

## 论著·临床研究

## 振幅整合脑电图联合 NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 对新生儿高胆红素血症脑损伤的诊断价值\*

何柳<sup>1</sup>, 谈丽菊<sup>1</sup>, 郑迪<sup>1</sup>, 刘新梅<sup>1</sup>, 张瑶<sup>1</sup>, 王莎<sup>1</sup>, 唐民<sup>2</sup>, 李玉仙<sup>3</sup>, 石浩<sup>1△</sup>

(成都市金牛区妇幼保健院; 1. 新生儿科; 2. 检验科, 四川成都 610031)

**[摘要]** **目的** 探讨振幅整合脑电图(aEEG)联合神经元烯醇化酶(NSE)、S100 钙结合蛋白 B(S100B)、脑干听觉诱发电位(BAEP)及新生儿行为神经评定(NBNA)在胆红素脑病中的变化及诊断价值。**方法** 将 2020 年 8 月至 2021 年 8 月成都市金牛区妇幼保健院收治的胆红素脑病 10 例纳入脑损伤组, 同期将该院收治的新生儿高胆红素血症无脑损伤新生儿 76 例纳入非脑损伤组。比较两组中 aEEG、NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 的变化, 并绘制 ROC 曲线, 评估其诊断价值。**结果** 脑损伤组中重度 aEEG 的比例显著高于非脑损伤组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外, 脑损伤组的 NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 的比例也均显著高于非脑损伤组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。预测脑损伤的诊断性能分析显示, aEEG、NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 的 AUC 分别为 0.896、0.734、0.720、0.750、0.550。联合 5 个因素的 AUC 为 0.993, 提示诊断价值很好。**结论** aEEG 联合 NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 对胆红素脑病的诊断价值均较好。

**[关键词]** 胆红素脑病; 振幅整合脑电图; 神经元烯醇化酶; S100 钙结合蛋白 B; 诊断价值

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.010 **中图分类号:** R722.1

**文章编号:** 1009-5519(2023)18-3105-05 **文献标识码:** A

**The diagnostic value of amplitude integrated electroencephalogram combined with NSE, S100 B, BAEP, and NBNA in neonatal hyperbilirubinemia brain injury\***

HE Liu<sup>1</sup>, TAN Liju<sup>1</sup>, ZHENG Di<sup>1</sup>, LIU Xinmei<sup>1</sup>, ZHANG Yao<sup>1</sup>, WANG Sha<sup>1</sup>,  
TANG Min<sup>2</sup>, LI Yuxian<sup>3</sup>, SHI Hao<sup>1△</sup>

(1. Department of Neonatology; 2. Department of Laboratory Medicine, Jinniu Maternal and Child Health Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610031, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the changes and diagnostic value of amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) combined with neuron-specific enolase (NSE), S100 calcium binding protein B (S100B), brainstem auditory evoked potential (BAEP) and neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) in bilirubin encephalopathy. **Methods** From August 2020 to August 2021, a total of 10 cases of bilirubin encephalopathy admitted to Jinniu Maternal and Child Health Hospital of Chengdu were included in the brain injury group, and 76 cases of neonatal hyperbilirubinemia without brain injury admitted to this hospital during the same period were included in the non-brain injury group. The changes of aEEG, NSE, S100B, BAEP and NBNA were compared between the two groups and ROC curves were drawn to evaluate their diagnostic value. **Results** The proportion of severe aEEG in the brain injury group was significantly higher than that in the non-brain injury group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). In addition, the proportion of NSE, S100B, BAEP and NBNA in the brain injury group were also significantly higher than those in the non-brain injury group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The diagnostic performance analysis for predicting brain injury showed that the AUC of aEEG, NSE, S100B, BAEP, and NBNA were 0.896, 0.734, 0.720, 0.750, and 0.550, respectively. The AUC of the five combined factors was 0.993, suggesting a good diagnostic value. **Conclusion** aEEG combined with NSE, S100B, BAEP and NBNA has a good diagnostic value for bilirubin encephalopathy.

**[Key words]** Bilirubin encephalopathy; Amplitude integrated electroencephalogram; Neuron-specific

\* 基金项目: 四川省妇幼医学科技创新课题重点项目(2020ZD07)。

作者简介: 何柳(1981-), 副主任医师, 主要从事新生儿黄疸管理及重症监护工作。△ 通信作者, E-mail: jnfy\_shihao@163.com。

enolase; S100 calcium binding protein B; Diagnostic value

新生儿高胆红素血症是发展中国家新生儿最常见的疾病之一。目前,该病在我国的发病率为 50%~80%,但发达国家中仍有 65%的发病率<sup>[1-2]</sup>。目前,早期发现的高胆红素血症一般表现为良性,如果发现不及时,游离的胆红素可透过血脑屏障在脑内沉积,导致神经系统受损,从而导致胆红素脑病,严重影响新生儿的生存率<sup>[3]</sup>。如何有效控制风险因素,提前早期胆红素脑病的诊断率一直是国内外儿科医生重点关注的问题。美国《儿科学 2022 年指导方案》中指出,超过 80%的新生儿会有一定程度的黄疸,鉴于高胆红素血症可导致急性胆红素脑病和核黄疸,对所有新生儿进场仔细检测并愿意适当的治疗至关重要<sup>[4]</sup>。我国于 2014 年也提出了《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》,其中明确表示血清总胆红素对于个体的危害性受多种因素影响,不能用一个固定值作为干预标准<sup>[5]</sup>。但也有研究表明,此指导意见对降低严重高胆红素血症患儿的发生率起到作用,而胆红素脑病的发生率无明显下降,提示高胆红素血症患儿除了总胆红素水平过高以外或可有其他危险因素的存在<sup>[6]</sup>。早期诊断和及时有效干预是减少后遗症的关键。目前,典型症状的新生儿急性胆红素脑病诊断并不困难,困难之处在于出现症状之前进行预测及对警告期症状的甄别<sup>[7]</sup>。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择成都市金牛区妇幼保健院 2020 年 8 月至 2021 年 8 月新生儿科收住院的胎龄 $\geq 35$  周,出生体重 $\geq 2 500$  g 的重度、极重度及危险性高胆红素血症患儿。且排除严重先天遗传代谢性疾病、其他神经系统疾病及有永久性耳聋家族史、耳廓或外耳道畸形者。

**1.1.1 纳入标准** 需同时具备以下条件:(1)胎龄 $\geq 35$  周;(2)体重 $\geq 2 500$  g;(3)小时胆红素水平超过 95%百分位(高危区间)定义为高胆红素血症,且以间接胆红素升高为主,直接胆红素/总胆红素 $< 0.2$ ;(4)血清总胆红素峰值 $\geq 342 \mu\text{mol/L}$ (第 1 天 20 mg)。

**1.1.2 排除标准** 满足以下任何一条:(1)未达到胆红素脑病的血清胆红素阈值,即血清总胆红素峰值 $< 342 \mu\text{mol/L}$ (第 1 天 20 mg);(2)自动出院或死亡者;(3)患遗传代谢性疾病,如遗传性球形红细胞增多症、甲状腺功能减退、染色体病等;(4)患神经系统疾病,重度缺氧缺血性脑病、颅内出血、颅内感染等导致神经损害;(5)有永久性耳聋家族史、耳廓或外耳道畸形。

## 1.2 方法

**1.2.1 振幅整合脑电图(aEEG)检查联合神经烯**

醇化酶(NSE)、S100 钙结合蛋白 B(S100B) 入选患儿均于入院时及入院后 72 h 分别 2 次抽取血清标本 5 mL,4 °C 离心 10 min,收集血清。收集的血清保存在-80 °C 的冰箱中以备后用。根据试剂盒说明书使用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)测定血清中 NSE 和 S100B 的含量,并根据吸光度值和标准曲线测定细胞因子的浓度。所有样品重复 3 次检测。ELISA 试剂盒用于研究 NSE 和 S100B 蛋白水平(上海生工,货号:D711158、D711181)。入院后 48 h 内于暖箱内进行 aEEG 监测。新生儿 aEEG 结果分为 3 个等级。(1)正常:连续跟踪时,最小幅度高于 5 mV,最大幅度在 10~25 mV;或间歇跟踪时,最小幅度低于 5 mV,最大幅度高于 10 mV;(2)轻微异常:正常背景下预期胎龄(胎龄 $> 30$  周)新生儿的睡眠-觉醒周期不在正常睡眠-觉醒周期范围内;(3)发育异常背景跟踪伴突然抑制模式,最小幅度在 0~2 mV,最大幅度大于 25 mV,以及在低压迹线中,最小幅度低于 5 mV,最大幅度低于 $< 10$  mV。

**1.2.2 脑干听觉诱发电位(BAEP)监测** 由儿保科医生在不知患儿临床病史的情况下,使用丹麦 MADSEN AccuScreen 听力检测仪在小儿自然入眠后进行,电极常规放置,进行检测。单耳输入疏波短声,常规强波 75 dB 听力级(nHL),波宽 0.1 ms,重复率为 11.4/s,带通滤波 150~300 Hz,叠加 2 000 次,解析时间 15~20 ms,对侧耳施于 35 Db nHL 白噪音掩蔽。BAEP 异常判断标准:(1)主波 I、III、V 消失或分化不良,重复性差;(2)I、III、V 波绝对潜伏期(PL)及潜伏期(IPL)大于对照组+2.5 s;(3)双侧 V 波左右耳的 PL 和 IPL 的耳间潜伏期差(ILD) $> 0.4$  ms;(4) $(\text{III} - \text{V}) / (\text{I} - \text{III}) > 1$ ;(5)同侧 V 波与 I 波波幅比 $< 0.5$ 。其中任意一项异常,则为异常。

**1.2.3 新生儿行为神经评定(NBNA)评分** NBNA 评分由 1 名儿保科医生及 1 名新生儿科具有 NBNA 评分资质副主任医师 2 人同日内分别按鲍氏方法在环境安静、温暖的室内于喂奶后 1 h 进行。NBNA 包括行为能力(6 项共 12 分)、主动肌张力(4 项共 8 分)、被动肌张力(4 项,共 8 分);原始反射(3 项,共 6 分);一般估价(3 项,共 6 分)。每项评分为 3 个分度,即 0、1、2 分,满分为 40 分。正常新生儿 $\geq 37$  分,评分 $\leq 35$  分为异常。

**1.2.4 诊断价值分析** 分析 aEEG、NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 在两组新生儿之间的差异,然后利用受试者工作特征(ROC)曲线分析对新生儿高胆红素血症致脑损伤的诊断价值。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,分类变量采用  $\chi^2$  检验,并使用  $\chi^2$  检验比较比例。连续性变量采用双样本等方差检验,并采用独立样本  $t$  检验。应用 ROC 曲线分析相关指标的诊断效能。采用 Pearson 相关分析探讨 aEEG 结果与 NSE、S100B 的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义,相关系数越接近 1 表示相关性越强。

**2 结果**

**2.1 两组临床资料比较** 脑损伤组和非脑损伤组在性别、年龄及出生体重方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

项目	脑损伤组 (n=10)	非脑损伤组 (n=76)	t/ $\chi^2$	P
性别[n(%)]			0.131	0.718
男	6(60.0)	41(53.9)		
女	4(40.0)	35(46.1)		
年龄( $\bar{x} \pm s, d$ )	4.00 $\pm$ 0.54	4.00 $\pm$ 0.89	-1.240	0.109
出生体重( $\bar{x} \pm s, g$ )	3 244.00 $\pm$ 240.94	3 331.00 $\pm$ 376.08	-0.711	0.240

**2.2 两组新生儿 aEEG、NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 结果** 脑损伤组新生儿具有更高水平的 NSE 和 S100B( $P < 0.05$ )。见图 1。

两组 aEEG 结果显示,脑损伤组中正常比例显著低于非脑损伤组( $P < 0.05$ ),而脑损伤组中的中度异常新生儿显著多于非脑损伤组( $P < 0.05$ )。此外,BAEP 分析结果显示,脑损伤组中的异常 BAEP 新生儿更多,而非脑损伤组中全部正常( $P < 0.05$ )。NBNA 评分显示,脑损伤组中 1 例新生儿异常,而非脑损伤组中无一例异常( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组主要结局比较

项目	脑损伤组 (n=10)	非脑损伤组 (n=76)	t/ $\chi^2$	P
aEEG[n(%)]			12.584	0.002
正常	2(20.0)	55(72.4)	10.844	0.001
轻微异常	3(30.0)	12(15.8)	1.239	0.266
严重异常	5(50.0)	9(11.8)	9.441	0.002
S100B( $\bar{x} \pm s, ng/mL$ )	1.45 $\pm$ 0.33	1.15 $\pm$ 0.28	2.908	0.002
NSE( $\bar{x} \pm s, ng/mL$ )	12.25 $\pm$ 2.00	10.21 $\pm$ 3.15	1.956	0.027
BAEP[n(%)]			40.346	<0.001
正常	5(50.0)	76(100.0)		
异常	5(50.0)	0		
NBNA[n(%)]			7.689	0.006
正常	9(90.0)	76(100.0)		
异常	1(10.0)	0		

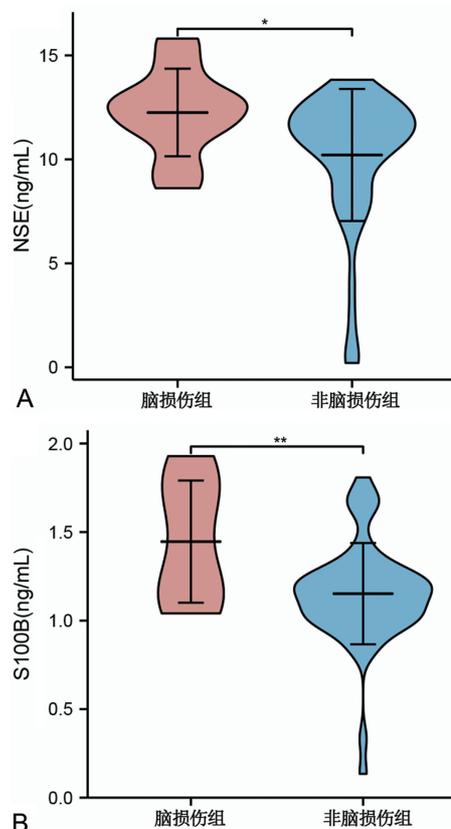


图 1 两组 NSE 和 S100B 水平比较

**2.3 aEEG、NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 对脑损伤的诊断价值** ROC 曲线分析,aEEG、NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 对新生儿高胆红素血症致脑损伤的诊断价值。见表 3。

aEEG、S100B、NSE 及 BAEP 单独诊断新生儿高胆红素血症致脑损伤的诊断价值都较高,曲线下面积(AUC)分别为 0.896、0.734、0.720、0.750。相比之下,NBNA 的诊断价值较差,AUC 为 0.550。此外,联合 5 种因素的 AUC 为 0.993。见图 2。

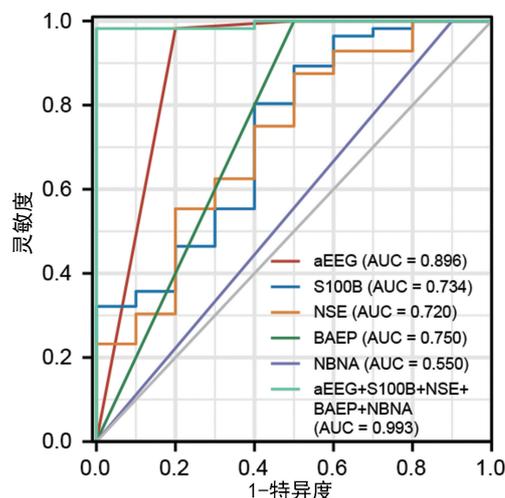


图 2 aEEG、NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 诊断脑损伤的 ROC 曲线

表 3 诊断价值分析

类别	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	95%置信区间	
				下限	上限
aEEG	0.896	80.00	98.21	0.763	1.000
S100B	0.734	60.00	80.36	0.551	0.917
NSE	0.720	50.00	87.50	0.534	0.905
BAEP	0.750	50.00	100.00	0.587	0.913
NBNA	0.550	10.00	100.00	0.452	0.648
aEEG+S100B+NSE+BAEP+NBNA	0.993	100.00	98.21	0.978	1.000

2.4 aEEG、NSE 和 S100B 之间的相关性 脑损伤组中 S100B 与 NSE 呈显著正相关( $r=0.686$ ,  $P=0.028$ ),而在 S100B 和 aEEG 及 NSE 和 aEEG 之

间也呈正相关,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见图 3。

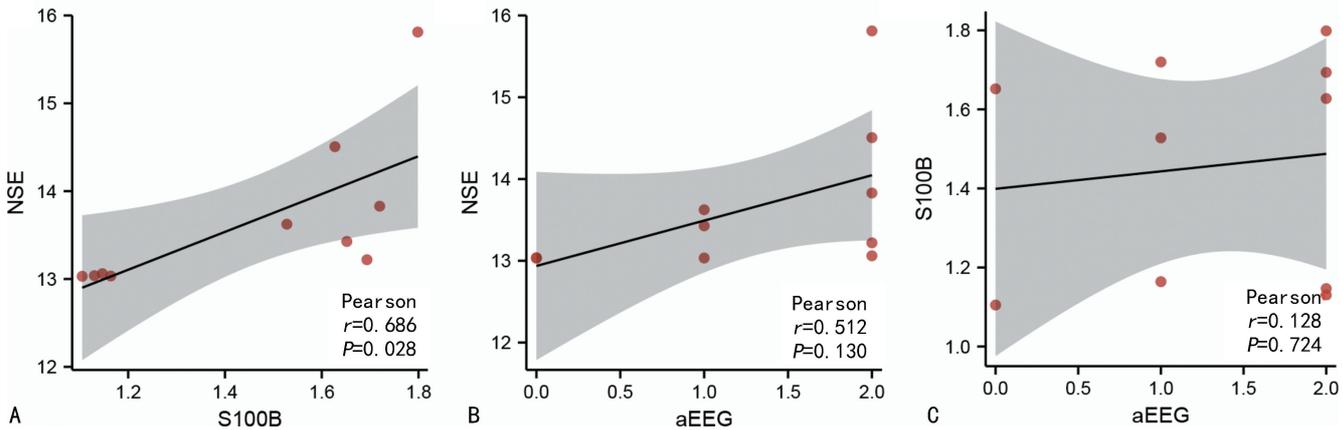


图 3 脑损伤组中 aEEG、NSE、S100B 之间的皮尔森相关性

### 3 讨 论

新生儿高胆红素血症致脑损伤一般主要由于胆红素改变血脑屏障的通透性,进入脑组织,从而抑制相关的氧化和能量代谢等途径<sup>[8]</sup>。临床上多以血清总胆红素水平制定新生儿高胆红素血症的治疗和干预方案,辅以脑干听觉诱发电位及头颅磁共振成像检查作为胆红素脑病的诊断手段<sup>[9]</sup>。但是该方法存在检查结果滞后、成本较高等缺点<sup>[10]</sup>。而且,早期的低胆红素水平也可能会诱发脑损伤。因此,通过对一些神经学指标的检测有助于早期识别脑损伤。NSE 和 S100B 作为脑组织损伤的特异性指标,能够反映脑损伤的程度,已得到广泛认可<sup>[11-12]</sup>。

本研究中,新生儿高胆红素血症致脑损伤后,其 aEEG 的结果会出现显著性异常。因此,aEEG 可能是新生儿胆红素脑病的一个重要预测指标。此外,还观察到新生儿脑损伤组 NSE 和 S100B 的水平也呈现显著性上升,可能是由于游离的胆红素穿透血脑屏障,破坏了神经系统所致。这一结果提示针对新生儿胆红素脑病的治疗不应仅仅局限于总胆红素水平,还应注意是否出现神经系统方面的功能障碍。BAEP

的变化是胆红素急性毒性作用的最早期表现,同时也是患儿听力损伤的灵敏指标<sup>[13]</sup>。因此,BAEP 对急性胆红素脑病的诊断具有较高价值,同时也能准确反映神经系统损伤的情况<sup>[14]</sup>。本研究发现,相对于非脑损伤组,脑损伤组具有更高的 BAEP 异常率。但考虑到急性胆红素脑病患者病情常极其危重,需持续给予蓝光治疗等。因此,该方法难以在早期进行床边及时检测,BAEP 也不能作为单一的检测方式对急性胆红素脑病进行早期诊断。NBNA 评分是鲍秀兰医生 20 世纪 80 年代根据 BREAZELTON 和 TISON 的方法,结合自己的经验,创立的一套便于我国开展并已被普遍接受的新生儿行为神经检查评价方法<sup>[15]</sup>。NBNA 可早期发现新生儿脑功能异常并预测预后<sup>[16]</sup>。但存在检测环境(安静、半暗)、专业知识要求高及结果易受检查人员主观因素影响等特点<sup>[17]</sup>。因此,NBNA 不能作为单一的检测方式进行早期胆红素脑病的诊断。本研究结果表明,NBNA 异常在脑损伤组出现更多。此外,ROC 曲线分析显示,aEEG 的 AUC 为 S100B、NSE、BAEP。当其单独作为诊断指标时,AUC 为 0.896,灵敏度为 80.00%,特异性为

98.21%；S100B 分别为 0.734、60.00%、80.36%；NSE 分别为 0.720、50.00%、87.50%；BAEP 分别为 0.750、50.00%、100.00%。提示这些指标在单独诊断时具有一定的诊断价值。而 NBNA 的诊断价值较小(AUC 为 0.550, 灵敏度为 10.00%, 特异性为 100.00%)。但是, 当联合 5 个指标进行分析时, AUC 为 0.993, 灵敏度为 100.00%, 特异性为 98.21%, 说明联合 5 个指标对诊断新生儿高胆红素血症致脑损伤具有较高的诊断价值。此外, 相关性分析显示脑损伤组 NSE 和 S100B 之间呈显著正相关。

然而, 这项研究存在着一些局限性。首先, 本研究缺乏健康的新生儿进行对照, 需要在未来的研究中进一步探讨。其次, 考虑本研究纳入的脑损伤患者人数有限, 需要更大样本量的实验来进一步增加该项研究结果的说服力。此外, 对于相关性分析, 仍然缺乏进一步的机制研究, 有待未来进一步探索。

综上所述, aEEG 联合 NSE、S100B、BAEP 及 NBNA 对新生儿高胆红素血症所致的脑损伤具有较好的诊断价值。

#### 参考文献

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 267-306.
- [2] SARICI S U, SERDAR M A, KORKMAZ A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns [J]. *Pediatrics*, 2004, 113(4): 775-780.
- [3] THOMAS A, TRIKALINOS B, MOERG R, et al. Systematic Review of Screening for Bilirubin Encephalopathy in Neonates [J]. *Pediatrics*, 2009, 124(4): 1162-1171.
- [4] KEMPER A R, NEWMAN T B, SLAUGHTER J L, et al. Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [J]. *Pediatrics*, 2022, 150(3): e2022058859.
- [5] 杜立中, 马晓路. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(10): 745-748.
- [6] GAMALELDIN R, ISKANDER I, SEOUD I, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(4): e925-e931.
- [7] JOHNSON L, BHUTANI VK, KARP K, et al. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry(1992 to 2004) [J]. *J Perinatol*, 2009, 29 Suppl 1: S25-45.
- [8] 付亚楠. 高胆红素血症新生儿脑干听觉诱发电位参数和振幅整合脑电图评分变化与脑损伤的关系[J]. *实用医技杂志*, 2022, 29(7): 714-717.
- [9] 汤敏, 刘晨晨. 新生儿高胆红素血症血清总胆红素水平与凝血指标的相关性[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(15): 20-25.
- [10] MORIOKA I, IWATANI S, KODA T, et al. Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20: 31-36.
- [11] 夏群, 李磊, 沈怀云, 等. 血清 NSE 和 S100B 蛋白在新生儿高胆红素脑损伤的早期诊断及预后评估中的作用[J]. *海军医学杂志*, 2021, 42(6): 756-760.
- [12] 古玉芳, 邓宏达, 陈放, 等. 动态监测高压氧治疗高胆红素血症患儿的 S100B、NSE 水平及其临床意义[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(12): 85-86.
- [13] SHAPIRO S M. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2010, 15(3): 157-163.
- [14] 赵永健, 梁敏仪. 听性脑干反应联合新生儿行为神经评测对新生儿高胆红素血症的诊断意义[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(12): 115-119.
- [15] 鲍秀兰. 新生儿行为能力和测查方法[J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2003, 16(6): 441-443.
- [16] 王昌燕, 霍小慧, 韩莉, 等. 足月小于胎龄儿 75 例神经行为发育分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2016, 27(5): 602-604.
- [17] 鲍秀兰, 刘维民. 新生儿行为神经测定和观察在早产儿及小婴儿脑发育评估和早期干预中的应用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(11): 820-822.

(收稿日期: 2022-12-22 修回日期: 2023-04-01)