

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.005

❖ 临床研究 ❖

大脑中动脉血流动力学参数在新生儿缺血缺氧性脑病诊断和预后预测中的价值

李婷婷, 单云云, 刘乐, 陈禹舒

(中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院超声科, 安徽 合肥 230036)

【摘要】目的: 分析大脑中动脉(MCA)血流动力学参数在新生儿缺血缺氧性脑病(HIE)诊断和预后预测中的价值。**方法:** 选取 43 例 HIE 新生儿作为研究组, 择同期 43 名健康新生儿作为对照组, 回顾性分析两组新生儿的经颅多普勒超声(TCD)测定 MCA 的血流动力学指标和研究组患儿的预后情况。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析收缩期峰值流速(Vs)、舒张末期流速(Vd)、阻力指数(RI)等血流动力学参数诊断 HIE 和预测患儿预后的价值。**结果:** 研究组患儿的羊水污染比例高于对照组, 出生后 1 min Apgar 评分分布低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患儿 MCA 的 Vd 水平高于对照组, RI 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Vd 和 RI 诊断 HIE 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.64 和 0.674($P < 0.05$), 在 Cut-off 值下, 灵敏度分别为 0.442 和 0.930, 特异度分别为 0.814 和 0.419。研究组中有 10 例患儿预后不良, 占 23.26%。预后不良组患儿的 Vs 水平、Vd 水平均高于预后良好组, RI 水平低于预后良好组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Vs、Vd 和 RI 预测 HIE 预后的 AUC 分别为 0.759、0.829、0.809($P < 0.05$), 在 Cut-off 值下, 灵敏度分别为 0.500、0.700、0.879, 特异度分别为 0.939、1.000、0.700。**结论:** HIE 患儿表现为 MCA 血流动力学参数异常, 预后不良患儿相关指标的变化更加显著, MCA 血流动力学参数可用于辅助 HIE 的诊断和预后预测。

【关键词】 缺血缺氧性脑病; 大脑中动脉; 血流动力学参数; 诊断; 预后预测

【中图分类号】 R445.1; R722.1 **【文献标志码】** A

Values of hemodynamic parameters of middle cerebral artery in diagnosis and prognosis prediction of neonatal HIE

LI Ting-ting, SHAN Yun-yun, LIU Le, CHEN Yu-shu

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230036, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To analyze the values of hemodynamic parameters of middle cerebral artery (MCA) in the diagnosis and prognosis prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods:** 43 neonates with HIE were collected as the study group, and 43 healthy newborns in the same period were selected as the control group. The hemodynamic parameters of MCA measured by transcranial Doppler (TCD) of newborns between the two groups and the prognosis of the children in the study group were analyzed retrospectively. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the values of hemodynamic parameters such as systolic peak velocity (Vs), end diastolic velocity (Vd), and resistance index (RI) in diagnosing HIE and predicting the prognosis of children. **Results:** The proportion of amniotic fluid pollution of the children in the study group was higher than that in the control group, and the distribution of Apgar score 1 minute after birth was lower than that in the control group. The differences between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The Vd level of MCA of the children in the study group was higher than that in the control group, and the RI level was lower than that in the control group. The differences between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The area under ROC curve (AUC) of Vd and RI in the diagnosis of HIE were 0.64 and 0.674 ($P < 0.05$), respectively. Under the Cut-off value, the sensitivities were 0.442 and 0.930, and the specificities were 0.814 and 0.419, respectively. In the study group, 10 children had poor prognosis, accounting for 23.26%. The levels of Vs and Vd in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the level of RI was lower than that in the good prognosis group. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The AUC of Vs, Vd and RI in predicting the prognosis of HIE were 0.759, 0.829 and 0.809, respectively ($P < 0.05$). Under the Cut-off value, the sensitivities were 0.500, 0.700 and 0.879, respectively, and the specificities were 0.939, 1.000 and 0.700, respectively. **Conclusion:** Children with HIE show abnormal hemodynamic parameters of MCA, and

基金项目: 安徽省中央引导地方科技发展计划项目(201707d08050011)

作者简介: 李婷婷(1992-), 女, 住院医师。E-mail: ltt1823@163.com

the changes of these indexes are more significant in children with poor prognosis. MCA hemodynamic parameters can be used to assist in the diagnosis and prognosis prediction of HIE.

[Key words] Hypoxic ischemic encephalopathy; Middle cerebral artery; Hemodynamic parameters; Diagnosis; Prognosis prediction

缺氧缺血性脑病 (hypoxic ischemic encephalopathy, HIE) 是发生于新生儿的常见疾病, HIE 不仅会导致新生儿死亡, 而且幸存患儿会遗留脑瘫、精神智力障碍、间歇性癫痫等长期后遗症^[1]。临床上针对新生儿 HIE 缺乏特效治疗方案, 虽然近年来在亚低温、干细胞移植及间充质干细胞移植、促红细胞生成素等治疗方法研究方面取得了一定的进展, 但临床多数情况下对于 HIE 患儿仍以综合对症治疗为主^[2], 故重度 HIE 患儿的致残率和病死率仍然较高, 在疾病早期给予及时的诊断和准确的预后评价, 并开展针对性综合性治疗, 是改善 HIE 患儿预后的核心环节。由于新生儿脑损伤后一般缺乏特异性的神经学症状和体征, 故颅脑影像学检查是诊断和评价新生儿脑组织颅内病变的常用手段。目前常用的新生儿颅内疾病诊断影像学方法包括经颅多普勒超声 (TCD)、计算机断层扫描 (CT) 和核磁共振成像 (MRI), 这些方法各有优势, 但也存在着各自的局限性^[3]。通常的情况下, 临床医生一般参照 MRI 平扫及弥散加权成像、弥散张量成像、磁敏感加权成像等特殊 MRI 技术对于 HIE 作出最终诊断, 但 MRI 诊断具有仪器造价和检查费用昂贵、操作复杂、检查场所固定、耗时长、噪声大等局限^[4]。TCD 因具有检查仪器便携、可开展床旁检查、检查费用低廉、可动态监测等优势, 被作为围产期检查的首选筛查及诊断方式, 不仅能够准确观察到脑室出血、脑血肿等形态学改变, 还可通过定量检测脑血管血流动力学参数对新生儿脑部血流灌注状态进行评价^[5]。在近年来的众多研究中, 学者针对 TCD 在 HIE 诊断和预后预测中的价值进行了评价, 但相关研究结果差异性较大, 故本研究针对 TCD 检测新生儿大脑中动脉 (MCA) 血流动力学参数在 HIE 诊断和预后预测中的价值进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 5 月至 2021 年 10 月安徽省立医院收治的 43 例 HIE 新生儿作为研究组, 选取同期 43 名健康新生儿作为对照组, 回顾性分析两组新生儿的 TCD 测定 MCA 血流动力学指标和研究组患儿的预后情况。纳入标准: (1) 两组新生儿均为单胎活产妊娠, HIE 的诊断依据中华医学会儿科学分会新生儿学组制订的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[6], 均经颅脑 MRI 检查确诊; (2) 对照组新生儿

经临床检查排除新生儿脑部疾病; (3) 两组新生儿临床资料完整, 均于出生后 72 h 内行 TCD 检查。排除标准: 合并原发性严重肝肾功能不全、心脑肝肾等重要器官先天性发育畸形、脑血管发病畸形或非 HIE 原因致中枢神经系统损伤的新生儿。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 通过查阅住院病例和产检资料对两组新生儿的性别、日龄、胎龄、出生体重、母亲年龄、母亲妊娠期合并症、分娩方式、脐带绕颈、羊水污染、出生后 1 min Apgar 评分等一般资料进行对比。

1.2.2 MCA 血流动力学指标 检查使用迈瑞 M9 便携式彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率为 4~10 MHz。检查时患儿取平卧位, 在熟睡或安静状态下进行检查, 首先采用二维灰阶模式, 经患儿前囟及侧囟进行多角度、多切面扫查, 图像显示局限时采用扩展成像模式, 观察脑实质回声、脑中线位置、脑室宽度及回声、透明隔腔、小脑形态及周围间隙。然后将探头置于侧囟, 仪器切换至彩色多普勒模式, 调整血流标尺及彩色增益, 探测两侧 MCA 的血流充盈情况及血流方向, 待图像稳定后采用脉冲多普勒于 MCA 起始段获取 3 个形态一致的多普勒血流频谱进行分析, 测量两侧 MCA 的收缩期峰值流速 (V_s)、舒张末期流速 (V_d)、阻力指数 (RI), 测量时校正超声束与血流方向夹角 $\leq 60^\circ$, 取平均值作为测量值。

1.2.3 预后情况 对研究组患儿的预后情况进行观察随访, 将住院死亡或出院诊断判定为预后差、病情危重的患儿列为预后不良。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。正态分布的连续计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 偏态分布的连续计量资料采用 [M (Q1, Q3)] 形式, 组间比较采用秩和检验 (Mann-Whitney U 法); 计数资料用 [n (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; MCA 血流动学参数诊断 HIE 和预测患儿预后的价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线进行分析, 以 ROC 曲线下面积 (AUC) 作为评价依据, 取约登指数最大时为 Cut-off 值, 计算 Cut-off 值下的灵敏度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿一般资料比较

研究组患儿的羊水污染比例高于对照组, 出生后 1 min Apgar 评分低于对照组, 两组之间的差异均

有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组新生儿其它一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组新生儿一般资料比较 [$n(\%)$, $M(Q1, Q3)$]

资料	研究组 ($n=43$)	对照组 ($n=43$)	χ^2/Z 值	P 值
性别			0.052	0.820
男	28(65.12)	29(67.44)		
女	15(34.88)	14(32.56)		
日龄(d)	2(1,3)	2(1,3)	-0.704	0.481
胎龄(月)	39.5(38.1,40.0)	39.6(38.4,40.0)	-0.269	0.788
出生体重(kg)	3.40(3.05,3.60)	3.40(3.25,3.65)	-0.765	0.444
母亲年龄(岁)	29(28,31)	30(28,32)	-1.381	0.167
妊娠期糖尿病			1.811	0.178
是	3(6.98)	7(16.28)		
否	40(93.02)	36(83.72)		
妊娠期甲减			-	0.483
是	6(13.95)	3(6.98)		
否	37(86.05)	40(93.02)		
妊娠期胆汁淤积症			-	0.494
是	2(4.65)	0(0.00)		
否	41(95.35)	43(100.00)		
分娩方式			-	0.292
顺产	29(67.44)	33(76.74)		
剖宫产	11(25.58)	10(23.26)		
产钳助产	3(6.98)	0(0.00)		
脐带绕颈			0.063	0.802
有	10(23.26)	11(25.58)		
无	33(76.74)	32(74.42)		
羊水污染			5.296	0.021
有	19(44.19)	9(20.93)		
无	24(55.81)	34(79.07)		
出生后 1 min Apgar 评分(分)	8(6,10)	10(10,10)	-5.351	<0.001

注: - 为采用 Fisher 确切概率法。

2.2 两组新生儿 MCA 血流动力学参数的比较

研究组患儿 MCA 的 Vd 水平高于对照组, RI 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 新生儿 MCA 的 Vd 和 RI 在诊断 HIE 中的 AUC 均有统计学意义 ($P < 0.05$), 分别为 0.64、0.674, 在 Cut-off 值下, 灵敏度分别为 0.442 和 0.930, 特异度分别为 0.814 和 0.419。见表 2、表 3 及图 1。

2.3 不同预后 HIE 新生儿 MCA 血流动力学参数的比较

研究组中, 有 10 例患儿预后不良, 占 23.26%。预后不良组患儿 MCA 的 Vs 水平、Vd 水平均高于预后良好组, RI 水平低于预后良好组, 两组之间的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 新生儿 MCA 的 Vs、Vd 和 RI 预测 HIE 预后的 AUC 均有统计学意义 ($P < 0.05$), 分别为 0.759、0.829、0.809, 在 Cut-off 值下, 灵敏度分别为 0.500、0.700、0.879, 特异度分别为 0.939、1.000、0.700。见表 4、表 5 及图 2。

表 2 两组新生儿 MCA 血流动力学参数的比较 [$\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

指标	研究组 ($n=43$)	对照组 ($n=43$)	t/Z 值	P 值
Vs (cm/s)	51.47 ± 19.75	46.60 ± 11.85	1.384	0.171
Vd (cm/s)	17(13,23)	14.49 ± 5.30	-2.137	0.033
RI	0.63 ± 0.10	0.69 ± 0.06	-3.199	0.002

表 3 新生儿 MCA 血流动力学参数诊断 HIE 的 ROC 曲线分析

指标	AUC 值	SE 值	P 值	95% CI	Cut-off 值 (cm/s)	灵敏度	特异度
Vd	0.634	0.061	0.033	0.515 ~ 0.753	18.500	0.442	0.814
RI	0.674	0.059	0.005	0.559 ~ 0.789	0.615	0.930	0.419

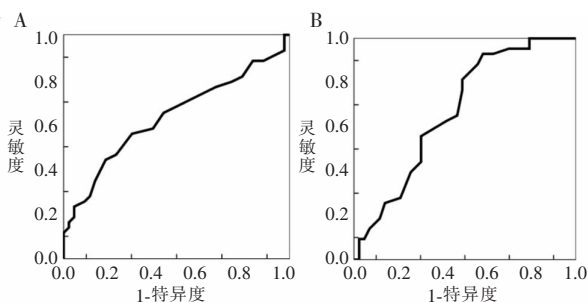


图 1 新生儿 MCA 血流动力学参数诊断 HIE 的 ROC 曲线
A. Vd 诊断 HIE 的 ROC 曲线; B. RI 诊断 HIE 的 ROC 曲线。

表 4 不同预后 HIE 新生儿 MCA 血流动力学参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	预后不良组 ($n=10$)	预后良好组 ($n=33$)	t 值	P 值
Vs (cm/s)	67.60 ± 22.90	46.58 ± 16.08	3.281	0.002
Vd (cm/s)	30.90 ± 12.93	15.48 ± 5.69	3.664	0.004
RI	0.55 ± 0.09	0.66 ± 0.09	-3.416	0.001

表 5 新生儿 MCA 血流动力学参数预测 HIE 预后的 ROC 曲线分析

指标	AUC 值	SE 值	P 值	95% CI	Cut-off 值 (cm/s)	灵敏度	特异度
Vs	0.759	0.096	0.014	0.572 ~ 0.946	69.500	0.500	0.939
Vd	0.829	0.093	0.002	0.647 ~ 1.000	26.500	0.700	1.000
RI	0.809	0.081	0.003	0.649 ~ 0.969	0.565	0.879	0.700

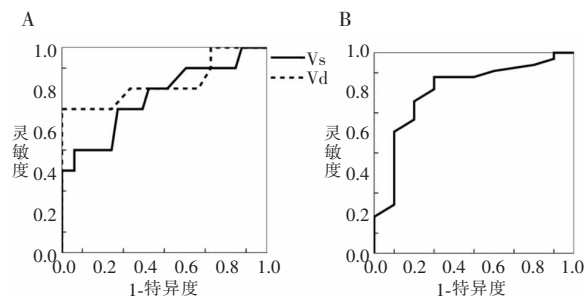


图 2 新生儿 MCA 血流动力学参数预测 HIE 预后的 ROC 曲线
A. Vd、Vs 预测 HIE 预后的 ROC 曲线; B. RI 预测 HIE 预后的 ROC 曲线。

3 讨论

针对 HIE 开展早期诊断和病情评价一直是一项棘手的临床课题, TCD 作为一种检查简便的影像学检查方法而被广泛地应用于临床实践, 由于可开展床旁检查且可重复监测相关指标, 故在新生儿疾病筛查中应用较多^[7]。相关研究^[8]显示, TCD 能够充分显示 HIE 患儿侧脑室及颅内结构变化, 通过超声二维图像可分析 HIE 的脑损伤类型及准确位置。轻度患儿为超过侧脑室三角范围的弥漫性增强高回声, 回声强度低于脉络丛, 中度患儿为侧脑室周围的不均匀回声, 回声强度与脉络丛相近, 而在重度患儿则为脑实质弥漫性回声增强, 回声强度高于脉络丛, 故通过 TCD 检查脑组织病变位置和回声强度, 可初步判断 HIE 的病变程度进而对患儿的预后^[9], 但此种定性检查方式过于依赖于检查者的主观判断, 准确性和可重复性不高^[10], 故通过 TCD 定量检测脑血管血流动力学指标以提高 HIE 诊断和评价的准确性至关重要。然而, 针对脑动脉血流动力学指标在 HIE 的诊断和预后评价中的价值, 学术界仍然存在着广泛的争议, 盛蕾^[11]指出, HIE 患儿在出生 24 h 内即可检测到大脑前循环动脉 Vs、Vd、RI 水平异常, 特别是中、重度 HIE 患儿的血流动力学指标异常更加明显, 在出生后 48 h、96 h 时脑动脉血流动力学指标仍然存在显著异常。但也有研究^[12]报道, 不同严重程度 HIE 患儿脑动脉血流动力学指标的差异无统计学意义。针对 HIE 血流动力学指标的变化趋势, 也在存在着分歧, 李晨晨^[13]表明, 随着 HIE 的发病和恶化, 患儿脑动脉 Vs、Vd 水平呈现升高趋势, 而 RI 水平呈降低趋势, 这与本研究结果一致。而另外研究^[14-15]报道, HIE 患儿脑血管血流动力学指标的变化趋势是 Vd 水平下降而 Vs、RI 水平升高, 这与本研究结果存在分歧, 其原因可能为检测时间、病情程度等可显著影响 HIE 患儿 MCA 血流动力学参数, 因此, TCD 检测脑血管血流动力学指标可能在 HIE 病程中波动较大, 在临床应用时需要结合具体情况来进行分析。

本研究表明, 虽然新生儿 MCA 的 Vd、RI 对于 HIE 的诊断具有一定的辅助价值, 但 AUC 水平均不高, 诊断效率均较低, 相对而言, Vs、Vd 和 RI 在预测 HIE 患儿预后方面的效率较高。究其原因可能包括以下几个方面: (1) 脑组织缺氧缺血后损害是 HIE 病程的早期表现, HIE 患儿 MCA 的血流动力学参数

与其血清神经生长因子、髓磷脂碱性蛋白、脑钠肽、神经肽 Y、血浆 NT、S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶等脑组织损害标志物水平及脑白质密度具有相关性^[16-17], 故能够提示患儿的脑组织损害程度, 进而预测患儿的预后情况; (2) 炎症应激反应是导致 HIE 病理损害和靶器官损害的核心机制之一, 而 HIE 患儿 MCA 血流动力学指标与其血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8、IL-18、降钙素基因相关肽、内皮素-1 等均具有相关性^[18-19], 能够反映患儿机体的炎症应激程度, 从而预测患儿的预后; (3) MCA 血流动力学紊乱还可通过影响红细胞胞浆游离钙水平参与 HIE 的发生和进展机制^[20], 进一步提示患儿的预后情况。通过 TCD 测定 HIE 患儿 MCA 血流动力学参数可作为一种简单易行方式用于病情评价和预后预测, 虽然其准确度低于 MRI 且高于 CT 检查, 能够通过发挥经济、安全、可实时成像的优势弥补 MRI 和 CT 的不足^[21], 此外, 因具有可连续监测的优势而更适于被用于亚低温等治疗过程中的疗效评价^[22]。

综上, HIE 患儿表现为 MCA 血流动力学参数异常, 预后不良患儿这些指标的变化更加显著, MCA 血流动力学参数可用于辅助 HIE 的诊断和预后预测。

参考文献

- [1] Ravichandran L, Allen VM, Allen AC, et al. Incidence, intrapartum risk factors, and prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy among infants born at 35 weeks gestation or more[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2020, 42 (12): 1489 - 1497.
- [2] 孙祎璠, 蔡成. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(8): 631 - 634.
- [3] Wang Z, Zhang P, Zhou W, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy diagnosis and treatment: A national survey in China [J]. BMC Pediatrics, 2021, 21(1): 261 - 267.
- [4] Zhang L, Gao J, Zhao Y, et al. The application of magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging in the diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy and kernicterus in premature infants[J]. Translational Pediatrics, 2021, 10(4): 958 - 966.
- [5] Guan B, Dai C, Zhang Y, et al. Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound [J]. Diagnostic and Interventional Imaging, 2017, 98(6): 469 - 475.
- [6] 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]. 中华儿科杂志, 2005, 56(8): 584 - 585.

(下转第 1287 页)