

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210104.1743.007.html\(2021-01-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210104.1743.007.html(2021-01-05))

组织学绒毛膜羊膜炎与小于胎龄儿合并脑损伤的临床关系*

王 玉¹, 解 欣², 王伟明^{3△}

(1. 河北大学附属医院儿科, 河北保定 071000; 2. 河北大学医学部临床医学系, 河北保定 071000;

3. 河北大学附属医院妇产科, 河北保定 071000)

[摘要] **目的** 探讨组织学绒毛膜羊膜炎(HCA)与小于胎龄儿(SGA)合并脑损伤的关系,为临床诊断治疗提供依据。**方法** 选取河北大学附属医院2017年3月至2020年3月产科分娩的94例SGA,并根据胎龄分为早产SGA(PSGA)组($n=32$)、足月SGA(TSGA)组($n=31$)、过期产SGA(OSGA)组($n=31$)。将所有SGA母亲的胎膜、胎盘送病理检查了解是否存在HCA;并根据生后头颅影像学检查和新生儿行为神经测定(NBNA)判定是否合并脑损伤。将所有SGA均转入新生儿监护室对其进行监护治疗,观察所有SGA的反应、肌张力情况,以及是否合并呼吸暂停及惊厥等症状。**结果** PSGA组脑损伤的发生率为78.13%,孕母HCA的发生率为65.63%;TSGA组脑损伤发生率为38.71%,孕母HCA的发生率为29.03%;OSGA组脑损伤发生率为32.26%,孕母HCA的发生率为22.58%。PSGA组脑损伤及孕母HCA的发生率明显高于TSGA、OSGA组($P<0.001$);TSGA、OSGA组脑损伤及孕母HCA的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** HCA与SGA合并脑损伤的发生有一定的关系,且胎龄越小其所致脑损伤的概率越大。

[关键词] 小于胎龄儿;脑损伤;组织学绒毛膜羊膜炎;临床关系**[中图法分类号]** R722.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1701-04

Clinical relationship between histologic chorioamnionitis and small for gestational age infants complicating brain injury*

WANG Yu¹, XIE Xin², WANG Weiming^{3△}

(1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000,

China; 2. Faculty of Clinical Medicine, Department of Medicine, Hebei University, Baoding,

Hebei 071000, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated

Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between histologic chorioamnionitis (HCA) and small for gestational age(SGA) infants complicating brain injury so as to provide a basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Ninety-four SGA infants delivered in the obstetrics department of this hospital from March 2017 to March 2020 were selected and divided into three groups according to the preterm SGA group (PSGA, $n=32$), term SGA group (TSGA, $n=31$) and post-term SGA group (OSGA, $n=31$) according to the gestational age. The fetal membranes and placenta of all SGA mothers were submitted to pathological examination for understanding whether HCA existing. Whether complicating the brain injury was judged according to the postnatal craniological imaging examination and neonatal behavioral neuroanalysis (NBNA) determination. All SGA infants were transferred to the neonatal monitoring room for conducting the monitoring and treatment, observing the reaction and muscle tension of SGA infants, and whether complicating the symptoms such as apnea, convulsion, etc. **Results** The incidence rate of brain injury was 78.13% in the PSGA group, the occurrence rate of pregnant women suffering from HCA was 65.63%, the occurrence rate of brain injury in the TSGA group was 38.71%, the occurrence rate of pregnant women suffering from HCA was 29.03%, in the occurrence rate of brain tissue injury in the OSGA group was 32.26% and the occurrence rate of the mothers suffering from HCA was 22.58%. The incidence rates of SGA brain injury and the mother suffering from HCA in the PSGA group was significantly higher than that in the TSGA group and OSGA group ($P<$

* 基金项目:2019年度河北省医学科学研究课题计划(20190938);河北大学医学学科培育项目(2020B06);河北大学附属医院重点科研基金项目(2015Z006)。 作者简介:王玉(1981—),副主任医师,硕士,主要从事新生儿疾病的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: rurenlong@163.com。

0.001); there was no statistically significant difference in the incidence rate of SGA brain injury and mother suffering from HCA between the TSGA and OSGA groups ($P > 0.05$). **Conclusion** There is a certain relationship between HCA and SGA complicating brain injury, moreover the smaller the gestational age is, the greater the probability of brain injury is.

[Key words] small for gestational age; brain injury; histologic chorioamnionitis; clinical relationship

组织学绒毛膜羊膜炎(HCA)是指孕母没有发热、白细胞增多、心动过速、子宫压痛、羊水恶臭等典型绒毛膜羊膜炎的临床表现,但孕母胎盘的绒毛膜羊膜和蜕膜已经受到了病原体的感染并且通过病理学检查可以检测到的炎性反应。绒毛膜羊膜炎如果合并有典型的临床表现往往会引起产科和儿科医生的重视,使新生儿得到及时救护。但无临床表现的HCA亦容易导致不良的胎儿结局。据调查,全世界的小于胎龄儿(SGA)发生率约为9.7%^[1],部分SGA与母亲存在HCA有关,并且该炎症对SGA脑损伤也有非常重要的影响。随着医学科技的不断发展,SGA合并脑损伤及其引起的智力发育障碍等后遗症的问题也日渐备受关注。本文主要通过孕母胎膜、胎盘病理检查及早产儿头颅影像学检查、新生儿行为神经测定(NBNA),探讨和分析HCA与SGA合并脑损伤之间的相互关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河北大学附属医院2017年3月至2020年3月产科分娩的94例SGA,所有SGA均符合SGA诊断标准:出生体重在同胎龄平均出生体重的第10百分位以下^[2]。其胎龄为28~40周。将胎膜、胎盘送去病理检查,并根据胎龄将94例SGA分为3组,分别为早产SGA(PSGA)组($n=32$)、足月SGA(TSGA)组($n=31$)和过期产SGA(OSGA)组($n=31$)。3组SGA的母亲均无妊娠并发症(发热、胎心率异常、高血压、糖尿病等),其胎儿也均无神经系统发育畸形和遗传代谢性疾病,其中男49例,女45例;新生儿1 min Apgar评分小于或等于8分27例,9~10分67例;分娩方式:顺产30例,剖宫产52例,臀助分娩12例。

1.2 方法

1.2.1 孕母胎膜及胎盘病理检查

为明确SGA孕母的胎盘、胎膜是否存在HCA,将所有SGA母亲的胎膜和胎盘待胎儿分娩后及时送病理检查。具体方法为:在胎盘的胎膜破裂口处由专人取出部分组织送至病理科,用石蜡进行包埋、切片之后行苏木精-伊红(HE)染色,然后由病理科医师进行病理诊断,主要检测是否存在病理学炎症。从病理学上诊断HCA的标准如下:Ⅰ期,在绒毛膜板下蜕膜或纤维索内可见少量的中性粒细胞,每个高倍视野小于10个;Ⅱ期,在绒毛膜板和绒毛膜中可见较多中性粒细胞,每个高倍视野10~30个;Ⅲ期,中性粒细胞

浸润至蜕膜、绒毛膜、羊膜层,每个高倍视野大于30个^[3]。

1.2.2 SGA 的头颅影像学检查

所有入组的SGA在其出生后1周内由具有超声检查资质的医师对其进行床旁头颅多普勒超声检查(超声探头频率设定为7.5~10.0 MHz),在出院之前每周复查1次。若颅脑超声结果显示有下述改变之一者,则认为该SGA存在脑损伤:(1)生发基质一脑室内有出血改变;(2)双侧脑室周围组织存在出血灶及梗死区;(3)双侧脑室周围白质区出现软化灶;(4)颅内其他部位出现损伤性改变,如蛛网膜下腔出血、小脑区出血、基底核变性及桥脑坏死改变等。因头颅超声在颅脑边缘区存在检查的局限性,故若头颅多普勒超声正常,但结合临床表现仍怀疑有颅内病变的SGA应对其进一步进行头颅磁共振成像(MRI)检查。若发现患儿存在上述改变之一者同样认同为存在脑损伤。

1.2.3 NBNA 测定

PSGA和TSGA均在纠正胎龄40周左右时由专人对其进行NBNA测定。OSGA在生后即进行NBNA测定。若有小于35分者,则认为存在有脑损伤。

1.2.4 临床干预

将所有SGA均转入新生儿病房进行监护,监测其体温、呼吸、脉搏、血压、反应、肌张力情况及是否有吃奶差、反应差、呼吸暂停、惊厥等症状。依据头颅超声及头颅MRI检查异常并结合NBNA测定评分情况诊断出存在脑损伤的SGA^[4]。对其尽早进行营养支持,静脉点滴单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗2周,并对其给予功能锻炼,追踪随访到1周岁。

1.3 统计学处理

数据应用SPSS24.0统计软件进行统计学分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用单因素方差分析进行组间比较,应用 q 检验进行组内比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组SGA孕母HCA的发生率比较

94例SGA孕母中有HCA患者37例,发病率为39.36%。其中PSGA组孕母HCA的发生率为65.63%(21/32);TSGA组孕母HCA的发生率为29.03%(9/31);OSGA组孕母HCA的发生率为22.58%(7/31)。PSGA组孕母HCA的发生率明显高于TSGA、OSGA组($\chi^2 = 8.453, 11.816, P <$

0.001); TSGA、OSGA 组孕母 HCA 的发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.337, P>0.05$), 见表 1。

表 1 3 组 SGA 孕母 HCA 及 SGA 脑损伤发生率比较[(%)]

项目	PSGA 组(n=32)	TSGA 组(n=31)	OSGA 组(n=31)
HCA	21(65.63)	9(29.03) ^a	7(22.58) ^a
脑损伤	25(78.13)	12(38.71) ^a	10(32.26) ^a

^a: $P<0.001$, 与 PSGA 组比较。

2.2 3 组 SGA 头颅影像学检查结果比较

头颅影像学检查结果显示, PSGA 组脑损伤的发生率为 78.13%(25/32), 分别为脑室周围白质损伤 14 例, 脑室内出血 5 例, 脑室内出血并发脑室周围白质损伤 3 例, 蛛网膜下腔出血 3 例; TSGA 组脑损伤发生率为 38.71%(12/31), 其中蛛网膜下腔出血有 5 例, 脑室内出血有 3 例, 脑室周围合并脑室内出血有 4 例; OSQA 组脑损伤发生率为 32.26%(10/31), 其中脑室内出血有 4 例, 脑室周围白质损伤有 3 例, 蛛网膜下腔出血有 2 例, 损伤后脑室积水改变有 1 例。PSGA 组脑损伤的发生率明显高于 TSGA、OSQA 组($\chi^2=10.039, 13.416, P<0.001$); TSGA、OSQA 组脑损伤的发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.282, P>0.05$), 见表 1。

2.3 3 组 SGA 的 NBNA 测定得分比较

PSGA 组 NBNA 平均得分为(34.65±3.01)分, 其中小于 35 分的有 7 例, 占 21.88%(7/32); TSGA 组平均得分为(36.65±2.03)分, 其中小于 35 分的有 3 例, 占 9.68%(3/31); OSQA 组得分为(36.18±2.49)分, 其中小于 35 分的有 4 例, 占 12.90%(4/31); PSGA 组 NBNA 平均得分明显低于 TSGA、OSQA 组($P<0.05$)。在 NBNA 项目中, 行为能力方面, 生物性视听定向反应(对说话的人脸反应)和非生物性视听定向反应(对红球反应)失分较多, 主动肌张力方面, 牵拉反应失分少, 颈屈、伸肌主动收缩, 手握持和支持反应均失分较多。

2.4 随访

对所有 SGA 建立门诊档案, 定期门诊复查并随访至 1 周岁, 其中 2 例发生脑性瘫痪(1 例为痉挛型, 1 例为共济失调型), 1 例在 8 个月时出现癫痫发作(单纯局灶性发作), 1 例发生脑性瘫痪合并癫痫, 1 例存在视力障碍, 1 例存在听力障碍, 1 例存在语言功能障碍, 5 例伴有智力发育迟缓。

3 讨论

SGA 在成年后患代谢综合征、心血管疾病、精神行为疾病、身材矮小等疾病的风险均高于正常出生体重儿。SGA 在新生儿期导致新生儿脑损伤的情况亦有报道^[5]。但脑损伤病因仍然不太明确, 以往的讨论主要集中在缺氧缺血上, 不过近期研究发现, 孕母宫内感染对 SGA 脑损伤的发病有着重要的影响^[6-7]。

既往研究表明, 母亲若合并影响胎盘和胎儿血供的慢性疾病, 如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病; 多胎妊娠; 母亲营养状况差; 胎盘异常等均可导致自发性的早产, 新生儿低出生体重, SGA 脑损伤^[6]。有研究发现, 病理证实的 HCA 增加了婴儿脑瘫风险, 同时也暗示 HCA 与 SGA 合并脑损伤存在一定的关系^[7-8]。本研究中对 94 例 SGA 孕母分娩后的绒毛膜羊膜炎胎膜、胎盘进行病理学检测, 并根据 SGA 出生后的头颅影像学检查和 NBNA 测定评分显示, PSGA 组脑损伤的发生率为 78.13%, 孕母 HCA 的发生率为 65.63%; TSGA 组脑损伤发生率为 38.71%, 孕母 HCA 的发生率为 29.03%; OSQA 组脑损伤发生率为 32.26%, 孕母 HCA 的发生率为 22.58%。如此可知, HCA 或是导致 SGA 脑损伤的高危因素, 且胎龄越小其所致脑损伤的概率越大。由此表明在 SGA 脑损伤的发病机制中, HCA 占有非常重要的地位, 其所导致的炎性反应可直接造成脑细胞损伤^[9]。另有研究表明, 发展成脑瘫的新生儿脐血白细胞介素(IL)-6、IL-9、IL-8、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子水平偏高, 这些细胞因子可与体内的损伤介质协同作用于 SGA 脑组织中的星形细胞、少突胶质细胞及轴突等, 导致脑损伤的发生^[10-12]。存在绒毛膜羊膜炎影响胎盘血液循环的原因是由于内皮脂多糖暴露导致氧饱和度及 pH 降低, 进而使血流保障外周组织器官, 造成脑的血流量供应不足, 从而增加了对神经元的损害导致脑损伤的发生。

PSGA 特征性的脑损伤形式有脑室周围白质损伤和脑室内的出血, 对其脑细胞有永久的破坏作用。有研究显示, 50%的囊性脑室周围白质损伤在学龄期可发展成为脑性瘫痪, 部分合并脑损伤的 SGA 到幼儿期会合并听力障碍、视力障碍、肢体协调能力障碍、认知异常、智力低下等^[13]。追踪随访本研究中所有 SGA 到 1 周岁, 其中 2 例发生脑性瘫痪(1 例为痉挛型, 1 例为共济失调型), 1 例在 8 个月时出现单纯局灶性癫痫发作, 1 例发生脑性瘫痪合并癫痫, 1 例存在视力异常, 1 例存在听力异常, 1 例存在语言功能异常, 5 例伴有智力发育迟缓。SGA 脑损伤对儿童的生长及智能发育有着重要的影响, 应尽早对其进行合理干预^[14-15]。NBNA 评分包括 20 项行为神经测查, 是 SGA 神经功能发育异常的敏感监测指标。在针对 SGA 的此次研究中, NBNA 测评结果显示: (1) 在新生儿行为能力的 6 项检查中, 存在脑损伤的 SGA 在生物性视听定向反应项目和非生物性视觉定向反应项目上失分较多; (2) 在被动肌张力方面, 存在脑损伤患儿的前臂弹回、下肢弹回失分较多。 (3) 在主动肌张力项目检查中, 牵拉反应失分少, 颈屈、伸肌主动收缩, 手握持和支持反应均失分较多。 (4) 在原始反射检查项目上, 自动踏步和放置反应失分较多。部分彩色多普勒超声检查未提示异常的 SGA, 其 NBNA 测

定评分却偏低,所以对 SGA 仅应用彩色多普勒超声检查存在一定局限性。因此,在实际临床诊疗过程中,一些存在 NBNA 评分异常的 SGA 可进一步行头颅 MRI 检查,以利于精准发现病变范围。总之,影像学与 NBNA 评分相结合的方法可达到尽早识别 SGA 合并脑损伤的目的。

综上所述,HCA 与 SGA 脑损伤有着明显相关性。建议对 SGA 的母亲在分娩后进行常规胎盘、胎膜病理组织学检查,以早期发现高危患儿。并应用 NBNA 评分和颅脑影像学检查相结合的方法,早期发现 SGA 脑损伤病变范围及程度,尽早对其进行干预,以利于提高 SGA 的生活及生存质量,减少后遗症的发生。

参考文献

- [1] LRUM A M W,REITAN S K,EVENSEN K A I, et al. Psychiatric symptoms and risk factors in adults born preterm with very low birth-weight or born small for gestational age at term [J]. BMC Psychiatry,2019,19:223.
- [2] 邓智,罗先琼. 小于胎龄儿的生长发育现状及研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(14):1105-1108.
- [3] TCHIRIKOV M,SCHLABRITZ-LOUTSEVIT CH N,MAHER J, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome[J]. J Perinat Med,2018,46(5):465-488.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2019:104-107.
- [5] HONG Y H,CHUNG S. Small for gestational age and obesity-related comorbidities [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab,2018,23(1):4-8.

- [6] 杨璐颖,王灵芝,陈棉. 新生儿缺血缺氧性脑病 D-二聚体和脂蛋白 a 水平及其与病情严重程度和脑损伤的关系[J]. 重庆医学,2020,49(12):1969-1972.
- [7] 李欢喜,吴泉锋,谢静娴,等. 280 例胎盘绒毛膜血管病的临床特点及胎儿结局分析[J]. 实用妇产科杂志,2020,36(6):472-474.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华儿科杂志,2019,57(4):252-257.
- [9] 组织学绒毛膜羊膜炎与新生儿结局相关,可通过早产儿早期 C 反应蛋白预测[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(5):316.
- [10] 郭琳琼,刘俊利,吉婷,等. 产妇宫内感染对早产儿 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 影响情况研究[J]. 中国性科学,2018,27(1):127-130.
- [11] 姜海英,李静,杨丽丽,等. 妊娠期糖尿病早期对血清 Nesfatin-1、IL-6、TNF- α 及 APN 表达水平的影响[J]. 河北医科大学学报,2018,39(8):934-937.
- [12] 卢红艳,张强,常明,等. 脐血及羊水生物学标志预测胎膜早破早产儿脑损伤的价值[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(6):452-456.
- [13] 赵晓棠. 胎膜早破孕妇外周血中感染相关指标的表达及与新生儿出生 Apgar 评分的关系[J]. 实验与检验医学,2019,37(2):245-248.
- [14] 李帅军,冯琪. 小于胎龄儿的健康风险与管理[J]. 中华围产医学杂志,2019,22(9):684-687.
- [15] NASEF N,SHABAAN A E,SCHURR P, et al. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants[J]. Am J Perinatol,2013,30(1):59-68.

(收稿日期:2020-07-30 修回日期:2021-01-03)

(上接第 1700 页)

- Monocyte-Platelet complexes and inflammation in ulcerative colitis patients[J]. Inflamm Bowel Dis,2018,24(4):818-828.
- [22] BIRKL D,QUIROS M,GARCIA-HERNANDEZ V, et al. TNF α promotes mucosal wound repair through enhanced platelet activating factor receptor signaling in the epithelium[J]. Mucosal Immunol,2019,12(4):909-918.
 - [23] GAWRONSKA B,MATOWICKA-KARNA J,KRALISZ M, et al. Markers of inflammation and in-

fluence of nitric oxide on platelet activation in the course of ulcerative colitis[J]. Oncotarget,2017,8(40):68108-68114.

- [24] NAKARAI A,KATO J,HIRAOKA S, et al. An elevated platelet count increases the risk of relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing [J]. Gut Liver, 2018, 12(4):420-425.

(收稿日期:2020-05-25 修回日期:2020-12-15)