

论著·临床研究

安徽省住院早产儿脑损伤多中心流行病学调查

张健¹ 刘光辉¹ 赵钰玮¹ 王慧琴² 茅双根³ 毛国顺⁴
席康明⁵ 王俐俐⁶ 张传龙⁷ 高成菊⁸ 黄道丹⁹

(1.安徽省儿童医院新生儿科,安徽合肥 230051; 2.安徽省妇幼保健院新生儿科,安徽合肥 230001; 3.皖南医学院弋矶山医院新生儿科,安徽芜湖 241001; 4.阜阳市人民医院新生儿科,安徽阜阳 236000; 5.蚌埠市第一人民医院新生儿科,安徽蚌埠 233000; 6.安徽医科大学第一附属医院新生儿科,安徽合肥 230022; 7.六安市人民医院新生儿科,安徽六安 237005; 8.马鞍山市妇幼保健院新生儿科,安徽马鞍山 243011; 9.芜湖市第二人民医院新生儿科,安徽芜湖 241000)

[摘要] **目的** 开展安徽省住院早产儿脑损伤多中心流行病学调查,探讨早产儿脑损伤发生的危险因素,为其早期预防和治疗提供循证依据。**方法** 以2016年1月至2017年1月安徽省新生儿协作网9家医院新生儿科住院早产儿为研究对象,收集早产儿母亲妊娠资料及早产儿出生资料和住院资料,采用logistic回归模型分析早产儿脑损伤发生的危险因素。**结果** 共纳入3378例早产儿,脑室周围-脑室内出血(PVH-IVH)发生率为23.56%(798/3387),脑室周围白质软化(PVL)发生率为2.60%(88/3387)。宫内窘迫、贫血、低血糖、坏死性小肠结肠炎(NEC)为PVH-IVH发生的危险因素(OR分别为1.310、1.591、1.835、3.310, $P<0.05$),较大胎龄为PVH-IVH发生的保护因素(OR为0.671, $P<0.05$)。PVH-IVH、NEC和应用机械通气是PVL发生的危险因素(OR分别为4.017、3.018、2.166, $P<0.05$),女性和应用肺表面活性物质是PVL的保护因素(OR分别为0.514、0.418, $P<0.05$)。**结论** 窒息缺氧、感染/炎症、应用机械通气、贫血、低血糖等因素可增加早产儿脑损伤发生的风险。
[中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 114-119]

[关键词] 脑室周围-脑室内出血;脑室周围白质软化;危险因素;早产儿

A multicenter epidemiological investigation of brain injury in hospitalized preterm infants in Anhui, China

ZHANG Jian, LIU Guang-Hui, ZHAO Yu-Wei, WANG Hui-Qin, MAO Shuang-Gen, MAO Guo-Shun, XI Kang-Ming, WANG Li-Li, ZHANG Chuan-Long, GAO Cheng-Ju, HUANG Dao-Dan. Department of Neonatology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China (Liu G-H, Email: lgh508@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for brain injury in preterm infants by a multicenter epidemiological investigation of brain injury in hospitalized preterm infants in Anhui, China. **Methods** Preterm infants who were hospitalized in the department of neonatology in 9 hospitals of Anhui Neonatal Collaboration Network between January 2016 and January 2017 were enrolled as subjects. The data of maternal pregnancy and clinical data of preterm infants were collected, and the logistic regression model was used to analyze the risk factors for brain injury in preterm infants. **Results** A total of 3378 preterm infants were enrolled. Of the 3378 preterm infants, 798 (23.56%) had periventricular-intraventricular hemorrhage (PVH-IVH), and 88 (2.60%) had periventricular leukomalacia (PVL). Intrauterine distress, anemia, hypoglycemia and necrotizing enterocolitis (NEC) were risk factors for PVH-IVH ($OR=1.310, 1.591, 1.835, \text{ and } 3.310$ respectively; $P<0.05$), while a higher gestational age was a protective factor against PVH-IVH ($OR=0.671, P<0.05$). PVH-IVH, NEC and mechanical ventilation were risk factors for PVL ($OR=4.017, 3.018, \text{ and } 2.166$ respectively; $P<0.05$), and female sex and use of pulmonary surfactant were protective factors against PVL ($OR=0.514 \text{ and } 0.418$ respectively; $P<0.05$). **Conclusions** Asphyxia/anoxia, infection/inflammation, mechanical ventilation, anemia and hypoglycemia may increase the risk of brain injury in preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(2): 114-119]

Key words: Periventricular-intraventricular hemorrhage; Periventricular leukomalacia; Risk factor; Preterm infant

[收稿日期] 2018-10-19; [接受日期] 2018-12-28

[基金项目] 安徽省科技攻关项目(1604a0802087)。

[通信作者] 刘光辉,男,主任医师,教授。Email: lgh508@sina.com。各多中心协作单位排名第一的作者为本文共同第一作者。

据报道,全球每年约1500万早产儿出生,且这一数字仍在增长(其中中国早产儿人数位居世界第二位),每年约100万婴儿死于早产儿并发症^[1]。脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH)和脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)是早产儿常见的脑损伤,也是引起早产儿死亡的重要原因,而存活者中多遗留神经系统后遗症,包括脑瘫、视力、听力及学习障碍等问题^[2-3],严重影响其生命质量。因此,早产儿脑损伤已成为一项严重的公共健康问题。我国人口众多,且医疗资源区域发展不平衡,关于早产儿脑损伤缺少区域性大样本流行病学调查研究。为此,本研究开展安徽省早产儿脑损伤多中心流行病学调查,探讨早产儿脑损伤发生的危险因素,为制定其早期干预策略和措施提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究由安徽省新生儿协作网组长单位安徽省儿童医院立项,根据区域人口和医疗资料配置情况,选择皖北(阜阳市人民医院、蚌埠市第一人民医院)、皖中(安徽省儿童医院、安徽省妇幼保健院、安徽医科大学第一附属医院、六安市人民医院)和皖南(皖南医学院弋矶山医院、芜湖市第二人民医院、马鞍山市妇幼保健院)共9家医院新生儿科为研究现场,组织有关专家制定安徽省早产儿脑损伤多中心流行病学调查问卷,对加入的多中心单位负责调查人员进行集中培训,统一方法和标准。

采用前瞻性调查方法,选取2016年1月至2017年1月上述9家医院新生儿科的住院早产儿为研究对象。纳入标准:出生胎龄<37周,住院天数 ≥ 7 d。排除标准:外观发育畸形、遗传代谢性疾病和神经系统发育畸形者。

1.2 资料收集

收集所纳入早产儿母亲妊娠资料及早产儿出生资料和住院资料,其中早产儿母亲资料包括年龄、孕期用药情况、分娩方式,以及有无妊娠高血压、妊娠糖尿病、产前或产时感染、胎膜早破等;早产儿资料包括出生胎龄、出生体重、性别、胎次、

产次、应用肺表面活性物质(PS)、持续呼吸道正压通气(CPAP)、机械通气及窒息复苏情况,以及是否合并呼吸暂停、新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)、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)、贫血、低血糖、败血症、PVL以及PVH-IVH等。

1.3 头颅B超检查

对所有纳入的早产儿于生后3~7d内常规进行床边头颅B超检查,有PVH-IVH或PVL的早产儿每3~7d进行头颅B超复查,无PVH-IVH和PVL者1周后和出院前酌情进行复查。头颅B超检查由经过培训的超声科医师进行,检查结果由两名超声科医师共同阅片后得出。

1.4 早产儿脑损伤的定义和诊断标准

本研究早产儿脑损伤(PVH-IVH和PVL)的定义和诊断标准根据2007年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的诊断标准^[4]。其中PVH-IVH根据Papile分级法分为4级:I级为单侧或双侧室管膜下出血;II级为脑室内出血,不伴脑室扩大;III级为脑室内出血伴脑室扩大;IV级为脑室内出血伴脑室周围出血性梗死。PVL根据de Vries分级法分为4级:I级为双侧脑室周围局部强回声,无囊腔;II级为脑室周围局部小囊腔改变;III级为脑室周围广泛性囊腔改变;IV级为脑室周围和皮质下浅表白质弥漫性囊腔改变。

1.5 统计学分析

采用Epidata 3.1软件建立数据库,运用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布者以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,偏态分布计量数据以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示;计数资料以例数(n)和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。PVH-IVH及PVL发生的影响因素分析采用单因素和多因素logistic回归分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入住院早产儿3387例,其中男性2001例(59.08%),女性1386例(40.92%);平均出生胎龄 33.9 ± 2.3 周(范围:25⁺³~36⁺⁶周);平均出生体重 2171 ± 565 g(范围:650~4330g)。死

亡 15 例 (0.44%)，放弃治疗 80 例 (2.36%)。住院时间中位数 11 d (范围: 7~18 d)。研究对象具体的一般情况见表 1。

表 1 3387 例早产儿的一般资料

项目	n(%)
胎龄 (周)	
<28	89(2.63)
28~	628(18.54)
32~	788(23.27)
34~<37	1882(55.56)
出生体重 (g)	
<1000	55(1.62)
1000~	359(10.60)
1500~	1967(58.08)
≥ 2500	1006(29.70)
男性	2001(59.08)
人工受孕	186(5.49)
多胎妊娠	734(21.67)
剖宫产	1775(52.41)
胎膜早破	1140(33.66)
宫内窘迫	318(9.39)
窒息复苏	299(8.83)
放弃治疗	80(2.36)
死亡	15(0.44)

2.2 PVH-IVH 和 PVL 发生率

3387 例早产儿中, PVH-IVH 发生率为 23.56% (798/3387), 其中 I 级占 14.91% (119/798), II 级占 72.93% (582/798), III 级占 11.91% (95/798), IV 级占 0.25% (2/798); PVL 发生率为 2.60% (88/3387), 其中 I 级 PVL 占 56.82% (50/88), II 级占 37.50% (33/88), III 级占 1.14% (1/88), IV 级占 4.54% (4/88)。

不同出生胎龄与不同出生体重早产儿 PVH-IVH 和 PVL 发生率差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 显示较低出生体重或较低胎龄早产儿其 PVH-IVH 和 PVL 的发生率较高, 见表 2 和表 3。

表 2 不同胎龄早产儿发生脑损伤的情况 [n (%)]

胎龄 (周)	例数	PVH-IVH	PVL
<28	89	38(42.70)	4(4.49)
28~	628	242(38.53)	32(5.10)
32~	788	196(24.87)	23(2.92)
34~<37	1882	322(17.11)	29(1.54)
χ^2 值		140.531	25.375
P 值		<0.001	<0.001

表 3 不同出生体重早产儿发生脑损伤的情况 [n (%)]

出生体重 (g)	例数	PVH-IVH	PVL
<1000	55	24(43.64)	3(5.45)
1000~	359	143(39.83)	21(5.85)
1500~	1967	459(23.34)	40(2.03)
≥ 2500	1006	172(17.10)	24(2.39)
χ^2 值		88.480	19.428
P 值		<0.001	<0.001

2.3 早产儿脑损伤危险因素分析

以发生 PVH-IVH 的早产儿为病例组, 未发生 PVH-IVH 的早产儿为对照组, 进行早产儿 PVH-IVH 的单因素 logistic 回归分析, 显示应用糖皮质激素、宫内窘迫、分娩方式、窒息复苏、出生胎龄、出生体重、RDS、BPD、应用机械通气、NEC、贫血、败血症以及低血糖与 PVH-IVH 的发生有关 (表 4), 遂纳入这些因素进行多因素 logistic 回归分析, 显示宫内窘迫、贫血、低血糖、NEC 为 PVH-IVH 发生的危险因素, 较大胎龄为 PVH-IVH 的保护因素 (表 5)。

以发生 PVL 的早产儿为病例组, 未发生 PVL 的早产儿为对照组, 进行早产儿 PVL 的单因素 logistic 回归分析, 显示分娩方式、性别、BPD、PVH-IVH、应用机械通气、应用 PS、NEC、贫血以及败血症与 PVL 的发生有关 (表 6), 遂纳入这些因素进行多因素 logistic 回归分析, 显示 PVH-IVH、NEC 和应用机械通气是 PVL 的危险因素, 女性和应用 PS 是 PVL 的保护因素 (表 7)。

表 4 PVH-IVH 的单因素 logistic 回归分析

因素	B	S.E	Wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI
糖皮质激素应用 (0= 否, 1= 是)	0.457	0.103	19.582	0.001	1.579	1.290~1.934
宫内窘迫 (0= 否, 1= 是)	0.542	0.127	19.369	<0.001	1.720	1.342~2.205
分娩方式 (1= 顺产, 2= 剖宫产)	-0.391	0.082	23.030	<0.001	0.676	0.576~0.793
窒息复苏 (0= 否, 1= 是)	0.370	0.133	7.717	0.005	1.448	1.115~1.879
出生胎龄 (周)	-0.526	0.050	111.795	<0.001	0.591	0.536~0.652
出生体重 (g)	-0.528	0.061	75.876	<0.001	0.590	0.523~0.664
RDS (0= 否, 1= 是)	0.275	0.108	6.502	0.011	1.316	1.066~1.626
BPD (0= 否, 1= 是)	0.747	0.305	6.004	0.014	2.111	1.161~3.836
机械通气 (0= 否, 1= 是)	0.673	0.131	26.332	<0.001	1.961	1.516~2.535
NEC (0= 否, 1= 是)	1.444	0.227	40.322	<0.001	4.238	2.714~6.618
贫血 (0= 否, 1= 是)	0.802	0.091	78.048	<0.001	2.230	1.866~2.664
败血症 (0= 否, 1= 是)	0.408	0.121	11.351	0.001	1.503	1.186~1.906
低血糖 (0= 否, 1= 是)	0.613	0.117	27.666	<0.001	1.846	1.469~2.319

表 5 PVH-IVH 的多因素 logistic 回归分析

因素	B	S.E	Wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI
出生胎龄 (周)	-0.399	0.055	52.900	<0.001	0.671	0.602~0.747
宫内窘迫	0.270	0.134	4.066	0.044	1.310	1.008~1.702
贫血	0.464	0.101	21.327	<0.001	1.591	1.306~1.937
低血糖	0.607	0.120	25.595	<0.001	1.835	1.450~2.321
NEC	1.197	0.235	25.672	<0.001	3.310	2.083~5.259
常数项	-0.494	0.248	3.960	0.040	0.610	

表 6 PVL 的单因素 logistic 回归分析

因素	B	S.E	Wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI
分娩方式 (1= 顺产, 2= 剖宫产)	-0.482	0.220	4.821	0.028	0.617	0.401~0.950
性别 (1= 男, 2= 女)	-0.749	0.249	9.068	0.003	0.473	0.290~0.770
BPD (0= 否, 1= 是)	1.306	0.535	5.967	0.015	3.693	1.295~10.534
PVH-IVH (0= 否, 1= 是)	1.453	0.219	44.212	<0.001	4.277	2.787~6.565
机械通气 (0= 否, 1= 是)	0.847	0.291	8.496	0.004	2.333	1.320~4.123
应用 PS (0= 否, 1= 是)	-0.899	0.326	5.425	0.013	0.409	0.189~0.878
NEC (0= 否, 1= 是)	1.486	0.389	14.574	<0.001	4.419	2.061~9.477
贫血 (0= 否, 1= 是)	0.479	0.235	4.150	0.042	1.614	1.018~2.558
败血症 (0= 否, 1= 是)	0.618	0.282	4.795	0.029	1.855	1.067~3.224

表 7 PVL 的多因素 logistic 回归分析

因素	B	S.E	Wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI
性别	-0.665	0.252	6.773	0.009	0.514	0.312~0.849
PVH-IVH	1.391	0.226	35.578	<0.001	4.017	2.544~6.344
NEC	1.105	0.405	7.065	0.008	3.018	1.337~6.817
应用 PS	-0.872	0.346	5.277	0.022	0.418	0.199~0.880
机械通气	0.773	0.315	5.074	0.024	2.166	1.106~4.242
常数项	-3.261	0.581	31.444	<0.001	0.038	

3 讨论

美国一项多中心调查研究显示,胎龄22~28周、出生体重<1500g的早产儿PVH-IVH发生率为36%,PVL发生率为3%^[5]。2011年我国发表的一项10家三级甲等医院多中心调查显示,早产儿IVH发生率为10.8%,PVL发生率为2.3%^[6]。2016年Kong等^[7]对我国15家医院<32周早产儿临床结局统计显示,早产儿总IVH发生率为15.4%,且随胎龄的增加而降低。2015年王晓琴等^[8]报道573例早产儿IVH发生率为12.6%,PVL发生率为1.9%。本课题调查显示早产儿PVH-IVH的发生率为23.56%,PVL发生率为2.60%,均高于近年国内其他地区的报道,可能与各研究样本中早产儿胎龄构成不同有关。

目前关于早产儿脑损伤的发生因素仍不完全清楚,可能与早产儿发生缺氧缺血、感染/炎症反应以及免疫因素有关。早产儿由于脑组织及其功能发育不成熟,脑血管自主调节能力差,当发生缺氧、感染、低血糖等应激状态下,脑血管容易破裂出血。Beausoleil等^[9]通过近红外光谱研究发现,早产儿胎龄越低,与脑血管自动调节相关的血流动力学越不稳定,发生IVH的风险越高。Lu等^[10]对137例早产儿IVH发生的多因素分析显示,低胎龄是IVH发生的独立危险因素。徐发林等^[11]研究显示,除胎龄外,宫内窘迫和重度窒息是机械通气早产儿发生PVH-IVH的独立危险因素。有报道表明,<32周的早产儿中窒息者,发生Ⅲ级和Ⅳ级IVH的风险显著升高(OR: 3.46, 95%CI: 1.80~6.64)^[12]。可能原因为当机体处于缺氧环境下,脑血管自主调节能力降低,加上血压波动可造成基质血管破裂而发生PVH-IVH。Christensen等^[13]研究发现,新生儿贫血与胎儿出血密切相关,当Hb<5g/dL,不仅会增加Ⅳ级IVH的风险,严重者可导致新生儿死亡。国内有研究显示,贫血可能是IVH的危险因素之一,可能原因是贫血增加了脑循环血流速度,出现携氧不足,引起脑组织缺氧,导致脑血流动力学改变,从而发生IVH^[14]。本研究多因素logistic回归分析显示,宫内窘迫、贫血为PVH-IVH的危险因素,而较大胎龄为PVH-IVH的保护因素,与上述研究结果一致。在感染方面,已有研究表明,绒毛膜羊膜炎会增加早产

儿IVH的风险^[15](OR: 7.4, 95%CI: 2.4~23.1)。本研究发现NEC的早产儿发生PVH-IVH的风险增加(OR: 3.310)。另外,既往研究已证实,反复、持续的低血糖可导致严重的脑损伤,本研究显示低血糖是PVH-IVH的危险因素,但Auerbach等^[16]认为低血糖并不与IVH独立相关,相反,持续高血糖显著增加了IVH的风险(OR: 10.33, 95%CI: 10.0~10.6)。因此,对于糖代谢紊乱如何导致IVH的发生机制还有待进一步研究。

近期的一项纳入15项研究、12851名早产儿的荟萃分析结果显示,1min Apgar评分<7分(OR: 2.69, 95%CI: 1.13~6.41)、5min Apgar评分<7分(OR: 1.89, 95%CI: 1.39~2.56)、呼吸暂停(OR: 1.76, 95%CI: 1.07~2.90)、RDS(OR: 1.46, 95%CI: 1.04~2.03)与PVL发生风险增加有显著关联,说明围产期缺血缺氧是早产儿PVL发病的危险因素^[17]。Wang等^[18]通过分析早产儿单独囊性脑室周围白质软化(cPVL)以及伴有低级别和高级别IVH的cPVL的危险因素显示,单独cPVL最显著的预测因子是败血症(OR: 2.39, 95%CI: 1.52~3.77),长时间机械通气(OR: 2.19, 95%CI: 1.42~3.42)与低级别IVH的cPVL相关;胎龄<27周(OR: 2.63, 95%CI: 1.56~4.42)和长时间机械通气(OR: 3.36, 95%CI: 1.88~6.01)是高级别IVH的cPVL的危险因素。Kusters等^[19]在对IVH与PVL的关系研究中发现,调整潜在的混杂因素后,Ⅲ级和Ⅳ级IVH仍然存在增加cPVL的风险。本研究也提示PVH-IVH和应用机械通气是PVL的独立危险因素。长时间的机械通气和窒息复苏会打乱早产儿脑血流自主调节能力,亦会导致脑损伤的发生。在感染方面,研究显示,炎症因子可加速激活小胶质细胞,活化的小胶质细胞通过产生大量的炎性细胞因子,引起少突胶质细胞损伤、轴突变性以及未成熟血脑屏障的破坏,进而导致早产儿脑白质损伤^[20]。而缺氧会激发血管炎症级联反应,加剧对脑实质的损伤^[21]。Kidokoro等^[22]对325名早产儿脑白质损伤调查发现,NEC与严重脑白质损伤显著相关。本研究结果也证实这一观点。有研究显示,应用PS可显著降低机械通气时间,减少PVL的发生率^[23-24]。动物实验证实,表面活性蛋白D在PVL大鼠模型中具有神经保护作用^[25]。本研究亦显示PS应用是

PVL的保护因素。另外, 本研究发现女性是PVL的保护因素, 与国外报道结果相似^[26]。

综上所述, 早产儿脑损伤与围产期多种因素有关, 包括胎龄过低、围产期缺氧、感染/炎症反应、贫血、低血糖以及应用机械通气等, 早期识别和控制早产儿脑损伤的危险因素, 积极给予预防和降低脑损伤的保护措施, 有利于改善早产儿的生存质量。

[参 考 文 献]

- [1] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals [J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3027-3035.
- [2] He SW, Xiong YE, Zhu LH, et al. Impact of family integrated care on infants' clinical outcomes in two children's hospitals in China: a pre-post intervention study[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1): 65.
- [3] Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort[J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(3): 370-378.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(1): 34-36.
- [5] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(3): 443-456.
- [6] 陈惠金, 魏克伦, 周丛乐, 等. 中国七大城市早产儿脑损伤发生率的多中心调查报告 [J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(11): 1001-1011.
- [7] Kong X, Xu F, Wu R, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014[J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16(1): 174.
- [8] 王晓琴, 王莹, 李红. 早产儿脑损伤的危险因素 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2015, 30(4): 286-288.
- [9] Beausoleil TP, Janaillac M, Barrington KJ, et al. Cerebral oxygen saturation and peripheral perfusion in the extremely premature infant with intraventricular and/or pulmonary haemorrhage early in life[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6511.
- [10] Lu H, Wang Q, Lu J, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in preterm infants born at 34 weeks of gestation or less following preterm premature rupture of membranes[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(4): 807-812.
- [11] 徐发林, 段佳佳, 张彦华, 等. 机械通气早产儿脑室周围-脑室内出血临床高危因素分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(11): 838-841.
- [12] Szepecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, et al. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors[J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(8): 1399-1404.
- [13] Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, et al. Severe neonatal anemia from fetomaternal hemorrhage: report from a multihospital health-care system[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(6): 429-434.
- [14] 刘冲冲, 谭玮, 唐文燕. 早产儿脑室周围-脑室内出血高危因素分析 [J]. *江西医药*, 2017, 52(8): 741-745.
- [15] Oh KJ, Park JY, Lee J, et al. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates [J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(1): 9-20.
- [16] Auerbach A, Eventov-Friedman S, Arad I, et al. Long duration of hyperglycemia in the first 96 hours of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(2): 388-393.
- [17] Huang J, Zhang L, Kang B, et al. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184993.
- [18] Wang LW, Lin YC, Tu YF, et al. Isolated cystic periventricular leukomalacia differs from cystic periventricular leukomalacia with intraventricular hemorrhage in prevalence, risk factors and outcomes in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2017, 111(1): 86-92.
- [19] Kusters CD, Chen ML, Follett PL, et al. "Intraventricular" hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related?[J]. *J Child Neurol*, 2009, 24(9): 1158-1170.
- [20] Kaur C, Rathnasamy G, Ling EA. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(1): 66-78.
- [21] Li B, Concepcion K, Meng X, et al. Brain-immune interactions in perinatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 159: 50-68.
- [22] Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(2): e444-e453.
- [23] Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity[J]. *Neonatology*, 2013, 103(4): 252-258.
- [24] Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(8): 723-730.
- [25] Kumral A, Iscan B, Engur D, et al. Intranasal surfactant protein D as neuroprotective rescue in a neonatal rat model of periventricular leukomalacia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(4): 446-451.
- [26] Resch B, Resch E, Maurer-Fellbaum U, et al. The whole spectrum of cystic periventricular leukomalacia of the preterm infant: results from a large consecutive case series[J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(9): 1527-1532.

(本文编辑: 邓芳明)