

“早产儿脑损伤诊断与防治 专家共识”解读

刘敬¹ 杨于嘉² 封志纯¹

(1. 北京军区总医院附属八一儿童医院,北京 100700; 2. 中南大学湘雅医院,湖南 长沙 410008)

[中图分类号] R722.6 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)12-0885-03

近20年来,早产儿、尤其极低出生体重儿(very low birth weight infants)和超低出生体重儿(extremely low birth weight infants)的成活率有了显著提高,但其神经系统伤残如脑瘫及神经系统发育障碍等不但没有相应减少反呈增加趋势,包括那些颅脑影像学检查无异常发现者^[1-2],其重要原因之一是国内外迄今尚无统一、规范的早产儿脑损伤(brain injury in premature infants, BIPI)诊断标准和防治方案供临床医师参照应用,从而使对BIPI的诊治处于无章可循的状态。为此,中国医师协会新生儿专业委员会组织国内部分新生儿专家,在充分讨论和广泛征求意见的基础上,制定了国内、也是国际上第一个“早产儿脑损伤诊断与防治专家共识”^[3],以期规范BIPI的诊断、预防和治疗,从而达到提高治愈率和减少远期伤残的目的。为了有助于广大医师对该共识的正确理解和应用,在此对其中的部分内容予以解释和说明。

1 “脑损伤”与“脑病”的区别

“脑病”是一临床术语,强调临床表现如生理、心理、意识、运动和行为等的不正常状态,而不强调引起这些不正常状态的病理改变;“脑损伤”则着重强调神经病理学上的变化,这些变化可通过血液生化检测(如血清CK-BB)、脑电生理检查(如EEG)、神经影像学检查(如头颅超声、MRI)或病理学检查(尸解)等所证实。BIPI临床表现不典型、症状缺乏特异性,甚至可无明显临床症状,因此,其诊断主要依赖影像学检查所发现的病理改变或脑功能异常,故本共识称之为“脑损伤”。

“早产儿脑病”主要是指合并有神经元与轴突损伤的脑室周围白质软化。终末血管供血区是缺血性脑损害最易发生的区域,在早产儿这一区域主要包括脑室周围的白质和位于顶-枕叶内的旁矢状区皮质^[4]。因此,早产儿脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)常合并有神经元与轴突的损害(可累及到大脑皮层、丘脑、基底节、脑干和小脑等各部位),这种合并有神经元/神经轴突损害的脑室周围白质软化被称为早产儿脑病(encephalopathy of prematurity)^[5-6]。但“脑损伤”可以表现为各种病理类型,除PVL与脑病外,生发基质出血-脑室内出血(geminal matrix hemorrhage-intraventricular haemorrhage, GMH-IVH)、缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)、出血或缺血性脑梗死(cerebral infarction)、出血后脑室扩张(post-hemorrhagic ventricular dilatation)与脑积水(hydrocephalus)等均是BIPI的常见病理改变^[7-8]。这些病理类型可独立存在或并存,如脑室内出血与PVL(软化灶内也可有出血)、出血与出血性脑梗死、HIE与脑梗死、PVL与脑病均可同时存在。上述病变不但在临床上、即使在影像学上也难以完全区分开来,故统称为“脑损伤”。这样不但有助于对该病的理解,也有助于指导临床治疗。

国际权威专著Avery's Diseases of the Newborn第八版和第九版均把包括颅内出血、脑白质损伤和缺氧缺血性脑病等在内的颅内病变统称为“中枢神经系统损伤(central nervous system injury)”^[9-10]。虽然如此,如欲彻底明确“脑损伤”与“脑病”在本质上有无差别,或是究竟存在何种差别,目前仍是一件困难的事情^[6]。

[收稿日期]2012-11-01
[作者简介]刘敬,男,博士,主任医师,教授。
[通信作者]封志纯,教授(北京军区总医院附属八一儿童医院,邮编100700。Email: zhifengzc@126.com)。

2 为什么要除外原因明确的脑损害

在共识的第五条明确指出,诊断 BIPI 需要除外由遗传代谢紊乱引起的脑损害及低血糖脑病、胆红素脑病、TORCH 感染和中枢神经系统感染等。正如我们所知,虽然 BIPI 具有多种高危因素,但对具体患儿而言,其确切致病因素往往难以确定,而常是多种因素综合作用的结果。因此,“BIPI”实际上仍很难肯定其确切病因;而像遗传代谢紊乱引起的脑损害、低血糖脑病、胆红素脑病、TORCH 感染和中枢神经系统感染等均为病因明确、治疗上也有各自相应特点的疾病,长期以来已为临床医师所接受和认可,故不应包括在内。

3 不建议将头颅 CT 用于 BIPI 的诊断

鉴于头颅 CT 的局限性,国内外均已不主张将其用于新生儿尤其 BIPI 的诊断及预后评估^[9-11]:(1)国际权威专著 *Avery's Diseases of the Newborn* 认为,由于头颅 CT 不能敏感反映脑组织含水量的变化,因此对脑病的诊断帮助不大;早产儿、尤其极低出生体重儿脑组织含水量更大,故对 BIPI 的诊断价值更小。(2)严重的射线损伤:一次头颅 CT 的射线量相当于普通 X-ray 胸片的 200~250 倍,可能影响未成熟脑的发育。(3)对判断出血性病变、脑室扩张、缺血性病变如脑梗死(在发病后关键的数小时内不能提示病变,至少在 12~24 h 后才开始显示缺血灶,5~7 d 时最清楚)等的敏感性和准确性均不及 B 超,对判断脑细微结构、脑发育和神经系统远期预后的可靠性不如 MRI。(4)常导致假阴性或假阳性。因此,建议早产儿出生后常规作颅脑超声检查,有条件的医院(或到有条件的医院)做 MRI 检查。

4 强调动态影像学检查的重要性

以颅内出血为例,50% 的 GMH-IVH 发生于生后第 1 天、25% 发生于生后第 2 天、15% 发生于生后第 3 天,即 GMH-IVH 主要发生于生后 72 h 内(90%),95% 发生于出生 1 周内,少数可迟至生后 2 周或更晚。也有学者发现 GMH-IVH 发生得更早,如 Elchalal 等^[12]发现 40% 发生于生后 1 h 之内,Ment 等^[13]报告 44% 发生于生后 6 h 内。PVL 的病理变化也呈动态的过程,如在生后不同时间经历了回声增强期(生后 1 周左右)、相对正常期(生后 1~

3 周)、囊腔形成期(生后 2~6 周)和囊腔消失期(生后 4~12 周)等。因此,强调动态影像学监测的重要性,尤其对出生后存在各种高危因素(如机械通气治疗、弥漫性血管内凝血等)的患儿,一次检查“正常”不能除外脑损伤的存在,或者一次检查无异常发现即认为已恢复正常。颅脑超声与 MRI 检查可互相补充,但不能互相代替。

5 BIPI 的确诊依据

诊断 BIPI 必须具备影像学检查异常或/和脑功能异常。由于任何影像学检查都有各自的局限性,或因错过了最佳检查时机等原因而未能发现异常,因此,颅脑影像学检查无异常发现不能除外脑损伤的存在。但如果影像学检查“无异常”,则须有脑功能异常的证据。脑功能异常可在脑结构异常之前出现,动态的脑功能监测不但有助于诊断,还对预后有重要的预测价值,如生后 1 周内 aEEG 严重异常预示近期预后不良^[14],而生后第 7~19 天的 EEG 异常则可预测脑瘫的发生及神经系统发育迟缓等^[15]。同样,脑功能监测也不能发现所有的脑损伤,如约有 10% 的 PVL 患儿 EEG 正常^[16]。因此,正常 EEG 也不能除外脑损伤的存在,脑功能检测正常者则须有影像学的证据。

6 BIPI 的防治策略

BIPI 一旦发生常无特效治疗,关键在于预防。对那些可在产前采取的预防措施,新生儿医师应与产科积极协作,减少早产或早产相关并发症的发生。本共识参考了 2011 年最新版国际权威专著如 *Avery's Diseases of the Newborn*^[10] 和 *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*^[17] 等,重点介绍了在新生儿临床中可以采取的一些措施,主要是避免各种高危因素。有些治疗方法,如脑细胞营养药、高压氧、干细胞移植等尚未得到公认,故未列入^[18-20]。鉴于感染与炎症反应与 BIPI 的密切关系^[21],在防治原则中强调了“控制感染与炎症反应”的重要性。但至于如何控制,专家意见并不统一,故未详细写出,可根据患儿及当地具体情况采取适当措施。此外,对于严重脑室内出血及出血后脑积水的治疗措施,如埋置皮下脑脊液存储器、体外脑室引流系统及脑室-腹腔分流术等^[22-23],均需由有经验的专科医师负责实施。

总之,中国医师协会新生儿专业委员会组织有关专家制定的“早产儿脑损伤诊断与防治专家共

识”,必将对现阶段我国 BIPI 的规范化管理起到积极的作用。但由于认识上的不足及医学发展的局限性,难免有诸多不尽如意或不合理、甚至错误之处,有待于在今后的临床实践中加以修改、补充和完善。

[参 考 文 献]

[1] Olivieri I, Bova SM, Urgesi C, Ariaudo G, Perotto E, Fazzi E, et al. Outcome of extremely low birth weight infants: what's new in the third millennium? Neuropsychological profiles at four years [J]. *Early Hum Dev*, 2012, 88(4): 241-250.

[2] Skiold B, Vollmer B, Bohm B, Hallberg B, Horsch S, Mosskin M, et al. Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2012, 160(4): 559-566. e1.

[3] 中国医师协会新生儿专业委员会. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(12): 883-884.

[4] Alvarez-Diaz A, Hilario E, de Cerio FG, Valls-i-Soler A, Alvarez-Diaz FJ. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain-key vascular and cellular players[J]. *Neonatology*, 2007, 92(4): 227-235.

[5] Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity—brain injury and impaired brain development inextricably intertwined[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2009, 16(4): 167-178.

[6] Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(1): 110-124.

[7] Fox G, Hoque N, Watts T. Neurological problems[M]//Fox G, et al. *Oxford Handbook of Neonatology*. Oxford University Press, 2010; 10. 1093/med/9780199228843. 003. 10.

[8] Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Veracruz E, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome[J]. *Pediatr Neurol*, 2006, 35(2): 85-92.

[9] Madan A, Hamrick SEG, Ferriero DM. Central nervous system injury and neuroprotection[M]//Tausch HW, Ballard RA, Gleason CA. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 970-976.

[10] Bonifacio SL, Gonzalez F, Ferriero DM. Central nervous system injury and neuroprotection[M]//Tausch HW, Ballard RA, Gleason CA. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 869-891.

[11] El-Dib M, Massaro AN, Bulas D, Aly H. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants[J]. *Am J Perinatol*, 2010, 27(10): 803-818.

[12] Elchalal U, Yagel S, Gomori JM, Porat S, Beni-Adani L, Yanai

N, et al. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke): dose grade matter? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 26(3): 33-243.

[13] Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Lange RC, Taylor KJ, Kleinman CS, et al. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate: timing and cerebral blood flow changes[J]. *J Pediatr*, 1984, 104(3): 419-425.

[14] Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(6): 625-630.

[15] Hayashi-Kurahashi N, Kidokoro H, Kubota T, Maruyama K, Kato Y, Kato T, et al. EEG for predicting early neurodevelopment in preterm infants: an observational cohort study[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(4): e891-e897.

[16] Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, et al. Chronologic changes in neonatal EEG findings in periventricular leukomalacia [J]. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e468-e475.

[17] Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine* [M]. 9th ed. Elsevier Mosby, Louis, USA, 2011: 917-976.

[18] Sifringer M, Bendix I, Borner C, Endesfelder S, von Haefen C, Kalb A, et al. Prevention of neonatal oxygen-induced brain damage by reduction of intrinsic apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3: e250.

[19] van Velthoven CT, Kavelaars A, Heijnen CJ. Mesenchymal stem cells as a treatment for neonatal ischemic brain damage[J]. *Pediatr Res*, 2012, 71(4 Pt 2): 474-481.

[20] de Paula S, Greggio S, Marinowic DR, Machado DC, DaCosta JC. The dose-response effect of acute intravenous transplantation of human umbilical cord blood cells on brain damage and spatial memory deficits in neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Neuroscience*, 2012, 210: 431-441.

[21] Volpe JJ. Systemic inflammation, oligodendroglial maturation, and the encephalopathy of prematurity[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(4): 525-529.

[22] Whitelaw A, Evans D, Carter M, Thoresen M, Wroblewska J, Mander M, et al. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid [J]. *Pediatrics*, 2007, 119(5): e1071-e1078.

[23] Pulido-Rivas P, Martinez-Sarries FJ, Ochoa M, Sola RG. Treatment of hydrocephalus secondary to intraventricular haemorrhage in preterm infants. A review of the literature[J]. *Rev Neurol*, 2007, 44(10): 616-624.

(本文编辑: 邓芳明)