

动脉二氧化碳分压的极值波动对早产儿严重脑室内出血的影响

沈 仙,杨 洋,马学慧,封 云,郭 艳,陆亚东,程 锐*

(南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:对早产儿动脉二氧化碳分压(PaCO₂)极值及差值与严重脑室内出血的关系进行探究,以期寻求早产儿 PaCO₂ 的安全范围。方法:收集 2010 年 1 月—2013 年 1 月在南京医科大学附属儿童医院 NICU 住院的 152 例早产儿资料,判断 PaCO₂ 与颅内出血的关系。结果:①152 例早产儿中,严重脑室内出血组 54 例,无严重脑室内出血组 98 例。②严重脑室内出血患儿较非严重脑室内出血者,PaCO₂ 峰值更大(65.00 mmHg vs. 52.00 mmHg)、差值更大(35.60 mmHg vs. 16.35 mmHg),而 PaCO₂ 谷值更小(30.30 mmHg vs. 36.00 mmHg),*P* 均<0.05。③与没有使用通气支持的患儿相比,应用机械通气(MV)或持续正压气道通气(CPAP)模式的患儿 PaCO₂ 的波动范围更大。④ROC 分析示 PaCO₂ 在 31.60~62.00 mmHg 范围内的患儿(*n*=85,55.92%),严重脑室内出血发生率仅为 15.29%。⑤Logistic 回归分析显示,影响早产儿严重脑室内出血的独立危险因素为 PaCO₂ 峰值>62.20 mmHg、PaCO₂ 谷值<31.60 mmHg 及 PaCO₂ 差值>26.15 mmHg(OR 值分别为 3.25、2.15 和 3.31,*P* 均<0.05)。结论:早产儿由于自身脑发育及脑血流调节的特点,动态监测 PaCO₂、界定 PaCO₂ 的“安全”范围显得尤为重要。

[关键词] 二氧化碳分压;脑室内出血;婴儿,早产

[中图分类号] R722.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)08-1051-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170828

严重颅内出血是早产儿神经系统发育不良的重要危险因素^[1-2]。目前认为脑血流的异常调节(cerebral blood flow, CBF)可导致颅内出血的发生,而大量动物实验和临床实验也已证实动脉二氧化碳分压(PaCO₂)是 CBF 的主要调节因子之一。过低或过高的 PaCO₂ 水平均可导致脑血流的异常变化,从而引起颅内出血(intracerebral hemorrhage, IVH)、脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)等神经系统疾病^[3-5],因此将 PaCO₂ 水平控制在安全范围内显得尤为重要。临床上目前对于早产儿 PaCO₂ 的安全阈值尚未形成统一标准,有鉴于此,本研究对 PaCO₂ 极值及差值与严重脑室内出血的关系进行探究,以期寻求早产儿 PaCO₂ 的安全范围。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2010 年 1 月—2013 年 1 月在南京医科大学附属儿童医院 NICU 住院的早产儿共 152 例。纳

入标准:出生体重<2 500 g,且胎龄<37 周;生后 72 h 内入院;入院 24 h 内行第 1 次颅脑超声;出生 1 周后行第 2 次颅脑超声检查,每周内至少复查 1 次颅脑超声;生存时间≥96 h;生后 96 h 内至少完成 2 次血气分析。排除标准:入院 24 h 内未行第 1 次颅脑超声检查,或第 1 次颅脑超声即存在严重脑室内出血(≥Ⅲ级);存在脑发育异常或脑血管畸形;自动出院或死亡者。

1.2 方法

记录患儿出生体重、胎龄、性别、日龄、孕期高血压、胎膜早破、母亲孕期使用激素情况、1~5 min Apgar 评分、使用机械通气(mechanical ventilation, MV)或持续正压气道通气(continuous positive airway pressure, CPAP)情况。

血气分析:每位患儿生后 96 h 内每天至少行 1~2 次血气分析,根据患儿临床症状、生命体征、呼吸机参数和上一次血气分析结果,必要时复查血气分析。记录生后 96 h 内每次血气分析 PaCO₂ 的峰值、谷值及差值。

头颅超声:入院 24 h 内完善第 1 次头颅超声,记录冠状位、矢状位及旁矢状位等情况。超声由 2 名经验丰富的超声工作人员完成,若有异议,由第 3 人

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK12108)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chengrui350@163.com

决定。

IVH 及 PVL 的诊断分级依据《实用新生儿学》(第 4 版)^[6]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。符合正态分布的定量数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。不符合正态分布的定量数据用中位数(四分位间距)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验。定性资料用例数或百分率表示,采用 Mann-Whitney 秩和检验,并采用受试者工作特征曲线(ROC)检验 PaCO₂ 的极值及差值与严重脑室内出血的相关性。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入符合标准早产儿共 152 例(入院第 1 次未发生严重颅内出血),85.53% 的患儿需要 MV 或 CPAP 呼吸支持。病程中发生严重颅内出血组 54 例,未发生严重颅内出血组 98 例。无需 MV 或 CPAP 呼吸支持的患儿严重颅内出血发生率明显低于需要者,差异有统计学意义(13.63% vs. 39.23%, $P< 0.05$)。两组间一般资料比较,胎龄、出生体重、性别、母亲妊娠高血压、胎膜早破、孕期使用激素、5 min

Apgar 评分、入院日龄等差异均无统计学意义。而两组间机械通气、PVL 发生率的差异均有统计学意义(表 1)。

2.2 PaCO₂ 的比较

严重脑室内出血患儿较无严重脑室内出血者,PaCO₂ 峰值更大,PaCO₂ 差值更大,而 PaCO₂ 谷值更小,差异有统计学意义($P< 0.05$,表 2)。与没有使用通气支持的患儿相比,应用 MV 或 CPAP 通气模式的患儿 PaCO₂ 的波动范围更大($P< 0.05$,表 2)。PVL 患儿 PaCO₂ 谷值显著降低(30.25 mmHg vs. 35.5 mmHg, $P< 0.05$),而 PaCO₂ 峰谷值无显著差异。

2.3 PaCO₂ 变化对严重脑室内出血影响的评价

通过对 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)分析显示,PaCO₂ 的峰值、谷值及差值可作为预测严重脑室内出血的良好指标(表 3,图 1)。严重脑室内出血患儿 PaCO₂ 峰值>62.20 mmHg 时,敏感度为 68.5%,特异度为 94.9%,约登指数 0.634;PaCO₂ 谷值<31.60 mmHg 时,敏感度为 79.6%,特异度为 66.7%,约登指数 0.463;而 PaCO₂ 差值>26.15 mmHg 时,敏感度为 85.2%,特异度为 92.9%,约登指数 0.781。

PaCO₂ 峰值>62.20 mmHg 的患儿($n=44, 28.95\%$),严重脑室内出血发生率为 84.00%;PaCO₂ 谷值<31.60 mmHg 的患儿($n=56, 36.84\%$),严重脑室内出血发生率为 64.29%;PaCO₂ 峰值>62.20 mmHg、谷值<31.60

表 1 一般资料的比较

因素	严重脑室内出血组($n=54$)	无严重脑室内出血($n=98$)	<i>t</i> 值或 χ^2 值	<i>P</i> 值
胎龄(周)	31.72±3.02	32.62±2.32	-1.90	>0.05
出生体重(g)	1 571.20±417.83	1 653.16±353.80	-1.28	>0.05
性别[(男/女(<i>n</i>))]	38/16	69/29	0.29	>0.05
母亲妊娠高血压[<i>n</i> (%)]	9(16.67)	15(15.31)	0.04	>0.05
入院日龄(d)	8.86±11.75	12.03±12.46	-1.53	>0.05
胎膜早破(h)	2(22.22)	19(19.39)	0.41	>0.05
孕期使用激素[<i>n</i> (%)]	11(20.37)	18(18.37)	0.09	>0.05
5 min Apgar 评分(分)	7.39±1.51	7.44±1.61	-0.19	>0.05
MV/CPAP[<i>n</i> (%)]	51(94.44)	79(80.61)	5.38	<0.05
PVL[<i>n</i> (%)]	12(22.22)	8(8.16)	3.81	<0.05

表 2 有无严重脑室内出血 PaCO₂ 的比较

[mmHg, $M(P_{25}\sim P_{75})$]

指标	严重脑室出血($n=54$)	无严重脑室出血($n=98$)	<i>P</i> 值	MV/CPAP($n=130$)	非 MV/CPAP($n=22$)	<i>P</i> 值
PaCO ₂ 谷值	30.30(28.12~36.65)	36.00(32.87~40.90)	<0.05	34.75(29.40~38.15)	39.25(35.37~43.22)	<0.05
PaCO ₂ 峰值	65.00(58.55~70.25)	52.00(48.65~57.05)	<0.05	57.00(50.75~65.00)	51.00(47.82~56.05)	<0.05
PaCO ₂ 差值	35.60(28.07~41.50)	16.35(12.22~20.17)	<0.05	22.35(16.27~34.12)	10.55(9.65~12.42)	<0.05

mmHg 的患儿 ($n=39, 25.66\%$), 严重脑室内出血发生率为 89.76% ; PaCO₂ 在 31.60~62.20 mmHg 范围内的患儿 ($n=85, 55.92\%$), 严重脑室内出血发生率为仅为 15.29% 。

2.4 早产儿严重脑室内出血高危因素 Logistic 回归分析

结合 AUC 分析结果, 将单因素分析筛选出的相关危险因素机械通气、PaCO₂ 峰值、PaCO₂ 谷值及 PaCO₂ 差值的差异进行多因素非条件 Logistic 回归分析。结果显示, 影响早产儿严重脑室内出血的独立危险因素为 PaCO₂ 峰值 > 62.20 mmHg、PaCO₂ 谷值 < 31.60 mmHg 及 PaCO₂ 差值 > 26.15 mmHg (表 4)。

3 讨 论

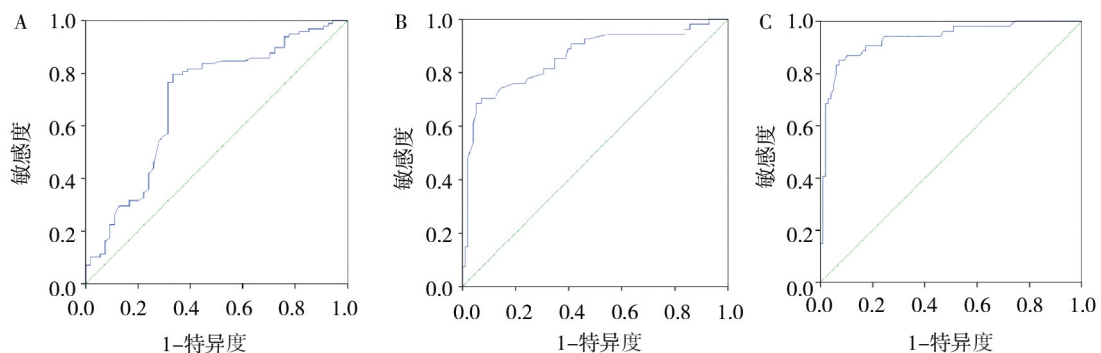
动脉血中的 PaCO₂ 代表体内 CO₂ 产生和消除的平衡。PaCO₂ 引起的高碳酸血症、低碳酸血症均对人体内环境及机体功能具有不良影响。近年来, 动物及临床试验发现, 新生儿高碳酸血症和低碳酸血症均会增加脑损伤的几率, 从而影响其神经行为发育, 因而保持 PaCO₂ 在安全范围内显得尤为重要。

表 3 ROC 曲线评价 PaCO₂ 变化对严重脑室内出血影响

因素	AUC	95%可信区间	P 值
PaCO ₂ 谷值			
所有患儿	0.700	0.608~0.791	<0.05
MV/CPAP	0.680	0.582~0.779	<0.05
无 MV/CPAP	0.772	0.396~1.000	0.14
PaCO ₂ 峰值			
所有患儿	0.858	0.791~0.925	<0.05
MV/CPAP	0.870	0.803~0.937	<0.05
无 MV/CPAP	0.667	0.404~0.929	0.36
PaCO ₂ 差值			
所有患儿	0.935	0.891~0.978	<0.05
MV/CPAP	0.950	0.912~0.988	<0.05

表 4 早产儿严重脑室内出血高危因素 Logistic 回归分析

因素	OR 值	95%可信区间	P 值
机械通气	0.96	0.14~9.89	>0.05
PaCO ₂ 峰值 > 62.2 mmHg	3.25	1.93~3.30	<0.05
PaCO ₂ 谷值 < 31.6 mmHg	2.15	1.29~4.10	<0.05
PaCO ₂ 差值 > 26.15 mmHg	3.31	1.12~3.41	<0.05



A: PaCO₂ 谷值; B: PaCO₂ 峰值; C: PaCO₂ 差值。

图 1 PaCO₂ 变化的 ROC 曲线

早产儿的脑血管对 PaCO₂ 升高表现为扩血管反应。PaCO₂ 明显升高导致血脑屏障通透性增加, 脑间质水肿, 脑血流增加以及脑血流自动调节功能丧失, 颅内压增高, 甚至诱发颅内出血; 合并组织缺氧时细胞内酸中毒可增加脑细胞代谢率, 尤其是增加再灌注损伤中氧自由基的生成, 加重组织细胞的损害。研究表明, 极低出生体重儿生后最初 3 d 的高碳酸血症与严重脑室内出血有关^[7], 提示高碳酸血症是早产儿脑室内出血的高危因素^[8]。本研究发现, 严重脑室内出血患儿的 PaCO₂ 峰值明显偏高 [65.00 (58.55~70.25) mmHg vs. 52.00 (48.65~57.05) mmHg, $P < 0.05$], 与文

献报道一致。

过度通气引起的低碳酸血症对脑血管主要表现为缩血管作用、脑血流减少, 而脑血流的下降会减少氧的运输, 增加神经兴奋性, 限制大脑的新陈代谢, 进一步限制大脑氧的运输。目前认为低碳酸血症的潜在危害包括 PVL、脑性瘫痪、认知发育障碍、听力缺失等。Erickson 等^[9] 的观察表明, 生后 48 h 内 PaCO₂ 低于 30 mmHg 时发生脑室内出血和 PVL 的危险性增加, 而且低碳酸血症持续的时间对神经系统也有一定程度影响。本研究中, 严重脑室内出血患儿 PaCO₂ 谷值更小 [30.30 (28.12~36.65) mmHg vs.

36.00(32.87~40.90)mmHg],提示 PaCO₂ 过低会对严重脑室内出血有影响。同时发现 PVL 仅与 PaCO₂ 谷值波动有关,而与 PaCO₂ 峰值和差值无关,这种差别可能与 PVL 和 IVH 的发病机制不同有关,即 PVL 主要是与缺氧缺血及低碳酸血症诱导的细胞凋亡有关,而 IVH 与颅内压力的突然增高、缺氧缺血、代谢性酸中毒等致生发基质坏死、崩解而出血有关。

临床中重症患儿生命体征多不平稳,PaCO₂ 也难以自行保持在正常范围内,多需要机械通气呼吸支持,且本研究中单因素分析时,严重脑室内出血组机械通气发生率明显高于非机械通气组,那么机械通气是否会导致严重脑室内出血的发生增加呢?经过高危因素 Logistic 回归分析后,发现机械通气并非严重脑室内出血的危险因素。究其原因,严重脑室内出血组的患儿病情往往更为严重,更需要呼吸方面的支持,因而其机械通气发生率明显增高,但机械通气本身并没有增加严重脑室内出血的发生。且 14.47% 的患儿没有使用 MV 或 CPAP 辅助通气,临床医生不能控制其 PaCO₂ 水平,但这一部分患儿 PaCO₂ 的差值与严重脑室内出血仍有明显相关性。

本研究提示,过高或者过低的 PaCO₂ 都可能给早产儿带来严重的脑损伤。通过 ROC 曲线分析发现,PaCO₂ 峰值>62.20 mmHg 的患儿严重脑室内出血发生率为 84.00%;PaCO₂ 谷值<31.60 mmHg 的患儿严重脑室内出血发生率为 64.29%;PaCO₂ 峰值>62.20 mmHg、谷值<31.60 mmHg 的患儿严重脑室内出血发生率为 89.76%;而 PaCO₂ 在 31.60~62.20 mmHg 的患儿严重脑室内出血发生率仅为 15.29%。但目前 PaCO₂ 极值变化与严重脑室内出血相关的机制尚不十分明确,有发现 PaCO₂ 的极值和波动相关范围与轻度 IVH(I、II 级)无关^[10],因此 PaCO₂ 水平异常可能只是加重了原已发生的颅内出血,或者原本严重脑室内出血有可能导致自主呼吸的异常,从而引发 PaCO₂ 水平的异常波动。

总之,早产儿由于自身脑发育及脑血流调节的特点,生后易发生颅内出血,应尽可能避免 PaCO₂ 出现极高或极低水平较大幅度的波动,临床工作中动态监测 PaCO₂ 显得尤为重要。应指出的是,本研究为单中心回顾性,故如何更合理地界定 PaCO₂ 的“安全”范围,尚需大样本、多中心研究以进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, et al. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors[J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(8):1399-1404
- [2] Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis[J]. Pediatrics, 2015, 136(6):1132-1143
- [3] Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, et al. Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2:CD011494
- [4] Noori S, Andemon M, Soleymani S, et al. Effect of carbon dioxide on cerebral blood flow velocity in preterm infants during postnatal transition[J]. Acta Paediatr, 2014, 103(8): e334-e339
- [5] Resch B, Neubauer K, Hofer N, et al. Episodes of hypocarbia and early onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant[J]. Early Hum Dev, 2012, 88(1):27-31
- [6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版.北京:人民卫生出版社, 2011: 707, 715
- [7] Kaise JR, Gauss CH, Pont MM, et al. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants[J]. J Perinatol, 2006, 26(5):279-285
- [8] 赵金辉,赵娟,刘敬,等. 血浆渗透压、血气、血糖变化与早产儿脑室周围-脑室内出血的相关性[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(2):125-126
- [9] Erickson SJ, Graaug A, Gurrin L, et al. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia[J]. J Paediatr Child Health, 2002, 38(6):560-562
- [10] Fabres J, Carlo WA, Phillips V, et al. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. Pediatrics, 2007, 119(2):299-305

[收稿日期] 2016-12-13