

早产儿脑室内出血的治疗进展

王朋宇¹, 张晓军^{2*}

¹内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院神经外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月23日

摘要

脑室内出血(Intraventricular hemorrhage, IVH)是早产的主要并发症。IVH的幸存者通常患有脑积水和白质损伤。白质损伤归因于血液诱导的轴突和成熟少突胶质细胞前体损伤, 导致髓鞘形成减少和轴突损失。脑积水是由于血凝块阻塞脑脊液循环、脑脊液产生增加、淋巴管所致。本文综述了IVH脑损伤的新机制, 以及缓解IVH幸存者出血性脑白质损伤和脑积水的近期治疗方法。

关键词

早产儿, 脑室内出血, 治疗进展

Advances in Treatment of Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants

Pengyu Wang¹, Xiaojun Zhang^{2*}

¹Inner Mongolia College of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Neurosurgery, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 23rd, 2024

Abstract

Intraventricular hemorrhage (IVH) is a major complication of preterm labor. Survivors of IVH often suffer from hydrocephalus and white matter damage. White matter damage was attributed to blood-induced axonal and mature oligodendrocyte precursor damage, resulting in decreased myelination and axonal loss. Hydrocephalus is due to blood clots blocking cerebrospinal fluid cir-

*通讯作者。

文章引用: 王朋宇, 张晓军. 早产儿脑室内出血的治疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1608-1611.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441198

ulation, increased production of cerebrospinal fluid, lymphatics. This article reviews the new mechanism of IVH brain injury and the recent treatment methods to alleviate hemorrhagic white matter injury and hydrocephalus in IVH survivors.

Keywords

Premature Infants, Intraventricular Hemorrhage, Treatment Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

生发基质出血 - 脑室内出血(Introduction Germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage, GMHIVH)仍然是早产儿常见的并发症在全世界范围内。出血通常起源于生发基质,并延伸至脑室管膜破裂。管膜下生发基质由神经元和胶质前体细胞组成[1]。头部超声或磁共振成像(MRI)是可以用于这些婴儿(35~42周)的以检测脑室周围白质和其他脑区域的损伤,预测他们的长期发育结局[2]。

2. 病理学

常见的病理表现包括生发基质(germinal matrix GM)破坏、脑室充满血块、脑室周围出血性梗死(periventricular hemorrhagic infarction, PVHI)和脑积水。髓鞘增生减少,白质轴突变性。镜下,早期脑室周围生发区和脑白质可见凋亡、坏死、脑水肿以及中性粒细胞、小胶质细胞和巨噬细胞浸润[3]。随后,发现反应性星形胶质细胞、含铁血黄素巨噬细胞和白质细胞钙化。免疫染色显示丰富的髓鞘前少突胶质细胞祖细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPC),少量成熟少突胶质细胞,白质髓鞘化减少。

3. 疾病机制

3.1. 外溢血液成分可诱发 IVH 患者脑白质损伤和脑积水

IVH 导致血液积聚进入脑室和大池,从而导致室管膜、白质和脑膜的损伤[4]。最初的损伤是由血液中的血浆成分引起的,包括凝血酶、铁、免疫球蛋白和补体。随后,红细胞溶解的产物,包括血红蛋白和铁,加重了损伤血凝块压迫脑室壁也会产生团块效[5]。凝血酶是血液凝血级联的关键角色,但它也会激活炎症并刺激蛋白酶激活受体(PARs)。还有其他许多危险因素,包括阴道分娩、低 Apgar 评分、严重呼吸窘迫综合征、气胸、缺氧、高碳酸血症、癫痫发作、动脉导管未闭、血小板减少症、感染等容易发生 IVH。这些危险因素主要通过干扰脑血流来诱发 IVH。而且血小板减少症会导致 IVH 的止血衰竭。

3.2. IVH 后脑积水的发病机制

出血性脑积水要么是梗阻性的,要么是交通性的。梗阻性脑积水是急性的,是由于血凝块阻塞了 Sylvius 脑导水管或第四脑室出口——Luschka 孔或 Magendie 孔。更常见的交通性脑积水是脑脊液生成增加或脑脊液引流减少[6]。脑脊液引流减少的原因是闭塞性蛛网膜炎阻塞蛛网膜绒毛,淋巴被血块阻塞,脑神经和血管周围的脑脊液间隙闭塞[7]。

IVH 的发生在脑室周围和脑膜的大脑区域引起强烈的炎症和氧化应激,这已经在几个动物模型和早产儿的尸检材料中得到证实中性粒细胞和小胶质细胞浸润,促炎细胞因子产生,环氧化酶 2 (COX2)和前列

腺素 E2 水平升高, 细胞凋亡和星形胶质细胞形成[6]。胶质细胞产生细胞因子、细胞外蛋白酶和活性氧。

3.3. IVH 患儿脑白质损伤的发病机制

IVH 的发生导致轴突损伤和髓鞘形成减少。虽然有证据表明 IVH 中存在轴突损伤, 但导致轴突损伤的潜在分子机制尚未得到研究。少突胶质细胞是白质中髓鞘轴突的神经细胞的 OPCs 在人类妊娠 23~32 周出生并分化[8]; 在这段时间内早产的婴儿发生体外 IVH 的风险很高。

IVH 的发展会引发脑室周围神经节隆起和邻近白质的炎症、活性氧的产生和谷氨酸兴奋毒性。随着出血的开始, 被激活的小胶质细胞和入侵的巨噬细胞释放促炎细胞因子、趋化因子和活性氧和活性氮[9]。在产生自由基的几个潜在来源中, 如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、还原(NADPH)氧化酶、COX2、黄嘌呤氧化酶。

4. 临床过程及结果

4.1. IVH 婴儿的 PHH

大约 20%~25% 的 IVH 患儿发展为 PHH, 30%~50% 的重度 IVH 患儿发展为出血性室性扩张(PVHD)。一项来自 NICHD 的大型多中心研究新生儿重症监护病房的研究表明, 分流器插入在婴儿中的发生率在 I、II、III 和 IV 级的 IVH 分别为 1%、1%、18% 和 29% [1]。多种损伤机制, 包括轴突伸展、缺血、炎症和脱髓鞘, 随着侧脑室的进行性扩大, 启动了脑室周围组织的损伤。

PHH 进展或快或慢。对于进展缓慢的婴儿 PHH, 脑室大小在大约三分之二的病例中消退或稳定。不幸的是约由四分之三的病例中脑室大小的增加并没有成比例地反映在头围的升高上。这与早产儿的高顺应性和大脑的轴外空间有关。

4.2. 早产儿神经发育障碍的研究 IVH

IVH 的严重程度和较低的胎龄与死亡和较差的神经预后独立相关。在最近一项对大量早产儿(n = 1472 名幸存者)的研究中(23~28 周), 有报道称, 在 2 岁时, 与轻度 IVH 或无 IVH 的婴儿相比, III~IV 级 IVH 婴儿的 CP 发生率(30%)和发育迟缓(17.5%)。此外, 与没有 IVH 的婴儿相比, I~II 级 IVH 的婴儿也有更高的 CP 发生率(10.4%对 6.5%)和发育迟缓(7.8 对 3.4%) [10]。因此, 与没有 IVH 的婴儿相比, 轻度 IVH 婴儿的神经发育障碍更高。

5. 减少 IVH 婴儿白质损伤的潜在治疗策略

5.1. 减轻铁和凝血酶毒性

铁螯合疗法也具有神经保护作用, 减少脑水肿和脑积水 IVH [7]。为了减轻凝血酶介导的 OPCs 毒性, 在新生儿 IVH 啮齿动物模型中评估了达比加群(凝血酶抑制剂)和沃拉帕沙(PAR-1 受体拮抗剂)。这些治疗减少了脑室肿大, 改善了神经系统预后。在新生儿和成年颅内出血(ICH)啮齿动物模型中, PAR-1 抑制可减少脑室周围炎症并增强髓鞘形。

5.2. 抑制氧化 - 炎症途径

炎症、氧化应激和谷氨酸兴奋性毒性是 IVH 中相互关联的重要致病事件。抑制这些反应是减少 IVH 婴儿白质损伤的重要策略。抑制炎症可减少氧化应激, 阻断谷氨酸受体可减轻炎症。因此, 在兔 IVH 模型中, 肌注塞来昔布(IM)抑制 COX2 可减少促炎细胞因子、活性氧的产生和小胶质细胞浸润。塞来昔布有不良反应, 包括心肌梗死、肠穿孔和胃肠道出血。塞来昔布是一种可以考虑用于临床试验的非甾体

抗炎药(NSAID),因为它不仅在 IVH 动物模型中显示出前景,而且在其他新生儿脑损伤模型中也显示出前景。

5.3. 激素

甲状腺素治疗可改善 IVH 早产兔的髓鞘形成和神经功。此外,甲状腺素治疗促进新生儿缺氧缺血模型中的髓鞘形成和多种脱髓鞘动物模型。在多个临床试验中对早产儿甲状腺素治疗进行了评估,发现其相对安全。

5.4. 外科处置

对于 IVH 早产儿,改进手术程序和及时实施 DRIFT 可能会提供更好的结果。在随后和最近的研究中,对 IVH 婴儿进行了复杂的神经内窥镜心室灌注(NEL),这显著降低了永久性分流器放置和 PHH 的发生率。

6. 讨论

近年来在降低新生儿死亡率和早产儿的神经并发症方面取得了显著进展。尽管未来可能会有更少的早产儿发生 IVH,但早产儿 IVH 的治疗、围手术期并发症的减少和手术结局对儿科神经外科医生仍然具有挑战性。本综述旨在使小儿神经科医师全面了解各治疗方式。

基金项目

内蒙古自治区科技计划项目(项目编号:2020GG0087);内蒙古自治区人民医院院内基金项目(项目编号2020YN07)。

参考文献

- [1] Ballabh, P. (2010) Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatric Research*, **67**, 1-8. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c1b176>
- [2] Pinto-Martin, J.A., Whitaker, A.H., Feldman, J.F., et al. (1999) Relation of Cranial Ultrasound Abnormalities in Low-Birthweight Infants to Motor or Cognitive Performance at Ages 2, 6, and 9 Years. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **41**, 826-833. <https://doi.org/10.1017/S0012162299001644>
- [3] Deger, J., Goethe, E., Lopresti, M., et al. (2021) Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: A Historical Review. *World Neurosurgery*, **153**, 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.043>
- [4] Antoniuk, S. and Da Silva, R.V. (2000) Periventricular and Intraventricular Hemorrhage in the Premature Infants. *Revista de Neurologia*, **31**, 238-243. <https://doi.org/10.33588/rn.3103.2000253>
- [5] Ellenbogen, J., Waqar, M. and Pettorini, B. (2016) Management of Post-Haemorrhagic Hydrocephalus in Premature Infants. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **31**, 30-34. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.02.026>
- [6] Kuo, M. (2020) Surgical Management of Intraventricular Hemorrhage and Posthemorrhagic Hydrocephalus in Premature Infants. *Biomedical Journal*, **43**, 268-276. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.03.006>
- [7] Vohr, B. (2022) Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants with Intraventricular Hemorrhage across a Lifespan. *Seminars in Perinatology*, **46**, 151594. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151594>
- [8] Lampe, R., Rieger-Fackeldey, E., Sidorenko, I., et al. (2020) Assessing Key Clinical Parameters before and after Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants. *European Journal of Pediatrics*, **179**, 929-937. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03585-9>
- [9] Langley, E., Blake, S. and Coe, K. (2022) Recent Review of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Neonatal Network: NN*, **41**, 100-106. <https://doi.org/10.1891/11-T-722>
- [10] Navidi, A., De Boissieu, P., Mannes, I., et al. (2022) Periventricular Hemorrhagic Infarction (PVHI) Associated with Intraventricular Hemorrhage (IVH) in Premature Infants: Outcome at 2 Years of Age. *Archives de Pédiatrie: Organe Officiel de la Société Française de Pédiatrie*, **29**, 459-466. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.05.004>