

支气管肺发育不良合并肺动脉高压危险因素的 Logistic 回归分析

齐利峰¹, 麦玉真¹, 姚芳¹, 付丹¹, 邓继焯¹, 余加林²

(¹深圳市儿童医院急诊科, 广东 深圳 518026; ²重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

[摘要] 目的:探讨支气管肺发育不良(BPD)合并肺动脉高压(PH)的危险因素。方法:收集2010年1月~2014年6月深圳市儿童医院新生儿重症监护病房收治的胎龄<32周的新生儿180例,依据BPD诊断标准,诊断为BPD 130例,8例先天性心脏病、13例持续肺动脉高压及9例先天性膈疝被剔除实验,余下100例分为轻度BPD 30例,中度BPD 44例,重度BPD 26例。在出生后2个月对纳入实验的100例BPD患儿行心脏超声检查,PH的诊断依据心脏超声诊断为PH组或非PH组。对两组患儿的临床特征和结果进行回顾性分析。通过多因素Logistic回归分析BPD患儿并发PH的危险因素。结果:①轻度BPD合并PH比例低,中重度BPD合并PH比例较高,所有BPD患儿合并PH的比例为32.0%;②BPD患儿合并PH组及不合并PH组临床指标比较,5 min Apgar评分≤6分、羊水过少、急性呼吸窘迫综合征、36周后仍需氧、绒毛膜羊膜炎两组间有统计学差异;③Logistic回归分析显示,5 min Apgar评分≤6分[RR=8.13, 95% CI:2.48~26.62]、羊水过少[RR=16.69, 95% CI:4.43~62.85]是PH的危险因素,提示低5 min Apgar评分≤6分、羊水过少为PH发生的独立危险因素。结论:5 min Apgar评分≤6分和羊水过少是BPD合并PH的危险因素。

[关键词] 支气管肺发育不良;肺动脉高压;羊水过少;Logistic分析

[中图分类号] R722.12

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)07-1022-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20150724

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)于1967年首先由Northway描述,在生后接受高浓度氧和正压通气治疗、胎龄在34周左右的早产儿中被发现。其病理改变为肺部严重的纤维化,局部过度充气和肺不张以及较为严重的炎症反应,为“经典BPD”。由于产前糖皮质激素、生后肺表面活性物质的广泛使用,以及呼吸机功能和机械通气策略的改善,使其病理生理发生了显著变化。早产儿在生后即使没有接受高氧和机械通气治疗,也会逐渐发生氧依赖,表现为肺泡数目减少、体积增大、肺泡结构简单化,而肺泡和气道损伤及纤维化较轻,称为“新BPD”^[1]。其病理表现为肺泡发育阻滞,肺间隔形成受阻,肺微血管发育不良^[2-4]。国外研究提出BPD患儿不但存在气道的病理改变,同时也有心血管后遗症的高风险,如肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)、左心室肥大、高血压等^[5]。根据一些关于BPD合并PH的研究结果显示,1/4的BPD患儿在生后2个月的心脏超声检测中有PH^[6]。在对其病因研究中,尽管对提升肺血管阻力的机制还不是很明确,但是BPD合并PH与患儿血管的病理生理表现,如血管张力增加、异常血管反应性、血管重建及血管生长减少有关^[7]。国外流行病学资料提示,

PH是BPD常见的并发症,同时伴有BPD的新生儿患有PH比率较高,增加了BPD患儿的发病率和病死率^[8]。

目前,尽管在早产儿中PH非常重要,但是了解BPD合并PH危险因素的相关文献却很少,国内对于BPD合并PH的临床特征及预后的临床研究也较少。本研究目的是通过对BPD患儿的心脏超声检查及临床资料分析,了解BPD患儿发生PH与BPD程度的相关性,同时进一步探讨BPD合并PH的危险因素。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2010年1月~2014年6月深圳市儿童医院新生儿重症监护病房收治的胎龄<32周的新生儿180例,依据BPD诊断标准入组130例,排除先天性心脏病8例(如卵圆孔未闭、房间隔缺损等)、新生儿持续肺动脉高压13例或者先天性膈疝9例,最终入组100例。

1.2 方法

在生后2个月时对诊断为BPD的患儿行心脏超声检查,分为BPD合并PH组或非PH组。对两组

患儿的临床特征进行回顾性分析,以确定 BPD 合并 PH 的危险因素。依据 BPD 分度标准将患儿分为轻度 BPD 30 例,中度 BPD 为 44 例,重度 BPD 26 例,比较不同程度 BPD 患儿合并 PH 情况。

BPD 诊断标准: 根据 2006 美国国立儿童健康与人类发育研究所(NICHHD)发布,BPD 定义是指任何氧依赖(吸入氧浓度>21%)超过 28 d 的新生儿;其分度依据是氧依赖的需氧浓度,时间为在胎龄<32 周时已达校正胎龄 36 周或胎龄>32 周时已到达生后 56 d 或出院时,共分为轻度:未用氧;中度:FiO₂<0.3;重度:需 FiO₂>0.3 和(或)持续正压通气或机械通气。

PH 诊断标准依据超声检查,在心脏超声的基础上显示右心室压力增大:①三尖瓣反流的速度(tricuspid regurgitation, TR)≥3 m/s,排除肺动脉瓣狭窄及流出道梗阻;②室间隔向左偏移和右心室扩张。婴儿年龄 2 个月有其中 1 个或者 2 个上述表现可诊断为 PH。在生后 2 个月前通过心脏超声显示有 PH 并持续到生后 2 个月也纳入研究。

1.3 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;分类计量资料采用卡方检验。根据单因素分析结果,结合 BPD 及 PH 知识,选择有意义的变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析,筛选出 PH 的危险因素。以 *P* 值 ≤ 0.05 为显著性界限,建立 Logistic 回归方程。

2 结果

2.1 不同严重程度 BPD 合并 PH 的比例

所有 BPD 患儿中,轻度 BPD 合并 PH 比例最低,重度 BPD 合并 PH 比例最高,均具有统计学差异,所有 BPD 患儿合并 PH 的比例为 32.0%(表 1)。

表 1 不同程度 BPD 患儿合并 PH 情况比较 [n(%)]

组别	BPD 程度			χ ² 值	P 值
	轻度 BPD (n=30)	中度 BPD (n=44)	重度 BPD (n=26)		
合并 PH 组	2(7)	14(32)*	16(62)**		
不合并 PH 组	28(93)	30(68)*	10(38)**	20.988	<0.05

与轻度 BPD 组比较,**P* < 0.05;与中度 BPD 组比较,***P* < 0.05。

2.2 BPD 合并 PH 及不合并 PH 患儿临床指标比较

将 BPD 合并 PH 及不合并 PH 的两组患儿临床各项指标进行比较,两组无统计学差异的临床指标共计 12 个,分别为性别、多胎、剖腹产、胎龄、出生体重、早产儿胎膜早破、产前使用糖皮质激素、产前子痫、小肠坏死性结肠炎、氧气治疗时间、高频通气或 CPAP 的时间、颅内出血。差异有统计学意义的因素有 5 个,分别为 5 min Apgar 评分 ≤ 6 分、羊水过少、急性呼吸窘迫综合征、36 周后仍需氧、绒毛膜羊膜炎(表 2)。

2.3 BPD 合并 PH 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

为综合评价 BPD 合并 PH 的危险因素,把所有因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,其中 5 min Apgar 评分 ≤ 6 分及羊水过少,进入回归

表 2 BPD 合并 PH 组与不合并 PH 组患儿临床指标比较

临床指标	BPD 合并 PH 组(n=32)	BPD 不合并 PH 组(n=68)	<i>t</i> 或 χ ² 值	<i>P</i> 值
男性(例)	20	41	0.045	0.833
多胎(例)	10	20	1.033	0.310
剖腹产(例)	20	39	2.923	0.087
胎龄(周)	28.21 ± 1.62	28.54 ± 1.30	0.320	0.224
出生体重(kg)	1.17 ± 0.31	1.27 ± 0.22	0.260	0.325
5 min Apgar 评分低 ≤ 6 分(例)	20	16	15.496	<0.05
早产儿胎膜早破(例)	12	25	0.302	0.583
绒毛膜羊膜炎(例)	11	4	8.250	0.004
产前使用糖皮质激素(例)	14	30	1.471	0.225
产前子痫(例)	3	8	1.044	0.317
羊水过少(例)	21	13	24.576	<0.05
在 36 周仍需要氧(例)	10	5	9.103	0.003
氧气治疗的时间(d)	36.17 ± 8.39	36.12 ± 7.39	0.260	0.125
高频通气/CPAP 时间(d)	36.97 ± 5.60	36.70 ± 4.76	0.240	0.129
颅内出血(例)	6	16	0.160	0.689
坏死性小肠结肠炎(例)	4	7	0.008	0.929
急性呼吸窘迫综合征(例)	18	20	6.653	0.010

方程,提示5 min Apgar 评分 ≤ 6 分,羊水过少为PH发生的独立危险因素(表3)。

表3 BPD合并PH危险因素的多因素Logistic回归分析

变量	P值	OR值	95% CI
5 min Apgar 评分 ≤ 6 分	0.000 50	8.13	2.48~26.62
羊水过少	0.000 03	16.69	4.43~62.85

3 讨论

肺发育要经过5个阶段,不但经历肺泡及气管的发育阶段,同时还伴随肺微血管形成期,要持续至2岁左右才能发育完善。BPD是早产儿常见的肺部疾病,现研究认为其发病于肺发育关键期受到阻碍,肺组织及血管的发育异常。而研究者 Ambalavanan 等^[9]也提出肺发育的异常包括异常的微血管发育和肺血管重塑,而这导致肺脉管系统的减少,使PH在这些BPD患儿中也较为常见,也使早产儿肺部疾病的患病率及死亡率居高不下有关。Berkelhamer 等^[10]研究提示:在极低出生体重儿PH发病率为18%,在已证实的BPD新生儿中,PH的发病率25%~40%。本研究中,BPD患儿PH发病率为32.0%。此外本研究显示BPD患儿合并PH与BPD的严重程度相关,轻度BPD患儿中少见PH发生,而中重度BPD患儿随BPD严重程度的增加而合并PH比例增加,提示早产儿伴随慢性肺部疾病的加重,其出现PH的比率增高。Abman 等^[5]提出新BPD不仅体现在肺泡发育的严重滞后,同时其血管的发育也落后。血管发生受损导致血管面积的减少,进一步导致了气体交换受损,增加了PH的风险。Goodman 等^[11]很早也提出:在对BPD患者肺部形态学的研究中,通过心血管导管检查发现肺侧枝循环非常丰富。尽管这些血管比较细小,但大量的侧支循环血管将血液输回至肺,引起肺水肿及对高浓度氧的需求,可能导致PH产生。因此侧支循环血管丰富以及正常血管发育的落后也提示严重BPD患儿往往伴随PH的比例较高。

在临床治疗中,由于BPD患儿有氧依赖的病史,因此氧依赖的因素需要重视,长时间的氧依赖对肺发育也有所影响,也是导致BPD患儿高发PH的原因之一,Wilson 等^[12]研究者在动物实验中已经证实:长时间高氧环境下限制了肺泡数及血管的发育,导致肺泡数及血管的减少。在本研究中PH组患儿36周时氧依赖的比例高于非PH组,推断长时间的氧依赖对血管发育产生影响,对于PH的产生有促进作用。

在正常肺发育中,血管的正常发育对于肺泡化至关重要,在肺发育的关键时期,对肺循环的损伤会导致肺高压。同时研究者也提出早期对肺循环的损伤引起早产儿出生后PH的快速发展^[5]。因此改善远端肺组织的发育,不仅能提高气体交换效率,还会进一步保护肺血管系统,降低PH。

对BPD患儿合并PH组及不合并PH两组临床指标的比较发现:急性呼吸窘迫综合征、36周后仍需氧、绒毛膜羊膜炎是BPD合并PH的具有统计学的差异性指标。既往研究已提示缺氧引起肺小动脉的收缩,急性呼吸窘迫综合征导致的缺氧导致对氧的需求增加,引起肺动脉的持续收缩。而Ali 等^[8]对BPD伴发PH新生儿的研究证实,其出生后气管插管、长时间持续气道正压给氧或氧疗比例更高,说明其缺氧时间及程度较重。

而绒毛膜羊膜炎是早产儿较为常见和重要的感染因素,在伴有PH及无PH的BPD患儿中存在统计学差异,分析由于孕母胎盘感染导致血管发育异常,进一步引起肺循环障碍,导致肺高压。研究者Mestan 等^[13]通过分析患有BPD及PH的早产儿胎盘的病理改变发现,由于纤维蛋白坏死、急性动脉粥样硬化及远端绒毛发育不全导致的低灌注在早产儿BPD伴有PH及不伴有PH组别中有统计学差异,提示由于胎盘的病理改变使血管发育受限,对PH的发生有促进作用。

在本研究中,为了更一步证实BPD合并PH的危险因素,通过Logistic回归分析显示低5 min Apgar 评分和羊水过少(oligohydramnios)是PH的独立危险因素,胎肺从囊泡期至微血管成熟期的转化需要有足够多的液体。胎肺的液压对肺的生长非常重要的,羊水过少可能对肺的生长和形态有影响。研究显示产妇羊水过少引起胎儿肺发育不全^[14]。早产儿伴发育不全可能导致气血交换面积的减少和肺脉管系统的异常肌化,导致肺血管压力升高^[15]。Kim 等^[16]研究发现羊水过少是BPD合并PH的独立危险因素。同时在对胎龄 < 37 周的婴儿在生后4周通过心脏彩超监测的PAH发现羊水过少是PH的独立预测因素^[17]。此外在本研究中,低5 min Apgar 评分是BPD合并PH的另一个危险因素,分析低5 min Apgar 评分婴儿伴有出生窒息,因其出生窒息的程度较重,心脏机能受损导致射血分数下降引起肺淤血,同时缺氧导致肺动脉收缩明显,易引起PH。

近些年,研究者逐渐认识到肺血管疾病对于伴有BPD的新生儿预后至关重要,而对肺血管疾病的

机制及临床研究的挑战依然存在^[7]。虽然到目前为止心导管仍然作为诊断 PH 的金标准。然而由于操作的侵入性,同时在新生儿重症监护中不易施行,所以尽管心脏超声有局限,但在研究中心脏超声检测仍被认为是检测 BPD 合并 PH 的主要工具。

而通过本研究发现,伴随 BPD 程度的增加,PH 发病率也增加。羊水过少是中、重度 BPD 患儿合并 PH 的重要危险因素。因此对中、重度 BPD 患儿伴有低 5 min Apgar 评分需要监测心脏超声以早期发现 PH,尤其是合并羊水过少的患儿。

[参考文献]

- [1] Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Semin Perinatol*,2006,30(4):179-184
- [2] Northway WH Jr,Rosan RC,Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease;bronchopulmonary dysplasia[J]. *N Engl J Med*,1967,276(7):357-368
- [3] Bancalari E,Claure N,Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia:changes in pathogenesis,epidemiology and definition[J]. *Semin Neonatol*,2003,8(1):63-71
- [4] Speer CP. Chorioamnionitis,postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Neonatology*,2009,95(4):353-361
- [5] Abman SH. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2002,87(1):15-18
- [6] Subhedar NV,Shaw NJ. Changes in pulmonary arterial pressure in preterm infants with chronic lung diseaseev. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2000,82(3):243-247
- [7] Mourani PM,Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia:pulmonary hypertension and beyond[J]. *Curr Opin Pediatr*,2013,25(3):329-337
- [8] Ali Z,Schmidt P,Dodd J,et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children[J]. *Dan Med J*,2013,60(8):A4688
- [9] Ambalavanan N,Mourani P. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*,2014,100(3):240-246
- [10] Berkelhamer SK,Mestan KK,Steinhorn RH,et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia [J]. *Semin Perinatol*,2013,37(2):124-131
- [11] Goodman G,Perkin R,Anas N. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*,1988,112(1):67-72
- [12] Wilson Wl,Mullen M,Olley PM,et al. Hyperoxia-induced pulmonaryvascular and lung abnormalities in young rats and potential for recovery[J]. *Pediatr Res*,1985,19(10):1059-1067
- [13] Mestan KK,Check J,Minturn L,et al. Placental pathologic changes of maternal vascular underperfusion in bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension [J]. *Placenta*,2014,35(8):570-574
- [14] Geary C,Whitsett J. Inhaled nitric oxide for oligohydramnios-induced pulmonary hypoplasia:a report of two cases and review of the literature[J]. *J Perinatol*,2002,22(1):82-85
- [15] Kabra NS,Kluckow MR,Powell J. Nitric oxide in preterm infant with pulmonary hypoplasia[J]. *Indian J Pediatr*,2004,71(5):427-429
- [16] Kim DH,Kim HS,Choi CW,et al. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*,2011,101(1):40-46
- [17] Kumar VH,Hutchison AA,Lakshminrusimha S,et al. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates[J]. *J Perinatol*,2007,27(4):214-219

[收稿日期] 2014-12-16