doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.10.009

论著·临床研究

早产儿颅内出血振幅整合脑电图背景模式及睡眠觉醒周期的特点

杨磊　徐巍　严超英

（吉林大学白求恩第一医院新生儿科，吉林 长春　130021）

［摘要］ **目的**　分析不同程度脑室周围－脑室内出血（PIVH）早产儿振幅整合脑电图（aEEG）背景模式及睡眠觉醒周期的特点。**方法**　选取 56 例胎龄 25~33 周的 PIVH 早产儿及 31 例同胎龄段无 PIVH 早产儿，将 PIVH 患儿按 Papile 分级标准分为轻度出血组（Ⅰ、Ⅱ级）和中重度出血组（Ⅲ、Ⅳ级），对各组早产儿 aEEG 的结果进行比较分析。**结果**　与轻度出血组及对照组比较，中重度出血组患儿的电压连续性降低，睡眠觉醒周期（SWC）缺失率高，aEEG 评分低（$P<0.017$），而对照组与轻度组间比较差异无统计学意义。**结论**　aEEG 背景活动及 SWC 的改变与早产儿 PIVH 的严重程度有关。

［中国当代儿科杂志，2016，18（10）：965-970］

［关键词］　脑室周围－脑室内出血；振幅整合脑电图；早产儿

Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with periventricular-intraventricular hemorrhage

YANG Lei, XU Wei, YAN Chao-Ying. Department of Neonatology, First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Yan C-Y, Email: yanchaoying224@126.com)

Abstract: Objective　To study the background patterns and sleep-wake cycles (SWC) on amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) in preterm infants with different grades of periventricular-intraventricular hemorrhage (PIVH). **Methods**　Fifty-six preterm infants with a gestational age between 25 and 33 weeks who were diagnosed with PIVH and 31 gestational age-matched normal preterm without ICH were enrolled. According to Papile staging criteria, the infants with PIVH were subdivided into mild group (grades I and II) and moderate-severe group (grades III and IV). The results of the aEEG were compared between groups. **Results**　The moderate-severe PIVH group showed a decreased continuity of the voltage, an increased loss rate of SWC, and a lower aEEG score than the mild PIVH and control groups ($P<0.017$). There were no significant differences in these parameters between the mild PIVH and control groups. **Conclusions**　The changes of background patterns and SWCs may be associated with the severity of PIVH in preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(10): 965-970]

Key words: Periventricular-intraventricular hemorrhage; Amplitude-integrated electroencephalography; Preterm infant

随着新生儿重症监护室（neonatal intensive care unit, NICU）的发展，极低出生体重儿（very low birth weight infant, VLBW）的存活率不断提高[1-2]，早产儿颅内出血（intracranial hemorrhage, ICH）是其严重并发症，其中脑室周围－脑室内出　血（periventricular-intraventricular hemorrhage, PIVH）至少占新生儿 ICH 的 80% 以上[3]，其中中重度出血的发生率仍居较高水平[4-5]，且部分患儿预后不良[6-7]。近年来振幅整合脑电图（amplitude integrated electroencephalogram, aEEG）逐渐被应用到 NICU 中，发现早产儿 PIVH 程度越重，aEEG 的异常改变越明显，并且发现 aEEG 对神经系统预

［收稿日期］2016-04-09；［接受日期］2016-05-11
［作者简介］杨磊，女，硕士研究生。
［通信作者］严超英，女，主任医师。

后评估有重要价值[8-9]。为了更客观的评估 ICH 早产儿脑损伤的 aEEG 特点，本研究对胎龄为 25~33 周的 PIVH 早产儿 aEEG 结果进行分析，并结合 aEEG 评分，为早产儿 PIVH 的严重程度、脑发育成熟度评估及神经重症监护提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取本院新生儿科 2014 年 7 月至 2016 年 2 月诊断为 PIVH 的住院早产儿 56 例，男 33 例，女 23 例，胎龄 25~33 周（平均 29.5 ± 2.1 周），出生体重 760~2 240 g（平均 1 375 ± 406 g）。其中胎龄 25~28^{+6} 周 23 例，29~33 周 33 例；选取同时期入院的 31 例同胎龄段无 PIVH 的 31 例早产儿为对照组，男 21 例，女 10 例，胎龄 26.5~32.7 周（平均 30.2 ± 1.9 周），出生体重 950~2 150 g（平均 1 543 ± 317 g），其中胎龄 25~28^{+6} 周 10 例，29~33 周 21 例。

纳入标准：（1）胎龄 25~33 周的早产儿，生后 7 d 内行颅脑超声检查，明确为 PIVH。（2）住院资料完整。

排除标准：脑室周围白质软化、新生儿窒息、染色体疾病、先天性发育异常、神经系统感染性疾病、遗传代谢病及其他原因所致抽搐者。

将 87 例早产儿分为“25~28^{+6} 周组”（n=33）和“29~33 周组”（n=54），另按照颅脑超声结果根据 Papile 等[10]的分级标准将 56 例 PIVH 患儿分为轻度组（Ⅰ、Ⅱ级，n=33）和中重度组（Ⅲ、Ⅳ级，n=23）。

1.2 颅脑超声及振幅整合脑电图检查

所有患儿在生后 24~48 h 内行床旁颅脑超声检查明确有无 PIVH 及其程度，并根据临床情况予以复查。于生后 7 d 内进行 aEEG 检查（美国 NicoletOne™ 脑功能监护仪（Nicolet Biomedical-VIASYS-Cardinal Health, Dublin, OH）。实验组平均检查时间为生后 3.0 ± 1.6 d，对照组平均检查时间为 2.6 ± 1.4 d，aEEG 记录至少 8 h。

1.3 aEEG 结果判读

按照 2006 年 Hellström-Westas 等[11]提出的 aEEG 判读标准进行（表 1），另根据 Burdjalov 等[12]提出的评分系统进行脑发育成熟度的评估，该评分采用半定量的方法使 aEEG 结果更加客观，且分值越高，说明脑发育越成熟。见表 2。

表 1 aEEG 判读标准

项目	描述
背景活动	
连续性电压	规则带宽，没有明显振幅差异，下边界振幅 >5 μV，上界 >10 μV
部分连续电压	连续性电压与不连续性电压同时存在
不连续性电压	不规则带宽伴振幅差异，下边界振幅 <5 μV，上边界大于 10 μV
爆发抑制 (BS)	电活动不连续，下界电压 0~2 μV 之间，间有上界高幅爆发 >25 μV
连续低电压 (CLV)	连续极低振幅活动，上边界振幅 >5 μV 或波动在 5 μV 左右
电静息 (FT)	上界振幅≤ 5 μV 的极低电压
癫痫样惊厥活动 (EA)	振幅的突然上升或下降，伴波谱带变窄，随后伴短时间的抑制，包括单次发作、反复发作及癫痫持续状态。
睡眠觉醒周期 (SWC)	
无	无正弦样变化
不成熟	下边界有一些较低振幅的周期性变化，未发育到正常胎龄值
成熟	明显可识别的正弦样变化，周期时间≥ 20 min

表 2　aEEG 评分表

评分 (分)	连续性	睡眠觉醒周期	下边界振幅 (μV)	带宽 + 下界
0	不连续	无	重度抑制 <3	抑制：低跨度，低电压
1	部分连续	首次出现波形	部分抑制 3–5	很不成熟：高 / 中等跨度，低电压
2	连续	有周期性但不明确	无抑制 >5	不成熟：高跨度，高电压
3		明确的周期性但中断		成熟中：中等跨度，高电压
4		明确的周期性无中断		成熟：低跨度，高电压
5		成熟的睡眠觉醒周期		

注：低跨度 <15 μV；高跨度 >20 μV；中等跨度 15~20 μV；高电压 >5 μV；低电压 <5 μV。

1.4　统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行处理，非正态分布计量资料以中位数及四分位数 [M（P_{25}，P_{75}）] 表示，组间比较采用秩和检验。计数资料用率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。三组间比较 P<0.05 为差异有统计学意义，进一步两组间比较则校正检验水准，P<0.017 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　基本资料

各胎龄组中，轻度组、中重度组与对照组比较，在胎龄、出生体重、发病时间、性别、娩出方式、机械通气、产前地塞米松的应用、孕母有无妊娠期高血压综合征及 aEEG 检查时间等方面差异均无统计学意义。

2.2　各组 aEEG 结果比较

不同胎龄组中，轻度组与对照组比较，背景模式、睡眠觉醒周期（SWC）、癫痫样惊厥活动（EA）等方面的差异均无统计学意义；中重度出血组的连续性电压比例明显低于轻度出血组及对照组，而不连续性电压比例明显高于轻度出血组及对照组，背景活动更加不成熟，SWC 趋向于缺失，差异有统计学意义（P<0.017）；在爆发抑制（BS）、连续低电压（CLV）等方面比较无统计学差异（P>0.017）。同时胎龄在 29~33 周早产儿中，中重度出血组 EA 发生率明显高于其他两组（P<0.017）。见表 3、4 及图 1~2。

2.3　各组 aEEG 评分结果的比较

不同胎龄组中，轻度组与对照组之间，电压连续性、SWC、下界振幅、带宽及总分方面的差异均无统计学意义。25~28^{+6} 周早产儿中，中重度出血组的 SWC 以及总分明显低于其余两组，差异有统计学意义（P<0.017）。29~33 周早产儿中，中重度出血组的 aEEG 各参数评分均低于其他两组（P<0.017），见表 5、表 6。

表 3　25~28^{+6} 周早产儿各组 aEEG 结果比较　[n（%）]

项目	对照组 (n=10)	轻度组 (n=8)	中重度组 (n=15)	χ^2 值	P 值
背景模式					
连续性电压	4(40)	4(50)	0[a,b]	9.04	0.01
部分连续性电压	4(40)	2(25)	2(13)	2.33	0.31
不连续性电压	2(20)	1(13)	11(73)[a,b]	10.86	<0.01
爆发抑制（BS）	0	1(13)	1(7)	1.24	0.54
连续低电压 (CLV)	0	0	1(7)	1.24	0.54
电静息 (FT)	0	0	0	–	–
癫痫样惊厥活动 (EA)	0	0	2(13)	2.56	0.28
睡眠觉醒周期 (SWC)					
无	2(20)	2(25)	13(87)[a,b]	13.65	<0.01
不成熟	5(50)	3(38)	2(13)	4.08	0.13
成熟	3(30)	3(38)	0	6.28	0.04

注：a 示与对照组比较，P<0.017；b 示与轻度组比较，P<0.017。

表 4　29~33 周早产儿各组 aEEG 结果比较　[n（%）]

项目	对照组 (n=21)	轻度组 (n=25)	中重度组 (n=8)	χ^2 值	P 值
背景模式					
连续性电压	17(81)	16(64)	1(13)[a,b]	11.66	<0.01
部分连续性电压	3(14)	7(28)	1(13)	1.68	0.43
不连续性电压	1(5)	1(4)	4(50)[a,b]	14.39	<0.01
爆发抑制 (BS)	0	1(4)	1(13)	2.55	0.28
连续低电压 (CLV)	0	0	1(13)	5.86	0.05
电静息 (FT)	0	0	0	–	–
癫痫样惊厥活动 (EA)	1(5)	2(8)	4(50)[a,b]	11.52	<0.01
睡眠觉醒周期 (SWC)					
无	6(29)	8(32)	7(88)[a,b]	9.39	<0.01
不成熟	10(48)	12(48)	1(12)	3.48	0.18
成熟	5(24)	5(20)	0	2.24	0.33

注：a 示与对照组比较，P<0.017；b 示与轻度组比较，P<0.017。

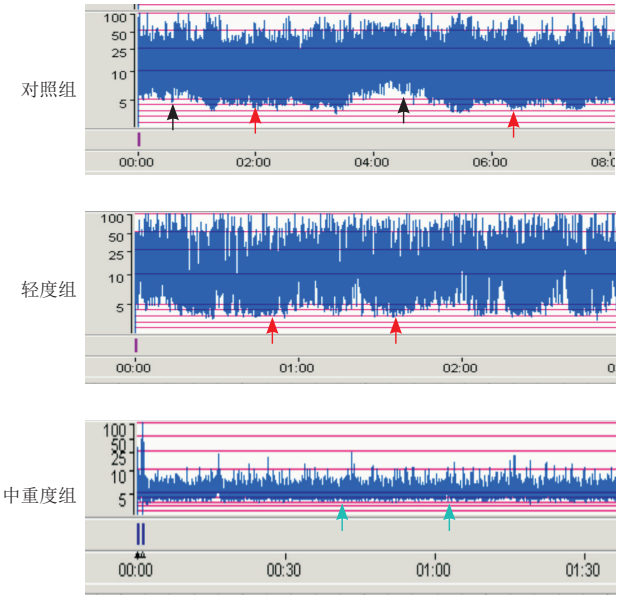

图 1　25~28^{+6} 周胎龄患儿各组 aEEG 结果　对照组部分性连续电压，SWC 不成熟；轻度组不连续性电压，SWC 不成熟；中重度组连续低电压，无 SWC。↑不连续性电压；↑ 连续性电压；↑ 连续低电压。

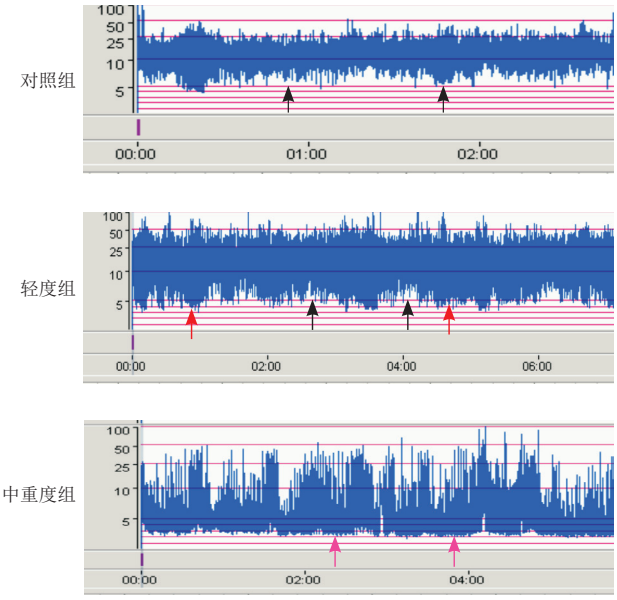

图 2　29~33 周胎龄患儿各组 aEEG 结果　对照组连续性电压，SWC 不成熟；轻度组部分连续性电压，SWC 不成熟；中重度组爆发抑制，无 SWC。↑不连续性电压；↑连续性电压；↑爆发抑制。

表 5　25~28^{+6} 周早产儿的 aEEG 评分　[M（P_{25}，P_{75}），分]

项目	对照组 (n=10)	轻度出血组 (n=8)	中重度出血组 (n=15)	Z 值	P 值
电压连续性	1.5(0.8,2.0)	2.0(1.3,3.8)	0.0(0.0,1.0)	4.50	0.11
睡眠觉醒周期 (SWC)	3.0(0.0,3.3)	1.0(0.3,2.0)	0.0(0.0,0.0)[a,b]	13.48	<0.01
下边界振幅	1.0(1.0,2.0)	1.0(1.0,2.0)	1.0(0.0,1.0)	2.85	0.24
带宽结合下界	1.0(1.0,2.0)	1.0(1.0,2.0)	1.0(1.0,1.0)	1.35	0.51
总分	6.5(4.5,7.3)	5.0(3.3,9.5)	2.0(1.0,5.0)[a,b]	6.54	<0.01

注：a 示与对照组比较，P<0.017；b 示与轻度组比较，P<0.017。

表 6　29~33 周早产儿的 aEEG 评分　[M（P_{25}，P_{75}），分]

项目	对照组 (n=21)	轻度出血组 (n=8)	中重度出血组 (n=8)	Z 值	P 值
电压连续性	2.0(2.0,2.0)	2.0(1.0,2.0)	0.0(0.0,1.0)[a,b]	15.72	<0.01
睡眠觉醒周期	3.0(1.0,4.5)	2.0(1.0,4.0)	0.0(0.0,1.5)[a,b]	4.85	<0.01
下边界振幅	2.0(2.0,2.0)	2.0(1.0,2.0)	1.0(1.0,1.0)[a,b]	13.89	<0.01
带宽结合下界	2.0(2.0,3.0)	2.0(1.0,3.0)	1.0(1.0,1.0)[a,b]	11.73	<0.01
总分	9.0(6.5,11.0)	8.0(5.0,11.0)	2.5(2.0,4.5)[a,b]	14.22	<0.01

注：a 示与对照组比较，P<0.017；b 示与轻度组比较，P<0.017。

3　讨论

早产儿 PIVH 发病率高，且与神经系统不良预后密切相关，因此，在临床诊治过程中应给予脑功能监测。aEEG 是一种简化、精确的床旁脑功能监测系统，可同步显示原始脑电图，不受低电压的影响，可操作性强。aEEG 背景模式中电压的连续性主要依赖于中枢神经系统脑电活动的一般状态 [12]，随着早产儿脑发育的逐渐成熟，低电压活动时间缩短，爆发持续的时间相对延长，背景活动由不连续逐渐具有连续性 [13-14]。由于重度 PIVH 对早产儿不成熟的大脑造成损伤，使得其 aEEG 的背景模式不如同胎龄早产儿成熟，连续性电压出现延迟 [15]。本研究也发现不同胎龄早产儿随着出血程度的加重，连续性电压比率降低，且在 29~33 周早产儿中，发现中重度 PIVH 患儿电压连续性评分低于轻度组及对照组，提示电压的连续性与 PIVH 的严重程度有关，且中重度 PIVH 早产儿可能遗留神经系统后遗症，应给予积极干预治疗。但 25~28^{+6} 周组早产儿中，连续性评分在各组间比较差异无统计学意义，可能与小胎龄早产儿脑发育极不成熟，连续性评分较低，即使发生 PIVH 使大脑受到损伤，但评分改变不明显有关。BS、CLV、电静息（FT）均为抑制性的脑电背景活动，是严重异常的脑电图表现，往往见于较重的脑损伤改变，且预后不佳 [16]。本研究中，仅有 2 例 PIVH 患儿表现出 BS，1 例中重度组患儿表现出 CLV，均未见 FT 样波形，且各组间差异均无统计学意义，考虑主要与早产儿大脑皮层发育不完善有关；另一方面也可能与本研究样本量过小，尤其是中重度患儿病例数少有关。

SWC 是判断早产儿脑发育成熟度的最好指标，它的出现和稳定取决于高级中枢神经系统的整合水平，其缺失或不成熟为脑干功能受损的表现，可以用来判断神经系统受损的程度 [14,17-18]。有研究证明 PIVH 患儿 SWC 评分明显低于正常对照组，IV 级 PIVH 患儿 SWC 在矫正胎龄 36 周时仍低于正常对照组 [9]。在本研究中，随着出血程度的加重 aEEG 表现为 SWC 的缺如，且 SWC 评分在中重度组明显低于其他两组，而对照组与轻度组间无统计学差异，提示中重度 PIVH 对早产儿的脑损伤较重。

EA 为各种原因所致的脑细胞功能紊乱，大脑神经元兴奋性过高，神经元突发性异常放电。有研究显示 PIVH 早产儿 EA 的出现主要与出血的严重程度有关 [19-20]。本研究 25~28^{+6} 周早产儿中，EA 在各组间比较差异无统计学意义，一方面为该胎龄段早产儿大脑皮层发育不完善，神经元不成熟，即使由于 PIVH 导致脑细胞功能的损伤，但并无电惊厥发生；另一方面，早产儿 ICH 主要发生在脑室周围室管膜下生发基质，易损区为脑室旁白质部分，而轻度的出血损伤尚未到达神经元，故无异常放电表现。但随着脑发育的成熟，大脑神经元对外界的感知更加敏感，因此在 29~33 周患儿中，可见中重度组 EA 的发生率明显高于对照组及轻度组。

随着脑发育成熟度的提高，aEEG 电压连续性、SWC、下界振幅、带宽呈现规律性变化。下界振幅随着胎龄增大而逐渐升高，在胎龄 32 周左右达到最大值 [12]。带宽同时反映了 aEEG 电压的跨度及受抑制的程度，随胎龄增加逐渐变窄，其分值增加；而总分被认为是目前最好的半定量评价脑发育的指标，更好的反映了整体脑的成熟度，可用于判断远期神经发育预后，指导临床诊断及治疗 [19-21]。本研究显示 29~33 周患儿中，中重度出血组患儿的下边界振幅及带宽评分低于对照组及轻度出血组，但 25~28^{+6} 周早产儿中两方面比较差异无统计学意义，可能与小早产儿脑发育不成熟，

下边界振幅及带宽在此胎龄段评分较低有关，提示 aEEG 评分在 29~33 周 PIVH 患儿中的应用价值更大。同时本研究发现中重度出血组的 aEEG 总分明显低于其他两组，提示中重度 PIVH 影响了早产儿大脑发育。

综上，aEEG 在早产儿 PIVH 脑功能的评估中具有重要意义，为临床评估脑损伤及其严重程度提供了新的方法。虽然 aEEG 对于一些短暂和局灶的惊厥活动不敏感，但它仍可作为一种辅助诊断方法。

［参　考　文　献］

[1] Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies)[J]. BMJ, 2012, 345: e7976.

[2] Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ, et al. Outcomes at age 2 years of infants <28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005[J]. J Pediatr, 2010, 156(1): 49-53.

[3] 邵肖梅 , 叶鸿帽 , 丘小汕 . 实用新生儿学 [M]. 第 4 版 . 北京 : 人民卫生出版社 , 2011: 706-715.

[4] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network[J]. Pediatrics, 2010, 126(3): 443-456.

[5] Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies[J]. BMJ, 2012, 345: e7961.

[6] Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it[J]. Clin Perinatol, 2009, 36(4): 737-762.

[7] Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002, 87(1): F37-F41.

[8] Olischar M, Klebermass K, Waldhoer T, et al. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage[J]. Acta Paediatr, 2007, 96(12): 1743-1750.

[9] Benavente-Fernández I, Lubián-López SP, Jiménez-Gómez G, et al. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(1): 85-90.

[10] Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm[J]. J Pediatr, 1978, 92(4): 529-534.

[11] Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS, et al. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants[J]. Neoreviews, 2006, 7(2): e76-87.

[12] Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates[J]. Pediatrics, 2003, 112(4): 855-861.

[13] 施亿赘 , 程国强 , 邵肖梅 , 等 . 正常早产儿振幅整合脑电图特点的研究 [J]. 中华儿科杂志 , 2011, 49(9): 648-654.

[14] Hellström-Westas L, de Vries LS, Rosén L. Atlas of amplitude-integrated EEGs in the newbom[M]. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2008: 17-18.

[15] Sohn JA, Kim HS, Lee EH, et al. Developmental change of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants with intraventricular hemorrhage[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(12): 961-966.

[16] 刘晓燕 . 临床脑电图学 [M]. 北京 : 人民卫生出版社 , 2006: 112-124.

[17] 程国强 , 施亿赘 , 邵肖梅 , 等 . 振幅整合脑电图评分系统评价新生儿脑发育的临床价值 [J]. 中华围产医学杂志 , 2012, 15(4): 234-237.

[18] Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia[J]. Pediatrics, 2010, 126(1): e131-e139.

[19] Connell J, de Vries L, Oozeer R, et al. Predictive value of early continuous electroencephalogram monitoring in ventilated preterm infants with intraventricular hemorrhage[J]. Pediatrics, 1988, 82(3): 337-343.

[20] Levy ML, Masri LS, McComb JG. Outcome for preterm infants with germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus[J]. Neurosurgery, 1997, 41(5): 1111-1117.

[21] Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT, et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants[J]. Early Hum Dev, 2009, 85(12): 761-765.

（本文编辑：王庆红）