

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.01.027

◆ 论著 ◆

# 新生儿缺氧缺血性脑病视觉诱发电位的变化及其临床意义

滑会兰,任生刚,宋艳霞,王伟,王海洲,杨素玲  
(河北省儿童医院眼科,河北 石家庄 050031)

**【摘要】目的:**探讨新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)闪光视觉诱发电位(F-VEP)的变化及其临床意义。**方法:**选取130例足月HIE患儿为研究对象,根据疾病严重程度分为轻度HIE组( $n=51$ )、中度HIE组( $n=43$ )、重度HIE组( $n=36$ ),另选取30例同期足月健康新生儿作为对照组。分别于出生1个月内、出生6个月后测定F-VEP。采用视力筛查仪测定130例HIE患儿屈光度,比较屈光异常组( $n=41$ )与屈光正常组( $n=89$ )患儿F-VEP;根据弱视诊断标准,将130例HIE患儿分为弱视组( $n=38$ )与视力正常组( $n=92$ ),比较两组患儿F-VEP。**结果:**F-VEP P主波潜伏期测定结果显示,出生1个月内,3组HIE患儿均高于对照组( $P<0.05$ ),轻度HIE组、中度HIE组、重度HIE组依次升高( $P<0.05$ );出生6个月后,对照组较出生1个月内无明显变化( $P>0.05$ ),3组HIE患儿有所降低( $P<0.05$ ),轻度HIE组与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),中度HIE组、重度HIE组仍高于对照组( $P<0.05$ )。出生6个月后,屈光异常组患儿F-VEP P主波潜伏期高于屈光正常组( $P<0.05$ ),弱视组患儿F-VEP P主波潜伏期高于视力正常组( $P<0.05$ )。**结论:**HIE患儿存在视觉神经通路损伤,F-VEP测定可作为新生儿HIE的辅助检查项目。

**【关键词】**新生儿缺氧缺血性脑病;闪光视觉诱发电位;屈光度;眼部发育

**【中图分类号】** R741.044;R742 **【文献标志码】** A

## Changes of flash visual evoked potential in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its clinical significance

HUA Hui-lan, REN Sheng-gang, SONG Yan-xia, WANG Wei, WANG Hai-zhou, YANG Su-ling  
(Department of Ophthalmology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the changes of flash visual evoked potential (F-VEP) in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and its clinical significance. **Methods:** 130 HIE children were selected as the research objects. According to the severity of the disease, they were divided into mild HIE group ( $n=51$ ), moderate HIE group ( $n=43$ ), severe HIE group ( $n=36$ ), and 30 healthy newborns in the same period were selected as the control group ( $n=30$ ). F-VEP was measured within 1 month of birth and 6 months after birth. The refraction of 130 children with HIE was measured by visual screening instrument, and the F-VEP of the children with abnormal refraction ( $n=41$ ) and normal refraction ( $n=89$ ) was compared. According to the diagnostic criteria of amblyopia, 130 children with HIE were divided into amblyopia group ( $n=38$ ) and normal vision group ( $n=92$ ), and the F-VEP of the two groups was compared. **Results:** The results of the main wave latency of F-VEP showed that the three groups of HIE children were higher than those of the control group within one month of birth ( $P<0.05$ ), mild HIE group, moderate HIE group and severe HIE group increased in turn ( $P<0.05$ ); After six months of birth, there was no significant change in the control group compared with one month of birth ( $P>0.05$ ), and the HIE children in the three groups decreased ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between the mild HIE group and the control group ( $P>0.05$ ), the moderate HIE group and the severe HIE group were still higher than the control group ( $P<0.05$ ). Six months after birth, the main wave latency of F-VEP in the refractive abnormality group was higher than that in the normal refractive group ( $P<0.05$ ), and that in amblyopic group was higher than that in the normal visual acuity group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Visual nerve pathway damage exists in children with HIE. F-VEP can be used as an auxiliary examination item for neonatal HIE.

**【Key words】** Hypoxic-ischemic encephalopathy; Flash visual evoked potential; Diopter; Ocular development

基金项目: 河北省卫生厅科研基金项目(20130400)

作者简介: 滑会兰(1971-),女,副主任医师。E-mail: yumilaoshiya@sina.com

正常情况下,氧气和葡萄糖可通过脑血流输送到胎儿大脑,从而维持胎儿大脑维持体内平衡,满足细胞能量需求,然而多种情况会降低胎盘灌注或中断脐带中氧和葡萄糖的输送,引发缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE),该病是足月儿神经功能障碍的主要原因<sup>[1-2]</sup>。已有研究<sup>[3]</sup>证实,HIE患儿可能出现不同程度的神经系统损害,如智力、视觉功能、听觉功能等,增加患儿家庭及社会的负担。早期鉴别神经系统损害有助于促进患儿的正常发育、降低致残率<sup>[4]</sup>。另有研究<sup>[5-6]</sup>表明,神经核团、神经纤维发生的一系列病理生理变化能够引起神经传导及脑电活动变化,进而对听觉/视觉诱发电位产生影响。目前,脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)在HIE诊断及评估新生儿听觉中枢和外周性传到损伤方面的作用已经被证实<sup>[7-8]</sup>,而视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)的变化与HIE的相关性研究尚未多见。VEP包括图像视觉诱发电位(pattern visual evoked potential, P-VEP)和闪光视觉诱发电位(Flash visual evoked potential, F-VEP),由于P-VEP在新生儿中不易测定<sup>[9]</sup>。本研究主要探讨HIE患儿F-VEP的变化及其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年1月河北省儿童医院收治的130例HIE患儿为研究对象,根据中华医学会儿科学分会新生儿学组颁布的HIE临床分度结果<sup>[10]</sup>,将130例HIE患儿分为轻度HIE组( $n=51$ )、中度HIE组( $n=43$ )、重度HIE组( $n=36$ ),另选取30例同期足月健康新生儿作为对照组。4组新生儿性别、胎龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属自愿参加试验并签署知情同意书。

纳入标准:(1)符合HIE诊断标准<sup>[10]</sup>;(2)出生后1个月内,性别不拘;(3)胎龄38~42周;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并感染性疾病;(2)存在产伤史;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并中枢神经先天性异常;(5)合并其他系统先天性发育异

常;(6)临床资料不全者。

### 1.2 方法

1.2.1 F-VEP测定 使用视觉诱发电位仪(国特医疗GT-2000NV,重庆)进行测定F-VEP,测试前30 min采用5%的水合氯醛口服或灌肠,于受试儿入睡后开始测定;按照国际脑电图10~21系统法,分别将记录电极置于 $O_1$ 、 $O_2$ 、 $O_z$ ,将参考电极连 $F_z$ 、地线连 $C_z$ ;测试前采用Nuprep对各点进行擦拭,确保皮肤电阻 $<10\ \Omega$ ;应用发光二极管护目镜,对受试儿双眼分别进行红色闪光(弥散光,频闪,刺激频率1.3 Hz)刺激,扫描时间为300 ms,滤波器带通6.5~100 Hz,叠加100次,每名患儿重复测定2次;于显示屏上采用电子游标测定波形参数,记录及分析P主波潜伏期。分别于出生1个月内、出生6个月由同一组专业人员进行测定。

1.2.2 主要观察指标 (1)搜集4组受试儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式等基线资料并进行比较。(2)分别于出生1个月内、出生6个月后进行测定4组受试儿F-VEP。(3)采用视力筛查仪测定130例HIE患儿屈光度, $>-0.75$ 与 $>+3.75$ 均视作屈光异常,测定并比较屈光异常与屈光正常组患儿F-VEP。(4)根据2011年中华医学会眼科学分会制定的小儿弱视诊断标准,将130例HIE患儿分为弱视组与视力正常组,比较两组患儿F-VEP。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0软件对数据进行分析处理,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间两两比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组受试儿一般资料比较

HIE组和对照组受试儿性别、胎龄、出生体重等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。轻度HIE组、中度HIE组、重度HIE组患儿剖腹产率高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。但3组HIE患儿间分娩方式比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 各组受试儿童一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	性别		胎龄(周)	出生体重(g)	分娩方式	
	男性	女性			顺产	剖腹产
对照组( $n=30$ )	16(53.33)	14(46.67)	38.15 ± 1.84	2705.44 ± 415.73	18(60.00)	12(40.00)
轻度HIE组( $n=51$ )	27(52.94)	24(47.06)	38.10 ± 1.79	2720.38 ± 422.89	33(64.71)	18(35.29)
中度HIE组( $n=43$ )	23(53.49)	20(46.51)	38.22 ± 1.63	2714.62 ± 408.60	28(65.12)	15(34.88)
重度HIE组( $n=36$ )	19(52.78)	17(47.22)	38.09 ± 1.75	2788.02 ± 403.77	23(63.89)	13(36.11)
$\chi^2/F$ 值	0.329	1.038	1.551	8.241		
$P$ 值	0.544	0.299	0.125	0.001		

## 2.2 各组受试儿各时期 F-VEP 比较

F-VEP P 主波测定结果显示:出生 1 个月内,3 组 HIE 患儿均高于对照组,轻度 HIE 组、中度 HIE 组、重度 HIE 组依次升高,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ );出生 6 个月后,对照组较出生 1 个月内无明显变化( $P = 0.915$ ),3 组 HIE 患儿均低于出生 1 个月内( $P$  均  $< 0.05$ ),轻度 HIE 组与对照组比较,差异无统计学意义( $P = 0.578$ ),中度 HIE 组、重度 HIE 组仍高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组受试儿各时期 F-VEP P 主波潜伏期比较  
( $\bar{x} \pm s, ms$ )

组别	出生 1 个月内	6 个月后
对照组 ( $n = 30$ )	200.68 $\pm$ 23.41	201.33 $\pm$ 23.80
轻度 HIE 组 ( $n = 51$ )	248.17 $\pm$ 26.80*	204.50 $\pm$ 25.19 $\blacktriangle$
中度 HIE 组 ( $n = 43$ )	263.55 $\pm$ 28.14*#	218.36 $\pm$ 25.81*# $\blacktriangle$
重度 HIE 组 ( $n = 36$ )	279.57 $\pm$ 30.02*# $\Delta$	230.72 $\pm$ 26.17*# $\Delta$ $\blacktriangle$
F 值	13.680	10.217
P 值	0.001	0.001

\* $P < 0.05$ ,与对照组比较;# $P < 0.05$ ,与轻度 HIE 比较; $\Delta P < 0.05$ ,与中度 HIE 比较; $\blacktriangle P < 0.05$ ,与出生 1 个月内比较。

## 2.3 屈光异常与屈光正常患儿 F-VEP P 主波潜伏期比较

出生 6 个月后,屈光异常组患儿 F-VEP P 主波潜伏期高于屈光正常组,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 屈光异常与屈光正常患儿 F-VEP P 主波潜伏期比较  
( $\bar{x} \pm s, ms$ )

组别	F-VEP P 主波潜伏期
屈光异常组 ( $n = 41$ )	223.92 $\pm$ 25.19
屈光正常组 ( $n = 89$ )	200.17 $\pm$ 30.85
P 值	0.001

## 2.4 弱视患儿与视力正常患儿 F-VEP P 主波潜伏期比较

出生 6 个月后,弱视组患儿 F-VEP P 主波潜伏期高于视力正常组,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 弱视患儿与视力正常患儿 F-VEP P 主波潜伏期比较  
( $\bar{x} \pm s, ms$ )

组别	F-VEP P 主波潜伏期
弱视组 ( $n = 38$ )	232.80 $\pm$ 28.44
视力正常组 ( $n = 92$ )	255.73 $\pm$ 29.10
P 值	0.001

## 3 讨论

儿童脑损伤是造成视力损害的主要原因,这是由于血管和神经系统的发育与功能密切相关<sup>[11-12]</sup>,其中由于继发性缺氧和脑血流减少所致的 HIE 是最常见的脑损伤之一<sup>[2,8]</sup>。据统计,HIE 发病率为 0.1% ~ 0.8%,部分患儿存在视觉损伤,这被认为与神经视觉结构的损伤有关,如视觉辐射、视觉联想皮质区、视神经、初级视觉皮质和视觉注意路径等<sup>[13]</sup>。视网膜是人体内单位体积耗氧量最高的器官,且与大脑一样,发育中的视网膜对氧含量的变化高度敏感,这一点已被大量关于早产儿视网膜病变的文献所证实<sup>[14]</sup>。动物模型结果显示<sup>[15]</sup>:患有 HIE 的小鼠视网膜表面的血管异常增大,有退化的迹象,且这些视网膜中的中层和深层血管层不能正常形成,特别是在周围。此外,该研究还观察到 HIE 小鼠视网膜神经元的丢失,以及星形胶质细胞和间质细胞的变化,主要发生在周围视网膜内侧,提示 HIE 可能引起视觉损伤<sup>[8]</sup>。

VEP 包括 P-VEP 与 F-VEP,自 20 世纪 60 年代开始在眼科和神经病学中应用,虽然 P-VEP 在患者中具有更高的重复性和一致性,但在进行 P-VEP 测定时需要稳定的固定、良好的配合和矫正屈光误差,因此,这种刺激有时很难在婴儿和幼儿中执行,特别是在出现发育障碍或严重视力障碍的情况下,在存在发展性残疾的情况下,依从性和理解是有限的,因此无论年龄大小,标准视力评估技术都是不可能的。因此,对于 HIE 患儿而言,F-VEP 是 VEP 评估的最佳工具<sup>[9]</sup>。F-VEP 是视网膜受闪光刺激后在顶叶及枕叶视皮层产生的电活动,包括一系列阳性波及阴性波<sup>[16]</sup>。F-VEP P 主波的特点包括波幅较大、容易记录等,其能够对视网膜至顶叶及枕叶视皮层视觉传导通路的功能进行客观反映,可根据 P 主波潜伏期变化掌握视网膜至视觉皮层中枢神经通路的完整程度,从而对视觉皮层中枢损害情况进行评估<sup>[9,17-18]</sup>。

本研究中,3 组 HIE 患儿 F-VEP P 主波潜伏期均高于健康对照组,且随着疾病严重程度的增加 P 主波潜伏期依次增加,再次证实 HIE 患儿存在视觉神经通路损伤,且损伤程度与疾病严重程度相关,与同类型研究结论 F-VEP P 主波能反映视觉皮层中枢有无损伤相一致<sup>[8]</sup>。6 个月后,轻度 HIE 组患儿 F-VEP P 主波潜伏期值基本恢复正常,中度 HIE 组、重度 HIE 组仍高于对照组,提示轻度 HIE 患儿视觉神经通路损伤较易恢复,视神经阻滞现象得到缓解后增加了视信息在视路中的传导速度,而中度、重度

HIE 患儿则恢复较慢。此外,本研究还发现,出生 6 个月后,屈光异常组患儿 F-VEP P 主波潜伏期高于屈光正常组 ( $P < 0.05$ ),弱视组患儿 F-VEP P 主波潜伏期高于视力正常组 ( $P < 0.05$ ),提示 F-VEP 检测通过 P 主波潜伏期得变化,较为直观地反映了屈光异常及弱视患儿的视力变化。根据上述研究结果推断,HIE 患儿存在较明显的视路病变及视神经传导阻滞现象,信号传导延长,进而引起了弱视的出现,而 F-VEP 检查可用于其诊断及治疗效果的监测。

综上所述,HIE 患儿存在视觉神经通路损伤,F-VEP 测定可作为新生儿 HIE 的辅助检查项目。

#### 参考文献

- [1] Friberg H, Cronberg T. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [J]. *Seminars in Neurology*, 2017, 37(1): 3-4.
- [2] Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment [J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2017, 17(5): 449-459.
- [3] 宋贝,姚宝珍.中国医师协会新生儿科医师分会.新生儿缺氧缺血性脑病磁共振诊断与损伤类型的分类建议[J].*中国当代儿科杂志*, 2017, 19(12): 1225-1233.
- [4] 宋贝.核磁共振成像在新生儿缺氧缺血性脑病早期诊断及预后评估中的价值[J].*中国妇幼保健*, 2017, 32(10): 2252-55.
- [5] 张萍淑,孔祥慧,元小冬,等.听觉和视觉认知电位 P300 系列成分的临床电生理学特征[J].*中国健康心理学杂志*, 2017, 25(1): 16-20.
- [6] 蓝丽康,袁彬,鄢连和,等.兽医针刺疗法对偏头痛患者听觉、视觉诱发电位的影响[J].*针灸临床杂志*, 2018, 34(8): 44-47.
- [7] 洪菲,赵金华,徐明.预测高危新生儿罹患缺氧缺血性脑病的临床研究[J].*中国妇幼保健*, 2017, 32(15): 3533-3535.
- [8] 方红,史玫,郭燕燕.脑干听觉诱发电位和闪光视觉诱发电位检测在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用价值[J].*新乡医学院学报*, 2018, 35(5): 418-420.
- [9] Pojda-Wilczek D, Maruszczak W, Sirek S. Flash visual evoked potentials (FVEP) in various stimulation conditions [J]. *Doc Ophthalmol*, 2019, 138(1): 35-42.
- [10] 中华医学会儿科学会新生儿学组.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.
- [11] Raskin SA, Smith MP, Mills G, et al. Prospective memory intervention using visual imagery in individuals with brain injury [J]. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2019, 29(2): 289-304.
- [12] L'Ecuyer-Giguère F, Greffou S, Tabet S, et al. Visual memory performance following mild traumatic brain injury and its relationship with intellectual functioning [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2019, 15(4): 1-13.
- [13] Peheer N, Chougule P, Dutton GN. Cerebral visual impairment in children: Causes and associated ophthalmological problems. [J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2018, 66(6): 812-815.
- [14] Kashani AH, Jaime GRL, Saati S, et al. Non-invasive Assessment of Retinal Vascular Oxygen Content Among Normal and Diabetic Human Subjects: A Study Using Hyperspectral Computed Tomographic Imaging Spectroscopy [J]. *Retina*, 2014, 34(9): 1854-1860.
- [15] Zaitoun IS, Gikla U, Zafer D, et al. Attenuation of Retinal Vascular Development in Neonatal Mice Subjected to Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 9166.
- [16] Hayashi H, Kawaguchi M. Intraoperative monitoring of flash visual evoked potential under general anesthesia [J]. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2017, 70(2): 127-135.
- [17] Thakur D, Paudel BH, Badhu BP, et al. Visual Evoked Potentials in Primary Open Angle Glaucoma [J]. *Journal of Neurodegenerative Diseases*, 2017, 2017: 9540609.
- [18] Goto Y. A-19. Visual evoked potentials: Basic technology and clinical applications [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2018, 129(5): e18.

(收稿日期: 2019-09-02)

学术编辑: 杨小丽)