

# 新生儿缺氧缺血性脑病的药物治疗探索

米佳<sup>1</sup>, 曹荣<sup>2</sup>

1. 南宁市第一人民医院儿科, 广西 南宁 530022; 2. 广西医科大学第三附属医院儿科, 广西 南宁 530031

**关键词:** 缺氧缺血性脑病; 新生儿; 新生儿窒息; 脑损伤; 药物治疗

**中图分类号:** R 722.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)03-0389-04

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxie-ischemic encephalopathy, HIE)是指在围产期缺氧窒息而导致脑的缺氧缺血性损害,包括特征性的神经病理和病理生理过程,并在临床上出现一系列的脑病表现,部分小儿可留下不同程度的神经系统后遗症<sup>[1]</sup>。临床出现一系列脑病表现,轻则表现为脑损伤后遗症,重则危及生命。HIE 是新生儿残疾和死亡的主要原因之一,全球每年约有 100 万新生儿死于该病,40~50 万脑瘫和残疾患儿是由 HIE 导致<sup>[2]</sup>。残疾表现包括失明、耳聋、自闭症、癫痫、智力发育迟缓和认知障碍、精细动作和行为障碍。对儿童及家庭、社会都造成沉重的负担。围产期脑缺氧缺血是新生儿脑损伤的最重要的原因之一,脑损伤的程度取决于其窒息的强度和持续时间,以及脑细胞本身发育的不完全性和敏感性。损伤后可导致永久的神经功能障碍。神经病理学研究表明,相对成人而言,新生儿许多重要的神经细胞更容易受到缺氧缺血性损伤,尤其是兴奋性氨基酸受体的功能增强和数量增加,以及通过反应氧物种和活性氮增强其脆弱性和易被攻击性<sup>[3]</sup>。事实上,新生儿大脑相对成人具有更丰富的血管,水分含量较高,皮质发育不足,具有更多的生发基质。这些特点使新生儿脑细胞更容易遭受缺氧缺血性损伤。新生儿脑细胞的缺氧缺血性损伤通常发生于较短时间内,研究认为 2~6 h 能够快速诊断和采取保护策略,可减少 HIE 脑损伤的后遗症,故围产期的监测和缺氧缺血损伤后的治疗措施尤为重要<sup>[4]</sup>。

## 1 HIE 的发病机制

导致神经损伤的主要发病机制是脑组织的葡萄糖缺乏和氧供给不足,从而导致脑组织能量代谢衰竭,并启动一连串的生化反应,导致细胞功能障碍,最终细胞凋亡<sup>[5]</sup>。围产期缺氧缺血性脑损伤是一个不断发展变化的过程,主要包括两个阶段。第一阶段是早期缺氧缺血后的能量衰竭,细胞的能量代谢障碍导致细胞的功能障碍;第二阶段表现为神经细胞的凋亡,主要是能量代谢衰竭后细胞的不可逆损伤,这发生在再灌注和恢复氧供给后的最初几个小时,并可持续数天<sup>[6]</sup>。这个能量代谢衰竭后细胞的不可逆损伤的病理生理机制启动了一个级联的生化反应,主要表现在一氧化氮合成酶的活化,产

生细胞毒性自由基,导致炎症反应和免疫应答线粒体损伤,细胞内的细胞毒性水平钙和炎性介质的释放导致代谢衰竭,最后导致膜功能障碍和细胞凋亡<sup>[7]</sup>。由于目前对围产期缺氧缺血性脑病的发病机制尚不十分明确,还包括钙离子内流和自由基的形成、一氧化氮合酶激活、炎症反应及细胞凋亡程序的启动等,其中最为重要和肯定的是炎性作用。在围产期中炎症起着激发氧化损伤级联的重要作用<sup>[8]</sup>。恢复氧和再灌注后 3~12 h,损伤的炎症反应将引起过量的自由基产生和细胞外谷氨酸水平上升,炎性细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白介素(IL)-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 将激活<sup>[9]</sup>。细胞凋亡是迟发性神经功能障碍的直接证据。细胞凋亡是一个能量依赖的过程,主要相关的是 ATP 所需的凋亡体的形成和随后半胱天冬酶的激活<sup>[10]</sup>。半胱氨酸蛋白酶的激活,特别是半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase-3)的激活,随之而来的特征变化就是凋亡细胞死亡。缺氧缺血损伤时宫内发育中的大脑的 caspase-3 具有较高水平的表达,更加证实了神经细胞凋亡机制的假设<sup>[11]</sup>。因此,正确和及时地评估出患儿的脑损伤情况并及时作出相应的保护性措施尤为重要。

## 2 HIE 药物治疗进展

2.1 别嘌呤醇 最近药物治疗的研究指出,抗氧化剂在缺氧缺血性脑病的药物治疗方面取得满意疗效。此类药物的原理主要是减少有毒的自由基,抑制钙离子进入神经细胞内,以减少脑细胞水肿所造成的缺氧缺血性脑损伤<sup>[12]</sup>。在缺氧缺血性脑病后,别嘌呤醇可以减少自由基的形成,减少组织损伤,并有助于维持血脑屏障的稳定性。别嘌呤醇及其代谢产物羟基嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂,酶参与损伤机制,特别是再灌注损伤。它们两者之间的差别是羟基嘌呤醇更容易穿过血脑屏障。通过新生大鼠和新生羊羔的研究已经明确在缺氧缺血性改变后别嘌呤醇具有保护作用<sup>[13]</sup>。脑细胞损伤后产生的活性氧可通过抑制黄嘌呤氧化酶减少别嘌呤醇羟基嘌呤醇在毛细血管内皮细胞中的分布。别嘌呤醇神经保护作用的其他途径是在体外清除自由基,与高浓度的别嘌呤醇抑制嗜中性粒细胞的积累,螯合游离的金属离子,如三价铁离子和亚铁离子、铁细胞色素 C。最近的人体试验研究,在可能发生宫内窘迫的胎儿分别予母亲别嘌呤醇 500 mg 或安慰剂静脉注射对比研究,显示别嘌呤醇可减少神经损伤的生物标志物<sup>[14]</sup>。但对于已经发生 HIE 的患儿没有治疗作用,而且小剂量别嘌呤醇缺乏有效作用<sup>[15]</sup>。

2.2 他汀类药物 他汀类药物(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂)在临床上广泛应用于高脂血症患者预防心脑血管疾病。多年临床应用结果表明,他汀类药物还具有中风后神经保护作用。虽然他汀类药物已经应用了很长时间,但其对神经保护作用还知之甚少。可能是与细胞因子减少表达,caspase-3 活性和抑制细胞凋亡有关。然而,根据对未成熟大鼠的神经细胞保护作用研究,并没有证据表明该药物与 eNOS 表达水平呈现相关性<sup>[16]</sup>。围生期缺氧缺血性脑损伤前使用大剂量(20 mg/kg)他汀类药物预防缺氧缺血性脑损伤,在出生后 7 d 可预防脑缺血,具有明显的神经保护作用,但没有研究表明缺氧缺血后给药是否具有保护作用<sup>[17]</sup>。此外,其他研究报道给予预防性的辛伐他汀用药可减少缺氧缺血诱导的少突胶质细胞损伤,抑制小胶质细胞激活,并减少固缩细胞和神经元的损失数<sup>[18]</sup>。然而,至今还未完全阐明其分子水平上实现神经保护作用的机制。

2.3 惰性气体 最新动物实验研究发现,在缺氧缺血性神经细胞损伤时应用某些惰性气体可起到神经保护作用。氙气作为非竞争性拮抗剂的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)谷氨酸受体亚型,相对于其他 NMDA 受体拮抗剂,氙气具有更明显的作用。如抑制 AMPA 和红藻氨酸受体和减少神经递质的释放<sup>[19]</sup>。氙气的其他作用机制包括抑制钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II,活化的抗凋亡效应 Bcl-XL 和 Bcl-2 以及诱导表达缺氧诱导因子 1 $\alpha$ <sup>[20]</sup>。在新生大鼠的缺氧缺血性脑损伤后数小时内应用氙气治疗仍然具有有效的神经保护作用<sup>[21]</sup>。但是氙气治疗需结合亚低温治疗才能取得较好效果,目前没有足够的证据证实单独氙气治疗有效。氙气治疗的主要缺点是其为稀有气体,价格非常昂贵,管理相当复杂,因为它需要配合插管及呼吸机使用,并且需与氧气达到较好比例的混合。氙气是惰性气体,相对氙气价格便宜,容易获取,故更适宜推广使用。Ryang 等<sup>[22]</sup>报道了氙气应用在急性局灶性脑缺血大鼠模型上的神经保护作用,能明显减少脑内梗死的面积,取得良好的效果。然而,其他的研究已经证实,在大脑中动脉闭塞 24 h 后,没有一种治疗措施可以提高生存率。

2.4 硫酸镁(MgSO<sub>4</sub>) 已作为一种神经保护剂在临床使用。MgSO<sub>4</sub> 是一种 NMDA 受体拮抗剂,与抑制钙离子与 NMDA 受体的电压依赖性有关,这种抑制作用减少了钙离子进入细胞内。MgSO<sub>4</sub> 也可能直接作用于线粒体,通过增加脑血流量,从而产生抗惊厥和对血流动力学的影响。此外,MgSO<sub>4</sub> 可能具有抗凋亡作用,防止神经细胞损伤。大鼠动物实验研究发现当 MgSO<sub>4</sub> 与亚低温治疗联合应用时,可以明显减少缺氧缺血性脑损伤的梗死面积<sup>[23]</sup>。目前在临床使用 MgSO<sub>4</sub> 作为常规治疗药物并没有得到普遍的认可,过去 HIE 的治疗指南曾经提出,在新生儿缺氧缺血性脑损伤时给予 MgSO<sub>4</sub> 可以预防脑细胞的能量代谢衰竭,改变红细胞膜上重要酶的活性,从而减少新生儿窒息后损伤。但是,近年来多个动物试验研究已指出,MgSO<sub>4</sub> 是一把双刃剑,一方面具有缺氧缺血性脑损伤的保护治疗效果;另一方面,镁可能对胎儿有害,有害性可能表现为致流产或致畸形<sup>[24]</sup>。有害性的问题目前还不十分明确,所以这种说法并未得到围产医学专家的一致认同。这些纠结和

矛盾的观点使得 MgSO<sub>4</sub> 的临床应用仅限于少数临床实验研究。在新生啮齿类动物试验中给予不同的镁剂量呈现出不同的结果,包括是否具有神经保护作用以及与剂量的依赖性<sup>[25]</sup>。就人体结构的相似性来说羔羊或初生猪更接近人类,但是并未有明确的研究表明在这些新生哺乳动物上使用 MgSO<sub>4</sub> 可以减少 HIE 的脑损伤<sup>[26]</sup>。

2.5 大麻/大麻素 在过去的十多年中,大量的动物实验研究已经明确指出,大麻是一种具有显著神经保护作用的化合物,在急性神经退行性病损时、急性创伤性脑缺血缺氧性损伤时或慢性脑缺血脑损伤过程如多发性硬化症,帕金森氏病和阿尔茨海默氏症等疾病。大麻可以作为神经保护剂通过调节神经元和神经胶质细胞的反应。此外,大麻素具有血管内皮细胞的某些功能,如抗兴奋毒性、减轻炎症反应和血管扩张作用,调节钙离子的稳定性。大麻素的神经保护作用机制可能是通过激活大麻素受体诱导 Ca<sup>2+</sup> 通道的关闭,从而降低谷氨酸释放达到细胞保护作用<sup>[27]</sup>。新生儿缺氧缺血诱导后减少谷氨酸的释放,对神经系统具有特别的保护作用和价值。此外,大麻可减少 NMDA 抑制蛋白激酶 A 的毒性和 NO 的生成。体外研究显示大麻素具有神经保护和抗氧化作用<sup>[28]</sup>。并且,在体内神经变性疾病模型中大麻具有抗氧化的神经保护作用。在缺氧缺血性脑损伤时大麻素还具备的神经保护作用包括:它是脑血管扩张剂,稳定血-脑屏障和参与神经细胞保护作用;大麻素增强星形胶质细胞的能量代谢和保护这些神经胶质细胞免受细胞毒性和凋亡的刺激<sup>[29]</sup>。由于大麻素的特殊性,尚未能在临床常规应用。体外研究证实,在氧、糖代谢障碍模型中内源性大麻素 AEA 和 2-AG 可能会减少皮层细胞的损伤;同样在体内模型诱导内源性大麻素 AEA 能保护神经元免受损伤。此外,在小鼠闭合性颅脑损伤中,给予 2-AG 可显著降低脑细胞水肿,得到更好的临床恢复,减少梗死面积,减少海马细胞的凋亡<sup>[30]</sup>。综上所述,内源性大麻素能减轻大鼠缺氧缺血性脑损伤模型的细胞损伤,抑制细胞凋亡,并有助于改善和维持线粒体功能,以及改善细胞膜的结构,抑制钙离子内流和活性氧产生<sup>[31]</sup>。

2.6 N-乙酰-5-甲氧基色胺 抗氧化剂治疗是围产期脑损伤保护治疗的重要措施,N-乙酰-5-甲氧基色胺又是抗氧化剂中的重要药物。N-乙酰-5-甲氧基色胺是一种主要由松果体产生的内源性吲哚胺,具有很强的穿透性,可穿透所有生理形态的膜和屏障,因此,广泛分布在各个组织、细胞和亚细胞中包括大脑。近年来,一些临床报道,在新生儿缺氧缺血性损伤时,临床应用 N-乙酰-5-甲氧基色胺具有良好的神经保护作用,它通过清除自由基和调节抗氧化途径等方式作为一个强有力的内源性抗氧化剂而发挥神经保护作用。通过抗氧化酶使其活化和表达,如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶,谷胱甘肽还原酶等已被证实可增加 N-乙酰-5-甲氧基色胺的表达,表现出其间接的抗氧化作用。其抗氧化作用还表现在多个方面,一是减少脂质过氧化,降解了许多疾病病原体的活性,使之在致病过程中失效<sup>[32]</sup>;此外,N-乙酰-5-甲氧基色胺还具有抗细胞凋亡和抗炎作用;它可以防止 NF- $\kappa$ B 易位到细胞核中,从而减少促炎症反应的上调细胞

因子;它抑制了促炎性基因的表达,如环氧合酶-2 和 iNOS<sup>[33]</sup>。Welin 等<sup>[34]</sup>研究发现,在绵羊胎内缺氧缺血诱因后予 N-乙酰-5-甲氧基色胺治疗可减慢小胶质细胞的活化和增加 8-异前列腺素(脂质过氧化标记物)的产生,从而缓解大脑的白质细胞凋亡,它的作用机制可能是通过减少炎症介质阻止神经退化变性过程的进展。因此,在 HIE 防止脑损伤的保护治疗中,N-乙酰-5-甲氧基色胺可能是一个即将被广泛推广使用的神经保护剂。

**2.7 促红细胞生成素(EPO)** EPO 具有抗凋亡和促进血管生成的特性,在新生大鼠实验中发现其具有神经保护和促进神经生发的作用<sup>[35]</sup>。EPO 原本被认定的作用是促进红细胞生成,后来发现在炎症反应的调节中扮演各种角色,有增加血管性水肿作用;它可以激活抗氧化酶,减少兴奋性损伤;抗凋亡和抗炎性因子以及抑制脂质的过氧化作用<sup>[36]</sup>。此外,EPO 还在凋亡基因表达的调节平衡中扮演重要的角色,增加抗凋亡基因 Bcl-2 水平<sup>[37]</sup>。在脑损伤幼犬模型上,EPO 可防止 IL-1 $\beta$  二次延迟上升,减缓白细胞浸润进入同侧半球而减轻炎症反应<sup>[38]</sup>。已有大量的文献报道,在脊髓损伤、脑外伤、脑缺血、中风和围产期的缺氧缺血性损伤时应用 EPO 具有明显的神经保护作用。缺氧缺血性损伤诱发后,EPO 促进少突胶质细胞代谢,同时减少脑白质损伤与增加神经生发<sup>[39]</sup>。但是,EPO 在神经损伤的保护机制尚未明确,尤其是新生儿脑损伤。并且有报道在早产犊身上高剂量给药时具有明显的毒性作用<sup>[40]</sup>。

**2.8 N-乙酰半胱氨酸(NAC)** 国外一些研究报道,在缺氧缺血性诱因后予 NAC 治疗具有良好的抗炎效果。NAC 是一种自由基清除剂,能恢复细胞内谷胱甘肽水平,减轻再灌注损伤,减轻炎症反应和减少 NO 的生成。而且,其毒性很低,能够穿过胎盘-血-脑屏障。一项临床试验报道,给予极低出生体重儿生后连续输注 6 d NAC,可以减少慢性肺部疾病的发病率<sup>[41]</sup>。在 7 日龄大鼠颈动脉结扎和缺氧暴露 2 h 的缺氧缺血性损伤模型中,结合亚低温治疗,NAC 可减少脑梗死面积,增加髓磷脂的表达和缓解功能障碍<sup>[42]</sup>。

**2.9 亚氨基生物素** 亚氨基生物素是生物素的类似物,在实验研究中发现其具有抑制 nNOS 和 iNOS 的作用,因此,可被视为神经保护作用。另一方面,它在体内可抑制细胞色素 C-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶而产生神经保护作用,从而阻碍细胞凋亡的途径。值得注意的是,该保护作用只发生于雌性大鼠颅脑损伤中,可能与性别有一定关系<sup>[43]</sup>。

## 参考文献

[1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:222-223.

[2] Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. Early Hum Dev, 2010, 86(6):329-338.

[3] Yager JY, Thornhill JA. The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1997, 21(2):167-174.

[4] Sanders RD, Manning HJ, Robertson NJ, et al. Preconditioning and

postinsult therapies for perinatal hypoxic-ischemic injury at term [J]. Anesthesiology, 2010, 113(1):233-249.

[5] Volpe JJ. Neurology of the Newborn [M]. 5th ed. New York: Elsevier Health Sciences, 2008.

[6] du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn [J]. Curr Opin Neurol, 2002, 15(2):151-157.

[7] Inder TE, Huppi PS. In vivo studies of brain development by magnetic resonance techniques [J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2000, 6(1):59-67.

[8] Hagberg H, Mallard C, Rousset CI, et al. Apoptotic mechanisms in the immature brain: involvement of mitochondria [J]. J Child Neurol, 2009, 24(9):1141-1146.

[9] Leonardo CC, Pennypacker KR. Neuroinflammation and MMPs: potential therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic injury [J]. J Neuroinflammation, 2009, 6:13.

[10] Blomgren K, Leist M, Groc L. Pathological apoptosis in the developing brain [J]. Apoptosis, 2007, 12(5):993-1010.

[11] Gill R, Soriano M, Blomgren K, et al. Role of caspase-3 activation in cerebral ischemia-induced neurodegeneration in adult and neonatal brain [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(4):420-430.

[12] Kelen D, Robertson NJ. Experimental treatments for hypoxic ischaemic encephalopathy [J]. Early Hum Dev, 2010, 86(6):369-377.

[13] Shadid M, Moison R, Steendijk P, et al. The effect of antioxidative combination therapy on post hypoxic-ischemic perfusion, metabolism, and electrical activity of the newborn brain [J]. Pediatr Res, 1998, 44(1):119-124.

[14] Torrance HL, Benders MJ, Derks JB, et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B [J]. Pediatrics, 2009, 124(1):350-357.

[15] Peeters-Scholte C, Braun K, Koster J, et al. Effects of allopurinol and deferoxamine on reperfusion injury of the brain in newborn piglets after neonatal hypoxia-ischemia [J]. Pediatr Res, 2003, 54(4):516-522.

[16] Balduini W, Mazzoni E, Carloni S, et al. Prophylactic but not delayed administration of simvastatin protects against long-lasting cognitive and morphological consequences of neonatal hypoxic-ischemic brain injury, reduces interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha mRNA induction, and does not affect endothelial nitric oxide synthase expression [J]. Stroke, 2003, 34(8):2007-2012.

[17] Balduini W, De Angelis V, Mazzoni E, et al. Simvastatin protects against long-lasting behavioral and morphological consequences of neonatal hypoxic/ischemic brain injury [J]. Stroke, 2001, 32(9):2185-2191.

[18] Li A, Lv S, Yu Z, et al. Simvastatin attenuates hypomyelination induced by hypoxia-ischemia in neonatal rats [J]. Neurol Res, 2010, 32(9):945-952.

[19] Perrone S, Stazzoni G, Tataranno ML, et al. New pharmacologic and therapeutic approaches for hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25 Suppl 1:83-88.

[20] Ma D, Lim T, Xu J, et al. Xenon preconditioning protects against renal ischemic-reperfusion injury via HIF-1alpha activation [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(4):713-720.

- [21] Dingley J, Tooley J, Porter H, et al. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia [J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 501 - 506.
- [22] Ryang YM, Fahlenkamp AV, Rossaint R, et al. Neuroprotective effects of argon in an in vivo model of transient middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(6): 1448 - 1453.
- [23] Westermaier T, Zausinger S, Baethmann A, et al. Dose finding study of intravenous magnesium sulphate in transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005, 147(5): 525 - 532.
- [24] Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(1): 29 - 38.
- [25] Kang SW, Choi SK, Park E, et al. Neuroprotective effects of magnesium-sulfate on ischemic injury mediated by modulating the release of glutamate and reduced of hyperperfusion [J]. *Brain Res*, 2011, 1371: 121 - 128.
- [26] Goñi-de-Cerio F, Alvarez A, Alvarez FJ, et al. MgSO<sub>4</sub> treatment preserves the ischemia-induced reduction in S-100 protein without modification of the expression of endothelial tight junction molecules [J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24(9): 1129 - 1138.
- [27] Breivogel CS, Walker JM, Huang SM, et al. Cannabinoid signaling in rat cerebellar granule cells: G-protein activation, inhibition of glutamate release and endogenous cannabinoids [J]. *Neuropharmacology*, 2004, 47(1): 81 - 91.
- [28] Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, et al. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1 [J]. *J Neurochem*, 2002, 80(3): 448 - 456.
- [29] Aguado T, Palazuelos J, Monory K, et al. The endocannabinoid system promotes astroglial differentiation by acting on neural progenitor cells [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(5): 1551 - 1561.
- [30] Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, et al. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury [J]. *Nature*, 2001, 413(6855): 527 - 531.
- [31] Lara-Celador I, Castro-Ortega L, Alvarez A, et al. Endocannabinoids reduce cerebral damage after hypoxic-ischemic injury in perinatal rats [J]. *Brain Res*, 2012, 1474: 91 - 99.
- [32] Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, et al. Melatonin, longevity and health in the aged: an assessment [J]. *Free Radic Res*, 2002, 36(12): 1323 - 1329.
- [33] Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2010, 8(3): 228 - 242.
- [34] Welin AK, Svedin P, Lapatto R, et al. Melatonin reduces inflammation and cell death in white matter in the mid-gestation fetal sheep following umbilical cord occlusion [J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(2): 153 - 158.
- [35] Gonzalez FF, McQuillen P, Mu D, et al. Erythropoietin enhances long-term neuroprotection and neurogenesis in neonatal stroke [J]. *Dev Neurosci*, 2007, 29(4-5): 321 - 330.
- [36] Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial [J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): e1135 - e1142.
- [37] Wei L, Han BH, Li Y, et al. Cell death mechanism and protective effect of erythropoietin after focal ischemia in the whisker-barrel cortex of neonatal rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(1): 109 - 116.
- [38] Juul SE, Beyer RP, Bammler TK, et al. Microarray analysis of high-dose recombinant erythropoietin treatment of unilateral brain injury in neonatal mouse hippocampus [J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(5): 485 - 492.
- [39] Iwai M, Stetler RA, Xing J, et al. Enhanced oligodendrogenesis and recovery of neurological function by erythropoietin after neonatal hypoxic/ischemic brain injury [J]. *Stroke*, 2010, 41(5): 1032 - 1037.
- [40] deLemos RA, Roberts RJ, Coalson JJ, et al. Toxic effects associated with the administration of deferoxamine in the premature baboon with hyaline membrane disease [J]. *Am J Dis Child*, 1990, 144(8): 915 - 919.
- [41] Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial [J]. *J Pediatr*, 2003, 143(6): 713 - 719.
- [42] Jatana M, Singh I, Singh AK, et al. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(5): 684 - 689.
- [43] Nijboer CH, Groenendaal F, Kavelaars A, et al. Gender-specific neuroprotection by 2-iminobiotin after hypoxia-ischemia in the neonatal rat via a nitric oxide independent pathway [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(2): 282 - 292.

收稿日期: 2014 - 12 - 03 修回日期: 2014 - 12 - 28 编辑: 王国品