

超低出生体质量儿支气管肺发育不良的危险因素分析

廖静¹, 刘兆娥²

(1. 四川省人民医院儿科, 成都 610072; 2. 山东大学附属省立医院新生儿科, 济南 250021)

[摘要] **目的** 探讨超低出生体质量儿(ELBWI)支气管肺发育不良(BPD)的危险因素。**方法** 对2010年1月至2015年12月入住山东大学附属省立医院及四川省人民医院新生儿重症监护病房(NICU), 出生后24 h内入院且存活至生后28 d以上的151例ELBWI的临床资料进行调查分析。BPD组纳入任何氧依赖[吸入氧浓度(FiO_2) $>21\%$]超过28 d的新生儿, 反之为非BPD组。比较两组间母亲孕期因素、新生儿因素及疾病治疗因素。**结果** (1)151例ELBWI, 发生BPD 57例, 发生率为37.7%。(2)单因素分析结果显示, 母亲是否患有绒毛膜羊膜炎、胎膜早破时间、出生体质量、胎龄、败血症、动脉导管未闭(PDA)、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、机械通气(MV)、MV时间、静脉营养时间、输血次数与ELBWI发生BPD相关, 应用咖啡因是保护因素。(3)多元Logistic回归显示MV($OR=6.975, 95\%CI: 1.464\sim 33.219$), 母亲患有绒毛膜羊膜炎($OR=3.890, 95\%CI: 1.656\sim 9.140$)是ELBWI发生BPD的独立危险因素。**结论** 尽可能减少宫内感染及早产, 产后合理进行呼吸支持, 可有效降低ELBWI的BPD发生率。

[关键词] 支气管肺发育不良; 肺疾病; 危险因素; 超低出生体质量儿

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)26-3658-03

Analysis of risk factors for extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia

Liao Jing¹, Liu Zhaoe²

(1. Department of Pediatrics, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China;

2. Department of Neonatology, Affiliated Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors of extremely low birth weight infants(ELBWI) with bronchopulmonary dysplasia(BPD). **Methods** The clinical data in 151 ELBWI in NICU of the Provincial Hospital Affiliated to Shandong University and Sichuan Provincial People's Hospital from 2010 to 2015, admitted at 24 h after birth and survived until to 28 h after birth, were performed the survey analysis. The newborns of oxygen dependency($FiO_2 > 21\%$) more than 28 d were included into the BPD group, on the contrary, the newborns were included into the non-BPD group. The maternal pregnant factors, neonatal factors and disease treatment factors were compared between the two groups. **Results** (1) Among 151 ELBWI, 57 cases developed BPD with incidence rate of 37.7%. (2) The univariate analysis results showed that maternal chorioamnionitis, premature rupture of membrane more than 18 h, birth weight, gestational age, sepsis, patent ductus arteriosus(PDA), neonatal respiratory distress syndrome(NRDS), mechanical ventilation(MV), MV time, parenteral nutrition time, frequency of blood transfusion were associated with the BPD occurrence in ELBWI. Caffeine use was a protective factor. (3) The multivariate Logistic regression analysis displayed that MV($OR=6.975, 95\%CI: 1.464-33.219$) and maternal chorioamnionitis($OR=3.890, 95\%CI: 1.656-9.140$) were the independent factors of BPD occurrence in ELBWI. **Conclusion** Reducing intrauterine infection and preterm birth as far as possible and reasonable respiratory support after birth can effectively reduce the incidence rate of BPD in ELBWI.

[Key words] bronchopulmonary dysplasia; lung diseases; risk factors; extremely low birth weight infants

随着围产医学的发展, 产前糖皮质激素、肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的应用及肺保护性通气策略的实施, 超低出生体质量儿(extremely low birth weight infant, ELBWI)存活率明显增加, 但支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发生率却有升高趋势, 严重威胁患儿存活及预后。目前对于早产儿发生BPD的危险因素研究较多, 但针对ELBWI这个特殊群体的研究尚未见报道。本研究通过回顾性研究方法, 对ELBWI发生BPD的危险因素进行探讨, 为综合防治BPD提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年1月至2015年12月山东大学附属省立医院及四川省人民医院新生儿重症监护病房(NICU)住院ELBWI(出生体质量小于1 000 g)且存活至生后28 d以上者151例。排除标准: 有遗传代谢病; 染色体异常; 先天性肺

发育不良; 先天畸形。采用美国国家儿童健康和人类发展研究所(NICHHD)制订的BPD的诊断标准^[1], BPD组纳入任何氧依赖[吸入氧浓度(FiO_2) $>21\%$]超过28 d的新生儿, 反之为非BPD组。若胎龄小于32周, 根据校正胎龄36周或出院时所需的 FiO_2 分为: (1)轻度, 未吸氧; (2)中度, $FiO_2 < 30\%$; (3)重度, $FiO_2 > 30\%$ 或需机械通气(MV); 若胎龄大于或等于32周, 根据生后56 d或出院时需 FiO_2 分为上述轻、中、重度。母亲绒毛膜羊膜炎主要临床表现为孕妇体温升高(体温大于或等于37.8℃), 脉搏增快(大于或等于100次/分钟), 胎心率增快(≥ 160 次/分钟), 宫底有压痛, 阴道分泌物异味, 外周血白细胞计数升高($\geq 15 \times 10^9/L$ 或核左移)。孕妇体温升高的同时伴有上述2个或以上的症状或体征可以临床诊断为绒毛膜羊膜炎^[2-3]。

1.2 方法 回顾性分析ELBWI临床资料, 包括母亲孕期因

素:母亲年龄,妊娠并发症,分娩方式,是否多胎及试管婴儿,产前是否使用糖皮质激素,有无胎盘早剥及胎膜早破等;新生儿因素:性别,胎龄,出生体质量,有无窒息,是否小于胎龄儿,是否存在重要疾病如新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS),有无呼吸暂停,是否有坏死性小肠结肠炎、败血症、动脉导管未闭(PDA);治疗措施:咖啡因的使用,MV,MV 时间,静脉营养使用时间,输血大于 3 次,治疗用 PS,经鼻持续气道正压通气(NCPAP)/经鼻间歇正压通气(NIPPV)使用时间等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验、Fisher's 确切概率法;多因素分析采用 Logistics 回归。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 纳入研究的 151 例患儿中,男 63 例,女 88 例。确诊 BPD 患儿 57 例,其中轻度 28 例,中度 12 例,重度 17 例,BPD 发生率 37.7%。BPD 组胎龄(27.88 ± 1.66)周,出生体质量(786.60 ± 144.27)g;非 BPD 组胎龄(28.08 ± 1.02)周,出生体质量(857.10 ± 105.39)g。胎龄小于 28 周、 $28 \sim <30$ 周、 $30 \sim 33$ 周的患儿的 BPD 发生率分别为 44.64%、42.19%、21.21%。出生体质量小于 750 g、 $750 \sim 1\,000$ g 的患儿的 BPD 发生率分别为 60.98%、29.09%。

2.2 单因素分析 单因素分析示母亲是否患有绒毛膜羊膜炎,胎膜早破时间,出生体质量,胎龄,败血症,PDA,NRDS,MV,MV 时间,静脉营养时间,输血次数与 ELBWI 的 BPD 发生率相关,见表 1、2。

表 1 两组的 ELBWI 有关计数资料的单因素比较[n(%)]

项目	非 BPD 组 (n=94)	BPD 组 (n=57)	χ^2	P
绒毛膜羊膜炎	31(33.0)	35(61.4)	11.652	0.001
胎膜早破大于 18 h	45(47.9)	18(31.6)	3.874	0.049
妊娠高血压综合征	55(58.5)	40(70.2)	2.069	0.150
多胎	35(37.2)	28(49.1)	2.063	0.151
试管婴儿	25(26.6)	20(35.1)	1.223	0.269
胎粪污染	17(18.1)	13(22.8)	0.497	0.481
胎盘早剥	56(59.6)	40(70.2)	1.722	0.189
NRDS	38(40.4)	33(57.9)	4.347	0.037
PDA	21(22.3)	22(38.6)	4.604	0.032
败血症	52(55.3)	42(73.7)	5.093	0.024
女性	42(44.7)	21(36.8)	0.897	0.344
肺出血	14(14.9)	12(21.1)	0.944	0.331
小于胎龄儿	26(27.7)	23(40.4)	2.607	0.106
呼吸暂停	57(60.6)	34(59.6)	0.014	0.904
留置胃管	39(41.5)	20(35.1)	0.611	0.434
CPAP	41(43.6)	26(45.6)	0.057	0.811
MV	12(12.8)	23(40.4)	15.163	0.000
咖啡因	34(36.2)	11(19.3)	4.828	0.028
输血大于 3 次	11(11.7)	19(33.3)	10.429	0.001
PS 治疗	26(27.7)	35(61.4)	0.010	0.950

2.3 多因素分析 将单因素分析筛选出的有意义变量进行成组资料的多元 Logistic 回归分析,共有 2 个变量进入最佳回归方程,结果显示母亲患有绒毛膜羊膜炎、MV 是 ELBWI 发生

BPD 的独立危险因素,见表 3。

表 2 两组的 ELBWI 有关计量资料的单因素比较($\bar{x} \pm s$)

项目	非 BPD 组 (n=94)	BPD 组 (n=57)	t	P
出生体质量(kg)	0.86±0.10	0.78±0.15	3.533	0.000
胎龄(d)	28.08±1.04	27.89±1.67	0.857	0.002
住院时间(d)	45.91±11.70	56.18±14.63	4.746	0.186
MV 时间(d)	1.83±6.56	5.02±7.03	2.792	0.001
开奶时间(d)	6.29±2.23	6.64±2.87	0.840	0.143
静脉营养时间(d)	24.56±9.39	26.61±12.38	1.151	0.024

表 3 多因素逐步 Logistic 回归分析结果

项目	B	S.E	Wald	P	OR	95%CI
绒毛膜羊膜炎	1.358	0.436	9.715	0.002	3.890	1.656~9.140
胎膜早破	0.493	0.443	1.237	0.266	0.611	0.256~1.456
出生体质量	2.835	1.193	2.196	0.138	0.059	0.001~2.496
胎龄	0.195	0.165	1.396	0.237	0.823	0.596~1.137
PDA	0.833	0.462	3.254	0.071	2.301	0.930~5.692
败血症	0.135	0.500	0.073	0.787	1.145	0.430~3.050
NRDS	0.735	0.464	2.517	0.113	2.086	0.841~5.176
输血大于 3 次	0.935	0.584	2.562	0.109	2.546	0.811~5.176
MV	1.942	0.796	5.949	0.015	6.975	1.464~33.291
MV 时间	0.031	0.046	0.454	0.501	0.969	0.886~1.061
静脉营养时间	0.009	0.020	0.206	0.650	1.009	0.971~1.049
咖啡因	0.805	0.489	2.709	0.100	0.447	0.171~1.166

3 讨 论

随着近年来 ELBWI 存活率升高,BPD 患儿逐渐增多,存活者常遗留气道高反应性疾病、反复呼吸道感染及喂养困难、生长发育迟缓等后遗症。此外,严重 BPD 患儿常伴有认知损害、脑性瘫痪和神经发育损害等,严重影响患儿生活质量,增加家庭和社会负担^[4-5]。由于该病目前无有效治疗方法,故探讨 BDP 发生的危险因素具有重要意义。

BPD 的发生率与胎龄和出生体质量有关,胎龄和出生体质量越小的早产儿 BPD 发生率越高^[6-8]。由浙江医科大学附属儿童医院牵头的另一项多中心研究显示,2011 年部分城市 ELBWI 的 BPD 发生率为 48.1%^[9]。本研究中 BPD 发生率为 37.7%,同时亦与胎龄及出生体质量呈负相关,胎龄小于 28 周、 $28 \sim <30$ 周、 $30 \sim 33$ 周的 BPD 发生率分别为 44.64%、42.19%、21.21%;出生体质量小于 750 g、 $750 \sim 1\,000$ g BPD 发生率分别为 60.98%、29.09%。本研究中共有 49 例小于胎龄儿,其中 BPD 发生率为 46.9%,高于适于胎龄儿 BPD 发生率 33.3%,这与中国台湾早产儿发育协作研究组的结果一致^[10]。推测原因可能与小于胎龄儿常合并宫内感染或母亲妊娠并发症有关。

虽然目前 BPD 被认为是一种多因素疾病,MV 仍是一个重要的危险因素^[11]。MV 时高气道压可导致肺机械性损伤,触发炎症反应及促炎因子释放,引起呼吸道、肺血管及间质损伤,导致 BPD。本研究亦提示 MV 是 ELBWI 发生 BPD 的独

立危险因素。因此预防 BPD 发生潜在的方法就是避免 MV, 例如使用 NCPAP 及 SNIPPV 等无创的通气方式^[12]。研究已证实对小于 28 周早产儿生后即使用 NCPAP 的有效性和安全性, 亦表明 ELBWI 生后即插管注入 PS 后拔管并予 NCPAP 可减少呼吸机使用^[13]。亦有研究证实, 对 NRDS 患儿不插管应用 PS, 避免气管插管所致的肺损伤可进一步减少 BPD 的发生率^[14-15]。

BPD 是炎症介导的肺损伤结果, 是基因易感性患儿在易感窗期间受到宫内或出生后感染而改变肺发育的结果^[16]。感染和炎性反应是 BPD 发病过程中的关键环节。据调查, 胎龄小于 28 周的早产儿宫内感染和(或)炎症发生率高达 90%; 体重质量小于 1 000 g 的早产儿中 1/3 以上母亲都有绒毛膜羊膜炎^[17]。产前感染和炎症可能使胎儿暴露于多种炎症因子和异常生长因子中, 从而扰乱肺泡分隔和血管发育过程。此外, 在炎症损伤的修复期, 调控正常肺生长和修复的一些生长因子和其他物质也会影响其后的肺结构, 这些都最终导致 BPD 的发生^[18]。本研究显示母亲患有绒毛膜羊膜炎及胎膜早破大于 18 h 是发生 BPD 的危险因素。经 Logistic 回归分析提示母亲患有绒毛膜羊膜炎是发生 BPD 的独立危险因素, 与 Li 等^[5]研究一致。

大量研究显示咖啡因可有效预防 BPD 的发生^[19]。Lodha 等^[20]将 5 517 名新生儿分为咖啡因治疗组及对照组, 治疗组进一步分为早治疗组(2 d 内接受咖啡因治疗)及晚治疗组(3 d 后接受咖啡因治疗), 结果显示, 早治疗组可显著降低 BPD 的发生, 而病死率无明显差异, 说明 2 d 内应用咖啡因可预防 BPD 的发生, 且安全有效。本研究显示咖啡因是 BPD 发生的保护因素。因此目前推荐在极不成熟早产儿发生 RDS 需要进行 MV 时, 常规应用咖啡因, 以促进早期拔管撤离呼吸机并预防 BPD 的发生^[21]。

ELBWI 发生 BPD 的因素众多, 母亲患有绒毛膜羊膜炎及 MV 是最危险因素, 临床需要综合多种防治措施才能有效控制 BPD 的发生及病情程度。应加强产前保健, 尽可能减少宫内感染及早产, 产后合理进行呼吸支持, 应用肺保护性通气策略以避免肺损伤发生, 应用咖啡因可达到有效的预防效果。

参考文献

- [1] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7):1723-1729.
- [2] Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis[J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(2):339-354.
- [3] Xie A, Zhang W, Chen M, et al. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21(3):390-395.
- [4] Neubauer V, Junker D, Griesmaier E, et al. Bronchopulmonary dysplasia is associated with delayed structural brain maturation in preterm infants [J]. *Neonatology*, 2015, 107(3):179-184.
- [5] Li Y, Cui Y, Wang C, et al. A risk factor analysis on disease severity in 47 premature infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Intra Rare Dis Res*, 2015, 4(2):82-86.
- [6] Ruiz-Peláez JG, Charpak N. Bronchopulmonary dysplasia epidemic: incidence and associated factors in a cohort of premature infants in Bogotá, Colombia [J]. *Biomedica*, 2014, 34(1):29-39.
- [7] Viscardi RM. Perinatal inflammation and lung injury[J]. *Sem Fet Neon Med*, 2012, 17(1):30-35.
- [8] 早产儿支气管肺发育不良调查协作组. 早产儿支气管肺发育不良发生率及高危因素的多中心回顾调查分析[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9):655-662.
- [9] Lin HJ, Du LZ, Ma XL, et al. Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in the mainland of China: a multi-center study[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2015, 128(20):2743-2750.
- [10] Tsai LY, Chen YL, Tsou KI, et al. The impact of small-for-gestational-age on neonatal outcome among very-low-birth-weight infants[J]. *Pediatr Neonatol*, 2015, 56(2):101-107.
- [11] Popova AP. Mechanisms of bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Cell Commun Signal*, 2013, 7(2):119-127.
- [12] Guaman MC, Gien J, Baker CD, et al. Point prevalence, clinical characteristics, and treatment variation for infants with severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(10):960-967.
- [13] Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1):171-174.
- [14] Krajewski P, Chudzik A, Strzańko-Góskowska B, et al. Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome: our experiences[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(10):1161-1164.
- [15] Göpel W, Kribs A, Hörstel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(3):241-246.
- [16] 常立文, 李文斌. 关注早产儿支气管肺发育不良[J]. *中国新生儿科杂志*, 2011, 26(1):2-4.
- [17] Denney JM, Cuihane JF, Gogenberg RL. Prevention of preterm birth[J]. *Womens Health(Lond Engl)*, 2008, 4(6):625-638.
- [18] 王海霞. 产前感染和炎症与早产儿支气管肺发育不良的关系[J]. *国际儿科学杂志*, 2012, 39(4):337-341.
- [19] Nobile S, Carnielli VP. Caffeine for preterm infants: current indications and uncertainties[J]. *Acta Biomed*, 2015, 86 Suppl 1:S32-35.
- [20] Lodha A, Seshia M, Mcmillan DD, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(1):33-38.
- [21] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update [J]. *Neonatology*, 2013, 103(4):353-368.