

论著 · 临床研究

新生儿窒息多器官功能损害的 危险因素分析

刘俊燕¹ 熊涛¹ 冯虹² 屈艺¹ 叶强华¹ 母得志¹

(1. 四川大学华西第二医院儿科, 妇女疾病与出生缺陷教育部重点实验室, 四川 成都 610041;
2. 四川大学华西公共卫生学院卫生统计学教研室, 四川 成都 610041)

【摘要】目的 探讨新生儿窒息多器官功能损害的危险因素, 为预防窒息后新生儿多器官功能损害提供理论依据。**方法** 2009年1月至2010年12月窒息患儿共397例, 其中合并多器官功能损害患儿179例作为观察组, 无多器官损害患儿218例为对照组, 回顾性分析影响新生儿窒息后多器官功能损害的危险因素。**结果** 多因素logistic回归分析显示: 重度窒息、宫内窘迫、异常分娩、羊水减少为新生儿窒息后多器官功能损害的独立危险因素。经Spearman秩相关发现, 受累器官个数随入院日龄的增加而增多($P < 0.05$), 随胎龄、出生体重的降低而增多(均 $P < 0.05$)。**结论** 临床上应加强围产期监护, 特别要重视对早产儿和低出生体重儿的监护, 从而降低多器官功能损害的发生率。
[中国当代儿科杂志, 2011, 13(12): 940-943]

【关键词】 窒息; 多器官功能损害; 危险因素; 新生儿
【中图分类号】 R722.12 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2011)12-0940-04

Risk factors of post-asphyxial multiple organ dysfunction in neonates

LIU Jun-Yan, XIONG Tao, FENG Hong, QU Yi, YE Qiang-Hua, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Qu Y, Email: quy712002@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate the risk factors related to post-asphyxial multiple organ dysfunction (PA-MOD) in neonates. **Methods** A total of 397 neonates with birth asphyxia were enrolled from January 2009 to December 2010. The patients were divided into PA-MOD group ($n = 179$) and non-PA-MOD group ($n = 218$). The risk factors of PA-MOD were retrospectively studied. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that severe asphyxia, fetal distress, abnormal labor, and decreased amniotic fluid were the risk factors for PA-MOD among the neonates. Spearman rank correlation analysis showed that the number of the involved organs increased along with the increase of age at admission ($P < 0.05$) and with the decrease of gestational age and birth weight ($P < 0.05$). **Conclusions** The efforts should be made to enhance perinatal care for neonates, especially for preterm infants and low-birth-weight infants, to decrease the incidence of MOD.
[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(12): 940-943]

Key words: Asphyxia; Multiple organ dysfunction; Risk factor; Neonate

新生儿窒息是围产儿死亡的首位病因, 同时也是儿童死亡和残疾的主要原因之一^[1]。新生儿窒息可导致血流动力学紊乱, 易发生多器官功能损害^[2]。多器官功能损害与窒息新生儿的病死率和预后紧密相关^[3]。但对于窒息新生儿多器官功能损害的高危因素, 目前尚无多因素分析研究的报道。本研究通过收集我院397例窒息新生儿临床资料, 并进行多因素logistic回归分析, 探讨窒息新生儿窒息后多器官功能损害的危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院新生儿科2009年1月至2010年12月收治窒息患儿共519例, 其中病史不详及患先天性疾病、遗传性疾病、ABO溶血、Rh溶血者122例未纳入, 余397例按照是否合并多器官损害分为2组, 其中多器官功能损害(观察组)179例(45.1%), 男95

[收稿日期] 2011-08-13; [修回日期] 2011-09-26
[基金项目] 国家自然科学基金(30825039, 30973236, 31171020, 81172174); 教育部长江学者和创新团队基金(IRT0935); 四川省人事厅基金(07SRC-15)。
[作者简介] 刘俊燕, 女, 硕士研究生。
[通信作者] 屈艺, 研究员。

例,女84例;胎龄 $28^{+1} \sim 43^{+4}$ 周,平均 36.5 ± 3 周;入院日龄10 min~10 d,中位数为2 h;出生体重800~6000 g,平均 2509 ± 861 g。无多器官功能损害(对照组)218例(54.9%),男126例,女92例;胎龄 $22^{+2} \sim 41^{+3}$ 周,平均 36.3 ± 3 周;入院日龄6 min~5 d,中位数为1 h;出生体重740~4600 g,平均 2491 ± 808 g。

1.2 诊断标准

新生儿窒息诊断及分度标准^[4]:(1)生后1 min Apgar 评分0~3分为重度窒息,4~7分者为轻度窒息。(2)生后5 min Apgar 评分小于5分为重度窒息。(3)生后1 min 及5 min Apgar 评分均大于7分,但10 min 评分小于7分,定义为轻度窒息。

多器官功能损害诊断标准参照虞人杰等^[4]制定的分类法:(1)中枢神经系统:经头颅B超、脑电图或CT证实的缺氧缺血性脑病(HIE)、颅内出血、HIE合并颅内出血及脑室周围白质软化等。(2)呼吸系统:经血气分析、心脏彩超、胸部X线证实的呼吸衰竭、羊水吸入性肺炎、胎粪吸入性肺炎、肺出血以及肺动脉高压。(3)心血管系统:心肌特异性同工酶(CK-MB)升高,伴或不伴严重心律失常及心电图和/或超声心动图证实的心功能异常,如缺氧缺血性心肌损害、心力衰竭(排除各种先天性心脏疾病)。(4)泌尿系统:每小时尿量<1 mL/kg,血尿素氮 ≥ 7.1 mmol/L,肌酐 ≥ 88 mol/L,尿蛋白 $\geq (+ +)$ 等肾功能受损表现者。(5)消化系统:消化道出血、坏死性小肠结肠炎、胃扩张、胃肠蠕动减慢等考虑窒息所致胃肠功能受损者;肝功能损害为:生后1周内ALT>100 IU/L 和(或)AST>100 IU/L。(6)合并有2个或2个以上器官功能受损者定义为多器官功能损害。

1.3 研究内容

1.3.1 胎儿及新生儿因素 包括性别、入院日龄、胎龄(早产、适于胎龄或过期产)、出生体重、产次、胎先露、多胎及窒息程度(轻度或重度)。

1.3.2 围产因素及母亲因素 包括分娩方式(顺产或剖宫产)、异常分娩、宫内感染、羊水污染(0~Ⅰ度,Ⅱ~Ⅲ度)、羊水减少(AFI<80 mm)、宫内窘迫、脐带绕颈、胎盘因素(前置、早剥或钙化)、胎膜早破(>12 h)、吸烟或被动吸烟、第二产程延长、麻醉方式及母亲合并症(胆汁淤积、阴道出血、重度子痫前期等)。

1.3.3 受累器官的部位和受累个数 统计受累器官的部位,如脑、肺、心脏、肝脏、胃肠、肾;并统计受累器官的个数。

1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0 统计分析软件,单因素分析中,计量资料采用t 检验或秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验,多因素分析采用logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿窒息多器官功能损害的危险因素

2.1.1 单因素分析 经单因素分析发现,观察组中过期产、重度窒息、异常分娩、过期产、羊水污染、羊水减少、宫内窘迫、胎盘钙化、第二产程延长及全身麻醉的构成比高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 新生儿窒息合并多器官功能损害危险因素的单因素分析结果 [例(%)]

因素	对照组 (n=218)	观察组 (n=179)	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
男婴	126(57.8)	94(52.5)	1.11	0.29	0.81	0.54~1.20
吸烟或被动吸烟	81(37.2)	72(40.2)	1.53	0.46	1.14	0.76~1.71
阴道出血	14(6.4)	15(8.4)	0.56	0.46	1.33	0.63~2.84
胎先露异常	20(9.2)	22(12.3)	1.01	0.32	1.39	0.73~2.63
双/多胎	34(15.6)	22(12.3)	0.89	0.35	0.76	0.43~1.35
胎龄						
早产	115(52.8)	91(50.8)	0.14	0.70	0.93	0.62~1.38
过期产	1(0.5)	16(8.9)	17.24	<0.05	21.30	2.80~162.26
重度窒息	17(7.8)	61(34.1)	43.00	<0.05	6.11	3.41~10.96
剖宫产	125(57.3)	117(65.4)	2.66	0.12	1.40	0.93~2.11
异常分娩	5(2.3)	18(10.1)	10.85	<0.05	4.76	1.73~13.09
宫内感染	6(2.8)	8(4.5)	0.85	0.36	1.65	0.56~4.86
羊水污染	50(22.9)	77(43.0)	18.22	<0.05	2.54	1.65~3.91
羊水减少	17(7.8)	39(21.8)	15.88	<0.05	3.29	1.79~6.06
宫内窘迫	43(19.7)	86(48.0)	35.94	<0.05	3.76	2.41~5.87
脐带因素	44(20.2)	31(17.3)	0.53	0.47	0.83	0.50~1.38
胎盘因素						
前置	20(9.2)	23(12.9)	1.37	0.24	1.46	0.77~2.75
早剥	12(5.5)	11(6.2)	0.74	0.79	1.72	0.48~2.61
钙化	0(0.0)	10(5.6)	12.46	<0.05	27.07	1.58~465.25
胎膜早破	48(22.0)	43(24.0)	0.22	0.64	1.12	0.70~1.79
第二产程延长	2(0.9)	8(4.5)	5.04	<0.05	5.05	1.06~24.10
全身麻醉	0(0.0)	16(8.9)	20.25	<0.05	44.10	2.62~740.45
母亲合并症						
妊娠肝内胆汁淤积症	17(7.8)	18(10.1)	0.62	0.43	1.32	0.66~2.65
子痫前期	14(6.4)	15(8.4)	0.56	0.46	1.33	0.63~2.84

2.1.2 多因素 logistic 回归分析 考虑到过期产与宫内窘迫($P < 0.01$,列联系数=0.17)、胎盘钙化($P < 0.01$,列联系数=0.2)有较强关联性,羊水污染与宫内窘迫($P < 0.01$,列联系数=0.189)、羊水减少($P < 0.001$,列联系数=0.298)存在较强关联性,为避免多重共线性,在多因素分析中未纳入过期产和羊水污染。将异常分娩、重度窒息、羊水减少、宫内窘迫、胎盘钙化、第二产程延长及全身麻醉这7

个有统计学意义的因素纳入构建多因素 logistic 回归模型,结果显示重度窒息、宫内窘迫、异常分娩、羊水减少等4 个危险因素为新生儿窒息多器官功能损害的独立危险因素,其中重度窒息危险性最高($OR=5.889$)。见表2。

表2 新生儿窒息多器官功能损害危险因素的多因素 logistic 回归分析

危险因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI 值
重度窒息	1.77	0.56	9.99	0.002	5.89	1.96~17.68
宫内窘迫	1.06	0.26	16.38	0.001	2.89	1.73~4.82
羊水减少	1.03	0.36	8.11	0.004	2.79	1.38~5.65
异常分娩	0.83	0.38	4.81	0.028	2.29	1.09~4.80

2.2 受累器官个数与入院日龄、胎龄、出生体重的关系

对照组218 例中,无器官损害94 例(43.1%),1 个器官受累124 例(56.9%)。观察组179 例中,合并2 个器官损害100 例(55.9%),合并3 个器官损害58 例(32.4%),3 个以上器官受累者21 例(11.8%)。各器官损害发生比例依次为脑(83.2%)、肺(63.7%)、心(53.1%)、肝脏(40.2%)、胃肠(40.2%)、肾(31.8%)。

经 Spearman 秩相关分析发现,受累器官个数随患儿入院日龄的增加而增多($P<0.05$),随胎龄(<37 周)、出生体重(<2500 g)的降低而增多($P<0.05$)。

3 讨论

目前,国内外对新生儿窒息合并多器官功能损害越来越重视,对其研究也逐渐深入。新生儿窒息后首先发生血液动力学改变,各器官间血流重新分布,其中新生儿脑、肾上腺、肾、肝、脾、胃肠等器官系统血液灌流量减少,同时肺动脉压增高。内皮素水平增高、缺氧缺血致原发性和再灌注损伤、血管内皮损伤等机制进一步加重血流动力学紊乱,最终导致脑、肺、心、肝脏、胃肠、肾等器官系统功能损害^[2]。本研究发现窒息新生儿多器官功能损害的最主要危险因素是重度窒息($OR=5.889$),除此之外的其他危险因素还包括:异常分娩、宫内窘迫、羊水减少,与张秀英等^[5]的报道一致。除窒息程度、宫内窘迫外,钟韩荣等^[6]还发现孕周和分娩状态与多器官损害发生率有关。有数据显示,87% 重度窒息患儿合并有多器官功能损害,其中40% 的患儿合并有3 个以上器官损害^[7]。另有研究认为,新生儿有重度窒

息和宫内窘迫同时存在者,易并发多器官功能损害^[8]。5 min Apgar 评分有助于评估复苏的效果^[9], Martin-Ancel 等^[10]曾报道围产因素中5 min Apgar 评分是新生儿窒息多器官功能损害的最高危险因素。5 min Apgar 评分 ≤ 6 分可以作为窒息新生儿存在有多器官功能损害的指标^[11]。本研究已将5 min Apgar 评分作为窒息程度的诊断标准,为避免多重共线性,故未将其纳入分析。宫内窘迫是胎儿宫内缺氧和酸中毒等情况下表现出来的代谢异常和应激反应,已证实为新生儿窒息的直接原因^[12],易致新生儿发生缺氧缺血性脑病、坏死性小肠结肠炎、缺氧缺血性心肌损害等器官功能损害,提示围产期应重视胎儿监护。异常分娩是指产力、产道、胎儿因素中的任何一个或多个因素异常时,导致胎儿娩出受阻。Low 等^[13]研究发现异常分娩为新生儿窒息的危险因素,但窒息后酸中毒和多器官系统损害的发生率无差异。足量的羊水对维持胎儿生存环境十分重要,当胎膜早破等各种因素导致羊水量过少时,分娩的过程中收缩的子宫壁紧裹胎体,羊水的缓冲能力减弱,易致胎盘、脐带受压,致使胎儿缺血缺氧。同时,宫壁紧贴胎儿,分娩机转受阻,胎先露下降迟缓,产程延长,致胎儿窘迫。缺氧促使胎儿胃肠蠕动活跃,肛门括约肌松弛,易致羊水粪染,进一步加重缺氧。此外,适量羊水有利于胎肺发育成熟,羊水中含有多细胞因子,可抵抗感染^[14-18]。黄帅等^[14]报道羊水过少时,新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿窒息、新生儿缺氧缺血性心肌损害、新生儿感染的发生率明显增加。

本研究发现,窒息新生儿多器官功能损害者各器官损害发生率顺序为脑(83.2%)、肺(63.7%)、心(53.1%)、肝脏(40.2%)、胃肠(40.2%)、肾(31.8%),与国内外报道相似^[3-5,19]。神经系统损害占首位,与国内外报道相一致^[5,19]。神经细胞对缺氧最为敏感,缺氧损伤之后,神经元将发生水肿、坏死、凋亡等病理改变,同时血管内皮细胞受到破坏,最终导致缺氧缺血性脑病、颅内出血、脑室周围白质软化等多种神经系统损伤发生,并可遗留神经系统后遗症,因此是窒息新生儿最常见和最严重的器官损害。研究认为重度窒息后缺氧缺血性脑病患儿除脑外还至少合并一个器官功能损害^[19], Hankins 等^[11]报道,能引起缺氧缺血性脑病的窒息程度足以引起多器官功能损害。本研究还发现窒息后肺和心肌损伤发生率高,有研究认为肺损伤是新生儿多器官功能损害启动、发展或转归的关键,及时纠正具有重要意义^[8]。心肌损害与缺氧导致心肌舒缩功能

下降以及再灌注后氧自由基的直接损害有关。文献报道,围产期胎儿和新生儿缺氧可引起心肌损害^[20-21],其发生率达62%~78%^[22]。消化道损伤除与缺氧缺血有关外,胃泌素释放也会增多,是进一步加重胃肠道损伤的因素^[23]。Tarcan等^[24]研究发现,约39%的重度窒息新生儿可累及肝脏,并且窒息患儿累及肝脏者,其死亡率大大提高。本研究中,肾脏损害发生率低,可能因为窒息患儿应用速尿等药物降颅压利尿后,少尿表现不明显,而肾损害往往较轻,可随病情的好转而自行恢复^[25]。

多器官功能损害的预后与受累器官的个数密切相关^[19]。本研究发现,窒息新生儿受累器官个数随入院日龄的增加而增多。因此,积极有效的生后复苏和后期积极有效的治疗对于患儿病情发展至关重要。有窒息史的新生儿应尽早转新生儿科治疗,以免延误治疗时机。此外,新生儿受累器官个数随胎龄、出生体重的降低而增多。早产儿、低出生体重儿各器官系统发育尚未完善,对缺氧缺血的耐受性差,易发生多器官功能损害。所以,对于早产儿和低出生体重患儿应加强监护,密切观察,预防并及时治疗多器官功能损害。

综上所述,窒息新生儿多器官功能损害与多种危险因素有关,重度窒息、宫内窘迫、异常分娩、羊水减少是窒息新生儿多器官功能损害的独立危险因素。受累器官的个数随入院日龄的增加而增多,随胎龄、出生体重的降低而增加。因此临床上应重视围产期胎儿监护,把握好剖宫产指征,提高人工助产的水平,同时及时有效的复苏和评估以及后续积极的监护和治疗,尤其加强对早产儿和低出生体重儿的监测异常重要,以期达到早诊断、早治疗的目的,从而降低窒息新生儿多器官功能损害的发生率和病死率。

[参 考 文 献]

[1] Rudan I, Chan KY, Zhang JS, Theodoratou E, Feng XL, Salomon JA, et al. Causes of deaths in children younger than 5 years in China in 2008[J]. Lancet, 2010, 375(9720): 1083-1089.

[2] 周丹,邓肖群. 新生儿窒息多脏器血流动力学研究[J]. 甘肃科技, 2009, 25(8): 144-148.

[3] 王丽芳,丁守领,顾圆. 104例新生儿窒息致多器官损伤临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(17): 59-61.

[4] 虞人杰,李黎汤,汤铎中. 新生儿窒息多器官损害的临床研究[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(3): 138-141.

[5] 张秀英,胡玲,高燕勤,赵国华,郑仪宁. 49例窒息新生儿器官功能损害的临床分析[J]. 医学信息, 2011, 24(1): 91-92.

[6] 钟韩荣,古汉礼. 新生儿窒息并多脏器损害的危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2000, 16(12): 1037.

[7] 朱建幸,周晓苓,朱晓东. 新生儿重度窒息器官损害及死亡危

险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(5): 389-392.

[8] 崔其亮,冯志明,黄伟,陈立民. 新生儿多器官系统损害临床特点与危险因素分析[J]. 小儿急救医学, 2001, 8(2): 94-95.

[9] Hogan L, Ingemarsson I, Thorngren-Jerneck K, Herbst A. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007, 130(2): 169-175.

[10] Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabanas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia[J]. J Pediatr, 1995, 127(5): 786-93.

[11] Hankins GD, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Hook JW, Anderson JD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy[J]. Obstet Gynecol, 2002, 99(5 Pt 1): 688-691.

[12] 温婷媛,孙丽芳,刘庆研,吕艳伟. 宫内窘迫对新生儿血清心肌酶水平的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 25(4): 223-225.

[13] Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 177(6): 1391-1394.

[14] 黄帅,漆洪波,李莉. 未足月胎膜早破孕妇剩余羊水量与母儿结局[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(10): 726-730.

[15] Shanks A, Tuuli M, Schaecher C, Odibo AO, Rampersad R. Assessing the optimal definition of oligohydramnios associated with adverse neonatal outcomes[J]. J Ultrasound Med, 2011, 30(3): 303-307.

[16] Kim BJ, Romero R, Mi Lee S, Park CW, Shin Park J, Jun JK, et al. Clinical significance of oligohydramnios in patients with preterm labor and intact membranes[J]. J Perinat Med, 2011, 39(2): 131-136.

[17] Butt FT, Ahmed B. The role of antepartum transabdominal amnioinfusion in the management of oligohydramnios in pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(3): 453-457.

[18] Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis and antenatal rediction[J]. Obstet Gynecol, 1995, 86(3): 466-475.

[19] Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(2): F152-F155.

[20] Shastri AT, Samarasekara S, Muniraman H, Clarke P. Cardiac troponin I concentrations in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy [J/OL]. Acta Paediatr, 2011, doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02432.x.

[21] 林丽星,毛庆花,张志玲,安彩霞,康曦光. N端脑钠肽原和糖原磷酸化酶同工酶BB在新生儿窒息合并心肌损伤中的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(4): 252-255.

[22] Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, Hafez M, Seliem W, Al-Arman M. Myocardial performance in asphyxiated full-term infants assessed by Doppler tissue imaging[J]. Pediatr Cardiol, 2010, 31(5): 634-642.

[23] 李朝晖. 新生儿窒息后血胃泌素、胃液PH值与胃肠功能障碍关系[J]. 浙江实用医学, 2010, 15(1): 58-59.

[24] Tarcan A, Tiker F, Guvenir H, Gurakan B. Hepatic involvement in perinatal asphyxia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2007, 20(5): 407-410.

[25] Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia[J]. J Pediatr, 2011, 158(2 Suppl): e29-33.

(本文编辑:王庆红)