

新生儿缺氧缺血性脑病的发病机制及诊断进展^①

李丽珍,陈成彩^②,梁玉美,刘运强

(右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000 E-mail:85621508@qq.com)

摘 要: 新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指围生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停而导致新生儿脑损伤。临床表现为出生时有重度窒息,出生后 Apgar 评分低并出现神经系统症状,其病因复杂。本文对其发病机制及诊断方法进行综述。

关键词: 新生儿缺氧缺血性脑病;发病机制;诊断

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2017)05-0397-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.05.017

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指围生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停而导致的新生儿脑损伤。临床表现为出生时有重度窒息,出生后 Apgar 评分低并出现神经系统症状。HIE 是新生儿期常见病之一,发病率约 3%~6%,20%~30%可遗留不同程度的神经系统后遗症^[1]。笔者就 HIE 患儿发病机制和诊断进展进行综述。

1 HIE 发病原因

窒息是 HIE 发生的直接原因,母体与胎儿血液循环和气体交换出现障碍导致新生儿血氧浓度降低。有文献报道约 50%的新生儿发生宫内窒息,约 40%的新生儿于分娩时发生窒息,10%的新生儿是先天疾病^[2]。窒息发生的原因有:①孕母:休克、过度失血、严重贫血及妊娠高血压等;②胎盘:早剥、结构异常及前置等;③新生儿:早产、先天畸形、宫内发育障碍、呼吸窘迫综合征、心力衰竭、休克等;④脐带:脱垂、压迫等;⑤分娩过程:急产、滞产、胎位异常、麻药等。

2 HIE 发病机制

2.1 脑组织代谢方面 脑组织代谢需要能量,能量来源于葡萄糖,葡萄糖能为脑组织提供 85%的能量。当机体缺氧,脑组织无氧酵解增加,导致大量乳酸堆积,组织产能骤减甚至衰竭,随着缺氧持续,脑组织损害加重,甚至出现脑细胞死亡。有研究发现动脉血氧分压小于 6.65 kPa 时,脑内乳酸含量增加,脑细胞膜的通透性和完整性被激活的调节酶破坏,Na⁺-K⁺-ATP 泵功能障碍,大量钙离子进入脑细胞;缺血缺氧时,谷氨酸大量释放,兴奋性氨基酸受体过度激活,作用于细胞膜上的 NMDA 受体和非 NMDA 受体,使得突触后神经元过度兴奋、变性和坏死,导致细胞毒性。谷氨酸还

可以通过抑制神经元的可扩步性兴奋使组织缺氧,蛋白质合成受到阻碍。谷氨酸在突触间隙内过度聚集激活 caspase-3、p53 基因等使得细胞凋亡从而脑细胞死亡^[3]。谷氨酸于细胞膜外积聚产生毒性作用,大量钙离子内流;当脑组织缺血再灌注时,组织供氧重新分配,产生大量氧自由基^[4]。Pundik S 等^[5]认为再灌注损伤发生的重要环节是氧自由基与细胞内钙离子超载,氧自由基参与大分子反应进而破坏细胞结构和功能。正常情况下氧自由基生成和消除是平衡的,当缺氧再灌注时,生成过多的氧自由基,而损伤脑细胞。另外,缺血再灌注损伤时激活磷脂酶 C、D,使得花生四烯酸代谢生成血栓素、前列腺素、白三烯等,致血小板和中性粒细胞堆积,脑血流减少,加剧脑损伤。缺血再灌注时细胞内一氧化氮合成酶被激活,机体内一氧化氮型自由基增加,加重脑损伤,新生儿脑代谢旺盛,耗氧量约占全身的 50%,可见围生期窒息缺氧最先影响的是能量代谢^[6]。

2.2 免疫系统方面 新生儿免疫功能尚不成熟,易受如早产、窒息、低出生体重儿等因素的影响而降低^[7]。神经、免疫、内分泌系统是通过化学信号分子和受体有机整合在一起,神经内分泌与免疫系统的细胞表面均存在接收信息的受体,使系统间相互调节。窒息缺氧时机体免疫功能降低,加剧 HIE 患儿脑损伤。郭惠梅^[8]发现 HIE 患儿总 T 细胞(CD3⁺)、辅助诱导 T 细胞(CD4⁺)、免疫球蛋白 IgM 的降低。王荣珍^[9]研究认为 HIE 新生儿免疫功能紊乱,可诱发继发感染。

2.3 脑血流动力学方面 HIE 病理生理基础是脑血流动力学异常^[10]。窒息时,脑血管痉挛,脑血流量骤减,发生缺氧缺血性脑损伤。新生儿自身调节能力较差,病理状态下易出现脑灌注压下降、脑血流减少。脑

① 基金项目:广西百色市 2016 年度科研课题资助项目(20161416)

② 通信作者,E-mail:108363047@qq.com

缺氧程度越重,脑动脉血流速度越慢^[11]。研究发现 HIE 患儿出生后 12 h 内脑血流速度明显降低^[12]。

2.4 神经元方面 神经元烯醇化酶存在于神经元细胞内,脑神经细胞受损、血脑屏障被破坏时释放入血^[13]。研究发现 HIE 患儿血液中的神经元特异性烯醇化酶浓度明显高于正常新生儿,且随着脑损伤程度加重而升高^[14]。张超等^[15]报道 HIE 发展分为三个阶段:①即刻再灌注阶段(约 30 min,能量代谢可恢复);②潜伏阶段(脑电活动受抑制,脑血流量减低,神经细胞死亡);③继发损伤阶段(窒息发生后 6~15 h 内,发生迟发性惊厥,神经元死亡)。早期脑损伤 S100- β 蛋白水平升高^[16]。脑缺血时神经元细胞膜完整性遭破坏,细胞内大量蛋白质迅速进入细胞间隙,一些特殊蛋白的浓度亦会发生变化^[17]。

2.5 宫内感染方面 宫内感染可致胎儿或母体全身炎症反应^[18]。中枢神经系统主要的胶质细胞是星形细胞和少突胶质细胞,病理条件下炎症因子对少突胶质细胞产生细胞毒性。胎儿或母体的炎症反应可致胎儿早产、脑白质损伤、脑室内出血,而发生脑瘫或其他神经系统缺陷^[19]。宫内感染是早期脑损伤的高危因素。

2.6 二次损伤方面 缺血缺氧,机体启动自身调节机制使血液重新分布,维持心、脑血液供应,保证代谢旺盛部位(如基底节)血供。若缺血缺氧持续存在,脑血流量、心功能及血压等下降,不同年龄患儿不同脑组织对缺氧敏感性不同,足月儿大脑矢状旁区、早产儿脑室周围白质易受损。当窒息复苏后,细胞内 pH 值与磷酸代谢物浓度虽可恢复至正常,但脑组织发生继发性损伤,表现为钙离子内流增加、氧自由基增多、内皮细胞损伤、能量衰竭等。

3 HIE 诊断

3.1 实验室检查 肌酸激酶是心肌损伤的敏感指标之一^[20]。肌酸激酶是参与细胞内能量转运、ATP 再生及肌肉收缩的重要的酶,脑组织受损时,血浆和脑脊液中的肌酸激酶浓度(正常值为 <10 U/L)升高,肌酸激酶同工酶(CK-MB)的特异性最高^[21]。检测血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)可作为判断 HIE 患儿早期病情的指标,因为 sICAM-1 是内皮细胞表面主要的黏附分子,在介导白细胞与内皮细胞黏附、跨越内皮细胞向血管外迁移中起重要作用。病理情况下 sICAM-1 表达上调,HIE 患儿 sICAM-1 表达水平升高,与 HIE 病情程度成正相关;NSE 存在于神经元及神经来源的细胞中,是神经损伤的敏感指标,脑损伤时,血清 NSE 浓度升高^[22]。外周血调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 17(Th17) 及其细胞因子(IL-10、TGF- β 、IL-17 和 IL-

23)水平可判断新生儿 HIE 病情进展,HIE 患儿 Treg 及其细胞因子水平表达呈升高趋势,Th17 及其细胞因子水平呈下降趋势^[23]。Apgar 评分与血气分析已经被美国妇产科学会(AAP)和美国儿科学会(ACOG)视为窒息的临床诊断标准,生后 Apgar 评分与脐动脉血气分析可评价 HIE 患儿器官功能损害和预后^[24-25]。

3.2 影像学检查 评估新生儿脑病情况的影像学检查包括:头颅超声、CT、MRI 伴 MR 波谱成像等。

3.2.1 头颅超声检查 超声检查可作为新生儿 HIE 的首选检查方法,因其有便捷、价廉、无辐射、重复性好等优点。头颅超声可早期对脑水肿(HIE 患儿脑白质损伤导致胶质细胞水肿)较敏感,脑室旁白质损伤越重,回声越强,脑室旁白质灰度值逐渐增加;大脑中动脉(MCA)血流速度变化与病情程度有相关性,头颅超声可以通过脑室旁白质定量灰度值及 MCA 频谱分析为 HIE 的临床分度提供依据^[26]。

3.2.2 CT 检查 CT 检查是诊断颅内出血和脑钙化有效的影像学检查之一,螺旋 CT 具有图像清晰、密度分辨率高、成像速度快、直观等特点,可以反映脑组织的病理变化。HIE 的 CT 表现为脑实质内低密度病灶,脑白质较模糊,脑叶内呈低密度,脑沟脑池高密度影(蛛网膜下腔出血),大脑半球脑实质弥漫性低密度影(脑积水)。脑白质 CT 值 <18 HU 或脑实质正常与病变组织之间密度差值 >5 HU 提示脑损伤^[27]。但 CT 检查有辐射。

3.2.3 MRI 检查 MRI 检查为多轴面成像,具有无辐射、软组织分辨率高等特点,适合新生儿检查。MRI 常规序列与 MRI 新技术(DWI、DTI、MRS、ASL、SWI)联合使用可更好反映脑髓鞘生长发育及缺氧缺血性脑损伤情况^[28]。MRI 对基底核区和矢状旁区的脑组织损伤的诊断敏感度较高,常规采用 T₁MI 成像技术,脑实质表现为弥漫性高信号提示脑水肿,并伴有脑室内径变小;丘脑及基底核损伤时可表现为双侧对称的高信号;脑梗死区域表现为低信号;矢状旁区损伤皮质为高信号、白质为低信号。弥散成像(DWI)耗时短,诊断缺血脑组织的敏感性高,病灶呈高信号^[29]。但 MRI 检查耗时长,噪声大,费用昂贵。

3.2.4 脑电图检查 脑电图(EEG)具有灵敏度高、无创性、操作简单、受外界干扰少、可重复性等特点。振幅整合脑电图(aEEG)可反映出 HIE 患儿大脑皮层的病变脑功能状态、损伤程度、发育成熟度等。aEEG 在检查描记过程具有良好的特异性和安全性,是早期诊断新生儿 HIE 的有效方法^[30]。

4 展望

新生儿 HIE 发病机制及诊断是个复杂的问题,仍需要进一步研究证实。随着医学影像诊断技术的不断

发展,可方便快捷反映 HIE 病变部位、范围、严重程度及演变过程,有助于诊断 HIE 及评估预后。

参考文献:

- [1] 王卫平,毛萌,李廷玉,等. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:107-109.
- [2] 覃丽霞. 新生儿缺氧缺血性脑病的发病机制及治疗进展[J]. 中国中西医结合儿科学,2013,5(6):520-522.
- [3] Pavlovic V,Sarac M. The role of ascorbic acid and monosodium glutamate in thymocyte apoptosis[J]. Bratisl Lek Listy,2010,111(6):357-360.
- [4] 马超,刘春枝. 新生儿缺氧缺血性脑病诊治进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2016,38(1):71-79.
- [5] Pundik S,Xu K,Sundararajan S. Reperfusion brain injury: focus on cellular bioenergetics[J]. Neurology,2012,79(13 Suppl 1):S44-51.
- [6] 鲁旭,姜泓,张渊韬. 新生儿缺氧缺血性脑病发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(10):927-929.
- [7] Jenkins DD,Rollins LG,Perkel JK,et al. Serum cytokines in a clinical trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2012,32(10):1888-1896.
- [8] 郭惠梅. 新生儿缺氧缺血性脑病机体免疫功能变化的研究[J]. 医学理论与实践,2012,25(12):1431-1433.
- [9] 王荣珍. 新生儿缺血缺氧性脑病免疫功能状况的临床研究[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(15):188-189.
- [10] Tran-Dinh A,Depret F,Vique B. Brain tissue oxygen pressure,for what,for whom? [J]. Ann Fr Anesth Reanim,2012,31(6):e137-143.
- [11] 唐榆. 彩色多普勒超声在新生儿缺氧缺血性脑病中的诊断价值分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(10):52-55.
- [12] Kirimi E,Tuncer O,Atas B,et al. Clinical value of color Doppler ultrasonography measurements of full-term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy in the first 12 hours of life and long-term prognosis[J]. Tohoku J Exp Med,2002,197(1):27-33.
- [13] 刘丁香,彭好,王春燕,等. 新生儿缺氧缺血性脑病血神经特异性烯醇化酶浓度变化及临床意义[J]. 四川医学,2015,36(2):178-180.
- [14] 张杜燕,张冰,马丽洁. 神经元特异性烯醇化酶的浓度变化对新生儿缺氧缺血性脑病的诊断价值研究[J]. 中国当代医药,2016,23(1):134-136,140.
- [15] 张超,孙斌. GM1 治疗新生儿缺氧缺血性脑病的血浆 BDNF 及 NSE 动态变化的研究[J]. 中国生化药物杂志,2014,34(6):133-135.
- [16] 唐军,袁爱珍,马艳玲,等. 亚低温治疗不同时间窗内新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对 S100- β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶的影响分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(4):765-767.
- [17] 郭映辉,李梅,刘新光,等. 动态监测血清 caspase-3 和 NSE 在新生儿缺氧缺血性脑病诊治中的价值[J]. 河北医科大学学报,2016,37(9):1069-1072.
- [18] 邹梅香. 宫内感染诊断及其与新生儿缺氧缺血性脑病的相关性分析[D]. 广州:南方医科大学,2013.
- [19] Dammann O ,Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage[J]. Curr Opin Pediatr,2000,12(2):99-104.
- [20] 吴雄基,陆俏群. 心肌酶谱和肌钙蛋白 T 在儿童重症肺炎中的临床价值[J]. 右江民族医学院学报,2014,36(6):877-878.
- [21] 覃惠玲. 新生儿缺氧缺血性脑病预后评估进展[J]. 中国继续医学教育,2015,7(17):133-134.
- [22] 刘克宇,王会民,张重梅. 血清可溶性细胞间黏附分子-1 和神经元特异性烯醇化酶检测在新生儿缺氧缺血性脑病的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(12):1330-1331.
- [23] 吴新保,范江涛,沈晓东,等. 缺氧缺血性脑病患儿童外周血调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞 17 及其细胞因子水平的变化[J]. 新乡医学院学报,2015,32(1):38-40.
- [24] 徐宝华,刘欣,黄蜜嘉. 血气、电解质分析及 CK、CK-MB、HBDH 在新生儿窒息中的变化与临床意义[J]. 海南医学院学报,2016,22(15):1701-1703,1706.
- [25] Kumral A,Tuzun F,Tugyan K,et al. Role of epigenetic regulatory mechanisms in neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. Early Hum Dev,2013,89(3):165-173.
- [26] 邹博,姜双全,于丹丹,等. 新生儿缺氧缺血性脑病的灰阶及 CDFI 参数定量研究[J]. 中国超声医学杂志,2016,32(5):385-388.
- [27] 胡龙非,陈光真,姜燕,等. 新生儿缺氧缺血性脑病 CT 诊断特点与临床表现分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2016,14(10):23-26.
- [28] 王文晶,付旷. 新生儿缺氧缺血性脑病的 MRI 新技术研究进展[J]. 中国儿童保健杂志,2016,24(5):493-495.
- [29] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中华儿科杂志,2005(8):584.
- [30] 程可萍,朱品俐,王艳维. 振幅整合脑电图在新生儿缺氧缺血性脑病中的诊断价值探讨[J]. 中华全科医学,2016,14(4):612-614.

收稿日期:2017-08-15;修回日期:2017-09-14