

298例早产儿脑损伤的危险因素分析

万晓婷^{1,2}, 赵文华^{1,2}, 聂赫^{1,2}, 林欣^{1,2}, 闫锐^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院影像科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年9月21日; 录用日期: 2022年10月14日; 发布日期: 2022年10月26日

摘要

目的: 探讨以MRI诊断的早产儿脑损伤的危险因素。方法: 收集2019年6月至2021年6月在本院出生于西北妇女儿童医院、入住本院新生儿科、胎龄 < 37周的298例早产儿的相关临床资料及头颅磁共振检查结果。以MRI诊断早产儿是否发生脑损伤, 将早产儿分为脑损伤组和非脑损伤组。比较两组早产儿的产前、产时、产后因素, 进行单因素分析, 对单因素分析有统计学意义的因素行早产儿脑损伤独立危险因素的Logistic回归分析。结果: 298例早产儿中, 非脑损伤225例, 脑损伤73例。两组早产儿的出生胎龄及出生体重差异均没有统计学意义($P > 0.05$)。单因素分析: 剖宫产、胎膜早破、使用肺泡表面活性物质、NRDS、败血症与早产儿脑损伤有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistics回归分析显示: 新生儿呼吸窘迫综合征($OR = 3.034, 95\%CI: 1.636\sim5.628$)、胎膜早破($OR = 1.885, 95\%CI: 1.010\sim3.516$)、败血症($OR = 3.055, 95\%CI: 1.312\sim7.114$)是早产儿脑损伤的危险因素($P < 0.05$); 剖宫产($OR = 0.510, 95\%CI: 0.265\sim0.983$)是早产儿脑损伤的保护因素($P < 0.05$)。结论: 胎膜早破、新生儿呼吸窘迫综合征、败血症是脑损伤的危险因素, 剖宫产是脑损伤的保护因素。

关键词

早产儿, 脑损伤, 危险因素

The Risk Factors for Brain Injury in 298 Premature Infants

Xiaoting Wan^{1,2}, Wenhua Zhao^{1,2}, He Nie^{1,2}, Xin Lin^{1,2}, Rui Yan^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Radiology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 21st, 2022; accepted: Oct. 14th, 2022; published: Oct. 26th, 2022

Abstract

Objective: To explore the risk factors of preterm infants with brain injury, on the basis of MRI.

*通讯作者。

文章引用: 万晓婷, 赵文华, 聂赫, 林欣, 闫锐. 298例早产儿脑损伤的危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9557-9563. DOI: 10.12677/acm.2022.12101382

Methods: The clinical data and head magnetic resonance imaging (MRI) findings of 298 preterm infants were collected born in Northwest Women's and Children's Hospital and admitted to our neonatal unit from June 2019 to June 2021, with gestational age < 37 weeks. MRI was used to diagnose whether brain injury occurred in preterm infants, and preterm infants were divided into brain injury group and non-brain injury group. The prenatal, intrapartum and postnatal factors of the two groups were compared, and univariate analysis was performed, and logistic regression analysis of independent risk factors for brain injury in preterm infants was performed for factors with statistical significance in univariate analysis. **Results:** Of the 298 preterm infants, 225 had non-brain injury and 73 had brain injury. The differences in birth gestational age and birth weight between the two groups of preterm infants were not statistically significant ($P > 0.05$). The results of single factor analysis showed that the differences between different gestational age, cesarean section, premature rupture of membranes, use of alveolar surface active substance, NRDS, hyperbilirubinemia, sepsis in the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that neonatal respiratory distress syndrome ($OR = 3.034$, $95\%CI: 1.636\sim5.628$), premature rupture of membranes ($OR = 1.885$, $95\%CI: 1.010\sim3.516$), and sepsis ($OR = 3.055$, $95\%CI: 1.312\sim7.114$) are risk factors for brain injury in premature infants ($P < 0.05$), cesarean delivery ($OR = 0.510$, $95\%CI: 0.265\sim0.983$) is a protective factor for brain injury in premature infants ($P < 0.05$). **Conclusions:** Premature rupture of membranes, neonatal respiratory distress syndrome, hyperbilirubinemia, and sepsis are risk factors for brain injury in premature infants, cesarean delivery is a protective factor for brain injury in premature infants.

Keywords

Premature Infants, Brain Injury, Risk Factors

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

随着围产技术和诊疗技术的发展,早产儿存活率有了显著提升。据世界卫生组织统计(WHO),全球每年约有1500万早产儿出生,约占新生儿的11% [1]。脑损伤是早产儿常见并发症,是指由于产前、产时或出生后的各种病理因素导致的不同程度的脑缺血和(或)出血性损害,可导致神经系统后遗症,甚至死亡[2] [3],脑损伤又与神经系统远期发育异常高度相关[4]。早产儿神经系统发育异常主要表现为认知、运动、行为等方面的发育明显落后于足月儿,对社会及家庭带来了极大的负担[5]。因此,明确早产儿脑损伤的危险因素对避免或减轻远期神经系统后遗症具有重要的临床价值。本研究以MRI诊断脑损伤,回顾性分析出生于我院的早产儿的临床资料,探索早产儿脑损伤发生可能的危险因素,为制定对早产儿早期干预策略和措施提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象(对象及纳排标准)

收集2019年6月至2021年6月在本院出生于西北妇女儿童医院、入住本院新生儿科、胎龄<37周的早产儿298例。本研究获得我院伦理委员会批准。参照《实用新生儿学》第3版中早产儿脑损伤的诊断标准,根据核磁共振结果来对早产儿脑损伤进行诊断,根据结果将早产儿分为两组:脑损伤组和非脑损伤组。本研究获得西北妇女儿童医院伦理委员会批准, MRI检查前所有患儿家属均签署知情同意书。

排除标准：1) 产前胎儿头颅超声或胎儿 MRI 检查发现已有颅内病变者；2) 严重先天性畸形、遗传代谢性紊乱所致脑损害、低血糖脑病、胆红素脑病、中枢神经系统感染等特定中枢神经系统疾病；3) 临床资料缺失者。

2.2. 研究方法

2.2.1. 影像学检查

采用 GE 1.5 T Signa HDxt 磁共振扫描仪在新生儿科医师及患儿家属的陪同下进行检查。扫描时患儿应熟睡，不能入睡者予以苯巴比妥钠 10 mg/kg 静脉注射镇静；取仰卧位，头先进扫描，在检查过程中给患儿取舒适的体位，给患儿带上耳塞进行听力保护并在耳旁放置海绵垫予以固定头部。然后行常规轴位 T2WI、T1FLAIR、T2FLAIR、DWI 及 T1FLAIR 矢状位扫描。各扫描参数如下：1) 视野(FOV) 210 mm × 210 mm；2) 轴位 T2WI、T1FLAIR、T2FLAIR、DWI 序列层厚 6 mm，层间距 1.5 mm；T1FLAIR 矢状位序列层厚 5 mm，层间距 1.0 mm；3) 轴位 T2WI：FSE 序列 TR = 3920 ms，TE = 97 ms；T1FLAIR：FSE 序列 TR = 2260 ms，TE = 28 ms；T2FLAIR：FSE 序列 TR = 8402 ms，TE = 159 ms；DWI：EPI-SE 序列 TR = 5000 ms，TE = 84 ms，DWI b 值 = 0、1000 s/mm²；矢状位 T1FLAIR：FSE 序列 TR = 1876 ms，TE = 10 ms。

2.2.2. 观察指标(产前、产时、产后)

- 1) 产前因素：孕母妊娠期高血压及糖尿病、胎膜早破；
- 2) 产时因素：性别、出生胎龄、出生体重、分娩方式、围生期窒息、羊水污染；
- 3) 产后因素：使用肺表面活性物质(PS)、使用咖啡因、机械通气、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、支气管肺发育不良(BPD)、新生儿小肠结肠炎(NEC)、贫血、低血糖、败血症、宫内感染。

2.3. 统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用两独立样本 *t* 检验；非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距) [*M*(*P*25, *P*75)]表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析用 Logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况

298 例早产儿中，脑损伤 73 例，发生率 24.5%。非脑损伤组与脑损伤组早产儿在出生胎龄、出生体重方面比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

Table 1. Comparison of basic information of preterm infants in two groups (*n* = 298)

表 1. 两组早产儿基本资料比较(*n* = 298)

组别	<i>n</i>	胎龄/w	出生体重/g
非脑损伤组	225	31.43 ± 2.39	1535 (1255, 1805)
脑损伤组	73	31.23 ± 2.60	1570 (1325, 1845)
<i>t/z</i> 值		0.630	-0.940
<i>P</i> 值		0.530	0.350

3.2. 危险因素分析

3.2.1. 早产儿脑损伤高危因素的单因素分析

单因素分析发现, 两组早产儿的分娩方式、胎膜早破、使用肺泡表面活性物质、NRDS、败血症比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患儿性别、围生期窒息、羊水污染、宫内感染、使用咖啡因、机械通气、孕母妊娠期高血压及糖尿病、BPD、NEC、贫血、低血糖等比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3.2.2. 早产儿脑损伤高危因素的多因素分析

以早产儿脑损伤作为因变量, 选取单因素分析有统计学意义的剖宫产、胎膜早破、使用肺泡表面活性物质、NRDS、败血症作为自变量, 构建多因素 Logistics 回归方程。结果发现: 新生儿呼吸窘迫综合征($OR = 3.034, CI: 1.636\sim 5.628$)、胎膜早破($OR = 1.885, CI: 1.010\sim 3.516$)、败血症($OR = 3.055, CI: 1.312\sim 7.114$)是早产儿脑损伤的危险因素($P < 0.05$); 剖宫产($OR = 0.510, CI: 0.265\sim 0.983$)是早产儿脑损伤的保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

Table 2. Univariate analysis of factors influencing brain injury in two groups of preterm infants [n(%)]

表 2. 两组早产儿脑损伤影响因素的单因素分析[n(%)]

变量	非脑损伤组(n = 225)	脑损伤组(n = 73)	χ^2 值	P 值
性别				
男	116 (51.6)	44 (60.3)	1.685	0.194
女	109 (48.4)	29 (39.7)		
分娩方式				
顺产	51 (22.7)	26 (35.6)	4.824	0.028
剖宫产	174 (77.3)	47 (64.4)		
围生期窒息	45 (20.0)	18 (24.7)	0.717	0.397
羊水污染	9 (4.0)	2 (2.7)	0.019	0.889
胎膜早破	56 (24.9)	28 (38.4)	4.938	0.026
宫内感染	8 (3.6)	1 (1.4)	0.308	0.579
使用 PS	78 (34.7)	36 (49.3)	5.007	0.025
使用咖啡因	115 (51.1)	44 (60.3)	1.859	0.173
机械通气	184 (81.8)	62 (84.9)	1.565	0.667
孕母妊娠期高血压	49 (21.8)	12 (16.4)	0.965	0.326
孕母妊娠期糖尿病	52 (23.1)	19 (26.0)	0.258	0.611
BPD	45 (20.0)	19 (26.0)	1.187	0.276
NRDS	78 (34.7)	40 (54.8)	9.336	0.002
NEC	28 (12.4)	7 (9.6)	0.434	0.510
贫血	145 (64.4)	40 (54.8)	2.180	0.140
低血糖	14 (6.2)	5 (6.8)	0.000	1.000
败血症	16 (7.1)	12 (16.4)	5.633	0.018

Table 3. Multifactorial logistic analysis of high risk factors for brain injury in preterm infants
表 3. 早产儿脑损伤高危因素的多因素 Logistic 分析

变量	回归系数	标准误	Wald 值	df	P 值	OR 值	OR 值的 95% CI
NRDS	1.110	0.315	12.402	1	<0.001	3.034	1.636~5.628
剖宫产	-0.672	0.334	4.049	1	0.044	0.510	0.265~0.983
使用 PS	0.187	0.359	0.271	1	0.602	1.205	0.597~2.434
胎膜早破	0.634	0.318	3.970	1	0.046	1.885	1.010~3.516
败血症	1.117	0.431	6.708	1	0.010	3.055	1.312~7.114

4. 讨论

根据现有的流行病学调查结果我们发现在早产儿所有并发症中, 早产儿脑损伤(Brain injury in premature infants, BIPI)发病率占有早产儿疾病的 15%左右, 是早产儿主要的并发症[6]。BIPI 指由于产前、产时和(或)出生后的各种病理因素导致的不同程度的脑出血性和(或)非出血性损伤[7], 出血性损伤常见为生发基质-脑室内出血、脑室周围出血-梗死、蛛网膜下腔出血、小脑出血及其他部位出血, 非出血性损伤最常见的是脑白质损伤, 其为缺血性病变[8]。脑损伤是早产儿发生神经系统后遗症和发育障碍的主要原因[9], 不仅严重影响早产儿的生存质量, 同时也为家庭和社会带来沉重的经济和社会负担, 因此明确早产儿脑损伤的高危因素至关重要。

有研究表明, BIPI 的危险因素有产前危险因素(胎儿窘迫、感染、绒毛膜羊膜炎、胎膜早破); 产时危险因素(顺产); 产后危险因素(窒息、新生儿呼吸窘迫综合征及机械通气) [10] [11]。既往研究表明本研究 298 例早产儿中, 发生脑损伤的早产儿 73 例, 发生率为 24.5%, 与苏建飞[12]报道的 32.4%接近。其中 NRDS、胎膜早破、败血症是早产儿脑损伤的危险因素, 剖宫产早产儿脑损伤的保护因素。

本研究显示 NRDS 早产儿脑损伤的独立危险因素。研究[13]显示, 脑组织对缺氧状态高度敏感, 而 NRDS 患儿处于严重低氧血症状态, 会影响其脑血流动力学的异常, 而脑血流动力学异常是引起脑损伤的主要病理生理学基础[14]。而 NRDS 好发于早产儿, 随着早产儿存活率的大幅度提升, 如何避免患儿发生 NRDS 从而降低早产儿脑损伤有重要意义。

胎儿胎膜早破更易发生脑损伤。胎膜早破是引发早产发生、导致新生儿脑损伤的重要原因, 而有学者的研究指出, 产妇发生胎膜破裂的原因主要为宫内感染[15] [16]。因此预防胎膜早破引起的早产儿脑损伤, 其关键是正确处理已经发生的胎膜早破。终止妊娠是胎膜早破的有效治疗手段, 但早产本身发生脑损伤以及死亡的概率均较高, 潜伏期的延长又易使感染等并发症增高[17], 因此如何正确处理未足月胎儿的胎膜早破以期预防早产儿脑损伤还需要进一步的研究。

国外学者的研究结果显示感染是早产儿发生脑损伤的重要因素[18]。本研究也提示了新生儿败血症是早产儿脑损伤发生的独立危险因素。目前研究[19]认为脑血管的自动调节功能异常是早产儿脑缺血的病理基础。而感染后可出现脑血管痉挛, 脑血管调节功能受损, 脑组织缺血再灌注损伤、炎症及细胞因子产生增加, 出现脑损伤[20]。因此, 在围生期避免或减轻胎儿宫内, 对预防早产儿脑损伤意义重大。

本研究结果显示, 剖宫产是早产儿脑损伤的发生具有保护因素, 早产儿脑损伤与分娩方式有密切相关, 与以往的研究结果相一致, 可能是因为顺产使胎儿颅内静脉压增高, 导致毛细血管破裂出血, 进而引起新生儿脑损伤[21], 而选择性剖宫产可以缩短胎儿缺氧时间, 减少脑血流波动避免的发生, 从而降低了早产儿脑损伤的发生[22]。也有研究显示顺产是脑损伤发生的保护因素, 可能是因为顺产时规律性的宫缩和产道的挤压可以促进胎儿呼吸道内羊水的排出, 从而减少窒息和肺部感染的发生[23]。因此哪种分娩方式更能减少早产儿的并发症, 更能改善早产儿的预后, 降低脑损伤的发生, 在实际的临床工作中需要

分析其实际情况做出最优化选择。

本研究具有一定的局限性。① 本研究结论为仅纳入本院 298 例早产儿进行研究所取得阶段性成果, 未来还需扩大样本量进行进一步的研究。② 本研究病例仅来源于西北妇女儿童医院一家医院, 回顾性研究存在一定的局限性。本研究中所证实的危险因素在以后的研究中可通过多中心、大样本、前瞻性随机对照研究, 进行进一步的验证。

综上所述, NRDS、胎膜早破、败血症是早产儿脑损伤的独立危险因素, 剖宫产是其保护因素。围生期应定期行孕期体检尽可能避免这些危险因素的发生, 以期降低早产儿脑损伤的发生率。

参考文献

- [1] Chawanpaiboon, S., Vogel, J.P., Moller, A.B., *et al.* (2019) Global, Regional, and National Estimates of Levels of Preterm Birth in 2014: A Systematic Review and Modelling Analysis. *Lancet Global Health*, **7**, e37-e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- [2] 刘敬, 俞惠民, 毛健, 封志纯. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 883-884.
- [3] Back, S.A. (2015) Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatric Neurology*, **53**, 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.006>
- [4] Smyser, C.D., Wheelock, M.D., Limbrick, D.J., *et al.* (2019) Neonatal Brain Injury and Aberrant Connectivity. *NeuroImage*, **185**, 609-623. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.057>
- [5] Schneider, J. and Miller, S.P. (2019) Preterm Brain Injury: White Matter Injury. *Handbook of Clinical Neurology*, **162**, 155-172. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2>
- [6] Newnham, J.P., Sahota, D.S., Zhang, C.Y., *et al.* (2011) Preterm Birth Rates in Chinese Women in China, Hong Kong and Australia—The Price of Westernisation. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **51**, 426-431. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01327.x>
- [7] 常立文, 刘敬, 李文斌. 早产儿缺氧缺血性脑损伤的诊断与分度探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(4): 293-296.
- [8] 陈惠金, 周丛乐, 魏克伦, 等. 早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(1): 34-36.
- [9] Novak, C.M., Ozen, M. and Burd, I. (2018) Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clinics in Perinatology*, **45**, 357-375. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>
- [10] 朱文敏, 钟文娟, 徐波, 陈小杭, 殷婧, 郭艳梅. 我国早产儿脑损伤危险因素的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(13): 3142-3144.
- [11] Keunen, K., Kersbergen, K.J., Groenendaal, F., *et al.* (2012) Brain Tissue Volumes in Preterm Infants: Prematurity, Perinatal Risk Factors and Neurodevelopmental Outcome: A Systematic Review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **25**, 89-100. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.664343>
- [12] 苏建飞, 白雪梅. 早产儿脑损伤的危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(18): 64-68.
- [13] 王丁一, 王臻, 杨润润, 梁媛, 杜京奚, 段云友, 等. 常规超声检测新生儿呼吸窘迫综合征脑血流动力学的价值[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(7): 486-490.
- [14] Mitra, S., Czosnyka, M., Smielewski, P., *et al.* (2014) Heart Rate Passivity of Cerebral Tissue Oxygenation is Associated with Predictors of Poor Outcome in Preterm Infants. *Acta Paediatrica*, **103**, e374-e382. <https://doi.org/10.1111/apa.12696>
- [15] Devillard, E., Delabaere, A., Rouzaire, M., *et al.* (2019) Induction of Labour in Case of Premature Rupture of Membranes at Term with an Unfavourable Cervix: Protocol for a Randomised Controlled Trial Comparing Double Balloon Catheter (+Oxytocin) and Vaginal Prostaglandin (RUBAPRO) Treatments. *BMJ Open*, **9**, e26090. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026090>
- [16] Wu, T., Shi, J., Bao, S., *et al.* (2017) Effect of Premature Rupture of Membranes on Maternal Infections and Outcome of Preterm Infants. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **19**, 861-865.
- [17] 范琳, 芦惠. 未足月胎膜早破与早产儿脑损伤[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(5): 366-368.
- [18] Been, J.V., Rours, I.G., Kornelisse, R.F., *et al.* (2009) Histologic Chorioamnionitis, Fetal Involvement, and Antenatal Steroids: Effects on Neonatal Outcome in Preterm Infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **201**, 587.E1-587.E8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.025>
- [19] 方小红, 许丽萍, 林丽聪, 陈雯雯, 张浩, 黄小玲. 早产儿脑损伤的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(4):

459-464.

- [20] Galinsky, R., Lear, C.A., Dean, J.M., *et al.* (2018) Complex Interactions between Hypoxia-Ischemia and Inflammation in Preterm Brain Injury. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **60**, 126-133.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.13629>
- [21] 林璐, 罗银珠, 高菁, 罗宇翔, 杜玮玮, 马笑影, 等. 早产儿脑损伤的危险因素分析[J]. 福建医药杂志, 2022, 44(3): 73-76.
- [22] 杨晓宇, 李向红, 雷丽莉, 刘冬云, 姜红. 早产儿脑白质损伤临床高危因素分析[J]. 中国综合临床, 2016, 32(8): 739-743.
- [23] 胡如艳, 陈嘉, 王艳菊, 陈真真. 不同分娩方式对瘢痕子宫再次妊娠产妇及新生儿影响的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2017, 44(6): 1023-1027.