

# 超声在新生儿常见脑损伤中的应用进展

王丹丹 秦 芬 童明辉

**摘 要** 脑损伤是导致新生儿不良神经发育结局的主要原因,早期诊断及治疗对降低新生儿致死、致残率,改善预后至关重要。颅脑超声是近年来评估新生儿脑形态学的重要诊断工具,尤其适用于危重患儿。本文就颅脑超声及其新技术在新生儿常见脑损伤中的应用进展进行综述。

**关键词** 超声检查,颅脑;脑损伤;新生儿

[中图分类号]R445.1;R651.1

[文献标识码]A

## Application progress of ultrasound in common neonatal brain injury

WANG Dandan, QIN Qin, TONG Minghui

Department of Ultrasound, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

**ABSTRACT** Brain injury is the main cause of neonatal adverse neurodevelopmental outcome. Early diagnosis and treatment are of great importance for reducing neonatal mortality and disability and improving prognosis. In recent years, craniocerebral ultrasound is an important diagnostic tool for evaluating neonatal brain morphology, especially for children with severe diseases. This paper reviews the application progress of craniocerebral ultrasound and its new technology in common brain injury in neonates.

**KEY WORDS** Ultrasonography, cranial; Brain injury; Neonate

新生儿脑损伤是指围产期因各种因素导致的新生儿不同程度的脑缺氧缺血性和/或出血性损伤,是新生儿死亡和长期神经发育障碍的主要原因<sup>[1]</sup>。新生儿脑损伤的进展取决于损伤与修复反应间的平衡,临床及早干预可明显改善其神经发育结局。近年来随着超声检查设备和成像方式的不断发展,颅脑超声逐渐成为无创评估新生儿脑损伤的首选检查方法。本文就颅脑超声及其新技术在新生儿常见脑损伤中的应用进展进行综述。

### 一、超声在新生儿常见脑损伤中的应用

1. 新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE):是围产期因各种原因引起的完全或不完全性窒息导致的一种脑损伤,其病理学特征随胎龄、损伤时间及程度差异而有很大不同,早产儿主要影响脑室周围白质,而足月儿可见皮层及皮层下白质损伤和基底神经节病变,这一理论在颅脑超声上也得到了验证<sup>[2]</sup>。颅脑超声在足月儿缺氧损伤引起脑水肿后24~48 h即可诊断HIE,表现为脑白质回声增强、灰白质分界显著、脑沟消失、脑室缩小等<sup>[3]</sup>。在对新生儿HIE进行超声随访,最终可能出现半球裂隙模糊、灰白质分界不清、脑室扩大、脑积水甚至脑萎缩等。综合HIE在颅脑超声上的不同表现,Annink等<sup>[4]</sup>提出一种新的超声评分系统用于评估HIE及其预后,评分

系统包括白质受累指标(脑水肿、皮层下白质和脑室周围白质,0~6分)、深灰质受累指标(丘脑、壳核、内囊后肢可见、四列标志,0~6分)及阻力指数(0~1分),结果表明在出生后3~7 d,上述各指标均与不良预后显著相关。由此可见,这种新颖的颅脑超声评分系统作为一种工具,可从结构上评估脑损伤并预测HIE的预后。临床上判断新生儿HIE情况主要依据新生儿脑血流的变化,多普勒超声可通过血流频谱改变直观反映脑灌注情况。霍亚玲等<sup>[5]</sup>通过分析60例HIE患儿大脑前动脉、大脑中动脉中央支血流动力学参数,发现出生后24 h内,与健康新生儿比较,HIE患儿Vs、Vd明显下降,RI异常升高(均 $P<0.05$ );出生后96 h,重度HIE Vs、Vd较轻、中度HIE降低显著,RI升高明显(均 $P<0.05$ ),与张平丽<sup>[6]</sup>研究结果相似,表明多普勒超声可动态监测HIE的演变过程,判断其严重程度,对HIE的早期诊断、预后评价有重要意义。

2. 颅内出血:是新生儿围产期严重的颅脑疾患,好发于早产儿。根据出血部位可分为硬膜下出血、蛛网膜下腔出血、脑室周围-脑室出血、脑实质出血<sup>[7]</sup>。新生儿颅内出血的发生与脑室内生发基质有关,生发基质含丰富的神经母细胞和血管<sup>[8]</sup>。胎龄<32周的早产儿血压自动调节机制未成熟,血压升高使生发基质处脆弱的血管破裂出血,血压过低引起缺血再灌

注也可导致颅内出血,这在病理生理层面上解释了胎龄越小,发生出血风险越高的原因。颅脑超声可床旁快速、高效地评估新生儿颅内出血演变过程,其表现取决于出血部位。①脑室内出血:脑室内可见团状强回声,当出血量较多时,侧脑室有明显扩张甚至伴有脑积水;②脑实质出血:脑实质内有强回声或混合回声区;③蛛网膜下腔出血:四叠体池及枕大孔出现团状高回声,原透声区消失;④室管膜下出血:一侧或双侧的室管膜内有团状强回声,随着出血的吸收逐渐液化成囊性无回声区;⑤硬膜下出血:颅骨与脑组织之间有新月形强回声区,可发展为无回声间隙<sup>[9]</sup>。胡玲等<sup>[10]</sup>分析 556 例新生儿颅内出血颅脑超声及 CT 结果发现,颅脑超声对室管膜下出血的诊断准确率优于 CT (100% vs. 93.5%),对室管膜下出血的检出率高于 MRI (18.6% vs. 12.4%),差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),表明颅脑超声可作为早期诊断室管膜下出血的首选检查方法。早产儿发生脑室内出血、出血后脑室扩张(PHVD)和脑积水(PHH)的风险增加<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>发现,PHVD 与患儿预后密切相关,早期干预可有效延缓脑损伤进展,通过颅脑超声测量脑室指数可早期诊断 PHVD 并加以治疗,其后期神经发育结果较好;反之,当脑室严重扩张、积水甚至出现颅高压时,患儿认知及运动障碍表现明显,且与干预措施相关的并发症风险增加。Obeid 等<sup>[13]</sup>回顾性分析 64 例脑室内出血的极早产儿(胎龄 < 29 周)颅脑超声图像,发现 15 例患儿并发 PHVD,PHVD 患儿从出生第一周至首次干预前脑室指数、头围增长速度明显高于无 PHVD 患儿(均  $P < 0.05$ ),且与 MRI 提示的脑白质损伤均呈负相关(均  $P < 0.01$ )。一般而言,严重 PHH 患儿需要临时或永久性干预以降低脑室内压力,而直接测量脑室内压力的方法均有创,目前临床上主要通过现有易获得的临床指标间接评估颅内压力,进而指导临床治疗。有学者<sup>[14]</sup>研究发现,相较于临床指标,颅脑超声评估侧脑室形态学特征(大小、整体形状、局部形状)对于预测后期需临床干预的 PHH 准确率更高(94% vs. 85%,  $P < 0.01$ ),对指导临床早期治疗 PHH 有重要意义。近年来随着颅脑超声技术的不断提高,床旁超声引导在治疗新生儿颅内出血或 PHH 方面效果显著,超声引导下进行微创引流明显提高了引流成功率,且减少了相关并发症的发生<sup>[15]</sup>。

3. 脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL): 主要由于脑低灌注导致脑室周围白质缺血梗死,是早产儿脑损伤的一种特征模式,长期以来一直被确定为脑性瘫痪的有力预测因子<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>显示,囊性 PVL 后脑性瘫痪的中位患病率为 86%,因此早期预测 PVL 对于指导临床治疗高危患儿具有重要价值。MRI 是诊断早产儿 PVL 的金标准,然而 MRI 昂贵,床旁连续成像困难,对重症患儿应用价值有限,且单次 MRI 检查有可能低估 PVL 的严重程度<sup>[18]</sup>。颅脑超声的优势在于其可于床旁安全、可靠地连续成像进而评估损伤随时间的演变,以及大脑的发育成熟。目前颅脑超声将 PVL 分为 4 级: I 级,双侧脑室周围局部高回声(>7 d); II 级,脑室周围局部小囊肿; III 级,额顶和枕部脑室周围白质广泛囊肿(囊性 PVL); IV 级,皮层下白质广泛囊肿。其中 I 级 PVL 在颅脑超声上仅表现为双侧侧脑室周围不对称性高回声,可在数日内消失或演变成囊性改变或脑室增大,并伴有脑容量减少及发育不成熟的特征<sup>[19]</sup>。

然而,颅脑超声识别 I 级 PVL 仍然较困难,原因为脑室周围回声增强是一个主观概念。II 级 PVL 囊肿通常在损伤后 2~6 周出现,囊肿的范围、位置对于预测预后较重要:位于中央沟周围的囊肿可能与双侧痉挛性脑性瘫痪有关,而额叶囊肿通常与脑性瘫痪无关<sup>[20]</sup>。囊肿的消失可能是由于周围脑组织对囊肿内部液体的重新吸收,伴随之后的胶质细胞增生。Sarkar 等<sup>[21]</sup>研究发现,囊性 PVL 囊肿“消失”的患儿与持续性或晚期囊性 PVL 的患儿相比,不良结局的风险增加。通过颅脑超声诊断脑室周围白质损伤主观性较强,敏感性不高,为了更客观评价脑室周围白质损伤,临床上开发了一套早产儿定量超声纹理分析系统,这套系统可预测出生后 2~3 周内 PVL 的发生<sup>[22]</sup>。总之,超声定量分析系统弥补了常规超声的不足,可早期预测 PVL,改善预后,后期需大量的前瞻性研究证实其诊断效能,以便更有效地应用于临床。

## 二、超声新技术在新生儿脑损伤中的应用

1. 超声弹性成像:是一种相对较新的超声成像技术,可定性或定量评估组织硬度,现有的几种弹性成像中,最可靠且易操作的是剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)。SWE 在大脑中应用较少,根据早期的动物实验数据显示,SWE 在评估新生儿脑方面也应是安全的。近期一项研究<sup>[23]</sup>发现,对新生小鼠进行 SWE 检查后,其学习记忆和脑实质的组织学变化未受影响。虽然 SWE 扫描时间 > 30 min 后,与轴突延伸和突触可塑性相关的蛋白表达发生了变化,但 3 个月后重新检测发现上述蛋白表达无差异。表明虽然弹性成像可暂时改变神经元发育路径,但这种改变非永久性,为 SWE 的安全性提供了理论支持。基于新生儿脑损伤的病理过程,弹性成像在诊断脑损伤方面具有一定应用潜力。Dirrichs 等<sup>[24]</sup>运用 SWE 检测 PHH 患儿侧脑室周围实质硬度,发现 PHH 组脑实质硬度明显高于正常组(21.8 kPa vs. 14.1 kPa,  $P = 0.0083$ ),且脑实质杨氏模量值与侵入性测量的颅内压呈线性正相关( $r = 0.69$ ,  $P < 0.001$ ),表明 SWE 可无创预测新生儿颅内压变化,评估脑脊液引流效果。唐亚娟等<sup>[25]</sup>应用 SWE 检测 134 例新生儿脑组织硬度,发现足月正常组丘脑及小脑的杨氏模量值均大于足月 HIE 组,无脑白质损伤组顶叶及小脑的杨氏模量值均大于脑白质损伤组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。除了在疾病中的应用外,弹性成像在表征早产与足月新生儿之间的发育差异方面也有其独特的作用。研究<sup>[26]</sup>发现,早产儿丘脑和脑室周围白质的硬度值明显低于足月儿(均  $P < 0.05$ ),这种随着胎龄不同导致大脑硬度的变化可能与髓鞘形成程度有关。尽管弹性成像应用于新生儿脑的研究较少,但其在监测新生儿大脑发育及损伤方面具有广阔的应用前景。

2. 三维颅脑超声成像(3-dimensional cranial ultrasound, 3DUS):是将连续不同平面的二维灰阶图像进行后处理,得到一个重建的有立体感的图形。与二维超声相比,3DUS 扫描时间短,对室管膜下出血、脑室内出血及脑室周围白质损伤更敏感,诊断价值更高<sup>[27]</sup>。研究<sup>[28]</sup>发现,3DUS 诊断室管膜下出血、脑室内及脑实质出血的准确性明显优于 CT ( $P < 0.05$ ),由此可见 3DUS 在诊断新生儿颅内出血方面具有一定应用价值。3DUS 还可定量评估新生儿脑室容积大小,Kishimoto 等<sup>[29]</sup>研究表明,

3DUS测量的侧脑室容积与MRI测量侧脑室容积高度相关( $r^2=0.99$ ),且PHVD患儿脑室穿刺引流脑脊液前后侧脑室容积变化与脑脊液引流量高度相关( $r^2=0.92$ ),表明3DUS可实时监测PHVD、PHH等疾病的脑室扩张程度,对指导临床早期治疗,评估治疗效果具有重要意义;同时他们还发现3DUS测量的侧脑室容积与颅脑超声测量值脑室指数、前角宽度和丘脑枕距均无明显相关性,与Benavente等<sup>[30]</sup>研究结论不一致,分析原因可能与其所纳入样本量不足、二维超声测量标准不一有关。

3. 超声造影:利用微泡造影剂增强脑实质的二维及多普勒信号,反映正常及病变组织的血流灌注从而诊断疾病。超声造影安全性数据较少,但鉴于超声造影尚未报道任何不良事件且在诊断颅脑疾病方面的巨大潜力,使其逐渐成为研究热点。新生儿脑超声造影的机械指数设置0.05~0.40,造影剂剂量一般为0.3 ml/kg,同时根据扫描仪器类型和探头,需要调整超声仪器参数包括机械指数、增益、频率和深度以优化微泡信号,保证图像质量<sup>[31]</sup>。超声造影通过时间-强度曲线导出灌注动力学参数,根据曲线计算峰值时间、峰值强度和曲线下面积等参数以评估感兴趣区域内血流灌注情况。Hwang等<sup>[32]</sup>通过对比分析3例无脑损伤新生儿(正常组)及5例确诊为HIE新生儿(HIE组)颅脑超声造影结果,发现HIE组峰值强化比率、曲线下面积、灌注指数均低于正常组,但由于样本量少,差异无统计学意义( $P=0.0571$ ),同时还发现正常组的中央灰质核团与皮质的灌注率较高(通常 $>1$ ),而HIE组灌注率仅为1或更低,表明超声造影可以作为评估HIE脑灌注变化的潜在工具,后期应进一步扩大样本量以验证其临床应用价值。Zhao等<sup>[33]</sup>研制了一种磷脂酰丝氨酸修饰的微泡,这种微泡在体内、外均可靶向活化巨噬细胞或小胶质细胞,结合超声靶向微泡破坏可以安全地进入血脑屏障,并在缺血再灌注后的炎症区进行抗感染治疗。由此可见,未来的研究方向可将超声造影剂作为一种有效的药物载体,利用超声靶向微泡破坏进行靶向给药、定点治疗。

### 三、总结

总之,常规超声联合新技术诊断新生儿脑损伤的敏感性越来越高,对于鉴别新生儿脑损伤类型及预后判断具有重要意义。微泡造影剂可提供更好的组织对比度以评估大血管和微血管循环,弹性成像可识别组织硬度的早期变化,可早期预测颅脑损伤;同时超声造影和弹性成像也有良好的安全性,因此,新生儿脑多模式超声成像可能成为未来几年的研究趋势,以期临床提供更多的诊断信息。

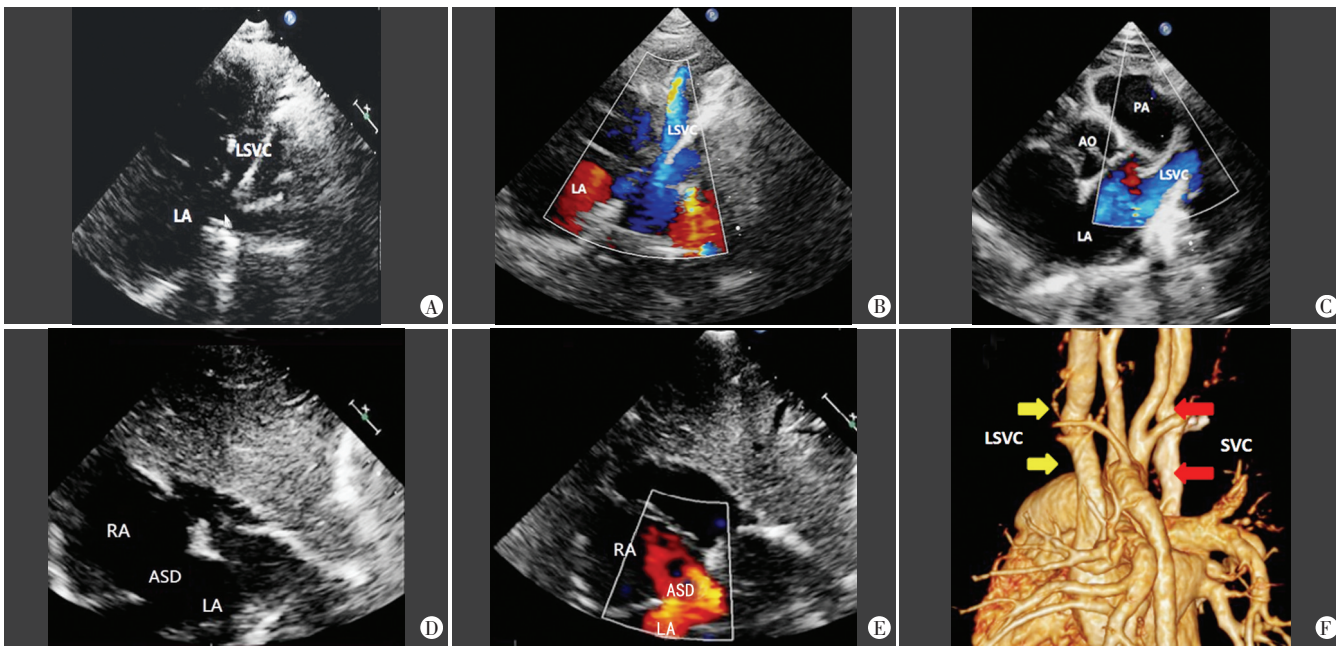
### 参考文献

- McNally MA, Soul JS. Pharmacologic prevention and treatment of neonatal brain injury[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(2): 311-325.
- Deeg KH. Sonographic diagnosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with high-resolution sonography—part II: cortical and subcortical lesions[J]. Ultrascall Med, 2021, 42(3): 314-316.
- Salas J, Tekes A, Hwang M, et al. Head ultrasound in neonatal hypoxic-ischemic injury and its mimickers for clinicians: a review of the patterns of injury and the evolution of findings over time [J]. Neonatology, 2018, 114(3): 185-197.
- Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F, et al. The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. Pediatr Res, 2020, 87(Suppl 1): 59-66.
- 霍亚玲, 郑彬, 王丹, 等. 彩色多普勒超声对新生儿缺氧缺血性脑病的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2018, 34(2): 101-104.
- 张平丽. 超声测定缺氧缺血性脑病新生儿脑中动脉血流水平及其与病情严重程度的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(2): 200-202.
- 李刚青. 颅脑超声对新生儿头颅疾病诊断的应用价值探讨[J]. 现代医用影像学, 2019, 28(6): 1407-1408.
- Putbresi B, Kennedy A. Findings and differential diagnosis of fetal intracranial haemorrhage and fetal ischaemic brain injury: what is the role of fetal MRI? [J]. Br J Radiol, 2017, 90(1070): 20160253.
- 师勇刚. 彩色多普勒超声联合CT诊断新生儿颅内出血的临床价值研究[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(5): 525-527.
- 胡玲, 雷红林, 任漪, 等. 超声和CT在诊断新生儿颅内出血中的价值[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(9): 1435-1438.
- 程远, 邓辉, 黄向晖. 高危足月新生儿355例颅脑超声与MRI的影像学对比分析[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(1): 67-69.
- Leijser LM, Miller SP, van Wezel-Meijler G, et al. Posthemorrhagic ventricular dilatation in preterm infants: when best to intervene? [J]. Neurology, 2018, 90(8): 698-706.
- Obeid R, Chang T, Bluth E, et al. The use of clinical examination and cranial ultrasound in the diagnosis and management of post-hemorrhagic ventricular dilation in extremely premature infants [J]. J Perinatol, 2018, 38(4): 374-380.
- Obeid R, Tabrizi PR, Mansoor A, et al. Ventricular shape evaluation on early ultrasound predicts posthemorrhagic hydrocephalus [J]. Pediatr Res, 2019, 85(3): 293-298.
- Cizmeci MN, Thewissen L, Zecic A, et al. Bedside ultrasound-guided percutaneous needle aspiration of intra- and extra-axial intracranial hemorrhage in neonates [J]. Neuropediatrics, 2018, 49(4): 238-245.
- Kurimoto T, Ibara S, Kamitomo M, et al. Assessment of risk factors for cystic periventricular leukomalacia [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(11): 2383-2389.
- Hielkema T, Hadders-Algra M. Motor and cognitive outcome after specific early lesions of the brain—a systematic review [J]. Dev Med Child Neurol, 2016, 58(Suppl 4): 46-45.
- Martinez-Biarge M, Groenendaal F, Kersbergen KJ, et al. MRI based preterm white matter injury classification: the importance of sequential imaging in determining severity of injury [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156245.
- Agut T, Alarcon A, Cabañas F, et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification [J]. Pediatr Res, 2020, 87(Suppl 1): 37-49.
- Gotardo JW, Volkmer NFV, Stangler GP, et al. Impact of periventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223427.
- Sarkar S, Shankaran S, Barks J, et al. Outcome of preterm infants with transient cystic periventricular leukomalacia on serial cranial imaging up to term equivalent age [J]. J Pediatr, 2018, 195(1): 59-65.
- Jung HN, Suh SI, Park A, et al. Early prediction of periventricular leukomalacia using quantitative texture analysis of serial cranial

- ultrasound scans in very preterm infants [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(10):2658-2665.
- [23] Li C, Zhang C, Li J, et al. An experimental study of the potential biological effects associated with 2-D shear wave elastography on the neonatal brain [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(7):1551-1559.
- [24] Dirrichs T, Meiser N, Panek A, et al. Transcranial shear wave elastography of neonatal and infant brains for quantitative evaluation of increased intracranial pressure [J]. *Invest Radiol*, 2019, 54(11):719-727.
- [25] 唐亚娟, 赖为怪, 曾飘逸, 等. 实时剪切波弹性成像评价新生儿脑损伤的临床研究 [J]. *临床超声医学杂志*, 2020, 22(1):61-63.
- [26] Albayrak E, Kasap T. Evaluation of neonatal brain parenchyma using 2-dimensional shear wave elastography [J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(4):959-967.
- [27] Kim YJ, Choi YH, Cho HH, et al. Comparison between 3-dimensional cranial ultrasonography and conventional 2-dimensional cranial ultrasonography in neonates: impact on reinterpretation [J]. *Ultrasonography*, 2018, 37(1):63-70.
- [28] 段森, 何清, 苏丽君. 颅脑三维超声评价新生儿定量分析颅内出血量的临床价值 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018, 29(6):387-390.
- [29] Kishimoto J, Fenster A, Lee DS, et al. In vivo validation of a 3-D ultrasound system for imaging the lateral ventricles of neonates [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(4):971-979.
- [30] Benavente FI, Lubián GM, Jimenez GG, et al. Ultrasound lineal measurements predict ventricular volume in posthaemorrhagic ventricular dilatation in preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(2):211-217.
- [31] Hwang M. Introduction to contrast-enhanced ultrasound of the brain in neonates and infants: current understanding and future potential [J]. *Pediatr Radiol*, 2019, 49(2):254-262.
- [32] Hwang M, Sridharan A, Darge K, et al. Novel quantitative contrast-enhanced ultrasound detection of hypoxic ischemic injury in neonates and infants: pilot study 1 [J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(8):2025-2038.
- [33] Zhao R, Jiang J, Li H, et al. Phosphatidylserine-microbubble targeting-activated microglia/macrophage in inflammation combined with ultrasound for breaking through the blood-brain barrier [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):334.

(收稿日期:2020-06-30)

(上接第 614 页)



A: 二维超声显示左上腔静脉直接开口于左房; B, C: 彩色多普勒显示左上腔静脉向下走行的血流, 最终汇入左房; D, E: 剑突下双房心切面显示房间隔缺损及房水平分流; F: CT 三维重建示永存左上腔静脉直接汇入左房 (黄色箭头示), 右上腔静脉汇入右房 (红色箭头示), 左、右上腔静脉间未见交通支。LSVC: 左上腔静脉; LA: 左房; AO: 主动脉; PA: 肺动脉; RA: 右房; ASD: 房间隔缺损; SVC: 右上腔静脉

图1 Raghbih 综合征超声图像及 CT 三维重建图

疗。本例患儿因合并较大的房间隔缺损, 以及动脉导管未闭, 因此行外科矫治术。术后患者恢复良好。

参考文献

- [1] 杨旭, 韩建成, 孙琳, 等. 无顶冠状静脉窦综合征的超声心动图特征 [J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(7):601-604.
- [2] 郑德志, 史波, 陈亚武, 等. 无顶冠状静脉窦综合征的诊断及全胸腔镜手术治疗 [J]. *中华腔镜外科杂志 (电子版)*, 2020, 13(3):177-181.
- [3] Wang B, Prejean SP, Singh SP, et al. Percutaneous repair of Raghbih syndrome [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(17):159-160.

(收稿日期:2020-05-06)