

- population from high incidence area in northern China [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 259.
- [25] GUO W, DONG Z, CHEN Z, et al. Aberrant CpG island hypermethylation of RASSF1A in gastric cardia adenocarcinoma[J]. Cancer Invest, 2009, 27(4): 459-465.
- [26] FU B, YAN P, ZHANG S, et al. Cell-free circulating methylated SEPTIN9 for noninvasive diagnosis and monitoring of colorectal cancer [J]. Dis Markers, 2018, 2018: 6437104.
- [27] LI Y, SONG L, GONG Y, et al. Detection of colorectal cancer by DNA methylation biomarker SEPTIN9: past, present and future [J]. Biomark Med, 2014, 8(5): 755-769.
- [28] FORSHEW T, MURTAZA M, PARKINSON C, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(136): 136ra68.
- [29] QUAN P L, SAUZADE M, BROUZES E. dPCR: a technology review [J]. Sensors (Basel), 2018, 18(4): 1271.
- [30] SMITH T, HEGER A, SUDBERY I. UMI-tools: modeling sequencing errors in unique molecular identifiers to improve quantification accuracy [J]. Genome Res, 2017, 27(3): 491-499.
- [31] NEWMAN A M, BRATMAN S V, TO J, et al. An ultra-sensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage [J]. Nat Med, 2014, 20(5): 548-554.
- (收稿日期: 2021-01-29 修回日期: 2021-11-12)
- 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.03.037

近红外光谱仪在早产儿脑损伤方面的研究进展

向鑫宇 综述, 韦 红[△] 审校

重庆医科大学附属儿童医院/中国儿童发育与危重症国际科学技术合作基地/国家儿童健康与疾患临床医学研究中心新生儿科/教育部儿童发育与疾患重点实验室重庆市儿科重点实验室, 重庆 400014

关键词: 近红外光谱仪; 早产儿; 脑损伤

中图分类号: R722.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)03-0416-03

近年来,随着医学技术的不断发展,早产儿的存活率明显增加,同时可存活早产儿的胎龄也越来越小,随之早产儿脑损伤发生风险越来越高,引起人们对这些患儿远期神经系统预后的担忧。目前研究显示,导致早产儿脑损伤的病因主要是脑的缺血缺氧及炎症^[1]。目前应用最广泛的机体氧合状态监测方法是外周脉搏血氧饱和度监测及动脉血气分析,但它们主要反映机体小动脉的氧分压及氧饱和度^[2],不能反映脑组织局部的氧合状态。运用多普勒技术可以进行脑灌注的评估及动态测量^[3],但使用多普勒技术进行大脑灌注变化的持续测量仍是比较困难的。而近红外光谱技术(NIRS)提供了一种连续监测大脑氧合状态的方法^[4]。通过将传感器放置于额部,NIRS可以监测脑局部血氧饱和度(rScO₂),同时还可以估计脑血流(CBF)和脑组织氧提取(cTOE)^[5]。这些NIRS的相关指标也可以与持续的血压测量相结合来监测大脑的自动调节功能^[6]。NIRS不仅可以监测大脑的氧合状态,也可以监测局部的内脏氧合,在贫血、高血流动力学改变的动脉导管未闭(hsPDA)、喂养不耐受、新生儿坏死性小肠结肠炎等方面均有所应用^[7-10]。

NIRS具有无创、无辐射的优点,且能在床旁实时

监测大脑氧合状态的变化及间接测量脑灌注。更重要的是,NIRS可用于评估病情危重、临床状态不稳定及使用呼吸机的患儿。但NIRS在临床应用中也存在某些缺陷,比如局部头皮的损伤及对远期神经系统预后影响的不确定性,此外,造价昂贵及一次性探针的使用也是NIRS至今仍未成为新生儿重症监护病房(NICU)中常规的辅助监测手段的原因之一。本文拟就NIRS在早产儿脑损伤方面的研究进展展开综述。

1 NIRS应用于大脑监测的原理

NIRS主要是基于朗伯比尔定律的原理。近红外光(波长在700~1 000 nm)能穿透新生儿的软组织及骨骼,但会被体内的一些物质所吸收,同时吸收的程度根据其的氧化状态不同也随之不同。这些物质包括血红蛋白(Hb)、组织细胞色素aa3和肌红蛋白、黑色素及胆红素^[11]。以Hb为例,NIRS可以实时测量氧合血红蛋白(O₂Hb)和脱氧血红蛋白(HHb)水平的变化^[12],可以得出以下信息:(1)rScO₂,反映机体实时的脑组织氧合状态;(2)组织氧合指数(TOI),结合TOI和rScO₂能间接反映脑血流情况^[13];(3)脑组织氧提取分数(cFTOE),反映脑组织摄取氧的能力,以及氧供给与氧消耗之间的平衡关系^[14];(4)将rScO₂

[△] 通信作者, E-mail: waehong@yahoo.com。

本文引用格式: 向鑫宇, 韦红. 近红外光谱仪在早产儿脑损伤方面的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 416-418.

与持续的平均动脉压监测相结合,可以反映早产儿大脑自我调节能力,即在一定血压波动范围内维持稳定的大脑灌注能力^[13]。

2 NIRS 在脑损伤方面的临床应用

2.1 新生儿大脑氧合状态参考值

近年来,脑 rScO₂ 监测已逐步纳入神经重症监护常规中。在这种情况下,会对有高风险的神经发育功能受损的新生儿进行不间断的神经学评估。此外,除了大脑影像学 and 振幅整合脑电图,大脑氧合的变化也会纳入监测范围中。因此,确立大脑氧合的参考范围就显得格外重要。PICHLER 等^[15] 给出了一组未进行呼吸支持的稳定新生儿出生后 15 min 内 cFTOE 及 rScO₂ 的参考范围,然而,该研究未给出胎龄 32 周以下的早产儿脑氧合的参考范围,而这些早产儿恰恰是发生脑损伤的高危人群。随后 ELSAYED 等^[16] 的研究也发现了个体之间 rScO₂ 的差异性。目前的文献来看,给出一个统一的参考范围还有困难。

稳定大脑氧合也是一个研究非常活跃的领域。在一项 SafeBoosC 的观察性试验中,研究人员证明了将早产儿大脑 rScO₂ 维持在预定范围内(55%~85%)的可行性^[17]。随后, SafeBoosC- II 试验将早产儿(胎龄<32 周)随机分为两组,试验组是基于 NIRS 的 rScO₂ 值进行指南相关的干预,对照组是基于脉搏血氧饱和度数值进行指南相关的干预,结果显示采用预先设定的治疗指南和脑氧合监测相结合的方法,可以稳定早产儿的大脑氧合状态^[18]。

2.2 大脑氧合监测与脑室出血

近年来的研究已经证实了低 rScO₂ 与脑室出血之间的相关性。KATHERIA 等^[19] 的研究纳入了 127 例胎龄小于 32 周的早产儿,连续测量其 72 h 内 rScO₂、振幅整合脑电图及其他生命体征,并在出生后 12、72 h 分别进行了头颅超声检查,结果发现发生严重脑室出血或死亡的早产儿出生后 8~10 min rScO₂ 明显降低。同样, SafeBoosC II 试验结果发现,早期的大脑缺氧与严重脑室出血及死亡发生相关。但 PLOMGAARD 等^[20] 进一步的分析表明,在颅脑超声、磁共振成像、振幅整合脑电图、脑损伤相关的生物标志物及 2 年内随访的神经发育预后方面,试验组与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。目前正在计划一项更深入的研究,以全面评估以 rScO₂ 为指导的干预措施的利弊^[21]。

2.3 大脑氧合监测与新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)

HIE 是新生儿脑损伤中重要的一种类型,并常常伴随着严重的神经系统发育障碍。缺血/再灌注机制在其中扮演着重要的角色,因此监测大脑血流量在管理 HIE 患者中就显得尤为重要。有研究利用宽频段 NIRS 监测 11 例出生后诊断为 HIE 并需要进行亚低温治疗的患儿,结果发现重症 HIE 患儿脑血流量明显低于轻症 HIE 患儿($P<0.038$)^[22]。尽管样本量

较少,但可以看出利用 NIRS 在监测 HIE 患儿脑血流并预测患儿预后方面有一定价值。

2.4 NIRS 与大脑自我调节

大脑自我调节是指大脑在面对血压变化时保持恒定灌注的内在能力。大脑自我调节功能的紊乱被认为是脑损伤的原因之一。前期的研究已经发现,早产儿大脑自我调节功能的受损与不良神经系统预后相关^[23]。但如何监测大脑的自我调节功能一直是一个难题。近年来的证据支持将 NIRS 作为可靠的床边设备来监测大脑自我调节的变化。BRADY 等^[24] 开发了大脑血氧测量指数(COx)模型,以用于推导血压自我调节窗口,即大脑自我调节完整且功能正常的血压范围。有研究利用这个模型监测 16 例接受亚低温治疗的 HIE 患儿,结果发现 3 例 MRI 提示严重脑损伤的 HIE 患儿出现了晚期脑自我调节功能障碍,其中主要表现为高灌注负荷^[25]。这一发现有利于这些接受亚低温治疗的 HIE 患儿的术后血压管理,同时也为早期及时采取必要的介入措施如肌力药物的使用提供了有力依据。

3 NIRS 技术的未来展望

目前,NIRS 测量的是整个大脑组织整体的氧合作用,而不是局限于大脑的特定区域,希望未来的高分辨率光学成像设备能对大脑区域血流进行更精细的估计。不同生产厂家的 NIRS 设备由于算法不同,其测出的大脑氧饱和度值有一定偏差,同时由于使用的探针类型不同,测出的值也不尽相同。由欧洲资助的 BABYLUX 项目开发了一种专门检测和评估早产儿脑部血流量及脑部氧合状态的仪器,能同时对氧合指数和血流指数进行连续测量,具有更高精确性及更小的差异性,未来可能在 NICU 中有进一步的应用。在国内,新生儿神经重症监护病房(NNICU)的建设逐渐受到关注,倡导对脑损伤患儿的早期预防、监护及恰当干预。在这种大环境下,NIRS 作为一项新技术,具有一定预测神经发育损伤的潜力,但仍然需要进一步的高级别的临床试验证实其效果,同时也亟待建立一个统一的标准来规范 NIRS 的使用。

4 小 结

目前对脑损伤早产儿应用 NIRS 来监测大脑氧合状态的好处已经逐渐显现,但 NIRS 的使用仍部分局限于临床试验中。基于 NIRS 的 rScO₂ 监测可能成为脑损伤的一个早期预警工具,但仍需要更多的研究结果来支持这个结论。随着技术的发展及规范的建立,NIRS 有望成为 NICU 及 NNICU 中常规的监测手段之一。

参考文献

- [1] KHWAJA O, VOLPE J J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93(2): F153-F161.
- [2] MINTZER J P, MOORE J E. Regional tissue oxygenation

- monitoring in the neonatal intensive care unit: evidence for clinical strategies and future directions[J]. *Pediatric Res*, 2019, 86(3):296-304.
- [3] HECK S, SCHINDLER T, SMYTH J, et al. Evaluation of neonatal regional cerebral perfusion using power Doppler and the index fractional moving blood volume[J]. *Neonatology*, 2012, 101(4):254-259.
- [4] SHAABAN-ALI M, MOMENI M, DENAULT A. Clinical and technical limitations of cerebral and somatic near-infrared spectroscopy as an oxygenation monitor[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 35(3):763-779.
- [5] CHOCK V Y, DAVIS A S. Bedside cerebral monitoring to predict neurodevelopmental outcomes [J]. *NeoReviews*, 2009, 10(3):e121-e129.
- [6] CHOCK V Y, KWON S H, AMBALAVANAN N, et al. Cerebral oxygenation and autoregulation in preterm infants (early NIRS study) [J]. *J Pediatr*, 2020, 227: 94-100.
- [7] MINTZER J P, PARVEZ B, LA GAMMA E F. Regional tissue oxygen extraction and severity of anemia in very low birth weight neonates: a pilot NIRS analysis[J]. *Am J Perinatol*, 2018, 35(14):1411-1418.
- [8] POON W B, TAGAMOLILA V. Cerebral perfusion and assessing hemodynamic significance for patent ductus arteriosus using near infrared red spectroscopy in very low birth weight infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(10):1645-1650.
- [9] CORVAGLIA L, MARTINI S, BATTISTINI B, et al. Splanchnic oxygenation at first enteral feeding in preterm infants: correlation with feeding intolerance[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(4):550-554.
- [10] PALLERI E, WACKERNAGEL D, WESTER T, et al. Low splanchnic oxygenation and risk for necrotizing enterocolitis in extremely preterm newborns[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 71(3):401-406.
- [11] MARTINI S, CORVAGLIA L. Splanchnic NIRS monitoring in neonatal care: rationale, current applications and future perspectives[J]. *J Perinatol*, 2018, 38(5):431-443.
- [12] WOLFBERG A J, DU PLESSIS A J. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate[J]. *Clinics Perinatol*, 2006, 33(3):707-728.
- [13] VAN BEL F, MINTZER J P. Monitoring cerebral oxygenation of the immature brain: a neuroprotective strategy[J]. *Pediatr Res*, 2018, 84(2):159-164.
- [14] NAULAERS G, MEYNS B, MISEREZ M, et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation[J]. *Neonatology*, 2007, 92(2):120-126.
- [15] PICHLER G, BINDER C, AVIAN A, et al. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(6):1558-1563.
- [16] ELSAYED Y N, LOUIS D, ALI Y H, et al. Integrated evaluation of hemodynamics: a novel approach for the assessment and management of preterm infants with compromised systemic circulation[J]. *J Perinatol*, 2018, 38(10):1337-1343.
- [17] HYTTEL-SORENSEN S, AUSTIN T, VAN BEL F, et al. Clinical use of cerebral oximetry in extremely preterm infants is feasible[J]. *Dan Med J*, 2013, 60(1):A4533.
- [18] HYTTEL-SORENSEN S, PELLICER A, ALDERLIESTEN T, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial[J]. *BMJ*, 2015, 350:g7635.
- [19] KATHERIA A C, HARBERT M J, NAGARAJ S B, et al. The neu-prem trial: neuromonitoring of brains of infants born preterm during resuscitation: a prospective observational cohort study[J]. *J Pediatr*, 2018, 198:209-213.
- [20] PLOMGAARD A M, ALDERLIESTEN T, AUSTIN T, et al. Early biomarkers of brain injury and cerebral hypo- and hyperoxia in the SafeBoosC II trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0173440.
- [21] HANSEN M L, PELLICER A, GLUUD C, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: a protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1):811.
- [22] BALE G, TAYLOR N, MITRA S, et al. Near-infrared spectroscopy measured cerebral blood flow from spontaneous oxygenation changes in neonatal brain injury[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232:3-9.
- [23] PAULSON O B, STRANDGAARD S, EDVINSSON L. Cerebral autoregulation [J]. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1990, 2(2):161-192.
- [24] BRADY K, JOSHI B, ZWEIFEL C, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass[J]. *Stroke*, 2010, 41(9):1951-1956.
- [25] VESOULIS Z A, LIAO S M, MATHUR A M. Late failure of cerebral autoregulation in hypoxic-ischemic encephalopathy is associated with brain injury: a pilot study [J]. *Physiol Meas*, 2018, 39(12):125004.