

· 综 述 ·

早产儿脑损伤的非创伤性检查方法

房巧燕 综述, 陈贻骥 审校

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心 400014)

关键词: 婴儿, 早产; 脑损伤; 方法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.06.024

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)06-0668-02

近年来我国早产儿占新生儿出生总数的比例呈增长趋势, 随着新生儿重症监护室(NICU)技术的提高, 早产儿的存活率也大大提高。然而早产儿脑发育不成熟, 易发生各类脑损伤, 如颅内出血、脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)等, 与日后发生的脑瘫、认知能力障碍等有关, 严重影响了早产儿的生存质量。早产儿脑损伤常缺乏特异性的临床表现和实验室生化指标, 明确诊断在相当程度上需依赖影像学检查。近年来, 随着科学技术的发展和对早产儿脑损伤认识的深入, 在常规影像学检查的基础上, 一些其他非创伤性方法也逐渐应用于早产儿脑损伤的检测, 现对其作一概述。

1 早产儿脑损伤的神经病理学分类

早产儿脑损伤根据神经病理学分类包括: (1) 脑白质损伤(white matter damage, WMD), 如 PVL、脑室周围白质区出血及梗死(periventricular hemorrhage or infarction, PVH or PVI)、晚期的脑室扩张(ventriculomegaly)。(2) 非脑实质区的出血, 如脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH)、蛛网膜下腔出血及脉络丛出血。(3) 其他部位损伤, 如脑实质、小脑、脑干出血。其中以 PVH-IVH 和 PVL 最为常见。

2 早产儿脑损伤的诊断

中华医学会儿科学分会新生儿组制订了早产儿脑损伤的临床和影像学诊断建议^[1], 强调了影像学方法在早产儿脑损伤诊断中的重要性。美国新生儿神经学会影像指南也指出影像学方法在早产儿脑损伤中的必要性^[2]。早产儿脑损伤的确诊也必须依赖影像学方法。

3 早产儿脑损伤的常规检查方法

3.1 头颅 B 超(US)

US 无射线损害且经济、方便, 目前仍为早产儿脑损伤的首选检查方法。出血部位在 B 超显示为高回声区, 容易发现, 所以 B 超对于胚胎发生基质、脑室内及其他部位的出血, 以及出血后脑积水的显示率较高。当血凝块吸收后, 原来出血部位的高回声区消失。目前提倡出生后 3~5 d 内进行初次检查, 以后每隔 1 周复查, 直至出院, 出院后也需定期随访 US^[3]。美国新生儿神经学会影像指南推荐, 对胎龄小于 30 周的早产儿进行常规 US 筛查, 并予长期随访。

3.2 核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)

MRI 价格较贵但无放射性损害, 由于对 PVH 或 IVH 诊断的敏感度并不优于 US, 因此一般不作为早产儿脑损伤的首选检查方法。但 MRI 对晚期 PVL 诊断比较有价值, 除发现囊腔改变外, 还可显示脑白质减少、脑室增大、脑室壁不规则、神经胶质增生及髓鞘形成延迟等, 且 US 不易诊断的脑实质点状出血和旁矢状区损伤, MRI 也能清晰诊断^[4]。

4 其他非创伤性检查方法

在目前常规影像学基础上探索了一些新的方法, 对早产儿脑损伤的早期诊断及预后评估都有重要意义。

4.1 脑电图(EEG)和 US 的联合应用

黎小秀和张旭^[5]对 256 例早产儿应用 EEG 扫描和 US 进行了诊断评估。US 可直接显示脑组织的结构。EEG 能客观、直接、迅速地反映脑功能发育状态、损害程度及判断病情, 因为不同的胎龄及不同的状态脑电波有不同的标准。结果显示两种方法在诊断早产儿脑损伤方面(48 h)差异有统计学意义($P < 0.05$); 7 d 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两者结合进行能够弥补其不足, 对脑功能损伤的诊断及预后的评价具有重要的意义。

4.2 磁共振弥散成像(diffusion-weighted imaging, DWI)

DWI 是 MRI 新近发展的一种成像技术, 它对水分子的随机运动(布朗运动)非常敏感。当水分子弥散正常时, 其图像显示高信号改变。当水分子弥散受限制时, DWI 上就会出现异常高信号。在早产儿脑损伤中, 脑白质缺血后数小时的病理变化是轴突水肿。2003 年, 国外就有报道证实 DWI 能对早产儿脑白质情况作出客观的评估。姚裕家^[6]的研究也证明 DWI 对 PVL 的早期阶段及水肿期十分敏感。根据最近我国学者研究显示, 在脑白质损伤的第 1 周, DWI 显示出异常高信号, 而常规 MRI 的 T1 相显示正常或者轻微高信号, T2 相有或者没有高信号, 在弥散性脑损伤中, DWI 显示出异常高信号, 而在常规 MRI 中无明显异常信号^[7]。此项研究表明 DWI 可先于常规 MRI 发现病变。

4.3 弥散张量磁共振成像(diffusion tensor imaging, DTI)

DTI 图像反映脑白质纤维束的走行方向, 称为脑白质束成像。国外学者首先证明, DTI 的纤维跟踪技术在检测早产儿脑损伤中具有可行性。有研究指出, 常规 MRI 在早产儿健康方面的预后没有多大作用, 而 DTI 在这方面具有一定优势^[8]。因此, 将 MRI 与 DTI 联合应用, 可非常精确地提供大脑各个区域结构与功能的关系, 对评估早产儿脑损伤预后方面具有重要意义。

4.4 近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)

近红外光谱测定技术是通过波长为 700~900 nm 的近红外光进入脑组织后, 通过空间吸收光谱的原理, 可无损、实时、连续、直接测得局部脑组织的氧饱和度(regional oxygen saturation, rSO₂), 以及脑组织中氧化血红蛋白和脱氧血红蛋白变化量的技术^[9]。近十余年, 它在新生儿临床应用方面有一定的发展。采用 NIRS 能连续检测 rSO₂, 可以更加及时、准确、客观地反映脑组织实际动态的供氧情况, 有助于临床医师更及时、准确地实时评估是否存在缺氧性脑损伤的危险, 为尽早和彻底干预提供有力的证据, 也有助于疗效评估及用药疗程的确定^[10]。

5 结 语

综上所述, 目前早产儿脑损伤的确诊仍需依赖影像学检查。各种非创伤性检查方法能使早产儿脑损伤在出现早期病理改变时即被发现, 也为早产儿脑损伤的预后评估提供了依据。临床应高度警惕早产儿脑损伤, 一旦发现早产儿有任何缺

氧、缺血因素都应想到脑损伤可能,应积极应用各种可行的检测方法尽早明确,对已经发生脑损伤的早产儿也应积极运用各种检查方法评估其预后。

参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(1):34-36.
 [2] 陈惠金. 美国神经学会新生儿神经影像指南[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(2):157-160.
 [3] 阮珊三, 刘维民, 马金凤, 等. 早产儿脑损伤 225 例超声诊断及高危因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(4):380-383.
 [4] 方润婷, 陈志风, 李锐钦, 等. 33 例早产儿脑白质损伤的临床及 MRI 特征分析[J]. 当代医学, 2009, 15(9):30-31.
 [5] 黎小秀, 张旭. 早产儿脑损伤的诊断评估[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(7):38-39.

[6] 姚裕家. 早产儿脑损伤的病因及病理生理机制研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(3):163-165.
 [7] Chen D, Mao J, Li J, et al. Clinical and imaging features in late preterm infants with cerebral white matter damage[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2010, 12(5):321-326.
 [8] Cerebral Palsy International Research Foundation. Injury to the preterm brain and cerebral palsy——part 1: clinical aspects of injury to the preterm brain [EB/OL]. <http://cpirf.org/stories/1821> (accessed 7 April 2010).
 [9] Jöbsis FF. Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters[J]. Science, 1997, 198(4323):1264-1267.
 [10] 周丛乐, 刘云峰, 张家洁, 等. 新生儿局部脑组织氧检测的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7):517-522.

(收稿日期:2011-02-16)

• 综 述 •

孕妇外周血中胎儿有核红细胞分离和应用研究

肖克林, 王辉林 综述, 熊礼宽[△] 审校

(广东省深圳市宝安妇幼保健院中心实验室 518133)

关键词: 孕妇; 胎儿; 研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.06.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)06-0669-02

无创性产前实验诊断是指利用非侵入性方法获取胎儿细胞或核酸等物质,用于诊断胎儿是否携带遗传性疾病和先天性疾病。与传统羊水穿刺、绒毛膜取样等方法相比,该类方法最大的优势是不会引起孕妇感染、胎儿流产等并发症,因此成为当前研究的热点。现就孕妇外周血中分离胎儿有核红细胞(fetal nucleated red blood cells, FNRBC)进行产前诊断研究的现状综述如下。

1 胎儿有核红细胞的分离

1.1 微流控技术 微流控技术(microfluidics)是利用高度敏感的微流控设备(包含 1 个微流控芯片和 1 个磁性装置)从孕妇外周血中回收和纯化有核红细胞的一项技术,它利用有核红细胞的固有特征,分离过程中无需任何抗体,并且分离效率较高。Huang 等^[1]利用此法从 58 例孕妇外周血中分离出 FNRBC,发现其产量约为磁激活细胞分选法或 SBA 亲和素分离法的 10~20 倍。Daniel 等^[2]利用微流控第 3 代技术回收纯度高达 74% 的 FNRBC。

1.2 流式细胞仪分选法 流式细胞仪(flow cytometer, FCM)又称为荧光激活细胞分选仪(fluorescence activated cell sorter, FACS),该方法是目前最常用的胎儿有核细胞分离技术之一。目前此法多是与密度梯度离心法等方法联合使用。D'Souza 等^[3]就先利用密度梯度离心法分离孕妇血液中单个核细胞,然后再运用流式细胞仪分选法从中分选出胎儿有核细胞,最后运用巢氏 PCR 技术检测 β-珠蛋白生成障碍性贫血基因突变状况,取得较好的结果。

1.3 磁激活细胞分选法 磁激活细胞分选法(magnetic activated cell sorter, MACS)是一种免疫磁性分离技术,它先将磁性微粒包被单克隆抗体,然后将其与细胞上的特异抗原结合,

在外加磁场的作用下,将结合单克隆抗体的细胞分离出来。Kwon 等^[4]利用双密度梯度离心法结合此法从母血中分离富集 FNRBC,发现其产量高于以前的一些相关报道。

1.4 密度梯度离心法 密度梯度离心法(density gradient centrifugation, DGC)根据胎儿细胞与母体细胞在体积、密度、沉降系数等方面的不同,利用分离液通过离心的方法将胎儿细胞分离出来。根据分离时所利用的介质密度不同,分为单密度、双密度和不连续密度梯度离心法 3 种。密度梯度离心法操作简便、费用较低、所需时间较短,但获得的 FNRBC 数量较少、纯度较低,直接用于产前诊断不太适合,因而一般作为分离的第一步和其他方法结合应用^[3-4]。

1.5 亲和素分离法 亲和素分离法是利用半乳糖特异凝集素(galactose-specific lectin)或大豆凝集素(soy bean agglutinin, SBA)选择性地黏附 FNRBC,从而达到从孕妇外周血中分离 FNRBC 的目的。此方法利用了 FNRBC 表面含有大量的半乳糖基这一特性。Babochkina 等^[5]比较了 SBA 亲和素分离法和磁激活细胞分选法从孕妇外周血中分离 FNRBC 的效率,发现 SBA 凝集素法分离的细胞数目比 MACS 法大约高 8 倍。

1.6 单细胞显微操作分离法 单细胞显微操作分离法(micro-manipulation)是在显微镜下从形态学上识别 FNRBC,并用微操作器将其逐一挑取出,然后用于产前诊断。Nagy 等^[6]利用此法分离 FNRBC,取得了较好的实验结果,证实了该方法的可靠性。

2 胎儿有核红细胞的临床应用

2.1 胎儿性别的测定 胎儿性别检测主要是根据性染色体 Y 和 X 在基因结构上存在差异来进行检测,从而达到区别胎儿性别的目的。Krabchi 等^[7]利用双色引物原位标记(primed in

[△] 通讯作者, E-mail: xionglk@yahoo.com.