·临床研究·

剪切波弹性成像在新生儿缺氧缺血性脑病诊疗中的应用价值

车鹏飞　吴齐英　柯淑丽　胡　兵

摘　要　目的　探讨剪切波弹性成像(SWE)在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)早期诊断和疗效评估中的应用价值。**方法**　选取于我院行颅脑超声检查的78例新生儿，依据HIE诊断标准分为正常组和HIE组，再以出生时孕周为界分为早产组(<37周)和足月组(≥37周)，并巢式分布于正常组和HIE组。应用SWE测量所有新生儿的丘脑、额叶弹性模量值，分析并比较不同部位、不同组别间上述参数的差异。HIE组治疗7 d后复查颅脑超声，比较治疗前后丘脑、额叶弹性模量值的差异。采用线性回归分析各临床资料与弹性参数的相关性。**结果**　正常组、HIE组丘脑弹性模量值均高于额叶弹性模量值，差异均有统计学意义(均P<0.05)。HIE足月组、早产组丘脑、额叶弹性模量值均分别高于正常足月组、早产组，差异均有统计学意义(均P<0.05)。HIE组治疗后丘脑、额叶弹性模量值均低于治疗前，差异均有统计学意义(均P<0.01)。线性回归分析显示，出生孕周与丘脑、额叶弹性模量值均呈线性正相关(均P<0.01)。**结论**　SWE可为HIE的早期诊断和疗效评估提供一个量化指标，具有一定的临床应用价值。

关键词　超声检查；弹性成像，剪切波；缺氧缺血；丘脑；额叶

[中图法分类号]R445.1；R722.1　　[文献标识码]A

Application value of shear wave elastography in the diagnosis and treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

CHE Pengfei, WU Qiying, KE Shuli, HU Bing

Department of Ultrasound Imaging, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Hubei 443001, China

ABSTRACT　Objective　To investigate the application value of shear wave elastography (SWE) in the early diagnosis and efficacy assessment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods**　Seventy-eight newborns who underwent cranial ultrasonography examination in our hospital were divided into normal and HIE groups according to the diagnostic criteria of HIE, and then divided into preterm (<37 weeks) and full-term (≥37 weeks) groups according to the week of gestation at birth, and nested in the normal and HIE groups. The thalamus and frontal lobe elastic modulus values of all newborns were measured by SWE, and the differences of the parameters were analyzed and compared between different sites and groups. 7 d after treatment in the HIE group, the differences of thalamus and frontal lobe elastic modulus values were compared before and after treatment. Linear regression was used to analyze the correlation between clinical data and the elastic parameters. **Results**　The thalamus elastic modulus values were higher than the frontal elastic modulus values in normal and HIE groups, and the difference were statistically significant (both P<0.05). The thalamic and frontal elastic modulus values were higher in the HIE full-term and preterm groups than those in the normal full-term and preterm groups, and the differences were statistically significant (all P<0.05). The thalamic and frontal elastic modulus values were lower in the HIE group after treatment than those before treatment, and the differences were statistically significant (all P<0.01). Linear regression analysis showed a positive linear correlation between week of gestation at birth and thalamic and frontal elastic modulus values (both P<0.01). **Conclusion**　SWE can provide a quantitative index for the early diagnosis and efficacy evaluation of HIE, which has certain clinical application value.

KEY WORDS　Ultrasonography; Elastography, shear wave; Hypoxia ischemia; Thalamus; Frontal lobe

---

基金项目：湖北省卫生计生委科研项目(WJ2019H541)

作者单位：443001　湖北省宜昌市，三峡大学附属仁和医院超声影像科

通讯作者：胡兵，Email：hubing32@163.com

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)主要是脑血流量下降和脑供氧量不足引起的局灶性和弥漫性脑损伤,其损伤程度主要取决于缺氧的严重程度、持续时间及脑发育成熟度[1]。HIE新生儿中约25%~30%会出现不可逆的神经系统损伤,包括视力低下、智力障碍、癫痫、脑瘫等,约15%~20%死亡,因此及时、准确地诊断HIE并予以积极治疗对改善患儿预后、减轻患儿家庭负担具有重要意义[2]。剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)作为近年来新兴的成像技术,已应用于全身各系统疾病的诊断,且具有良好的临床价值,但在颅脑方面的应用仍处于起步阶段。本研究应用SWE测量HIE新生儿及其治疗前后丘脑、额叶弹性模量值,旨在寻找一个可靠、快捷、可以量化的指标,从而达到及时准确诊断、积极干预、改善HIE患儿预后的目的。

资料与方法

一、研究对象

选取2020年7月至2021年11月在我院超声科行颅脑超声检查的78例新生儿,根据新生儿HIE临床诊断指南[3],围生期有以下缺氧缺血性损伤临床特征之一即可诊断为HIE:①胎儿脐动脉酸血症,pH值<7和(或)碱剩余≤-12 mmol/L;②出生后5 min和10 min Apgar评分≤5分;③有轻、中、重度脑病临床表现;④发生多系统器官功能衰竭,包括肾损伤、肝损伤、血液系统异常、心功能不全、代谢紊乱及胃肠道损伤等。对临床诊断不明确的患儿在条件允许下行MRI检查确诊。根据诊断结果将78例新生儿分为正常组51例和HIE组27例,再以出生时孕周为界分为早产组(<37周)和足月组(≥37周),并巢式分布于正常组和HIE组。其中正常早产组24例,正常足月组27例;HIE早产组19例(包括单纯性脑水肿13例,脑水肿合并室管膜下出血、脑水肿合并侧脑室出血、侧脑室出血合并脑实质出血各2例),HIE足月组8例(包括单纯性脑水肿7例,蛛网膜下腔出血1例)。正常组纳入标准:①围生期无缺氧缺血性损伤表现;②均行颅脑超声检查且颅内无任何病变。HIE组纳入标准:①依据新生儿HIE临床诊断指南[3]确诊;②均行颅脑超声检查。排除标准:①新生儿哭闹不能配合检查;②因前囟门窄小、头发浓密未能获得清晰超声图像者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有新生儿检查前其监护人均知情同意。

二、仪器与方法

1.超声检查:使用Philip EPIQ 5彩色多普勒超声诊断仪,eL18-4线阵探头,频率4~18 MHz;C5-1凸阵探头,频率1~6 MHz;配备SWE功能。所有新生儿于出生后1~3 d进行颅脑超声检查,应用线阵探头分别经前囟窗、颞窗、后囟窗对颅脑进行连续性扫查,观察有无颅内结构异常、脑实质回声增强、脑室系统扩张、脑出血。然后将凸阵探头轻置于前囟,经矢状面清晰显示双侧丘脑、额叶后,打开SWE模式的置信图(用以评估取样区域图像的稳定性和可信度,当取样区域被均匀绿色填充时,表示图像稳定,取样成功),待图像稳定后静止3~5 s,将圆形取样框(直径1 cm)置于感兴趣区并保存图像,获得丘脑、额叶弹性模量值。为缩短SWE成像时间,本研究采用间歇式操作,重复测量3次取平均值,每次检测时间<1 min,总检测时间<3 min。上述操作均由同一高年资主治超声医师完成。HIE组患儿于首次颅脑超声检查并治疗后7 d进行复查,重复上述操作。

2.临床资料收集:包括新生儿的出生孕周、体质量、性别、体温等。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,两组临床资料及组内弹性模量值比较采用独立样本t检验,组间弹性模量值比较采用多因素方差分析,HIE组治疗前后弹性模量值比较采用配对t检验。计数资料以例表示,采用χ^2检验。采用线性回归分析各临床资料与弹性参数的相关性。P<0.05为差异有统计学意义。

结　果

一、两组临床资料比较

HIE早产组的体质量为(1.74±0.61)kg,小于正常早产组[(2.17±0.53)kg)],差异有统计学意义(P<0.05);两组出生孕周、体温、性别比比较,差异均无统计学意义。见表1。

表1 两组临床资料比较

组别	出生孕周(周)		体质量(kg)		体温(℃)	男/女(例)
	足月	早产	足月	早产		
正常组	38.84±0.93	33.83±1.78	3.11±0.50	2.17±0.53	36.17±0.42	30/21
HIE组	39.02±0.86	32.86±2.50	3.24±0.41	1.74±0.61	36.16±0.50	13/14
t/χ^2值	0.45	1.51	0.58	2.43	0.12	0.81
P值	0.65	0.14	0.49	0.02	0.90	0.37

二、两组丘脑、额叶弹性模量值比较

正常组和HIE组丘脑弹性模量值均高于额叶弹性模量值,差异均有统计学意义(均P<0.05)。见表2。

HIE足月组丘脑、额叶弹性模量值均高于正常足月组,差异均有统计学意义(均P<0.05);HIE早产组丘

脑、额叶弹性模量值均高于正常早产组，差异均有统计学意义（均P<0.05）。见表2和图1~3。

表2　两组丘脑、额叶弹性模量值比较（$\bar{x}\pm s$）　kPa

组别	丘脑弹性模量值	额叶弹性模量值
正常组	8.77±1.10	5.82±0.83#
足月	9.43±0.82	6.21±0.76
早产	8.04±0.91	5.40±0.60
HIE组	9.15±1.21	6.24±0.73#
足月	10.24±0.61a	7.08±0.44a
早产	8.69±1.10b	5.90±0.50b

与同组丘脑弹性模量值比较，#P<0.05；与正常足月组比较，aP<0.05；与正常早产组比较，bP<0.05

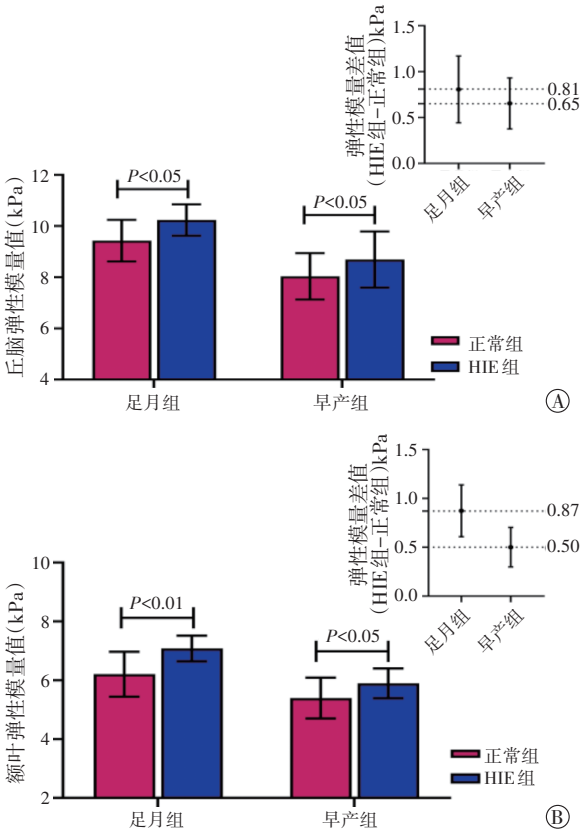
三、HIE组治疗前后丘脑、额叶弹性模量值比较

HIE组治疗后丘脑、额叶弹性模量值分别为（8.63±1.06）kPa、（5.78±0.68）kPa，均低于治疗前[（9.15±1.21）kPa、（6.24±0.73）kPa]，差异均有统计学意义（均P<0.01）。见图4。

其中3例患儿病情持续加重，治疗后7 d丘脑、额叶弹性模量值分别为10.10、7.39、7.21 kPa和6.38、5.52、7.04 kPa，较治疗前（9.97、6.88、6.12 kPa和6.21、4.98、5.80 kPa）升高，治疗约20 d后丘脑、额叶弹性模量值较前降低，分别为5.04、5.39、5.08 kPa和4.52、4.27、4.82 kPa。

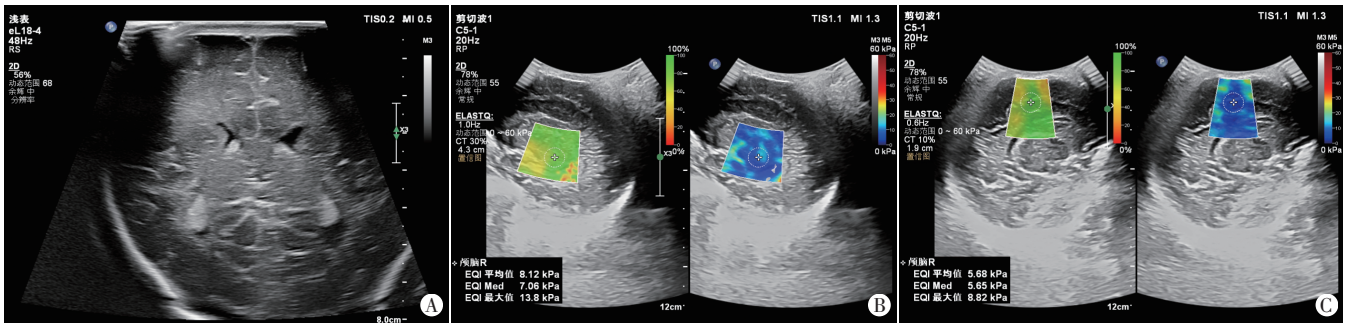
四、各临床资料与弹性参数的相关性分析

线性回归分析显示，出生孕周与丘脑、额叶弹性模量值呈线性正相关（均P<0.01），而体质量、体温、性别与丘脑、额叶弹性模量值无明显线性相关。见图5。



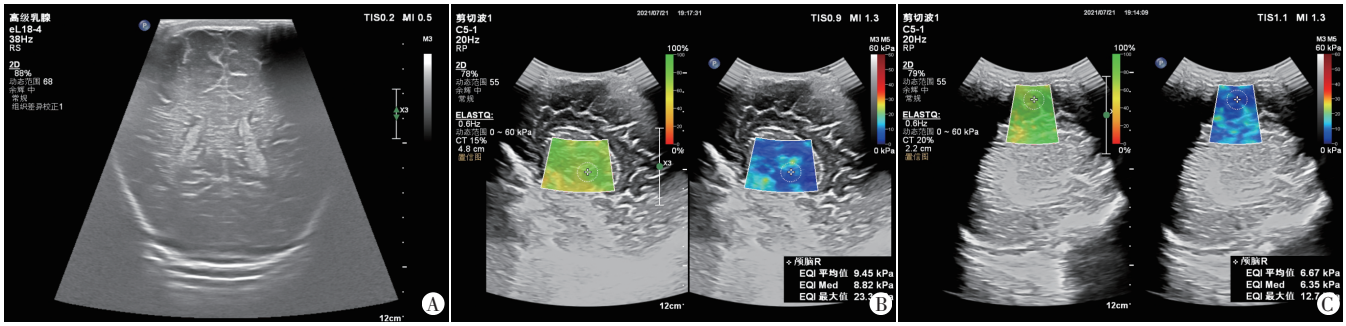
A：HIE足月组丘脑弹性模量值较正常足月组高0.81 kPa，HIE早产组丘脑弹性模量值较正常早产组高0.65 kPa，差异均有统计学意义（均P<0.05）；B：HIE足月组额叶弹性模量值较正常足月组高0.87 kPa，HIE早产组额叶弹性模量值较正常早产组高0.50 kPa，差异均有统计学意义（均P<0.05）

图1　正常组与HIE组丘脑、额叶弹性模量值比较嵌套子列图



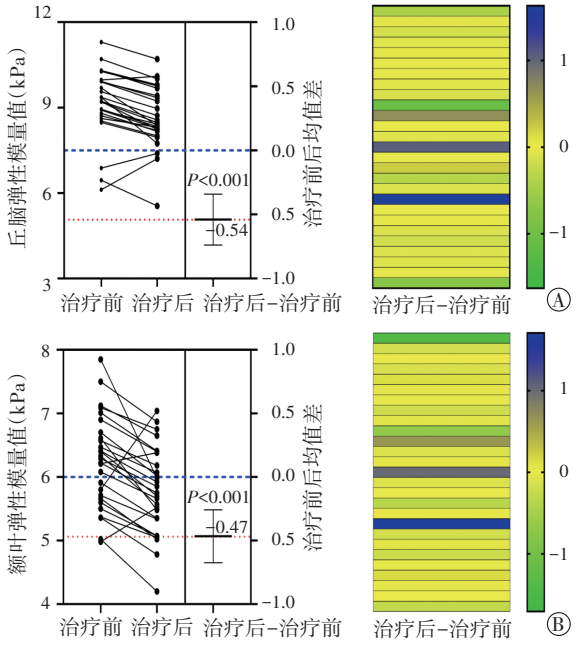
A：二维颅脑超声示未见异常；B：SWE测得丘脑弹性模量值为8.12 kPa；C：SWE测得额叶弹性模量值为5.68 kPa

图2　正常组新生儿（出生孕周35+1周）超声图



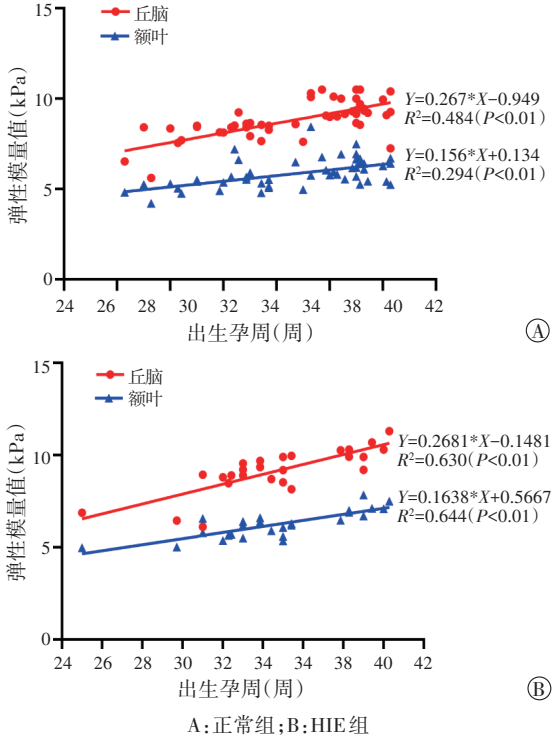
A：二维颅脑超声示侧脑室旁脑实质回声增强；B：SWE测得丘脑弹性模量值为9.45 kPa；C：SWE测得额叶弹性模量值为6.67 kPa

图3　HIE组新生儿（出生孕周36+2周）超声图



A：治疗后丘脑弹性模量值较治疗前低0.54 kPa，B：治疗后额叶弹性模量值较治疗前低0.47 kPa。Heat图颜色代表每例患儿治疗前后弹性模量差值大小，差值越大越接近于蓝色或绿色，差值越小越接近于黄色

图4　HIE组治疗前后丘脑、额叶弹性模量差值图及Heat图



A：正常组；B：HIE组

图5　出生孕周与丘脑、额叶弹性模量值的线性回归方程图

讨　论

脑组织弹性模量值的变化受多方面因素的影响，本研究结果显示脑组织弹性模量值与体温、性别及体质量均无明显相关性，仅随着出生孕周的增大而增加。本研究纳入的新生儿体温范围为35.2℃~37.8℃，在此范围内脑组织弹性模量值对温度变化不敏感[4]。新生儿的性别和体质量是否对脑组织硬度产生影响目前尚未可知。本研究HIE早产组体质量小于正常早产组（$P<0.05$），这可能是由于本研究HIE早产组中有个别极低体质量儿，存在一定的抽样误差。随着孕周的增加，脑组织的发育成熟度不断提高，髓脑实质增加，且髓鞘化更加完全，这些均会引起脑实质弹性模量值的增加，Albayrak和Kasap[5]研究已经证实足月儿的脑实质弹性模量值高于早产儿，故脑实质弹性模量值有望成为评估脑发育成熟度的参考指标。

本研究结果显示，正常组、HIE组丘脑弹性模量值均高于额叶弹性模量值，差异均有统计学意义（均$P<0.05$），与唐亚娟等[6]研究结果存在一定差异。从人类神经系统发育层面分析，胎儿脑神经系统发育包括神经元的发生、增殖、迁徙、突触形成和髓鞘化，而此过程的发生遵循由中央到外周的顺序，即从脑室区开始向外周呈放射状分布。丘脑作为间脑中最大的灰质核团，位于第三脑室旁，发育较早，髓鞘化更完全，神经发育成熟度更高，且丘脑作为大脑信号传导中枢，内含有更丰富的神经元细胞，从理论上分析丘脑弹性模量值应高于其他区域脑实质[7]。本研究中检测额叶弹性模量值的感兴趣区以脑白质为主，有研究[8]表明脑灰质的硬度高于脑白质（$P<0.05$）。SWE测量弹性模量值是在将人体组织看作纯弹体的假设基础之上，纯弹体弹性模量值与剪切波频率无关，而实际上人体组织为粘弹体，故剪切波频率不同所测得组织弹性模量值也会不同。唐亚娟等[6]测量顶叶弹性模量值时使用线阵探头，测量丘脑和小脑时使用凸阵探头，导致测量顶叶时的剪切波频率明显高于丘脑和小脑，这可能是与本研究结果存在差异的主要原因。

HIE的发生与发展是一个十分复杂的过程，但从病理学表现看主要包括脑水肿、细胞坏死、脑白质软化、胶质细胞增生等。本研究着重关注HIE早期阶段，在出生后1~3 d对新生儿的脑实质硬度进行测量，该时期HIE患儿脑组织的主要病理学表现为脑水肿，结果发现HIE早产组、足月组丘脑、额叶弹性模量值均分别高于正常早产组、足月组，差异均有统计学意义（均$P<0.05$），与Zhu等[9]研究结果一致。Zhu等[9]建立了大鼠缺氧缺血性脑损伤模型，发现大鼠脑实质硬度在轻度缺氧条件下72 h后增加，在中度缺氧条件下24 h后明显增加。而Xu等[10]建立的小鼠脑损伤模型研究结果表明，在脑损伤情况下由于脑组织含水量增加导致脑实质硬度减低，但该硬度值是在去除小鼠颅骨的情况下测得，并未考虑颅内压对脑实质硬度的影

响。而脑水肿期由于细胞水肿导致脑容积增大。颅腔作为一个密闭空间可使颅内压升高，Tzschatzsch等[11]研究表明脑实质硬度变化与颅内压密切相关，且Dirrichs等[12]研究也证实了颅内压升高的新生儿脑实质硬度明显高于正常新生儿。

本研究HIE组患儿治疗7 d后复查颅脑超声，结果发现治疗后丘脑、额叶弹性模量值均较治疗前降低，差异均有统计学意义（均P<0.01）。分析原因可能为治疗后脑水肿改善，颅内压降低，且由缺氧缺血导致脑细胞坏死及神经脱髓鞘改变使得脑实质硬度变软。研究[12]也证实脱髓鞘改变会降低脑实质硬度。本研究HIE组中治疗7 d后有3例患儿丘脑、额叶弹性模量值较治疗前增加，分析原因可能为随着病情进一步加重，颅内出血范围较前扩大所致。El-Ali等[13]研究也发现颅内出血的新生儿脑实质硬度值高于同龄正常新生儿。本研究在治疗20 d后对这3例患儿进行复查，发现其丘脑、额叶弹性模量值均明显低于前两次检查，分析原因可能为脑组织长时间缺氧损伤导致细胞坏死、脑实质丢失及脑组织自身出现软化等。但由于此类病例较少，并未对其进行统计学分析。

此外，SWE在新生儿颅脑方面应用的安全性备受关注。美国食品药品管理局对剪切波弹性成像产品上市申请要求为机械指数（MI）和热指数（TI）与普通超声在声输出控制上采取同样标准，在新生儿颅脑中应用时MI不得超过1.9，Ispta.3指数（减额空间峰值时间平均强度）不得超过94 mW/cm[14]。本研究中进行SWE测量时软组织热指数范围为0.9~1.1，MI为1.3，均在美国食品药品管理局规定的安全范围内，且本研究遵从ALARA（as low as reasonably achievable）原则，进行间歇式操作，每次检测时间<1 min，总检测时间<3 min，在控制检查时间的条件下SWE并不会影响新生儿颅脑发育。已有研究[15]表明SWE检测时间<10 min既不会引起小鼠大脑组织学上的改变，也不会对其学习能力和记忆力产生影响。

本研究的局限性：①由于每例新生儿的前囟门大小不同，扫查角度也不同，导致选择感兴趣区时不能保证均在同一位置；②未对正常组新生儿脑实质硬度进行连续性测量，未追踪正常组新生儿脑实质硬度随出生时间增加的变化情况，且未与HIE组新生儿的复查结果进行比较；③作为单中心研究且样本量较小，仍需行大样本、多中心研究进一步验证。

综上所述，应用SWE可为新生儿HIE的临床诊断及疗效评估提供量化指标，为临床诊疗提供更丰富的参考信息。

参考文献

[1] Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a radiological review[J].J Pediatr Neurosci, 2017, 12(1): 1-6.

[2] 张晓佳，王钰莹，金贞爱.未足月胎膜早破与MMPs基因多态性相关性研究进展[J].中国实用儿科杂志，2019，34(2)：149-153.

[3] 陈小娜，姜毅.2018昆士兰临床指南：缺氧缺血性脑病介绍[J].中华新生儿科杂志，2019，34(1)：77-78.

[4] Liu YL, Li GY, He P, et al.Temperature-dependent elastic properties of brain tissues measured with the shear wave elastography method[J].J Mech Behav Biomed Mater, 2017, 65(1): 652-656.

[5] Albayrak E, Kasap T.Evaluation of neonatal brain parenchyma using 2-dimensional shear wave elastography[J].J Ultrasound Med, 2018, 37(4): 959-967.

[6] 唐亚娟，赖为柽，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.

[7] Borsani E, Della VA, Rezzani R, et al. Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: an overview[J].Brain Dev, 2019, 41(3): 225-233.

[8] Wang J, Zhang Z, Xu X, et al. Real-time shear wave elastography evaluation of the correlation between brain tissue stiffness and body mass index in premature neonates[J].Transl Pediatr, 2021, 10(12): 3230-3236.

[9] Zhu ZH, Peng KP, Liu MH, et al. Acoustic radiation force impulse imaging with virtual touch tissue quantification enables characterization of mild hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats[J].J Ultrasound Med, 2019, 38(7): 1797-1805.

[10] Xu ZS, Yao A, Chu SS, et al.Detection of mild traumatic brain injury in rodent models using shear wave elastography: preliminary studies[J].J Ultrasound Med, 2014, 33(10): 1763-1771.

[11] Tzschatzsch H, Kreft B, Schrank F, et al. In vivo time-harmonic ultrasound elastography of the human brain detects acute cerebral stiffness changes induced by intracranial pressure variations[J].Sci Rep, 2018, 8(1): 17888.

[12] 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.

[13] El-Ali AM, Subramanian S, Krofchik LM, et al. Feasibility and reproducibility of shear wave elastography in pediatric cranial ultrasound[J].Pediatr Radiol, 2020, 50(7): 990-996.

[14] Philips R, Harris G.U.S.Food and Drug Administration.Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers[Z].Maryland: USA, 2008.

[15] Li CT, Zhang CS, Li JL, 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.

（收稿日期：2022-05-18）