

# 极低出生体重儿BPD的影响因素和远期预后分析

肖娜娜

(保定市第二中心医院 新生儿科,河北 保定 072750)

**摘要:**目的:探讨极低出生体重儿支气管肺发育不良(BPD)的影响因素和远期预后。方法:收集2014-01~2017-01我院收治的150例极低出生体重儿,并发BPD的50例为观察组,其余100例为对照组。分析两组患者的基本临床资料,纠正2个月的肺功能,纠正24个月的体格和神经系统发育情况,并利用logistics分析极低出生体重儿并发BPD的危险因素。结果:观察组多胎、人工授精、试管受孕、胎膜早破、剖宫产和并发症明显多于对照组( $P < 0.05$ ),观察组自然受孕的人数、肺功能、体格发育、神经系统明显低于对照组( $P < 0.05$ )。多因素logistics回归分析显示:多因素logistics回归分析显示多胎、产前激素使用次数、受孕方式、分娩方式、胎膜早破和并发症是极低出生体重儿BPD的危险因素( $P < 0.05$ )。结论:多胎、产前激素使用次数、受孕方式、分娩方式、胎膜早破和并发症是极低出生体重儿BPD的危险因素,且并发BPD的新生儿的肺功能、体格发育和神经系统的发育情况较差。

**关键词:**极低出生体重儿;支气管肺发育不良;危险因素;神经系统;体格发育;肺功能

中图分类号: R72

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)05-0484-05

早产为新生儿死亡的首要原因,病死率为12.7%~20.8%,成为当今较为严峻的国际性问题<sup>[1-5]</sup>。世界卫生组织对早产儿的定义为从妇女末次月经始怀孕不足37周或不足259天生出的婴儿,而体重低于1500克为极低出生体重儿。极低出生体重儿脏器发育不成熟,容易产生诸多并发症,且发病率较高,在我国的发病率高达0.7%<sup>[6-10]</sup>。支气管发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)为极低出生体重儿较严重的并发症,对婴幼儿期和儿童期的呼吸系统,神经系统及体格发育均有影响<sup>[11-14]</sup>。胎龄越小、体重越低则BPD的发生率越高,过往研究证明极低出生体重儿皆存在不同程度的呼吸系统和神经系统功能的发育不良的情况<sup>[15]</sup>。探讨极低出生体重儿BPD的影响因素和远期预后,具有显著的临床意义。因此本研究将我院收住的极低出生体重儿作为研究对象,通过调查该人群BPD发病情况及影响因素,旨在指导极低出生体重儿BPD的防治,以降低其发病率和死亡率。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

收集2010-01~2016-01我院收治的极低出生体

重儿150例,并随机分为对照组和观察组,其中50例并发BPD,为观察组,其余100例作为对照组。并记录新生儿的胎龄、性别、体重和原发病类型。

### 1.2 纳入标准

(1)胎龄<37周,体重<1500克;(2)诊断标准及分度依据《实用新生儿学(第4版)》中对BPD的诊断和分度标准;(3)出生7天内入院;(4)统计时校正年龄满2岁。

### 1.3 排除标准

(1)排除致死性先天畸形,如膈疝,呼吸系统畸形,除室间隔缺损、房间隔缺损或动脉导管未闭外的严重先天性心脏病,染色体异常等病例;(2)合并出血倾向、感染性疾病、心肺肝肾功能疾病和血液系统疾病的患儿;(3)临床资料不完整。患者均知情同意,本研究通过我院伦理委员会批准,所有患者皆签署了知情同意书。

### 1.4 观察指标

病案收集及查询方法由本科室经培训人员筛选符合人选标准的病例,查阅住院及门诊随访病历,所记录资料主要包括(1)新生儿的基本的资料,包括多胎,产前激素使用的次数,受孕方式(自然受孕、人工授精和试管受孕),分娩方式(剖宫产、助产和顺产),胎膜早破情况和并发症的情况;(2)校正

收稿日期: 2020-07-20; 修回日期: 2020-08-28

基金项目: 河北省保定市科学技术项目(1941zf020)

作者简介: 肖娜娜(1986-),女,保定市第二中心医院新生儿科主治医师。

月龄2个月时肺功能,体格发育情况和神经发育情况进行分析。其中肺功能采用肺功能仪器(型号:Diffusion+APs,德国耶格)进行检测,检测新生儿的呼吸频率、潮气量、达峰时间比、达峰容积比、25%潮气量呼吸呼气峰流、50%潮气量时呼气流速和75%潮气量时呼气流速;(3)校正月龄24个月时体格发育情况,包括日体重增长、周上臂围增长和周头围增长;(4)校正月龄24个月时神经发育情况,利用Gesell发育量表评价两组新生儿的神经系统发育情况,包括粗动作、精细动作、适应性、语言和DQ均值。

### 1.5 统计学方法

统计分析采用SPSS 22.0完成数据分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。两组患者的计量资料采用 $t$ 检验,

计数资料采用 $\chi^2$ 检验,分别以均值 $\pm$ 标准差表示。

## 2 结果

### 2.1 所收录的新生儿

对照组胎龄分布在27~35周的范围内,体重分布在8932~1478g的范围内;观察组胎龄分布在27~34周的范围内,体重分布在8438~1482g的范围内,原发病的类型包括新生儿呼吸窘迫综合征(nRDS)和动脉导管未闭(PDA),其中nRDS为35例,PDA为15例。两组患者其余一般资料(见表1),发现两组患者在胎龄、性别、身体体重和原发病类型方面无显著性差异( $P>0.05$ )。

表1 两组患者一般资料比较

类别	n	胎龄(周)	性别		体重(kg)
			男性	女性	
观察组	50	30.38 $\pm$ 2.61	35(70.00%)	15(30.00%)	1071.56 $\pm$ 82.33
对照组	100	30.72 $\pm$ 2.34	68(68.00%)	32(32.00%)	1093.45 $\pm$ 45.87
$t/\chi^2$ 值		-0.807		0.062	-1.136
P值		0.421		0.803	0.258

### 2.2 两组患者临床资料的差异

观察两组新生儿的临床资料(多胎,产前激素,分娩方式,胎膜早破和并发症),发现观察组的新生儿多胎现象明显多于对照组( $P<0.05$ );观察组的产前激素的使用次数明显多于对照组( $P<0.05$ );观察组的受孕方式与对照组存在显著性差异,且受孕方式中的人工授精和试管受孕显著多于对照组( $P<0.05$ ),然而观察组的自然受孕的人数则显著低于对

照组( $P<0.05$ );观察组的分娩方式与对照组存在显著性差异,且观察组的分娩方式中的剖宫产的人数显著多于对照组( $P<0.05$ );观察组的胎膜早破的人数明显多于对照组( $P<0.05$ );观察组的新生儿皆存在并发症,即极低出生体重儿并发BPD,而观察组仍存在支气管肺发育不良以外的并发症,且观察组的并发症的人数明显多于对照组( $P<0.05$ )(见表2)。

表2 两组患者临床特征差异

类别	n	多胎(%)	产前激素使用次数	受孕方式			分娩方式		胎膜早破	并发症发生
				自然	人工授精	试管受孕	剖宫产	助产		
观察组	50	12 (24.00%)	3.48 $\pm$ 0.61	18 (36.00%)	12 (24.00%)	20 (40.00%)	(64.00%)	2 (4.00%)	18 (36.00%)	50 (100.00%)
对照组	100	9 (9.00%)	1.52 $\pm$ 0.27	58 (58.00%)	23 (23.00%)	19 (19.00%)	42 (42.00%)	13 (18.00%)	45 (45.00%)	29 (29.00%)
$t/\chi^2$ 值		6.229	27.289		8.523			6.478	5.805	67.406
P值		0.013	0.000		0.012			0.039	0.016	0.000

### 2.3 两组新生儿纠正2个月时呼吸肺功能

于纠正月龄为2月时,检测两组新生儿的肺功能(呼吸频率、潮气量、达峰时间比、达峰容积比、25%潮气量呼吸呼气峰流、50%潮气量时呼气流速、

75%潮气量时呼气流速),发现两组新生儿的肺功能在纠正2个月时皆存在显著性差异,且对照组的肺功能明显优于观察组( $P<0.05$ )(见表3)。

表3 两组新生儿纠正24个月时肺功能( $\bar{x} \pm s, n$ )

组别	n	呼吸频率	潮气量	达峰时间比	达峰容积比	25%潮气呼吸呼吸峰流	50%潮气量时呼吸流速	75%潮气量时呼吸流速
观察组	50	38.28 ± 3.17	8.21 ± 0.67	27.03 ± 1.75	27.24 ± 2.82	28.59 ± 3.83	46.39 ± 5.02	52.40 ± 4.52
对照组	100	40.67 ± 2.57	9.17 ± 0.88	28.90 ± 4.23	29.44 ± 4.53	34.62 ± 4.20	48.86 ± 4.73	56.78 ± 6.29
t		-4.958	-6.788	-2.996	-3.140	-8.530	-2.954	-4.387
P		0.000	0.000	0.003	0.002	0.000	0.003	0.000

## 2.4 两组新生儿纠正24个月时体格发育情况

于纠正月龄为24个月时,检测两组新生儿的体格发育情况(日体重增长、周上臂围增长和周头围增长),发现两组新生儿的日增长体重的水平存在显著性差异( $P < 0.05$ ),且对照组的体重明显高于观察

组;两组新生儿的周增长的上臂围存在显著性差异( $P < 0.05$ ),且对照组的上臂围明显大于观察组;两组新生儿的周增长的头围存在显著性差异( $P < 0.05$ ),且对照组的头围明显大于观察组(见表4)。

表4 两组新生儿纠正24个月时体格发育情况( $\bar{x} \pm s, n$ )

组别	n	日增长体重[g/(kg·d)]	周上臂围增长(cm)	周头围增长
观察组	50	15.79 ± 1.33	0.17 ± 0.02	0.72 ± 0.08
对照组	100	18.80 ± 2.04	0.28 ± 0.03	0.88 ± 0.09
t		-9.467	-23.434	-10.460
P		0.000	0.000	0.000

## 2.5 两组新生儿纠正24个月时神经系统发育情况

于纠正月龄为24个月时,利用Gesell发育量表评价两组新生儿的神经系统发育情况(粗动作、精细动作、适应性、语言和DQ均值),发现对照组新生儿的粗动作的评分明显高于观察组( $P < 0.05$ );对照组

新生儿的精细动作的评分明显高于观察组( $P < 0.05$ );对照组新生儿的适应性评分明显高于观察组( $P < 0.05$ );对照组新生儿的DQ均值评分明显高于观察组( $P < 0.05$ );对照组新生儿的语言评分与观察组无显著性差异( $P > 0.05$ )(见表5)。

表5 两组新生儿纠正24个月时神经系统发育情况( $\bar{x} \pm s, n$ )

组别	n	粗动作	精细动作	适应性	语言	DQ均值
观察组	50	85.33 ± 7.03	76.54 ± 7.32	82.72 ± 8.48	93.33 ± 10.20	89.21 ± 10.08
对照组	100	92.81 ± 8.93	89.28 ± 7.90	90.67 ± 9.28	95.39 ± 5.89	94.78 ± 13.88
t		-5.173	-9.537	-5.087	-1.566	-2.523
P		0.000	0.000	0.000	0.120	0.013

## 2.6 极低出生体重儿支气管肺发育不良的危险因素分析

多因素logistics回归分析显示多胎,产前激素

使用次数,受孕方式,分娩方式,胎膜早破和并发症是极低出生体重儿BPD的危险因素( $P < 0.05$ )(见表6、7)。

表6 影响因素在logistic回归分析中的赋值情况

因素	赋值
多胎	0=否,1=是
产前激素使用次数	0=否,1=是
受孕方式	0=否,1=是
分娩方式	0=否,1=是
胎膜早破	0=否,1=是
并发症	0=否,1=是

表7 极低出生体重儿支气管肺发育不良的危险因素分析

因素	B	S.E.	Wald	OR(95%CI)	P值
多胎	1.122	0.465	3.321	1.11(0.90-1.31)	0.078
产前激素使用次数	1.352	0.447	2.927	1.61(1.00-3.54)	0.000
受孕方式	2.017	0.689	2.428	1.48(1.29-3.85)	0.000
分娩方式	2.564	0.413	1.985	1.53(1.17-3.03)	0.001
胎膜早破	1.889	0.486	2.732	1.29(1.27-3.31)	0.012
并发症	1.779	0.507	3.207	1.21(1.16-2.37)	0.023

### 3 讨论

BPD是早产儿,尤其是极低出生体重儿和超低出生体重儿较严重的并发症,该病对于婴幼儿期、儿童期的呼吸系统,神经系统及体格发育均有较大的影响。国内关于极低出生体重儿BPD的高危因素分析文章较多,但对于极低出生体重儿BPD的远期预后随访研究较少。本研究通过研究发现并发BPD的极低出生体重儿的多胎现象、产前激素的使用次数、人工授精、试管受孕、胎膜早破、剖宫产和并发症明显多于未并发支气管发育不良的新生儿;并发BPD的极低出生体重儿的自然受孕的人数则显著低于未并发BPD的新生儿;并发BPD的极低出生体重儿的肺功能明显低于未并发BPD的新生儿;并发BPD的极低出生体重儿的体格发育中除语言外皆明显低于未并发BPD的新生儿;并发BPD的极低出生体重儿的神经系统明显低于未并发BPD的新生儿。多因素logistics回归分析显示多胎,产前激素使用次数,受孕方式,分娩方式,胎膜早破和并发症是极低出生体重儿支气管肺发育不良的危险因素。

本研究首先探索本病发病的危险因素,因极低出生体重儿BPD发病率高,且没有特异性治疗方法,通过对危险因素的探究而发现防治极低出生体重儿BPD的有效方法,从而降低发病率。过往研究证明,胎龄、出生体重、性别、巨细胞病毒感染、气管插管通气 $\geq 7$ 天、最高吸入氧体积分数 $I>400\text{mL/L}$ 、手术治疗PDA和出生14天内输注红细胞等均为BPD发病的危险因素。亦有相关的Meta分析显示肺透明膜病、产前感染、PDA、胎膜早破、吸氧时间、肺部感染、生后窒息、胎龄、出生体质量为危险因素。与非BPD患儿相比,BPD患儿存活后肺功能受损,再次入院比例高;神经系统发育表现为脑性瘫痪、认知障碍者比例高,对存活早产儿的生存质量影响较大。而本研究通过实际的临床研究证明多胎、产前激素使用次数、受孕方式、分娩方式、胎膜早破和并发症皆为极低出生体重儿并发支气管肺发育不良的危险因素。其次,我国目前无关于极低出生体重儿BPD长期随访,BPD对患儿发育过程中远期预后影响,尤其是肺功能,神经系统和体格发育情况不清。本研究通过对本科室收住生后至统计时校正年龄满24个月的极低出生体重儿定期随访,总结BPD患儿在发育过程中对呼吸系统,神经系统和体格发育等方面影响。明确极低出生体

儿并发BPD的后续发育过程中可能存在的问题,建立相应措施,从而降低并发症问题的出现,是极具意义的临床调研。

综上所述,多胎、产前激素使用次数、受孕方式、分娩方式、胎膜早破和并发症是极低出生体重儿BPD的危险因素,且并发BDP的新生儿的肺功能、体格发育和神经系统的发育情况较差。

### 参考文献

- [1] Dahlin S, Gunnerbeck A, Wikström A K, et al. Maternal tobacco use and extremely Premature birth – a Population-based cohort study[J]. BJOG, 2016;37(12):1938
- [2] 袁丽,赵梅.早产风险评分系统的研究进展[J].齐鲁医学杂志,2017;32(02):238-239+244
- [3] 杨黎,张栋栋,王海静,等.探讨经阴道宫颈组织超声E成像技术在预测晚期流产及早产风险的临床应用价值[J].中国妇产科临床杂志,2019(05):445-446
- [4] Justyna Romańska, Wojciech Margas, Renata Bokiniec, et al. Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight Premature infants: a Protocol for a non-inferiority randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2019;9(9):e030167
- [5] R. nagai. OP12.11: Prediction of cervical changes and Premature birth by cervical image Pattern analysis using real time tissue elastography[J]. UOG, 2017;50(S1):87-87
- [6] Groer M W, Gregory K E, Louis Jacques A, et al. The very low birth weight infant microbiome and childhood health[J]. BDRPCETR, 2016;105(4):252-264
- [7] Unger S, Stintzi A, Shah P, et al. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant[J]. PR, 2015;77(1-2):205
- [8] 曹孟宸,李娟,孙伟.极低及超低出生体重儿肺出血的影响因素及预后分析[J].中国小儿急救医学,2017;24(8):570-575
- [9] Stefanescu B M, Gillamkrakauer M, Stefanescu A R, et al. Very low birth weight infant care: adherence to a new nutrition Protocol improves growth outcomes and reduces infectious risk.[J]. EHD, 2016;94(94):25-30
- [10] Jain L, Ferre C, Vidyasagar D. Cesarean Delivery of the Breech Very-Low-Birth-Weight Infant: Does it Make a Difference?[J]. JMFM, 2016;7(1):28-31
- [11] 莫艳,陈玉君,韦秋芬,等.极低出生体重早产儿支气管肺发育不良高危因素分析[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2019;15(3):320-327
- [12] 李丛,申青华,梁莹莹,等.新生儿重症监护病房极低出生体重儿支气管肺发育不良危险因素分析[J].中国新生儿科杂志,2017;32(1):48-50

(下转第494页)



CK-MB、cTn-T对比,为临床提供新的脓毒症心肌损伤标记物。

在本研究中发现内毒素组3h H-FABP就可明显升高,6h达到高值,12h开始快速下降,48h下降减慢。与cTnT和CK-MB相比,H-FABP可以在早期反应内毒素致大鼠心肌损伤;但是H-FABP在12h后出现明显的下降趋势,而cTnT和CK-MB仍保持在较高水平,所以在该时间段心型脂肪酸结合蛋白的诊断价值要低于cTnT和CK-MB。H-FABP与cTnT和CK-MB相互补充,可以更好的发现脓毒症的心肌损伤。脓毒症患者由于心室的前后负荷过重或心室壁扩张,导致BNP大量释放到血液中<sup>[14]</sup>。根据本研究结果,内毒素各组中BNP高于正常对照组,并随时间的推移逐渐增加。这可能是由于内毒素导致大鼠心肌损伤,直接造成大鼠的心功能障碍。在注射LPS后3~6h内H-FABP升高同时伴随BNP升高。表明内毒素致大鼠心肌损伤早期随着H-FABP升高,已经有心脏功能障碍的发生,且功能障碍的严重程度与H-FABP的升高程度有一定的相关性。

结果表明,血清H-FABP可以作为内毒素致大鼠心肌损伤的生物标记物,与cTnT和CK-MB相结合,能更好的发现内毒素心肌损伤及严重程度。

## 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016; **315**(8):801-810
- [2] Chu M, Gao Y, Zhang Y, et al. The role of speckle tracking echocardiography in assessment of lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction in mice[J]. J Thorac Dis. 2015; **7**(12): 2253-2261
- [3] Xu H, Diolintzi A, Storch J. Fatty acid-binding Proteins: functional understanding and diagnostic implications[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2019; **22**(6):407-412
- [4] Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, et al. Heart fatty acid binding Protein (H-FABP) as a diagnostic biomarker in Patients with a cute coronary syndrome [J]. Heart Lung Circ, 2010; **19**(11): 660-664
- [5] Zanotti-Cavazzoni SL, Goldfarb RD. Animal models of sepsis[J]. Crit Care Clin, 2009; **25**(4):703-719
- [6] Tuttle K, McDonald M, Anderson E. Re-Evaluating Biologic Pharmacotherapies that Target the Host Response during Sepsis[J]. Int J Mol Sci. 2019; **20**:23
- [7] Panaro MA, Gagliardi n, SaPonaro C, et al. Toll-like receptor 4 mediates LPS-induced release of nitric oxide and tumor necrosis factor- $\alpha$  by embryonal cardiomyocytes: biological significance and clinical implications in human Pathology[J]. Curr Pharm Des. 2010; **16**(7):766-774
- [8] Sharma A, Steven S, Bosmann M. The Pituitary gland Prevents shock-associated death by controlling multiple inflammatory mediators. [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019; **509**(1): 188-193
- [9] Pascual-Ramirez J, Koutrouvelis A. The nitric oxide pathway antagonists in septic shock: Meta-analysis of controlled clinical trials[J]. J Crit Care, 2019; **51**:34-38
- [10] Levy RJ, Piel DA, Acton PD. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart[J]. Crit Care Med, 2005; **33**(12): 752-756
- [11] HaizliP KM, Milani-nejad n, Brunello L, et al. Dissociation of Calcium Transients and Force Development following a Change in Stimulation Frequency in Isolated Rabbit Myocardium[J]. Biomed Res Int, 2015; **2015**:468548
- [12] Gibb AA, Epstein Pn, Uchida S, et al. Exercise-Induced Changes in Glucose Metabolism Promote Physiological Cardiac Growth[J]. Circulation, 2017; **136**(22):2144-2157
- [13] Xiao T, Lu Y, Fan JS, et al. Ligand Entry into Fatty Acid Binding Protein via Local Unfolding Instead of Gap Widening[J]. Biophys J. 2020; **118**(2):396-402
- [14] Lin X, Jiang X, Cheng Q, et al. Changes of left ventricular systolic and diastolic function and the diagnostic value of B-type natriuretic peptide in Patients with sepsis[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014; **94**(11):816-820

(上接第487页)

- [13] 刘国瑞, 麻洁心, 毛健, 等. 极低及超低出生体重儿支气管肺发育不良的影响因素[J]. 国际儿科学杂志, 2018; **45**(10):794-798
- [14] 莫艳, 陈玉君, 韦秋芬, 等. 极低出生体重早产儿支气管肺发育不良高危因素分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子

版), 2019; **15**(3):320-327

- [15] Rabindran Chandran, Hemant Parakh, Ramesh J K, Prashant Reddy. Association of Postnatal growth with birth weight, gestational age, sex and intrauterine growth in very low birth weight Infants[J]. IJMRR, 2015; **3**(2):2321-127X