

· 新进展 ·

早产儿发生脑室周围-脑室内出血机制的研究进展



扫描二维码
查看更多

黄润芝¹, 曹长青², 李宇宁²

【摘要】 脑室周围-脑室内出血 (PVH-IVH) 是早产儿常见的一种神经系统疾病, 易造成多种并发症及后遗症, 且临床诊治效果不佳。明确早产儿发生PVH-IVH的机制是目前该领域研究的热点和重点。大量证据表明, 早产儿室管膜下胚胎生发基质 (GM) 和脑血流 (CBF) 自动调节系统发育情况与PVH-IVH发生密切相关。本文综述了早产儿发生PVH-IVH的机制, 以期增加研究者和临床医生对PVH-IVH的认识, 并为临床诊疗提供思路。

【关键词】 脑出血; 脑室周围-脑室内出血; 婴儿, 早产; 机制; 综述

【中图分类号】 R 722.151 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.057

Research Progress on the Mechanism of Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants HUANG Runzhi¹, CAO Changqing², LI Yuning²

1.The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2.Department of Pediatrics, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: LI Yuning, E-mail: tiger19621962@163.com

【Abstract】 Periventricular-intraventricular hemorrhages (PVH-IVH) is a common nervous system disease in premature infants, which is easy to cause a variety of complications and sequelae, and has poor clinical diagnosis and treatment effect. Clarifying the mechanism of PVH-IVH in premature infants is the focus of research in this field. A large amount of evidence shows that the development of the auto-regulating system of subependymal embryonic germinal matrix (GM) and cerebral blood flow (CBF) in premature infants is closely related to the occurrence of PVH-IVH. This article reviews the mechanism of PVH-IVH in premature infants, in order to improve the understanding of researchers and clinicians on PVH-IVH, and provide ideas for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Periventricular-intraventricular hemorrhages; Infant, premature; Mechanisms; Review

近年来随着新生儿重症监护技术的发展, 体质量低、胎龄小的早产儿存活率逐年上升, 但存活的早产儿会出现多种并发症, 而脑室周围-脑室内出血 (periventricular-intraventricular hemorrhages, PVH-IVH) 是其中最严重的一种。早产儿PVH-IVH通常发生于出生后72 h内, 研究表明, 在体质量<1 500 g的早产儿中有20%~40%会发生PVH-IVH^[1], 而脑瘫、脑积水、癫痫发作和智力障碍是最常见的PVH-IVH后遗症, 约15%的PVH-IVH幸存者会发展为脑瘫, 27%的PVH-IVH幸存者有中至重度神经感觉障碍^[2]。这些患儿中, 25%~50%早期无明显临床症状和体征, 多在颅脑超声筛查中被发现, 部分患儿会有神经兴奋性增高、激惹、烦躁不安和惊厥等临床表现, 严重者可迅速进展为意识丧失、强直性惊厥和呼吸抑制^[3]。目前没有较好的治疗措施可以改善PVH-IVH患儿预后, 临床上多采取康复治疗和功能训练等诊治模式。虽然有学者在动物实验中发现, 间充质干细胞

(mesenchymal stem cells, MSCs) 可能会减轻新生PVH-IVH大鼠模型的脑损伤, 且糖原合成酶激酶3B (glycogen synthase kinase 3B, GSK3B) 抑制剂可以促进PVH-IVH兔模型神经发育, 但这些新的治疗措施尚未应用于临床试验^[4]。因此, PVH-IVH仍是威胁早产儿健康的疾病。

目前认为, 早产儿发生PVH-IVH的主要原因如下: 一是早产儿室管膜下胚胎生发基质 (germinal matrix, GM) 的血管脆性增加, 二是脑血管自动调节系统发育不完全^[4]。GM是室管膜深部由增殖细胞、神经元和胶质细胞的前体组成的原始细胞区域, 发生于胎龄10~20周, 通常在胎龄26~32周逐渐发育成熟, 至足月时基本消失^[1]。GM内毛细血管网血流灌注丰富, 直径大, 其血管壁仅有一层内皮细胞, 细胞内线粒体丰富, 代谢旺盛, 对缺氧、酸中毒等极为敏感, 细胞外则缺少胶原和弹力纤维支撑, 对脑血流 (cerebral blood flow, CBF) 波动、脑静脉压增高的适应能力较差, 尤其对于早产儿来说, 其GM发育不成熟, 具有脆弱性, 极易造成PVH-IVH^[5]。另一方面, 在全身血流重新分布时, 脑血管自动调节系统可以自动调节脑灌注压并保证CBF的稳定性。研究表明, 多种胎儿早产相关风险因素易导致脑血管自动调节系统发生紊乱, 进而增加PVH-IVH的发生风险^[5-6]。同时, 阴道

基金项目: 甘肃省教育科技创新项目 (2022B-024)

作者单位: 1.730000甘肃省兰州市, 兰州大学第一临床医学院

2.730000甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院儿科

通信作者: 李宇宁, E-mail: tiger19621962@163.com

分娩、呼吸窘迫综合征、窒息、动脉导管未闭等其他因素也会影响脑血管自动调节系统,导致PVH-IVH^[7]。鉴于目前暂无研究者总结、归纳PVH-IVH的发生机制,本文回顾相关文献,分别从GM的血管脆性增加和脑血管自动调节系统发育不完全角度深入分析早产儿发生PVH-IVH的机制,以期加深临床工作者对此疾病的认识,为其制定新的预防和治疗PVH-IVH的措施提供病理生理学基础,从而预防患儿出现脑瘫等严重并发症。

1 GM的血管脆性增加

GM位于侧脑室底的室管膜下,尾状核头部区域是其重点区域,可以从侧脑室前角延伸至颞角。GM的动脉血供来源于大脑前动脉、大脑中动脉和颈内动脉,其分支在此处形成丰富供血的毛细血管床^[8]。并且,GM区域的血脑屏障(blood brain barrier, BBB)主要由毛细血管壁的一层内皮细胞、包裹毛细血管的星形胶质细胞末端和嵌入毛细血管基底膜的周细胞组成^[9]。这是一种极不成熟的毛细血管网,其中任一环节出现问题均将导致BBB被破坏,从而导致PVH-IVH和脑白质损伤。

1.1 血管形态不成熟 研究发现,在死亡的早产儿脑组织的冠状切片上,GM处血管的冠状切面是圆形的,见图1,而大脑皮质和白质的血管则相对平坦,且GM中的血管密度较大,血管数量和血管面积百分比比较大,这表明GM中的毛细血管网比大脑皮质和灰质更密集,形状更接近圆形^[10]。提示在血管发育过程中,GM中的脉管系统不成熟,血管腔较其他脑区大,且顺应性较差,承受灌注血流改变的能力较弱,容易破裂出血,从而导致PVH-IVH。另外,GM的小静脉迂曲走形,呈“U”型曲折环绕,血流较瘀滞、缓慢,在外力挤压、颅内压或胸膜腔内压升高时易破裂出血,从而导致PVH-IVH^[11]。

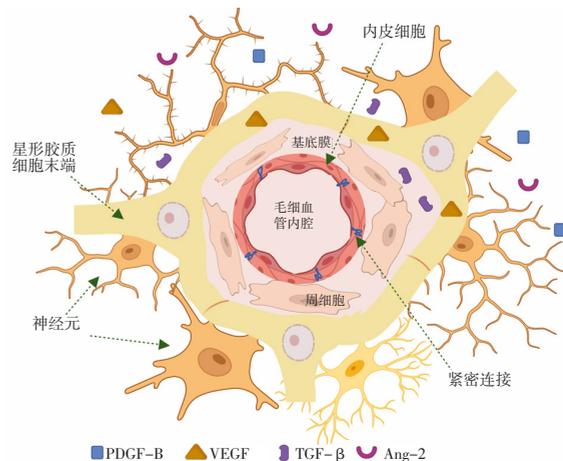
1.2 内皮细胞紧密连接(tight junctions, TJ)异常 BBB的内皮细胞以TJ的形式构成一道扩散屏障,以限制血液中溶质分子非选择性通过及控制细胞内外液的渗透压。小的脂溶性物质如O₂和CO₂则可以沿其浓度梯度自由扩散,而大分子如葡萄糖等通过转运蛋白进行跨膜流动^[12]。BBB中内皮细胞的TJ主要由三种整合膜蛋白(即TJ蛋白、闭锁蛋白和连接黏附分子)以及许多细胞质辅助蛋白〔包括闭塞带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、闭塞带蛋白2(zonula occludens-2, ZO-2)、闭塞带蛋白3(zonula occludens-3, ZO-3)、扣带回蛋白等〕组成。BALLABH等^[12]研究了胎儿和早产儿死亡后大脑样本TJ蛋白(包括claudin、occludin和连接黏附分子等)的表达情况,免疫组化和蛋白质免疫印迹分析结果表明,这些蛋白在胚胎基质、大脑皮质和白质中的表达情况是相似的。而ANDERSSON等^[13]在颅内出血的成年人和啮齿动物模型中均发现TJ蛋白水平升高。因此,内皮细胞的TJ异常是否与GM的血管出血直接相关仍有争议,有待进一步研究明确。

1.3 星形胶质细胞末端缺乏神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP) 在BBB中,星形胶质细胞末端紧紧包裹毛细血管,是维持血管结构完整性的重要支撑,见图1。研究显示,在23~34周早产儿中,与皮质和白质相

比,GM区域星形胶质细胞末端的GFAP表达减少^[14-15]。而GFAP与星形胶质细胞的肌动蛋白微丝形成有关,这种肌动蛋白微丝在维持和稳定成熟星形胶质细胞的整体几何形状方面发挥了关键作用。早产儿GM中的星形胶质细胞末端缺乏GFAP,导致星形胶质细胞内部结构紊乱,机械强度降低,毛细血管脆性增加,最终导致其易发生PVH-IVH^[16]。此外,有证据表明,肾上腺类固醇和生长因子等可以在体外上调星形胶质细胞标志物GFAP基因表达水平并增加其蛋白合成速率,促进星形胶质细胞末端成熟^[17];进一步的临床研究证实,产前给予妊娠期妇女糖皮质激素可以有效预防早产儿发生PVH-IVH,这从侧面印证了星形胶质细胞末端在维持BBB功能方面的重要作用,也提示早期糖皮质激素处理可能是早产儿PVH-IVH的潜在预防和治疗手段之一^[11]。

1.4 基底膜和纤连蛋白表达减少 基底膜是高度特化的细胞外基质,其位于内皮细胞下,在内皮层周围形成一个连续的套管,见图1,主要成分是层纤连蛋白、IV型胶原、巢蛋白和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖^[18]。基底膜具有独特的、独立的活性结构域,研究表明,在血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和其他生长因子的作用下,基底膜的活性结构域会与内皮细胞相互作用,进而调节内皮细胞增殖、迁移、分化和成熟,改变内皮的屏障功能或渗透性,并且有助于传递血管腔到血管壁的机械感应信号和维持血管稳定性^[19]。异型移植研究表明,生长在外周组织移植物的外周血管则较多呈现出TJ的特征,而生长在脑组织移植物的外周血管则较多呈现出TJ的特征^[20]。表明基底膜通过细胞因子和生长因子完成细胞-细胞和细胞-基质相互作用,进而调节内皮细胞的TJ,影响内皮细胞的渗透性,改变BBB的功能。

纤连蛋白是血管基底膜的主要成分,被认为是血管成熟的早期指标^[21]。研究证明,纤连蛋白可以影响内皮细胞的增殖、迁移、形状和细胞骨架组织,因此可能以信号转导的方式参与血管发育过程^[21]。一项对人类胎儿和早产儿尸检材料



注: PDGF-B=血小板衍生生长因子B, VEGF=血管内皮生长因子, TGF-β=转化生长因子β, Ang-2=血管生成素2

图1 早产儿GM的血管特点

Figure 1 Vascular characteristics of GM in premature infants

中基底层成分的综合评估表明,相对于脑皮质或白质,GM中的纤连蛋白水平明显降低,且随着孕龄的增加纤连蛋白水平降低^[22]。另外,也有研究表明,缺乏纤连蛋白的小鼠在胚胎发育过程中较正常小鼠死亡率增加,说明GM中较低的纤连蛋白水平可能是GM脉管系统脆弱的原因^[23]。此外,研究显示,产前应用糖皮质激素可预防PVH-IVH^[11]。而动物实验显示,低剂量倍他米松可使兔幼仔大脑皮质、白质和GM的纤连蛋白基因表达增加1.5~2.0倍,而高剂量倍他米松则可使相应的纤连蛋白基因表达降低2.0倍^[24]。这表明糖皮质激素以剂量依赖的方式影响纤连蛋白的表达。所以笔者推测,产临床剂量倍他米松可能通过上调纤连蛋白来稳定早产儿的GM脉管系统,而产前超剂量的倍他米松可能增加早产儿PVH-IVH发生风险。

1.5 周细胞覆盖减少 周细胞是包裹内皮细胞且位于基底膜间隙的球形细胞体,属于基质细胞的一种,其在形态上常有肢端突起,与各级微血管有所连接^[25-26]。环绕内皮细胞的周细胞胞质的突起被认为可以参与调节血管动力学过程和支持微脉管系统结构,同时,其还可表达多种血管活性递质受体,如儿茶酚胺、内皮素1、血管活性肠肽、血管升压素等,从而参与GM的毛细血管的生成、管径形状/大小的自动调节和血流分布^[26]。研究发现,在小鼠胚胎中敲除血小板衍生生长因子B (platelet-derived growth factors B, PDGF-B) 基因,可以导致周细胞无法被招募,这种周细胞缺陷的小鼠在妊娠晚期会出现毛细血管微动脉瘤破裂,提示周细胞及其组织因子是保证血管正常发育的重要成分^[27]。

研究者通过对胎儿和早产儿的脑组织标本进行特异性染色来确定GM、脑皮质和白质的血管旁周细胞覆盖情况,结果发现,GM的血管旁周细胞覆盖明显少于脑皮质或白质,且伴有大量的覆盖中断,而使用血管生成抑制剂可以明显增加GM的血管旁周细胞覆盖率,但仍不能使其达到脑皮质或白质的血管旁周细胞覆盖率^[28]。有研究者对不同胎龄的标本进行免疫染色发现,随着胎龄的增加,GM的血管旁周细胞覆盖率增加,但脑皮质或白质的血管旁周细胞覆盖率并未增加^[29]。上述研究结果表明,GM脉管系统中周细胞数量少,血管旁周细胞覆盖率低,且随着胎龄增加,血管还可能处于重塑和成熟的过程中。

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是活化周细胞的关键旁分泌因子,TGF- β 缺陷小鼠模型研究显示,TGF- β 信号传导对血管发育至关重要,其可参与许多血管生成过程,包括血管壁完整性的维持、平滑肌细胞的募集、细胞外基质的沉积以及内皮细胞分化成更特化的内皮(如动脉和静脉)^[30]。周细胞的招募主要由4个配体-受体系统调节,这些配体包括TGF- β 、PDGF-B、血管生成素和1-磷酸鞘氨醇^[31-32],其共同参与细胞外基质的合成和诱导内皮细胞的成熟,进而增加血管的顺应性,提高血管壁的承受能力。而了解这些配体之间的相互作用可能为未来了解机体脉管系统的发育过程和机制提供帮助。

1.6 血管内皮细胞增殖活性高 有研究者观察人类胎儿和早产儿以及早产兔幼崽GM中血管生成情况,发现三者GM中均

存在血管重塑、内皮细胞增殖和迁移^[33]。VEGF可通过旁分泌的方式诱导血管生成,血管生成素2 (angiogenin 2, Ang-2) 则可以与VEGF协同调控血管生成。BALLABH等^[33]检测9例胎儿、12例早产儿和3例足月儿GM、脑皮质和白质中内皮细胞增殖指数以及VEGF、Ang-2的表达情况,结果显示,相对于脑皮质和白质,胎儿和早产儿GM中内皮细胞增殖指数以及VEGF、Ang-2表达水平均大幅增加。上述研究结果表明,早产儿GM中VEGF、Ang-2表达增加,导致区域血管内皮细胞增殖活性增高,血管重塑增多,管壁发育不成熟,细胞膜通透性变大,从而增加出血发生风险。研究显示,血管生成抑制剂可通过抑制和稳定GM血管来预防PVH-IVH,其在PVH-IVH治疗中可发挥一定作用^[34]。塞来昔布是一种VEGF抑制剂,研究显示,产前使用塞来昔布可明显降低早产兔幼仔GM中内皮细胞增殖指数及ANGPT-2、VEGF水平,表明产前使用VEGF抑制剂可能在治疗和预防PVH-IVH中发挥一定作用^[33]。未来可能有更多的动物实验来确定各种VEGF抑制剂在PVH-IVH动物模型中的安全性和有效性,以发现能降低早产儿PVH-IVH发生率和减轻其相关后遗症的VEGF抑制剂。

总之,GM脉管系统生长发育的特点具有独特性,如血管形态不成熟、星形胶质细胞末端缺乏GFAP、基底膜和纤连蛋白表达减少、周细胞覆盖减少、血管内皮细胞增殖活性高,这些因素均可能导致GM的血管脆性增加,使患儿易遭受外来因素的影响,造成血管渗漏或破裂出血,进而引起PVH-IVH。

2 脑血管自动调节系统发育不完全

脑血管自动调节系统是维持CBF稳定的一种关键生理系统,其最初由LASSEN^[35]在1959年提出,之后的几十年其由于具有自动脑保护作用而受到人们的广泛关注^[36]。脑血管自动调节系统主要通过调节血管舒缩张力而使CBF处于相对平稳的状态,即使动脉血压出现一定程度的波动,其亦可维持CBF相对稳定。但早产儿因胎龄小其脑血管自动调节功能较弱,当动脉压升高时,CBF增加,可导致毛细血管破裂出血;相反,当动脉压降低时,CBF减少,可导致毛细血管缺血缺氧,进而发生损伤出血。研究显示,胎儿脑血管发育成熟的关键时期为妊娠中晚期,此时大脑动脉肌层逐步生长完善,并开始发挥调控CBF的作用^[37]。因而早产儿脑血管自动调节系统通常发育不成熟,血管舒缩张力弱,CBF易随着外周血压的波动而变化,最终出现“压力被动性CBF”^[38]。此外,早产儿出现“压力被动性CBF”还与低血压、缺氧、低碳酸血症、低血糖、高黏血症、颅内压升高和癫痫发作等多种因素相关^[39]。因此,早产儿是发生脑灌注失调及PVH-IVH的高危群体。

研究发现,脑血管自动调节系统功能失调与许多疾病明显相关,如卒中、认知障碍、PVH-IVH^[37]。一项研究利用近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)技术评估低体质量早产儿的脑血管自动调节系统功能与CBF、脑氧饱和度以及PVH-IVH的关系,结果发现,低体质量早产儿存在脑血管自动调节系统功能失调,这与CBF降低以及PVH-IVH的发生明显相关^[39]。另外,早产儿CBF明显低于足月儿,且有

确切的证据表明, 较低的CBF与PVH-IVH相关^[40]。上述研究结果表明, 低体质量(指早产儿体质量低于同胎龄正常体质量的第10个百分点以下或较平均体质量低两个标准差以下)是早产儿发生PVH-IVH的诱因。

基于早产儿脑血管生理特点和存在“压力被动性CBF”的诱因, 人们已经提出多种针对PVH-IVH的治疗手段。红细胞生成素有助于促进早产儿脑血管发育, 被证明可以减少PVH-IVH的发生^[41]; 循环系统监护、维持血压稳定、防治低血压及缺血缺氧性脑病等措施均可降低早产儿PVH-IVH的发生率。当然, 目前早产儿脑血管自动调节系统相关研究仍存在很多局限性, 如缺乏有效的价格低廉的无创CBF监测设备, 目前的CBF监测设备多为有创的, 易导致多种并发症, 且现有的CBF监测设备无法做到连续监测, 也无法做到CBF和脑氧饱和度的同步监测^[39]。另一方面, 目前仍缺乏改善CBF的药物, 现有的治疗手段疗效并不确切。总之, 未来仍需要临床和科研工作者探究更好的治疗手段, 以促进脑血管自动调节系统发育成熟, 并帮助稳定早产儿颅内血流, 降低脑出血风险。

3 小结及展望

近年来科学家们围绕出血的发生机制展开了深入的研究, 发现早产儿室管膜下GM的发育程度与PVH-IVH密切相关, 早产儿GM的血管形态不成熟、星形胶质细胞末端缺乏GFAP、血管内皮细胞基底膜和纤连蛋白表达减少、周细胞覆盖减少、血管内皮细胞增殖活性高等因素均可导致GM的血管脆性增加; 此外, 早产儿的胎龄较小, 且出生体质量较低, 易并发呼吸暂停、呼吸衰竭、低血压、癫痫、动脉导管未闭等, 造成CBF波动性较大, 而早产儿脑血管自动调节系统发育不完全, 从而易发生PVH-IVH。针对以上原因, 进一步开发促进早产儿GM发育的手段、促进血管成熟的药物及防治PVH-IVH的常见并发症等均将是未来科学研究和临床工作的重点, 相信随着研究的深入和临床诊治水平的提高, 早产儿PVH-IVH的诊治必将迈入新阶段。

作者贡献: 黄润芝进行文章的构思与设计、文章的可行性分析, 文献/资料收集、整理, 撰写论文; 黄润芝、曹长青进行论文的修订; 李宇宁负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 张名扬, 宋磊. 早产儿脑损伤发病机制的进展 [J]. 南通大学学报 (医学版), 2021, 41 (4): 349-352. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2021.04.013.
- [2] DEGER J, GOETHE E A, LOPRESTI M A, et al. Intraventricular hemorrhage in premature infants: a historical review [J]. World Neurosurg, 2021, 153: 21-25. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.06.043.
- [3] BALLABH P, DE VRIES L S. White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: mechanisms and therapies [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17 (4): 199-214. DOI: 10.1038/s41582-020-00447-8.
- [4] KUPERMAN A A, BRENNER B, KENET G. Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation-ambivalent perspectives? [J]. Thromb Res, 2013, 131: S35-38. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70018-5.
- [5] ISHIGURO A. Perfusion monitoring and intraventricular hemorrhage in preterm infants [J]. Pediatr Int, 2017, 59 (7): 759-763. DOI: 10.1111/ped.13317.
- [6] 郭九叶, 宗心南, 常韶燕, 等. 早产儿发生脑室周围-脑室内出血的影响因素分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (8): 69-73. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.183.
- [7] 杜欣欣, 雷光霞, 张金铃, 等. 早产儿脑室周围-脑室内出血危险因素分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29 (9): 665-670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2022.09.001.
- [8] ATIENZA-NAVARRO I, ALVES-MARTINEZ P, LUBIAN-LOPEZ S, et al. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the preterm newborn and preclinical models: inflammatory considerations [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (21): 8343. DOI: 10.3390/ijms21218343.
- [9] LANGEN U H, AYLOO S, GU C H. Development and cell biology of the blood-brain barrier [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2019, 35: 591-613. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062608.
- [10] BALLABH P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage [J]. Clin Perinatol, 2014, 41 (1): 47-67. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.007.
- [11] 倪美艳, 陈娟. 早产儿脑病的临床研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2014, 10 (5): 113-116.
- [12] BALLABH P, HU F R, KUMARASIRI M, et al. Development of tight junction molecules in blood vessels of germinal matrix, cerebral cortex, and white matter [J]. Pediatr Res, 2005, 58 (4): 791-798. DOI: 10.1203/01.PDR.0000180535.14093.FB.
- [13] ANDERSSON E A, ROCHA-FERREIRA E, HAGBERG H, et al. Function and biomarkers of the blood-brain barrier in a neonatal germinal matrix haemorrhage model [J]. Cells, 2021, 10 (7): 1677. DOI: 10.3390/cells10071677.
- [14] LEKIC T, KLEBE D, POBLETE R, et al. Neonatal brain hemorrhage (NBH) of prematurity: translational mechanisms of the vascular-neural network [J]. Curr Med Chem, 2015, 22 (10): 1214-1238. DOI: 10.2174/0929867322666150114152421.
- [15] BACK S A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms [J]. Acta Neuropathol, 2017, 134 (3): 331-349. DOI: 10.1007/s00401-017-1718-6.
- [16] BALLABH P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease [J]. Pediatr Res, 2010, 67 (1): 1-8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
- [17] LIM J, HAGEN E. Reducing germinal matrix-intraventricular hemorrhage: perinatal and delivery room factors [J]. Neoreviews, 2019, 20 (8): e452-463. DOI: 10.1542/neo.20-8-e452.
- [18] PANDIT R, CHEN L Y, GÖTZ J. The blood-brain barrier: physiology and strategies for drug delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 165/166: 1-14. DOI: 10.1016/j.addr.2019.11.009.
- [19] HALLMANN R, HORN N, SELG M, et al. Expression and

- function of laminins in the embryonic and mature vasculature [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85 (3): 979–1000. DOI: 10.1152/physrev.00014.2004.
- [20] GODDI A, SCHROEDL L, BREY E M, et al. Laminins in metabolic tissues [J]. *Metabolism*, 2021, 120: 154775. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154775.
- [21] HALLMANN R, HANNOCKS M J, SONG J, et al. The role of basement membrane laminins in vascular function [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 127: 105823. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105823.
- [22] RAETS M M A, DUDINK J, GOVAERT P. Neonatal disorders of germinal matrix [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28 Suppl 1: 2286–2290. DOI: 10.3109/14767058.2013.796169.
- [23] KUMRA H, SABATIER L, HASSAN A, et al. Roles of fibronectin isoforms in neonatal vascular development and matrix integrity [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16 (7): e2004812. DOI: 10.1371/journal.pbio.2004812.
- [24] XU H M, HU F R, SADO Y, et al. Maturation changes in laminin, fibronectin, collagen IV, and perlecan in germinal matrix, cortex, and white matter and effect of betamethasone [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86 (7): 1482–1500. DOI: 10.1002/jnr.21618.
- [25] MONTAGNE A, NIKOLAKOPOULOU A M, ZHAO Z, et al. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (3): 326–337. DOI: 10.1038/nm.4482.
- [26] DESSALLES C A, BABATAHERI A, BARAKAT A I. Pericyte mechanics and mechanobiology [J]. *J Cell Sci*, 2021, 134 (6): jcs240226. DOI: 10.1242/jcs.240226.
- [27] MÄE M A, HE L Q, NORDLING S, et al. Single-cell analysis of blood-brain barrier response to pericyte loss [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (4): e46–62. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317473.
- [28] BRAUN A, XU H M, HU F R, et al. Paucity of pericytes in germinal matrix vasculature of premature infants [J]. *J Neurosci*, 2007, 27 (44): 12012–12024. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3281-07.2007.
- [29] NADEEM T, BOMMAREDDY A, BOLARINWA L, et al. Pericyte dynamics in the mouse germinal matrix angiogenesis [J]. *FASEB J*, 2022, 36 (6): e22339. DOI: 10.1096/fj.202200120R.
- [30] ITOH F, WATABE T. TGF- β signaling in lymphatic vascular vessel formation and maintenance [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1081376. DOI: 10.3389/fphys.2022.1081376.
- [31] GATICA S, CABELLO-VERRUGIO C, SIMON F. Transforming growth factor- β family: advances in vascular function and signaling [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19 (12): 1164–1171. DOI: 10.2174/1389203719666171128114730.
- [32] GRUNWALD H, HUNKER K L, BIRT I, et al. Lysyl oxidase interactions with transforming growth factor- β during angiogenesis are mediated by endothelin 1 [J]. *FASEB J*, 2021, 35 (9): e21824. DOI: 10.1096/fj.202001860RR.
- [33] BALLABH P, XU H M, HU F R, et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (4): 477–485. DOI: 10.1038/nm1558.
- [34] YANG G L, HAN Z Y, XIONG J H, et al. Inhibition of intracranial hemangioma growth and hemorrhage by TNFSF15 [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (9): 10505–10514. DOI: 10.1096/fj.201802758RRR.
- [35] LASSEN N A. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man [J]. *Physiol Rev*, 1959, 39 (2): 183–238. DOI: 10.1152/physrev.1959.39.2.183.
- [36] KOOI E M W, RICHTER A E. Cerebral autoregulation in sick infants: current insights [J]. *Clin Perinatol*, 2020, 47 (3): 449–467. DOI: 10.1016/j.clp.2020.05.003.
- [37] RHEE C J, DA COSTA C S, AUSTIN T, et al. Neonatal cerebrovascular autoregulation [J]. *Pediatr Res*, 2018, 84 (5): 602–610. DOI: 10.1038/s41390-018-0141-6.
- [38] 石永言. 脑多普勒阻力指数 (RI) 与局部脑组织氧合有关 [J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47 (12): 874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.12.103.
- [39] SOUL J S, HAMMER P E, TSUJI M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants [J]. *Pediatr Res*, 2007, 61 (4): 467–473. DOI: 10.1203/pdr.0b013e31803237f6.
- [40] MEEK J H, TYSZCZUK L, ELWELL C E, et al. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999, 81 (1): F15–18. DOI: 10.1136/fn.81.1.f15.
- [41] 李娟. 促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病研究进展 [J]. *吉林医学*, 2021, 42 (3): 739–741.

(收稿日期: 2022-11-11; 修回日期: 2023-01-10)

(本文编辑: 崔丽红)