DOI:10.16016/j.1000-5404.202007084

新生儿血清胆红素水平与定量脑电图相关性研究

李洁琼[1,2],李 颖[1],李 欣[1],白 璐[1],薄 涛[1] 410011 长沙,中南大学湘雅三医院新生儿科[1];410011 长沙,长沙市第一医院儿科[2]

[摘要] **目的** 分析新生儿血清总胆红素(total serum bilirubin, TSB)浓度对定量脑电图(quantitative electroencephalogram, qEEG)的影响,探讨二者之间的关联性。**方法** 收集2019年1-12月期间入住中南大学湘雅三医院出生胎龄35~42周并行qEEG检查的新生儿临床资料,根据qEEG检查前24 h内所测患儿TSB将其分为3组,A组(TSB<221 μmol/L)、B组(221 μmol/L≤TSB<342 μmol/L)和C组(TSB≥342 μmol/L),比较各组间qEEG参数的变化,并对TSB与qEEG参数进行相关性分析。**结果** 符合纳入标准的病例共104例,A组56例,B组和C组各24例。在额区,3组之间总功率、频谱边缘频率(spectrum edge frequency,SEF)、各频带绝对功率及相对功率等差异无统计学意义;但C组的总功率较A组和B组均明显增高,差异有统计学意义(P<0.05)。在颞区和枕区,3组之间SEF具有统计学差异(P<0.05),C组的SEF较A组和B组显著降低(P<0.05)。在额区、颞区和枕区,SEF和TSB呈显著负相关(P<0.05)。**结论** 新生儿qEEG的SEF与TSB变化存在相关性,qEEG的SEF可能成为监测新生儿高胆红素血症对脑功能影响的工具。

[关键词] 高胆红素血症;脑损伤;定量脑电图;新生儿

[中图法分类号] R181.32; R722.17; R741.044 [文献标志码] A

Correlation of serum bilirubin with quantitative electroencephalographic parameters in neonatal infants

LI Jieqiong[1,2], LI Ying[1], LI Xin[1], BAI Lu[1], BO Tao[1] [1]Department of Neonatology, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan Province, 410011; [2]Department of Pediatrics, the First Changsha Hospital, Changsha, Hunan Province, 410011, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of serum bilirubin level on the parameters of quantitative electroencephalogram (qEEG) in neonates and investigate their correlation. **Methods** Clinical data of the neonatal infants (with a gestational age of 35~42 weeks) admitted to the Department of Neonatology, the Third Xiangya Hospital from January to December 2019 were collected and analyzed. According to the serum level of total serum bilirubin (TSB) in 24 h before qEEG, the children were divided into group A (<221 μmol/L), group B (221~342 μmol/L) and group C (≥342 μmol/L). The changes in qEEG parameters were compared among the 3 groups, and the correlation of the TSB level with the qEEG parameters were analyzed. **Results** There were 104 neonatal infants enrolled, including 56 in group A, 24 in group B, and 24 in group C. In the frontal region, there were no statistical differences in the total spectral power, spectral edge frequency (SEF), absolute power of frequency bands and relative power of frequency bands in the 3 groups. But the total spectral power in group C was significantly higher than that in the other 2 groups (P<0.05). In the temporal region and occipital region, SEF differed significantly among the 3 groups (P<0.05), and the SEF in group C was significantly lower than that in the other 2 groups (P<0.05). SEFs

[通信作者] 薄 涛,E-mail: boily@yeah.net

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

were negatively correlated with TSB in the frontal region, temporal region, and occipital region ($P<0.05$). **Conclusion** In neonates, serum TSB level is correlated with SEF of qEEG, SEF might become an important indicator to monitor the effect of neonatal hyperbilirubinemia on brain function.

[**Key words**] hyperbilirubinemia; brain injury; quantitative electroencephalography; neonates

Corresponding author: BO Tao, E-mail: boily@yeah.net

在新生儿期,约60%的足月新生儿可出现不同程度的黄疸,其中约6%为病理性黄疸。这其中以脂溶性的间接胆红素(indirected bilirubin, IBIL)升高最为常见。IBIL易透过新生儿不成熟的血脑屏障,产生神经毒性[1-2],严重者引起胆红素脑病(bilirubin encephalopathy, BE)[3-4]。然而在相当一部分新生儿高间接胆红素血症患儿中,血清总胆红素(total serum bilirubin,TSB)水平不足以引起典型BE,但有引起神经功能障碍综合征(bilirubin-induced neurological disorder,BIND)的风险,造成神经系统隐匿性损害[5-6]。因此,早期发现胆红素对脑的损害,进而早期诊断、及时干预是防治关键。

脑电图(electroencephalogram,EEG)作为一种无创、连续、可床旁操作的检查方法,已经成为新生儿神经系统功能监测不可或缺的方法[7-9]。定量脑电图(quantitative electroencephalogram, qEEG)通过将脑电信号转化为数值进行定量分析,不仅具有常规脑电图无创、可床旁操作的优点,还可以更直观地反映脑功能状态[10]。目前qEEG已经应用于新生儿惊厥[11]、新生儿缺血缺氧性脑病等疾病的研究中[12-14],但血清胆红素水平对新生儿qEEG的相关参数影响尚不清楚。本研究旨在探究TSB与新生儿qEEG参数之间的相关性,为临床评估胆红素对脑功能的影响提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2019年1-12月期间在中南大学湘雅三医院新生儿科住院患者。纳入标准:① 出生胎龄(gestational age,GA)≥35周,且<42周;② 临床资料和实验室资料完全者;③ 住院期间均进行EEG检查,EEG检查前24 h内已测定TSB。排除标准:①合并重度窒息、颅内感染、颅内出血、外伤、遗传代谢性疾病、低血糖症、戒断综合征等非BE导致神经系统损伤或先天性神经系统发育异常者;②血清直接胆红素>34 μmol/L;③EEG有严重干扰、图像不清晰以及出现严重伪影者,无法判读。

1.2 研究方法

回溯性收集入选病例的相关临床资料、EEG监测24 h内抽血测定的血清胆红素值及原始qEEG(Nicolet脑功能监护仪,Natus,美国)记录。使用Nicolet脑功能监护仪自带数据处理软件对原始EEG进行快速傅立叶变换,计算qEEG相对频带功率、绝对频带功率、频谱边缘频率(spectrum edge frequency, SEF)等参数。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,满足方差齐性时多组间比较采用单因素方差分析,使用LSD法进行组间两两比较;不满足方差齐性时多组间比较采用Welch's方差分析,使用Game-Howell法进行组间两两比较。计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验。相关因素分析采用Pearson相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般资料

符合纳入标准和排除标准的患儿共104例,其中男性57例,女性47例,出生胎龄(38.64±1.45)周,出生体质量(3 163.7±498.1)g,qEEG检查时矫正胎龄(39.37±1.65)周。依据qEEG检查前24 h内TSB水平分为3组,A组(TSB<221 μmol/L)、B组(221 μmol/L≤TSB<342 μmol/L)及C组(TSB≥342 μmol/L),见表1。

表1 各组患儿基本情况比较

组别	n	男性占比(%)	矫正胎龄/周	出生体质量/g	总胆红素/mmol·L^{-1}
A组	56	51.8	39.02±1.74	3 002.1±534.3	119.6±47.2
B组	24	54.2	39.89±1.31	3 108.9±352.1	286.3±37.5
C组	24	58.3	39.66±1.60	3 087.7±379.7	400.1±54.6
F/χ^2 值		0.784	1.081	1.365	119.0
P 值		0.676	0.343	0.260	0.000

纳入研究的患儿入院后均完善qEEG检查,检查前24 h内均完善TSB测定,达到光疗标准的患儿进行光疗治疗,仅1例有胆红素脑病临床表现,所有患儿均治愈好转出院,无死亡病例。

表 2 TSB 对各组患儿额区 qEEG 参数的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	总功率/μV^2	频谱边缘频率/Hz	α 频带绝对功率/μV^2	β 频带绝对功率/μV^2	θ 频带绝对功率/μV^2	δ 频带绝对功率/μV^2	α 频带相对功率(%)	β 频带相对功率(%)	θ 频带相对功率(%)	δ 频带相对功率(%)
A 组	56	1 054.1±1 404.0[a]	784.9±877.7[a]	4.3±3.9	4.7±7.4	14.4±20.7	420.7±836.6	1.4±0.8	1.2±0.9	4.2±3.1	93.3±4.2
B 组	24	784.9±877.7[a]	2.3±1.2	2.5±1.4	2.9±2.5	11.8±11.9	347.5±483.8	1.2±0.7	1.2±0.9	4.2±2.4	93.4±3.6
C 组	24	2 336.6±3 478.3	2.2±1.1	3.6±2.9	3.6±4.0	11.6±7.2	471.9±476.7	1.3±0.7	1.1±0.6	3.9±2.3	93.8±3.5
F 值		4.443	1.877	2.319	0.848	0.343	0.194	0.323	0.119	0.105	0.122
P 值		0.054	0.158	0.104	0.431	0.710	0.824	0.725	0.888	0.901	0.885

a:$P<0.05$,与 C 组比较

表 3 TSB 对各组患儿颞区 qEEG 参数的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	总功率/μV^2	频谱边缘频率/Hz	α 频带绝对功率/μV^2	β 频带绝对功率/μV^2	θ 频带绝对功率/μV^2	δ 频带绝对功率/μV^2	α 频带相对功率(%)	β 频带相对功率(%)	θ 频带相对功率(%)	δ 频带相对功率(%)
A 组	56	1 157.2±3 997.7	2.9±8.1[a]	3.9±8.1	3.7±6.9	9.7±18.7	314.9±853.5	1.9±1.3	1.8±1.2	5.0±2.8	90.9±5.4
B 组	24	606.4±814.5	2.9±1.8[a]	2.9±4.6	2.0±1.7	7.1±10.9	141.3±132.0	1.8±1.2	1.9±1.1	4.9±2.7	91.7±4.2
C 组	24	1 273.2±2 475.7	1.9±1.1	4.5±9.2	3.1±3.5	34.4±130.4	299.6±435.8	1.6±0.9	1.7±1.0	5.0±3.0	91.8±4.8
F 值		0.320	3.852	0.259	0.802	1.469	0.598	1.071	0.147	0.016	0.394
P 值		0.727	0.024	0.773	0.451	0.235	0.552	0.347	0.864	0.984	0.675

a:$P<0.05$,与 C 组比较

表 4 TSB 对各组患儿枕区 qEEG 参数的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	总功率/μV^2	频谱边缘频率/Hz	α 频带绝对功率/μV^2	β 频带绝对功率/μV^2	θ 频带绝对功率/μV^2	δ 频带绝对功率/μV^2	α 频带相对功率(%)	β 频带相对功率(%)	θ 频带相对功率(%)	δ 频带相对功率(%)
A 组	56	1 228.3±2 800.5	2.9±1.5[a]	12.3±59.9	7.3±21.8	36.6±190.4	458.5±1 191.4	1.5±1.3	1.4±1.4	3.9±2.3	93.0±5.1
B 组	24	1 703.8±5 334.6	3.2±2.2[a]	9.3±20.9	3.1±3.4	33.9±81.4	490.7±1 064.5	1.3±0.6	1.1±0.6	4.1±2.0	93.8±2.8
C 组	24	2 101.2±3 891.9	2.0±1.1	19.5±70.8	2.1±2.2	63.3±257.1	600.7±1 444.6	1.6±1.3	1.7±1.6	4.9±2.7	91.9±5.5
F 值		0.480	3.763	0.214	0.411	0.194	0.113	0.638	0.947	1.460	0.989
P 值		0.620	0.027	0.807	0.664	0.824	0.893	0.531	0.391	0.237	0.375

a:$P<0.05$,与 C 组比较

2.2 TSB 对 qEEG 相关参数的影响

在额区,3 组之间总功率、SEF、各频带绝对功率及相对功率、α 变动差异无统计学意义;但 C 组的总功率较 A 组和 B 组均明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

在颞区和枕区,3 组之间 SEF 差异有统计学意义($P<0.05$),C 组的 SEF 较 A 组和 B 组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);3 组之间总功率、各频带绝对功率及相对功率、α 变动等 qEEG 参数差异无统计学意义(表 3、4)。

2.3 TSB 与 qEEG 参数相关性分析

在额区、颞区和枕区,SEF 和 TSB 呈负相关关系,差异有统计学意义($P<0.05$);总功率、各频带绝对功率及相对功率、α 变动等 qEEG 参数与 TSB 无显著相关,见表 5。

表 5 TSB 与 qEEG 相关性分析

qEEG 参数	额区		颞区		枕区	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
总功率/μV^2	0.136	0.170	0.008	0.940	0.062	0.530
频谱边缘频率/Hz	−0.294	0.005	−0.249	0.011	−0.269	0.006
α 频带绝对功率/μV^2	−0.116	0.242	0.044	0.655	0.052	0.598
β 频带绝对功率/μV^2	−0.102	0.301	−0.057	0.568	0.052	0.597
θ 频带绝对功率/μV^2	−0.068	0.492	0.151	0.127	0.059	0.552
δ 频带绝对功率/μV^2	0.000	0.998	−0.010	0.921	0.031	0.754
α 频带相对功率(%)	−0.099	0.317	0.064	0.518	−0.024	0.806
β 频带相对功率(%)	−0.102	0.301	−0.057	0.568	0.052	0.597
θ 频带相对功率(%)	−0.029	0.771	0.006	0.954	0.056	0.577
δ 频带相对功率(%)	0.065	0.509	0.064	0.519	−0.024	0.809

3 讨论

EEG 作为一种实时、无创和可床旁操作的传统检查手段,包括常规 EEG、视频 EEG、长程 EEG、振幅整

合 EEG 等,均已经广泛应用于新生儿脑功能监测[15-16]。通常情况下,EEG 通过人工判读进行分析,判读结果主观性大[10]。随着脑电分析技术的不断进步,qEEG 通过将脑电信号转化为实时数据进行定量分析,实现了 EEG 由主观形态学向客观定量指标的质的飞跃。并通过制作曲线图、直方图、频段分布图等图形,以便于更加直观地理解 EEG。通过分析频带的功率、分布等特征,可以得到不同频域的相关 qEEG 参数,包括总功率、绝对频带功率、相对频带功率、SEF、功率比等[11]。

QEEG 是将 EEG 信号频率由快到慢分成 α、β、δ、θ 4 个频段,通过数学方法计算出此 4 个频段的绝对功率值,在 qEEG 的功率频谱图上,总绝对功率为此 4 个频段绝对功率的总和,其与 SEF 均为 EEG 信号频谱分析的常用指标。SEF 是 95%总绝对功率以下的频率,表示包含了 95%功率的 EEG 功率谱高边界频率。总绝对功率只反映所有频段的功率总和,未区分各波段功率的大小,故可出现一个波段功率改变被另一波段功率的改变而抵消的情况,总绝对功率无任何改变[17]。然而,SEF 的谱分析意义远比总绝对频率丰富,已经有将 SEF 用于脑发育评价[18-19]、脑损伤时的脑功能等[11,17,20]评估报道。SEF 既可随总绝对功率的大小变化而发生相应变化,也随着不同频率波功率高低的改变而改变,直观地显示 EEG 频率和功率曲线的移动。总绝对功率在个体间的差异较大,同一个体不同时间的总绝对功率值可发生较大变化,且较容易受阻抗的高低、电极的种类等外界因素的影响。因此,SEF 较总绝对功率更好地提示脑功能损害的情况。SEF 作为胎儿羔羊和新生儿大脑成熟的标志物在过去已经被广泛研究,多个研究显示 SEF 测量值随着胎龄的增加而增加,提示 SEF 可表明神经元连接的成熟,也被用于鉴别早产儿早期白质损伤[21]。在 BE 的早产儿中也有白质异常的报道,例如,脑室周围白质损伤以脑室周围白质软化症的形式为 BE 的常见表现[22]。本研究显示在额区、颞区和枕区,SEF 和 TSB 均呈显著负相关关系。而总功率、各频带绝对功率及相对功率、α 变动等 qEEG 参数与 TSB 无显著相关性。提示胆红素增高对脑影响在 qEEG 可表现为 SEF 降低,SEF 可能成为 qEEG 中在评价 TSB 对新生儿脑影响的重要参数。

既往认为足月儿在 TSB>342 μmol/L 时,发生 BE 的风险明显增高。本研究发现在颞区和枕区,TSB>342 μmol/L 组(C 组)较 A 组和 B 组的 SEF 降低,3 组之间总功率、各频带绝对功率及相对功率、α 变动等 qEEG 参数差异无统计学意义。提示当 TSB 超过 342 μmol/L 后,可导致 SEF 明显改变,对新生儿脑功能造成影响。本组病例中诊断 BE 的病例很少,在 TSB>342 μmol/L、而未诊断胆红素脑病的新生儿是否已经存在潜在的脑损伤,最终导致 BIND,这需要长期随访来确诊。同时,需要确定 qEEG 中 SEF 在新生儿中的正常值,进一步扩大样本量,并结合临床表现及相关辅助检查,确定 SEF 发生变化的节点,以指导新生儿高胆红素血症的治疗。

综上,qEEG 中总绝对功率和 SEF 可能与 TSB 对新生儿脑功能变化具有一定的相关性,可能成为重要的预测高胆红素血症导致脑损伤的预测参数。而其他 qEEG 参数目前未发现显著相关性,需进一步深入研究。

参考文献:

[1] LAIN S J, ROBERTS C L, BOWEN J R, *et al*. Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice[J]. Pediatrics, 2015, 135(2): 314-321. DOI: 10.1542/peds.2014-2388.

[2] ALKÉN J, HÅKANSSON S, EKÉUS C, *et al*. Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(3): e190858. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0858.

[3] MITRA S, RENNIE J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment[J]. Br J Hosp Med Lond, 2017, 78(12): 699-704. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.12.699.

[4] WANG Y, SHENG G Y, SHI L N, *et al*. Increased serum total bilirubin-albumin ratio was associated with bilirubin encephalopathy in neonates[J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): bsr20192152. DOI: 10.1042/bsr20192152.

[5] WATCHKO J F, PAINTER M J, PANIGRAHY A. Are the neuromotor disabilities of bilirubin-induced neurologic dysfunction disorders related to the cerebellum and its connections? [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2015, 20(1): 47-51. DOI: 10.1016/j.siny.2014.12.004.

[6] WUSTHOFF C J, LOE I M. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2015, 20(1): 52-57. DOI: 10.1016/j.siny.2014.12.003.

[7] PISANI F, PREZIOSO G, SPAGNOLI C. Neonatal seizures in preterm infants: a systematic review of mortality risk and neurological outcomes from studies in the 2000's[J]. Seizure, 2020, 75: 7-17. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.12.

005.

[8] PAVLIDIS E, LLOYD R O, MATHIESON S, *et al*. A review of important electroencephalogram features for the assessment of brain maturation in premature infants[J]. Acta Paediatr Oslo Nor, 2017, 106(9): 1394-1408. DOI: 10.1111/apa.13956.

[9] COHEN E, WONG F Y, WALLACE E M, *et al*. EEG power spectrum maturation in preterm fetal growth restricted infants [J]. Brain Res, 2018, 1678: 180-186. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.10.010.

[10] O'TOOLE J M, BOYLAN G B. Quantitative preterm EEG analysis: the need for caution in using modern data science techniques[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 174. DOI: 10.3389/fped.2019.00174.

[11] KANG S K, AMMANUEL S, THODUPUNURI S, *et al*. Sleep dysfunction following neonatal ischemic seizures are differential by neonatal age of insult as determined by qEEG in a mouse model[J]. Neurobiol Dis, 2018, 116: 1-12. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.04.012.

[12] ZHANG Q, CHENG Q, LI H, *et al*. Evaluation of auditory perception development in neonates by quantitative electroencephalography and auditory event-related potentials[J]. PLoS ONE, 2017, 12(9): e0183728. DOI: 10.1371/journal.pone.0183728.

[13] JAIN S V, ZEMPEL J M, SRINIVASAKUMAR P, *et al*. Early EEG power predicts MRI injury in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Perinatol, 2017, 37(5): 541-546. DOI: 10.1038/jp.2016.262.

[14] JAIN S V, MATHUR A, SRINIVASAKUMAR P, *et al*. Prediction of neonatal seizures in hypoxic-ischemic encephalopathy using electroencephalograph power analyses[J]. Pediatr Neurol, 2017, 67: 64-70. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.019.

[15] PAVLIDIS E, LLOYD R O, BOYLAN G B. EEG-A valuable biomarker of brain injury in preterm infants[J]. Dev Neurosci, 2017, 39(1-4): 23-35. DOI: 10.1159/000456659.

[16] KOROTCHIKOVA I, STEVENSON N J, LIVINGSTONE V, *et al*. Sleep-wake cycle of the healthy term newborn infant in the immediate postnatal period[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(4): 2095-2101. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.12.015.

[17] WICKERING E, GASPARD N, ZAFAR S, *et al*. Automation of classical QEEG trending methods for early detection of delayed cerebral ischemia[J]. J Clin Neurophysiol, 2016, 33(3): 227-234. DOI: 10.1097/wnp.0000000000000278.

[18] CASTRO CONDE J R, GONZÁLEZ BARRIOS D, GONZÁLEZ CAMPO C, *et al*. Visual and quantitative electroencephalographic analysis in healthy term neonates within the first six hours and the third day of life[J]. Pediatr Neurol, 2017, 77(12): 54-60. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.024.

[19] DEREYMAEKER A, KOOLEN N, JANSEN K, *et al*. The suppression curve as a quantitative approach for measuring brain maturation in preterm infants[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(8): 2760-2765. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.05.362.

[20] RAPP P E, KEYSER D O, ALBANO A, *et al*. Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 11. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00011.

[21] EL TERS N M, VESOULIS Z A, LIAO S M, *et al*. Term-equivalent functional brain maturational measures predict neurodevelopmental outcomes in premature infants[J]. Early Hum Dev, 2018, 119: 68-72. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.010.

[22] ROSE J, VASSAR R. Movement disorders due to bilirubin toxicity[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2015, 20(1): 20-25. DOI: 10.1016/j.siny.2014.11.002.

(**收稿**:2020-07-20;**修回**:2020-10-09)

(编辑 张艺霖)