

· 临床研究 ·

超早产儿脑室内出血的风险因素分析

李俊霞¹,徐煜皓¹,陆超¹,郭丽敏¹,陈筱青¹,崔曙东¹,赵萌²,管亚飞^{1*}¹南京医科大学第一附属医院儿科,²放射科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:研究胎龄小于28周的超早产儿发生严重脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)的相关危险因素。方法:回顾性收集2016年2月—2021年5月118例超早产儿的临床资料,并通过单因素和多因素Logistic回归模型分析超早产儿发生重度IVH的风险因素。结果:单因素分析显示与超早产儿脑室内出血相关的因素为更小的胎龄、更低的Apgar评分、产前未给予类固醇激素、机械通气、肺出血、高级别的呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)、低血压、高频率的高血糖发作、多次气管插管、较长时间的静脉置管操作(P 均 < 0.05)。多因素回归分析显示,低血压($OR=3.508, P=0.021$)、较高频率的高血糖发作($OR=5.333, P=0.022$)、重度RDS($OR=5.583, P=0.001$)、多次气管插管($OR=4.566, P=0.006$)和较长的静脉置管操作时间($OR=4.207, P=0.040$)等风险因素与重度IVH显著相关。结论:低血压、重度RDS、多次气管插管、较高频率的高血糖发作和静脉置管操作时间较长是超早产儿发生重度IVH的风险因素。

[关键词] 脑室内出血;超早产儿;风险因素**[中图分类号]** R722.15**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)07-990-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20230713

临床上将出生胎龄小于28周的早产儿定义为超早产儿,随着医疗技术的进步,这部分早产儿的救治存活率不断提高,但也更容易合并各种近期及长期并发症,如呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)、肺出血、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、早产儿脑损伤等^[1],并且胎龄越低,发生率越高。超早产儿更易合并脑损伤,包括脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)、出血后脑积水和脑白质损伤等^[2-3],遗留各种神经系统后遗症,严重影响患儿的生存质量。IVH是最严重的并发症之一,发病率及死亡率都很高。IVH的病因被认为是多因素的,并且与产前、产时和产后多种因素有关^[4-5]。早期干预IVH可明显改善预后,故了解IVH发生的相关危险因素,研究相关预防措施具有重要意义。本研究通过回顾性分析2016年2月—2021年5月南京医科大学第一附属医院收治的118例超早产儿的临床资料,分析超早产儿IVH发生的危险因素,进而为IVH的防

治提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2016年2月—2021年5月南京医科大学第一附属医院新生儿重症监护室(NICU)收治的超早产儿。纳入标准:胎龄 < 28 周的早产儿,父母知情同意。排除标准:父母拒绝、发现先天性异常或在出生后数小时内死亡。本研究涉及的所有检查诊疗措施均获得患儿父母的知情同意。

IVH诊断依据头颅超声或头颅磁共振检查,按照Papile分级标准进行分级:I级,室管膜下出血;II级,脑室内出血不伴脑室扩张;III级,脑室内出血伴脑室扩张;IV级,脑室内出血、脑室扩张同时伴脑实质受累。其中I、II级为轻度IVH,III、IV级为重度IVH。所有IVH入组患儿均经过至少2次头颅超声检查,分别在出生后3d内以及出生后5~10d内,由具备B超专业资质的高年资专家操作。IVH病例分为轻度IVH组和重度IVH组。

1.2 方法

在既往研究早产儿IVH危险因素的基础上,探索分析了一些相关的产前、产时和产后数据,将以

[基金项目] 江苏省妇幼健康重点学科(新生儿医学)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yafeilijunxia@163.com

下因素作为研究指标:出生胎龄、出生体重、多胎、初产、早产原因、分娩类型、宫内发育迟缓、围产期母亲感染因素(绒毛膜羊膜炎和胎膜早破)、Apgar评分、产前是否使用类固醇激素、血小板减少、RDS、低血压、机械通气、ROP、早期脓毒症、心源性和/或感染性休克、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、BPD、高胆红素血症、出生后第1周内的气管插管次数、高钠血症、低血糖、出生后4 d内高血糖发作次数和持续时间及静脉置管的操作时间(包括脐静脉置管、经外周中心静脉置管和其他类型的外周静脉置管的操作时间)。其中早产儿低血压(平均动脉压低于胎龄值)、早期脓毒症(生后72 h内发生的脓毒败血症)、低血糖(全血血糖 ≤ 2.2 mmol/L或血浆血糖 $\leq 2.2\sim 2.5$ mmol/L)、高血糖(全血血糖 > 7 mmol/L或血浆血糖 > 8 mmol/L)等相关诊断标准均依据邵肖梅等^[6]主编的第5版《实用新生儿学》中的诊断标准。早产儿高胆红素血症诊断参考《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》^[7]。

1.3 统计学方法

使用SPSS 23.0进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(n)和百分率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。采用单因素和多因素分析超早产儿发生重度IVH的风险。单因素分析 $P < 0.05$ 的自变量纳入多因素模型,逐步法筛选影响因素。计算比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围生期及产后因素与IVH的关系

2016年2月—2021年5月,总共有8 102例新生儿收住NICU。其中,118例胎龄小于28周的超早产儿符合本研究的纳入标准。其中轻度IVH 77例,重度IVH 41例, I、II、III、IV级IVH发生率分别为5.9%(7例)、59.3%(70例)、19.5%(23例)、15.3%(18例)。轻度IVH和重度IVH的新生儿和母亲临床资料比较如表1所示。

表1 轻度IVH和重度IVH的新生儿和母亲围产期特征比较

特征	轻度IVH组($n=77$)	重度IVH组($n=41$)	t/χ^2 值	P 值
出生胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	26.8 \pm 1.1	26.3 \pm 1.3	2.397	0.018
出生体重(g, $\bar{x} \pm s$)	954 \pm 158	907 \pm 182	1.451	0.149
男性[n (%)]	76(64.4)	42(35.6)	0.057	0.811
剖宫产[n (%)]	8(10.4)	6(14.6)	0.461	0.491
1 min Apgar评分(分, $\bar{x} \pm s$)	4.9 \pm 2.0	3.2 \pm 2.3	4.141	< 0.001
5 min Apgar评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.4 \pm 1.6	4.9 \pm 2.1	4.260	< 0.001
母亲年龄 ≥ 35 岁[n (%)]	18(23.4)	13(31.7)	0.959	0.328
绒毛膜羊膜炎[n (%)]	5(6.5)	3(7.3)	0.029	0.865
胎膜早破[n (%)]	30(39.0)	17(41.5)	0.070	0.791
妊娠期高血压[n (%)]	9(11.7)	4(9.8)	0.102	0.750
妊娠期糖尿病[n (%)]	9(11.7)	5(12.2)	0.007	0.935
辅助生殖[n (%)]	25(32.5)	15(36.6)	0.202	0.653
多胎妊娠[n (%)]	13(16.9)	11(26.8)	1.634	0.201

通过单因素变量分析发现(表2),与轻度IVH组相比,超早产儿发生重度IVH的显著危险因素有:胎龄较小($P=0.018$),在1 min和5 min时Apgar评分 ≤ 3 分($P=0.003$ 、 0.005),产前未使用类固醇激素($P=0.036$),机械通气($P=0.023$),肺出血($P=0.001$),使用血管活性药物($P < 0.001$),重度RDS(3级或4级)($P=0.013$),低血压($P < 0.001$),初始吸入气中的氧浓度分数(fraction of inspiration O_2 ,

FiO_2) $> 40\%$ ($P < 0.001$),出生后4 d内高血糖发作次数 > 4 次($P < 0.001$)。

出生后1周内气管插管的平均次数和中位数分别为1.99次和3次(1~6次)。重度IVH组生后1周内气管插管次数明显高于轻度IVH组($P=0.035$)。与轻度IVH组相比,体重小于750 g的重度IVH患儿插管次数大于3次的发生率明显增加($P=0.001$)。

单因素分析显示,两组之间静脉置管时间差异

表2 单因素分析超早产儿发生轻度IVH和重度IVH相关因素的比较

因素	轻度IVH组(n=77)	重度IVH组(n=41)	P值
出生胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	26.8 ± 1.1	26.3 ± 1.3	0.018
产前类固醇激素使用[n(%)]	51(66.2)	19(46.3)	0.036
1 min Apgar 评分≤3分[n(%)]	43(55.8)	34(82.9)	0.003
5 min Apgar 评分≤3分[n(%)]	23(29.9)	23(56.1)	0.005
气管插管次数>3次[n(%)]	11(14.3)	16(39.0)	0.002
机械通气[n(%)]	53(68.8)	36(87.8)	0.023
初始 FiO ₂ >40% [n(%)]	31(40.3)	31(75.6)	< 0.001
低血压[n(%)]	10(13.0)	17(41.5)	< 0.001
重度RDS[n(%)]	20(25.9)	19(46.3)	0.013
使用血管活性药物[n(%)]	6(7.8)	14(34.1)	< 0.001
使用利尿剂[n(%)]	55(71.4)	34(82.9)	0.162
高钠血症[n(%)]	35(45.5)	19(46.3)	0.927
低血糖[n(%)]	8(10.4)	6(14.6)	0.497
高血糖发作频率>4次[n(%)]	6(7.8)	16(39.0)	< 0.001
高血糖累积持续时间>24 h[n(%)]	5(6.5)	8(19.5)	0.032
静脉置管操作时间>30 min[n(%)]	6(7.8)	14(34.1)	< 0.001
肺出血[n(%)]	8(10.4)	15(36.6)	0.001
PDA[n(%)]	59(76.6)	31(75.6)	0.902
血小板减少症[n(%)]	12(15.6)	12(29.3)	0.079
早期脓毒症[n(%)]	33(42.9)	17(41.5)	0.884

有统计学意义($P < 0.001$)。重度IVH组的超早产儿静脉置管的操作时间较长,包括脐静脉置管、PICC等外周静脉置管。高钠血症和低血糖的发生率在两组间无显著差异。轻度和重度IVH组的PDA、血小板减少和早期脓毒症的发生率相似。在轻度和重度IVH患者中,利尿剂的使用没有显著差异。

2.2 超早产儿发生重度IVH危险因素的Logistic回归分析

将有统计学意义的单因素分析参数,包括出生胎龄、产前类固醇激素使用、1 min和5 min Apgar评分≤3、气管插管次数>3次、机械通气、初始FiO₂、低血压、重度RDS、使用血管活性药物、高血糖发作频率>4次、高血糖累积持续时间>24 h、静脉置管时间>30 min、肺出血等,引入多因素回归分析时发现,低血压、出生后4 d内高血糖发作频率>4次和重度RDS与重度IVH显著相关。另外,多次气管插管、静脉置管时间较长亦可显著增加超早产儿发生重度IVH的风险(表3)。

3 讨论

早产儿容易发生各种严重并发症。这项回顾性研究旨在通过单因素和多因素Logistic回归分析确定超早产儿发生重度IVH的危险因素。本研究

表3 超早产儿发生重度IVH危险因素的Logistic回归分析

危险因素	OR	95% CI	P值
重度RDS(3或4级)	5.583	1.934~16.117	0.001
低血压	3.508	1.212~10.155	0.021
气管插管次数>3次	4.566	1.534~13.591	0.006
高血糖发作频率>4次	5.333	1.277~22.274	0.022
静脉置管操作时间>30 min	4.207	1.066~16.601	0.040

发现超早产儿发生Ⅲ级和Ⅳ级IVH的发生率分别为19.5%和15.3%。单因素分析显示,胎龄较小、Apgar评分≤3分、产前未给予类固醇激素、治疗中使用血管活性药物、有创性呼吸支持、肺出血等与超早产儿发生重度IVH显著相关。这一发现也与之前的报道一致^[5,8]。

本研究中单因素和多因素分析均提示低血压是发生严重IVH的重要危险因素。我们发现,当超早产儿患有低血压时,发生重度IVH的风险增加3.5倍。心源性和感染性休克的发生可引起脑血流的波动。既往研究表明,较低的血压与超声诊断的脑损伤的增加之间存在广泛的联系。尤其是胎龄越小,血压越低,发生不良结局的风险越大^[9-10]。一项前瞻性研究显示,平均血压低于30 mmHg与早产儿脑损伤之间存在统计学关联,如脑室内出血或脑

室周围白质软化^[11-12]。这可能是由于早产儿生发基质中未成熟血管的脆性增加。

超早产儿最常见的并发症之一是RDS。本组病例中重度RDS(3~4级)在轻度IVH组和重度IVH组的发生率分别为25.9%和46.3%。多因素Logistic回归分析显示,3级和4级RDS与重度IVH的发生密切相关。合并重度RDS的超早产儿,一般需要采用机械通气,尤其是有创呼吸支持,生后1周内,有创机械通气使用时间较长,呼吸机参数设置较高时,脑静脉压升高,脑血流速度波动较大,加速了重度IVH的发生^[13-14]。

这项回顾性队列研究发现重度IVH的超早产儿在出生后第1周内比轻度IVH的早产儿经历更多的气管插管次数。这些发现也与之前的研究一致^[15],即早产儿多次气管插管会增加重度IVH的风险。超早产儿在气管插管过程中更容易受到生理变化的影响。此外发现体重<750g的超早产儿在出生后第1周内气管插管次数超过3次更易发生重度IVH,这表明出生体重较低的超早产儿对气管插管过程更敏感。Kramer等^[16]研究也提示减少出生后早期插管时间及插管次数,可明显降低早产儿重度IVH的发生率。

本研究中单变量分析结果显示,超早产儿重度IVH与高血糖持续时间较长、发作频率较高有关。Auerbach等^[17]发现,出生后前4d高血糖持续时间超过20h的早产儿比高血糖持续时间较短的早产儿更容易发生重度IVH,与本研究一致。即使是轻度高血糖总持续时间每增加10h,也会导致重度IVH发生风险显著增加(OR=10.33)。然而,他们的研究中多变量分析结果显示,高血糖发作频率不是IVH发生的独立危险因素。相反,本研究结果显示,出生后4d内高血糖发作频率较高是超早产儿发生重度IVH的危险因素。这可能是研究人群不同,超早产儿胎龄较小,出生体重较轻,生发基质中未成熟的血管和未完全发育的脑血流自动调节功能使其容易发生各种病理性脑损伤。血糖水平的紊乱和频繁波动可能会导致渗透压改变、增加促炎作用以及对脑细胞的直接损伤等,从而改变脑血流量和导致脑出血^[18]。但是,随着医护人员预防早产儿高血糖意识的提高,通过降低静脉输注葡萄糖的速度和胰岛素治疗,持续性高血糖得到及时控制,长时间高血糖的发生率已经降低,这可能是本研究中长时间高血糖与重度IVH没有显著相关性的原因之一。但仍需要进一步扩大研究样本和确定高血糖

持续时间的截断值。本研究还显示,在单变量分析中,低血糖与严重IVH无明显相关性,这与以往的研究一致^[17]。

既往关于静脉置管手术时间长短影响超早产儿IVH发生的研究较少。单因素和多因素统计分析发现超早产儿接受静脉置管手术时间越长,发生重度IVH的风险越高。特别是出生体重<750g的超早产儿,脐静脉置管和外周中心静脉置管操作时间越长,越容易发生严重的IVH。我们认为这可能与置管过程中体温过低、循环功能障碍和静脉置管后疼痛有关。超早产儿的棕色脂肪组织较少,难以维持体温。出生体重和胎龄越低,热损失的病理生理过程越强。而超早产儿血管细,置管困难。本研究发现当超早产儿经过长时间的置管手术时,体温过低是常见的现象。体温过低可能严重损害早产儿,并增加他们的死亡率。Miller等^[19]研究发现,中度体温过低与脑室出血的高风险相关。尽早改善早产儿的低体温状态可明显降低IVH的发生率^[20]。同时,静脉置管作为一种侵入性操作,对患儿产生疼痛和应激。而疼痛会使新生儿的心率、血压和血氧饱和度发生变化。这些由疼痛引起的急性生理变化可能是引起脑室出血或导致脑室周围白质软化的缺血性变化的重要因素^[21]。

综上所述,本研究确定了与超早产儿发生重度IVH相关的多个危险因素:低血压、重度RDS、多次气管插管、高血糖发作的频率较高、静脉置管操作时间较长。但仍需要在更多的超早产儿群体中作进一步的前瞻性观察,以评估这一群体特有的所有可能危险因素。

[参考文献]

- [1] PATEL R M. Short-and long-term outcomes for extremely preterm infants [J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33 (3) : 318-328
- [2] SU B H, LIN H Y, HUANG F K, et al. Circulatory management focusing on preventing intraventricular hemorrhage and pulmonary hemorrhage in preterm infants [J]. *Pediatr Neonatol*, 2016, 57(6):453-462
- [3] SIFFEL C, KISTLER K D, SARDA S P. Global incidence of intraventricular hemorrhage among extremely preterm infants: a systematic literature review [J]. *J Perinat Med*, 2021, 49(9): 1017-1026
- [4] TWILHAAR E S, WADE R M, DE KIEVIET J F, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression [J]. *JAMA Pediatr*, 2018,

- 172(4):361-367
- [5] ROBERTS J C, JAVED M J, HOCKER J R, et al. Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29(1):25-29
- [6] 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, 2018:738, 510-513, 909-917
- [7] 杜立中,马晓路. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(10):745-748
- [8] 中国新生儿重症监护室协作性质量改进研究协作组. 极低和超低出生体重儿重度脑室内出血发生情况及其影响因素多中心研究[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4):258-264
- [9] ISHIGURO A. Perfusion monitoring and intraventricular hemorrhage in preterm infants [J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(7):759-763
- [10] HWANG-BO S, SEO Y M, OH M Y, et al. The prognosis of refractory hypotension and severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(30):29598
- [11] BARRINGTON K J. Hypotension and shock in the preterm infant [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2008, 13(1):16-23
- [12] ST PETER D, GANDY C, HOFFMAN S B. Hypotension and adverse outcomes in prematurity: comparing definitions [J]. *Neonatology*, 2017; 111(3):228-233
- [13] HELWICH E, RUTKOWSKA M, BOKINIEC R, et al. Intraventricular hemorrhage in premature infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant: incidence and risk factors in the prospective cohort study [J]. *Dev Period Med*, 2017, 21(4):328-335
- [14] 林冰纯,陈春,黄智峰等. 超早产儿脑室周围-脑室内出血发生率及其危险因素分析[J]. *中华新生儿科杂志*, 2022, 37(1):12-16
- [15] SAUER C W, KONG J Y, VAUCHER Y E, et al. Intubation attempts increase the risk for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants - a retrospective cohort study [J]. *J Pediatr*, 2016, 177:108-113
- [16] KRAMER K P, MINOT K, BUTLER C, et al. Reduction of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: a quality improvement project [J]. *Pediatrics*, 2022; 149(3):e2021050652
- [17] AUERBACH A, EVENTOV-FRIEDMAN S, ARAD I, et al. Long duration of hyperglycemia in the first 96 hours of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 2013, 163(2):388-393
- [18] RATH C P, SHIVAMALLAPPA M, MUTHUSAMY S, et al. Outcomes of very preterm infants with neonatal hyperglycaemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(3), 269-280
- [19] MILLER S S, LEE H C, GOULD J B. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes [J]. *J Perinatol*, 2011, 31(1):S49-S56
- [20] CHIU W T, LU Y H, CHEN Y T, et al. Reducing intraventricular hemorrhage following the implementation of a prevention bundle for neonatal hypothermia [J]. *PLoS One*, 2022, 17(9):e0273946
- [21] MAINOUS R O, LOONEY S. A pilot study of changes in cerebral blood flow velocity, resistance, and vital signs following a painful stimulus in the premature infant [J]. *Adv Neonatal Care*, 2007, 7(2):88-104

[收稿日期] 2022-10-09

(责任编辑:蒋莉)