·短篇论著·

新生儿缺氧缺血性脑病神经发育异常的影响因素及预测模型构建

陈佳静，蓝俊伟，何春霞

【摘要】目的　探讨新生儿缺氧缺血性脑病（HIE）神经发育异常的危险因素，构建预测模型并验证其效能。**方法**　本研究为回顾性队列研究。纳入 2019 年 4 月至 2024 年 4 月丽水市中心医院 156 例 HIE 患儿临床资料，根据出院 1 年后 HIE 患儿神经发育是否异常分为异常组和正常组。采用多因素 Logistic 回归分析影响 HIE 患儿神经发育异常的因素。根据影响因素构建列线图模型，绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析列线图模型对 HIE 患儿神经发育异常的预测效能，以校准曲线和决策曲线对列线图进行内部验证。**结果**　156 例 HIE 患儿中，神经发育异常 41 例（26.28%），纳入神经发育异常组，115 例正常儿童纳入正常组。两组羊水异常、合并新生儿持续性肺动脉高压（PPHN）、5 min Apgar 评分、血乳酸、碱剩余（BE）值、脑电图异常、大脑前动脉收缩期峰值流速（PSV）、舒张末期流速（EDV）及阻力指数（RI）差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。多因素 Logistic 回归分析显示，合并 PPHN、脑电图异常、高 RI 是影响 HIE 患儿神经发育异常的危险因素（均 $P < 0.05$）；5 min Apgar 评分高、EDV 高是 HIE 患儿神经发育异常的保护因素（均 $P < 0.05$）。ROC 曲线分析显示列线图模型预测 HIE 患儿神经发育异常的曲线下面积（*AUC*）为 0.938（95%*CI*：0.903 ～ 0.972）。列线图的校准曲线与理想线基本重合，该列线图模型预测能力较好。决策曲线分析显示，列线图模型在不同风险阈值下均具有临床净收益。**结论**　基于 PPHN、5 min Apgar 评分、大脑前动脉血流动力学指标与脑电图异常等影响因素构建的列线图模型对 HIE 患儿神经发育异常具有较高的预测准确性和临床应用价值，可为 HIE 患儿的早期风险分层及个体化干预提供科学依据。

【关键词】　新生儿缺氧缺血性脑病；神经发育异常；预测模型

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.011

【中图分类号】　R725　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2026)06-0629-05

Influencing factors and prediction model construction of neurodevelopmental abnormalities in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Chen Jiajing[1,2], Lan Junwei[2], He Chunxia[2] (1.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China; 2.Lishui Central Hospital)

【Abstract】Objective　To explore the risk factors for neurodevelopmental abnormalities in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), and to construct and validate a predictive model. **Methods**　This retrospective cohort study included 156 HIE neonates from Lishui Central Hospital from April 2019 to April 2024. They were divided into abnormal and normal groups based on neurodevelopmental outcomes at 1 year post-discharge. Multivariate logistic regression was used to identify risk factors, which were then incorporated into a nomogram. Model performance was assessed using ROC curves, calibration plots, and decision curve analysis (DCA). **Results**　Neurodevelopmental abnormalities occurred in 41 of 156 cases (26.28%). Significant differences were observed between groups in amniotic fluid abnormalities, persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), 5-minute Apgar score, blood lactate, base excess (BE), abnormal EEG, and anterior cerebral artery hemodynamic parameters (PSV, EDV, RI) (all $P < 0.05$). PPHN, abnormal EEG, and elevated RI were independent risk factors, while higher 5-minute Apgar score and EDV were protective (all $P < 0.05$). The nomogram showed good discrimination with an *AUC* of 0.938 (95%*CI*: 0.903 ～ 0.972), and calibration and DCA confirmed its clinical utility. **Conclusions**　The nomogram incorporating PPHN, 5-minute Apgar score, anterior cerebral artery hemodynamics, and EEG abnormalities demonstrates high predictive accuracy and clini-

基金项目：　浙江省中医药科技计划项目（2024ZL1297）

作者单位：　310053 杭州，浙江中医药大学（陈佳静）；丽水市中心医院（陈佳静，蓝俊伟，何春霞）

通信作者：　蓝俊伟，Email：Toofe2007@163.com

cal value for early risk stratification and individualized intervention in HIE neonates.

【Key wrods】 Hypoxic ischemic encephalopathy of newborn; Abnormal neurodevelopment; Prediction model

[Modern Practical Medicine,2026,38(6):629-633]

新生儿缺氧缺血性脑病（hypoxic ischemic encephalopathy of newborn，HIE）作为围产期窒息引发的严重脑损伤疾病，已成为全球关注的公共卫生问题，其引发的长期神经发育后遗症对患儿个体、家庭及社会造成沉重负担[1]。当前，HIE 的临床诊断主要依赖围产期窒息史、临床表现及影像学检查，但早期识别高风险患儿及准确评估预后仍面临挑战[2]。尽管亚低温治疗等干预措施已显著改善部分患儿预后，但全球范围内 HIE 的致残率与死亡率仍居高不下，深入分析 HIE 神经发育异常的影响因素，并构建高效的预测模型，对于实现早期干预、优化资源配置、改善患儿远期预后具有重要意义[3]。多项研究证实窒息严重程度（5 min Apgar 评分≤3 分）与不良预后相关，但单一因素解释力有限[4]。现有多数模型仅纳入临床指标，忽视生物标志物的增量价值，导致预测效能受限[5]。因此，本研究通过系统整合围产期高危因素、新生儿临床指标及血清生物标志物，构建 HIE 神经发育异常的列线图预测模型，为 HIE 患儿的早期精准干预提供科学依据，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为回顾性队列研究。纳入 2019 年 4 月至 2024 年 4 月丽水市中心医院 156 例 HIE 患儿临床资料。纳入标准：（1）符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》，并经临床评估及影像学检查确诊；（2）患儿围产期资料（母孕期情况、分娩方式、胎龄、出生体质量等）、新生儿期诊疗记录（Apgar 评分、实验室检查等）及至少 1 年随访数据完整。排除标准：（1）中、重度颅内出血及脑外伤；（2）先天性心脏病或畸形；（3）脑膜炎。本研究获得丽水市中心医院科研伦理审查委员会批准[科研伦审 2025（I）第 318 号（批）-01]，所有研究者均由法定代表人签署医疗信息收集知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集　收集 HIE 患儿临床资料，包括性别、胎龄、出生时体质量、HIE 病情程度、合并败血症、合并新生儿持续性肺动脉高压（persistent pulmonary hypertension of newborn，PPHN）、5 min Apgar 评分、产妇年龄、产次、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎膜早破、羊水异常、血乳酸、碱剩余（base excess，BE）值、脑电图及大脑前动脉血流动力学指标[收缩期峰值流速（peak systolic velocity，PSV）、舒张末期流速（end-diastolic velocity，EDV）、阻力指数（resistance index，RI）]等。

1.2.2　脑电图异常判定标准　采用常规脑电图监测（患儿出生后 6 h 内完成，监测时长≥30 min），由 2 名资深脑电图医师双盲判读，符合以下任一标准即判定为异常：（1）背景活动异常。背景活动振幅低于同胎龄新生儿正常范围（如足月儿＜ 5 μV）、双侧背景活动不对称（振幅差异＞ 50%）或出现爆发抑制模式；（2）异常放电。监测期间出现孤立性尖波、棘波，或阵发性尖慢复合波；（3）脑电节律异常。α波、θ波节律消失，代之以弥漫性δ慢波。

1.2.3　HIE 神经发育异常判定标准　HIE 患儿出院 1 年后，通过门诊复查形式进行随访，根据 Gesell 发育量表评估患儿神经发育情况。Gesell 发育量表是评估 0 ～ 6 岁儿童发育水平的经典工具，其主要评估儿童在适应性行为、大运动、精细动作、语言能力、个人社会行为五大核心领域的发育水平。量表总分 100 分，55 ～ 75 分为轻度智力障碍，40 ～ 54 分为中度智力障碍，54 分以下为重度智力障碍。将评分＞ 75 分纳入神经发育正常组，其余纳入异常组。

1.3　统计方法　采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。计数资料以频数或构成比表示，采用χ^2 检验；符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，采用独立样本 t 检验；非正态分布计量资料以中位数（四分位间距）表示，采用 Mann-Whitney U 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 HIE 患儿神经发育异常的影响因素；根据影响因素构建 HIE 患儿神经发育异常的列线图模型，使用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析该模型对 HIE 患儿神经发育异常的预测效能。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床资料比较　156 例 HIE 患儿中，出院 1 年后神经发育异常患儿 41 例（26.28%），纳入神经发育异常组，115 例正常儿童纳入正常组。两组羊水异常、合并 PPHN、

5min Apgar 评分、血乳酸、BE 值、脑电图异常、PSV、EDV 及 RI 差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2　影响 HIE 患儿神经发育异常的多因素分析　将 HIE 患儿神经发育是否异常作为因变量，将表 1 中存在显著差异指标作为自变量，纳入多因素 Logistic 回归模型。结果显示，合并 PPHN、脑电图异常、高 RI 为影响 HIE 患儿神经发育异常的危险因素（均 $P < 0.05$）；5min Apgar 评分高、EDV 高是 HIE 患儿神经发育异常的保护因素（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3　影响 HIE 患儿神经发育异常的列线图模型　根据表 2 影响因素（合并 PPHN、5min Apgar 评分、脑电图异常、EDV、RI）构建影响 HIE 患儿神经发育异常的列线图模型，见图 1。

2.4　列线图模型对 HIE 患儿神经发育异常的预测价值　ROC 曲线结果显示，列线图模型的曲线下模型（*AUC*）为 0.938（95%*CI*：0.903 ～ 0.972），见图 2。使用 Bootstrap 法（B=1000）对列线图预测模型进行内部验证显示，预测曲线与理想线基本重合，该列线图模型预测能力较好，见图 3。决策曲线分析结果显示，列线图模型在不同风险阈值下均具有临床净收

表 1　临床资料比较

指标	异常组（*n*=41）	正常组（*n*=115）	χ^2（*t*）[*Z*]值	*P* 值
男性	22（53.66）	64（55.65）	0.04	＞ 0.05
胎龄（周）	38.68（37.76，40.00）	39.00（38.46，39.61）	[1.16]	＞ 0.05
出生时体质量（kg）	3.51（2.79，3.80）	3.59（3.25，3.78）	[1.46]	＞ 0.05
分娩方式为顺产	17（41.46）	59（51.30）	1.17	＞ 0.05
胎膜早破	8（19.51）	14（12.17）	1.34	＞ 0.05
羊水异常	9（21.95）	11（9.57）	4.14	＜ 0.05
脐带异常	13（31.71）	30（26.09）	0.47	＞ 0.05
宫内窘迫	6（14.63）	8（6.96）	2.18	＞ 0.05
HIE 病情程度			5.60	＞ 0.05
轻度	11（26.83）	53（46.09）		
中度	20（48.78）	47（40.87）		
重度	10（24.39）	15（13.04）		
合并败血症	5（12.20）	10（8.70）	0.42	＞ 0.05
合并 PPHN	11（26.82）	6（5.21）	12.39	＜ 0.05
5 min Apgar 评分	3.54（2.84，4.00）	5.00（4.00，5.47）	[5.43]	＜ 0.05
血乳酸（mmol/L）	2.29±0.83	1.91±0.73	（2.59）	＜ 0.05
BE 值（mmol/L）	−4.38±1.64	−3.15±1.39	（4.26）	＜ 0.05
脑电图异常	25（60.97）	28（24.34）	18.00	＜ 0.05
PSV（cm/s）	34.40±3.00	36.07±3.76	（2.84）	＜ 0.05
EDV（cm/s）	12.41±0.88	13.31±1.33	（4.83）	＜ 0.05
RI	0.74±0.11	0.66±0.07	（4.36）	＜ 0.05
产妇年龄（岁）	28.04±3.51	27.88±3.13	0.35	＞ 0.05
产次为初产	27（65.85）	70（60.87）	0.31	＞ 0.05
妊娠期高血压	4（9.76）	8（6.96）	0.33	＞ 0.05
妊娠糖尿病	6（14.63）	10（8.70）	1.15	＞ 0.05

注：HIE 为新生儿缺氧缺血性脑病，PPHN 为新生儿持续性肺动脉高压，BE 为碱剩余，PSV 为收缩期峰值流速、EDV 为舒张末期流速、RI 为阻力指数

表 2　影响 HIE 患儿神经发育异常的多因素分析

指标	回归系数	标准误	*Wald* χ^2 值	*P* 值	*OR* 值（95%*CI*）
羊水异常	1.275	0.832	2.34	＞ 0.05	3.577（0.700 ～ 18.273）
合并 PPHN	3.742	1.211	9.55	＜ 0.05	42.176（3.932 ～ 452.347）
5 min Apgar 评分	−1.398	0.334	17.50	＜ 0.05	0.247（0.128 ～ 0.476）
血乳酸	0.824	0.488	2.84	＞ 0.05	2.279（0.876 ～ 5.934）
BE 值	0.365	0.222	2.70	＞ 0.05	1.440（0.933 ～ 2.224）
脑电图异常	2.839	0.727	15.24	＜ 0.05	17.104（4.113 ～ 71.134）
PSV	−0.151	0.088	2.94	＞ 0.05	0.860（0.724 ～ 1.022）
EDV	−1.205	0.359	11.27	＜ 0.05	0.300（0.148 ～ 0.606）
RI	12.150	3.856	9.92	＜ 0.05	2.723（1.542 ～ 5.969）

注：HIE 为新生儿缺氧缺血性脑病，PPHN 为新生儿持续性肺动脉高压，BE 为碱剩余，PSV 为收缩期峰值流速、EDV 为舒张末期流速、RI 为阻力指数

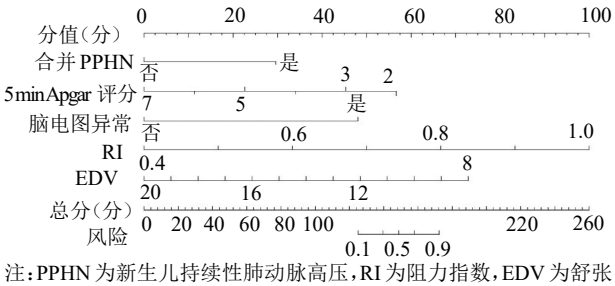
益，且其临床实用性优于“全部视为高风险”和“不使用模型”这两种极端策略，见图 4。

3　讨论

本研究显示，合并 PPHN 为影响 HIE 患儿神经发育异常的危险因素（$P < 0.05$）。PPHN 以肺动脉压力异常升高、肺血管阻力持续增高为核心特征，持续肺动脉高压会导致右心室后负荷增加、右心功能不全，进而引发右向左分流，加重全身低氧血症[6-7]。而 HIE 患儿本身存在脑缺氧缺血引发的脑细胞能量代谢障碍、神经元损伤，PPHN 带来的低氧血症会进一步降低脑组织氧供，加剧脑缺氧与氧化应激反应，同时激活炎症细胞释放炎症介质，形成炎症级联反应，加重脑组织损伤，提升神经发育异常风险[8-10]。本研究显示，脑电图异常为影响 HIE 患儿神经发育异常的危险因素（$P < 0.05$）。HIE 的核心损伤链条是缺氧缺血引起的脑细胞能量代谢障碍，进而导致神经元功能异常或坏死。脑组织缺氧缺血会导致线粒体氧化磷酸化受阻、三磷酸腺苷耗竭，引发神经元去极化、钙离子内流等一系列反应，最终造成神经元水肿、坏死，直接破坏脑皮质神经元的正常电活动节律，表现为脑电图特征性异常[11-13]。

RI 和 EDV 的变化从脑血管灌注角度揭示了 HIE 的病理机制。RI 反映脑血管阻力状态，其升高提示脑血管痉挛或微循环障碍；EDV 则直接反映舒张期脑血流灌注，与脑组织的氧供和营养供应密切相关[14-15]。在 HIE 发生时，脑缺氧缺血会触发脑血管自动调节机制，初期可能通过扩张血管增加灌注，但持续缺氧会导致血管反应性降低，甚至出现“奢侈灌注”或“过度灌注”现象。RI 升高表明脑血管阻力增加，可能由血管内皮损伤、微血栓形成或血管痉挛引起，导致脑血流灌注不足；而 EDV 降低则意味着舒张期血流减少，无法满足脑组织持续的代谢需求[16-17]。值得注意的是，大脑前动脉供应大脑半球内侧部分，包括额叶内侧和扣带回等区域，这些区域对缺氧极为敏感，其血流变化可早期反映脑损伤程度。

本研究显示，5min Apgar 评分高是 HIE 患儿神经发育异常的保护因素，这一结果与张靖等[18]研究结论相一致。Apgar 评分较高的患儿，其脐血 pH 值、碱剩余及乳酸水平显著优于评分较低者，提示代谢性酸中毒纠正更彻底，脑组织再灌注损伤更轻[19]。这种早期生理稳定为脑细胞能量代谢恢复提供了基础，减少三磷酸腺苷耗竭引发的钠钾泵功能障碍及细胞毒性脑水肿，从而降低神经元死亡风险。头颅超声及磁共振成像显示，Apgar 评分较高的 HIE 患儿，其脑实质损伤（如基底节、丘脑及脑室周围白质软化）发生率显著降低，S100β蛋白及胶质纤维酸性



注：PPHN 为新生儿持续性肺动脉高压，RI 为阻力指数，EDV 为舒张末期流速

图 1　影响 HIE 患儿神经发育异常的列线图模型

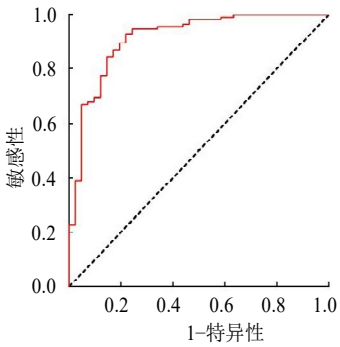


图 2　列线图模型对 HIE 患儿神经发育异常的预测价值

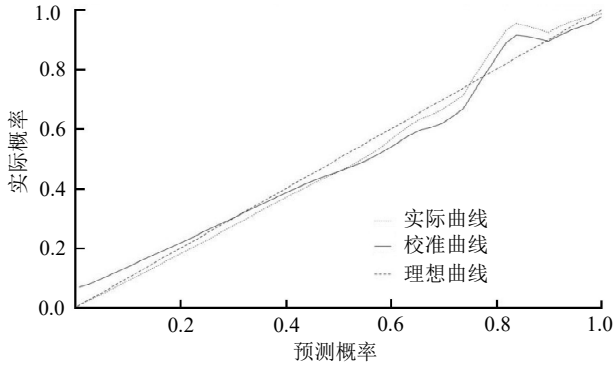


图 3　列线图风险预测模型的校准曲线

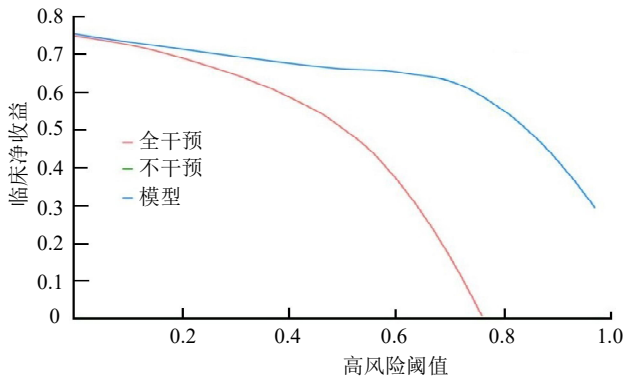


图 4　列线图风险预测模型的决策曲线

蛋白等脑损伤标志物水平随Apgar评分升高而下降，提示神经元及胶质细胞损伤较轻[20]。这种病理改变的减轻直接减少了神经发育异常的结构基础，如脑萎缩、髓鞘发育不良及灰质体积减小等。

本研究通过构建并验证 HIE 神经发育异常的列线图预测模型，ROC 曲线分析列线图模型 *AUC* 达 0.938，显著优于传统评分系统，校准曲线与理想曲线的高度重合验证了其预测概率与实际发生概率的一致性，决策曲线分析则从临床效用角度证实模型在不同风险阈值设定下均能提供临床净收益，其临床决策价值远超全治或全不治策略。该模型为 HIE 的疾病管理提供了动态监测框架，通过定期更新生物标志物检测结果，可实现从急性期损伤到康复期修复的全周期风险评估。列线图的临床转化价值还体现在其作为质量改进工具的潜力，通过将模型预测值与实际转归进行对比，可建立临床路径的反馈优化机制。

本研究存在几方面局限性：（1）回顾性研究设计可能导致选择偏倚，虽通过多因素回归控制混杂因素，但未记录的潜在干扰变量（如产前类固醇使用剂量、母亲甲状腺功能等）可能影响结果外推性；（2）单中心数据可能限制人群代表性，需通过多中心前瞻性研究验证模型普适性；（3）未对干预措施（如神经营养药物种类）进行分层分析，无法评估治疗对预后的修饰效应。未来研究方向应聚焦于：（1）构建包含遗传易感因素（如 APOE 基因型、BDNF 多态性）、表观遗传修饰（DNA 甲基化模式）及脑影像组学特征（如扩散张量成像参数）的多组学预测模型，通过机器学习算法提升预测精度，特别是对远期癫痫、注意力缺陷等远期并发症的预警能力；（2）开展前瞻性队列研究，动态监测生物标志物变化轨迹，建立疾病进展的早期预警系统，探索从急性期损伤到慢性期修复的关键时间窗口；（3）探索针对高风险人群的早期干预试验，如干细胞治疗、神经调控技术等，验证模型指导下的个体化治疗策略能否改善远期预后。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　陈佳静：酝酿和设计实验，实施研究，分析、解释数据，起草文章，统计分析；蓝俊伟：酝酿和设计实验，采集数据，分析、解释数据，起草文章，统计分析；何春霞：采集数据，对文章的知识性内容作批评性审阅

参　考　文　献

[1] 吕怡翔,白振华,王小玉.彩色多普勒超声联合血清微小RNA-128-3p检测对新生儿缺氧缺血性脑病预后的预测价值[J].陕西医学杂志,2025,54(3):328-332.

[2] 赵英娟,李丹青,鲁旭,等.血清 lncRNA H19、Activin A 在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的价值[J].疑难病杂志,2024,23(12):1495-1500.

[3] Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in term and preterm infants[J]. Prilozi, 2022, 43(1): 77-84.

[4] Huntingford S L, Boyd S M, McIntyre S J, et al. Long-term outcomes following hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Clin Perinatol, 2024, 51(3): 683-709.

[5] 赵桂桂,刘俊霞,朱方乔.彩色多普勒超声在诊断新生儿缺氧缺血性脑病中的应用[J].影像科学与光化学,2023,41(1):182-186.

[7] Wu Y W, Monsell S E, Glass H C, et al. How well does neonatal neuroimaging correlate with neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy?[J]. Pediatr Res, 2023, 94(3):1018-1025.

[8] 胡椿艳,张勇,石镜懿.新生儿缺氧缺血性脑病预后影响因素及不良预后的预测模型构建和效能评价[J].中国优生与遗传杂志,2024,32(6):1162-1169.

[9 颜海峰,霍开明,吴小红,等.新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清 DNMT1、DNMT3a 和 BDNF 检测对预后评估的临床价值[J].四川医学,2024,45(8):886-890.

[10] Pedroza-García K A, Calderón-Vallejo D, Quintanar J L. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Perspectives of neuroprotective and neuroregenerative treatments[J]. Neuropediatrics, 2022, 53(6):402-417.

[11] 苏耀迪,冯园.血清 GH、8-OHdG 与新生儿缺氧缺血性脑病病情进展及预后的关联研究[J].医学理论与实践,2025,38(6):1011-1014.

[12] Barsh G R, Anwar T, Pardo A C. Mimickers of hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Clin Perinatol, 2025, 52(2): 345-360.

[13] 安静,甘娜,张莉,等.血清 MBP、CKBB、8-OHDG 联合检测对新生儿缺氧缺血性脑病预后的预测价值[J].国际检验医学杂志,2025,46(7):791-795,800.

[14] Caramelo I, Coelho M, Rosado M, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review[J]. World J Pediatr, 2023, 19(6): 505-548.

[15] Gadde J A, Pardo A C, Bregman C S, et al. Imaging of hypoxic-ischemic injury (in the era of cooling)[J]. Clin Perinatol, 2022, 49(3): 735-749.

[16] 中国医师协会新生儿科医师分会,中国当代儿科杂志编辑委员会.新生儿颅脑磁共振检查临床实践的专家共识[J]. 中国当代儿科杂志,2022,24(1):14-25.

[17] 李婷婷,单云云,刘乐,等.大脑中动脉血流动力学参数在新生儿缺血缺氧性脑病诊断和预后预测中的价值[J].川北医学院学报,2022,37(10):1257-1260,1287.

[18] 张靖,任亚方,王品,等.Apgar 评分、磁共振成像综合评分与新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤程度的相关性及预后评估价值 [J]. 新乡医学院学报,2025,42(2):117-122.

[19] 卢艳辉,刘振奎,李世阳,等.HIE 远期神经功能预后不良危险因素分析及其预测评分体系构建:基于 3 年的随访数据[J].转化医学杂志,2025,14(2):85-92.

[20] 谢江彪,林新祝,张竹鑫,等.脐血血气分析联合振幅整合脑电图监测与低 Apgar 评分患儿近期临床结局关系的研究 [J]. 中华新生儿科杂志(中英文),2023,38(8):465-470.

收稿日期：2026-01-28

（本文编辑：吴迪汉）