

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.012

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.012

振幅整合脑电图联合超敏 C-反应蛋白水平在早产儿脑损伤诊断中的应用价值

汪微¹, 陈燕²

(1. 湖北航天医院新生儿科, 湖北 孝感 432000; 2. 华中科技大学附属协和医院新生儿科, 武汉 430014)

[摘要] 目的: 观察振幅整合脑电图(amplitude integrated electroencephalogram, aEEG)联合超敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)水平在早产儿脑损伤(premature infant brain injury, BIPI)早期诊断中的应用效果。方法: 抽选湖北航天医院2017年7月至2018年7月收治的早产儿脑损伤患儿75例, 设为观察组, 并取同时期75例正常新生儿设为对照组, 均行aEEG及hsCRP水平监测。对比两组患儿脑电图背景活动、电压连续性、睡眠-觉醒周期, 发生惊厥癫痫情况等差异, 同时比较两组患儿hsCRP的水平情况。最后从联合检测方面探讨aEEG和hsCRP对BIPI患儿的诊断敏感性和特异性。结果: 观察组患儿的aEEG背景活动、电压连续性、睡眠-觉醒周期, 发生惊厥癫痫情况等异常率显著高于对照组($P < 0.05$), 观察组hsCRP水平明显高于对照组, hsCRP正常率相比对照组更低($P < 0.05$)。aEEG和hsCRP联合检测可有效地提高诊断的特异性。结论: aEEG及hsCRP对于早期发现BIPI患儿脑损伤有着重要的诊断价值, 二者联合检查可显著提升BIPI临床诊断效果。

[关键词] 振幅整合脑电图; 早产儿脑损伤; 超敏C-反应蛋白; 联合诊断

Application value of amplitude integrated electroencephalogram combined with high sensitivity C-reactive protein level in diagnosis of brain injury in premature infants

WANG Wei¹, CHEN Yan²

(1. Department of Neonatology, Hubei Aerospace Hospital, Xiaogan Hubei 432000; 2. Department of Neonatology, Affiliated Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

Abstract **Objective:** To observe the value of amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) combined with high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level in early diagnosis of premature infant brain injury (BIPI). **Methods:** Seventy-five premature infants with brain injury admitted to our hospital from July 2017 to July 2018 were selected as observation group, and 75 normal newborns in the same period were selected as control group. The levels of aEEG and hsCRP were monitored. The differences of EEG background activity, voltage continuity, and sleep-wake cycle, occurrence of seizures and epilepsy, etc. were compared between the two groups. Finally, the diagnostic sensitivity and specificity of aEEG and hsCRP for BIPI infants were explored from the aspect of combined detection. **Results:** The abnormal rate of aEEG background activity, voltage continuity, sleep-wake cycle, occurrence of seizures and epilepsy, etc. was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), the hsCRP level was significantly higher in the observation group, and the normal rate of hsCRP was significantly lower than in the control group ($P < 0.05$). The combined detection of aEEG and hsCRP can effectively improve the specificity of diagnosis. **Conclusion:** aEEG and hsCRP have important diagnostic value for early detection of BIPI infants, and the combined check can significantly improve the clinical diagnostic effect of BIPI.

收稿日期 (Date of reception): 2019-05-24

通信作者 (Corresponding author): 陈燕, Email: chenyan126926@163.com

sleep-wake cycle, seizure and epilepsy situation between the two groups were compared. hsCRP level was also detected. Finally, the sensitivity and specificity of aEEG and hsCRP in the diagnosis of BIPI were discussed from the aspect of combined detection. **Results:** The abnormal rate of aEEG background activity, voltage continuity, sleep-wake cycle, seizure and epilepsy situation in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The hsCRP level in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the normal hsCRP rate was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The combined detection of aEEG and hsCRP could effectively improve the specificity of diagnosis. **Conclusion:** aEEG and hsCRP have important diagnostic value for early detection of brain injury in children with BIPI. The combined examination of aEEG and hsCRP can significantly improve the clinical diagnostic effect of BIPI.

Keywords amplitude integrated electroencephalogram; premature infant brain injury; high sensitivity C-reactive protein; joint diagnosis

早产儿脑损伤 (premature infant brain injury, BIPI) 指早产儿在产前、产中或产后受血流动力学紊乱 (循环衰竭/休克、心力衰竭等)、产科高危因素 (羊水栓塞、胎盘早剥) 等病理条件使产儿脑部出现不同程度出血 (或缺血) 性损伤^[1], 大多患儿伴有心动过缓、中枢性呼吸暂停、颅内压升高等症状, 部分患儿症状表现并不明显。BIPI 早期诊断难度较高, 目前多借助彩超、MRI 等工具进行监测^[2]。虽然颅内彩超具有操作简单, 可以床边进行等有点, 但同时也因探查不明确, 诊断特异性较差等缺点限制了其进一步的应用。MRI 检查敏感性和特异性均较强, 但是操作复杂, 新生儿难以配合需要镇静麻醉, 对患儿创伤较大等缺点, 也限制了其临床应用。由此人们不得不将目光转移至一种既操作简单, 又有高敏感性和特异性的诊断措施。

近年来, 随着脑电生理监测技术的发展, 一种新型的脑电技术正逐渐兴起, 其中振幅整合脑电图 (amplitude integrated EEG, aEEG) 具有操作简单、护士容易掌握等优点, 应用最为广泛。aEEG 是一种来源于常规脑电图振幅压缩后输出的脑电监护设备, 常规导联的脑电活动经过滤波、整合和时间压缩, 脑电活动以半对数形式表示, 图形为波谱带。其具有受干扰因素较小、长期连续监测等优点^[3], 比较适合于 BIPI 的辅助诊断和预后判断, 可惜的是国内外类似研究较少。此外, 研究^[4]发现: 超敏 C-反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 等炎性标志物水平与 BIPI 存在一定相关性。为观察 aEEG 技术与 hsCRP 水平在 BIPI 在其诊断中的实际应用效果, 特行此研究。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性选取 2017 年 7 月至 2018 年 7 月湖北航天医院收治的 BIPI 新生儿为观察组, 另按照 1:1 配对设计原则, 选取同期就诊的健康患儿设为对照组。所有患儿在产后 10 d 内进行头颅 MRI 平扫检查, 发现患儿存在脑实质损伤, 纵裂宽度 > 5 mm, 脑室大脑比增大即可确诊为 BIPI。收集两组患儿的一般资料。本研究获得湖北航天医院医学伦理委员会批准, 所有患者自愿接受入组, 并签署知情同意。

1.2 aEEG 监测

在所有早产儿出生后 12 h 内, 借助湖北航天医院现用数字化 Nicolet Monitor 神经电生理监测仪脑电图仪予以 aEEG 监测, 电极安放参照文献^[5], 在早产儿头部两侧顶骨处放置两片监测电极, 设置电极距离为 70~75 mm, 在受检者前额中心距头顶 20~25 mm 处放置参考电极, 调整记录速度 $6 \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$, 监测时间为 2 h。

1.3 aEEG 指标观察

主要分析两组患儿的背景活动、电压连续性、睡眠-觉醒周期和患儿惊厥活动等指标。

背景活动评估: 1) 正常。波形带下边界 $> 5 \mu\text{V}$, 上边界 $> 10 \mu\text{V}$, 振幅正常。2) 轻度异常。下边界 $\leq 5 \mu\text{V}$, 上边界 $> 10 \mu\text{V}$, 振幅轻度异常或振幅正常, 但出现癫痫样运动。3) 重度异常。下边界 $< 5 \mu\text{V}$, 上边界 $< 10 \mu\text{V}$, 振幅重度异常, 且出现癫痫样运动。

电压连续性评估: 1)连续性正常电压。含有固定带宽, 下边界振幅 >5 V, 上边界 $20\sim 40$ V, 无明显差异。2)不连续电压。带宽不规则, 下边界振幅 >5 V, 具有明显振幅差异。3)持续性低电压。边界振幅 <5 V, 为持续性低电压活动。

睡眠-觉醒周期评估: 主要指aEEG下界的正弦曲线变化情况, 根据周期长短被分为无、成熟、不成熟3类; 成熟脑电图振幅为连续性规律变化, 且频率呈稳定正弦波; 睡眠期周期 >20 min宽带; 清醒期波形表现为窄带。

根据患儿惊厥活动, 将其分为单个、反复及癫痫持续3种状态。

1.4 hsCRP 水平检测

于产后48 h时, 采集所有早产儿静脉血, 采用全自动生化分析仪检验, 并通过散射比浊法对血液样本进行hsCRP水平检测。hsCRP正常水平判定: 将hsCRP水平 $0\sim 10$ mg/L视为正常水平, 10 mg/L视为异常, 并可将其作疑似BIPI处理。

1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 其中计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 计数资料采用[例(%)]表示。服从正态分布的计量资料进一步组间比较采用两组独立样本 t 检验; 若不服从正态分布, 则组间比较采用两组独立样本非参数检验。计数资料比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

共收集到150例新生儿患儿, 其中观察组男41例, 女34例, 胎龄 $30.5\sim 36.2(33.14\pm 2.53)$ 周, 体重 $1\ 895.1\sim 2\ 652.8(2\ 152.46\pm 512.37)$ g; 将其余

75例为健康新生儿设为对照组, 男42例, 女33例, 胎龄 $30.2\sim 35.9(33.25\pm 2.67)$ 周, 体重 $1\ 952.4\sim 2\ 685.6(2\ 234.27\pm 5.34)$ g。两组一般资料差异无统计学意义, 具有可比性($P>0.05$)。

2.2 aEEG 背景活动

对照组正常者为65例(86.67%), 观察组仅为16例(21.33%), 两组间差异有统计学意义($P=0.001$)。对照组轻度异常者为10例(13.33%), 显著低于观察组的23例(30.67%)。重度异常的患儿均在观察组(36例, 48.00%)。观察组总体异常59例(78.65%, 表1)。

2.3 电压连续性

观察组连续性电压者有15例(20.00%), 较对照组61例(81.33%)明显减少。观察组不连续性电压者34例(45.33%), 明显多于对照组(12例, 16.00%), 差异具有统计学意义($P=0.001$)。观察组持续性低电压者26例(34.67%), 对照组2例(2.67%), 差异具有统计学意义($P=0.001$, 表2)。

2.4 睡眠 - 觉醒周期

观察组无明显睡眠-觉醒周期患儿(23例, 30.67%)较对照组(1例, 1.33%)多, 差异具有统计学意义($P=0.001$)。观察组不成熟的睡眠-觉醒周期患儿(35例, 46.67%)较对照组(21例, 28.00%)多, 差异具有统计学意义($P=0.036$)。观察组成熟睡眠-觉醒周期患儿(17例, 22.67%)较对照组(53例, 70.67%)少, 差异有统计学意义($P=0.002$; 表3)。

2.5 患儿惊厥活动

观察组单一电活动的患儿(12例, 16.00%)较对照组(70例, 93.33%)少。但观察组反复异常电活动(57.33%)和癫痫连续状态(26.67%)人数较对照组(分别为5.33%和1.33%)均明显增加(均 $P=0.001$, 表4)。

表1 两组患儿aEEG的背景活动比较($n=75$)

Table 1 Comparison of aEEG background activity between the two groups ($n=75$)

组别	正常/[例(%)]	轻度异常/[例(%)]	重度异常/[例(%)]	总体异常/[例(%)]
观察组	16 (21.33)	23 (30.67)	36 (48.00)	59 (78.65)
对照组	65 (86.67)	10 (13.33)	0 (0.00)	10 (13.33)
χ^2	85.936	8.761	63.158	75.241
P	0.001	0.003	0.002	0.001

2.6 两组 hsCRP 水平范围

观察组hsCRP水平正常22例(29.33%), 异常53例(70.67%); 对照组hsCRP水平正常63例(84.00%), hsCRP水平异常12例(16.00%)。对照组正常率明显高于观察组, 差异有统计学意义($\chi^2=60.858, P=0.002$; 表5)。

2.7 aEEG 联合 hsCRP 对新生儿脑损伤的评估价值为减少单纯aEEG对新生儿脑损伤的评估

的误差, 对比aEEG和hsCRP检测结果的准确性发现: 在hsCRP正常的患儿中, 在观察组有3例(4.00%)患儿脑电图结果出现异常, 此部分非常容易漏诊。在aEEG异常的患儿中有12.00%(观察组)和10.67%(对照组)的患儿hsCRP正常。aEEG联合hsCRP对于判断新生儿脑损伤的特异性达到66.67%。另总体单一异常指标结果表明: 总体异常aEEG/hSCRp异常的敏感性可以达到82.67%(表6)。

表2 两组患儿电压连续性评估(n=75)

Table 2 Assessment of voltage continuity of children in the two groups (n=75)

组别	连续性正常电压/[例(%)]	不连续电压/[例(%)]	持续低电压/[例(%)]
观察组	15 (20.00)	34 (45.33)	26 (34.67)
对照组	61 (81.33)	12 (16.00)	2 (2.67)
χ^2	75.241	20.230	33.719
P	0.001	0.001	0.001

表3 两组患儿aEEG的睡眠-觉醒周期结果对比(n=75)

Table 3 Comparison of aEEG sleep-wake cycle results between the two groups (n=75)

组别	无周期/[例(%)]	不成熟周期/[例(%)]	成熟周期/[例(%)]
观察组	23 (30.67)	35 (46.67)	17 (22.67)
对照组	1 (1.33)	21 (28.00)	53 (70.67)
χ^2	30.025	7.449	46.285
P	0.001	0.036	0.002

表4 两组患儿 aEEG 的惊厥活动情况对比 (n=75)

Table 4 Comparison of aEEG convulsive activity between the two groups (n=75)

组别	单一癫痫状态/[例(%)]	反复癫痫状态/[例(%)]	癫痫持续状态/[例(%)]
观察组	12 (16.00)	43 (57.33)	20 (26.67)
对照组	70 (93.33)	4 (5.33)	1 (1.33)
χ^2	120.629	62.842	26.666
P	0.003	0.001	0.001

表5 两组患儿hsCRP水平检测情况($n=75$)Table 5 hsCRP level of the two groups ($n=75$)

组别	正常/[例(%)]	异常/[例(%)]
观察组	22 (29.33)	53 (70.67)
对照组	63 (84.00)	12 (16.00)
χ^2	35.72	17.67
P	0.002	0.01

表6 aEEG联合hsCRP对新生儿脑损伤的评估价值($n=75$)Table 6 Evaluation value of aEEG combined with hsCRP on neonatal brain injury ($n=75$)

组别	aEEG正常+hsCRP 正常/[例(%)]	aEEG正常+hsCRP 异常/[例(%)]	aEEG异常+hsCRP 正常/[例(%)]	aEE异常+hsCRP 异常/[例(%)]	aEEG/hCRP任一 异常/[例(%)]
观察组	13 (17.33)	3 (4.00)	9 (12.00)	50 (66.67)	62 (82.67)
对照组	55 (73.33)	10 (13.33)	8 (10.67)	2 (2.67)	20 (26.67)
χ^2	21.378	12.365	23.768	35.671	18.982
P	0.003	0.005	0.006	0.001	0.03

3 讨论

早产儿指胎龄低于37周的新生儿, 此类新生儿多因器官功能发育不全, 适应能力相对较低, 病死率极高。不过随着人们物质生活水平提升, 尤其是医疗技术进步, 早产儿存活率及长期生存质量在近年来得到显著提升, 但受围生期多种病理因素影响, 因脑损伤患神经系统疾病新生儿的数量仍没有得到有效控制, 其幸存者也极易发生神经发育异常^[6]; 另早产儿因自身生理功能发育不全, 反应能力较差, 其BIPI临床表现不明显^[7], 通过CT/MRI等检查无法对BIPI进行早期诊断, 极易发生漏诊、误诊情况, 影响患儿治疗时机, 当患儿表现出惊厥、脑水肿等症状时, 患儿已失去最佳治疗时机, 降低治疗效果^[8], 因此加强BIPI患儿早期诊断对提高患儿生存质量有重要意义。

MRI因其无辐射、无创等优势在现阶段新生儿脑损伤临床影像学检查中应用广泛, 但BIPI早期表现较为局限^[9], 且MRI检查设备不便移动, 难以进行床边检查, 在ICU中应用局限性较高; 而aEEG为新型无创脑功能检测技术, 其判断标准简单, 操作简便, 且受检查医师主观判断影响较小, 在

神经系统损伤诊断中应用较广^[1,8-9], 具有极高应用价值。aEEG的监测指标主要包括背景活动、电压连续性、睡眠-觉醒周期, 发生惊厥癫痫情况等, 其中aEEG的背景活动主要是反映被检测者的整体脑功能活动, 一般来说发现重度异常具有明确的诊断意义。aEEG的电压连续性主要是反映被检测者的脑功能活动变化情况, 一般来说连续性越好表明患儿脑功能活动越连续, 越稳定。发生惊厥、癫痫主要反映患儿脑功能异常放电情况。本研究结果发现: 在BIPI早期诊断中应用aEEG技术, 患儿背景图多出现不同程度中断波, 且振幅不均匀, 睡眠-觉醒周期不明显, 脑电图多表现为不成熟, 此现象可能与早产儿脑功能发育异常有关。大量研究^[8-9]显示: aEEG可作为早产儿脑损伤检测指标。同时, 结合hsCRP这一非特异性炎症标志物。hsCRP在健康机体内含量较低, 但当机体出现炎症反应(如感染等)时, hsCRP水平将在短时间内快速、显著提升^[10]; 临床中主要通过检测hsCRP水平判断机体组织是否出现急性损伤, 且hsCRP水平还可反映机体受损程度, 本研究中观察组hsCRP水平相比对照组明显更高, 且大多在24~48 h达峰值。另本研究发现: aEEG联合hsCRP对于判

断新生儿脑损伤的特异性达66.67%，敏感性可达82.67%。这表明aEEG和hsCRP联合检测一方面可以最大程度的提高患儿的敏感性，也可以有效地提高诊断的特异性。

综上所述，BIPI患儿aEEG图形及hsCRP水平相比健康新生儿有着较大差异，通过aEEG及hsCRP联合检测，可为BIPI早期临床诊断提供参考指导，应用价值显著。

参考文献

1. Yin XJ, Wei W, Han T, et al. Value of amplitude-integrated electroencephalograph in early diagnosis and prognosis prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4): 1099-1104.
2. 罗芳, 林慧佳, 王陈红, 等. 振幅整合脑电图对新生儿重症监护病房神经系统高风险危重患儿的脑功能监测意义[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(8): 614-620.
LUO Fang, LIN Huijia, WANG Chenhong, et al. Diagnostic value of amplitude-integrated electroencephalography in predicting outcome of newborn patients in neonatal intensive care unit[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2013, 51(8): 614-620.
3. 陈强, 关楚翘, 吴东亮, 等. 炎症标志物(白细胞、C-反应蛋白)与早产儿脑损伤相关性的探索[J]. *临床医学工程*, 2016, 23(2): 171-172.
CHEN Qiang, GUAN Chuqiao, WU Dongliang, et al. Exploration of the correlation between inflammatory markers (white blood cells, C-reactive protein) and brain injury in premature infants[J]. *Clinical Medical Engineering*, 2016, 23(2): 171-172.
4. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 71.
5. 孔朝红, 刘煜敏, 陶枫, 等. 脑电图在偏头痛患者中的诊断价值探讨[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(6): 1216-1219.
KONG Zhaohong, LIU Yumin, TAO Feng, et al. Diagnostic value of electroencephalogram in migraine patients. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(6): 1216-1219.
6. El Ters NM, Vesoulis ZA, Liao SM, et al. Term-equivalent functional brain maturational measures predict neurodevelopmental outcomes in premature infants[J]. *Early Human Development*, 2018, 119: 68-72.
7. Zhu X, Guo Y, Liu Y, et al. Amplitude-integrated electroencephalography for early diagnosis and prognostic prediction of hypoxic encephalopathy in preterm infants. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8795-8802.
8. El Ters NM, Vesoulis ZA, Liao SM, et al. Impact of brain injury on functional measures of amplitude-integrated EEG at term equivalent age in premature infants[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(8): 947-952.
9. Song J, Xu F, Wang L, et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 13810.
10. Reynolds LC, Pineda RG, Mathur A, et al. Cerebral maturation on amplitude-integrated electroencephalography and perinatal exposures in preterm infants[J]. *Acta Paediatrica*, 2014, 103(3): e96-e100.

本文引用: 汪微, 陈燕. 振幅整合脑电图联合超敏C-反应蛋白水平在早产儿脑损伤诊断中的应用价值[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1414-1419. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.012

Cite this article as: WANG Wei, CHEN Yan. Application value of amplitude integrated electroencephalogram combined with high sensitivity C-reactive protein level in diagnosis of brain injury in premature infants[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(6): 1414-1419. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.012