

◁ 综述 ▷

# 新生儿缺氧缺血性脑损伤后大脑可塑性的 相关机制及影像研究进展

张 琴, 郑 阳

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

**[摘要]** 缺氧缺血性脑损伤(Hypoxic-ischemia brain injury, HIBI)是导致新生儿后期病残及死亡的重要原因。新生儿在发育阶段对脑损伤的适应性在脑功能重组中发挥着重要作用, HIBI 后大脑可通过神经元再生、突触重塑、胶质细胞增生等机制来进行修复与重建。了解 HIBI 的病理损伤机制、影像手段及大脑可塑性, 有助于把握治疗的时间窗, 并为新生儿 HIBI 损伤治疗带来新的机遇及前景。

**[关键词]** 脑损伤; 婴儿, 新生; 磁共振成像

**[中图分类号]** R722.1; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-1062(2024)06-0439-05

**DOI:**10.12117/jccmi.2024.06.012

## Progress in research on brain plasticity after neonatal hypoxic-ischemic brain injury: mechanisms and imaging studies

ZHANG Qin, ZHENG Yang

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**Abstract:** Hypoxic-ischemic brain injury (HIBI) is an important cause of morbidity and mortality in late neonatal life. Neonatal adaptation to brain damage during development plays an important role in the reorganization of post-HIBI brain function. After HIBI, some mechanisms are involved in the brain repairs and rebuilding, such as nerve cell regeneration, synaptic remodeling, and glial cell proliferation. Understanding pathological injury mechanisms, imaging methods, and brain plasticity of HIBI contributes to grasping the time window of treatment and brings new opportunities and prospects for the treatment of neonatal HIBI.

**Key words:** Brain Injuries; Infant, Newborn; Magnetic Resonance Imaging

缺氧缺血性脑损伤(Hypoxic-ischemia brain injury, HIBI)是导致新生儿中枢神经系统永久性损伤的重要原因, 有研究表明 20%~25% 的 HIBI 患儿在新生儿期死亡, 25%~30% 的存活者遗留长期的神经功能障碍和神经发育障碍<sup>[1]</sup>。HIBI 主要包含急性缺血期、再灌注期及晚期 3 个阶段, 急性缺血期主要发生细胞毒性水肿及急性坏死; 再灌注期兴奋性毒性及氧化应激进一步加剧脑损伤; 晚期炎症活动持续进行, 进一步加重脑损伤<sup>[2]</sup>。而新生儿大脑较成人有着更强的可塑性, 轻度至中度脑损伤可触发神经保护机制<sup>[3]</sup>。因此, 本文将主要围绕新生儿 HIBI 后病理改变、大脑可塑性相关机制及影像评估手段几个方面进行论述, 从而助力开发新型辅助治疗策略, 以期改善患者预后。

### 1 新生儿 HIBI 后病理改变

HIBI 发作时缺氧是其主要的损害, 此时脑内葡萄糖及氧供应不足, 导致能量衰竭, 从而引发一系列有害的细胞事件, 如离子泵功能障碍、兴奋性谷氨酸(Glutamate, Glu)及氧自由基的积累等, 进而造成炎症、线粒体障碍、细胞死亡等继发性

损伤<sup>[4]</sup>。能量衰竭是 HIBI 的重要环节, 与神经系统疾病的严重程度密切相关<sup>[5]</sup>。缺氧情况下三磷酸腺苷(Adenosine 5'-triphosphate, ATP)依赖性的钠钾泵失效、钙通道打开、细胞膜快速去极化, 进而促进囊泡释放 Glu 等兴奋性神经递质<sup>[6]</sup>。Glu 释放使得 N-甲基天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)和  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)过度激活, 诱导细胞内  $Ca^{2+}$  过载, 导致自由基累积、线粒体肿胀、内质网损伤、水肿及细胞溶解<sup>[7]</sup>。此外, HIBI 中神经炎症为继发性神经损伤的主要因素, 炎性小胶质细胞(Microglia, MG)可通过损伤相关分子模式(Damage associated molecular patterns, DAMPs)触发膜受体, 如 Toll 样受体、核苷酸结合寡聚化结构域样受体及视黄酸诱导基因-1 样受体, 从而激活经典 M1 途径促进活性氧及促炎细胞因子分泌, 其中白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )还可诱导反应性星形胶质细胞(Astrocytes, AS)形成, 导致神经元及少突胶质细胞(Oligodendrocytes, OLs)死亡。Li 等<sup>[8]</sup>研究表明新生儿 HIBI 活

**[收稿日期]** 2024-02-23

**[作者简介]** 张琴(1999-), 女, 重庆人, 在读硕士研究生。E-mail: zhangqin199712@163.com

**[通信作者]** 郑阳, 中国医科大学附属盛京医院放射科, 110004。E-mail: zhengyang19871114@163.com

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81801658)。

化的 MG 中 miR-210 表达显著上调,并且体内给药 miR-210 抑制剂可通过控制发育中的大脑中 MG 介导的神经炎症来有效抑制 HIBI。

## 2 新生儿 HIBI 后大脑可塑性相关机制

HIBI 后,神经细胞和神经网络发生适应性变化以维持脑内环境的稳定<sup>[7]</sup>,包括神经发生、突触功能及结构变化、血管生成、胶质细胞形成等<sup>[8]</sup>,为中枢神经系统再生、受损组织与神经血管网络的恢复提供了潜在的治疗机会。

### 2.1 神经发生

神经干细胞(Neural stem cell, NSCs)具有自我更新及多谱系分化的潜能,以发育中的大脑为著,随着年龄的增长, NSCs 数量下降且增殖活性减低。其通常处于静止状态,被激活后可分化为神经元,并以较小部分的比例分化为 AS、OLs。哺乳动物脑内主要包含两个神经发生区域,包括侧脑室的室下区(Subventricular zone, SVZ)和海马的齿状回(Dentate gyrus, DG)<sup>[9]</sup>。神经发生始于脑室的多潜能 NSCs 即神经上皮(Neuroepithelial, NE)细胞,最初其通过对称分裂实现自我更新并形成祖细胞库,随着神经发生的进展转化为放射状胶质(Radial glia, RG)细胞, RG 细胞通过不对称分裂实现自我更新,并可分化为神经元,随后沿 RG 细胞径向迁移至大脑皮层。在出生前后, RG 细胞脱离 SVZ 最终转化为 AS,其衍生细胞少突胶质祖细胞产生 OLs。在这一过程中, Notch 信号通路是决定 RG 细胞增殖或分化状态的关键调控通路<sup>[10]</sup>,研究<sup>[11]</sup>发现发状分裂相关增强子 1(Hairy and enhancer of split 1, Hes1)可通过表达差异控制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(p21), Hes1 振荡表达时 p21 下调诱导 NSCs 增殖激活,而 Hes1 持续高表达则会上调 p21 抑制 NSCs 增殖。在新生儿发生 HIBI 后, SVZ 中的 MG 特异性内源性激活,这与缺血组织附近的 MG 不同,特异激活的 MG 可导致 SVZ 的神经球数量增多,并且缺氧缺血还可诱导 SVZ 暂时扩大及 NSCs 增殖,从而诱导神经发生<sup>[12]</sup>。

### 2.2 突触功能、结构变化

HIBI 后,大脑会发生一系列的神经重塑和组织重组等事件,以适应受损和非受损区域的功能重建,通常与轴突发芽和新突触的形成、突触强度的变化和对侧皮层的代偿有关<sup>[13]</sup>,急性缺氧缺血事件发生数周或数月后,病变附近局部突触连接转换,损伤区域及邻近区域相连神经回路兴奋性改变,形成新的功能性神经元连接<sup>[14]</sup>。当接受刺激时,突触结构与功能会不断发生变化<sup>[15]</sup>,缺氧缺血条件下缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )可激活 Notch 通路,通过负性调节自噬并促进突触素、突触后致密区蛋白 95 表达来调节突触可塑性<sup>[9]</sup>。此外,神经周围网络(Perineuronal net, PNNs)主要分布在快速尖峰放电的小清蛋白阳性抑制性中间神经元的胞体与近端树突周围,可通过调节突触输入与内在兴奋性来调节其神经可塑性的潜能<sup>[16]</sup>。PNNs 在  $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)突触可塑性中至关重要,其结构的破坏可导致小清蛋白中间神经元的兴奋性降低<sup>[17]</sup>。PNNs 的基因或酶的减少可以增强颞叶中的基础突触传递和长时程抑制,此为认知与记忆可塑性主要的机制之一<sup>[18]</sup>。HIBI 后抑制性中间神经元的兴奋性输入减少,突触去抑制作用失效<sup>[19]</sup>,神经

系统兴奋性发生改变诱导脑回路重建<sup>[14]</sup>,在小鼠中风模型中, GABA 信号持续增加导致可塑性降低<sup>[20]</sup>,而 AMPAR 介导 Glu 能兴奋性持续增加促进脑啡肽源性神经营养因子释放并加强可塑性<sup>[21]</sup>。

### 2.3 HIBI 后神经与血管的协调作用

在神经系统中微环境高度血管化<sup>[22]</sup>,血管细胞、胶质细胞与神经元共同组成神经血管单元(Neurovascular unit, NVU),神经活动与血流灌注紧密耦合以维持脑稳态平衡<sup>[23]</sup>。神经活动期间,突触释放 Glu 通过 NMDAR 与代谢型 Glu 受体分别激活神经元和 AS,导致细胞内  $Ca^{2+}$ 增加,钙依赖性酶、环氧化酶 2 及一氧化氮合酶激活,进而产生前列腺素 E2、花生四烯酸代谢物与一氧化氮等血管扩张剂。同时,神经元去极化引起细胞外  $K^+$ 增加,并通过 AS 传递到血管平滑肌细胞,从而引起血管扩张(图 1)。此外, NVU 低氧浓度促进糖酵解加速与 AS 乳酸产生反射性扩张血管<sup>[23]</sup>。Dang 等<sup>[24]</sup>研究发现 HIBI 后 Glu 水平与脑灌注呈负相关,在 HIBI 早期过度累积的 Glu 可舒张大脑中的小动脉及静脉,促使脑血流灌注短暂增加以清除有害物质以及维持神经元的能量供应。

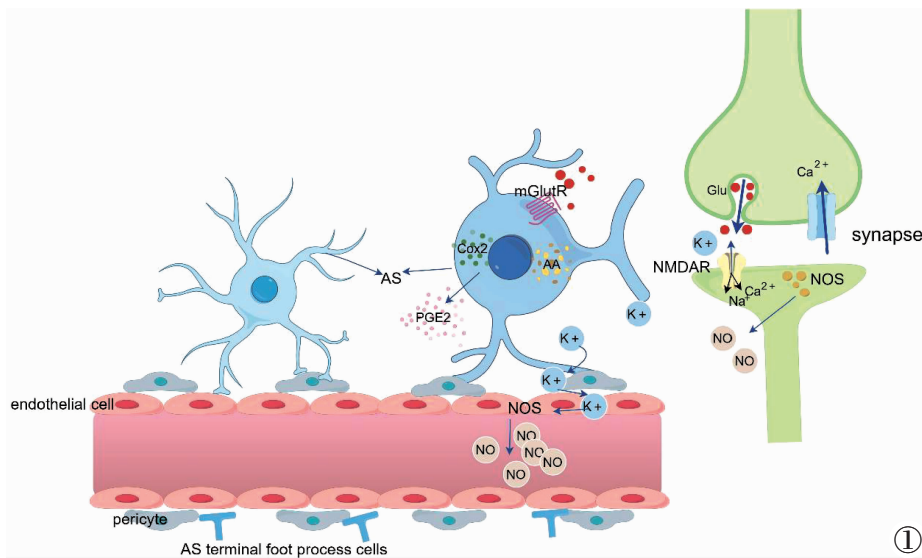
神经发生和血管生成是协调的,在 SVZ 中几乎同时发生。DG、SVZ 周围的血脑屏障不存在其他内皮细胞间常见的紧密连接,具有可渗透性,允许神经元直接暴露于循环成分<sup>[25]</sup>,血管内皮生成因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)可以促进 SVZ 中神经元的神经发生和内源性迁移,而 NSCs 又可促进血管结构形成<sup>[26]</sup>。在缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  可通过调节 Notch 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路影响 NSCs 的分化和神经发生,并促进其下游靶基因转录生成促红细胞生成素、VEGF 诱导血管生成<sup>[27]</sup>。

### 2.4 HIBI 后胶质细胞的神经保护作用

AS 不仅为神经网络提供必要的结构和代谢支持,而且还可调节神经元活动与神经可塑性。在结构上 AS 桥接神经元与血管内皮细胞形成大脑物理屏障,在功能上整合信号使 NVU 细胞改变其形态或功能,对神经保护至关重要,同时还可释放多种影响因子控制通路状态,从而多层次共同动态响应缺血刺激<sup>[28-29]</sup>。HIBI 后神经炎症以及 MG 和 AS 激活<sup>[8]</sup>,反应性 AS 具有抗炎及组织保护作用,可分泌具有抗炎性的可溶性介质及多种 AS 衍生介质,促进 MG 发挥有益作用,促进 OLs 分化、髓鞘形成,并促进神经元的存活<sup>[30]</sup>。Li 等<sup>[31]</sup>通过观察新生猪 HIBI 模型发现 AS 可在 Notch 信号通路调控下通过 Glu 转运体(EAAT2)减少 Glu 的累积并调节囊泡释放和突触可塑性。此外, Zheng 等<sup>[32]</sup>研究表明 HIBI 后 AS 可通过乳酸转运体(MCT-4)在缺氧条件下为神经元提供乳酸以营养、保护神经。

OLs 是脑中的类固有免疫细胞,早期的一系列研究发现其发育早期在胼胝体区域富集<sup>[33]</sup>,在中枢神经系统中参与髓鞘形成,对于保持轴突完整性不可或缺,并可支持轴突代谢以及介导某些形式的神经可塑性<sup>[8]</sup>。在脱髓鞘后,少突胶质祖细胞迅速向病变部位迁移,随后分化为成熟的 OLs 包裹幸存的轴突启动修复过程<sup>[34]</sup>。HIBI 后少突胶质祖细胞还可转化为血管周围亚型,分泌更多的促血管生成因子,进而参与血管生成<sup>[35]</sup>。

MG 是大脑中主要的常驻免疫细胞,可通过吞噬作用、突



**图 1** NVU 的组成及神经活动调节血流示意图。NVU 主要由血管内皮细胞、周细胞、神经元与胶质细胞等共同组成，神经活动与血流灌注紧密耦合，共同维持脑稳态平衡。神经活动期间，突触释放 Glu，并通过 NMDAR 与代谢型 Glu 受体(mGluR)分别激活神经元与 AS，导致细胞内  $Ca^{2+}$  增加、环氧合酶 2(Cox2)及一氧化氮合酶(NOS)激活，进而产生前列腺素 E2(PGE2)、花生四烯酸(AA)与一氧化氮等血管扩张剂。同时，神经元去极化引起细胞外  $K^+$  增加，并通过 AS 传递到血管平滑肌，从而引起血管扩张(此图由 Figdraw 软件创作)。

**Figure 1.** The composition of

NVU and the schematic of blood flow regulated by neural activity NVU is mainly composed of vascular endothelial cells, pericytes, neurons and glial cells. Neural activity is closely coupled with blood perfusion to maintain brain homeostasis. During neural activity, synapses release Glu, and activate neurons and AS through NMDAR and metabotropic glutamate receptors(mGluR). This processes lead to an increase of intracellular  $Ca^{2+}$ , and activation of Cyclooxygenase 2 (Cox2) and nitric oxide synthase (NOS), which in turn produces vasodilators such as prostaglandin E2 (PGE2), arachidonic acid metabolites (AA) and nitric oxide. At the same time, neurons depolarization causes an increase of extracellular  $K^+$ , which can be transmitted to vascular smooth cells through AS, and ultimately cause vasodilation(the image was drawn by the Figdraw software).

触修剪、轴突生长调节、中间神经元定位及对皮质神经元与 OLs 营养支持等进行免疫防御及组织修复。其为出生后早期 SVZ 的固有细胞成分，对缺氧缺血损伤敏感，并可表现出区域特异性反应调节 NSCs 增殖<sup>[12]</sup>，并对突触可塑性和神经发生至关重要<sup>[36]</sup>。Tisuji 等<sup>[37]</sup>建立了新生小鼠 MG 耗竭模型，结果发现其比 HIBI 模型脑梗死的面积更大，可能导致神经元损伤和 AS 反应的加重，表明 MG 在新生儿 HIBI 后早期可能发挥神经保护作用。

### 3 HIBI 影像评估手段

磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)可提供丰富的脑发育、损伤、代谢等信息，已成为新生儿脑病检查的首选方法。高阶 MRI 评估手段的快速发展及实施将为新生儿 HIBI 及可塑性的机制探索提供重要见解，有助于早期治疗干预措施的开发。

扩散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)是一种基于脑组织体素内水分子随机运动测量的成像模式，HIBI 早期受损部位水分子扩散受到限制，在 DWI 上呈高信号，较常规的磁共振序列更为敏感。扩散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI)的原理与 DWI 类似，其考虑了 DWI 未涉及的水分子扩散方向性的影响<sup>[38]</sup>。DTI 常用参数分数各向异性(Fractional anisotropy, FA)可度量纤维束完整性<sup>[39]</sup>，平均扩散率(Mean diffusivity, MD)可反映灰质内水的扩散从而度量组织密度。新形成的突触可限制灰质内水的扩散导致 MD 下降，而突触的产生是神经重塑的重要途径，因而不少研究使用 DTI 间接测量神经可塑性<sup>[40]</sup>。但 DTI 基于水分子运动遵循高斯分布，其只能表征单向纤维结构，无法取得交叉纤维、纤维分支等结构的准确信息，因此无法反映精准的脑结构。

为了解析个体素内的多个纤维取向信息，发展了一系

列更高阶的扩散成像技术，包括扩散峰度成像(Diffusion kurtosis isomaging, DKI)、神经突方向离散度与密度成像技术(Neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI)、高角度分辨率扩散成像技术(High-angular-resolution diffusion imaging, HARDI)<sup>[41]</sup>。

DKI 主要用于检测水分子非高斯运动，能更准确地识别病变微观结构<sup>[42]</sup>。平均峰度(Mean kurtosis, MK)和 MD 是 DKI 最常用的衍生参数，MD 可反映组织中细胞毒性水肿的程度，而 MK 则对线粒体水肿以及细胞液黏度增加引起的细胞骨架结构改变敏感，能准确评价早期 HIBI。Xiao 等<sup>[43]</sup>通过研究新生猪 HIBI 模型发现病变区域的 MD 值随时间延长逐渐降低，MK 值逐渐升高，光学显微镜显示 MK、MD 匹配区与错配区神经元肿胀，电镜显示 MK 和 MD 匹配区线粒体肿胀和自噬体明显，错配区线粒体形态正常或轻度肿胀。

NODDI 可提供细胞内体积和白质脱髓鞘等更重要的微观结构信息<sup>[44]</sup>，其可区分细胞内的水(即神经突内的水)、细胞外水及脑脊液 3 种微环境水的扩散<sup>[45]</sup>，并通过估计神经突的堆积密度、空间组织及几何复杂性更准确地表征组织微观结构以及更好地区分灰质与白质结构<sup>[46]</sup>。

HARDI 通过获得具有多个梯度方向和 b 值的扩散信息，可以识别体素内交叉纤维的方向并提供微观结构的测量，包括纤维密度及其横截面，能够反映轴突内的纤维形态及组织特性<sup>[47]</sup>，一定程度上弥补了 DTI 对复杂纤维结构显示不佳的问题。但其需要较长的扫描时间，尚无法广泛应用于临床<sup>[48]</sup>。

HIBI 后血流灌注与氧合状态改变对于评估脑损伤的程度与预测患者的预后亦至关重要。磁化率加权成像(Susceptibility-weighted imaging, SWI)是一种具有高空间分辨率的三维梯度回波 MRI 技术，对氧合与脱氧血红蛋白磁化特性具有较高敏感性，HIBI 发生后受损脑区域静脉血内的脱氧与氧

合血红蛋白比值升高,在 SWI 上呈低信号<sup>[47]</sup>,可在 DWI 提示细胞毒性水肿之前发现脑血管异常<sup>[38]</sup>。

功能性磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)可通过皮质血液氧合的相关波动来测量静息态功能连接<sup>[48]</sup>。在正常发育的儿童中,静息态感觉运动网络通常为双侧且对称的,而围产期卒中儿童可存在单侧、不对称的感觉运动网络。在 HIBI 后,广泛损伤的脑半球可发生对位重组,将麻痹肢体的运动功能转移到对侧感觉运动区域<sup>[49]</sup>。

MRI 脑灌注成像可用于评估 HIBI 患儿脑血流与脑代谢状态。目前有两种主要的 fMRI 技术可用于测量脑灌注,即灌注加权成像(Perfusion-weighted imaging, PWI)和动脉自旋标记(Arterial spin labeling, ASL),前者需要外源性对比剂,临床多采用 ASL,但 ASL 只能评价单一的脑血流量参数。体素内非相干运动(Intravoxel incoherent motion, IVIM)基于血液微循环灌注非均匀、不规则随机运动,使用双指数模型量化毛细血管网络中血液微循环和体内组织中真实水分子的扩散来识别缺血半暗带,其作为一种非侵入性 MRI 灌注成像技术,有望成为研究新生儿微循环灌注的新技术<sup>[24]</sup>。

磁共振温度成像(Magnetic resonance temperature imaging, MRTI)是一种基于质子共振频率的温度敏感性的非侵入成像技术,其使用梯度回波脉冲序列创建的相位差图像来估计谐振频率的变化<sup>[50]</sup>,主要侧重于测量组织中的时空温度变化<sup>[51]</sup>。此外,其相位差图像还可提供解剖信息,红核、黑质、丘脑底核等结构中含有较高浓度顺磁性的铁蛋白及含铁血黄素,白质中富含抗磁性的磷脂,当这些结构中的磁场发生变化时,脉冲之间的相位关系随之发生改变,可通过相位展开及消除静态磁场的非均匀性实现解剖结构的可视化<sup>[50]</sup>。目前 MRTI 已被证明适用于低温治疗期间脑温的监测以及脑损伤的检测<sup>[52]</sup>。

酰胺质子转移(Amide proton transfer, APT)成像能够基于蛋白质和游离水之间的质子交换速率间接测量组织中的 pH 水平和蛋白质浓度,侧重于脑内代谢改变。HIBI 前后病变区域 pH 值变化显著,酰胺和游离水质子的交换速率对 pH 敏感,能够产生较强的 APT 信号,有研究表明在轻至中度 HIBI 患儿中,脑干、小脑等重要脑结构的 APT 信号强度并无显著差异,这可能是血管自动调节维持了该区域血流灌注的缘故<sup>[53]</sup>,对神经系统不良结局有一定预测作用。

HIBI 是新生儿死亡及不良预后的主要原因,新生儿的神经可塑性强于成人,对出生后早期及关键时期的脑损伤恢复尤为重要,大脑可塑性受到多种因素影响,包括神经发生、突触功能及结构变化、神经与血管协调、胶质细胞形成等,为中枢神经系统再生和受损组织恢复提供治疗机会。此外,结合 HIBI 的神经影像学检查有助于深入了解大脑可塑性与病理之间的关系,从而为神经科学领域的研究提供新的视角,把握 HIBI 治疗的关键窗口,并为 HIBI 的治疗提供新思路。

#### [参考文献]

[1]Dumbuya JS, Chen L, Wu JY, et al. The role of G-CSF neuroprotective effects in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): current status[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 55.  
[2]Fan X, Wang H, Zhang L, et al. Neuroprotection of hypoxic/is-

chemic preconditioning in neonatal brain with hypoxic-ischemic injury[J]. Rev Neurosci, 2021, 32(1): 23-34.  
[3]Li K, Lu M, Cui M, et al. The Notch pathway regulates autophagy after hypoxic-ischemic injury and affects synaptic plasticity[J]. Brain Struct Funct, 2023, 228(3-4): 985-996.  
[4]Huang L, Zhang L. Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury[J]. Prog Neurobiol, 2019, 173: 1-17.  
[5]Rodríguez M, Valez V, Cimarra C, et al. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Mitochondrial Dysfunction: Facts, Unknowns, and Challenges[J]. Antioxid Redox Signal, 2020, 33(4): 247-262.  
[6]Li B, Dasgupta C, Huang L, et al. MiRNA-210 induces microglial activation and regulates microglia-mediated neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(9): 976-991.  
[7]Li K, Lu M, Cui M, et al. The regulatory role of NAAG-mGluR3 signaling on cortical synaptic plasticity after hypoxic ischemia[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 55.  
[8]Huang S, Ren C, Luo Y, et al. New insights into the roles of oligodendrocytes regulation in ischemic stroke recovery[J]. Neurobiol Dis, 2023, 184: 106200.  
[9]Navarro Negredo P, Yeo RW, Brunet A. Aging and Rejuvenation of Neural Stem Cells and Their Niches [J]. Cell Stem Cell, 2020, 27(2): 202-223.  
[10]Huang L, Zhang L. Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury[J]. Prog Neurobiol, 2019, 173: 1-17.  
[11]Maeda Y, Isomura A, Masaki T, et al. Differential cell-cycle control by oscillatory versus sustained Hes1 expression via p21 [J]. Cell Rep, 2023, 42(5): 112520.  
[12]Fisch U, Brègère C, Geier F, et al. Neonatal hypoxia-ischemia in rat elicits a region-specific neurotrophic response in SVZ microglia[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 26.  
[13]Cirillo C, Brihmat N, Castel-Lacanal E, et al. Post-stroke remodeling processes in animal models and humans [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(1): 3-22.  
[14]Joy MT, Carmichael ST. Encouraging an excitable brain state: mechanisms of brain repair in stroke [J]. Nat Rev Neurosci, 2021, 22(1): 38-53.  
[15]Choi DI, Kaang BK. Interrogating structural plasticity among synaptic engrams[J]. Curr Opin Neurobiol, 2022, 75: 102552.  
[16]Tansley S, Gu N, Guzmán AU, et al. Microglia-mediated degradation of perineuronal nets promotes pain[J]. Science, 2022, 377(6601): 80-86.  
[17]Hu R, He K, Chen B, et al. Electroacupuncture promotes the repair of the damaged spinal cord in mice by mediating neurocan-perineuronal net[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(1): e14468.  
[18]Reichelt AC, Hare DJ, Bussey TJ, et al. Perineuronal Nets: Plasticity, Protection, and Therapeutic Potential [J]. Trends Neurosci, 2019, 42(7): 458-470.  
[19]Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(10): 597-608.  
[20]Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(12): 861-872.  
[21]Carmichael ST. Brain excitability in stroke: the yin and yang of

- stroke progression[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(2): 161–167.
- [22]Abraham JA, Blaschke S, Tarazi S, et al. NSCs Under Strain—Unraveling the Mechanoprotective Role of Differentiating Astrocytes in a Cyclically Stretched Coculture With Differentiating Neurons[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 706585.
- [23]Bahr–Hosseini M, Bikson M. Neurovascular–modulation: A review of primary vascular responses to transcranial electrical stimulation as a mechanism of action[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(4): 837–847.
- [24]Dang Y, Shi K, Wang X. Early Changes in Glutamate Metabolism and Perfusion in Basal Ganglia following Hypoxia–Ischemia in Neonatal Piglets: A Multi–Sequence 3.0T MR Study [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 237.
- [25]Licht T, Sasson E, Bell B, et al. Hippocampal neural stem cells facilitate access from circulation via apical cytoplasmic processes [J]. *Elife*, 2020, 9: e52134.
- [26]Huang L, Wan Y, Dang Z, et al. Hypoxic preconditioning ameliorated neuronal injury after middle cerebral artery occlusion by promoting neurogenesis[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(10): e01804.
- [27]Li K, Zheng Y, Wang X. The Potential Relationship Between HIF–1 $\alpha$  and Amino Acid Metabolism After Hypoxic Ischemia and Dual Effects on Neurons [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 676553.
- [28]Zhao Y, Yang J, Li C, et al. Role of the neurovascular unit in the process of cerebral ischemic injury[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105103.
- [29]Dzyubenko E, Gottschling C, Faissner A. Neuron–Glia Interactions in Neural Plasticity: Contributions of Neural Extracellular Matrix and Perineuronal Nets [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 5214961.
- [30]Linnerbauer M, Rothhammer V. Protective Functions of Reactive Astrocytes Following Central Nervous System Insult[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 573256.
- [31]Li KX, Lu M, Cui MX, et al. Astrocyte–neuron communication mediated by the Notch signaling pathway: focusing on glutamate transport and synaptic plasticity[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(10): 2285–2290.
- [32]Zheng Y, Wang XM. Expression Changes in Lactate and Glucose Metabolism and Associated Transporters in Basal Ganglia following Hypoxic–Ischemic Reperfusion Injury in Piglets [J]. *A–JNR*, 2018, 39(3): 569–576.
- [33]McNamara NB, Munro DAD, Bestard–Cucho N, et al. Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity[J]. *Nature*, 2023, 613(7942): 120–129.
- [34]Franklin RJM, Ffrench–Constant C. Regenerating CNS myelin—from mechanisms to experimental medicines[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(12): 753–769.
- [35]Kishida N, Maki T, Takagi Y, et al. Role of Perivascular Oligodendrocyte Precursor Cells in Angiogenesis After Brain Ischemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(9): e011824.
- [36]Singh A, Ansari VA, Mahmood T, et al. Neurodegeneration: Microglia: Nf–Kappab Signaling Pathways [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2022, 72(9): 496–499.
- [37]Tsujii S, Di Martino E, Mukai T, et al. Aggravated brain injury after neonatal hypoxic ischemia in microglia–depleted mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 111.
- [38]Parmentier CEJ, de Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in (Near–)Term Infants with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2022, 12(3): 645.
- [39]Stephen R, Solomon A, Ngandu T, et al. White Matter Changes on Diffusion Tensor Imaging in the FINGER Randomized Controlled Trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(1): 75–86.
- [40]Kopelman J, Keller TA, Panny B, et al. Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: a randomized controlled trial in treatment–resistant depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 159.
- [41]Sun F, Huang Y, Wang J, et al. Research Progress in Diffusion Spectrum Imaging[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(10): 1497.
- [42]Cheng Q, Ren A, Xu X, et al. Application of DKI and IVIM imaging in evaluating histologic grades and clinical stages of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1203922.
- [43]Xiao J, He X, Tian J, et al. Diffusion kurtosis imaging and pathological comparison of early hypoxic–ischemic brain damage in newborn piglets[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17242.
- [44]Gao A, Zhang H, Yan X, et al. Whole–Tumor Histogram Analysis of Multiple Diffusion Metrics for Glioma Genotyping [J]. *Radiology*, 2022, 302(3): 652–661.
- [45]Alsameen MH, Gong Z, Qian W, et al. C–NODDI: a constrained NODDI model for axonal density and orientation determinations in cerebral white matter[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1205426.
- [46]Andica C, Kamagata K, Hatano T, et al. MR Biomarkers of Degenerative Brain Disorders Derived From Diffusion Imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(6): 1620–1636.
- [47]Zhuang X, Jin K, Li J, et al. A radiomics–based study of deep medullary veins in infants: Evaluation of neonatal brain injury with hypoxic–ischemic encephalopathy via susceptibility–weighted imaging[J]. *Front Neurosci*, 2023, 16: 1093499.
- [48]Struckmann W, Bodén R, Gingnell M, et al. Modulation of dorsolateral prefrontal cortex functional connectivity after intermittent theta–burst stimulation in depression: Combining findings from fNIRS and fMRI[J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 34: 103028.
- [49]Craig BT, Hilderley A, Kirton A, et al. Imaging Developmental and Interventional Plasticity Following Perinatal Stroke[J]. *Can J Neurol Sci*, 2021, 48(2): 157–171.
- [50]McDannold N, Jason White P, Rees Cosgrove G. Using Phase Data From MR Temperature Imaging to Visualize Anatomy During MRI–Guided Focused Ultrasound Neurosurgery [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2020, 39(12): 3821–3830.
- [51]Fahrenholtz SJ, Guo C, MacLellan CJ, et al. Temperature mapping of exothermic in situ chemistry: imaging of thermoembolization via MR[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 730–738.
- [52]Wisnowski JL, Wintermark P, Bonifacio SL, et al. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2021, 26(5): 101304.
- [53]Montaldo P, Puzone S, Caredda E, et al. Magnetic Resonance Biomarkers and Neurological Outcome of Infants with Mild Hypoxic–Ischaemic Encephalopathy Who Progress to Moderate Hypoxic–Ischaemic Encephalopathy [J]. *Neonatology*, 2023, 120(1): 153–160.