

· 新生儿疾病专栏 · 论著 ·

新生儿缺氧缺血性脑病脑电图背景活动 及血清神经元特异性烯醇化酶变化与临床意义

戴宏清¹, 罗艳华²

(武冈市人民医院 1. 儿科; 2. 脑电图室, 湖南 武冈 422400)

[摘要] **目的** 新生儿期最常见的脑损伤疾病为新生儿重度窒息所致的缺氧缺血性脑病(HIE),可遗留神经系统后遗症。该研究通过检测新生儿HIE患儿脑电图(EEG)和血清神经元特异性烯醇化酶(NSE),研究新生儿HIE脑电图背景活动及NSE的变化。探讨它们对HIE患儿病情进展、病情程度、预后判断的价值。**方法** 选择符合新生儿HIE诊断标准的病例58例,分轻度HIE组和中重度HIE组,同期选择产科健康新生儿30例为对照组;各组在生后12~24 h、7~10 d抽血行血清NSE检测;HIE组在生后24 h至8 d内(早期)、28~30 d(恢复期)行脑电图检查;同等条件与时间检测健康对照组脑电图,并对HIE患儿进行随访。**结果** HIE组早期脑电图异常率94.8% (55/58)显著高于健康对照组6.7% (2/30),差异有显著性意义($P < 0.01$),中重度HIE组早期脑电图背景活动异常率90.0% (18/20)显著高于轻度HIE组5.2% (2/38),($P < 0.01$),早期脑电图背景活动异常患儿预后不良率达72.2% (13/18),HIE组生后12~24 h血清NSE明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),早期脑电图背景活动异常和生后12~24 h NSE显著升高与HIE患儿病情分度呈正相关,恢复期患儿脑电图背景活动异常者,绝大多数有神经系统后遗症,发生率达87.5% (7/8)。**结论** 脑电图背景活动和NSE可作为HIE患儿病情判断、临床分度和预后评估有力的依据。
[中国当代儿科杂志, 2009, 11(3): 173-176]

[关键词] 脑电图背景活动; 缺氧缺血性脑病; 神经元特异性烯醇化酶; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)03-0173-04

Changes of electroencephalographic background patterns and serum neuron specific enolase levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

DAI Hong-Qing, LUO Yan-Hua. Department of Pediatrics, People's Hospital of Wugang, Wugang, Hunan 422400, China (Email: daihong-qing6772@sina.com)

Abstract: Objective To examine electroencephalographic (EEG) background patterns and serum neuron specific enolase (NSE) levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in order to study their roles in assessing clinical progress, severity and prognosis in children with HIE. **Methods** A total of 58 neonates with HIE, including 38 cases of mild, 12 cases of moderate and 8 cases of severe HIE, were enrolled. Thirty normal neonates were used as the control group. Serum NES levels were measured by radioimmunoassay 12-24 hrs and 7-10 days after birth. EEG examination was performed 24 hrs-18 days of age (early stage) and 28-30 days of age (convalescence stage). The neonates with HIE were followed-up, with a duration of 6 months to 3 years. **Results** Fifty-five neonates with HIE (94.8%) showed EEG abnormalities in the early stage, but only 2 patients (6.7%) in the control group ($P < 0.01$). EEG background patterns abnormalities in the early stage were found in 90.0% (18/20) of moderate-severe HIE neonates. The proportion was significantly higher than that in the mild HIE group [5.2% (2/38); $P < 0.01$]. Thirteen (72.2%) out of 18 patients with early EEG background patterns abnormalities had poor outcomes. Serum levels of NES in the HIE group were significantly higher than those in the control group 12-24 hrs after birth ($P < 0.01$). EEG background patterns abnormalities and increased serum levels of NES 12-24 hrs after birth were consistent with the clinical grading of HIE. Most of neonates [87.5% (7/8)] who showed abnormal EEG background patterns at the convalescence stage had neurological sequelae. **Conclusions** EEG background patterns and serum NSE levels may be useful in assessment of disease severity and neurological outcome in children with HIE. **[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(3): 173-176]**

Key words: Electroencephalographic background; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Neuron specific enolase; Neonate

目前对窒息新生儿预后的判断方法除考虑异常围生期因素、常规神经系统体格检查外,只能依赖颅脑超声、CT、MRI 等影像学方法。这些方法主要建立在解剖结构改变基础上,而脑电图检查是一种无创伤性、客观地反映脑神经生物电活动的方法,它能发现早期的脑功能异常;神经元特异性烯醇化酶(NSE)是中枢神经特异性蛋白质,是反映神经细胞损害最敏感的指标之一,可作为神经元损伤的标志物,结合脑电图,有助于临床医师及时发现那些早期脑功能异常的患儿,可通过早期给予神经保护治疗而改善预后,最大限度地减少病残率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

58 例 HIE 患儿均为 2005 年 5 月到 2008 年 2 月在我院新生儿病房住院的足月窒息新生儿,HIE 的诊断与分度符合中华医学会儿科学组制定的 HIE 诊断与分度标准^[1]。轻度 HIE 组 38 例,男 23 例,女 15 例;中重度 HIE 组共 20 例,中度 12 例,重度 8 例,男 12 例,女 8 例。HIE 组胎龄 37~42 周,出生时体重 2 500~4 000 g。对照组为我院同期出生的无窒息新生儿 30 例,男 18 例,女 14 例,胎龄 37~42 周,出生时体重 2 600~4 000 g。两组性别,胎龄及出生体重差异无显著性。

1.2 方法

1.2.1 NSE 检测 各组分别在出生后 12~24 h 及生后第 7~10 天采血,1 500 r/min,离心 10 min,取血清 0.5 mL 置 -20℃ 保存。NSE 检测采用电化学发光免疫测定法,试剂盒由罗氏公司提供,步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 脑电图检查 采用北京中科新拓仪器有限公司研发的便携式数字脑电图仪(型号为 NT9200⁺)。按国际 10-20 系统(FP₁、FP₂、C₃、C₄、T₃、T₄、O₁、O₂)安放 8 导头皮电极、2 导参考电极,每次脑电图监测时间为 1~2 h,至少包括一个完整的睡眠周期,脑电图检查均安排在中午或夜间以保证环境安静,所有对象均为自然睡眠,未用镇静剂,早期脑电图检查于生后 24 h 后至日龄 <8 d;恢复期脑电图检查于患儿生后 28~30 d 进行。

1.2.3 脑电图的判读 本文将新生儿异常脑电图类型分为“背景活动异常”、“脑电活动延迟(即成熟性延迟)”、“阵发异常放电”三大类型进行分析。背景活动异常脑电图包括:电静息、低电压、爆发抑制、弥漫性 δ 波、低电压背景上的低频放电、低电压

痫样放电、背景活动异常的睡眠周期障碍;脑电活动延迟指患儿脑电图特征与实际胎龄比较落后 2 周为判断标准,往往合并或不合并阵发性异常放电;阵发性异常放电图形包括:局灶性发作图形、多灶性发作图形、单一节律放电。

1.2.4 辅助检查 所有入组住院新生儿均接受头颅 CT 检查,排除了颅内出血、脑穿通畸形、一侧脑血管病变或其他解剖异常。

1.3 随访

患儿出院后前半年每月随访 1 次;6 个月后每 2 月随访 1 次;1 岁以后每 6 个月随访 1 次。患儿 6 月至 1 岁时,由受过专门培训并取得合格证的人员采用“贝利婴幼儿发展量表中国城市版”,评估智力与运动发育水平,智力量表(Mental development index. MDI)和运动量表(Psychomotor development index PDI)测量结果小于 69 为预后不良;70~79 为临界状态;80 以上为正常。

2 结果

2.1 HIE 组与对照组早期、恢复期脑电图异常率比较

由表 1 可见,HIE 组早期脑电图异常率 94.8% (55/58) 显著高于健康对照组 67.7% (2/30), ($P<0.01$);中重度 HIE 组早期脑电图背景活动异常率 90% (18/20) 显著高于轻度 HIE 组 5.2% (2/38), ($P<0.01$),差异有显著性意义。由表 2 可见,恢复期中重度 HIE 脑电图异常率 65% (13/20), 显著高于轻度 HIE 7.8% (3/38) 差异有显著性意义 ($P<0.01$)。

表 1 HIE 早期脑电图异常率与对照组的比较					例(%)
组别	例数	背景活动异常	脑电活动延迟	阵发异常放电	总异常率
对照组	30	0(0)	1(3.3)	2(6.7)	(10.0)
轻度 HIE	38	2(5.2)	4(10.5)	29(76.3)	(92.6) ^a
中重度 HIE	20	18(90.0) ^b	1(5.0)	1(5.0)	(100) ^a

a: 与对照组比较, $P<0.01$; b: 与轻度 HIE 组比较, $P<0.01$

表 2 HIE 恢复期脑电图异常率与对照组的比较					例(%)
组别	例数	背景活动异常	脑电活动延迟	阵发异常放电	总异常率
对照组	30	0	0	0	(0)
轻度 HIE	38	0(0)	1(2.6)	2(5.2)	(7.8) ^a
中重度 HIE	20	8(40.0) ^b	2(10.0)	3(15.0)	(65.0) ^a

a: 与对照组比较, $P<0.01$; b: 与轻度 HIE 组比较, $P<0.01$

2.2 HIE 组与对照组 NSE 水平检测结果

由表 3 可见,中重度 HIE 组先后 12~24 h 血清 NSE 明显高于轻度 HIE 组 ($P<0.01$);而轻度 HIE 组血清 NSE 又明显高于健康对照组,差异有非常显著性意义 ($P<0.01$)。生后 7~10 d,中重度 HIE 组 NSE 组水平与轻度 HIE 组比较差异有非常显著意义 ($P<0.01$)。

表 3 HIE 组新生儿血清 NSE 水平与对照组的比较 ($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)				
组别	出生 12~24 h	出生 7~10 d	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	14.86±3.18	15.04±2.06	0.12	>0.05
轻度 HIE	26.56±7.44 ^a	16.82±3.14 ^a	5.72	<0.01
中重度 HIE	50.12±14.76 ^{a,b}	25.7±9.12 ^{a,b}	5.45	<0.01

a:与对照组比较, $P<0.01$; b:与轻度 HIE 组比较, $P<0.05$

2.3 预后与转归

58 例 HIE 患儿中,失随访 2 人,4 例重度 HIE 生后 3~5 d 内死亡,另 2 例重度 HIE 患儿放弃治疗后 2~3 d 内死亡;共 50 例 HIE 患儿完成随访,随访

时间最短 6 个月,最长 3 年,其中 40 例患儿 MDI 和 PDI 达正常水平;3 例患儿 MDI 和 PDI 在 70~79 为临界状态,而另有 7 例有神经系统后遗症,其 MDI 和 PDI 均在 69 以下。这 7 例中,运动落后 2 例,癫痫 2 例,智力低下 1 例,运动落后+智力低下 1 例,智力低下+运动落后+语言落后 1 例。总的预后不良率(神经系统后遗症+死亡病例)为 23.2% (13/56),其中,尤以早期脑电图背景活动异常者预后不良率最高,72.2% (13/18)。

2.4 脑电图背景活动异常和 NSE 与预后不良关系

20 例中重度 HIE 患儿,死亡 6 例,7 例有神经系统后遗症。早期脑电图背景活动异常与 NSE 升高与患儿病情严重程度呈正相关。恢复期脑电图背景活动异常以及生后 7~10 d 左右 NSE 仍较高者,提示预后差,中度 HIE 患儿恢复期脑电图背景活动异常神经系统后遗症发生率达 83.3% (5/6)。重度 HIE 患儿存活者 100% (2/2)有脑电图背景活动异常(表 4)。

表 4 不同程度 HIE 预后与 EEG 背景活动及 NSE 的关系							
HIE 分度	例	EEG 背景活动异常(例)		NSE ($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)		神经系统后遗症 (例)	死亡 (例)
		早期	恢复期	12~24 h	7~10 d		
轻度 HIE	38	2	0	26.56±7.44	16.82±3.14	0	0
中度 HIE	12	10	6	48.12±10.24	22.62±8.14	5	0
重度 HIE	8	8	2	60.26±6.72	34.20±2.42	2	6

3 讨论

脑电图是一种使用方便非创伤性的大脑功能检测方法,能客观地、敏感地反映不同部位大脑新陈代谢、缺氧缺血、结构异常和神经功能障碍所引起的生物电活动,大量研究和临床实践表明,脑电图背景活动正常与否对预后有着非常高的判断价值^[2]。对发现早期脑功能异常,尤其是亚临床缺氧缺血性脑病患儿具有特殊价值^[3,4],本研究显示 HIE 患儿早期脑电图异常率达 94.8% (55/58),明显高于健康对照组 10% (3/30)。其中中重度 HIE 组有 90% (18/20)出现脑电图背景活动异常,而轻度 HIE 组只有 5.2% (2/38)才有脑电图背景活动异常,通过 58 例 HIE 患儿预后与脑电图背景活动及 NSE 关系研究,发现早期脑电图背景活动异常和 NSE 升高与患儿病情严重程度呈正相关,早期脑电图背景活动

异常患儿,预后不良率达 72.2% (13/18)恢复期脑电图背景活动异常患儿,大多数留有神经系统后遗症,发生率 87.5% (7/8)。故本研究提示,HIE 患儿早期脑电图背景活动可反映 HIE 患儿脑损伤严重程度,恢复期脑电图背景活动异常可评估患儿预后。有研究显示 EEG 对缺血非常敏感,大脑缺血时,脑血流下降到每分钟 20~30 mL/100 g 时,EEG 就出现严重的不正常(抑制),脑血流小于每分钟 10~12 mL/100 g 时,脑组织发生不可逆的损伤,缺血部位的 β 和 α 频带的能量降低,恢复血流灌注后可恢复到基线^[5]。因此,脑电图可用来监测大脑血流灌注不良,而床边持续脑电图监测可及时提供大脑新陈代谢、缺氧、缺血、结构异常和神经功能异常等动态信息和变化趋势,可以在大脑损伤可逆性阶段发现脑功能异常变化,为医师早期诊断和指导治疗,积极干预脑损伤进程,降低 HIE 患儿病死亡率、病残率具有非常重要意义。

NSE 是一个敏感的、特异性反映神经元损伤程度的指标。有研究表明,当神经元损伤或坏死后,NSE 迅速从细胞内溢入脑脊液和血液中,导致血液NSE 水平升高,其水平可反映神经元死亡的程度,对早期直接而准确了解脑损伤程度具有重要意义^[6]。本研究中生后 12 ~ 24 h HIE 组患儿血清 NSE 水平均较健康对照组明显升高,差异有显著性,且中重度 HIE 组显著高于轻度 HIE 组,说明 NSE 水平在疾病早期升高明显,并与脑损伤程度密切相关,证明 NSE 检测是判断缺氧缺血性脑损伤程度的可靠指标^[7]。出生 7 ~ 10 d 中重度 HIE 新生儿 NSE 水平较早期降低,但仍高于健康组和轻度 HIE 组,差异有显著性,表明 NSE 水平可随 HIE 病程的延长,病情的好转而逐渐降低。

综上所述,脑电图背景活动是 HIE 患儿预后判断的有效工具,结合 NSE 检测,为临床准确判断及全面综合治疗提供理论指导,并可为 HIE 患儿病情判断、临床分度和预后评估提供有力的诊断依据。

[参 考 文 献]

[1] 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.

[2] Osredkar D, Toet MC, van Rooij LG, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Pediatrics, 2005, 115(2):327-332.

[3] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2003,297-405.

[4] 陈妍,王治平,张志芳,沈仲元. 脑电图背景活动对窒息足月新生儿预后评估的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2007, 9(5):425-428.

[5] 宋雄,岳鹏玲. 脑电图对新生儿缺氧缺血性脑病的诊断及预后评估[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 6(3):275-276.

[6] 刘春艳,董文斌,陈跃,许开桂,王胜会,郭林. 血清神经元特异性烯醇化酶与新生儿缺氧缺血性脑病的关系研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(2):85-86.

[7] 白波,陈波,孙谷,刘志军,江鹏,龚湛潮,等. 缺氧缺血性脑病新生儿血清及脑脊液神经元特异性烯醇化酶水平变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(14):912-913.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

我刊荣获第四届湖南省“双十佳期刊”称号

中共湖南省委宣传部和湖南省新闻出版局联合组织评选出了第四届湖南省“双十佳期刊”。中国当代儿科杂志荣膺湖南省“双十佳期刊”称号。获此奖项,本刊感到十分荣幸,这是对我刊工作的充分肯定。我们将保持和发扬已有的优势和特色,发挥“双十佳期刊”的示范作用,争取新的更大的发展。借此机会向一贯支持我刊的读者、作者及对杂志付出辛勤工作的学术委员、编委致以诚挚的谢意!

《中国当代儿科杂志》编辑部
2009年2月