

· 临床研究 ·

呼吸窘迫综合征并发支气管肺发育不良危险因素分析

陈幽¹, 韩玉昆², 叶贞志¹, 卢光进¹

(1. 深圳市宝安区妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518133; 2. 中国医科大学第二附属医院, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 目的 探讨呼吸窘迫综合征(RDS)患儿支气管肺发育不良(BPD)的危险因素。方法 对该院2000年1月至2005年8月应用呼吸机治疗并住院28 d以上的呼吸窘迫综合征患儿进行回顾性分析, 比较并综合分析20余种高危因素与BPD的关系。结果 72例呼吸机治疗、住院>28 d呼吸窘迫综合征患儿BPD发生率为23.6% (17/72), BPD组FiO₂, PIP, PEEP, MAP, 上机日龄、产前应用地塞米松促肺成熟、生后应用肺表面活性物质(PS)等与对照组差异无显著性($P>0.05$), 而胎龄 ≤ 30 周、出生体重 $\leq 1\,250$ g、上机次数 ≥ 2 次、合并肺炎、肺出血、上机天数 ≥ 5 d、痰培养阳性2次以上等与对照组差异有显著性($P<0.05$); 多因素Logistic回归显示: 出生体重 $\leq 1\,250$ g、机械通气 ≥ 10 d、痰培养阳性3次以上为发生BPD的独立危险因素。结论 避免低体重早产儿、缩短应用机械通气时间、防止及减少肺部感染, 尤其是严重感染是预防RDS发生BPD的重要措施。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(1): 15-18]

[关键词] 呼吸窘迫综合征; 支气管肺发育不良; 危险因素; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)01-0015-04

Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates with respiratory distress syndrome

CHEN You, HAN Yu-Kun, YE Zhen-Zhi, LU Guang-Jin. Department of Neonatology, Baoan Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen, Guangdong, China (Email: chenyou2006@21cn.com)

Abstract: **Objective** To identify the risk factors for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in neonates with respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** Data from 72 patients with RDS (birth weight $1\,607 \pm 277$ g; gestational age 29.47 ± 2.54 weeks) who were hospitalized for >28 days and who received mechanical ventilation treatment between January 2001 and August 2005 were studied retrospectively. A logistic regression analysis was used to identify the risk factors associated with the development of BPD. **Results** Of the 72 patients, 17 developed BPD (23.6%). Univariate analysis revealed that in addition to a gestational age of ≤ 30 weeks and a birth weight below $1\,250$ g, the times of mechanical ventilation treatment (≥ 2 times), concurrent pulmonary infection and pneumorrhagia, prolonged mechanical ventilation (≥ 5 days), and positive sputum bacterial cultures on 2 occasions were all associated with an increase in the incidence of BPD. Multivariate logistic analysis revealed that birth weight below $1\,250$ g, prolonged mechanical ventilation (≥ 10 days), and positive sputum cultures on 3 or more occasions were independent risk factors for BPD ($OR = 6.614, 14.997$ and 39.752 respectively). **Conclusions** The risk for BPD is multifactorial. Preventing small gestational age and low birth weight prematurity, decreasing the duration of mechanical ventilation and treatment of pulmonary infection are necessary to prevent BPD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(1): 15-18]

Key words: Respiratory distress syndrome; Bronchopulmonary dysplasia; Risk factor; Neonate

随着机械通气的广泛应用, 发生呼吸窘迫综合征(RDS)的早产儿、极低出生体重儿抢救成活率大大提高。支气管肺发育不良(BPD)的发生率也随之升高, 延长呼吸机应用时间和发生与呼吸机相关的合并症, 影响了患儿的生长发育和生命质量。本文对我院NICU住院患儿中应用呼吸机治疗并存活28 d以上的RDS, 进行回顾性分析, 探讨此类患儿合

并支气管肺发育不良的危险因素及预防对策。

1 材料与方法

1.1 病例选择与诊断标准

本文病例为2000年1月1日至2005年8月31日入住我院NICU, 胎龄 <37 周的RDS 72例, 均曾

[收稿日期] 2006-06-30; [修回日期] 2006-09-12

[作者简介] 陈幽, 女, 大学, 主治医师。主攻方向: 新生儿疾病。

使用机械通气治疗并存活 28 d 以上,出院时诊断为合并支气管肺发育不良 17 例。RDS 诊断标准^[1]:①胎龄不足 37 周;②出生时或生后不久(4~6 h)即出现进行性呼吸窘迫的表现;③双肺呼吸音减弱;④X 线胸片显示肺透亮度减低,可见肺部颗粒状或细小网状阴影及支气管充气征,严重者呈“白肺”表现。诊断 BPD 的标准^[2]:①胎龄 < 37 周早产儿,住院期间曾用呼吸机治疗;②机械通气或吸氧时间超过 28 d,至纠正胎龄 36 周仍需吸氧,③伴有持续性呼吸窘迫和肺部啰音;④胸部 X 线片双肺透亮度普遍降低,伴有不规则肺浸润影或条索影,晚期可见囊腔形成。

1.2 一般情况

72 例中男婴 59 例,女婴 13 例;胎龄平均为 30.76 ± 1.99 周;出生体重平均为 $1\,607 \pm 277$ g;入院时日龄平均为 2.68 h。BPD 组平均胎龄 29.47 ± 2.54 周,出生体重平均为 $1\,422 \pm 238$ g,入院日龄 1.29 h。

1.3 入院时血气分析及 X 线诊断

入院时血气平均值:PH 7.25 ± 0.10 ,PCO₂ 48.24 ± 12.02 mmHg,PO₂ 60 ± 20.4 mmHg;BPD 组 PH 7.20 ± 9.10 ,PCO₂ 50.94 ± 6.02 mmHg,PO₂ 58 ± 12.4 mmHg。入院时摄胸片诊断为 RDS I~II 度 40 例,III~IV 度 32 例;BPD 组 I~II 度 9 例,III~IV 度 8 例。

1.4 治疗

全部病例均行机械通气治疗,所用呼吸机为美国 Infant Star 950 型呼吸机和德国 STEPHANIE 型呼吸机。上机指征为 RDS III~IV 度,吸氧不能纠正的 I 型或 II 型呼吸衰竭,频繁呼吸暂停或肺出血。上机时日龄平均为 7.11 h,用机天数平均为 7 d,上机次数:1 次 55 例,2 次 14 例,≥3 次 3 例(BPD 组 1 次 9 例,2 次 5 例,>2 次 3 例)。最高参数:呼吸道峰压(PIP) 20.33 ± 2.54 cmH₂O,呼气末正压(PEEP) 4 cmH₂O,吸氧浓度(FiO₂) $(74.15 \pm 18.67)\%$,平均气道压力(MAP) 10.89 ± 1.91 cmH₂O。

一经确诊为 BPD,机械通气同时采用综合治疗。

1.5 数据处理

计数资料采用 χ^2 检验;单因素分析用 χ^2 检验;计量资料描述:正态分布以均数 ± 标准差,偏态分布用中位数及四分位数间距;组间比较:*t* 检验(正态分布)及非参数秩和检验(偏态分布);出生体重、胎龄与 BPD 关系用直线相关回归分析;多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 示差异有显著性

意义,所有数据用 SPSS12.0 统计软件处理。

2 结果与分析

2.1 发生率

2000 年 1 月至 2005 年 8 月我院 NICU 共收治早产儿 1 090 例,RDS 患儿共 383 例,曾使用机械通气治疗的 RDS 患儿共 276 例,经机械通气治疗存活 28 d 以上 RDS 患儿 72 例,其中 17 例符合 BPD 的诊断标准,发生率 23.6% (17/72),占使用机械通气 NRDS 早产儿的 6.2% (17/276),所有 RDS 的 4.4% (17/383)。

2.2 胎龄、出生体重与 BPD 发病的关系

从直线相关回归分析显示:BPD 与胎龄呈显著性负相关($r = -0.355, P < 0.01$),与出生体重呈显著性负相关($r = -0.355, P < 0.01$);*t* 检验显示:BPD 与非 BPD 组胎龄($t = -3.153, P < 0.01$)、出生体重($t = -3.473, P < 0.01$)差异有显著性;出生体重 ≤ 1 250 g 与 > 1 250 g 比较: $\chi^2 = 4.38, P < 0.05$;胎龄 ≤ 30 周与胎龄 > 30 周比较, $\chi^2 = 6.24, P < 0.05$,差异均有显著性。见表 1,2。

表 1 出生体重与 BPD 发生的关系 例(%)

出生体重(g)	总例数	发生 BPD	未发生 BPD
<1 000	1	1 (100.0)	0 (0)
1 000 ~	5	3 (60.0)	2 (40.0)
1 250 ~	29	8 (27.6)	21 (72.4)
1 500 ~	33	5 (15.2)	28 (84.8)
>2 000	4	0 (0)	4 (100.0)

表 2 胎龄与 BPD 发生的关系 例(%)

胎龄(周)	总例数	发生 BPD	未发生 BPD
<28	8	4 (50.0)	4 (50.0)
28 ~	20	8 (40.0)	12 (60.0)
30 ~	27	4 (14.8)	23 (85.2)
32 ~	14	1 (7.1)	13 (92.8)
>34	3	0 (0)	3 (100.0)

2.3 呼吸机参数、氧疗与 BPD 发病的关系

从表 3 可见除机械通气持续时间、吸氧时间 BPD 组和非 BPD 组有显著性差异外,其他如最高 PIP、PEEP、MAP、FiO₂、第 1 次机械通气日龄等,两组差异均无显著性。

2.4 各种高危因素与 BPD 发病关系

从表 4 可见,性别、生后窒息、产前 12 h 应用激素促肺成熟、生后应用 PS 治疗、合并心脏疾患等两组差异均无显著性;而合并肺出血、呼吸机相关性肺

炎尤其痰培养阳性2次以上,上机次数在2次以上,上机天数在5 d以上,均为发生BPD的高危因素,与非BPD组比较差异有显著性,尤其痰培养阳性3次以上,上机10 d以上,差异更为显著。入院日龄:BPD组0.75(0.50~1.88) d,非BPD组2.0(1.00~2.00) d, z 值为-2.514, $P<0.05$,差异有显著性,说明入院早,RDS病情重,BPD的发病率增高。而入院时血气值PH、PCO₂、PO₂、BE、HCO₃⁻(t 值:-0.55,1.209,0.075,-0.589,1.603,均 $P>0.05$),差异均无显著性。

表3 呼吸机参数与BPD发病的关系

分组	例数	机械通气参数						
		PIP	PEEP	吸氧浓度	MAP	机械通气	使用机械	吸入高浓度氧
		(cmH ₂ O)	(cmH ₂ O)	(%)	(cmH ₂ O)	持续时间(d)	通气日龄(h)	(>40%)时间(h)
		($\bar{x}\pm s$)	[M(QR)]	($\bar{x}\pm s$)	($\bar{x}\pm s$)	[M(QR)]	[M(QR)]	[M(QR)]
非BPD	55	20.24±2.47	4.00(4.00~5.00)	72.66±18.99	10.89±1.95	4.94(3.58~6.82)	2.00(1.50~6.00)	38.50(19.50~60.0)
BPD	17	20.65±2.83	4.00(4.00~5.00)	79.06±17.16	10.89±1.84	9.71(5.22~19.82)	1.75(0.75~4.79)	25.50(17.50~50.50)
z 或 t		-0.579	-0.007	1.353	0.008	-2.590	-0.850	-1.570
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01

表4 各种高危因素与BPD发病的关系

分组	肺出血	心脏疾病	机械通气 >1次	肺炎	痰培养阳性 ≥2次	痰培养阳性 ≥3次	上机天数 ≥5 d	上机天数 ≥10 d	性别(男)	生后窒息	产前应用 激素	应用PS
BPD组	7	8	8	15	10	8	14	8	14	8	4	6
非BPD组	6	20	9	9	8	1	27	5	45	20	11	17
χ^2	8.04	0.63	5.18	6.78	11.32	20.34	5.86	10.22	0.10	0.63	0.00	0.01
P	<0.01	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.5 发病因素多元回归分析

选择单因素分析差异有显著性的胎龄≤30周,出生体重≤1 250 g及≤1 500 g,机械通气≥5 d及≥10 d,合并肺炎,痰培养阳性2次及3次以上,肺出血,机械通气次数≥2次,吸氧时间,入院日龄等进行Logistic回归分析,结果显示机械通气时间≥10 d,出生体重≤1 250 g,痰培养阳性3次以上,为发生BPD的危险因素,回归系数分别为1.889,2.708和3.683;OR值分别为6.614,14.997和39.752。

3 讨论

国外资料显示:支气管肺发育不良的发生率约占RDS患儿的20%^[3]。比较一致的认识是胎龄愈小,出生体重愈低,BPD发病率愈高。Avery^[4]多中心研究于1987年报道,出生体重700~800 g婴儿BPD发病率75%,1 250~1 500 g为13%。2005年Hentschel等^[5]报道,在瑞士极低出生体重儿BPD发病率1996年为16.7%,2000年为13.2%。2003年Bancalari报道^[6]500~750 g婴儿BPD发生率为67%,1 250~1 500 g为1%,表明在国外BPD多见于出生体重<1 000 g的超低出生体重儿(ELBWI),而随着医学进步,对ELBWI管理水平提高与机械通

气保护性通气策略的广泛应用,近10多年来,出生体重>1 000 g早产儿的BPD发病率明显下降。近年来国内文献报道^[7~9],BPD发病率在出生体重1 000~2 000 g,胎龄28~31周用呼吸机治疗的早产儿中为10%左右(8.4%~12.7%)。本文BPD发病率占使用机械通气治疗、住院28 d以上、RDS的23.6%(17/72),占使用机械通气RDS早产儿的6.2%(17/276),占有RDS的4.4%(17/383)。随胎龄增长发生率下降,32周以上RDS患儿已很少发生。

自上世纪80年代以来,国外ELBWI存活率明显提高,BPD成为这些存活小早产儿最主要合并症之一。以前BPD主要发生机械通气及氧疗患儿,然而令人困惑的是这些发生BPD的极不成熟儿有的并未接受机械通气甚至极少氧疗。病理上,气道上皮发育不良,平滑肌增生和肺实质纤维化及局限性肺气肿等由机械通气和长期高浓度氧所致损伤少见,主要表现为肺泡数目减少,体积增大,肺泡结构简单化等肺发育受阻或停滞的病理变化,有人称为新BPD^[10]。促使BPD发生的因素目前认为与各种刺激诱发肺部过度炎症反应有关^[11]。Cunha等^[12]2005年报道:胎龄≤30周是BPD发生最重要的危险因素。本研究中出生体重<1 000 g早产儿BPD

发病率为100%,1 000~1 250 g为60%,而胎龄<28周BPD发病率为50%,28~30周为40%,30~32周为14.8%,表明BPD发病率与出生体重及胎龄成反比;而胎龄≤30周BPD组与非BPD组差异有显著性,与国外报道相符。

1967年Northway^[13]首次提出支气管肺发育不良,认为其发病与应用呼吸机时高压与高浓度氧有关。现一致认为,高压和高浓度氧刺激肺组织,产生由多种细胞因子、炎症介质介导的过度炎症反应,损伤了肺泡上皮细胞和微血管内皮细胞,影响肺的通气换气功能,并产生广泛的渗出性肺水肿,最后使肺泡支气管结构破坏,平滑肌增生,肺组织广泛纤维化和囊腔形成。近10余年来,国外对早产儿机械通气治疗提倡采用保护性通气策略,目的是尽量减少呼吸机相关性肺损伤,减少BPD发生率,取得了明显效果,≥32周早产儿已很少发生BPD。从表3可见各项呼吸机参数如最高PIP,PEEP,MAP,FiO₂等,以及第一次机械通气BPD组与非BPD组差异均无显著性,表明本组患儿呼吸机相关性肺损伤已不是最重要的BPD发病因素。笔者单位自2003年以来采用保护性通气策略,BPD发病率有所减少。最近国内中山大学^[14],复旦大学^[15]也有类似报道。

近十年来国外有关婴儿肺部、周身感染与BPD发病关系的报道^[16,17]较多。愈来愈多证据表明,产母绒毛膜羊膜炎增加婴儿发生BPD危险性;早产儿院内感染肺炎或败血症可明显增加发生BPD危险性。国内也有文献报道^[14,15]肺部感染是早产儿发生BPD重要因素之一。从本文表4可见,合并肺炎和痰培养阳性2次(尤其3次)以上,为发生BPD的高危因素,上机时间>5 d(尤其10 d)或反复上机也为发生BPD高危因素,前者直接表明肺部感染在BPD发病中的重要性,后者提示在呼吸机相关性肺损伤已不是最重要的BPD发病因素情况下,反复长期机械通气增加或加重肺部感染,成为BPD的重要发病因素。

本文对单因素分析差异有显著性的某些因素进行多元回归分析,结果显示机械通气时间≥10 d,出生体重≤1 250 g、痰培养阳性3次以上,是发生BPD的最重要因素,提示发育不成熟和长期反复机械通气造成肺部严重感染在BPD发病中起着最重要作用。在广泛采用保护性通气策略后,呼吸机相关性肺损伤已不是最重要的BPD发病因素,缩短应用机

械通气时间,防止和减少肺部感染尤其是严重感染,是预防RDS患儿发生BPD的重要措施。

[参 考 文 献]

- [1] 许植之,陈自励. 新生儿呼吸系统疾病学[M]. 北京:中国医药科学技术出版社,1993,222-240,334-341.
- [2] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001,163(7):1723-1729.
- [3] Sharon LP. Prolonged mechanical ventilation in children[J]. Pediatr Clin North Am, 1994,41(3):473.
- [4] Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers[J]. Pediatrics, 1987,79(1):26-30.
- [5] Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, Muller M, Adams M, Bucher HU. Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland[J]. Eur J Pediatr, 2005,164(5):292-297.
- [6] Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition[J]. Semin Neonatol, 2003,8(1):63-71.
- [7] 吴玲. 肺透明膜病并发支气管肺发育不良影响因素分析[J]. 小儿急救医学,2004,11(5):294-296.
- [8] 陈运彬,吴婕翎. 支气管肺发育不良的诊断和治疗[J]. 新生儿科杂志,1999,14(4):148-150.
- [9] 宋金枝,吴本清,潘小梅,刘智屏. 呼吸机治疗新生儿肺透明膜病预后多因素分析[J]. 临床儿科杂志,2004,22(6):258-384.
- [10] Jobe AH. 肺发育和肺损伤-新型支气管肺发育不良[J]. 中国当代儿科杂志,2001,3(4):345-347.
- [11] Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. Semin Neonatol, 2003,8(1):9-17.
- [12] Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life[J]. J Trop Pediatr, 2005,51(6):334-340.
- [13] Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia[J]. N Engl J Med, 1967,276(7):357-368.
- [14] 刘美娜,庄思齐,覃肇源,张红宇,李晓瑜. 早产儿支气管肺发育不良危险因素分析及防治措施[J]. 中国实用儿科杂志,2005,20(7):410-412.
- [15] 戚彩云,陈超,姚明珠,石文静,邵肖梅. 新生儿支气管肺发育不良症临床分析[J]. 临床儿科杂志,2003,21(8):489-490.
- [16] Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops[J]. Pediatrics, 1996,97(2):210-215.
- [17] Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997,177(4):825-830.

(本文编辑:吉耕中)