

近红外脑功能成像技术在新生儿缺氧缺血性脑病亚低温治疗中的应用前景

肖悦翡^{1,2} 肖农² 黄琴蓉² 段晓玲² 梁白兰¹

¹重庆医科大学第四临床学院,重庆 401331; ²重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400000

通信作者:肖农,Email: 158878085@qq.com

【摘要】 发生新生儿缺氧缺血性脑病的病理生理机制为脑缺氧,其病因多样,是导致新生儿死亡和病残的重要原因,对家庭及社会造成极大经济负担。近红外脑功能成像技术作为一种新的血氧脑功能成像技术,已有研究者将其用于早产儿及危重患儿脑损伤的诊断及治疗后评估。本文旨在探究近红外脑功能成像技术作为新生儿缺氧缺血性脑病的诊断,以及亚低温治疗中疗效评估新工具的应用前景。

【关键词】 新生儿; 缺氧缺血性脑病; 亚低温治疗; 近红外脑功能成像技术

基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项(cstc2019jcsx-msxmX0197)

Funding: Special Project of Chongqing Technology Innovation and Application Development (cstc2019jcsx-msxmX0197)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.01.019

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)病因多样,是导致新生儿期死亡、儿童脑瘫和智力障碍的主要原因之一,其发病率占足月活产儿的0.3%~0.6%,其中约有15%~20%的患儿于新生儿期内死亡,存活的新生儿中又有20%~30%会遗留不同程度的神经系统后遗症^[1]。目前新生儿HIE的临床治疗方法尚存争议,主要采用对症及神经保护治疗,其中亚低温治疗一直是目前新生儿HIE的主要治疗手段之一。多个大型荟萃及6个大型多中心RCT研究提示,亚低温治疗是新生儿HIE的有效方法,可显著降低新生儿期的死亡率及严重残疾的综合评分(相对风险=0.81),被循证医学推荐使用^[2-4]。

新生儿HIE的诊断除依靠其病史、临床表现、头颅影像学及脑电图检查等^[5-12],但因其各自存在检查短板及盲区,增加检查及镇静风险,而影响其在新生儿HIE诊断中的广泛使用。近红外脑功能成像技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)是近年来兴起的一种新的非侵入性光学血氧脑成像技术,它利用两种不同波长的近红外光探测大脑皮质的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白变化,有检查时间短、费用低、可床旁操作、安全无辐射、无痛等优势,越来越多地用于儿童神经系统相关疾病的诊断,在其安全性及结果可靠性方面得到证实^[13-16]。本文旨在探讨fNIRS技术在新生儿HIE的诊断、治疗效果及预后评估上的应用前景,为新生儿HIE临床诊疗提供更多检查及评估手段。

新生儿HIE的诊疗现状

新生儿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胎儿或新生儿选择性的脑、小脑皮质神经细胞坏死,病因复杂,涉及到母体、胎盘及胎儿本身的问题。大多数足月新生儿HIE发病机制,是因为部分或慢性缺氧导致全身血流进行了两次重新分布,进而出现大脑皮质受损^[17]。

目前临床上对于新生儿HIE诊断的辅助手段有头颅超声、脑电图、颅脑CT及MRI等。但上述检查存在各自优缺点,急需

新的检查方法予以补充及替代。如头颅超声安全无辐射、无痛,易于被儿童接受,可以检查脑室及周围组织出血,但其存在大脑皮质的检查盲区,不能检查大脑皮质出血及病变,不能判断脑损伤及缺血程度,仅能作为脑室周围出血检查的筛查手段,其结果不能用于临床上新生儿HIE的确诊检查方法。常规脑电图可以作为监测脑损伤后的大脑放电及损伤的区域,但其时限短,不能保证每次检查均能捕捉到异常放电,重复性不强,不能准确定位病灶位置,且通常是损伤后的检查,不能作为高危儿的筛查及预判。而颅脑CT可以准确判断出血及定位出血病灶,但因其存在辐射损伤,现已极少用于新生儿。颅脑MRI检查技术属于血氧脑成像技术,对于大脑皮质的缺氧缺血病变敏感,其特异性高,对新生儿HIE有诊断意义,但其检查所需时间较长,微小位移会引起图像伪迹,针对低龄儿童及危重监护患儿势必增加其搬运、麻醉风险,价格昂贵、预约等候检查的周期长,给临床诊疗带来诸多不便。针对在新生儿重症监护室治疗的新生儿,脑MRI的重复性不强,不能作为床旁及治疗后的常规评估检查。

新生儿HIE的治疗方面,主要依据国家卫生部制订的2011版足月儿HIE循证治疗指南,其中神经保护治疗中亚低温治疗被循证学推荐,亚低温治疗主要有头部亚低温(冰帽)和全身亚低温(冰毯系统)两种方式,新生儿HIE的亚低温治疗,不仅可以改善近期预后,还可为后续治疗赢得时间,是目前新生儿HIE的常规治疗方法^[18-19]。

fNIRS技术原理及其优缺点

fNIRS技术是一项新兴的非侵入性的光学成像技术,原理是通过发射近红外光(650~950 nm)穿透生物体表面,利用近红外光在神经细胞中血红蛋白吸收后的密度变化(包括含氧血红蛋白及脱氧血红蛋白)来反映脑组织血流量变化,进一步了解脑组织及神经细胞的缺氧程度。fNIRS本质是3D图像处理技术,是2 mm×2 mm×2 mm小立方体体素,空间分辨率10 Hz,可

通过大脑皮质自发性低频神经活动的静息态功能连接,研究不同皮质区域之间的相互作用,有助于研究人脑的内在功能结构。检查方法是通过佩戴光纤帽的方式,将近红外线通过光纤传入大脑皮质并接收信号。近红外线穿透力强,检测深度可达到大脑皮质以下 2.0~2.5 cm,其光线不被头皮及颅骨吸收,能覆盖大脑皮质病灶范围。近红外线在脑组织中的传播路径为香蕉型,可通过其传入和传出光线距离定位病灶位置。fNIRS 检查无噪音干扰,对检查环境要求低,监测的信号质量受患儿活动影响小,检查方式简单易操作,无禁忌证,检查时间短,费用低,可床旁、实时、数据同步,且可多次重复^[14,16]。其缺点在于,分辨力不及颅脑 MRI,且穿透力有限,对于大脑深部核团检查存在局限。其降噪技术尚不成熟,易受呼吸、心跳、情绪、动作、磁场影响,基线资料还需线性拟合处理才能得到数据。

fNIRS 技术在目前儿科领域的应用

目前已有报道,fNIRS 用于早产与脑疾病,自闭症、注意缺陷多动障碍、阅读障碍等常见的神经系统发育障碍,儿童及成人围手术期脑缺氧和低氧监测,以及新生儿内脏缺氧监测等领域^[20-25]。一项多国、多中心研究中 fNIRS 检测被用于指导早产儿氧疗^[26]。有研究^[27]发现,足月儿的对侧和同侧感觉运动皮质比早产儿有更多的激活区域,早产儿的血流动力学响应函数比足月儿局限,足月儿的血流动力学反应潜伏期比足月儿短。一项 fNIRS-EEG 联合检查痉挛患儿的研究^[28]发现,患儿发作的第一个阶段,氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白的在血流动力学中变化中有平行改变,证明痉挛与初始脑容量的变化有关。可见,fNIRS 技术用于儿童脑缺氧、用药后检测、脑损害、脑血流动力学以及新生儿窒息预后等研究有理论基础,也证实了 fNIRS 技术在儿童神经系统方面疾病监测的可靠性与安全性。

新生儿 HIE 亚低温治疗研究中的应用前景

足月新生儿 HIE 主要为大脑皮质缺氧缺血,因此 fNIRS 技术在新生儿 HIE 检查中有结构基础、有可行性^[29-32]。新生儿 HIE 的病例生理不是静止不变的,其损伤是不断进展,并持续存在的。如果缺氧时间持续存在超过 6 h,神经细胞能量代谢衰竭,会继发癫痫发作、细胞毒性水肿、神经炎症,最后导致细胞死亡,因此发病 6 h 内是开始亚低温治疗的窗口期,但目前研究表明,亚低温治疗治疗时间持续 72 h、脑温维持在(33.5±0.5)℃,可有效降低新生儿 HIE 的死亡率及致残率^[19,33-35]。但目前关于新生儿 HIE 亚低温治疗研究还存在盲区,如亚低温疗法主要针对神经系统具体部位、脑复温的时间和方法、亚低温治疗后的神经系统远期影响等等。

小结

fNIRS 技术与其他影像学检查手段相比,具有可操作性、可重复性、安全性等优势,可与其它检查同时进行,实时导出数据,可以为亚低温治疗后的疗效评估以及复温方法的探索提供一种可靠的检查方法。fNIRS 有可观的前景,可与脑 MRI 等其他检查相互弥补不足,在新生儿 HIE 的产前、产后诊断及治疗后的评估中发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] 王卫平,孙锬,常立文.儿科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2019.
- [2] Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al.Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(1):CD003311. DOI:10.1002/14651858.CD003311.pub3.
- [3] 卫生部新生儿疾病重点实验室,复旦大学附属儿童医院,中国循证儿科杂志编辑部,等.足月儿缺氧缺血性脑病循证治疗指南(2011-标准版)[J].中国循证儿科杂志,2011,6(5):327-335. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2011.05.003.
- [4] 卫生部新生儿疾病重点实验室,复旦大学附属儿童医院.亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病方案(2011)[J].中国循证儿科学杂志,2011,6(5):337-339. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2011.05.005.
- [5] 周静,曾燕荣,陈洁,等.颅脑超声检查母体妊娠期糖尿病的新生儿脑损伤的诊断价值[J].中国超声医学杂志,2020,30(8):711-714. DOI:10.3969/j.issn.1002-0101.2020.08.012.
- [6] 王冠嘉.超声对新生儿获得性脑损伤的诊断价值[J].现代医药卫生,2020,36(9):1368-1370.
- [7] 陆雅静,陶安宇,李伟,等.早产儿不同程度脑损伤的超声表现及其临床影响因素分析[J].临床超声医学杂志,2019,32(11):811-814. DOI:10.16245/j.cnki.issn1008-6978.2019.11.004.
- [8] 李建波,杜邦,李宁.振幅整合脑电图在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用价值[J].中国实用医药,2020,30(19):46-47. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.19.017.
- [9] 杜晓宁,严慧芳,李莉,等.动态脑电图在新生儿缺血缺氧性脑病中的应用研究[J].川北医学院学报,2016,31(2):194-197.
- [10] 罗鹰,陈首名,马方伟.多层螺旋 CT 在新生儿缺血缺氧性脑病诊断及预后评估中的应用[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2019,28(7):16-18.
- [11] 朱振国,姜嫄,孙赞,等.MRI 与 CT 影像诊断新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤程度的价值[J].中国妇幼保健,2018,(21):4981-4984.
- [12] 毛健.新生儿缺氧缺血性脑病磁共振诊断与损伤类型的分类建议[J].中国当代儿科杂志,2017,(12):1225-1233.
- [13] Harteman JC, Nikkels PGJ, Benders MJNL, et al. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury [J]. J Pediatr, 2013, 163(4):968-995. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.06.010.
- [14] 王强,林淑娟,罗致诚.无创伤红外光谱脑血氧监测仪[J].国外医学·生物医学工程分册,1998,15(1):19-26.
- [15] Yamashita Y, Maki A, Koizumi H. Wavelength dependence of the precision of noninvasive optical measurement of oxy-, deoxy-, and total-hemoglobin concentration [J]. Med Phys, 2001, 28(6):1108-1114. DOI:10.1118/1.1373401.
- [16] 杨健,刘钊.功能近红外脑成像在儿科临床中的应用[J].中华实用儿科临床杂志,2014,18(10):1363-1367.
- [17] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2019.
- [18] Nair J, Kumar VHS. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates [J]. Children, 2018, 5(7):99. DOI:10.3390/children5070099.
- [19] 田智琛,张宣,尹晓娟.亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展[J].中国儿童保健杂志,2021,12(3):292-295.
- [20] Rao R, Trivedi S, Distler A, et al. Neurodevelopmental outcomes in

- neonates with mild hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia [J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36 (13) : 1337-1343. DOI: 10.1055/s-0038-1676973.
- [21] Kita Y, Gunji A, Inoue Y, et al. Self-face recognition in children with autism spectrum disorders; a near-infrared spectroscopy study [J]. *Brain Dev*, 2011, 33 (6) : 494-503. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.11.007.
- [22] Obrig H. NIRS in clinical neurology-a "promising" tool [J]. *Neuroimage*, 2014, 85 (1) : 535-546. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.045.
- [23] Fukuda M. Near-infrared spectroscopy in psychiatry [J]. *Brain Nerve*, 2012, 64 (2) : 175-183.
- [24] Imai M, Watanabe H, Yasui K, et al. Functional connectivity of the cortex of term and preterm infants and infants with Down's syndrome [J]. *Neuroimage*, 2014, 85 (1) : 272-278. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.080.
- [25] Li Y, Yu D. Weak network efficiency in young children with Autism Spectrum Disorder: Evidence from a functional near-infrared spectroscopy study [J]. *Brain Cogn*, 2016, 108 : 47-55. DOI: 10.1016/j.bandc.2016.07.006.
- [26] 邹雨晨, 李燕芳, 丁颖. 早期高级认知发展与前额叶功能发育的 fNIRS 研究 [J]. *心理发展与教育*, 2015, 10 (6) : 761-768. DOI: 10.16187/j.cnki.issn1001-4918.2015.06.16.
- [27] De Oliveira SR, de Paula Machado ACC, de Paula JJ, et al. Association between hemodynamic activity and motor performance in six-month-old full-term and preterm infants: a functional near-infrared spectroscopy study [J]. *Neurophotonics*, 2018, 5 (1) : 011016. DOI: 10.1117/1.NPh.5.1.011016.
- [28] Bourel-Ponchel E, Mahmoudzadeh M, Delignières A, et al. Non-invasive, multimodal analysis of cortical activity, blood volume and neurovascular coupling in infantile spasms using EEG-fNIRS monitoring [J]. *NeuroImage Clin*, 2017, 15 : 359-366. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.05.004.
- [29] Yu Y, Zhang K, Zhang L, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1 (1) : CD010947. DOI: 10.1002/14651858.CD010947.pub2.
- [30] Martini S, Corvaglia L. Splanchnic NIRS monitoring in neonatal care: rationale, current applications and future perspectives [J]. *J Perinatol*, 2018, 38 (5) : 431-443. DOI: 10.1038/s41372-018-0075-1.
- [31] Pichler G, Baumgartner S, Biermayr M, et al. Cerebral regional tissue Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in preterm neonates during immediate transition after birth (COSGOD III): an investigator-initiated, randomized, multi-center, multi-national, clinical trial on additional cerebral tissue oxygen saturation monitoring combined with defined treatment guidelines versus standard monitoring and treatment as usual in premature infants during immediate transition: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2019, 20 (1) : 178. DOI: 10.1186/s13063-019-3258-y.
- [32] 蒋滔滔, 高延, 罗小杏, 等. 脑氧饱和度检测对脑损伤综合征婴儿脑功能的评定 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 5 (23) : 460-461.
- [33] Pichler G, Urlesberger B, Baik N, et al. Cerebral oxygen saturation to guide oxygen delivery in preterm neonates for the immediate transition after birth: A 2-center randomized controlled pilot feasibility trial [J]. *J Pediatr*, 2016, 170 : 73-78. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.053.
- [34] Wassink G, Davidson JO, Lear CA, et al. A working model for hypothermic neuroprotection [J]. *J Physiol*, 2018, 596 (23) : 5641-5654. DOI: 10.1113/JP274928.
- [35] Bainbridge A, Tachtsidis I, Faulkner SD, et al. Brain mitochondrial oxidative metabolism during and after cerebral hypoxia-ischemia studied by simultaneous phosphorus magnetic-resonance and broadband near-infrared spectroscopy [J]. *Neuroimage*, 2014, 102 (1) : 173-183. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.016.
- [36] Davies A, Wassink G, Bennet L, et al. Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14 (10) : 1678-1683. DOI: 10.4103/1673-5374.257512.

(修回日期:2021-12-27)

(本文编辑:汪玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,《中华物理医学与康复杂志》对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:①品种、品系及亚系的确切名称;②遗传背景或其来源;③微生物检测状况;④性别、年龄、体重;⑤质量等级及合格证书编号;⑥饲养环境和实验环境;⑦健康状况;⑧对实验动物的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级。卫生部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。