

引用本文:王红坡,闫瑞芳,韩东明,等.磁敏感加权成像联合血清脑源性神经营养因子、水通道蛋白-4检测对新生儿窒息早期脑损伤的诊断价值[J].安徽医药,2021,25(7):1343-1346.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.017.



◇临床医学◇

磁敏感加权成像联合血清脑源性神经营养因子、水通道蛋白-4检测对新生儿窒息早期脑损伤的诊断价值

王红坡^a,闫瑞芳^a,韩东明^a,李玉侠^a,鲁广建^b

作者单位:新乡医学院第一附属医院,^a磁共振科,^b检验科,河南 卫辉 453100

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201602151)

摘要: 目的 对新生儿窒息脑损伤病人进行磁敏感加权成像(SWI)检查,并检测血清脑源性神经营养因子(BDNF)、水通道蛋白-4(AQP-4)水平,评估联合检查对新生儿窒息脑损伤的诊断价值。方法 选取2017年5月至2019年5月在新乡医学院第一附属医院出生的新生儿窒息脑损伤病人(观察组)123例作为研究对象,同期出生的健康新生儿(对照组)125例作为对照。对两组新生儿进行SWI检查;采集两组新生儿清晨外周血提取血清,利用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中BDNF、AQP-4表达水平;采用四格表分析评估SWI检查对新生儿窒息脑损伤的诊断价值;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清BDNF、AQP-4表达水平对新生儿窒息脑损伤的诊断价值。结果 观察组采用SWI检查的患病检出率(86.2%)、血清AQP-4水平(148.73 ± 48.74) ng/mL高于对照组[(35.2%)、(98.56 ± 30.93) ng/mL] ($P < 0.05$);血清BDNF水平(1.35 ± 0.30) ng/mL明显低于对照组(1.79 ± 0.54) ng/mL ($P < 0.05$)。SWI检测新生儿窒息脑损伤的灵敏度为86.2%,特异性为64.8%,准确度为75.4%;BDNF灵敏度为86.2%,特异性为64.0%,准确度为75.0%;AQP-4灵敏度为75.6%,特异性为75.2%,准确度为75.4%。SWI联合血清BDNF、AQP-4水平检测新生儿窒息脑损伤的灵敏度为95.1%,特异性为89.6%,准确度为92.3%,误诊率为10.4%,漏诊率为4.9%,约登指数为84.7%,阳性预测值为90.0%,阴性预测值为94.9%;与单独检测相比,三者联合检测诊断新生儿窒息脑损伤的灵敏度、特异性和准确度均明显升高($P < 0.05$)。结论 新生儿窒息脑损伤病人采用SWI检查的患病检出率高于健康对照组,血清AQP-4水平明显升高,血清BDNF水平明显降低,SWI检查、血清BDNF、AQP-4水平对新生儿窒息脑损伤均有一定诊断价值,三者联合检测对新生儿窒息脑损伤的诊断价值更高,可用于临床借鉴。

关键词: 新生儿窒息; 缺氧缺血,脑; 磁敏感加权成像; 血清; 脑源性神经营养因子; 水通道蛋白-4; 诊断价值

Diagnostic value of susceptibility weighted imaging combined with serum brain-derived neurotrophic factor and aquaporin-4 in early brain injury of neonatal asphyxia

WANG Hongpo^a, YAN Ruifang^a, HAN Dongming^a, LI Yuxia^a, LU Guangjian^b

Author Affiliation:^aDepartment of Magnetic Resonance, ^bClinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan 453100, China

Abstract: **Objective** To perform magnetic susceptibility weighted imaging (SWI) in neonatal asphyxia patients with brain injury, and detect the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and aquaporin-4 (AQP-4) in serum, and evaluate the diagnostic value of SWI combined with levels of serum BDNF and AQP-4 in neonatal asphyxia brain injury. **Methods** 123 neonatal asphyxia patients with brain injury patients (observation group) born in The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from May 2017 to May 2019 were selected as the study subjects, and 125 healthy neonates (control group) born in the same period were selected as the control group. The newborns of two groups underwent SWI examination; serum was collected from peripheral blood of two groups of newborns in the morning, the expression levels of BDNF and AQP-4 in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); four-table analysis was used to evaluate the diagnostic value of SWI in neonatal asphyxia brain injury; the diagnostic values of levels of serum BDNF and AQP-4 in neonatal asphyxia brain injury were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The prevalence of disease by SWI (86.2%) and serum AQP-4 level (148.73 ± 48.74) ng/mL in the observation group were higher than those in the control group [(35.2%), (98.56 ± 30.93) ng/mL] ($P < 0.05$); and the serum BDNF level (1.35 ± 0.30) ng/mL was lower than that in the control group (1.79 ± 0.54) ng/mL ($P < 0.05$). The sensitivity of SWI for neonatal asphyxia patients with brain injury was 86.2%, the specificity was 64.8%, the accuracy was 75.4%, BDNF was 86.2%, the specificity was 64.0%, the accuracy was 75.0%, AQP-4 was 75.6%, specificity was 75.2%, accuracy was 75.4%. The sensitivity of SWI combined with levels of serum BDNF and AQP-4 for neonatal asphyxia brain injury was 95.1%, the specificity was 89.6%, the accuracy was 92.3%, the misdiagnosis rate was 10.4%, the rate of missed diagnosis was 4.9%, the Yoden index was 84.7%, the positive predictive value was 90.0%, and the negative predictive

value was 94.9%. Compared with the single tests, the sensitivity, specificity and accuracy of the three combined test in the diagnosis of neonatal asphyxia brain injury were significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusions** The prevalence of neonatal asphyxia brain injury by SWI is higher than that of healthy control group, the serum AQP-4 level is significantly higher and the serum BDNF level is significantly lower. SWI, serum BDNF and AQP-4 levels have certain diagnostic value for neonatal asphyxia brain injury. The combined detection of them has higher diagnostic value for neonatal asphyxia brain injury and can be used for clinical reference.

Key words: Asphyxia neonatorum; Hypoxia-ischemia, brain; Susceptibility weighted imaging; Serum; Brain-derived neurotrophic factor; Aquaporin-4; Diagnostic value

新生儿窒息是围生期由于呼吸和血液循环障碍,使得新生儿娩出后 1 min,仅有心跳而未建立起自主呼吸或规律性呼吸的缺氧状态,其发生会使多个系统出现缺血缺氧性损害,其中,脑损伤是新生儿窒息常出现的损害^[1-3]。脑损伤有颅内出血、脑水肿、缺氧缺血性脑病等多种类型,严重时威胁新生儿生命^[4-5]。早期确诊新生儿窒息发生后出现脑损伤可及时进行干预治疗^[6]。磁敏感加权成像(SWI)是新生儿缺血缺氧性脑病的常用诊断指标^[7],即病变区出现点状、斑片状低信号,但对疾病进行诊断时缺乏特异性。脑源性神经营养因子(BDNF)、水通道蛋白-4(Aquaporin-4, AQP-4)分别与新生儿缺氧缺血性脑病、脑水肿密切相关^[8-9]。但SWI联合血清BDNF、AQP-4水平检测对新生儿窒息脑损伤的诊断价值尚未有人研究。本研究将通过对新生儿窒息脑损伤病人进行SWI检查、血清BDNF、AQP-4水平检测,评估三者联合对新生儿窒息脑损伤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年5月至2019年5月在新乡医学院第一附属医院出生的新生儿窒息脑损伤病人(观察组)123例作为研究对象,其中,颅内出血病儿38例,脑水肿病儿34例,缺氧缺血性脑病病儿51例。同期出生的健康新生儿(对照组)125例作为对照。

纳入标准:(1)经影像学检测,确诊为新生儿窒息脑损伤。(2)均为单胎。(3)胎龄>34周。(4)出生体质量>2 500 g。(5)近亲属对本研究调查知情并签署知情同意书。(6)本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

排除标准:(1)先天性出生缺陷、染色体异常、遗传代谢病、感染性疾病病儿或患有影响SWI检查、血清BDNF、AQP-4水平疾病者。(2)低体质量新生儿或早产儿。(3)孕母/新生儿资料不全者。(4)不服从检查安排者。

1.2 试剂与仪器 超导型磁共振扫描仪GE 3T(750)。人BDNF、AQP-4酶联免疫(ELISA)试剂盒(货号分别为H-EL-BDNF、ZY-AQP4-Hu)均购自上海泽叶生物科技有限公司;酶标仪上海科华

(ST360)。

1.3 SWI检查 于新生儿出生后3~10 d内进行SWI检查,新生儿检查前30 min 10%水合氯醛口服或灌肠进行催眠。新生儿熟睡后取仰卧位,使用海绵固定头部,双耳塞棉花,期间注意通风与保暖,采用超导型磁共振扫描仪对头颅进行SWI扫描,扫描序列包括横轴位与矢状位。所得图像由两名专业放射科医生进行读取,SWI图像低信号视为血管外出血,观察病灶部位、数量、大小、范围等,统一意见后记录观察结果,判断是否为新生儿窒息脑损伤病人。

1.4 血液采集及指标检测 清晨抽取新生儿空腹外周静脉血10 mL,4 ℃ 3 000 r/min离心10 min,吸取上层血清置于无菌EP管中待检。

使用ELISA法检测新生儿BDNF、AQP-4表达水平,试验方法均按照试剂盒说明书进行。使用酶标仪于波长450 nm时测定吸光度值,取3次重复平均值,测定标准液吸光度结果,结合标准液浓度绘制出标准曲线,得出换算方程,计算BDNF、AQP-4表达水平。

1.5 统计学方法 统计分析均采用统计学软件SPSS 24.0进行处理。符合正态分布的计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间比较行 t 检验;计数资料均以例(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。采用四格表分析评估SWI的诊断价值。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清BDNF、AQP-4水平对新生儿窒息脑损伤病人的诊断价值,检验水准(α)为0.05;诊断价值比较行 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组新生儿的性别、出生质量、胎龄、生产方式的均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组新生儿一般资料比较

组别	例数	性别男/女/例	出生体质量/(g, $\bar{x} \pm s$)	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	生产方式(正常产/剖宫产)/例
对照组	125	63/62	3 192.85 $\pm$ 268.75	39.1 $\pm$ 1.09	88/37
观察组	123	63/60	3 165.37 $\pm$ 169.26	38.9 $\pm$ 1.76	79/44
$\chi^2(t)$ 值		0.017	(0.962)	(1.078)	1.074
P 值		0.897	0.337	0.282	0.300

2.2 两组新生儿SWI检测情况 与对照组44(35.2%)相比,观察组新生儿窒息脑损伤病人患病检出率106(86.2%)明显升高($\chi^2=67.411, P=0.000$)。

2.3 两组新生儿血清BDNF、AQP-4水平 与对照组相比,观察组新生儿窒息脑损伤病人血清BDNF水平明显降低($P<0.05$),AQP-4水平明显升高($P<0.05$)。见表2。

表2 两组新生儿血清脑源性神经营养因子(BDNF)、水通道蛋白-4(AQP-4)水平比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	BDNF/(ng/mL)	AQP-4/(ng/mL)
对照组	125	1.79±0.54	98.56±30.93
观察组	123	1.35±0.30	148.73±48.74
t值		7.914	9.694
P值		0.000	0.000

注:BDNF为脑源性神经营养因子,AQP-4为水通道蛋白-4。

2.4 SWI对新生儿窒息脑损伤病人的诊断分析 SWI诊断新生儿窒息脑损伤是否发生,灵敏度为86.2%(106/123),特异性为64.8%(81/125),准确度为75.4%(187/248),误诊率为35.2%(44/125),漏诊率为13.8%(17/123),约登指数为51.0%,阳性预测值为70.7%(106/150),阴性预测值为82.7%(81/98)。

2.5 血清BDNF、AQP-4水平对新生儿窒息脑损伤病人的诊断分析 对诊断新生儿窒息脑损伤是否发生,BDNF的ROC曲线下面积为0.795(95%CI:0.738~0.851),截断值为1.653 ng/mL,灵敏度为86.2%,特异性为64.0%,准确度为75.0%,误诊率为36.0%,漏诊率为13.8%,约登指数为50.2%,阳性预测值为70.2%,阴性预测值为82.5%;AQP-4的ROC曲线下面积为0.796(95%CI:0.739~0.852),截断值为118.975 ng/mL,灵敏度为75.6%,特异性为75.2%,准确度为75.4%,误诊率为24.8%,漏诊率为24.4%,约登指数为50.8%,阳性预测值为75.0%,阴性预测值为75.8%。见图1。

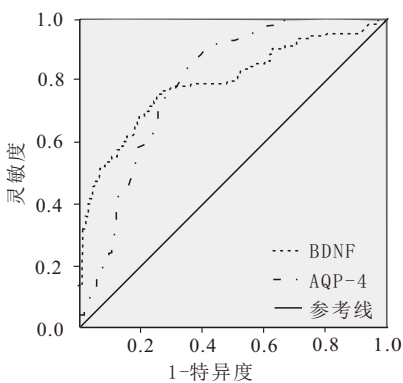


图1 ROC分析血清脑源性神经营养因子(BDNF)、水通道蛋白-4(AQP-4)水平对新生儿窒息脑损伤病人的诊断价值

2.6 SWI联合血清BDNF、AQP-4水平对新生儿窒息脑损伤病人的诊断分析 对诊断新生儿窒息脑损伤是否发生,SWI联合血清BDNF、AQP-4水平的灵敏度为95.1%(117/123),特异性为89.6%(112/125),准确度为92.3%(229/248),误诊率为10.4%(13/125),漏诊率为4.9%(6/123),约登指数为84.7%,阳性预测值为90.0%(117/130),阴性预测值为94.9%(112/118)。

2.7 四种诊断方法的诊断价值 四种方法诊断新生儿窒息脑损伤是否发生的差异有统计学意义($P<0.05$)。与SWI诊断相比,AQP-4诊断的灵敏度明显降低($P<0.05$),SWI联合血清BDNF、AQP-4水平诊断的灵敏度、特异性和准确度均明显升高($P<0.05$);与BDNF诊断相比,AQP-4诊断的灵敏度明显降低($P<0.05$),SWI联合血清BDNF、AQP-4水平诊断的灵敏度、特异性和准确度均明显升高($P<0.05$);与AQP-4诊断相比,SWI联合血清BDNF、AQP-4水平诊断的灵敏度、特异性和准确度均明显升高($P<0.05$)。见表3。

表3 新生儿窒息脑损伤四种方法的诊断价值比较/例(%)

诊断方法	观察组患病人 数(灵敏度)	对照组患病 人数(特异性)	新生儿诊断正确 的人数(准确度)
SWI	106(86.2)	81(64.8)	187(75.4)
BDNF	106(86.2)	80(64.0)	186(75.0)
AQP-4	93(75.6) ^{①②}	94(75.2)	187(75.4)
SWI+BDNF+AQP-4	117(95.1) ^{①②③}	112(89.6) ^{①②③}	229(92.3) ^{①②③}
χ^2 值	19.254	27.402	33.315
P值	0.000	0.000	0.000

注:BDNF为脑源性神经营养因子,AQP-4为水通道蛋白-4,SWI为磁敏感加权成像。

①与SWI相比, $P<0.05$ 。②与BDNF相比, $P<0.05$ 。③与AQP-4相比, $P<0.05$ 。

3 讨论

新生儿窒息脑损伤主要特征为脑部出现损伤,新生儿缺氧缺血性脑病、脑水肿颅内出血均为其严重类型,易导致脑神经元不可逆坏死,严重威胁病人生命安全^[10-11]。数据表明,全球5岁以下儿童死亡人群中,新生儿占比最高,而死于新生儿窒息的病人约占死亡新生儿的1/4,每年在亚太地区中的人数可高达一百万人^[12-13]。目前,影像学诊断脑损伤的研究多集中于新生儿缺氧缺血性脑病这一类型,针对所有脑损伤类型的研究较少^[14]。因此,寻找能够准确判断新生儿窒息脑损伤的诊断方法具有重要意义。

SWI是新兴影像学诊断技术,对以去氧血红蛋白、正铁血红蛋白和含铁血黄素等形式存在的铁十

分敏感,是可以对铁进行定量测量的技术,可用于辅助诊断与血液相关的一些疾病,但在颅脑白质病变上的检测存在不足,宜同其他检测手段配合使用^[15-16]。王瑞珠等^[17]使用SWI对已确诊为新生儿缺氧缺血性脑病的病儿进行检测,发现SWI能更准确地反应病人的病情轻重程度。BDNF是脑源性神经营养因子,具有促使神经轴突生长、营养神经等作用,其水平降低是病人神经功能损伤的标志。田桦等^[18]研究发现,通过治疗提高重度缺氧缺血性脑病新生儿血清BDNF含量,可减轻病儿的神经功能损伤,并抑制神经元凋亡。AQP-4是水特异性通道蛋白,具有参与水盐代谢分布、调节渗透压、维持颅内水平衡的作用,其水平升高是新生儿脑水肿的重要标记。有研究表明,AQP-4在大鼠脑出血后脑水肿形成时过度表达,其动态变化与神经反应、脑细胞水肿联系密切^[19]。

本研究结果表明,观察组新生儿窒息脑损伤病人使用SWI检查的患病检出率较对照组明显升高,血清BDNF水平较对照组明显降低,血清AQP-4水平较对照组明显升高;提示两组新生儿的SWI检查结果、血清BDNF、AQP-4水平有明显差异,且血清BDNF、AQP-4水平与新生儿窒息脑损伤发生有关。三者联合诊断较单独诊断的灵敏度、特异性、准确度有明显差异。SWI、血清BDNF、AQP-4水平检测单独及联合诊断新生儿窒息脑损伤的灵敏度分别为86.2%、86.2%、75.6%、95.1%,特异性分别为64.8%、64.0%、75.2%、89.6%,准确度分别为75.4%、75.0%、75.4%、92.3%,误诊率分别为35.2%、36.0%、24.8%、10.4%,漏诊率分别为13.8%、13.8%、24.4%、4.9%,约登指数分别为51.0%、50.2%、50.8%、84.7%,阳性预测值分别为70.7%、70.2%、75.0%、90.0%,阴性预测值分别为82.7%、82.5%、75.8%、94.9%;提示SWI检测、血清BDNF、AQP-4水平单独检测对新生儿窒息脑损伤均有一定的诊断价值,其中SWI检测特异性较张惠玲研究结果低,可能是本研究脑损伤类型不只是缺氧缺血性脑病所致^[7]。

综上所述,SWI联合血清AQP-4、BDNF水平检测新生儿窒息脑损伤可大幅度提升诊断价值,可用于临床借鉴。不足之处:新生儿窒息脑损伤病人样本量略小,可进一步扩大样本。

参考文献

[1] HARDANI AK, NILI F, SHARIAT M, et al. Conventional versus combined apgar scores in neonatal asphyxia: a prospective study[J]. Tehran Univ Med J, 2015, 72(10):717-722.

[2] 黄晶, 王红, 管丽萍. 血清miRNA-210表达与新生儿窒息早期脑损伤的关系[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(11):2014-2016.

[3] ZHU R, NIE Z. A clinical study of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide in myocardial injury after neonatal asphyxia[J]. Pediatr Neonatol, 2016, 57(2):133-139.

[4] 赵晓君, 刘锟, 周忠洁, 等. 磁敏感加权成像在新生儿颅内出血的诊断价值及早产儿与足月儿间的对比研究[J]. 中华全科医学, 2017, 15(2):188-191, 209.

[5] 马志海. 炎症反应在脑出血后继发性脑损伤中作用机制的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(2):124-126.

[6] 卓娜, 陶海霞, 兰海霞. 血清MBP、EPOR联合头颅超声在足月新生儿窒息后脑损伤中的诊断意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(1):17-19+23.

[7] 张惠玲. 磁共振成像对新生儿缺血缺氧性脑病的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(4):40-42, 57.

[8] 拉热, 吴巧艳, 张国斐. GM1联合灯盏花素对新生儿缺血缺氧性脑病的效果观察[J]. 重庆医学, 2018, 47(26):3406-3409.

[9] 毛娟, 余加林, 付雪梅, 等. 新生大鼠缺氧缺血性脑组织水肿及水通道蛋白-4的表达变化[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(3):386-389.

[10] 李静波, 周光艳, 吕德勇. 颅脑超声与常规MRI在高危新生儿脑损伤诊断中的应用价值[J]. 中国医疗设备, 2017, 32(2):43-46.

[11] 陈瑜, 邓凤莲, 刘晓丽, 等. 床旁颅脑超声检查在新生儿颅内出血诊断中的应用[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(3):199-201.

[12] DEMPSEY E, PAMMI M, RYAN AC, et al. Standardised formal resuscitation training programmes for reducing mortality and morbidity in newborn infants [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 9(9): CD009106-CD009178. DOI: 10.1002/14651858.CD009106.pub2.

[13] SOUSA S, MIELKE JG. Does resuscitation training reduce neonatal deaths in low-resource communities? a systematic review of the literature [J]. Asia Pac J Public Health, 2015, 27(7):690-704.

[14] 张翔亚, 曹满瑞, 杜牧, 等. DTI在足月新生儿窒息后脑损伤中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(2):67-70.

[15] 张志达, 丛刊, 谭淑睿, 等. 扩散张量成像结合磁敏感加权成像在新生儿缺血缺氧性脑病诊断中应用[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(6):628-630.

[16] 孙冰, 古治梅, 张刚, 等. 磁敏感加权成像诊断新生儿缺血缺氧性脑病价值[J]. 中国城乡企业卫生, 2017, 32(1):132-134.

[17] 王瑞珠, 席艳丽, 杨雁, 等. 磁敏感加权成像对新生儿缺血缺氧性脑病磁共振常规序列分度的评价[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(11):1685-1689.

[18] 田桦, 黄晓莉, 张丽君. 亚低温联合促红细胞生成素对重度缺氧缺血性脑病新生儿血清中神经功能指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(10):1381-1383, 1387.

[19] 张波, 刘健. 大鼠脑出血后AQP-4、CRP及VEGF的表达与脑水肿的相关性研究[J]. 中国当代医药, 2016, 23(12):125-128.

(收稿日期:2019-09-29,修回日期:2019-12-27)