

文章编号:1673-5501(2007)06-0427-07

## 以磁共振成像诊断早产儿脑损伤相关危险因素的回溯性分析

段 洋<sup>1</sup> 毛 健<sup>1</sup> 富建华<sup>1</sup> 李 娟<sup>1</sup> 薛辛东<sup>1</sup> 王晓明<sup>2</sup> 陈丽英<sup>2</sup>

**摘要 目的** 探讨以MRI诊断的早产儿脑损伤的相关危险因素。**方法** 回溯性分析中国医科大学盛京医院2年中早产儿脑损伤相关危险因素,以MRK(T1WI-T2WI)和弥散加权成像诊断早产儿脑损伤,详细统计临床资料,进行单因素分析,对单因素分析有统计学意义的因素行早产儿脑损伤主要危险因素的Logistic回归分析。**结果** 358例早产儿中,无脑损伤177例,有脑损伤181例,其中缺血性脑损伤占70.7%(128/181);单纯出血性脑损伤占53.0%(96/181);缺血伴出血性脑损伤占23.7%(43/181)。对21种危险因素进行分析。单因素分析:急产、双胎妊娠、母孕期感染、循环障碍、产道分娩、代谢性酸中毒、低钠血症、低钙血症与早产儿出血性脑损伤有统计学意义;母孕期感染、母孕期糖尿病、产前使用硫酸镁、复苏抢救史、循环障碍、产道分娩、代谢性酸中毒、低钠血症、低钙血症与早产儿缺血性脑损伤有统计学意义。Logistic分析示:母孕期感染(OR=4.738,95%CI:1.201~18.685,  $P < 0.05$ )、产道分娩(OR=9.191,95%CI:4.699~17.979,  $P < 0.05$ )、低钠血症(OR=3.244,95%CI:1.173~8.969,  $P < 0.05$ )和低钙血症(OR=3.162,95%CI:1.325~7.545,  $P < 0.05$ )是早产儿出血性脑损伤的危险因素;母孕期糖尿病(OR=5.211,95%CI:1.272~21.341,  $P < 0.05$ )、产道分娩(OR=3.078,95%CI:1.824~5.194,  $P < 0.05$ )、低钠血症(OR=3.331,95%CI:1.506~7.366,  $P < 0.05$ )和低钙血症(OR=4.713,95%CI:2.412~9.209,  $P < 0.05$ )是早产儿缺血性脑损伤的危险因素,产前使用硫酸镁(OR=0.375,95%CI:0.183~0.766,  $P < 0.05$ )是其保护因素。**结论** 母孕期感染、母孕期糖尿病等宫内暴露因素,分娩过程及出生后内环境紊乱均为早产儿脑损伤的危险因素,因此早产儿脑损伤是多种因素相互作用的复杂结果。在围生期的诊断治疗工作中应当尽量避免这些因素,减少神经系统并发症及降低其严重程度。

**关键词** 磁共振成像; 早产儿; 出血性脑损伤; 缺血性脑损伤; 危险因素

### The epidemiologic study of premature infant brain injury diagnosed with magnetic resonance imaging

DUAN Yang<sup>1</sup>, MAO Jian<sup>1</sup>, FU Jian-hua<sup>1</sup>, LI Juan<sup>1</sup>, XUE Xin-dong<sup>1</sup>, WANG Xiao-ming<sup>2</sup>, CHEN Li-ying<sup>2</sup> (1 Department of Pediatrics, the Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2 Department of Radiology, the Sheng Jing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004)

**Corresponding Author:** MAO jian, E-mail: maojian827@yahoo. com. cn

**Abstract Objective** To explore the epidemiological rule and correlated risk factors of premature infant with brain injury, on the basis of MRI. **Methods** The Study was prospectively performed on 358 preterm infants from January 2005 to January 2007 at the neonatal intensive care unit of the Shengjing Hospital of China Medical University. Detailed clinical data of all subjects were recorded, including: gender, gestation age, birth weight, and the following risk factors: precipitate labor, pregnancy-induced hypertension, fetal distress, twin, prenatal infection, placental abruption, placenta praevia, gestional diabetes mellitus, prenatal steroids recipitate, magnesium sulfate, resuscitation, circulatory disorder, vaginal delivery, infection, mechanical ventilation, blood gas analysis( metabolic acidosis, hyperkalemia, hyponatremia, hypocalcemia). Conventional MRI and diffusion-weighted imaging( DWI) were performed in 358 preterm infants using 3 Tesla MR scanner. The infants were sedated for imaging with chloral hydrate( 50 mg · kg<sup>-1</sup>). Seriously ill intubated newborns were monitored by clinician during scanning and hand-ventilated, and pulse oximetry and electrocardiography were monitored throughout the procedure. All MRI scans were assessed by two radiologists, blinded to neonatal clinical data. Subjects with brain injury were classified into two different groups according to MRI: hemorrhagic brain injury and ischemic brain injury. Statistical analyses were performed using SPSS for Windows( ver. 11.5). All data were

described as mean  $\pm$  standard deviation. Student's t test was used to evaluate the difference in numerical variables. The significance of the difference between premature infants with brain injury and control cases was tested using the Chi-square test. A logistic regression analysis was performed on factors which found to be significant in univariate analysis. A probability value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant. **Results** The number of premature infants with hemorrhagic brain injury was 128 cases (70.7%); premature infants with ischemic brain injury were 96 cases (53.0%); premature infants with both hemorrhagic and ischemic brain injury were 43 cases (23.7%). 21 risk factors were analyzed. Univariate analysis: precipitate labor ( $\chi^2 = 5.295, P = 0.021$ ), twin ( $\chi^2 = 4.576, P = 0.003$ ), prenatal infection ( $\chi^2 = 7.922, P = 0.005$ ), circulatory disorder ( $\chi^2 = 5.710, P = 0.017$ ), vaginal delivery ( $\chi^2 = 53.624, P = 0.000$ ), metabolic acidosis ( $\chi^2 = 13.594, P = 0.001$ ), hyponatremia ( $\chi^2 = 11.691, P = 0.001$ ), hypocalcemia ( $\chi^2 = 12.805, P = 0.000$ ) for premature infants with hemorrhagic brain injury were considered statistically significant; prenatal infection ( $\chi^2 = 5.628, P = 0.018$ ), gestational diabetes mellitus ( $\chi^2 = 14.944, P = 0.001$ ), magnesium sulfate ( $\chi^2 = 9.248, P = 0.002$ ), resuscitation ( $\chi^2 = 6.362, P = 0.012$ ), circulatory disorder ( $\chi^2 = 6.341, P = 0.012$ ), vaginal delivery ( $\chi^2 = 17.029, P = 0.000$ ), metabolic acidosis ( $\chi^2 = 14.944, P = 0.001$ ), hyponatremia ( $\chi^2 = 20.242, P = 0.000$ ), hypocalcemia ( $\chi^2 = 32.595, P = 0.000$ ) for premature infants with ischemic brain injury were considered statistically significant. Logistic regression analysis: prenatal infection (OR = 4.738, 95% CI: 1.201, 18.685,  $P < 0.05$ ), vaginal delivery (OR = 9.191, 95% CI: 4.699, 17.979,  $P < 0.05$ ) hyponatremia (OR = 3.331, 95% CI: 1.506, 7.366,  $P < 0.05$ ) and hypocalcemia (OR = 3.162, 95% CI: 1.325, 7.545,  $P < 0.05$ ) were risk factors for premature infants with hemorrhagic brain injury. Maternal diabetes (OR = 5.211, 95% CI: 1.272, 21.341,  $P < 0.05$ ), vaginal delivery (OR = 3.078, 95% CI: 1.824, 5.194,  $P < 0.05$ ), hyponatremia (OR = 3.331, 95% CI: 1.506, 7.366,  $P < 0.05$ ) and hypocalcemia (OR = 4.713, 95% CI: 2.412, 9.209,  $P < 0.05$ ) were risk factors for premature infants with ischemic brain injury. While the prenatal use of magnesium sulfate (OR = 0.375, 95% CI: 0.183, 0.766,  $P < 0.05$ ) was its protective factors. **Conclusions** Intrauterine exposure included prenatal mothers suffering from infection, diabetes and so on. Intrauterine exposure factors, process of delivery and postnatal internal environment disorders were all risk factors for premature infant brain injury. Therefore premature infant brain injury is a complex outcome of multifactorial interaction. Perinatal diagnosis and treatment should avoid these factors to reduce neurological complications or alleviate its severity.

**Key words** MRI; Premature infant; Hemorrhagic brain injury; Ischemic brain injury; Risk factors

随着我国医疗水平的不断提高,尤其是各地区 NICU 的发展,早产儿存活率有了极大的提高。但从远期疗效看,伴有认知、行为和(或)运动缺陷的早产儿数量仍居高不下。临床流行病学研究<sup>[1]</sup>显示:极低出生体重儿脑白质轻度及重度损伤,囊性脑室旁白质软化(PVL),脑室周围出血和脑室内出血并脑室扩张的发生率分别为 21%, 8%, 5% 和 3%。

探索早产儿脑损伤的危险因素,可指导临床干预措施,降低其发生率。依据影像学 and 临床表现,早期发现各种类型的脑损伤,有助于早期评价早产儿生命质量,指导临床治疗,减少神经系统并发症的发生。超声是探测早产儿脑损伤应用最广泛的影像学检查方法,可发现较严重的脑室周围出血性梗死和囊性 PVL,但诊断轻、中度脑损伤的敏感度却不高。最近有研究证实 MRI 早期探测对早产儿脑发育及病理学改变有较好的敏感度和特异度<sup>[2]</sup>。尤其是弥散加权成像(DWI)可在缺氧缺血后数分钟就能发现急性期病变<sup>[3]</sup>。MRI 具有无创和无 X 线辐射的优势,使其在探测早产儿中枢神经系统发育和病变中的应用日渐广泛。国内、外关于早产儿脑损伤危险因素研究的文献报道并不少见,但多借助于超声学诊断,一些轻、中度损伤(非囊性胶质

胞增生和点状出血)及早期病变常被漏诊<sup>[2,3]</sup>。本研究以 MRI 和 DWI 诊断早产儿脑损伤,结合病理学及临床对早产儿脑损伤分型,回顾性分析 2 年住院治疗的早产儿脑损伤的危险因素。探讨危险因素与早产儿脑损伤之间关联性。

## 1 资料与方法

**1.1 资料采集** 由专人通过检索(包括手工和计算机系统)收集整理来自中国医科大学盛京医院新生儿科 2005 年 1 月至 2007 年 1 月住院治疗早产儿的资料。提取行常规 MRI 和 DWI 检查诊断为的早产儿脑损伤资料,调查一般内容:性别、胎龄、出生体重、入院日龄、MRI 检查时间及母亲年龄。新生儿以胎龄评估和末次月经推算胎龄。入院前资料:母孕期感染、分娩方式、宫内窘迫、胎盘早剥、前置胎盘、母孕期糖尿病、产前使用地塞米松及(或)硫酸镁、胎位、产程和 Apgar 评分。住院期间临床资料:双胎妊娠,复苏抢救史,血气分析(代谢性酸中毒,血钾、钠、钙、氧和  $CO_2$ ),血糖,血常规,肝功能,CRP,血培养和 DIC 检测等,吸氧时间,机械通气时间和循环功能状态(毛细血管充盈时间、血压、心率、肝脏大小、尿量和扩容措施)。早期临床表现:原始反射、肌张力、抽搐、兴奋激惹、兴奋抑制和喂养情况。入院

前资料来源:在中国医科大学盛京医院产科分娩的早产儿由产科提供,在其他医院分娩的早产儿由患儿家属或转诊医生提供。

1.2 MRI 检查标准 符合以下条件之一被纳入:①产前有胎膜早破、母孕期患病、宫内窘迫、胎盘早剥和前置胎盘等危险因素;②产时或生后有窒息、复苏抢救史、代谢性酸中毒、电解质紊乱、循环功能障碍和感染等危险因素;③早期临床表现有呼吸暂停、抽搐、喂养困难、原始反射异常和肌张力改变;④早产儿监护人知情同意行 MRI 检查。

1.3 MRI 检查排除标准 ①病情危重不允许搬动检查;②除外其他脑病,如遗传代谢性脑病(如枫糖尿症和甲基丙二酸血症等),低血糖脑病,胆红素脑病(核黄疸),化脓性脑膜炎;③MRI 下载失败无法阅片者。符合上述任一条者被排除。

1.4 危险因素判断 Salliba 等<sup>[4]</sup>总结 105 篇文献得出结论:在临床、流行病学和实验研究的基础上,脑白质损伤(CWMD),特别是 PVL 的病因学是多因素的,包括产前和围生期因素,可能与遗传因素、缺氧缺血性损伤、感染、过度的细胞因子、自由基产物、增加的兴奋性氨基酸释放和营养因素缺乏有关。产前因素包括:双胎妊娠、产前子痫、宫内生长受限、低甲状腺素血症、宫内感染、产前使用类固醇激素和硫酸镁。新生儿期因素:脑血流受损(围生期与 PVL 相关的事件包括 RDS、窒息、脓毒血症、动脉导管开放和呼吸暂停、心动过缓和低血压等),低碳酸血症等。

1.5 早产儿 CWMD 分类 传统分类一般根据病理学分为 3 类:①局灶性 CWMD:侧脑室旁白质有单个或多个局灶性坏死灶;②广泛性 CWMD:指深层脑白质受累而不伴有皮质下白质受累;③弥漫性 CWMD:指脑室旁深部白质和皮质下白质均有受累<sup>[5]</sup>。

但此分法在影像学上缺乏客观性描述。本研究根据受累部位及损伤形式作以下分类:脑白质区分为 5 个区域:①半卵圆中心;②脑室前角区域;③脑室后角区域,包括视放射;④胼胝体压部和(或)膝部;⑤内囊后肢。按受累区域数目分为 I ~ V 级损伤。

1.6 生发基质和脑室内出血分为 4 级<sup>[6]</sup> I 级:生发基质出血;II 级:生发基质出血破入脑室内,但不伴有脑室扩张;III 级:生发基质出血破入脑室内,伴有急性脑室扩张;IV 级:脑室内出血伴有脑室周围实质出血。

1.7 头部 MRI 检查 采用 Philips Intera Achieva 3.0 TMR 仪。全部病例均进行常规 MRI 和 DWI 扫描。扫描参数如下:TI 加权(T1WI),SE 序列 TR=389 ms,TE=15 ms,常规进行矢状面和轴面扫描;T2 加权(T2WI):快速 SECF/SE 序列,TR=3 035 ms,TE=100 ms,常规进行轴面扫描;视野 17 cm × 17 cm ~ 22 cm × 22 cm,矩阵 182 × 256,层厚 4 mm。DWI 采用回波平面成像(EPI)超高速成像方法,即 EPI-SE 法,TR=2 144 ms,TE=56 ms,梯度磁场从 x、y、z 轴 3 个方

向上施加,b 值均为 700 s · mm<sup>-2</sup>。视野 19 cm × 38 cm,矩阵 128 × 72,层厚 4 mm。扫描前予患儿 5% 水合氯醛 50 ~ 80 mg · kg<sup>-1</sup> 灌肠,镇静。危重患儿由临床医生陪同,气管插管,人工通气,并在心电及呼吸监护下完成。所有 MRI 资料下载后,由 2 名不知晓临床病史的放射科医生共同分析给出结果。

1.8 血气分析仪 本文资料中的研究分析结果均应用 Roche OPI CCA 完成。

1.9 统计学方法 所有数据采用 SPSS 11.5 软件进行分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两样本均数采用两独立样本 t 检验,计数资料中各危险因素与脑损伤关系采用  $\chi^2$  检验,多因素分析用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 358 例早产儿,第 1 次 MRI 检查时间:(8.3 ± 8.1)d;第 1 次检查发现异常者中有 42 例进行动态观察,行 MRI 检查 2 次者 42 例,3 次者 5 例,4 次者 1 例。其中临床随访时间最长者 13 个月,影像学随访时间最长者为 9.5 个月。根据 MRI 结果:诊断无脑损伤 177 例;有脑损伤 181 例。脑损伤组与无脑损伤组出生体重、胎龄及第 1 次 MRI 检查时间差异均无统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 1)。脑损伤组与无脑损伤组胎龄分布见图 1。

表 1 脑损伤组与无脑损伤组临床基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Basic clinical data in brain injury and non-brain injury groups( $\bar{x} \pm s$ )

	Brain injury (n=181)	Non-brain injury (n=177)	P
Birth weight /g	2 106 ± 555	2 066 ± 490	0.478
Gestational age /w	33.7 ± 2.1	33.9 ± 2.1	0.558
First MRI /d	8.0 ± 7.5	8.5 ± 8.5	0.574

Notes: w: weeks

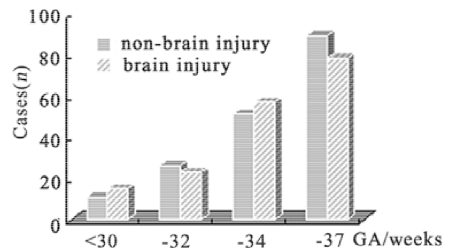


图 1 有脑损伤与无脑损伤组的胎龄分布图

Fig 1 Distribution map of gestational age in brain injury and non-brain injury groups

181 例脑损伤患儿中,缺血性脑损伤 128 例,占脑损伤 70.7% (128/181);出血性脑损伤 96 例,占脑损伤 53.0%

(96/181),其中缺血性脑损伤伴出血性脑损伤 43 例,占脑损伤 23.8%(43/181)。本研究中 54 例生发基质和脑室内出血患儿,50%同时伴有 CWMD。其中 41 例 I ~ II 级脑室内出血患儿中 8 例(20.5%)同时有 3 处以上 CWMD,而 20 例 III ~ IV 级脑室内出血患儿中 5 例(26.6%)有 3 处以上 CWMD(表 2)。

2.2 危险因素分析

2.2.1 出血性脑损伤危险因素分析

2.2.1.1 单因素分析 对早产儿出血性脑损伤各危险因素进行  $\chi^2$  检验(表 3)。发现急产、双胎妊娠、母孕期感染、循环障碍、产道分娩、代谢性酸中毒、低钠血症和低钙血症等因素有统计学意义,性别、妊高征、宫内窘迫、胎盘早剥、前置胎盘、母孕期糖尿病、产前用地塞米松和硫酸镁、复苏抢救史、感染、机械通气和高钾血症等因素无统计学意义。

表 2 早产儿脑损伤主要类型及发病例数[ n( % )]

Tab 2 The types of brain injury and their numbers [ n( % )]

Type	Cases	Type	Cases
Hemorrhagic brain injury	96( 53.0 )	Ischemic brain injury	128( 70.7 )
Subarachnoid hemorrhage	24( 13.3 )	Cerebral white matter damage	122( 67.4 )
Subdural hemorrhage	11( 6.0 )	I area	48
Geminal matrix and intraventricular hemorrhage	61( 33.7 )	II area	29
Grade I	15	III area	18
Grade II	26	IV area	5
Grade III	11	V area	22
Grade IV	9	Multicystic encephalomalacia	2( 1.1 )
Hemorrhagic with ischemic brain injury	43( 23.8 )	Cerebral infarction	4( 2.2 )

表 3 出血性脑损伤及缺血性脑损伤危险因素单因素分析

Tab 3 Risk factors in hemorrhagic brain injury and ischemic brain injury groups

Factor	Hemorrhagic brain injury				Ischemic brain injury			
	Normal( n )	HBI( n )	$\chi^2$	P	Normal( n )	HBI( n )	$\chi^2$	P
Male	103	55	3.487	0.062	103	90	2.903	0.088
Precipitate labor	7	9	5.295	0.021	7	10	1.861	0.173
SMA	16	6	0.133	0.936	16	17	6.012	0.049
PROM	22	16	2.790	0.095	22	20	0.441	0.507
PIH	42	11	3.047	0.081	42	28	0.311	0.577
IA	22	4	3.152	0.076	22	11	1.381	0.240
Twin	17	15	4.576	0.003	17	15	0.230	0.632
Prenatal infection	5	9	7.922	0.005	5	12	5.628	0.018
Placental abruption	9	1	2.078	0.149	9	8	0.127	0.722
Placenta praevia	10	4	0.028	0.866	10	7	0.022	0.882
GDM	3	4	1.277	0.258	3	9	5.250	0.022
Prenatal steroids	14	3	1.437	0.231	14	6	1.543	0.228
Magnesium sulfate	46	13	2.646	0.104	46	16	9.248	0.002
Resuscitation	14	9	0.869	0.351	14	23	6.362	0.012
Circulatory disorder	22	19	5.710	0.017	22	31	6.341	0.012
Vaginal delivery	51	61	53.62	0.000	51	69	17.03	0.000
Infection	71	34	0.270	0.603	71	63	1.624	0.202
Metabolic acidosis	66	36	13.59	0.001	66	70	14.94	0.001
Mechanical ventilation	22	15	2.815	0.245	22	56	3.440	0.064
Hyperkalemia	46	23	0.164	0.921	46	46	2.690	0.101
Hyponatremia	11	16	11.691	0.001	11	32	20.24	0.000
Hypocalcemia	17	21	12.80	0.000	17	48	32.60	0.000

Notes:HBI: hemorrhagic brain injury; IBI : ischemic brain injury;SMA: small for gestational age infant; PROM: premature rupture of membranes; PIH:pregnancy-induced hypertension syndrome; IA: intrauterine asphyxia;GDM:gestional diabetes mellitus

2.2.1.2 多因素分析 选取单因素分析有统计学意义的急产、双胎妊娠、母孕期感染、循环障碍、产道分娩、代谢性酸中毒、低钠血症和低钙血症作为自变量,出血性脑损伤作为因变量进行 Logistic 回归分析,结果提示母孕期感染、产道分娩、低钠血症和低钙血症是早产儿出血性脑损伤的危险因素(表4)。

表4 早产儿出血性脑损伤多因素 Logistic 回归分析

Tab 4 Logistic regression of risk factors in hemorrhagic brain injury

Factors	OR	95% CI	P
Precipitate labor	0.925	0.297, 2.882	0.892
Twin	1.774	0.663, 4.747	0.254
Prenatal infection	4.738	1.201, 18.685	0.026
Circulatory disorder	0.846	0.318, 2.255	0.738
Vaginal delivery	9.191	4.699, 17.979	0.000
Metabolic acidosis	1.447	0.918, 2.280	0.112
Hyponatremia	3.244	1.173, 8.969	0.023
Hypocalcemia	3.162	1.325, 7.545	0.009

2.2.2 缺血性脑损伤危险因素分析

2.2.2.1 单因素分析 对早产儿缺血性脑损伤危险因素进行  $\chi^2$  检验(表3)。母孕期感染、母孕期糖尿病、产前使用硫酸镁、复苏抢救史、循环障碍、产道分娩、代谢性酸中毒、低钠血症和低钙血症等因素有统计学意义( $P < 0.05$ ),而性别、急产史、妊高征、宫内窘迫、双胎妊娠、胎盘早剥、前置胎盘、产前用地塞米松、感染、机械通气和低钾血症等因素无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2.2.2 多因素分析 选取单因素分析有统计学意义的母孕期感染、母孕期糖尿病、产前使用硫酸镁、复苏抢救史、循环障碍、产道分娩、代谢性酸中毒、低钠血症和低钙血症作为自变量,将缺血性脑损伤作为因变量进行 Logistic 回归分析。结果提示母孕期糖尿病、产道分娩、低钠血症和低钙血症是早产儿缺血性脑损伤的危险因素。而产前使用硫酸镁是其保护因素(表5)。

表5 早产儿缺血性脑损伤多因素 Logistic 回归分析

Tab 5 Logistic regression of risk factors in Ischemic brain injury

Factors	OR	95% CI	P
Prenatal infection	3.286	0.939, 11.505	0.063
GDM	5.211	1.272, 21.341	0.022
Magnesium sulfate	0.375	0.183, 0.766	0.007
Resuscitation	1.141	0.457, 2.854	0.777
Circulatory disorder	0.730	0.330, 1.618	0.439
Vaginal delivery	3.078	1.824, 5.194	0.000
Metabolic acidosis	1.284	0.877, 1.859	0.186
Hyponatremia	3.331	1.506, 7.366	0.003
Hypocalcemia	4.713	2.412, 9.209	0.000

Notes: GDM: gestional diabetes mellitus

3 讨论

提高早产儿存活率,同时改善其生存质量,是当前围生医学努力的方向。早产儿脑损伤早期临床表现缺乏特异性,因此需要借助于影像学检查。超声便于床旁操作、无创和经济。但仍有其局限性,24 h 内的急性病变,其敏感度仅 30.5%<sup>[3]</sup>。超声仅能依靠未闭合的前囟和后囟扫描,不能对整个脑部进行扫描,而且脑白质非囊性的胶质细胞增生和点状出血的漏诊率较高<sup>[2]</sup>。MRI 可探测颅后窝病变,足月前即可安全使用<sup>[7]</sup>。MRI 可评价早产儿脑发育成熟度<sup>[8,9]</sup>,对囊性 PVL 可提供更多信息,发现非囊性 PVL 和点状出血的精确部位、大小及其髓鞘化进程<sup>[10]</sup>。MRI 显示的病变严重程度与患儿早期临床神经发育障碍有一定相关性<sup>[11]</sup>。DWI 是反映组织内水分子不规则运动的成像技术,可以早期发现急性病变,而常规 MRI 可发现慢性病变。

本研究结合常规 MRI 和 DWI 技术诊断出各种类型早产儿脑损伤,根据研究对象和临床病情采取不同的检查时间,平均时间为生后(8.3 ± 8.1)d(1 ~ 42 d)。国外早产儿 MRI 检查时间多于校正年龄相当于足月时进行,而本研究结合常规 MRI 和 DWI 技术可以于生后 1 周左右早期发现病变。而且本研究早产儿出生后行 MRI 检查的时间范围较广,因此可以发现处于不同时期的多种形式病变。

本组研究资料发现,早产儿脑损伤中最常见的为 CWMD(67.4%),其次为颅内出血(53.0%)。生发基质和脑室内出血占颅内出血的 63.5%,是早产儿颅内出血最常见的形式,与文献报道<sup>[11]</sup>相符。脑室内出血和 CWMD 有交叉性。

为提供恰当的治疗方法,理解病因学至关重要。有研究认为早产儿脑损伤的危险因素与出生体重成反比。其他的危险因素有 RDS、呼吸功能差、机械通气、气胸、低灌注、代谢性酸中毒、败血症、低血容量、高血压和凝血功能障碍<sup>[12]</sup>。早产儿间断正压通气者,有更高的发生严重脑室内出血和囊性 PVL 的危险性。严重的 RDS 也可与严重的脑室内出血相关<sup>[13]</sup>。在临床流行病学和实验研究的基础上,CWMD 特别是 PVL 的病因学是多因素的,包括产前和围生期因素,可能有遗传因素、缺氧缺血性损伤、感染、多余的细胞因子、自由基产物、增加的兴奋性氨基酸释放和营养因子缺乏等<sup>[14]</sup>。

本研究中 MRI 诊断早产儿脑损伤中,早产儿无脑损伤 177 例,出血性脑损伤 128 例,缺血性脑损伤 96 例,按照经验方法估算<sup>[15]</sup>,选择较少的一组值(96 例)将其除以 10,可估算本研究 Logistic 模型中可分析的自变量为 9,符合本研究所需的检验效能。

本研究显示:急产、双胎妊娠、母孕期感染、循环障碍、产道分娩、代谢性酸中毒、低钠血症和低钙血症与出血性脑损伤有统计学意义。对其进行多因素分析发现,母孕期感染( $P = 0.026, OR = 4.738$ )、产道分娩( $P = 0.000, OR =$

9. 191)、低钠血症( $P = 0.023$ ,  $OR = 3.244$ )和低钙血症( $P = 0.009$ ,  $OR = 3.162$ )是早产儿出血性脑损伤的危险因素。

母孕期感染、母孕期糖尿病、产前用硫酸镁、复苏抢救史、循环障碍、产道分娩、代谢性酸中毒、低钠血症和低钙血症与缺血性脑损伤有统计学意义。对其进行多因素分析发现,母孕期糖尿病( $P = 0.022$ ,  $OR = 5.211$ )、产道分娩( $P = 0.000$ ,  $OR = 3.078$ )、低钠血症( $P = 0.003$ ,  $OR = 3.331$ )和低钙血症( $P = 0.000$ ,  $OR = 4.713$ )是早产儿缺血性脑损伤的危险因素。而产前使用硫酸镁( $P = 0.007$ ,  $OR = 0.375$ )是其保护因素。

多因素分析虽未证实急产、双胎妊娠、循环障碍、代谢性酸中毒和复苏抢救史是早产儿脑损伤的危险因素,但与脑损伤仍有统计学意义。有报道晚发型循环障碍(LCD)常并发PVL。伴有LCD的PVL患儿脑瘫发生率为88%,而不伴有LCD的PVL患儿脑瘫发生率为43%( $P < 0.05$ )。发展为PVL的早产儿中,伴有LCD较不伴有LCD者的神经发育预后更差。这些均与MRI结果所判定的严重程度相关,伴有LCD的PVL患儿,中、重度的MRI显示发生率(100%)比不伴有LCD者(50%,  $P < 0.05$ )更高<sup>[16]</sup>。

产道分娩、低钠血症及低钙血症对于早产儿出血性脑损伤和缺血性脑损伤均为危险因素:分娩时间延长、难产等造成的外伤可引起颅内出血<sup>[17]</sup>,也可以引起缺氧缺血性损伤。本研究发现电解质紊乱尤其低钠和低钙血症是早产儿脑损伤的危险因素,此外脑损伤也可以引起电解质紊乱,两者相互促进。肾脏对缺氧缺血性损伤较敏感,据推测发展成PVL的早产儿,如果围生期有缺氧缺血发生,可能同时累及肾脏。而后发展成PVL的患儿可能生后早期即出现明显的轻度少尿,出现高钾血症,低钠血症或低氯血症。Kidokoro等<sup>[18]</sup>研究发现PVL患儿较正常早产儿血钾水平更高,血钠或血氯水平更低。新生儿时期监测血气,维持内环境稳定对减少早产儿脑损伤发生至关重要。

母孕期糖尿病是早产儿缺血性脑损伤危险因素,母亲血液中大量葡萄糖通过胎盘进入胎儿,刺激胰岛素分泌,高胰岛素血症和高血糖对胎儿各脏器的生长发育产生严重影响。因此维持孕期母亲血糖稳定,可以减少缺血性脑损伤发生率。本研究中产前使用硫酸镁胎前治疗对缺血性脑损伤可起到保护作用( $OR = 0.375$ )。有流行病学单因素分析指出,产前用硫酸镁可减少囊性PVL及严重脑室内出血的危险性<sup>[19,20]</sup>。硫酸镁经常用于妊娠高血压母亲,但其独立的神经保护作用还不清楚。有研究认为硫酸镁可通过阻止 $Ca^{2+}$ 通道内谷氨酸受体,避免缺氧后的脑损伤<sup>[21]</sup>。

母孕期感染是早产儿出血性脑损伤的危险因素。产前宫内感染不仅使发生早产的危险性增加,也与增加的脑室内出血、CWMD和脑瘫发生率相关<sup>[22]</sup>。近年来研究已证实,宫内感染和炎症反应是导致CWMD的重要因素<sup>[23]</sup>。

宫内暴露于细菌感染能严重改变胎儿心血管功能,导致脑血流改变和缺氧缺血性脑损伤<sup>[24]</sup>。此外反复暴露于内毒素环境可导致胎盘损伤,引起胎盘持续性改变,继而造成缺氧缺血性损伤<sup>[25]</sup>,同时也可增加脑室内出血的危险性<sup>[22]</sup>。细胞因子IL-1, IL-6和TNF- $\alpha$ 等可能与产前宫内感染和新生儿脑损伤相关。出生后不久行MRI检查发现有脑损伤的患儿,脐血中细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10和CD45ROX(+)T细胞水平更高。这些结果表明在宫内有免疫应答新生儿发生脑损伤危险性更高<sup>[26]</sup>。

感染被认为是早产儿脑损伤的主要病因之一。严重的脐带感染是极低出生体重儿发展为PVL的危险因素之一。有研究表明PVL组有71%的患儿有组织炎症的证据,对照组仅65%发生组织炎症。而且越严重的炎症与极低出生体重儿的PVL相关性也越大。也表明炎症和其他因素相互作用后才会发展成CWMD<sup>[27]</sup>。有脓毒血症和坏死性小肠炎新生儿,抽搐发生率的危险性增加了4.6倍,进一步表明感染可能在早产儿脑损伤的发病机制中起一定作用<sup>[28]</sup>。本研究未检出感染为早产儿脑损伤的危险因素,有可能是因为炎症和其他因素的相互作用才会发展成CWMD,同时有待进一步扩大样本量及细化分析研究。

本研究的不足:①研究对象为在中国医科大学盛京医院产科出生及外院出生或外院治疗多日转入的高危或危重患儿,使入院前临床资料的完整记载造成一定的困难,造成临床资料遗漏偏倚。②本研究病例仅来源于一家医院,回顾性分析研究存在一定的局限性。③无法对所有早产儿(特别是<32周)进行筛查,只对高危早产儿进行检查,存在入院率的偏倚。MRI检查价格昂贵且患儿需要搬运,部分高危早产儿因经济或病情危重等原因未能行MRI检查,造成脑损伤发生率的偏倚。如果采用B超与MRI相结合进行检查,可进一步减少漏诊,提高检出率。④第1次MRI检查结果正常者未进行随访,可能造成少数早产儿的漏诊。本研究中证实的危险因素有待于更大样本量的研究进一步证实。

综上所述:母孕期感染、母孕期糖尿病等宫内暴露因素、分娩过程及出生后内环境紊乱均为早产儿脑损伤的危险因素,因此早产儿脑损伤是多种因素相互作用的复杂结果,围生期诊疗工作中尽量避免这些因素,对于减少神经系统并发症的发生至关重要。

### 参考文献

- [1] Larroque B, Maret S, Ancel PY, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the epipage study. *J Pediatr*, 2003, 143(4):477-483
- [2] Debillon T, N' Guyen S, Muet A, et al. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003, 88(4):275-279



- [ 3 ] Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, et al. Cranial ultrasonography has a low sensitivity for detecting arterial ischemic stroke in term neonates. *J Child Neurol*, 2003, 18( 2 ): 98-103
- [ 4 ] Saliba E, Marret S. Cerebral white matter damage in the preterm infant: pathophysiology and risk factors. *Semin Neonatol*, 2001, 6( 2 ): 121-133
- [ 5 ] Deguchi K, Oguchi K, Matsuura N, et al. Periventricular leukomalacia: relation to gestational age and axonal injury. *Pediatr Neurol*, 1999, 20( 5 ): 370-374
- [ 6 ] Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*, 1978, 92( 4 ): 529-534
- [ 7 ] Miller SP, Ferrero DM, Leonard C, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*, 2005, 147( 5 ): 609-616
- [ 8 ] Marjo S, Peter G, Herman J. Normal gyration and sulcation in preterm and term neonates: Appearance on MR Images. *Radiology*, 1996, 200( 2 ): 389-396
- [ 9 ] Graig B, Deborah A, Eugenio G. Developmental features of the neonatal brain: MR imaging. *Radiology*, 1987, 162( 1 Pt 1 ): 223-229
- [ 10 ] Cioni G, Bartalena L, Biagioni A, et al. Neuroimaging and function outcome of neonatal leukomalacia. *Behav Brain Res*, 1992, 49( 1 ): 7-19
- [ 11 ] Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol*, 1998, 5( 3 ): 135-151
- [ 12 ] Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1995
- [ 13 ] Heljic S, Maksic H, Buljina A, et al. Hemorrhagic and hypoxic-ischemic brain lesions in premature infants on artificial ventilation/pertension. *Med Arh*, 2000, 54( 5-6 ): 265-267
- [ 14 ] Saliba E, Marret S. Cerebral white matter damage in the preterm infant: Pathophysiology and risk factors. *Semin Neonatol*, 2001, 6( 2 ): 121-133
- [ 15 ] 张文彤, 主编. SPSS11 统计分析教程高级篇. 北京: 北京希望电子出版社, 2009. 92
- [ 16 ] Kobayashi S, Fujimoto S, Fukuda S, et al. Periventricular leukomalacia with late-onset circulatory dysfunction of premature infant: correlation with severity of MRI findings and neurological outcomes. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 210( 4 ): 333-339
- [ 17 ] Love S. Acute haemorrhagic and hypoxic-ischaemic brain damage in the neonate. *Curr Diagn Pathol*, 2004, 10( 2 ): 106-115
- [ 18 ] Kidokoro H, Okumura A, Kato T, et al. Mild oliguria in preterm infants who later developed periventricular leukomalacia. *Brain Dev*, 2007, 29( 3 ): 142-146
- [ 19 ] Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, et al. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev*, 2005, 27( 1 ): 17-21
- [ 20 ] Perlman JM. Antenatal glucocorticoid, magnesium exposure, and the prevention of brain injury of prematurity. *Semin Pediatr Neurol*, 1998, 5( 3 ): 202-210
- [ 21 ] Maroszynska I, Sobolewska B, Gulczynska E, et al. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral injury after perinatal asphyxia? *Acta Pol Pharm*, 1999, 56( 6 ): 469-473
- [ 22 ] Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res*, 1997, 42( 1 ): 1-8
- [ 23 ] Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol*, 1997, 24( 3 ): 567-587
- [ 24 ] Garnier Y, Counmans AB, Jensen A, et al. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig*, 2003, 10( 8 ): 450-459
- [ 25 ] Duncan JR, Cock ML, Rees S, et al. The effects of repeated endotoxin exposure on placental structure in sheep. *Placenta*, 2003, 24( 7 ): 786-789
- [ 26 ] Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet*, 2001, 358( 9294 ): 1699-1700
- [ 27 ] Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, et al. Severe umbilical cord inflammation—a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Human Development*, 77( 2004 ): 77-87
- [ 28 ] Kokelet D, Shochat R, Luskay A, et al. Risk factors for seizures in very low birthweight infants with periventricular leukomalacia. *J Child Neurol*, 2006, 21( 11 ): 965-970

( 收稿日期: 2007-09-11 修回日期: 2007-10-12 )

( 本文编辑: 张崇凡 )