

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.05.018

论著·临床研究

高危晚期早产儿脑病临床特点及磁共振影像学评估

朱燕 张可 胡兰 肖蜜黎 李志华 陈超

(复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102)

[摘要] **目的** 了解高危晚期早产儿(LPI)脑病的危险因素、临床特点及磁共振(MRI)影像学变化。**方法** 对2009年1月至2014年12月住院且存在脑损伤高危因素的LPI,进行头颅MRI检查,分析LPI脑病危险因素、临床特点及头颅MRI特征。**结果** 完成MRI检查的LPI共1007例,影像学符合早产儿脑病患者313例(31.1%)。LPI脑病中白质损伤占76.7%。LPI脑病的发生与胎龄无相关性,但随着出生体重增加,脑病检出率逐渐增高($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示:复苏史是早产儿脑病发生的独立危险因素($P<0.01$)。**结论** 早产儿脑病在高危LPI中亦较常见,特别是脑白质损伤。复苏病史是LPI脑病的独立危险因素,需引起重视。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(5): 567-571]

[关键词] 早产儿脑病; 磁共振成像; 危险因素; 晚期早产儿

Clinical features and magnetic resonance imaging evaluation of encephalopathy in high-risk late preterm infants

ZHU Yan, ZHANG Ke, HU Lan, XIAO Mi-Li, LI Zhi-Hua, CHEN Chao. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Chen C, Email: chen6010@163.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors, clinical features, and magnetic resonance imaging (MRI) changes of encephalopathy in high-risk late preterm infants. **Methods** Head MRI scan was performed for late preterm infants with high-risk factors for brain injury who were hospitalized between January 2009 and December 2014. The risk factors, clinical features, and head MRI features of encephalopathy in late preterm infants were analyzed. **Results** A total of 1007 late preterm infants underwent MRI scan, among whom 313 (31.1%) had imaging features in accordance with the features of encephalopathy of prematurity. Of all infants, 76.7% had white matter damage. There was no association between the development of encephalopathy and gestational age in late preterm infants, but the detection rate of encephalopathy gradually increased with the increasing birth weight ($P<0.05$). The logistic regression analysis showed that a history of resuscitation was an independent risk factor for encephalopathy of prematurity ($P<0.01$). **Conclusions** Encephalopathy of prematurity is commonly seen in high-risk late preterm infants, especially white matter damage. A history of resuscitation is an independent risk factor for encephalopathy in late preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(5): 567-571]

Key words: Encephalopathy of prematurity; Magnetic resonance imaging; Risk factor; Late preterm infant

晚期早产儿(late preterm infant, LPI)是指胎龄34~36⁺周的早产儿,占早产儿总数的70%^[1],是早产儿中胎龄相对较大、发育相对较成熟的部分,但各类疾病的发病率仍明显高于足月儿^[2-6],研究表明LPI发生脑瘫的可能性是足月儿的3倍^[7]。Talge等^[8]发现LPI 6岁时智商较足月儿略低。Moster等^[9]发现挪威LPI发生脑瘫和精神发育迟

滞的概率分别是足月儿的2.7倍和1.6倍。

早产儿脑病(encephalopathy of prematurity, EOP)是指以脑白质损伤为主的一类早产儿脑损伤,是导致早产儿智能损伤和远期运动功能障碍的主要原因。一直以来,EOP研究重点集中于胎龄<32周的早产儿,对LPI发生脑病的研究比较少,本文主要以磁共振影像(MRI)为依据研究高危LPI

[收稿日期] 2017-01-13; [接受日期] 2017-03-06

[作者简介] 朱燕,女,博士,住院医师。

[通信作者] 陈超,男,教授,主任医师。

脑病发生情况，并评价磁共振影像学特点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年1月至2012年12月在本院新生儿科住院治疗的LPI，因存在脑损伤高危因素（高危LPI），需要做头颅MRI检查。所有研究对象均完成头颅MRI检查，共1007例，其中男612例，女395例。胎龄34~34⁺6周360例（35.7%），35~35⁺6周310例（30.8%），36~36⁺6周337例（33.5%），平均胎龄35.0±0.8周。出生体重分布于1025~4980g之间，平均2335±557g。

根据本院新生儿科诊疗常规确定，LPI有下列脑损伤高危因素之一者需检查头颅MRI：①有宫内窘迫，复苏抢救史，生后1min或5min Apgar评分≤5分；②临床拟诊宫内感染；③需要机械通气和/或经鼻持续气道正压通气（nCPAP）使用>72h；④各类休克；⑤血流动力学紊乱的动脉导管未闭（PDA）发生心功能不全；⑥有神经系统表现，如意识改变、抽搐、颅高压征、眼征、肌力和肌张力异常、神经反射异常等；⑦发生败血症、坏死性小肠结肠炎（NEC）或化脓性脑膜炎；⑧低血糖；⑨有胆红素脑病征象者或总胆红素峰值>400μmol/L；⑩头颅超声或CT检查发现异常。

1.2 研究方法

（1）MRI检查方法：在纠正胎龄足月时完成颅脑MRI检查，经监护人知情同意，病情平稳，镇静后完成检查。MRI机型为西门子AVANTO1.5T超导型MR扫描系统。检查前15~30min镇静（鲁米那5~10mg/kg静注或水合氯醛30mg/kg口服或灌肠）所有患儿都进行了常规MRI（T1WD和T2WD）序列和弥散加权成像（DWI）检查。MRI影像片由2名中级以上儿科影像科医师进行分析，对不同结果再进行复读讨论后统一诊断。

（2）病史收集：对于所有病例采集临床信息，主要包括：①产前产时病史：胎数、胎次、妊娠疾病（妊娠高血压，妊娠糖尿病）、宫内窘迫、产前激素使用、孕周、出生体重、性别、Apgar评分、出生方式、胎膜、羊水、脐带等情况、生后窒息

复苏病史（正压通气、气管插管、胸外按压、肾上腺素应用）；②产后新生儿期疾病：呼吸、循环、消化、泌尿、神经、内分泌、感染等系统疾病（败血症，呼吸衰竭，NEC等）和相应治疗情况（呼吸支持的使用及持续时间）。

（3）EOP的MRI诊断标准：①脑白质软化后囊腔形成；②脑白质、丘脑、基底节、胼胝体等部位信号改变：表现为T1WI高信号，T2WI低信号或等信号，DWI高信号或正常信号；③侧脑室不规则扩大、白质容积减少或胼胝体变薄；④内囊后肢未髓鞘化或髓鞘化不明显；以上几项单独存在或多个同时存在；除外脑室内或脑实质出血、脑梗塞、脑畸形、核黄疸等病例^[10-11]。

1.3 统计学分析

应用SPSS 22.0软件包进行统计学分析，计量资料采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用t检验。计数资料以率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。危险因素分析采用Logistic回归分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LPI脑病检出率

完成头颅MR检查的高危LPI共1007例，其中313例（31.1%）显示EOP影像表现，其中男性患儿EOP检出率为30.7%（188/612），女性患儿EOP检出率为31.6%（125/395），性别差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。EOP患儿平均出生体重2385±575g（1045~4415g），平均胎龄35.0±2.8周。非EOP组平均出生体重2304±567g（1025~4980g），平均胎龄34.9±0.1周，两组差异无统计学意义。高危LPI患儿MRI检查时间95%集中于4~44d，平均15d，其中检出EOP患儿MRI检查平均日龄14d（纠正胎龄37周）。

不同胎龄EOP的检出率差异无统计学意义。随着出生体重的增加，EOP检出率呈增高趋势，其中出生体重≥2000g的高危LPI患儿EOP检出率明显高于体重<2000g的高危患儿（ $P < 0.05$ ）。见表1，2。

表1 不同胎龄高危LPI患儿EOP检出率 [n(%)]

胎龄(周)	例数	EOP
34~34 ⁺⁶	360	101(28.0)
35~35 ⁺⁶	310	95(30.6)
36~36 ⁺⁶	337	117(34.7)
χ^2 值		3.647
P 值		0.161

表2 不同出生体重高危LPI患儿EOP检出率 [n(%)]

体重(g)	例数	EOP
1000~1499	54	10(18.5)
1500~1999	235	56(23.8) ^a
2000~2499	311	105(33.8) ^{a,b}
2500~3999	401	140(34.9) ^{a,b}
≥4000	6	140(34.9) ^{a,b}
χ^2 值		13.553
P 值		0.009

2.2 EOP 患儿 MRI 表现

本研究中, EOP 的 MRI 表现以脑白质损伤为主(76.7%, 240/313), 其中脑室周围白质损伤

112 例次(35.8%), 双侧脑室周围白质损伤 57 例次(18.2%)。皮层下白质损伤 174 例次(55.6%), 其中, 顶叶 83 例次(26.5%), 枕叶 21 例次(6.7%), 额叶 53 例次(16.9%), 颞叶 17 例次(5.4%)。另外基底节损伤 81 例次(25.9%), 小脑 8 例次(2.6%), 丘脑 6 例次(1.9%), 胼胝体 9 例次(2.9%)。52 例(16.6%) 白质损伤同时合并神经元/轴突病变(基底节、尾状核、小脑、丘脑等部位), 或出血性脑损伤。LPI 脑病中, 明显囊性改变 56 例次(17.9%)。

2.3 高危 LPI 患儿发生 EOP 的危险因素分析

将 LPI 患儿 MRI 检查结果分为 EOP 组与非 EOP 组, EOP 组 313 例, 非 EOP 组 694 例。单因素分析显示, 复苏史及 5 min Apgar 评分 ≤ 5 分是 LPI EOP 的危险因素。Logistic 回归分析显示: 复苏史是 EOP 发生的独立危险因素 ($RR=2.482$, $95\%CI=1.806\sim3.412$), $P<0.001$)。而 5 min Apgar 评分 ≤ 5 分并非 LPI 脑病的独立危险因素 ($P=0.533$)。见表 3。

表3 高危LPI患儿EOP单因素分析 [n(%)]

项目	非 EOP 组 (n=694)	EOP 组 (n=313)	χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
多胎	135(19.5)	43(13.7)	4.841	<0.05	0.659(0.454~0.957)
宫内窘迫	120(17.3)	47(15.0)	0.807	>0.05	0.845(0.585~1.220)
妊高症	87(12.5)	29(9.3)	2.264	>0.05	0.712(0.457~1.110)
妊娠糖尿病	57(8.2)	15(4.8)	3.803	>0.05	0.563(0.313~1.010)
胎膜早破	181(26.0)	90(28.8)	0.784	>0.05	1.144(0.849~1.541)
产前激素	119(17.1)	40(12.8)	3.095	>0.05	0.708(0.481~1.042)
复苏史	120(17.3)	109(34.8)	36.75	<0.01	2.556(1.885~3.466)
Apgar ≤ 5 (1 min)	88(12.7)	45(14.4)	0.542	>0.05	1.156(0.785~1.703)
Apgar ≤ 5 (5 min)	28(4.0)	24(7.7)	5.814	<0.05	1.975(1.126~3.466)
中枢感染	8(1.2)	5(1.6)	0.335	>0.05	1.392(0.452~4.290)
机械通气	202(29.1)	76(24.3)	2.513	>0.05	0.781(0.575~1.061)
败血症	114(16.4)	34(10.9)	5.326	<0.05	0.620(0.421~0.933)
NEC	49(7.1)	14(4.5)	2.463	>0.05	0.616(0.335~1.134)

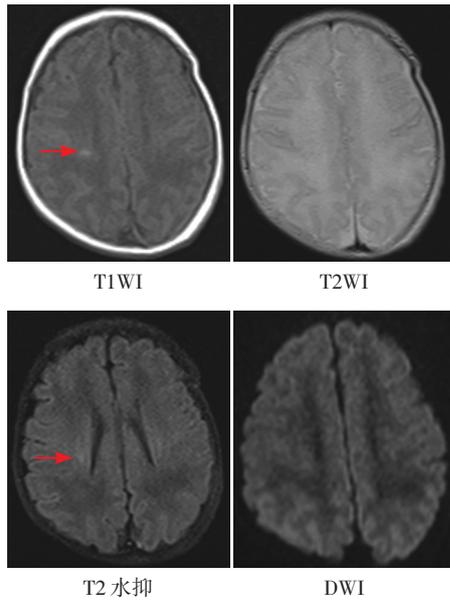


图1 脑室周围白质损伤病例 T1、T2、T2水抑、DWI表现 患儿胎龄36⁺²周，宫内窘迫，紧急剖宫产，1 min Apgar评分4分，5 min Apgar评分8分，气管插管，加压给氧。生后11 d（纠正胎龄37⁺⁶周）头部MRI提示脑室周围白质损伤，右半卵圆中心小片状T1WI高信号，T2水抑制信号隐约可见，T2、DWI不明显（箭头所示）。

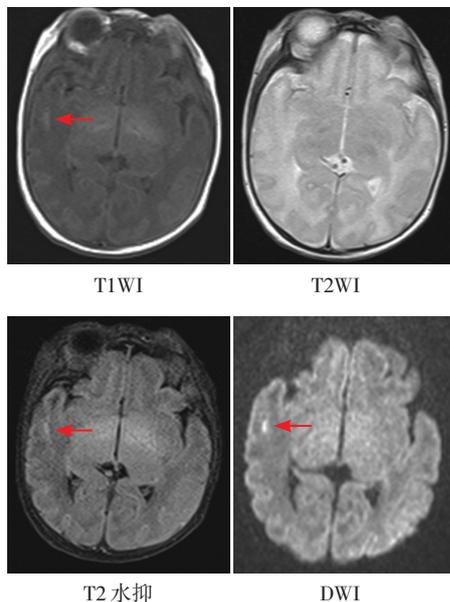


图2 皮层下白质损伤病例 T1、T2、T2水抑、DWI表现 患儿胎龄35⁺⁶周，无明确高危因素。生后5 d（纠正胎龄36⁺⁴周）头部MRI提示：皮层下白质损伤，右侧颞叶条状T1WI、DWI高信号，T2水抑制信号隐约可见（箭头所示）。

3 讨论

国外研究显示LPI已占据了早产儿总数

的72%^[12-13]，国内研究显示LPI占早产儿的60.1%^[14]。作为早产儿群体中比重最大，发生率逐年上升的群体，近些年来LPI脑损伤引起了越来越多的关注。

本研究发现高危LPI患儿中EOP检出率为31.1%，与国内外文献报道相似。Petrini等^[15]研究显示32至36周早产儿，EOP发生率为16%~20%，LPI发生脑瘫的概率是足月儿的3倍。国内研究发现LPI患儿EOP发生率明显高于足月儿^[14]。陈丹等^[16]研究发现277例LPI中42.6%存在脑白质损害。本研究发现LPI脑病的发生与胎龄无明确的相关性，但随着出生体重增加，脑病检出率增高，分析原因可能与脑病高危因素的叠加有关。

本研究发现高危LPI患儿的EOP类型以脑白质病变为主，双侧脑室周围白质损伤占18.2%，囊性损伤占17.9%，与既往研究相符^[17]。陈丹等^[16]发现LPI患儿脑白质损害占脑损伤的71.9%，脑室周围白质损伤双侧较多。

缺血缺氧对神经系统的损伤易导致早产儿脑病的发生。复苏史与Apgar评分两者均为缺血缺氧的指标。本研究发现复苏史是EOP的独立危险因素，因此病史中详细询问复苏措施，对于神经系统预后的判断很重要。

LPI脑病临床症状多不明显。如何识别和确诊早产儿脑病，对早期治疗干预较为重要。MRI无创无辐射，对于发现点状损伤及脑损伤的程度更精确，更具优势。国内目前缺少统一的脑损伤的MRI诊断标准，陈丹等^[16]根据病理损伤特点，将DWI与T1、T2综合后分为：局灶性、广泛性与弥漫性。2003年Inder等^[18]通过对脑白质异常信号的性质和程度，脑室周围白质萎缩程度，囊腔数量，脑室扩张程度及胼胝体缩小，内囊后肢等处髓鞘化程度共5个方面进行定量分析，评估早产儿脑白质损伤的程度及预后。

本研究中，所有患儿均在纠正胎龄至足月时完善头颅MRI检查，平均检查时间在患儿生后2周。陈丹等^[16]曾建议选择生后2周完善扩散加权成像DWI及常规MRI检查，以早期发现病变。动物研究显示DWI能及时反映细胞内水分子的运动状态，尤其是早期细胞内毒性水肿，损伤12~24 h即出现高信号^[20]。

本研究尚存在不足,如对于不符合MRI检查规定的LPI并未进行完善MRI,未能涵盖所有早产儿进行危险因素分析。此外高危因素的叠加也使得危险因素分析显得较为困难,可能出现数据的偏倚,使得部分分组EOP检出率增高。

综上,本研究发现LPI发生EOP的概率并不低,这是造成神经系统相关伤残的主要原因。头颅MRI检查对LPI脑病的诊断有较大价值^[21-22]。接诊LPI时,详细询问客观的复苏史尤为重要。

【参 考 文 献】

- [1] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, et al. Births: Final Data for 2015[J]. Natl Vital Stat Rep, 2017, 66(1): 1.
- [2] Harijan P, Boyle EM. Health outcomes in infancy and childhood of moderate and late preterm infants[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(3): 159-162.
- [3] Mercuri E, Ricci D, Romeo DM. Neurological and visual assessments in very and late low-risk preterm infants[J]. Early Hum Dev, 2012, 88 (Suppl 1): S31-S33.
- [4] Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 205(4): 374.
- [5] McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, et al. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review[J]. Pediatrics, 2011, 127(6): 1111-1124.
- [6] 殷张华, 钱继红, 王蓓等. 晚期早产儿近期并发症及智能发育前瞻性研究 [J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(2): 112-116.
- [7] Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, et al. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy," late preterm newborns[J]. Semin Perinatol, 2006, 30(2): 54-60.
- [8] Talge NM, Holzman C, Wang J, et al. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age[J]. Pediatrics, 2010, 126(6): 1124-1131.
- [9] Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth[J]. N Engl J Med, 2008, 359(3): 262-273.
- [10] 《新生儿神经病学论坛》专家组. 早产儿脑白质损伤诊断、防治与综合管理的专家组意见 [J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(3): 175-177.
- [11] Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, et al. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants[J]. N Engl J Med, 2006, 355(7): 685-694.
- [12] Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(3): 120-125.
- [13] Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2008[J]. Natl Vital Stat Rep, 2010, 59(1): 1, 3-71.
- [14] 张莹, 赫英东, 陈倩. 晚期早产的危险因素及围产期并发症分析 [J]. 中华围产医学杂志, 2014, (6): 379-383.
- [15] Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants[J]. J Pediatr, 2009, 154(2): 169-176.
- [16] 陈丹, 毛健, 李娟等. 晚期早产儿脑白质损伤临床特点及磁共振影像学发现 [J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(5): 321-326.
- [17] Woodward LJ, Clark CA, Bora S, et al. Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51879.
- [18] Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, et al. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study[J]. J Pediatr, 2003, 143(2): 171-179.
- [19] Roelants-van RAM, Groenendaal F, Beek FJ, et al. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome[J]. Neuropediatrics, 2001, 32(2): 80-89.
- [20] Sie LT, Hart AA, van Hof J, et al. Predictive value of neonatal MRI with respect to late MRI findings and clinical outcome. A study in infants with periventricular densities on neonatal ultrasound[J]. Neuropediatrics, 2005, 36(2): 78-89.
- [21] 鲁利群, 母得志. 晚期早产儿的神经发育 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(2): 144-146.
- [22] Romeo DM, Luciano R, Corsello M, et al. Neonatal neurological examination of late preterm babies[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(8): 537-545.

(本文编辑: 王庆红)