

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.22.009

振幅整合脑电图评分、血清血红素氧化酶-1 水平对 早产儿脑损伤的早期预测价值*

刘慧苹^{1,2}, 蒋峰原³, 宋忠瑞², 徐 尚², 王鹏伟², 杨阳阳², 黄智勇², 吴书晗², 郭玉秀², 舒桂华^{2△}

1. 湖北省第三人民医院新生儿科, 湖北武汉 430000; 2. 扬州大学临床医学院新生儿科, 江苏扬州 225001;
3. 南京鼓楼医院集团仪征医院儿科, 江苏仪征 211900

摘 要:目的 探讨振幅整合脑电图(aEEG)评分、血清血红素氧化酶-1(HO-1)水平在早产儿脑损伤早期预测中的价值。方法 选取 2018 年 9 月至 2019 年 6 月于扬州大学临床医学院新生儿重症监护病房住院的 78 例早产儿为研究对象, 根据头颅 B 超及磁共振成像(MRI)结果分为脑室周围-脑室内出血(PIVH)组(23 例)、脑室周围白质软化(PVL)组(10 例)、无脑损伤组(45 例)。监测并比较 aEEG 评分、血清 HO-1 水平; 绘制 aEEG 评分、血清 HO-1 水平、aEEG 评分联合血清 HO-1 水平用于早产儿脑损伤预测的受试者工作特征(ROC)曲线图, 计算灵敏度、特异度, 比较 aEEG 评分、血清 HO-1 水平、aEEG 评分联合血清 HO-1 水平对早产儿脑损伤的早期预测价值。结果 PIVH 组、PVL 组 aEEG 评分均低于无脑损伤组, 而血清 HO-1 水平高于无脑损伤组(均 $P < 0.01$)。aEEG 异常所占比例在脑损伤组高于无脑损伤组(96.97% vs. 8.89%, $P < 0.01$)。血清 HO-1 水平与 aEEG 评分呈负相关($r = -0.683, P < 0.01$)。aEEG 评分、血清 HO-1 水平、aEEG 评分联合血清 HO-1 水平的 ROC 曲线下面积分别为 0.900、0.869、0.929, 灵敏度分别为 0.939、0.879、0.970, 特异度分别为 0.828、0.724、0.831。结论 aEEG 评分、血清 HO-1 水平均可作为早期预测早产儿脑损伤的灵敏、特异指标, 但两者联用较单用 aEEG 评分或血清 HO-1 水平更有预测价值。

关键词: 振幅整合脑电图; 血清血红素氧化酶-1; 脑室周围-脑室内出血; 预测价值; 早产儿
中图法分类号: R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2020)22-3256-04

The value of amplitude integrated electroencephalogram score and serum heme oxidase-1 concentration in early prediction with brain injury of premature infants*

LIU Huiping^{1,2}, JIANG Fengyuan³, SONG Zhongrui², XU Shang², WANG Pengwei²,
YANG Yangyang², HUANG Zhiyong², WU Shuhan², GUO Yuxiu², SHU Guihua^{2△}

1. Department of Neonatology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, China;
2. Department of Neonatology, Clinic Medical College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 3. Department of Pediatrics, Yizheng Hospital, Drum Tower Hospital Group of Nanjing, Yizheng, Jiangsu 211900, China

Abstract: Objective To investigate the value of amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) score and serum heme oxidase-1 (HO-1) level in early prediction of brain injury in premature infants. **Methods** From September 2018 to June 2019, a total of 78 premature infants hospitalized in neonatal intensive care unit of Clinical Medical College of Yangzhou University were enrolled in the study. According to the head ultrasound and MRI results, 78 neonates were divided into periventricular-intraventricular hemorrhage (PIVH) group ($n = 23$), periventricular leukomalacia (PVL) group ($n = 10$), no brain injury group ($n = 45$). The aEEG scores and serum HO-1 level were monitored and compared. The receiver operating characteristic (ROC) curves of aEEG score, serum HO-1 level and aEEG score combined with serum HO-1 level were plotted to calculate the sensitivity and specificity; while the value of aEEG score, serum HO-1 level and aEEG score combined with serum HO-1 level in early prediction of brain injury in premature infants were compared according to the area under the ROC curve (AUC). **Results** The aEEG scores of PIVH group and PVL group were lower than those of the no brain injury group, while the serum HO-1 level were higher than that of the no brain injury group ($P < 0.01$). The abnormal rate of aEEG in the brain injury group was higher than that of the non-brain injury group (96.97% vs. 8.89%, $P < 0.01$). Serum HO-1 level negatively correlated with aEEG score ($r = -0.683, P < 0.01$). The AUC of aEEG score, serum HO-1 level and aEEG score combined with se-

* 基金项目: 江苏省妇幼保健科研项目(F201646)。
作者简介: 刘慧苹, 女, 医师, 主要从事临床新生儿科的相关研究。 △ 通信作者, E-mail: yzbsgh@126.com。

rum HO-1 level were 0.900, 0.869 and 0.929, respectively, the corresponding sensitivity were 0.939, 0.879 and 0.970, and the specificity were 0.828, 0.724 and 0.831 respectively. **Conclusion** AEEG score and serum HO-1 concentration can be used as sensitive and specific indicators for early prediction of brain injury in pre-mature infants, but the combination of the two indicators is more valuable.

Key words: amplitude integrated electroencephalogram; serum hemeoxygenase-1; periventricular-intraventricular hemorrhage; premature infant

随着救治水平的不断提高,早/极早产儿的存活率已经明显增加,但早期脑损伤(BIPI)发生率并没有减少,反而呈轻微上升趋势^[1];严重者可致远期后遗症,如脑瘫、智力及运动发育落后、认知缺陷、视听功能障碍、癫痫等^[2],给社会和家庭带来沉重负担。因此,早期发现早产儿脑损伤并及时、有效地进行干预至关重要。本研究对振幅整合脑电图(aEEG)评分及血清血红素氧化酶-1(HO-1)水平进行分析,旨在探讨其在早产儿脑损伤早期预测中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月至 2019 年 6 月在扬州大学临床医学院分娩且 24 h 内转入新生儿重症监护病房的 78 例早产儿作为研究对象。纳入标准:

胎龄≤34 周;出生体质量≤1 500 g。排除标准:有神经系统感染、畸形、先天性遗传代谢性疾病、染色体疾病及胆红素脑病、其他器官严重畸形者。根据头颅磁共振成像(MRI)及 B 超结果将纳入研究的早产儿分为脑损伤组和无脑损伤组,脑损伤组又分为脑室周围-脑室内出血(PIVH)组和脑室周围白质软化(PVL)组(PVL 合并有 PIVH 者纳入 PVL 组)。PIVH 组 23 例,PVL 组 10 例,无脑损伤组 45 例。本研究经医院伦理委员会批准,家长对本研究均知情,并签署同意书。3 组间一般资料(性别、胎龄、出生体质量及分娩方式等)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 三组患儿一般资料比较

组别	n	性别(n)		胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	出生体质量($\bar{x}\pm s$,g)	分娩方式(n)	
		男	女			顺产	剖宫产
PIVH 组	23	16	7	31.14±1.70	1 785.05±294.82	10	13
PVL 组	10	7	3	31.09±1.68	1 779.23±293.27	6	4
无脑损伤组	45	30	15	31.12±1.71	1 807.14±297.16	21	24
F/ χ^2		0.526		2.027	1.672	0.864	
P		0.734		0.133	0.173	0.627	

1.2 方法

1.2.1 血清 HO-1 检测 所有入选患儿均于出生后 24 h 采集 2 mL 静脉血置于含 EDTA-K₂ 抗凝剂的采血管中,应用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 HO-1 水平。试剂盒为常州英格尔公司生产,操作流程严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 aEEG 监测 患儿出生后 1 周内采用美国尼高力公司生产的 Nicolet Monitor 脑功能监测仪行 aEEG 监测,每次监测时间不少于 4 h。aEEG 评分:参照 Burdjalov aEEG 评分系统^[3],分别从 5 个方面进行评分,即 aEEG 图形连续性(Co)、睡眠觉醒周期(Cy)、下边界值(LB)、带宽(B)和下边界值及总分(T),分值范围 0~13 分,分值越低,提示脑损伤越重。

1.2.3 影像学检查 出生后 2~3 d 常规行床旁头颅超声检查,出院前每周或隔周复查 1 次(检查显示异常者每周复查 1 次直至出院,检查显示正常者隔周复查 1 次直至出院或出院前复查 1 次)。出院前或纠正胎龄 40 周时行头颅 MRI 检查。头颅超声判定标准^[4],PIVH:室管膜下或脑室内呈强回声反射;PVL:侧脑室外上方回声增强,部分辐射皮皮下,2 周左右转变为低回声多发小囊腔改变。头颅 MRI 判定标

准^[4],PVL:脑白质区发现局灶性异常信号。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件行数据统计、分析等处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示;多组间及组间两两比较采用单因素方差分析;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。指标间相关性采用直线相关性分析。以头颅 MRI 及 B 超结果作为脑损伤诊断金标准,绘制 aEEG 评分、血清 HO-1 水平用于早期预测早产儿脑损伤的受试者工作特征(ROC)曲线,计算出最佳临界值、ROC 曲线下面积(AUC)。

2 结果

2.1 3 组间 aEEG 评分、血清 HO-1 水平的比较 PIVH 组、PVL 组 aEEG 评分均低于无脑损伤组,而血清 HO-1 水平均高于无脑损伤组($P<0.01$);PIVH 组与 PVL 组 aEEG 评分、血清 HO-1 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 脑损伤组和无脑损伤组 aEEG 监测结果的比较 脑损伤组 33 例患儿中,aEEG 正常 1 例(3.03%),aEEG 异常 32 例(96.97%),其中轻度异常 12 例(36.36%),重度异常 20 例(60.61%);无脑损伤组 45 例患儿中,aEEG 正常 41 例(91.11%),异常 4 例(8.89%),其中轻度异常 3 例(6.67%),重度异常 1

例(2.22%);两组比较差异有统计学意义($\chi^2=72.15, P<0.01$)。

表 2 3 组早产儿 aEEG 评分、血清 HO-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	aEEG 评分(分)	血清 HO-1(pg/mL)
PIVH 组	23	7.82±1.35 [*]	83.24±23.76 [*]
PVL 组	10	8.01±1.39 [*]	104.85±34.44 [*]
无脑损伤组	45	10.82±1.07	63.58±16.58
F		27.68	34.32
P		<0.01	<0.01

注:与无脑损伤组比较,^{*} $P<0.01$ 。

2.3 血清 HO-1 水平与 aEEG 评分的相关性分析
血清 HO-1 水平与 aEEG 评分呈负相关($r=-0.683, P<0.01$),见图 1。

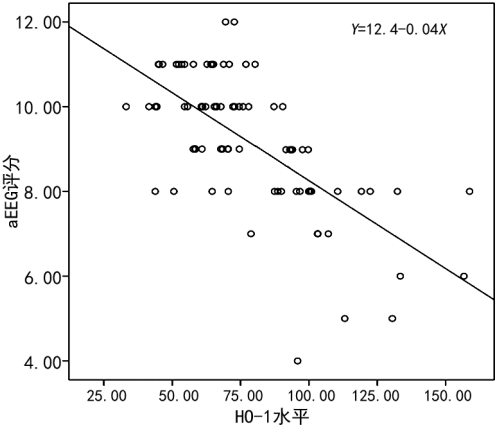


图 1 血清 HO-1 水平与 aEEG 评分的相关性散点图

2.4 aEEG 评分、血清 HO-1 水平用于早产儿脑损伤的早期预测的效能 约登指数、灵敏度、特异度、最佳临界值及 AUC 见表 3,ROC 曲线见图 2。

表 3 aEEG 评分、血清 HO-1 水平单独和联合用于早产儿脑损伤早期预测的效能

指标	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳阈值	AUC
aEEG 评分	0.767	93.9	82.8	9 分	0.900
血清 HO-1 水平	0.603	87.9	72.4	75.5 pg/mL	0.869
aEEG 评分+血清 HO-1 水平	0.801	97.0	83.1	9 分、69 pg/mL	0.929

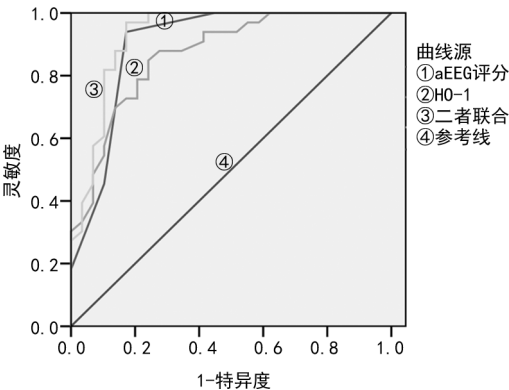


图 2 aEEG 评分、血清 HO-1 水平用于早产儿脑损伤早期预测的 ROC 曲线

3 讨 论

早产儿由于脑血管结构发育未成熟,自主调节能力差,功能不完善,对感染、缺氧缺血等因素灵敏度高,较足月儿发生脑损伤的风险明显增加^[5]。早产儿脑损伤已成为早产儿常见疾病之一及死亡的主要原因^[6],存活者常并发脑瘫、智力发育障碍等。因此,及早发现早产儿脑损伤,并及时、恰当地处理,一定程度上可降低其伤残率、病死率。

早产儿脑损伤由于早期症状呈非特异性,且临床表现隐匿,目前诊断主要依靠神经影像学检查。头颅 B 超对颅脑中央部位白质损伤有较高的灵敏度及特异度,可以动态监测早产儿脑部疾病的演变过程,且可床边操作,因而常作为评判早产儿脑损伤的首选方法^[7]。头颅 MRI 检查为多参数成像,在反映脑成熟度方面具有较高的灵敏度,有助于判断早产儿脑损伤的发生时间,对于早期发现弥漫性脑白质损伤不伴有囊变和局灶性 PVL 较头颅 B 超更有优势,特别是弥散加权像(DWI),对 PVL 早期诊断的灵敏度更高^[8]。头颅 B 超对诊断弥漫性 PVL 和软化微小病灶(小于 5 mm)灵敏度较差^[9];早/极早产儿出生后早期生命体征常不稳定,需床旁辅助机械通气,离开病区行头颅 MRI 检查的风险大,扫描时间久,头颅超声、MRI 检查均存在一定的局限性。因此,寻求操作更简便、可行、灵敏、特异、易于分析、安全的临床监测方法显得尤为重要。

aEEG 是单通道、时间压缩脑电图监测,弥补了常规脑电图电极安置复杂及监测要求特殊等缺陷,为近年来新生儿重症监护病房床旁连续脑电监测的一种操作方便、图形直观的有效评估方法。本研究显示,脑损伤组 aEEG 异常率高于无脑损伤组;PIVH 组、PVL 组 aEEG 评分均低于无脑损伤组,与文献报道基本一致^[10],表明 aEEG 评分系统亦可作为临床早期预测早产儿脑损伤的手段。HO-1 是一种细胞分解血红素的关键酶,广泛存在于各组织细胞微粒体中,在生理状态下只有少量表达,而在缺氧、缺血、应激及细胞因子等因素的作用下可诱导其表达。其作用机制为脑损伤后促进血浆血红蛋白(Hb)与触珠蛋白(Hp)结合形成 Hb-Hp 结合物,可被清道夫受体蛋白 CD163 摄取,在内质体中分解为血红素^[11]。血红素为一种强氧化物,具有很强的神经毒性,易造成继发性脑损伤。血红素生成后转移至溶酶体中,HO-1 可催化其代谢为无神经毒性的亚铁离子、一氧化碳及胆绿素,发挥神经细胞的保护作用。有文献报道,血清 HO-1 水平可反映新生儿缺氧缺血脑病的病情危重程度^[12]。本研究中,PIVH 组、PVL 组 HO-1 水平均高于无脑损伤组,提示早产儿脑损伤发生时血清 HO-1 水平反应性上升,可能通过抗氧化和抑制炎症反应等作用减轻细胞损伤,起到保护神经细胞的关键作用^[13];同时,相

关性分析显示血清 HO-1 水平与 aEEG 评分呈负相关;表明血清 HO-1 水平和 aEEG 评分可反映早产儿早期脑损伤程度。

本研究发现,aEEG 评分、血清 HO-1 水平及两者联合用于早产儿脑损伤早期预测的灵敏度、特异度均较高;但两者联用的灵敏度及 AUC 均高于单用 aEEG 评分、血清 HO-1 水平。

综上所述,aEEG 评分、血清 HO-1 水平均可作为预测早产儿早期脑损伤的灵敏、特异指标,但两者联用较单用 aEEG 评分或血清 HO-1 水平能更好地发现早产儿早期脑损伤。

参考文献

- [1] 郑军,张婉娟. 早产儿围生期脑损伤的危险因素及其防治策略[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(14):1057-1059.
- [2] 中国医师协会新生儿专业委员会. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(12):883-884.
- [3] BURDJALOV V F,BAUMGART S,SPITZER A R. Cerebral function monitoring:a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates[J]. Pediatrics,2003,112(4):855-861.
- [4] 金越,陆继红,鲍星星,等. 尿 S-100B 蛋白动态变化对早产儿脑损伤的诊断价值[J]. 临床儿科杂志,2015,33(1):44-47.

- [5] 钟鑫琪,崔其亮,虞康惠. 围产期炎症与早产儿脑损伤的关系[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(6):467-469.
- [6] 吴东平,林振浪. 116 例早产儿脑损伤的临床特点及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健,2018,33(17):3922-3924.
- [7] 刘俐. 早产儿脑损伤及脑发育评估[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(11):833-837.
- [8] 毛健. 早产儿脑白质损伤磁共振成像诊断基础与评价[J]. 临床儿科杂志,2015,33(3):205-210.
- [9] 查琳,张丙宏. 颅脑超声在诊断早产儿脑白质软化中的诊断效能研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(20):3512-3514.
- [10] 徐文慧,刘娜娜,彭斯聪,等. 振幅整合脑电图评分系统在胎龄 ≤ 32 周早产儿脑发育评估中的应用及评价[J]. 南昌大学学报(医学版),2018,58(5):40-46.
- [11] LIU B,HU B,SHAO S,et al. CD163/Hemoglobin oxygenase-1 pathway regulate inflammation in hematoma surrounding tissues after intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2015,24(12):2800-2809.
- [12] MERCHANT N M,AZZOPARDI D V,EDWARDS A D. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: current and future treatment options[J]. Expert Opin Orphan Drugs,2015,3(4):357-377.
- [13] YU J B,DONG S A,LUO X Q,et al. Role of HO-1 in protective effect of electro-acupuncture against endotoxin shock induced acute lung injury in rabbits[J]. Exp Biol Med,2013,238(6):705-712.

(收稿日期:2020-03-06 修回日期:2020-08-15)

(上接第 3255 页)

- 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] VALENTINE K M,DAVINI D,LAWRENCE T J,et al. CD8 follicular T cells promote B cell antibody class switch in autoimmune disease[J]. J Immunol,2018,201(1):31-40.
- [4] DIAZ-MUNOZ MD,BELL SE,FAIRFAX K,et al. The RNA-binding protein HuR is essential for the B cell antibody response[J]. Nat Immunol,2015,16(4):415-425.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南(第 3 版)[EB/OL]. (2020-01-28)[2020-03-30]<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7923/202001/470b128513fe46f086d79667db9f76a5.shtml>.
- [6] TRILLA A. One world,one health:The novel coronavirus COVID-19 epidemic[J]. Med Clin,2020,154(5):175-177.
- [7] 高维寅,张洪,罗阳. 新型冠状病毒肺炎核酸检测中的假阴性分析及对策[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(6):

641-647.

- [8] 王达,董梁,卿松,等. 新型冠状病毒核酸检测中的思维误区[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(8):1153-1156.
- [9] 曾江,刘辉,罗一钧,等. 新型冠状病毒肺炎患者治疗后咽拭子与诱导痰标本病毒核酸检测的比较[J]. 赣南医学院学报,2020,40(2):116-118.
- [10] COLONNA-ROMANO G,MATTEO B,AQUINO A,et al. A double-negative (IgD⁻CD27⁻) B cell population is increased in the peripheral blood of elderly People[J]. Mech Ageing Dev,2009,130(10):681-690.
- [11] CHARLES D S,JONATHAN S. Homeostasis of naive and memory T cells[J]. Immunity,2008,29(6):848-862.
- [12] DELIGNE C,GROS L. Anti-tumor monoclonal antibodies:new insights to elicit a long-term immune response[J]. Med Sci,2019,35(12):982-989.
- [13] KIM N,LANNAN K L,THATCHER T H,et al. Lipoxin B4 enhances human memory B cell antibody production via upregulating cyclooxygenase-2 expression[J]. J Immunol,2018,201(11):3343-3351.

(收稿日期:2020-03-06 修回日期:2020-08-04)