

早产儿脑损伤相关危险因素的研究

孔维康, 孙学梅

青岛大学第十一临床医学院, 临沂市人民医院新生儿科, 山东 临沂
Email: 980873584@qq.com

收稿日期: 2020年11月1日; 录用日期: 2020年11月13日; 发布日期: 2020年11月20日

摘要

目的: 探讨早产儿脑损伤发生的相关危险因素, 为降低早产儿脑损伤的发生率及改善远期预后提供临床参考依据。方法: 选取2019年8月~2020年8月在我院新生儿重症监护室治疗的55例脑损伤早产儿为观察组; 另外选取同时期住院的70例非脑损伤的早产儿为对照组。比较两组母亲因素及早产儿情况, 并采用多因素Logistic回归分析早产儿脑损伤发生的危险因素。结果: 脑损伤组与无脑损伤组早产儿组孕母因素相比, 除产前应用激素和母孕期感染外, 分娩方式、羊水异常、胎膜早破、孕母贫血、胎盘异常、脐带异常、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等方面差异均无统计学意义($P < 0.05$)。在早产儿组基本情况上, 除生后低血糖、胎儿宫内窘迫、呼吸暂停外, 新生儿脓毒症、新生儿贫血、动脉导管未闭、机械通气、生后1分钟Apgar评分、新生儿呼吸窘迫综合征和高碳酸血症差别均有统计学意义($P < 0.05$)。对早产儿脑损伤的多因素Logistic回归分析, 显示新生儿呼吸窘迫综合征、机械通气、母孕期感染、新生儿脓毒症和生后1分钟Apgar评分为脑损伤的独立危险因素, 差别均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 早产儿脑损伤是多种因素相互作用的复杂结果, 发生的相关危险因素包括孕母因素及新生儿因素。

关键词

早产儿, 脑损伤, 危险因素

Influencing Factors of Brain Injury in Premature Infants

Weikang Kong, Xuemei Sun

Linyi People's Hospital NICU, No. 11 Clinical Medicine School of Qingdao University, Linyi Shandong
Email: 980873584@qq.com

Received: Nov. 1st, 2020; accepted: Nov. 13th, 2020; published: Nov. 20th, 2020

Abstract

Objective: To analyze the influencing factors for brain injury in premature infants. **Methods:** Selected 55 premature infants with brain injury were treated in intensive-care unit from 2019.08 to 2020.08 as the observation group. In addition, 70 premature infants without brain injury who were hospitalized at the same time were selected as the control group. Maternal factors and preterm birth were compared between the two groups. The risk factors of brain injury in preterm infants were analyzed by multiple Logistic regression. **Results:** The maternal factors of preterm infants in brain injury group were compared with those in non-brain injury group in addition to prenatal use of hormones and maternal infection. There were no significant differences in delivery mode, amniotic fluid abnormality, premature rupture of membranes, maternal anemia, placenta abnormality, umbilical cord abnormality, gestational diabetes mellitus and gestational hypertension ($P < 0.05$). In the preterm group, except post-natal hypoglycemia, fetal distress and apnea, Neonatal Sepsis, neonatal anemia, Patent Ductus Arteriosus, mechanical ventilation, Apgar score at 1 minute after birth, Infant respiratory distress syndrome and hypercapnia were significantly different ($P < 0.05$). Multiple Logistic Regression analysis of brain injury in preterm infants, Infant Respiratory Distress Syndrome, mechanical ventilation, maternal infection, neonatal sepsis, and Apgar Score 1 minute after birth were independent risk factors for brain injury. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Brain injury in premature infants is a complex result of the interaction of many factors. The related risk factors include pregnant mother factor and newborn factor.

Keywords

Premature Infants, Brain Injury, Influencing Factors

Copyright © 2020 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

近年来,随着新生儿重症监护室和的产科的救治水平不断提高,早产儿的存活率显著提高,同时相应并发症影响远期预后的情况也随之出现,早产儿脑损伤所引起的认知障碍、语言障碍、行为心理问题及脑瘫等严重后遗症越发受到重视。胎龄越小,脑损伤的发生率越高,程度越重。早产儿脑损伤主要包括脑室周围白质软化(periventricular leucomalacia, PVL)和脑室内出血(intraventricular haemorrhage, IVH)。本研究主要探讨引起该病的高危因素,以期有效地预防和治疗早产儿脑损伤,减轻社会及家庭的负担。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2019 年 8 月~2020 年 8 月于我院 NICU 治疗的早产儿脑损伤患儿 55 例为观察组。胎龄小于 32 周,符合中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的相关诊断标准(缺血性脑损伤局灶性缺血性脑损伤急性期 MRI 表现为半卵圆中心、侧脑室旁簇状或线状的短 T1 短 T2 信号, DWI 示受累脑组织明显高信号;弥散性缺血性损伤仅 DWI 表现为侧脑室旁白质大片状高信号改变,神经元轴突损伤表现为大脑皮质、丘脑、小脑、基底核、脑干部位 DWI 高信号;出血急性期 MRI 表现为 T1WI 无异常信号或稍低信号, T2WI

呈高信号,亚急性期早期即出血(第4~7天),T1WI呈高信号、T2WI稍低信号,慢性期(出血14d以后)T1WI和T2WI均为高信号),同时结合颅脑彩超、头颅磁共振检查及临床症状后确诊,并随机抽取同期住院治疗的70例非早产儿脑损伤患儿为对照组。实验组与对照组胎龄分别为(29.32 ± 1.41)周和(30.57 ± 1.23)周,体重分别为(1.75 ± 0.33)kg和(1.81 ± 0.37)kg。排除标准:①明确诊断存在遗传代谢病;②先天性心脏病和其他先天性疾病引起的脑损伤;③生后24h内家属放弃治疗。且所有实验均已通过医院伦理审查委员会审查。

2.2. 研究方法

统计两组母亲因素:高龄产妇、产前应用激素、保胎史、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、妊娠期贫血、羊水异常、脐带异常、胎盘异常及胎膜早破;新生儿情况:细菌性脓毒症、贫血、胎儿宫内窘迫、Apgar评分、呼吸暂停、高碳酸血症、动脉导管未闭(PDA)、新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)、低血糖、机械通气。

2.3. 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件进行数据处理,单因素分析中计量资料采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验,早产儿脑损伤发生的危险因素采用多因素Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组的孕母因素比较

脑损伤组与无脑损伤组早产儿组孕母因素相比,除产前应用激素和母孕期感染外,分娩方式、羊水异常、胎膜早破、孕母贫血、胎盘异常、脐带异常、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等方面差异均无统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

3.2. 两组新生儿情况比较

脑损伤组与无脑损伤组早产儿组基本情况相比,除生后低血糖、胎儿宫内窘迫、呼吸暂停外,新生儿脓毒症、新生儿贫血、动脉导管未闭、机械通气、生后1分钟Apgar评分、新生儿呼吸窘迫综合征和高碳酸血症差别均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

3.3. 早产儿脑损伤的多因素Logistic回归分析

对产前应用激素、母孕期感染、新生儿脓毒症、新生儿贫血、动脉导管未闭、机械通气、生后1分钟Apgar评分、新生儿呼吸窘迫综合征和高碳酸血症等高危因素进行多因素Logistic回归分析,显示新生儿呼吸窘迫综合征、机械通气、母孕期感染、新生儿脓毒症和生后1分钟Apgar评分为脑损伤的独立危险因素,差别均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

Table 1. Comparison of maternal factors between two groups

表 1. 两组的孕母因素比较

组别	例数	产前激素		孕期感染		分娩方式		妊娠期高血压		羊水异常	
		是	否	是	否	顺产	剖宫	是	否	是	否
观察组	55	18	37	26	29	23	22	15	40	12	43
对照组	70	47	23	14	56	38	32	20	50	19	51
χ^2		7.261		8.314		0.497		0.096		2.374	
P 值		0.025		0.022		0.524		0.894		0.186	

Continued

组别	例数	胎膜早破		孕母贫血		胎盘异常		妊娠期糖尿病		脐带异常	
		是	否	是	否	是	否	是	否	是	否
观察组	55	18	37	12	43	11	44	10	45	19	36
对照组	70	23	47	12	58	17	53	15	45	24	46
X ²		0.003		0.264		0.296		0.286		0.003	
P 值		0.983		0.618		0.596		0.604		0.976	

Table 2. Comparison of newborn condition between two groups

表 2. 两组新生儿情况比较

组别	例数	脓毒症		贫血		PDA		胎儿宫内窘迫		机械通气	
		是	否	是	否	是	否	是	否	是	否
观察组	55	24	31	36	19	12	43	3	52	27	28
对照组	70	16	54	35	35	6	64	5	65	18	52
X ²		7.156		4.731		9.315		1.349		8.486	
P 值		0.026		0.038		0.019		0.236		0.021	

组别	例数	Apgar 评分		RDS		呼吸暂停		高碳酸血症		低血糖	
		<7	≥7	是	否	是	否	是	否	是	否
观察组	55	20	35	37	28	16	39	22	33	18	37
对照组	70	16	54	24	46	17	53	18	52	25	45
X ²		4.296		11.694		1.211		4.412		1.243	
P 值		0.041		0.011		0.281		0.035		0.513	

Table 3. Multiple Logistic regression analysis of risk factors of brain injury in preterm infants

表 3. 早产儿脑损伤影响因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	参考估计值	OR	95%CI	P
RDS	3.152	9.247	4.219~25.634	<i>P</i> < 0.05
机械通气	2.263	8.741	2.361~19.351	<i>P</i> < 0.05
孕期感染	1.156	4.394	1.263~11.237	<i>P</i> < 0.05
脓毒症	-1.647	0.193	0.059~0.511	<i>P</i> < 0.05
Apgar 评分	-1.2634	0.513	0.276~0.821	<i>P</i> < 0.05

4. 讨论

近年来, 随着我国早产儿救治水平的不断提高, 早产儿的存活率不断上升, 随之而来的早产儿神经系统后遗症的问题日益受到儿科医生的关注, 早产儿脑损伤是引起早产儿神经发育和行为障碍的主要原因[1]。由于早产儿的神经系统发育尚不成熟, 尤其是供应脑白质的动脉, 吻合支尚未建立, 调节功能差, 对各种应激条件的适应能力也比较差, 不能自我代偿, 且白质区的血管壁内皮为单层, 缺少平滑肌及弹力纤维支持, 从而容易出现破裂出血[2] [3]。现有相关研究表明早产儿脑损伤与孕周和出生体重呈负相关, 孕周越小, 出生体重越低新生儿罹患脑损伤的发生率越高[4]。

早产儿脑损伤与各种因素相关, 在大多数的回顾性研究中, 常见的危险因素有窒息抢救、感染、机械通气时间的长短等[5] [6] [7]。国内相关研究报道, 影响中国人群早产儿脑损伤的主要危险因素包括胎龄、低碳酸血症、重度窒息、低出生体重、机械通气、酸中毒及胎膜早破, 而产前应用激素可能是脑损伤的重要保护因素[8]。本研究表明早产儿脑损伤与孕母产前应用激素、孕母感染、新生儿脓毒症、新生

儿贫血、动脉导管未闭、机械通气、生后 1 分钟 Apgar 评分、新生儿呼吸窘迫综合征和高碳酸血症相关。其中机械通气、孕母感染、新生儿细菌性脓毒症、新生儿呼吸窘迫综合征、生后 1 分钟 Apgar 评分是早产儿脑损伤的独立危险因素。

缺氧窒息是公认的早产儿脑损伤的主要原因之一[9]。国外相关研究表明, 低 Apgar 评分与脑瘫具有强烈的相关性[10]。在本研究中, 生后 1 分钟 Apgar 评分是早产儿脑损伤的独立危险因素, 且窒息程度与早产儿脑损伤的发生呈正相关。早产儿的脑血管发育并不成熟, 血管舒张会严重受限, 且没有室管膜下动脉、深穿支动脉的吻合支, 早产儿出现缺氧时, 血压波动较大, 白质区的血管壁内皮为单层, 缺少平滑肌及弹力纤维支持, 患儿脑血管易出现破裂, 从而出现脑室内出血症状。同时缺氧也会导致体内能量供应缺乏, 引发一系列的生物学机制, 最终导致细胞的功能紊乱甚至死亡。

感染也是早产儿脑损伤的另一危险因素。本研究结果表明, 新生儿细菌性脓毒症及孕期感染是早产儿脑损伤的独立危险因素。国外的相关报道中感染能影响神经系统的预后, 更有可能导致脑瘫, 尤其是极早早产儿及极低出生体重儿[10]。早产儿相较于足月儿更易发生感染, 严重的感染可影响早产儿的神经系统发育, 其机制主要是感染触发了炎症反应, 即使在感染在未侵入神经系统的情况下, 也会导致早产儿的脑损伤。

本研究也存在一定局限性, 即本研究样本量仍较少, 需要进行更大范围的研究论证, 其次相关危险因素分析量尚不全面, 后续研究应增加更多相关危险因素分析; 同时还可以增加相应的随访, 更及时准确的了解患儿的远期预后。

本研究同时表明新生儿呼吸窘迫综合征和机械通气也是早产儿脑损伤的独立危险因素, NRDS 的早产儿由于出现进行性的呼吸困难, 难免需要应用呼吸机辅助呼吸, 机械通气可使二氧化碳发生较快变化, 改善低氧血症, 改变脑血流, 可使收缩期脑血流速度升高, 发生脑血流速度一过性的增高, 另外高浓度的吸氧, 尤其超过 24 h, 导致氧自由基急剧增多, 对脑细胞造成一定的损伤, 从而增加了早产儿颅内出血的可能[11] [12]。在胎龄较小的早产儿或危重、生命体征不稳定时更容易出现, 因此正确设置参数和严格掌握呼吸机的撤机时机, 可减少医源性早产儿脑损伤的发生。

结合以上所述, 应同时从两方面入手, 首先要加强孕产妇围产期的健康, 尽量减少早产的发生, 同时应避免胎儿出现宫内缺氧的现象, 其次预防积极治疗感染和防治并发症, 这样才能更好地减少早产儿脑损伤的发生率, 改善其远期预后, 减少家庭和社会的负担。

参考文献

- [1] Maayan-Metzger, A., Mazkereth, R., *et al.* (2018) Risk Factors for Brain Damage among Preterm Twins. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 489-493. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1288210>
- [2] 王华萍. 早产儿脑损伤的临床分析及防治[J]. 临床医学, 2010, 30(9): 85-86.
- [3] Galinsky, R., Lear, C.A., Dean, J.M., *et al.* (2018) Complex Interactions between Hypoxia-Ischemia and Inflammation in Preterm Brain Injury. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **60**, 126-133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13629>
- [4] 李秋平, 黄捷婷, 陈佳, 封志纯, 等. 极低出生提质量儿脑损伤及高位因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(3): 215-219.
- [5] 李爱丽. 早产儿脑损伤危险因素及预后分析[J]. 中国实用神经病学杂志, 2017, 20(11): 103-105.
- [6] Haslam, M.D., Lisonkova, S., Creighton, D., *et al.* (2018) Severe Neurodevelopmental Impairment in Neonates Born Preterm: Impact of Varying Definitions in a Canadian Cohort. *The Journal of Pediatrics*, **197**, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.020>
- [7] 王晓琴, 李红. 早产儿脑损伤的危险因素[J]. 中华新生儿科杂志, 2015, 30(4): 286-288.
- [8] 章乐, 曹敏恺, 蒋犁. 中国人群早产儿脑室周围白质软化危险因素的 Meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(1): 81-85.

- [9] 罗先琼, 阳慧, 吕栩再, 张春一, 等. 早产儿脑损伤危险因素前瞻性队列研究[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2018, 9(6): 5-8.
- [10] Lie, K.K., Grholt, E.K. and Eskild, A. (2010) Association of Cerebralpalsy with Apgar Score in Low and Normal Birthweight Infants: Population Based Cohort Study. *BMJ*, **341**, 817. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4990>
- [11] Hentges, C.R., Silveira, R.C. and Procianoy, R.S. (2014) Association of Late-Onset Neonatal Sepsis with Late Neurodevelopment in the First Two Years of Life Preterm Infants with Very Low Birth Weight. *Journal de Pediatria*, **90**, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.10.002>
- [12] 彭小明, 高喜容, 等. 早产儿重度脑室周围 - 脑室内出血临床高危因素分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(6): 386-388.