

新生儿化脓性脑膜炎脑损伤机制及长期神经发育损害

尤海容, 邓春*

重庆医科大学附属儿童医院 重庆

【摘要】血脑屏障的破坏、小胶质细胞激活、炎症损伤会对早期大脑发育产生不利影响, 导致婴儿的长期神经损伤。在新生儿中预防感染、早期管理、密切随访和早期干预的策略仍然是改善结果的基础。

【关键词】新生儿; 化脓性脑膜炎; 脑损伤; 小胶质细胞; 炎症; 神经发育损害

Mechanism of brain injury and long-term neurodevelopmental impairment in neonatal purulent meningitis

Hairong You, Chun Deng*

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

【Abstract】 The destruction of blood-brain barrier, activation of microglia and inflammatory injury will have adverse effects on early brain development and lead to long-term nerve injury in infants. Strategies for infection prevention, early management, close follow-up and early intervention in newborns remain the basis for improving outcomes.

【Keywords】 Newborn; Purulent Meningitis; Brain Damage; Microglia; Inflammation; Neurodevelopmental Damage

新生儿化脓性脑膜炎(新生儿化脑)(neonatal purulent meningitis, NPM)又称为新生儿细菌性脑膜炎(neonatal bacterial meningitis, NBM),是新生儿期由于细菌感染引起的最常见的一种颅内感染性疾病^[1],常并发于新生儿败血症。近些年,随着新生儿救治技术的提高及有效抗生素的广泛使用,新生儿化脓性脑膜炎的生存率显著提高,但仍有较高的致残率。一项研究表明,患儿父母、新生儿科医护人员等利益相关群体确定了运动能力、一般认知能力、生活质量等远期神经发育情况为新生儿治疗、研究的主要目标^[2]。本文就新生儿化脓性脑膜炎的对大脑的损伤机制及对长期神经发育影响展开阐述。

1 新生儿化脓性脑膜炎的流行病学

由于细胞和体液免疫不成熟,新生儿极易患脑膜炎和败血症。英国、美国等发达国家新生儿脑膜炎发生率在 0.2-0.3%,死亡率约 10%~15%^[3]。发展中国家发病率更高,为每 1000 名活产儿 0.8 至 6.1 人,死亡率高达 58%^[4]。但是,实际发生率可能

被低估,因为在新生儿重症监护病房(NICU),因患儿病情不稳定、病情危重等原因导致只有约 30%至 50%的怀疑败血症的患儿进行了腰椎穿刺,并且 75%的患儿行腰椎穿刺的时间发生在开始使用广谱抗生素之后,因此,脑脊液培养结果可能会受此影响^[4]。多篇报道阐述了,在过去的 40 年中,随着新生儿救治技术的提高及三代抗生素的使用,新生儿化脑的死亡率大幅下降,但发病率并没有明显改变^[5-7],严重后遗症的比例也依然较高。自 20 世纪 90 年代末以来,随着新生儿化脑生存率的提高,约有多达一半的存活儿患有神经发育损害(NDI),包括包括癫痫发作、认知缺陷、运动问题以及听力和视力障碍。存活新生儿中中重度 NDI 的比率在 15%至 25%之间^[8-15]。在我国大肠埃希菌为主要致病菌^[16],在英国、爱尔兰、加拿大、美国,B 组链球菌(GBS)和大肠杆菌是新生儿化脓性脑膜炎主要致病菌,其中大肠杆菌是早产儿细菌性脑膜炎的第一大病因,单核增生李斯特菌为新生儿化脓性脑膜炎特有的病原^[5,17-18]。

*通讯作者: 邓春。

2 化脓性脑膜炎的引起脑损伤机制

发育成熟的大脑因为有血脑屏障的作用, 物质很难通过屏障对脑组织进行损害, 但新生儿的大脑因为发育不够完善, 各种感染易引发化脑。当血液传播的细菌渗入血脑屏障 (blood brain barrier, BBB), 进入中枢神经系统时, 细菌性脑膜炎就开始了。细菌性脑膜炎病理生理学的标志性事件包括: 感染患者细胞因子/趋化因子水平升高, 许多脑膜病原体通过使粘附连接、紧密连接 (tight junctions, TJs) 受损导致内皮屏障完整性破坏, 以及 BBB 破坏^[19]。

3.1 病原体破坏 BBB

BBB 是一种结构和功能屏障, 能控制物质进入大脑。选择通透性是 BBB 的主要特征。脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cell, BMEC) 是 BBB 的主要构成细胞, 星形胶质细胞和基底膜是 BBB 的主要内皮周结构^[20]。闭锁蛋白、封闭蛋白、连接粘附分子 (junctional adhesion molecules, JAMs) 和闭合小环蛋白 (ZO)-1 是细胞间紧密连接蛋白的主要成分^[21]。控制底物通过血脑屏障的胞外通路是这些蛋白质的主要功能。在中枢神经系统的病理状态下, 中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞都会被募集, 与原有的小胶质细胞起互补作用^[22]。在 BBB 炎症期间, 单个核细胞和循环中性粒细胞被吸引到感染部位, 并在小血管特别是小静脉周围的血管周围空间产生“袖口”, 可以在血管周发生免疫反应^[23]。此外, 细胞因子和其他因子以及单核细胞也会在血脑屏障炎症中激活内皮细胞之间的 TJs, 然后通过细胞外途径进入^[23]。在正常血脑屏障中, 可能会发生脱脂过程, 单核细胞直接穿透内皮细胞的细胞质, 而不是通过细胞外通路^[24]。不同病原损害 BBB 的方式不相同, 以下阐述新生儿脑膜炎主要病原对 BBB 的破坏过程。

(1) 大肠埃希菌

大肠杆菌是兼性厌氧菌, 正常情况下大多数大肠杆菌菌株是无害的, 它们产生维生素 K2, 同时阻止致病细菌在肠道的定植。菌毛负责启动大肠杆菌 K1 与 BMECs 的结合^[25]。大肠杆菌侵入 BBB 的方式主要有 3 种。1) 增加 BBB 通透性: Khan 等人的研究表明, 细胞毒性坏死性因子-1 (CNF-1) 激活 Ras 同源基因家族成员 A (RhoA), 导致大肠杆菌

K1 侵袭 BMECs, 增加 BBB 的渗透^[26]。2) 受体介导内化: 层粘连蛋白受体 (laminin receptor, LR) 被认为是大肠杆菌 K1 到 BMECs 的主要内化受体^[27], 这可能促进细菌入侵 BBB。3) 阻断补体级联反应: 此外, 另一种穿透中枢神经系统的方法是通过大肠杆菌外膜蛋白 OmpA 与 C4 结合蛋白 (C4 bp) 结合, C4 是一种经典的补体通路调节因子, 可以阻断补体级联反应, 从而避免细菌溶解和被免疫细胞识别^[28]。一旦宿主对感染作出反应, 炎症细胞因子和趋化因子升高, 导致血脑屏障功能障碍和疾病。此前的研究表明, 大肠杆菌与 BMECs 结合, 导致 IL-6 和 IL-8 胞外释放^[29]。此外, 通过优势细胞表面抗原 OmpA, 大肠杆菌 K1 通过诱导诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达增加大脑内皮细胞 NO 的产生, NO 是一种重要的脑血管通透性调节剂, NO 产生增多可削弱血脑屏障完整性并刺激细菌入侵^[30], 进而导致 BBB 被破坏。

(2) B 族链球菌

无乳链球菌或 B 群链球菌 (group B Streptococcus, GBS) 是过氧化氢酶阴性、溶血和兼性厌氧菌。是一种无害的人类微生物群, 寄生在 30% 的健康成人的泌尿生殖系统和胃肠道, 但在新生儿 GBS 可能会发生严重的侵袭性感染^[31]。基于 GBS 荚膜多糖免疫反应性, 已鉴定出 10 种 GBS 血清型 (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX)^[32]。GBS 中存在多种致病因子, 可与 BMECs 相互作用, 如脂磷壁酸 (lipoteichoic acid, LTA)、 β -溶血素/细胞溶血素 (β -H/C)、菌毛、富丝氨酸重复序列 (Srr) 蛋白, 以及高毒性 GBS 黏附力^[33]。但是, GBS 穿过血脑屏障时, 没有细胞内紧密连接中断的证据, 也没有检测到细胞间的微生物^[34]。最近, 已经证明 GBS 菌毛蛋白 PilA 和 Srr-1 与宿主细胞外基质成分结合, 刺激血脑屏障破坏和增强脑膜炎^[35]。细胞因子和其他促炎分子, 如 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 可以被不同的脑细胞诱导, 响应细菌刺激, 随后, 其他炎症介质级联被触发, 如 MMP, MPO 和 ROS 等。先前的一项研究测量了 GBS 诱导的脑膜炎模型中新生大鼠海马和皮质中的细胞因子、趋化因子、MPO 和氧化应激水平^[36], 数据显示, 海马 GBS 感染后 MPO、细胞因子诱导的 CINC-1、IL-1 β 、IL-6、IL-10 和 TNF- α 水平均升高^[36]。推测新生儿中枢神经系统的

细菌感染是严重的, 其中复杂的细胞因子和趋化因子网络, 其他炎症介质和氧化剂倾向于放大疾病, 并可能导致血脑屏障的破坏^[36]。在急性细菌性脑膜炎菌毛蛋白 (PilA) 介导 GBS 附着到大脑内皮时, 发现中性粒细胞渗透, 其中, 体内研究表明, 大量细菌中枢神经系统渗透和血脑屏障通透性增加与中性粒细胞浸润有关^[36]。

3.2 小胶质细胞激活

胎儿发育中小胶质细胞主要来源于骨髓来源的单核细胞, 并在孕早期进入中枢神经系统。这些细胞在妊娠 16 至 22 周时在人类前脑中变得逐渐发育成熟, 并在 20 至 35 周逐渐迁移通过白质, 然后到达大脑皮层^[37]。在各种促炎状态 (炎症, 缺氧、缺血等) 可激活有破坏性的小胶质细胞表型和造成脑白质损伤, 且新生儿期, 尤其早产儿期大脑白质中小胶质细胞数量较多。一项研究表明, 暴露于大肠埃希菌的大鼠幼崽的大脑中细胞因子的表达增加, 小鼠小胶质细胞的有数量增加及激活/形态转化, 对这些大脑的免疫组织化学评估表明, 与脑室周围区域和海马体的激活状态相关的小胶质细胞数量增加和形态变化^[38]。同时, 有研究表明激活的小胶质细胞突触前轴突末端谷氨酸释放的可能性增加^[39], 因此, 免疫刺激后的小胶质细胞激活不仅可能在诱导中枢神经系统炎症中发挥作用, 而且还直接影响发育中大脑的神经传递。这种激活促炎状态的小胶质细胞称为 M1。处于未激活状态 (M2) 的小胶质细胞在轴突发育、少突胶质细胞发育——髓鞘形成、血管形成、突触发育和修剪以及神经回路形成等脑成熟方面发挥重要作用^[40]。由于 M2 小胶质细胞的这些关键发育作用, 全身炎症等情况发生时将这些 M2 细胞激活为具有促炎功能的 M1 细胞, 可能对新生儿脑发育成熟有重要影响。

3.3 炎症损害

微生物表达保存的病原体相关分子模式 (PAMPs) 序列, 如脂多糖 (LPS) 或双链 RNA, 这些可以通过模式识别受体, 如 toll 样受体 (TLR), 在败血症和脑膜炎等感染情况下被人类细胞识别^[41]。当新生儿的免疫系统识别这些病原体时, 会产生级联反应, 最终导致促炎因子和趋化因子的激活, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β) 和 IL-6 等。适应性免疫反应在早产儿是独特的因为

与成人相比, 抑制产生辅助 1 型 (Th1) 细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α , IL- 1β , 干扰素- γ (IFN- γ), IL-12; 促进产生辅助 2 型 (Th2) 细胞因子, 导致增加对感染的易感性^[42]。这反过来又刺激了早产儿炎症反应的失调, 导致了促炎状态。细胞因子可能通过血液传播途径或通过免疫细胞、脑内皮细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元的内源性产生进入中枢神经系统。细胞因子也可能激活早产儿大脑中的局部免疫细胞。星形胶质细胞和小胶质细胞是两种主要的中枢神经系统细胞类型, 它们通过分泌细胞因子和趋化因子参与脑内免疫相互作用。星形胶质细胞、小胶质细胞既表达细胞因子, 也可以被 IL- 1β 和 IFN- γ 受体等细胞因子激活^[43]。各种细胞因子, 特别是 TNF- α 和 IFN- γ 已经在新生儿脑室旁白质软化和白质病变中被直接分离出来, 分别在小胶质细胞/巨噬细胞和星形胶质细胞中特异性表达^[44]。对早产儿尸体解剖脑组织标本的免疫组化染色表明, 在未成熟大脑的白质病变中, 拟形成髓鞘的少突胶质细胞中存在氧化和氮化损伤^[45]。局部小胶质细胞参与炎症相关的早产儿脑损伤的程度可能与其特殊发展及成熟依赖位置有关。

目前的证据和观察表明, 引起兴奋毒性和自由基攻击的活跃胎儿大脑免疫反应, 继发于全身炎症损伤, 而不是病原体进入发育中的中枢神经系统本身所引起, 这可能是早产儿脑损伤的关键发病机制

4 化脑与长期神经发育结局的关系

在一项临床医生的调查中, 在医院和医生进行匹配后的情况下, 5 岁时新生儿细菌性脑膜炎组的严重残疾比没有脑膜炎组的数量增加 4 至 16 倍。存活的细菌性脑膜炎新生儿患脑瘫 (cerebral palsy, CP)、认知障碍、行为问题、语言、听觉和视觉障碍的风险增加^[12]。

早产儿比足月儿更易发生化脓性脑膜炎, 患有脑膜炎的早产儿死亡和神经发育损害 (Neurodevelopmental impairment, NDI) 风险显著增加^[46]。在美国进行的一项大型队列研究中, 矫正胎龄 18 至 22 个月时对超极低出生体重儿 (ELBW) 进行全面随访, 与未感染 (ELBW) 组相比, 脑膜炎组明显更有可能出现不良的神经发育结果^[47]。一项研究表明, 就诊断 GBS 而言, 胎龄 < 26 周的早产儿比足月儿诊断的几率高 22 倍 (95% CI 17.6-27.3, $p < 0.0001$),

26-31 周早产儿比足月儿诊断的几率高 16.6 倍(95% CI 15.1-18.3, $p < 0.0001$), 32-36 周早产儿比足月儿的诊断几率高 5.2 倍(95% CI 4.8-5.5, $p < 0.0001$)^[7]。法国一项大样本前瞻性研究指出大肠杆菌脑膜炎在早产儿中的发生率是足月婴儿的 7 倍^[46]。

总的来说发生不良结局的风险不受病原体影响^[8,10,47]。有一些少见病原如空肠弯曲菌^[48], 引起的新生儿脑膜炎由于病例数较少, 少见有报道远期神经预后相关情况。有学者怀疑革兰氏阴性菌感染的婴儿可能比感染其他病原体的婴儿有更差的神经发育结果, 这可能部分是由于感染革兰氏阴性菌和真菌的人死亡率较高^[47]。B 组链球菌 (GBS) 是新生儿脑膜炎的主要原因^[7]。GBS 脑膜炎幸存儿的当代长期随访结果显示, 56% 的儿童功能正常。其余患者持续轻度至中度 (25%) 或严重 (19%) 神经发育损害^[11], 与无 GBS 患儿相比, GBS 患儿视力损害 (HR 7.0 95% CI 4.1-12.1)、脑瘫 (HR 9.3 95% CI 6.6-13.3)、脑积水 (HR 17.3 95% CI 13.8-21.6) 相对发生率较高^[7]。

从脑脊液中分离细菌是预测长期残疾的最佳单项指标, 其敏感性为 81%, 特异性为 46%^[12]。在加拿大及中国台湾的系列研究中, 不良结局发生与癫痫、脑脊液 > 5 g/L 蛋白和脑积水相关^[18]。

5 总结与展望

综上新生儿脑膜炎使新生儿脑损伤及 NDI 风险增加, 改善新生儿化脓性脑膜炎相关 NDI 可以从以下方面着手, 包括 (1) 加强的围产期管理, 避免早产及感染。如在英国, 皇家妇产科医师学院 (RCOG) 2017 年更新了指南, 将产时抗生素预防 (IAP) 推广到已确诊的早产或在前一次妊娠中检测到 GBS 的妇女^[7]。(2) 感染的早期诊断和合适的治疗 (3) 对高危婴儿进行长期随访和早期干预。

参考文献

[1] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学[J]. 人民卫生出版社, 2002.

[2] Webbe J, Duffy J, Afonso E, et al. Core Outcomes in Neonatology: Development of a Core Outcome Set for Neonatal Research[J]. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 2020 Jul;105(4):425-431.

[3] Sewell E, Roberts J, Mukhopadhyay S. Association of Infection in Neonates and Long-term Neurodevelopmental

Outcome[J]. Clinics in Perinatology, 2021, 48(2):251-261.

[4] Ku LC, Boggess KA, Cohen-wolkowicz M. Bacterial Meningitis in Infants[J]. Clinics in Perinatology, 2015, 42(1): 29-45.

[5] Okike IO, Ladhani SN, Johnson AP, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Poor Outcome in Infants Less Than 90 Days of Age with Bacterial Meningitis in the United Kingdom and Ireland[J]. Pediatric Infectious Disease Journal, 2018 Sep; 37(9): 837-843.

[6] Schuchat A, Robinson K, Ph M, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007.[J]. New England Journal of Medicine, 1997, 337(14): 970-976.

[7] Kadambari S, Trotter CL, Heath PT, et al. Group B Streptococcal Disease in England (1998 - 2017): a Population Based Observational Study[J]. Clinical Infectious Diseases, 2021 Jun 1; 72(11):e791-e798.

[8] Doctor BA, Newman N, Minich NM, et al. Clinical Outcomes of Neonatal Meningitis in Very-low-birth-weight Infants[J]. Clinical Pediatrics, 2001, 40(9): 473-480.

[9] Maya KL, Russell NJ, Seale AC, et al. Neurodevelopmental Impairment in Children After Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses[J]. Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2017 Nov 6;65(suppl_2):S190-S199.

[10] Stevens, J. P, Eames, et al. Long Term Outcome of Neonatal Meningitis.[J]. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition, 2003 May;88(3):F179-84.

[11] Libster R, Edwards KM, Levent F, et al. Long-term Outcomes of Group B Streptococcal Meningitis[J]. Pediatrics, 2012 Jul;130(1):e8-15.

[12] Louvois J, Halket S, Harvey D. Neonatal Meningitis in England and Wales: Sequelae at 5 Years of Age[J]. European Journal of Pediatrics, 2005, 164(12): 730-734.

[13] Louvois JD, Blackbourn J, Hurley R, et al. Infantile Meningitis in England and Wales: a Two Year Study.[J]. Archives of Disease in Childhood, 1991, 66(5): 603-607.

- [14] Klinger G, Chin CN, Beyene J, et al. Predicting the Outcome of Neonatal Bacterial Meningitis[J]. *Pediatrics*, 2000 Sep; 106(3): 477-82.
- [15] Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial Meningitis in the Newborn: a Prospective Study of Mortality and Morbidity[J]. *Seminars in Perinatology*, 1999, 23(3): 218-225.
- [16] 赵智. 新生儿化脓性脑膜炎的多中心回顾性临床流行病学研究[D].: 重庆医科大学, 2016.
- [17] Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, et al. Incidence, Etiology, and Outcome of Bacterial Meningitis in Infants Aged <90 Days in the United Kingdom and Republic of Ireland: Prospective, Enhanced, National Population-based Surveillance.[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2014 Nov 15; 59(10):e150-7.
- [18] Bowes, Jennifer, Roberts, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants[J]. *Pediatrics: Official Publication of the American Academy of Pediatrics*, 2017 Jul; 140(1):e20170476.
- [19] Sorge NV, Doran KS. Defense at the Border: the Blood-brain Barrier Versus Bacterial Foreigners[J]. *Future Microbiology*, 2012, 7(3): 383-394.
- [20] Rui PM, Sousa F, Almeida A, et al. Theranostic Biomaterials for the Regulation of the Blood-brain Barrier[J]. *Micro and Nano Technologies*, 2019, 303-319.
- [21] Hawkins, B. T. The Blood-brain Barrier/neurovascular Unit in Health and Disease[J]. *Pharmacological Reviews*, 2005, 57(2): 173-185.
- [22] Davoust N, Vuailat C, Androdias G, et al. From Bone Marrow to Microglia: Barriers and Avenues[J]. *Trends in Immunology*, 2008, 29(5): 227-234.
- [23] Konsman J, Drukarch B, Van?dam AM. (peri)vascular Production and Action of Pro-inflammatory Cytokines in Brain Pathology[J]. *Clinical Science*, 2007, 112(1): 1-25.
- [24] Wolburg H, Wolburg-buchholz K, Engelhardt B. Diapedesis of Mononuclear Cells Across Cerebral Venules During Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Leaves Tight Junctions Intact[J]. *Acta Neuropathologica*, 2005, 109(2): 181-190.
- [25] Teng CH, Cai M, Shin S, et al. Escherichia Coli K1 Rs218 Interacts with Human Brain Microvascular Endothelial Cells Via Type 1 Fimbria Bacteria in the Fimbriated State[J]. *Infection & Immunity*, 2005, 73(5): 2923.
- [26] Khan NA, Wang Y, Kim KJ, et al. Cytotoxic Necrotizing Factor-1 Contributes to Escherichia Coli K1 Invasion of the Central Nervous System[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(18): 15607.
- [27] Kim KJ, Chung JW, Kim KS. 67-kda Laminin Receptor Promotes Internalization of Cytotoxic Necrotizing Factor 1-expressing Escherichia Coli K1 Into Human Brain Microvascular Endothelial Cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(2): 8-1360.
- [28] Prasadarao NV, Blom AM, Villoutreix BO, et al. A Novel Interaction of Outer Membrane Protein a with C4b Binding Protein Mediates Serum Resistance of Escherichia Coli K1[J]. *Journal of Immunology*, 2002, 169(11): 6352.
- [29] Zhou Y, Tao J, Yu H, et al. Hcp Family Proteins Secreted Via the Type Vi Secretion System Coordinately Regulate Escherichia Coli K1 Interaction with Human Brain Microvascular Endothelial Cells[J]. *Infection & Immunity*, 2012, 80(3): 1243.
- [30] Mittal R, Prasadarao NV. Nitric Oxide/cgmp Signalling Induces Escherichia Coli K1 Receptor Expression and Modulates the Permeability in Human Brain Endothelial Cell Monolayers During Invasion[J]. *Cellular Microbiology*, 2010, 12(1): 67-83.
- [31] Morven, S, Edwards, et al. Group B Streptococcal Infections in Elderly Adults.[J]. *Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2005 Sep 15; 41(6):839-47.
- [32] Rosa-fraile M, Dramsi S, Spellerberg B. Group B Streptococcal Haemolysin and Pigment, a Tale of Twins[J]. *Fems Microbiology Reviews*, 2014, 38(5): 932-946.
- [33] Tazi A, Disson O, Bellais S, et al. The Surface Protein HvgA Mediates Group B Streptococcus Hypervirulence and Meningeal Tropism in Neonates[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2010, 207(11): 2313-2322.

- [34] Kim, Sik K. Mechanisms of Microbial Traversal of the Blood-brain Barrier.[J]. Nature Reviews Microbiology, 2008, 6(8): 625-634.
- [35] Seo HS, Mu R, Kim BJ, et al. Binding of Glycoprotein Srr1 of Streptococcus Agalactiae to Fibrinogen Promotes Attachment to Brain Endothelium and the Development of Meningitis[J]. Plos Pathogens, 2012, 8(10): 0.
- [36] Barichello T, Lemos JC, Generoso JS, et al. Oxidative Stress, Cytokine/chemokine and Disruption of Blood-brain Barrier in Neonate Rats After Meningitis By Streptococcus Agalactiae.[J]. Neurochemical Research, 2011, 36(10): 30-1922.
- [37] Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, et al. Development of Microglia in the Cerebral White Matter of the Human Fetus and Infant.[J]. Journal of Comparative Neurology, 2010, 497(2): 199-208.
- [38] Kannan S, Saadani-makki F, Balakrishnan B, et al. Magnitude of [c-11]pk11195 Binding Is Related to Severity of Motor Deficits in a Rabbit Model of Cerebral Palsy Induced By Intrauterine Endotoxin Exposure[J]. Developmental Neuroscience, 2011, 33(3): 231-240.
- [39] Kelley MH, Wu WW, Lei J, et al. Functional Changes in Hippocampal Synaptic Signaling in Offspring Survivors of a Mouse Model of Intrauterine Inflammation[J]. Journal of Neuroinflammation, 2017, 14(1): 180.
- [40] Hammond TR, Daisy R, Beth S. Microglia and the Brain: Complementary Partners in Development and Disease[J]. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2018, 34(1): 0-0.
- [41] Wynn JL, Levy O. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early-onset Neonatal Sepsis[J]. Clinics in Perinatology, 2010, 37(2): 307-337.
- [42] Wynn JL, Scumpia PO, Winfield RD, et al. Defective Innate Immunity Predisposes Murine Neonates to Poor Sepsis Outcome but Is Reversed By Tlr Agonists.[J]. Blood, 2008, 112(5): 1750.
- [43] Vela JM, Molina-holgado E, Arévalo-martín A, et al. Interleukin-1 Regulates Proliferation and Differentiation of Oligodendrocyte Progenitor Cells.[J]. Molecular & Cellular Neuroscience, 2002, 20(3): 489-502.
- [44] Folkerth RD, Keefe RJ, Haynes RL, et al. Interferon - γ Expression in Periventricular Leukomalacia in the Human Brain[J]. Brain Pathology, 2004 Jul;14(3):265-74.
- [45] Back SA, Ning LL, Mallinson RA, et al. Selective Vulnerability of Preterm White Matter to Oxidative Damage Defined By F2-isoprostanes.[J]. Annals of Neurology, 2010, 58(1): 108-120.
- [46] Romain B, Stéphane B, Philippe B, et al. Escherichia Coli Meningitis Features in 325 Children From 2001 to 2013 in France[J]. Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2015, (5): 779.
- [47] Stoll BJ, Hansen NI, Adams-chapman I, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-birth-weight Infants with Neonatal Infection[J]. Jama the Journal of the American Medical Association, 2004, 292(19): 2357-2365.
- [48] Tsoni K, Papadopoulou E, Michailidou E, et al. Campylobacter Jejuni Meningitis in a Neonate: a Rare Case Report[J]. Journal of Neonatal-perinatal Medicine, 2013, 6(2): 5-183.

收稿日期: 2021年11月9日

出刊日期: 2021年12月10日

引用本文: 尤海容, 邓春, 新生儿化脓性脑膜炎脑损伤机制及长期神经发育损害[J]. 国际临床研究杂志, 2021, 5(4): 93-98.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20210051

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS