

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2312005

论著·临床研究

双胎早产儿支气管肺发育不良危险因素分析： 一项多中心研究

樊雨薇¹ 张伊佳² 温和梅³ 晏红⁴ 沈蔚⁵ 丁月琴⁶ 龙运峰⁷ 张志钢⁸ 李桂芳⁹ 姜泓¹⁰
饶红萍¹¹ 邱建武¹² 魏贤¹³ 张亚昱¹⁴ 曾纪斌¹⁵ 赵常亮¹⁶ 许伟鹏¹⁷ 王凡¹⁸ 员丽¹⁹
杨秀芳²⁰ 李薇²¹ 林霓阳²² 陈倩¹ 夏昌顺¹ 钟鑫琪¹ 崔其亮¹

(1. 广州医科大学附属第三医院新生儿科/广东省产科重大疾病重点实验室/广东省妇产疾病临床医学研究中心/粤港澳母胎医学高校联合实验室, 广东广州 510150; 2. 北京大学第三医院儿科, 北京 100191; 3. 四川锦欣妇女儿童医院新生儿科, 四川成都 610011; 4. 贵州医科大学附属医院新生儿科, 贵州贵阳 550001; 5. 厦门大学附属妇女儿童医院新生儿科, 福建厦门 361003; 6. 南方医科大学附属东莞医院新生儿科, 广东东莞 523000; 7. 邵阳学院附属第一医院新生儿科, 湖南邵阳 422000; 8. 广东省第二人民医院新生儿科, 广东广州 511000; 9. 沧州市人民医院新生儿科, 河北沧州 061000; 10. 延安大学附属医院新生儿科, 陕西延安 716000; 11. 惠州市中心人民医院新生儿科, 广东惠州 516001; 12. 汕头大学医学院附属粤北人民医院新生儿科, 广东韶关 512026; 13. 武汉科技大学附属孝感医院新生儿科, 湖北孝感 432000; 14. 内蒙古医科大学附属医院新生儿科, 内蒙古呼和浩特 010050; 15. 汕头大学医学院第二附属医院新生儿科, 广东汕头 515041; 16. 包钢集团第三职工医院新生儿科, 内蒙古包头 014010; 17. 暨南大学附属第一医院新生儿科, 广东广州 510630; 18. 兰州大学第二医院, 甘肃兰州 730000; 19. 新乡市中心医院新生儿科, 河南新乡 453000; 20. 中山市人民医院新生儿科, 广东中山 528400; 21. 东莞市滨海湾中心医院新生儿科, 广东东莞 523808; 22. 汕头大学医学院第一附属医院新生儿科, 广东汕头 515041)

[摘要] **目的** 分析胎龄<34周双胎早产儿发生支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的危险因素, 为临床早期识别双胎早产儿BPD的发生提供依据。**方法** 回顾性收集全国22家医院2018年1月—2020年12月收治的胎龄<34周双胎早产儿, 根据双胎儿患病情况分为三组: 两胎均为BPD组、仅一胎为BPD组、两胎均非BPD组, 分析双胎早产儿发生BPD的危险因素; 并对仅一胎为BPD组患儿进一步分析, 组内配对分析双胎早产儿发生BPD的产后危险因素。**结果** 共纳入胎龄<34周的双胎儿共904对。多因素logistic回归分析中, 与两胎均非BPD组相比, 双胎出生体重差异>25%是双胎中仅一胎患BPD的危险因素 ($OR=3.370$, $95\%CI: 1.500\sim 7.568$, $P<0.05$), 胎龄大是双胎均患BPD的保护因素 ($P<0.05$)。对双胎中仅一胎为BPD组进行组内条件logistic回归分析, 提示小于胎龄儿是双胎内个体发生BPD的危险因素 ($OR=5.017$, $95\%CI: 1.040\sim 24.190$, $P<0.05$)。**结论** 双胎早产儿BPD的发生不仅与胎龄相关, 也与双胎出生体重差异、小于胎龄儿密切相关。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (6): 611-618]

[关键词] 支气管肺发育不良; 危险因素; 多中心研究; 双胎儿; 早产儿

Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in twin preterm infants: a multicenter study

FAN Yu-Wei, ZHANG Yi-Jia, WEN He-Mei, YAN Hong, SHEN Wei, DING Yue-Qin, LONG Yun-Feng, ZHANG Zhi-Gang, LI Gui-Fang, JIANG Hong, RAO Hong-Ping, QIU Jian-Wu, WEI Xian, ZHANG Ya-Yu, ZENG Ji-Bin, ZHAO Chang-

[收稿日期] 2023-12-04; [接受日期] 2024-04-08

[基金项目] 广州市科技计划项目 (2023A03J0382)。

[作者简介] 樊雨薇, 女, 硕士研究生。各协作单位排名第一的为共同第一作者。

[通信作者] 崔其亮, 男, 主任医师, Email: cuiql_gy@163.com; 钟鑫琪, 女, 主任医师, Email: zhongxq2016@gzhu.edu.cn。

Liang, XU Wei-Peng, WANG Fan, YUAN Li, YANG Xiu-Fang, LI Wei, LIN Ni-Yang, CHEN Qian, XIA Chang-Shun, ZHONG Xin-Qi, CUI Qi-Liang. Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/Guangdong Provincial Key Laboratory of Major Obstetric Diseases/Guangdong Provincial Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology/Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area Higher Education Joint Laboratory of Maternal-Fetal Medicine, Guangzhou 510150, China (Cui Q-L, Email: cuiql_gysy@163.com; Zhong X-Q, Email: zhongxq2016@gzhmu.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in twin preterm infants with a gestational age of <34 weeks, and to provide a basis for early identification of BPD in twin preterm infants in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was performed for the twin preterm infants with a gestational age of <34 weeks who were admitted to 22 hospitals nationwide from January 2018 to December 2020. According to their conditions, they were divided into group A (both twins had BPD), group B (only one twin had BPD), and group C (neither twin had BPD). The risk factors for BPD in twin preterm infants were analyzed. Further analysis was conducted on group B to investigate the postnatal risk factors for BPD within twins. **Results** A total of 904 pairs of twins with a gestational age of <34 weeks were included in this study. The multivariate logistic regression analysis showed that compared with group C, birth weight discordance of >25% between the twins was an independent risk factor for BPD in one of the twins ($OR=3.370$, $95\%CI: 1.500-7.568$, $P<0.05$), and high gestational age at birth was a protective factor against BPD ($P<0.05$). The conditional logistic regression analysis of group B showed that small-for-gestational-age (SGA) birth was an independent risk factor for BPD in individual twins ($OR=5.017$, $95\%CI: 1.040-24.190$, $P<0.05$). **Conclusions** The development of BPD in twin preterm infants is associated with gestational age, birth weight discordance between the twins, and SGA birth.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(6): 611-618]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Risk factor; Multicenter study; Twins; Preterm infant

近年来,随着辅助生殖技术的发展和孕产妇生育年龄升高,极早产双胞胎的比例在世界范围内均呈上升趋势^[1-2]。多项研究表明,与单胎妊娠相比,双胎妊娠病死率较高,并且双胎早产儿脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等早产并发症发生风险也显著高于单胎早产儿^[2-4]。其中,BPD的发生常常伴随神经发育障碍、生长发育迟缓等后遗症,是目前影响早产儿存活及远期生存质量的重要慢性疾病之一^[5-7],BPD已成为新生儿救治中最具有挑战性和亟待解决的问题。多项针对单胎妊娠的研究已经揭示了影响BPD发生的围产期因素,包括早产、低出生体重、宫内生长受限、绒毛膜羊膜炎、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)等^[8-11]。此外,有研究指出双胎早产儿BPD的发生与双胎生长发育不一致密切相关^[12]。尽管如此,关于双胎早产儿发生BPD的危险因素研究仍相对匮乏。因此,本研究旨在对双胎早产儿围产期因素进行深入分析,以探讨影响双胎BPD发生的差异性因素,从而为临床上早期识别发生BPD的高危双胎儿提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取全国22家三甲医院新生儿科2018年1月—2020年12月出生后24 h内入住新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)的2 877对双胎儿为研究对象。纳入标准:(1)2018年1月—2020年12月出生的活产双胎新生儿;(2)新生儿资料及母亲妊娠期资料完整;(3)出生后24 h内入住NICU;(4)胎龄<34周。排除标准:(1)合并重大先天性异常、严重出生缺陷、染色体异常、双胎输血综合征和双胎贫血-红细胞增多序列征;(2)临床资料不完整。根据纳入及排除标准,最终纳入904对双胎,平均胎龄(31.5 ± 2.2)周。根据双胎患BPD情况分为两胎均为BPD组(101对,11.2%),仅一胎为BPD组(79对,8.7%),两胎均非BPD组(724对,80.1%)。进一步选择仅一胎为BPD组患儿进行分析,根据早产儿是否发生BPD分为BPD组(79例)和非BPD组(79例)。本研究所有早产儿家长均已知情同意,获得广州医科大学附属第三医院伦理委员会批准,编号:[2020]第097号。

1.2 研究方法

临床多中心研究协作组组长单位为广州医科大学附属第三医院,负责项目组织与质控、资料

汇总、录入和分析。各参与单位分别负责其所在医院的病历资料收集，采用统一制定的调查表，由经过规范化培训且熟悉病历系统操作的医生完成。数据录入阶段采用逻辑检查和双人录入，数据汇总后由双人核对，确保质量控制。

收集以下相关资料。(1) 母亲基本资料：年龄、孕前体重指数 (body mass index, BMI)、种族、孕产次、受孕方式、绒毛膜性质、不良孕产史、产前激素使用情况、妊娠糖尿病、妊娠期高血压疾病、宫颈机能不全、甲状腺功能异常、绒毛膜羊膜炎、胎盘异常、羊水异常、双胎生长发育等情况。(2) 患儿基本资料：胎龄、性别、出生顺序、出生体重、小于胎龄儿 (small for gestational age infant, SGA)、1 min 和 5 min Apgar 评分、肺表面活性物质使用、呼吸机辅助通气情况、是否使用抗生素。(3) 患儿相关并发症：BPD、NRDS、早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、PDA、新生儿败血症、脑室白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL)、IVH、NEC、宫外生长受限 (extrauterine growth restriction, EUGR) 等。

疾病诊断标准及相关研究指标定义。(1) BPD 诊断及分度采用美国国立儿童健康与人类发育研究所 (National Institute of Child Health and Human Development) 2001 年标准^[13]，即吸氧至少 28 d。胎龄 < 32 周的早产儿在校正胎龄 36 周或出院时进行评估，胎龄 ≥ 32 周的早产儿在出生后 56 d 或出院时进行评估：未用氧为轻度；需用氧，但吸入气氧浓度 (fractional concentration of inspired oxygen, FiO_2) < 30%，为中度；需用氧， FiO_2 ≥ 30% 或需要进行持续气道正压通气、机械通气，为重度。(2) 早产儿原发基础病及住院期间并发症的诊断标准均参照《实用新生儿学》^[14]。SGA 指新生儿出生体重小于同胎龄儿平均体重的第 10 百分位数，参考 Fenton 曲线^[15]。双胎出生体重差异 (birth weight discordance, ΔBW ; %) = (大出生体重 - 小出生体重) / 大出生体重 × 100%。(3) 母亲妊娠期疾病如妊娠高血压、妊娠糖尿病等由产科主治医师依据第 9 版《妇产科学》^[16] 进行诊断。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 26.0 统计软件进行统计处理。正态

分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，配对设计两组间比较采用配对样本 t 检验；偏态分布计量资料用中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，配对设计两组间比较采用配对样本 Wilcoxon 秩和检验；计数资料用频数及率 (%) 表示，多组间比较采用 χ^2 或趋势 χ^2 检验，当理论频数过低时采用 Fisher 确切概率法，配对设计两组间比较采用 McNemar's 检验。对于三组间比较差异有统计学意义的变量，事后组间两两比较采用 Bonferroni 法。采用无序多元或条件 logistic 回归进行多因素分析。Bonferroni 法以 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义，余 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿母亲产前因素及胎儿特征比较

两胎均为 BPD 组、仅一胎为 BPD 组、两胎均非 BPD 组双胎母亲孕前 BMI、受孕方式、妊娠期高血压疾病、宫颈机能不全、宫颈环扎术比例比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较发现，两胎均为 BPD 组双胎自然受孕比例低于两胎均非 BPD 组 ($P = 0.011$)，母亲宫颈机能不全 ($P < 0.001$) 及行宫颈环扎术 ($P = 0.002$) 比例高于两胎均非 BPD 组，仅一胎为 BPD 组、两胎均为 BPD 组母亲孕前 BMI 大于两胎均非 BPD 组 ($P < 0.017$)。见表 1。

三组早产儿胎龄、 $\Delta BW > 25\%$ 比例比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较发现，两胎均非 BPD 组胎龄大于其他两组，仅一胎为 BPD 组 $\Delta BW > 25\%$ 比例高于其他两组 ($P < 0.017$)。见表 2。

2.2 双胎患 BPD 的围产期危险因素分析

将表 1~2 中差异有统计学意义的因素进行分析，以双胎患 BPD 情况 (0=两胎均非 BPD, 1=仅一胎为 BPD, 2=两胎均为 BPD) 作为因变量，进行无序多元 logistic 回归分析，结果显示：与两胎均非 BPD 组相比， $\Delta BW > 25\%$ ($OR = 3.370$, 95% CI : 1.500~7.568, $P = 0.003$) 是双胎中仅一胎为 BPD 的危险因素 ($P < 0.05$)，胎龄大是两胎均为 BPD 的保护因素 ($P < 0.001$)，见表 3。

表 1 三组间母亲一般情况及妊娠并发症比较

项目	例数	两胎均非 BPD 组 (n=724)	仅一胎为 BPD 组 (n=79)	两胎均为 BPD 组 (n=101)	χ^2/F 值	P 值
母亲年龄<35 岁 [例(%)]	904	573(79.1)	62(78.5)	75(74.3)	1.256	0.534
汉族 [例(%)]	902	687(95.2)	75(94.9)	94(93.1)	0.795	0.672
孕前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	619	22 ± 3	23 ± 5 ^a	23 ± 4 ^a	5.094	0.008
第 1 胎第 1 产 [例(%)]	904	15(2.1)	1(1.3)	2(2.0)	-	1.000
自然受孕 [例(%)]	900	343(47.5)	35(44.3)	34(33.7) ^a	6.528	0.038
绒毛膜羊膜囊 [例(%)]						
单绒单羊	44	35(4.8)	5(6.3)	4(4.0)		
单绒双羊	227	185(25.6)	18(22.8)	24(23.8)	0.951	0.921
双绒双羊	633	504(69.6)	56(70.9)	73(72.3)		
不良孕产史 [例(%)]	903	287(39.7)	32(40.5)	46(45.5)	1.259	0.533
产前使用糖皮质激素 [例(%)]	848	501(71.1)	55(71.4)	75(75.8)	0.943	0.624
妊娠糖尿病 [例(%)]	903	153(21.2)	13(16.5)	28(27.7)	3.559	0.169
妊娠期高血压疾病 [例(%)]	903	113(15.6)	9(11.4)	7(6.9)	6.068	0.048
甲状腺功能异常 [例(%)]	901	76(10.5)	9(11.4)	19(18.8)	5.937	0.051
绒毛膜羊膜炎 [例(%)]	903	46(6.4)	4(5.1)	10(9.9)	2.138	0.343
贫血 [例(%)]	903	216(29.9)	26(32.9)	27(26.7)	0.822	0.663
宫颈机能不全 [例(%)]	903	47(6.5)	6(7.6)	20(19.8) ^a	21.128	<0.001
宫颈环扎术 [例(%)]	900	17(2.4)	2(2.5)	8(8.0) ^a	7.755	0.015
胎盘异常 [例(%)]	904	92(12.7)	10(12.7)	13(12.9)	0.002	0.999
脐带异常 [例(%)]	904	46(6.4)	6(7.6)	3(3.0)	2.121	0.325
羊水异常 [例(%)]	904	77(10.6)	7(8.9)	12(11.9)	0.427	0.780
胎膜早破 [例(%)]	904	325(44.9)	30(38.0)	47(46.5)	1.576	0.459
宫内窘迫 [例(%)]	904	61(8.4)	6(7.6)	11(10.9)	0.801	0.670

注：^a与两胎均非 BPD 组比较， $P < 0.017$ 。[BMI] 体重指数；[BPD] 支气管肺发育不良。部分项目存在数据缺失：汉族变量中两胎均非 BPD 组缺失 2 例；孕前 BMI 变量中两胎均非 BPD 组缺失 247 例，仅一胎为 BPD 组缺失 17 例，两胎均为 BPD 组缺失 21 例；自然受孕变量中两胎均非 BPD 组缺失 2 例；不良孕产史变量中两胎均非 BPD 组缺失 1 例；产前使用糖皮质激素变量中两胎均非 BPD 组缺失 19 例，仅一胎为 BPD 组缺失 2 例，两胎均为 BPD 组缺失 2 例；妊娠糖尿病变量中两胎均非 BPD 组缺失 1 例；妊娠期高血压疾病变量中两胎均非 BPD 组缺失 1 例；甲状腺功能异常变量中两胎均非 BPD 组缺失 3 例；绒毛膜羊膜炎、贫血、宫颈机能不全变量中两胎均非 BPD 组分别缺失 1 例；宫颈环扎术变量中两胎均非 BPD 组缺失 3 例，两胎均为 BPD 组缺失 1 例。

表 2 三组间胎儿特征情况比较

项目	两胎均非 BPD 组 (n=724)	仅一胎为 BPD 组 (n=79)	两胎均为 BPD 组 (n=101)	χ^2/F 值	P 值
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	32.1 ± 1.6	29.5 ± 2.2 ^a	28.5 ± 1.8 ^a	94.238	<0.001
双胎性别 [例(%)]					
同为男性	302(41.7)	36(45.6)	35(34.7)		
同为女性	211(29.1)	19(24.1)	30(29.7)	3.409	0.493
一男一女	211(29.1)	24(30.4)	36(35.6)		
$\Delta BW > 15\%$ [例(%)]	216(29.8)	30(38.0)	25(24.8)	3.728	0.155
$\Delta BW > 20\%$ [例(%)]	146(20.2)	19(24.1)	15(14.9)	2.500	0.287
$\Delta BW > 25\%$ [例(%)]	87(12.0) ^b	17(21.5)	9(8.9) ^b	7.219	0.027
ΔBW ($\bar{x} \pm s$, %)	12 ± 11 ^b	16 ± 13	11 ± 11 ^b	5.659	0.004

注：[ΔBW] 双胎出生体重差异；[BPD] 支气管肺发育不良。^a与两胎均非 BPD 组比较， $P < 0.017$ ；^b与仅一胎为 BPD 组比较， $P < 0.017$ 。

表 3 双胎早产儿发生 BPD 的围产期相关危险因素分析

变量	赋值	仅一胎为 BPD 组		两胎均为 BPD 组	
		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
胎龄	连续型变量	0.486(0.416~0.567)	<0.001	0.437(0.374~0.510)	<0.001
受孕方式	辅助生殖=1, 自然受孕=0	1.739(0.917~3.297)	0.090	1.284(0.669~2.464)	0.452
宫颈机能不全	是=1, 否=0	0.489(0.167~1.436)	0.193	1.104(0.461~2.643)	0.824
ΔBW>25%	是=1, 否=0	3.370(1.500~7.568)	0.003	1.859(0.704~4.909)	0.211

注：以两胎均非 BPD 组为对照。[ΔBW] 双胎出生体重差异；[BPD] 支气管肺发育不良。

2.3 BPD 组与非 BPD 组患儿临床及治疗情况比较

79 对仅一胎为 BPD 双胎中，BPD 组患儿出生体重、出生身长低于非 BPD 组，SGA、EUGR、无创机械通气、感染及 ROP 比例高于非 BPD 组

($P<0.05$)。BPD 组患儿住院时间长于非 BPD 组，出院时纠正胎龄、出院时体重大于非 BPD 组 ($P<0.001$)。见表 4。

表 4 BPD 患儿与非 BPD 患儿临床及治疗情况比较

项目	非 BPD 组 (n=79)	BPD 组 (n=79)	t/Z 值	P 值
男性 [例(%)]	44(56)	52(66)		0.291
出生顺序 [例(%)]				
1	40(51)	39(49)		1.000
2	39(49)	40(51)		
出生体重 ($\bar{x} \pm s, g$)	1 324 ± 386	1 187 ± 295	2.413	0.018
出生身长 ($\bar{x} \pm s, cm$)	38 ± 4	37 ± 3	2.003	0.049
出生头围 [$M(P_{25}, P_{75}), cm$]	27(25, 28)	27(25, 28)	1.636	0.102
1 min Apgar [$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	8(7, 9)	8(7, 9)	1.238	0.216
5 min Apgar [$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	9(8, 10)	9(8, 10)	0.625	0.532
窒息 [例(%)]	21(27)	17(22)		0.541
SGA [例(%)]	2(3)	9(11)		0.039
使用肺表面活性物质 [例(%)]	65(82)	67(85)		0.839
使用抗生素 [例(%)]	74(94)	78(99)		0.219
住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	29 ± 20	59 ± 23	8.382	<0.001
出院时纠正胎龄 ($\bar{x} \pm s, 周$)	34 ± 4	38 ± 4	7.224	<0.001
出院时体重 ($\bar{x} \pm s, g$)	1 887 ± 604	2 307 ± 445	4.658	<0.001
EUGR [例(%)]	23(29)	44(56)		0.001
辅助通气情况 [例(%)]				
有创机械通气	45(57)	47(59)		0.878
无创机械通气	54(68)	74(94)		<0.001
相关并发症[例(%)]				
NRDS	72(91)	72(91)		1.000
NEC	7(9)	11(14)		0.454
PDA	27(34)	27(34)		1.000
ROP	11(23)	25(53)		0.007
PVL	3(4)	4(5)		1.000
IVH	30(43)	32(46)		0.860
感染	49(62)	66(84)		0.003
败血症	20(26)	23(30)		0.749
甲状腺功能减退症	7(9)	16(20)		0.064

注：[SGA] 小于胎龄儿；[EUGR] 宫外生长受限；[NRDS] 新生儿呼吸窘迫综合征；[NEC] 坏死性小肠结肠炎；[PDA] 动脉导管未闭；[ROP] 早产儿视网膜病；[PVL] 脑室白质软化；[IVH] 脑室内出血；[BPD] 支气管肺发育不良。配对样本率的比较采用 McNemar's 检验，无统计量。部分项目存在数据缺失：非 BPD 组和 BPD 组 ROP 例数分别为 48、47 例，IVH 例数分别为 70、70 例，败血症例数分别为 77、77 例。

2.4 双胎内个体发生BPD的危险因素分析

将表4中差异有统计学意义的变量及可能具有临床意义的潜在危险因素作为自变量,以是否发生BPD作为因变量进行条件logistic回归分析,结

果显示,SGA为双胎内个体患BPD的危险因素($OR=5.017$, $95\%CI: 1.040\sim 24.190$, $P=0.045$),见表5。

表5 双胎内个体发生BPD的多因素分析

变量	赋值	B	SE	P	OR	95%CI
男性	是=1,否=0	-0.711	0.437	0.104	0.491	0.208~1.157
1 min Apgar评分	连续型变量	-0.180	0.469	0.702	0.836	0.333~2.096
SGA	是=1,否=0	1.613	0.803	0.045	5.017	1.040~24.190
有创机械通气	是=1,否=0	0.338	0.465	0.468	1.402	0.563~3.489

注:[SGA]小于胎龄儿。

3 讨论

BPD作为早产儿常见且严重的并发症之一,至今尚无确切有效的干预措施降低其发病率或减轻病情严重程度^[17-18]。因此,预防BPD发生及早期识别BPD高危儿至关重要。本研究旨在分析2018年1月—2020年12月中国22家三级NICU收治的活产双胎早产儿,以探讨双胎BPD的危险因素,结果表明,胎龄是双胎BPD发病的显著高危因素,当 $\Delta BW>25\%$ 时,其中一胎患BPD风险显著增加;进一步组内配对分析发现,SGA是影响双胎内个体发生BPD的另一主要危险因素。这些发现为新生儿围产期特征与双胎早产儿发生BPD之间的相关性提供了新的证据支持。

本研究发现,胎龄越小,BPD发生风险越高,与既往研究结论^[19]一致。本研究中两胎均为BPD组平均胎龄为28周,此时患儿肺部发育均处于囊泡期,肺泡和肺间质发育尚不成熟。并且胎龄越小,新生儿免疫功能及呼吸中枢调节能力越不完善,使得NRDS、呼吸暂停及感染等并发症风险增加,肺部氧化应激和炎症反应增加,从而导致BPD发生风险升高^[20-21]。

双胎出生体重不一致作为双胎妊娠特有的并发症之一,本研究结果显示,当 $\Delta BW>25\%$ 时,其中一胎患BPD的风险显著增加。关于 ΔBW 对双胎新生儿不良结局的影响,目前尚无定论。有研究表明,当 $\Delta BW>25\%$ 时,双胎出现先天畸形、脑室周围白质软化、严重颅内出血、围产期死亡、慢性肺病等并发症的风险增加^[22]。亦有研究发现,当 $\Delta BW>20\%$ 时,双胎在呼吸系统疾病方面存在差异^[23-24]。目前普遍认为,双胞胎中较轻体重的个体生后

NRDS等急性呼吸道疾病的发生率较低,宫内的慢性应激刺激了胎儿内源性皮质类固醇的产生,使得双胎内较轻体重的个体在生后早期较好适应外界环境,但其BPD的发生风险增加1倍以上,这可能与宫内生长受限有关^[25]。

SGA患BPD的风险更高,这与其存在宫内生长受限,从而影响出生后肺部的持续发育和呼吸功能有关^[26-28]。值得注意的是, ΔBW 和SGA之间相互重叠,但二者并非完全相关。有研究指出, ΔBW 较大并发SGA的比例高达78.26%^[29]。本研究团队的前期研究也发现,即使校正了SGA的影响, ΔBW 大小仍然是影响新生儿并发症和病死率的独立因素^[30]。因此,区分两者对双胎近期和远期结局的独立负面影响较为困难^[23, 31]。基于这些发现,临床实践中应加强对双胎早产儿宫内生长受限的关注,并采取综合管理策略。

综上所述,本研究显示胎龄较小、出生体重较低及 $\Delta BW>25\%$ 为双胎早产儿发生BPD的危险因素。因此,临床实践中应加强对这类高危人群的早期预防、识别和干预,加强围生期的保健,以降低BPD发生率,从而有效改善早产儿的长期预后。

作者贡献声明:樊雨薇负责数据收集、统计学分析、论文撰写;崔其亮、钟鑫琪负责研究指导、论文修改、经费支持;张伊佳、温和梅、晏红、沈蔚、丁月琴、龙运峰、张志钢、李桂芳、姜泓、饶红萍、邱建武、魏贤、张亚昱、曾纪斌、赵常亮、许伟鹏、王凡、员丽、杨秀芳、李薇、林霓阳、陈倩、夏昌顺负责数据收集。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Deng K, Liang J, Mu Y, et al. Preterm births in China between 2012 and 2018: an observational study of more than 9 million women[J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(9): e1226-e1241. PMID: 34416213. PMCID: PMC8386289. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00298-9.
- [2] Isaacson A, Diseko M, Mayondi G, et al. Prevalence and outcomes of twin pregnancies in Botswana: a national birth outcomes surveillance study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(10): e047553. PMID: 34675010. PMCID: PMC8532549. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047553.
- [3] Santana DS, Silveira C, Costa ML, et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO multicountry survey on maternal and newborn health[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 449. PMID: 30453908. PMCID: PMC6245698. DOI: 10.1186/s12884-018-2082-9.
- [4] 李想, 富建华. 单胎与双胎早产儿的临床结局[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2023, 38(10): 637-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.10.015.
- [5] Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(7): 478-484. PMID: 30401478. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.09.013.
- [6] van Katwyk S, Augustine S, Thébaud B, et al. Lifetime patient outcomes and healthcare utilization for bronchopulmonary dysplasia (BPD) and extreme preterm infants: a microsimulation study[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 136. PMID: 32213174. PMCID: PMC7093972. DOI: 10.1186/s12887-020-02037-5.
- [7] Shukla VV, Ambalavanan N. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(7): 690-695. PMID: 34018135. DOI: 10.1007/s12098-021-03766-w.
- [8] Yang T, Shen Q, Wang S, et al. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 200. PMID: 35413820. PMCID: PMC9004103. DOI: 10.1186/s12887-022-03273-7.
- [9] Sucasas Alonso A, Pértega Diaz S, Sáez Soto R, et al. Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation[J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2022, 96(3): 242-251. PMID: 35256313. DOI: 10.1016/j.anpede.2021.03.006.
- [10] Ramos-Navarro C, Maderuelo-Rodríguez E, Concheiro-Guisán A, et al. Risk factors and bronchopulmonary dysplasia severity: data from the Spanish Bronchopulmonary Dysplasia Research Network[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(2): 789-799. PMID: 34596741. DOI: 10.1007/s00431-021-04248-z.
- [11] He W, Zhang L, Feng R, et al. Risk factors and machine learning prediction models for bronchopulmonary dysplasia severity in the Chinese population[J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(6): 568-576. PMID: 36357648. PMCID: PMC10198877. DOI: 10.1007/s12519-022-00635-0.
- [12] Sehgal A, Gwini SM, Menahem S, et al. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology[J]. *J Physiol*, 2019, 597(4): 1209-1220. PMID: 29746007. PMCID: PMC6376075. DOI: 10.1113/JP276040.
- [13] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7): 1723-1729. PMID: 11401896. DOI: 10.1164/ajrcem.163.7.2011060.
- [14] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [15] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants[J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 59. PMID: 23601190. PMCID: PMC3637477. DOI: 10.1186/1471-2431-13-59.
- [16] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [17] Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 36. PMID: 29463286. PMCID: PMC5819643. DOI: 10.1186/s12967-018-1417-7.
- [18] Hwang JS, Rehan VK. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment[J]. *Lung*, 2018, 196(2): 129-138. PMID: 29374791. PMCID: PMC5856637. DOI: 10.1007/s00408-018-0084-z.
- [19] Yu Z, Wang L, Wang Y, et al. Development and validation of a risk scoring tool for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants based on a systematic review and meta-analysis[J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(5): 778. PMID: 36900783. PMCID: PMC10000930. DOI: 10.3390/healthcare11050778.
- [20] Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. *BMJ*, 2021, 375: n1974. PMID: 34670756. DOI: 10.1136/bmj.n1974.
- [21] Oluwole I, Tan JBC, DeSouza S, et al. The association between bronchopulmonary dysplasia grade and risks of adverse neurodevelopmental outcomes among preterm infants born at less than 30 weeks of gestation[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36(1): 2167074. PMID: 36642443. DOI: 10.1080/14767058.2023.2167074.
- [22] D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(6): 643-648. PMID: 23355123. DOI: 10.1002/uog.12412.
- [23] Boghossian NS, Saha S, Bell EF, et al. Birth weight discordance in very low birth weight twins: mortality, morbidity, and neurodevelopment[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(9): 1229-1240. PMID: 31312035. PMCID: PMC6713585. DOI: 10.1038/s41372-019-0427-5.
- [24] Groene SG, Spekman JA, Te Pas AB, et al. Respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia after fetal growth restriction: lessons from a natural experiment in identical twins [J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 32: 100725. PMID: 33554092. PMCID: PMC7851769. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100725.

- [25] 江苏省新生儿重症监护病房母乳质量改进临床研究协作组. 多中心回顾性分析极低及超低出生体重儿支气管肺发育不良的临床特点及高危因素[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 33-39. PMID: 30630229. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.009.
- [26] Gagliardi L, Rusconi F, Reichman B, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm twins by sex pairing: an international cohort study[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2021, 106(1): 17-24. PMID: 32451356. DOI: 10.1136/archdischild-2020-318832.
- [27] Ambalavanan N, Nicola T, Hagood J, et al. Transforming growth factor-beta signaling mediates hypoxia-induced pulmonary arterial remodeling and inhibition of alveolar development in newborn mouse lung[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 295(1): L86-L95. PMID: 18487357. PMCID: PMC2494779. DOI: 10.1152/ajplung.00534.2007.
- [28] Morty RE. Recent advances in the pathogenesis of BPD[J]. Semin Perinatol, 2018, 42(7): 404-412. PMID: 30384986. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.09.001.
- [29] 苏莎, 龙玉. 双胎生长不一致和小于胎龄儿的流行病学调查研究[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(9): 1313-1316. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2020.09.010.
- [30] 石碧君, 崔其亮, 谭小华, 等. 活产双胎出生体重不一致的发生情况及其与不良出生结局的关系[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(10): 1038-1044. PMID: 36207851. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220507-00432.
- [31] Amyx MM, Albert PS, Bever AM, et al. Intrauterine growth discordance across gestation and birthweight discordance in dichorionic twins[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 222(2): 174.e1-174.e10. PMID: 31454510. PMCID: PMC7535857. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.027.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)