

·论著·

早产儿早期脑反应性与神经发育关系的研究

侯新琳¹, 周丛乐¹, 黄岚², 丁海曙²

(11 北京大学第一医院儿科, 北京 100034; 21 清华大学生物医学工程研究所, 北京 100084)

[摘要] 目的 研究早产儿早期脑对外界刺激的反应性与神经发育的关系, 早期对早产儿进行脑功能的评价, 为了解其神经发育水平、估价预后提供客观证据。方法 应用近红外光谱测定技术, 对不同胎龄的早产儿进行脑氧合状态的监测, 观察声刺激后脑反应性的变化; 在纠正胎龄 40 周时行新生儿神经行为评分 (NBNA), 并进行神经发育随访, 评价早产儿早期脑反应性与其后神经发育的关系。结果 本组早产儿生后对声刺激均显示出不同程度的反应, 34 周后的早产儿声刺激后最大反应值为 $4.1\% \pm 1.4\%$, 20 例足月儿声刺激后最大反应值为 $4.2\% \pm 1.4\%$, 两者差异无显著性; 小于 34 w 的早产儿声刺激后最大反应值为 $3.1\% \pm 1.4\%$, 与足月儿相比差异有显著性 ($P < 0.05$)。有脑损伤早产儿声刺激后最大反应值为 $2.6\% \pm 1.8\%$, 无脑损伤早产儿声刺激后最大反应值为 $4.4\% \pm 1.3\%$, 两者相比有统计学差异 ($P < 0.05$)。纠正胎龄 40 周的 NBNA 异常儿与正常儿比较, 早期脑反应性有显著性差异 ($P < 0.05$)。婴幼儿期随访, 神经发育异常与正常儿比较, 早期脑反应性也有显著性差异 ($P < 0.05$)。结论 早产儿具备对声刺激后的脑反应性, 成熟度越低, 脑反应性越差。围产期脑损伤可影响脑的反应性。早期的脑反应性与神经发育水平有关。

[中国当代儿科杂志, 2004, 6(6): 481 - 484]

[关键词] 脑反应性; 神经发育; 近红外光谱; 早产儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830(2004)06 - 0481 - 04

Relationship between early brain responses and neurodevelopment in preterm infants

XinLin HOU, CongLe ZHOU, Lan HUANG, HaiShu DING. Department of Pediatrics, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China (Email: zhoucongle@263.com)

Abstract : Objective This paper aims to study the effects of the brain development and brain injury on early brain responses and to explore the relationship between early brain responses and neurodevelopment in preterm infants. **Methods** The intensity of brain responses after sound stimulation was evaluated by detecting cerebral oxygenation using near infrared spectroscopy (NIRS) in preterm infants. The neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) was performed in preterm infants on the 40th week of their corrected gestational age (GA). The infants had followup visits for the neurodevelopment within one year of their lives. **Results** All subjects had responses to sound stimulation in different degrees. The maximum response value after stimulation in infants with GA of more than 34 weeks' was $4.1\% \pm 1.4\%$. It was not different from that of term infants ($4.2\% \pm 1.4\%$). There was a significant difference in maximum response value between the infants with GA of less than 34 weeks and the term infants ($3.1\% \pm 1.4\%$ vs $4.2\% \pm 1.4\%$; $P < 0.05$). The maximum response value of the preterm infants with brain injury ($2.6\% \pm 1.8\%$) was lower than those without ($4.4\% \pm 1.3\%$) ($P < 0.05$). The preterm infants who had normal NBNA results had higher maximum response values than those who did not have on the 40th week of their corrected GA ($3.9\% \pm 1.4\%$ vs $2.1\% \pm 1.6\%$; $P < 0.05$). The followup visits found a significant difference between the normal and abnormal neurodevelopment infants for the early brain response ($P < 0.05$). **Conclusions** Preterm infants have brain responses to sound stimulation. The intensity of brain response may be correlated with GA. The perinatal brain injury may affect the brain response. Early response may be related to subsequent neurodevelopment in preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(6): 481 - 484]

Key words: Brain response; Neurodevelopment; Near infrared spectroscopy; Preterm infant

[收稿日期] 2004 - 03 - 01; [修回日期] 2004 - 06 - 17
[作者简介] 侯新琳 (1972 -), 女, 在读博士, 主治医师。主攻方向: 新生儿。
[通讯作者] 周丛乐, 北京大学第一医院儿科, 邮编: 100034。

随着围产医学的发展,早产儿的存活率逐渐提高。由于早产儿神经系统发育不成熟,易出现颅内出血、缺氧缺血等不同类型的脑损伤,因此在成长过程中易出现神经发育的异常。本文研究了早产儿早期的脑反应性状况,了解脑发育、脑损伤对脑反应性的影响,并评价早期脑反应性与神经发育的关系,探讨早产儿神经发育早期评价的方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2001年8月至2003年4月在本院住院的早产儿58例,其中男32例,女26例。平均胎龄 34.6 ± 1.9 周(30周~ 36^{+5} 周),平均出生体重 $2\,248 \pm 459$ g(740 g~ $3\,550$ g),其中,有脑损伤的早产儿18例,包括~度颅内出血2例,度颅内出血3例,度颅内出血1例,度颅内出血合并脑室周围白质病变1例,脑室周围白质病变9例,轻度缺氧缺血性脑病2例。检测在出生后1周左右进行。与20例足月新生儿进行对照,平均胎龄 39.5 ± 1.1 周(37周~ 41^{+4} 周),平均出生体重 $3\,335 \pm 377$ g($2\,700$ g~ $4\,250$ g),主要疾病为生理性黄疸、轻度吸入性肺炎、咽下综合征,除外神经系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 脑反应性检测 应用近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)检测声刺激后脑氧合曲线变化。当脑活动增强,脑血流随之增加,脑氧合状况相应改变,由此体现脑对外界刺激后的反应性。检查在喂奶后0.5 h至1 h患儿处于睡眠状态时进行,播放8 min摇篮曲磁带,双音道耳机收听,音量固定。将NIRS探头置于前额正中部位,观察声刺激后开始反应的时间、反应高峰出现的时间、氧合变

化的最大值以及停止刺激后恢复的时间。检查仪器为Run Man CWS2200组织氧测定仪(美国NIM公司生产),发射光源与接受光源两者相距4 cm,电压6 V,记录仪描记曲线显示脑组织中循环血红蛋白结合及解离氧的情况,以光吸收强度变化百分率($\Delta OD\%$)表示,由此代表脑反应性的强度。

1.2.2 脑损伤及神经发育检查 结合临床病史、症状、体征,辅以必要的超声、CT等影像学检查。在纠正胎龄40周时进行NBNA评分。在1月、3月、6月、9月、1岁进行随访,观察体格、智能发育状况。

1.3 统计学处理

用SPSS 10.0统计软件处理,所得计数资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较采用 t 检验和方差分析,以 $P \leq 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 早产儿脑反应性

声刺激开始后,经过 182 ± 110 s的潜伏期,氧合曲线发生反应性偏移,平均 349 ± 94 s逐渐达到峰值, $\Delta OD\%$ 平均为 $3.69\% \pm 1.7\%$ 。声刺激停止后,间隔 143 ± 59 s基线开始恢复至刺激前基线水平。该规律与既往研究中足月儿声刺激后脑反应规律一致^[1]。

2.2 早产儿脑反应性的影响因素

2.2.1 胎龄对早产儿脑反应性的影响 比较了不同胎龄早产儿脑反应性,显示胎龄在30周~ 34^{-1} 周组,声刺激后脑反应性差于胎龄 $34 \sim 37^{-1}$ 周及足月组,表现为声刺激后开始反应的时间延长和最大反应值降低,差异有显著性。而胎龄 $34 \sim 37^{-1}$ 周组与足月儿相比,开始反应时间、高峰出现时间、最大反应值、开始恢复时间的差异无显著性。(表1)

表1 不同胎龄早产儿的脑反应性

Table 1 Brain responses of preterm infants with different gestational ages

($\bar{x} \pm s$)

胎龄 (w)	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($\Delta OD\%$)	开始恢复时间(s)
30~	18	193 ± 70^a	354 ± 66	3.1 ± 1.4^a	157 ± 62
34~	40	130 ± 59	323 ± 94	4.1 ± 1.4	125 ± 47
37~	20	102 ± 44	305 ± 131	4.2 ± 1.4	124 ± 62

注: a 与足月儿比较, $P < 0.05$

2.2.2 脑损伤对脑反应性的影响 本组早产儿中确诊脑损伤18例,包括缺氧缺血性脑病,颅内出血,脑室周围白质病变。脑损伤组与无脑损伤组的胎龄

差异无显著性。脑损伤组脑反应性差于无脑损伤组,表现为声刺激后开始反应的时间延长和最大反应值降低,差异有显著性。(表2)

表 2 脑损伤对早产儿脑反应性的影响

Table 2 Effect of brain injury on brain responses in preterm infants		($\bar{x} \pm s$)			
脑损伤	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($\Delta OD\%$)	开始恢复时间(s)
无	40	137 $\pm$ 64	326 $\pm$ 92	4.4 $\pm$ 1.3	121 $\pm$ 45
有	18	236 $\pm$ 156 ^a	366 $\pm$ 113	2.6 $\pm$ 1.8 ^a	153 $\pm$ 66

注: a 与无脑损伤组比较, $P < 0.05$

2.3 早产儿早期脑反应性与神经发育的关系

本组 58 例早产儿中,随访 47 例,失访 11 例。在矫正胎龄满 40 周时行 NBNA 评分,比较了 < 37 和 ≥ 37 分两组患儿早期脑反应性检查的结果,显示在 NBNA 分值 < 37 分组,声刺激后开始反应时间及最大反应值均差于 ≥ 37 分组,差异有显著性。(表 3)

表 3 早产儿早期脑反应性与胎龄 40 周时 NBNA 的关系

Table 3 Relationship between early brain responses of the preterm infants and the NBNA results on the 40th week of their corrected gestational age ($\bar{x} \pm s$)

NBNA	例数	脑反应性	
		开始反应时间(s)	最大反应值($\Delta OD\%$)
≥ 37 分	33	156 $\pm$ 73	3.9 $\pm$ 1.4
< 37 分	14	258 $\pm$ 162 ^a	2.1 $\pm$ 1.6 ^a

注: a 与 ≥ 37 分组比较, $P < 0.05$

纳入统计时被随访患儿年龄最大 1 岁 2 月,最小 3 月,发现 27 例患儿出现不同程度神经发育问题,(肌张力异常 27 例,行为反应异常 11 例,DQ 异常 6 例),对这些患儿行 Gesell 智力测定,重点比较了患儿的适应性、个人2社交两项,发现神经发育异常的患儿适应性平均得分为 77.5 $\pm$ 6.3,明显低于神经发育正常的患儿(93.8 $\pm$ 6.4),而个人2社交平均得分为 83 $\pm$ 7.3,低于神经发育正常患儿(87.4 $\pm$ 5.6) ($P < 0.05$)。我们比较了神经发育正常组与异常组患儿早期脑反应性,发现两者间差异有显著性。

表 4 神经发育与脑反应性的关系

Table 4 Relationship between neurodevelopment and brain responses ($\bar{x} \pm s$)

神经发育	例数	脑反应性	
		开始反应时间(s)	最大反应值($\Delta OD\%$)
正常	20	165 $\pm$ 99	4.3 $\pm$ 1.5
异常	27	194 $\pm$ 142 ^a	2.8 $\pm$ 1.6 ^a

注: a 与神经发育正常组比较, $P < 0.05$

3 讨论

随着围产医学的发展和医疗技术水平的不断提高,早产儿的存活率逐渐提高。但早产儿出生时脑的结构与功能均处于不成熟状态,需在宫外非自然的环境中度过早产期。颅脑超声发现,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^[2],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,易出现神经行为和神经内分泌异常,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。由于早产儿特有的神经生理状况及围产期疾病,脑损伤发生的概率、严重程度远高于正常足月儿,后遗症更突出^[3],对早产儿全方位的早期干预已为人们所重视。因此,更敏感、有针对性的早产儿神经发育评价方法有待探讨,以便早期发现早产儿异常神经发育征象,利于早期干预和综合治疗,促进发育。

NIRS 是一种无创的、能在床边连续监测生物体的血流动力学、生物氧合、细胞代谢的检查方法^[4]。当组织的氧合代谢发生变化时,光强度的变化反映组织氧合血红蛋白(HbO₂)、还原血红蛋白(Hb)、细胞色素 aa₃(Cytaa₃)的变化^[5]。国外文献报道^[6]在对人进行视觉刺激、嗅觉刺激、思维、认知测试时,NIRS 能检测出相应功能区 HbO₂、Hb 的变化,是研究脑功能活动的有效方法。我院在该项技术的应用研究中,建立了对新生儿进行无创声刺激,通过脑氧合变化反映脑功能活动状态的检查模式,并已证实,不同程度缺氧的足月新生儿,脑反应性发生障碍,与中枢神经系统症状及心血管损伤相平行^[7]。在此基础上,本文探讨该项技术用于早产儿脑功能评价的价值和意义。

本文对早产儿进行了声刺激后脑反应性的研究,结果显示,声刺激后,在一定范围内表现为 HbO₂、Hb 的变化。检测刺激后开始反应的时间、反应高峰出现的时间,目的是了解早产儿在声刺激后反应的时间和速度;检测最大反应值,目的是了解在

刺激后反应的强度;检测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。其中开始反应时间、反应高峰出现的时间在不同组别的早产儿中差异显著。这些结果表明早产儿听音乐后,脑兴奋性增高,活动增加,脑血流和脑氧合随之变化的规律,说明30周后的早产儿脑的成熟度已达到一定水平,具备对外界刺激的反应性。但这种反应程度仍有别于34周后的早产儿及足月儿。30~34⁻¹周的早产儿声刺激后的开始反应的时间明显晚于34~37⁻¹周早产儿及足月儿,而最大反应数值明显小于34~37⁻¹周早产儿及足月儿。说明30~34⁻¹周的早产儿,脑反应的速度慢于大胎龄组的早产儿,强度弱于大胎龄组的早产儿。而34~37⁻¹周的早产儿与足月儿相比各检测值均无显著差异,说明34周以上的早产儿脑的发育相对成熟,脑反应性功能日见完善。因此,可看出随着早产儿发育的成熟,其脑反应性亦逐渐成熟。

早产儿由于神经发育不成熟,易于出现各种类型的脑损伤,如严重的脑室周围及脑室内出血,脑室周围白质病变等,其原因与围产期多种高危因素有关,可导致神经系统异常,如脑性瘫痪、智力低下、肌张力异常^[8]。本研究结果显示,脑损伤可影响早产儿的脑反应性,使声刺激后开始反应的时间延长。该时间反映了皮层的神经调节过程,说明受到刺激后构筑新的神经功能回路的时间延长。脑损伤组在声刺激后最大反应值降低,表示受到刺激后,脑的反应强度变小。

早期脑的反应性可反映早产儿日后的神经发育水平。在本组随访到的47例患儿中,纠正胎龄达40周时,行NBNA检查,分值<37分组与≥37分组间,生后早期脑的反应性差异有显著性。表现为<37分组最大反应值小于≥37分组,开始反应时间晚

于≥37分组。在随访检查中发现,存在肌张力异常、智能发育落后等异常的小儿,在Gesell智测中,其适应性、个人2社交得分明显低于神经发育正常的小儿,而分析其生后早期脑反应性,声刺激后开始反应时间晚于神经发育正常的小儿,最大反应值也差于神经发育正常的小儿。这些结果从另一个角度说明,出生后脑反应性存在问题的早产儿,在以后的生长发育过程中,可能继续存在脑成熟的滞后及脑功能的异常,神经发育的异常。因此,早期应用NIRS对早产儿进行脑功能的评价对了解其神经发育水平、估价预后,指导早期干预,具有实用意义。

[参 考 文 献]

- [1] 张家洁,周林,周丛乐. 1 近红外光谱测定技术对缺氧新生儿脑反应性功能检查的意义 [J]. 1 新生儿科杂志,1997, 12(6): 241 - 243.
- [2] Bhutta AT, Anand KJ. Abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes [J]. Trends Neurosci, 2001, 24(3): 129 - 130.
- [3] 王太梅,李松,赵凤临,洪世欣,林庆. 1 早产儿脑性瘫痪婴儿期症状临床流行病学研究 [J]. 1 中国当代儿科杂志,2003, 5(4): 319 - 321.
- [4] Madsen PL, Secher NH. NearInfrared oximetry of the brain [J]. Prog Neurobiol, 1999, 58(6): 541 - 560.
- [5] 周丛乐. 1 围产期缺氧缺血性脑损伤影像学诊断的意义 [J]. 1 中国当代儿科杂志,2002, 4(6): 433 - 435.
- [6] Meek JH, Elwell CE, Khan MJ, Romaya J, Wyatt JS, Delpy DT, et al. Regional changes in cerebral haemodynamics as a result of a visual stimulus measured by near infrared spectroscopy [J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1995, 261(1362): 351 - 356.
- [7] 崔惠英,周丛乐. 1 围产期窒息缺氧后心脏损伤对脑氧合的影响 [J]. 1 新生儿科杂志,2001, 16(1): 6 - 8, 11.
- [8] 周丛乐,姜毅,王素寰,姜凌云. 1 胎儿期脑损伤的发生与预后研究 [J]. 1 中国当代儿科杂志,2002, 4(3): 161 - 163.

(本文编辑:钟乐)