

论 著

早产与足月HIE的临床危险因素及颅脑MRI对比研究*

何 青¹ 江 林² 苏 端²
 马学进² 王 娟² 段 淼³
 刘 衡⁴ 李仕广^{1,*}

1.贵阳市第二人民医院放射科

(贵州 贵阳 550081)

2.遵义医科大学第三附属医院放射科

(贵州 遵义 563000)

3.遵义医科大学第三附属医院新生儿科

(贵州 遵义 563000)

4.遵义医科大学第一附属医院放射科

(贵州 遵义 563000)

【摘要】目的 对比分析早产与足月新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的临床危险因素及颅脑MRI表现。**方法** 共纳入我院2016年1月至2020年12月分娩的148例HIE新生儿(包括114例早产儿和34例足月儿)。回顾性分析其临床危险因素和MRI表现的特点,所有婴儿均接受常规MRI和DWI扫描。**结果** (1)临床高危因素:足月组瘢痕子宫($P=0.042$)和羊水污染($P=0.004$)发生率较早产组显著增加($P<0.05$)。两者在孕期高血压($P=0.854$)、剖宫产($P=0.161$)、孕期贫血($P=0.308$)、孕龄($P=0.590$)、前置胎盘($P=0.077$)等方面无统计学差异($P>0.05$)。(2)颅脑MRI表现:足月组分水岭损伤发生率($P=0.001$)较早产组明显增加($P<0.05$)。早产组脑室周围白质损伤($P<0.001$)和颅内出血($P=0.026$)发生率较足月组明显增加($P<0.05$)。两组间基底节/丘脑($P=0.430$)、内囊后肢($P=0.324$)和胼胝体损伤($P=1.000$)差异无统计学意义。**结论** 密切监测不同孕周胎儿发生HIE的危险因素及MRI脑损伤模式可能对HIE预防、早期诊断、干预及改善预后方面具有一定指导价值。

【关键词】 早产儿与足月儿;新生儿缺氧缺血性脑病;围产期高危因素;磁共振成像

【中图分类号】 R742; R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 遵义市科学技术局 遵义市第一人民医院防控新型冠状病毒技术攻关及集成应用项目(遵市科合HZ号(2020)1号)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.06.001

Comparative Study of Clinical Risk Factors and Brain MRI Between Preterm and Full-Term HIE*

HE Qing¹, JIANG Ling², SU Duan², MA Xue-jin², WANG Juan², DUAN Miao³, LIU Heng⁴, LI Shi-guang^{1,*}.

1.Department of Radiology,the Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550081, Guizhou Province, China

2.Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

3.Department of Neonatology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

4.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

ABSTRACT

Objective To compare the clinical risk factors and MRI findings of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) between preterm and full-term newborns. **Methods** In total, 148 cases of neonates with HIE who delivered from January 2016 to December 2020 in Our Hospital were included (including 114 premature infants and 34 full-term infants). The characteristics of clinical risk factors and MRI findings were retrospectively analyzed. All the infants underwent conventional magnetic resonance imaging and DWI imaging. **Results** (1) Clinical risk factors: In the term group, the incidence of scar uterus ($P=0.042$) and amniotic fluid pollution ($P=0.004$) were significantly increased compared with the preterm group ($P<0.05$). No statistical difference was observed in hypertension during pregnancy ($P=0.854$), cesarean section ($P=0.161$), anemia during pregnancy ($P=0.308$), maternal age ($P=0.590$) and placenta previa ($P=0.077$) between the two groups ($P>0.05$). (2) Brain MRI findings: In the term group, the rate of watershed injury ($P=0.001$) was significantly increased compared with the preterm group ($P<0.05$). In the preterm group, the rate of periventricular white matter injury ($P<0.001$) and intracranial hemorrhage ($P=0.026$) was significantly increased compared with the term group ($P<0.05$). No statistical difference was observed in basal ganglia/thalamus ($P=0.430$), posterior limb of internal capsule ($P=0.324$) and corpus callosum injury ($P=1.000$) between the two groups. **Conclusion** Closely monitoring the risk factors and MRI brain injury patterns of HIE in fetuses at different gestational weeks may have certain guiding value for HIE prevention, early diagnosis, intervention and improving prognosis.

Keywords: Preterm and Term Infants; Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy; Perinatal Risk Factors; Magnetic Resonance Imaging.

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是围产期引起新生儿发病率、死亡率和严重神经发育障碍的主要原因。该病发病率和死亡率随胎龄降低而增加^[1], 25-30%的婴儿可致永久性神经损伤,如脑瘫、神经运动障碍、发育障碍、癫痫和敏感或认知问题,严重时会增加死亡风险^[2]。因此,早期诊断并及时干预对降低HIE发生率和改善患儿预后方面非常关键。不同胎龄新生儿发生HIE的机制、病理生理学、相关危险因素及MRI表现不同且复杂,因此迫切需要更好地了解HIE产前和产时易感危险因素及不同胎龄时期的影像学特征,以便提供有效的预防策略、做出及时准确的诊断,提高我们预防HIE发生及早期诊断的能力。本研究旨在分析早产与足月HIE孕妇围产期的相关危险因素及MRI表现,为临床HIE的预防及准确诊断提供必要的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 这项回顾性的单中心队列研究中,我们纳入了2016年1月至2020年12月在我院出生并经临床诊断为HIE的足月及早产患儿。

纳入标准:诊断标准:根据中华医学会儿科分会制定的HIE诊断标准纳入足月患儿^[3],根据Copagondanahalli^[4]等提出HIE诊断标准纳入早产患儿;出生后7天内行头颅MRI检查;临床资料完整。排除标准:脑器质性疾病、胆红素脑病、低血糖脑病、遗传代谢性疾病及其他原因引起的抽搐等;图像质量不佳,不能用于分析。148例患儿纳入研究,男91例,女57例,足月儿34例,早产儿114例,出生年龄3h至7d,平均年龄为 3.6 ± 2.0 d。

1.2 检查方法

1.2.1 资料收集 收集新生儿和产妇、产前、产时的变量。(1)新生儿:性别、胎龄及体重;(2)孕母情况:年龄、妊娠期高血压、先兆子痫\子痫、妊娠期贫血、妊娠期糖尿病、疤痕子宫;(3)产时情况:胎膜早破、胎盘早剥、前置胎盘、胎位异常、胎盘植入、羊水粪染、宫内窘迫、脐带绕颈、绒毛膜羊膜炎、顺产、剖宫产;(4)产后情况:新生儿窒息、机械通气情况。

【第一作者】何 青,女,住院医师,主要研究方向:中枢神经影像学。E-mail: 260774607@qq.com

【通讯作者】李仕广,男,主任医师,主要研究方向:中枢神经影像学。E-mail: imaging_shiguangli@163.com

1.2.2 头颅 MRI检查 使用西门子1.5T磁共振扫描仪进行头颅MRI扫描,采集T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR、DWI及T₁WI矢状位图像数据。扫描序列及参数:横轴面、矢状面SE-T₁WI(TR 450ms, TE 11ms)、横轴面 FSE-T₂WI(TR 5000ms, TE 106ms)、横轴面T₂-FLAIR(TR 9000ms, TE 90ms)及横轴面DWI(b=0、1000s/mm², TR 3400ms, TE 102ms)。

1.2.3 影像学分析 所有新生儿在出生后第一周内接受了头颅MRI检查,由2名有25年和15年影像诊断经验的放射科医师分别对MRI图像进行分析,为减少偏倚,评估过程中对受试者临床信息采用盲法,但知道MRI检查时的年龄,对于存在分歧的评估结果,由另1名放射科主任医师参与协商以确定最终结果。根据HIE损伤类型分为4类:(1)正常型,即T₁WI、T₂WI及DWI无异常信号;(2)脑灰质损伤为主,即损伤部位为大脑皮层、基底节/丘脑、脑干/小脑、分水岭区;(3)脑白质损伤为主,即损伤部位为内囊后肢、胼胝体及其他脑白质区;(4)出血性病变包括蛛网膜下腔/硬膜下、生发基质、脑室内、脑实质。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0统计软件对本研究的患者样本数据集进行分析。我们使用采用独立样本t检验对HIE患儿的胎龄、出生体重及孕母年龄进行组间比较;采用卡方检验对HIE患儿孕母的基本情况(如疤痕子宫、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、绒毛膜羊膜炎等)及产时情况(宫内窘迫、胎儿绕颈、羊水污染等)进行组间比较;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 在这项回顾性队列研究中,共纳入早产及足月HIE患儿共148例(2.6%),早产儿组共纳入114例,足月儿组共纳入34例。HIE患儿MRI检查时间为生后(3.6±2.0)d。

2.2 围产期高危因素分析 临床高危因素:足月组瘢痕子宫(P=0.042)和羊水污染(P=0.004)发生率较早产组显著增加(P<0.05)。两者在孕期高血压(P=0.854)、剖宫产(P=0.161)、孕期贫血(P=0.308)、孕龄(P=0.590)、前置胎盘(P=0.077)等方面无统计学差异组(P>0.05),见表1。

2.3 MRI表现

2.3.1 148例HIE患儿中 77.7%(115/148)MRI显示阳性,22.3%(33/148)MRI显示阴性,即正常型。HIE脑损伤模式中,共累及脑皮层6.1%(7/115),基底节/丘脑7.8%(9/115)(图1、2),分水岭区10.4%(12/115)及胼胝体18.3%(21/115)(图3、4)、脑室周围白质76.5%(88/115)(图5、图6),内囊后肢4.3%(5/115)(图7、图8)、脑皮层下白质6.1%(7/115)、脑深部白质33.0%(38/115)、出血性病变占19.1%(22/115)。

2.3.2 脑损伤部位分析 早产儿常见损伤模式为脑室周围白质区损伤(69.3%, 79/114)及颅内出血(18.4%, 21/114),足月HIE患儿常见脑损伤模式为分水岭区(23.5%, 8/34)及脑室周围白质区(26.5%, 9/34);两组间脑室周围白质损伤(P<0.001)、颅内出血(P=0.026)及分水岭区损伤(P=0.001)方面差异具有统计学意义(P<0.05),两组间基底节区/丘脑(P=0.430)、内囊后肢(P=0.324)、胼胝体损伤(P=1.000)方面无显著差异(P>0.05),见表2。

3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是大脑在缺氧-缺血状态下发生一系列连锁反应而导致的脑损伤。缺氧缺血性脑损伤的神经病理学随胎龄的变化而不同,早产儿与足月儿HIE发病机制不同,影响HIE发生的危险因素可能存在差异^[5]。

本研究数据表明,HIE足月患儿羊水污染发生率高于早产患儿,这可能与随孕周增加胃肠道趋于成熟致胎粪生理性排泄增多、足月胎儿体格增长快而发生宫内缺氧几率较早产儿大等因素致羊水污染从而导致HIE发生有关^[6]。故密切监测孕晚期胎儿宫内缺氧特异性指标如羊水污染等可有效预防HIE的发生。导致胎儿宫内缺氧指标除了胎儿方面因素外,母体、胎盘因素也不同程度影响胎儿宫内发育。研究表明,疤痕子宫再次妊娠者中,HIE足月儿发生率高于早产儿,这与疤痕子宫易发生盆腔粘连从而导致胎盘供血不足、足月儿耗氧量导致胎儿宫内生长受限及宫内

慢性缺氧等有关^[7-8]。故妊娠期间应适当增加胎盘营养、改善胎盘灌注,控制胎儿过期生长、确保胎儿供氧量,尽可能减少或避免HIE发生。

颅脑磁共振成像(MRI)是新生儿HIE脑损伤和神经发育结局的可靠预测指标,目前一些功能成像技术,如扩散张量成像(DTI)、磁敏感加权成像(SWI)等并对其早期诊断及预后评价有重要价值^[9-13]。不同的大脑发育程度、缺氧时间及程度等因素都会引起不同脑反应从而使得HIE的影像表现多样化^[14-15]。本研究数据显示,早产HIE患儿较足月儿更容易出现脑室周围白质区脑损伤及颅内出血。与足月甚至更晚年龄的成熟婴儿相比,早产儿大脑抗氧化酶表达及功能降低,加之脑室周围白质区血供较灰质明显减少,故缺氧缺血状态下因氧化应激反应强烈更容易发生脑室周围白质损伤^[16]。而早产儿更容易脑室内出血主要由于未完全退化的生发基质中毛细血管及大脑发育不成熟导致自动调节脑血流功能障碍致使脑室出血情况。既往研究表明^[17],脑白质损伤及颅内出血均会影响HIE患儿远期神经发育结果,且通常带来不良预后结局^[18]。本研究还发现,足月HIE患儿较早产儿更容易累及分水岭区。这与足月儿脑深部血管发育及调节能力较完善,且在深部核团区域存在丰富的侧支循环有关;当发生慢性缺氧时,作为对脑血流适度减少的反应,血液重新分布以维系深部核团重要部位而代偿性减少分水岭区血管^[19]。相关研究表明,在4岁时无功能性运动障碍的新生儿脑病幸存者中,早期出现分水岭区损伤的患儿会表现出认知障碍等长期预后不良结果^[20]。本研究中足月儿组与早产儿组均累及内囊后肢、胼胝体损伤,但两组间脑损伤无明显差异。研究表明,内囊后肢髓鞘信号缺乏、胼胝体变薄与脑性瘫痪、认知及运动延迟等密切相关,且胼胝体宏观及微观结构异常还与2岁时的不良神经发育结果有关^[21-23]。因此,临床应熟知足月儿与早产儿HIE的高风险因素及MRI特征差异,提高临床预防、诊治及改善HIE预后的能力。

本研究存在一定局限性。因其使用的常规MR技术不能完全揭示HIE头部MRI的动态变化规律及其预后关系。有待进一步扩大样本量、多模态、多中心纵向研究。

综上,早产与足月HIE患儿的临床危险因素及MRI表现存在差异,密切监测不同孕周胎儿发生HIE的危险因素及MRI脑损伤模式,可能对临床采取不同且有针对性措施预防HIE发生及预测其长期预后结果有一定指导价值。

表1 HIE患儿围产期临床特征

	足月儿(n=34)	早产儿(n=114)	χ ² (t) 值	P值
患儿基本情况				
男婴(n, %)	20(58.8)	71(62.3)	1.132	0.716
胎龄(周)	38.3±1.2	33.7±1.7	18.202	<0.001
出生体重(g)	5850.0±1434.7	4264.9±922.8	<0.001	<0.001
孕母基本情况				
高龄(n, %)	8(23.5)	22(19.3)	0.290	0.590
年龄(岁)	29.9±5.3	29.8±5.9	0.077	0.939
疤痕子宫(n, %)	13(38.2)	24(21.1)	4.124	0.042
妊娠期高血压(n, %)	2(5.9)	10(8.8)	0.034	0.854
妊娠期糖尿病(n, %)	5(14.7)	8(7.0)	0.898	0.912
妊娠期贫血(n, %)	5(14.7)	26(22.8)	1.038	0.308
绒毛膜羊膜炎(n, %)	21(61.8)	49(43.0)	3.706	0.077
产时情况				
剖宫产(n, %)	28(82.4)	80(70.2)	1.969	0.161
宫内窘迫(n, %)	3(8.8)	17(14.9)	0.391	0.532
胎儿绕颈(n, %)	9(26.5)	21(18.4)	1.050	0.306
胎膜早破(n, %)	11(32.4)	37(32.5)	<0.001	0.991
羊水污染(n, %)	8(23.5)	6(5.3)	8.181	0.004
胎位异常(n, %)	4(11.8)	24(21.1)	1.473	0.225
前置胎盘(n, %)	2(5.9)	21(18.4)	3.137	0.077
胎盘植入(n, %)	2(5.9)	4(3.5)	<0.001	0.621
产后情况				
新生儿窒息(n, %)	7(8.5)	30(28.5)	0.458	0.496
机械通气(n, %)	10(14.7)	54(49.3)	3.441	0.064

注: n为病例。

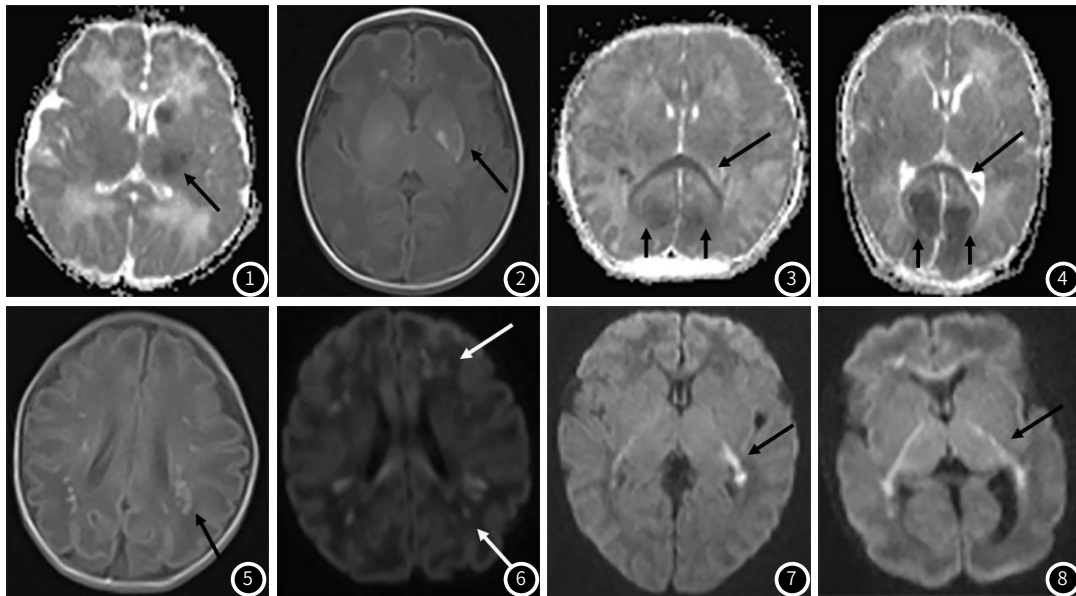


图1 女,足月儿,出生后33h,左侧基底节及丘脑损伤(箭头)。ADC示左侧基底节及丘脑斑片状异常低信号。图2 女,早产儿,出生后4d,左侧基底节区及双侧脑室前角白质脑损伤。Flair序列示左侧基底节区苍白球、壳核(箭头)及双侧脑室前角旁白质异常高信号。图3 男,足月儿,出生后3d,分水岭区及胼胝体膝、压部脑损伤。ADC示双侧额、顶叶中央旁脑实质(短箭头)及胼胝体膝、压部(长箭头)异常低信号。图4 男,早产儿,出生后7d,分水岭区脑损伤。ADC示双侧额叶(短箭头)及胼胝体压部(长箭头)异常低信号。图5 男,足月儿,出生后7d,双侧脑室周围白质损伤。Flair序列示双侧脑室周围白质多发斑片状高信号(箭头),双额叶脑灰白质分界欠清。图6 女,早产儿,出生后3d,脑室周围白质损伤。Flair示双侧半卵圆中心及脑室旁白质多发斑片状高信号(白箭头)。图7 女,足月儿,出生后5d,内囊后肢损伤。DWI示双侧内囊后肢异常高信号(箭头)。图8 男,早产儿,出生后4d,双侧内囊后肢及胼胝体膝部损伤。DWI示双侧内囊后肢(箭头)及胼胝体膝部异常高信号。

表2 HIE患儿脑损伤部位分析

损伤部位	足月儿(n=34)	早产儿(n=114)	$\chi^2(t)$ 值	P值
基底节/丘脑(n, %)	3(8.8)	6(5.3)	0.581	0.430
分水岭区(n, %)	8(23.5)	4(3.5)	14.089	0.001
脑室周围白质(n, %)	9(26.5)	79(69.3)	19.928	<0.001
内囊后肢(n, %)	2(5.9)	3(2.6)	0.848	0.324
胼胝体(n, %)	5(14.7)	16(14.0)	0.020	1.000
颅内出血(n, %)	1(2.9)	21(18.4)	4.959	0.026

注: n为病例数。

参考文献

- [1] NOVAK C M, OZEN M, BURD I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes[J]. Clin Perinatol, 2018, 45 (2): 357-375.
- [2] PEEBLES P J, DUELO T M, EICKHOFF J C, et al. Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. J Perinatol, 2020, 40 (1): 63-69.
- [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诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7 (2): 97-98.
- [4] GOPAGONDANAHALLI K R, LI J, FAHEY M C, et al. Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy[J]. Front Pediatr, 2016 Oct 20; 4: 114.
- [5] LAPTOOK A R. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant[J]. Clin Perinatol, 2016 Sep; 43 (3): 529-545.
- [6] 杨秀娟, 王海芳, 田宗茹. 高龄产妇新生儿缺氧缺血性脑病相关危险因素分析及防护研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (10): 2282-2284.
- [7] 栗娜, 刘彩霞. 瘢痕子宫妊娠的孕期保健与分娩期处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36 (2): 104-107.
- [8] 王茹敏, 胡慧慧. 瘢痕子宫合并胎盘植入产妇的剖宫产结局及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (19): 3575-3577.
- [9] 聂春霞. MRI在新生儿缺氧缺血性脑病临床诊断及预后评估中的应用观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (4): 8-9, 42.
- [10] 刘祥龙, 赵鑫, 王雪源, 等. 扩散张量成像在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33 (7): 1084-1087.
- [11] 李元歌, 陈武标, 陈东, 等. 3D-ASL联合DWI对足月新生儿缺血缺氧性脑病的临床诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (9): 1-3, 9.
- [12] TANG S, LIU X, HE L, et al. Application of a 3D pseudocontinuous arterial

spin-labeled perfusion MRI scan combined with a postlabeling delay value in the diagnosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. PLoS One, 2019, 14 (7): e0219284.

- [13] 王铁锋, 高玉冰. MRI表现扩散系数直方图参数在新生儿缺氧缺血性脑病预后评估中的应用价值[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (5): 38-41.
- [14] 赵岩. 新生儿缺氧缺血性脑病超声、MRI表现及诊断价值研究[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (2): 14-16.
- [15] HUANG B Y, CASTILLO M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood[J]. Radiographics, 2008 Mar-Apr; 28 (2): 417-439.
- [16] HINOJOSA-RODRIGUEZ M, HARMONY T, CARRILLO-PRADO C, et al. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis[J]. Neuroimage Clin, 2017 Aug 14; 16: 355-368.
- [17] GUO T, DUERDEN E G, ADAMS E, et al. Quantitative assessment of white matter injury in preterm neonates: Association with outcomes[J]. Neurology, 2017 Feb 14; 88 (7): 614-622.
- [18] MUKERJI A, SHAH V, SHAH P S. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis[J]. Pediatrics, 2015 Dec; 136 (6): 1132-1143.
- [19] 王瑞珠, 杨明, 席艳丽, 等. 1H-MRS评价新生儿缺氧缺血性脑病[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32 (8): 1175-1178.
- [20] TWOMEY E, TWOMEY A, RYAN S, et al. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances[J]. Pediatr Radiol, 2010 Sep; 40 (9): 1526-1535.
- [21] WU P M, SHIH H I, YU W H, et al. Corpus callosum and cerebellar vermis size in very preterm infants: Relationship to long-term neurodevelopmental outcome[J]. Pediatr Neonatol, 2019 Apr; 60 (2): 178-185.
- [22] STOLL B J, HANSEN N I, BELL E F, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012[J]. Jama, 2015, 314 (10): 1039-1051.
- [23] MALAVOLTI A M, CHAU V, BROWN-LUM M, et al. Association between corpus callosum development on magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging, and neurodevelopmental outcome in neonates born very preterm[J]. Dev Med Child Neurol, 2017, 59 (4): 433-440.

(收稿日期: 2021-11-25)

(校对编辑: 姚丽娜)