

本文引用:鲁旭,姜泓,张渊韬. 新生儿缺氧缺血性脑病发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(10):927-929.
DOI:10.7683/xyxyxb.2016.10.025.

【综述】

新生儿缺氧缺血性脑病发病机制研究进展

鲁旭,姜泓,张渊韬
(延安大学附属医院新生儿科,陕西 延安 716000)

摘要: 新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是由多种因素导致的脑血流异常引起的缺氧缺血性神经系统疾病,是围生期的一种严重并发症。重度围生期窒息是新生儿HIE的病因。HIE可以导致不同的后遗症,给社会及患者家庭带来极其严重的危害。因此,阐明HIE的发病机制和寻求有效的治疗方法成为近年来学术界研究的热点。但是,该病发病机制复杂,研究相对困难,目前其发病机制尚不完全清楚。本文从脑组织生物化学代谢改变、脑血流动力学改变、免疫系统机制异常、宫内感染等引起的脑损伤及神经元凋亡引起的脑损伤与神经元再生的保护作用5个方面对本病的发病机制研究进展作一综述。

关键词: 新生儿;缺氧缺血性脑病;发病机制;研究进展

中图分类号: R722.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)10-0927-03

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是围生期窒息后引起的缺氧缺血性脑损害,可以引起不同程度的神经系统损害,遗留程度不等的神经系统后遗症,如智力落后、共济失调、癫痫、脑瘫等,成为小儿致残的主要疾病之一^[1-4],给患儿家庭及社会带来极其严重的危害。近年来,围产医学迅速发展,在分娩过程中发生窒息的患儿多数被及时抢救,存活率逐渐上升,因此,神经系统后遗症的发病率也随之越来越高。如果在不同阶段及时采取有效措施阻止或减轻窒息后缺氧缺血性脑损害,则有助于减轻各种神经系统后遗症。本文就目前关于该病发病机制的研究进行综述。

1 脑组织生物化学代谢改变造成的脑损伤

1.1 脑组织的能量代谢障碍 新生儿期脑代谢旺盛,其耗氧量约占全身的50%,神经元的能量储备极少,对缺氧缺血十分敏感,因此,围生期窒息缺氧发生以后最先影响细胞的能量代谢。缺氧发生以后,机体发生潜水反射,使得全身出现代偿性血流重新分配,即心、脑、肾上腺血流增加,而肺、肾、胃肠道及皮肤的血流均减少^[5]。脑组织糖原储备含量极少,糖酵解产生的能量仅可以维持正常大脑活动5 min。大脑缺氧以后,代谢产生的乳酸、酮体就会成为脑组织的主要能量来源,美国专家用磁共振波谱

证实了这一点^[6]。有研究发现,动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) < 50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)时,脑内的乳酸含量逐渐增加,使得乳酸/丙酮酸比值上升,致使脑细胞出现严重的能量供给障碍,影响细胞代谢。然而,在PaO₂ < 35 mmHg时,磷酸肌酸会较正常值下降约20%,脑细胞的能量代谢及通透性发生改变,导致细胞内外离子转运机制障碍,发生脑细胞毒性水肿,进而引起脑损伤^[7]。

1.2 脑缺血-再灌注后的自由基及钙超载引起的脑损伤 短期的脑缺血可以导致脑功能及代谢紊乱,若及时恢复血液再灌注有助于减轻损伤;但是较长时间的缺血后再灌注,不仅不能减轻脑损伤,反而会加重脑损伤。目前认为,缺血-再灌注损伤以后自由基生成增加、细胞内钙超载是再灌注损伤发生的重要环节^[8]。氧自由基参与生物大分子反应,进而破坏细胞结构和功能。生理状态下机体产生的低浓度氧自由基能够被体内的自由基清除剂如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、维生素E及过氧化氢酶等清除,保持生成与清除的动态平衡,对机体无害。在缺血-再灌注时,超氧阴离子、羟基自由基、单腺态氧和过氧化氢等不同种类的氧自由基生成过多,超过了机体清除能力,直接损伤脂质、细胞内蛋白质和遗传物质,对大脑造成损伤。此外,缺血-再灌注损伤能够进一步激活磷脂酶C、D,催化花生四烯酸代谢反应,生成血栓素、前列腺素、白三烯等,导致中性粒细胞、血小板堆积,改变脑血流而加重缺血-再灌注损伤。在缺血-再灌注过程中,细胞内一氧化氮合成酶(nitrogen monoxide synthetase, NOS)被激活,机体

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.10.025
收稿日期:2016-06-20
作者简介:鲁旭(1989-),女,陕西西安人,硕士研究生在读,住院医师,研究方向:新生儿神经系统疾病。
通信作者:姜泓(1968-),女,陕西延安人,硕士,副教授,研究方向:小儿神经系统疾病;E-mail:jiyunshanxi@126.com。

内 NO 型自由基合成相应增加,也会加重脑组织的损伤^[9]。NAVA-RUIZ 等^[10]研究指出,大剂量的 NOS 抑制剂能够抑制内皮细胞表达 NO,进而通过降低脑血流而加重脑损伤。生理状态下,细胞主要通过细胞膜上的钙泵维持 Ca^{2+} 在细胞内外的浓度差。缺氧缺血发生后, Ca^{2+} 动态平衡系统被破坏, Ca^{2+} 分布紊乱,尤其在细胞质中最为严重,即钙超载,进而继发细胞功能紊乱。 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换异常、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体被激活、细胞膜损伤、肌浆网膜损伤及线粒体膜损伤等多种机制均可以导致细胞内钙超载。细胞内钙超载能够促进自由基生成,破坏细胞膜及生物器膜,降解三磷酸腺苷,激活钙蛋白酶和核酸内切酶,最终通过对细胞骨架、染色体的损伤而造成脑组织损伤^[11]。

1.3 兴奋性氨基酸的毒性作用 BRACKMANN 等^[12]研究认为,在大脑缺氧缺血持续存在时,兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAA)表现出对神经细胞的毒性作用。谷氨酸是中枢神经系统中最重要的兴奋性神经递质,在大脑缺血时通过其兴奋毒性作用造成一系列严重的病理损害。大脑缺血缺氧时,谷氨酸爆发性释放,EAA 受体过度激活,通过作用于细胞膜上的 NMDA 受体和非 NMDA 受体使突触后神经元过度兴奋、变性和坏死,引起细胞“兴奋毒性”^[13]。此外,在大脑发生缺血缺氧时,谷氨酸在突触间隙聚集,通过抑制神经元的可扩步性兴奋使组织缺氧,蛋白质合成受阻,进而导致能量代谢障碍,造成脑损伤。PAVLOVIC 等^[14]研究显示,突触间隙内谷氨酸过度聚集可激活 caspase-3、p53 基因等,诱导细胞凋亡,进一步加重脑损伤。

2 脑血流动力学改变引起的脑损伤

血流动力学变化是 HIE 的重要发病机制之一,也是其病理生理基础^[15]。大脑能够对自身的血流进行调节,然而,新生儿的这种调节能力较成人差,轻微的血压变动就能导致大脑过度灌注或者缺血。HIE 发生时,脑血管的自动调节功能障碍,形成压力被动性脑血流,可以表现为脑血管阻力增高导致的脑血流灌注下降或者血管麻痹引起的脑血流灌注增加。此外,脑血流的自主调节被破坏可以表现为血流灌注对二氧化碳的反应性丧失,即呼吸性酸中毒时不能使脑血流增加,呼吸性碱中毒时不能使脑血流减少。严重的缺氧性酸中毒可使心肌细胞发生损伤,导致细胞膜上的泵功能衰竭,破坏脑血流的自主调节能力,脑血流灌注减少可引起不同区域的脑组织损伤^[7]。足月儿的易损区在大脑矢状旁的

脑组织,而早产儿主要在脑室周围的白质区域。张又红^[16]指出,随着 HIE 严重程度的增加,患儿的脑部血流逐渐减少,影响患儿的神经系统预后。

3 免疫系统机制异常引起的脑损伤

研究表明,免疫功能异常可以加重缺血再灌注损伤^[17]。有研究发现,HIE 患儿外周血 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、自然杀伤细胞水平均明显降低,但病情好转后可以得到不同程度的升高,提示 HIE 患儿存在继发性免疫功能降低,病情越重降低越明显,预后越差^[18-19]。HIE 介导的免疫系统异常可以导致细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-8 合成增多,造成脑组织损伤。在缺氧缺血性脑损伤中,过量的 TNF- α 可以加剧脑内磷脂酶 A2 降解大脑细胞的膜磷脂,诱发趋化因子 IL-1 β 、IL-8 的生成,引起过度炎症反应;损伤内皮细胞,改变细胞通透性;激活 NMDA 受体,诱导细胞凋亡;以上各种方式均可以加剧缺氧缺血引起的脑损伤。此外,过量的 IL-1 β 也可以通过刺激急性期蛋白分泌而改变细胞通透性,促进中性粒细胞和单核系统聚集,介导表皮黏附因子及其他炎症因子的表达,加剧炎症反应,在缺氧缺血性早期对大脑造成损伤。然而,在延迟反应中,少量的 IL-1 β 能够抑制神经元 Ca^{2+} 内流,增加 γ 氨基丁酸 A 型受体活性,对神经元产生保护作用^[20]。

4 宫内感染引起的脑损伤

有文献报道,宫内感染是远期脑损伤的高危因素^[21]。在动物实验研究中发现,宫内感染及缺氧同时存在时造成的脑损伤程度重于二者分别单独作用时造成的脑损伤^[22]。宫内感染可致 TNF- α 、IL-1 β 等合成和释放增加,来自子宫和胎盘的细胞因子刺激小胶质细胞和星形胶质细胞产生大量炎症相关性细胞因子,两部分细胞因子共同作用致使神经胶质细胞增生。各种因素导致神经胶质细胞破坏可以影响神经系统功能;神经胶质细胞增生修复神经元坏死过程中遗留的神经元空缺也会影响神经系统的功能;以上 2 种情况单独或同时作用,在严重情况下均可能导致脑瘫的发生^[23]。

5 神经元凋亡引起的脑损伤与神经元再生的保护性作用

在缺氧缺血急性期,如果损伤严重,持续时间长,细胞内外离子继发性失衡可导致细胞直接发生坏死。损伤后期机体内产生大量氧自由基、 Ca^{2+} 超载、线粒体破坏等多种原因激活细胞的 caspase 家

族、Bcl-2 基因、c-fos 基因、p53 基因、Fas/FasL,启动细胞凋亡程序^[24]。神经元凋亡在缺氧缺血性脑损伤中发挥重要作用,恢复期的神经元再生是发生缺氧缺血后的主要保护机制。在观察亚低温对新生鼠缺氧缺血后神经干细胞影响的研究中发现,新生鼠缺氧缺血后激活神经干细胞,导致体内的神经干细胞数量增加,增殖能力进一步提升,继而产生神经保护作用^[25]。FELLING 等^[26]在研究幼鼠缺氧缺血性脑损伤中发现,侧脑室管膜下区的神经干细胞在缺氧缺血性脑损伤发生 1~3 周内具有新生神经元和少突胶质细胞的能力。此外,多种神经生长因子如成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子及碱性成纤维细胞因子能够通过多种机制促进神经元再生^[27]。但是,目前对于新生细胞是否可以整合到缺氧缺血损伤部位并发挥生物学功能,尚在进一步研究中。近年来,神经干细胞移植为大脑的神经细胞生物学研究提供了新的视野,但是,移植的神经干细胞是否可以在损伤部位发挥保护性作用仍在进一步研究中。

6 结语

总之,HIE 发病机制复杂,是多种因素共同作用的结果,对 HIE 的认识需要从多方面、多角度、多层次客观理解。虽然 HIE 的确切发病机制仍未完全澄清,但是,随着分子生物学的逐渐深入,将会对该病的治疗带来崭新的希望。

参考文献:

[1] PERLMAN M, SHAH P S. Hypoxic-ischemic encephalopathy: challenges in outcome and prediction [J]. *J Pediatr*, 2011, 158 (Suppl 2) : 51-54.

[2] 史跃杰. 复方丹参注射液联合纳洛酮对新生儿缺氧缺血性脑病的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2013, 30 (7) : 559-561.

[3] 蔡成, 龚小慧, 裴刚, 等. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病 36 例疗效分析及 18 月龄随访调查 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29 (24) : 1858-1861.

[4] 贾系群, 刘翠青, 夏耀方, 等. 振幅整合脑电图在新生儿缺氧缺血性脑病早期诊断及预后评估中的意义 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30 (14) : 1102-1105.

[5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 234-239.

[6] MAGISTRETTI P J. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity [J]. *J Exp Biol*, 2006, 209 (12) : 2304-2311.

[7] NIELSEN T H, BINDSLEV T T, PEDERSEN S M, et al. Cerebral energy metabolism during induced mitochondrial dysfunction [J]. *Acta Anaesth Scand*, 2013, 57 (2) : 229-235.

[8] PUNDIK S, XU K, SUNDARARAJAN S. Reperfusion brain injury: focus on cellular bioenergetics [J]. *Neurology*, 2012, 79 (Suppl 1) :

44-51.

[9] ZHAO P, ZUO Z. Prenatal hypoxia-induced adaptation and neuro-protection that is inducible nitric oxide synthase-dependent [J]. *Neurobio Dis*, 2005, 20 (3) : 871-880.

[10] NAVA-RUIZ C, MENDEZ-ARMENTA M, RIOS C. Lead neuro-toxicity; effects on brain nitric oxide synthase [J]. *J Mol His*, 2012, 43 (5) : 553-563.

[11] 邵晓梅, 桂永浩. 胎儿和新生儿脑损伤 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2008: 79-81.

[12] BRACKMANN F A, ALZHEIMER C, TROLLMANN R. Activin a in perinatal brain injury [J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46 (2) : 82-87.

[13] 武明明. 载脂蛋白 E 基因多态性与星形胶质细胞损伤后兴奋性氨基酸变化的实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.

[14] PAVLOVIC V, SARAC M. The role of ascorbic acid and monosodium glutamate in thymocyte apoptosis [J]. *Bratisl Med J*, 2010, 111 (6) : 357-360.

[15] TRAN-DINH A, DEPRET F, VIGUE B. Brain tissue oxygen pressure, for what, for whom [J]. *Ann Fr Anesth*, 2012, 31 (6) : e137-143.

[16] 张又红. 脑血流改变对新生儿缺氧缺血性脑损伤及预后的评价 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2016, 14 (4) : 387-389.

[17] 黄雪华. 新生儿缺氧缺血脑病研究进展 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9 (22) : 213.

[18] LAMBLIN M D, WALLS E E, ANDRE M. The electroencephalogram of the full-term newborn: review of normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy patterns [J]. *Neurophysiol Clin*, 2013, 43 (6) : 267-287.

[19] 杜立树, 平龙玉, 张曼俐. 缺血缺氧性脑病新生儿免疫功能的变化及临床意义分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19 (3) : 395-398.

[20] 陈自励. 新生儿窒息和多脏器损伤诊疗进展 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 176-180.

[21] 石晶, 母得志. 宫内感染与新生儿脑损伤 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33 (9) : 767-770.

[22] 徐发林, 王彩红, 张彦华, 等. 宫内亚临床感染对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠的增敏作用及其与表观遗传的关系 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30 (3) : 224-228.

[23] 袁天明. 宫内感染/炎症后未成熟脑星形细胞胶质质的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.

[24] NORTHINGTON F J, RAUL CHAVEZ-VALDEZ M D, MARTIN L J. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69 (5) : 743-758.

[25] GANAT Y M, SILBEREIS J, CAVE C, et al. Early postnatal astroglial cells produce multilineage precursors and neural stem cells in vivo [J]. *Neurosci*, 2006, 26 (33) : 8609-8621.

[26] FELLING R J, SNYDER M J, ROMANKO M J, et al. Neural stem/progenitor cells participate in the regenerative response to perinatal hypoxia/ischemia [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2006, 26 (16) : 4359-4369.

[27] 邵晓梅, 桂永浩. 胎儿和新生儿脑损伤 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2008: 12-20.