

基于振幅整合脑电图评价亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病

黄俊, 徐学涛, 曾利明, 杨彩云
安徽医科大学附属巢湖医院, 安徽 合肥 238100

【摘要】目的:通过对振幅整合脑电图的分析,评估亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果。**方法:**回顾性分析59例中重度新生儿缺氧缺血性脑病患儿的临床资料,根据治疗方案不同分为观察组($n=31$,亚低温治疗)和对照组($n=28$,常规治疗)。采用卡方检验、独立样本 t 检验和单因素Mann-Whitney U 检验进行组间差异分析。**结果:**经过治疗后两组患儿下边界振幅在治疗24 h、睡眠觉醒周期及总评分在治疗72 h后具有显著性差异($P<0.05$)。治疗后48 h和72 h,亚低温治疗组患儿神经特异性醇烯化酶与对照组相比具有显著差异($P<0.05$)。**结论:**早期使用亚低温治疗可以显著改善新生儿缺氧缺血性脑病患儿的脑部功能,降低神经特异性醇烯化酶水平。

【关键词】新生儿缺氧缺血性脑病;亚低温治疗;振幅整合脑电图;神经特异性醇烯化酶

【中图分类号】R318;R722.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2024)08-1036-05

Assessment of outcome in hypothermia therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy using amplitude-integrated electroencephalography

HUANG Jun, XU Xuetao, ZENG Liming, YANG Caiyun

Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238100, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of hypothermia therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) through the analysis of amplitude-integrated electroencephalography. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 59 neonates with moderate to severe HIE. They were divided into observation group ($n=31$, hypothermia therapy) and control group ($n=28$, conventional therapy) according to different treatment protocols. Chi-square test, independent sample t -test, and one-factor Mann-Whitney U test were used for intergroup difference analysis. **Results** Significant differences between two groups were observed in lower boundary amplitude after 24 h of treatment, sleep-awake cycle after 72 h of treatment, and total scores after 72 h of treatment ($P<0.05$). After 48 and 72 h of treatment, the neonates in hypothermia therapy group had obviously lower neuro-specific enolase level than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Early application of hypothermia therapy can significantly improve cerebral function in neonates with HIE and lower the neuro-specific enolase level.

Keywords: neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; hypothermia therapy; amplitude-integrated electroencephalography; neuron-specific enolase

前言

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, HIE)是由脑血流改变引起的神经系统疾病,主要由围生期窒息导致^[1]。尽管围产医学和医疗条件的改善提高了窒息新生儿的抢救成功率,但HIE仍然是导致新生儿围生期死亡和后期神经发

育异常的重要原因^[2]。亚低温治疗可以降低脑细胞的耗能和无氧代谢,减少神经递质释放,防止细胞凋亡^[3]。振幅整合脑电图(Amplitude-Integrated Electroencephalography, aEEG)通过对原始脑电图的振幅进行不对称滤波、修整、平齐以及时间压缩,可持续、长程监测脑部功能^[4]。神经特异性醇烯化酶(Neuron-Specific Enolase, NSE)是一种在神经系统中具有特异性表达和功能的蛋白质,参与调节神经细胞膜功能,在醇烯化反应中催化醇类转化为醇烯类化合物,影响神经细胞膜的脂质组成和生理特性^[5]。本研究旨在采用aEEG和NSE评估中重度HIE患儿的亚低温治疗效果。

【收稿日期】2024-01-15

【基金项目】安徽省重点研究与开发计划(202204J07020860)

【作者简介】黄俊,副主任医师,研究方向:新生儿疾病, E-mail: huangj1983@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2021年1月~2023年10月在巢湖医院进行诊治的59例中重度HIE患儿的临床资料,根据治疗方案不同分为观察组($n=31$,给予亚低温治疗)和对照组($n=28$,给予常规治疗)。入组患者中女性23人,男性36人,胎龄36~40周,平均 (38.82 ± 1.27) 周,出生时体质量2.5~3.1 kg,平均 (2.85 ± 0.55) kg,1 min Apgar评分为 4.06 ± 0.51 ,5 min Apgar评分为 7.36 ± 0.57 。本研究经医院伦理委员会审批同意。

1.2 入组标准

(1)符合2018年昆士兰临床指南中HIE诊断标准^[6],包括脐动脉pH<7、BE≤12 mmol/L、5 min Apgar

评分<5等;(2)临床症状符合Sarnat中重度HIE标准^[7];(3)发生多器官功能异常。

1.3 排除标准

(1)家属拒绝继续治疗;(2)临床病例资料不完整;(3)存在出血或严重贫血倾向;(4)患儿存在较为严重的先天畸形;(5)存在较为严重的先天病菌感染。

1.4 治疗方法

观察组患儿给予全身亚低温治疗。采用Blanketrol III医用控温仪(美国CSZ公司Blanketrol系列产品CSZ233)。流程包括亚低温实施时间、亚低温目标温度的调控、治疗维持时间、复温方法和治疗期间监护^[8]。对照组患儿给予常规对症治疗。详见表1。

表1 亚低温治疗HIE详解
Table 1 Detailed description of hypothermia therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy

组别	治疗措施	详解
观察组	实施时间	HIE发病关键环节是二次能量衰竭和细胞凋亡。治疗的“时间窗”指的是二次能量衰竭之间的潜伏期。目前认为,在缺氧缺血后6 h内开始亚低温治疗具有神经保护作用。
	目标温度	研究表明32~34℃的低温对神经元保护有效,其中32℃效果更佳,但温度越低,不良事件风险增加。国际多中心研究指出,目标温度设定为34℃,允许波动范围为33~35℃。
	维持时间	国际临床多中心研究都采用持续72 h的低温治疗。对于出生后6 h内HIE患儿,连续120 h亚低温治疗并未改善生存率或降低严重伤残的发生率。因此,建议亚低温治疗HIE的持续时间为72 h。
	复温方法	国际多中心普遍采用缓慢复温策略,复温时间至少为5 h,体温上升速率控制0.5℃/h。快速复温可能导致低血容量性休克、高血钾等并发症。因此,必须密切监测肛温、生命体征、神经系统症状和体征。
对照组	常规治疗	采用“三对症,三支持”的治疗方法。“三对症”包括控制癫痫发作、治疗脑水肿以及消除脑干症状。“三支持”包括维持机体良好的通气功能、确保重要脏器的血流灌注以及维持血糖水平处于正常的较高值。

1.5 观察指标

1.5.1 aEEG 相关文献显示aEEG是一种用于床旁脑功能监测的方法,它通过对原始脑电图的振幅进行不对称滤波、修整、平齐以及时间压缩,在半对数坐

标下进行显示。这种监测方式可持续、长程,结果直观易读,具有显示脑功能趋势的优势^[9]。具体评分见表2。

表2 新生儿振幅整合脑电图详解
Table 2 Detailed description of neonatal amplitude-integrated electroencephalography

分值	电压连续性	睡眠觉醒周期	下边界振幅	带宽结合下边界
0	不连续低电压	无周期性	<3 μV	抑制;低跨度(≤15 μV)和下边界为低电压(≤5 μV)
1	不连续高电压	首次出现正弦波样变化	3~5 μV	很不成熟:高跨度(>20 μV)或中跨度(15~20 μV)和下边界低压(≤5 μV)
2	连续性aEEG	有些周期性,但不明确	>5 μV	不成熟:高跨度(>20 μV)和下边界为高电压(>5 μV)
3	/	明确周期性,但中断	/	成熟中:中等跨度(15~20 μV)和下边界为高电压(>5 μV)
4	/	明确周期性,无中断	/	成熟:低跨度(<15 μV)和下边界为高电压(>5 μV)
5	/	规则、成熟周期	/	/

1.5.2 HIE HIE是在神经系统中具有特异性表达和功能的酶类蛋白质,参与调节神经细胞膜的结构和功能,新生儿出生后抽取脐动脉血进行HIE免疫组化检测。

1.6 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据分析,Prism 8.0进行图形绘制。计数资料用例(%)表示,计量资料正态分布数据采用均数±标准差表示,非正态分布数据采用[M(Q1,Q3)]表示。应用卡方检验、独立样本*t*检验和单因素Mann-Whitney *U*检验进行组间

差异分析。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿aEEG

如表3所示,两组患儿治疗前在电压连续性、睡眠觉醒周期、下边界振幅、带宽结合下边界和总分方面无显著性差异(*P*>0.05)。下边界振幅在治疗24 h、睡眠觉醒周期及总评分在治疗72 h后具有显著性差异(*P*<0.05)。

表3 亚低温治疗效果评价
Table 3 Evaluation of the efficacy of hypothermia therapy

项目	观察组(<i>n</i> =31)	对照组(<i>n</i> =28)	<i>t/z/χ²</i> 值	<i>P</i> 值
一般性资料				
性别(女/男)	15/16	8/20	2.429	0.119
出生时胎龄/周	38.71±1.06	38.94±1.47	0.684	0.497
出生时体质量/kg	2.88±0.43	2.82±0.66	0.426	0.672
1 min Apgar 评分	4.12±0.61	3.99±0.38	0.961	0.341
5 min Apgar 评分	7.37±0.64	7.34±0.48	0.205	0.838
治疗前 aEEG				
电压连续性	1.03(0.73, 1.45)	1.07(0.77, 1.50)	0.364	0.716
睡眠觉醒周期	1.67(1.18, 2.10)	1.63(1.05, 2.08)	0.197	0.844
下边界振幅	0.43(-0.21, 0.94)	0.47(-0.30, 0.73)	0.167	0.867
带宽结合下边界	2.35(1.88, 3.09)	3.02(2.04, 3.82)	1.397	0.163
总分	6.37(5.05, 7.89)	6.84(5.05, 9.75)	0.896	0.370
治疗后 aEEG				
电压连续性(24 h)	1.50(1.00, 1.87)	1.18(0.78, 1.66)	1.169	0.242
电压连续性(72 h)	1.78(1.65, 1.97)	1.76(1.51, 1.96)	0.744	0.457
睡眠觉醒周期(24 h)	1.78(0.83, 3.21)	1.27(0.61, 2.51)	1.108	0.268
睡眠觉醒周期(72 h)	3.86(3.21, 4.35)	2.95(2.40, 3.51)	3.142	0.002
下边界振幅(24 h)	1.45(1.13, 2.05)	0.70(0.45, 1.19)	4.296	0.001
下边界振幅(72 h)	1.80(1.69, 1.94)	1.73(1.57, 1.95)	0.971	0.331
带宽结合下边界(24 h)	3.07(1.23, 4.41)	2.64(-0.83, 4.61)	0.698	0.485
带宽结合下边界(72 h)	3.62(2.72, 3.90)	3.61(2.60, 4.14)	0.001	1.000
总分(24 h)	5.69(3.76, 7.33)	4.60(2.35, 6.28)	1.260	0.208
总分(72 h)	11.51(9.31, 12.44)	9.36(8.69, 10.50)	3.036	0.002

2.2 NSE 变化

如表4所示,在治疗后48 h和72 h,亚低温治疗组患儿NSE与对照组相比具有显著差异(*P*<0.05),对照组NSE也有一定程度改善。

3 讨论

HIE是指由于胎儿或新生儿在产程或出生后发生缺氧缺血而导致的脑部损伤,是新生儿期常见的神经系统并发症之一,严重的情况可导致智力障碍、

表4 组间NSE变化(μg/L)
Table 4 Inter-group differences in neuron-specific enolase (μg/L)

项目	观察组(n=31)	对照组(n=28)	t值	P值
治疗前	33.69(31.61, 37.19)	33.27(30.92, 34.86)	0.820	0.412
治疗后24 h	23.27(22.24, 25.71)	24.35(18.89, 28.01)	0.076	0.940
治疗后48 h	38.88(32.91, 44.17)	48.62(41.53, 54.77)	3.764	0.001
治疗后72 h	17.06(13.71, 18.44)	23.09(19.72, 26.22)	4.539	0.001

运动障碍甚至死亡^[10]。亚低温治疗是一种旨在减缓脑损伤进展、促进脑功能恢复的治疗方法,该治疗方法将患儿的体温降至正常体温以下,并在数小时至数日内维持此低温状态^[11]。本研究显示亚低温治疗可以显著改善HIE患儿的脑部功能,降低NSE。

在患儿出生的6 h内,对诊断为HIE的患儿给予亚低温治疗,34℃能够减缓神经细胞的代谢活动,降低氧气需求,减少脑细胞对氧气的依赖,减轻细胞损伤^[12]。72 h持续性亚低温治疗能够抑制炎症介质的释放,减少炎症反应,降低脑损伤的程度。通过减缓神经代谢活动,有利于细胞修复和再生,提高受损神经细胞的存活率,促进脑功能恢复^[13-14]。国际多中心的临床研究普遍采用缓慢复温的方式,即复温时间至少为5 h,体温上升速率控制在≤0.5℃/h,快速复温可能引发一系列严重的并发症,包括低血容量性休克、高血钾、凝血功能障碍、血糖紊乱、惊厥和低血压等^[15]。因此,在进行复温过程中,应密切监测患者的肛温、生命体征以及神经系统症状和体征。

通过对HIE患儿的亚低温治疗,观察组患儿的aEEG改善显著,24 h下边界振幅显著增加。振幅是aEEG记录中衡量大脑电活动幅度的重要指标之一,其变化可以反映大脑神经元的兴奋性和同步性^[16]。亚低温环境有助于减缓神经元的代谢率,降低神经元的兴奋性,从而导致EEG振幅的增加。亚低温治疗还可通过抑制炎症反应和减少神经细胞凋亡,保护脑组织的完整性和功能,调节神经递质系统的活动,增强神经元之间的同步性和连接性,继而增加EEG振幅^[17]。在72 h睡眠觉醒周期的监测中显示观察组患儿更加趋于成熟的睡眠周期。亚低温环境有助于调节新生儿的生物钟,促进正常的睡眠周期,还可能通过减缓代谢率和抑制炎症反应,减少脑细胞的损伤,从而改善脑电活动的稳定性和周期性^[18]。此外,亚低温还可能影响神经递质系统的活动,调节睡眠和觉醒的转换过程。这一发现强调亚低温治疗对HIE患儿脑功能的积极影响,特别是在睡眠觉醒周期方面的改善^[19]。这不仅为亚低温治疗在临床实践中的应用提供了新的证据,也为进一步探索治疗机

制和优化治疗方案提供了重要的启示。NSE主要存在于神经元内,当神经元受损时,NSE释放至胞浆外,进入脑脊液,导致其浓度升高^[20]。此外,细胞膜通透性增加,血脑屏障受损,导致血液中NSE浓度升高^[21]。本研究表明脑损伤后NSE水平开始上升,在48 h左右达到峰值,之后逐渐下降。治疗开始前和24 h,两组间NSE水平无显著差异,但在48 h和72 h后,对照组NSE水平明显高于观察组,提示亚低温治疗在HIE中发挥了积极作用。

亚低温治疗能够显著改善HIE患儿的脑部功能,降低NSE水平。虽然这些结果为亚低温在HIE治疗中的有效性提供了有力支持,但也存在一些不足之处。首先,该研究采用回顾性分析,可能存在信息偏倚。由于回顾性设计的限制,研究无法控制干预和观察组之间的潜在混杂因素,因此结果的可靠性可能受到影响。其次,研究样本相对较小,限制了结果的推广性。虽然研究结果显示亚低温治疗组在脑部功能和生化标志物方面的改善,但缺乏长期随访数据。对于HIE患儿的治疗效果,特别是在神经发育和认知功能方面的长期影响,需要更长时间的跟踪观察进行评估。

【参考文献】

[1] 徐梓毓, 颜妙如, 孙崎元, 等. MR-DWI直方图参数对新生儿缺氧缺血性脑病的诊断价值[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(2): 195-198. Xu ZY, Yan MR, Sun QY, et al. Diagnostic value of MRI-DWI histogram parameters for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2023, 38(2): 195-198.

[2] Russ JB, Simmons R, Glass HC. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Neoreviews, 2021, 22(3): e148-e162.

[3] Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, et al. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(8): 1011-1016.

[4] Falsaperla R, Scalia B, Giaccone F, et al. aEEG vs cEEG's sensitivity for seizure detection in the setting of neonatal intensive care units: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Paediatr, 2022, 111(5): 916-926.

[5] Huang HZ, Hu XF, Wen XH, et al. Serum neuron-specific enolase, magnetic resonance imaging, and electrophysiology for predicting neurodevelopmental outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective study [J]. BMC Pediatr, 2022, 22 (1): 290.

[6] 陈小娜, 姜毅. 2018 昆士兰临床指南: 缺氧缺血性脑病介绍[J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34(1): 77-78. Chen XN, Jiang Y. 2018 Queensland clinical guidelines: introduction to hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Chinese Journal of Neonatology, 2019, 34(1): 77-78.

[7] Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in term and preterm infants[J]. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2022, 43(1): 77-84.

[8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病专家共识(2022)[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(10): 983-989. The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on therapeutic hypothermia in neonates

- with hypoxic ischemic encephalopathy(2022)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2022, 60(10): 983-989.
- [9] 中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会新生儿脑电图学组. 新生儿振幅整合脑电图临床应用中国专家共识(2023)[J]. 中华新生儿科杂志, 2023, 38(3): 129-135.
- Subspecialty Group of Neonatal Electroencephalogram, Society of Electroencephalogram and Neurophysiology, China Association Against Epilepsy. Chinese expert consensus on clinical application of amplitude-integrated electroencephalography in neonates(2023)[J]. Chinese Journal of Neonatology, 2023, 38(3): 129-135.
- [10] 李婷婷, 单云云, 刘乐, 等. 大脑中动脉血流动力学参数在新生儿缺血缺氧性脑病诊断和预后预测中的价值[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(10): 1257-1260.
- Li TT, Shan YY, Liu L, et al. Values of hemodynamic parameters of middle cerebral artery in diagnosis and prognosis prediction of neonatal HIE[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2022, 37(10): 1257-1260.
- [11] Arnautovic T, Sinha S, Laptook AR. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and hypothermia treatment[J]. Obstet Gynecol, 2024, 143(1): 67-81.
- [12] 邵肖梅, 周文浩. 我国新生儿缺氧缺血性脑病诊疗存在的问题及建议[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(9): 641-643.
- Shao XM, Zhou WH. Diagnosis and therapy of hypoxic-ischemic encephalopathy in China: current challenges and suggestions[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2008, 46(9): 641-643.
- [13] 王来栓, 程国强, 周文浩, 等. 亚低温治疗胎龄大于35周龄新生儿缺氧缺血性脑病效果及安全性的荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 93(20): 1400-1404.
- Wang LS, Cheng GQ, Zhou WH, et al. Meta-analysis of mild hypothermia for gestational age over 35-week newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. National Medical Journal of China, 2012, 93(20): 1400-1404.
- [14] El Ters NM, Vesoulis ZA, Liao SM, et al. Term-equivalent functional brain maturational measures predict neurodevelopmental outcomes in premature infants[J]. Early Hum Dev, 2018, 119: 68-72.
- [15] Draghi V, Wassink G, Zhou KQ, et al. Differential effects of slow rewarming after cerebral hypothermia on white matter recovery after global cerebral ischemia in near-term fetal sheep[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10142.
- [16] Bednarek N, Delebarre G, Saad S, et al. Continuous two channel electroencephalography: description, applications, benefits and pitfalls[J]. Arch Pediatr, 2008, 15(8): 1326-1331.
- [17] Shah NA, Wusthoff CJ. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG)[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2015, 100(2): 75-81.
- [18] Deshpande P, McNamara PJ, Hahn C, et al. A practical approach toward interpretation of amplitude integrated electroencephalography in preterm infants[J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(6): 2187-2200.
- [19] Backman S, Rosén I, Blennow M, et al. Swedish consensus reached on recording, interpretation and reporting of neonatal continuous simplified electroencephalography that is supported by amplitude-integrated trend analysis[J]. Acta Paediatr, 2018, 107(10): 1702-1709.
- [20] Caramelo I, Coelho M, Rosado M, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review[J]. World J Pediatr, 2023, 19(6): 505-548.
- [21] Cakir U, Ceran B, Tayman C. Two useful umbilical biomarkers for therapeutic hypothermia decision in patients with hypoxic ischemic encephalopathy with perinatal asphyxia: netrin-1 and neuron specific enolase[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2022, 41(6): 977-986.

(编辑:黄开颜)