

# 胎龄<34周呼吸窘迫综合征早产儿发生支气管肺发育不良危险因素分析

王黛婧, 张倩薇, 孙启斌, 单若冰\*

青岛大学附属青岛妇女儿童医院NICU, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月9日; 录用日期: 2022年3月2日; 发布日期: 2022年3月14日

## 摘要

目的: 探讨<34周呼吸窘迫综合征(RDS)早产儿发生支气管肺发育不良(BPD)的危险因素。方法: 回顾性分析166例<34周RDS早产儿的临床资料及实验室检查结果, 根据是否发生支气管肺发育不良(BPD), 分为BPD组和非BPD组, 比较两组早产儿一般情况、呼吸干预及孕母情况, 通过Logistic回归模型分析影响RDS发生BPD的高危因素。结果: 在166例早产儿中, BPD共95例(57.22%), 非BPD共71例。两组在胎龄、生产方式、出生体重、使用肺表面活性物质(PS)、使用咖啡因、机械通气时间、最高吸入FiO<sub>2</sub>、无创通气时间、总呼吸支持时间、PDA干预、新生儿肺炎、败血症、肺出血、贫血、组织学绒毛膜羊膜炎(HCA)、产前使用地塞米松的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而性别、宫内窘迫、窒息、孕母年龄、胎膜早破、妊娠期糖尿病的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素Logistic回归分析, 显示胎龄、出生体重、产前使用地塞米松是RDS早产儿发生BPD的保护性因素, 而机械通气时间是其独立危险因素。结论: 对于<34周RDS早产儿临床上适当延长孕周增加胎儿体重、积极规范使用产前地塞米松、减少机械通气时间, 是预防RDS发生BPD的重要措施。

## 关键词

呼吸窘迫综合征, 婴儿, 早产, 支气管肺发育不良, 危险因素

## Analysis of Risk Factors of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome at <34 Weeks

Daijing Wang, Qianwei Zhang, Qibin Sun, Ruobing Shan\*

Department of NICU, Qingdao Women and Children's Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 王黛婧, 张倩薇, 孙启斌, 单若冰. 胎龄<34周呼吸窘迫综合征早产儿发生支气管肺发育不良危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1717-1723. DOI: 10.12677/acm.2022.123247

## Abstract

**Objective:** To explore risk factors of bronchopulmonary dysplasia in premature infants with respiratory distress syndrome at <34 weeks. **Methods:** The clinical data and laboratory examination results of 166 premature infants with RDS at <34 weeks were retrospectively analyzed. The premature infants were divided into BPD group and non-BPD group according to the presence of bronchopulmonary dysplasia (BPD). The general conditions, respiratory intervention and maternal status of the two groups of premature infants were compared, the risk factors for the development of BPD in premature infants with RDS were identified by multiple logistic regression analysis. **Results:** Among the 166 preterm infants, there were 95 cases (57.22%) of BPD and 71 cases of non-BPD. In the two groups, gestational age, production method, birth weight, use of pulmonary surfactant (PS), use of caffeine, mechanical ventilation time, maximum inhaled FiO<sub>2</sub>, non-invasive ventilation time, total respiratory support time, PDA intervention, neonatal pneumonia, sepsis, pulmonary hemorrhage, anemia, histological chorioamnionitis (HCA), and prenatal use of dexamethasone were statistically significant ( $P < 0.05$ ), while there was no statistically significant difference in gender, intrauterine distress, asphyxia, maternal age, premature membranes, diabetes and gestational diabetes ( $P > 0.05$ ). Multiple Logistic regression analysis showed that gestational age, birth weight and prenatal use of dexamethasone were protective factors for BPD in RDS premature infants, while mechanical ventilation duration was an independent risk factor. **Conclusions:** For preterm infants with RDS at <34 weeks, appropriate extension of gestational week to increase of fetal weight, active and standardized use of prenatal dexamethasone, and reduction of mechanical ventilation time are important measures to prevent the occurrence of BPD in RDS.

## Keywords

Respiratory Distress Syndrome, Infant, Premature, Bronchopulmonary Dysplasia, Risk Factor

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

呼吸窘迫综合征(Respiratory distress syndrome, RDS)是早产儿常见的疾病,由肺表面活性物质生产减少或破坏增加引起[1]。支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)是Northway等[2]提出的用于描述一种由产前、产后多因素共同作用于不成熟的肺组织导致肺泡和肺血管发育受阻的慢性肺疾病,是早产儿最常见和最严重的呼吸系统疾病之一。既往研究表明,RDS是早产儿发生BPD的重要危险因素,在当前肺表面活性物质替代治疗普及程度较高的情况下,RDS早产儿BPD发生率仍然居高不下[3]。近几十年来,新生儿医疗救治水平不断提升,也使得早产儿BPD的疾病特征和病因发生一定程度的变迁。本研究以胎龄<34周的RDS早产儿作为研究对象,旨在探讨RDS早产儿发生BPD相关的因素,为临床预防BPD的发生提供参考依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

收集 2018 年 6 月~2020 年 6 月在青岛妇女儿童医院产科出生收入本院 NICU 并诊断为 RDS 其胎龄 <34 周早产儿的临床资料。对已诊断为 RDS 的早产儿根据是否诊断为 BPD, 分为 BPD 组和非 BPD 组。

### 2.2. 诊断标准

RDS 诊断及分级: 参照《实用新生儿学》中诊断及分级[4]: 1) 出生几小时内发生呼吸急促(呼吸频率 > 60 次/分)、呼气性呻吟、吸气性三凹征, 且进行性加重; 2) 血气分析低氧血症及高碳酸血症、剩余碱负值增加; 3) X 线表现符合 RDS。

BPD 标准及分度: 参照《实用新生儿学》中诊断及分度[4]: 即任何氧依赖(氧浓度 > 21%)超过 28 天的新生儿诊断为 BPD。BPD 分度: 1) 如胎龄 < 32 周, 校正胎龄 36 周或出院时未用氧为轻度; 需用氧, 吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen,  $FiO_2$ ) < 30%为中度; 需用氧,  $FiO_2 \geq 30%$ 和(或)需持续气道正压通气或机械通气为重度。2) 如胎龄  $\geq 32$  周, 根据生后 56 d 或出院时需要  $FiO_2$  情况分为上述轻、中、重度。

HCA 诊断及分期标准[5], 所有合并症诊断标准参照第 4 版《实用新生儿学》[4]。

### 2.3. 研究方法

所收集资料包括: 1) 早产儿一般情况: 胎龄、性别、出生体重、生产方式、宫内窘迫史、窒息史、新生儿肺炎、败血症、贫血、动脉导管未闭(PDA); 2) 早产儿呼吸情况: 使用 PS、咖啡因情况、机械通气时间、最高吸入  $FiO_2$ 、无创通气时间、总呼吸支持时间; 3) 孕母资料: 年龄、胎膜早破史、HCA、妊娠期糖尿病及产前地塞米松使用情况。回顾性比较 BPD 组和非 BPD 组早产儿临床各项指标的差异。

### 2.4. 统计学分析

应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{X} \pm S$ )表示, 两组间比较采用  $t$  检验或校正  $t$  检验; 非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料采用例数和百分比 $[n (\%)]$ , 组间比较采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验。多因素分析采用二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  差异有统计学意义。相关性分析采用 Spearman 秩相关法,  $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料

研究期间共收治胎龄 <34 周、单胎早产儿 203 例, 排除临床型绒毛膜羊膜炎 11 例, 肺动脉闭锁、遗传代谢病、中途放弃、资料不全等 26 例, 共纳入 166 例, 其中男 104 例, 女 62 例, 中位出生胎龄( $29.81 \pm 1.97$ )周, 范围 25~33<sup>+5</sup>周, 中位出生体重( $1434.45 \pm 392.23$ ) g, 范围 700~3000 g; BPD 组 95 例, BPD 发生率为 57.22%, 中位出生胎龄( $28.70 \pm 1.61$ )周, 范围为 25<sup>+1</sup>~33 周, 中位出生体重( $1224.60 \pm 274.65$ ) g, 范围 700~1900 g; 非 BPD 组 71 例, 中位出生胎龄( $31.27 \pm 1.75$ )周, 范围 25~33<sup>+5</sup>周, 中位出生体重( $1721.87 \pm 394.19$ ) g, 范围 840~3000 g。

### 3.2. BPD 影响因素

1) 新生儿因素: 两组在胎龄、生产方式、出生体重、新生儿肺炎、PDA 干预、败血症、肺出血、贫

血因素差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而在性别、宫内窘迫史、窒息因素差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**Table 1.** Comparison of general conditions of premature infants between the two groups

**表 1.** 两组早产儿一般情况比较

组别	例数	胎龄(年, $\bar{X} \pm S$ )	剖宫产(例, %)	男性(例, %)	出生体重(g, $\bar{X} \pm S$ )	宫内窘迫(例, %)
BPD 组	95	28.7 $\pm$ 1.61	52 (54.7)	57 (60)	1224.60 $\pm$ 274.65	10 (10.5)
非 BPD 组	71	31.27 $\pm$ 1.75	50 (70.4)	42 (59.15)	1721.87 $\pm$ 394.19	11 (15.5)
$t(\chi^2)$ 值		9.500	7.412	0.217	9.379	1.295
$P$ 值		0.000	0.006	0.641	0.000	0.225

  

组别	例数	窒息(例, %)	新生儿肺炎(例, %)	需要干预 PDA(例, %)	败血症(例, %)	肺出血(例, %)	贫血(例, %)
BPD 组	95	45 (47.3)	75 (78.9)	34 (35.7)	14 (14.7)	15 (15.8)	83 (87.36)
非 BPD 组	71	24 (33.8)	30 (42.3)	9 (12.6)	3 (4.2)	2 (2.8)	23 (32.4)
$t(\chi^2)$ 值		1.926	19.258	7.974	4.283	6.713	47.761
$P$ 值		0.165	0.000	0.005	0.038	0.010	0.000

注: PDA: 动脉导管未闭。

(2) 孕母因素: 两组在 HCA、产前使用地塞米松因素差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而年龄、胎膜早破史、妊娠期糖尿病因素差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**Table 2.** Comparison of general conditions of pregnant women between the two groups

**表 2.** 两组孕母一般情况的比较

组别	例数	年龄(年, $\bar{X} \pm S$ )	胎膜早破(例, %)	HCA(例, %)	妊娠期糖尿病(例, %)	产前使用地塞米松(例, %)
BPD 组	95	32.58 $\pm$ 4.81	35 (36.8)	48 (50.5)	35 (36.8)	63 (66.3)
非 BPD 组	71	31.58 $\pm$ 5.39	18 (25.0)	20 (28.0)	23 (34.4)	31 (47.7)
$\chi^2$ 值		1.218	1.615	7.962	0.670	5.523
$P$ 值		0.225	0.204	0.005	0.769	0.019

注: HCA: 组织学红毛莫羊膜炎。

### 3.3. 呼吸干预情况对 BPD 的影响

BPD 组早产儿出生后使用 PS、使用咖啡因情况均高于非 BPD 组( $P < 0.05$ ), 而且 BPD 组早产儿机械通气时间、最高吸入  $FiO_2$ 、无创通气时间、总呼吸支持时间均高于非 BPD 组( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 3.4. BPD 影响因素的多因素 Logistic 分析

以是否发生 BPD 为因变量, 将单因素分析存在统计学意义的变量纳入 Logistic 回归模型, 变量筛选采用逐步回归法, 结果显示胎龄、出生体重、产前使用地塞米松是 RDS 早产儿发生 BPD 的保护性因素,

而机械通气时间是其的独立危险因素。见表 4。

**Table 3.** Comparison of respiratory intervention between two groups of premature infants

**表 3.** 两组早产儿呼吸干预情况比较

组别	例数	使用 PS (例, %)	机械通气时间 (d, $Q_1$ , $Q_3$ )	最高吸入 $FiO_2$ (%, $Q_1$ , $Q_3$ )	无创通气时间 (d, $Q_1$ , $Q_3$ )	总呼吸支持时 间(d, $\bar{X} \pm S$ )	使用咖啡因 (例, %)
BPD 组	95	88 (92.6)	5 (2, 10)	50 (35, 60)	18 (9, 27)	48.59 ± 6.08	92 (96.8)
非 BPD 组	71	53 (74.6)	2 (1, 4)	40 (30, 50)	5 (3, 7.5)	13.85 ± 7.96	29 (40.8)
$t(\chi^2)$ [Z]值		5.441	4.956	2.663	8.000	17.996	58.372
P 值		0.020	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000

注: PS: 肺表面活性物质。

**Table 4.** Results of logistic binary regression analysis on influencing factors of BPD

**表 4.** BPD 影响因素 logistic 二元回归分析结果

变量	$\beta$	Wals	P	OR	95% CI
胎龄	-0.556	5.376	0.020	0.573	0.358~0.918
出生体重	-0.003	4.987	0.026	0.997	0.995~1.000
产前使用地塞米松	-1.110	4.438	0.035	0.330	0.117~0.926
机械通气时间	0.260	8.993	0.003	1.297	1.094~1.538

### 3.5. 呼吸窘迫综合征分级与 BPD 的严重程度比较

95 例 BPD 早产儿中, 其中 RDS I 级 36 例, 发生轻度 BPD 19 例(52.77%), 中度 BPD 12 例(33.33%), 重度 BPD 5 例(13.90%); NRDS II 级 24 例, 发生轻度 BPD 14 例(58.33%), 中度 BPD 6 例(25.00%), 重度 BPD 4 例(16.67%); NRDS III 级 16 例, 发生轻度 BPD 6 例(37.5%), 中度 BPD 9 例(56.25%), 重度 BPD 2 例(6.25%); NRDS IV 级 19 例, 发生轻度 BPD 3 例(15.78%), 中度 BPD 12 例(64.16%), 重度 BPD 4 例(21.05%)。早产儿的 NRDS 分级与 BPD 的严重程度呈正相关性( $P < 0.05$ )。见表 5。

**Table 5.** Correlation analysis between RDS classification and BPD severity

**表 5.** RDS 的分级与 BPD 的严重程度相关分析

RDS 分级	例数	BPD 分度			$r_s$	P 值
		轻度(例, %)	中度(例, %)	重度(例, %)		
RDS I 级	36	19 (52.77)	12 (33.33)	5 (13.90)	0.228	0.026
RDS II 级	24	14 (58.33)	6 (25.00)	4 (16.67)		
RDS III 级	16	6 (37.5)	9 (56.25)	1 (6.25)		
RDS IV 级	19	3 (15.78)	12 (64.16)	4 (21.05)		

注: RDS: 呼吸窘迫综合征。

## 4. 讨论

随着高危孕妇产前诊疗技术和早产儿救治能力的不断提升, 我国早产儿存活率不断提高, 早产儿

脑损伤、NEC、ROP 等合并症的发生率均明显下降。但小胎龄早产儿存活增多同样导致了 BPD 发生率呈轻度上升趋势,这与患儿 RDS 的发生以及随后的呼吸支持等因素密切相关。目前较为多见的“新型 BPD”多见于小胎龄早产儿,此类患儿肺纤维化少见,病理变化以炎症反应持续存在、肺泡化受阻、肺泡增大伴数量减少、微血管及基质明显重构为特征[6]。本研究 BPD 组患儿胎龄及出生体质量均低于非 BPD 组,与先前研究结果一致。产前应用地塞米松是减少早产儿出现 RDS 的重要手段,本研究 BPD 组患儿有着更高的产前激素使用率,这可能是由于该组患儿孕周较小,有更高的几率接受促胎肺成熟治疗。

肺炎、肺出血等疾病代表了早产儿肺组织不同程度的损伤,也是影响肺功能、呼吸支持策略选择以及预后的重要因素。既往研究发现,新生儿肺炎及肺出血均是 BPD 发生的危险因素[7],PDA 与 BPD 的关系存在较大争议,但血流动力学阳性的 PDA 可引起肺循环血液增加,可能导致 BPD 的发生[8]。本研究 BPD 组患儿新生儿肺炎、肺出血以及 PDA 治疗的发生率均高于非 BPD 组。目前,关于不同等级 RDS 与 BPD 严重程度关系的探究较少,可能与多数医院样本量受限有关。本研究对 95 例同时患有 RDS 及 BPD 的患儿进行的等级相关分析显示,BPD 的严重程度与 NRDS 的等级呈正相关,相关系数 0.228, P 值为 0.026。伴随上述原因以及胎龄、出生体重等因素,BPD 组患儿无论是有创通气时间、无创通气时间、总呼吸支持时间、最高吸氧浓度均显著大于非 BPD 组,这与大多数研究结果一致[9]。机械通气及高浓度氧气可引起活性氧增加及肺泡过度扩张,导致局部氧化应激损伤、压力及容量损伤。近年来,维持气体容量稳定的通气模式可降低 BPD 发生率的观点得到了越来越多认可,该模式可减轻通气压力过高导致的肺泡过度扩张,减少机械通气时间及气胸等疾病的发生率。一项关于通气模式对早产儿并发症影响的 meta 分析表明,相比于压力限制通气模式,容量目标通气模式的 BPD 及中枢神经疾病发生率显著降低[10]。高频振荡通气使气体与肺泡接触更充分,对降低氧浓度及通气压力需求均有帮助,合理应用可在一定程度上减少 BPD 的发生或降低 BPD 的严重程度。本研究 BPD 组 PS 以及咖啡因的使用显著高于非 BPD 组,这与既往认为的 PS、咖啡因对 BPD 有保护作用的观点存在差异,可能与 BPD 组患儿 NRDS 程度更重或呼吸中枢发育更不成熟相关[11]。此外,中国早产儿支气管肺发育不良调查协作组于 2011 年发表的多中心回顾性调查分析报告显示,贫血是早产儿发生 BPD 的独立危险因素[12]。贫血可直接导致血液携氧能力降低,导致患儿对氧浓度和高参数机械通气依赖增加,也是临床治疗时患儿脱机、离氧失败的原因之一。本研究 BPD 组患儿贫血的发生率显著高于非 BPD 组,这可能也是 RDS 患儿发生 BPD 的重要原因。

产前和产后感染均是 BPD 发生的关键因素,本研究显示 BPD 组患儿败血症及其母亲 HCA 的发生率均高于非 BPD 组患儿。一项多中心回顾性研究发现,早发败血症和临床败血症均是 BPD 发生的危险因素[13]。宫内感染孕妇胎盘出现炎症细胞大量浸润,羊水中也可出现大量炎症介质,使胎儿暴露于炎症环境[13]。虽然 HCA 被认为是 BPD 的危险因素[14][15],但也是 RDS 的保护因素,其对 BPD 的影响尚未得到一致认同。而 Lahra 等[16]认为产后感染对 BPD 发生的影响大于产前感染,炎症导致的肺血管通透性增加可能是肺泡化受阻的重要原因。无论是产前还是产后感染,都可能对早产儿肺功能和治疗方式产生影响,都应尽早做出正确的临床判断并及时给予合理的干预措施以预防 BPD 的发生。

## 5. 结论

综上所述,RDS 早产儿 BPD 的发生与多种因素相关,产前应用糖皮质激素或能在一定程度上预防 BPD 的发生,早产儿胎龄、出生体重、感染等产前因素、严重 RDS 等呼吸系统疾病以及机械通气时间等因素与 RDS 早产儿 BPD 的发生密切相关。因此,RDS 早产儿需重视上述问题并警惕 BPD 的发生,根据个体情况优化治疗方案。

## 参考文献

- [1] The ARDS Definition Task Force, Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., *et al.* (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *Journal of the American Medical Association*, **307**, 2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- [2] Northway, W.H., Rosan, R.C. and Porter, D.Y. (1967) Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease—Bronchopulmonary Dysplasia. *The New England Journal of Medicine*, **276**, 357-368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
- [3] 江苏省新生儿重症监护病房母乳质量改进临床研究协作组. 多中心回顾性分析极低及超低出生体重儿支气管肺发育不良的临床特点及高危因素[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(1): 33-39.
- [4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 416-423.
- [5] 回允中. 妇产科诊断病理学(精) [M]. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 1086-1087.
- [6] Jobe, A.J. (1999) The New BPD: An Arrest of Lung Development. *Pediatric Research*, **46**, 641-643. <https://doi.org/10.1203/00006450-199912000-00007>
- [7] 乔阳, 陈强, 段翌, 等. 绒毛膜羊膜炎与小于 34 周早产儿宫内感染性肺炎关系的研究[J]. *精准医学杂志*, 2019, 34(2): 131-134.
- [8] Mirza, H., Garcia, J., McKinley, G., *et al.* (2019) Duration of Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *Journal of Perinatology*, **39**, 1648-1655. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0496-5>
- [9] 杜立中, 马晓路. 重视重症支气管肺发育不良的呼吸支持[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(5): 355-357.
- [10] Peng, W., Zhu, H., Shi, H., *et al.* (2014) Volume-Targeted Ventilation Is More Suitable than Pressure-Limited Ventilation for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, **99**, F158-F165. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304613>
- [11] 任志红. 肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体质量儿支气管肺发育不良的疗效分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(4): 815-819.
- [12] 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.
- [13] 单若冰. 宫内感染与新生儿肺疾病[J]. *中国小儿急救医学*, 2016, 23(5): 304-307+311.
- [14] 张林夕, 段翌, 高奥会, 等. 组织学绒毛膜羊膜炎与胎龄<34 周早产儿支气管肺发育不良的相关性分析[J]. *中华新生儿科杂志*, 2020, 35(3): 186-190.
- [15] 原晋芳, 韩彤妍. 绒毛膜羊膜炎与早产儿肺部疾病研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(10): 794-796. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.10.018>
- [16] Lahra, M.M., Beeby, P.J., Jeffery, H.E., *et al.* (2009) Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease: A 13-Year Hospital Cohort Study. *Pediatrics*, **123**, 1314-1319. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0656>