

- phrenic nerve stimulation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 339-348.
- [33] GAN X Y, ZHANG J, XU P, et al. Early passive orthostatic training prevents diaphragm atrophy and dysfunction in intensive care unit patients on mechanical ventilation: A retrospective case control study[J]. *Heart Lung*, 2023, 59:37-43.
- [34] ZHANG D, HAO W, NIU Q, et al. Identification of the co-differentially expressed hub genes involved in the endogenous protective

- mechanism against ventilator-induced diaphragm dysfunction[J]. *Skelet Muscle*, 2022, 12(1): 21.
- [35] WANG P, ZHOU X, LI G, et al. Altered expression of microRNAs in the rat diaphragm in a model of ventilator-induced diaphragm dysfunction after controlled mechanical ventilation[J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 671.

收稿日期:2023-08-10

(本文编辑:陈志翔)

新生儿缺氧缺血性脑病发病机制的研究进展

陈茂俊, 林丽云, 李莉, 吕勤

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.039

【中图分类号】 R725.9 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0413-04

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)根据症状的严重程度不同分为轻症和重症,病情较轻的患儿一般预后较良好,严重者可能出现一系列的并发症,包括智力低下、癫痫、运动和认知能力受限等,如不及时干预,甚至可能危及患儿生命。目前临床上治疗 HIE 的标准方法是亚低温治疗,然而其有较大的局限性^[1-2]。

理想的生物标志物应该是能实时测量的,并直接反映神经血管的功能^[3-5]。在缺氧缺血的发病机制中,损伤发生的时间和治疗开始的时机都起着十分重要的作用。初级阶段中,即急性损伤后的第一个 60 min 内,部分愈合的过程就已经产生,其中炎症的产生、氧化代谢和激活的凋亡级联反应的持续发生在损伤的潜伏期内(第 1~6 小时)^[6]。损伤后 16~48 h 为第二能量衰竭阶段,其中包括兴奋性神经递质、自由基的释放和磷酸盐储备的消耗^[7]。而第三期发生在急性缺血几个月后,包括细胞晚期死亡、损伤脑重塑和星形胶质细胞形成^[8]。目前国外最新有报道显示,将 HIE 患儿脑损伤过程分为能量消耗、小胶质细胞损伤、炎症、兴奋毒性、氧化应激及细胞凋亡^[9]。本文主要就 HIE 发病机制进行综合阐述。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY196);宁波市儿童健康与疾病临床医学研究中心(2019A21002);宁波市医学重点学科(2022-B17)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(陈茂俊);宁波市妇女儿童医院(林丽云、李莉、吕勤)

通信作者: 吕勤, Email: artose@sina.com

1 炎症和免疫反应机制

新生儿血脑屏障发育不完全,缺氧缺血可激活星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞,释放出一系列促炎细胞因子、趋化因子和促炎介质,如自由基氧化物(reactive oxygen species, ROS)、活性氮物质(reactive nitrogen species, RNS),破坏血脑屏障,促进外周血白细胞、内毒素等进入脑实质内^[10-11]。白细胞会黏附到微血管内皮,进一步损害内皮细胞,破坏血管的完整性,最终导致颅内出血。同时,细胞因子可与血液中的细胞混合,进一步加重脑损伤。而各类炎症因子的表达,可激活 Toll 样受体 4,一方面能通过激活小胶质细胞,对脑组织产生毒性作用,进一步引起脑功能损害和脑组织损伤^[12];另一方面可以导致机体免疫应答的机制的激活,对相关炎症因子的表达起到调控作用^[13]。另外,炎症系统可以与氧化应激机制相互作用。小胶质细胞、星形胶质细胞十分敏感,并能被 ROS、谷氨酸和 NO 激活,产生大量炎症细胞因子,诱导神经元凋亡,抑制神经发育,并诱导免疫细胞的直接损伤^[14-16]。炎症因子和趋化因子通过神经炎症通路,作为新生儿脑损伤的介质^[17-18],触发了额外的神经炎症,如创伤、兴奋毒性和缺氧缺血,可能与导致继发性缺氧缺血后脑损伤有关。而危险相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)的出现作为组织和细胞受损后释放的内源性危险信号,被认为是一种警报素,预示着损伤发生的同时又进一步介导一系列无菌性炎症反应

的发生,从而在适应性免疫和固有免疫反应中发挥重要作用。S100B、高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是 DAMPs 中的重要成员,其均可结合糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE),上调炎症反应相关的细胞因子^[19-20]。最新研究显示, S100B、HMGB1 可作为 HIE 的早期生化指标和分子标志物^[21-22],对疾病的预测和早期干预有重要意义。这些细胞因子对 HIE 发病有重要作用,了解其作用机制可促进相关特异性拮抗剂的研究和发展。

2 神经系统的兴奋毒性机制

国外有文献首先报道了“兴奋毒性”,指出缺氧缺血性损伤导致的一些神经细胞凋亡是由 N-甲基-D-门冬氨酸谷氨酸受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸/托吡酯可拮抗红藻氨酸谷氨酸受体和代谢性谷氨酸受体以不同方式过量产生兴奋性神经递质“谷氨酸”和导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高介导的^[23-24]。首先, HIE 诱导毛细血管中的能量消耗(氧气减少、葡萄糖减少)和内皮细胞、星形胶质细胞中的葡萄糖减少,星形胶质细胞中葡萄糖的减少导致丙酮酸和乳酸的减少,进一步导致三磷酸腺苷合成的减少。谷氨酸在星形胶质细胞中通过谷氨酰胺合成酶的作用转化为谷氨酰胺,从星形胶质细胞转运到神经元,再由谷氨酰胺酶转化为谷氨酸。正常情况下大部分谷氨酸被星形胶质细胞吸收,在三磷酸腺苷减少的情况下,谷氨酸不能被充分摄取^[25],停留在突触,从而激活 N-甲基-D-门冬氨酸谷氨酸受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸/托吡酯可拮抗红藻氨酸谷氨酸受体和代谢性谷氨酸受体。具体机制总结如下:(1)N-甲基-D-门冬氨酸谷氨酸受体导致钙内流直接增加细胞内 Ca^{2+} 浓度;(2) α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸/托吡酯可拮抗红藻氨酸谷氨酸受体输送大量的钠,使细胞膜去极化,并通过阳离子/ Ca^{2+} 反转运蛋白阻断 Ca^{2+} 从神经元流出;(3)谷氨酸通过代谢性谷氨酸受体介导,激活磷脂酶 C,从而激活肌醇 1,4,5-三磷酸,诱导 Ca^{2+} 从内质网释放。因此,3 种不同谷氨酸受体的激活以不同的方式导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高达到平台水平,恶化线粒体功能,引起功能障碍,导致自由基积聚、坏死和细胞凋亡。细胞内 Ca^{2+} 浓度达到

平台水平后,神经元损伤变得不可逆^[24]。而细胞凋亡产生的碎片又可通过激活大脑中巨噬细胞的途径导致 ROS 的分泌增多,ROS 可以使线粒体通透性转换孔打开^[26],从而加重线粒体损伤,加重细胞凋亡。

3 自由基与氧化应激机制

HIE 发病机制包括 ROS 和 RNS(主要包括过氧化氢及一氧化氮)。新生儿大脑发育不完全,更容易被影响。氧化应激导致 ROS 和 RNS 的产生增加,生理浓度的 ROS 和 RNS 可以作为转导信号的信号分子使用^[27]。然而,自由基会因缺氧缺血损伤的刺激而大量产生。一氧化氮可以通过超氧化物反应,形成过氧亚硝酸盐和羟基自由基,导致蛋白质的改变和退化^[28]。兴奋性毒性介导的钙通道激活引起脑缺血,通过相关催化酶作用形成 O_2 ^[29]。 O_2 在体内可被中和,转化为过氧化氢,可以通过铁基 Fenton 反应生成羟基自由基^[30]。随后羟基自由基会通过一系列途径导致细胞损伤,途径包括蛋白质氧化、脱氧核糖核酸损伤、线粒体抑制和脂质过氧化。同时自由基及其衍生物也通过以下途径对脑组织造成损伤:(1)促进产生过量的 Fe^{2+} 对脑细胞造成损伤;(2) Fe^{2+} 还能直接损伤 Na^+/K^+ -三磷酸腺苷酶,导致脑细胞去极化,然后脑细胞释放大量的谷氨酸,产生兴奋毒性,导致细胞损伤^[31]。同时,增加的谷氨酸可以进入细胞交换胱氨酸,胱氨酸缺乏激活细胞凋亡,导致氧化应激和细胞死亡^[31];(3)氧化应激会引起线粒体功能障碍,从而导致神经元凋亡。其中细胞色素 C(Cytochrome C, CytC)的释放是诱导细胞凋亡的关键步骤。首先,松散偶联或紧密结合的 CytC 受损,然后从线粒体膜内释放出来;第二,线粒体外膜中的促凋亡蛋白被激活,使膜通透性增加,导致特异性孔的形成,游离的 CytC 大量释放;第三, CytC 与凋亡蛋白相关因子 1(apoptotic protein-related factors 1, Apaf-1)等结合,形成 Apaf-1/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9/CytC 复合物;最后,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 被激活,触发延迟神经元死亡和细胞凋亡^[32-33]。大量研究表明, HIE 期间, ROS 生成的增加可能促进 CytC 在线粒体内膜中释放,其可做为心磷脂氧化的催化剂,而氧化的心磷脂是促凋亡因子释放所必须的^[34-35]。

4 铁死亡机制

铁死亡也参与 HIE 的发生和发展,并在其中发挥重要作用。铁依赖性脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)在体内过量累积导致的细胞结构破坏而引起的程序性死亡是其主要表现^[36],发生机制包括氨基酸和谷胱甘肽代谢异常、脂质过氧化和铁代谢异常等。缺血、缺氧所导致的酸性环境可致铁代谢出现异常,导致游离 Fe²⁺过度积累,通过 Fenton 反应导致 LPO 蓄积。多元不饱和酸过氧化是重要驱动因素,其会导致 LPO 在体内蓄积,引起铁死亡^[37]。氨基酸和谷胱甘肽代谢异常会影响谷胱甘肽过氧化酶 4 的活性,导致其清除 LPO 功能减低,LPO 过度蓄积^[38]。最新研究表明,脑细胞缺氧缺血后的再灌注会通过抗铁死亡系统的代偿性激活,进一步加重脑损伤^[39]。

5 其他作用机制

HIE 还和凝血机制障碍有关。一方面,缺氧缺血会对脑血管内皮及组织造成损害,导致血小板活化,其与内皮细胞相互作用,导致脑损伤;另一方面,凝血酶产生过多,导致微血栓的进一步形成,加剧脑损伤^[40]。同时有研究显示,脑血管中也会形成微血栓,导致脑血流量明显减少,在释放出炎症因子的同时,破坏其自我调节机制,加重脑损伤^[41]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] AMARESH K R, ANIL G. Advances in Therapies to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Clin Med, 2023, 12(20): 6653.
- [2] WANG Z, ZHANG D, ZHANG P, et al. Safety and efficacy of therapeutic hypothermia in neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. BMC Pediatr, 2023, 23(1): 530.
- [3] JUUL S E, VOLDAL E, COMSTOCK B A, et al. Association of high-dose erythropoietin with circulating biomarkers and neurodevelopmental outcomes among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: A secondary analysis of the HEAL randomized clinical Trial[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(7): e2322131.
- [4] HE Y, YING J, TANG J, et al. Neonatal arterial ischaemic stroke: Advances in pathologic neural death, diagnosis, treatment, and prognosis[J]. Curr Neuroparmacol, 2022, 20(12): 2248-2266.
- [5] JUUL S E, FERRIERO D M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury[J]. Clin Perinatol, 2014, 41(1): 119-131.
- [6] LEVISON S W, ROCHA-FERREIRA E, KIM B H, et al. Mechanisms of tertiary neurodegeneration after neonatal hypoxic-ischemic brain damage[J]. Pediatr Med, 2022, 5: 28.
- [7] VANNUCCI S J, HAGBERG H. Hypoxia-ischemia in the immature brain[J]. J Exp Biol, 2004, 207(Pt 18): 3149-3154.
- [8] QU J, ZHOU L, ZHANG H, et al. Efficacy and safety of stem cell therapy in cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 1006845.
- [9] MAKOTO N, TAKEO M, HARUO S. Preventing brain damage from hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: Update on mesenchymal stromal cells and umbilical cord blood cells[J]. Am J Perinatol, 2022, 39(16): 1754-1763.
- [10] MARTINEZ-ORGADO J, MARTINEZ-VEGA M, SILVA L, et al. Protein carbonylation as a biomarker of oxidative stress and a therapeutic target in neonatal brain damage[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(10): 1839.
- [11] ZIEMKA-NALECZ M, JAWORSKA J, ZALEWSKA T. Insights into the neuroinflammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2017, 76(8): 644-654.
- [12] 张晓丽, 闫丽娟, 翟丽娜, 等. 缺氧缺血性脑病早产儿血清 miR-181b、TLR4 表达水平及与预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(12): 2083-2087.
- [13] 杨霞, 姜舒亚. 新生儿缺氧缺血性脑病患者外周血单核细胞 CD14、TLR4 及 TRIF 的表达水平及意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(5): 1071-1073.
- [14] KAUR C, RATHNASAMY G, LING E A. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina[J]. Neuroimm Pharmacol, 2013, 8(1): 66-78.
- [15] DU F, TANG T, LI Q, et al. Fyn signaling in ischemia-reperfusion injury: Potential and therapeutic implications[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 9112127.
- [16] QIN X, CHENG J, ZHONG Y, et al. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 88.
- [17] ZENGELER K E, LUKENS J R. Innate immunity at the crossroads of healthy brain maturation and neurodevelopmental disorders[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(7): 454-468.
- [18] CAMELO I, COELHO M, ROSADO M, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review[J]. World J Pediatr, 2023, 19(6): 505-548.
- [19] BIANCHI R, BIAMBANCO I, DONATO R, et al. S100B/RAGE-dependent activation of microglia via NF-KB and AP-1 coregulation of COX-2 expression by S100B, IL-1beta and TNF-alpha[J]. Neurobiology Aging, 2010, 31(4): 665-667.
- [20] WEI T, LIU J, LI C, et al. Revealing the extracellular function of HMGB1 N-terminal region acetylation assisted by a protein semi-synthesis approach[J]. Chem Sci, 2023, 14(37): 10297-10307.
- [21] PERRONE S, GRASSI F, CAPORILLI C, et al. Brain damage in preterm and full-term neonates: Serum biomarkers for the early diagnosis and intervention[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(2): 309.
- [22] 姜淑萍, 朱洪斌. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 HMGB1、脂蛋白 A 水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2021, 18(8): 25-28, 49.
- [23] TAKAHASHI K, ISHIBASHI Y, CHUJO K, et al. Neuroprotective potential of l-glutamate transporters in human induced pluripo-

- tent stem cell-derived neural cells against excitotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16):12605.
- [24] NABERANI M, MUKAI T, SHINTAKU H. Preventing brain damage from hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: Update on mesenchymal stromal cells and umbilical cord blood cells[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(16):1754-1763.
- [25] CHEN W, ZHANG Y, LIANG J, et al. Disrupting astrocyte-neuron lactate transport prevents cocaine seeking after prolonged withdrawal[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(43):4462.
- [26] CIAMPI F, SORDILLO L M, GANDY J C, et al. Evaluation of natural plant extracts as antioxidants in a bovine in vitro model of oxidative stress[J]. *J Dairy Sci*, 2020, 103(10):8938-8947.
- [27] ANAMARIA J, AUREL S. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):14.
- [28] ZHANG X, PENG K, ZHANG X. The function of the NMDA receptor in hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Front Neurosci*, 2020, 6(14):567665.
- [29] YU T, WANG L, ZHANG L, et al. Mitochondrial fission as a therapeutic target for metabolic diseases: Insights into antioxidant strategies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(6):1163.
- [30] DENG K, LI Y, XIAO M, et al. Lycium ruthenicum murr polysaccharide protects cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reperfusion in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158:562-568.
- [31] YANG X L, ZENG M L, SHAO L, et al. NFAT5 and HIF-1 α Coordinate to regulate NKCC1 expression in hippocampal neurons after hypoxia-ischemia [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 13(7): 339.
- [32] LI J, WANG K, LIU M, et al. Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Mol Histol*, 2023, 54(3):173-181.
- [33] BANJARA S, SURAWEEA C D, HINDS M G, et al. The Bcl-2 family: Ancient origins, conserved structures, and divergent mechanisms[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1):128.
- [34] QIN X, CHENG J, ZHONG Y, et al. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12:88.
- [35] KORCZOWSKA-ŁACKA I, SŁOWIKOWSKI B, PIEKUT T, et al. Disorders of endogenous and exogenous antioxidants in neurological diseases[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(10):1811.
- [36] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [37] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [38] 常熙雯, 赵安鹏, 姚苑腾, 等. 铁死亡在缺氧相关脑损伤中的研究进展[J]. *生理学报*, 2023, 75(2): 255-268.
- [39] ZHANG T L, ZHANG Z W, LIN W, et al. Reperfusion after hypoxia-ischemia exacerbates brain injury with compensatory activation of the anti-ferroptosis system: based on a novel rat model[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(10):2229-2236.
- [40] 黄莹, 唐晓芳. 新生儿缺氧缺血性脑病血小板参数的监测及临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2020, 26(5):729-731.
- [41] 付新成, 吴阳坤. 亚低温联合鼠神经生长因子对缺氧缺血性脑病患儿凝血功能及神经功能的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(3):100-101.

收稿日期: 2023-12-04

(本文编辑: 吴迪汉)

视盘旁萎缩弧在近视中的研究进展

李颖颖, 胡欣欣, 赵娜, 陆勤康

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.040

【中图分类号】 R778 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0416-05

近视是指人眼在调节放松状态下, 平行光线经眼球屈光系统后聚焦在视网膜之前的一种屈光状态。

基金项目: 宁波市 2025 重大科技项目(2021Z054); 宁波市眼科临床医学研究中心(2022L003); 宁波市省市共建重点学科(2016-S05); 国家自然科学基金(82000887); 浙江省自然科学基金(LY20C090001); 浙江省医药卫生科技计划项目(2023RC090); 宁波市自然科学基金(2022J029); 宁波市公益性科技计划项目(2022S052)

作者单位: 315040 宁波, 宁波大学附属人民医院(李颖颖、胡欣欣、赵娜、陆勤康); 宁波大学医学部(李颖颖)

通信作者: 陆勤康, Email: luqinkang@163.com

近年来, 全球近视患病率急剧上升, 预计到 2050 年, 近视患者将达 47.58 亿(占世界人口的 49.8%), 其中, 高度近视患者达 9.38 亿(占世界人口的 9.8%)^[1]。随着近视度数的增加, 眼轴不断被拉长, 导致视网膜和脉络膜变薄, 眼底可出现各种结构变化, 包括黄斑区的豹纹状眼底、脉络膜视网膜萎缩、漆裂纹、脉络膜新生血管和视盘区的视盘旋转、视盘倾斜、视盘旁萎缩弧(peripapillary atrophy, PPA)等改变^[2]。在东亚、东南亚地区, 近视相关眼底病变已成为成人视力