

·综述·

早产儿脑损伤的治疗进展

杨 莎 综述 翟 瑄 审校



全文二维码



开放科学码

【摘要】 早产儿脑损伤可继发多种严重并发症,是导致早产儿死亡及伤残的重要原因。既往早产儿脑损伤的治疗方法主要是对症治疗,近年来出现了促红细胞生成素治疗和干细胞移植治疗两种新的治疗方式,同时手术治疗也提出了“损伤控制”的新理念。本文回顾并总结了促红细胞生成素治疗和干细胞移植治疗的机制、方案及早产儿脑损伤的手术治疗新策略,为临床选择更为合理的治疗途径和方法提供参考依据。

【关键词】 婴儿,早产;脑损伤;促红细胞生成素;干细胞

【中图分类号】 R726.511.5 R722.6

Recent advances in the treatment of brain injury in premature infants. Yang Sha, Zhai Xuan. Department of Neurosurgery, Affiliated Children's Hospital, Chongqing Medical University; Key Laboratory of Children's Development Disease Research of Ministry of Education; National Center for Children's Health & Clinical Diseases; National International Science & Technology Cooperation Base for Critical Pediatric Diseases; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China. Corresponding author: Zhai Xuan, zhaixuan@163.com

【Abstract】 Brain injury in early prematurity may cause a variety of severe complications, including premature mortality and disability. Previously non-specific symptomatic measures have been applied. In recent years, two new treatment options of erythropoietin dosing and stem cell transplantation have emerged. Meanwhile, a new surgical concept of “damage control” has been proposed. This review summarized the mechanisms and protocols of erythropoietin dosing, stem cell transplantation and new surgical approaches for brain injury in premature infants so as to provide rationales for clinical selection of optimal therapeutic options.

【Key words】 Infant, Premature; Brain Injuries; Erythropoietin; Stem Cells

早产儿脑损伤主要表现为脑室周围-脑室内出血、脑室周围白质软化等,病死率较高,存活者往往会出现神经系统的后遗症^[1]。本文回顾并总结促红细胞生成素治疗和干细胞移植治疗的机制、方案,总结早产儿脑损伤的手术治疗策略,为临床选择更为合理的治疗途径和方法提供依据。

一、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)治疗

(一)作用机制

EPO 是一种糖蛋白,具有保护各种组织和器官免受缺血缺氧和炎症损伤的作用,天然的 EPO 可以

分为 α 、 β 型两种亚型。最近研究表明, EPO 在治疗早产儿脑损伤方面具有较好的应用前景。EPO 发挥其神经保护作用主要通过以下机制:①血管生成作用: EPO 能够上调多种具有血管功能、信号转导功能和能量传递功能的基因表达,促进新血管形成,从而增加脑组织灌注^[2];②介导抗凋亡因子产生:通过对 *Bcl-2* 基因家族表达的调控,激活 NF- κ B, 实现抗凋亡作用^[3];③通过减少炎症细胞浸润及炎症细胞因子的生成产生抗炎作用^[4];④直接抗氧化作用: EPO 主要通过调高细胞内抗氧化酶(如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶)的活性来实现氧自由基的灭活^[5];⑤抑制谷氨酸等兴奋性氨基酸的毒性作用: EPO 可通过抑制谷氨酸等兴奋性氨基酸与 N-甲基-D-天冬氨酸型受体的结合,抑制细胞凋亡。

(二)治疗剂量

由于血液循环中的 EPO 最后通过血脑屏障的

DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.09.015

基金项目: 重庆市科委基础科学与前沿技术研究重点项目(编号: cstc2015jcyjBX0144)

作者单位: 重庆医科大学附属儿童医院神经外科; 儿童发育疾病研究教育部重点实验室; 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心; 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地; 儿科学重庆市重点实验室(重庆市, 400014)

通信作者: 翟瑄, zhaixuan@163.com

比例较低,因此其发挥神经保护作用的所需剂量比其发挥促红细胞生成作用时更大。有研究报道,早产儿的智力发育成熟度与重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rh-EPO)血药浓度呈正相关,且早产儿对高剂量 rh-EPO (1 000 ~ 2 500 U/kg)的耐受性较好^[6];高剂量 rh-EPO (3 000 U/kg)用于早产儿脑损伤的保护治疗时,其副作用与对照组接近^[7]。另有研究表明, rh-EPO 对早产儿的神经保护作用主要依赖于其累积使用剂量,因此重复持续低剂量地注入 rh-EPO 也可达到治疗早产儿脑损伤的作用;在该试验中重复注入低剂量的 rh-EPO (500 U/kg),持续用药两星期,可有效降低脑损伤的发生率^[8]。此外,一项随机双盲多中心试验结果表明,对出生 48 h 内的早产儿持续皮下注射小剂量促红细胞生成素 (400 U/kg),每周 3 次,直至早产儿相当于胎龄 35 周时,能有效提高其认知能力。

目前多数临床试验结果均表明, EPO 对于早产儿脑损伤有明显的治疗效果,且高剂量方案和低剂量方案均有报道。但是最近两项多中心随机双盲试验结果表明,高剂量 EPO 不会减轻早产儿脑损伤的严重程度也不会降低死亡率^[9,10]。但此两项试验均只随访至 2 岁,目前研究认为,对此年龄段的儿童行神经功能评估,其相关结果意义有限。如需系统评估高剂量 EPO 是否对早产儿脑损伤有治疗效果,需要更多长期的随访结果来证实。

(三)治疗时机

相关动物实验表明,在脑损伤发生时,使用高剂量 rh-EPO 的治疗方案即注入药物能取得最佳治疗效果。该实验认为,分别在脑损伤发生的第 1 天、第 3 天、第 7 天皮下注入 5 000 U/kg 的 EPO 能产生最佳的神经保护作用^[11]。同时有相关研究表明,持续一段时间连续注入 rh-EPO 比仅在损伤后前 42 h 内注入 rh-EPO 对早产儿脑损伤的保护作用更强^[12]。目前的相关文献均倾向于早期、连续使用 rh-EPO 来治疗早产儿脑损伤。但对于 rh-EPO 治疗早产儿脑损伤的治疗时机尚无定论,仍需要更多的相关试验来进一步探索。

(四)治疗的安全性

研究报道,早期高剂量 rh-EPO 治疗并没有增加早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)的发生率或使 ROP 加重^[13]。但近年来也有文献报道,由于早产儿的视网膜血管化不完全,同时 EPO 具有促进血管生长、促进视网膜存活等潜在效应,高剂量 rh-EPO 可能会增加 ROP 的发病风险并加重

病情,但两者间的作用机制需要进一步研究^[14]。目前的研究并未发现低剂量 rh-EPO 会增加 ROP 的发生率和并加重 ROP 病情。另有研究表明,低剂量 rh-EPO 可以降低早产儿患坏死性小肠结肠炎和败血症的风险^[15]。这表明重复、持续低剂量地注入 rh-EPO 治疗早产儿脑损伤是一种安全、有效的方式。但对于使用高剂量 rh-EPO 可能带来的 ROP 的风险也需要进一步研究。

(五)合并其他疗法

相关研究报道,低温疗法已成为治疗新生儿缺血缺氧性脑损伤(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)的标准方法,但其疗效有限,仅对存在中度脑损伤的足月儿有效,并且其治疗时间窗较窄^[16]。一项 II 期临床试验将新生儿重度 HIE 患者随机分成两组,一组在低温疗法的基础上静脉注射 EPO (1 000 U/kg),另一组在低温疗法基础上使用安慰剂,结果显示:治疗组 MRI 的脑损伤表现更轻,同时其短期的神经运动功能也得到有效提高^[17]。这为未来早产儿脑损伤的综合治疗策略提供了参考依据。

二、干细胞移植

(一)作用机制

干细胞可以从多种组织中获得,根据其来源不同可以分为神经干细胞、间充质干细胞以及造血干细胞等,其中间充质干细胞被认为在治疗早产儿脑损伤方面最具前景^[18,19]。相关文献报道,移植的间充质干细胞在脑损伤区域通过释放大细胞因子或促进细胞因子的表达来诱导神经干细胞的形成、迁移和分化,促进神经元树突和轴突的形成,抑制缺血后炎症反应。但究竟是哪种因子在治疗脑损伤时起到了抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等活性作用,目前仍有待进一步研究^[20,21]。

(二)移植干细胞的类型

选择最合适的干细胞类型及其来源是干细胞移植治疗早产儿脑损伤的重要环节。近年来,许多文献报道了各种干细胞对新生儿脑损伤治疗效果^[22,23]。有研究显示间充质干细胞由于缺乏主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex class II, MHC-II)抗原而具有低免疫原性,且其增生和分化能力与供体年龄成负相关;来源于胎盘、脐带血等妊娠相关的组织的比成人组织来源的间充质干细胞具有更低的免疫原性,同时具有更强的增殖能力和旁分泌能力。此外,与在骨髓中提取干细胞相比,提取胎盘等妊娠相关组织中的干细胞侵袭

性更低,且用于临床时没有伦理方面的争议^[24]。这些研究结果表明,来源于胎盘组织的间充质干细胞在治疗新生儿脑损伤方面有更好的前景。另有文献报道,非限制性体干细胞比间充质干细胞的分化程度更低、再生潜能更好,将非限制性体干细胞用于发生颅内出血的早产婴儿期的兔子,能有效促进其感觉、运动功能恢复,减少细胞凋亡、炎症细胞浸润和细胞因子的表达^[25]。这表明在未来干细胞移植治疗早产儿脑损伤的研究中,非限制性体干细胞的运用也是一个重要方向。

(三) 移植干细胞的途径

目前的实验结果显示,干细胞移植的治疗途径主要包括:局部性脑室内直接注入、硬膜内注入、鼻内注入和全身系统性的静脉内注入等^[26-28]。但由于存在脑损伤的新生儿不能耐受侵袭性的移植干细胞局部注入,且全身性注入比局部注入更方便,侵袭性更小,因此通过静脉内注入等全身系统性注入方法移植间充质干细胞未来在临床应用上具有更大的优势。但是,全身性注入的移植干细胞可以滞留在肺、肝、脾和肾脏,且全身性注入的间充质干细胞较难通过血脑屏障,因此对局部脑损伤的治疗效果不佳。有实验表明,局部脑室内注入干细胞在治疗严重脑室内出血时,其治疗效果比全身性静脉注入更佳^[28]。同时局部脑室内注入可以直接从新生儿未闭的前囟进行穿刺,不需要进行其他的侵袭性操作。

(四) 移植干细胞的剂量

有研究报道,向出生后 9 d、存在缺血缺氧性脑损伤的老鼠经鼻内注入移植间充质干细胞,其有效剂量为每次 $5 \times 10^5 \sim 10 \times 10^5$ 细胞单位^[26]。另有研究表明,采用局部脑室内注入干细胞对脑室内出血的脑损伤鼠进行治疗时,其使用剂量可减至原来的 $1/5$ ^[28]。由此可见,移植干细胞的注入剂量可能与其注入途径有关。同时一项试验表明,在脑损伤发生后 24 h 内,经鼻腔注入 1×10^6 细胞单位/kg 剂量的间充质干细胞能够通过恢复神经元数量,并减少大脑炎症反应,从而有效保护脑损伤后的神经系统^[27]。此外,有相关临床试验报道,对低温处理的 HIE 新生儿,分别在出生后即刻、出生后 24 h、出生后 48 h 和出生后 72 h 后注入新鲜自体脐带血,其有效剂量每次 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ 细胞单位/kg。

(五) 移植干细胞的注入时机

综合相关文献报道,干细胞移植时机根据实验设计的不同而有所差异,从脑损伤发生后 1 h 到 10 d 内

不等^[29]。经气管内注入间充质干细胞 70 d 后,在实验动物的体内已经检测不到间充质干细胞,但其仍有长期神经功能的改善,这表明间充质干细胞移植治疗脑损伤主要是由早期注入的干细胞起作用^[19,30]。总体来说,干细胞移植的治疗时间窗比较短,且治疗效果与其距离损伤发生的时间成负相关。

(六) 长期的安全性和预后

目前的试验表明,经鼻内注入移植间充质干细胞的动物中,并没有在其鼻甲、脑内和其他组织内发现肿瘤新生物。与对照组相比,间充质干细胞移植组的患者在组织学、感觉运动功能和认知功能上都有稳定的改善,且没有出现其他副反应^[27]。现已有 I 期临床试验证实,对存在严重脑室内出血的早产儿,采用不超过 1×10^7 细胞单位/kg 脐带血来源的间充质干细胞经脑室内注入是安全可行的。

三、手术治疗

由于新生儿大脑具有良好的发育潜能,目前临床上保守治疗新生儿出血性脑损伤效果显著,且手术治疗对于新生儿的损伤较大,术中少量出血对于新生儿来说也是巨大的打击,因此对于新生儿出血性脑损伤目前主张保守治疗,手术治疗的报道较少。近期有文献报道了 2 例新生儿颅内出血的手术治疗,体现了“损伤控制”的理念,即尽量减少手术带来的损伤,以利于患者术后的快速恢复^[31]。2 例均为右侧颞叶脑内血肿及硬膜下出血,患者在出生后几天内即出现颅内压增高及脑疝症状,于出血部位周围切开硬膜,清除约 5 mL 的硬膜下的出血,达到减压目的后即终止手术,无需实施脑内血肿清除,以减少手术时间,尽量避免因手术导致的出血。术后患者的症状明显改善,其中 1 例术后长期随访结果提示神经功能发育无明显异常。但目前相关手术报道较少见,对于新生儿颅内出血是否需要积极手术治疗仍存在争议,有文献报道,手术可能给新生儿带来新的脑损伤。因此早产儿出血性脑损伤的手术指征仍需要更多的临床研究和报道来进一步探讨。

综上所述,早产儿脑损伤及其所致后遗症的发生率逐年增高。目前治疗早产儿的临床治疗方法主要是对症治疗和支持治疗,近年来对于 EPO 治疗早产儿脑损伤的临床试验正在逐渐开展,对于使用 EPO 的具体治疗方案、预后及长期的安全性,仍需进一步研究及随访。虽然大量的动物实验证实神经干细胞移植治疗早产儿脑损伤效果理想,也有 I 期临床试验初步证实其安全性和有效性,但其具体

的临床治疗效果及治疗方案仍需进一步随访。同时,对于其出血性脑损伤的手术治疗策略,也需要更多的临床研究来进一步探讨。为了解决这些问题,应当进一步开展多中心大样本的联合临床试验,为推进其临床使用及确定最佳的治疗策略提供更多临床依据。

参考文献

- Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9814): 445–452. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61577-8.
- Yan F, Zhang M, Meng Y, et al. Erythropoietin improves hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats after short-term anoxia by enhancing angiogenesis [J]. *Brain Res*, 2016, 1651:104–113. DOI:10.1016/j.brainres.2016.09.024.
- Larphaveesarp A, Ferriero DM, Gonzalez FF. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment) [J]. *Brain Sci*, 2015, 5 (2): 165–177. DOI:10.3390/brainsci5020165.
- Wei S, Luo C, Yu S, et al. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361 (2): 342–352. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.11.002.
- Wu H, Zhao J, Chen M, et al. The anti-aging effect of erythropoietin via the erk/nrf2-are pathway in aging rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61 (3): 449–458. DOI:10.1007/s12031-017-0885-1.
- Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics [J]. *Pediatrics*, 2012, 130 (4): 683–691. DOI:10.1542/peds.2012-0498.
- Fauchere JC, Dame C, Vonthein R, et al. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (2): 375–382. DOI:10.1542/peds.2007-2591.
- Song J, Sun H, Xu F, et al. Recombinant human erythropoietin improves neurological outcomes in very preterm infants [J]. *Ann Neurol*, 2016, 80 (1): 24–34. DOI:10.1002/ana.24677.
- Natalucci G, Latal B, Koller B, et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (19): 2079–2085. DOI:10.1001/jama.2016.5504.
- Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (3): 233–243. DOI:10.1056/NEJMoa1907423.
- Kellert BA, Mcpherson RJ, Juul SE. A comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain-injured neonatal rats [J]. *Pediatr Res*, 2007, 61 (4): 451–455. DOI:10.1203/pdr.0b013e3180332cec.
- Gonzalez FF, Larphaveesarp A, Mcquillen P, et al. Erythropoietin increases neurogenesis and oligodendroglial cells of subventricular zone precursor cells after neonatal stroke [J]. *Stroke*, 2013, 44 (3): 753–758. DOI:10.1161/strokeaha.111.000104.
- Ohls RK, Christensen RD, Widness JA, et al. Erythropoiesis stimulating agents demonstrate safety and show promise as neuroprotective agents in neonates [J]. *J Pediatr*, 2015, 167 (1): 10–12. DOI:10.1016/j.jpeds.2015.03.054.
- Kandasamy Y, Kumar P, Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28 (7): 814–818. DOI:10.1038/eye.2014.95.
- Shiou SR, Yu Y, Chen S, et al. Erythropoietin protects intestinal epithelial barrier function and lowers the incidence of experimental neonatal necrotizing enterocolitis [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (14): 12123–12132. DOI:10.1074/jbc.M110.154625.
- Davies A, Wassink G, Bennet L, et al. Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14 (10): 1678–1683. DOI:10.4103/1673-5374.257512.
- Wu YW, Mathur AM, Chang T, et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: a phase ii trial [J]. *Pediatrics*, 2016, 137 (6): e20160191. DOI:10.1542/peds.2016-0191.
- Yust-Katz S, Fisher-Shoval Y, Barhum Y, et al. Placental mesenchymal stromal cells induced into neurotrophic factor-producing cells protect neuronal cells from hypoxia and oxidative stress [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14 (1): 45–55. DOI:10.3109/14653249.2011.613928.
- Donega V, Nijboer CH, Van Tilborg G, et al. Intranasally administered mesenchymal stem cells promote a regenerative niche for repair of neonatal ischemic brain injury [J]. *Exp Neurol*, 2014, 261: 53–64. DOI:10.1016/j.expneurol.2014.06.009.
- Berger R, Söder S. Neuroprotection in preterm infants [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 257139. DOI:10.1155/2015/257139.
- Rosell A, Moranco A, Navarro-Sobrinho M, et al. Factors secreted by endothelial progenitor cells enhance neurorepair

- responses after cerebral ischemia in mice[J]. PLoS ONE, 2013,8(9):e73244. DOI:10.1371/journal.pone.0073244.
- 22 Phillips AW, Johnston MV, Fatemi A. The potential for cell-based therapy in perinatal brain injuries[J]. Transl Stroke Res, 2013,4(2):137-148. DOI:10.1007/s12975-013-0254-5.
 - 23 Yoshimoto M, Koenig JM. Stem cells: potential therapy for neonatal injury? [J]. Clin Perinatol, 2015,42(3):597-612. DOI:10.1016/j.clp.2015.04.008.
 - 24 Amable PR, Teixeira MV, Carias RB, et al. Protein synthesis and secretion in human mesenchymal cells derived from bone marrow, adipose tissue and Wharton's jelly[J]. Stem Cell Res Ther, 2014,5(2):53-65. DOI:10.1186/s12944-014-0082-2.
 - 25 Vinukonda G, Liao Y, Hu F, et al. Human cord blood-derived unrestricted somatic stem cell infusion improves neurobehavioral outcome in a rabbit model of intraventricular hemorrhage[J]. Stem Cells Transl Med, 2019,8(11):1157-1169. DOI:10.1002/sctm.19-0082.
 - 26 Fang B, Wang H, Sun XJ, et al. Intrathecal transplantation of bone marrow stromal cells attenuates blood-spinal cord barrier disruption induced by spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits[J]. J Vasc Surg, 2013,58(4):1043-1052. DOI:10.1016/j.jvs.2012.11.087.
 - 27 McDonald CA, Djulianisaa Z, Petraki M, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stromal cells protects against neonatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2019,20(10):2449. DOI:10.3390/ijms20102449.
 - 28 Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Optimal route for mesenchymal stem cells transplantation after severe intraventricular hemorrhage in newborn rats[J]. PLoS One, 2015,10(7):e0132919. DOI:10.1371/journal.pone.0132919.
 - 29 Ahn SY, Chang YS, Park WS. Stem cells for neonatal brain disorders[J]. Neonatology, 2016,109(4):377-383. DOI:10.1159/000444905.
 - 30 van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, et al. Mesenchymal stem cell transplantation changes the gene expression profile of the neonatal ischemic brain[J]. Brain Behav Immun, 2011,25(7):1342-1348. DOI:10.1016/j.bbi.2011.03.021.
 - 31 Tamura G, Inagaki T. Removal of a minimal amount of subdural hematoma is effective and sufficient for term neonates with severe symptomatic spontaneous parenchymal hemorrhage[J]. Childs Nerv Syst, 2019,35(11):2237-2240. DOI:10.1007/s00381-019-04114-2.

(收稿日期:2020-04-05)

本文引用格式: 杨莎, 翟瑄. 早产儿脑损伤的治疗进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(9): 876-880. DOI:10.12260/lxewkzz. 2021. 09. 015.

Citing this article as: Yang S, Zhai X. Recent advances in the treatment of brain injury in premature infants[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(9): 876-880. DOI:10.12260/lxewkzz. 2021. 09. 015.

2022 年《临床小儿外科杂志》重点专题计划(包括但不限于)

先天性尿道下裂

神经母细胞瘤

儿童胸部肿瘤的规范化治疗

新生儿坏死性小肠结肠炎

儿童器官移植

儿童脑瘫的外科治疗

内镜技术在小儿外科的应用

儿童足踝畸形的诊治

出生结构缺陷的早期干预

神经电生理监测在儿童神经外科的应用

复杂直肠肛门畸形手术及预后探讨

泌尿系肿瘤

心脏外科微创手术

儿童排尿障碍与尿动力学

胆道闭锁的规范化诊治

本刊编辑部

2021 年 8 月