

论著·临床研究

早产儿支气管肺发育不良严重程度的影响因素

李燕 韦秋芬 潘新年 蒙丹华 韦玮 伍秋频

(广西壮族自治区妇幼保健院新生儿科, 广西南宁 530003)

[摘要] **目的** 探讨早产儿支气管肺发育不良(BPD)严重程度的影响因素。**方法** 收集2011年1月至2013年12月住院28 d以上的明确诊断为BPD的早产儿110例,根据临床分度标准分为轻度BPD(52例)、中度BPD(44例)、重度BPD(14例),探讨不同分度BPD与出生胎龄、出生体重、窒息、吸氧、母亲妊娠并发症、宫内感染性肺炎及机械通气等因素的关系。**结果** 不同分度BPD与出生胎龄、出生体重、母亲产前感染、吸氧浓度>40%的持续时间、是否机械通气、机械通气参数、机械通气时间、持续气道正压通气(CPAP)时间、是否采用INSURE模式及是否合并解脲脲原体感染、宫内感染性肺炎及动脉导管未闭有关。有序logistic回归分析显示机械通气参数中的吸气峰压($OR=1.260$, 95% CI : 1.096~1.448)、机械通气时间($OR=1.010$, 95% CI : 1.005~1.016)为BPD严重程度的独立危险因素,采用INSURE模式为保护因素($OR=0.208$, 95% CI : 0.060~0.923)。**结论** 早产儿BPD严重程度与多种因素有关;避免低出生体重早产儿出生、缩短应用机械通气时间、防止和减少肺部感染以及尽量采用INSURE技术是预防BPD进展的重要措施。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1014-1018]

[关键词] 支气管肺发育不良; 危险因素; 早产儿

Influencing factors for severity of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

LI Yan, WEI Qiu-Fen, PAN Xin-Nian, MENG Dan-Hua, WEI Wei, WU Qiu-Pin. Department of Neonatology, Guangxi Women and Children's Health Hospital, Nanning 530003, China (Pan X-N, Email: pxn16892003@163.com)

Abstract: Objective To explore the influencing factors for the severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. **Methods** The clinical data of 110 preterm infants who were diagnosed with BPD and had a hospital stay of over 28 days between January 2011 and December 2013 were analyzed. These BPD infants were divided into 3 groups according to the clinical criteria: mild group ($n=52$), moderate group ($n=44$), and severe group ($n=14$). The relationship between the severity of BPD and the gestational age, birth weight, asphyxia, oxygen therapy, pregnancy complications, intrauterine pneumonia and mechanical ventilation was analyzed. **Results** The severity of BPD was correlated with the following factors: gestational age, birth weight, prenatal infection, duration of oxygen inhalation with a concentration of >40%, use of mechanical ventilation, parameters and duration of mechanical ventilation, duration of continuous positive airway pressure, adoption of intubation surfactant extubation (INSURE) approach, Ureaplasma urealyticum infection, intrauterine pneumonia and patent ductus arteriosus. Logistic regression analysis indicated that the mechanical ventilator parameter peak inspiratory pressure ($OR=1.260$, 95% CI : 1.096-1.448) and duration of mechanical ventilation ($OR=1.010$, 95% CI : 1.005-1.016) were independent risk factors for the severity of BPD, while the INSURE approach was a protective factor ($OR=0.208$, 95% CI : 0.060-0.923). **Conclusions** The severity of BPD is associated with various factors in preterm infants. The important measures for preventing BPD include avoiding the birth of preterm infants with a very low birth weight, shortening the duration of mechanical ventilation, preventing and reducing pulmonary infections, and applying the INSURE approach. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 1014-1018]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Risk factor; Preterm infant

[收稿日期] 2014-03-18; [接受日期] 2014-05-13

[基金项目] 广西壮族自治区卫生厅自筹课题(Z2012214); 广西壮族自治区卫生厅重点课题(重2012022)。

[作者简介] 李燕, 女, 学士, 副主任医师。

[通信作者] 潘新年, 女, 主任医师。

支气管肺发育不良 (broncho-pulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿呼吸系统的常见病, 具有独特的临床、影像学及组织学特征。由于该病辅助用氧时间长, 病死率高, 存活者常遗留气道高反应性疾病、反复下呼吸道感染、喂养困难、生长发育迟缓, 且临床分度越重, 预后越差, 严重影响患儿的生长发育和生命质量^[1], 加重家庭及社会的负担。随着新生儿肺表面活性物质 (PS) 替代疗法的推广应用及机械通气等新生儿急救技术水平的不断提高, 早产儿特别是极低出生体重儿的存活率逐渐增高, BPD 的发生率也随之上升。现对我院新生儿重症监护病房 (NICU) 住院 28 d 以上的 BPD 早产儿的临床资料进行回顾性分析, 以了解早产儿 BPD 严重程度的影响因素, 为寻找有效的防治措施提供依据, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月我院 NICU 收治住院 28 d 以上确诊为 BPD 的早产儿 110 例, 除外复杂性先天性心脏病、先天畸形、先天性肺发育不良者。其中胎龄 <28 周者 29 例, 28 周~74 例, 32~33⁺⁶ 周 7 例; 出生体重 <1000 g 19 例, 1000 g~800 例, 1500~2000 g 11 例; 男婴 78 例, 女婴 32 例; 轻度 BPD 52 例, 中度 BPD 44 例, 重度 BPD 14 例。

1.2 诊断标准

采用美国国家儿童保健和人类发展研究院 (NICHD) 2000 年通过的 BPD 新诊断标准^[2]: (1) 早产儿或低出生体重儿, 出生后 28 d (胎龄 ≥ 32 周者) 或校正胎龄 36 周 (胎龄 <32 周者) 仍需持续氧疗或机械通气; (2) 患儿有慢性或进行性呼吸功能不全, 表现为低氧血症或高碳酸血症; (3) 胸部 X 线片及肺部 CT 表现为两肺不同程度的纹理增多、模糊或毛玻璃影、囊泡形成、线状及网格状影; (4) 排除先天性心脏病、气胸、胸腔积液、膈疝等疾患患者。临床分度标准^[3]: 如胎龄 <32 周, 根据校正胎龄 36 周或出院时是否需氧分为: (1) 轻度: 不需吸氧; (2) 中度: 需用氧,

$\text{FiO}_2 < 30\%$; (3) 重度: 需用氧, $\text{FiO}_2 \geq 30\%$ 和 (或) CPAP 或机械通气。如胎龄 ≥ 32 周, 根据出生后 56 d 或出院时未用氧为轻度; 需用氧, $\text{FiO}_2 < 30\%$ 为中度; 需用氧, $\text{FiO}_2 \geq 30\%$ 和 (或) 持续气道正压通气 (CPAP) 或机械通气为重度。

1.3 统计学分析

数据处理使用 SPSS 17.0 统计软件。单因素分析: 计数资料采用 χ^2 检验进行分析, 计量资料采用方差分析, 利用最小显著差异法 (LSD) 进行两两比较。多因素分析: 将 BPD 分度作为因变量, 将单因素分析有意义的因素作为自变量, 进行有序 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分度 BPD 患儿母孕期情况的比较

不同分度 BPD 患儿在母有无羊膜炎的比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而孕母年龄、母妊娠合并症、受孕方式 (自然受孕、试管婴儿)、产前糖皮质激素的应用及有无胎膜早破的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 不同分度 BPD 的早产儿母孕期情况的比较 [n(%)]

项目	轻度 BPD (n=52)	中度 BPD (n=44)	重度 BPD (n=14)	χ^2 值	P 值
孕母年龄					
≤ 30 岁	30(58)	30(68)	10(71)		
31~35 岁	13(25)	11(25)	2(14)	3.25	0.517
36~40 岁	9(17)	3(7)	2(14)		
试管婴儿	3(6)	7(16)	3(21)	3.773	0.152
早破水 >12 h	10(19)	5(11)	3(21)	1.379	0.502
母妊娠合并症	15(29)	11(25)	6(43)	0.364	0.546
母羊膜炎	8(15)	10(23)	7(50)	7.526	0.023
产前激素应用	14(27)	10(23)	4(29)	0.303	0.859

2.2 不同分度 BPD 患儿出生情况的比较

不同分度 BPD 患儿出生胎龄、出生体重的比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 显示出生胎龄越低、体重越小 BPD 的程度呈越严重的趋势, 而在是否窒息、性别、胎次的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表2 不同分度BPD患儿出生情况的比较 [n (%)]

项目	轻度BPD (n=52)	中度BPD (n=44)	重度BPD (n=14)	χ^2 值	P 值
出生胎龄					
<28周	11(21)	6(14)	12(86)		
28周~	34(65)	38(86)	2(14)	20.743	<0.001
32~33 ⁺ 周	7(13)	0(0)	0(0)		
出生体重					
<1000g	5(10)	6(14)	8(57)		
1000~1500g	37(72)	37(84)	6(43)	18.957	<0.001
~2000g	10(19)	1(2)	0(0)		
多胎	8(15)	6(14)	4(29)	1.800	0.407
男婴	37(71)	33(75)	8(57)	0.364	0.546
窒息	15(29)	10(23)	4(28)	0.500	0.779

2.3 不同分度BPD患儿临床病理因素的比较

不同分度BPD患儿在是否采用机械通气、是否采用INSURE模式、是否患宫内感染性肺炎、是否合并动脉导管未闭、是否合并解脲脲原体感染及痰培养是否阳性方面比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，而在是否生后2h应用PS、血培养是否阳性、是否患新生儿呼吸窘迫综合征、是否合并酸中毒、是否应用CPAP方面的比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表3。

表3 不同分度BPD患儿临床病理因素的比较

项目	轻度BPD (n=52)	中度BPD (n=44)	重度BPD (n=14)	χ^2 值	P 值
机械通气	11(21)	13(30)	12(86)	20.743	<0.001
INSURE模式	14(27)	6(14)	0(0)	18.132	<0.001
宫内感染性肺炎	8(15)	9(20)	13(93)	18.957	<0.001
动脉导管未闭	9(17)	7(16)	9(64)	15.802	<0.001
解脲脲原体感染	9(17)	12(27)	11(76)	20.18	<0.001
生后2h应用PS	18(35)	10(23)	3(21)	2.026	0.363
新生儿呼吸窘迫综合征	9(17)	6(14)	4(29)	1.658	0.436
酸中毒	19(37)	8(18)	5(36)	4.234	0.120
CPAP	40(77)	35(80)	8(57)	2.993	0.224
痰培养阳性	9(17)	10(23)	12(86)	26.58	<0.001
血培养阳性	6(12)	18(41)	9(64)	1.494	0.222

不同分度BPD患儿在机械通气参数(吸气峰压PIP、平均气道压MAP、吸入氧浓度FiO₂)、机械通气时间、CPAP时间、吸入高浓度氧(>40%)时间的比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)；轻度、中度、重度BPD组以上各指标组间两两比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$) (表4)。

表4 不同分度BPD患儿呼吸机参数、机械通气时间、氧疗时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度BPD	中度BPD	重度BPD	F 值	P 值
机械通气时间(h)	83 ± 13	122 ± 26 ^a	252 ± 146 ^{a,b}	23.873	0.006
机械通气参数					
PIP	20 ± 4	22 ± 3 ^a	25 ± 3 ^{a,b}	11.028	<0.001
PEEP	4 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	5.88	0.053
MAP	13 ± 2	12 ± 2 ^a	14 ± 1 ^{a,b}	15.232	<0.001
FiO ₂	42 ± 11	45 ± 14 ^a	48 ± 16 ^{a,b}	58.054	<0.001
CPAP时间(h)	207 ± 145	279 ± 196 ^a	513 ± 160 ^{a,b}	55.232	<0.001
吸入高浓度氧时间(h)	215 ± 27	635 ± 65 ^a	534 ± 168 ^{a,b}	10.229	0.029

注：轻、中、重度BPD机械通气例数分别为11、13、12例，CPAP例数分别为40、35、8例，吸入高浓度氧例数分别为14、27、20。a示与轻度BPD组比较， $P<0.05$ ；b示与中度BPD组比较， $P<0.05$ 。

2.4 不同分度BPD患儿并发症的比较

不同分度BPD患儿合并肺出血、视网膜病的发生率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，而并发气胸、颅内出血、坏死性小肠结肠炎的发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表5。

表5 不同分度BPD患儿并发症的比较 [n (%)]

项目	轻度BPD (n=52)	中度BPD (n=44)	重度BPD (n=14)	χ^2 值	P 值
肺出血	7(13)	14(32)	6(43)	7.241	0.027
气胸	8(15)	6(14)	4(29)	1.80	0.407
颅内出血	6(12)	8(18)	2(14)	0.6847	0.655
视网膜病	6(12)	10(23)	6(43)	7.103	0.029
坏死性小肠结肠炎	8(15)	7(16)	5(36)	3.319	0.190

2.5 BPD分度影响因素的有序logistic回归分析结果

选择上述单因素分析有统计学意义的12个因素：出生胎龄、出生体重、母亲产前感染、吸氧浓度>40%的持续时间、是否机械通气、机械通气参数、机械通气时间、CPAP时间、是否合并解脲脲原体感染、宫内感染性肺炎、动脉导管未闭及是否采用INSURE模式进行有序logistic回归分析，结果显示机械通气参数PIP、机械通气时间、采用INSURE技术为BPD分度的独立影响因素，其中机械通气参数PIP、机械通气时间为独立危险因素，采用INSURE模式为保护因素，见表6。

表6 BPD 分度影响因素的有序 logistic 分析结果

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
机械通气参数 PIP	0.231	0.071	10.658	0.001	1.260	1.096~1.448
机械通气时间	0.010	0.003	14.745	<0.001	1.010	1.005~1.016
采用 INSURE 技术	-1.570	0.632	6.165	0.013	0.208	0.060~0.923

3 讨论

BPD 是一种与早产相关的慢性肺部疾病, 有较高的病死率和再入院率, 目前尚缺乏有效的预防和治疗方法^[4], 且其病因和发病机制仍不很清楚, 但目前大多学数学者认为 BPD 的发生、发展与早产、吸入高浓度氧、气压伤、长时间机械通气、感染等因素有关^[5]。研究表明, BPD 的发生、发展与胎龄及出生体重呈负相关^[6], 本研究亦显示了胎龄越小、出生体重越低 BPD 的程度越严重的趋势。

人类肺的发育一般在孕 26 周时完成小管化, 其囊泡尚无肺泡结构, 需 4~6 周才能发育完善, 在此期间外界各种刺激均可造成肺发育受阻。早产儿胎龄越小, 肺的发育及呼吸功能生理性越不成熟, 此外由于呼吸中枢调节功能尚不成熟, 呼吸器官功能障碍或继发于其他不同基础疾病, 早产儿常合并呼吸暂停、呼吸衰竭, 这些因素大大增加了早产儿接受呼吸支持治疗的机会。而机械通气中吸入高浓度氧、高 PIP、容量伤进一步加重肺的损伤^[7-8], 本研究中机械通气的时间及呼吸机参数中 PIP 是 BPD 严重程度的独立危险因素。故国外对早产儿机械通气治疗提倡采取保护性通气策略, 以尽量减少呼吸机相关性肺损伤, 减少 BPD 发生率及严重程度, 并取得了明显效果, ≥ 32 周早产儿已较少发生 BPD^[9]。

PS 治疗早产儿呼吸窘迫综合征, 目前认为可以缩短机械通气时间和降低呼吸机参数, 故而改变了传统 BPD 的发病机制, 但并不能减少 BPD 的发生及降低其严重程度^[10], 本研究亦表明, 不同分度 BPD 的早产儿在是否生后 2 h 应用 PS 的比较中差异无统计学意义。

CPAP 作为无创辅助通气, 可以减少早产儿机械通气后发生急性肺损伤的可能, 但本研究显示, CPAP 应用时间在不同分度 BPD 的早产儿的比较中差异有统计学意义, BPD 程度越严重, 需 CPAP 辅助通气的时间越长。分析其原因可能是

由于 BPD 的患儿在接受 CPAP 通气前或通气过程中发生了肺损伤, 需要 CPAP 才能维持氧合。而 INSURE 技术的应用则可以减少气管插管机械通气的使用, 减少肺损伤的发生机率^[11]。本研究亦表明采用 INSURE 技术为 BPD 进展的保护因素。

感染是导致 BPD 的又一重要因素, 感染时产生炎性介质, 引起炎性细胞在肺内聚集, 这会妨碍肺的正常发育, 促使 BPD 的发生发展^[12]。本研究中解脲脲原体引起的母亲产前感染、宫内感染对于 BPD 的严重程度有影响, 与文献报道相符^[13]。肺部感染在 BPD 的发生发展中亦占重要地位^[9], 本研究亦表明宫内感染性肺炎、痰培养阳性与 BPD 的严重程度有关。

本研究中不同分度 BPD 患儿合并肺出血、视网膜病的发生率比较差异有统计学意义, 显示随着 BPD 程度的加重, 肺出血、视网膜病的发生率呈增加趋势, 可能由于随着 BPD 程度的加重, 患儿需氧时间越长及需氧浓度越高, 导致视网膜病发生率越高^[14]; 而且 BPD 程度越重, 患儿肺顺应性越低, 缺氧越重、反复感染等因素均可导致肺出血发生率增高^[15]。

综上所述, 早产儿 BPD 严重程度与多种因素有关。早产、肺发育不成熟、宫内感染、长时间吸入高浓度氧、长时间机械通气在 BPD 的严重程度上起着重要的作用, 因此避免低出生体重早产儿出生、缩短应用机械通气时间、防止和减少肺部感染, 以及尽量采用 INSURE 技术是预防 BPD 进展的重要措施。

[参 考 文 献]

- [1] 钟美珍, 白海涛, 刘登礼, 等. 早产儿支气管肺发育不良危险因素前瞻性队列研究 [J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(6): 377-382.
- [2] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.
- [3] Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatrics, 2009, 123(6): 1562-1573.

- [4] Groothuis JR, Makari D. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Adv Ther*, 2012, 29(4): 297-311.
- [5] 张慧, 富建华, 薛辛东, 等. 机械通气早产儿支气管肺发育不良的高危因素分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 3(5): 240-242.
- [6] Zhang H, Fang J, Su H, et al. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999-2009)[J]. *Pediatr Int*, 2011, 53(6): 915-920.
- [7] Guimaraes H, Rocha G, Vasconcellos G, et al. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in five Portuguese neonatal intensive care units[J]. *Rev Port Pneumol*, 2010, 16(3): 419-430.
- [8] 杜立中. 高氧致早产儿肺损伤及防治问题[J]. *中华围产医学杂志*, 2009, 12(3): 163-164.
- [9] 陈幽, 韩玉昆, 叶贞志, 等. 呼吸窘迫综合征并发支气管肺发育不良危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(1): 15-18.
- [10] Chotigeat U, Ratchatanorravut S, Kanjanapattanakul W. Compare severity of bronchopulmonary dysplasia in neonates with respiratory distress syndrome treated with surfactant to without surfactant[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94(Suppl 3): 35-40.
- [11] 黄西林, 陈丹, 李晓萍, 等. INSURE 策略治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(1): 9-12.
- [12] 严洁, 何蓉, 肖志辉, 等. 早产儿支气管肺发育不良发生的高危因素及新生儿急性生理学评分对其的预测价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(14): 1080-1082.
- [13] 鲍毓, 赵正言, 施丽萍, 等. 解脲脲原体感染在早产儿支气管肺发育不良中的临床意义[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 767-770.
- [14] 李燕, 潘新年, 范歆, 等. 早产儿视网膜病变危险因素及发病情况分析[J]. *临床荟萃*, 2010, 25(13): 1180-1182.
- [15] 薛辛东, 杨海萍, 富建华, 等. 早产儿支气管肺发育不良防治及管理的新认识[J]. *中国妇幼临床医学杂志*, 2014, 1(1): 5-8.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2015 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科研究及动态、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月15日出版, 向国内外公开发行人。2014年起本刊已改为全彩版, 版面编排、设计更加美观。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元, 全年240元。邮发代号: 国内42-188; 国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免审稿费, 审稿周期3~6周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编: 410008

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek7402@163.com; 网址: <http://www.cjcp.org>