

论著·临床研究

一所地市级医院 NICU 中新生儿肺出血的高危因素分析

范洁¹ 黑明燕¹ 黄西林² 李小萍²

(1. 中南大学湘雅三医院新生儿科, 湖南长沙 410013)

(2. 邵阳市中心医院新生儿科, 湖南邵阳 422000)

[摘要] **目的** 探讨某地市级医院 NICU 中发生新生儿肺出血 (NPH) 高危因素, 为地市级医院救治 NPH 提供早期识别依据。**方法** 某地市级医院 NICU 确诊的 112 例 NPH 患儿作为病例组, 按巢式病例配对法选取同期住院、予呼吸机辅助呼吸但未并发生肺出血的 224 例新生儿为对照组, 采用单因素分析和非条件 logistic 回归分析法对 NPH 的高危因素进行统计学分析。**结果** 单因素分析结果显示: 病例组母妊娠期糖尿病及胆汁淤积症, 患儿剖腹产出生, 胎龄 <34 周, 5 min Apgar 评分 ≤ 5 分, 体重 <2500 g, NPH 前出现心力衰竭、弥漫性血管内凝血 (DIC)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (氧合指数, OI) ≤ 100 及平均血小板体积减小的发生率明显高于对照组。Logistic 回归多因素分析显示: DIC、心力衰竭、OI ≤ 100 是 NPH 的独立危险因素 (OR 分别为 33.975、3.975、1.818; $P < 0.05$)。**结论** 心力衰竭、OI ≤ 100 、DIC 是地市级医院 NICU 发生 NPH 高危因素, 应针对这些因素开展积极的原发病治疗和病情监测。**[中国当代儿科杂志, 2017, 19(3): 346-349]**

[关键词] 肺出血; 高危因素; 新生儿

Risk factors for neonatal pulmonary hemorrhage in the neonatal intensive care unit of a municipal hospital

FAN Jie, HEI Ming-Yan, HUANG Xi-Lin, LI Xiao-Ping. Department of Neonatology, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China (Hei M-Y, Email: heiming_yan@aliyun.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for neonatal pulmonary hemorrhage (NPH) in the neonatal intensive care unit (NICU) of a municipal hospital, and to provide a basis for the early identification and treatment of NPH. **Methods** A total of 112 neonates who were admitted to the NICU of Shaoyang Central Hospital of Hunan Province and diagnosed with NPH were enrolled as the case group. A nested case-control method was used to select, as a control group ($n=224$), the neonates who underwent the treatment with an assisted mechanical ventilator and did not experience pulmonary hemorrhage. Univariate analysis and unconditional logistic regression analysis were used to identify the high risk factors for NPH. **Results** The univariate analysis showed that compared with the control group, the case group had significantly higher incidence rates of gestational diabetes and cholestasis in mothers, cesarean delivery, gestational age <34 weeks, 5-minute Apgar score ≤ 5 , birth weight <2500 g, heart failure and disseminated intravascular coagulation (DIC) before the development of NPH, partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen (oxygenation index, OI) ≤ 100 , and a reduction in mean platelet volume. The multivariate logistic regression analysis showed that DIC, heart failure, and OI ≤ 100 were independent risk factors for NPH (OR=33.975, 3.975, 1.818 respectively; $P < 0.05$). **Conclusions** Heart failure, OI ≤ 100 , and DIC are risk factors for the development of NPH in the NICU of the municipal hospital. **[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(3): 346-349]**

Key words: Pulmonary hemorrhage; Risk factor; Neonate

[收稿日期] 2016-07-24; [接受日期] 2017-02-17

[作者简介] 范洁, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 黑明燕, 女, 主任医师, 教授。

新生儿肺出血 (neonatal pulmonary hemorrhage, NPH) 系指肺的大量出血, 至少影响 2 个肺叶, 其严重病例死亡率高达 50~80%, 且幸存患儿发生支气管肺发育不良等几率明显增加^[1-2], 是临床研究的热点之一。但这些研究所选取的病例来自教学医院或省会城市三甲医院为主, 地市级医院资料相对较少, 结论也不尽相同^[3-4]。为进一步探讨地市级医院 NPH 的高危因素, 以期找到早期干预线索, 本研究选取某市中心医院新生儿科的 NPH 病例进行分析, 进一步明确 NPH 的独立高危因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2006 年 1 月至 2014 年 12 月在邵阳市中心医院新生儿科住院的 NPH 患儿 112 例为病例组 (占总住院人数 7.7‰), 同时按照 1:2 比例抽取同期 (入院时间相差不超过 1 周) 住院并予有创呼吸机辅助呼吸的非 NPH 患儿 224 例为对照组, 两组患儿机械通气时间相差不超过 12 h 且均使用高频通气。

纳入标准: ①本地区出生的 28 d 以内新生儿 (包括足月及早产儿); ②符合 NPH 诊断标准^[5]; ③排除存在先天性畸形或遗传代谢性疾病的患儿。

1.2 研究方法

分析两组患儿病例资料, 纳入研究的因素包括: 母亲年龄、妊娠期合并症及并发症 (糖尿病、妊高症、胆汁淤积症、慢性盆腔炎)、生产方式、胎盘情况 (前置胎盘及胎盘早剥)、新生儿性别、胎龄、出生体重、有无羊水污染、Apgar 评分、肺出血前是否应用肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS)、肺出血前的 PaO₂ 及 FiO₂、平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV)、新生儿基础疾病 (RDS、低体温、心力衰竭、DIC 等) 共 20 项。相关疾病的诊断均符合《实用新生儿学》(第 4 版) 中的诊断标准^[6]。

1.3 统计学分析

应用统计学软件 SPSS 20.0 进行统计学分析, 正态分布的定量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,

组间比较采用独立样本均数的 *t* 检验; 偏态分布的定量资料以中位数 (四分位间距) [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示, 组间比较采用独立样本非参数检验的 Mann-Whitney *U* 法; 定性资料以率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验; 影响因素分析采用 Logistic 回归模型分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

病例组 112 例, 其中男 92 例, 女 20 例; 胎龄 26~44 周, 中位数 32 周 (29 周, 37 周); 入院日龄 0.1~480 h, 中位数 23 h (0.5 h, 72 h); 出生体重 780~3000 g, 平均 1532 g (1030 g, 2036 g)。对照组 224 例, 男 173 例, 女 51 例; 胎龄 28~43 周, 中位数 34 周 (33 周, 38 周); 入院日龄 0.1~467 h, 中位数 15 h (3 h, 48 h); 出生体重 900~3400 g, 平均 1849 g (1488 g, 2350 g)。

2.2 单因素分析

病例组母妊娠期糖尿病、胆汁淤积症、剖腹产的比率明显高于对照组, 妊高症的比率低于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。病例组患儿胎龄 < 34 周, 5 min Apgar 评分 ≤ 7 分, 出生体重 < 2500 g, 肺出血前出现心力衰竭、DIC、OI ≤ 100 及 MPV 减小的比率明显高于对照组, 生后 PS 使用率明显低于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 两组患儿母孕期危险因素比较 [例 (%)]

项目	对照组 (n=224)	病例组 (n=112)	χ^2 值	<i>P</i> 值
孕期糖尿病	28(12.5)	25(22.3)	5.42	0.02
妊高症	25(11.2)	4(3.6)	5.45	0.02
孕期胆汁淤积症	5(2.2)	13(11.6)	12.94	<0.01
年龄 > 35 岁	31(13.8)	16(14.3)	0.01	0.91
孕期慢性盆腔炎	71(31.6)	31(27.6)	0.57	0.45
前置胎盘	58(25.9)	32(28.6)	0.27	0.60
胎盘早剥	22(9.8)	18(16.1)	2.78	0.09
羊水污染	26(11.6)	16(14.3)	0.48	0.48
剖复产	90(40.2)	70(62.5)	14.92	<0.01

表 2 两组新生儿危险因素比较 [例(%)]

项目	对照组 (n=224)	病例组 (n=112)	χ^2 值	P 值
胎龄 <34 周	94(42.0)	64(57.1)	6.91	<0.01
男性	129(57.6)	74(66.1)	2.25	0.13
5 min Apgar 评分 \leq 7 分	21(9.4)	26(23.2)	11.88	<0.01
低体温	54(24.1)	19(17.0)	2.24	0.13
出生体重 <2500 g	11(4.9)	23(20.5)	20.04	<0.01
心力衰竭	26(11.6)	32(28.6)	15.04	<0.01
DIC	1(0.4)	9(8.0)	14.89	<0.01
OI \leq 100	142(63.4)	101(90.2)	35.18	<0.01
MPV 减小	35(15.6)	41(36.6)	18.78	<0.01
出生后使用 PS	65(29.0)	9(8.0)	19.14	<0.01

2.3 Logistic 多因素回归分析

将单因素分析筛选出的关联因素进行非条件 logistic 回归模型分析,发现肺出血前发生 DIC、心力衰竭、OI \leq 100 是 NPH 的独立危险因素,出生后使用 PS 是保护因素。见表 3。

表 3 多因素 logistic 分析结果

自变量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 可信区间
DIC	3.526	1.372	6.607	0.010	33.975	2.310~499.630
心力衰竭	1.380	0.432	10.202	0.001	3.975	1.704~9.272
OI \leq 100	0.598	0.178	11.293	0.001	1.818	1.283~2.576
使用 PS	-1.686	0.457	13.642	0.000	0.185	0.076~0.453

3 讨论

NPH 的病因复杂,目前省会级城市三甲医院研究表明其高危因素主要为感染、症状性动脉导管开放、液体负荷过重、心力衰竭、早产、出生低体重儿、休克等^[7-11]。本研究发现肺出血前 OI \leq 100、心力衰竭及 DIC 为 NPH 的危险因素。感染、休克等均可导致 DIC,此项与省会级城市三甲医院结果相符。肺出血前 OI \leq 100 则暂未见相关文献报道。

本研究显示, DIC 系 NPH 的独立危险因素之一。新生儿血液呈高凝状态,血液粘稠,易形成大量微循环血栓,且纤溶活动较强,易发展为 DIC^[12-13]。其作为 NPH 的危险因素的可能机制有:肺毛细血管内微血栓的形成及 DIC 的发生发展中产生的大量细胞因子及氧自由基可导致肺部毛细血管的直接损伤。Jim 等^[14]在多聚糖诱导的小鼠 DIC 模型中发现, DIC 可使水通道 AQP5 表达下降而导致肺水肿。而肺部毛细血管的损伤及肺水肿亦是新生儿肺出血重要的发病机制之一。

心力衰竭在本研究中为 NPH 的另一独立高危因素。由于新生儿存在心肌结构未发育成熟等多种原因,易并发心力衰竭^[15]。Cole 等^[8]认为 NPH

主要是急性左心衰使左心房及肺毛细血管压力上升,毛细血管渗透性增加,引起出血性肺水肿所致。Yum 等^[10]在对 41 例发生 NPH 的患儿分析中发现,出生 24 h 内液体输注过多及白蛋白低的患儿,其发生肺出血后的死亡率明显增高,亦提示心力衰竭在肺出血的发生发展过程中起到了重要的作用。

本研究发现肺出血前 OI \leq 100 是 NPH 的独立危险因素,此前国内外均未见相关报道。由于该数据可通过床旁血气分析获得,简单易行,故可用于 NPH 的早期发现和诊断。OI 为诊断新生儿肺损伤及判断其严重程度的重要诊断标准^[16]。

“柏林标准”^[17]提出, OI \leq 100 为重度急性呼吸窘迫综合征。本研究发现病例组中 90.2% 的患儿存在 OI \leq 100,明显高于对照组。Logistic 分析显示 OI \leq 100 为 NPH 的独立危险因素。急性肺损伤的主要病理形态学改变为肺毛细血管内皮肿胀变性,肺泡上皮细胞坏死变性,颗粒细胞增生。大量实验研究表明,肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮结构损伤是急性肺损伤的特征性病理改变。故 Fernández 等^[18]提出“NPH 可能系新生儿肺损伤严重表现”,而韩玉昆等^[19]认为, NPH 是急性肺损伤或新生儿呼吸窘迫综合征在新生儿期的特殊表现,并在新生大鼠实验中得以证明。本研究

为其提供了临床证据。

蔡栩栩等^[20]研究发现, NPH 患儿肺泡灌洗液内肺表面活性蛋白 A (SP-A) 浓度较对照组明显降低, 提示 PS 可能为 NPH 的保护性因素。本研究也发现使用 PS 是 NPH 的保护因素。目前亦有多项研究显示补充外源性 PS 对 NPH 疗效显著^[21-23]。

综上, NPH 的高危因素有肺出血前出现 DIC、心力衰竭及 $OI \leq 100$; 使用 PS 为保护性因素。故在 NPH 的防治工作中, 应密切监测 OI 水平, 对于存在急性肺损伤高危因素的新生儿在 $OI \leq 100$ 时应警惕 NPH, 尽早采取呼吸支持、控制感染、使用 PS 等措施, 提高 NPH 的抢救成功率。

[参 考 文 献]

- [1] Raju TNK. Neonatal pulmonary hemorrhage[M]//Manual of Neonatal Respiratory Care. Springer US, 2012: 665-674.
- [2] 李燕, 韦秋芬, 潘新年, 等. 早产儿支气管肺发育不良严重程度的影响因素 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1014-1018.
- [3] 李妮芝. 影响新生儿肺出血死亡的独立危险因素分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11): 1195-1197.
- [4] 王帆. 新生儿肺出血及预后影响因素的探究 [J]. 大家健康 (学术版), 2014, 8(21): 101.
- [5] 陈克正, 叶鸿瑁, 樊绍曾. 新生儿肺出血的诊断与治疗 [J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 15(10): 248.
- [6] 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: 634.
- [7] Li L, Yu J, Wang J, et al. A prediction score model for risk factors of mortality in neonate with pulmonary hemorrhage: the experience of single neonatal intensive care unit in Southwest China [J]. Pediatric Pulmonology 2008, 43(10): 997-1003.
- [8] Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, et al. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn [J]. Pediatrics, 1973, 51(2): 175-187.
- [9] Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns [J]. J Pediatr, 2014, 90(3): 316-322.
- [10] Yum SK, Moon CJ, Youn YA, et al. Risk factor profile of massive pulmonary haemorrhage in neonates: the impact on survival studied in a tertiary care centre [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(2): 338-343.
- [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] Poralla C, Traut C, Hertfelder HJ, et al. The coagulation system of extremely preterm infants: influence of perinatal risk factors on coagulation [J]. J Perinatol, 2012, 32(11): 869-873.
- [13] 郑丽玲, 吴斌. 新生儿肺出血预后影响因素分析 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(9): 812-815.
- [14] Jin Y, Yu G, Peng P, et al. Down-regulated expression of AQP5 on lung in rat DIC model induced by LPS and its effect on the development of pulmonary edema [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2013, 26(6): 661-665.
- [15] 叶鸿瑁. 新生儿心力衰竭的常见病因、诊断及治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(18): 1204-1207.
- [16] Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference [J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(5): 428-439.
- [17] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(10): 1573-1582.
- [18] Fernández FE, Blanquer OJ, Blanquer OR, et al. Acute lung injury as initial manifestation of diffuse alveolar hemorrhage [J]. An Med Interna, 1999, 16(6): 281-284.
- [19] 韩玉昆, 蔡栩栩. 新生儿肺出血与急性肺损伤 [J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(6): 433-434.
- [20] 蔡栩栩, 毛健, 辛颖, 等. 新生儿肺出血支气管肺泡灌洗液 SP-A 及 TNF- α 的变化及其相关性研究 (英文) [J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(3): 198-201.
- [21] 林新祝, 赖基栋, 吕梅, 等. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿肺出血的疗效观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 345-349.
- [22] Suryawanshi P, Nagpal R, Meshram V, et al. Pulmonary hemorrhage (PH) in extremely low birth weight (ELBW) infants: successful treatment with surfactant [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(3): SD03-04.
- [23] Dilli D, Gökmen T, Dilmen U. Comparison of two natural surfactants for pulmonary hemorrhage in very low-birth-weight infants: A randomized controlled trial [J]. Am J Perinatol, 2015, 32(3): 211-218.

(本文编辑: 王庆红)