论著 · 临床研究

超低出生体重儿大量肺出血高危因素与 临床特征分析

陈丹 王萌 王欣 丁学伟 巴瑞华 毛健

(中国医科大学附属盛京医院新生儿内科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 探讨超低出生体重儿 (ELBW) 大量肺出血 (MPH) 的常见高危因素, 并对其临床特点进行分析。**方法** 211 例 ELBW 患儿分为 MPH 组 (35 例) 和无肺出血的对照组 (176 例)。比较两组临床特征、病死率及并发症的差异, 并采用多因素 logistic 回归分析探讨 MPH 的高危因素。**结果** MPH 组患儿胎龄、出生体重及 5 min Apgar 评分均低于对照组 ($P<0.05$), 而新生儿呼吸窘迫综合征 (RDS)、动脉导管未闭 (PDA)、早发型败血症 (EOS) 及颅内出血的发生率、肺表面活性物质 (PS) 使用率、病死率均明显高于对照组 ($P<0.01$)。多因素 logistic 回归分析显示, 5 min Apgar 评分是 MPH 发生的保护因素 ($OR=0.666, P<0.05$), 而合并 PDA 和 EOS 是 MPH 发生的危险因素 (分别 $OR=3.717, 3.276$, 均 $P<0.05$)。在正常出院的患儿中, MPH 组的辅助通气时间长于对照组, 呼吸机相关性肺炎 (VAP) 的发生率高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 较高的 5 min Apgar 评分可降低 ELBW 患儿 MPH 发生的危险, 而合并 PDA 和 EOS 可增加 ELBW 患儿 MPH 发生的危险。MPH 患儿机械通气时间更长, 病死率及 VAP、颅内出血的发生率更高。 [中国当代儿科杂志, 2017, 19(1): 54-58]

[关键词] 肺出血; 高危因素; 临床特征; 超低出生体重儿

High-risk factors and clinical characteristics of massive pulmonary hemorrhage in infants with extremely low birth weight

CHEN Dan, WANG Meng, WANG Xin, DING Xue-Wei, BA Rui-Hua, MAO Jian. Department of Neonatology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Mao J, Email: maojian827@aliyun.com)

Abstract: Objective To explore the high-risk factors and analyze the clinical characteristics of massive pulmonary hemorrhage (MPH) in infants with extremely low birth weight (ELBW). **Methods** Two hundred and eleven ELBW infants were included in this study. Thirty-five ELBW infants who were diagnosed with MPH were labelled as the MPH group, and 176 ELBW infants without pulmonary hemorrhage were labelled as the control group. The differences in clinical characteristics, mortality rate, and incidence of complications between the two groups were analysed. The high-risk factors for MPH were identified by multiple logistic regression analysis. **Results** The MPH group had significantly lower gestational age, birth weight, and 5-minute Apgar score than the control group ($P<0.05$). The MPH group had significantly higher rates of neonatal respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus (PDA), early-onset sepsis (EOS), intracranial hemorrhage, pulmonary surfactant utilization, and death compared with the control group ($P<0.01$). The multiple logistic regression analysis showed that 5-minute Apgar score was a protective factor for MPH ($OR=0.666, P<0.05$), and that PDA and EOS were risk factors for MPH ($OR=3.717, 3.276$ respectively; $P<0.01$). In the infants who were discharged normally, the MPH group had a longer duration of auxiliary ventilation and a higher incidence rate of ventilator-associated pneumonia (VAP) compared with the control group ($P<0.05$). **Conclusions** A higher 5-minute Apgar score is associated a decreased risk for MPH, and the presence of PDA or EOS is associated an increased risk for MPH in ELBW infants. ELBW infants with MPH have a prolonged mechanical ventilation, a higher mortality, and higher incidence rates of VAP and intracranial hemorrhage compared with those without pulmonary hemorrhage. [Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(1): 54-58]

Key words: Pulmonary hemorrhage; High-risk factor; Clinical characteristics; Extremely low birth weight infant

[收稿日期] 2016-08-05; [接受日期] 2016-10-14

[作者简介] 陈丹, 女, 硕士, 讲师。

[通信作者] 毛健, 男, 教授。

肺出血 (pulmonary hemorrhage, PH) 是早产儿常见的并发症, 病死率较高。PH 的发生率在不同的报道中有所不同^[1-3], 其中大量肺出血 (massive pulmonary hemorrhage, MPH) 的发生率为 4%^[3]。PH 临床症状明显时, 出血量通常较大, 同时死亡的风险增加^[4-5]。目前国内外关于 PH 的研究主要集中在极低出生体重 (VLBW) 患儿或胎龄小于 30 周的早产儿, 而且国内也没有仅针对超低出生体重 (extremely low birth weight, ELBW) 患儿的研究, 而临床上 ELBW 患儿的生理特点与 VLBW 患儿并不完全一致^[6]。本研究希望通过对发生 MPH 的 ELBW 患儿进行分析, 探讨该群体 MPH 发生的高危因素及临床特点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 1 月至 2015 年 12 月我院收治的 35 例发生 MPH 的 ELBW 患儿为肺出血组 (MPH 组)。MPH 是指气管插管内出现新鲜血, 血液中红细胞压积下降 10% 以上以及胸片上新出现的透过度下降^[1]; 同期未发生 PH 的 ELBW 患儿 176 例为对照组。两组中正常出院患儿 (指生长发育良好, 生命体征平稳, 除外死亡、病情危重退院及家属等其他因素退院的患儿) 120 例, 其中 MPH 组 6 例, 对照组 114 例。正常出院患儿均完善头颅磁共振检查。

纳入标准: (1) 出生体重 <1000 g; (2) 符合新生儿 MPH 诊断标准^[1,7]。

排除标准: (1) 存活时间 <12 h; (2) 先天性畸形或遗传代谢病的患儿。

1.2 资料采集

(1) 病史资料: 包括患儿胎龄、出生体重、性别、1 min 及 5 min Apgar 评分、出生方式、是否为小于胎龄儿; 孕母是否有妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎膜早破、胎盘早剥、产前感染、产前激素使用病史。

(2) 临床资料: 包括是否有新生儿呼吸窘迫综合征 (RDS)、动脉导管未闭 (PDA)、早发型

败血症 (early-onset septicemia, EOS)、呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)、晚发型败血症 (late-onset septicemia, LOS) 及是否应用肺泡表面活性物质 (PS)、辅助通气时间、吸氧时间及住院时间。

(3) 死亡及主要合并症情况: 包括死亡、颅内出血、支气管肺发育不良 (BPD)、坏死性小肠结肠炎 (NEC)、早产儿视网膜病 (ROP) 的发生情况。其中颅内出血通过头颅磁共振或腰椎穿刺液性质确诊。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归性分析对危险因素进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究纳入的 211 例 ELBW 患儿中, MPH 患儿 35 例 (16.6%), 死亡 19 例, 正常出院 6 例, 非正常出院 10 例; MPH 发生时间为生后 12~70 h, 平均 40 ± 16 h; MPH 患儿中应用 PS 4 例 (11%), 无创通气 3 例 (9%), 有创通气 32 例 (91%)。对照组患儿中, 死亡 18 例, 正常出院 120 例, 非正常出院 38 例。

2.2 单因素分析结果

对照组患儿胎龄及出生体重均大于 MPH 组 ($P < 0.05$), 生后 5 min Apgar 评分均高于 MPH 组 ($P < 0.01$); MPH 组患儿 RDS、PDA、EOS 的发生率及 PS 的使用率均大于对照组 ($P < 0.01$); 两组性别、出生方式、是否为小于胎龄儿、1 min Apgar 评分、孕母妊高症、妊娠期糖尿病、胎膜早破、胎盘早剥、产前感染发生率及产前激素、产房插管的使用率、VAP 及 LOS 的发生率的差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 MPH 高危因素的单因素分析 [($\bar{x} \pm s$) 或 n (%)]

项目	对照组 ($n=176$)	MPH 组 ($n=35$)	t/χ^2 值	P 值
胎龄 (周)	28.5 ± 1.9	27.1 ± 1.7	2.712	0.007
出生体重 (g)	867 ± 114	810 ± 138	2.568	0.011
男性	93 (53)	19 (54)	0.024	0.876
剖宫产	111(63)	18 (51)	1.665	0.197
小于胎龄儿	62(35)	7(20)	3.076	0.079
Apgar 评分				
1 min	5 ± 2	5 ± 2	1.833	0.068
5 min	8 ± 1	7 ± 2	3.248	0.002
妊娠期高血压	78(44)	14(40)	0.221	0.638
妊娠期糖尿病	23(13)	8(23)	2.232	0.135
胎膜早破	37(21)	5(14)	0.831	0.362
胎盘早剥	12(7)	4(11)	0.885	0.347
产前感染	26(15)	4(11)	0.268	0.605
产前激素	50(28)	6(17)	1.948	0.163
产房插管	85(48)	22(63)	2.477	0.116
RDS	120(68)	35(100)	15.160	<0.001
PDA	32(18)	15(43)	10.267	0.001
PS 使用	106(60)	31(89)	10.300	0.001
EOS	34(19)	15(75)	9.072	0.003
LOS	59(34)	8 (23)	1.532	0.216

注: [RDS] 呼吸窘迫综合征; [PDA] 动脉导管未闭; [PS] 肺泡表面活性物质; [EOS] 早发型败血症; [LOS] 晚发型败血症。

2.3 多因素 logistic 回归分析结果

将单因素分析有意义的因素(胎龄、出生体重、5 min Apgar 评分、RDS、PDA、PS 使用、EOS) 纳入多因素 logistic 回归模型中, 发现 5 min Apgar 评分越高, MPH 的发生率越低, 说明较高的 5 min Apgar 评分是 MPH 的保护因素, 而合并 PDA、EOS 是 MPH 发生的独立危险因素, 见表 2。

2.4 并发症及预后分析

MPH 组患儿死亡及颅内出血的发生率高于对照组 ($P<0.01$); 而 BPD、NEC 及 ROP 的发生率在两组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.5 两组正常出院患儿临床资料比较

在正常出院的 126 例患儿中, MPH 组辅助通气时间及 VAP 的发生率高于对照组 ($P<0.01$); 两组吸氧时间、住院时间及 LOS 发生率的差异均无统计学意义。同时两组患儿颅内出血、BPD、NEC 及 ROP 的发生率的差异均无统计学意义。见表 4。

表 2 MPH 高危因素的 logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
胎龄	-0.054	0.151	0.126	0.722	0.948	0.705~1.274
出生体重	-0.001	0.002	0.404	0.525	0.999	0.995~1.002
5 min Apgar 评分	-0.406	0.149	7.470	0.006	0.666	0.498~0.892
RDS	-19.423	5166.080	0.000	0.997	0.000	0.000
PDA	1.313	0.439	8.935	0.003	3.717	1.572~8.793
PS 使用	0.276	0.658	0.176	0.675	1.317	0.363~4.779
EOS	1.187	0.436	7.410	0.006	0.337	1.394~7.699

注: [RDS] 呼吸窘迫综合征; [PDA] 动脉导管未闭; [PS] 肺泡表面活性物质; [EOS] 早发型败血症。

表 3 两组并发症及预后比较 [n (%)]

组别	例数	死亡	颅内出血	BPD	NEC	ROP
对照组	176	18(10)	13(7)	58(33)	11(6)	18(10)
MPH 组	35	19(54)	3(9)	10(29)	1(3)	5(14)
χ^2 值		39.190	17.355	0.257	0.627	0.495
P 值		<0.001	<0.001	0.612	0.429	0.482

注: [BPD] 支气管肺发育不良; [NEC] 坏死性小肠结肠炎; [ROP] 早产儿视网膜病。

表 4 两组正常出院患儿临床资料的比较

组别	例数	辅助通气时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	吸氧时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	VAP [n(%)]	LOS [n(%)]
对照组	120	8.3 ± 6.4	21 ± 19	70 ± 29	4(3)	53(44)
MPH 组	6	37.7 ± 15.1	18 ± 14	79 ± 10	2(33)	2(33)
t/χ^2 值		-4.301	0.345	-0.696	11.340	0.273
P 值		<0.001	0.730	0.488	0.001	0.602

注: [VAP]呼吸机相关性肺炎; [LOS]晚发型败血症。

3 讨论

PH 是 EBLW 患儿常见的并发症, 病死率及致残率极高^[5]。PH 的发生率报道不尽相同, Lin 等^[1]报道 VLBW 患儿 PH 的发生率为 5.9%, Kluckow 等^[2]报道胎龄 <30 周 PH 的发生率为 9.5%。另外一项研究显示活产儿 PH 的发生率为 6.7%, <1500 g 为 8%, <1000 g 为 11%^[8]。

关于 PH 的病因, 目前并不十分清楚^[9]。本研究中 MPH 组胎龄、出生体重均小于对照组, 5 min Apgar 评分低于对照组, 与相关研究一致^[3,5], 而且 MPH 组患儿 PDA 的发生率明显高于对照组, 是 MPH 的独立高危因素。PDA 可以引起左向右分流, 从而导致肺血管床的高流量及高压状态, 尤其是应用过 PS, 肺血管阻力迅速下降, 导管分流致肺血流增加, 从而引起 PH。Kluckow 等^[2]报道 PH 与明显的导管分流及肺脏高血流量相关, 导管直径和右室流出量增加可能导致早期的 PH。大导管的患儿早期应用吲哚美辛, PH 的发生率低于未使用吲哚美辛治疗患儿 (2% vs 21%), 生后 1 周内预防性使用吲哚美辛可以将 PH 减少 35%^[10]。本研究发现 MPH 组患儿 RDS 的发生率和 PS 的使用率均高于对照组, 考虑渗透性增高发生肺水肿, 毛细血管充血从而引起 PH, 而 PS 也可使肺血流迅速增多, 从而引起 PH^[4]。另外, 本研究发现 EOS 是 MPH 发生的独立危险因素, 而 LOS 则与 PH 发生无明显关系。宫内或出生时发生感染, 内毒素的释放及微血管通透性的增高可能会引起 PH。多因素 logistic 回归分析发现较高的 5 min Apgar 评分是 MPH 的保护因素, 说明生后 5 min 内建立有效的通气, 保证循环功能正常能够降低 PH 的发生。有研究报道, 小于胎龄儿及产房插管是 PH 高危的因素^[4,11], 但本研究未发现两者与 PH 的发生相关。

另外, 本研究发现孕母的一些高危因素, 如

妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎膜早破、胎盘早剥、产前感染及激素的应用与新生儿 MPH 无相关性, 提示孕母的一些常见疾病不会影响 PH 的发生。

有研究发现 PH 是 VLBW 患儿重要的合并症, 可增加患儿的病死率及致残率^[12]。本研究中 211 例 EBLW 患儿中, MPH 组的病死率明显高于对照组。Tsou 等^[13]关于 1997~2006 年间早产儿死亡原因的研究发现, 10.5% 的早产儿死亡原因为 PH。

本研究发现, MPH 组颅内出血的发生率高于对照组, 提示 MPH 可以引起脑血流变化、凝血功能障碍、缺氧导致颅内出血。MPH 组患儿机械通气时间较对照组长, VAP 的发生率也明显高于对照组, 提示 PH 后发生的肺损伤需要一定时间修复, 而且机械通气时间越长, 发生 VAP 的风险越大。

综上, 本研究发现较高的 5 min Apgar 评分是 EBLW 患儿发生 MPH 的保护因素, 而合并 PDA、EOS 是发生 MPH 的危险因素。发生 PH 的 EBLW 患儿病死率及发生颅内出血的风险更高, 应用机械通气时间更长, 发生 VAP 的可能性更大。但是由于本研究中病例较少, 研究结果可能存在偏倚。继续收集相关病例, 进行大样本分析是本课题组下一步工作的重点。

[参 考 文 献]

- [1] Lin TW, Su BH, Lin HC, et al. Risk factors of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: a two-year retrospective study[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2000, 41(5): 255-258.
- [2] Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage[J]. J Pediatr, 2000, 137(1): 68-72.
- [3] Chen YY, Wang HP, Lin SM, et al. Pulmonary hemorrhage in very low-birthweight infants: risk factors and management[J]. Pediatr Int, 2012, 54(6): 743-747.
- [4] Zahr RA, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal pulmonary

- hemorrhage[J]. Neo Reviews, 2012, 13(5): 302-306.
- [5] Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (7): CD005254.
- [6] Ringer SA. Care of the extremely low birth weight infant[M]// Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, et al. Manual of Neonatal Care. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 154-165.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿肺出血的诊断及治疗方案 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(4): 248.
- [8] Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns[J]. J Pediatr (Rio J), 2014, 90(3): 316-322.
- [9] Hansen TN, Corbet A. Pulmonary physiology of the newborn[M]// Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, et al. Avery's Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2005: 634-647.
- [10] Kluckow M, Jeffery M, Gill A, et al. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(2): F99-F104.
- [11] Scholl JE, Yanowitz TD. Pulmonary hemorrhage in very low birth weight infants: a case-control analysis[J]. J Pediatr, 2015, 166(4): 1083-1084.
- [12] Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E, et al. Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999, 81(1): F40-F44.
- [13] Tsou KI, Tsao PN, Taiwan Infant Development Collaborative Study Group. The morbidity and survival of very-low-birth-weight infants in Taiwan[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2003, 44(6): 349-355.

(本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)核心库期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科研究及动态、论著(临床研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统, 免审稿费, 审稿周期 2-4 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编 410008

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek7402@163.com; 网址: <http://www.ejcp.org>

《中国当代儿科杂志》编辑部