

论著 · 临床研究

极低和超低出生体重儿生存随访和 放弃治疗院内因素分析

汤亚南 魏玲 唐燕燕 王朝虹 张慧敏 赵凤临

(北京大学第三医院儿科,北京 100191)

[摘要] 目的 总结2000~2008年该院新生儿重症监护室(NICU)住院的极低和超低出生体重儿的生存情况,分析放弃治疗的院内因素。方法 采用回顾性病例对照研究方法,收集148例患儿的临床资料并随访。通过单因素检验和logistic回归对放弃治疗患儿的危险因素进行分析。结果 148例患儿中,院内死亡20例(13.5%),出院后死亡3例(2.0%),放弃治疗后死亡19例(12.8%),出院后失访30例(20.3%),随访存活病例76例(51.4%)。存活病例中正常47例,先天遗传病2例,不良预后27例。多因素logistic回归分析表明,放弃治疗的院内高危因素主要是新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)($P=0.030$, $OR=11.396$, 95% CI 1.264~102.701)和住院年限为2004~2006年($P=0.039$, $OR=9.869$, 95% CI 1.118~87.140)。结论 极低和超低出生体重儿生存情况不容乐观;减少新生儿RDS的发生率可能有利于减少院内放弃治疗病例。

[中国当代儿科杂志,2011,13(9):711-714]

[关键词] 预后;放弃治疗;极低出生体重儿;超低出生体重儿
[中图分类号] R722.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)09-0711-04

A follow-up of the survival and medical factors responsible for the termination of treatment in very or extremely low birth weight infants

TANG Ya-Nan, WEI Ling, TANG Yan-Yan, WANG Zhao-Hong, ZHANG Hui-Min, ZHAO Feng-Lin. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Wei L, Email: yayanar@sohu.com)

Abstract: Objective To study the outcomes of very or extremely low birth weight (VLBW/ELBW) infants born between 2000 and 2008 in a single NICU and the medical factors associated with the termination of treatment in some infants. **Methods** In this case control study, the clinical data of 148 VLBW/ELBW infants were retrospectively studied and the surviving infants were followed up. Both univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to investigate the medical factors associated with terminating treatment in infants. **Results** Twenty infants (13.5%) failed to respond to the therapy and died in the hospital. Three infants (2.0%) died after discharge. Nineteen infants (12.8%) did not receive treatment due to decision of the guardian and died. Thirty infants (20.3%) were not followed up after discharge. Seventy-six infants (51.4%) survived, including 47 healthy infants, 2 cases of congenital diseases and 27 cases with poor prognosis. Multivariate logistic regression analysis showed there were 2 significant factors associated with terminating treatment: neonatal respiratory distress syndrome ($P=0.030$, $OR=11.396$, 95% CI 1.264-102.701) and hospitalization periods (the year 2004-2006) ($P=0.039$, $OR=9.869$, 95% CI 1.118-87.140). **Conclusions** The survival status of VLBW and ELBW infants needs to be improved. It is important to decrease the incidence of neonatal respiratory distress syndrome for decreasing the proportion of terminating treatment in the infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (9):711-714]

Key words: Prognosis; Terminating treatment; Very low birth weight infant; Extremely low birth weight infant

随着围产医学和新生儿医学的迅速发展,极低出生体重儿(very low birth weight, VLBW)和超低出生体重儿(extremely low birth weight, ELBW)成为新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)中最主要的病种之一。该类患儿住院时间长、救治成本高、病死率和后遗症发生率高,近年来国内已制定相应管理指南^[1],通过肺表面活性物质替代疗法、高频通气、经外周中心静脉穿刺置管、静脉营养

[收稿日期]2011-02-19;[修回日期]2011-03-14
[基金项目]北京大学第三医院中青年学术骨干基金(73522-01)。
[作者简介]汤亚南,女,博士,副主任医师。
[通信作者]魏玲,主任医师。

等一系列技术的运用,存活率显著提高,并已注重早期干预和长期随访对神经系统发育的重要性^[2-3],但整体水平与国际相比尚有不小差距^[4-5]。本研究随访了近年我院 NICU 住院 VLBW 和 ELBW 的生存和发育情况,并对放弃治疗病例的院内高危因素进行了分析,以期对改进 VLBW 和 ELBW 的管理、提高其生存率起到促进作用。

1 资料与方法

1.1 病例纳入

采用回顾性病例对照研究方法,收集 2000 年 2 月至 2008 年 6 月间于我院 NICU 中住院的 VLBW 和 ELBW 资料,记录其临床一般特征,存活病例随访至 2010 年 12 月。将住院患儿最终结局分为随访正常、预后不良、院内死亡、放弃治疗等 4 种情况。

随访正常指患儿的体格、智能发育达到正常同龄儿水平。预后不良分为(1)严重预后不良:脑瘫,精神发育迟缓(mental retardation, MR),癫痫,视听觉障碍等;(2)一般预后不良:体格发育落后(包括生长迟缓、消瘦、体重低下),语言发育落后,反复呼吸道感染等。脑瘫、MR、癫痫和语言发育落后经小儿神经专业门诊随访认定。脑瘫诊断标准符合:婴儿期出现发育落后和运动障碍,并除外进行性疾病所致的中枢性瘫痪和一过性的发育落后^[6]。MR 的诊断符合以下 3 条标准:智力水平比同龄正常儿童明显低下,智商低于 70;适应行为存在缺陷,低于社会所要求的标准;起病在发育年龄阶段(18 岁以前)^[7]。视觉障碍由眼科医师通过常规眼底筛查认定^[8]。在我院听力检查中心,通过新生儿和儿童保健随访时的听力筛查,由耳鼻喉科医师认定是否存在听力障碍。体格发育落后指身长、体重或身高别体重低于正常同性别同龄儿平均值 2 个标准差以上^[9]。反复呼吸道感染的判别参照中华医学会儿科学分会呼吸学组 2008 年的诊断标准^[10]。院内死亡指住院期间经积极救治未能存活的病例。放弃治疗指住院期间经患者监护人出于各种原因未进行积极救治以致死亡及放弃一切治疗自动出院的病例。

1.2 资料采集

采集入选病例住院期间的相关资料:性别、胎龄、出生体重、胎数、住院时间、住院年份、1 min 和 5 min Apgar 评分、新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)、肺出血、呼吸暂停、肺炎、湿肺、羊水或胎粪吸入、败血症、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、贫血、心脏畸形、脑损伤(缺氧缺血、颅内出血和脑白质病变)、

胃食管反流、高胆红素血症、血糖紊乱、硬肿、心肌损害、休克、弥散性血管内凝血(DIC)、慢性肺部疾病、电解质和酸碱平衡紊乱等。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA);计数资料采用 χ^2 检验,多因素分析用 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选病例分布趋势及预后

共收集住院病例 148 例,其中 VLBW 138 例,ELBW 10 例,NICU 年住院人数逐渐增长(年增长率平均 39.3%)(图 1)。死亡率逐渐下降(2001 年为 43%,2008 年为 11%),与图 1 中住院人数的增长呈反向变化趋势(图 2)。入选病例中男性 82 例,女性 66 例,平均胎龄 30.3 ± 2.1 周,平均出生体重 1252 ± 180 g,其中死亡 42 例(包括院内放弃死亡 19 例,院内治疗无效死亡 20 例,出院后死亡 3 例),出院后失访 30 例,随访存活病例 76 例。随访病人最小 2 岁 6 个月,最大 10 岁,正常 47 例,先天遗传病 2 例,各种不良预后 27 例。见图 3。

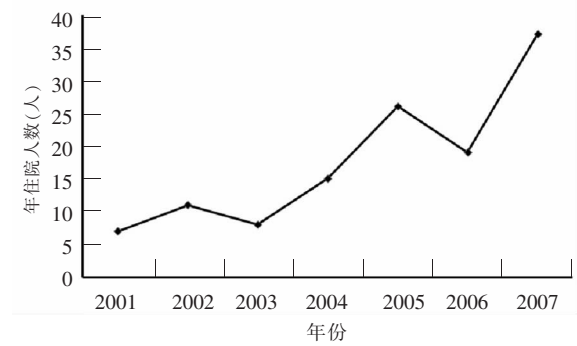


图 1 2001~2007 年 VLBW 和 ELBW 住院人数

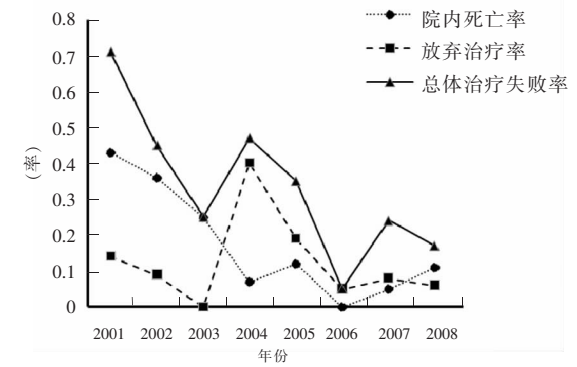


图 2 2001~2008 年 VLBW 和 ELBW 住院治疗失败情况

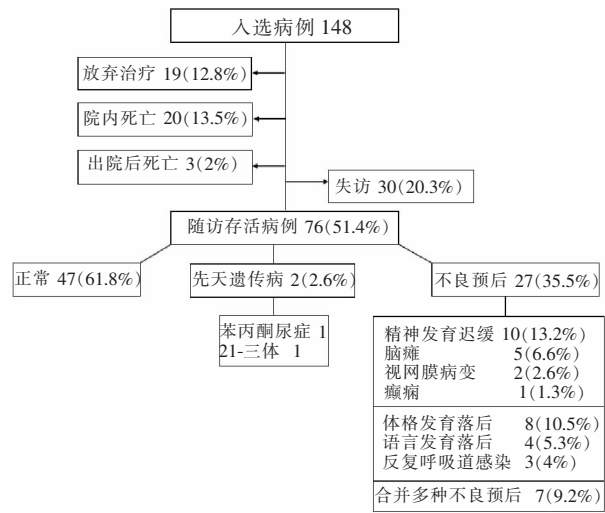


图3 住院 VLBW 和 ELBW 生存和预后基本情况

2.2 放弃治疗的单因素分析

本研究将可能与放弃治疗有关的因素进行统计学分析,筛选出较有意义的高危因素3项,如表1所示,分别为是否为 ELBW、住院年份和是否合并 RDS。其他因素均被剔除,包括性别、胎龄、胎数、住院时间、1 min 和 5 min Apgar 评分、肺出血、呼吸暂停、肺炎、湿肺、羊水或胎粪吸入、败血症、NEC、贫血、心脏畸形、脑损伤、胃食管反流、高胆红素血症、

血糖紊乱、硬肿、心肌损害、休克、DIC、慢性肺部疾病、电解质和酸碱平衡紊乱等。

表1 放弃治疗院内因素的单因素分析 [例(%)]

	例数	ELBW	住院年份			RDS
			2000 ~ 2003	2004 ~ 2006	2007 ~ 2008	
未放弃治疗	129	6(4.7)	17(13.2)	37(28.7)	75(58.1)	32(24.8)
放弃治疗	19	4(21.1)	3(15.8)	12(63.2)	4(21.1)	13(68.4)
F 值或 Z 值		-11.53		2.192		-3.84
P 值		0.001		0.028		<0.001

2.3 Logistic 回归分析结果

将单因素分析筛选出有意义的3个高危因素进一步进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,放弃治疗的院内高危因素主要与 RDS ($P = 0.030$, $OR = 11.396$, 95% CI 1.264 ~ 102.701) 和住院年份是否在“2004 ~ 2006 年”相关 ($P = 0.039$, $OR = 9.869$, 95% CI 1.118 ~ 87.140)。即合并 RDS 的患儿放弃治疗的可能性是未合并 RDS 者的 11.396 倍(1.264 ~ 102.701);在“2004 ~ 2006 年”间住院的患儿放弃治疗比例较高,是在此阶段之外住院患儿放弃治疗可能性的 9.869 倍(1.118 ~ 87.140)。而放弃治疗与是否为 ELBW 相关性无统计学意义 ($P = 0.686$)。见表2。

表2 放弃治疗的多因素 logistic 回归分析

	回归系数 (b)	标准误 (SE)	Wald	自由度 (df)	P 值	OR	95% CI
住院年份	2.289	1.111	4.244	1	0.039	9.869	1.118 ~ 87.140
RDS	2.433	1.122	4.705	1	0.030	11.396	1.264 ~ 102.701
ELBW	0.370	0.914	0.163	1	0.686	1.447	0.241 ~ 8.686

3 讨论

近十年来,随着新生儿重症监护技术的推广,VLBW/ELBW 占 NICU 住院人数的比例和整体存活率大大提高。目前发达国家 VLBW 的存活率已达 90% ~ 95%,体重 501 ~ 750 g 的小早产儿存活率已达 57% ~ 82%^[11]。本研究中,我院 NICU 的住院 VLBW 和 ELBW 患儿人数年增长率 39.3%,而年死亡率却由 43% 降至 11%,呈逆向变化趋势,提示 NICU 早产儿救治水平提高,但是与发达国家相比仍有一定差距。VLBW 和 ELBW 的不良预后主要包括脑瘫,MR,视觉、听觉障碍,轻微神经功能障碍(包括语言障碍、学习困难、多动、注意力缺陷和行为习惯障碍等),慢性肺部疾病,生长发育迟缓等。本研

究的存活患儿中,不良预后者占 35.5%,其中严重不良预后如脑瘫、MR、癫痫及视网膜病变等占 23.7%,轻微不良预后如体格发育落后、反复呼吸道感染、语言发育落后等占 19.8%,合并多种不良预后者占 9.2%,高于发达国家 VLBW 10% ~ 15% 的严重不良发生率^[12-13],提示我国 VLBW/ELBW 的预后情况不容乐观。

本研究分析放弃治疗的院内高危因素主要与 RDS 和住院年份在 2004 ~ 2006 年有关。一般而言,ELBW、极小胎龄会降低患儿家庭对于生存的预期,所以可能是放弃治疗的原因之一。但本研究发现这两种因素在组间的差异并未对放弃治疗造成显著影响。提示患儿家庭并非完全根据胎龄和体重来做出是否积极救治的决策。RDS 往往是出生后最早遇到的威胁生命的疾病之一,发生早、程度重、救治成

本高,常常驱使患者家庭降低救治信心,最终做出放弃治疗的选择。另外,放弃治疗往往发生在疾病的早期阶段,本研究中 VLBW 和 ELBW 的总体住院时间是 27.8 ± 18.5 d($0 \sim 77$ d),而放弃治疗组是 9.2 ± 11.7 d($0 \sim 53$ d)。

本研究发现,2000 ~ 2008 年中,在中期阶段(2004 ~ 2006 年)放弃病例最多。此期患儿数量增长较快,而我院 NICU 的床位数并未增加,呼吸机等大型设备不足,肺表面活性物质替代治疗、经外周中心静脉置管等技术仍处于不断完善过程中。由于医疗服务能力相对不足,使医患双方的信心均有下降。经过此阶段后,NICU 增加了床位数、扩充了人员与设备、运用各种技术更加熟练,整体救治能力与病人的增长达到平衡,放弃治疗的比例明显回落。目前,许多中小城市也在发展 NICU,更多的 VLBW 和 ELBW 将得到救治,但关于放弃治疗,是否有类似本研究的曲折变化,如何加以规避,应予以重视。

本研究随访时间虽较国内多数文献报道的时间长,最大随访至小学阶段,但与国外研究相比,仍缺少整个学龄期和青少年期的数据,大部分存活患儿仍处于幼儿期至学龄前期,对轻微神经功能损伤,如多动、注意力缺陷、行为障碍、学习困难等还不能界定,无法提供较全面的资料^[14]。同时受样本量的限制,发生率较低的合并症如慢性肺疾病、视网膜病变、听力损害等难以进行深入研究。VLBW 和 ELBW 的生长发育涉及围产期因素、NICU 环境、合并疾病和后遗症、救治措施、社会文化背景等多个环节,本研究主要对患儿自身的院内因素进行分析,未将母亲孕期情况纳入,可能对结果的阐释造成一定偏倚,可在进一步研究中扩大高危因素加以选择和规避。放弃治疗涉及复杂的社会因素,除本研究分析的院内因素外,应创造条件结合医学经济学和伦理学的手段,对造成这一医疗现象的社会因素如家庭经济条件、父母受教育程度和年龄、是否辅助生育等加以进一步讨论。

[参 考 文 献]

[1] 《中华儿科杂志》编辑委员会;中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿管理指南[J]. 中华儿科杂志,2006,44(3):188-191.

[2] 张国庆,邵肖梅,陆春梅,张旭东,王素娟,丁红,等. NICU 出院早产儿 1 岁时神经发育预后及干预依从性对其的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2007,9(3):193-197.

[3] 田秀英,王晓鹏,郑军,马俊苓,张馨丹. 1495 例早产儿早产原因及预后临床分析[J]. 医学综述,2009,15(16):2528-2530.

[4] Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation [J]. Pediatrics, 2006, 118(4): e1130-e1138.

[5] Koldewijn K, van Wassenaer A, Wolf MJ, Meijssen D, Houtzager B, Beelen A, et al. A neurobehavioral intervention and assessment program in very low birth weight infants: outcome at 24 months[J]. J Pediatr, 2010, 156(3):359-365.

[6] 左启华. 小儿神经系统疾病[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2005:704-714.

[7] 左启华. 小儿神经系统疾病[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2005:715-732.

[8] 中华医学会. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南[J]. 中华儿科杂志,2007,45(9):672-673.

[9] 郑德元. 营养性疾病[M]//胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学. 上册. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:511.

[10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组;《中华儿科杂志》编辑委员会. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则[J]. 中华儿科杂志,2008,46(2):108-110.

[11] Saigal S, 曹云. 极低和超低出生体重早产儿远期预后[J]. 中国循证儿科杂志,2007,2(5):321-326.

[12] Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children [J]. Pediatrics, 2009,124(2):717-728.

[13] de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis[J]. JAMA, 2009, 302(20):2235-2242.

[14] Zwicker JG, Harris SR. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review[J]. Pediatrics, 2008, 121(2):e366-e376.

(本文编辑:王庆红)