

· 临床研究 ·

应用近红外光谱技术评价早产儿认知功能的探讨

侯新琳¹, 周丛乐², 黄岚¹, 丁海曙¹, 汤泽中², 姜毅²

(1. 清华大学生物医学工程系, 北京 100084; 2. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[摘要] 目的 通过建立对早产儿光刺激后的反应模式, 评价早产儿早期的认知功能, 研究早产儿在发育过程中的脑反应性与足月儿之间的差距。方法 对纠正胎龄3个月、6个月的早产儿进行光刺激, 应用近红外光谱技术, 观察光刺激后脑反应性的变化, 并与同龄儿对照。结果 早产儿在纠正胎龄3个月时, 光刺激后开始反应时间、反应高峰出现的时间分别为 17.2 ± 5.2 s、 38.4 ± 9.6 s, 明显长于足月儿的 13.1 ± 2.7 s、 28.9 ± 5.0 s; 脑组织还原血红蛋白、氧合血红蛋白、脑组织氧饱和度在刺激后的最大反应值分别为 $(1.2 \pm 0.5)\%$ 、 $(1.5 \pm 0.6)\%$ 、 $(1.3 \pm 0.4)\%$, 明显低于足月儿的 $(2.3 \pm 0.3)\%$ 、 $(2.8 \pm 0.3)\%$ 、 $(2.4 \pm 0.5)\%$ 。到了纠正胎龄6个月时, 光刺激后的脑反应性与足月儿相比, 无统计学差异。结论 早产儿在发育过程中, 认知功能存在一定的滞后, 到纠正胎龄3个月时, 外界刺激后的脑反应性仍落后于同龄儿, 到了纠正胎龄6个月时, 脑反应性接近同龄儿, 应加强对早产儿的早期干预。
[中国当代儿科杂志, 2006, 8(5): 361-364]

[关键词] 认知; 脑反应性; 近红外光谱; 婴儿, 早产

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)05-0361-04

Evaluation of early cognitive ability of infants born preterm by near-infrared spectroscopy

HOU Xin-Lin, ZHOU Cong-Le, HUANG Lan, DING Hai-Shu, TANG Ze-Zhong, JIANG Yi. Department of Biomedical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China (Email: houxinlin66@sohu.com)

Abstract: **Objective** To compare the differences in cerebral oxygenation responses between the infants born preterm and full-term infants and to evaluate the early cognitive ability of infants born preterm. **Methods** Cerebral oxygenation after light stimulation was detected by near infrared spectroscopy (NIRS) in preterm infants at 3 or 6 months corrected gestational age (GA). The results were compared with those of age-matched infants born at term. **Results** The start and peak response time of cerebral oxygenation occurring after light stimulation in preterm infants at 3 months corrected GA was 17.2 ± 5.2 and 38.4 ± 9.6 seconds respectively, which were significantly longer than in age-matched term infants (13.1 ± 2.7 and 28.9 ± 5.0 seconds respectively) ($P < 0.05$). The maximum response value of hemoglobin, oxyhemoglobin and regional oxygen saturation of the preterm infants at 3 months corrected GA was $(1.2 \pm 0.5)\%$, $(1.5 \pm 0.6)\%$, and $(1.3 \pm 0.4)\%$ respectively, which were significantly lower than that of the term infants [$(2.3 \pm 0.3)\%$, $(2.8 \pm 0.3)\%$ and $(2.4 \pm 0.5)\%$ respectively] ($P < 0.05$). Cerebral oxygenation responses to light stimulation in preterm infants examined at 6 months corrected GA were not significantly different from age-matched term infants. **Conclusions** Cerebral oxygenation responses to light stimulation in infants born preterm at 3 months corrected GA are not as good as age-matched term infants, but were close to the level of age-matched term infants at 6 months corrected GA. This suggests that the early cognitive ability of preterm infants before 3 months corrected GA might fall behind age-matched term infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(5): 361-364]

Key words: Cognition; Cerebral oxygenation response; Near infrared spectroscopy; Light stimulation; Infant, pre-term

认知是指获得和利用知识的过程,也是人类掌握社会历史经验的过程,贯穿了人的一生。新生儿期就已经能注视红球、人脸,能与父母进行情感交流,早产儿在生长发育的过程中,随着动作行为的发

展,活动范围逐渐扩大,对外界刺激产生反应,从而产生了情绪及行为,也就是有了早期的认知能力。本文用无创的近红外光谱测定技术(near infrared spectroscopy, NIRS),通过对纠正胎龄3个月、6个

[收稿日期]2006-01-03;[修回日期]2006-03-05

[作者简介]侯新琳,女,博士,主治医师。主攻方向:新生儿脑损伤。

月的早产儿以及足月儿进行光刺激的模式,观察早产儿在光刺激后的脑反应性,研究早产儿在发育过程中脑反应性与足月儿之间的差距,评价早产儿早期的认知功能。

1 对象和方法

1.1 研究对象

观察组选择生长发育过程中在北京大学第一医院门诊随访的早产儿,其中纠正胎龄3个月的早产儿20例,平均胎龄 34.7 ± 2.1 周(30周~ 36^{+3} 周),纠正胎龄6个月的早产儿20例,平均胎龄 34.2 ± 2.2 周(30^{+2} 周~ 36^{+5} 周)。对照组选择出生时无围产期脑损伤足月儿,出生时疾病为生理性黄疸、咽下综合征,出生后生长发育的过程中,在北京大学第一医院新生儿门诊随访,其中3个月的婴儿20例,6个月的婴儿20例。

1.2 研究方法

检查在小儿清醒、安静时进行。在患儿面前20 cm处,摆放由红色、绿色、蓝色3种颜色的发光二极管组成的灯箱,光强度为0.5 mw,闪光频率为1 Hz,以此引导小儿的注意和兴趣,诱发脑的活动。同时用NIRS监测小婴儿在光刺激前后脑组织还原血红蛋白(Hb)、氧合血红蛋白(HbO_2)及组织氧饱和度(regional oxygen saturation, rSO_2)的变化,观察光刺激后Hb、 HbO_2 及 rSO_2 开始反应的时间、反应高峰出现的时间、最大反应值以及停止刺激后开始恢复的时间,以此体现小婴儿脑的反应性功能,也就是最初始的认知功能。

1.3 检查仪器

TSNIR-3 无创组织氧监测仪(清华大学生物医学工程系提供)。

1.4 统计学处理

所有计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,均数间比较采用 t 检验及方差分析; $P < 0.05$ 被认为有统计学意义;所有资料都用SPSS 10.0统计软件进行处理和分析。

2 结果

2.1 早产儿在纠正胎龄3个月时的脑反应性

给予纠正胎龄3个月的早产儿光刺激,并与同龄的足月儿作了比较。光刺激后,小婴儿的脑发生了反应性变化,表现为脑组织的Hb、 HbO_2 、 rSO_2 三条曲线发生了不同程度的偏移。但3个月的早产儿

Hb、 HbO_2 、 rSO_2 变化的幅度小,脑反应性落后于同龄儿。见图1。

早产儿在纠正胎龄3个月,脑反应性仍落后于3个月的足月新生儿,具体表现为光刺激后脑组织的Hb、 HbO_2 、 rSO_2 开始反应时间、高峰出现时间延长,刺激后最大反应值小于同龄对照组的足月儿,差异有统计学意义。见表1。

2.2 早产儿在纠正胎龄6个月时的脑反应性

早产儿到了纠正胎龄6个月,同样给予了光刺激,并与同龄的足月儿作了比较。光刺激后,小婴儿的脑同样发生了反应性变化,表现为脑组织的Hb、 HbO_2 、 rSO_2 三条曲线发生了偏移,6个月早产儿的脑反应性接近同龄儿。见图2。

早产儿在发育的过程中,到了纠正胎龄6个月,脑反应性接近同龄的足月儿,具体表现为刺激后开始反应时间、高峰出现时间,刺激后最大反应值与同龄儿相比,无统计学差异。见表2。

3 讨论

众所周知,早产儿脑发育不成熟,在出生后的生长过程中逐渐发育和成熟。但是从多个角度发现,早产儿在发育的过程中,在一定时间内,智能发育落后于同龄儿。在颅脑超声实践中发现,早产儿达纠正胎龄40周时,脑的结构仍有别于正常足月新生儿的水平。已有研究报告^[1~3],通过脑MRI影像形态学测定,早产儿感觉运动皮层、海马、基底节、小脑、胼胝体容量较足月儿小,易出现神经行为异常,神经内分泌异常,到幼儿及成年期出现认知异常,智力发育落后,说明早产儿在生后脑发育过程中会出现一系列潜在问题,仍然存在着发育的滞后。

早产儿出生后,在宫外的环境中继续生长发育,除了体格发育外,其行为也是一个连续发展的过程。婴儿从俯卧位抬头,逐渐至控制头部、抬胸,独坐,扶站至独走。随着动作行为的发展,活动范围逐渐扩大,与外界的联系增多,通过眼、耳、舌、声等感觉器官从环境中取得信息,并产生了脑的反应性,也就是有了早期的认知能力。但是目前对于小婴儿的脑反应性仍缺乏了解,对于早产儿在发育过程中脑反应性与足月儿之间的差距亦缺乏了解。

NIRS是一种无创、连续、实时的光学诊断技术,可直接检测出脑组织中的氧合血红蛋白及还原血红蛋白的变化,测量脑组织的氧饱和度,实际了解脑内的氧合情况,间接反应脑血流动力学状况及代谢的变化,文献报道^[4~7]在对人进行声刺激、视觉刺激、

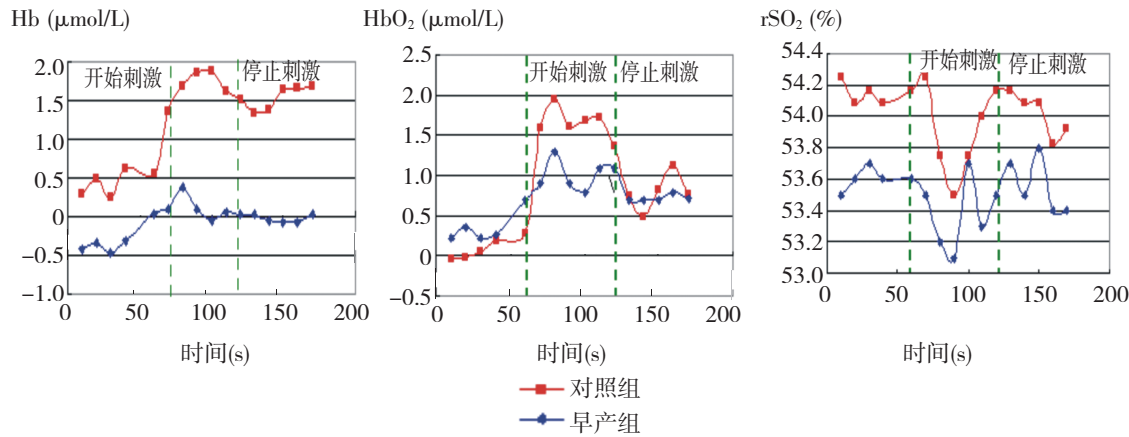


图1 3个月早产儿光刺激后脑Hb,HbO₂,rSO₂的变化(基线0~60 s,开始光刺激60~120 s,停止刺激120~180 s)

表1 两组3个月时在光刺激后的脑反应性

NIRS	分组	例数	脑反应性			
			开始反应时间(s)	高峰出现时间(s)	最大反应值	开始恢复时间(s)
Hb (μmol/L)	对照组	20	13.1±2.7	28.9±5.0	2.3±0.3	23.4±9.6
	早产组	20	17.2±5.2 ^a	38.4±9.6 ^a	1.2±0.5 ^a	29.8±8.7
HbO ₂ (μmol/L)	对照组	20	13.1±2.8	28.9±5.0	2.8±0.3	23.4±9.6
	早产组	20	17.2±5.2	38.4±9.6 ^a	1.5±0.6 ^a	29.8±8.7
rSO ₂ (%)	对照组	20	13.1±2.7	28.9±5.0	2.4±0.5	23.4±9.6
	早产组	20	17.2±5.2 ^a	38.4±9.6 ^a	1.3±0.4 ^a	29.8±8.7

a 与对照组比较,P<0.05

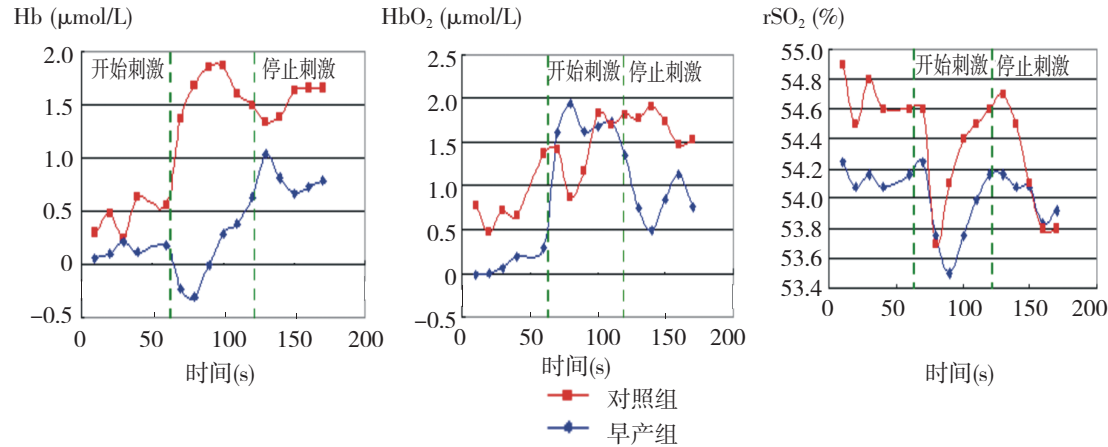


图2 6个月早产儿光刺激后脑Hb,HbO₂,rSO₂的变化(基线0~60 s,开始光刺激60~120 s,停止刺激120~180 s)

表2 两组6个月时在光刺激后脑反应性的变化

NIRS	分组	例数	脑反应性			
			开始反应时间(s)	高峰出现时间(s)	最大反应值	开始恢复时间(s)
Hb (μmol/L)	对照组	20	13.1±2.8	30.1±7.0	2.1±0.7	27.8±7.9
	早产组	20	13.2±2.8	36.2±9.0	1.8±0.6	27.8±7.9
HbO ₂ (μmol/L)	对照组	20	13.1±2.8	30.1±7.0	2.1±0.4	27.8±7.9
	早产组	20	13.2±2.8	36.2±9.0	1.9±0.4	34.3±15
rSO ₂ (%)	对照组	20	13.1±2.8	30.1±7.0	1.7±0.7	27.8±7.9
	早产组	20	13.2±2.8	36.3±9.0	1.6±0.5	27.8±7.9

嗅觉刺激、思维、认知测试时,NIRS 能检测出相应功能区 HbO_2 , Hb , rSO_2 的变化,是研究脑功能活动的有效方法。在 NIRS 的应用研究中,对新生儿进行无创性声刺激,通过脑氧合变化反应脑功能活动状态,并已证实不同程度缺氧的足月新生儿,脑反应性异常,并与中枢神经系统症状及心血管损伤相平行。1997 年,Meek 等^[8]用 NIRS 给予清醒的新生儿和小婴儿进行了视觉的刺激,采用的视觉刺激的模式是棋盘翻转,观察了 10 例 3~14 周的婴儿刺激后的反应性。结果表明,10 例婴儿中的 9 例 HbO_2 , Hb 明显上升,说明棋盘翻转视觉刺激后,视觉皮层血流动力学发生改变,血流量增加。我们用 NIRS 通过给予纠正胎龄 3 个月、6 个月的早产儿视觉刺激的检查模式,观察小婴儿脑对光刺激后的 HbO_2 , Hb , rSO_2 的变化,以此来体现小婴儿脑的反应性功能,也就是最初级的认知功能。

结果显示,光刺激后,在一定范围内表现为 HbO_2 , Hb , rSO_2 的变化,体现出小婴儿在光刺激后,脑兴奋性增高,活动增加,神经元兴奋转变为脑血流改变,脑血流和脑氧合随之变化,观察刺激后开始反应的时间、反应高峰出现的时间,目的是了解小婴儿在光刺激后反应的时间和速度;观察最大反应值,目的是了解在刺激后反应的强度;观察刺激后开始恢复时间,目的是了解刺激停止后,兴奋反应持续的时间。

在本研究中,早产儿在纠正胎龄 3 个月时,光刺激后开始反应的时间、反应高峰出现的时间落后于同龄儿,说明早产儿在纠正胎龄至 3 个月时,在外界刺激后,反应的潜伏期仍延长,而最大反应值小于同龄儿,说明光刺激后反应的强度仍弱于同龄儿,脑功能落后于同龄儿。对于纠正胎龄 6 个月的早产儿,再次给予了光刺激,光刺激后开始反应时间、高峰出现时间与同龄儿相比,差异无统计学意义,脑反应性接近同龄儿。我们分析,早产儿不仅在新生儿期脑发育不成熟,易导致各种类型的脑损伤,在新生儿期后的脑发育中,仍然存在着成熟的滞后,对外界刺激的整合、处理的能力落后于同龄儿。到了纠正胎龄 3 个月时,脑反应性落后于同龄儿,纠正胎龄 6 个月时,随着脑发育的不断成熟,在外界刺激后,皮层的神经调节日趋成熟,基本达到同龄儿的水平。

国外文献表明^[9],对于早产儿而言,在生长发育的过程中,即使没有神经系统的残疾,到了学龄

期,仍然有相当部分在学校里需要特殊的教育和额外的帮助。在本研究中,我们发现了早产儿在出生后的生长发育中,脑的反应性仍有别于同龄儿,因此,早期干预对早产儿而言十分重要,也就是通过一种有多学科参与的治疗方法,通过有组织、有目的的各种积极的刺激、丰富环境的教育训练活动,使儿童的智能有所提高,或赶上正常儿童的发育。在本组患儿中,纠正胎龄 6 个月的早产儿脑反应性基本达到同龄儿的水平,可能与目前医生、家长越来越重视早产儿的发育问题,早产儿出生后即进行早期干预有关。

总之,早产儿脑发育不成熟,易受到各种类型的脑损伤,导致脑反应性异常,在以后的生长发育过程中,在一定时间内,仍继续存在脑成熟的滞后,表现为脑功能的异常,即认知功能异常。因此,应加强对早产儿的早期干预,在提高早产儿生存率的同时,提高早产儿的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] 侯新琳,周丛乐. 早产儿的脑发育问题及其检查与评价[J]. 中华围产医学杂志, 2005, 8(1): 60-62.
- [2] Nosarti C, Al-Asady MH, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes[J]. Brain, 2002, 125(Pt 7): 1616-1623.
- [3] Abernethy LJ, Palaniappan M, Cooke RW. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight[J]. Arch Dis Child, 2002, 87(4): 279-283.
- [4] 侯新琳,周丛乐,黄岚,丁海曙. 早产儿早期脑反应性与神经发育关系的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(6): 481-484.
- [5] Obrig H, Wenzel R, Kohl M, Horst S, Wobst P, Steinbrink J, et al. Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? [J]. Int J Psychophysiol, 2000, 35(2-3): 125-142.
- [6] Huang L, Ding H, Hou X, Zhou C, Wang G, Tian F. Assessment of the hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates using non-invasive near infrared spectroscopy[J]. Physiol Meas, 2004, 25(3): 749-761.
- [7] Bartocci M, Winberg J, Papendieck G, Mustica T, Serra G, Lagercrantz H. Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near infrared spectroscopy[J]. Pediatr Res, 2001, 50(3): 324-330.
- [8] Meek JH, Firbank M, Elwell CE, Atkinson J, Braddick O, Wyatt JS. Regional hemodynamic responses to visual stimulation in awake infants[J]. Pediatr Res, 1998, 43(6): 840-843.
- [9] 鲍秀兰. 新生儿行为和 0~3 岁教育[M]. 北京: 中国少年儿童出版社, 1997, 318-319; 326-327.

(本文编辑:吉耕中)