

早产儿贫血的相关因素分析

彭华¹, 童笑梅²

(1. 北京大学深圳医院儿科, 广东 深圳 518036; 2. 北京大学第三医院儿科, 北京 100083)

[摘要] 目的 贫血是早产儿生后常见的现象, 严重影响了早产儿的生长发育, 甚至危及生命。目前早产儿贫血的病因尚不明确。该文通过回顾性病例对照研究, 分析早产儿贫血的发生与各种围产因素的相关性。**方法** 收集北京大学第三医院儿科 2005 年 1 月至 2006 年 12 月两年期间生后 24 h 内收入新生儿病房的 165 例早产儿的临床资料数据, 按是否发生贫血, 分贫血组和对照组两组, 进行与贫血有关的围产因素的分析。**结果** 165 例早产儿中发生贫血 63 例, 占总例数的 38.1%。贫血组胎龄、出生体重明显低于对照组, 分别为 32.5 ± 2.0 vs 33.7 ± 1.9 周, $1\,682.7 \pm 393.9$ vs $2\,041.1 \pm 510.1$ g; 而采血量、住院天数则明显高于对照组, 分别为 12.4 ± 6.5 vs 6.6 ± 3.6 mL/kg, 25.6 ± 14.2 vs 14.1 ± 8.7 d, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 贫血组的危重患儿比例较对照组高 (33.3% vs 9.8%), 差异有非常显著意义 ($P < 0.01$); 贫血组母亲先兆子痫比例较对照组高 (44.4% vs 28.4%), 差异有显著意义 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示早产儿贫血发生的危险因素为采血量, 与采血量 < 5 mL/kg 组相比, $5 \sim 10$ mL/kg 组 OR 值为 1.737 (95% CI: 0.699 ~ 4.316), $P > 0.05$; $10 \sim 15$ mL/kg 组 OR 值为 4.141 (95% CI: 1.573 ~ 10.905), $P < 0.01$; ≥ 15 mL/kg 组 OR 值为 32.267 (95% CI: 8.053 ~ 129.287), $P < 0.01$ 。**结论** 早产儿贫血与胎龄小、出生体重低、采血量大、住院时间长、病情重、母亲患先兆子痫多种因素有关, 而采血量是早产儿贫血发生的危险因素, 2 周内采血量累计 $10 \sim 15$ mL/kg 组发生贫血的危险性是 < 5 mL/kg 组的 4 倍, ≥ 15 mL/kg 组发生贫血的危险性是 < 5 mL/kg 组的 32 倍。 [中国当代儿科杂志, 2008, 10(5): 589-592]

[关键词] 早产儿贫血; 出生体重; 胎龄; 医源性因素
[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)05-0589-04

Related factors in the development of anemia in preterm infants

PENG Hua, TONG Xiao-Mei. Department of Pediatrics, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China (Tong X-M, Email: tongxm2007@126.com)

Abstract: Objective To investigate the related perinatal factors in the development of anemia of prematurity by a case-control study. **Methods** The medical data of 165 preterm infants admitted to the department of neonatology in Peking University Third Hospital from January 2005 to December 2006 were retrospectively reviewed. The infants were classified into two groups; anemia and non-anemia (control). The factors associated with anemia of prematurity were identified. **Results** Sixty-three preterm infants (38.1%) had anemia. The gestational age (32.5 ± 2.0 weeks vs 33.7 ± 1.9 weeks) and birth weight ($1\,682.7 \pm 393.9$ g vs $2\,041.1 \pm 510.1$ g) of the anemia group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.01$). The blood loss from laboratory testing (12.4 ± 6.5 mL/kg vs 6.6 ± 3.6 mL/kg) and the duration of hospital stay (25.6 ± 14.2 days vs 14.1 ± 8.7 days) of the anemia group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$). More critically ill patients (33.3%) were noted in the anemia group compared with in the control group (9.8%) ($P < 0.01$). In the anemia group, 44.4% of the mothers had preeclampsia but only 28.4% in the control group ($P < 0.05$). Multiple factor logistic regression analysis revealed that the blood loss from laboratory testing was the only independent high-risk factor for anemia of prematurity. Compared with the preterm infants whose blood loss from laboratory testing was < 5 mL/kg, the OR values of the preterm infants whose blood loss was $5 \sim 10$, $10 \sim 15$ and ≥ 15 mL/kg was 1.737 (95% CI: 0.699-4.316, $P > 0.05$), 4.141 (95% CI: 1.573-10.905, $P < 0.01$) and 32.267 (95% CI: 8.053-129.287, $P < 0.01$), respectively. **Conclusions** Anemia of prematurity is associated with gestational age, birth weight, duration of hospital stay, illness severity and maternal preeclampsia. The blood loss from laboratory testing is an independent risk-factor in the development of anemia of prematurity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (5): 589-592]

Key words: Anemia; Birth weight; Gestational age; Latrogenic blood loss; Preterm infant

[收稿日期] 2008-01-24; [修回日期] 2008-03-17
[作者简介] 彭华, 女, 硕士, 主治医师。主攻方向: 新生儿疾病。
[通讯作者] 童笑梅, 主任医师, 北京大学第三医院儿科, 邮编 100083。

所有的婴儿在生后均出现血红蛋白(Hb)及红细胞计数的下降,早产儿生后Hb下降更早,幅度更大,严重影响了早产儿的生长发育,甚至危及生命。了解早产儿贫血发生的各种围产因素,对预防和治疗早产儿贫血有重大意义。国内对早产儿贫血的相关因素的研究均为单因素分析,难以排除各种混杂因素所造成的偏倚的影响,为此我们采用多因素logistic回归模型对165例早产儿的资料进行贫血的相关因素分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

北京大学第三医院儿科2005年1月至2006年12月两年期间早产儿生后24h内收入新生儿病房的共305例,排除ABO血型不合溶血病9例,前置胎盘、胎盘早剥、双胎输血及生后72h内出现贫血或出院的早产儿49例,只查1次血常规无法分析者55例,病案室资料缺失27例,共165例早产儿纳入研究。

1.2 早产儿贫血诊断标准

生后2周内以末梢血Hb $\leq$ 145 g/L为标准^[1],生后2周至1月目前尚无统一标准,本研究拟以末梢血Hb $\leq$ 110 g/L为标准,出生1月后以末梢血Hb $<$ 90 g/L为标准^[2]。

1.3 方法

按是否发生贫血,把165例早产儿分贫血组和对照组两组,分析性别、胎龄、出生体重、采血量、住院天数、疾病危重程度、窒息、小于胎龄儿、母亲疾病(先兆子痫及糖尿病或糖耐量异常等)与发生贫血的关系。其中,疾病危重程度按新生儿危重病例评分^[3]分为危重及非危重两组;采血量为入院2周内($\leq$ 14 d)的采血总量。

1.4 统计学处理

应用SPSS13.0统计软件分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验进行两组均数的比较;偏态分布的计量资料用中位数(四分位数)表示;计数资料用 χ^2 检验进行各组比例的比较;并用logistic回归进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 或 < 0.01 ,判定差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产儿贫血的一般性描述

165例早产儿中,男性99例,女性66例;平均

胎龄为 33.2 ± 2.0 周(28.1~36.9周), $\leq$ 32周51例、 $32^{+1} \sim 35$ 周74例、 $35^{+1} \sim 37$ 周40例;体重中位数(四分位数)为1 850 g(1 550.0~2 200.0 g), $\leq$ 1 500 g 38例、1 501~2 000 g 70例、 $> 2 000$ g 57例;平均住院时间 18.5 ± 12.4 d(3~72 d)。病情危重31例;呼吸暂停35例;湿肺27例;肺炎32例;新生儿呼吸窘迫综合征14例;肺出血1例;败血症5例;早产儿视网膜病变1例;因产伤致颅内出血1例;新生儿缺氧缺血性脑病6例;胃食管反流7例;高胆红素血症32例;机械通气13例,平均通气时间的中位数(四分位数)为2.0 d(0.5~2.9 d)。

早产儿发生贫血63例,占总例数的38.1%,其中男性37例,女性26例, $\leq$ 32周29例、 $32^{+1} \sim 35$ 周24例、 $35^{+1} \sim 37$ 周10例,贫血发生的时间 11.9 ± 6.5 d(5~45 d),其中, $\leq$ 32周者 11.9 ± 7.4 d(5~45 d),32~35周者 11.7 ± 5.8 d(5~28 d),35~37周者 12.2 ± 5.8 d(5~26 d);贫血病例住院期间Hb最低值的中位数(四分位数)为114 g/L(91~131 g/L)。贫血组由于贫血继发呼吸暂停比例为17.4%(11/63),而心动过速、呼吸急促、喂养困难、活动减少等表现与早产儿其他并发症,如肺炎、呼吸窘迫综合征等从病历资料记录上无法区别,故无法统计。

早产儿贫血组湿肺比例为19.0%(12/63),对照组为14.7%(15/102);肺炎31.7%(20/63),对照组为8.0%(12/102);新生儿呼吸窘迫综合征比例为17.5%(11/63),对照组为2.9%(3/102);肺出血1例,对照组0例;败血症3例,对照组2例;早产儿视网膜病变1例,对照组0例;因产伤致颅内出血1例,对照组0例;新生儿缺氧缺血性脑病2例,对照组4例;机械通气比例为14.3%(9/63),对照组为3.9%(4/102);胃食管反流6.3%(4/63),对照组为2.9%(3/102);高胆红素血症23.8%(15/63),对照组为16.7%(17/102)。

2.2 早产儿贫血的相关因素分析

2.2.1 早产儿贫血的单因素分析 贫血组与对照组的胎龄(32.5 ± 2.0 vs 33.7 ± 1.9 周)、出生体重($1 682.7 \pm 393.9$ vs $2 041.1 \pm 510.1$ g)、采血量(12.4 ± 6.5 vs 6.6 ± 3.6 mL/kg)、住院天数(25.6 ± 14.2 vs 14.1 ± 8.7 d)的差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),贫血组胎龄、出生体重明显低于对照组,而采血量、住院天数则明显高于对照组。

贫血组的危重病例比例为33.3%,对照组为9.8%($P < 0.01$),贫血组母亲先兆子痫比例44.4%,对照组为28.4%($P < 0.05$),贫血组的危重病例以及母亲患先兆子痫比例较对照组高,差异有

显著意义。而窒息、小于胎龄儿、母亲糖尿病或糖耐量异常在两组比例的差异无统计学意义(表 1)。

表 1 早产儿贫血的单因素分析 例(%)

影响因素	对照组 (n = 102)	贫血组 (n = 63)	χ ² 值/t 值	P 值
疾病危重程度				
非危重	92(90.2)	42(66.7)	14.131	<0.01
危重	10(9.8)	21(33.3)		
窒息				
无	86(84.3)	52(82.5)	0.091	>0.05
轻度	13(12.7)	9(14.3)		
重度	3(2.9)	2(3.2)		
小于胎龄儿				
否	87(85.3)	51(81.0)	0.536	>0.05
是	15(14.7)	12(19.0)		
母亲先兆子痫				
否	73(71.6)	35(55.6)	4.416	<0.05
是	29(28.4)	28(44.4)		
母亲糖尿病或糖耐量异常				
否	94(92.2)	61(96.8)	0.784	>0.05
是	8(7.8)	2(3.2)		
性别				
男	62(60.8)	37(58.7)	0.068	>0.05
女	40(39.2)	26(41.3)		
胎龄 (周, $\bar{x} \pm s$)	33.7 $\pm$ 1.9	32.5 $\pm$ 2.0	3.747	<0.01
出生体重 (g, $\bar{x} \pm s$)	2041.1 $\pm$ 510.1	1682.7 $\pm$ 393.9	4.766	<0.01
采血量 (mL/kg, $\bar{x} \pm s$)	6.6 $\pm$ 3.6	12.4 $\pm$ 6.5	-6.526	<0.01
住院天数 (d, $\bar{x} \pm s$)	14.1 $\pm$ 8.7	25.6 $\pm$ 14.2	-5.287	<0.01

2.2.2 早产儿贫血的多因素 logistic 回归分析

以早产儿是否发生贫血作为二项分类变量,以单因素分析有意义的变量:胎龄、出生体重、采血量、住院天数、疾病危重程度、母亲先兆子痫共 6 项因素作为自变量进行 logistic 回归分析(前进法)。最终纳入模型中的自变量为采血量,与采血量 < 5 mL/kg 组相比,5 ~ 10 mL/kg 组 OR 值为 1.737 (95% CI: 0.699 ~ 4.316), $P > 0.05$; 10 ~ 15 mL/kg 组 OR 值为 4.141 (95% CI: 1.573 ~ 10.905), $P < 0.01$; ≥ 15 mL/kg 组 OR 值为 32.267 (95% CI: 8.053 ~ 129.287), $P < 0.01$ 。采血量 ≥ 10 mL/kg 是早产儿贫血发生的危险因素。

3 讨论

本研究 165 例住院早产儿中贫血占 63 例,贫血在住院早产儿中的比例为 38.1%,与国内报道^[4,5]住院早产儿的贫血比例相似。

甄子俊^[6]对 275 例早产儿贫血的研究显示: <32 周早产儿贫血发生的时间为 16 $\pm$ 6.75 d, 32 ~ 37 周者为 19 $\pm$ 7.2 d;陈晓文等^[7]对 166 例早产儿的研究报道, ≤ 32 周的早产儿贫血发生的时间为 12.6 $\pm$ 5.5 d, 32⁺ ~ 35 周者为 16.3 $\pm$ 6.0 d, 35⁺ ~ 37 周者为 19.7 $\pm$ 5.8 d。与上述文献相比,本研究中早产儿贫血发生时间较早,平均时间为 11.9 $\pm$ 6.5 d,其中, ≤ 32 周者为 11.9 $\pm$ 7.4 d, 32⁺ ~ 35 周者为 11.7 $\pm$ 5.8 d, 35⁺ ~ 37 周者为 12.2 $\pm$ 5.8 d,推测可能由于本研究对象较上述国内文献研究对象的平均胎龄、体重小,病情重,采血量相对较大有关。

Shannon 等^[8]在早产儿贫血的研究中,对 157 例胎龄 26.9 $\pm$ 1.6 周、出生体重 924 $\pm$ 183 g 的极低出生体重儿的资料分析显示,机械通气的比例为 32%,Schwarz 等^[9]在输血对早产儿的影响的研究中,总结了 39 例胎龄为 28.2 $\pm$ 2.7 周、出生体重 1150 $\pm$ 44 g 的早产儿的资料,显示机械通气的比例为 74.3%,平均通气时间为 12.2 d。本文早产儿机械通气的比例 7.9%,平均通气时间为 2 d,贫血组机械通气比例为 14.3%,与国外文献相比,本研究机械通气比例小和通气时间短,与本组研究对象平均胎龄、体重较国外研究对象的偏大有关。

贫血组由于贫血继发呼吸暂停比例为 17.4% (11/63),有文献报道^[10],50% 胎龄 32 周以下的早产儿由于贫血可能出现心动过速、呼吸急促、喂养困难、活动减少以及呼吸暂停,本研究中呼吸暂停的比例较低,且未记录到贫血的其他表现,与本组研究对象胎龄较大(33.2 $\pm$ 2.0 周)有关;另外,早产儿贫血的症状通常在 Hb 降至 70 ~ 80 g/L 以下出现,而早产儿 Hb 在生后 4 ~ 8 周达最低值,因此,也可能在本研究的时间范围内,早产儿 Hb 未降至最低点[贫血组住院期间 Hb 最低值为 114.0 g/L (91.0 ~ 131.0 g/L)],尚未出现贫血的症状有关。

目前已公认,胎龄越小,出生体重越低的早产儿,贫血发生率越高,贫血程度越重,出现时间越早,而且与是否需要输血纠正贫血相关^[11,12]。在单因素分析中,贫血且早产儿胎龄较小,出生体重较低。但本文多因素分析中,胎龄、出生体重并非早产儿贫血的危险因素,考虑可能与本组研究对象的胎龄、出生体重均较大有关。

贫血组危重患儿比例较对照组明显增高,表明疾病的危重程度与早产儿贫血相关。病情危重可抑制骨髓造血,红细胞破坏增加,且需要频繁采血检测以监测病情,失血量大,故贫血发生可能性大。

贫血组 2 周内累计采血量明显高于对照组,提

示采血量越大,贫血发生可能性越大。通过多因素 logistic 回归分析,发现采血量是贫血发生的唯一的危险因素,与采血量 <5 mL/kg 组相比,10 ~ 15 mL/kg 组发生贫血的危险性是 <5 mL/kg 组的 4 倍;≥ 15 mL/kg 组发生贫血的危险性是 <5 mL/kg 组的 23 倍。因此,2 周内累计采血量 ≥ 10 mL/kg 是早产儿贫血发生的危险因素,采血量越大,贫血发生的危险性越大。

国内有文献^[13]报道,2 周内累计取血量不超过 5 mL/kg,不会引起贫血,与本文结论相似。黄郁波^[14]对 73 例早产儿的分析显示,住院期间取血总量 > 10 mL/kg 组早产儿,Hb 最低值为 91.8 ± 13.1 g/L,≤ 10 mL/kg 组为 117.3 ± 12.6 g/L,陈晓文等^[7]对 166 例早产儿的研究报道,住院期间取血总量 > 15 mL/kg 组早产儿,Hb 最低值为 86.8 ± 13.0 g/L,7.5 ~ 15 mL/kg 组为 115.5 ± 15.5 g/L,均提示采血量越大,Hb 下降的程度越大,贫血发生的可能性就越大。

Ohls 等^[15]认为早产儿生后 1 ~ 2 周内抽血量通常为总血容量的 5% ~ 10%,甚至更多,有报道^[16]超低出生体重儿生后前 2 周内每周的抽血量约为总血容量的 10% ~ 30% (10 ~ 25 mL/kg),几乎需要相同的输血量来补偿。普遍认为,医源性失血是早产儿生后 2 周内贫血发生的最常见的原因^[17]。

与对照组相比,贫血组早产儿住院时间长,母亲患先兆子痫的比例高,表明早产儿住院时间长短,母亲是否患先兆子痫与贫血发生相关。住院时间越长的早产儿通常胎龄越小,出生体重越低,病情越重,医源性失血量大,故贫血发生可能性越大。母亲患先兆子痫的早产儿贫血发生可能性大,推测可能与先兆子痫时,宫内缺血缺氧,抑制了胎儿营养物质摄取及骨髓造血功能有关。

本研究属于回顾性病例对照研究,资料难免缺项,且病例资料缺乏标准化的方法,如采血化验的时间不统一;采血量计算可能不很准确,因血量是以实验室要求的量计算,而实际采血操作过程中,有可能存在差异;促红细胞生成素(EPO)浓度的测定非临床常规检验项目,本研究对象未进行 EPO 的检测,故无法进行 EPO 与早产儿贫血发生的相关性的比较;对照组有部分早产儿住院时间短,住院期间尚未出现贫血,故不能排除这部分对照组实际上应为贫血组,可能存在错分偏倚。

本研究对象的胎龄、体重均较大,故本文结论适用于较大的早产儿,而对于极低出生体重儿及超低出生体重儿可能并不准确。

综上所述,胎龄越小、出生体重越低、采血量越大、住院时间越长、病情越重、母亲患先兆子痫的早产儿发生贫血的可能性越大,而采血量是早产儿贫血发生的危险因素,当早产儿 2 周内累计采血量小于 10 mL/kg 时是安全的,发生贫血的风险很小;而当采血量大于 10 mL/kg 时,采血量越大,发生贫血的风险就越大。避免 2 周内采血超过 10 mL/kg,可大大降低早产儿发生医源性贫血的风险。

[参 考 文 献]

[1] 刘皖君. 贫血概述[M]. //金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2003, 631.

[2] 盛光耀. 造血系统疾病[M]. //杨锡强,易著文. 儿科学. 第6版. 北京:人民卫生出版社,2004, 397.

[3] 中华医学会急诊学分会儿科学组,中华医学会儿科学分会急诊学组、新生儿学组. 新生儿危重病例评分法(草案)[J]. 现代实用医学,2003, 15(6):394.

[4] 刘新建,郑秀革. 早产儿贫血 21 例血红蛋白的临床分析[J]. 宁夏医学杂志,2000, 22(11):63.

[5] 刘靖,郑艳萍. 204 例早产儿贫血临床分析[J]. 中外健康文摘,2007, 4(8):62-63.

[6] 甄子俊. 胎龄与新生儿贫血的关系探讨[J]. 中国优生与遗传杂志,2001, 9(3):79.

[7] 陈晓文,吕回,王卫,张吉吉. 影响早产儿贫血的因素[J]. 实用儿科临床杂志,2001, 16(4):209-210.

[8] Shannon KM, Keith JFⅢ, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants[J]. Pediatrics, 1995, 95(1):1-8.

[9] Schwarz KB, Dear PR, Gill AB, Newell SJ, Richards M. Effects of transfusion in anemia of prematurity[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2005, 22(7):551-559.

[10] Wardrop GA, Holland B, Veale KE, Jones JG, Gray OP. Non-physiological anaemia of prematurity[J]. Arch Dis Child, 1978, 53(11):855-860.

[11] Hosono S, Mugishima H, Shimada M, Minato M, Okada T, Takahashi S, et al. Prediction of transfusions in extremely low-birth-weight infants in the erythropoietin era[J]. Pediatr Int, 2006, 48(6):572-576.

[12] Fabres J, Wehrli G, Marques MB, Phillips V, Dimmitt RA, Westfall AO, et al. Estimating blood needs for very-low-birth-weight infants[J]. Transfusion, 2006, 46(11):1915-1920.

[13] 宋庆梅,申改青. 医源性输血对早产儿贫血的影响[J]. 中原医刊,2002, 29(10):12.

[14] 黄郁波. 早产儿贫血 73 例相关因素临床分析[J]. 中国新生儿科杂志,2007, 22(6):365-366.

[15] Ohls PK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing ≤ 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Pediatr, 1997, 131(5):661-665.

[16] Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmermann BM, Wong DK, Stevenson DK. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor[J]. Pediatrics, 2005, 115(5):1299-1306.

[17] Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, Geaghan SM, Widness JA. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants[J]. J Perinatol, 2005, 25(1):21-25.

(本文编辑:吉耕中)