

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.08.002

论著·临床研究

超低和极低出生体重儿神经发育结局及影响因素分析

张琼 吴运芹 庄严 曹婧 高喜容

(湖南省儿童医院新生儿一科, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 评估超低/极低出生体重儿(ELBWI和VLBWI)在纠正年龄(CA)18月时神经发育结局,探讨影响神经发育结局的因素。**方法** 收集2013年1月至2014年6月入住新生儿重症监护病房并存活出院的ELBWI和VLBWI病例,在CA40周、1、3、6、12、18月定期随访,评估神经发育结局。按神经发育状况分为神经发育正常组和神经发育异常组,比较两组临床资料的差异,分析ELBWI和VLBWI神经发育的危险因素。**结果** 共338例ELBWI和VLBWI纳入研究,15例在住院期间死亡。CA18月时,145例(44.9%)存活且随访资料完整,75例(23.2%)死亡,失访103例(31.9%)。CA18月时,145例患儿中神经发育损伤71例(49.0%),3例(2.1%)脑性瘫痪;未发现单眼或双眼失明的视觉损伤及需要助听器的听觉损伤。Logistic回归分析发现BPD和败血症是ELBWI和VLBWI神经发育异常的独立危险因素($OR=3.530$, $P<0.001$; $OR=2.528$, $P=0.035$),BPD发生程度越重,神经发育异常的发生率越高。**结论** 败血症、BPD(尤其是重度BPD)是ELBWI和VLBWI神经发育异常的危险因素。[中国当代儿科杂志, 2016, 18(8): 683-687]

[关键词] 随访;神经发育结局;危险因素;超低出生体重儿;极低出生体重儿

Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight and very low birth weight infants and related influencing factors

ZHANG Qiong, WU Yun-Qin, ZHUANG Yan, CAO Jing, GAO Xi-Rong. Department of Neonatology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Gao X-R, Email: gaoxirong@126.com)

Abstract: Objective To investigate the neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight (ELBW) and very low birth weight (VLBW) infants at a corrected age (CA) of 18 months and related factors influencing the outcomes. **Methods** The ELBW and VLBW infants who were admitted to the neonatal intensive care unit, survived, and discharged between January 2013 June 2014 were enrolled. These infants were followed up at CAs of 40 weeks and 1, 3, 6, 12, and 18 months to evaluate the neurodevelopmental outcomes. According to the neurodevelopmental status, the infants were divided into normal and abnormal neurodevelopment groups. The differences in clinical data were compared, and the risk factors for abnormal neurodevelopment in ELBW and VLBW infants were analyzed. **Results** A total of 338 ELBW and VLBW infants were enrolled, and 15 died during hospitalization. At the CA of 18 months, 145 infants (44.9%) survived and had complete follow-up data, 75 (23.2%) died, and 103 (31.9%) were lost to follow-up. Of the 145 infants who survived and had complete follow-up data, 71 (49.0%) had neurodevelopmental impairment (NDI), and 3 (2.1%) had cerebral palsy. No infants experienced visual damage with blindness in one or both eyes or hearing loss with a need for hearing aid. The logistic regression analysis showed that bronchopulmonary dysplasia (BDP) ($OR=3.530$, $P<0.001$) and sepsis ($OR=2.528$, $P=0.035$) were independent risk factors for NDI in ELBW and VLBW infants, and the incidence of NDI increased with the severity of BDP. **Conclusions** Sepsis and BPD, especially severe BPD, are risk factors for NDI in ELBW and VLBW infants. [Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(8): 683-687]

Key words: Follow-up; Neurodevelopmental outcome; Risk factor; Extremely low birth weight infant; Very low birth weight infant

[收稿日期] 2016-03-25; [接受日期] 2016-07-01

[基金项目] 湖南省卫生计生委科研计划课题“改善超低出生体重儿生存状况的对策研究”(B2014-126)。

[作者简介] 张琼,女,硕士研究生。

[通信作者] 高喜容,女,教授,主任医师。

近年来随着围产医学技术的进步,超低和极低出生体重儿(ELBWI和VLBWI)的出生率、救治存活率均逐年提高^[1-2]。ELBWI和VLBWI全身各器官的结构、功能发育极其不成熟,早期疾病救治、出院后发育结局一直是国内外新生儿领域关注的重点问题^[3-4]。国外随访发现,虽然ELBWI和VLBWI的存活率有了显著提高,但其神经系统伤残及远期神经发育障碍等发生率并没有相应减少,给社会和家庭造成了极大的负担^[5],目前国内相关报道少见。为此,本研究收集本院NICU收治的ELBWI和VLBWI病例,随访到纠正年龄(correct age, CA)18月,评估神经发育结局,初步探讨神经发育的影响因素,为早期临床救治提供指导,以改善ELBWI和VLBWI神经发育结局,提高生存质量。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:2013年1月至2014年6月本医院NICU收治的ELBWI和VLBWI。排除标准:患有染色体异常、遗传代谢性疾病等影响神经发育的先天性疾病。

1.2 研究方法

(1)在CA40周进行新生儿神经行为测定(NBNA)。

(2)在CA40周、1、3、6、12、18月使用婴幼儿智能发育量表评估神经发育,包括智力发育指数(mental development index, MDI)和心理运动发育指数(psycho-motor development index, PDI)。

(3)CA40周、1、3、6、12、18月定期随访脑干听觉电位检查。

(4)CA40周、1、3、6、12、18月定期随访眼底检查。

(5)根据美国国立儿童健康与人类发育研究所标准^[6]和国内神经发育损伤(neurodevelopmental impairment, NDI)诊断标准^[7]进行NDI评估,出现以下任一项即可诊断神经发育异常:CA12月以后检测MDI<70分或PDI<70分;双眼失明;双耳听力丧失;脑性瘫痪。

随访过程中发现有任何神经发育异常等情况,

均按照本院各专科治疗方案进行早期的干预、纠正。

1.3 神经发育异常影响因素分析

随访到CA18月的ELBWI和VLBWI按神经发育状况分为神经发育正常组和神经发育异常组,对产前因素(试管婴儿、产前激素、多胎、剖宫产、胎膜早破 ≥ 18 h)、出生时情况(胎龄、出生体重、男性、出生1min Apgar评分、5min Apgar评分)、住院期间并发症[呼吸窘迫综合征(NRDS)、低血糖、支气管肺发育不良(BPD)、动脉导管未闭(PDA)、坏死性小肠结肠炎(NEC)、早产儿视网膜病变(ROP)、败血症)、治疗措施[表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)、机械通气时间、氧疗时间、布洛芬、地塞米松]进行分析,探讨影响神经发育的危险因素。

1.4 疾病诊断标准

超低出生体重、极低出生体重、NRDS、ROP、败血症、BPD等诊断标准均根据《实用新生儿学》第4版^[8]。脑性瘫痪(简称脑瘫)定义为多种原因引起非进行性脑损伤和发育缺陷所致中枢性运动障碍及姿势异常^[9]。

1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0软件进行处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示,组间比较采用 t 检验或非参数检验;计数资料以频数和率表示,组间比较采用卡方检验或卡方分割检验;多因素分析采用logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共338例ELBWI和VLBWI纳入研究,其中15例在住院期间死亡。对存活出院的323例ELBWI/VLBW,随访到CA18月时,145例(44.9%)存活且随访资料完整,75例(23.2%)死亡,103例(31.9%)失访。145例患儿中,其中男性100例(69.0%),女性45例(31.0%),胎龄25.9~38.4(29.5 ± 2.1)周,出生体重700~1490(1196.9 ± 204.3)g,其中出生体重<1000g者35例(24.1%),1000~1499g者110例(75.9%)。

2.2 神经发育结局

CA18月时,发现神经发育损伤者71例(49.0%),单纯MDI<70分者17例(11.7%),单纯PDI<70分者35例(24.1%),MDI和PDI均<70分者20例(13.8%),3例(2.1%)脑瘫,其中1例(0.7%)脑瘫合并癫痫。未发现单眼或双眼失明的视觉损伤及需要助听器的听觉损伤。

2.3 ELBWI和VLBWI神经发育影响单因素分析

本研究发现神经发育异常组机械通气时间和氧疗时间明显长于神经发育正常组,BPD发生率、地塞米松使用率也明显高于神经发育正常组,差异有统计学意义。见表1。

表1 ELBWI和VLBWI神经发育结局的单因素分析

[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	神经发育正常组($n=74$)	神经发育异常组($n=71$)	$\chi^2(t)$ 值	P值
试管婴儿	19(25)	21(29)	0.276	0.711
产前激素使用	45(60)	41(57)	0.141	0.738
多胎	31(42)	30(41)	0.002	1.000
剖宫产	26(35)	24(33)	0.028	1.000
胎膜早破 ≥ 18 h	31(41)	27(38)	0.225	0.735
胎龄(周)	29.8 $\pm$ 2.2	29.2 $\pm$ 2.0	(1.807)	0.073
出生体重(g)	1211 $\pm$ 204	1182 $\pm$ 205	(0.861)	0.391
男性	46(62)	54(76)	3.268	0.076
1min Apgar评分(分)	7.2 $\pm$ 2.4	7.2 $\pm$ 2.2	(0.196)	0.845
5min Apgar评分(分)	8.6 $\pm$ 1.5	8.5 $\pm$ 1.4	(0.580)	0.563
NRDS	44(59)	45(63)	0.235	0.733
低血糖	13(17)	15(21)	0.295	0.676
BPD	39(52)	62(87)	20.548	<0.001
NEC	4(5)	5(7)	0.167	0.742
ROP	24(47)	40(56)	1.186	0.320
败血症	20(27)	30(42)	3.718	0.058
PDA	16(21)	22(31)	1.643	0.257
PS	29(39)	35(49)	1.501	0.245
机械通气时间(d)	8 $\pm$ 15	25 $\pm$ 22	(5.370)	<0.001
氧疗时间(d)	42 $\pm$ 33	64 $\pm$ 27	(4.323)	<0.001
布洛芬	6(8)	5(7)	0.006	1.000
地塞米松	6(8)	17(23)	6.808	0.012

另外,本研究将145例患儿分为非BPD、轻度BPD、中度BPD、重度BPD等4组,发现4组患儿神经发育结局的差异有统计学意义($\chi^2=36.167$, $P<0.001$)。根据卡方分割检验原则,对相邻两组分别进行卡方检验,发现重度BPD组的神经发育异常发生率明显高于中度BPD组($\chi^2=8.427$, $P=0.006$);其它相邻组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。再将轻度BPD组、中度BPD组合并为轻中度BPD组,与非BPD组、重度BPD组进行比较,发现轻中度BPD组神经发育异常发生率高于非度BPD组,重度BPD组的神经发育异常发生率高于轻中度BPD组,差异均有统计学意义($\chi^2=34.648$, $P=0.006$)。见表2,3。

表2 不同BPD组患儿神经发育结局 [$n(\%)$]

分组	例数	神经发育正常	神经发育异常
非BPD	44	35(80)	9(21)
轻度BPD	23	15(65)	8(35)
中度BPD	33	16(49)	17(52)
重度BPD	45	8(18)	37(82)
χ^2 值		36.167	
P值		<0.001	

表3 三组BPD患儿神经发育结局 [$n(\%)$]

分组	例数	神经发育正常	神经发育异常
非BPD	44	35(80)	9(21)
轻中度BPD	56	31(55)	25(45)
重度BPD	45	8(18)	37(82)
χ^2 值		34.648	
P值		0.006	

2.4 ELBWI和VLBWI神经发育影响多因素分析

以神经发育状况(正常或异常)为应变量,上述临床资料中可能的危险因素(以 $P<0.2$ 为标准)为自变量(胎龄、男性、地塞米松、机械通气时间、BPD程度、败血症),进行logistic逐步回归分析,发现BPD、败血症是ELBWI和VLBWI发生神经发育损伤的危险因素($OR=3.530$, $P<0.001$; $OR=2.528$, $P=0.035$)。见表4。

表 4 神经发育结局影响因素的 logistic 逐步回归分析

变量	B	S.E	Wald χ^2	df	P 值	OR 值	95%CI
胎龄	0.008	0.118	0.005	1	0.943	1.009	0.801~1.271
男性	0.490	0.451	1.181	1	0.277	1.632	0.675~3.947
地塞米松	0.775	0.636	1.483	1	0.223	2.171	0.623~7.557
机械通气时间	0.018	0.016	1.302	1	0.254	1.019	0.987~1.051
氧疗时间	-0.026	0.014	3.669	1	0.055	0.974	0.949~1.001
BPD 程度	1.261	0.320	15.528	1	0.000	3.530	1.885~6.612
败血症	0.927	0.439	4.461	1	0.035	2.528	1.069~5.978

3 讨论

随着现代医学的进步, ELBWI 和 VLBWI 出生率显著增加^[1], 产前糖皮质激素、出生后 PS 的使用、机械通气策略的改善显著提高了存活率, 降低了死亡率。但国外研究报道显示, 在婴幼儿期、学龄前、青春期甚至成年早期, ELBWI 和 VLBWI 仍有较高比例的神经发育损害^[5,10]。

本研究中, ELBWI 和 VLBWI 在 CA18 月时神经发育损伤发生率为 49.0%, 脑瘫发生率为 2.1%, Cejas 等^[11]对 116 例 ELBWI 和 VLBWI 进行研究, 发现 2 岁时神经发育损伤的发生率为 31.1%, 视力损伤为 1.7%, 耳聋 1 例 (0.9%)。翟倩等^[12]对 73 例 ELBWI 和 VLBWI 进行研究, 发现 CA 18~24 月时神经发育损伤发生率为 21.9%。与文献报道的数据相比较, 本研究的 ELBWI 和 VLBWI 神经发育损伤发生率较高, 可能与家长受教育水平、社会经济地位、出院后指导管理、家长依从性等因素相关。一项对亚洲发达国家出生的 VLBWI 在青少年期的调查研究发现, 神经发育异常发生率达 52.5%, 其中 24.6% 为脑瘫, 21.3% 有智力障碍^[13]。本研究的患儿中脑瘫发生率较低, 可能与本研究样本量少, 部分患儿失访有关。

有研究对 6090 例 ELBWI 进行随访, 发现到 CA18~22 月时 MDI<70 分者发生率为 41%, PDI<70 分占 11%^[14]。翟倩等^[12]报道, 73 例 ELBWI 和 VLBWI 在 CA18~24 月龄时, 单纯 MDI<70 分者占 2.7%, 单纯 PDI<70 分者占 8.2%, MDI、PDI 均 <70 分者占 9.6%。本研究中 MDI<70 分者占 11.7%, 单纯 PDI<70 分者占 24.1%, MDI 和 PDI 均 <70 分者占 13.8%, 与文献报道比较, 本研究中 PDI<70 分的发生率较高, 可能是 ELBWI 和 VLBWI 出院后家庭管理、随访系统不够完善,

家长随访意识薄弱、依从性差, 未能在早期发现运动发育异常并开始早期干预。

ELBWI 和 VLBWI 出生时神经系统发育不成熟, 易受缺氧、缺血、感染等影响^[15]。本研究发现败血症、BPD 是 ELBWI 和 VLBWI 神经发育损伤的危险因素。Shah 等^[16]报道败血症是极早早产儿发生神经发育损伤的危险因素。曹云^[17]指出早产儿败血症严重影响神经发育的机制可能如下:

(1) 细菌产物和细胞因子直接损伤脑、肺等器官; (2) 低血压可以导致脑缺血再灌注损伤; (3) 败血症的发生反映早产儿疾病的严重程度; (4) 与早产儿未成熟相关。国外研究发现, 541 例 ELBWI 中发生败血症的患儿在 CA 2 岁时神经发育损伤、脑瘫发生率较未发生败血症者风险分别增加 2 倍、3 倍, 多因素分析显示败血症是神经发育不良结局的独立危险因素^[18]。本研究也发现败血症是 ELBWI 和 VLBWI 在 CA18 月龄时发生神经发育异常的危险因素, 提示预防感染仍是 NICU 艰巨而迫切的任务。

BPD 是早产儿的常见严重呼吸系统疾病, 也是导致死亡及影响其生存质量的重要原因^[19], 发生率呈逐年增高趋势^[20]。Koo 等^[21]报道, BPD 是 ELBWI 在 CA18~24 月出现神经系统并发症的危险因素, 究其原因, 可能与气道狭窄造成缺氧、呼吸衰竭、机械通气时间长、糖皮质激素使用增多、热量不足等有关^[22]。本研究中, 神经发育异常患儿中有 87% 发生了 BPD, 明显高于非 BPD 患儿, 而且多因素分析显示 BPD 是 ELBWI 和 VLBWI 神经发育损伤的独立危险因素。Landry 等^[10]报道 ELBWI 和 VLBWI 合并 BPD 时神经发育损害发生率是 20.4%。本研究中也发现 BPD 发生程度越严重, ELBWI 和 VLBWI 神经发育损伤的发生率越高。Padula 等^[23]研究报道, 重度 BPD 主要发生在胎龄

<32周早产儿,并且与神经发育损害、脑瘫的发生密切相关。本研究也发现,重度BPD患儿神经发育损伤的发生率明显高于轻度、中度BPD患儿的发生率。

有研究显示,机械通气是ELBWI和VLBWI导致神经发育损害的危险因素^[13],同时Meta分析发现使用地塞米松可影响早产儿脑部发育,脑瘫或合并中重度残疾的发生率可达到35%^[24]。但是本研究未发现机械通气时间和地塞米松使用为ELBWI和VLBWI神经发育损伤的危险因素,可能与本研究样本量较少有关,还需要进一步加大样本量后进行研究。

综上,ELBWI和VLBWI是神经发育损害的高危人群,加强随访管理,严密监测体格增长和神经系统发育情况,及时发现并尽早给予适当干预,是减少神经系统不良预后、提高生存质量的关键所在。

【参 考 文 献】

- [1] 李娟,王庆红,吴红敏,等. 2005年中国城市产科新生儿出生状况调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(1): 7-10.
- [2] Jang DH, Sung IY, Jeon JY, et al. Neurodevelopmental outcomes in very low-birth-weight infants in Korea: 1998-2007 vs 1989-1997[J]. J Child Neurol, 2011, 26(11): 1405-1410.
- [3] Johnson S, Hollis C, Kochhar P, et al. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2010, 49(5): 453-463.e1.
- [4] 庄严,高喜容,刘新晖,等. 超低出生体重儿165例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 736-738.
- [5] Carraro S, Giordano G, Pirillo P, et al. Airway metabolic anomalies in adolescents with bronchopulmonary dysplasia: new insights from the metabolomic approach[J]. J Pediatr, 2015, 166(2): 234-239.e1.
- [6] Vohr BR. How should we report early childhood outcomes of very low birth weight infants?[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, 12(5): 355-362.
- [7] 丁艳华,徐秀,冯玲英,等. 贝莉婴儿发育量表-Ⅱ在中国的引进和使用初探[J]. 中国儿童保健杂志, 2007, 15(2): 147-148.
- [8] 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.
- [9] 李晓捷,唐久来,马丙祥,等. 脑性瘫痪的定义、诊断标准及临床分型[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(19): 1520.
- [10] Landry JS, Chan T, Lands L, et al. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function[J]. Can Respir J, 2011, 18(5): 265-270.
- [11] Cejas G, Gómez Y, Roca Mdel C, et al. Neurodevelopment of very low birth weight infants in the first two years of life in a Havana tertiary care hospital[J]. MEDICC Rev, 2015, 17(1): 14-17.
- [12] 翟倩,曹云,王艺,等. 极低和超低出生体重儿神经发育预后及其影响因素[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 1(16): 15-19.
- [13] Yang P, Chen YH, Yen CF, et al. Psychiatric diagnoses, emotional-behavioral symptoms and functional outcomes in adolescents born preterm with very low birth weights[J]. Child Psychiatry Hum Dev, 2015, 46(3): 358-366.
- [14] Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, et al. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months[J]. Pediatrics, 2009, 124(1): 112-121.
- [15] Xiong T, Gonzalez F, Mu DZ. An overview of risk factors for poor neurodevelopmental outcome associated with prematurity[J]. World J Pediatr, 2012, 8(4): 293-300.
- [16] Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term[J]. J Pediatr, 2008, 153(2): 170-175.
- [17] 曹云. 超低出生体重儿晚发型感染与预后结局[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(1): 29-33.
- [18] Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants[J]. Pediatrics, 2011, 128(2): e348-e357.
- [19] Jain D, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014, 100(3): 134-144.
- [20] Sampath V, Garland JS, Helbling D, et al. Antioxidant response genes sequence variants and BPD susceptibility in VLBW infants[J]. Pediatr Res, 2015, 77(3): 477-483.
- [21] Koo KY, Kim JE, Lee SM, et al. Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants[J]. Korean J Pediatr, 2010, 53(6): 694-700.
- [22] Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008[J]. BMC Pediatr, 2012, 12: 198.
- [23] Padula MA, Grover TR, Brozanski B, et al. Therapeutic interventions and short-term outcomes for infants with severe bronchopulmonary dysplasia born at <32 weeks' gestation [J]. J Perinatol, 2013, 33(11): 877-881.
- [24] 全美盈,李正红. 地塞米松治疗或预防早产儿慢性肺疾病远期预后的Meta分析[J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(8): 616-621.

(本文编辑: 王庆红)