

新生儿脑损伤专栏·临床研究

早产儿缺氧缺血性脑损伤的诊断与分度探讨

常立文, 刘敬, 李文斌

(华中科技大学同济医学院同济医院儿科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] 目的 随着围产医学的进步,足月儿缺氧缺血性脑损伤(HIBD)已显著减少,而早产儿 HIBD 成为临床关注的重点。但临床医生对早产儿 HIBD 诊断与治疗尚存在困惑与混乱,该文旨在探讨早产儿 HIBD 的诊断与分度标准,为规范早产儿 HIBD 的诊断与治疗提供临床参考。**方法** 对该院 2001 年 4 月至 2005 年 10 月间按足月儿缺氧缺血性脑病标准诊断为 HIBD 的 453 例早产儿的病史、临床表现、实验室检查和影像学检查结果等进行回顾性分析,结合早产儿脑损伤的病理特点,提出早产儿 HIBD 诊断和分度参考标准。**结果** 按足月儿缺氧缺血性脑病标准诊断为 HIBD 的 453 例早产儿中,符合本研究制定的早产儿 HIBD 诊断标准者 346 例,占 76%。其中 208 例动脉血 PaO_2 或/和 SaO_2 降低,分别为 $42.21 \pm 8.33 \text{ mmHg}$ 和 $(68.49 \pm 5.19)\%$;138 例 BE 值显著降低,为 $(-10.86 \pm 3.41) \text{ mmol/L}$ 。所有患儿均有一定的临床表现和影像学改变。诊断早产儿 HIBD 头颅 CT 的敏感度为 100%,特异度为 17.8%;头颅超声的敏感度为 87.9%,特异度为 100%。**结论** 用足月儿缺氧缺血性脑病标准诊断早产儿 HIBD,会导致诊断扩大化,本组为 24%。根据研究结果,提出早产儿 HIBD 的诊断参考标准为:①有缺氧的证据;②相关的临床表现;③影像学检查存在脑损伤的改变;④除外感染、电解质紊乱及先天性代谢缺陷等疾病引起的脑损伤。并建议结合头颅超声检查,临床上分为轻度和重度脑损伤。

[中国当代儿科杂志,2007,9(4):293-296]

[关键词] 缺氧缺血性脑损伤;诊断与分度;早产儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)04-0293-04

A preliminary study on diagnosis and grading of hypoxic-ischemic brain damage of premature infants

CHANG Li-Wen, LIU Jing, LI Wen-Bin. Department of Pediatrics, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China (Email: changliwen65@hotmail.com)

Abstract: Objective Hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) occurs frequently in premature infants, resulting death or neurological sequela in some survivors. Up to now, however, there are no diagnostic criteria for this disease. The aim of this study was to explore the diagnostic criteria and the grading principle for HIBD of premature infants. **Methods** The clinical data of 453 premature infants who were diagnosed with HIBD based on the diagnostic criteria for HIBD of term infants, including medical history, clinical manifestations, laboratory results and imaging findings, were studied retrospectively. **Results** A preliminary diagnostic criteria for HIBD of premature infants was propounded based on clinical and pathologic features of brain damage of premature infants. Of the 453 premature infants, 346 (76%) matched the diagnostic criteria. Of the 346 cases, PaO_2 ($42.21 \pm 8.33 \text{ mmHg}$) and/or SaO_2 ($68.49 \pm 5.19\%$) decreased in 208 patients and the BE value ($-10.86 \pm 3.41 \text{ mmol/L}$) decreased in 138 patients. The sensitivity and specificity of cranial computer tomography for the diagnosis of HIBD in premature infants was 100% and 17.8%, respectively. Cranial ultrasound displayed a sensitivity of 87.9% and specificity of 100% for the diagnosis of HIBD in premature infants. **Conclusions** The diagnostic criteria used for HIBD for term infants is not suitable for premature infants. This study puts forward the reference diagnostic criteria of premature HIBD as following: ① evidence of hypoxia; ② neurological symptoms and signs; ③ imaging findings: severe brain edema, germinal matrix-intraventricular hemorrhage (GMH-IVH), periventricular leukomalacia (PVL), or brain infarction, and/or the resistance index (RI) >0.75 or <0.55 showed by cranial ultrasound; ④ Brain damage caused by infection, electrolyte disturbance and congenital metabolic disease was excluded. The grading principle of premature HIBD is proposed as follows: MILD HIBD when cranial ultrasound shows grade I-II of GMH-IVH or PVL, and SEVERE HIBD when cranial ultrasound shows grade III-IV of GMH-IVH or PVL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (4):293-296]

Key words: Hypoxic-ischemic brain damage; Diagnostic criteria; Grading; Premature infant

[收稿日期]2007-05-07;[修回日期]2007-06-13

[作者简介]常立文,女,教授,博士生导师。主攻方向:新生儿疾病。

缺氧缺血性脑损伤(hypoxic-ischemic brain damage, HIBD)是新生儿常见疾病,也是导致新生儿死亡和儿童神经系统功能障碍的主要病因之一,因此一直受到广泛重视^[1,2]。自上世纪九十年代初以来,中华医学会儿科学组对足月新生儿 HIBD 的诊断标准进行了 3 次修订^[3~5],对规范足月儿 HIBD 的诊断和治疗起到了很大的促进作用。然而,由于早产儿是一特殊群体,有关早产儿 HIBD 尚无统一的诊断标准可供参考。因此,对早产儿 HIBD 的诊断,尤其对基层医师而言,尚存在困惑^[6]。本文对我院近年收治的经病史、临床表现和辅助检查诊断为 HIBD 的早产儿病历资料作一回顾性分析,并在此基础上对早产儿 HIBD 的诊断标准与临床分度原则进行探讨。

1 临床资料

1.1 对象与方法

2001 年 4 月至 2005 年 10 月期间,我院新生儿病房收治早产儿 HIBD 453 例,该 453 例均符合 2005 年中华医学会儿科学组最新修订的诊断标准(此前的病例按此标准进行了重新核定)。本文对 453 例患儿的病史、临床表现、血气分析、头颅影像学检查结果等进行综合分析,符合以下条件者初步诊断为 HIBD:①有缺氧的证据:动脉血氧分压(PaO_2) <50 mmHg(6.67 kPa)或/和动脉血氧饱和度(SaO_2) $<85\%$;对因在抢救治疗过程中吸氧而 PaO_2 或/和 SaO_2 不低者,则需有因缺氧而引起的酸中毒的证据,即 $\text{BE} < -10$ mmol/L。②神经系统症状体征:兴奋(激惹、肢体活动明显增多、肌张力增高等)或抑制(肌张力松弛、原始反射明显减弱或消失、不哭、反应低下等)、惊厥、颅内高压引起的呼吸暂停等。③头颅 CT、MRI 或头颅超声提示脑室周围白质软化(PVL)、脑室周-脑室内出血(PVH-IVH)、明显脑水肿(双侧侧脑室狭窄呈裂隙状或消失)、脑实质出血或梗死等。④除外感染、电解质紊乱及先天性代谢缺陷等疾病引起的脑损伤。

1.2 治疗

主要采取综合治疗,包括保持患儿安静、尽量减少对其不良刺激、维持正常的 PaCO_2 、 PaO_2 、pH、血压、电解质、血糖和体温等,应用鲁米那钠镇静止痉,维生素 K_1 和止血敏止血,有脑干症状者给予脱水剂。

1.3 随访

婴儿出院后前半年每月随访 1 次,6 个月后每 3

个月随访 1 次,第 2 年 6 月随访 1 次,以后每年随访 1 次。采用贝利婴幼儿发展量表评估智力与运动发育水平,病情严重或随访时智力、运动发育落后者复查头颅 CT 或 MRI。

2 结果

2.1 最终诊断为 HIBD 的例数

根据本文初步拟订的标准,最终诊断 HIBD 者 346 例,即符合足月儿 HIE 诊断标准者仅 76% (346/453)的早产儿可能存在缺氧缺血性脑损伤。346 例中男 201 例,女 145 例,平均胎龄为 33.84 ± 2.03 周(26 ~ 36.8 周),出生体重 2125 ± 531 g (700 ~ 4 100 g)。

2.2 窒息或缺氧原因

HIBD 早产儿窒息或者缺氧的情况见表 1。

表 1 HIBD 早产儿窒息或缺氧的原因

原因	例数	(%)
宫内	56	(16.2)
产时	102	(29.4)
宫内 + 产时	90	(26.0)
产时 + 产后	39	(11.3)
产后	23	(6.7)
宫内 + 产后	18	(5.2)
宫内 + 产时 + 产后	18	(5.2)

2.3 血气 PaO_2 、 SaO_2 及 BE 值

346 例患儿中,208 例 PaO_2 或/和 SaO_2 降低,其中 PaO_2 为 42.21 ± 8.33 mmHg, SaO_2 为 $(68.49 \pm 5.19)\%$;另外 138 例因复苏过程中吸氧而至 PaO_2 或/和 SaO_2 不低,但 BE 值显著降低,为 -10.86 ± 3.41 mmol/L。

2.4 临床表现

临床表现无特异性,其中精神反应差 182 例(52.6%),肌张力减低或松弛、原始反射明显减弱或消失 104 例(30.0%),激惹兴奋(激惹、肢体活动多、原始反射活跃等)60 例(17.3%),肌张力增高 21 例(6.0%),惊厥 7 例(2.0%),继发性呼吸暂停 31 例(9.0%),中枢性呼吸困难 32 例(9.0%),末梢循环不良 17 例(5.0%)等,上述表现可单独或同时存在。

2.5 影像学结果

453 例早产儿头颅 CT 检查均显示不同程度、不同范围的脑实质低密度,包括弥漫性低密度改变 352 例,其中 279 例(79.0%)最终诊断为 HIBD,73

例(21.0%)排除HIBD;散在局灶性低密度改变101例,其中67例(67.0%)诊断为HIBD,34例(33%)排除HIBD。即头颅CT呈低密度改变者仅76.3%(346/453)最终诊断为HIBD,其中80%(279/346)表现为弥漫性低密度,20%(67/346)表现为散在局灶性低密度。CT诊断早产儿HIBD的敏感度为100%,特异度为17.8%。191例行头颅超声检查,其中168例有异常发现,包括脑室周-脑室内出血55例(28.8%,其中I~II级34例、III~IV级21),脑室周围白质软化39例(20%,I~II度28例、III~IV度11例),二者同时存在63例(33.3%),11例(5.8%)存在明显的脑水肿(双侧侧脑室变窄呈裂隙状或消失)。头颅超声诊断早产儿HIBD的敏感度为87.9%,特异度为100%。17例作头颅MRI检查,主要表现为脑实质水肿、皮层与胼胝体变薄、脑实质内点状灶性出血等。

2.6 随访与预后

346例中存活出院324例,放弃治疗12例,死亡10例。共对274例进行了随访,另62例失去联系。12例放弃治疗者中6例在出院后1月至1年内死亡,3例遗留脑瘫、智力及运动落后,3例智力运动发育在中等水平。存活出院262例患儿的随访时间最短6月,最长4岁,结果72例预后不良,其中5例于出院后6月至2年内死亡(死因均与脑病有关),67例遗留不同程度后遗症:包括脑积水9例,脑积水+运动落后7例,运动落后27例,智力落后6例,运动+智力落后6例,脑瘫8例(其中2例PVL后遗留脑穿通畸形),语言障碍3例,多动症1例。头颅超声显示III级颅内出血脑室呈中度以上扩张、IV级颅内出血及多囊脑软化的21例患儿全部预后不良。总的预后不良率为31.7%(91/284)。

3 讨论

随着医疗技术的发展,早产儿存活率已有了显著提高,但其生存质量对于围产医学仍是很大的挑战,其重要原因之一即是缺氧缺血性脑损伤(HIBD)所导致的各种神经系统后遗症。本文对存活出院病例的随访结果显示有30%以上的患儿预后不良,如死亡或存在不同程度的智力、运动障碍等后遗症。虽然我们国家对缺氧缺血性脑病的诊断标准进行了多次修订,但仍仅适用于足月新生儿^[3~5],临床医师对早产儿HIBD的诊断仍感到棘手。因此,有必要对早产儿HIBD的诊断与分度进行讨论,以期规范诊断与治疗,进一步改善早产儿预后。

头颅CT脑白质低密度不能作为诊断早产儿HIBD的依据。通常,临床上以头颅CT脑白质低密度作为“脑水肿”,即作为诊断缺氧缺血性脑病的重要依据。而早产儿,尤其胎龄<35周者,脑组织本身含水量较高、脑髓质化不完全及缺乏髓鞘形成等原因,正常情况下头颅CT扫描脑白质常呈低密度改变。因此,有学者认为^[7]头颅CT对判断新生儿脑水肿帮助不大。鉴于:①本组453例早产儿头颅CT检查均存在不同程度的低密度改变,但只有76%的患儿最后诊断为HIBD;②脑实质低密度的范围与是否存在HIBD并无明确的相关性:虽然弥漫性低密度有80%诊断为HIBD,但局灶性低密度也有67%诊断为HIBD;③头颅CT诊断早产儿HIBD的敏感度虽为100%,但特异度不到20%。因此,头颅CT显示脑组织低密度不能作为早产儿HIBD的主要依据。此与多数专家的观点一致^[7,14]。

脑室周-脑室内出血和脑室周围白质软化是早产儿HIBD的重要病理变化。早产儿,尤其胎龄26~34周时是少突胶质细胞的快速分化期,对缺氧缺血具有损伤易感性,此期缺氧可导致早产儿发生PVL。动物实验也表明早产鼠和宫内缺氧胎羊的脑组织中的少突胶质细胞极易遭受缺氧缺血的影响,且其损伤程度与缺氧缺血的程度密切相关^[8]。此外,早产儿脑血管发育不成熟,血管边缘地带脑组织血流灌注不足,脑白质血流量常减少,因而更易于发生缺血性损伤^[9]。由于早产儿存在不成熟的胚胎生发基质和不成熟的脉络丛毛细血管网,脑血管自动调节功能不成熟,当受到缺氧、酸中毒等高危因素作用引起脑血流波动时即易于破裂出血,并进入脑室内^[10~13]。可见,PVH-IVH和PVL是早产儿HIBD常见而重要的病理改变,是诊断早产儿HIBD主要依据^[14]。鉴于头颅CT和MRI对早产儿脑损伤诊断的局限性,而头颅超声对诊断PVH-IVH和PVL具有很高的敏感性和特异性,且可床边操作,便于动态观察,故目前多主张以头颅超声为新生儿脑损伤的首选检查方法^[7,14]。但对HIBD患儿的随访中,MRI对判断脑的发育状况有优势^[7,16]。

低氧血症或酸中毒在诊断早产儿HIBD中的意义:缺氧是新生儿缺氧缺血性脑损伤的病理基础,其主要原因是围生期窒息,可发生在产前、产时和产后,90%的足月儿主要发生在产前和产时。本文结果表明,虽然90%以上的脑损伤早产儿有窒息缺氧史,但常常起始于胎内,且往往是产前、产时或/和产后因素同时存在,单纯发生于出生时者很少,且常为轻度窒息。产后因素(如肺炎、RDS、低血压等)在早

产儿 HIBD 的发病中占有重要地位,本组有产后因素者近 30%,其中 6.7% 的患儿由单纯产后因素引起。因此,产前、产时和产后各种因素的综合作用往往是早产儿缺氧的重要原因。鉴于:①早产儿的特殊性或不规范的复苏和氧疗,尤其是在基层医院,缺氧的病史往往不易获得;②Apgar 评分不适于判断早产儿窒息,且对新生儿窒息的判断标准的争议越来越大^[7,15]。因此,我们强调缺氧证据的重要性。对于曾经给予氧疗的患儿,虽然其 PaO₂ 或/和 SaO₂ 可能不低,但在经过纠酸治疗之前,应该存在明显的因缺氧而引起的酸中毒(即除外其他原因),对这些患儿缺氧证据的寻找,以酸中毒为准。为去除呼吸因素的影响,酸中毒的判断建议以 BE 值 < -10 mmol/L 为准。

关于早产儿 HIBD 诊断标准的建议:基于本文结果及上述分析,提出早产儿 HIBD 的诊断标准如下:①有缺氧的证据:PaO₂ < 50 mmHg 或/和 SaO₂ < 85%,或存在因缺氧引起的酸中毒(BE < -10 mmol/L)。②有一定的神经系统症状体征。③有特异性的影像学改变,必须至少具有以下一项:脑室周-脑室内出血、脑室周围白质软化、脑实质梗死或出血、脑实质水肿或/和脑细胞毒性水肿(弥散加权磁共振发现脑细胞毒性水肿可确诊)等;如同时作头颅多普勒超声检查阻力指数(RI) > 0.75 或 < 0.55 有助于诊断。④除外感染、电解质紊乱及先天性代谢缺陷等疾病引起的脑损伤。

关于早产儿 HIBD 的分度:由于早产儿 HIBD 时其临床症状可能与病情程度不平衡,根据本文结果,超声诊断早产儿 HIBD 的敏感度为 87.9%,特异度为 100%,因此,建议以超声表现为依据将早产儿 HIBD 分为轻度和重度。轻度:仅存在脑水肿或/和 I ~ II 级 PVH-IVH 或/和 I ~ II 度 PVL, RI > 0.75 或 < 0.55;重度:存在 III ~ IV 级 PVH-IVH 或/和 III ~ IV 度 PVL, RI > 0.90 或 < 0.50。

由上述可见,本文提出的早产儿脑损伤诊断标准与足月儿的有很大的不同:①足月儿强调重度窒息的病史,而早产儿强调缺氧证据的重要性;②在足月儿影像学检查为参考依据,而早产儿为必备条件;③关于分度:足月儿脑病分为轻、中、重三度,以临床表现为主要标准;而早产儿仅分为轻和重二度,以影像学检查结果为依据。

总之,本文旨在抛砖引玉,对早产儿 HIBD 的诊断标准与分度原则进行初步探讨,供大家讨论,以便在适当的时机制定出适合我国国情、可操作性强的早产儿 HIBD 诊断与分度标准,从而服务于临床,进一步改善早产儿的预后。

[参 考 文 献]

- [1] Ferriero DM. Neonatal brain injury[J]. New Engl J Med, 2004, 351(19):1985-1995.
- [2] Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Pediatrics, 2006, 117(3):S28-S33.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病临床诊断依据和分度[J]. 中华儿科杂志, 1990, 28(1):31-32.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(2):99-100.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2):97-98.
- [6] 陈绪文. 早产儿缺氧缺血性脑病的诊断与治疗[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(12):940-941.
- [7] 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.
- [8] Roscigno CI. Periventricular leukomalacia: pathophysiological concerns due to immature development of the brain[J]. J Neurosci Nurs, 2002, 34(6):296-302.
- [9] Geisen G, Borck K. White matter injury in the preterm neonate: the role of perfusion[J]. Dev Neurosci, 2001, 23(3):209-212.
- [10] Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage[J]. Brain Res Rev, 1999, 32(2):107-134.
- [11] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants[J]. Pediatr Res, 2004, 56(1):117-124.
- [12] El-Khoury N, Braun A, Furong HU. Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants[J]. Pediatr Res, 2006, 59(5):673-679.
- [13] Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants[J]. Pediatrics, 2003, 112(1):33-39.
- [14] 李玉华. 早产儿缺氧缺血性脑损伤的 CT 与磁共振诊断[J]. 小儿急救医学, 2004, 11(4):214-215.
- [15] 陈自励,何锐智,彭倩. 新生儿窒息诊断标准改进的临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(3):167-172.
- [16] Childs AM, Ramenghi LA, Cornette L, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D, et al. Cerebral maturation in premature infants: quantitative assessment using MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22(8):1577-1582.

(本文编辑:吉耕中)