

绒毛膜羊膜炎对早产儿脑损伤的影响

许丽萍¹ 任榕娜² 朱少波¹ 庄红梅³ 黄仲玲¹ 杨鸿¹

(1. 福建医科大学附属漳州市医院儿科, 福建 漳州 363000; 2. 福州总医院儿科, 福建 福州 350025; 3. 福建医科大学附属漳州市医院产科, 福建 漳州 363000)

[摘要] **目的** 探讨绒毛膜羊膜炎与早产儿脑损伤的相关性。**方法** 选取 2008 年 6 月至 2011 年 6 月出生的早产儿(28~34 周)共 88 例。根据是否存在绒毛膜羊膜炎,分为病例组(41 例)和对照组(47 例)。所有的病例生后定期行头颅 B 超检查,生后 3~7 d 行颅脑弥散加权成像(DWI)检查,且于纠正胎龄 40 周时行颅脑 MRI 检查,比较两组脑室周围白质软化(PVL)和脑室周围-脑室内出血(PVH-IVH)的发生情况。**结果** 病例组 PVL 的发生率为 32%,对照组 PVL 的发生率为 6%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。而两组 PVH-IVH 的发生率分别为 27% 和 23%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 绒毛膜羊膜炎与早产儿脑损伤有一定的关系,可使早产儿 PVL 的发生率增加,而对 PVH-IVH 的影响不大。
[中国当代儿科杂志,2012,14(9):661-663]

[关键词] 绒毛膜羊膜炎;脑损伤;早产儿
[中图分类号] R722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)09-0661-03

Effect of chorioamnionitis on brain injury in preterm infants

XU Li-Ping, REN Rong-Na, ZHU Shao-Bo, ZHUANG Hong-Mei, HUANG Zhong-Ling, YANG Hong. Department of Pediatrics, Zhangzhou Municipal Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian 363000, China (Ren R-N, Email: renrna@sina.com)

Abstract: Objective To explore the association between chorioamnionitis and brain injury in preterm infants. **Methods** A total of 88 preterm infants (28-34 weeks), who were born between June 2008 and June 2011, were divided into a case group ($n=41$) and a control group ($n=47$) according to whether or not they had chorioamnionitis. All the infants were examined by brain ultrasonography periodically after birth and underwent brain diffusion weighted imaging (DWI) between 3 and 7 days after birth. The two groups were compared in terms of the incidence of periventricular leukomalacia (PVL) and periventricular and intraventricular hemorrhage (PVH-IVH) by brain magnetic resonance imaging (MRI) at the corrected gestational age of 40 weeks. **Results** There was statistical significance in the incidence of PVL between the case and the control groups (32% vs 6%; $P<0.05$), but no significant difference in the incidence of PVH-IVH between the two groups (27% vs 23%; $P>0.05$). **Conclusions** Chorioamnionitis is associated with brain injury in preterm infants, increasing the incidence of PVL but having little influence over the incidence of PVH-IVH.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(9):661-663]

Key words: Chorioamnionitis; Brain injury; Preterm infant

随着早产儿救治水平的提高,越来越多的低胎龄、低体重早产儿得以存活,而与早产儿脑损伤相关后遗症的发生率亦相应增加。早产儿脑损伤主要包括脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)及脑室周围-脑室内出血(periventricular intraventricular hemorrhage, PVH-IVH),是神经系统不良预后的主要病因^[1]。宫内感染是导致早产儿脑损伤的重要因素^[2],但相关的临床研究尚较少。绒毛膜羊膜炎是自发性早产的重要危险因素^[3]。本

研究从临床的角度,通过对早产儿头颅 B 超及 MRI 等影像学检查,分析 34 周以下的早产儿 PVL 及 PVH-IVH 的发生率,并探讨绒毛膜羊膜炎对两者的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2008 年 6 月至 2011 年 6 月在福建医科大

[收稿日期]2012-03-14;[修回日期]2012-04-24
[作者简介]许丽萍,女,硕士,主治医师。
[通信作者]任榕娜,教授。

学附属漳州市医院产科出生(胎龄 28 ~ 34 周)共 88 例。以下病例除外:(1)母亲有妊娠合并症,如妊娠高血压综合征、妊娠期糖尿病、胎盘早剥等;(2)有围产期窒息缺氧史;(3)有遗传代谢性疾病、神经系统畸形和其他系统严重畸形。

绒毛膜羊膜炎诊断标准,可分为两种类型:(1)临床型绒毛膜羊膜炎:指妊娠期子宫及其内容物出现感染;按照 Gomez 等^[4]的临床型绒毛膜羊膜炎诊断标准:母亲体温 >38℃,胎膜早破 >24 h,血清 C 反应蛋白(CRP) >20 mg/L,白细胞计数 >15000/mm³ 和胎儿心率 >160 次/min,至少符合二个条件,且病理检查见胎盘及胎膜出现多型核白细胞浸润。(2)组织学型绒毛膜羊膜炎:指胎盘及胎膜出现多型核白细胞浸润,缺乏临床表现,而表现为慢性和亚临床型。只要符合两种诊断标准之一的均纳入病例组。

根据是否有绒毛膜羊膜炎分为两组:病例组 and 对照组。病例组早产儿 41 例,男 22 例,女 19 例,胎龄 31.6 ± 2.2 周,出生体重 1518 ± 441 g;出生时脐血 pH 值 7.3 ± 0.8;对照组 47 例,男 25 例,女 22 例,胎龄 32.1 ± 1.9 周,出生体重 1559 ± 385 g;出生时脐血 pH 值 7.3 ± 0.7。有研究显示,机械通气的早产儿,PVL 的发生率增高,考虑与对早产儿体位的搬动、插管刺激、二氧化碳分压的波动等因素有关^[5],故本研究对两组入选患儿均剔除了机械通气的病例。两组在性别、胎龄、出生体重、出生时脐血 pH 值等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组性别构成、胎龄、出生体重、入院时血 pH 值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		胎龄 (周)	出生体重 (g)	血 pH 值
		男	女			
对照组	47	25	22	32.1 ± 1.9	1559 ± 385	7.3 ± 0.7
病例组	41	22	19	31.6 ± 2.2	1518 ± 441	7.3 ± 0.8
$\chi^2(t)$ 值		0.002		(1.086)	(0.458)	(0.066)
P 值		0.965		0.287	0.651	0.948

1.2 研究方法

1.2.1 胎膜、胎盘病理 所有先兆早产的孕母均查血常规、血 CRP、血培养;早产儿出生后常规查脐血血气分析;分娩后均及时送检胎膜、胎盘病理,以确定是否有病理改变。由专人对胎膜及胎盘进行取材,如有胎膜早破者以胎膜破口为中心取 10 cm × 10 cm 胎膜组织并制成胎膜卷。在胎盘中心、中间区及边缘多点取材,要同时包括羊膜、绒毛膜板、绒毛及底蜕膜。标本经 10% 甲醛固定后,石蜡包埋,切片,苏木精-伊红染色。

1.2.2 治疗 所有研究对象均转新生儿科进行监护及治疗,监测其生活能力、反应、肌张力以及是否有惊厥、呼吸暂停等症状。

1.2.3 影像学诊断 应用法国 Sigma B 超诊断仪,探头频率 7.5 ~ 10 MHz,经前、后囟进行头颅超声检查。对两组早产儿在生后第 3 ~ 7 天内进行初次床边头颅 B 超检查,每周复查 1 次至生后 1 个月,以后每 2 ~ 4 周复查 1 次至生后 3 个月,共 6 ~ 8 次。PVL 的超声诊断标准为:在冠状切面中侧脑室外上方呈双侧对称性倒三角型回声区,在矢状切面中回声区主要分布在侧脑室外上方^[5]。根据病变程度分为 4 级^[5]: I 级、II 级、III 级和 IV 级。PLH-IVH 采用 Papile 分级法也分为 4 级: I 级、II 级、III 级和 IV 级。

为防止漏诊弥漫性 PVL,所有的病例于生后 3 ~ 7 d 行头颅弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)检查,并于矫正胎龄 40 周再行头颅磁共振(MRI)检查(Philips Intera Achieva 1.5TMRI 机型),根据 MRI 表现,PVL 分为轻、中、重度^[6]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)或率表示。计量资料行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

病例组发生 PVL 13 例(32%),对照组发生 PVL 3 例(6%),病例组 PVL 的发生率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.440, P < 0.01$),见表 2。病例组发生 PVH-IVH 11 例(27%),其中 4 例合并 PVL,对照组发生 PVH-IVH 11 例(23%),2 例合并 PVL。两组 PVH-IVH 的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

颅脑 MRI 检查结果显示为轻度 PVL 6 例(病例组 4 例,对照组 2 例),中度 4 例(病例组 3 例,对照组 1 例),重度 1 例(病例组)。

表 2 两组 PVL 发生率的比较 [例(%)]

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计
对照组	47	2(4)	1(2)	0(0)	0(0)	3(6)
病例组	41	5(12)	4(10)	3(7)	1(2)	13(32) ^a

a: 与对照组比较, $P < 0.01$

表 3 两组 PVH-IVH 发生率的比较 [例(%)]

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计
对照组	47	3(6)	5(11)	3(6)	0(0)	11(23)
病例组	41	3(7)	4(10)	3(7)	1(2)	11(27)

3 讨论

胎龄及出生体重越小,PVL 发生率越高。未成熟儿脑血流调控机制不成熟,脑白质在发育期血供不足及少突胶质细胞的前体细胞对损伤有高度敏感性是 PVL 发病的主要因素^[7]。有动物实验显示,内毒素脂多糖(LPS)可引起早产新生大鼠细胞凋亡,导致少突胶质前体细胞减少及未成熟脑皮层下白质减少、髓鞘化不足^[8]。大脑炎症导致髓鞘发育障碍是造成脑白质发育损伤的重要原因。炎性细胞因子在介导脑损伤机制中起着重要的作用^[9]。LPS 干扰胎盘血液循环使胎盘血流量减少也是发生机制之一^[10]。Suppiej 等^[11]研究发现,绒毛膜羊膜炎可使 PVL 的发生率及早产儿痉挛性运动缺陷的发生率明显升高。本研究显示,病例组的 PVL 发生率高达 32%,明显高于对照组的 6%,与上述的研究结果相符。

PVH-IVH 是早产儿脑损伤的另一种重要形式,其重要危险因素目前研究较为明确的为窒息缺氧、代谢性酸中毒、机械通气、血压明显波动、高碳酸血症、严重高血糖等^[12]。Soraisham 等^[13]研究发现绒毛膜羊膜炎的早产儿 PVH-IVH 的患病率增高。国内也有临床研究发现,胎盘 II 级和 III 级炎症是早产儿脑室内出血的独立危险因素,但绒毛膜羊膜炎的早产儿与非绒毛膜羊膜炎的早产儿比较,早期、晚期及 I ~ II 级脑室内出血的发生率差异均无统计学意义^[14]。本研究运用头颅 B 超及 MRI 对 PVH-IVH 进行诊断和随访,显示病例组 PVH-IVH 的发生率与对照组相比差异无统计学意义,考虑可能与本研究例数较少,且本研究入选病例已除外了围生期窒息缺氧及机械通气史的早产儿有关,有待于收集更多的病例进一步研究。另外,因本研究病例数较少,两组间各级 PHI-IVH 的发生率未做统计学比较,亦有待于收集更多的病例进一步研究。

综上所述,绒毛膜羊膜炎与早产儿脑损伤的发生有较大的相关性。临床医师应重视宫内感染对早产儿的影响,对于早产的病例应进行常规胎盘组织

学检查以发现亚临床型/隐性宫内感染者,产科医师积极防治宫内感染,降低早产的发生率。新生儿科医师积极干预 PVL 及 PVH-IVH 的高危因素,对早产儿应常规行头颅 B 超或颅脑 MRI 检查,加强对绒毛膜羊膜炎早产儿的随访及早期干预,从而减少神经系统后遗症,提高其生存质量。

[参 考 文 献]

[1] Pristauz G, Bauer M, Maurer-Fellbaum U, Rotky-Fast C, Bader AA, Haas J, et al. Neonatal outcome and two-years follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2008, 101(3): 264-268.

[2] 黄志恒,孙轶,陈超. 早产儿脑病的研究现状[J]. *中国当代儿科杂志*,2011,13(10):771-775.

[3] 赵志英,杨玲竹. 绒毛膜羊膜炎诊断的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*,2011,38(3):207-210.

[4] Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(1): 194-202.

[5] 陈惠金. 努力提高我国早产儿脑损伤的诊断和防治水平[J]. *临床儿科杂志*,2006,24(3):163-165.

[6] 陈惠金. 新生儿颅内病变的超声影像诊断与防治[M]. 上海科技教育出版社,2006: 31-33.

[7] Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Super-nant K, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study[J]. *J Pediatr*. 2003, 43(4): 447-483.

[8] 尚云,刘玲,曹坤峰,王多德,王薇,许浩. 宫内感染对早产新生大鼠脑发育的影响[J]. *中国当代儿科杂志*,2010,12(7):569-572.

[9] Elllison VJ, Mocatta TJ, Winterbourn CC, Darlow BA, Volpe JJ, Inder TE. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn[J]. *Pediatr Res*, 2006, 57(2): 282-286.

[10] Locatelli A, Ghidini A, Assi F, Andreani M, Malguzzi S, Paterlini G. Which factors affect the occurrence of severe cerebral lesions in preterm neonates who are born with intrauterine infection? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(4): 404.

[11] Suppiej A, Franzoi M, Vedovato S, Marucco A, Chiarelli S, Zannardo V. Neurodevelopmental outcome in preterm histological chorioamnionitis[J]. *Early Hum Dev*, 2009, 85(3): 187-189.

[12] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,早产儿脑损伤研究多中心协作组中国早产儿脑室内出血患病率的多中心调查 3768 例报告[J]. *中华儿科杂志*,2009,47(1): 5-11.

[13] Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve Rs, Lee SK; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(4): 372.

[14] 史学凯,农绍汉,高平明,吴时光,赵正云,罗晓鸿,等. 胎盘组织炎症对早产儿脑室内出血发病风险的影响[J]. *中国新生儿科杂志*,2010,25(3): 139-142.

(本文编辑:王庆红)