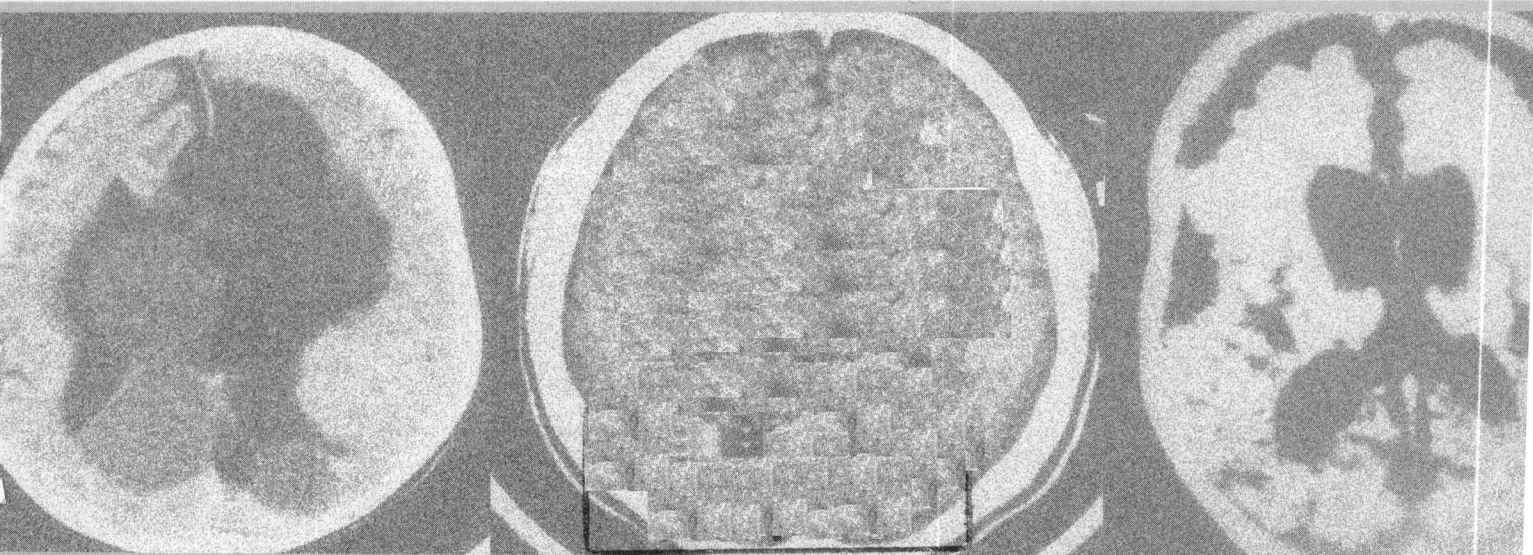


Fetal and Neonatal Brain Injury

胎儿和新生儿脑损伤

主编 邵肖梅 桂永浩

主审 樊绍曾



上海科技教育出版社

以在平等的基础上沟通,难以同家长参与治疗的积极性。当治疗效果不佳或出现问题时,家长易把责任归咎于治疗师,造成医患矛盾。以家长为中心的治疗取向,家长是治疗的主导者,治疗师和家

1. Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Swin JE, et al. The Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment: Screening for Social-Emotional Problems and Delays in Competence. *J Abnorm Child Psychol*. 2004;32:143.
2. Carter AS, Briggs-Gowan MJ, Jones SM, et al. The infant-toddler social and emotional assessment (ITSEA): factor structure, reliability, and validity. *J Abnorm Child Psychol*. 2003;31:495.
3. Carter AS, Briggs-Gowan MJ, Davis NO. Assessment of young children's social-emotional development and psychopathology: recent advances and recommendations for practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:109.
4. Kim JM, Mahoney C. The effects of relationship focused intervention on Korean parents and their young children with dis-

以在平等的基础上沟通,难以同家长参与治疗的积极性。当治疗效果不佳或出现问题时,家长易把责任归咎于治疗师,造成医患矛盾。以家长为中心的治疗取向,家长是治疗的主导者,治疗师和家

(六) 参考文献

1. Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Swin JE, et al. The Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment: Screening for Social-Emotional Problems and Delays in Competence. *J Abnorm Child Psychol*. 2004;32:143.
2. Carter AS, Briggs-Gowan MJ, Jones SM, et al. The infant-toddler social and emotional assessment (ITSEA): factor structure, reliability, and validity. *J Abnorm Child Psychol*. 2003;31:495.
3. Carter AS, Briggs-Gowan MJ, Davis NO. Assessment of young children's social-emotional development and psychopathology: recent advances and recommendations for practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:109.
4. Kim JM, Mahoney C. The effects of relationship focused intervention on Korean parents and their young children with dis-

胎儿和新生儿脑损伤

主 编: 邵肖梅 桂永浩

主 审: 樊绍曾

责任编辑: 蔡 婷

装帧设计: 童郁喜

出版发行: 上海世纪出版股份有限公司
上海科技教育出版社
(上海市冠生园路393号 邮政编码200235)

网 址: www.ewen.cc
www.sste.com

经 销: 各地新华书店

印 刷: 浙江印刷集团有限公司

开 本: 889×1194 1/16

字 数: 990 000

印 张: 32.75

版 次: 2008年1月第1版

印 次: 2008年1月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-5428-4388-3/R·344

定 价: 120.00元

ISBN 978-7-5428-4388-3



9 787542 843883 >

图书在版编目(CIP)数据

胎儿和新生儿脑损伤 / 邵肖梅, 桂永浩主编. —上海:
上海科技教育出版社, 2008. 1

ISBN 978 - 7 - 5428 - 4388 - 3

I. 胎... II. ①邵...②桂... III. ①胎儿—颅脑损伤
②新生儿疾病: 颅脑损伤 IV. R726.511

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 038643 号

编委会名单

主 编

邵肖梅 桂永浩

主 审

樊绍曾

副主编

曹 云 周文浩 杨 红

主编单位

复旦大学附属儿科医院

编 委(按编写章节为序)

王来栓 杨 毅 刘登礼 邵肖梅 程国强 邱鹏玲 孙道开 周文浩 曹 云 杨 群 陈 超
周蓓华 孙 波 桂永浩 王 艺 杨 红 赵敏慧 史 惟 王素娟 许政敏 高鸿云

特邀编委(按编写章节为序)

李笑天 复旦大学附属妇产科医院
鲍秀兰 中国医学科学院北京协和医院
周丛乐 北京大学附属第一医院
虞人杰 清华大学附属第一医院
叶滨滨 中山大学附属第一医院
陈昌辉 四川省医学科学院四川省人民医院
宋文忠 四川省医学科学院四川省人民医院
赵 军 复旦大学附属华山医院 PET 中心
蒋泽栋 英国牛津大学听力研究室
杨于嘉 中南大学附属湘雅医院

Prof Alistair Jan Gunn, University of Auckland, New Zealand

Prof Jian Guan, The Liggins Institute, University of Auckland, New Zealand

序 言

在过去的 20 年中,有关围产期脑的流行病学、实验及临床知识剧增。应用新的影像学技术通过神经解剖学、分子生物学和发育生物学的途径,我们对神经细胞分化、移行、突触形成及轴突生成过程有了进一步的理解。对星形胶质细胞及少突胶质细胞分化和成熟的极端重要性有了更多的认识。对遗传缺陷的疾病如无脑回畸形的研究表明基础科学与临床实践的结合日渐密切。

近 20 年来的实验研究也完全改变了我们在脑对代谢、感染或窒息等损伤反应方面的观点。虽有争议,最重要的概念上的进步是我们认识到损害导致神经元死亡并非即刻发生,而是引发凋亡及相关过程造成神经元延迟死亡。据此提出了临床干预的“时间窗”。应用尖端成像技术得出的临床资料证实,上述反应在成人及婴儿中也存在。从机制上研究集中于发育中的脑对缺氧缺血损伤及炎症损伤的反应,包括损伤导致的急性坏死过程、炎症反应、小胶质细胞激活及迟发的凋亡。继发的兴奋性毒性损伤可能有重要作用。我们还发现在上述反应过程中,脑释放内源性的神经营养因子可能减轻脑损伤并促进修复。

通过对胎儿或新生鼠、羊、猪和狒狒的脑损伤模型,一些实验方法得以发展,并且能够用于对未成熟脑的治疗实验性干预研究,这可对急性脑损伤时一些可能的干预措施进行评估,例如抑制炎症过程,抑制凋亡过程,通过应用钙拮抗药、谷氨酸拮抗药、自由基清除剂等抑制急性坏死反应,也可通过应用营养因子来干扰这些不同的反应过程。最近的临床试验研究结果显示低温将可能用于治疗足月儿缺氧缺血性脑病,这是上述干预研究进展的例证。将动物神经保护作用研究结果外推于人类,这些观察明确地显示新生儿脑病是一进展性的征候群,至少在一时间窗内是可治疗的。不过这些实验研究也提示设计良好的临床试验研究的重要性。

目前还存在一些突出的问题。足月儿的脑损伤可能有一明确的病因,但不幸的是我们评估宫内胎儿大脑状态的方法很有限。我们需要学习如何最优化地使用那些有前景的治疗方法;电生理学惊厥是否重要及应如何处理?足月儿和早产儿脑损伤的机制可能完全不同,然而我们对早产儿脑损伤的发生过程知之甚少,如发育异常与早产有多大的相关性?窒息及炎症反应过程对早产儿脑损伤起多大作用?

有很多胎儿期和围产期的其他原因可引起神经损害。对围产期脑的认识不断更新,使我们今后有望对其有更多的理解,并有助于治疗。神经干细胞移植进行脑修复是新兴的领域,但仍处于实验阶段,距临床应用尚遥远。

围产期的神经科学发展迅速。过去我们治疗和诊断的方法有限,而现在我们能够对脑实施治疗性干预。未来将有许多患儿受益于目前的实验及临床研究成果。

医学科学发展迅速,在重视儿童健康与发展的国家,忙碌的临床医生要积极学习围产神经科学领域的新观念。因此,本书出版是非常及时的,并且包含的内容非常广泛,有大量权威作者参与写作,值得恭贺。

Peter D Gluckman 教授
英国皇家学会会员 (FRS)
儿科学/围产生物医学教授
新西兰奥克兰大学特聘教授
新西兰奥克兰大学 Liggins 研究所所长

Preface

Over the past two decades there has been an explosion of epidemiological, experimental and clinical knowledge about the brain in the perinatal period. Neuroanatomical, molecular and developmental biological approaches supported by newer imaging techniques have increased our understanding of the processes of neural differentiation, migration, synaptogenesis and axonogenesis. There is an increasing understanding of the critical importance of astrocytic and oligodendrocytic differentiation and maturation. Studies of genetic defects underlying diseases such as lissencephaly demonstrate the growing marriage between basic science and clinical observation.

Experimental sciences over these same two decades have totally changed our perspective on the brain's response to metabolic, infective or asphyxial injury. Arguably the most important conceptual advance has been the recognition that neurons often do not die immediately in relation to an insult, but that apoptotic and related processes are induced by the insult which lead to delayed cell death. This generates a critical window for intervention. Clinical data using sophisticated imaging has confirmed similar processes operate in the human adult and infant. Mechanistically, research has focused on how the developing brain responds to hypoxic ischemic insults and to inflammatory insults with acute necrotic processes, inflammatory responses, microglial activation, and delayed apoptosis. The role of secondary excitotoxic injury is probably important. We have also learnt that endogenous neurotrophins are released that may attenuate the brain injury and potentially promote repair.

A number of experimental approaches to brain injury in the fetus and newborn have been developed using species such as the rat, sheep, pig and baboon and has allowed for experimental therapeutic studies in the immature brain. This led to evaluation of several approaches to potential intervention in acute brain injury; inhibition of acute necrotic processes by use of calcium channel blockers, glutamate antagonists, free radical scavengers etc, inhibition of inflammatory processes, inhibition of apoptosis and to the use of trophic agents to interfere with these various processes. The recent clinical trials demonstrating the potential of hypothermia as a therapy in term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy is a demonstration of the progress that has been made. These observations demonstrate unequivocally, the potential for extrapolation of knowledge about neuroprotection from animal to human, that neonatal encephalopathy is a progressive syndrome and that at least within a window of opportunity, is treatable. However these studies also demonstrated the importance of careful well – designed clinical trials.

There are many outstanding questions; brain injury in term infants may have an identifiable cause but unfortunately we have very limited tools for assessing the status of the human fetal brain in utero. There is much to learn about how to optimize the promising therapeutic approaches. How important are electrophysiological seizures? How should they be managed? The mechanisms of brain injury in the premature infant and the term infant may be quite different and we still have a very poor understanding of the processes operative in the preterm infant. To what extent are these developmental abnormalities associated with premature delivery, to what extent are active asphyxial and inflammatory processes operative?

There are many other causes of neurological impairment with their origins in the fetal or perinatal period. The

编者的话

在“新生儿缺氧缺血性脑病和早产儿脑损伤”的长期研究过程中,我们深刻地理解了胎儿和新生儿脑损伤的病因学及发病机制的多样性和复杂性,也清楚地认识到对脑损伤新生儿的早期诊断、治疗及早期干预的重要性。为了规范我国对胎儿和新生儿脑损伤的诊治并提高诊治水平,改善脑损伤新生儿的远期预后,我们邀请院内及国内外一批著名专家共同撰写《胎儿和新生儿脑损伤》这本专著,力求贯彻理论与实践相结合、临床与科研相结合、治疗与康复相结合的原则,展示国内外有关的新理论、新技术、新方法、新经验。希望本书能够成为一本对从事这方面工作的科研工作者和临床医护人员既有指导性又颇具实用性的参考书。

由于编写人员较多而内容侧重面有所不同,因此在体例上只作大体规范,不强求完全一致。限于本人水平,时间仓促,本书难免有些疏漏,甚至差错,请各位读者不吝提出宝贵意见,以便再版时进一步充实提高。

《胎儿和新生儿脑损伤》得以及时出版,是所有参加编写、审阅的国内外专家辛勤劳动的结果。值本书出版之际,谨对他们致以深切的谢意。

前 言

自 20 世纪 70 年代末开始,新生儿医学在我国发展迅速:新生儿病床陆续设立,新生儿专业队伍逐渐壮大,相关的临床和实验研究不断开展,新生儿专业的书刊先后出版与发行,有关专业的学术会议经常举行,这些为新生儿医学在我国进一步发展与提高奠定了较好的基础。

新生儿医学虽然是儿科及围产医学的一个专业,却涉及一个年龄阶段各系统疾病的防治以及早产未成熟、胎儿宫内发育迟缓所引起的一系列问题,因而新生儿期的发病率、病死率及病残率均较高。如何降低它们从而提高我国人口健康素质,是新生儿医学专业队伍面临的重大挑战。

我国近年医疗诊治水平提高,重症监护病房设置日渐普及,使早产儿、新生儿呼吸窘迫综合征等病死率有较明显下降,但他们所遗留的一些神经系统异常是一个不容忽视的问题;新生儿缺氧缺血性脑损伤多年来一直是国内外防治研究的热点,但中、重度患儿的病死率及伤残率仍较高或很高,是亟待解决的围产医学课题;除缺氧缺血所致脑损害外,引起胎儿新生儿脑损伤尚有先天性遗传、代谢病、发育畸形、多种感染,以及血糖、胆红素代谢紊乱等因素,它们总的发病数并不低,且有一定病死率及病残率,同样应予以关注。

虽然我国已有一些新生儿医学方面的专著出版,但有关脑损伤的著作少且局限于围产期缺氧缺血性脑损伤。鉴于此,复旦大学附属儿科医院邵肖梅、桂永浩教授组织该院和复旦大学附属妇产科医院、华山医院,并邀请北京、广州、成都、长沙以及新西兰、英国的新生儿专业及其他相关专业的专家共同撰写《胎儿和新生儿脑损伤》一书。本书对胎儿、新生儿各种病因的脑损伤几乎均述及;扼要复习胎儿和新生儿脑发育与解剖;遍述胎儿和新生儿脑损伤的病因学、发病机制;不但介绍了目前已较普遍应用于临床的影像诊断及脑功能监测,又介绍新近开展的新技术、新方法;在治疗方面对目前尚在进行多中心临床研究的亚低温疗法、迄今未取得共识的高压氧治疗及神经干细胞的实验研究均作了介绍。故本书内容全面,及时介绍了新理论、新技术、新方法,对临床或科研人员均有参考价值。对有脑损伤的新生儿及早诊断与治疗是重要的,而如何改善远期预后、进行有效的康复干预则是十分必要的。本书有相当多的篇幅详述脑损伤患儿的康复问题,是本书又一特色。期望《胎儿和新生儿脑损伤》的出版对提高我国新生儿脑损伤的诊治水平,减轻或减少脑损伤的远期不良预后能起到积极的作用。

复旦大学附属儿科医院 樊绍曾

2007-10-10

目 录

基础篇

第一章 胎儿和新生儿脑发育	3
第一节 神经管的形成和胚胎前脑发育	3
第二节 神经干细胞发育与神经元移行	5
第三节 神经细胞突触形成与神经回路的建立	7
第四节 神经胶质细胞的发育与髓鞘化	9
第五节 神经营养因子与脑发育	12
第二章 新生儿脑的解剖学	21
第一节 大脑的解剖结构	21
第二节 脑室系统与脑脊液循环	25
第三节 新生儿颅脑超声切面解剖	26
第四节 CT 和 MRI 颅脑横断面解剖	30
第三章 胎儿和新生儿脑损伤的病因学	34
第一节 胎儿和新生儿缺氧缺血性脑损伤的产前产时因素	34
第二节 围产期窒息和新生儿脑损伤	41
第三节 早产与脑损伤	49
第四节 宫内生长迟缓新生儿的神经发育预后	54
第五节 孕妇物质滥用对胎儿及新生儿的影响	58
第六节 绒毛膜羊膜炎与脑损伤	65
第七节 宫内与围产期非细菌性感染与脑损伤	68
第四章 胎儿和新生儿脑损伤的发病机制和病理生理学	74
第一节 脑损伤的血流动力学机制	74
第二节 脑损伤的细胞和分子生物学机制	75
第三节 脑损伤的生化机制	79
第四节 脑损伤的凋亡机制	81
第五节 脑损伤的遗传代谢机制	83
第五章 新生儿脑损伤的神经学评估	86
第一节 正常神经系统功能评估	86
第二节 异常的神经学体征	89
第三节 新生儿行为神经测定	93
第六章 胎儿和新生儿脑损伤的实验室检查	101
第一节 胎儿和新生儿脑损伤的胎盘病理	101
第二节 胎儿和新生儿脑损伤的实验室检查	105

第七章 新生儿脑损伤的神经影像学	110
第一节 颅脑超声	110
第二节 颅脑 CT	145
第三节 头颅磁共振成像	157
第四节 单光子发射断层显像	170
第五节 正电子发射断层显像	177
第八章 胎儿和新生儿脑损伤的脑功能监测	184
第一节 胎儿产前和产时的监护与评估	184
第二节 新生儿脑电图	191
第三节 振幅整合脑电图	199
第四节 脑诱发电位	204
第五节 经颅多普勒超声脑血流检测	216
第六节 近红外光谱脑氧合监测	220
第七节 颅内压监测	224
第九章 新生儿脑损伤治疗学	230
第一节 新生儿缺氧缺血性脑病的常规治疗	230
第二节 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病	232
MILD HYPOTHERMIA THERAPY FOR NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY	
第三节 高压氧治疗	241
第四节 神经干细胞治疗新生儿脑病研究进展	245
第五节 神经保护药物及神经保护因子研究现状	247
第六节 神经保护研究现状:胰岛素样生长因子-1 的作用	251
CURRENT RESEARCH IN NEUROPROTECTION: A ROLE FOR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1	
疾病篇	
第十章 新生儿缺氧缺血性脑病	263
第十一章 新生儿颅内出血	276
第一节 新生儿颅内出血的类型	276
第二节 硬膜下出血	276
第三节 蛛网膜下隙出血	278
第四节 脑室内出血	279

第五节	小脑出血	286
第六节	其他新生儿颅内出血	287
第十二章	新生儿脑梗死	290
第十三章	早产儿脑白质损伤	295
第十四章	胎儿与新生儿中枢神经系统感染	303
第一节	引起先天性或围产期中枢神经系统感染的病原微生物	303
第二节	新生儿细菌性脑膜炎	304
第三节	新生儿脑脓肿	311
第四节	新生儿真菌性脑膜炎	313
第五节	新生儿结核性脑膜炎	316
第六节	单纯疱疹病毒感染	318
第七节	巨细胞病毒感染	322
第八节	人免疫缺陷病毒感染	325
第九节	肠道病毒感染	326
第十节	其他病毒感染	328
第十一节	弓形虫感染	328
第十二节	先天性支原体感染	330
第十三节	先天性梅毒螺旋体感染	331
第十五章	新生儿胆红素脑病	334
第十六章	遗传性疾病与脑损伤	341
第一节	概述	341
第二节	染色体病	342
第三节	先天性代谢缺陷病	343
第四节	临床常见综合征	352
第五节	先天性甲状腺功能减退症	354
第十七章	新生儿其他疾病与脑损伤	357
第一节	新生儿低血糖与脑损伤	357
第二节	红细胞增多症和高黏滞度综合征	363
第三节	人工呼吸支持相关的新生儿脑损伤和脑保护策略	365
第四节	先天性心脏病患儿的中枢神经系统损害	371
第五节	新生儿期惊厥的病因及其远期神经学预后	376
第十八章	新生儿先天性颅脑畸形	382
第十九章	新生儿中枢神经系统肿瘤	390

康复篇

第二十章 脑损伤患儿远期不良预后的预测与早期干预	397
第一节 脑发育的关键期与可塑性	397
第二节 脑损伤新生儿的神经发育随访	400
第三节 全身运动(GMs)质量评估	407
第四节 0~1岁52项神经运动检查	413
第五节 新生儿个别化发育支持性护理	429
第六节 高危新生儿的早期干预	434
第二十一章 脑损伤患儿神经发育结局的诊断和评估	443
第一节 脑损伤患儿神经发育的结局	443
第二节 脑损伤患儿神经发育功能的康复评估	446
第三节 婴儿的运动发育和评估	448
第四节 婴儿的认知发育和评估	462
第五节 婴儿的视觉发育和评估	466
第六节 婴儿听觉障碍的评估	472
第二十二章 脑损伤患儿神经发育障碍的康复干预	478
第一节 脑瘫儿童运动障碍的康复干预	478
第二节 精神发育迟滞的康复干预	488
第三节 视觉障碍的康复干预	491
第四节 听觉障碍的康复干预	496
第五节 心理行为的康复干预	499

基础篇



第一章 胎儿和新生儿脑发育

第一节 神经管的形成和胚胎前脑发育

神经系统无论在结构还是功能上都是一个高度复杂的系统。脑的正常发育对以后神经系统的结构和功能是至关重要的,多年来神经生物学家的研究表明:脑的结构和功能很大程度上受到胚胎早期发育生长过程的影响,脑的基因表达是编码在基因上的信息与外界因素(包括母体内化学环境、环境化学物质、微生物以及药理因素等)相互作用的结果。

正常的大脑神经系统发育可分为4个时期:原始诱导过程、脑室脑池发育期、细胞增生期和神经元迁移期。神经组织发育过程包括突触连接以及神经回路建立、树突发芽、膜兴奋性形成和髓鞘化等。每个时期均可能发生畸形。造成中枢神经系统畸形的原因并未完全了解,但其作为诱因可以影响以后各期的正常发育。许多中枢神经系统的形态学畸形在胚胎的前8周形成,一般而言,愈早发生,畸形愈严重。

第一期(原始诱导过程)

生命始于卵子的受精,由卵子和精子形成单个

细胞——合子。30 小时之后,合子分裂成2 个细胞,并一再地重复这个过程,并在3 天之内形成桑椹体。约12 天时,胚盘上层的某些细胞开始移向中部,这些可动的细胞即嵌入到原来的上层和下层之间,沿胚盘盘绕,这样产生了第三层细胞。中层细胞发送化学信号到上层细胞,后者因而再次分化,成为神经元。胚胎学家把前体神经元的上层称为神经板。因此,中枢神经系统的发育是从神经板形成开始的。到了18~20 天,神经板中部开始发生变化,其中心内凹,而边缘部分向上、向外移动。3 周之后,边缘部分开始隆起,生成神经沟。然后神经沟边缘内折并愈合,从而形成一种柱状结构,即神经管。神经管是中枢神经系统的最初形式。形成神经板和神经管的过程称为神经胚形成,这时的胚胎称为神经胚(neurula)(图1-1)。神经胚的形成主要有2 种形式:原始神经胚形成和次生神经胚形成,原始神经胚就是指神经管的形成,这是形成中枢神经系统的主要形式。次生神经胚是指从非中空的细胞索内陷、向下延伸而形成的,主要发生在神经管的尾端。第4 周从神经管发育出前脑(prosencephalon)、后脑

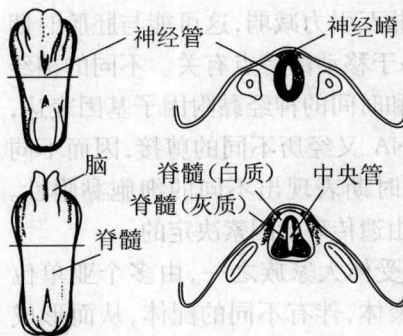
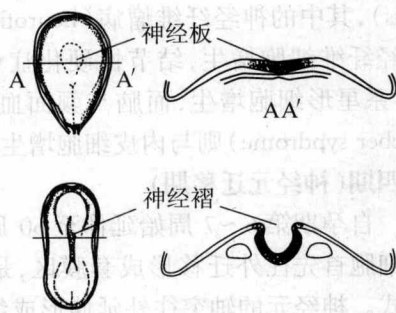


图1-1 神经胚形成

摘自:吴希如. 神经系统胚胎发育. 见金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学. 第3版.

北京:人民卫生出版社,2003.733

(metencephalon) 以及菱脑 (rhombencephalon) 等 3 个脑泡。第 5 周自前脑背侧连合处发育成端脑 (telencephalon) 以及间脑 (diencephalon)。端脑自两侧扩大成两大脑半球。第 6 周连合板自端脑内侧形成, 是胼胝体的原始形式。不同物种的神经形成早期无论在形态上或分子机制上都十分类似, 都具有共同特征。后来随着神经发育的进行才越来越显示出物种的自身特征, 说明了物种进化的保守性。

早期神经发生的最大特点是依赖于细胞与其局部环境间复杂的相互作用, 即诱导作用。细胞的特化依赖于来自邻近组织的信号作用, 这种现象称为诱导。诱导是在细胞内抑制那些促使非神经组织的基因表达, 而使分化为神经元的基因表达出来, 继而达到神经组织的分化。细胞黏附因子在神经诱导中起着关键作用, 神经系统表达多种细胞黏附因子, 在神经管形成、神经元迁移、迁移后分化以及成熟神经元结构维持中具有相当重要的作用。细胞黏附因子的变化出现在胚胎发育的第 3 周, 是外胚层在诱导下分化为神经外胚层时期的最明显的变化之一。细胞黏附因子变化的机制及意义尚不清楚。有学者认为细胞黏附因子的浓度和分布、细胞黏附因子的特定组合以及细胞外基质中的有关物质组成“形态发生密码”, 引导胚胎细胞紧密结合而形成组织。早期外胚层同时含有神经黏附因子, 它是目前研究得最广的细胞黏附因子之一, 也是第一个在功能基础上被识别的介导细胞与细胞黏附的分子。神经黏附因子是一种糖蛋白, 相对分子质量为 $(200 \sim 250) \times 10^3$, 其异质性是由于唾液酸链的长短不同所致。胚胎期合成的神经黏附因子不同于成年期, 前者含有较多的唾液酸, 高达后者 3 倍。唾液酸多意味着负电荷多, 使神经黏附因子间相互引力减弱, 这可能与胚胎时期细胞连接不紧密、易于移动的特点有关。不同的神经细胞显示不同空间和时间的神经黏附因子基因表达, 神经黏附因子 mRNA 又经历不同的剪接, 因而不同脑区在不同的发育时期表现出不同的细胞黏附性。这些差异很可能是由遗传环境因素决定的。

整联蛋白是膜受体大家族之一, 由多个亚单位形成同型、异型二聚体, 伴有不同的配体, 从而形成复杂的受体系统, 调节与细胞外基质的附着及细胞间黏附。细胞间黏附分子及胶原、层粘连蛋白、纤连蛋白等基质成分均可作为整联蛋白的配体。细胞粘连特性可因选择性产生不同的整联蛋白或

由于已存在的整合蛋白改变了结合特性而有所不同。在后一种情况下, 分子激活或抑制状态对于一种整联蛋白是否结合至应有之配体起决定性作用。整联蛋白激活不仅导致细胞黏附特性在局部环境中快速改变, 还可诱导细胞内成分的变化。它作为一种信号受体, 可以编码环境信息后, 再与有其他细胞外配体 (如生长激素或神经递质) 所调控的细胞内传导程序相互作用。所以, 这些受体可将相互连锁的黏附/移行信息, 以及其他发生于信息调控的增生与分化连锁的能力, 赋予发育中的神经细胞。

由此可见, 中枢神经系统发育中, 细胞间有相互作用, 又与细胞外基质相作用, 这些作用取决于多种因素及复杂的分子相互作用。各种信号 (细胞整合) 则产生适合于发育时间、空间的表型行为。在此期间发生的中枢神经系统畸形包括无脑畸形 (anencephaly)、脑膨出 (encephalocele)、脊髓脊膜膨出 (myelomeningocele)、Arnold-Chiari 畸形、前脑发育畸形和颜面畸形、胼胝体缺如等。

第二期 (脑室脑池发育期)

此期发生于孕期第 3~6 周, 自脉络丛出现分泌脑脊髓液、四脑室开孔, 至蛛网膜下隙 (蛛网膜下腔) 形成。在此期间发生的中枢神经系统畸形包括: 蛛网膜囊、交通性脑积水、Arnold-Chiari 畸形合并脑积水以及中脑导水管狭窄所致脑积水。

第三期 (细胞增生期)

发生于孕期第 7~8 周。此时胚胎的脑室系统边缘在原始脑室膜区的未分化细胞增生, 演化为成神经细胞。在此期间发生的中枢神经系统畸形为头小畸形、小脑发育不全或 Dandy-Walker 囊肿。与增生过多有关的畸形, 如: 斑痣性错构瘤病 (phakomatosis), 其中的神经纤维瘤病 (neurofibromatosis) 系成神经纤维细胞增生, 结节性硬化症 (tuberous sclerosis) 系星形细胞增生, 而脑与颜面血管瘤病 (Sturge-Weber syndrome) 则与内皮细胞增生有关。

第四期 (神经元迁移期)

自孕期第 6~7 周始延伸至 60 周。此时期成神经细胞首先往外迁移形成套膜区, 是基底节的原始形式。神经元的轴突往外延伸形成细胞贫乏之边缘区, 为脑白质的原始形式。孕期 7 周时, 成神经细胞再次迁移穿越边缘区形成脑皮质板, 是脑灰质的原始形式。对称性的成神经细胞迁移失败, 造成的畸形为脑裂畸形 (schizencephaly)。若成神经细胞未能