

论 著

MRI苍白球T1WI高信号对新生儿急性胆红素脑病诊断结果真实性的Meta分析

张世靖 秦怡宁 詹小蕊

吴 谦*

西安交通大学公共卫生学院

(陕西 西安 710061)

【摘要】目的 系统评价磁共振成像(MRI)苍白球T1WI高信号对急性胆红素脑病(ABE)诊断结果的真实性和方法 检索Pubmed、Web of science、中国知网、万方数据库,收集有关MRI苍白球高信号在ABE诊断方面的文献。由两名研究者按照纳入标准及排除标准筛选文献,按照QUADAS-2量表对纳入的病例对照研究和队列研究进行质量评价。应用Stata/MP18.0、Review Manager5.3进行数据分析。结果 共纳入15篇文献。Meta分析结果显示苍白球T1WI高信号诊断ABE的灵敏度为0.90(95%CI=0.81-0.95),特异度为0.87(95%CI=0.75-0.93),其组间差异均具有统计学意义($P<0.01$);SROC曲线下面积(AUC)为0.95(95%CI 0.92-0.96),该结果稳定性较高,纳入文献未见明显发表偏倚。结论 苍白球T1WI高信号对ABE诊断的灵敏度、特异度均较高,提示MRI苍白球T1WI高信号可以作为诊断ABE的有效指征。

【关键词】磁共振成像;苍白球;
急性胆红素脑病;Meta分析

【中图分类号】R722.17

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.02.011

Meta-analysis of the Value of Magnetic Resonance Imaging in Differential Diagnostic between Ischemic-hypoxic Encephalopathy and Acute Bilirubin Encephalopathy in Newborns

ZHANG Shi-jing, QIN Yi-ning, ZHAN Xiao-rui, WU Qian*.

School of Public Health, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To systematically evaluate the diagnostic value of magnetic resonance imaging (MRI) T1WI high signal in the globus pallidus for acute bilirubin encephalopathy (ABE). **Methods** Literature related to MRI high signal in the globus pallidus in the diagnosis of ABE was retrieved from Pubmed, Web of science, CNKI, and Wanfang databases. Two researchers screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, and evaluated the quality of the included case-control studies and cohort studies using the QUADAS-2 scale. Stata/MP18.0, Review Manager5.3, and RStudio were used for data analysis. **Results** A total of 15 articles were included. Meta-analysis results showed that the sensitivity of T1WI high signal in the globus pallidus in diagnosing ABE was 0.90 (95%CI = 0.81-0.95), and the specificity was 0.87 (95%CI = 0.75-0.93), with statistically significant differences between groups ($P<0.01$); the area under the SROC curve (AUC) was 0.95 (95%CI 0.92-0.96), and the result was highly stable, with no significant publication bias in the included literature. **Conclusion** The sensitivity and specificity of T1WI high signal in the globus pallidus in the diagnosis of ABE are both high, suggesting that MRI T1WI high signal in the globus pallidus can be used as an effective indicator for the diagnosis of ABE.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Hypoxic-ischemic Encephalopathy; Acute Bilirubin Encephalopathy; Meta-analysis

急性胆红素脑病(acute bilirubin encephalopathy, ABE)是一种严重的疾病,是由于血中胆红素浓度过高,导致血-脑屏障通透性增加,胆红素进入中枢神经系统,引起的一系列神经系统症状。多见于新生儿,尤其是早产儿,主要表现为嗜睡、反应低下、吸吮无力、拥抱反射减弱、肌张力减低等,严重者可出现抽搐、角弓反张和呼吸暂停等。如果不及时治疗,急性胆红素脑病可能会导致永久性的神经系统损伤,如听力障碍、智力发育迟缓、脑瘫等^[1]。因此,早期诊断和治疗对预防神经系统损害至关重要。

目前,临床上常用的诊断方法主要是通过病史、临床表现、测量血清胆红素水平和进行脑成像检查。美国学者Shapiro等^[2]对胆红素脑病进行全面且深入的研究,于2005年提出了急性胆红素脑病的诊断标准,此标准被广泛临床工作者所接受,《儿科学》第九版也对ABE的诊断作出描述^[3]:血清总胆红素(TSB) $>20\text{mg/dl}$ ($342\text{ }\mu\text{mol/L}$)或(和)每小时上升速度 $>0.5\text{mg/dl}$ ($8.5\text{ }\mu\text{mol/L}$)、胎龄 >35 周新生儿;低出生体重儿在较低血清总胆红素水平,如 $10\sim14\text{mg/dL}$ ($171\sim239\text{ }\mu\text{mol/L}$)也可发生胆红素脑病。但早产儿的症状常有隐匿,漏诊的可能性较大^[4],Jessica^[5]等发现部分高胆红素血症患儿,并未达到胆红素脑病的临床诊断标准,但其颅脑MRI可见到胆红素毒性进入脑部损伤脑组织所致的特征性改变,且急性胆红素脑病患儿的临床表现特异性较低,和其他新生儿疾病的临床表现具有很大程度的相似性,医师对其的鉴别诊断具有很大的难度,易出现误诊为缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)、新生儿高胆红素血症(neonatal hyperbilirubinemia, NBE)等其他疾病和延误诊断的问题。由此可见头颅MRI对胆红素脑病的早期诊断和鉴别至关重要。

近年来,MRI技术快速发展,已成为评估新生儿大脑病理状况最敏感的影像学检查^[6],MRI在ABE的诊断中的应用也越来越广泛,ABE患儿在MRI中可表现出许多异常征象如脑室旁白质低信号、脑水肿征象等,其中苍白球的T1WI高信号较为突出且出现概率较大,可能对急性胆红素脑病的诊断具有指导意义。研究表明,MRI苍白球T1WI高信号在新生儿急性胆红素脑病的诊断中确实具有一定的价值^[7]。苍白球是大脑基底节的一部分,与运动、情绪和认知功能密切相关。在新生儿急性胆红素脑病中,由于解剖学、胆红素的毒性作用和代谢因素等多种因素,苍白球是最易受累的部位之一,胆红素沉积可能导致苍白球区域的异常信号,这可能成为诊断新生儿急性胆红素脑病的一个指标。

然而,有研究者指出^[8]苍白球T1WI高信号并非新生儿急性胆红素脑病的特异性指标,其他新生儿疾病如HIE、核黄疸等也可能引起苍白球的异常。因此,该指标的诊断真实性仍需进一步研究和验证。本研究拟采用Meta分析的方法,探究MRI苍白球T1WI高信号作为新生儿急性胆红素脑病诊断指标的准确性,为临床诊断和研究提供高质量的参考依据,以期降低急性胆红素误诊率及漏诊率提供帮助。

【第一作者】张世靖,男,本科生,主要研究方向:疾病预防控制。E-mail: sheamuszhang@126.com

【通讯作者】吴 谦,男,副教授,主要研究方向:疾病预防控制。E-mail: wuqian@mail.xjtu.edu.cn

研究MRI苍白球T1WI高信号对新生儿急性胆红素脑病诊断真实性的意义还在于提供一种新的、非侵入性的诊断方法；苍白球高信号的观察可以通过核磁共振成像实现，相对于传统的脑成像检查方法更加安全和无创伤。这将为新生儿急性胆红素脑病的早期诊断提供一种新的选择。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索Pubmed、Web of science、中国知网(CNKI)、万方数据库，收集有关MRI苍白球高信号对于ABE诊断结果真实性方面的文献，检索时间为建库至2023年11月4日，文献类型不限，并对已纳入文献的参考文献进行回溯与人工核对。英文检索词包括“Pallidum”“Globus pallidus”“acute bilirubin encephalopathy”“ABE”“kernicterus”“MRI”“Magnetic Resonance Imaging”。中文检索词包括：“苍白球”“急性胆红素脑病”“急性黄疸性脑病”“肯尼迪病”“核黄疸”“磁共振”。

1.2 文献选择 (1)文献纳入标准：①同行评审的病例对照研究；②文章研究了MRI苍白球T1WI高信号对于ABE的诊断结果的真实性，同时需提供病例组和对照组苍白球异常信号的数据；③语言为中文或英文。(2)文献排除标准：①主题不相关；②尸检研究；③数据缺乏；④样本量过少或个案。文献由3名评价员独立阅读所获得文献题目和摘要进行初筛，对可能符合纳入标准的文献进行全文阅读以进一步明确，意见不一致时通过讨论决定是否纳入。

1.3 文献质量评价 按照QUADAS-2(quality assessment for diagnostic accuracy studies)量表对纳入的病例对照研究进行质量评价。QUADAS-2是一种用于评估诊断准确性研究质量的量表，由四个领域组成，包括病例的选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况。每个领域包含一系列问题，用于评估研究的偏倚风险和应用结果的适用性^[9]。由2名评价员独立完成，每个条目用“低”“不清楚”“高”由低至高表示其风险程度，有争议时通过和第三名评价员讨论决定。如图1。

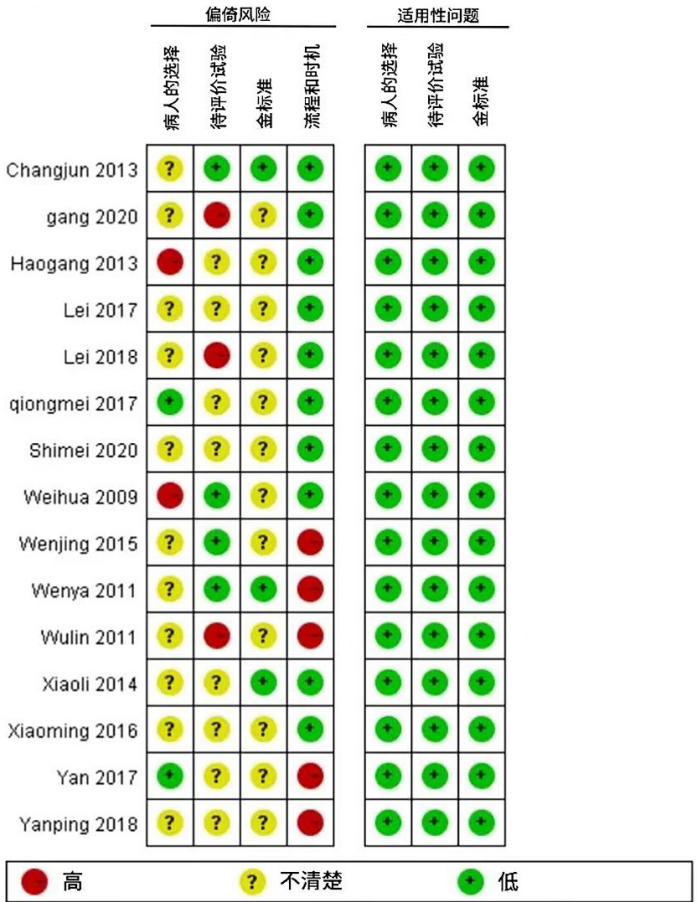


图1 QUADAS-2量表。

1.4 资料提取与分析 由2位研究员按照设计的资料提取表，进行一般信息资料的提取：第一作者姓名、作者单位、发表年份、研究地点、研究设计类型、ABE的诊断标准、ABE纳入标准及排除标准、各组样本量、MRI的序列类别和场强、真阳性(TP)、假阳性(FP)、真阴性(TN)、假阴性(FN)；资料提取结束后，将两份资料进行核对，对不一致处重新提取，核查无误后再进行统计分析。

1.5 统计学方法 采用Stata/MP18.0、Review Manager5.3和RStudio软件进行Meta分析，采取Q检验和P值对纳入的研究结果进行异质性检验，以 $P<0.10$ 为具有异质性， I^2 值为异质性大小的判定指标， $I^2<50\%$ 时采用固定效应模型进行Meta分析， $I^2>50\%$ 时采用随机效应模型。对所纳入文献的数据计算敏感度(SE)、特异度(SPE)及其95%置信区间(95%confidence interval, 95%CI)绘制森林图。应用漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献纳入与评价 从Pubmed、Web of science、中国知网(CNKI)、万方数据库中检索到206篇文献，按照制定的纳入及排除标准对这些文献进行筛选，最终纳入15篇文献^[10-24]，流程图见图2。

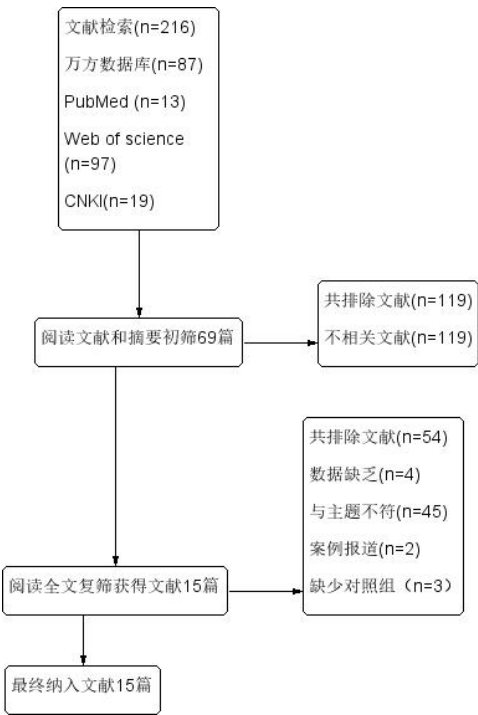


图2 文献纳入与排除流程图。

纳入的15篇文献均为病例对照研究或诊断实验评价研究；研究地区为中国各个地区，纳入文献临床特征及结果见表1。

2.2 Meta分析结果 纳入的15篇文献的总样本量为1027例，其中ABE组539例，对照组488例。对照组病例包括高胆红素血症(90例)、缺血缺氧性脑病(225例)、核黄疸(148例)、正常儿童(25例)。

使用漏斗图显示苍白球T1WI高信号诊断急性胆红素脑病的研究偏峰分布($P=0.43$)，图像对称性较好，提示纳入文献未见明显发表偏倚。见图3。

对15篇纳入文章所收集的MRI苍白球T1WI高信号的数据进行分析。Meta分析表明，苍白球T1WI高信号诊断ABE的灵敏度为0.90(95%CI=0.81-0.95)，其组间差异具有统计学意义($P<0.01$)，特异度为0.87(95%CI=0.75 -0.93)，其组间差异具有统计学意义($P<0.01$)，苍白球T1WI高信号对ABE诊断的灵敏度、特异度均较高，提示苍白球T1WI高信号可以作为诊断ABE的有效MRI指征。见图4。

收集的数据采用汇总受试者工作特征(summary receiver operating characteristic, SROC)曲线计算AUC，敏感度、特异度等指标。SROC曲线的AUC 为0.95(95%CI 0.92~0.96)，汇总

的灵敏度、特异度分别为0.90(95%CI 0.81~0.95)、0.87(95%CI 0.75~0.93)。AUC较高,提示苍白球T1WI高信号对病例组和对照组有较高的鉴别诊断能力。见图5。

2.3 敏感性分析 为验证荟萃研究结果的稳定性,将其中三篇^[10,15,24]可信度相对较低、数据可能存在较大偏倚的研究的数据不纳入研究,

再对其余研究的灵敏度和特异度进行汇总分析,绘制森林图,合并所得苍白球T1WI高信号诊断ABE的灵敏度为0.90(95%CI=0.82-0.95),其组间差异具有统计学意义($P<0.01$),特异度为0.89(95%CI=0.81-0.94),其组间差异具有统计学意义($P<0.01$),与原分析结果一致性较强,提示该研究结果稳定性较强,可靠性较高。见图6。

表1 纳入文献基本特征表

	研究者单位	研究设计	场强(T)	盲法	SE	SPE	对照组病种
Qiongmei 2017	南华大学	诊断实验评价研究	1.5	是	31/61	25/36	HIE
Gang 2020	湘南学院附属医院新生儿科	病例对照研究	1.5	未提及	46/60	58/60	高胆红素血症
Shimei 2020	于都县人民医院	诊断实验评价研究	NA	未提及	32/45	41/45	HIE
Changjun 2013	河北医科大学第一医院儿科	病例对照研究	1.5	是	29/36	41/48	HIE
Yan 2017	深圳市宝安区妇幼保健院放射科	诊断实验评价研究	3	未提及	82/83	104/115	核黄疸
Xiaoming 2016	湖南省儿童医院放射科	诊断实验评价研究	3	未提及	25/25	25/25	正常儿童
Wenya 2011	湖南省儿童医院放射科	诊断实验评价研究	1.5	是	28/30	18/28	HIE
Wenjing 2015	山西省吕梁市人民医院	病例对照研究	1.5	是	41/50	43/50	HIE
Haogang 2013	南方医科大学附属深圳市龙华人民医院放射科	诊断实验评价研究	1.5	未提及	20/20	2/11	核黄疸
Lei 2017	河南省郑州市儿童医院放射科	诊断实验评价研究	1.5	未提及	33/45	12/12	核黄疸
Yanping 2018	河南科技大学附属黄河三门峡医院	诊断实验评价研究	1.5	未提及	21/23	6/6	核黄疸
Lei 2018	河南省三门峡市中心医院影像科	诊断实验评价研究	1.5	未提及	18/20	4/4	核黄疸
Wulin 2011	深圳市龙岗中心医院影像科	诊断实验评价研究	1.5	未提及	12/13	19/19	高胆红素血症
Weihua 2009	中南大学湘雅医院放射科	诊断实验评价研究	1.5	是	16/18	13/18	HIE
Xiaoli 2014	首都儿科研究所附属儿童医院放射科	诊断实验评价研究	1.5	未提及	10/10	4/11	高胆红素血症

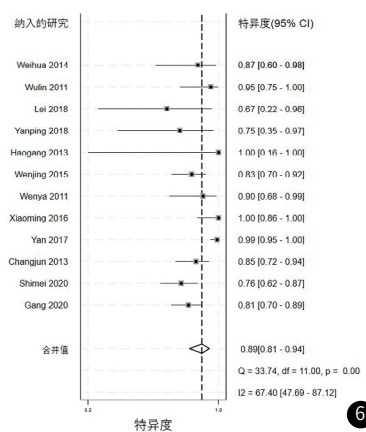
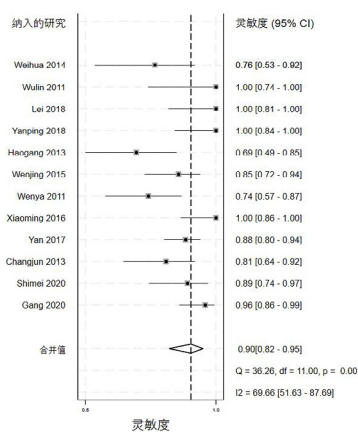
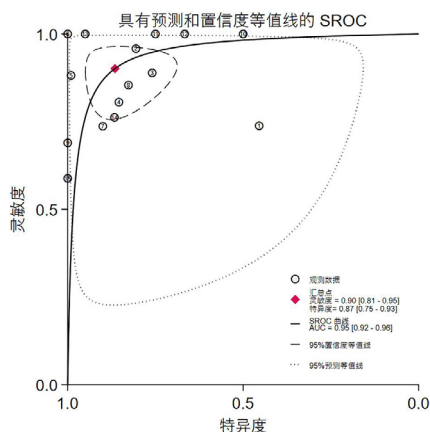
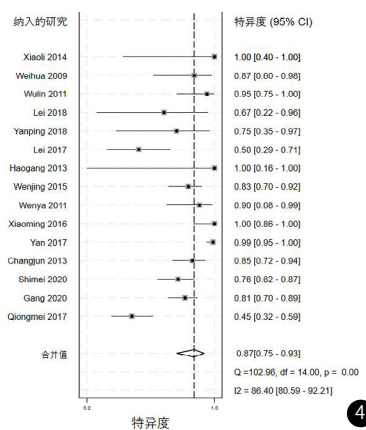
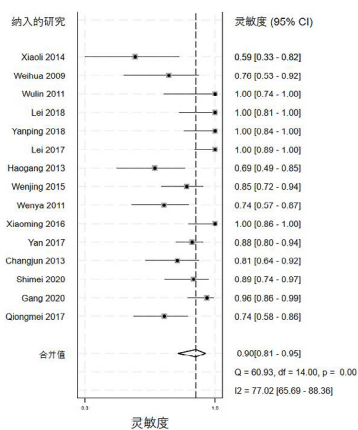
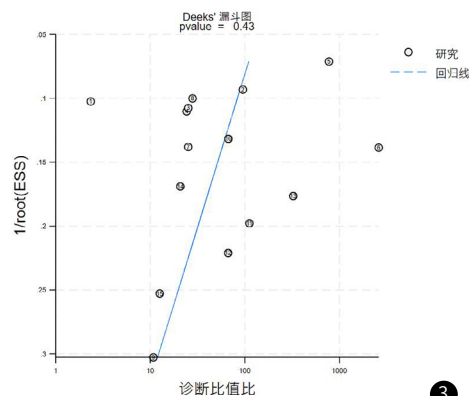


图3 漏斗图。图4 灵敏度及特异度森林图。图5 汇总受试者工作特征曲线。图6 灵敏度及特异度森林图。

3 讨 论

急性胆红素脑病是由于新生儿期发生的严重胆红素血症的毒性作用导致产生中枢神经性系统功能障碍^[25]。ABE的发病机制较为复杂,影响因素较多,目前公认的引发ABE的关键因素是脑内胆红素水平过高^[26-27],引起脑内胆红素水平过高的因素包括早产、自身免疫性溶血性疾病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、窒息、严重感染、酸中毒、低白蛋白、母乳喂养、脐带延迟结扎等^[28]。新生儿高胆红素血症是新生儿期常见疾病,可能出现严重后遗症,预后较差,急需探索一种创伤小、真实性高的诊断方法。ABE是新生儿中枢神经系统产生不可逆损伤的重要原因^[17],甚至造成新生儿死亡的巨大风险。早期诊断和治疗对预防神经系统损害至关重要。但目前临床仍未有确诊金标准,现临床常通过测量血清胆红素水平、进行脑成像检查、病史、临床表现综合诊断。由于诊断缺乏客观有力的依据,临床诊断常根据病史诊断。

本研究采用Meta分析,共纳入15篇,文献质量较高,总样本量为1027例,其中ABE组539例,对照组488例。结果显示MRI苍白球T1WI高信号对新生儿急性胆红素脑病诊断的真实性高,且meta分析结果敏感性低,Meta结果较稳定。

本研究发现MRI苍白球T1WI高信号作为诊断依据对ABE的诊断兼具灵敏度(0.90)、特异度(0.87)均较高的特点。一般认为,AUC在0.7~0.9时,诊断准确性中等,0.9以上时,诊断准确性较高。苍白球T1高信号的AUC为0.95,提示该指标有一定的临床应用价值,此结果与钟凯^[29]、高欣^[30]关于急性胆红素脑病的早期诊断研究的结论相一致。

本研究仍存在一定的局限性:(1)纳入文献数量较少,且纳入文献研究对象均为中国新生儿,未研究人种因素对ABE影像学诊断的影响;(2)未纳入灰色文献和非中英文文献,可能导致发表偏倚;(3)同类型研究较少,且研究的样本量偏小,可能降低研究的证据质量;(4)不同年代所用测定技术的差别会影响阳性结果的判别。

综上所述,通过对病史及其余各方面的比较可以粗略诊断ABE,但单纯通过病史较易误诊。本研究显示,MRI苍白球T1WI高信号作为新生儿急性胆红素脑病的诊断依据特异度和灵敏度均较高,提示MRI苍白球T1WI高信号对新生儿急性胆红素脑病的诊断结果真实性较高,可以为确诊提供客观有力的证据。

致谢:感谢李小权主任医师对本文提出的宝贵建议。

参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会新生儿组,《中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2014,52(10):745-748.
[2] S.S.M.Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND) [J].Journal of Perinatology,2005,25(1):54-59.
[3] 王卫平,孙琨,常立文.儿科学.(9版)[M].人民卫生出版社,2018:117.
[4] 龚敏,陈为官.磁共振成像多序列扫描在早产儿胆红素脑病早期诊断中的应用价值探究[J].现代医用影像学,2023,32(2):288-291.
[5] Wisnowski JL,Panigrahy A,Painter MJ,et al.Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy:current limitations and future promise[J].Semin Perinatol,2014,38(7):422-428.
[6] 马雪玲,史源.早产儿缺氧缺血性脑病研究进展[J].中华新生儿科杂志(中英文),2020,35(3):4.

[7] 张琛宇.不同检测指标在预测新生儿胆红素脑损伤预后中的价值[D].安徽医科大学,2023.
[8] 林文聪,文正青,熊伟坚.磁共振扩散加权成像技术在新生儿缺血缺氧性脑病与急性胆红素脑病的鉴别诊断中的应用[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(22):2674-2675.
[9] Whiting PF,Rutjes AW,Westwood ME,et al.QUADAS-2:a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J].Annals of Internal Medicine,2011,155(8):529-536.
[10] 仪晓立,王晓颖,袁新宇,等.苍白球T1值诊断急性胆红素脑病[J].中国医学影像技术,2014,30(5):645-648.
[11] 廖伟华,王小宜,吴武林,等.MRI鉴别新生儿缺氧缺血性脑病与急性胆红素脑病的价值[J].中国当代儿科杂志,2009,11(3):181-184.
[12] 吴武林,张平,娄明武,等.DWI及常规MR在新生儿高胆红素血症及胆红素脑病诊断中的应用[J].实用放射学杂志,2011,27(8):1242-1244,1248.
[13] 王磊,薛生琦,赵素亚,等.胆红素脑病MRI诊断及鉴别诊断[J].罕少疾病杂志,2018,25(5):9-11.
[14] 荆彦平,强孔俊,骆宾,等.急、慢性胆红素脑病MRI特征及预后[J].实用放射学杂志,2018,34(7):1087-1089.
[15] 聂磊,郭翠萍,郑彬,等.新生儿胆红素脑病脑损伤的MRI诊断价值[J].中国中西医结合影像学杂志,2017,15(2):198-199.
[16] 李豪刚,张玉忠,陈凯,等.MRI在新生儿胆红素脑病中诊断价值[J].放射学实践,2018,25(5):1062-1065.
[17] 郝文静.急性胆红素脑病和新生儿缺氧缺血性脑病的核磁学鉴别诊断研究[J].中国社区医师,2015,31(25):99-100,102.
[18] 黄文雅,陈桦,周晶,等.新生儿缺氧缺血性脑病与急性胆红素脑病的MRI诊断及鉴别[J].医学临床研究,2011,28(11):2112-2115.
[19] 李晓明,李贵南,伍光春,等.磁共振波谱在新生儿急性胆红素脑病早期诊断中的应用[J].临床医学工程,2016,23(10):1281-1283.
[20] 柏燕,张凯钟,张茜,等.MRI及MRS对新生儿急性胆红素脑病的诊断效能比较[J].中国中西医结合影像学杂志,2017,15(3):270-273.
[21] 任常军,李然,张磊,等.急性胆红素脑病和新生儿缺氧缺血性脑病的核磁学鉴别诊断[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(20):1582-1584.
[22] 舒诗美.MRI鉴别新生儿缺氧缺血性脑病与急性胆红素脑病的价值分析[J].健康必读,2020,(36):236.
[23] 刘刚,邝爱玲,谭蔚,等.新生儿急性胆红素脑病临床特点及MRI特征分析[J].医学影像学杂志,2020,30(4):701-704.
[24] 唐琼梅.T1加权序列苍白球高信号在诊断急性胆红素脑病中的价值研究[D].南华大学,2017:41.
[25] 陈小娜.新生儿胆红素脑病的危险因素调查研究[J].吉林医学,2018,39(12):2251-2252.
[26] 李开花,朱文军,吴丹,等.血清总胆红素 $\geq 25\text{mg/dL}$ 高胆红素血症胆红素脑病危险因素分析[J].当代医学,2017,23(30):17-19.
[27] 张瑞芳.新生儿急性胆红素脑病发生的危险因素分析[J].中国农村卫生,2021,13(20):72-73.
[28] 陈国锋,丁月琴.新生儿急性胆红素脑病的研究进展[J].中国社区医师,2023,39(32):10-12.
[29] 钟凯,黎本丰,罗林,等.磁共振扩散加权成像技术在新生儿缺血缺氧性脑病与急性胆红素脑病鉴别诊断中应用的价值[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(84):21-22.
[30] 高欣.新生儿胆红素脑病早期诊断的临床研究[D].昆明医科大学,2021.

(收稿日期:2024-02-19)

(校对编辑:江丽华)