

论著 · 临床研究

机械通气早产儿脑室周围－脑室内出血 临床高危因素分析

徐发林 段佳佳 张彦华 张晓丽 郭佳佳

(郑州大学第三附属医院新生儿科,河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨机械通气早产儿脑室周围－脑室内出血(PVH-IVH)的临床高危因素,为早产儿PVH-IVH的防治提供依据。**方法** 2009年1月至2011年12月入住新生儿重症监护室且应用机械通气的205例早产儿,根据生后3~7 d床旁头颅B超检查结果分为PVH-IVH组($n=84$)和无PVH-IVH组($n=121$),采用单因素分析和多因素logistic回归分析调查PVH-IVH发生的高危因素。**结果** 单因素分析显示,胎龄 <32 周、出生体重 <1500 g、宫内窘迫、重度窒息、自然分娩、孕期感染、胎膜早破 ≥ 8 h、机械通气 ≥ 7 d、并发呼吸机相关肺炎(VAP)等9个因素与机械通气早产儿PVH-IVH的发生有关(均 $P<0.05$);多因素logistic回归显示,出生体重 <1500 g($OR=2.665$)、宫内窘迫($OR=2.177$)、重度窒息($OR=5.653$)、孕期感染($OR=4.365$)、VAP($OR=2.299$)是机械通气早产儿PVH-IVH发生的独立危险因素(均 $P<0.05$)。**结论** 极低出生体重、宫内窘迫、重度窒息、孕期感染、VAP与机械通气早产儿PVH-IVH发生密切相关,在临床工作中应高度重视这些因素,以预防PVH-IVH的发生。

[中国当代儿科杂志,2012,14(11):838-841]

[关键词] 机械通气;脑室周围－脑室内出血;高危因素;早产儿

[中图分类号] R722.15⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)11-0838-04

Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants treated with mechanical ventilation

XU Fa-Lin, DUAN Jia-Jia, ZHANG Yan-Hua, ZHANG Xiao-Li, GUO Jia-Jia. Department of Neonatology, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: xufalin72@126.com)

Abstract: Objective To study risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage (PVH-IVH) in premature infants treated with mechanical ventilation. **Methods** A total of 205 premature infants who were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) and treated with mechanical ventilation between January 2009 and December 2011 were enrolled. They were classified into PVH-IVH and non-PVH-IVH groups according to the results of head ultrasonography performed at 3 to 7 days after birth. Single factor and multivariate logistic regression analysis were used to identify risk factors for PVH-IVH. **Results** Single factor analysis indicated 9 factors associated with the development of PVH-IVH, including a gestational age of <32 weeks, a birth weight of <1500 g, intrauterine distress, severe asphyxia, vaginal delivery, maternal perinatal infection, premature rupture of membranes (PROM) at ≥ 8 hours, mechanical ventilation duration of ≥ 7 days and ventilator-associated pneumonia (VAP) ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that a birth weight of <1500 g ($OR=2.665$), intrauterine distress ($OR=2.177$), severe asphyxia ($OR=5.653$), maternal perinatal infection ($OR=4.365$) and VAP ($OR=2.299$) were independent risk factors for the development of PVH-IVH ($P<0.05$). **Conclusions** Very low birth weight, intrauterine distress, severe asphyxia, maternal perinatal infection and VAP are closely associated with an increased risk of PVH-IVH in premature infants treated with mechanical ventilation. These clinical risk factors should be given more attention in the prevention of PVH-IVH.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(11):838-841]

Key words: Mechanical ventilation; Periventricular-intraventricular hemorrhage; Risk factor; Premature infant

脑室周围－脑室内出血(PVH-IVH)是新生儿颅内出血最主要的病理类型,为早产儿常见的脑损伤,是导致早产儿神经运动发育迟缓、认知障碍等后遗症的主要原因之一^[1]。早产儿生后由于自身肺发育不成熟,极易出现呼吸问题,呼吸衰竭是其最常见的危重症之一,而作为改善通气和换气的手段,机

[收稿日期]2012-06-06;[修回日期]2012-06-24
[作者简介] 徐发林,男,博士,副教授。

机械通气是目前治疗新生儿呼吸衰竭最有效的方法。研究表明,机械通气是早产儿 PVH-IVH 发生的高危因素^[2],但对于应用机械通气的早产儿除机械通气外是否还存在导致 PVH-IVH 发生的其他高危因素值得我们关注,而目前关于此方面的报道尚少。本研究回顾性分析近 3 年来我院新生儿重症监护室(NICU)住院、诊断为呼吸衰竭并应用机械通气治疗的早产儿 PVH-IVH 的临床资料,并与同期入院行机械通气但无 PVH-IVH 者对比,探讨机械通气早产儿 PVH-IVH 的临床高危因素,为预防或治疗早产儿 PVH-IVH 提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009 年 1 月至 2011 年 12 月在我院 NICU 住院病例。纳入标准为:诊断为呼吸衰竭需要应用机械通气治疗的早产儿,生后 3~7 d 行头颅 B 超检查。排除标准为:除外青紫性先天性心脏病、外科疾病术后转入 NICU 行机械通气者、先天性神经系统发育畸形、染色体异常及资料不完整的病例。

符合条件的病例共 205 例,确诊为 PVH-IVH 84 例(41.0%),无 PVH-IVH 121 例。其中男 117 例,女 88 例;胎龄 $26^{+4} \sim 36^{+6}$ 周,平均 31.9 ± 2.4 周;出生体重 800~2750 g,平均 1622 ± 415 g。PVH-IVH 组和无 PVH-IVH 组患儿总住院时间分别为 34 ± 21 d、 30 ± 17 d,组间比较差异无统计学意义($t=1.383, P=0.168$)。两组原发疾病主要为呼吸窘迫综合征(RDS),其中 PVH-IVH 组 RDS 62 例(73.8%),肺炎 7 例(8.3%),呼吸暂停 6 例(7.1%),重度窒息合并呼吸衰竭 4 例(4.8%),败血症 4 例(4.8%),肺出血 1 例(1.2%);无 PVH-IVH 组 RDS 92 例(76.0%),肺炎 9 例(7.4%),呼吸暂停 8 例(6.6%),重度窒息 3 例(2.5%),败血症 5 例(4.1%),肺出血 4 例(3.3%)。

1.2 研究方法

1.2.1 机械通气指征 参照中华医学会儿科学分会新生儿学组 2004 年制定的我国新生儿常频机械通气指征^[3]:(1)FiO₂ 为 0.6 的情况下,PaO₂ < 50 mm Hg 或经皮血氧饱和度 < 85% (青紫性先天性心脏病除外);(2)PCO₂ > 60~70 mm Hg 伴 pH 值 < 7.25;(3)严重或常规治疗无效的呼吸暂停。具备其中一项即可应用机械通气治疗,已确定为 RDS 者可适当放宽指征。

1.2.2 方法 采用 GEVIVID 超声诊断仪对 205 例机械通气早产儿生后 3~7 d 进行检查。PVH-IVH 影像学诊断标准参照文献^[4],并根据 Papile 分级法将 PVH-IVH 分为Ⅳ级^[4],即Ⅰ级:单纯室管膜下生发基质出血或伴有极少量脑室内出血;Ⅱ级:出血破入脑室;Ⅲ级:脑室内出血伴脑室扩大;Ⅳ级:脑室扩大,同时伴脑室旁白质损伤或发生出血性梗死。其中Ⅰ和Ⅱ级为轻度出血,Ⅲ和Ⅳ级为重度出血。

1.2.3 资料收集 由受过专门训练的人负责,对纳入标准的病例进行以下几方面记录:(1)新生儿一般情况,包括性别、入院年龄、出生体重、胎龄、Apgar 评分等;(2)围产期情况,包括分娩方式、妊娠高血压综合征(妊高征)、孕期感染、产前糖皮质激素应用、胎盘情况、羊水情况、脐带情况、胎膜早破史、先兆早产、多胎妊娠、宫内窘迫等;(3)治疗情况,包括住院时间、机械通气时间、继发呼吸机相关肺炎(VAP)(VAP 诊断参考 2006 年美国疾病预防控制中心推荐 1 岁以下患儿 VAP 的临床诊断标准)^[5]及病情转归情况。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或率(%)表示,两组均数的比较采用 *t* 检验,对可能引起机械通气早产儿 PVH-IVH 的 16 项单因素进行 χ^2 检验,再进一步将有意义的因素进行多因素 logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PVH-IVH 的分级及发生率

84 例 PVH-IVH 患儿中,Ⅰ级 42 例(50%),Ⅱ级 22 例(26%),Ⅲ级 12 例(14%),Ⅳ级 8 例(10%)。

2.2 机械通气早产儿 PVH-IVH 临床高危因素分析

2.2.1 单因素分析 胎龄 < 32 周、出生体重 < 1500 g、宫内窘迫、重度窒息、自然分娩、孕期感染、胎膜早破 ≥ 8 h、机械通气时间 ≥ 7 d 及 VAP 9 种因素与机械通气早产儿 PVH-IVH 发生有关(均 $P < 0.05$);窒息复苏、母亲产前是否应用糖皮质激素、是否患有妊高征、羊水污染、胎盘异常、先兆早产、多胎妊娠与机械通气早产儿 PVH-IVH 发生无关($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 机械通气早产儿 PVH-IVH 高危因素单因素的分析 [例(%)]

危险因素	PVH-IVH 组 (n = 84)	无 PVH-IVH 组 (n = 121)	χ^2 值	P 值
胎龄 < 32 周	57 (67.9)	55 (45.5)	10.040	0.002
出生体重 < 1500 g	52 (61.9)	35 (40.2)	22.075	<0.001
宫内窘迫	43 (51.2)	39 (32.2)	7.426	0.006
重度窒息	11 (13.1)	4 (3.3)	7.006	0.008
窒息复苏	15 (17.9)	26 (21.5)	0.408	0.523
自然分娩	28 (33.3)	24 (19.8)	4.772	0.029
产前激素	44 (52.4)	51 (42.1)	2.088	0.149
妊高征	29 (34.5)	38 (31.4)	0.219	0.640
孕期感染	14 (16.7)	5 (4.1)	9.263	0.002
胎膜早破 ≥ 8 h	28 (33.3)	25 (20.7)	4.153	0.042
羊水污染	13 (15.5)	11 (9.1)	1.956	0.162
胎盘异常	16 (19.0)	32 (26.4)	1.514	0.219
先兆早产	13 (15.5)	19 (15.7)	0.002	0.965
多胎妊娠	25 (29.8)	27 (22.3)	1.453	0.228
机械通气 ≥ 7 d	32 (38.1)	29 (24.0)	4.735	0.030
VAP	53 (63.1)	50 (41.3)	9.402	0.002

2.2.2 多因素 logistic 回归分析 出生体重 < 1500 g、宫内窘迫、重度窒息、孕期感染、VAP 是机械通气早产儿 PVH-IVH 发生的独立危险因素(均 $P < 0.05$),而胎龄 < 32 周、自然分娩、胎膜早破 ≥ 8 h、机械通气时间 ≥ 7 d 不是机械通气早产儿 PVH-IVH 发生的独立危险因素($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 机械通气早产儿 PVH-IVH 预后分析 84 例 PVH-IVH 患儿中,治愈 44 例(52.4%),好转 22 例(26.2%),病重放弃 14 例(16.7%),死亡 4 例(4.7%);121 例无 PVH-IVH 患儿中,治愈 89 例(73.5%),好转 19 例(15.7%),病重放弃 11 例(9.1%),死亡 2 例(1.7%)。两组预后比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.410, P = 0.036$),PVH-IVH 组患儿预后明显差于无 PVH-IVH 组。

表 3 机械通气早产儿 PVH-IVH 高危因素的 logistic 回归分析

高危因素	β 值	Wald 值	95% CI	OR 值	P 值
出生体重 < 1500 g	0.980	6.274	1.238 ~ 5.737	2.665	0.012
胎龄 < 32 周	0.040	0.009	0.451 ~ 2.402	1.041	0.926
宫内窘迫	0.778	4.451	1.057 ~ 4.484	2.177	0.035
重度窒息	1.732	5.676	1.360 ~ 23.505	5.653	0.017
自然分娩	0.384	0.750	0.616 ~ 3.498	1.468	0.386
孕期感染	1.474	5.448	1.266 ~ 15.043	4.365	0.020
胎膜早破 ≥ 8 h	0.533	1.643	0.754 ~ 3.846	1.703	0.200
机械通气 ≥ 7 d	0.243	0.395	0.598 ~ 2.717	1.275	0.530
VAP	0.833	5.537	1.149 ~ 4.600	2.299	0.019

3 讨论

机械通气是治疗新生儿呼吸衰竭常用而有效的方法,它的使用极大提高了危重新生儿的存活率,但存活新生儿,尤其是早产儿,脑损伤的发生却越来越引人注目,其中 PVH-IVH 是早产儿颅内出血最主要的类型。众多研究表明,机械通气是早产儿 PVH-IVH 发生的独立危险因素,尤其是极低出生体重儿 PVH-IVH 发生的重要的围产期高危因素^[6-7]。本研究显示机械通气早产儿 PVH-IVH 发生率高达 41.0%。早产儿 PVH-IVH 的发生与胎龄及出生体重有关,多发生于胎龄 < 32 周,出生体重 < 1500 g 的新生儿,考虑与其中枢神经系统解剖生理上的发育不成熟密切相关。目前认为早产儿 PVH-IVH 的发生机制是其脑室周围室管膜下及小脑软脑膜下存在胚胎生发基质 (germinal matrix, GM),GM 毛细血管丰

富,结构疏松,病理条件下脑血管自主调节功能受损,动脉压突然升高时可导致毛细血管破裂出血;且 GM 层血管壁细胞富含线粒体,耗氧量大,对缺氧异常敏感,易发生坏死、崩裂而出血^[8]。本研究单因素分析显示,胎龄 < 32 周和出生体重 < 1500 g 是机械通气早产儿 PVH-IVH 发生的高危因素,刘敬等^[9]亦报道胎龄越小,出生体重越低,PVH-IVH 的发生率越高。本研究多因素分析还提示出生体重是机械通气早产儿 PVH-IVH 发生的独立危险因素。因此积极预防早产是预防 PVH-IVH 发生的重要途径。机械通气早产儿 PVH-IVH 的发生是多种因素共同作用的结果,本资料单因素和多因素分析均显示,宫内窘迫、生后窒息是机械通气早产儿 PVH-IVH 发生的高危因素,提示产前、产时及产后各种原因引起的缺氧是机械通气早产儿 PVH-IVH 发生的危险因素,与既往报道一致^[10]。各种原因引起的缺氧可引起脑组织缺氧或酸中毒而发生充血水肿,血管壁通透性增高引起渗血或出血;同时早产儿肝脏

合成凝血因子功能尚未完善,缺氧使肝脏合成凝血因子功能更加低下而加重出血。因此,加强围生期监测,积极预防和处理早产儿宫内窘迫及窒息,提高新生儿复苏技术,及时纠正缺氧对降低机械通气早产儿 PVH-IVH 具有重要意义。

引起机械通气早产儿 PVH-IVH 发生的因素很多,近年来感染在早产儿脑损伤中的作用越来越受到关注,感染(包括宫内感染及生后早期感染)与早产儿 PVH-IVH 的发生有关^[11-12]。本资料也证实了孕期感染及早产儿机械通气后继发 VAP 与 PVH-IVH 的发生相关。目前认为细胞因子、炎症介质在 IVH 的发生中起着重要的桥梁作用,尤其是白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)等,这些外源性的细胞因子可通过血脑屏障或改变其通透性进入脑组织,进而造成早产儿脑损伤^[13]。Sorokin 等^[14]研究建议监测母亲血清中 IL-6 和 CRP 的水平作为预测小于 32 周早产儿 IVH 发生的重要指标。

本研究中发现胎膜早破不是机械通气早产儿 PVH-IVH 发生的独立危险因素,但有研究显示,胎膜早破是导致早产发生的重要原因之一,因此对于胎膜早破的孕妇应积极给予抗生素应用,以减少并预防早产的发生^[15-16],从而降低机械通气早产儿 PVH-IVH 的发生。

本研究单因素分析显示机械通气时间 ≥ 7 d 也是早产儿 PVH-IVH 的危险因素,但多因素分析时并无统计学意义。这与 Badiee 等^[17]报道的长时间的机械通气增加 IVH 的发生并不一致,可能与近年来操作人员插管技术的熟练,呼吸机参数调节恰当,血气指标等严密、及时的监测有关。

因此,临床应通过各种途径,降低机械通气早产儿 PVH-IVH 的发生率,如积极预防早产;加强围生期监测,积极预防和处理早产儿宫内窘迫及窒息,提高新生儿复苏技术;对于机械通气的早产儿,正确应用呼吸机,加强辅助通气时各项指标的监测,积极预防和控制感染,及早发现和控制那些导致早产儿脑损伤的危险因素,预防和减少机械通气早产儿 PVH-IVH 的发生,是提高早产儿存活率和改善其日后生存质量的重要措施。

[参 考 文 献]

[1] 陈惠金,范秀芳,高喜容,刘晓红,吴本清,吴高强,等.6 家医院 147 例脑损伤早产儿的多中心随访报告[J]. 中国当代儿科杂

志, 2009,11(3):166-172.

[2] Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? [J]. Brain Dev, 2012, 34(3): 201-205.

[3] 《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. 新生儿常频机械通气常规[J]. 中华儿科杂志,2004,42(5):356-357.

[4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社,2011:706-707.

[5] Department of Health and Human Services. Criteria for defining nosocomial pneumonia [EB/OL]. [2006-08-23]. <http://www.unc.edu/depts/spice/rep-ix-3.html>.

[6] 姜红,宋振凤,李向红,李亮亮,刘燕,刘冬云,等. 极低出生体重儿脑室周围-脑室内出血高危因素分析[J]. 中国实用儿科杂志,2012,27(1):39-41.

[7] 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.

[8] 彭小明,高喜容,孙正香,胡月圆,张榕. 早产儿重度脑室周围-脑室内出血临床高危因素分析[J]. 中国新生儿科杂志,2011,26(6):386-388.

[9] 刘敏,尹晓娟,封志纯. 早产儿脑室周围-脑室内出血研究进展[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(3):435-440.

[10] Moscuza F, Belcari F, Nardini V, Bartoli A, Domenici C, Cuttano A, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns[J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27(5): 319-323.

[11] Kasper DC, Mechtler TP, Bohm J, Petricevic L, Gleiss A, Spergser J, et al. In utero exposure to Ureaplasma spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. J Perinat Med, 2011, 39(3): 331-336.

[12] Ryckman KK, Dagle JM, Kelsey K, Momany AM, Murray J. Replication of genetic associations in the inflammation, complement, and coagulation pathways with intraventricular hemorrhage in LBW preterm neonates[J]. Pediatr Res, 2011, 70(1): 90-95.

[13] Babnik J, Stucin-Gantar I, Kornhauser-Cerar L, Sinkovec J, Wraber B, Derganc M. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants[J]. Biol Neonate, 2006, 90(2): 113-121.

[14] Sorokin Y, Romero R, Mele L, Wapner RJ, Iams JD, Dudley DJ, et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes[J]. Am J Perinatal, 2010, 27(8): 631-640.

[15] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update[J]. Neonatology, 2010, 97(4): 402-417.

[16] 徐发林,别静洋. 不同原因所致早产儿的临床特征[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(8):582-583.

[17] Badiee Z. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. Associated risk factors in Isfahan, Iran[J]. Saudi Med J, 2007, 28(9): 1362-1366.

(本文编辑:邓芳明)