

本文引用:张渊韬,姜泓,李兴珍,等. 新生儿缺氧缺血性脑损伤保护性策略研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(11):1002-1006. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.11.018.

【综述】

新生儿缺氧缺血性脑损伤保护性策略研究进展

张渊韬, 姜 泓, 李兴珍, 鲁 旭
(延安大学附属医院儿科,陕西 延安 716000)

摘要: 新生儿缺氧缺血性脑损伤是导致新生儿死亡及致残的主要原因之一。本文着重介绍新生儿缺氧缺血性脑损伤的治疗进展、动态以及褪黑激素、托吡酯、神经生长因子等多种药物治疗早产儿、足月儿缺氧缺血性脑损伤的作用机制、使用等方法,以期在选择新生儿缺氧缺血性脑损伤患儿最佳的治疗方案提供参考。

关键词: 脑损伤;新生儿缺氧缺血性脑病;早产儿;足月儿;药物治疗

中图分类号: R722.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)11-1002-05

新生儿缺氧缺血性脑损伤主要由于围产期缺氧窒息而引起的脑缺氧缺血性损害,导致一系列脑病的表现,部分患儿留有不同程度的神经系统后遗症,是目前新生儿死亡及致残的主要原因之一^[1]。有文献报道,缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)的发病率为0.77%~8.50%,其中15.00%~20.00%的患儿在新生儿期死亡^[2]。即使存活者,也会受到不同程度的缺氧缺血、氧化应激、炎症反应、营养缺乏和神经毒性的影响,约40%的患儿可能留有不同类型和程度的远期后遗症,成为危害我国儿童生活质量的重要疾病之一^[3]。目前,尚无特异性治疗方法可完全改善HIE的症状及远期预后,随着围产期窒息抢救愈加成熟及新生儿重症监护中心的建立,HIE的研究环境得以更加完善,继而出现了多种多样的治疗措施。为指导临床医生根据疾病的不同发展阶段及脑损伤程度合理选择治疗方案,本文就目前治疗方法的进展作一综述。

1 常规治疗

目前,对于新生儿缺氧缺血性脑损伤的特异性治疗十分有限,主要采取常规的“三对症、三支持”治疗,主要包括维持良好的通气和换气功能、维持各脏器血流灌注、维持血糖水平在正常高值、控制惊厥、降低颅内压及消除脑干症状等^[4]。

2 物理治疗

2.1 亚低温治疗 自2005年以来,美国、英国、新西兰、加拿大等国家的学者就进行了新生儿脑病的全身亚低温治疗和选择性头部亚低温治疗的大量数据研究^[5],证明了亚低温治疗新生儿HIE的安全性和有效性,其作用机制可能以降低脑组织耗氧量,保护血脑屏障,抑制乙酰胆碱、儿茶酚胺以及兴奋性氨基酸等内源性毒性物质对脑细胞的损害,减少Ca²⁺内流、脑细胞结构蛋白的破坏等起到保护脑细胞的作用。但是,其治疗时间窗短,最佳治疗时间在出生后6h内^[6],且最有效、安全的低温持续时间目前仍不清楚。贾雯等^[7]研究结果显示,轻度HIE患儿即使不行低温治疗,预后也是较好的。中度HIE患儿,无论是6h内还是6~12h行头部低温治疗,同样都有疗效,治疗越早,疗效越好;而重度HIE患儿,仅在6h内接受亚低温治疗尚有疗效。目前,全身亚低温治疗新生儿HIE具有统一方案,而且亚低温治疗被证实是HIE治疗的一种有效手段,可提高HIE患儿的18个月龄存活率并改善其远期预后^[8]。

2.2 高压氧治疗 近年来,有研究发现,高压氧可促进脑组织内源性神经干细胞增殖和增加神经元的作用^[9],其作用机制主要为增加氧在脑中的弥散距离,挽救濒死的缺氧细胞;减轻脑水肿,降低颅内压;纠正脑内血流分布失衡,改善病变区的血流供应。绝大多数基础研究报道高压氧治疗脑损伤有效,但也有在高压氧治疗时间窗、疗程及参数上观点不一致等问题^[10]。在动物模型实验中,多数学者选择在缺血再灌注后0~23h干预,压力1~5ATA,常用压力为2~3ATA;持续时间以30~60min最为常用;疗程多为单次,也有连续2~10d^[11]。动物实验由于各种因素的影响,只能作为临床研究的参考资

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.11.018
收稿日期:2016-06-27
基金项目:国家卫生计生委医药卫科技发展研究中心资助项目(编号:W2015EAE053)。
作者简介:张渊韬(1988-),男,陕西延安人,硕士,住院医师,研究方向:儿童神经系统疾病。
通信作者:姜 泓(1968-),女,陕西延安人,硕士,主任医师,研究方向:儿童神经系统疾病;E-mail: yiyunshanxi@126.com。

料。而新生儿缺氧缺血性脑损伤缺乏多中心、随机、设计严谨的临床研究,尚无统一的治疗方案,且建议对早产儿慎用,尤其在孕 32 周以下早产儿和极低出生体质量儿应作为禁忌证。

3 神经干细胞移植

神经系统曾经被认为是不可再生的,但是近几年来在干细胞的研究中打破了这种传统的观点,进而提出了干细胞移植治疗,使得无法治疗的神经系统疾病有了治疗的希望。研究表明,多种干细胞在体内外均能分化为神经元和胶质细胞^[12]。而神经干细胞移植治疗方案还需解决若干难题,如神经干细胞迁移、增殖、分化的体外调控,形态学上能否达到结构重建,细胞水平的神经环路重建及近、远期预后的评估等诸多环节尚需逐一攻克^[13]。

4 药物治疗

最早的药理学策略,是通过阻止脑细胞产生兴奋毒性和氧化应激来保护新生儿的大脑^[14]。但这很难做到,所以需寻找其他治疗脑损伤的方式,如考虑阻断 N-甲基天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体增加,而不是思考如何减少细胞死亡。目前研究发现,硫酸镁、氙气、别嘌呤醇、褪黑激素、维生素 E、托吡酯、N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)、左乙拉西坦、神经生长因子等多种药物作用在大脑活动的各个阶段,有可能为 HIE 的治疗提供更大帮助。

4.1 NMDA 受体阻滞剂 既往研究认为,硫酸镁能够阻断 NMDA 受体,防止早产^[15]。最近澳大利亚和新西兰对于 <30 周早产儿孕母在产前应用硫酸镁的临床分析的多中心试验中指出,死亡或运动功能障碍的婴儿在硫酸镁组明显降低^[16]。而在美国,产前使用硫酸镁并未降低死亡的风险,但被认为可以降低中、重度脑性瘫痪,且不增加病死率^[17]。

氙气能够减少由异氟烷引起的神经元死亡。LIU 等^[18]研究指出,给予新生的缺氧缺血小鼠模型吸入氙气能够产生神经保护作用,此外,即使在缺氧数小时以后,这种神经保护作用也依然存在。氙气的这种神经保护作用,被认为与 NMDA 受体有关,其能够激活 K⁺ 通道,抑制 Ca²⁺/调钙蛋白依赖型激酶,激活抗凋亡因子 B-XL 和 Bcl-2,使得缺氧诱导因子 1α、其下游的促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增加,阻断凋亡旁路而产生神经保护作用^[19]。但是,吸入如氙气所面临的问题是必须存在氧气支持,以保证至少达到神经保护

浓度(30% ~ 50%)。目前,氙气应用于新生儿 HIE 还处在动物实验阶段,是否能够应用于临床尚在的研究中。

4.2 自由基清除剂 别嘌呤醇作为一种黄嘌呤氧化剂,过去一直被应用于治疗痛风,但是,近年来,氧自由基学说渐趋于成熟,其被应用于抗氧化作用的研究也越来越多。该药通过清除氧自由基发挥神经保护作用。KAANDORP 等^[20]报道,在胎儿缺氧时给予母亲静脉注射别嘌呤醇(0.5 g),能够降低胎儿脐血脑损伤标志物 S-100B 水平。此外,还指出应用别嘌呤醇能够降低患儿的病死率并改善长期的神经预后^[21]。

褪黑激素具有抗氧化作用,能够清除氧自由基;褪黑激素也能够诱导抗氧化剂相关酶类如谷胱甘肽、过氧化物酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和超氧化物歧化酶而发挥抗氧化作用;此外,它也能够通过血脑屏障,通过与特异性受体结合抑制腺苷酸环化酶产生保护作用。在成年鼠模型中,在缺血再灌注开始时注射 5 mg · kg⁻¹ 的褪黑激素,发现脑电功能和神经行为能够得到恢复,大脑皮层和纹状体的梗死面积减少^[22]。褪黑激素具有多个目标的损伤级联反应,包括氧化应激、炎症、细胞凋亡、线粒体功能衰竭及核溶解,在多个长期、多因素致脑损伤的动物模型中^[23-24],无论早产与足月,对于谷氨酸兴奋毒性损伤的疗效以及缺氧缺血的修复而言,治疗效果最佳的药物为褪黑激素^[25]。有研究表明,褪黑激素可改善白质功能,明显减少小胶质细胞的激活和保护髓鞘形成^[26],其与亚低温治疗相结合,可大幅度改善常规亚低温治疗脑损伤后的脑电图病理波形,并减少窒息缺氧后脑损伤破坏最严重的区域——丘脑^[27]。且其在使用过程中并未有显著的不良反应,但目前最佳使用剂量尚未完全统一。

维生素 E 作为另一种抗氧化剂及自由基清除剂,其作用机制为可以将脂质过氧化自由基还原成脂质过氧化物,形成一种相对稳定的产物,从而阻止不饱和脂肪酸过氧化在膜脂双层内传播,防止分子氧和自由基通过非酶反应和不饱和脂肪酸氧化。从而使其链式反应中断,起到终止脂类过氧化的作用^[28]。并且维生素 E 可以使神经生长相关蛋白 43(nerve growth associated protein-43, GAP-43)和 p38 表达量增加、表达时间延长,使得中枢神经系统反应性再生、结构重建,充分修复损伤^[29],这无论是对于临床脑损伤急性期处理、后期康复治疗均具有十分重要意义。

4.3 抗惊厥、抗癫痫药物 托吡酯是一种抗惊厥剂,广泛用于成人和儿童,特点是吸收迅速、生物利

用度高及耐受性好。无论是在体外还是在动物模型中,托吡酯均表现出缺氧缺血性脑损伤的神经保护特性。托吡酯的神经保护机制不仅与黏附调变蛋白A (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 和红藻氨酸受体的抑制作用有关,还与阻滞 Na^+ 通道、激活钙内流及激活碳酸酐酶同工酶和线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP)^[30] 有关。但是到目前为止,尚没有临床研究证实托吡酯协同亚低温治疗新生儿 HIE。以往有报道称,托吡酯在 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量下伴随亚低温治疗时其药代动力学可发生改变^[31]。观察其他低代谢的药物亦有类似的情况,证明亚低温降低了托吡酯吸收速度及代谢过程^[32]。虽然目前研究托吡酯对机体功能影响仍处于早期阶段,但因其短期应用安全可靠,药物安全有效窗较其他抗癫痫药物更大^[34],短程疗法很少有神经毒性作用,故足以支持在临床试验中探讨其可能的神经保护作用。

左乙拉西坦最初用于抗癫痫药物治疗,其作用机制为调节 AMPA 和 NMDA 受体介导的兴奋性突触传导,在海马的齿状回作用于突触前电压依赖型钙离子通道,抑制齿状回兴奋性突触电流的振幅^[34]。而有报道称左乙拉西坦用于治疗新生儿惊厥未发现不良反应,且惊厥可于 6 d 内消失^[35]。除了治疗惊厥,左乙拉西坦还有神经保护作用。动物实验在结扎血管造成脑缺血前 30 min,将左乙拉西坦分别以不同剂量一次性注入腹腔内,从 5.50、11.00、22.00 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 直到最大剂量 44.00 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。然后持续静脉滴入左乙拉西坦,剂量分别为 1.25、2.60、5.10、10.20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。结果发现,用最大剂量左乙拉西坦可使脑梗死区减少 33%,且大剂量左乙拉西坦应用后也不会引起发育脑神经细胞死亡^[36]。虽然目前尚无左乙拉西坦临床报道,但仍值得进一步研究。

4.4 神经生长因子 生长因子作为神经保护剂,在胎儿期和出生后均对大脑的发育有着重要作用。但因这类药物对机体的影响,使其在治疗脑损伤时受到很大制约,如脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF)、EPO、VEGF、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factors-1, IGF-1) 除了对神经发育方面起关键作用外,还对机体产生巨大影响。以上列出的所有因子均被评估为新生儿脑损伤的神经保护治疗方案。但这些多效性生长因子在临床应用前必须对安全性进行细致的测试,因其通常使用剂量非常高,且分子量大不易通过血脑屏障,故需密切注意。

EPO 及其受体 (erythropoietin receptor, EPOR) 为大脑发育所需,可在中枢神经系统中表达。其抑制早期脑损伤的机制是通过其抗炎、抗氧化、抗兴奋毒性以及对神经元和少突胶质细胞的抗凋亡作用^[37]。EPO 由于其对神经和血管生长的积极效应,可增强脑损伤的修复,也可减少脑损伤后神经元损伤所造成的学习及认知障碍^[38],即使发生在损伤后 48 ~ 72 h,仍有修复效果。脑白质损伤的动物模型研究结果显示,EPO 可通过增加轴突从而增强神经再生^[39]。急性缺氧时可使少突胶质细胞和神经元 EPOR 的表达增加,但 EPO 并未相应增加。游离细胞表面的 EPOR 可驱动细胞神经元少突胶质细胞的凋亡,而与配体结合的受体将激活促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK),信号转导通路 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2),以及磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路及信号转导和转录活化蛋白 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5),这在细胞生长过程中至关重要^[40]。在急性脑损伤的足月儿 HIE 和早产儿脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH) 治疗中存在不同方案,足月儿应用是高剂量、短疗程最为合适,而早产儿的治疗策略是长期使用 EPO。值得注意的是,在临床试验中 EPO 并不能有效通过胎盘屏障,因此,产前治疗并不可行。JUUL^[41] 认为 EPO 难以通过血脑屏障,故在应用于神经保护使用时的剂量需高于预防和贫血时的剂量。在新生动物脑损伤模型中,EPO 在 1 000 ~ 5 000 $\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量下可持续产生神经保护作用,改善大脑的结构和功能^[42]。有试验研究了早产、足月儿及啮齿类动物应用 EPO 的药代动力学及安全性,结果表明,EPO 对啮齿类动物可有效起到神经保护作用,并且啮齿类动物使用 5 000 $\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 与早产、足月儿使用 1 000 $\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的浓度-时间曲线最相似^[43-44]。但由于早产儿和足月儿的药代动力学不同,导致最佳的治疗剂量和治疗时间在治疗不同程度 HIE 时可能不同,其预防或治疗早产儿脑损伤使用剂量亦尚不清楚。

BDNF 是在胎儿时期脑中即形成的一种重要的生长因子,特别是在海马、大脑皮质、基底节区和小脑。BDNF 主要作用于受体酪氨酸激酶,激活 MAP 激酶和钙调素依赖性蛋白激酶 II,调节 c-AMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 和突触转录。谷氨酸毒性的保护作用是通过 PI3K 介导的 Ras/MAPK 信号通路,包括增加 Bcl-2 蛋白^[45]。

VEGF 可刺激低氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 从而诱导血管新生和生长,这是脑发育及恢复所需要的基本过程。此外,血管内皮生长因子表现出特定的神经营养因子和在成人及新生儿缺氧缺血性脑损伤模型中的神经保护作用,这些影响也涉及 Akt 和 ERK 的激活^[46]。因 Akt 和 ERK 的过度表达可导致其他相关疾病,故必须严格控制摄入量。

G-CSF 是一种用于刺激中性粒细胞成熟的糖蛋白,它刺激中性粒细胞祖细胞的克隆成熟,并使成熟中性粒细胞功能分化。另外,G-CSF 及其受体在大脑的各个区域还参与神经元细胞表达,表现在脑损伤的神经保护作用的几种模式,并有良好的耐受性^[47]。在高剂量长期作用下,G-CSF 具有抗凋亡、抗炎、抗兴奋毒性和营养作用^[48]。

IGF-1 在正常脑细胞发育中起重要作用,其可以促进神经细胞生长、细胞增殖和分化。直接注入脑组织或经鼻注射可发挥神经保护作用,可改善缺氧缺血后的长期功能损伤^[49]。

然而,这些因子在临床应用于神经系统疾病时有其局限性,比如小神经活性肽为较大的分子,不能有效通过血脑屏障,中枢摄入少,但目前改良型神经肽和模拟肽已被设计出来用于克服这些障碍,并在各个阶段进行测试。聚酰胺-胺树状高分子可定位激活新生兔脑小胶质细胞和星形胶质细胞,这一方法已被用来提供树枝状大分子结合的 NAC^[50],使用较低的剂量即可达到抑制神经炎症和炎症细胞的良好效果。

虽然目前已发现诸多药物在治疗新生儿缺氧缺血性脑损伤中具有良好前景,并且制定出较多的联合治疗方案,但各地区仍存在较大差异,尚无统一的规范化治疗方案。而且目前仍然有许多问题需要解决,如细胞因子反应中,因成人与新生儿先天免疫不同,如何影响脑损伤/修复;以及小胶质细胞的反应中,免疫是如何调控的。并且所有治疗都应在免疫功能、细胞群的背景下考虑,以及在特定损伤修复过程中是否会随时间延长产生不同的治疗效果而而这些研究均需在不断发育的新生儿中进行。随着在这些领域不断探索,新的神经保护方式将可能成为治疗新生儿缺氧缺血性脑损伤的重要方法。

参考文献:

[1] 陈楠,温晓红. 新生儿缺氧缺血性脑损伤生物标志物研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(2):156-158.

[2] GARCÍA-ALIX A, MARTÍNEZ-BIARCE M, DIEZ J, *et al.* Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: incidence and prevalence in the first decade of the 21st century [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2009,71(4):319-326.

[3] 祁亚平,马洪涛. 促红细胞生成素治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2013,11(11):590-591.

[4] 母得志. 新生儿缺氧缺血性脑病的诊断和治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志,2011,26(14):1144-1147.

[5] LUO M, QINGPING L I, DONG W, *et al.* Evaluation of mild hypothermia therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy on brain energy metabolism using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4):1219-1224.

[6] 刘冬丽,余凤娟,李耀泽. 选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(3):120-121.

[7] 贾雯,李清平,董文斌,等. 不同亚低温时间窗治疗新生儿缺氧缺血性脑病的对比研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(14):1076-1080.

[8] 蔡成,龚小慧,裘刚,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.

[9] 周起香. 高压氧舱治疗新生儿缺氧缺血性脑病的护理[J]. 江西实用临床医学,2010,11(6):110.

[10] 陆全军. 高压氧治疗新生儿 HIE 的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2012,10(26):167-168.

[11] 韩涛. 高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病研究进展[C]//中国医师协会第一次全国新生儿科学术会议,2011.

[12] 闫冬梅,田增民,钟南,等. 神经干细胞治疗脑性瘫痪疗效评价方法的探讨[J]. 中国妇幼保健,2015,30(10):1557-1560.

[13] 陈丽珍. 新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的发病机制与研究进展[J]. 中国医药指南,2013,11(1):452-453.

[14] JOHNSTON M V, FATEMI A, WILSON M A, *et al.* Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care [J]. *Lancet Neurol*, 2011,10(4):372-382.

[15] VINK R, O'CONNOR C A, NIMMO A J, *et al.* Magnesium attenuates persistent functional deficits following diffuse traumatic brain injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2003,336(1):41-44.

[16] COSTANTINE M M, DREVER N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011,38(2):351-366.

[17] DOYLE L W, CROWTHER C A, MIDDLETON P, *et al.* Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus [J]. *Cochrane Database Systematic Rev*, 2009,7(3):92.

[18] LIU X, DINGLEY J, SCULL-BROWN E, *et al.* Adding 5 h delayed xenon to delayed hypothermia treatment improves long-term function in neonatal rats surviving to adulthood [J]. *Pediatr Res*, 2015,77(6):779-783.

[19] LIU W, LIU Y, CHEN H, *et al.* Xenon preconditioning: molecular mechanisms and biological effects [J]. *Med Gas Res*, 2013,3(1):3.

[20] KAANDORP J, BENDERS M J, RADEMAKER C M, *et al.* Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2009,10(1):376.

[21] KAANDORP J, BENDERS M, SCHUIT E, *et al.* Maternal allo-

- purinol administration during term labor for neuroprotection in case of fetal asphyxia; a multicenter randomized controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(1): S14.
- [22] AHMED M M, HUANG J Y, HAN F, *et al*. Melatonin; the weapon against oxidative stress and nitrosative stress in neurovascular diseases [J]. *J Bioanal Biomed*, 2012, s5: 005.
- [23] CHEN H, CHEN T, LEE M, *et al*. Melatonin decreases neurovascular oxidative/nitrosative damage and protects against early increases in the blood-brain barrier permeability after transient focal cerebral ischemia in mice [J]. *J Pineal Res*, 2006, 41(2): 175-182.
- [24] BUONOCORE G, GROENENDAAL F. Anti-oxidant strategies [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2007, 12(4): 287-295.
- [25] YU L, DERRICK M, JI H, *et al*. Neuronal nitric oxide synthase inhibition prevents cerebral palsy following hypoxia-ischemia in fetal rabbits; comparison between JI-8 and 7-nitroindazole [J]. *Dev Neurosci*, 2011, 33(3/4): 312-319.
- [26] VILLAPOL S, FAU S, RENOLLEAU S, *et al*. Melatonin promotes myelination by decreasing white matter inflammation after neonatal stroke [J]. *Pediatr Res*, 2011, 69(1): 51-55.
- [27] ROBERTSON N J, FAULKNER S, FLEISS B, *et al*. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 1): 90-105.
- [28] YUSUF S. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(25): 1917-1918.
- [29] 陆晓红, 包晓群, 彭文君, 等. 不同剂量维生素 E 对大鼠脑缺血再灌注后 GAP-43 及突触素 P38 表达的影响 [J]. *中国实验诊断学*, 2007, 11(7): 892-896.
- [30] SINGH M, KEER D, KLIMAS J, *et al*. Topiramate for cocaine dependence; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Addiction*, 2016, 111(8): 1337-1346.
- [31] KUDIN A P, DEBSKA-VIELHABER G, VIELHABER S, *et al*. The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2005, 45(12): 1478-1487.
- [32] LIU Y, BARKS J D, XU G, *et al*. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats [J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1460-1465.
- [33] GLIER C, DZIETKO M, BITTIGAU P, *et al*. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain [J]. *Exp Neurol*, 2004, 187(2): 403-409.
- [34] LEE C Y, CHEN C C, LIOU H H. Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(7): 1753-1762.
- [35] LOIACONO G, MASCI M, ZACCARA G, *et al*. The treatment of neonatal seizures; focus on levetiracetam [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 29(1): 69-74.
- [36] YUE Z, YING L, LIAN Z, *et al*. Levetiracetam prevents perforin mediated neuronal injury induced by acute cerebral ischemia reperfusion [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 53(8): 5480-5491.
- [37] MENG Y, XIONG Y, MAHMOOD A, *et al*. Dose-dependent neurorestorative effects of delayed treatment of traumatic brain injury with recombinant human erythropoietin in rats [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(3): 550-560.
- [38] LAN K M, TIEN L T, CAI Z, *et al*. Erythropoietin ameliorates neonatal hypoxia-ischemia-induced neurobehavioral deficits, neuroinflammation, and hippocampal injury in the juvenile rat [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 289.
- [39] REITMEIR R, KILIC E, KILIC U, *et al*. Post-acute delivery of erythropoietin induces stroke recovery by promoting perilesional tissue remodelling and contralesional pyramidal tract plasticity [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 84-99.
- [40] TRAUDT C M, JUUL S E. Erythropoietin as a neuroprotectant for neonatal brain injury; animal models [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 982: 113-126.
- [41] JUUL S. Erythropoietin in anemia of prematurity [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(Suppl 5): 80-84.
- [42] VAN DER KOOIJ M A, GROENENDAAL F, KAVELAARS A, *et al*. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in *in vitro*, and *in vivo*, experimental models for hypoxia/ischemia [J]. *Brain Res Rev*, 2008, 59(1): 22-33.
- [43] JUUL S E, MCPHERSON R J, BAUER L A, *et al*. A phase I / II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants; pharmacokinetics and safety [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(2): 383-391.
- [44] WU Y W, BAUER L A, BALLARD R A, *et al*. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy; safety and pharmacokinetics [J]. *Pediatrics*, 2012, 130(4): 683-691.
- [45] ZAHIR N V, PIRI Z K, GHAHREMANI M H. 3. 225 Neuroprotection by BDNF against glucose deprivation-induced cell death is mediated by ERK1/2 and PI3-kinase pathways [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(Suppl 2): S209.
- [46] FENG Y, RHODES P G, BHATT A J. Neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor following hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats [J]. *Pediatric Res*, 2008, 64(4): 370-374.
- [47] PASTUSZKO P, SCHEARS G J, KUBIN J, *et al*. Granulocyte-colony stimulating factor suppresses early inflammatory response of striatum in a cardiopulmonary bypass-circulatory arrest model of ischemic brain injury in newborn piglets [J]. *World J Cardiovasc Dis*, 2013, 3: 197-205.
- [48] FATHALI N, LEKIC T, ZHANG J H, *et al*. Long-term evaluation of granulocyte-colony stimulating factor on hypoxic-ischemic brain damage in infant rats [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(9): 1602-1608.
- [49] HAMI J, KHERADMAND H, HAGHIR H. Gender differences and lateralization in the distribution pattern of insulin-like growth factor-1 receptor in developing rat hippocampus; an immunohistochemical study [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(2): 215-226.
- [50] KANNAN S, DAI H, NAVATH R S, *et al*. Dendrimer-based postnatal therapy for neuroinflammation and cerebral palsy in a rabbit model [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(130): 3042-3046.