



电子、语音版

·综述·

## 新生儿颅内出血研究进展

席紫欣<sup>1,2</sup>, 罗艳红<sup>2,3</sup>, 赵旭晶<sup>4</sup>

1. 山西医科大学, 山西 太原 030607
2. 山西医科大学附属运城市中心医院, 山西 运城 044000
3. 长治医学院, 山西 长治 046000
4. 运城市妇幼保健院, 山西 运城 044000

**摘要:** 新生儿期和婴儿期早期是脑发育的关键窗口期,也是颅内出血(ICH)的风险期,其严重程度可分为一般、良性到潜在破坏性。ICH作为新生儿神经系统的常见疾病,以脑室周围-脑室内出血(PVH-IVH)最常见,且病情进展迅速,致死、致残率较高。随着当今医学的快速发展,危重儿抢救成功率得到大幅提高,但ICH仍然是新生儿科面临的巨大难题。减少疾病发生率、改善患儿预后,掌握新生儿ICH的临床特征,了解ICH发生的危险因素,以及采取有效的预防措施都是至关重要的。现将国内外新生儿ICH原因及高危因素等研究现状总结如下,以提高人们对新生儿ICH的正确认识,并帮助医学判断与处理。

**关键词:** 颅内出血;新生儿;病因;发病机制;高危因素;治疗;预后

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.01.011

### Research advances in neonatal intracranial hemorrhage

XI Zixin<sup>1,2</sup>, LUO Yanhong<sup>2,3</sup>, ZHAO Xujing<sup>4</sup>

1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030607, China
2. Yuncheng Central Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Yuncheng, Shanxi 044000, China
3. Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China
4. Yuncheng Maternal and Child Health Hospital, Yuncheng, Shanxi 044000, China

Corresponding author: ZHAO Xujing, Email: zhaoxujing125@163.com

**Abstract:** The neonatal period and early infancy are critical windows for brain development, but with a high risk of intracranial hemorrhage (ICH), which can range from general and benign to potentially destructive in severity. ICH is a common neurological disease in neonatology, with periventricular-intraventricular hemorrhage as the most common type, and the disease is characterized by rapid progression and high mortality and disability rates. With the rapid development of medicine in recent years, there has been a significant increase in the rescue success rate of critically ill children, but ICH is still a major problem in neonatology. It is of great importance to reduce the incidence rate of the disease, improve the prognosis of children, master the clinical features of neonates with ICH, understand the risk factors for ICH, and adopt effective preventive measures. This article reviews the current status of research on the causes of neonatal ICH and related high-risk factors, in order to improve the understanding of neonatal ICH and facilitate medical judgment and treatment.

**Keywords:** intracranial hemorrhage; neonate; etiology; pathogenesis; high-risk factors; treatment; prognosis

新生儿颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)是一种在新生儿中常见的神经系统疾病,出生后典型的后颅

窝和小脑幕内的少量出血不被认为是病理性ICH。ICH根据其发生部位分类如下:脑室内出血(intraventricular

收稿日期:2024-04-25;修回日期:2025-01-13

通信作者:赵旭晶(1976—),女,主任医师,硕士研究生导师,主要从事危重新生儿救治的研究,Email: zhaoxujing125@163.com。

hemorrhage, IVH)、硬膜下出血、蛛网膜下腔出血、软膜下出血、脑实质内出血(intraparenchymal haemorrhage, IPH)<sup>[1]</sup>。其中,以脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH)的发病率最高。此外ICH的病情发展速度快,病死率及不良预后风险也较大<sup>[2]</sup>。目前影像学上一般依据Papile分级法将PVH-IVH分为4级,从I到IV级的出血表现为一个连续的过程。I级:双侧或单侧脑室管膜下出血;II级:室管膜下出血突破室管膜进入脑室腔,引起IVH;III级:IVH伴脑室扩张;IV级:IVH伴脑室周围出血性梗死。IVH主要发生于早产儿,I级发生率约为17.0%,II级发生率约为12.1%,III级发生率约为3.3%,IV级发生率约为3.8%<sup>[3]</sup>。

脑实质出血性梗死(periventricular haemorrhagic infarction, PHI)是由生发基质-脑室内出血(germinal matrix-intraventricular hemorrhage, GMH-IVH)引起的静脉阻塞所致。静脉充血导致缺血和继发性出血性梗死。由于大量出血导致的高脑室内压力可能会额外影响通过室管膜下静脉的流量,从而增加梗死面积。所有级别的GMH-IVH均可并发PHI,但GMH-IVH级别越高,越易并发PHI<sup>[4]</sup>。

## 1 ICH的病因及发病机制

### 1.1 生理机制(图1)

早期脑损伤是由血液中的血浆成分产生的,包括如:凝血酶、补体、免疫球蛋白和其他生物活性分子等。随后,红细胞裂解,释放细胞毒性血红蛋白和铁,加重脑损伤。这些血液成分的毒性已在细胞培养实验和成人ICH动物模型中得到证实。凝血酶还具有诱导炎症的趋化特性和刺激细胞生长的促有丝分裂作用。凝血酶通过激活蛋白酶激活受体(proteinase-activated receptors, PARs)1、2和4来刺激炎症和脑损伤。PAR1在少突胶质细胞前体细胞(oligodendroglial progenitor cell, OPC)上表达,抑制PAR1可以减轻IVH新生小鼠模型脊髓中的炎症并促进髓鞘形成。且凝血酶诱导的心室扩大可归因于脉络丛中钙黏蛋白的丢失和PAR1受体激活导致的脑脊液(cerebral spinal fluid, CSF)生成增加<sup>[5]</sup>。

红细胞裂解释放血红蛋白到细胞外间隙,部分被珠蛋白清除,并被巨噬细胞内吞。未被清除的血红蛋白被代谢为血红素,然后再被代谢为铁。在IVH演变的早期阶段,典型的微观表现是细胞凋亡、坏死和脑水肿以及白细胞和小胶质细胞的浸润。随后,瘢痕形成和星形胶质细胞增生,在脑室周围白质和生发基质中可见反应性星形胶质细胞,血铁黄蛋白标记的巨噬细胞和钙化。免疫染色显示,在近期年龄(孕35~42周)血铁黄蛋白、非髓鞘化的前少突胶质细胞数量增加,成熟的少突胶质细胞数量减少,白质的髓鞘化程度降低,使用特殊染色可以观察到铁沉积。血红素和铁都能触发芬顿反应,芬顿反应

是由过氧化氢产生高活性的羟基自由基,这导致神经元和胶质细胞的氧化损伤。研究报道,铁螯合疗法可以减少活性氧(ROS)对培养的少突胶质细胞的毒性作用,并在新生和成年大鼠IVH模型中提供了神经保护作用。血红蛋白对大脑具有毒性,用血红蛋白清除剂治疗可减轻IVH早产兔的组织损伤和脑室周围炎症<sup>[5]</sup>。

在胎龄23~28周,人大脑皮质主要由早期和晚期OPC组成,它们是髓鞘前细胞。在30~32周左右,观察到OPC分化的浪潮,其特征是有髓OPC增加3倍,有髓轴突显著增加。在OPC成熟的发育窗口期(23~28周)出生的婴儿面临IVH的最高风险,容易受到IVH触发的OPC损伤。由于IVH和OPC均起源于外侧和内侧神经节隆起,IVH使早期和晚期少突胶质前体细胞(前少突胶质细胞)暴露于血液诱导的损伤中。脑室出血通过激活AMPA受体和增加钙离子内流到OPC,诱导谷氨酸兴奋性毒性,导致OPC变性和死亡。此外,使用AMPA受体抑制剂治疗可减轻IVH早产兔的炎症、OPC凋亡、髓鞘化失败和神经功能障碍,这表明谷氨酸兴奋性毒性参与OPC损伤。谷氨酸兴奋性毒性导致OPC损伤和AMPA受体抑制后髓鞘化的恢复也在缺氧缺血损伤的新生儿模型中得到证实。在早产兔试剂盒中的研究表明,IVH诱导前少突胶质细胞凋亡,并减少其增殖。此外,患有IVH的早产动物具有丰富的少突胶质前体细胞(前髓鞘化)和缺乏未成熟和成熟的少突胶质细胞(髓鞘化),这表明OPC的成熟被IVH阻滞在少突胶质细胞前体阶段。IVH中髓鞘形成减少是由于OPC凋亡增加、增殖减少和成熟停滞,导致髓鞘化少突胶质细胞缺乏,进而导致白质髓鞘化失败。在早产兔试剂盒和小鼠幼鼠中的研究表明,IVH导致凋亡细胞死亡,中性粒细胞和小胶质细胞浸润,环氧化酶2(COX2)和前列腺素E2的蛋白表达增加,以及脑室周围生发基质和白质中促炎细胞因子水平增加。与这些发现一致的是来自IVH的人类早产儿尸检样本也显示了类似的脑室周围白质细胞凋亡和免疫细胞浸润的升级<sup>[5]</sup>。

### 1.2 遗传因素

遗传因素方面,已经有诸多研究证明了早产儿ICH是有相关基因的,并不完全继发于外在原因。其基因有:(1)血栓形成相关因素,如转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号的受体、IV型胶原蛋白基因 $\alpha 1$ (collagen type IV, alpha-1, COL4A1)、硫酸乙酰肝素蛋白多糖核心蛋白(Perlecan);(2)凝血因素,如亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因,凝血酶原G20210A和凝血因子V Leiden突变也与IVH的I级和II级相关;(3)调节因素,如膜联蛋白7(Ann7)基因<sup>[6]</sup>;这些基因的突变会损伤内皮细胞、引起血液凝血功能异常<sup>[7]</sup>。但是由于有关足月儿特发性ICH的遗传机制研究还不彻底,目前认为与凝血异常和炎症有关,所以限制了及早诊断和预防的可能性<sup>[8]</sup>。

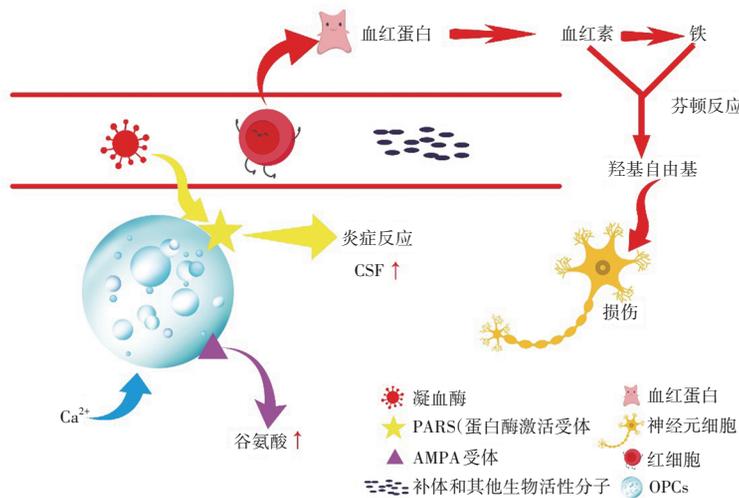


图1 ICH的生理机制

1.3 相关高危因素

目前国内外对新生儿ICH危险因素的分析已取得较大进展。如孕晚期感染、自然阴道分娩、新生儿胎龄、低体质量、性别、窒息、宫内窘迫、胎位不正、胎盘异常、血小板减少、凝血功能异常<sup>[2, 9]</sup>。应用多巴胺、应用机械通气、出生后Apgar评分及活化部分凝血活酶时间(APTT)<sup>[10]</sup>均为新生儿ICH的影响因素。与其相关的其他因素包括低血压、酸中毒、与低碳酸血症相关的呼吸窘迫、高碳酸血症或低氧血症和碳酸氢盐治疗、早发型败血症等;有研究表明立即断脐新生儿的IVH发生率是延迟断脐新生儿的3倍<sup>[11]</sup>。多项研究提示,男性是PVH-IVH的危险因素<sup>[12-14]</sup>。男性新生儿较女性新生儿更易受儿茶酚胺的影响,具有更高的脑血流量;此外,炎症因子基因多态性的性别差异和激素水平的差异可能解释了为什么男性比女性更容易发生PVH-IVH<sup>[13]</sup>。吡喹美辛的使用已被证明可以改善大脑的自动调节,增强生发基质的微血管成熟,并防止血脑屏障的缺血相关变化<sup>[15]</sup>。也有研究表明吡喹美辛降低了IVH的频率(发生率)和严重程度,男孩的IVH在统计学上显著降低,但对女孩没有同样的影响。PVH-IVH与母亲剖宫产史、妊娠期高血压、妊娠期肝内胆汁淤积症、下生殖道感染有关。

1.4 不同胎龄新生儿ICH病因及发病机制

1.4.1 早产儿ICH

目前,早产儿ICH的发病机制主要涉及3个因素(图2):胚胎生发基质不成熟<sup>[16]</sup>、脑血管自我调节功能受损<sup>[17]</sup>及凝血功能障碍<sup>[18]</sup>。在生发基质中血管的稳定性较差,这主要归因于该区域较少的新生血管周细胞,不完整的包膜星形胶质细胞,以及尚未完全成熟的基底板<sup>[7]</sup>;这是未成熟大脑IVH的起源。生发基质丰富的毛细血管网络由高口径、不规则、薄壁(缺乏肌层)和易破裂的未成熟脆弱血管组成。生发基质位于动脉端区,直接与深

galemic静脉系统相连,因此容易受到动脉再灌注和静脉充血的损害。而且,考虑到血管生成素-2和血管内皮生长因子在新生儿中含量较高,且生发基质里的血管表现出加速生长的大量未成熟的新血管。因此,感染、窒息等外部因素引起的脑血流量波动很容易导致ICH。胎儿大脑发育的关键时期是妊娠28~37周,此时,随着胎龄的增加生发基质会减少,但生发基质中的线粒体仍处于旺盛分裂的状态,若此时胎儿早产并暴露于缺氧、血压波动或感染环境中,则会更容易发生毛细血管破裂和ICH<sup>[19]</sup>。并且,早产儿海马体、基底神经节和小脑等的区域小,且脑神经发育迟缓或异常,对外部刺激的适应能力弱<sup>[2]</sup>;另外,早产儿脑血流的自我调节能力不足,容易出现PVH-IVH。过去的研究表明,早产儿的大脑容易受到高钠血症等电解质紊乱的损伤,导致脑内血管渗透压发生变化,增加发生PVH-IVH的风险<sup>[20-22]</sup>。

出血性疾病的发生往往与凝血功能相关。其中有研究表明,凝血功能障碍是引起新生儿ICH的主要原因之一。当新生儿凝血功能异常时,ICH发生的可能性会因为血浆无法快速凝固而增加;若新生儿血流动力学改变,其室管膜下的生发基质层将更易引起破裂和出血。之所以早产儿ICH发生的风险更高,是因为其凝血功能较差<sup>[2, 23]</sup>。纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)是凝血因子重要成分之一,其参与血液凝固过程,但是FIB的含量由于早产儿体内酶系统发育不完全而相对降低,因此导致出血性疾病发生的风险提高<sup>[2]</sup>。早产儿在出生后第1周对出血相对免疫,而与胎龄无关。这种易损性的降低可能与出生后血液和组织氧浓度增加,抑制血管内皮生长因子和血管生成素-2水平有关。出生后血管生成的停滞会诱导血管成熟,使其具有抵抗破裂的能力<sup>[24-25]</sup>。发病时间不典型的(产前或生后96h后与临床恶化无关者)PHI与血栓性疾病的存在有关,尤其是因子V Leiden。GMH-IVH

通过激活的小胶质细胞、红细胞的传代和红细胞的降解进一步引发邻近白质的炎症反应;由此导致的病灶周围组织损伤可能继发于自由基释放和游离铁的存在<sup>[26-29]</sup>。因此早产儿ICH发生率更高。

### 1.4.2 足月儿ICH

足月儿ICH多见于下列因素:(1)血液系统疾病,如同种免疫性血小板减少症(FNAIT)、维生素K缺乏症相关性出血(VKDB)、血友病;(2)脑血管病变,动静脉畸形(AVM)、Galen静脉动脉瘤样畸形(VGAM)、动脉瘤破裂;(3)缺血性损伤的出血性转化,缺血性损伤包括脑窦静脉血栓形成(CVST)、动脉缺血性卒中(AIS)、缺氧缺血性脑病(HIE),其不仅可以引起缺血性损伤,也可以发生出血性转化<sup>[7]</sup>;(4)感染窒息等其他诱发因素;(5)机械性损伤;(6)特发性ICH<sup>[7]</sup>。此外还有诸多产前及产时因素可能会引起足月儿ICH风险增加,如小于胎龄儿、产钳助产、阴道分娩、宫内窘迫等<sup>[30]</sup>。

### 2 临床表现

大多数早产儿GMH-IVH、PHI的早期临床表现可能不典型,并且多在常规CUS影像学中检测发现。部分患儿在IVH后数小时至数天内出现意识水平、肢体运动、音调、眼球运动的细微变化。GMH-IVH和PHI可伴有不同程度的心肺功能不稳定和贫血。在广泛出血的同时,伴随着昏睡、去大脑强直、全身强直发作和肌张力低下,发生灾难性的恶化<sup>[4]</sup>。足月新生儿ICH的临床表现可能包括脑病、中风、癫痫发作、呼吸暂停和呼吸窘迫<sup>[31]</sup>。

### 3 实验室检查

凝血和血小板功能在GMH-IVH发病机制中的作用尚不确定。文献报道凝血异常可能易发生生发基质出血和出血性梗死。出血时间延长、凝血酶原时间延长、部分凝血活酶时间延长、凝血酶原活性低<sup>[32]</sup>,均有可能为新生儿ICH做出预测。早产儿止血通常表现为维生素K依赖性凝血因子和天然抗凝剂,因此二次止血被认为是平

衡的<sup>[33]</sup>。

既往研究表明,ICH的发生与凝血功能异常之间有着潜在的因果关系。而早产儿其凝血功能的异常多为常见,虽然这种异常的严重性会随着胎龄的增长逐渐有所降低,但是其异常状态带来的后果是不可忽视的<sup>[34]</sup>。可以反映机体凝血功能的指标有APTT(内源性凝血系统)、TT(血浆中加入凝血酶血液凝固时间)、PT(外源性凝血系统)。而FIB是二聚体球蛋白的一种,是凝血过程中的重要蛋白,若其含量升高则表明机体处于高凝状态。而另有研究证明,维生素K及凝血因子的缺乏,以及早产儿肝脏和酶系统的发育不完全都是引起FIB含量降低的重要原因。再加上早产儿脑部血管的脆弱性,多方影响的综合影响之下使得早产儿会有较高的ICH发生率<sup>[35]</sup>。而自身酶系统、肝脏的发育成熟程度会因为胎儿早产的时间不同而有所差异,再加上血液纤溶活性代偿和高凝状态的严重的高凝状态导致更高的ICH发生率<sup>[34]</sup>。

一项系统评价提示血小板减少是早产儿PVH-IVH的危险因素<sup>[12]</sup>;假设凝血异常可能易发生生发基质出血和出血性梗死,包括:出血时间延长,凝血酶原时间延长,部分凝血活酶时间延长,凝血酶原活性低<sup>[32]</sup>,血小板计数低,以及血小板功能紊乱(黏附和聚集)。研究发现血小板具有储存、运输和调节血管内皮生长因子(VEGF)的功能,活化的血小板能够释放VEGF<sup>[36]</sup>;APTT、国际标准化比值(INR)和凝血酶原时间(PT)的紊乱都与早产儿IVH有关,以上内容在GMH-IVH中都有报道<sup>[37-38]</sup>。由于凝血和血小板功能紊乱在患病早产儿出生的头几天很常见,很难确定它们的确切作用。国内的一项研究表明,早产儿出生后FIB、高迁移率组蛋白B1(HMGB1)的表达情况与ICH的发生有着密不可分的关系,机体炎症及凝血功能的高低与ICH的发生之间呈现此消彼长的现象。对FIB、HMGB1进行ROC曲线分析,能获取对早产儿ICH早期预测极有价值的信息,但评估特异度不高<sup>[2]</sup>。



图2 早产儿ICH发病机制

国外有研究证实碳氧血红蛋白与 ICH 有相关性。一氧化碳(carbon monoxide, CO)是通过许多酶和非酶途径自然和内源性产生的。大约 85% 的 CO 由血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)产生,HO 将血红素分解代谢为 CO、铁和胆绿素。CO 与血红蛋白竞争性结合,优先于氧,形成碳氧血红蛋白(Carboxyhemoglobin, COHb)。一些研究评估了血 COHb 水平与一些严重早产儿并发症发生风险之间的可能相关性,其发病机制包括病因学因素中的氧化应激<sup>[39-40]</sup>。稳定状态下,COHb 水平与经肺呼出的 CO 是平衡的,是由于正常情况下,只有不到 1% 的 Hb 成为 COHb<sup>[41]</sup>。Dani 等<sup>[42]</sup>研究发现生后第 4 天的 COHb 水平为 2.0% 是 II ~ IV 级 IVH 的最佳预测阈值,其敏感性为 70%,特异性为 78%。因此 COHb 水平与早产儿 ICH 的发病及严重程度有一定的关系。与此同时高碳酸、低氧和低血糖,可导致“麻痹性”脑血管舒张并引起继发性自身调节障碍。高碳酸血症可能通过调节脑阻力小动脉血管的收缩与舒张而在脑自身调节受损中发挥作用。在高碳酸血症和血压升高的情况下,高碳酸血症会影响自我调节机制,导致脑血流量增加<sup>[43]</sup>。综上所述可得出感染、炎症细胞因子和 GMH-IVH 之间存在关联。然而,尚未有研究探讨新生儿 IVH 对补体激活、血脑屏障损伤和脑-脑脊液屏障破坏的影响<sup>[5]</sup>。

#### 4 治疗

目前国际上对新生儿 ICH 的治疗方案主要为给予支持治疗,通过纠正酸中毒、补充血管内容量和维持血流动力学稳定来帮助减少进一步的损伤。包括控制颅内压、纠正任何凝血问题和预防癫痫发作<sup>[35]</sup>。出血最终在数周内被重新吸收。针对 ICH 的发生机制,相关靶向药物的研发也在不断展现出其发展前景。血管生成抑制剂通过稳定生发基质血管和预防 IVH,在 IVH 治疗中显示出潜力。使用环氧合酶(cyclooxygenase 2, COX2)或肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂的炎症抑制治疗恢复了 IVH 兔试剂盒中的髓鞘化,这表明 IVH 诱导的炎症抑制了髓鞘化<sup>[5]</sup>。当前研究已证实 COX2 抑制剂塞来昔布和血管内皮生长因子 R2 抑制剂 ZD6474 可降低人早产儿生发基质出血的发生率和严重程度,但需要进一步的研究才能广泛用于临床<sup>[25]</sup>。根据一项随机对照试验,复发性低剂量重组人促红细胞生成素治疗患有 IVH 的早产儿已被证明可以获得更好的结局<sup>[44]</sup>。有研究表明早产儿 ICH 的发生率可以通过脐带挤勒与延迟结扎的方式降低,这是因为能增加胎盘输血的脐带挤勒、延迟结扎可以有效缓解早产儿的缺血缺氧状态<sup>[45]</sup>。

目前,IVH 的最佳治疗方案是通过连续 RT-US 早期诊断,通过不同的侵入性操作控制心室扩张,将过量的 CSF 排出心室系统,并预防未来的并发症,这些并发症与心室扩张程度和随后的实质损害直接相关<sup>[9]</sup>。1905 年腰

椎穿刺引流 IVH 作为一种最初的治疗方式出现,当时德夫雷涅证明腰椎穿刺可以停止婴儿的惊厥。到了 20 世纪 20 年代,24 篇文献提倡腰椎穿刺和脑室穿刺治疗 IVH。20 世纪 40 年代,24 篇文献报道了清除 15~20 mL 血性 CSF 后症状改善。III 级、IV 级 IVH 后发生出血后脑积水的可能性大大提高,为了降低发生出血后脑积水的风险,人们对各种治疗方法进行了研究;包括使用乙酰唑胺减少 CSF 产生、脑室内注射纤溶剂溶栓、CSF 冲洗等,但并没有显著效果。

#### 5 预后

ICH 的复发率不高,但其死亡率却高达 15%,且预后并不理想,遗留有轻度的神经发育迟缓病症的患儿有近 50%,还会增加部分患儿癫痫发作的风险<sup>[7]</sup>。根据相关小鼠模型试验结果推测 NADPH 氧化酶 2 活性增加有助于 IVH 早产儿 OPC 损伤。炎症、氧化应激和谷氨酸毒性共同导致了 IVH 幸存者的脑白质损伤和神经功能缺损<sup>[5]</sup>。国内外某些研究证实严重出血(II、III、IV 级)与高达 20% 的死亡率和更高的神经发育障碍风险有关,包括脑瘫(cerebral palsy, CP)、失明、运动和认知延迟。I、II 级 IVH 在 18~22 个月的大脑性瘫痪或大运动、认知和语言评分方面没有显著差异。然而,其他研究表明,与没有 IVH 的新生儿相比,I 或 II 级 IVH 与略高的 CP 和总神经发育障碍率有关。需要进一步的研究来确定这些差异是否仍然存在于学龄期<sup>[46]</sup>。随着这些婴儿进入儿童期和青春期,他们经常表现出神经精神障碍的症状,如注意缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)、抑郁症发作、强迫症和癫痫。对早产后发生 IVH 的青少年的 IVH 精神后遗症的研究表明,这些儿童在 6 岁时患 ADHD 和抽动障碍的风险增加,在 16 岁时患重性抑郁障碍和强迫症的风险增加。因此,IVH 对大脑成熟和生长发育的轨迹产生不利影响<sup>[5]</sup>。

#### 6 小结与展望

ICH 是新生儿期诊疗工作面临的一大难题,了解其发病机制,避免高危因素从而减少发病率、改善预后对临床工作充满了挑战。凝血功能障碍和血小板减少是重要的可改变的潜在因素。因此,识别和纠正早期的凝血功能障碍,保持内环境的稳定和血流动力学的稳定,是新生儿时期管理的关键<sup>[1]</sup>。综上所述探索简单且有效诊断新生儿 ICH 的相关指标尤为重要。

#### 参 考 文 献

- [1] SANDOVAL KARAMIAN AG, YANG QZ, TAM LT, et al. Intracranial hemorrhage in term and late-preterm neonates: an institutional perspective[J]. *Am J Neuroradiol*, 2022, 43(10): 1494-1499.
- [2] 叶琴. 颅内出血早产儿的临床特征及其危险因素分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(2): 227-229.

- [3] CHEVALLIER M, DEBILLON T, PIERRAT V, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(5): 518.e1-518.e12.
- [4] PARODI A, GOVAERT P, HORSCH S, et al. Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(Suppl 1): 13-24.
- [5] BALLABH P, DE VRIES LS. White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: mechanisms and therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(4): 199-214.
- [6] GILARD V, TEBANI A, BEKRI S, et al. Intraventricular hemorrhage in very preterm infants: a comprehensive review[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2447.
- [7] 吴宇鑫. 足月新生儿颅内出血病因研究进展[J]. *重庆医学*, 2022, 51(13): 2331-2335.
- [8] HUANG JL, WANG Y, TIAN T, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular haemorrhage severity in preterm infants: a propensity score-matched analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 341.
- [9] 郑文娟, 邱振海, 温玲英. 新生儿颅内出血的危险因素分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(22): 33-36.
- [10] 郭艳莉, 张新华. 新生儿颅内出血的危险因素及与Apgar评分的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(11): 2035-2038.
- [11] SHAH NA, WUSTHOFF CJ. Intracranial hemorrhage in the neonate[J]. *Neonatal Netw*, 2016, 35(2): 67-71.
- [12] GREVSEN AK, HVIID CVB, HANSEN AK, et al. The role of platelets in premature neonates with intraventricular hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(3): 366-378.
- [13] MOHAMED MA, ALY H. Male gender is associated with intraventricular hemorrhage[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(2): e333-e339.
- [14] GAGLIARDI L, RUSCONI F, REICHMAN B, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm twins by sex pairing: an international cohort study[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2021, 106(1): 17-24.
- [15] ROMANTSIK O, SMIT E, DEODD, et al. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 3(3): CD001691.
- [16] LUO JQ, LUO YJ, ZENG HH, et al. Research advances of germinal matrix hemorrhage: an update review[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(1): 1-10.
- [17] HOFFMAN SB, CHENG YJ, MAGDER LS, et al. Cerebral autoregulation in premature infants during the first 96 hours of life and relationship to adverse outcomes[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(5): F473-F479.
- [18] TUROVA V, SIDORENKO I, ECKARDT L, et al. Machine learning models for identifying preterm infants at risk of cerebral hemorrhage[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227419.
- [19] MCADAMS RM, JUUL SE. Neonatal encephalopathy: update on therapeutic hypothermia and other novel therapeutics[J]. *Clin Perinatol*, 2016, 43(3): 485-500.
- [20] DALTON J, DECHERT RE, SARKAR S. Assessment of association between rapid fluctuations in serum sodium and intraventricular hemorrhage in hypernatremic preterm infants[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(8): 795-802.
- [21] BERMICK J, DECHERT RE, SARKAR S. Does hyperglycemia in hypernatremic preterm infants increase the risk of intraventricular hemorrhage? [J]. *J Perinatol*, 2016, 36(9): 729-732.
- [22] BARNETTE AR, MYERS BJ, BERG CS, et al. Sodium intake and intraventricular hemorrhage in the preterm infant[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(6): 817-823.
- [23] 张娇, 吴棋, 胡仁宜, 等. 不同胎龄早产儿凝血功能指标及其与颅内出血发生风险的关系[J]. *河北医学*, 2022, 28(5): 813-818.
- [24] BALLABH P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage[J]. *Clin Perinatol*, 2014, 41(1): 47-67.
- [25] BALLABH P, XU HM, HU FR, et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4): 477-485.
- [26] GRAM M, SVEINSDOTTIR S, RUSCHER K, et al. Hemoglobin induces inflammation after preterm intraventricular hemorrhage by methemoglobin formation[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 100.
- [27] SUPRAMANIAM V, VONTELL R, SRINIVASAN L, et al. Microglia activation in the extremely preterm human brain[J]. *Pediatr Res*, 2013, 73(3): 301-309.
- [28] CHEN Z, GAO C, HUA Y, et al. Role of iron in brain injury after intraventricular hemorrhage[J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 465-470.
- [29] LEY D, ROMANTSIK O, VALLIUS S, et al. High presence of extracellular hemoglobin in the periventricular white matter following preterm intraventricular hemorrhage[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 330.
- [30] 李曼曼, 王伟, 吴鸿波, 等. 足月儿颅内出血的发生情况、危险因素及其对远期生命质量的影响[J]. *广西医学*, 2022, 44(5): 474-478.
- [31] ARMSTRONG-WELLS J, JOHNSTON SC, WU YW, et al. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the kaiser pediatric stroke study[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(3): 823-828.
- [32] SALONVAARA M, RIIKONEN P, KEKOMÄKI R, et al. Intraventricular haemorrhage in very-low-birthweight preterm infants: association with low prothrombin activity at birth[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(6): 807-811.
- [33] NEARY E, MCCALLION N, KEVANE B, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2021-2030.
- [34] 赵玮. 早产儿凝血四项指标变化与颅内出血的关联性分析[J]. *内蒙*

- 古医学杂志, 2021, 53(11): 1327-1330.
- [35] SETZER ES, WEBB IB, WASSENAAR JW, et al. Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant[J]. *J Pediatr*, 1982, 100(4): 599-605.
- [36] ETULAIN J, MENA HA, NEGROTTO S, et al. Stimulation of PAR-1 or PAR-4 promotes similar pattern of VEGF and endostatin release and pro-angiogenic responses mediated by human platelets[J]. *Platelets*, 2015, 26(8): 799-804.
- [37] DUPPRÉ P, SAUER H, GIANOPOULOU EZ, et al. Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELBW infants[J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(12): 695-700.
- [38] PIOTROWSKI A, DABROWSKA-WOJCIAK I, MIKINKA M, et al. Coagulation abnormalities and severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(7): 601-606.
- [39] DE ALMEIDA VO, PEREIRA RA, AMANTÉA SL, et al. Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an integrative review[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2022, 98(5): 455-462.
- [40] CANNAVÒ L, PERRONE S, VIOLA V, et al. Oxidative stress and respiratory diseases in preterm newborns[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12504.
- [41] HAMPSON NB. Carboxyhemoglobin elevation due to hemolytic anemia[J]. *J Emerg Med*, 2007, 33(1): 17-19.
- [42] DANI C, REMASCHI G, MONTI N, et al. Carboxyhemoglobin as biomarker of prematurity complications[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 541: 117241.
- [43] XU HM, HU FR, 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.
- [44] SONG J, WANG Y, XU FL, et al. Erythropoietin improves poor outcomes in preterm infants with intraventricular hemorrhage[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(6): 681-690.
- [45] 肖佳荔, 黄华飞, 江余明, 等. 不同脐带结扎方式对早产儿颅内出血及肾功能损坏的影响[J]. *中国乡村医药*, 2022, 29(8): 11-12.
- [46] HONG HS, LEE JY. Intracranial hemorrhage in term neonates[J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(6): 1135-1143.

责任编辑:王荣兵