

早产儿脑损伤治疗的研究进展

苏倩, 姜泓*

延安大学附属医院新生儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月28日; 发布日期: 2023年5月9日

摘要

自从2016年“二胎”政策全面放开后, 高龄产妇人数增加, 导致早产儿的发生率较前增长。随着围产期护理及新生儿技术不断完善, 与此同时早产儿的存活率呈现增长的趋势, 预后也引起了人们很大的关注, 尤其早产儿脑损伤常遗留不同程度的神经发育障碍, 包括严重的认知缺陷和运动障碍, 如脑瘫等, 是现代社会的较严重的全球健康问题之一。因此本文就早产儿脑损伤的最近的治疗进展进行综述。

关键词

早产儿脑损伤, 发病机制, 治疗

Progress in the Treatment of Brain Injury in Preterm Infants

Qian Su, Hong Jiang*

Department of Neonatology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 17th, 2023; accepted: Apr. 28th, 2023; published: May 9th, 2023

Abstract

Since the “two-child” policy was fully implemented in 2016, the number of elderly women has increased, leading to an increase in the incidence of premature infants. As perinatal care and neonatal technology constantly improve, at the same time the survival rate of premature growth trend, prognosis also caused great attention, especially premature brain damage often left different degrees of neurodevelopmental disorders, including serious cognitive defects and motor disorders, such as cerebral palsy, is one of the serious global health problems facing modern society. Thus this review addresses the recent progress in the treatment of brain injury in preterm infants.

*通讯作者。

Keywords

Brain Injury in Premature Infants, Mechanism, Treatment

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

近年来,随着新生儿重症监护技术进步及高龄产妇数量的增加,全球早产率正在上升和死亡率的下降[1],我国[2][3][4]亦是如此,尤其见于极早早产儿及低体重儿,随之导致许多临床并发症的发生,特别是早产儿脑损伤,其往往伴有一系列不断发展的认知、行为、注意力和社会化缺陷,同时给家庭和社会带来沉重的负担。早产儿由于提前脱离子宫而致使大脑发育的轨迹受到影响[5],使其容易受到外界环境的影响,包括围产期窒息、感染/炎症、慢性缺氧以及暴露于机械通气和产前皮质类固醇的治疗等[6],而引发缺血缺氧性损伤。早产儿脑损伤[7](Brain injury in premature infants, BIPI)可以发生在产前、产时和产后,其发病机制相当复杂,包括缺氧缺血、炎症、感染、活性氧、兴奋性毒性损伤等。早产儿脑损伤具有巨大的公共卫生重要性,因为大量存活下来的早产儿可能存在严重的神经发育障碍,包括脑瘫、智力低下、视力和听力障碍,每一种情况都会给孩子和家庭带来心碎,也会带来费用[8]。目前,亚低温治疗是减轻新生儿脑损伤最有效的方法,然而这种治疗也只有部分神经保护,且如今仅用于治疗足月婴儿的缺氧缺血性脑病,尚未用于早产儿脑损伤的治疗。然而早产儿脑损伤带来的具有伤害性的后遗症让人们人们对早产儿脑损伤的治疗展现出很大的兴趣。

2. 药物治疗

2.1. 促红细胞生成素的神经保护作用

促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)是一种 30.4 kDa 的糖蛋白和多效性细胞因子,具有改善缺氧组织中的耗氧和储存,减轻炎症因子的损伤。最近的研究成果表明,促红细胞生成素在新生儿脑损伤的救治方面表现出了较高的应用前景。而促红细胞生成素在新生儿脑损伤中发挥作用,可能与如下机理有关:① 血管和神经再生作用: Epo 已被证明可以影响脑血流的恢复,刺激缺血性损伤后的新生血管形成、神经再生和神经元可塑性,从而提供持久的神经保护和营养作用[9];② 抗兴奋毒性:降低谷氨酸毒性;③ 抗氧化: EPO 对氧化应激的保护作用主要通过激活抗氧化酶和抑制脂质过氧化物[10];④ 抗凋亡作用:外源性 EPO 可通过提高抗凋亡基因的表达和端粒酶活性来减轻组织损伤和细胞凋亡,激活 PI3K/Akt、JAK/STAT 信号通路,改善内质网应激,从而增强细胞修复能力和抗凋亡能力[10];⑤ 抗炎作用: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。

目前对于 EPO 治疗 BIPI 时起到神经保护所需要的剂量说法不一。早在 2007 年 Brian 等人就不同剂量重组促红细胞生成素治疗新生大鼠脑损伤的比较,发现大剂量的 Epo (5000 U/kg)疗效最优,因为其在有限的总暴露下可以提供最大的益处。随后 Yvonne 等[11]人报道,低体温联合高剂量(1000 U/kg)的 Epo 治疗不仅可减少 BIPI,还会改善其 1 年运动功能。但王欣平[12]等人发现长期、低剂量(500 U/kg)重组人促红细胞生成素(Recombinant human erythropoietin, rh-EPO)在 BIPI 的治疗方面疗效显著。2022 年发表的一项关于促红细胞生成素对早产儿神经系统保护的有效性和安全性的 Meta 分析[13]表明, Epo 在早期小

剂量的使用可以保护早产儿的神经发育, 但是大剂量神经保护作用仍有待进一步研究, 以确定其有效性和安全性。Shenandoah [14]等人在头部颅骨切除术大鼠 24 小时后分别给予随机接受 EPO 或无菌盐水的研究中发现, 延长 EPO 治疗可预防婴儿创伤性脑损伤后成年大鼠的认知和执行功能缺陷, 以及伴随的慢性和相关弥散张量成像异常。目前许多关于 EPO 治疗早产儿脑损伤治疗情况, 高剂量和低剂量方案均有报道, 具体那种方案疗效更佳, 仍需进一步临床证明。

2.2. 硫酸镁的神经保护作用

镁是一种细胞内阳离子, 对许多酶的过程和细胞功能至关重要, 包括激素受体结合、能量代谢和肌肉收缩[15]。长期以来, 镁一直被认为是预防先兆子痫妇女癫痫发作的首选药物[16]。产前服用硫酸镁($MgSO_4$), 已被证明对早产新生儿有神经保护作用。但硫酸镁神经保护作用的机制尚未得到很好的阐明。 $MgSO_4$ 发挥神经保护作用的可能机制[17]为: ① $MgSO_4$ 是 n-甲基-d-天冬氨酸受体拮抗剂, 可以减少缺氧缺血性损伤后的兴奋性毒性损伤; ② 减少全身促炎细胞因子的产生; ③ 扩张血管。

有研究表明[18], 硫酸镁可以诱导未成熟大脑的发育, 为缺氧缺血和兴奋毒性介导的损伤提供抗性, 还可以减轻缺氧缺血后导致的炎性因子和趋化因子的积累, 起到保护脑组织的作用。Mariam 等[19]人通过对 229 例胎龄 < 32 周的早产儿产前暴露于 $MgSO_4$ 研究分析发现, 产前硫酸镁的使用与低运动和认知障碍的发生有关。最近一项荟萃分析[20]得出结论, 早产前给予硫酸镁, 可以保护胎儿神经和预防脑瘫的发生, 并降低胎儿/婴儿死亡。有研究报道, 过量的镁也可能对产科结局产生负面影响, 并导致新生儿不良影响[21]。Ohhashi 等人对 3763 名孕龄 24~32 周出生的婴儿中的 1813 名进行随访, 随访至 18 个月, 比较无硫酸镁、低剂量硫酸镁(<50 g)和高剂量硫酸镁(>50 g)三组婴儿的死亡率和脑损伤情况, 结果显示, 高剂量组婴儿的死亡率明显较高, 但幸存者的脑损伤/CP 风险无差异[22]。但最近的一项研究[23]发现, 产前给与 6 克硫酸镁, 对母亲或婴儿均无任何严重副作用。加拿大妇产科协会建议, 孕龄 < 32 周的先兆早产患者, 应在 24 小时内接受 $MgSO_4$ 的治疗[24]。美国妇产科医生表示, 对于胎龄小于 32 周的先兆早产的孕妇, 采取产前预防性短期使用 $MgSO_4$, 能够达到保护早产儿的神经系统发育的作用[25]。综上所述, 硫酸镁的神经保护作用时被认可的, 但具体的治疗时间窗和治疗剂量尚不清楚[21]。因此, 我们未来可以着重于给药剂量和时间的研究, 以期最大限度地保护胎儿神经和减少药物不良副作用所需的目标镁水平, 及产后注射硫酸镁是否可以降低脑损伤后遗症(如脑瘫)的发生。

2.3. 褪黑素的神经保护作用

褪黑素[26]主要由氨基酸色氨酸的松果细胞合成, 色氨酸在 5-羟色氨酸中被羟化(通过色氨酸-5-羟化酶), 然后在血清素中被脱羧(通过 5-羟色氨酸脱羧酶, 可通过血脑屏障, 有保护神经细胞的作用。大量实验证据表明, 褪黑素在急慢性脑损伤中均有神经保护作用, 其主要通过以下机制[27]: ① 抗氧化作用: 褪黑素直接清除活性氧, 并进一步代谢成强抗氧化分子, 它还诱导抗氧化酶, 如谷胱甘肽过氧化物酶等的释放; ② 抗凋亡的作用: 褪黑素减少促凋亡蛋白对损伤的释放, 并通过稳定线粒体功能来防止细胞凋亡; ③ 抗兴奋毒性作用: 可减少有谷氨酸兴奋导致的神经元死亡; ④ 抗炎作用: 褪黑素抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合, 还能抑制环加氧酶, 从而减少炎症细胞及炎症因子的产生; ⑤ 改善能量代谢和免疫功能。

国内外已有研究表明, 褪黑素在新生儿脑损伤中的作用。有研究证明[28]褪黑素通过抑制小胶质细胞的激活, 从而达到减轻海马的炎症反应, 改善脂多糖造成的大鼠海马炎症损伤, 达到脑保护作用。Raymand 等[29]人在 2022 年发布的一篇纳入 28 项研究的关于褪黑素在围产期缺氧缺血足月新生儿模型中的疗效 meta 分析, 证明了褪黑素在足月新生儿缺氧缺血性模型中具有显著的神经保护功效, 并表明褪黑素是中重度脑损伤患儿临床试验的强有力候选者。Jame 等[30]人通过动物实验发现, 褪黑素增强围产期窒息

后低温对羔羊的神经保护作用。大量动物实验表明,褪黑素在新生儿脑部损伤中存在一定的效果,由此可得出其在早产儿脑损伤治疗上有很大的潜力,有可能作为日后新生儿神经系统保护的新的治疗药物,但若评估褪黑素在早产儿脑损伤中的治疗效果及安全性如何仍需进一步进行大量临床实验。

2.4. 咖啡因的神经保护作用

咖啡因作为甲基黄嘌呤药物,用于治疗新生儿呼吸暂停在新生儿重症监护室已被广泛使用。但随着人们深入的研究发现,咖啡因可以减少发育中的脑神经元的凋亡、脑室扩大和缺氧和髓鞘形成障碍引起的白质丢失,达到神经保护的作用[31][32]。Yang 等人发现[33],咖啡因可以通过减少炎症因子释放,改善髓鞘形成等,达到改善缺氧缺血性白质损伤新生大鼠的长期认知功能。

有研究表明[31],咖啡因可以促进未成熟脑组织的发育,有助于改善长期行为,对早产儿神经系统的发育亦有保护作用,并能促进损伤后的功能恢复。亦有临床证据表明[34]枸橼酸咖啡因对 BIPI 有临床疗效,并能缩短临床体征恢复时间及住院时间。

2.5. 维生素 D 的神经保护作用

已有证据表明,维生素 D 在生长发育过程中扮演者十分关键的角色,它会影响正常的胎儿脑部生长发育,包括[6]神经细胞分化,神经营养因子传递,细胞因子调节,神经递质合成,细胞内钙信号传导,抗氧化活性以及参与神经元分化等。维生素 D 补充剂更是在脑损伤的临床模型中显示出一系列神经保护作用,包括免疫调节和抗炎作用[6]。李明磊等[35]人研究发现,发生脑损伤的早产儿在出生后的第 1、7、14 天血清维生素 D 的水平均较对照组的低。刘忆荣[36]等人发现,早产儿出生时体内较低的维生素 D 水平是早产儿脑损伤的独立危险因素。虽然目前没有明确的临床实验证据表明补充维生素 D 对早产儿具有神经保护作用,但监测维生素 D 状态可作为早产儿脑损伤治疗未来研究的重点。进一步的动物研究调查维生素 D 在各种早产脑损伤模型中可能的神经保护作用将有助于确定维生素 D 是否可能是早产儿有用的神经保护治疗。

3. 非药物治疗

3.1. 亚低温治疗

亚低体温治疗足月新生儿缺氧缺血性脑病的有效性和安全性已得到临床证实。低温治疗作为保护脑细胞的有效促使可能归因于其广泛的作用机制,包括减少代谢、氧化应激及细胞外谷氨酸(Glu)。但亚低温治疗在早产儿中疗效和安全性的临床证据有限。因此,治疗性低温不是早产新生儿的标准护理。有研究报道[37]表明,亚低体温可能会导致早产儿出生后的低血压、颅内出血及呼吸功能的损伤,从而降低早产儿的生存率。相比之下,我国王彤等[38]人在 2020 年发表篇关于全身亚低温疗法治疗早产儿窒息的报道中,表明全身亚低温疗法对早产儿脑损伤及预后方面有很好的疗效。因此,亚体温治疗在早产儿中显然是可行的,但仍需要大量临床实验进一步证实。

3.2. 干细胞治疗

有强有力的证据支持使用脐带血(UCB)来源的干细胞治疗早产儿脑损伤和神经后遗症[39]。尤其脐带血干细胞(UCBC)在出生时很容易获得,因此它们对早产儿脑损伤具有特别有吸引力的治疗潜力。UCBC 含有[40]造血干细胞、间充质干细胞、内皮祖细胞、淋巴细胞、单核细胞等。Yufeng 等人在 2022 年发表的一项综述中表明,脐带血单核细胞移植在围产期脑损伤治疗的动物和临床试验中取得了显著的疗效和安全性[41]。早在 2016 年 Aridas 等[42]人就在动物试验中发现,自体 UCB 单核细胞治疗可恢复围产期室

息后的正常脑代谢, 并可减少新生羔羊的脑部炎症、星形胶质细胞增生和神经元凋亡。Yan 等[43]人在 2019 年也发表了一项关于人脐带血 CD34+细胞移植对新生儿缺氧缺血大鼠模型的影响的报道, 结果表明, 移植人脐血 CD34+细胞可以改善缺氧缺血性损伤后大鼠脑神经功能缺损, 还可以促进神经和血管再生, 且移植 CD34+细胞的效果与移植单核细胞在新生儿缺氧缺血大鼠模型中的效果相当。

虽然尚无临床实验可证明其在早产儿脑损伤中的具体治疗效果, 但已有动物实验表明人脐带血干细胞在早产儿缺氧缺血性脑损伤中的有显著的疗效, 且安全, 因此干细胞治疗是一种很有前途的治疗方法。

4. 结论

近年来, 我们对未成熟脑损伤的认识有了很大进展, 最近关于早产儿大脑神经保护方面的临床和实验室进展表明, 促红细胞生成素、硫酸镁及咖啡因对脑损伤有保护作用, 且并已被临床证实。其他干预措施如褪黑素、维生素 D、低温治疗、干细胞治疗等对早产儿脑损伤的疗效仍需要进一步探究及大量循证医学证据的支持。综上所述, 近年来随着围产医学技术的进步, 早产儿及早产儿脑损伤的发生较前有所增长, 其带的不良神经细胞后遗症是目前亟需解决的临床为题之一。因此, 减少早产儿脑损伤、促进脑再生和脑修复的治疗是提高早产儿生存质量的必然之路。

参考文献

- [1] Walani, S.R. (2020) Global Burden of Preterm Birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **150**, 31-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>
- [2] 万立新, 易立岩, 何欢, 等. 2018 年吉林省新生儿低出生体重发生率及影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(21): 3903-3907.
- [3] 朱萍, 杜旭东, 李宓儿, 等. 2008-2014 年成都市新都区低出生体重儿发生率变化趋势及影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2017, 44(8): 1428-1432.
- [4] 蒋思远, 李淑涓, 曹云, 等. 我国 25 家 III 级新生儿重症监护病房极低出生体重儿出院结局的横断面调查[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(6): 394-400.
- [5] 张丹, 张军, 杨钰荣, 等. 肠道菌群与早产儿脑发育及神经认知行为关系的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2023: 1-4.
- [6] Yates, N., Gunn, A.J., Bennet, L., et al. (2021) Preventing Brain Injury in the Preterm Infant-Current Controversies and Potential Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 1671. <https://doi.org/10.3390/ijms22041671>
- [7] 刘敬, 俞惠民, 毛健, 等. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 883-884.
- [8] Guo, X., Geng, Y., Zhang, L., et al. (2021) Early Diagnosis of Brain Injury in Premature Infants Based on Amplitude-Integrated EEG Scoring System. *Journal of Healthcare Engineering*, **2021**, Article ID: 6684818. <https://doi.org/10.1155/2021/6684818>
- [9] Perrone, S., Lembo, C., Gironi, F., et al. (2022) Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. *Antioxidants (Basel)*, **11**, 652. <https://doi.org/10.3390/antiox11040652>
- [10] Zhang, Y.Y., Yao, M., Zhu, K., et al. (2022) Neurological Recovery and Antioxidant Effect of Erythropoietin for Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 925696. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.925696>
- [11] Wu, Y.W., Mathur, A.M., Chang, T., et al. (2016) High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics*, **137**, e20160191.
- [12] 王欣萍, 刘登基, 付中秋. 不同剂量重组人促红细胞生成素治疗早产儿脑损伤的效果分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(9): 27-31.
- [13] 唐亮, 陈晓晴, 谭伟强. 早期应用促红细胞生成素对早产儿神经系统保护的有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2022, 14(4): 300-307.
- [14] Robinson, S., Winer, J.L., Chan, L., et al. (2018) Extended Erythropoietin Treatment Prevents Chronic Executive Functional and Microstructural Deficits Following Early Severe Traumatic Brain Injury in Rats. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article No. 451. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00451>

- [15] MacLeod, D. and MacLeod, J. (1999) Magnesium: Physiology and Pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*, **83**, 972-973.
- [16] Lingam, I. and Robertson, N.J. (2018) Magnesium as a Neuroprotective Agent: A Review of Its Use in the Fetus, Term Infant with Neonatal Encephalopathy, and the Adult Stroke Patient. *Developmental Neuroscience*, **40**, 1-12. <https://doi.org/10.1159/000484891>
- [17] Singhi, S. and Johnston, M. (2019) Recent Advances in Perinatal Neuroprotection. *F1000Research*, **8**, 817. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20722.1>
- [18] Koning, G., Leverin, A.L., Nair, S., et al. (2019) Magnesium Induces Preconditioning of the Neonatal Brain via Profound Mitochondrial Protection. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **39**, 1038-1055. <https://doi.org/10.1177/0271678X17746132>
- [19] Ayed, M., Ahmed, J., More, K., et al. (2022) Antenatal Magnesium Sulfate for Preterm Neuroprotection: A Single-Center Experience from Kuwait Tertiary NICU. *Biomedicine Hub*, **7**, 80-87. <https://doi.org/10.1159/000525431>
- [20] Wolf, H.T., Huusom, L.D., Henriksen, T.B., et al. (2020) Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection at Imminent Risk for Preterm Delivery: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *BJOG*, **127**, 1180-1188. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16238>
- [21] Brookfield, K.F. and Vinson, A. (2019) Magnesium Sulfate Use for Fetal Neuroprotection. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, **31**, 110-115. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000529>
- [22] Ohhashi, M., Yoshitomi, T., Sumiyoshi, K., et al. (2016) Magnesium Sulphate and Perinatal Mortality and Morbidity in Very-Low-Birthweight Infants Born between 24 and 32 Weeks of Gestation in Japan. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **201**, 140-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.03.048>
- [23] Jonsdotter, A., Rocha-Ferreira, E., Hagberg, H., et al. (2022) Maternal and Fetal Serum Concentrations of Magnesium after Administration of a 6-g Bolus Dose of Magnesium Sulfate (MgSO₄) to Women with Imminent Preterm Delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **101**, 856-861. <https://doi.org/10.1111/aogs.14372>
- [24] Reeves, S.A., Gibbs, R.S. and Clark, S.L. (2011) Magnesium for Fetal Neuroprotection. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **204**, 201-202. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.01.014>
- [25] ACOG (2012) Practice Bulletin No. 127: Management of Preterm Labor. *Obstetrics & Gynecology*, **119**, 1308-1317. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825af2f0>
- [26] Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., et al. (2017) Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology*, **15**, 434-443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>
- [27] Cardinali, D.P. (2019) An Assessment of Melatonin's Therapeutic Value in the Hypoxic-Ischemic Encephalopathy of the Newborn. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, **11**, Article No. 34. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2019.00034>
- [28] 张海洋, 陆翔宇, 张家华, 等. 褪黑素对 LPS 致大鼠海马炎症损伤的保护作用[J]. 畜牧兽医学报, 2021, 52(1): 226-234.
- [29] Pang, R., Han, H.J., Meehan, C., et al. (2022) Efficacy of Melatonin in Term Neonatal Models of Perinatal Hypoxia-Ischaemia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **9**, 795-809. <https://doi.org/10.1002/acn3.51559>
- [30] Aridas, J.D., Yawno, T., Sutherland, A.E., et al. (2021) Melatonin Augments the Neuroprotective Effects of Hypothermia in Lambs Following Perinatal Asphyxia. *Journal of Pineal Research*, **71**, e12744. <https://doi.org/10.1111/jpi.12744>
- [31] Yang, L., Yu, X., Zhang, Y., et al. (2021) Encephalopathy in Preterm Infants: Advances in Neuroprotection with Caffeine. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article ID: 724161. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.724161>
- [32] Raoofi, A., Delbari, A., Nasiry, D., et al. (2022) Caffeine Modulates Apoptosis, Oxidative Stress, and Inflammation Damage Induced by Tramadol in Cerebellum of Male Rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **123**, Article ID: 102116. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2022.102116>
- [33] Yang, L., Yu, X., Zhang, Y., et al. (2022) Caffeine Treatment Started before Injury Reduces Hypoxic-Ischemic White-Matter Damage in Neonatal Rats by Regulating Phenotypic Microglia Polarization. *Pediatric Research*, **92**, 1543-1554. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01924-6>
- [34] 许钰枚. 枸橼酸咖啡因对脑损伤早产儿的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(13): 34-37.
- [35] 李明磊, 孟令建, 杜薇薇, 等. 脑损伤早产儿血清 25-羟维生素 D 水平变化及其与 IL-17、IL-10 水平的相关性[J]. 山东医药, 2022, 62(14): 74-77.
- [36] 刘亿荣, 曾春英, 张文静, 等. 维生素 D 缺乏与早产儿缺氧缺血性脑病的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(12): 1355-1358.
- [37] Gunn, A.J. and Bennet, L. (2008) Brain Cooling for Preterm Infants. *Clinics in Perinatology*, **35**, 735-748. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2008.07.012>

-
- [38] 王彤, 王丽娟, 付洪涛, 等. 局部及全身亚低温疗法针对早产儿窒息治疗效果的对比分析[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(4): 727-731.
- [39] Peng, X., Song, J., Li, B., *et al.* (2020) Umbilical Cord Blood Stem Cell Therapy in Premature Brain Injury: Opportunities and Challenges. *Journal of Neuroscience Research*, **98**, 815-825. <https://doi.org/10.1002/jnr.24548>
- [40] Rallapalli, S., Guhathakurta, S., Narayan, S., *et al.* (2019) Generation of Clinical-Grade Red Blood Cells from Human Umbilical Cord Blood Mononuclear Cells. *Cell and Tissue Research*, **375**, 437-449. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2919-6>
- [41] Xi, Y., Yue, G., Gao, S., *et al.* (2022) Human Umbilical Cord Blood Mononuclear Cells Transplantation for Perinatal Brain Injury. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, 458. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03153-y>
- [42] Aridas, J.D., McDonald, C.A., Paton, M.C., *et al.* (2016) Cord Blood Mononuclear Cells Prevent Neuronal Apoptosis in Response to Perinatal Asphyxia in the Newborn Lamb. *The Journal of Physiology*, **594**, 1421-1435. <https://doi.org/10.1113/JP271104>
- [43] Yu, Y., Yan, Y., Luo, Z., *et al.* (2019) Effects of Human Umbilical Cord Blood CD34(+) Cell Transplantation in Neonatal Hypoxic-Ischemia Rat Model. *Brain and Development*, **41**, 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.08.007>