

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200828.1039.004.html\(2020-08-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200828.1039.004.html(2020-08-28))

无创心输出量测量仪在早产儿支气管肺发育不良 早期预测中的价值研究*

章斌,雷小平,康兰,张玲萍,董文斌[△]

(西南医科大学附属医院新生儿科,四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 探究无创心输出量测量仪在早期预测支气管肺发育不良(BPD)中的价值。**方法** 选取2018年6月至2019年6月出生后24 h内收治于该院新生儿科NICU的胎龄小于32周且体重小于1 500 g的早产儿。根据BPD的诊断标准将早产儿分为BPD组与非BPD组。比较两组临床资料、心率(HR)、每搏输出量/每搏输出指数(SV/SI)、心输出量/心脏指数(CO/CI)、心肌收缩指数(ICON)、左室射血时间(LVET)、收缩时间比例(STR)。**结果** BPD组早产儿胎龄、出生体重明显低于非BPD组,肺动脉高压(PAH)的发生率明显高于非BPD组,吸氧时间及住院时间明显长于非BPD组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且胎龄($OR = 0.99, P < 0.05$)、出生体重($OR = 0.75, P < 0.05$)、吸氧时间($OR = 0.89, P < 0.05$)均是发生BPD的独立高危因素。与非BPD组比较,BPD在出生后1、7、28 d的CO/CI、SV/SI均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组各时点的HR、LVET、STR比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在出生后1 d,CO/CI为1.25时,预测BPD的灵敏度为60%,特异度为70%;SV/SI值在1.20时,预测BPD的灵敏度为77%,特异度为60%。在出生后7 d,CO/CI为1.30时,预测BPD的灵敏度为81%,特异度为80%;SV/SI为1.35时,预测BPD的灵敏度为65%,特异度为75%。在出生后28 d,CO/CI为1.49时,预测BPD的灵敏度为85%,特异度为81%;SV/SI为1.40时,预测BPD的灵敏度为82%,特异度为80%。**结论** 无创心输出量测量仪能通过动态监测早产儿发生BPD过程中心脏血流动力学参数的改变在一定程度上预测BPD的发生。

[关键词] 早产儿;支气管肺发育不良;心排量;血流动力学;早期诊断**[中图法分类号]** R722.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)23-3884-05

Value of non-invasive cardiac output measuring instrument in early prediction of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants*

ZHANG Bin, LEI Xiaoping, KANG Lan, ZHANG Lingping, DONG Wenbin[△]

(Department of Neonatology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China.)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of non-invasive cardiac output measuring instrument in early prediction of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. **Methods** Premature infants within 24 h after birth with gestational age less than 32 weeks and birth weight less than 1 500 g in the NICU from June 2018 to June 2019 were selected, and divided into the BPD group and the non-BPD group according to the BPD diagnostic criteria. the clinical data and hemodynamic parameters of the two groups were analyzed. Clinical data, heart rate (HR), stroke output/stroke output index (SV/SI), cardiac output/heart index (CO/CI), myocardial systolic index (ICON), left ventricular ejection time (LVET), systolic time ratio (STR) were compared between the two groups. **Results** The gestational age and birth weight of premature infants in the BPD group were significantly lower than those in the non-BPD group, the incidence of pulmonary arterial hypertension (PAH) was significantly higher, and the duration of oxygen inhalation and hospitalization was significantly longer, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Moreover, gestational age ($OR = 0.99, P < 0.05$), birth weight ($OR = 0.75, P < 0.05$), and duration of oxygen inhalation ($OR = 0.89, P < 0.05$) were all

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571480)。 作者简介:章斌(1993—),在读硕士,主要从事新生儿研究。 [△] 通信作者, E-mail:

independent high-risk factors for BPD. Compared with the non-BPD group, CO/CI and SV/SI of the BPD group decreased at 1, 7 and 28 days after birth, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in HR, LVET and STR between the two groups at each time point ($P > 0.05$). At 1 d after birth, when CO/CI was 1.25, the sensitivity and specificity of BPD prediction was 60% and 70%, respectively. When SV/SI value is 1.20, the sensitivity and specificity of BPD prediction was 77% and 60%, respectively. At 7 d after birth, when CO/CI was 1.30, the sensitivity and specificity of BPD prediction was 81% and 80%, respectively. When SV/SI is 1.35, the sensitivity and specificity of BPD prediction was 65% and 75%, respectively. At the 28th day after birth, when CO/CI was 1.49, the sensitivity and specificity of BPD prediction was 85% and 81%, respectively. When SV/SI was 1.40, the sensitivity and specificity of BPD prediction were 82% and 80%, respectively. **Conclusion** Non-invasive cardiac output measuring instrument can predict the occurrence of BPD in premature infants to some extent, which by dynamically monitoring the changes of cardiac hemodynamic parameters.

[Key words] preterm infant; bronchopulmonary dysplasia; cardiac output; hemodynamics; early diagnosis

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿尤其是超早产儿最常见的慢性肺部疾病之一, 同时也是导致早产儿死亡和预后不良的重要因素。BPD 患儿在新生儿期远期神经系统发育障碍的发生率明显高于健康儿^[1], 即使进入儿童期也常因反复呼吸道感染、肺动脉高压、听力及视力障碍等并发症住院治疗^[2-3], 严重影响早产儿的后期存活率及远期生活质量。

研究表明, 在发生 BPD 的过程中, 肺部特征性病理生理改变可以引起心功能不同程度的损伤^[4], 但是在临床上 BPD 患儿发生心功能不全时常无特征性临床表现, 常常容易忽略。无创心输出量测量仪 (ICON™) 是通过监测心动周期中因血流动力学引起的胸腔阻抗变化而获取心脏血流动力学参数, 已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 证实为一种安全无创、精确、简便监护血流动力学指标的方法^[5]。本课题组前期研究证实 ICON™ 对早产儿心脏血流动力学的监测可以有效反映心功能状态^[6]。因此, 本研究通过 ICON™ 动态监测早产儿发生 BPD 过程中心功能改变情况, 比较 BPD 患儿与非 BPD 患儿心功能情况, 评估 ICON™ 在临床预测 BPD 中的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月出生后 24 h 内收治于本院新生儿科 NICU 的胎龄小于 32 周且体重小于 1 500 g 的早产儿为研究对象。排除标准: (1) 先天性心脏病、染色体异常、膈疝等先天畸形疾病; (2) 心排量检测不耐受; (3) 因经济、死亡等原因结束治疗; (4) 住院时间不足 28 d 治愈出院。本研究经医院医学伦理委员会审查批准, 并获得患儿监护人知情同意。参考 2000 年美国多家国立卫生研究机构发布的 BPD 诊断标准^[7], 将早产儿分为非 BPD 组和

BPD 组。

1.2 方法

采用德国 Osypka 公司的 ICON™。所有早产儿均在出生后 1、7、28 d 进行血流动力学参数测定。检测患儿均在安静睡眠下、血氧饱和度维持在 93% 上、病情稳定下进行, 若过程中血氧饱和度低于 92% 或呼吸、心率波动较大, 则立即停止检测。用生理盐水清洁需要贴电极片处皮肤, 将 4 枚电极片依次贴在患儿额头、左侧颈动脉肩颈交接处、腋中线第 2~3 肋、左侧大腿内侧, 然后按照从上到下顺序依次将仪器导联线连接电极片, 仪器开机后输入患儿的姓名、性别、年龄、身高等一般情况后开始检测。同一时间段采集 4 次数据, 取平均值, 剔除变异性大于 10% 数据。监测的主要血流动力学参数包括心率 (HR)、每搏输出量/每搏输出指数 (SV/SI)、心输出量/心脏指数 (CO/CI)、心肌收缩指数 (ICON)、左室射血时间 (LVET)、收缩时间比例 (STR)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验, 并调整胎龄与体重行因素交互分析; 计数资料以例数和百分比表示, 采用 χ^2 检验; 独立危险因素采用 logistic 多元回归分析; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 分析曲线下面积 (AUC)、灵敏度及特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿临床资料比较

BPD 组早产儿胎龄、出生体重明显低于非 BPD 组, PAH 的发生率明显高于非 BPD 组, 吸氧时间及住院时间明显长于非 BPD 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组性别、分娩方式、产前糖皮质激素使用、产后 PS 使用、NRDS、PDA、肺出血及 NEC 比较,

差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组早产儿临床资料比较

项目	非 BPD 组 ($n=32$)	BPD 组 ($n=35$)	t/χ^2	P
胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	30.1 \pm 2.3	27.9 \pm 1.9	20.32	<0.001
出生体重($\bar{x}\pm s$,g)	1 315 \pm 352	1 190 \pm 260	18.65	<0.001
男性[n(%)]	14(44)	16(46)	1.528	0.986
胎膜早破大于 18 h [n(%)]	4(12)	6(17)	1.448	1.135
产前使用激素[n(%)]	32(100)	35(100)	5.214	3.565
顺产[n(%)]	13(41)	17(48)	1.356	1.101
产后 PS 使用[n(%)]	32(100)	35(100)	2.568	1.214
PDA[n(%)]	4(12)	5(14)	1.385	6.385
NRDS[n(%)]	27(87)	34(97)	1.156	0.125
肺出血[n(%)]	2(6)	3(9)	3.285	1.217
NEC[n(%)]	2(6)	4(11)	4.285	0.926
败血症[n(%)]	31(97)	35(100)	5.514	2.046
PAH[n(%)]	1(3)	5(14)	9.127	0.001
吸氧时间($\bar{x}\pm s$,d)	24 \pm 10	38 \pm 12	25.219	<0.001
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	34 \pm 6	50 \pm 8	38.515	<0.001

PS:肺泡表面活性物质;PDA 动脉导管未闭;NRDS:新生儿呼吸窘迫综合征;NEC:新生儿坏死性小肠结肠炎;PAH:肺动脉高压。

2.2 BPD 临床高危因素的 logistic 回归分析

以是否发生 BPD 为因变量,上述差异有统计学意义的临床资料为自变量进行 logistic 回归分析。胎龄($OR=0.99, P<0.05$)、出生体重($OR=0.75, P<0.05$)、吸氧时间($OR=0.89, P<0.05$)均是发生 BPD 的独立高危因素,见表 2。

2.3 两组早产儿血流动力学参数的比较

表 3 两组早产儿血流动力学参数的比较($\bar{x}\pm s$)

参数	时间	非 BPD 组 ($n=32$)	BPD 组 ($n=35$)	t	P	
					未调整胎龄和体重的效应	调整胎龄和体重的效应
CO/CI	1 d	1.31 \pm 0.17	1.19 \pm 0.18	2.644	0.011	0.030
	7 d	1.45 \pm 0.18	1.20 \pm 0.13	6.218	<0.001	0.001
	28 d	1.78 \pm 0.25	1.33 \pm 0.21	7.351	<0.001	<0.001
SV/SI	1 d	1.30 \pm 0.16	1.21 \pm 0.23	6.235	<0.001	0.032
	7 d	1.41 \pm 0.26	1.22 \pm 0.13	2.477	0.016	0.002
	28 d	1.66 \pm 0.42	1.29 \pm 0.20	4.367	<0.001	<0.001
LVET(ms)	1 d	179 \pm 23	175 \pm 26	0.581	0.563	0.926
	7 d	166 \pm 27	162 \pm 34	0.346	0.731	0.832
	28 d	154 \pm 35	150 \pm 17	0.514	0.609	0.759
STR	1 d	0.45 \pm 0.10	0.45 \pm 0.10	-0.024	0.981	0.989
	7 d	0.43 \pm 0.14	0.41 \pm 0.09	0.193	0.132	0.326
	28 d	0.50 \pm 0.12	0.54 \pm 0.11	-1.452	0.151	0.314

与非 BPD 组比较,BPD 组在出生后 1、7、28 d 的 CO/CI、SV/SI 均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),调整胎龄和体重的交互效应后差异持续存在;两组各时间点 HR、LVET、STR、ICON 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 BPD 影响因素的 logistic 回归分析

自变量	OR	95%CI	P
胎龄	0.99	0.45~1.17	<0.001
出生体重	0.75	0.69~1.00	<0.001
PAH	1.12	1.02~5.53	0.153
吸氧时间	0.89	0.30~1.20	<0.001

2.4 CO/CI、SV/SI 对 BPD 预测的价值

出生后 1 d,CO/CI 的 ROC 曲线 AUC 为 0.725,差异有统计学意义($P=0.003$),其值在 1.25 时,预测 BPD 的灵敏度为 60%,特异度为 70%;SV/SI 的 ROC 曲线 AUC 为 0.655,差异有统计学意义($P=0.041$),其值在 1.20 时,预测 BPD 的灵敏度为 77%,特异度为 60%。出生后 7 d,CO/CI 的 ROC 曲线 AUC 为 0.878,差异有统计学意义($P<0.001$),其值在 1.30 时,预测 BPD 的灵敏度为 81%,特异度为 80%;SV/SI 的 ROC 曲线 AUC 为 0.720,差异有统计学意义($P<0.001$),其值在 1.35 时,预测 BPD 的灵敏度为 65%,特异度为 75%。出生后 28 d,CO/CI 的 ROC 曲线 AUC 为 0.907,差异有统计学意义($P<0.001$),其值在 1.49 时,预测 BPD 的灵敏度为 85%,特异度为 81%;SV/SI 的 ROC 曲线 AUC 为 0.844,差异有统计学意义($P<0.001$),其值在 1.40 时,预测 BPD 的灵敏度为 82%,特异度为 80%,见图 1。

续表 3 两组早产儿血流动力学参数的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	时间	非 BPD 组	BPD 组	<i>t</i>	<i>P</i>	
					未调整胎龄和体重的效应	调整胎龄和体重的效应
HR(次/分)	1 d	139±12	144±12	-1.564	0.123	0.514
	7 d	144±14	142±13	0.481	0.633	0.715
	28 d	155±11	150±9	1.652	0.104	0.225
ICON	1 d	77±22	78±22	1.352	0.962	0.978
	7 d	80±20	77±20	0.876	1.153	1.256
	28 d	80±21	69±20	1.254	0.569	0.752

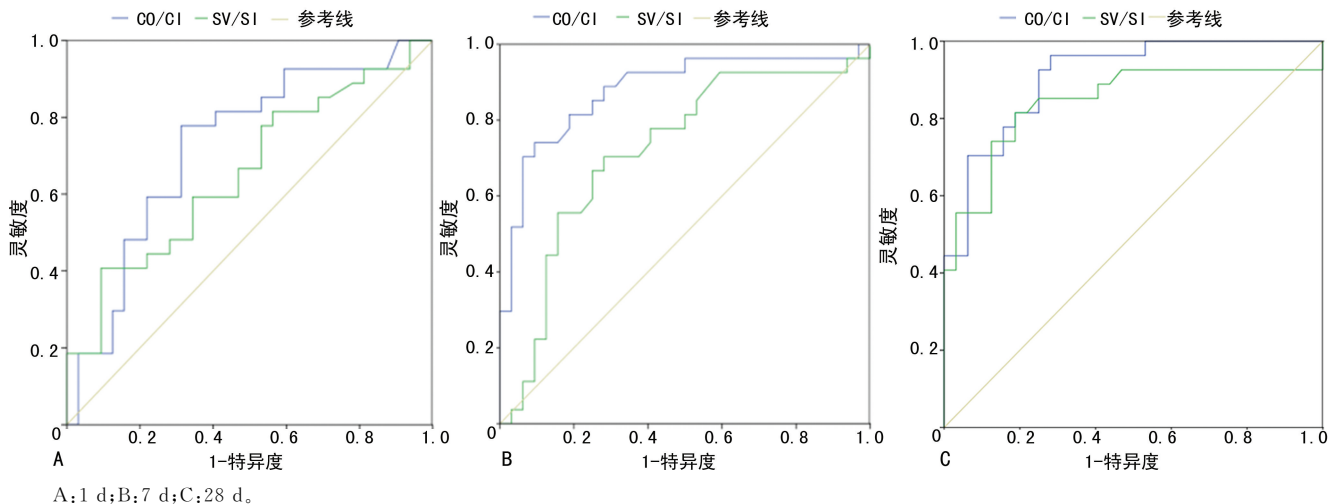


图 1 不同时间点 CO/CI、SV/SI 预测 BPD 的 ROC 曲线

3 讨 论

早产儿发生 BPD 时,肺部病理改变以肺泡发育障碍、肺血管发育异常为主要特征,组织病理改变表现为肺泡数目减少、体积增大、结构简单化及微血管形态异常^[8],其导致了心肺的不可逆性损伤,BPD 程度越重,心功能损伤越重。

本研究结果显示,胎龄、出生体重、吸氧时间均是 BPD 发生的独立高危因素。早产儿的肺泡发育极度不成熟,尤其是胎龄小于 32 周的早产儿,出生后高氧暴露及机械通气较足月儿更易加重肺损伤,进一步导致肺泡及肺血管发育迟缓,最终进展成 BPD,且胎龄越小,出生体重越低,BPD 发病率越高^[9]。高氧暴露可诱导肺泡发生氧化应激性肺损伤,导致 BPD 的发生,因此,吸氧时间越长,吸氧浓度越大,BPD 风险越高^[10]。

CO/CI、SV/SI 是反映心脏血流的重要指标,当心输出量减低时,表现为 CO/CI、SV/SI 比值减低。本研究显示,BPD 组 CO/CI 和 SV/SI 较非 BPD 组在 1、7、28 d 时均出现减低,表明早产儿发生 BPD 的过程中确实存在不同程度的心输出量减低。发生 BPD 时,肺泡发育障碍可导致肺血管阻力增加,右心室负荷增加,右室射血量减少,即左心回心血量减少。另

一方面,肺血管数量减少,用于气体交换的血管床减少,引起缺氧缺血,肺血管代偿性重构,早产、感染等因素则会进一步加重此过程,最终导致心输出量减低。STEURER 等^[11]研究通过心导管测定 BPD 患儿的血流动力学发现,发生 BPD 时 CO、CI 及 CO/CI 出现下降,这与研究结果相吻合。

目前,对于 BPD 发生的临床预测模型、生化预测因子研究较多,但均未形成共识。本研究以具有统计学意义的血流动力学参数 CO/CI、SV/SI 行 ROC 曲线分析发现,CO/CI、SV/SI 对预测 BPD 的发生具有一定的准确性,且随着日龄的增加准确性增加,28 d 时准确性最高,与 BPD 的临床氧依赖时间超过 28 d 的诊断时间点相一致,因此可以作为诊断 BPD 的参考方法,也为早期识别 BPD 提供了一种可能方法。

ICONTM 可以通过监测心脏血流动力学参数反映心功能状态,以其简便、易操作、无创、动态、准确性高等优越性逐渐在 NICU 普及。尽管通过 CO/CI、SV/SI 早期预测 BPD 的准确性一般,特异度及灵敏度也不算很高,但此方法具有一定的研究前景,除上述提到的血流动力学指标外,ICONTM 还有诸多指标有待临床进一步开发。受限于样本量,研究结果有一定的局限性,更佳的准确性需进一步扩大样本量研究。

总之,ICON™ 对心功能的监测能在一定程度上为临床早期预测 BPD 提供有效的血流动力学指标,为后期进一步探讨其诊断及预测 BPD 提供了可行性。

参考文献

- [1] HEONG J L Y, DOYLE L W. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(7):478-484.
- [2] SMITH V C, ZUPANCIC J A F, MCCORMICK M C, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(6):799-803.
- [3] SANCHEZ-SOLIS M, PEREZ-FERNANDEZ V, BOSCH-GIMENEZ V, et al. Lung function gain in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(9):936-942.
- [4] KALIKKOT THEKKEVEEDU R, GUAMAN M C, SHIVANNA B. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology[J]. *Respir Med*, 2017, 132:170-177.
- [5] CHANG H Y, CHENG K S, LUNG H L, et al. Hemodynamic effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants[J]. *Medicine*, 2016, 95(6):e2780.
- [6] 章斌,雷小平,董文斌. 发生支气管肺发育不良早产儿血流动力学改变的动态监测[J]. *西南医科大学学报*, 2020, 43(2):150-155.
- [7] JOBE A J. The new BPD: an arrest of lung development[J]. *Pediatr Res*, 1999, 46(6):641-643.
- [8] JOBE A H, BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7):1723-1729.
- [9] GOLDENBERG R, ANDREWS W, CARITIS S, et al. Steering committee of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development's (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(2):e14-15.
- [10] HAN C H, GUAN Z B, ZHANG P X, et al. Oxidative stress induced necroptosis activation is involved in the pathogenesis of hyperoxic acute lung injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 495(3):2178-2183.
- [11] STEURER M A, NAWAYTOU H, GUSLITS E, et al. Mortality in infants with bronchopulmonary dysplasia: data from cardiac catheterization[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 52(7):152-159.
- (收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-09-02)
- (上接第 3883 页)
- [19] HUA B, YANG V F, GOLDSSEN K F. LGBT older adults at a crossroads in mainland China: the intersections of stigma, cultural values, and structural changes within a shifting context [J]. *Int J Aging Hum Dev*, 2019, 88(4):440-456.
- [20] HUGHES T L, JOHNSON T P, STEFFEN A D, et al. And depression among heterosexual and sexual minority women[J]. *LGBT Health*, 2014, 1(3):192-203.
- [21] KOVAL J J, PEDERSON L L, MILLS C A, et al. Models of the relationship of stress, depression, and other psychosocial factors to smoking behavior: a comparison of a cohort of students in grades 6 and 8[J]. *Prev Med*, 2000, 30(6):463-477.
- [22] SALOKANGAS R K R, FROM T, LUUTONEN S, et al. Effect of childhood adversities on alcohol problems is mainly mediated by depression[J]. *Am J Addict*, 2018, 20(1):121-125.
- [23] FELITTI V J, ANDA R F, NORDENBERG D A, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the adverse childhood experiences (ACE) study[J]. *Am J Prev Med*, 2019, 56(6):774-786.
- (收稿日期:2020-03-28 修回日期:2020-09-02)