

超低/极低出生体重儿支气管肺发育不良的危险因素及肺外合并症分析

耿化晓 常艳华 王亚燕[△] 王 瑜
(济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 **目的** 探讨超低出生体重儿(extremely low birth weight infant, ELBWI)、极低出生体重儿(very low birth weight infants, VLBWI)支气管肺发育不良(broncho-pulmonary dysplasia, BPD)的相关危险因素及并发症。**方法** 分析 2019 年 1 月至 2020 年 1 月于我院收治的 ELBWI 和 VLBWI 病例资料,按照临床症状分为非 BPD 组和 BPD 组。采用独立样本 t/χ^2 检验进行组间比较,多因素 logistic 回归分析探讨 BPD 发生的危险因素。**结果** 共 140 例病例资料纳入研究,ELBWI 10 例、VLBWI 130 例,非 BPD 组 71 例,BPD 组 69 例。两组在胎龄、出生体重、产前足量激素保胎、Apgar 评分 ≤ 3 分、吸氧浓度 $>30\%$ 、机械通气差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示胎龄、吸氧浓度 $>30\%$ 、机械通气是 ELBWI 和 VLBWI 发生 BPD 的独立危险因素($P<0.05$)。BPD 组患儿住院时间长,住院期间输血、重度贫血、水肿、PNAC、EUGR、甲功异常发生率高($P<0.05$)。**结论** ELBWI 和 VLBWI 发生 BPD 与多种因素有关;预防早产、产前予足量激素保胎、降低吸氧浓度、减少机械通气、预防重度窒息、积极的营养管理是预防 BPD 发生的重要措施。

关键词 支气管肺发育不良;超低/极低出生体重儿;危险因素

中图分类号:R722.6 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2021)10-315-04

Analysis of risk factors on bronchopulmonary dysplasia and its complications of extremely low birth weight infants (ELBWI) and very low birth weight infants

GENG Huaxiao, CHANG Yanhua, WANG Yayan[△], WANG Yu
(Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors and complications of extremely low birth weight infants (ELBWI) and very low birth weight infants (VLBWI) with broncho-pulmonary dysplasia disease (BPD). **Methods** Extremely low birth weight infants and very low birth weight infants in the neonatal pediatrics department of Affiliated Hospital of Jining Medical University were enrolled in this study from January 1, 2019 to January 1, 2020, and were divided into BPD group and control group (non-BPD group). The differences between the two groups and risk factors of BPD were analyzed with independent-samples T test or chi-square test and multivariate logistic regression analysis. **Results** A total of 140 cases were included in the study. There were 10 cases of extremely low birth weight infant, 130 cases of very low birth weight infants, 71 cases in the non-BPD group, and 69 cases in the BPD group. The gestational age, birth weight, prenatal sufficient hormone, Apgar score ≤ 3 points, oxygen concentration $> 30\%$ and mechanical ventilation were associated with the occurrence of BPD in extremely and very low birth weight infants ($P<0.05$); Multivariate logistic regression analysis showed that the gestational age, oxygen concentration $> 30\%$ and mechanical ventilation is the independent risk factor of the occurrence of BPD in extremely and very low birth weight infants ($P<0.05$). The incidence of hospital stay, blood transfusion, severe anemia, edema, PNAC, EUGR, and thyroid func-

[△][通信作者]王亚燕, E-mail: wygaoyuanhongwyy@163.com

tion abnormalities in BPD group was higher than that in non-BPD group ($P < 0.05$). **Conclusion** The prevalence of BPD in ELBWI and VLBWI can be influenced by many factors. Prevention of preterm delivery, adequate glucocorticoids to promote lung maturation, reduction of inhaled oxygen concentration, reduction of mechanical ventilation, prevention of severe asphyxia and active nutrition management may decrease the occurrence of BPD.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia; Extremely and very low birth weight infants; Risk factors

支气管肺发育不良 (broncho-pulmonary dysplasia, BPD) 是超低出生体重儿 (extremely low birth weight infant, ELBWI)、极低出生体重儿 (very low birth weight infants, VLBWI) 常见并发症。BPD 发病机制包括炎症反应、氧化应激、肺血管异常增生、上皮细胞发育异常、营养缺乏等^[1-3]。研究表明^[4-6], BPD 的发生受多因素影响, 如早产、低出生体重、产前和产后感染、机械通气、氧中毒、动脉导管持续开放、营养、基因易感性等均参与其中。本文通过回顾性分析 ELBWI 和 VLBWI 住院治疗情况及并发症, 探讨鲁西南地区 ELBWI 和 VLBWI 发生 BPD 的影响因素和并发症情况。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 1 月在济宁医学院附属医院 NICU 收治住院的 ELBWI 和 VLBWI。纳入标准: 1) 出生胎龄 < 32 周; 2) 生后 24h 内转入 NICU; 3) 排除生后放弃治疗或合并消化道畸形、复杂性先天性心脏病、膈疝、先天性遗传代谢性疾病等先天性疾病的患儿及资料收集不全者。本研究经医院伦理委员会批准, 征得家属同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 BPD 诊断标准: 参考第五版《实用新生儿学》^[7], 1) 生后用氧 $> 28d$; 2) 肺部放射学或肺脏超声表现异常。依据 BPD 诊断标准分为非 BPD 组和 BPD 组。

1.2.2 资料收集 1) 孕母产前一般情况。有无胎膜早破、产前是否使用足量激素保胎、子痫前期、宫内窘迫; 2) 早产儿情况。胎龄、出生体重、分娩方式、Apgar 评分、多胎、羊水浑浊; 3) 住院期间相关合并症。贫血、化脓性脑膜炎、新生儿坏死性小肠结肠炎 (neonatal necrotizing enterocolitis, NEC), 早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity,

ROP), 脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH) (依据 Papile 分级法), 脑室周围白质软化 (periventricular Leuko-malacia, PVL), 胃肠外营养相关胆汁淤积症 (parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)^[8], 宫外生长发育迟缓 (extrauterine growth retardation, EUGR) 等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验比较组间差异; 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较组间差异。多因素分析采用多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收集 ELBWI 和 VLBWI 140 例, 男 75 例, 女 65 例, 出生体重 530~1490g, 胎龄 26+2~31+5 周, 平均出生体重 (1.25 ± 0.14) kg, 平均胎龄 (29.55 ± 1.28) 周, 非 BPD 组 71 例, BPD 组 69 例, ELBWI 共 10 例, VLBWI 共 130 例, 本组资料中 ELBWI BPD 发生率 100%, VLBWI BPD 发生率 45.3%, 总 BPD 发生率 49.2%。

2.2 两组患儿母孕期情况及出生情况

140 例 ELBWI 和 VLBWI, 产前足量激素保胎 79 例 (56.45%), 重度窒息 16 例 (11.4%)。两组间胎龄、性别、分娩方式、胎膜早破、子痫前期、宫内窘迫、产前足量激素保胎、羊水浑浊、多胎妊娠、宫内生长发育迟缓对比无差异; 两组间胎龄、出生体重、产前足量激素保胎、Apgar 评分 ≤ 3 分, 吸氧浓度 $> 30\%$ 、机械通气有差异 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 BPD 影响因素的多因素分析

多因素 logistic 回归分析结果显示胎龄、吸氧浓度 $> 30\%$ 、机械通气是 BPD 发生的独立危险因素, 产前足量激素保胎为预防 BPD 发生的保护因素。见表 2。

表 1 两组患儿母孕期情况及出生情况比较(n)

资料	非 BPD 组 (n=71)	BPD 组 (n=69)	χ^2/t	P
胎龄/周				
>28	71	62		
≤28	0	7	-	0.006
性别				
男	35	41	1.445	0.229
女	36	28		
出生体重/kg	1.31±0.12	1.20±0.19	8.893	0.004
分娩方式				
顺产	17	21	0.746	0.388
剖宫产	54	48		
胎膜早破	15	17	0.245	0.621
子痫前期	25	19	0.956	0.328
宫内窘迫	10	11	0.095	0.758
产前足量激素保胎	47	32	4.808	0.028
Apgar 评分/分				
>3	29	39	3.443	0.064
≤3	4	12	4.779	0.029
羊水浑浊	3	9	3.472	0.062
多胎	12	15	0.526	0.468
宫内生长发育迟缓	6	5	0.070	0.791
吸氧浓度>30%	10	23	7.197	0.007
机械通气	13	49	40.111	<0.001

表 2 BPD 影响因素 logistic 回归分析结果

因素	b	Sb	Wald χ^2	P	OR	95%CI
胎龄	1.393	0.529	6.927	0.008	4.028	1.427~11.369
产前足量激素保胎	-2.985	1.356	4.845	0.028	0.051	0.004~0.721
Apgar 评分≤3 分	2.779	1.176	5.589	0.018	16.104	1.608~16.125
吸氧浓度>30%	2.299	1.102	4.347	0.037	9.96	1.148~8.643

2.4 两组住院情况及合并症比较

见表 3。

表 3 两组患儿住院情况及合并症情况比较

项目	非 BPD 组	BPD 组	χ^2/t	P
住院时间/d	35.1±6.6	52.0±13.2	5.095	0.026
机械通气时间/d	0.4±1.31	3.5±6.2	16.855	<0.001
呼吸支持时间/d	13.7±8.5	39.9±11.5	15.313	<0.001
重度贫血	16	38	15.635	<0.001
输血	18	45	22.470	<0.001
低蛋白血症	6	9	0.772	0.380
水肿	23	49	20.894	<0.001
化脓性脑膜炎	1	5	2.907	0.088
NEC	2	7	3.124	0.077
EUGR	19	29	3.878	0.049
甲功异常	11	36	21.112	<0.001
胆汁淤积	5	14	5.236	0.022
Ⅲ度及以上 IVH 或 PVL	2	3	0.238	0.626
ROP(Ⅱ期及以上)	6	8	0.384	0.535

3 讨论

BPD 是影响 ELBWI 和 VLBWI 远期生活与生存质量的主要原因之一,是目前早产儿救治的难点和热点,发病机制与多因素有关,目前尚缺乏有效的防治手段。研究显示 VLBWI 患儿 BPD 发生率达 13.3%~41.6%^[9-10],ELBWI 患儿 BPD 发生率达 49.0%~62.3%^[11],本组资料 ELBWI BPD 发生率 100%,VLBWI BPD 发生率 45.3%,均高于近年来国内报道水平,说明本地区 ELBWI 和 VLBWI 救治水平与国内较大新生儿诊治中心尚有较大差距。

BPD 发生是由多因素参与的复杂病理生理过程,不仅受宫内条件影响,出生后机械通气、炎症、营养等因素均与其有关。研究^[12-13]发现胎龄、极低出生体重、产时窒息、机械通气等是早产儿 BPD 发生的高危因素。本文胎龄、出生体重、吸氧浓度>30%、机械通气、Apgar 评分≤3 分与 ELBWI 和 VLBWI 发生 BPD 密切相关,多因素 logistic 回归分析提示胎龄、吸氧浓度>30%、Apgar 评分≤3 分是 BPD 发生的独立危险因素,避免胎儿早产同时降低高氧暴露、合理有效的产房内复苏是预防 BPD 发生的重要措施。重度窒息不仅增加早产儿 BPD 发生,还可导致远期神经系统预后不良^[14]。本研究中重度窒息发生率达 11.4%,与胎盘早剥、重度子痫前期等孕妇宫内疾病密切相关,加强高危孕妇病情早期识别,加强宫内转运,尽早转运至新生儿抢救经验丰富的医疗中心,将有助于改善预后。产前足量糖皮质激素促进肺成熟可减轻 BPD 发生,本研究所有 ELBWI 和 VLBWI 产前足量糖皮质激素使用率仅为 56.4%,未来仍有较大的进步空间,加强产儿科密切协作,识别早产风险,提高产前足量糖皮质激素使用率对于预防 BPD 发生有积极意义。

BPD 早产儿 PVH-IVH、PVL、ROP、MBD、PNAC 等早期肺外合并症发生率远高于非 BPD 的早产儿^[15],本文 BPD 组患儿的住院时间、机械通气时间、呼吸支持时间更长,而输血、重度贫血、水肿、PNAC、EUGR 合并症发生率更高。Collard^[16]等报道输血次数是 BPD 发生的独立危险因素,本文结果显示 BPD 早产儿输血比例更高,可能与 BPD 组重度贫血发生率更高有关。BPD 早产儿全肠内营养建立延迟及肠外营养使用时间长会导致 PNAC 发生,同时氧化应激和炎症因子风暴亦发挥作用^[15]。本研究 BPD 组早产儿甲功异常发生率

更高,甲状腺激素可参与肺泡囊泡化调节、促进肺泡发育成熟,额外补充左甲状腺素能否降低 BPD 发生没有确切定论。Smith 等^[17]报道在妊娠少于 32 周的早产儿中早期补充 T4 不能降低慢性肺病或其他早产并发症的发生率,鉴于甲状腺素对于神经系统发育影响,对甲功异常的 ELBWI 和 VLBWI 适时补充甲状腺素是必要的。30%~67%的 BPD 早产儿出院时仍合并 EUGR^[18],BPD 发生可加重 EUGR、引起远期神经系统预后不良,营养摄入不足引起 EUGR,可阻碍肺脏发育成熟和损伤修复,导致 BPD、贫血、水肿、宫外生长发育迟缓等并发症。因此,积极的营养管理满足 ELBWI 和 VLBWI 营养需求,促进生后肺泡发育成熟和追赶性生长,有助于减少 BPD 发生,后期将进行进一步研究营养因素对于 BPD 发生的影响。

综上所述,ELBWI 和 VLBWI 发生 BPD 与多种因素有关;预防早产、产前予足量糖皮质激素保胎、降低吸氧浓度、减少机械通气、预防重度窒息、生后积极的营养管理是预防 BPD 发生的重要措施。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Wang J, Dong W. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia[J]. *Gene*, 2018, 678: 177-183. DOI: 10. 1016/ j. gene. 2018. 08. 031.
- [2] Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia[J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(3): 37-40.
- [3] Hwang JS, Rehan VK. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment [J]. *Lung*, 2018, 196(2): 129-138. DOI: 10. 1007/s00408-018-0084-z.
- [4] Lista G, Meneghin F, Bresesti I, et al. Nutritional problems of children with bronchopulmonary dysplasia after hospital discharge[J]. *Pediatr Med Chir*, 2017, 39(4): 183. DOI: 10. 4081/pmc. 2017. 183.
- [5] 张玉玲,罗飞翔,凌云,等. 极低超低出生体重新生儿支气管肺发育不良发生情况及危险因素研究分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(18): 4245-4247.
- [6] 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.
- [7] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 596-601.
- [8] Lee HH, Jung JM, Nam SH, et al. Risk factor analysis of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight infants [J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(7): e313-e319. DOI: 10. 1111/apa. 13441.
- [9] Chun J, Sung SI, Ho YH, et al. Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1, 250 grams [J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(8): 1288-1294. DOI: 10. 3346/jkms. 2017. 32. 8. 1288.
- [10] Gaio P, Verlato G, Daverio M, et al. Incidence of metabolic bone disease in preterm infants of birth weight < 1250g and in those suffering from bronchopulmonary dysplasia [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 23: 234-239. DOI: 10. 1016/j. clnesp. 2017. 09. 008.
- [11] 蒋思远,李淑涓,曹云,等. 我国 25 家Ⅲ级新生儿重症监护病房极低出生体重儿出院结局的横断面调查[J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(6): 394-400. DOI: 10. 376 0/ cma. j. issn. 1007-9408. 2018. 06. 007.
- [12] 张舒,王慧琴. 超早产儿支气管肺发育不良症发生的高危因素分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(10): 1059-1061, 1067. DOI: 10. 11852/zgetbjzz2018-1247.
- [13] 吴运芹,谢晶晶,高喜容,等. 超低出生体重儿重度支气管肺发育不良危险因素分析[J]. *中华新生儿科杂志*, 2018, 33(6): 419-422.
- [14] 刘振青,张茜. 极/超低出生体质量儿近期预后影响因素分析[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(10): 1880-1882.
- [15] 李丽丽,李瑞,邵光花,等. 早产儿支气管肺发育不良肺外合并症[J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(1): 50-54.
- [16] Collard KJ. Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? [J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66(2): 355-364. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2005. 04. 046.
- [17] Smith LM, Leake RD, Berman N, et al. Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity [J]. *J Perinatol*, 2000, 20(7): 427-431. DOI: 10. 1038/sj. jp. 7200417.
- [18] Bott L, Béghin L, Devos P, et al. Nutritional status at 2 years in former infants with bronchopulmonary dysplasia influences nutrition and pulmonary outcomes during childhood [J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(3): 340-344. DOI: 10. 1203/01. pdr. 0000232793. 90186.

(收稿日期 2021-01-22)

(本文编辑:甘慧敏)