

本文引用:王鑫,姜泓. 新生儿缺氧缺血性脑病的病因和发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(2): 194-197.  
DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2019. 02. 024.

【综述】

# 新生儿缺氧缺血性脑病的病因和发病机制研究进展

王鑫, 姜泓

(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)是由于围生期多种因素导致的脑血流减少的一种缺氧缺血性损伤,并在临床上出现一系列脑功能受损的表现。HIE病情重,病死率高。近年来,随着围生期医学诊疗技术水平的提高,HIE患儿的存活率也逐年上升,但与此同时,幸存的部分患儿可留有不同程度的神经系统后遗症,给家庭及社会的长期发展带来严重后果,因此,阐明导致新生儿HIE的各种病因及其发病机制至关重要,有利于从HIE发生的源头给予积极防治,有效降低HIE的发病率和伤残率,减少远期后遗症的发生。本文主要对早产和缺氧、宫内感染及高温导致HIE的发生机制进行综述。

**关键词:** 新生儿;缺氧缺血性脑病;宫内感染;病因;发病机制

**中图分类号:** R722.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)02-0194-04

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是由围生期缺氧或窒息引起的新生儿脑血流减少所致的一种脑损伤,其病情危重,病死率较高,而且新生儿HIE的后遗症发生率较高(14%)且较严重,影响患儿的生活质量,也增加了其家庭、社会的经济负担<sup>[1-2]</sup>。因此,了解HIE的病因及发病过程,从根本上降低HIE的发病率尤为重要,本文主要就HIE的发病原因及发病机制作一综述。

## 1 HIE的病因

**1.1 早产和缺氧** 宫内慢性缺氧如孕母患有妊娠期高血压病、中重度贫血、妊娠期糖尿病、严重的心肺疾病及胎儿胎盘、脐带等的异常均会影响胎盘的供血和胎母之间的气体交换,缺氧是新生儿HIE的核心因素<sup>[1-2]</sup>。缺氧引起的重度围生期窒息是新生儿HIE发生的主要病因<sup>[3]</sup>。围生期窒息又会进一步加重胎儿进行性缺氧、高碳酸血症和缺血,并伴有明显的代谢性酸中毒。早产儿全身各系统尚未发育完善,呼吸和循环系统发育落后,因此早产儿更易发生缺氧缺血。新生儿几个关键的神经元网络在妊娠结束时发育成熟,但对于早产儿,这些区域的神经发育尚未完全,可能会导致患者远期神经功能障碍<sup>[4-5]</sup>。另外,早产本身会增加HIE的风险,而不会增加窒息性损伤<sup>[6]</sup>。

另外,早产本身会增加HIE的风险,而不会增加窒息性损伤<sup>[6]</sup>。

**1.2 宫内感染** 有学者通过建立宫内感染动物模型,证实了宫内感染是导致早产儿脑白质损伤的重要原因之一,打破了传统意义上缺氧窒息是导致新生儿脑损伤的唯一原因的认知<sup>[7]</sup>。动物实验研究表明,宫内感染会影响仔鼠的认知发育,可能与海马神经细胞凋亡有关<sup>[8]</sup>;但也有研究显示,宫内感染致脑损伤的同时,也能够促进海马神经的再生,这可能与神经损伤后的自身修复密切相关。宫内感染可通过Notch信号通路导致脑白质损伤<sup>[9]</sup>。研究发现,诊断为绒毛膜羊膜炎的女性所分娩的新生儿患HIE风险最高<sup>[10]</sup>。从炎症-发育信号角度进行的研究表明,宫内感染/炎症后未成熟脑髓鞘碱性蛋白表达减少或消失,可能影响未成熟脑少突胶质细胞的功能。目前认为,围生期炎症与神经损伤存在显著关联,特别是后期留有脑性瘫痪等后遗症患者,该损伤主要通过细胞因子、自由基和兴奋性氨基酸的释放以及全身性炎症反应来调节。

**1.3 高温** MISHIMA等<sup>[11]</sup>评估了缺氧缺血性损伤期间大鼠分别在亚低温、正常体温和高温时的学习能力和记忆力。高温组大鼠的脑损伤程度较其他2组严重,注意力和空间学习力不足。高温可使机体产生相对高代谢状态,可能对新生儿有害,特别是新生儿大脑组织<sup>[12-13]</sup>。越来越多的证据表明,产妇产时发热可能使新生儿易患神经系统疾病,如新生儿HIE或癫痫,这可能与有害调节剂的释放、脑血流量的改变及血脑屏障渗透性增加等因素相关<sup>[14]</sup>。

DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2019. 02. 024

收稿日期: 2018-03-24

基金项目: 陕西省科技厅资助项目(编号: 2016-41)。

作者简介: 王鑫(1991-),女,山西运城人,硕士研究生在读,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: yiyunshanxi@126.com。

此外,高热导致脑损伤的机制可能包括自由基的产生、谷氨酸和甘氨酸的释放、脑内代谢需求的增加及磷酸肌酸和三磷酸腺苷水平的缓慢恢复<sup>[14]</sup>。高温可能会改变血脑屏障的通透性,导致脑水肿<sup>[15-16]</sup>。高温与细胞因子释放、血栓形成有明确的关系,这可能导致不良的神经学结局<sup>[17-19]</sup>。

## 2 HIE 的发病机制

**2.1 炎性细胞因子** 新生儿脑室周围组织缺乏血脑屏障,在胎儿宫内感染时,微生物产物内毒素和细胞因子等可通过此薄弱区进入大脑组织,刺激小胶质细胞产生白细胞介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-1b 等,或者内毒素和细胞因子可直接作用于大脑内皮组织产生炎症<sup>[20-21]</sup>。动物实验证实,宫内感染后,生后早期的新生鼠体内 IL-1、TNF- $\alpha$  水平一过性升高,提示炎性细胞因子在感染所致的脑损伤中起重要作用<sup>[22]</sup>。早产儿脐血中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1b 等细胞因子与脑白质损伤的发生密切相关,且不受出生年龄和 Apgar 评分等因素影响<sup>[23-24]</sup>,这可能与 IL-6 升高引起全身炎症反应综合征有关。还有研究发现,IL-1b 受体拮抗剂可明显减轻细菌脂多糖诱导的脑白质损伤,还可抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的激活<sup>[25]</sup>。

**2.2 凝血障碍** 缺氧缺血时,组织型纤维蛋白酶活化物(tissue plasminogen activator, tPA)使蛋白酶活性增强,进而产生蛋白水解物,与小胶质细胞的表面受体结合,产生 TNF- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白-1。研究发现,在缺氧缺血大鼠模型中,给予脂多糖干预,可以阻断 tPA 的蛋白水解活性,减少纤维蛋白水解,诱发血栓形成,影响凝血机制,引起脑出血、脑梗死、脑组织缺氧缺血等一系列病理表现<sup>[26]</sup>。一项关于大肠杆菌败血症的动物模型研究表明,被炎性介质和细菌毒素损伤的血管附近组织通过增加组织因子表达以及增强组织因子活性来促进凝血反应<sup>[27]</sup>。

**2.3 胎盘血液循环减少** 由于早产儿的脑血管发育未成熟,脑血管膜存在解剖缺陷,少突胶质细胞与轴突发育不完善以及内源性保护因子缺乏,一旦发生宫内感染,微生物及微生物产物可刺激炎性细胞因子合成,干扰胎盘血液循环,使胎儿脑组织血液供应减少,降低谷氨酸拮抗氧自由基的保护作用。于胎羊羊膜腔内注入脂多糖,观察到内毒素组偏心血流时,胎羊脑血流量下降约 3/4,从而导致缺血引起

脑损伤<sup>[28]</sup>。妊娠 25~31 周并发胎盘炎症的胎儿在出生后 2~4 h 的平均收缩压和舒张压均下降。研究表明,胎儿发生炎症反应会引起新生儿血液循环紊乱<sup>[29-30]</sup>。

## 2.4 免疫机制

### 2.4.1 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)

**信号转导通路** 有研究证实,脑白质损伤时存在全身炎症反应综合征,由于新生儿血脑屏障发育不成熟,全身炎症反应时炎性细胞因子通过血脑屏障进入脑组织,影响脑血管系统,导致 TLR4 活化并与小胶质细胞上的 TLR4 受体结合,激活后的 TLR4 通过诱导一系列炎性相关因子和免疫应答反应相关的细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1b、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮(nitric oxygen, NO)等的表达调控机体固有性免疫应答,最终激活适应性免疫应答<sup>[31]</sup>。与此同时,这些分子能直接损伤少突胶质细胞,特别是少突胶质前体细胞。TLR 下游信号通路复杂,但所有的 TLR 都能激活一条共同的信号通路并最终活化核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B),作为 TLR 信号通路最重要的下游分子之一, NF- $\kappa$ B 调控一系列炎性因子如 IL-1b、TNF- $\alpha$  的表达<sup>[32]</sup>。神经免疫应答过程中小胶质细胞 TLR4 的表达在脑内防御反应和脑损伤的平衡机制中起重要作用。TLR4 是小胶质细胞上脂多糖的特异性受体,在脂多糖的信号转导中发挥重要作用。TLR4 与脂多糖特异性结合后产生跨膜信号激活小胶质细胞,释放 ROS 和 RNS 对少突胶质前体细胞产生毒性作用,影响髓鞘形成,进而造成脑白质损伤<sup>[33]</sup>。

**2.4.2 Notch 信号传导通路** 少突胶质细胞的发育成熟受多种神经营养因子、激素及信号转导系统的调控,只有成熟的少突胶质细胞才能合成髓鞘碱性蛋白等髓鞘蛋白,形成真正的髓鞘。越来越多的研究认为,Notch 信号转导系统在调节少突胶质细胞的发育成熟上起关键作用<sup>[34]</sup>。Notch 信号转导系统促进少突胶质祖细胞的发生而抑制后续的少突胶质细胞分化成熟;TLR4 在宫内感染致脑白质损伤的机制中部分可能是通过激活经典型 Notch 信号途径阻碍少突胶质细胞前体分化<sup>[35]</sup>。

**2.4.3 NO 与诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的增加** NO 是神经元功能的重要调节剂,生理量的 NO 能够维持正常的脑血流量,但过量的 NO 将会导致 RNS 的形成,具有神经毒性,尤其是由于 iNOS 过度表达而产生的 NO,其神经毒性主要是对少突胶质细胞前体细胞发挥损伤作用。有实验证明,宫内感染后初期 iNOS

的表达与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 mRNA 等的表达类似,都有一过性升高,提示宫内感染后脑内的细胞因子级联反应对 iNOS 的表达可能具有诱导作用<sup>[36]</sup>。

**2.4.4 神经细胞凋亡与神经修复** 宫内感染后,脑内细胞因子、NO 合成及 iNOS 表达增加,并产生一系列炎症级联反应,促使神经细胞凋亡。有研究表明,活化的小胶质细胞可释放 IL-6,通过 IL-6 受体、Notch1 或 Hes-1 信号通路抑制神经干细胞分化和成熟,并诱导神经细胞和非神经细胞凋亡,神经细胞凋亡导致海马神经元数量减少、功能受累,海马神经轴突、树突发育不良,突触生成受阻和功能性修饰障碍等将会影响近期及远期的学习和记忆能力,并影响大脑小胶质细胞和星形胶质细胞产生,从而损伤正常发育的神经系统<sup>[7]</sup>。江佩芳等<sup>[37]</sup>在对仔鼠的认知和海马神经发生的研究中发现,宫内感染在导致海马神经元凋亡的同时也可促进神经的发生。

**2.4.5 感染对缺氧缺血性损伤的增敏作用** 感染将增加缺氧缺血诱导的血脑屏障损伤和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的活化。用透过血脑屏障的氟化钠 (sodium fluoride, NaF) 的量和 24 h 恢复期的 MMP-9 的活性作为血脑屏障损伤指标的实验表明,单独注射脂多糖对 NaF 的通透性影响较小,但当与轻度缺氧缺血性损伤相结合时,小鼠颈动脉结扎半球中的 NaF 外渗显著增加;单独给予脂多糖并没有使 MMP-9 活性增强,但脂多糖与缺氧缺血双重损伤诱导下 MMP-9 活性更高<sup>[38]</sup>。这些数据显示,虽然低剂量 LPS 本身对未成熟大脑无明显损伤作用,但它可以增加缺氧缺血所致的血脑屏障损伤。

**2.4.6 兴奋性氨基酸的兴奋毒性** 感染或炎症可诱导 tPA 依赖性胶质细胞的激活,并释放潜在的神经毒性物质和炎性因子<sup>[39]</sup>,其中包括兴奋性氨基酸谷氨酸,谷氨酸释放增多,代谢减少,在突触间隙大量堆积,激活突触后膜相应的谷氨酸受体,扩大其第 2 信使作用,导致突触后膜神经元过度兴奋,神经细胞渗透性肿胀、变性、坏死。

**2.4.7 自由基损伤作用** 感染或炎症反应后,细菌内毒素刺激胎儿血液循环中的单核细胞产生细胞因子,增加血脑屏障通透性,使原本不能透过血脑屏障的大分子脂多糖进入脑内,脂多糖通过 TLR4 激活小胶质细胞,诱导产生 iNOS,使 NO 生成增多,NO 与还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶的产物  $O_2^-$  反应生成 ONOO $^-$ ,最终导致少突胶质前体细胞死亡。有研究显示,NADPH 氧化酶的活性产物是由小胶质细胞通过其他非 TLR4 受体依赖途径诱导生成<sup>[40]</sup>。

### 3 小结

HIE 病因复杂,不同病因所引起 HIE 的发病机制不尽相同,各种发病机制相互交错,因此对于 HIE 的研究与认识,应该从多方面、多维度进行深入研究。近年来,随着围生医学的逐步发展,宫内感染造成的新生儿神经系统疾病已成为目前国内外众多专家研究的热点,尽管宫内感染导致 HIE 的机制尚不清楚,但随着分子生物学水平研究的日益深入,该机制有望取得重大突破,将给该疾病的治疗策略研究带来巨大空间。

#### 参考文献:

- [1] 王静,陈晨,郑茂. 新生儿缺氧缺血性脑病后遗症发生情况及其影响因素分析[J]. 海南医学,2014,25(8):1199-1200.
- [2] 王来栓,邹燕燕. 间充质干细胞移植治疗新生儿缺氧缺血性脑病研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(2):81-85.
- [3] BARKHUIZEN M, VAN DEN HOVE D L, VLES J S, et al. 25 years of research on global asphyxia in the immature rat brain[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2017,75(29):166-182.
- [4] FRIBERG H, CRONBERG T. Hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Semin Neurol*,2017,37(1):3-4.
- [5] XIE B, GU P, WANG W, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation on hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Am J Transl Res*,2016,8(7):3241-3250.
- [6] ZHAO M, ZHU P, FUJINO M, et al. Oxidative stress in hypoxic-ischemic encephalopathy: molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(12):E2078.
- [7] MASSARO A N, MURTHY K, ZANILETTI I, et al. Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the children's hospitals neonatal consortium HIE focus group [J]. *J Perinatol*,2016,35(4):290-296.
- [8] 江佩芳,朱涛,杨翠微,等. 宫内感染致脑损伤对仔鼠认知发育和海马神经发生的影响[J]. 中国病理生理杂志,2014,30(11):1934-1940.
- [9] 朱莹雯,丁晓春. 组织激肽释放酶 8 在宫内感染脑白质损伤仔鼠海马及血清中的表达[J]. 中国新生儿科杂志,2017,32(5):379-383.
- [10] 韩彤妍,杨孜,朴梅花. 绒毛膜羊膜炎与胎儿及新生儿疾病[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(6):529-534.
- [11] MISHIMA K, IKEDA T, YOSHIKAWA T, et al. Selective and long-term learning impairment following neonatal hypoxic-ischemic brain insult in rats [J]. *Behav Brain Res*,2001,118(1):17-25.
- [12] MURRAY D M, O'CONNOR C M, RYAN C A, et al. Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Pediatrics*,2016,138(4):e20160659.
- [13] DEL R R, OCHOA C, ALARCON A, et al. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review [J]. *PLoS One*,2016,11(11):e0165744.

- [14] REINBOTH B S, KÖSTER C, ABBERGER H, *et al.* Endogenous hypothermic response to hypoxia reduces brain injury: implications for modeling hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia in neonatal mice[J]. *Exp Neurol*, 2016, 283(Pt A):264-275.
- [15] HUA C, JU W N, JIN H, *et al.* Molecular chaperones and hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(1):153-160.
- [16] NATARAJAN G, PAPPAS A, SHANKARAN S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE)[J]. *Semin Perinatol*, 2016, 40(8):549-555.
- [17] YANG L, LI D, CHEN S. Hydrogen water reduces NSE, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels in hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Open Med*, 2016, 11(1):399-406.
- [18] KRISHNAN P, SHROFF M. Neuroimaging in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(9):995-1002.
- [19] MUNIRAMAN H, GARDNER D, SKINNER J, *et al.* Erratum to: biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(10):1305-1306.
- [20] KASDORF E, PERLMAN J M. Hyperthermia, inflammation, and perinatal brain injury[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(1):8-14.
- [21] 许丽萍, 任榕娜. 绒毛膜羊膜炎与早产儿脑损伤的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(6):967-969.
- [22] 吴卫卫, 吴寒冰, 朱小玉, 等. 阴道试产中转剖宫产术后产褥期感染的影响因素和病原微生物耐药性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(5):898-900.
- [23] CUI D, SUN D, WANG X, *et al.* Impaired autophagosome clearance contributes to neuronal death in a piglet model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7):e2919.
- [24] LEMMON M E, WAGNER M W, BOSEMANI T, *et al.* Diffusion tensor imaging detects occult cerebellar injury in severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Dev Neurosci*, 2017, 39(1/2/3/4):207-214.
- [25] LI H X, FENG X, WANG Q, *et al.* Diffusion tensor imaging assesses white matter injury in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(4):603-609.
- [26] YANG C S, LIN Y Z, GUO Q, *et al.* Chinese herbal medicine Xingnaojing injection for hypoxic ischemic encephalopathy in newborns: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(2):147-155.
- [27] FAINGOLD R, CASSIA G, PREMPUNPONG C, *et al.* Intestinal ultrasonography in infants with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia [J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(1):87-95.
- [28] LOWE D W, HOLLIS B W, WAGNER C L, *et al.* Vitamin D insufficiency in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(1):55-62.
- [29] AMARNATH C, HELEN M T, PERIAKARUPAN A, *et al.* Neonatal parechovirus leucoencephalitis-radiological pattern mimicking hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(2):428-434.
- [30] ADHIKARI S, RAO K S. Neurodevelopmental outcome of term infants with perinatal asphyxia with hypoxic ischemic encephalopathy stage II[J]. *Brain Dev*, 2016, 39(2):107-111.
- [31] 杨祖钦, 余坚, 何笑笑, 等. sTREM-1 与 PCT 对围生期宫内感染合并肺炎新生儿肺出血的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(16):3816-3818.
- [32] RASMUSSEN L A, BELL E, RACINE E. A qualitative study of physician perspectives on prognostication in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(11):1312-1319.
- [33] 杨晓宇, 李向红, 雷丽莉, 等. 早产儿脑白质损伤临床高危因素分析[J]. *中国综合临床*, 2016, 32(8):739-743.
- [34] 李佳帅, 朱路文, 叶涛, 等. 外泌体在缺血性脑卒中的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(6):654-658.
- [35] 邓诗桦, 金圣娟, 付溪, 等. 活化蛋白 C 在脂多糖诱导小胶质细胞活化中的作用[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(4):294-300.
- [36] 王智英, 霍海花, 吕红艳, 等. 脐血 NF- $\kappa$ B 及 MBP 检测对早产儿脑白质损伤的早期诊断及其与预后的关系[J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(4):518-521.
- [37] 江佩芳. CREB 信号通路调控宫内炎症后仔鼠海马神经发生及分子机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2012.
- [38] 孙涛. 急性脑梗死患者血清 MMP-9 和 D-二聚体水平及与传统危险因素的相关性分析[D]. 济南:山东大学, 2014.
- [39] LEE B S, JUNG E, LEE Y, *et al.* Hypothermia decreased the expression of heat shock proteins in neonatal rat model of hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2017, 22(3):409-415.
- [40] 车浩, 阮语嫣, 骆汤艳, 等. 炎症反应中 Toll 样受体对 NHE 蛋白家族的调节[J]. *生理学报*, 2018, 70(5):521-530.

(本文编辑:杨博)