

新生儿脑损伤专栏·临床研究

极低出生体重儿颅内出血危险因素的分析

李月凤¹, 卢光进¹, 韩玉昆²

(1. 深圳宝安妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518103; 2. 中国医科大学第二附属医院儿科, 辽宁 沈阳 110000)

【摘要】目的 颅内出血是造成极低出生体重(VLBW)儿智力及运动障碍主要原因之一, 了解其发病的危险因素、及早预防, 可减少残疾、提高生存质量。**方法** 研究 169 例极低出生体重儿, 对产前因素及产后因素进行分析, 采用 SPSS12.0 对数据进行卡方检验, 有意义因素再进行 logistic 回归分析, 得出回归方程。**结果** 胎膜早破、1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分、使用 PS 及呼吸机治疗、上机时间 > 3 d、入院时 PT > 20 s、产后 1 d 和 2 d 低钠血症及产后 1 d pH 值 < 7.25 为 VLBW 颅内出血危险因素。**结论** 1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分和使用呼吸机治疗是 VLBW 儿颅内出血的主要危险因素, 而凝血功能和内环境紊乱均与缺氧窒息有关。因此, 作好产前保健, 减少窒息及产后合并症发生, 有利于降低 VLBW 儿颅内出血发生率, 提高患儿生存质量。 [中国当代儿科杂志, 2007, 9 (4): 297-300]

【关键词】 颅内出血; 危险因素; 极低出生体重儿

【中图分类号】 R722 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2007)04-0297-04

Risk factors for intracranial hemorrhage in very low birth weight infants

Li Yue-Feng, LU Guang-Jin, HAN Yu-Kun. Department of Neonatology, Bao'an Maternal and Child Health Care Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518103, China (Email: liyuefeng111@sina.com)

Abstract: Objective To study the risk factors for intracranial hemorrhage in very low birth weight infants. **Methods** Data from 169 very low birth weight (VLBW) infants (birth weight 1 000-1 500 g; gestational age 23-36 weeks) were studied retrospectively. Twenty-nine perinatal and postnatal factors were analyzed by Crosstabs Test with SPSS 12.0. A logistic regression analysis was used to identify the risk factors associated with the development of intracranial hemorrhage. **Results** Multivariate logistic analysis revealed that rupture of membranes ($OR = 0.146$, 95% $CI = 0.22-0.964$, $P < 0.05$), 1-minute Apgar score ≤ 7 ($OR = 0.112$, 95% $CI = 0.21-0.591$, $P < 0.01$), pulmonary surfactant therapy ($OR = 0.110$, 95% $CI = 0.24-0.504$, $P < 0.01$), mechanical ventilation therapy ($OR = 0.076$, 95% $CI = 0.009-0.668$, $P < 0.05$), mechanical ventilation duration > 72 hrs ($OR = 0.053$, 95% $CI = 0.007-0.410$, $P < 0.01$), prothrombin time > 20 seconds ($OR = 4.186$, 95% $CI = 1.606-10.923$, $P < 0.01$), pH value on day 1 of life < 7.25 ($OR = 0.421$, 95% $CI = 0.179-0.995$, $P < 0.05$) and hyponatremia on day 1 ($OR = 0.27$, 95% $CI = 0.077-0.940$, $P < 0.05$) or 2 ($OR = 2.480$, 95% $CI = 1.053-5.838$, $P < 0.05$) of life were risk factors for intracranial hemorrhage. **Conclusions** 1-minute Apgar score ≤ 7 and mechanical ventilation treatment were leading risk factors for intracranial hemorrhage, followed by abnormal coagulation and electrolytes related to perinatal asphyxia in VLBW infants. These findings can be used to improve the surveillance and prophylaxis measures in VLBW infants at high risk.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (4): 297-300]

Key words: Intracranial hemorrhage; Risk factor; Very low birth weight infant

颅内出血是极低出生体重(very low birth weight, VLBW)儿最常见的合并症, 严重者直接影响其预后, 是造成存活早产儿智力及运动障碍的主要原因之一。由于 VLBW 儿颅内出血的临床表现个体差异大, 无特异性临床症状, 临床治疗也较为困难。因此, 了解和掌握 VLBW 儿颅内出血的危险因素是预防和早期诊断该病的关键。本研究目的是通过对 169 例 VLBW 儿孕期因素及产后因素进行分

析, 找出与颅内出血发病相关的危险因素, 以期早期诊断、及早预防, 最终降低颅内出血的发生率, 提高患儿生存质量。现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2004~2006 年在深圳宝安妇幼保健院新生儿

[收稿日期] 2007-01-30; [修回日期] 2007-02-26

[作者简介] 李月凤, 女, 硕士, 主治医师。主攻方向: 新生儿脑损伤和肺部疾病。

病房住院的 169 例极低出生体重儿,其中男 125 例,女 44 例,胎龄 23 ~ 36 周,体重 1 000 ~ 1 500 g;产前因素:分娩方式包括顺产 128 例,剖宫产 16 例,臀位助产 25 例。产前保胎治疗 70 例,胎盘异常 24 例,胎膜早破 59 例,宫内窘迫 7 例,妊高征 9 例,羊水异常 16 例,脐带异常 23 例,孕期感染 8 例。生后因素:窒息 50 例,合并呼吸窘迫综合征(RDS)54 例,使用 PS 37 例,呼吸机通气治疗 67 例,颅内出血 28 例。

1.2 方法

数据用均数 ± 标准差或率的形式表示,采用 SPSS12.0 对数据进行分析。计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,然后对有意义因素进入 logistic 回归分析,得出回归方程。

2 结果

2.1 产前因素与 VLBW 儿颅内出血的关系

产前因素包括母亲因素、保胎情况、宫内窘迫及羊水、脐带、胎盘异常等,经 χ^2 检验结果显示,异常分娩(包括剖宫产和臀位助产)者 VLBW 颅内出血发生率 34.2%,与顺产相比有显著性意义;另外,产前合并有胎膜早破 VLBW 儿颅内出血的发生率减低,与无合并组相比有差异(见表 1)。

表 1 产前因素对 VLBW 儿颅内出血发生率的影响

产前因素	例数	颅内出血 (n, %)
分娩方式		
顺产	128	14 (10.9)
异常产	41	14 (34.2) ^a
保胎情况		
有	70	10 (14.3)
无	99	18 (18.2)
宫内窘迫		
有	7	3 (42.9)
无	162	25 (15.4)
羊水异常		
有	16	5 (31.3)
无	153	23 (15.0)
胎盘异常		
有	24	5 (20.8)
无	145	23 (15.9)
脐带异常		
有	23	5 (21.7)
无	146	23 (15.8)
胎膜早破		
有	59	5 (8.5) ^b
无	110	23 (20.9)
母体异常		
有	17	1 (5.9)
无	152	27 (17.8)

a 与顺产比较 $P < 0.01$; b 与无胎膜早破者比较 $P < 0.05$

2.2 生后因素与 VLBW 儿颅内出血的关系

生后因素包括胎龄、体重、生后 Apgar 评分、血气分析、入院时凝血功能、合并症、机械通气及电解质等,分别对其进行单因素分析结果显示,出生体重、1 分钟 Apgar 评分、合并 RDS、使用 PS 和呼吸机治疗及呼吸机持续时间与 VLBW 儿颅内出血有关系

($P < 0.05$),且随着上机时间延长,其发生率明显增高。而与胎龄、5 分钟 Apgar 评分和保护性通气策略下的初调 PIP、最高 PIP 关系不大($P > 0.05$);另外 VLBW 颅内出血还与 PT, APTT, pH, K^+ , Na^+ , iCa^{2+} 等自身的凝血功能及血气分析、电解质有关,而与 FIB, TT, BE, PCO_2 关系不大(见表 2)。

表 2 生后因素对 VLBW 儿颅内出血发生率的影响

生后因素	例数	颅内出血/例(%)	χ^2	P
胎龄(周)				
<28	17	7 (41.2)	1.072	>0.05
28 ~	71	12 (16.9)		
30 ~	65	6 (9.2)	0.411	>0.05
32 ~	16	3 (12.5)		
出生体重(g)				
≤1 200	68	16 (23.5)	3.989	<0.05
>1 200	101	12 (11.9)		
1 分钟 Apgar 评分(分)				
≤3	15	5 (33.3)	20.514	<0.01
4 ~ 7	36	14 (38.9)		
>7	103	8 (7.8)		
5 分钟 Apgar 评分(分)				
≤7	25	8 (32.0)	3.509	>0.05
>7	127	18 (14.2)		
RDS				
有	54	19 (35.2)	19.898	<0.01
无	115	9 (7.8)		
使用 PS				
有	37	14 (37.8)	15.504	<0.01
无	132	14 (10.6)		
呼吸机治疗				
有	67	22 (32.8)	21.253	<0.01
无	102	6 (5.9)		
初调 PIP(cmH ₂ O)				
<15	16	5 (31.3)	0.121	>0.05
15 ~ 18	32	11 (34.4)		
>18	19	7 (36.8)		
最高 PIP				
<15	12	4 (33.3)	5.908	>0.05
15 ~ 18	21	6 (28.6)		
>18	34	7 (38.2)		
呼吸机持续时间(h)				
<48	30	5 (16.7)	7.18	<0.01
48 ~ 72	11	4 (36.4)		
>72	26	14 (53.9)		
入院时 PT(s)				
<17	77	4 (5.2)	21.092	<0.01
17 ~ 20	40	7 (17.5)		
>20	45	17 (37.8)		
入院时 APTT(s)				
≤53.5	46	3 (6.5)	5.205	<0.05
>53.5	116	25 (21.6)		
入院时 FIB(g/L)				
≤1.0	15	5 (33.3)	1.87	>0.05
>1.0	147	23 (15.7)		
入院时 TT(s)				
<21	91	15 (16.5)	0.287	>0.05
21 ~ 24	42	7 (16.7)		
>24	29	6 (20.7)		
生后 1 d pH				
<7.25	51	15 (29.4)	8.50	<0.05
7.25 ~ 7.35	68	10 (14.7)		
>7.35	34	2 (5.9)		
生后 1 d PCO_2				
<45	108	17 (15.7)	0.286	>0.05
45 ~ 60	33	6 (18.1)		
>60	13	4 (30.7)		
生后 1 d BE				
<(-10)	23	7 (30.4)	2.771	>0.05
(mmol/L) (-10) ~ (-6)	64	10 (15.6)		
>(-6)	67	10 (14.9)		
生后 1 d 血 K^+				
<3.5	13	0		
(mmol/L) 3.5 ~ 5.5	48	7 (14.6)	12.182	<0.01
>5.5	22	12 (54.6)		
生后 1 d 血 Na^+				
<130	12	6 (50.0)	4.438	<0.05
(mmol/L) 130 ~ 150	73	13 (17.8)		
生后 2 d 血 Na^+				
<130	12	8 (66.7)	5.131	<0.05
(mmol/L) 130 ~ 150	34	9 (26.5)		
生后 1 d 血清游离钙				
≤0.9	55	17 (30.9)	6.573	<0.05
(mmol/L) >0.9	30	2 (13.3)		

将使用 PS 组与未使用 PS 组 VLBW 儿作了进一步分析结果显示,两组在胎龄、体重、HMD 与窒息的合并症方面均有差异(见表 3)。

表 3 使用 PS 组与未使用 PS 组极低出生体重儿的比较

	胎龄(周) ($\bar{x} \pm s$)	体重(g) ($\bar{x} \pm s$)	合并 RDS 例(%)	合并窒息 例(%)
使用 PS 组	28.9 $\pm$ 2.2	1 200 $\pm$ 200	20(54.1)	18(50.0)
未使用 PS 组	30.2 $\pm$ 1.7	1 300 $\pm$ 170	34(25.8)	34(26.9)
t, χ^2	-3.004	-3.026	10.642	8.263
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 VLBW 颅内出血危险因素的 logistic 回归分析

将单因素分析中有意义 15 种易感因素进行 Logistic 回归分析显示,胎膜早破、1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分、使用 PS 及呼吸机治疗、上机时间 > 3 d、入院时 PT > 20 s、生后 1 d 和 2 d 低钠血症及生后 1 d pH < 7.25 为 VLBW 儿颅内出血危险因素。见表 4。

表 4 VLBW 儿颅内出血危险因素的 logistic 回归分析

变量	B	OR	95% 可信区间	P
胎膜早破	-1.925	0.146	0.22 ~ 0.964	<0.05
1 min Apgar 评分	-2.186	0.112	0.21 ~ 0.591	<0.01
使用 PS	-2.204	0.110	0.24 ~ 0.504	<0.01
使用呼吸机	-2.575	0.076	0.009 ~ 0.668	<0.05
呼吸机持续时间	-2.936	0.053	0.007 ~ 0.410	<0.01
入院时 PT	1.432	4.186	1.606 ~ 10.923	<0.01
生后 1 天 K ⁺	1.405	4.077	0.861 ~ 19.30	>0.05
生后 1 天 Na ⁺	-1.311	0.27	0.077 ~ 0.940	<0.05
生后 2 天 Na ⁺	0.908	2.480	1.053 ~ 5.838	<0.05
生后 1 天 pH	-0.864	0.421	0.179 ~ 0.995	<0.05

3 讨论

极低出生体重儿(尤其是 32 周以下的早产儿)由于在脑室周围的室管膜下及小脑软脑膜下的颗粒层都留存胚胎生发基质,在血流不稳定的情况下极易发生颅内出血。近年来,随着 NICU 的发展和保护性通气策略的使用,VLBW 颅内出血的发生率已由上世纪 70 年代 40% ~ 50% 降低至 90 年代的 20% 以下^[1]。本文通过对 169 例 VLBW 儿产前因素及生后因素进行分析,结果显示:颅内出血发生率为 16.6%,与文献报道一致;尽管如此,颅内出血仍然是 VLBW 儿常见脑损伤,严重者直接影响将来的智力及运动障碍^[2]。Chen 等^[3]对 68 例 VLBW 儿一年生存率及神经行为发育的研究显示,神经行为发育不良组为低胎龄、低体重、低 Apgar 评分、高阴道分娩、重度 RDS 及 IVH,但多因素分析显示,只有低

体重和重度 IVH 是影响患儿神经发育的危险因素。因此,了解其发病危险因素,采取积极有效预防措施,可减少其发病率、减少将来的后遗症,提高此类患儿的生存质量。

本文单因素分析结果显示,VLBW 儿颅内出血易感因素包括:异常分娩(包括臀位产、剖宫产)、胎膜早破、低体重、低 1 分钟 Apgar 评分、合并 RDS、生后使用 PS 和呼吸机通气、上机时间 > 3 d、入院时 PT > 20 s 和 APTT > 53.5 s 及第 1 天 pH < 7.25 和生后 1 d 电解质紊乱(包括 K⁺、Na⁺、iCa²⁺)。其中异常分娩者颅内出血发生率高达 34.2%,与顺产者(10.9%)相比有差异($P < 0.05$),可能与异常产时患儿头部过分受压,脑血流动力学突然改变和脑血管自主调节功能受损引起毛细血管破裂而出血有关,但与文献报道不一致^[4],需进一步大样本、多中心研究证明。产前合并胎膜早破组颅内出血发生率(8.5%)明显低于无胎膜早破组(20.9%),推测可能与胎膜早破激发了母体和胎儿的应激反应,导致内生皮质醇水平增高,降低了 RDS 发生^[5],从而有助于减少颅内出血的发生,但具体原因尚不清楚。

生后窒息缺氧引起低氧血症、高碳酸血症,可造成压力被动性脑血流,加之极低出生体重儿本身脑血管自主调节功能差,易发生颅内出血;另外,低氧、高碳酸血症还可引起血管扩张,血管内压增加而引发颅内出血。本组资料亦显示,胎膜早破、1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分、使用 PS 及呼吸机治疗、上机时间 > 3 d、入院时 PT > 20 s、生后 1 天和 2 天低钠血症及生后 1 天 PH < 7.25 为 VLBW 儿颅内出血危险因素。从表 2 可见,生后有窒息 VLBW 儿颅内出血发生率为 37.3%,无窒息者发生率为 7.8%,两者有明显差异,但窒息程度与颅内出血关系不大;另外,合并有 RDS 的 VLBW 儿颅内出血发生率也明显增加,也与低氧血症有关,与文献一致^[6]。生后使用呼吸机治疗可明显增加颅内出血发生率,且随着上机时间的延长,VLBW 儿颅内出血发生率亦随之增加,超过 3 d 者发生率显著增加,而在 3 d 内者颅内出血发生率无明显差异^[7],可能与呼吸机通气治疗对脑血流的影响较大有关。近年来由于使用保护性通气策略后发现,颅内出血发生与 PIP 的关系不大。

生后预防性使用 PS 有助于补充内源性的 PS,扩张肺泡,改善 RDS 患儿低氧血症和缺氧引起的 PS 功能异常,有利于疾病恢复。但本文结果显示,使用 PS 组颅内出血发生率为 37.8% 明显增高,与未使用组(10.6%)有差异,与文献报道不一致^[8],我们将两组在胎龄、出生体重及生后合并症方面进

一步分析显示,PS组VLBW患儿胎龄和出生体重均小于对照组,且生后合并症发生率较未使用PS组高,均说明PS组患儿病情重,这也是PS组颅内出血发生率增高的原因之一,另外也可能还与使用PS后肺部通气很快改善而呼吸机参数未及时下调造成过度通气,从而引起脑血流动力学突然改变引发出血有关^[9,10],但具体机制还需进一步证实。

有资料显示,VLBW儿颅内出血与凝血酶原活性降低有关。从表2,4可见,随着PT,APTT延长颅内出血发生率有所上升,但多因素分析示颅内出血发生与PT关系更为密切。当PT超过正常值6s时发病率显著增加,说明主要是外源性凝血系统参与颅内出血发生,可能与VLBW儿自身合成凝血因子不足、凝血酶原活性降低及窒息后凝血因子大量消耗,血管内皮细胞受损激活外源性凝血系统,加重颅内出血发生有关^[11];另外,窒息后脑细胞膜受损、能量消耗,细胞膜Na泵失调导致低钠血症、低钙血症和高钾血症,VLBW儿颅内出血发生率亦明显增加;pH降低与颅内出血也密切相关。

总之,了解和掌握VLBW儿颅内出血的高危因素,对有高危因素的患儿及早预防,避免早产和生后窒息,减少合并症、维持内环境及血压稳定,适当补充凝血因子,尽可能减少呼吸机使用,有利于降低其发生率,减少残疾,提VLBW儿生存质量。

[参 考 文 献]

[1] 农绍汉,谢衍铭. 早产儿生发层-脑室内出血的研究新进展

- [J]. 中华围产医学杂志, 2003, 6(1):55-57.
- [2] Sluncheva B, Vakrilova L, Emilova Z, Kalaidzhieva M, Garnizov T. Prevention of brain hemorrhage in infants with low and extremely low birth weight and infants treated with surfactants. Late observation[J]. Akush Ginekol (Sofia), 2006, 45(3):34-38.
- [3] Chen PC, Wang PW, Fang LJ. Prognostic predictors of neurodevelopmental outcome or mortality in very-low-birth-weight infants[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2005, 46(4):196-200.
- [4] Deulofeut R, Sola A, Lee B, Buchter S, Rahman M, Rogido M. The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1 251 grams[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(3):525-531.
- [5] 李月凤,叶贞志,卢光进,韩玉昆. 围生因素与新生儿肺透明膜病发病关系的探讨[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(3):210-212.
- [6] Tsvetkov Ts, Dimova I, Tsvetkov K, Petkova U. Intranatal asphyxia, prematurity and congenital infection-their role for brain damage in very low birth weight newborns[J]. Akush Ginekol, 2004, 43(2):7-11.
- [7] Powell K, Kerkerling KW, Barker G, Rozycki HJ. Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2006, 19(1):43-48.
- [8] Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants[J]. J Perinatol, 2006, 26(5):279-285.
- [9] Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia[J]. J Paediatr Child Health, 2002, 38(6):560-562.
- [10] Murase M, Ishida A. Early hypocarbica of preterm infants: its relationship to periventricular leukomalacia and cerebral palsy, and its perinatal risk factors[J]. Acta Paediatr, 2005, 94(1):85-91.
- [11] Salonvaara M, Riikonen P, Kekomaki R, Vahtera E, Mahlamaki E, Kiekara O, et al. Intraventricular haemorrhage in very-low-birthweight preterm infants: association with low prothrombin activity at birth[J]. Acta Paediatr, 2005, 94(6):807-811.

(本文编辑:吉耕中)