

# 新生儿低血糖脑损伤研究进展

黄金砚, 华子瑜\*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月18日; 发布日期: 2023年4月27日

## 摘要

新生儿低血糖是一种常见的疾病。虽然大多数婴儿没有神经后遗症, 但仍有少数持续发展出现严重的神经损伤。新生儿低血糖是脑损伤的主要原因之一, 可能导致癫痫、认知异常、视觉障碍等中枢神经系统损害。低血糖性脑损伤的发生机制是多方面的, 包括能量代谢异常、神经递质失衡、细胞凋亡、炎症反应和血糖波动等。脑影像学是目前诊断低血糖脑损伤及判断预后的重要手段。本文就新生儿低血糖脑损伤的发生机制、神经影像学特点及神经发育结局等进行综述。

## 关键词

低血糖, 脑损伤, 新生儿, 发生机制

# Research Progress of Hypoglycemic Brain Injury in Neonates

Jinyan Huang, Ziyu Hua\*

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 24<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 18<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Neonatal hypoglycemia is a common disease. While most infants have no neurological sequelae, a small number continue to develop severe neurological damage. Neonatal hypoglycemia is one of the main causes of brain injury, which may lead to epilepsy, cognitive abnormalities, visual im-

\*通讯作者。

pairment and other central nervous system damage. The mechanism of hypoglycemic brain injury is various, including abnormal energy metabolism, neurotransmitter imbalance, apoptosis, inflammatory response and blood sugar fluctuation. Brain imaging is an important means to diagnose hypoglycemic brain injury and predict prognosis. This paper reviews the pathogenesis, neuroimaging features and neurodevelopmental outcomes of hypoglycemic brain injury in neonates.

## Keywords

Hypoglycemia, Brain Injury, Neonates, Pathogenesis

Copyright © 2023 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

低血糖症是新生儿期的较常见疾病[1]。虽然出生后短暂性、过渡性低血糖大部分预后良好,但严重和持续新生儿低血糖对神经发育有明显不良影响[2]。持续或反复发作的低血糖可导致长期的视力障碍、听力障碍、认知异常、继发性癫痫和其他中枢神经系统疾病,即新生儿低血糖脑损伤(Neonatal hypoglycemic brain injury, NHBI),相关机制尚不清楚,本文拟对相关研究进行综述。

## 2. 低血糖脑损伤的机制

### 2.1. 能量代谢障碍

新生儿低血糖脑损伤最主要的机制之一是代谢异常。葡萄糖占胎儿能量消耗的80%,母体葡萄糖是胎儿唯一的葡萄糖来源[3]。在出生时,突然中断的葡萄糖转运导致新生儿血浆儿茶酚胺、胰高血糖素/胰高血糖素受体和皮质醇持续升高,血浆胰岛素水平下降,诱导肝糖原分解和糖异生启动,以维持葡萄糖稳态;此外,脂肪分解、脂肪酸氧化和蛋白质水解也参与维持新生儿血糖水平[4]。

生理情况下,葡萄糖可维持大脑内神经元和星形胶质细胞的正常代谢和能量供应。葡萄糖能满足大脑70%的能量需求,酮体和乳酸是葡萄糖的重要替代燃料[5]。低血糖时,葡萄糖供应不足,脑神经元和星形胶质细胞动用替代燃料来维持代谢过程;而酮体和乳酸不能像葡萄糖一样高效供量,以致能量供应不足、脑细胞损伤甚至死亡,脑功能无法维持正常。

### 2.2. 神经递质失衡

新生儿脑中的神经元通过神经递质进行信息传递,顽固性低血糖会导致神经递质失衡,从而影响脑的正常功能。脑内主要的神经递质包括多巴胺、肾上腺素/去甲肾上腺素、谷氨酸、ATP、 $\gamma$ 氨基丁酸等。低血糖会导致神经递质合成和释放的异常,导致神经元无法正常传递信号。有研究报道,突触前谷氨酸末梢的消融可防止细胞外谷氨酸升高和低血糖神经元死亡[6]。同时,受损的星形胶质细胞再摄取谷氨酸水平增加,导致天冬氨酸堆积,后者可能激活谷氨酸受体亚型,使神经兴奋性毒性增加,导致神经元功能异常。

### 2.3. 细胞凋亡

细胞凋亡是一种正常的生理过程,用于清除老化、受损或异常细胞。低血糖时,细胞凋亡的程度可能

会增加, 导致正常的神经元和胶质细胞死亡。细胞凋亡的机制复杂, 涉及多种信号通路和细胞因子。葡萄糖缺乏时会影响细胞内 ATP 的水平, 激活氧化应激、线粒体通路和线粒体外通路等一系列的信号通路, 后者可激活半胱氨酸天冬酶和聚 adp-核糖聚合酶-1 (Polyadp-ribose polymerase-1, PARP1) 等凋亡相关分子, 谷氨酸持续作用引起的损伤可以广泛激活 PARP, 诱导线粒体通透性转变和线粒体损伤, 进而导致 DNA 断裂和细胞死亡[7]。同时, 储存在突触前终末的囊泡中锌离子在低血糖、缺血、脑外伤和癫痫等病理情况下大量释放到细胞外, 引起严重的线粒体功能障碍, 触发线粒体去极化也可导致 PARP-1 激活[8]。

## 2.4. 炎症反应

炎症反应在低血糖脑损伤中也起着重要作用。低血糖状态下, 神经元无法获得足够的能量供应, 细胞内 ATP 水平降低、能量代谢失衡, 导致神经元死亡、脑损伤。神经元损伤、死亡引起一系列促炎因子释放, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、白介素-12 (Interleukin-12, IL-12) 和白介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 等。这些细胞因子可诱导神经胶质细胞活化、炎症反应, 促进神经细胞死亡和脑损伤。活化的胶质细胞(如星形胶质细胞和微胶质细胞)释放一系列炎症介质, 包括前列腺素、白三烯、血小板活化因子、一氧化氮和自由基等, 进一步加剧神经细胞死亡和炎症反应[9]。另外, 低血糖还可引起血脑屏障破坏, 外周体循环中的炎性细胞和分子进入脑组织, 加剧脑组织炎症反应和损伤。

## 2.5. 血糖波动与脑损伤

研究发现, 血糖波动对低血糖脑损伤也有一定影响。一项对 190 例脑损伤患者的回顾性研究表明。在发生脑损伤的前 72 小时内, 脑损伤恢复不良组的血糖水平(8.8~9.6 mmol/l)明显高于恢复良好组。脑损伤恢复不良组表现出持续的、波动的高血糖, 而恢复良好组在前 3 天表现出高血糖峰值, 随后线性下降至正常[10]。但在新生儿群体里, 血糖波动对脑损伤的研究尚未有确切的结果。

## 3. 低血糖脑损伤的神经影像学特点

新生儿低血糖的早期影像学检查对于脑损伤的早期发现和预后评估具有重要意义。成人低血糖脑病的特点是双侧分布于大脑皮层基底神经节、海马、颞部和枕部灰质和/或黑质, 这些病变在急性期 t1 加权和 t2 加权图像上分别以低强度和高强度为特征, 新生儿低血糖脑损伤后神经影像学表现不同于成人[11]。Arhan 等[12]对新生儿低血糖后发生癫痫的平均年龄 1.5 岁的患儿 MRI 分析发现: 双侧枕部胶质瘤、枕皮质萎缩、顶叶脑内胶质瘤、顶叶皮质萎缩或枕叶瘢痕, 与新生儿期枕区 MRI 异常不同。因此, 弥散成像在新生儿低血糖患者中可以更早地发现病变, 而后期低血糖脑损伤可以通过 FLAIR 和 t2 加权图像进行评估。Alkay 等[13]发现, 82%的低血糖婴儿有影像学改变和枕叶神经后遗症, 50%的低血糖婴儿有视觉异常, 26%的低血糖婴儿有短暂性脑水肿。所以, MRI 能准确展示低血糖脑损伤特点, 可作为诊断和预后判断的重要检查方法。

## 4. 低血糖脑损伤的神经发育结局

新生儿低血糖后的儿童可能出现多种形式的神经损伤, 包括精神运动发育迟缓、癫痫发作、视觉障碍和认知困难等, 但目前关于哪些患儿风险最大、影像学结果相关性或随访选择的许多问题仍未得到解决。

### 4.1. 癫痫

低血糖脑损伤引发的癫痫大部分是枕部起源, 很少是新生儿低血糖的唯一症状, 常伴有精神运动发育迟缓、视觉障碍等中枢神经系统异常。癫痫发作年龄为 2.5 月至 4.5 岁[14]。文献表明, 即使有癫痫性脑病伴难治性癫痫发作, 癫痫也常常是轻度、局灶性和年龄限制的, 青春期预后良好[12]。

## 4.2. 认知延迟

低血糖脑损伤可能引起认知延迟。最近一项关于新生儿低血糖后神经发育结局的 Meta 分析显示, 新生儿低血糖与儿童早期视觉运动损伤、执行功能障碍风险增加以及儿童后期读写和计算问题风险增加之间存在相关性, 但证据质量较低, 且没有长期随访数据[15]。Kaiser 等[16]的一项纳入 1943 名不同胎龄婴儿的回顾性队列研究发现, 早期短暂性低血糖与 10 岁时读写和数学成绩测试熟练程度降低之间存在明显相关性, 提示新生儿进行常规血糖监测的必要性。同时, McKinlay 等[17] [18]进行的相关前瞻性队列研究(CHYLD 研究), 纳入 404 名有低血糖风险的晚期早产儿和足月新生儿, 均接受治疗以保持血糖浓度  $\geq 2.6$  mmol/l; 2 岁时随访评估神经发育, 4.5 岁再评估。结果显示, 患儿 2 岁时未表现出神经感觉损伤或认知障碍的风险增加; 4.5 岁时, 神经感觉损伤的风险亦无增加, 但是低执行功能和视觉运动功能的风险增加, 而暴露于严重、反复低血糖的患儿风险最高。

## 4.3. 视觉障碍

新生儿低血糖损伤的严重程度和持续时间可能影响远期的视力结局[19]。在一项纳入 25 名不同胎龄新生儿的研究显示, 足月儿弥散受限与皮质视觉缺陷有关; 视力结局可能与低血糖损伤的持续时间相关, 低血糖持续 2 天以上的婴儿中有 1/3 的皮质视力丧失, 而在低血糖持续不超过 1 天的患儿未出现视力丧失[20]。

## 5. 低血糖脑损伤的预防

新生儿低血糖脑损伤发生的确定血糖阈值还没有明确。目前, 预防新生儿低血糖仍面临较多问题, 包括生理性血糖降低的过度治疗、不能及时母乳喂养、血糖正常的高危儿的过度抽血, 以及未能及时发现低血糖的漏诊[21]。

对疾病新生儿和有高危因素的新生儿应进行常规的血糖监测[22]。停止血糖监测的决定取决于血糖稳定的时间和当前所需的治疗手段[23]。早期纯母乳喂养可满足健康足月新生儿的营养和代谢需求, 出生后应立即开始母乳喂养, 以降低发生低血糖的风险[24]。最近有人提出口服葡萄糖凝胶降低高危新生儿发生低血糖的风险; 同时, 可降低 2 岁或 2 岁以上严重神经功能障碍的风险[25]。但其远期尚缺乏实质性证据, 需要在 2 岁或更大的年龄进行进一步的大规模随访研究[26]。

综上所述, 新生儿低血糖脑损伤是一种常见而严重的疾病, 可能给患儿生长发育造成不良, 积极探索相关机制, 对有效防治、改善远期预后, 有积极意义。

## 参考文献

- [1] Puchalski, M.L., Russell, T.L. and Karlsen, K.A. (2018) Neonatal Hypoglycemia: Is There a Sweet Spot? *Critical Care Nursing Clinics of North America*, **30**, 467-480. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.07.004>
- [2] Tam, E.W., Haeusslein, L.A., Bonifacio, S.L., Glass, H.C., Rogers, E.E., Jeremy, R.J., et al. (2012) Hypoglycemia Is Associated with Increased Risk for Brain Injury and Adverse Neurodevelopmental Outcome in Neonates at Risk for Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, **161**, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.047>
- [3] Blanco, C.L. and Kim, J. (2022) Neonatal Glucose Homeostasis. *Clinics in Perinatology*, **49**, 393-404. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.02.003>
- [4] Vain, N.E. and Chiarelli, F. (2021) Neonatal Hypoglycaemia: A Never-Ending Story? *Neonatology*, **118**, 522-529. <https://doi.org/10.1159/000514711>
- [5] Mesotten, D., Joosten, K., van Kempen, A. and Verbruggen, S. and the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Working Group on Pediatric Parenteral Nutrition (2018) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Carbohydrates. *Clinical Nutrition*, **37**, 2337-2343. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.947>
- [6] De Angelis, L.C., Brigati, G., Polleri, G., Malova, M., Parodi, A., Minghetti, D., Rossi, A., Massirio, P., Traggiati, C.,

- Maghnie, M. and Ramenghi, L.A. (2021) Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 634305. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.634305>
- [7] Suh, S.W., Hamby, A.M. and Swanson, R.A. (2007) Hypoglycemia, Brain Energetics and Hypoglycemic Neuronal Death. *GLIA*, **55**, 1280-1286. <https://doi.org/10.1002/glia.20440>
- [8] Sensi, S.L., Paoletti, P., Koh, J.Y., Aizenman, E., Bush, A.I. and Hershfinkel, M. (2011) The Neurophysiology and Pathology of Brain Zinc. *Journal of Neuroscience*, **31**, 16076-16085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3454-11.2011>
- [9] Rehni, A.K., Singh, N., Jaggi, A.S., Singh, M. and Singh, D. (2017) Animal Models of Hyperglycemia-Induced Neuropathic Pain and Their Pharmacological Validation: An Updated Review. *Reviews in the Neurosciences*, **28**, 567-589.
- [10] Oh, H., Lee, K., Shin, S. and Seo, W. (2019) Temporal Patterns and Influential Factors of Blood Glucose Levels during the First 10-Day Critical Period after Brain Injury. *Clinical Nursing Research*, **28**, 744-761. <https://doi.org/10.1177/1054773817749725>
- [11] Lee, B.W., Jin, E.S., Hwang, H.S., Yoo, H.J. and Jeong, J.H. (2010) A Case of Hypoglycemic Brain Injuries with Cortical Laminar Necrosis. *The Journal of Korean Medical Science*, **25**, 961-965. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.6.961>
- [12] Arhan, E., Öztürk, Z., Serdaroglu, A., Aydın, K., Hirfanoğlu, T. and Akbaş, Y. (2017) Neonatal Hypoglycemia: A Wide Range of Electroclinical Manifestations and Seizure Outcomes. *European Journal of Pediatric Neurology*, **21**, 738-744. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.05.009>
- [13] Alkalay, A.L., Flores-Sarnat, L., Sarnat, H.B., Moser, F.G. and Simmons, C.F. (2005) Brain Imaging Findings in Neonatal Hypoglycemia: Case Report and Review of 23 Cases. *Clinical Pediatrics*, **44**, 783-790. <https://doi.org/10.1177/000992280504400906>
- [14] Kapoor, D., Sidharth, S.S., Patra, B., Mukherjee, S.B. and Pemde, H.K. (2020) Electroclinical Spectrum of Childhood Epilepsy Secondary to Neonatal Hypoglycemic Brain Injury in a Low Resource Setting: A 10-Year Experience. *Seizure*, **79**, 90-94. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.010>
- [15] Shah, R., Harding, J., Brow, J. and McKinlay, C. (2019) Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*, **115**, 116-126. <https://doi.org/10.1159/000492859>
- [16] Kaiser, J.R., Bai, S., Gibson, N., Holland, G., Lin, T.M., Swearingen, C.J., et al. (2015) Association between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. *JAMA Pediatrics*, **169**, 913-921. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1631>
- [17] McKinlay, C.J., Alsweiler, J.M., Ansell, J.M., Anstice, N.S., Chase, J.G., Gamble, G.D., et al. (2015) CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1507-1518. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504909>
- [18] McKinlay, C.J.D., Alsweiler, J.M., Anstice, N.S., Burakevych, N., Chakraborty, A., Chase, J.G., et al. (2017) Association of Neonatal Glycemia with Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatrics*, **171**, 972-983. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1579>
- [19] Paudel, N., Chakraborty, A., Anstice, N., Jacobs, R.J., Hegarty, J.E., Harding, J.E., et al. (2017) Neonatal Hypoglycaemia and Visual Development: A Review. *Neonatology*, **112**, 47-52. <https://doi.org/10.1159/000456705>
- [20] Tam, E.W., Widjaja, E., Blaser, S.I., Macgregor, D.L., Satodia, P. and Moor, A.M. (2008) Occipital Lobe Injury and Cortical Visual Outcomes after Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics*, **122**, 507-512. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2002>
- [21] Mukhopadhyay, S., Wade, K.C., Dhudasia, M.B., Skerritt, L., Chou, J.H., Dukhovny, D., et al. (2020) Clinical Impact of Neonatal Hypoglycemia Screening in the Well-Baby Care. *Journal of Perinatology*, **40**, 1331-1338. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0641-1>
- [22] Hawdon, J.M. (2019) Identification and Management of Neonatal Hypoglycemia in the Full-Term Infant. British Association of Perinatal Medicine Framework for Practice, 2017. *Journal of Human Lactation*, **35**, 521-523. <https://doi.org/10.1177/0890334419846128>
- [23] Harris, D.L., Westo, P.J. and Harding, J.E. (2012) Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *The Journal of Pediatrics*, **16**, 787-791. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>
- [24] Wyllie, J., Bruinenberg, J., Roehr, C.C., Rüdiger, M., Trevisanuto, D. and Urlesberger, B. (2015) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*, **95**, 249-263. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.029>
- [25] Rajay, A.B. and Harding, J.E. and hPOD Study Group (2022) Variations in New Zealand and Australian Guidelines for the Management of Neonatal Hypoglycaemia: A Secondary Analysis from the Hypoglycaemia Prevention with Oral Dextrose gel Trial (hPOD). *Journal of Paediatrics and Child Health*, **58**, 820-829. <https://doi.org/10.1111/jpc.15846>

- 
- [26] Edwards, T., Liu, G., Hegarty, J.E., Crowther, C.A., Alsweiler, J. and Harding, J.E. (2021) Oral Dextrose Gel to Prevent Hypoglycaemia in At-Risk Neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 5, CD012152. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012152.pub3>