其下游机制为氧化应激、钙稳态失衡和ATP生成减少。

3.1 氧化应激

线粒体功能障碍中研究比较多的是氧化应激。引起氧化应激等一系列病理生理反应主要是由于线粒体活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的过量产生,导致线粒体结构和功能破坏,引起细胞凋亡。ROS主要包括超氧阴离子、羟自由基和过氧化氢等。正常情况下,机体靠细胞内的一系列抗氧化酶,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等来调节ROS产生和清除之间的平衡。围产期脑病患儿的血液或脑脊液中的生物标志物可用于早期识别胎儿和新生儿脑损伤^[20]。如脑室周围白质软化患儿脑脊液中脂质过氧化产物升高,其升高程度与白质损伤的严重程度有关,囊性损伤高于非囊性损伤^[21]。有报道称氧化应激和线粒体膜去极化导致体外培养的OLs腺苷受体选择性激活触发其凋亡和坏死性死亡,并提示这种机制可能促成视神经和脑白质缺血性损伤^[22]。

OLs对氧化性应激的易损性依赖于脑成熟度,研究表明OPC最容易受到脑内氧化应激的影响。原因可能是αB-晶状体蛋白在成熟OLs中表达,而不在OPC中表达,它具有抗凋亡作用,导致氧化应激下成熟OLs的存活率明显高于OPC^[23]。脑低灌注是早产儿WMI始动因素之一,有研究表明夹闭小鼠双侧颈总动脉造成小鼠脑低灌注建立WMI模型,28d后荧光染色显示受损脑白质中ROS增加,抑制OPC分化,髓鞘染色结构消失,神经行为学检测显示小鼠工作记忆能力下降。而用依达拉奉清除自由基后,可促进OPC分化,改善小鼠脑白质脱髓鞘病变,恢复其工作记忆功能^[24]。相似的是,Takase等^[25]发现在小鼠脑低灌注发生第14天观察到OPC损伤,并且证实依达拉奉减少了氧化应激诱导的OPC死亡。依达拉奉作为神经保护剂已广泛用于成人急性脑缺血性疾病的治疗,但在新生儿脑损伤治疗方面目前还处于临床试验阶段,缺乏适应性和安全性证据。

在中枢系统创伤性损伤后,线粒体ROS增加引起线粒体自噬,导致细胞内核素、脂质和蛋白

质的氧化和亚硝酸化损伤,证明线粒体功能障碍也是导致中枢神经系统继发性退行性病变结构和功能缺陷的主要原因^[26]。以上实验结果提示预防自由基攻击、避免脑白质OPC受损是WMI防治的另一重点,维生素E、别嘌呤醇等可减少活性氧产生的毒性作用,对防治WMI可能有益。最近的研究表明线粒体是褪黑素主要的细胞内靶点,作为一种调节物,通过维持氧化磷酸化和ATP的合成及通过增加呼吸复合物的活性,有助于神经干细胞增殖和分化,对于干细胞治疗早产儿WMI也有启示^[27]。

3.2 Ca^{2+} 失衡

在正常突触活动中, Ca^{2+} 的浓度会出现短暂的无害性的增加。巨大的 Ca^{2+} 超载将引起线粒体氧化应激和膜电位改变,ATP生成减少,并最终影响线粒体功能。线粒体对兴奋性毒性引起的细胞内钙稳态失衡和 Ca^{2+} 的积累至关重要。 Ca^{2+} 平衡紊乱可导致线粒体内ROS产生增加、呼吸抑制,促进OLs死亡^[28]。而在细胞凋亡发生的过程中,当凋亡信号出现时,线粒体外膜受损通透性发生改变,导致细胞色素C的释放和许多其他的促凋亡蛋白从间隙进入细胞质,激活细胞凋亡^[29]。这说明线粒体功能障碍可能在OLs凋亡中起关键作用。

中枢神经系统损伤后,继发性变性是由 Ca^{2+} 失衡和线粒体中活性氧物质的过量产生介导的,这与髓鞘磷脂的缺失和功能丧失有关。防止在急性损伤阶段的胞内 Ca^{2+} 流入是限制这些缺陷和保留功能的潜在策略。有研究指出针对不同离子通道给予多种 Ca^{2+} 抑制剂对避免神经元和神经细胞再次损伤具有保护作用,其机制在于减少氧化应激和 Ca^{2+} 依赖途径的细胞凋亡,对OLs可能具有意义^[30]。

3.3 ATP合成障碍

神经元的生存和发挥生理功能需要大量的ATP,因此它们容易受到线粒体功能缺陷的影响。各种原因引起的线粒体酶复合体的功能障碍,均可导致细胞的ATP合成受阻。Schoenfeld等^[31]发现,虽然未分化的OPC对线粒体复合体I抑制剂鱼藤酮表现出耐受,但正在分化的OPC却对其抑制作用非常敏感,低剂量的鱼藤酮仍然可以抑制OPC分化。这说明OLs分化可能依赖较高水平的线粒体功能,即使是对该功能的轻微抑制都会中断分

化程序。相反,线粒体复合物 I 保护剂贯叶金丝桃素在增加了 ADP 磷酸化活性同时也促进了 OLs 成熟相关蛋白的表达^[32]。改善能量供应可增加抗氧化剂、促进解偶联蛋白的表达,并可减少 ROS 生成和降低炎性细胞因子水平。这涉及多个过程,例如转录、信号传导和细胞代谢,包括糖酵解和 β 氧化等,具有神经保护作用^[33]。与早产儿脑白质早期治疗减少脑血流波动、保证足够的能量供给相一致。也有研究提示向脱髓鞘模型小鼠腹腔注射红细胞生成素,在提高大脑血红蛋白含量的同时,可经核信号传导上调 H3K4me3 水平,增加神经元线粒体复合物 III、V 表达,改善线粒体呼吸功能,在神经退行性疾病中具有保护作用^[34]。

人为改变氧合已被广泛用于模拟动物的 WMI。Juliano 等^[35]发现,新生小鼠经轻度、间歇性缺氧处理,可以复制极低出生体重儿弥漫性 WMI 表型:永久性髓鞘减少和感觉运动缺陷。已经证明的是,严重间歇性低氧血症/高碳酸血症与急性大脑皮层和皮质下损伤有关,其机制可能是抑制线粒体呼吸功能^[36]。非致死性的慢性低氧血症或间歇性低氧同样可以抑制 OLs 谱系线粒体生物功能,导致髓鞘化受损,脑白质含量较少。当暴露于低氧应激时,培养基中成熟 OLs 的能量利用率显著降低,特别是糖酵解 ATP 的产生减少。这与髓鞘合成停止有关,同时有利于 OLs 的存活^[37]。说明 OLs 的存活可能以细胞分化和增殖停止为代价。

Th1/Th2 失衡和上调可能是 WMI 早期诊断和治疗的潜在指标^[38]。如孕鼠注射脂多糖后能激活胎鼠和新生鼠脑内的免疫反应,使 Th1 细胞因子如 IL-1 β 、IFN- γ 和 TNF- α 升高, Th2 细胞因子如 IL-2 和 IL-10 减少,这些细胞因子能破坏血脑屏障,使大量炎性反应细胞进入脑组织,引起脑水肿^[39]。发育中的大脑可能成为新生儿败血症、胎儿全身炎症反应综合征或其他广泛炎症器官(肺、肠、骨髓)全身炎症的远距离器官靶点。有研究表明小剂量的 TNF- α 在不改变线粒体 ATP 生成的情况下,仍然能够通过改变线粒体膜电位、活性氧生成和 Ca^{2+} 分布,阻止 OPC 分化成熟^[40]。这表明线粒体障碍不都是细胞致死性的,但非致死性的线粒体功能障碍同样可以阻止 OPC 分化。也有研究

提示肌酸能直接增加 OLs 中线粒体 ATP 产量,减少脂多糖干预的 OLs 死亡,对 OLs 提供有力保护^[41]。

总之,线粒体功能的破坏可由基因缺陷造成。而继发性线粒体功能紊乱的常见因素有氧化应激、钙稳态破坏和线粒体 ATP 合成缺陷。这些连锁反应可导致细胞凋亡。

4 线粒体自噬

在宫内感染、窒息、缺氧缺血等应激条件下,线粒体功能紊乱诱导神经细胞死亡或者凋亡。如果将受损的线粒体在激活细胞死亡前选择性地隔离和降解可能有助于延缓神经细胞凋亡,该途径为线粒体自噬^[42]。相反,如果线粒体自噬过度或者非选择性降解可造成细胞死亡。在切除大鼠小脑半球构建急性局灶性脑损伤模型中,线粒体自噬对脑损伤存在一定影响,强化线粒体自噬可以改善脑损伤远期退化,这可能为急性脑损伤后修复提供新的治疗干预目标^[43]。Drp1 是线粒体分裂有关的蛋白,参与线粒体自噬的调节,通过抑制 Drp1 减轻线粒体形态学改变具有神经保护作用,降低小鼠海马区神经元死亡^[44]。对人神经母细胞体外糖剥夺/再灌注(OGD/RP)后发现,抑制钙单向转运通道功能减少线粒体内 Ca^{2+} 内流可防止线粒体过度自噬,避免神经细胞损伤^[45]。线粒体自噬在 WMI 中的机制还不甚清楚,有待进一步研究。

5 小结

尽管大量的防治研究正在进行中,但迄今对早产儿 WMI 仍以预防为主,缺乏有力的治疗方案。如何改善这些早产儿神经发育水平,提高其生存质量,是一个亟待解决的医学课题。线粒体对器官正常的生长发育起到重要作用,出生后由于炎症或者缺氧缺血所致的线粒体生物功能障碍,可以造成早产儿 WMI,针对改善线粒体功能的实验提示对治疗 WMI 有积极意义。目前对线粒体在脑神经细胞发育及损伤中的作用仍在探索之中,期待能够发现更多作用靶点,通过改善线粒体功能来预防或减轻 WMI 临床表现和预后,为治疗早产儿出生后发育衰竭提供新策略。

[参 考 文 献]

- [1] Back SA. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(3): 331-349.
- [2] Cree BAC, Niu J, Hoi KK, et al. Clemastine rescues myelination defects and promotes functional recovery in hypoxic brain injury[J]. *Brain*, 2018, 141(1): 85-98.
- [3] Bonora M, De Marchi E, Patergnani S, et al. Tumor necrosis factor- α impairs oligodendroglial differentiation through a mitochondria-dependent process[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8): 1198-1208.
- [4] Back SA, Luo NL, Borenstein NS, et al. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(4): 1302-1312.
- [5] Kim HJ, Shaker MR, Cho B, et al. Dynamin-related protein 1 controls the migration and neuronal differentiation of subventricular zone-derived neural progenitor cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15962.
- [6] Erecinska M, Cherian S, Silver IA. Energy metabolism in mammalian brain during development[J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 73(6): 397-445.
- [7] Kostić MM, Zivković RV, Rapoport SM. Maturation-dependent changes of the rat reticulocyte energy metabolism and hormonal responsiveness[J]. *Biomed Biochim Acta*, 1990, 49(2-3): S178-S182.
- [8] Harris JJ, Attwell D. The energetics of CNS white matter[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(1): 356-371.
- [9] Bizzozero OA, Sanchez P, Tetzloff SU. Effect of ATP depletion on the palmitoylation of myelin proteolipid protein in young and adult rats[J]. *J Neurochem*, 1999, 72(6): 2610-2616.
- [10] Rinholm JE, Vervaeke K, Tadross MR, et al. Movement and structure of mitochondria in oligodendrocytes and their myelin sheaths[J]. *Glia*, 2016, 64(5): 810-825.
- [11] Leoni V, Caccia C. The impairment of cholesterol metabolism in Huntington disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(8): 1095-1105.
- [12] Voccoli V, Tonazzini I, Signore G, et al. Role of extracellular calcium and mitochondrial oxygen species in psychosine-induced oligodendrocyte cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1529.
- [13] Yagi M, Uchiumi T, Sagata N, et al. Neural-specific deletion of mitochondrial p32/C1qbp leads to leukoencephalopathy due to undifferentiated oligodendrocyte and axon degeneration[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15131.
- [14] Area-Gomez E, de Groof A, Bonilla E, et al. A key role for MAM in mediating mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 335.
- [15] Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chaussonnet A, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2329-2345.
- [16] Toldo I, Nosadini M, Boscardin C, et al. Neonatal mitochondrial leukoencephalopathy with brain and spinal involvement and high lactate: expanding the phenotype of ISCA2 gene mutations[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(3): 805-812.
- [17] Vanopdenbosch L, Dubois B, D'Hooghe MB, et al. Mitochondrial mutations of Leber's hereditary optic neuropathy: a risk factor for multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2000, 247(7): 535-543.
- [18] Rezaee AR, Azadi A, Houshmand M, et al. Mitochondrial and nuclear genes as the cause of complex I deficiency[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(3): 3551-3554.
- [19] Yagi M, Uchiumi T, Sagata N, et al. Neural-specific deletion of mitochondrial p32/C1qbp leads to leukoencephalopathy due to undifferentiated oligodendrocyte and axon degeneration[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15131.
- [20] Graham EM, Burd I, Everett AD, et al. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 196.
- [21] Inder T, Mocatta T, Darlow B, et al. Elevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VLBW infants with cerebral white matter injury[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(2): 213-218.
- [22] González-Fernández E, Sánchez-Gómez MV, Pérez-Samartín A, et al. A3 Adenosine receptors mediate oligodendrocyte death and ischemic damage to optic nerve[J]. *Glia*, 2014, 62(2): 199-216.
- [23] Kim JY, Lee EY, Sohn HJ, et al. Differential expression of α B-crystallin causes maturation-dependent susceptibility of oligodendrocytes to oxidative stress[J]. *BMB Rep*, 2013, 46(10): 501-506.
- [24] Miyamoto N, Maki T, Pham LD, et al. Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice[J]. *Stroke*, 2013, 44(12): 3516-3521.
- [25] Takase H, Liang AC, Miyamoto N, et al. Protective effects of a radical scavenger edaravone on oligodendrocyte precursor cells against oxidative stress[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 668: 120-125.
- [26] O'Hare Doig RL, Bartlett CA, Maghazal GJ, et al. Reactive species and oxidative stress in optic nerve vulnerable to secondary degeneration[J]. *Exp Neurol*, 2014, 261: 136-146.
- [27] Mendivil-Perez M, Soto-Mercado V, Guerra-Librero A, et al. Melatonin enhances neural stem cell differentiation and engraftment by increasing mitochondrial function[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63: e12415.
- [28] Nuñez A, Benavente I, Blanco D, et al. Oxidative stress in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2018, 88(4): 228.e1-228.e9.
- [29] Lee GH, Lee HY, Li B, et al. Bax Inhibitor-1-mediated inhibition of mitochondrial Ca^{2+} intake regulates mitochondrial permeability transition pore opening and cell death[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5194.
- [30] Milbourn HR, Toomey LM, Gavriel N, et al. Limiting oxidative stress following neurotrauma with a combination of ion channel inhibitors[J]. *Discov Med*, 2017, 23(129): 361-369.
- [31] Schoenfeld R, Wong A, Silva J, et al. Oligodendroglial differentiation induces mitochondrial genes and inhibition of mitochondrial function represses oligodendroglial differentiation[J]. *Mitochondrion*, 2010, 10(2): 143-150.
- [32] Wang Y, Zhang Y, He J, et al. Hyperforin promotes mitochondrial function and development of oligodendrocytes[J]. *J Neurochem*, 2011, 119(3): 555-568.

- [33] Heidker RM, Emerson MR, Levine SM. Metabolic pathways as possible therapeutic targets for progressive multiple sclerosis[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(8): 1262-1267.
- [34] Singhal NK, Alkhayer K, Shelestak J, et al. Erythropoietin upregulates brain hemoglobin expression and supports neuronal mitochondrial activity[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(10): 8051-8058.
- [35] Juliano C, Sosunov S, Niatsetskaya Z, et al. Mild intermittent hypoxemia in neonatal mice causes permanent neurofunctional deficit and white matter hypomyelination[J]. *Exp Neurol*, 2015, 264: 33-42.
- [36] Douglas RM, Ryu J, Kanaan A, et al. Neuronal death during combined intermittent hypoxia/hypercapnia is due to mitochondrial dysfunction[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(6): C1594-C1602.
- [37] Rone MB, Cui QL, Fang J, et al. Oligodendrogliopathy in multiple sclerosis: low glycolytic metabolic rate promotes oligodendrocyte survival[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(17): 4698-4707.
- [38] Su X, Yuan H, Cui H, et al. Effect of T helper cell 1/T helper cell 2 balance and nuclear factor- κ B on white matter injury in premature neonates[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5552-5556.
- [39] Elovitz MA, Mrinalini C, Sammel MD. Elucidating the early signal transduction pathways leading to fetal brain injury in preterm birth[J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(1): 50-55.
- [40] Bonora M, De Marchi E, Patergnani S, et al. Tumor necrosis factor- α impairs oligodendroglial differentiation through a mitochondria-dependent process[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8): 1198-1208.
- [41] Chamberlain KA, Chapey KS, Nanescu SE, et al. Creatine enhances mitochondrial-mediated oligodendrocyte survival after demyelinating injury[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(6): 1479-1492.
- [42] 李明熹, 母得志. 线粒体自噬与神经系统疾病[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(6): 724-728.
- [43] Cavallucci V, Bisicchia E, Cencioni MT, et al. Acute focal brain damage alters mitochondrial dynamics and autophagy in axotomized neurons[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1545.
- [44] Kim H, Lee JY, Park KJ, et al. A mitochondrial division inhibitor, Mdivi-1, inhibits mitochondrial fragmentation and attenuates kainic acid-induced hippocampal cell death[J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17(1): 33.
- [45] Yu S, Zheng S, Leng J, et al. Inhibition of mitochondrial calcium uniporter protects neurocytes from ischemia/reperfusion injury via the inhibition of excessive mitophagy[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 628: 24-29.

(本文编辑: 万静)