

论 著

基于高胆红素血症新生儿苍白球/壳核T₁WI信号强度比值模型构建及其对胆红素脑病的预测价值*汤文建¹ 黄裕斌² 李 莉³
钟俭平^{1,*}1.赣州市人民医院(南昌大学附属赣州医院)医学影像科(江西 赣州 341000)
2.赣州市人民医院(南昌大学附属赣州医院)康复医学科(江西 赣州 341000)
3.赣州市人民医院(南昌大学附属赣州医院)儿科(江西 赣州 341000)

【摘要】目的 探究高胆红素血症(HB)新生儿的苍白球/壳核(G/P)T₁WI信号强度比值的影响因素并构建模型预测急性胆红素脑病(ABE)的发生风险。**方法** 回顾性分析2017年7月-2022年12月在我院接受颅脑MR检查的HB新生儿140例及ABE新生儿3例。收集两组临床资料包括性别、年龄、胎龄、出生体重、血清总胆红素(TB)、血清总胆红素/白蛋白(B/A)、是否具有感染或败血症、是否具有ABO溶血、是否具有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏及是否具有酸中毒。构建Logistic回归模型筛选出HB新生儿G/P比值的影响因素,并探究基于HB新生儿G/P比值的多元回归方程能否预测ABE的发生风险。**结果** 年龄OR=0.747(95%CI 0.674-0.828),胎龄OR=0.942(95%CI 0.905-0.981)及血清总胆红素OR=1.004(95%CI 1.000-1.008)是HB新生儿G/P比值的影响因素,基于HB新生儿的多元线性回归方程为Y(预测G/P)=2.945-0.018×X₁(年龄)-0.004×X₂(胎龄)+0.0003×X₃(血清总胆红素)。G/P比值的实测值较预测值升高8%以上时,需要警惕ABE发生风险。**结论** 年龄、胎龄及血清总胆红素是HB新生儿G/P比值的影响因素,基于HB新生儿的G/P构建的多元线性回归模型能预测ABE发生风险。

【关键词】 高胆红素血症;急性胆红素脑病;磁共振成像

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82160330)、江西省自然科学基金项目(20202ACBL216006)、赣州市科技计划项目(2022-ZD1373)和赣州市卫生健康委员会市级科研计划项目(GZWJW202402120)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.008

Construction of Hyperbilirubinemia Neonatal Model Based on Globus Pallidus/Putamen T₁WI Signal Intensity Ratio and Its Predictive Value for Bilirubin Encephalopathy*TANG Wen-jian¹, HUANG Yu-Bin², LI Li³, ZHONG Jian-ping^{1,*}.

1.Department of Medical Imaging, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou Hospital Affiliated to Nanchang University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

2.Department of Rehabilitation Medicine, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou Hospital Affiliated to Nanchang University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

3.Department of Pediatrics, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou Hospital Affiliated to Nanchang University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the factors influencing the globus pallidus/putamen (G/P) T₁WI signal intensity ratio in neonates with hyperbilirubinemia (HB) and to build a model for predicting the risk of acute bilirubin encephalopathy (ABE). **Methods** A retrospective analysis was performed on 140 cases of HB neonates and 3 cases of ABE neonates who received cranial MR examination in our hospital from July 2017 to December 2022. Clinical data were collected for both groups including sex, age, gestational age, birth weight, Serum total bilirubin (TB), serum total bilirubin/albumin (B/A) ratio, the presence or absence of neonatal infection or sepsis, ABO hemolysis, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency, and acidosis. A Logistic regression model was constructed to screen out the influencing factors of G/P ratio in HB neonatal, and to explore whether multiple regression equation based on G/P ratio of HB neonatal could predict the risk of BE. **Results** Age [OR=0.747 (95%CI 0.674-0.828)], gestational age [OR=0.942 (95%CI 0.905-0.981)] and serum total bilirubin [OR=1.004 (95%CI 1.000-1.008)] were the influencing factors of G/P ratio in HB neonatal. The multiple linear regression equation was of HB neonatal was Y (predicted G/P) =2.945-0.018×X₁ (age) -0.004×X₂ (gestational age) +0.0003×X₃ (total serum bilirubin). When measurement value of G/P ratio is 8% higher than that of predicted value, attention should be paid to the risk of ABE. **Conclusion** Age, gestational age and serum total bilirubin are the factors influencing the G/P ratio of HB neonates, and the multiple linear regression model based on the G/P ratio of HB neonates can predict the risk of ABE.

Keywords: Hyperbilirubinemia; Acute Bilirubin Encephalopathy; Magnetic Resonance Imaging

急性胆红素脑病(acute bilirubin encephalopathy, ABE)的是一种可导致新生儿严重后遗症甚至死亡的临床疾病,有研究表明,即使在资源充足的环境中严格执行预防和诊疗指南,ABE的发生率仍为每10万活产1.2至1.3例,在中、低收入国家,情况更为严峻^[1-2]。ABE可导致胆红素积累在苍白球及脑干核等区域,遗留永久中枢神经系统后遗症,典型者出现手足徐动型脑瘫及听力损害。MR可以探测到这一现象,双侧苍白球对称性T₁WI序列高信号被认为是胆红素脑病的特征性影像改变,然而,新生儿正常的髓鞘化及高胆红素血症(hyperbilirubinemia, HB)的也会表现为苍白球等区域T₁WI信号增高^[3-4],不同设备及参数也会导致苍白球的T₁WI信号差异,影像科医师仅通过T₁WI难以鉴别ABE及预后良好的HB患儿。本研究在同一设备及参数情况下,通过构建预后良好的HB新生儿苍白球/壳核(G/P)T₁WI信号强度比值的线性回归模型,旨在早期筛选出具有ABE风险新生儿,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年7月至2022年12月在我院接受颅脑MR检查的HB新生儿140例,男77例,女63例,年龄1-27天,平均(6.80±0.39)天。胆红素脑病新生儿3例,均为男性,年龄10-14天,平均(12.0±1.15)天。

HB组纳入标准:临床诊断高胆红素血症[血清总胆红素(TB)≥34μmol/L]并行MR检查;胎龄≥35周;胆红素诱导的神经功能障碍(BIND)评分为0分;随访过程中未出现中枢神经系统异常。ABE组纳入标准:至少有一项BIND评分≥1分的ABE相关临床症状,评分根据新生儿哭泣模式、精神状态以及肌肉紧张度三个要点进行评估,每个要点均给出0-3分,分别对应正常、轻度、中度或重度异常,总分为9分^[3];随访过程中出现手足徐动型脑瘫等中枢神经系统后遗症;以上两个出现一个即考虑ABE。排除标准:有窒息史者;存在明显产伤或其他类型脑损伤患者;存在先天性疾病者;MR图像运动伪影重;失访。本研究经我院医学伦理委员会审核通过,MR检查前患者家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用西门子Skyra 3.0T MR扫描仪,MR扫描前采用10%水合氯醛口服处理,用量为0.3-0.5mL/kg。MR扫描参数如下:T₁WI, TR=2120ms, TE=9ms, TI=860ms,

【第一作者】 汤文建,男,住院医师,主要研究方向:神经影像。E-mail: 244412739@qq.com

【通讯作者】 钟俭平,男,工程师,主要研究方向:医学影像。E-mail: zhongjianping@mail.gzsrmmy.com

层厚=4mm。T₂WI，TR=4400ms，TE=109ms，层厚=4mm，弥散加权成像在3个方向施加梯度磁场，b值为1000s/mm²。

1.3 临床资料 通过病案记录及实验室检查得到新生儿年龄、胎龄、出生体重、MR检查24小时内TB值、血清总胆红素/白蛋白(B/A)比值、是否具有感染或败血症、是否具有ABO溶血、是否具有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏及是否具有酸中毒。

1.4 图像分析 由两名具有5年以上MR影像诊断经验的医师在PACS系统对T₁WI图像进行分析，两名医师分别测量两侧苍白球最大信号强度(G_{max})及基底核信号强度(P)，每个ROI面积约3-5mm²，求所有G_{max}及P平均值并进一步得到 $\frac{G_{max}}{P}$ 比值(图1)。

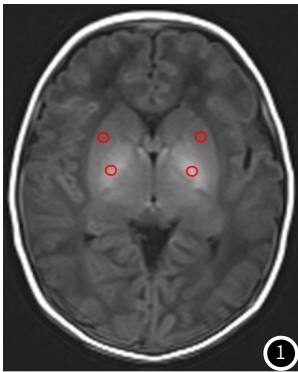


图1 分别测量两侧苍白球最大信号强度(G_{max})及基底核信号强度(P)

1.5 统计学分析 采用SPSS 23.0软件分析数据，计数资料用百分比(%)描述，组间比较运用 χ^2 检验。符合正态分布计量资料用平均数±标准误表示，否则用中位数P₅₀(P₂₅，P₇₅)表示。符合正态

分布用单因素方差分析(ANOVA)，否则用Jonckheere-Terpstra检验法。构建有序Logistic回归模型，将因变量G/P比值分为轻度升高=3，中度升高=2，重度升高=1，自变量包括新生儿性别、年龄、胎龄、出生体重、B/A比值、TB、是否具有感染或败血症、是否具有ABO溶血、是否具有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏及是否具有酸中毒。以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Logistic回归模型构建以确定HB组G/P比值影响因素 G/P比值1.39-2.09，平均1.78±0.01，轻度升高为1.39-1.62，中度升高为1.63-1.86，明显升高1.87-2.09，其中G/P比值18例轻度、75例中度及47例重度升高，其中TB：38.48-470.60 μmol/L，平均315.95 (233.85,361.90) μmol/L。B/A比值0.06-0.80，平均0.53 (0.40,0.61)。胎龄245-288天，平均274 (268,280)天。出生体重2000-4600g，平均3193.21±37.88g。61例HB新生儿合并感染或败血症，21例合并ABO溶血，11例合并G6PD缺乏症，6例合并酸中毒，对以上对自变量进行单因素分析(详见表1)。为了避免遗漏重要变量，将单因素分析中P<0.3的自变量纳入多因素分析(详见表2)。多因素分析提示年龄、胎龄及TB是G/P比值的影响因素(P<0.05)，以上变量纳入最终模型构建，得到相应OR值：年龄OR=0.747(95%CI 0.674-0.828)，胎龄OR=0.942(95%CI 0.905-0.981)，血清总胆红素OR=1.004(95%CI 1.000-1.008)(详见表2)。而出生体重(P=0.244)、新生儿感染或败血症(P=0.903)及ABO溶血(P=0.184)被剔除。该模型的似然比卡方值=42.320，自由度=3，P<0.001，说明模型具有统计学意义。该模型的拟合优度检验显示Pearson与Deviance两种检验的P值为0.331及0.983，均大于0.05，认为模型拟合较好。平行线检验P值为0.625，说明该模型的各个回归方程平行。

表1 HB组临床数据的单因素分析

影响因素	G/P轻度升高 (n=18)	G/P中度升高 (n=75)	G/P重度升高 (n=47)	P
性别, n (%)				
男	10 (55.6%)	42 (56%)	28 (59.6%)	0.918
女	8 (44.4%)	33 (44%)	19 (40.4%)	
年龄 (天)	12.28±1.83	6.53±0.39	5.13±0.41	<0.001
胎龄 (天)	275.5 (257.8,283.8)	274.0 (268.0,280.0)	273.0 (265.0,276.0)	0.059
出生体重(g)	3013.33±111.44	3256.4±52.11	3161.28±61.26	0.098
B/A	0.43 (0.35,0.59)	0.54(0.42,0.61)	0.53(0.41,0.61)	0.307
血清总胆红素(TB)	261.6 (208.3,345.7)	317.9 (234.8,361.9)	320.9 (240.0,367.3)	0.283
新生儿感染或败血症				
是	9 (50%)	28 (37.3%)	24 (51.1%)	0.278
否	9 (50%)	47 (62.7%)	23 (48.9%)	
ABO溶血				
是	5 (27.8%)	9 (12%)	7 (14.9%)	0.242
否	13 (72.2%)	66 (88%)	40 (85.1%)	
G6PD缺乏症				
是	2 (11.1%)	5 (78.6%)	2 (55.8%)	0.597
否	16 (6.5%)	70 (21.4%)	45 (44.2%)	
酸中毒				
是	0 (54.8%)	4 (35.7%)	2 (55.8%)	0.604
否	18 (45.2%)	71 (64.3%)	45 (44.2%)	

2.2 多重线性回归模型构建HB组回归方程 由于所有筛选自变量预因变量均为连续数值型变量，进一步行多重线性回归分析得到回归方程： $Y(\text{预测G/P})=2.945-0.018 \times X_1(\text{年龄})-0.004 \times X_2(\text{胎龄})+0.0003 \times X_3(\text{血清总胆红素})$ 。方差分析结果显示， $F=20.993$ ， $P<0.001$ ，说明基于HB的G/P比值的多重线性回

归模型具有统计学意义。该模型 $R^2=0.31$ 。

2.3 ABE组G/P比值预测及实测值分析 对3例临床诊断为胆红素脑病患儿进行G/P的预测值及真实值分析(详见表3)，误差百分比分别为8.4%、10.1%及9.5%。

表2 HB组有序Logistic回归模型构建

变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄(天)	0.292	0.053	30.604	<0.001	0.747	0.674-0.828
胎龄(天)	0.060	0.021	9.968	0.001	0.942	0.905-0.981
血清总胆红素(TB)	-0.004	0.002	4.239	0.041	1.004	1.000-1.008
出生体重(g)	-0.001	0.001	1.398	0.237		
新生儿感染或败血症	0.045	0.371	0.014	0.904		
是否有ABO溶血	-0.683	0.523	1.707	0.191		

表3 ABE组G/P预测值及实测值分析

编号	临床症状及合并症	年龄(天)	胎龄(天)	MR检查24小时内TB($\mu\text{mol/L}$)	回归方程G/P预测值	实测G/P值	误差百分比
病例1	拒奶、抽搐；新生儿肺炎；G6PD缺乏；低蛋白血症	10	276	426.7	1.79	1.94	实测值较预测值高8.4%
病例2	1年后出现活动与注意失调、言语和语言发育障碍；苍白球T ₂ WI对称性稍高信号提示核黄疸	14	259	357.5	1.78	1.96	实测值较预测值高10.1%
病例3	四肢抖动；新生儿感染	12	277	218.8	1.69	1.85	实测值较预测值高9.5%

3 讨 论

ABE的主要发病机制为各种原因导致的血脑屏障的改变、胆红素生成增多及结合能力减低，使得胆红素穿过血脑屏障而造成神经元损伤^[5]。苍白球T₁WI增高及G/P比值在诊断及预测ABE的价值已在既往文献报道中证实，并且G/P比值升高被认为是ABE的独立危险因素^[6-8]。然而，既往文献报道未进一步探究影响G/P比值的因素。本研究从临床及影像的角度综合分析，构建预后良好HB新生儿G/P比值多重线性回归模型，以预测ABE发生风险。

本研究发现HB组患儿的年龄、胎龄及TB是G/P比值的影响因素，其中年龄(OR=0.747)及胎龄(OR=0.942)是保护因素，而TB(OR=1.004)是危险因素。本研究结果发现HB新生儿G/P比值升高主要影响因素是年龄和胎龄，这说明HB新生儿出现苍白球相对T₁WI高信号主要是基于正常的髓鞘化背景。髓鞘形成始于胎儿时期并在出生后延续，从妊娠期第25周开始，髓鞘形成首先在苍白球、内囊后肢等区域发生，与胆固醇和糖脂含量增加有关，表现为T₁WI高信号，分娩之后的第一周内新生儿苍白球T₁WI还可出现一过性升高，此后逐渐减低、消失^[9-11]。尽管TB的升高会使HB组苍白球T₁WI信号进一步升高，但由于此时血脑屏障完整，其危险程度较低(OR=1.004)。然而，有些疾病如感染、ABO溶血、G6PD缺乏及酸中毒等可以导致TB持续升高以及血脑屏障破坏，若此时未及时治疗或采取了不正确的治疗策略，黄疸新生儿将发展为严重HB，进而出现ABE，以上情况所导致的结果是胆红素持续沉积在苍白球等区域，从而导致T₁WI信号进一步升高。因此，ABE患儿的G/P实测值将高于HB新生儿模型得到的预测值。本研究结果提示G/P实测值较预测值升高8%以上时，需要警惕BE风险，应早期干预治疗、动态监测并积极随访。

本研究具有以下局限性：(1)由于统一MR设备、参数后，ABE组病例数较少，需进一步扩大样本量验证实验结果。(2)本研究结果得到多重线性回归方程仅适用于指定的MR型号及参数条件下应用，今后应对其他特定的MR型号、参数分别进行模型构建。(3)ABE的诊断主要是根据临床表现及随访出现典型中枢神经系统症状判断，缺乏病理明确诊断，并且导致ABE新生儿的G/P比值升高的影响因素及模型构建较HB复杂，因此，病理明确诊断ABE的动物实验及模型构建需进一步探究。

综上所述，本研究主要发现是HB新生儿的G/P比值是年龄、胎龄及TB等因素综合作用的结果，基于以上变量构建了HB预后良好的新生儿多重线性回归模型。此模型能一定程度上预测ABE的发生风险，但由于本研究统一MR设备及参数后，纳入的ABE病例较少，需继续收集病例并验证其预测价值。

参考文献

[1] Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, et al. Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden[J]. JAMA Netw Open, 2019; 2(3): e190858.

[2] Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, et al. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000–2015[J]. J Perinatol, 2020; 40(2): 194–202.

[3] Liu Z, Ji B, Zhang Y, et al. Machine learning assisted MRI characterization for diagnosis of neonatal acute bilirubin encephalopathy[J]. Front Neurol, 2019; 10: 1018.

[4] Wu M, Shen X, Lai C, et al. Detecting acute bilirubin encephalopathy in neonates based on multimodal MRI with deep learning[J]. Pediatr Res, 2022; 91(5): 1168–1175.

[5] Iskander I, Gamaleldin R. Acute bilirubin encephalopathy: some lessons learned[J]. Semin Perinatol, 2021; 45(1): 151353.

[6] 刘刚, 彭华保, 肖志兵等. 苍白球磁共振信号强度分析在新生儿胆红素脑病早期识别中的意义[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(01): 10–15.

[7] 张钊, 马永倩, 张捷宇, 等. 头颅磁共振G/P值、GP/CSF值在新生儿急性胆红素脑病早期的预测价值[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(02): 325–329.

[8] 谭学渊, 林立夫, 陈珊红, 等. 新生儿胆红素脑病脑损伤的MRI征象分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(3): 1–3.

[9] Branson HM. Normal myelination: a practical pictorial review[J]. Neuroimaging Clin N Am. 2013; 23(2): 183–195.

[10] 贾凤林, 曲海波, 宁刚. MRI定量评估胎儿髓鞘研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(08): 1140–1143.

[11] Wu M, Shen X, Lai C, et al. Detecting neonatal acute bilirubin encephalopathy based on T1-weighted MRI images and learning-based approaches[J]. BMC Med Imaging, 2021; 21(1): 103.

(收稿日期: 2023-05-05)
(校对编辑: 姚丽娜)