文章编号:1000-5404(2009)22-2167-04

专家述评

早产儿脑损伤动物模型的研究现状与展望

赵聪敏[1],鲁利群[2] ([1]第三军医大学新桥医院儿科,重庆 400037;[2]成都医学院第一附属医院儿科,成都 610500)

近年来,产科技术和新生儿重症监护技术的不断提高使早产儿存活率明显增加,早产儿脑损伤发病率亦呈逐年增加趋势。存活者约35%遗留慢性神经障碍,如脑瘫、癫痫、学习困难和认知异常等[1]。缺氧缺血和感染是导致早产儿脑损伤的主要原因。根据神经病理学,早产儿脑损伤可分为:①脑白质损伤(white matter injury, WMI),包括脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia,PVL)和弥散性脑白质损伤;②非脑实质区出血,包括脑室周围-脑室内出血、蛛网膜下腔出血及脉络丛出血等;③其他部位损伤,如脑实质、小脑、脑干等。脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)是10年前早产儿最主要的脑损伤形式,而WMI则是目前最常见的脑损伤类型,多发生于胎龄23~32周的早产儿,是造成严重神经系统后遗症的主要原因。以往认为PVL在WMI中更普遍,以脑室周围白质囊肿和凝固性坏死为特征,表现为少突胶质细胞前体细胞受损,髓鞘弥漫性损伤和形成障碍,反应性胶质化和小胶质细胞活化。但近年来神经影像学研究显示弥散性白质损伤是WMI的主要类型。

在早产儿脑损伤的研究过程中,动物模型的制作是进行基础研究的前提,借助动物模型,可以更深入细致地研究早产儿脑损伤的发病机制、治疗和预后等。

1 研究早产儿脑损伤的常用动物

选择一种最符合人类发育过程的早产儿脑损伤动物模型非常困难,因为不同物种脑结构和发育阶段存在差异,脑的不同区域发育速率也不相同。因此,迄今尚无一种最理想的能模拟人该疾病的动物模型。无论何种损伤形式,选择动物的关键是动物种类及其中枢神经系统的成熟年龄。

一般而言,制作模型要使其损伤的分布情况和形态学特征近似于人WMI,选用多脑回动物如兔、狗、猪、猫和绵羊要比啮齿类动物容易得多。兔子用于模型制作的优势在于其主要运动发育在围生期,这与人类相似,因此常被用于脑损伤后的运动障碍研究。而胎羊的体积较大,使仪器操作能缓慢进行,可以准确检测脑白质的血流和代谢情况,在活体胎儿脑损伤的研究中被广泛应用。早产胎羊(65%孕程)的神经发育约相当于人类24~28周早产儿。Back等[2]通过免疫组化定位检测少突胶质细胞特异性抗体,以判断孕龄90~120 d胎羊的脑白质成熟情况。结果发现未成熟脑室周围白质中少突胶质细胞的发育具有空间和时间的差异性。孕龄80~105 d胎羊的少突胶质细胞成熟状况与人类早产儿白质易损期时相接近。因此,利用孕龄90~105 d的胎羊能较好地动态研究脑室周围白质损伤的病理,从而加速脑瘫的防治进展。

由于采用小动物所建立的模型在观察长期的神经病理情况及行为学方面更具优势,近年来生后1~7 d大鼠的缺氧缺血性脑损伤(hypoxic-ischemic brain damage, HIBD)模型得到较多研究发展。以鼠为代表的嗜齿类动物因为繁殖快、价格低廉被大量应用于实验研究。生后1 d(postnatal day 1, P1)、生后2 d(P2)、生后3 d(P3)、生后5 d(P5)的新生大鼠分别相当于孕龄18~20、20~24、24~28、28~32周出生的可存活早产儿[3]。生后7 d(P7)新生大鼠一直是足月儿的动物模型,但近来研究显示其相当于接近足月(32~36周),完全足月要在生后10 d左右[4]。Zhu等[5]对C57/BL6雄性小鼠的研究也发现,生后5 d和9 d的小鼠近似于人类早产儿和足月儿。另外,对生后3、7、10、21 d大鼠的脑片研究显示,P3和P7是脑室周围白质发育受损的高峰时期[6]。

采用新生大动物建立的模型所提供的生理参数更接近于人类宫内的情况。非人类的灵长类动物模型比低级动物模型的研究价值更大,如恒河猴、猕猴、狒狒等,能准确地反应人类新生儿的损伤机制及神经病理情况,提供用于人体试验前极有价值且安全有效的实验方法和实验数据。早产狒狒是与人类新生儿成熟度和脑损伤形式相似性较高的一种动物模型,能帮助提供人早产相关因素的证据[7]。胎猴曾被用来建立HIBD动物模型,但因为其价格昂贵,数量有限,所以应用于基础实验研究受到限制。

2 缺氧缺血致早产儿脑损伤动物模型

1960年Levine首次利用结扎成年大鼠颈总动脉和缺氧制成HIBD动物模型,1981年Rice将此技术用于新生大鼠并获成功。即结扎P7新生大鼠单侧颈总动脉后置于缺氧舱中限时缺氧制得HIBD模型。该模型不仅能观察到大脑皮质、海马、纹状体以及丘脑的组织损伤,还能观察到皮质下和脑室周围的白质损伤,因而很快在全球各实验室得到广泛应用,成为经典的新生儿HIBD模型。随后,学者们将HIBD的研究集中到脑白质

作者简介:赵聪敏,男,河南省镇平县人,硕士,主任医师,教授,硕士生导师,中国优生优育协会儿童脑潜能开发专委会副主任委员;重庆市优生优育协会儿童发育专委会主任委员;重庆市医学会儿科分会、儿童康复专委会副主任委员;中华预防医学会儿童伤害学组常务委员;全军儿科专委会委员。主要从事发育期脑损伤的早期识别与干预、小儿脑瘫的评估与康复、儿童心理行为障碍的诊断与特别化训练、小儿癫痫的诊断与治疗方面的研究。承担科研课题2项,主编专著2部,发表论文70余篇。电话:(023)68755602, E-mail: zhao_54@163.com

收稿日期:2009-07-01;修回日期:2009-08-21

损伤方面,建立了多种早产儿 HIBD 的动物模型。

常用的如鼠双侧颈总动脉闭塞或单侧颈总动脉结扎结合6% ~8% 氧缺氧 1.5 ~3.5 h 的 HIBD 模型,能造成明显的白质损害。Sheldon 等[8]结扎 P1 新生大鼠单侧颈总动脉,再予 6% 的氧缺氧 3.5 h 后,发现同侧大脑半球出现了相应的组织损伤。损伤后第 1 天可见星型胶质细胞和小胶质细胞反应性改变,第 2 天皮层及尾状核神经元丢失、水肿,第 3 天水肿减轻,第 10 天损伤区域可见广泛的反应性改变,受损侧白质显著丢失。该模型模拟了极未成熟脑的 HIBD,可重复,有助于阐明神经元缺失和 PVL 的机制。Stadlin 等[3]予 P3 新生大鼠吸入 5% 氧气 60 min,24 h 后发现 30 只动物模型中 14 只死亡,存活者 9 只出现脑损伤,损伤程度与存活的脑损伤早产儿一致。研究者还发现未成熟大脑对损伤刺激比成熟大脑更为耐受,如将 P3 大鼠暴露于与 P7 同样的缺氧环境中,脑损伤程度轻于后者。Tai 等[9]首次研究了 P3 大鼠 HIBD 后生长、代谢及行为学的改变。模型组大鼠予结扎右侧颈总动脉后暴露于 8% 的氧 1.5 h,对照组假手术并暴露于室内空气中 1.5 h。通过摄食行为评估、间接热量测定和开放地带试验检测至生后 33 d,结果发现 HIBD 大鼠出现显著的生长障碍,转圈和旋后行为增加,摄食行为的改变是由生长障碍所致。Uehara 等[10]通过结扎 P5 新生大鼠双侧颈总动脉建立 PVL 模型,7 日龄时 90.9% 的脑白质发生改变,包括内囊及其周围的凝固性坏死和囊性损害,内囊及皮质下白质轴突断裂;9.1% 发生脑梗塞;22.7% 脑皮质可见缺血性神经元;大鼠脑血流灌注压下降约 25% 时白质比大脑皮质更易受损。因此,此模型有助于研究低血流灌注引起的脑白质损伤。

Goni-de-Cerio 等[11]将未成熟胎羊单侧颈总动脉结扎 1、3 h 后处死,发现神经元坏死主要见于中脑、脑桥、深部小脑核以及基底核,凋亡细胞则广泛见于白质和灰质,不固定于某一脑区。部分胎羊表现为广泛的细胞膜不对称性改变,以及线粒体完整性受损。此模型证实缺氧缺血后早期的细胞死亡形式如凋亡和坏死具有脑区特异性和显著的动力学特征,说明治疗策略中拯救细胞尤其是凋亡细胞非常重要。

上述模型的缺点在于不能模拟由于产前因素如胎盘功能不全、脐带因素或母体原因造成的胎儿宫内缺氧,其病生机制更为复杂多样。常用钳夹孕鼠双侧子宫动脉的方法建立宫内 HIBD 模型。短时间(如 10 ~30 min)夹闭孕鼠子宫动脉后恢复血供,孕鼠近足月时剖宫取胎发现,胎鼠体质量和脑质量均明显低于对照组,脑组织病理改变为神经元变性、水肿和坏死,胶质结节形成,脑组织液化坏死形成空洞[12]。Mallard 等[13]在猪怀孕 30 d(足月为 68 d) 时结扎其一侧子宫动脉,建立了猪的 HIBD 模型。该方法导致胎猪脑室增大,皮质、纹状体和海马体积缩小,脑组织神经元数目减少,树突和轴突生长受抑制。De-Haan 等[14]夹闭怀孕母羊脐带 10 min 可造成接近足月的胎羊短暂窒息,组织学上可见海马区神经元坏死,脑电图显示其神经元活动受抑。Derrick 等[15]应用子宫胎盘功能不全的兔子制作了高张力性脑瘫动物模型。67% ~70% 孕程的孕兔给予全脑缺氧,存活者自然分娩,存活胎兔 P1 时予相关神经行为测试,测试录像结果显示,缺氧组在多项反应活动、吸吮和吞咽协调性自主运动中有明显缺陷,并伴随四肢肌张力和主动屈伸运动增加。组织病理学检测显示皮层下运动通路包括基底神经节和丘脑出现急性特异性脑损伤特征。尾状核和丘脑的持久损伤与高张力运动障碍明显相关。说明产前缺氧导致了运动亢进和运动控制的异常。该结果为研究产前缺氧缺血造成围生期脑损伤的机制和后遗症提供了独特的行为学模型。后来 Derrick 等[16]又制作了相同可重复的孕兔 HIBD 宫内模型,以模拟胎盘早剥分娩损伤。70% ~79% 孕程的孕兔全脑缺氧后,存活胎兔出生后出现自主运动、旋转运动、嗅觉刺激反应运动以及吸吮和吞咽协调运动的多重障碍,高张力持续至少 11 d。MRI 检测发现内囊白质以及其他易损区域如基底节、丘脑和脑干的损伤。

3 感染致早产儿脑损伤动物模型

普遍认为围生期感染和母胎炎症与早产和脑损伤密切相关。炎症是脑损伤的重要发病机制,与其他显著的脑损伤和发育不良产生的后果一致,相关的流行病学资料和多种动物模型均证实了这一观点,但二者间的因果关系仍不清楚。为探讨感染对未成熟脑的影响机制,诸多新生动物模型用于 WMI 的研究。例如产前或产后给予微生物如细菌(结肠菌或阴道加德菌)、病毒(绵羊瘟病毒)或细菌产物(脂多糖)制作 WMI 模型。

绒毛膜羊膜炎与增多的早产儿肺、脑损伤相关。脲原体(Ureaplasma, UP)是早产出生最常见的微生物。是否 UP 诱导的产前感染会加重脑损伤呢? Normann 等[17]建立了出生前 UP 感染与生后氧暴露相结合的大鼠模型。结果显示,大脑皮层钙结合蛋白和钙视网膜蛋白阳性神经元数目减少,表明产前 UP 感染诱导了中枢性微胶质增生及脑发育的中断;生后氧暴露使大脑皮层神经元数目减少,但结合产前 UP 感染却并未加重脑损伤,提示产前仅 UP 感染诱导的炎症足以阻碍脑发育。此模型有助于探讨围生期脑损伤的病理生理机制及探索新的保护策略。

脂多糖是最常用的制作未成熟鼠、猫、狗和绵羊 WMI 模型的细菌产物,其诱导脑损伤的机制尚不完全清楚,可能涉及免疫反应,进而启动全身炎症反应,导致系统低血糖、血液凝固、脑血流灌注不足和中枢神经系统炎症细胞激活。Kumral 等[18]给孕鼠腹腔内注射脂多糖和无菌生理盐水的混悬液 500 μg/kg 后,胎鼠脑中细胞因子 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 的表达明显增加。Yesilirmak 等[19]给孕龄 18 ~19 d 的孕 SD 大鼠腹腔内注射脂多糖 0.5 mg/kg,胎鼠出生后 7 d,发育脑髓鞘化异常,白质细胞死亡明显。而且,小剂量脂多糖给药所致的脑损伤将会影响到成年时期[20]。研究还发现,给 65% 孕程的绵羊腹腔注射脂多糖,和予脐带闭塞所致的 WMI 分布结果相似。尽管形态学改变不同,但与脑血流灌注不足引起的广泛小胶质细胞反应相比,脂多糖会导致更多的炎症细胞渗透入脑和局部小胶质细胞、巨噬细胞浸润。而且,小剂量的脂多糖注射本身对 P7 大鼠没有副作用,但却能增加缺氧缺血后的脑损伤程度,提示细菌产物对未成熟脑具有易感性[1]。其他的细菌产物如脂膜酸也被用于对未成熟脑耐受性的研究,提示先天的免疫系统对各种配体具

有不同的反应,对此还需进一步探讨。

围生期脑损伤动物模型的一个关键问题是使其相关的病理生理情况符合其相应的发育窗,以诱导代表围生期脑损伤的神经病理和行为学特征。目前大多数动物模型设计不能呈现出脑瘫的运动缺陷。Girard 等[21]建立了较独特的早产儿脑损伤大鼠模型,即出生前脂多糖感染结合生后早期缺氧缺血,发现大鼠双侧皮层及皮层下广泛的运动神经网络损伤,如额皮质及其下的白质、豆状核和黑质损伤;大鼠还出现了自发和强迫运动活动的行为改变,且运动缺陷极为严重,表现出类似极早产儿中所出现的后续脑瘫症状。此模型能预演人类脑组织损伤和行为缺陷的情形,为围生期神经保护和脑瘫预防提供了新思路。

4　高氧致早产儿脑损伤动物模型

将动物从出生即暴露于 80% 的氧气中,直至生后 5 d,每天调整 2 次,以制作高氧性脑损伤模型[22],可发现与前述脑损伤模型相似的变化。为研究引起早产儿视网膜病变的氧浓度的波动对早产儿脑损伤的情况,Sedowofia 等[23]将 P7 新生大鼠暴露于氧浓度波动的大气中 14 d,每天 24 h,并检测脑 caspase-3、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein,MBP)和胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)的表达。14 d 时,与对照组比较,模型组脑 caspase-3 增至 162%,GFAP 增至 103%,MBP 降至 70%。通过 7 d 的恢复,21 d 时,其 GFAP 恢复到正常水平。而远离皮质、小脑及纹状体的脑区 caspase-3 水平无明显差别。相比而言,MBP 水平却比对照组明显增高。因此,早产儿血氧浓度的波动,是白质发育和脑纹状体损伤的原因之一,促使了早产儿神经后遗症的发生。

5　兴奋性氨基酸毒性致早产儿脑损伤动物模型

Nunez 等[24]用外源性的蝇蕈醇,即选择性的 γ-氨基丁酸受体激动剂注射给 P1 新生大鼠制作早产儿脑损伤模型。在生后 7 d 和 21 d,可见海马神经元减少。与海马相关的行为学功能如水迷宫学习能力降低,直至青少年时期。Chen 等[25]对 P5、P7 大鼠从双侧室外侧角和前肢感觉运动皮质间的白质注射兴奋性毒性鹅膏蕈氨酸,到生后 14 d,P5 组皮层灰质完整,但出现局灶性的髓鞘化降低,区域囊性变。在 P7 组髓鞘化障碍较轻,但出现广泛的神经微丝免疫反应性缺失。生后 28 d 测试其皮质脊髓功能发现,大鼠均随年龄增加得到改善,组织学检测前脑横断面积无差别,但室周面积明显扩大,尤其是 P7 组。P5 组胼胝体的抗髓鞘免疫反应密度明显低于前联合。此模型尤其是 P5 组成功模拟了脑室周围白质损伤模型,也提示 P7 是嗜齿类动物发育相当于人皮质脊髓成熟的时期,对脑室周围白质损伤易感,而 P5 则是少突胶质细胞前体细胞对兴奋毒性更敏感的时期。

6　机械通气和重症监护致早产儿脑损伤动物模型

孕(125 ±2) d 的早产狒狒(足月为 184 d)常作为非人类的灵长类动物的早产模型。如 Inder 等[26]为研究新生儿重症监护对未成熟脑的影响,选择 16 只早产狒狒,给予 2 周重症监护后,神经病理学波谱检测表现为白质损伤、颅内出血和脑室扩大,与人早产儿脑损伤结果高度相似。研究表明早产狒狒正压通气吸入 NO 后脑质量和体质量均减轻,但脑质量/体质量增加,NO 无明显的脑损害和保护作用[27]。同样,早产狒狒生后予机械通气 14 d,生后 6 d 时结扎未闭的动脉导管,结扎组脑质量和体质量均减轻,但脑质量/体质量增加了[28]。另外,予早产狒狒持续正压通气,一组从出生后 24 h 开始,另一组从出生后 5 d 开始,对照组不予通气,28 d 后对小脑组织结构进行评价。结果显示,与对照组比较,5 d 组小脑质量减少而 24 h 组无差别。与对照组和 24 h 组比较,5 d 组小脑质量/全脑质量增加。所有动物无显著的小脑损伤,但形态学发育参数有微结构改变,小胶质细胞免疫反应性在通气组增加,5 d 组高于 24 h 组,提示呼吸疗法影响了早产狒狒的小脑发育[29]。

7　早产儿 IVH 动物模型

生发层基质-脑室内出血是早产儿常见的神经学问题。对孕 29 d(足月为 30 ~ 35 d)的兔子剖腹取胎,3 h 后予幼兔腹腔内注射丙三醇,约 80% 的幼兔发生 IVH。与对照组相比,IVH 组幼兔脑室周围可见较多嗜中性粒细胞和小胶质细胞围绕,室周凋亡和变性神经元明显多于皮质。β-淀粉样前体蛋白和神经微丝的免疫标记提示发生了轴突损害。神经行为学上 IVH 组的行走能力较对照组差且不稳定。尚未发现急性系统中毒的表现。同时,从早产儿的尸解上也发现了同样的 IVH 脑室周围细胞凋亡和浸润的结果,而在无 IVH 组却未发现。因而,该模型能作为早产儿 IVH 的动物模型,并能提供急性脑损伤的证据,为预防 IVH 和出血后的并发症奠定了基础[30]。

8　展望

目前尚无一种动物模型能模拟所有的早产儿脑损伤,每种模型均有其优缺点,应针对研究方向和研究重点选择适宜的动物及动物模型。多脑回动物如猫、狗、猪、羊、兔等因饲养相对困难、费用较贵等原因限制了其在实验中的大量应用,非人类的灵长类动物则更加昂贵和稀少。比较而言,非多脑回动物鼠类具有其独特的优势,例如体形小、数量大、价格便宜、易饲养和观察等,所以早产儿脑损伤的体内实验研究主要选择鼠类动物模型。鼠的生后缺氧缺血模型、生后感染模型、宫内缺氧和宫内感染模型均是早产儿脑损伤较为理想的模型之一。而且,绝大部分脑瘫的发生是早产儿脑损伤的后遗效应,早产儿的存活只是临床救治的初级目标,更高级的目标是其生存质量的保证。因此,近年来对早产儿脑损伤的研究除了病理生理机制以外,更倾向于行为学如学习记忆以及运动心理等方面的研究。而鼠类的遗传学特征稳定,行为学表现多样,与人类非常近似,所以早产儿脑损伤鼠动物模型的远期神经行为学研究,对脑瘫的防治进展具有重要意义。

总之,早产儿脑损伤动物模型的建立使我们能够对早产儿脑损伤发生的病理生理机制等进行深入研究,有助于进行治疗策略与治疗方法的验证,并开辟进一步的研发方向。相信今后

会建立更多更接近临床的动物模型,使我们对早产儿脑损伤的研究更趋完善。

关键词:早产儿;脑损伤;动物模型

中图法分类号:R722.6 **文献标识码**:A

参考文献:

[1] Skoff R P, Bessert D, Barks J D, *et al*. Plasticity of neurons and glia following neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats[J]. Neurochem Res, 2007, 32(2): 331 – 342.

[2] Back S A, Riddle A, Hohimer A R. Role of instrumented fetal sheep preparations in defining the pathogenesis of human periventricular white-matter injury[J]. J Child Neurol, 2006, 21(7): 582 – 589.

[3] Stadlin A, James A, Fiscus R, *et al*. Development of a postnatal 3-day-old rat model of mild hypoxic-ischemic brain injury[J]. Brain Res, 2003, 993(1 – 2): 101 – 110.

[4] Hagberg H, Peebles D, Mallard C. Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults [J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002, 8(1): 30 – 38.

[5] Zhu C, Wang X, Xu F, *et al*. The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia[J]. Cell Death Differ, 2005, 12(2): 162 – 176.

[6] McCarran W J, Goldberg M P. White matter axon vulnerability to AMPA/kainate receptor-mediated ischemic injury is developmentally regulated[J]. J Neurosci, 2007, 27(15): 4220 – 4229.

[7] Inder T, Neil J, Yoder B, *et al*. Non-human primate models of neonatal brain injury[J]. Semin Perinatol, 2004, 28(6): 396 – 404.

[8] Sheldon R A, Chuai J, Ferriero D M. A rat model for hypoxic-ischemic brain damage in very premature infants[J]. Biol Neonate, 1996, 69(5): 327 – 341.

[9] Tai W C, Burke K A, Dominguez J F, *et al*. Growth deficits in a postnatal day 3 rat model of hypoxic-ischemic brain injury[J]. Behav Brain Res, 2009, 202(1): 40 – 49.

[10] Uehara H, Yoshioka H, Kawase S, *et al*. A new model of white matter injury in neonatal rats with bilateral carotid artery occlusion[J]. Brain Res, 1999, 837(1 – 2): 213 – 220.

[11] Goni-de-Cerio F, Alvarez A, Caballero A, *et al*. Early cell death in the brain of fetal preterm lambs after hypoxic-ischemic injury[J]. Brain Res, 2007, 1151: 161 – 171.

[12] Trescher W H, Lehman R A, Vannucci R C. The influence of growth retardation on perinatal hypoxic-ischemic brain damage[J]. Early Hum Dev, 1990, 21(3): 165 – 173.

[13] Mallard C, Loeliger M, Copolov D, *et al*. Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth-restriction[J]. Neuroscience, 2000, 100(2): 327 – 333.

[14] De-Haan H H, Gunn A J, Williams C E, *et al*. Brief repeated umbilical cord occlusions cause sustained cytotoxic cerebral edema and focal infarcts in near-term fetal lambs[J]. Pediatr Res, 1997, 41(1): 96 – 104.

[15] Derrick M, Luo N L, Bregman J C, *et al*. Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: a model for human cerebral palsy? [J]. J Neurosci, 2004, 24(1): 24 – 34.

[16] Derrick M, Drobyshevsky A, Ji X, *et al*. A model of cerebral palsy from fetal hypoxia-ischemia[J]. Stroke, 2007, 38(2 Suppl): 731 – 735.

[17] Normann E, Lacaze-Masmonteil T, Eaton F, *et al*. A novel mouse model of Ureaplasma-induced perinatal inflammation: effects on lung and brain injury[J]. Pediatr Res, 2009, 65(4): 430 – 436.

[18] Kumral A, Baskin H, Yesilirmak D C, *et al*. Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain[J]. Neonatology, 2007, 92(4): 269 – 278.

[19] Yesilirmak D C, Kumral A, Baskin H, *et al*. Activated protein C reduces endotoxin-induced white matter injury in the developing rat brain[J]. Brain Res, 2007, 1164: 14 – 23.

[20] Edwards A D, Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury[J]. Curr Opin Pediatr, 2006, 18(2): 119 – 124.

[21] Girard S, Kadhim H, Beaudet N, *et al*. Developmental motor deficits induced by combined fetal exposure to lipopolysaccharide and early neonatal hypoxia/ischemia: a novel animal model for cerebral palsy in very premature infants [J]. Neuroscience, 2009, 158(2): 673 – 682.

[22] Yis U, Kurul S H, Kumral A, *et al*. Effect of erythropoietin on oxygen-induced brain injury in the newborn rat[J]. Neurosci Lett, 2008, 448(3): 245 – 249.

[23] Sedowofia K, Giles D, Wade J, *et al*. Myelin expression is altered in the brains of neonatal rats reared in a fluctuating oxygen atmosphere [J]. Neonatology, 2008, 94(2): 113 – 122.

[24] Nunez J L, Alt J J, McCarthy M M. A novel model for prenatal brain damage. II. Long-term deficits in hippocampal cell number and hippocampal-dependent behavior following neonatal GABAA receptor activation [J]. Exp Neurol, 2003, 181(2): 270 – 280.

[25] Chen A, Dimambro N, Clowry G J. A comparison of behavioural and histological outcomes of periventricular injection of ibotenic acid in neonatal rats at postnatal days 5 and 7[J]. Brain Res, 2008, 1201: 187 – 195.

[26] Inder T, Neil J, Yoder B, *et al*. Patterns of cerebral injury in a primate model of preterm birth and neonatal intensive care[J]. J Child Neurol, 2005, 20(12): 965 – 967.

[27] Rees S M, Camm E J, Loeliger M, *et al*. Inhaled nitric oxide: effects on cerebral growth and injury in a baboon model of premature delivery [J]. Pediatr Res, 2007, 61(5 Pt1): 552 – 558.

[28] Loeliger M, Inder T E, Dalitz P A, *et al*. Developmental and neuropathological consequences of ductal ligation in the preterm baboon [J]. Pediatr Res, 2009, 65(2): 209 – 214.

[29] Rees S M, Loeliger M M, Munro K M, *et al*. Cerebellar development in a baboon model of preterm delivery: impact of specific ventilatory regimes[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2009, 68(6): 605 – 615.

[30] Georgiadis P, Xu H, Chua C, *et al*. Characterization of acute brain injuries and neurobehavioral profiles in a rabbit model of germinal matrix hemorrhage[J]. Stroke, 2008, 39(12): 3378 – 3388.

(编辑 汪勤俭)