

· 临床研究 ·

我国早产儿脑室周围白质软化发生率的多中心调查报告

陈惠金¹, 魏克伦², 姚裕家³, 杨于嘉⁴, 周丛乐⁵
范秀芳⁶, 高喜容⁷, 江莲⁸, 刘晓红⁹, 钱继红¹⁰, 王莉¹¹, 吴本清¹², 吴高强¹³, 张青梅¹⁴, 张小兰¹⁵, 周晓玉¹⁶

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科医学研究所; 2. 中国医科大学附属二院; 3. 四川大学华西第二医院; 4. 中南大学湘雅医院; 5. 北京大学第一医院; 6. 山东省济南市妇幼保健院; 7. 湖南省儿童医院; 8. 河北医科大学第四医院; 9. 深圳市儿童医院; 10. 上海交通大学医学院附属新华医院; 11. 新疆医科大学一附院; 12. 深圳市人民医院; 13. 新疆乌鲁木齐市妇幼保健院; 14. 沈阳市妇婴医院; 15. 深圳市妇幼保健院; 16. 南京大学附属南京儿童医院)

【摘要】目的 在中华医学会儿科分会新生儿学组的发起下, 国内十余家大型医院于 2005 年 1 月始进行了为期近两年的《早产儿脑损伤》多中心协作研究。该文报告我国 10 家三级甲等医院近两年对早产儿脑室周围白质软化(PVL)发生率的调查结果。**方法** 2005 年 1 月至 2006 年 8 月期间, 各参加单位对所有胎龄 <37 周的早产儿在生后 7 d 内常规进行初次床边头颅 B 超检查, 以后每隔 3 ~ 7 d 复查一次, 直至出院。**结果** 10 单位共出生或收住早产儿 4 933 例, 总 PVL 发生率为 2.3% (112/4 933), 囊性 PVL 发生率为 0.3% (16/4 933)。分别为 I 级 PVL 85.7% (96/112), II 级 PVL 12.5% (14/112), III 级 PVL 1.8% (2/112), 无 IV 级 PVL。4 家妇婴医院的早产儿 PVL 总发生率非常显著低于 6 家综合性或儿童专科医院 (1.4% vs. 2.8%) ($\chi^2 = 10.284, P < 0.01$)。与发生囊性 PVL 相关的可能高危因素为阴道分娩和机械呼吸。**结论** 该调查数据基本可以反映我国主要大城市早产儿 PVL 发生率的情况。提高对 PVL 尤其是非囊性脑室周围白质损伤的超声识别率, 是今后临床要大力加强的重点。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(6): 686 - 692]

【关键词】 早产儿; 脑室周围白质软化; 发生率; 多中心研究; 中国
【中图分类号】 R722 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008 - 8830(2008)06 - 0686 - 07

Multicenter investigation for incidence of periventricular leukomalacia in premature infants in China

CHEN Hui-Jin, WEI Ke-Lun, YAO Yu-Jia, YANG Yu-Jia, ZHOU Cong-Le, FAN Xiu-Fang, GAO Xi-Rong, JIANG Lian, LIU Xiao-Hong, QIAN Ji-Hong, WANG Li, WU Ben-Qing, WU Gao-Qiang, ZHANG Qing-Mei, ZHANG Xiao-Lan, ZHOU Xiao-Yu. Shanghai Institute for Pediatric Research, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China (Email: hjchenk@online.sh.cn)

Abstract: Objective Sponsored by the Subspecialty Group of Neonatology of Pediatric Society, China Medical Association, more than 10 large-scale hospitals participated in the near two-year multicenter investigation for brain injuries in premature infants in China. This study presented the investigation result for the incidence of periventricular leukomalacia (PVL) in premature infants from 10 Third Class A Level hospitals. **Methods** The premature infants with a gestation age <37 weeks in the 10 hospitals were given routine cranial ultrasound scanning within seven days after birth, and then repeated every 3-7 days until discharge from January 2005 to August 2006. The severity of PVL was graded based on de Vries classification. **Results** A total of 4 933 premature infants were enrolled. The total incidence of PVL and the incidence of cystic PVL were 2.3% (112/4 933) and 0.3% (16/4 933), respectively. Of the 112 PVL cases, 96 (85.7%) were with grade I, 14 (12.5%) with grade II, and 2 (1.8%) with grade III. The incidence of PVL in 4 maternal and child health care hospitals were significantly lower than that in 6 general or children's hospitals (1.4% vs 2.8%) ($\chi^2 = 10.284, P < 0.01$). Vaginal delivery and mechanical ventilation were possible high-risk factors for the development of cystic PVL. **Conclusions** The data of the multicenter investigation can basically reflect the situation about the occurrence of PVL in premature infants in major big cities of China. It is important to improve the ability to recognize the sonogram of non-cystic periventricular white matter injury. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(6): 686 - 692]

Key words: Periventricular leukomalacia; Incidence; Multicenter investigation; China; Premature infant

[收稿日期] 2008 - 06 - 03; [修回日期] 2008 - 06 - 27
[基金项目] 中华医学会儿科分会新生儿学组立项课题。
[通讯作者] 陈惠金, 女, 主任医师, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科医学研究所, 邮编: 200092。
注: 作者前 5 位为多中心研究牵头负责人。10 家提供完整资料医院的负责人并列第一位者 (周丛乐, 姚裕家, 范秀芳, 高喜容, 刘晓红, 钱继红, 吴本清, 吴高强, 张青梅, 张小兰)

脑室内出血 (IVH) 和脑室周围白质软化 (PVL) 为早产儿常见脑损伤, 是早产儿早期死亡和智力运动发育障碍的原因之一。鉴于我国具有较高的早产儿绝对出生数以及早产儿脑损伤的危害性, 在中华医学会儿科分会新生儿学组的发起下, 国内十余家大型医院于 2005 年 1 月始进行了为期近两年的早产儿脑损伤多中心协作研究, 调查我国早产儿 IVH 和 PVL 的发生率, 评估连续腰穿对出血后脑积水的防治疗效和生后早期应用苯巴比妥对脑室内出血的预防效果, 并对脑损伤早产儿进行跟踪随访。本文报告 10 家大型医院近两年对早产儿 PVL 发生率的调查结果。

1 对象和方法

1.1 参加单位

国内 14 家大型医院参加了早产儿脑损伤多中

心协作研究, 分别为: 北京大学第一医院儿科, 河北医科大学第四医院儿科, 湖南省儿童医院新生儿科, 南京医科大学附属南京儿童医院新生儿科, 山东省济南市妇幼保健院儿科, 上海交通大学医学院附属新华医院儿科, 深圳市儿童医院新生儿科, 深圳市妇幼保健院新生儿科, 暨南大学第二附属医院深圳市人民医院新生儿科, 沈阳市妇婴医院新生儿科, 四川大学华西第二医院儿科, 新疆乌鲁木齐市妇幼保健院儿科, 新疆医科大学一附院新生儿科, 中南大学附属湘雅医院儿科。参加单位均为三级甲等医院。其中 10 家单位进行了早产儿脑室周围白质软化发生率的多中心调查研究 (表 1)。

1.2 研究对象

- 1.2.1 对象 各参加单位所有胎龄 <37 周的早产儿。
- 1.2.2 研究时间 2005 年 1 月至 2006 年 8 月, 个别单位至 2006 年 6 月。

表 1 我国 10 家大型医院的早产儿总 PVL 和囊性 PVL 发生率 例 (%)

单位 (按拼音首字母顺序排名)	调查年限	例数	总 PVL	I 级	II 级	III 级	囊性 PVL	囊性 PVL 百分比
北京大学第一医院	2005.1-2006.8	565	22 (3.9)	21 (95.5)	1 (4.5)	-	1 (0.2)	1 (4.5)
湖南省儿童医院	2005.1-2006.6	1 165	15 (1.3)	5 (33.3)	8 (53.3)	2 (13.3)	10 (0.9)	10 (66.7)
山东省济南市妇幼保健院	2005.1-2006.8	797	17 (2.1)	17 (100)	-	-	-	-
上海交大医学院附属新华医院	2005.1-2006.8	235	13 (5.5)	13 (100)	-	-	-	-
深圳市儿童医院	2005.1-2006.6	369	17 (4.6)	15 (88.2)	2 (11.8)	-	2 (0.5)	2 (11.8)
深圳市妇幼保健院	2005.1-2006.6	686	3 (0.4)	3 (100)	-	-	-	-
深圳市人民医院	2005.1-2006.6	445	3 (0.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	-	1 (0.2)	1 (33.3)
沈阳市妇婴医院	2005.1-2005.12	209	1 (0.5)	1 (100)	-	-	-	-
四川大学华西第二医院	2004.12-2006.8	151	13 (8.6)	13 (100)	-	-	-	-
新疆乌鲁木齐市妇幼保健院	2005.1-2006.6	311	8 (2.6)	6 (75)	2 (25)	-	2 (0.6)	2 (25)
合计		4 933	112 (2.3)	96 (85.7)	14 (12.5)	2 (1.8)	16 (0.3)	16 (14.3)

1.3 研究方法

- 1.3.1 研究方案 由中华医学会儿科分会新生儿学组制定研究方案, 组织有关专家讨论修改后定稿, 新生儿学组专门为本项多中心研究设立课题立项书, 并设计统一的早产儿脑损伤病例收集表格。
- 1.3.2 头颅 B 超检查 对所有胎龄 <37 周的早产儿, 在生后 7 d 内常规进行初次床边头颅 B 超检查, B 超探头频率选择 5 ~ 7.5 兆赫。以后每 1 ~ 2 周酌情复查一次, 直至出院。合并其他脑损伤者酌情进行其他影像学检查。

PVL 病变轻重程度采用 de Vries 分级法^[1]: ①I 级: 脑室周围局部回声增强 (PVE) 持续或大于 7 d, 其后无囊腔损伤出现; ②II 级: 脑室周围局部回声增强, 其后转变为局部小囊腔损伤。③III 级: 脑室周围广泛性回声增强, 其后转变为广泛性囊腔损伤; ④IV 级: 脑室周围广泛性回声增强, 涉及皮质下白质,

其后转变为脑室周围和皮质下弥漫性囊腔损伤。其中 II 级及以上 PVL 又称为囊性 PVL。
全面了解、收集每例 PVL 早产儿的出生史、抢救史、母亲妊娠史、分娩史及家族史等, 综合分析引起早产儿 PVL 的高危围产因素。

1.4 数据处理和统计分析

所有资料输入 Foxpro 程序进行数据分析和处理。应用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学分析, 数据用均数 ± 标准差表示, 应用卡方及 t 检验对数据进行显著性检验, 其中 $P < 0.05$ 示差异有显著性意义; $P < 0.01$ 示差异有非常显著性意义。

2 结果

2.1 临床资料

多中心调查期间, 10 单位共出生或收住早产儿

4 933 例,其中 112 例被诊断为 PVL。PVL 早产儿的平均胎龄为 32.8 ± 2.3 周($n = 110$)(范围:26.6 ~ 36.6 周),其中 ≤ 32 周的早产儿 49 例;平均出生体重为 $1\,943.0 \pm 546.8$ g($n = 112$)(范围:960 ~ 3 800 g),其中超低出生体重儿 2 例,极低出生体重儿 28 例。男女之比为 1.73:1。外院出生患儿 19 例。平均 1 分钟 Apgar 评分为 8.1 ± 2.1 ($n = 101$)(范围 1 ~ 10),其中 ≤ 3 分者 6 例;平均 5 分钟 Apgar 评分为 9.1 ± 1.5 ($n = 75$)(范围 3 ~ 10),其中 ≤ 3 分者 1 例;平均 10 分钟 Apgar 评分为 9.6 ± 1.1 ($n = 47$)(范围 3 ~ 10),其中 ≤ 3 分者 1 例。分娩方式为顺产者 56 例,剖宫产 55 例,产钳助产 1 例。

2.2 头颅 B 超检查资料

所有 PVL 早产儿均由头颅 B 超诊断,平均初次头颅 B 超检查时间为生后 5.9 ± 12.2 日龄($n = 112$)(范围 1 ~ 102 日龄),中位数 3 日龄;入院后 3.7 ± 3.3 d($n = 112$)(范围 1 ~ 24 d),中位数 3 天。96 例(85.7%) 在生后 1 周内接受检查。其中本院出生患儿的平均初次检查时间为 5.8 ± 13.2 日龄($n = 93$)(范围 1 ~ 102 日龄),中位数 3 日龄;入院后天数为 3.7 ± 3.3 d($n = 93$)(范围 1 ~ 24 d),中位数 3 d。外院出生患儿接受头颅 B 超检查的时间主要依赖于其入院时间,其平均初次检查时间为 6.3 ± 5.8 日龄($n = 19$)(范围 1 ~ 20 日龄),中位数 5 日龄;入院后天数为 3.7 ± 3.7 d($n = 19$)(范围 1 ~ 16 d),中位数 3 d。院内外患儿在 B 超初次检查日龄及入院后天数之间的差异均无统计学意义($t = 0.182, P > 0.05; t = 0.034, P > 0.05$)。

住院期间所有早产儿的平均头颅 B 超复查次数为 2.1 ± 1.2 次(范围 1 ~ 6 次),中位数 2 d。第 2 次头颅 B 超检查与第 1 次检查的间隔时间为 8.6 ± 6.2 d(范围 1 ~ 30 d),中位数 7 d。64 例(57.1%) 早产儿接受了 1 次以上的 B 超复查,其中 28 例(25%) 接受了 2 次复查,18 例(16.1%) 接受了 3 次复查,15 例(13.4%) 接受了 4 次复查,还有 3 例(2.7%) 接受了 5 次以上的复查。住院期间,有 7 例进行了 1 次 CT 检查,4 例进行了 1 次 MRI 检查。

2.3 早产儿 PVL 发生率

10 单位共 4 933 例早产儿中,112 例由头颅 B 超诊断为 PVL,总 PVL 发生率为 2.3% (112/4 933),囊性 PVL 发生率为 0.3% (16/4 933)(表 1),其中 I 级 PVL 96 例(85.7%),II 级 PVL 14 例(12.5%),III 级 PVL 2 例(1.8%),无 IV 级 PVL。统计显示,综合性医院或儿童医院的 PVL 总发生率高于妇婴医院,其统计学差异有非常显著性意义

($\chi^2 = 10.284, P < 0.01$)(表 2),6 家综合性或儿童医院的囊性 PVL 发生率虽然高于妇婴医院,但两者的差异无统计学意义(连续性校正 $\chi^2 = 1.026, P > 0.05$)。不同程度 PVL 早产儿的胎龄及出生体重分布情况分见表 3、4。

表 2 妇婴医院和综合性医院总 PVL 和囊性 PVL 发生率比较 (%)

	早产儿总数	总 PVL	囊性 PVL
综合性或儿童专科医院	2 930	83(2.8)	14(16.9)
妇婴医院	2 003	29(1.4) ^a	2(6.9)
合计	4 933	112(2.3)	16(14.3)

a: $\chi^2 = 10.284, P = 0.001$

表 3 PVL 早产儿的胎龄分布 例(%)

胎龄(周)	总 PVL 例数	囊性 PVL 例数
<28	7(6.4)	2(28.6)
29 ~ 30	18(16.4)	2(11.1)
31 ~ 32	26(23.6)	8(30.8)
33 ~ 34	38(34.5)	1(2.6)
35 ~ 36	21(19.1)	2(9.5)
合计	110(100)	15(20.8)

表 4 PVL 早产儿的出生体重分布 (%)

出生体重(g)	总 PVL 例数	囊性 PVL 例数
<1 001	2(1.8)	1(50.0)
1 001 ~ 1 500	26(23.2)	4(15.4)
1 501 ~ 2 000	41(36.6)	6(14.6)
2 001 ~ 2 500	29(25.9)	4(13.8)
2 501 ~ 3 000	11(9.8)	1(9.1)
>3 000	3(2.7)	0(0)
合计	112(100)	16(13.2)

在 112 例 PVL 患儿中,76 例同时伴有 IVH,其中伴有 I 级 IVH 17 例,II 级 IVH 41 例,III 级 IVH 11 例,IV 级 IVH 7 例。另有 2 例 PVL 早产儿同时伴有 HIE,病理类型不详。

2.4 发生 PVL 的可能围产期高危因素

112 例 PVL 早产儿的围产期高危因素分布情况见表 5。统计学显示,与发生囊性 PVL 显著相关的常见可能高危因素主要为顺产及机械呼吸史。

表 5 发生囊性 PVL 的可能高危因素

可能高危因素	总 PVL 例数	囊性 PVL (%)	χ^2 值	P 值
顺产	56	16(28.6) ^b	16.118 ^c	0.000
机械呼吸史	32	8(25.0) ^a	4.200	0.040
胎膜早破	40	7(17.5)	0.525	0.469
母孕期疾病*	14	4(28.6)	1.500 ^c	0.221
轻度窒息	22	3(13.6)	0.000 ^c	1.000
脐带绕颈	8	2(25.0)	0.140 ^c	0.708
宫腔感染史	6	2(33.3)	0.594 ^c	0.441
外院出生	19	1(5.3)	0.763 ^c	0.382
第一胎	33	1(3.0)	0.585 ^c	0.444
重度窒息	8	1(12.5)	0.000 ^c	1.000

a: $P < 0.05$; b: $P < 0.01$; c: 为连续性校正卡方值。

*: 母孕期疾病指母在妊娠期间曾有急性黄疸性肝炎、肝功能损害、大三阳及胆汁郁积症等病史。

2.5 PVL 患儿的转归

112 例 PVL 早产儿的平均住院天数为 20.2 ± 14.8 (范围:2 ~ 90 d),中位数 16 d。95 例好转或治愈出院,其中 36 例进行了 1 ~ 5 次的随访(随访情况另文总结)。14 例自动出院,其平均胎龄为 32.4 ± 2.6 周($n=14$)(范围:27.9 ~ 36 周),自动出院时间为 15.5 ± 13.6 d($n=14$)(范围:2 ~ 53 d),中位数 12.5 d,其中 5 例患儿在自动出院前临床有好转,1 例出院不久死亡,其余自动出院患儿出院后均失访。3 例死亡,死亡患儿的平均胎龄为 31.7 ± 3.2 周($n=3$)(范围:28 ~ 33.9 周),平均死亡日龄为 25.3 ± 34.4 d($n=3$)(范围:5 ~ 65 d),中位数 6 d。主要死亡原因分别为呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭、多器官功能衰竭以及生活力低下等。

3 讨论

在新生儿医学领域中,早产儿的脑损伤及其预防为重中之重,其中 PVL 最为棘手,迄今国内外对 PVL 尚无有效防治方法,是国际性的重点攻克目标。PVL 根据病理分为局部 PVL 和弥漫性 PVL^[2],其中局部 PVL 又称为囊性 PVL (cystic PVL),与相对严重的白质损伤有关,引起局部白质坏死,其后多呈现小囊腔改变,因此沿用的术语“脑室周围白质软化”即主要定义囊性 PVL 这一病理类型。弥漫性 PVL 则与轻度白质损伤有关,主要引起少突胶质细胞的凋亡,一般罕见出现囊腔改变,病理上也无白质软化的表现,因此对弥漫性 PVL 用脑室周围白质软化来命名显然并不适宜,目前多使用脑室周围白质损伤(periventricular white matter injury, PWMI)这一术语来定义无囊腔改变的弥漫性 PVL, PWMI 一词也可用来泛指脑室周围白质损伤或者囊性 PVL。由于目前国际上对 PVL 的命名尚未最后统一,本文仍沿用

PVL 来概括囊性或非囊性改变的脑室周围白质损伤。一直以来对 PVL 发病机制的学说,主要诠释为是由于早产儿脑血管发育不成熟和脑血流自动调节功能受损所导致的脑室周围白质缺血性病变。近来母胎感染/炎症导致 PVL 的学说也正在得到普遍认可^[3],因感染因素诱导小胶质细胞的激活,促使活性氧和活性氮的大量生成,是导致 OL 前体死亡的关键原因,尤其由一氧化氮和超氧阴离子反应后所生成的过氧亚硝酸盐,被认为是导致 OL 前体死亡的主要毒性因子^[4]。因而缺血学说和感染学说,已成为目前诠释早产儿 PVL 发病机制相并列的两大主要学说。不论是缺血性因素抑或是感染性因素,其最终的病理改变均为脑室周围白质 OL 前体的受损和丢失,致使脑白质内髓鞘形成障碍,临床上呈现脑瘫和智能落后等后遗症。

目前国际上对 PVL 病变轻重程度采用 de Vries 分级法^[1]:其中 I 级即指非囊性 PVL;II 级及以上则为囊性 PVL。后者根据囊腔分布范围再分成 3 个级别,其中囊腔分布在局部为 II 级 PVL,广泛囊腔分布为 III 级 PVL,囊腔广泛分布并涉及皮质下白质则为 IV 级 PVL。囊性 PVL 以 II 级 PVL 多见,其次为 III 级 PVL,IV 级 PVL 则少见。

多年来有关 PVL 的发生率各国报道不一,包括非囊性 PVL 在内的 PVL 总发生率约为 19.8% ~ 34.1%^[5,7,12,15],囊性 PVL 的发生率为 2.5 ~ 23.0%^[5~17](表 6)。病理研究证实,有 PVL 迹象的早产儿可高达 75.0%^[18]。近年来的神经影像研究显示,囊性 PVL 的发生率已呈明显降低趋势,非囊性改变的弥漫性 PVL 成为主要的损伤类型^[19~21]。我国对 PVL 病例有零星报道,但尚无 PVL 和囊性 PVL 发生率的确切报告。有鉴于此,中华医学会儿科分会新生儿学组发起了这项早产儿 PVL 发生率的多中心调查。

表 6 各国早产儿总 PVL 和囊性 PVL 发生率一览

发表年份	调查年份	国家	例数	对 象	总 PVL 发生率 (%)	囊性 PVL 发生率 (%)	备注
1988 ^[5]		英国	200	BW: <1 501 g	26	13.5	儿科
1995 ^[6]		美国	115	GA: <1 500 周		12.0	
1998 ^[7]		意大利	349	GA: 25 ~ 33 周	19.8	5.7	NICU
2001 ^[8]	1990 ~ 1998	荷兰	3451	GA: <32 周		2.8	两所医院
2003 ^[9]	1996 ~ 2000	土耳其	173	BW: 450 ~ 1 500 gGA: 23 ~ 36 周		9.0	NICU
2003 ^[10]	2001	德国		GA: <28 周		6.2	全国性调查
2003 ^[11]	1992 ~ 1994	尼日利亚	93	VLBW		23.0	儿科
2003 ^[12]	1997	法国	2667	GA: 22 ~ 32 周	21	5.0	NICU
2004 ^[13]	1993 ~ 2002	意大利	653	GA: 24 ~ 33 周		2.5	产科
2004 ^[14]	1998 ~ 2002	中国台湾	289	BW: <1 500 g		6.9	NICU
2006 ^[15]	2001 ~ 2002	印度	97	VLBW	34.1	12.4	III 级 NICU
2006 ^[16]	1999 ~ 2003	德国	203	GA: <25 周		15.0	3 个围产中心
2007 ^[17]		意大利	183	GA: <34 周 BW: <1 000 g		14.1	新生儿科

注:BW:出生体重;GA:胎龄

这项多中心调查由新生儿学组制定研究方案,事先组织了有关专家对方案进行讨论修改后定稿,并设计了统一的早产儿脑损伤病例收集表格。国内有10家大型医院就PVL发生率调查项目提供了完整的病例资料,其中包括新生儿早期的头颅B超数据。结果显示,PVL总发生率和囊性PVL发生率分别为2.3%和0.3%,提供数据的10家单位均为三级甲等医院,均系大学附属医院或省、市级医院,涉及北京、上海、沈阳、乌鲁木齐、长沙、济南、成都及深圳8大城市,覆盖国内东西南北中各地区,因而所获得的数据基本可以反映我国主要大城市早产儿PVL发生率的情况。

同国外报道比较,我国早产儿PVL发生率明显降低。注意到国外一些较高的PVL发生率数据主要来自单个NICU;一些发展中国家如尼日利亚和印度等多有较高的PVL发生率^[11,15];但在一些超过500例以上的大样本数据中,PVL发生率则一般不超过5%^[8,12,13]。本调查数据来自10所医院,早产儿总例数多达4 933例,是迄今为止调查早产儿PVL发生率中的最大样本,其中4所为妇婴医院。本调查显示6家综合性或儿童医院的PVL总发生率和囊性PVL发生率要高于4家妇婴医院,这与综合性或儿童专科医院主要收治患婴、因而妇婴医院通常较综合性或儿童专科医院拥有同期出生的更多正常早产儿有关;此外,本调查数据也囊括了所有胎龄大于32周的同期早产儿,国外报道的调查对象则主要是出生体重<1 500 g和胎龄<33周的极低出生体重儿,而PVL一般好发于胎龄<33周的早产儿中。上述这些综合因素,可能是造成本调查中早产儿PVL发生率较低的主要原因。当然,除了上述原因外,提高对PVL尤其是非囊性脑室周围白质损伤的超声识别率,也是今后临床要大力加强的重点。

超声诊断局部PVL具有很高的敏感性。早期白质损伤在超声中表现为双侧脑室周围对称性回声增强,强回声可持续1周或更长时间,其回声强度相似或甚于脉络膜丛^[22]。通常2~3周左右,部分脑室周围强回声区转呈低或无回声的小囊腔改变,即称为囊性PVL。值得注意的是,由于PVL早产儿大多没有明显的临床症状,生后早期的常规超声检查是必要的。尤其当超声显示早产儿的双侧脑室周围呈对称性回声增强时,应注意识别此系PVL早期的超声表现,尽量避免忽略诊断。尚有为数不少的囊性PVL,在其强回声期和囊腔形成期之间,有一段持续约1~3周的相对回声正常的囊腔形成前期^[23],如果在此阶段获得正常的超声结果后,忽略了其后

定期的超声随访,则容易遗漏囊性PVL的诊断。本调查逾40%的早产儿住院期间仅有一次头颅超声检查,不排除超声检查有可能正处在局部PVL的相对正常期,而获得假阴性的结果。如果此假设成立,则也是本调查结果显示PVL发生率低的原因之一。有鉴于此,建议对好发PVL的早产儿在生后早期宜每周复查一次头颅超声,直至出院,以此追踪PVL的病程进展,降低对早产儿PVL的漏检率。

在围生期间,早产儿全身血压的迅速变动,常可引起脑血液动力学的突然改变和脑血流自动调节功能的受损而诱导PVL或IVH的发生,因而不提倡对早产儿在生后早期进行CT或MRI检查,而提倡床边头颅B超检查。但作为超声的补充诊断手段^[24],磁共振弥散成像(DWI)对早期局部PVL即水肿期亦十分敏感,对PVL水肿的敏感期一般持续约5~7 d。MRI对于评价无囊腔的弥漫性PVL的预后具有高度敏感性,尤其在T2加权像上可清晰显示脑白质容量减小和髓鞘形成延迟。Mirmiran^[25]对一批极低出生体重儿进行超声和MRI对预测脑瘫价值的比较,显示接近足月时的常规MRI检查对预测脑瘫的敏感性要远甚于超声。因而目前主张早产儿在出院前或校正胎龄40周时,有必要进行一次常规MRI检查,籍此可发现在新生儿早期无异常超声发现的弥漫性PVL病变,或早期被临床忽视的局部PVL后的白质囊腔损伤等。我国于2007年出台的《早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议》^[26],也将这一点纳入了诊断建议中。

引起早产儿PVL的病因颇为复杂,本调查显示的发生囊性PVL的可能危险因素为阴道分娩和机械呼吸治疗史。近年来见诸报道的有关发生PVL的危险因素包括:胎盘炎症^[27]、绒毛膜羊膜炎^[28,29]、胎膜早破^[30]、高氧血症^[31]、低碳酸血症^[32,33]、阴道分娩^[34]等。也有胎内曾接触毒品的PVL早产儿在生后24个月呈现脑瘫的报告^[35]。日本报道PVL可发生于在生后早期出现晚发性循环不良的早产儿中,其后脑瘫发生率高^[36]。此外,曾接受过心脏手术的新生儿,术后并发PVL的发生率>50%,其原因可能与术后早期的低氧血症和低舒张压有关^[37]。

本调查有近67%的PVL早产儿同时存在IVH。IVH是早产儿另一常见脑损伤。研究证实PVL的发生率在IVH早产儿要远高于无IVH早产儿。除了IVH和PVL两者的发病机制相似外,研究发现^[38],IVH早产儿脑脊液中75%为游离铁,提示出血为脑白质提供了丰富的铁离子,使攻击OL前体的羟基自由基形成增多,从而更易诱导早产儿PVL

的发生。

近年来随着高级监护技术的不断发展完善, NICU 中严重损伤足月儿和极低出生体重早产儿的成活率不断增加,但不可否认的是,神经发育残疾的发生率也在逐年提高。在发生 PVL 的极不成熟儿中,除早期死亡(10%)外,存活者的不良预后主要包括痉挛性脑瘫(15%~25%)、认知障碍(35%~50%)以及视、听障碍(10%)等后遗症。周丛乐^[39]报告 PVL 早产儿其后发生不同程度的神经系统异常率高达 63.6%,其中脑瘫、智能发育落后者占 36.4%,尤其是发生广泛性 PVL 病例,无一幸免地出现了严重的后遗症。Zach^[18]认为 PVL 早产儿以后呈现脑瘫迹象的发生率可高达 60%~100%。本调查显示,有 3 例 PVL 患儿在住院期间死亡,14 例自动出院,95 例好转或治愈出院。对其中 36 例的随访结果将在另文总结。

本项目是国内第一次组织的有关早产儿 PVL 发生率的多中心调查研究,虽然涵盖了我国各地区主要大城市的早产儿人群,但我国地大物博,幅员辽阔,近 8 亿的人口生活在农村。由于农村医疗条件的受限,早产儿 PVL 的发生率很有可能高于目前的调查结果。进一步组织包括乡村医院的多中心调查研究,以获得更客观的我国早产儿 PVL 发生率,是我国新生儿医学领域今后要努力的目标之一。

志谢:

除 5 位多中心研究牵头负责人外,复旦大学附属儿科医院樊绍曾教授、北京大学第三医院黄德岷教授、浙江大学附属儿童医院洪文澜教授、重庆医科大学附属儿童医院徐天鹤教授、清华大学北京华信医院虞人杰教授、上海交通大学医学院附属新华医院吴圣楣教授也参与了《早产儿脑损伤研究方案》草案的讨论修改。深圳市妇幼保健院朱小瑜教授、新疆乌鲁木齐市妇幼保健院刘素云教授、新疆医科大学一附院沈书韵教授对其本单位参加这项多中心研究给予了有力支持。北京大学第一医院梁考文医师和李星医师、湖南省儿童医院杨慧医师、山东省济南市妇幼保健院李霞医师、李伟伟医师、李青医师、王蓉蓉医师、刘红医师及谈静医师、四川大学华西第二医院李德渊医师、新疆乌鲁木齐市妇幼保健院马彦玲医师、帕提曼医师和吾尔斯曼医师等参加了这项多中心研究的具体病例收集工作。上海交通大学医学院附属新华医院陈冠仪主管技师提供了本院早产儿头颅超声图像;朱雅君副教授提供了本院正常早产儿数据;何振娟教授、何稼敏博士、高娟硕士生、周一珺硕士生和何亚芳硕士生为资料输入数据库付

出了辛勤劳动。许小幸副教授对数据的统计分析给予了精心指点。上述人员也为这项多中心研究作出了卓越贡献,在此一并致谢!

[参 考 文 献]

- [1] de Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound[J]. *Behav Brain Res*, 1992, 49(1): 1-6.
- [2] Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant[J]. *Pediatr Res*, 2001, 50(5):553-562.
- [3] 陈惠金. 早产儿脑室周围白质软化的研究进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 19(2):83-86.
- [4] Li JR, Baud O, Vartanian T, Volpe JJ, Rosenberg PA. Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes[J]. *PNAS*, 2005, 102(28):9936-9941.
- [5] Trounce JQ, Shaw DE, Levene MI, Rutter N. Clinical risk factors and periventricular leucomalacia[J]. *Arch Dis Child*, 1988, 63(1):17-22.
- [6] Goetz MC, Gretebeck RJ, Oh KS, Shaffer D, Hermansen MC. Incidence, timing, and follow-up of periventricular leukomalacia[J]. *Am J Perinatol*, 1995, 12(5):325-327.
- [7] Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, De Santolo A, Acciano S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105(8): 865-867.
- [8] Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vries LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 84(3):F151-F156.
- [9] Duman N, Kumral A, Gülcen H, Ozkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003, 13(1): 54-58.
- [10] Rettwitz-Volk W. Mortality and morbidity of preterm infants—a synopsis of the german neonatal census 2001[J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2003, 207(4):143-147.
- [11] Ajayi O, Nzeh DA. Intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in Nigerian infants of very low birth weight[J]. *West Afr J Med*, 2003, 22(2):164-166.
- [12] Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Superant K, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study[J]. *J Pediatr*, 2003, 143(4):477-483.
- [13] Vergani P, Locatelli A, Doria V, Assi F, Paterlini G, Pezzullo JC. Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm Infants[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 104(2):225-231.
- [14] Chen CC, Huang CB, Chung MY, Huang LT, Yang CY. Periventricular echogenicity is related to delayed neurodevelopment of preterm infants[J]. *Am J Perinatol*, 2004, 21(8):483-489.
- [15] Maria A, Gupta A, Aggarwal R, Sreenivas V, Paul VK, Deorari AK. Incidence of periventricular leucomalacia among a cohort of very low birth weight neonates(< 1 500 g)[J]. *Indian Pediatr*, 2006, 43(3):210-216.
- [16] Herber-Jonat S, Schulze A, Kribs A, Roth B, Lindner W, Pohlandt F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003)[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195(1):16-22.

- [17] Valcamonica A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid-and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants; an analysis of prognostic factors [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2007, 20(6):465-471.
- [18] Zach T, Brown JC. Periventricular leukomalacia[J/OL]. *eMedicine*, 2006 (<http://www.emedicine.com/ped/topic1773.htm>).
- [19] Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms[J]. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2006, 12(2):129-140.
- [20] Brunssen SH, Harry GJ. Diffuse white matter injury and neurologic outcomes of infants born very preterm in the 1990s[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2007, 36(4):386-395.
- [21] Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth [J]. *Stroke*, 2007, 38 (2 Suppl):724-730.
- [22] 陈惠金. 新生儿颅内病变的B超、CT、MRI影像诊断和防治[M]. 上海:上海科教出版社,2006, 113-119.
- [23] Dubowitz LM, Bydder GM, Mushin J. Developmental sequence of periventricular leukomalacia [J]. *Arch Dis Childh*, 1985, 60(4):349.
- [24] Murgu S, Avni EF, David P, Muller MF, Goltzarian J, Balériaux D, et al. Periventricular leukomalacia in premature infants; prognostic role of ultrasonography and MRI[J]. *J Radiol*, 1999, 80(7):715-720.
- [25] Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(4):992-998.
- [26] 中华医学会儿科学分会新生儿学组(陈惠金,周丛乐,魏克伦等执笔). 早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(1):34-36.
- [27] Richardson BS, Wakim E, daSilva O, Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis; impact on cord gas and pH values and neonatal outcome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195(5):1357-1365.
- [28] Fung G, Bawden K, Chow P, Yu V. Chorioamnionitis and outcome in extremely preterm infants [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2003, 32(3):305-310.
- [29] Rocha G, Proenca E, Quintas C, Rodrigues T, Guimarães H. Chorioamnionitis and neonatal morbidity [J]. *Acta Med Port*, 2006, 19(3):207-212.
- [30] Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, Patanè L, Doria V, Zorloni C, et al. Gestational age at preterm premature rupture of membranes; a risk factor for neonatal white matter damage[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(3 Pt 2):947-951.
- [31] Gerstner B, Bühner C, Rheinländer C, Polley O, Schüller A, Berns M, et al. Maturation-dependent oligodendrocyte apoptosis caused by hyperoxia [J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(2):306-315.
- [32] Shankaran S, Langer JC, Kazzi SN, Laptook AR, Walsh M. Cumulative index of exposure to hypocarbia and hyperoxia as risk factors for periventricular leukomalacia in low birth weight infants [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(4):1654-1659.
- [33] Murase M, Ishida A. Early hypocarbia of preterm infants; its relationship to periventricular leukomalacia and cerebral palsy, and its perinatal risk factors[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(1):85-91.
- [34] Salomon LJ, Duyme M, Rousseau A, Audibert F, Paupe A, Zupan V, et al. Periventricular leukomalacia and mode of delivery in twins under 1 500 g[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003, 13(4):224-229.
- [35] Murphy CR, Bell EF, Sato Y, Klein JM. Periventricular leukomalacia and prenatal methamphetamine exposure; a case report[J]. *Am J Perinatol*, 2007, 24(2):123-126.
- [36] Kobayashi S, Fujimoto S, Fukuda S, Hattori A, Iwaki T, Koyama N, et al. Periventricular leukomalacia with late-onset circulatory dysfunction of premature infants; correlation with severity of magnetic resonance imaging findings and neurological outcomes[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 210(4):333-339.
- [37] Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(3):692-704.
- [38] Savman K, Nilsson UA, Blennow M, Kjellmer I, Whitelaw A. Non-protein-bound iron is elevated in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilation[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49(2):208-212.
- [39] 周丛乐. 早产儿脑白质损伤[J]. *继续医学教育*, 2006, 20(17):75-77.

(本文编辑:吉耕中)