

论著·临床研究

超未成熟儿的生存状况与预后影响因素分析

崔银珠 张谦慎 贺红云 陈春

(南方医科大学附属深圳妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518028)

[摘要] **目的** 探讨胎龄28周以下超未成熟儿在新生儿重症监护病房(NICU)的存活率、住院期间并发症发生情况及其预后。**方法** 收集2011年1月至2013年3月入住NICU的胎龄<28周早产儿90例,回顾性分析围产期资料、出生及复苏史、住院期间通气/氧疗情况,以及严重脑室内出血(IVH)、支气管肺发育不良(BPD)、早产儿视网膜膜病(ROP)、动脉导管未闭(PDA)、败血症等的发生率。**结果** 90例患儿平均胎龄 26 ± 1 周,出生体重 898 ± 165 g,总存活率为57%,病死率9%,放弃率34%。常见并发症包括新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)88%、BPD 85%、PDA 69%,ROP 68%,Ⅲ、Ⅳ级IVH 31%;存活早产儿平均住院时间为 83 ± 18 d,出院平均体重为 2419 ± 300 g。多因素logistic回归分析发现,肺出血与严重IVH为死亡或放弃的高危因素,产前使用糖皮质激素为保护因素。**结论** 目前国内超未成熟儿存活率相比发达国家仍有较大差距;肺出血、严重IVH为影响预后的重要因素。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 596-600]

[关键词] 胎龄; 存活率; 产前激素; 预后; 超未成熟儿

Analysis of survival and prognostic factors in extremely preterm infants

CUI Yin-Zhu, ZHANG Qian-Shen, HE Hong-Yun, CHEN Chun. Neonatal Intensive Care Unit, Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518028, China (Zhang Q-S, Email: zhangqianshen2005@163.com)

Abstract: Objective To investigate the survival rate, complications during hospitalization, and prognostic factors in extremely preterm infants (gestational age less than 28 weeks) in the neonatal intensive care unit (NICU). **Methods** A retrospective analysis was performed on 90 extremely preterm infants who were admitted to the NICU between January 2011 and March 2013 to investigate the perinatal data, delivery and resuscitation, ventilation/oxygen supply during hospitalization, mortality, and the incidence of severe (grade III/IV) intraventricular hemorrhage (IVH), bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), patent ductus arteriosus (PDA), and septicemia. **Results** Among the 90 extremely preterm infants, the gestational age, birth weight, overall survival rate, mortality, and withdrawal rate were 26 ± 1 weeks, 898 ± 165 g, 57%, 9%, and 34%, respectively. The incidence rates of neonatal respiratory distress syndrome, BPD, PDA, ROP, and grade III/IV IVH were 88%, 85%, 69%, 68%, and 31%, respectively. The surviving infants had a mean length of hospital stay of 83 ± 18 days and a mean weight at discharge of 2419 ± 300 g. The multivariate logistic regression analysis showed that grade III/IV IVH and pulmonary hemorrhage were high-risk factors for death or withdrawal, while antenatal corticosteroids were the protective factor for outcome ($P < 0.05$). **Conclusions** The survival rate of extremely preterm infants is still much lower than that in developed countries. grade III/IV IVH, and pulmonary hemorrhage are important prognostic factors.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(6): 596-600]

Key words: Gestational age; Survival rate; Antenatal corticosteroids; Outcome; Extremely preterm infant

[收稿日期] 2014-01-18; [接受日期] 2014-03-14

[作者简介] 崔银珠,女,硕士研究生。

[通信作者] 张谦慎,男,主任医师。

近年随着国内外围产医学尤其是新生儿重症监护医学的发展,越来越多的小早产儿得以存活且具备很好的生存质量。其中超未成熟儿已成为国内外 NICU 新生儿死亡或致残的主要原因,这部分早产儿的救治能力代表了一个国家或地区新生儿医学水平。目前我国围产期的标准仍将妊娠 <28 周分娩视为流产儿,对 28 周以下超未成熟儿的救治尚少报道^[1]。因此本研究对我院 NICU 收治的 90 例 <28 周的超未成熟儿资料进行回顾性分析,为提高早产儿救治能力和改善其生存质量提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及方法

我院 2011 年 1 月至 2013 年 3 月间收治胎龄 <28 周的超未成熟儿 90 例(男 57 例,女 33 例),统计分析其围产期资料、出生史及复苏史、原发病、住院期间机械通气支持/给氧、营养支持情况,病死率以及严重(Ⅲ/Ⅳ级)脑室内出血(IVH)、支气管肺发育不良(BPD)、早产儿视网膜病(ROP)、动脉导管未闭(PDA)等发生率。并对治疗经过及预后进行回顾性分析。

诊断标准:新生儿窒息(1 min Apgar 评分)、呼吸窘迫综合征(RDS)、IVH、脑室周围白质软化(PVL)、新生儿肺出血、BPD、ROP、新生儿败血症等参考第 4 版《实用新生儿学》^[2];PDA 的诊断为临床诊断,包括接受治疗 >24 h 或者被诊断为有血流动力学意义的 PDA^[3]。孕周评估根据孕期超声检查与末次月经时间确定。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 包括超未成熟儿性别、胎龄、出生体重、受孕方式、是否多胎、分娩方式、总住院日、出院体重等。

1.2.2 围产/分娩期资料 包括母亲孕期合并症、是否使用产前激素;出生时 Apgar 评分及复苏情况。

1.2.3 NICU 治疗经过及并发症 包括入院时原发病及住院期间并发症的发病率,以及相关机械通气时间、无创辅助通气时间,总用氧时间、开奶时间及预后情况等。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。资

料以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)或率(%)表示,组间比较采用 *t* 检验或卡方检验;多因素分析应用 logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

90 例患儿胎龄 22⁺⁶~27⁺⁵ 周,平均胎龄为 26 ± 1 周,平均出生体重 898 ± 165 g,存活率为 57% (51/90)。男婴存活率为 60% (34/57),女婴存活率为 52% (17/33),男女比例 1.7:1;单胎 44 例,双胎 43 例,三胎 3 例;顺产存活率为 55% (44/80),剖宫产存活率 70% (7/10);自然受孕存活率为 52% (31/60),人工受孕存活率为 67% (20/30)。

围产因素中最常见为胎膜早破(32%);产前使用糖皮质激素者占 44%,产房或手术室气管插管率为 89%;新生儿窒息发生率为 62%,其中重度窒息发生率为 19%。入院时原发病为 RDS 占 88%,肺泡表面活性物质替代治疗率为 76%,3% 患儿使用 2 剂。见表 1。

90 例患儿中出生胎龄越大,存活率越高;出生胎龄大于 26 周患儿存活率已超过 50%,出生胎龄大于 27 周存活率达到 76%。

90 例患儿中出生体重越大,存活率越高;出生体重大于 800 g 患儿存活率已超过 50%,出生体重小于 700 g 的 5 例患儿均未存活。

2.2 住院期间并发症发生率及治疗情况

常见并发症发生率依次为 BPD (85%)、ROP (68%)、PDA (69%)、严重 IVH (31%),肺出血 26%。中、重度 BPD (纠正胎龄 36 周仍需氧疗)发生率为 20%。存活早产儿平均住院时间为 83 ± 18 d,出院平均体重为 2419 ± 300 g。口服布洛芬治疗 PDA 关闭率为 55%,手术结扎率 3%。见表 2~3。

2.3 患儿转归

90 例患儿中,存活 51 例(57%),其中治愈出院 49 例,好转出院 2 例;死亡 8 例(9%),其中多脏器功能衰竭 3 例,肺出血 3 例,呼吸衰竭 1 例,新生儿惊厥 1 例;放弃治疗 31 例(34%)。放弃原因主要为非医学因素(14 例),如家庭经济原因或家属担心预后不良,放弃的医学因素主

要为严重IVH(11例),肺出血4例,多脏器功能衰竭1例,弥散性血管内凝血1例。见表4。

2.4 预后影响的因素分析

排除非医学因素放弃14例、好转后中途转院数据缺失2例(PDA合并心衰的手术结扎),对其余74例患儿治愈组和死亡/放弃组进行比较。单因素分析发现,两组胎龄、出生体重、产前使用糖皮质激素(地塞米松)、肺出血、III/IV级

IVH等5个因素差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

对胎龄、出生体重、产前使用地塞米松、肺出血、III/IV级IVH等5个因素进行多因素logistic回归分析,发现肺出血与III、IV级IVH为死亡或放弃的高危因素($P<0.05$),而产前使用糖皮质激素是保护因素,见表5。

表1 90例超未成熟儿一般情况

项目	<25周 (n=15)	25周~ (n=6)	26周~ (n=24)	27~27 ⁺ 6周 (n=45)	合计 (n=90)
平均出生体重($\bar{x} \pm s$, g)	678 ± 96	768 ± 75	902 ± 119	987 ± 131	898 ± 165
出生体重范围(g)	(480~800)	(700~865)	(680~1130)	(750~1270)	(480~1270)
母亲年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	30 ± 5	29 ± 5	31 ± 5	30 ± 4	30 ± 5
母亲年龄范围(岁)	(20~37)	(25~39)	(21~42)	(19~38)	(19~42)
存活 [n(%)]	1(7)	2(33)	12(50)	34(76)	51(57)
放弃 [n(%)]	9(60)	4(67)	11(46)	7(16)	31(34)
胎膜早破(>18 h)(n,%)	2(1)	0	10(42)	17(38)	29(32)
妊娠期高血压疾病(n,%)	0	0	2(8)	7(16)	9(10)
产前行宫颈环扎术(n,%)	1(7)	2(33)	0	3(7)	6(7)
妊娠期糖尿病 [n(%)]	0	0	2(8)	5(11)	7(8)
产前用糖皮质激素 [n(%)]	2(13)	2(33)	9(38)	27(60)	40(44)
产房气管插管 [n(%)]	15(100)	6(100)	23(96)	36(80)	80(89)
新生儿窒息 [n(%)]	11(73)	4(67)	18(75)	23(96)	56(62)
1~3分 [n(%)]	7(47)	2(33)	4(17)	4(9)	17(19)
4~7分 [n(%)]	4(27)	2(33)	14(58)	19(42)	39(43)
RDS [n(%)]	13(87)	6(100)	23(96)	37(82)	79(88)
1、2级 [n(%)]	10(67)	6(100)	18(75)	31(69)	65(72)
3、4级 [n(%)]	3(20)	0	5(21)	6(13)	14(16)
使用表面活性物质 [n(%)]	10(67)	6(100)	21(88)	31(69)	68(76)
1剂 [n(%)]	8(53)	6(100)	21(88)	30(67)	65(72)
2剂 [n(%)]	2(13)	0	0	1(2)	3(3)

表2 住院期间主要并发症发病率* [例(%)]

并发症	<25周	25周~	26周~	27~27 ⁺ 6周	合计
PDA	5/6(83)	3/3(100)	12/18(67)	25/38(66)	45/65(69)
PDA药物治疗关闭	2/6(33)	3/3(100)	10/18(56)	21/38(55)	36/65(55)
PDA手术治疗关闭	0	0	0	2/38(5)	2/65(3)
III、IV级IVH	7/9(78)	3/5(60)	10/22(46)	3/38(8)	23/74(31)
脑积水	0	1/5(20)	3/22(14)	3/38(8)	7/74(10)
PVL	0	1/5(20)	3/22(14)	3/38(8)	7/74(10)
BPD	1/1(100)	2/2(100)	11/12(92)	30/36(97)	44/52(85)
中、重度BPD	1/1(100)	1/2(50)	2/12(17)	6/36(17)	10/51(20)
肺出血	8/15(53)	3/6(50)	7/24(29)	5/45(11)	23(26)
ROP	1/1(100)	2/2(100)	9/12(75)	22/35(63)	34/50(68)

* 部分患儿诊断前放弃治疗或死亡,表中数据分母为实际研究患儿总数,分子为实际发病总数。

表 3 49 例治愈出院患儿住院期间的诊疗情况

	<25 周 (n=1)	25 周 ~ (n=2)	26 周 ~ (n=12)	27~27 ⁶ 周 (n=34)	合计 (n=49)
机械通气时间 (d)	19	6(n=1)	4 ± 7	4 ± 8	4 ± 8
无创辅助通气 (d)	53	39 ± 13	25 ± 10	26 ± 11	26 ± 12
总吸氧时间 (d)	132	59 ± 6	53 ± 18	55 ± 17	56 ± 20
开奶时间 (d)	4	3 ± 1	3 ± 1	5 ± 4	4 ± 3
住院时间 (d)	147	113	84 ± 17	79 ± 13	83 ± 18
出院体重 (g)	3140	2400 ± 282	2485 ± 328	2375 ± 271	2419 ± 300

表 4 74 例超未成熟儿预后影响因素的单因素分析

影响因素	治愈组 (n=49)	死亡/放弃 组 (n=25)	统计值	P 值
母亲年龄 (岁)	31 ± 5	30 ± 4	1.018	0.312
胎龄 (周)	27 ± 1	26 ± 1	6.524	<0.01
出生体重 (g)	956 ± 123	790 ± 164	5.148	<0.01
入院年龄 (min)	20 ± 16	33 ± 35	-1.801	0.082
男性	33(67)	15(60)	0.392	0.531
双胎妊娠	19(41)	12(57)	1.455	0.228
人工受孕	19(39)	9(36)	0.054	0.816
剖宫产出生	7(14)	0	2.453	0.117
妊娠期高血压疾病	7(14)	1(4)	0.906	0.178
妊娠期糖尿病	23(47)	2(8)	<0.0001	1.0
产前行宫颈环扎术	5(10)	1(4)	0.225	0.635
胎膜早破 >18 h	18(37)	8(32)	0.163	0.687
产前使用糖皮质激素	34(69)	5(20)	14.315	<0.01
产前使用抗生素	13(27)	3(6)	2.062	0.151
肺表面活性物质的应用	38(77)	21(84)	0.426	0.514
RDS	43(87)	25(100)	3.667	0.163
III/IV 级 IVH	4(8)	19(76)	35.563	<0.01
新生儿窒息 (1~7 分)	29(59)	20(80)	3.207	0.073
新生儿窒息 (1~3 分)	6(12)	10(40)	0.126	0.723
肺出血	4(8)	19(76)	35.563	<0.01
PDA	32(65)	10/11(91)	1.717	0.19
早发败血症	6(12)	2(8)	<0.0001	1.000
晚发败血症	11(23)	1(4)	0.486	0.486
胆汁淤积综合征	16(33)	2(8)	0.54	0.276

表 5 超未成熟儿预后影响因素的多因素 logistic 分析

因素	b	χ ²	P	OR	95%CI
肺出血	2.746	7.579	0.006	15.588	2.206~110.139
III/IV 级 IVH	2.027	0.929	0.029	7.590	1.230~46.853
产前糖皮质激素	-2.312	4.353	0.037	0.099	0.011~0.869

3 讨论

据美国国家儿童保健和人类发育研究所 (NICHD) 一项大样本研究显示, 胎龄 28 周的早产儿存活率已达到 92%, 27 周为 88%、26 周

84%, 小于 26 周存活率也日益增高^[4]。2005 年中国城市早产儿流行病学调查显示 2002~2003 年 <28 周超未成熟儿治愈、好转率达 50%^[5]。本研究中 <28 周存活率为 57%, 但需注意的是胎龄 >26 周早产儿存活率超过 50%。本研究中放弃率达 34%, 可能与我国独生子女政策、医疗保障不完善及家长过分担心不良远期预后有关。此外, 我国目前的围产期概念仍为满 28 孕周至生后 7 d, 国内目前 NICU 主要救治的也是 28 周以上早产儿; 而发达国家的早产概念为 22~37 周, 在救治标准上我国仍落后于欧美发达国家。本研究中孕周大于 26 周、体重超过 800 g 的患儿存活率已超过 50%, 提示这部分早产儿应受到足够重视及更积极的救治。

本研究显示, 治愈组患儿产前使用糖皮质激素的百分率高于死亡/放弃组, 胎膜早破、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病发生率及是否使用抗生素等差异无统计学意义。国外大样本研究报道, 影响 23~26 周早产儿不良预后的主要因素为产前未使用糖皮质激素^[6]; 也有报道 24~29 周早产儿母亲产前用糖皮质激素不仅能提高患儿存活率, 也降低了出生后 RDS 和严重 IVH 的发生率; 此外, 胎龄 22~23 周患儿使用糖皮质激素也明显提高了存活率, 推荐孕 22~23 周有先兆早产风险的孕母尽早使用糖皮质激素^[7]。文献和临床实践表明, 有先兆早产风险的孕母产前使用糖皮质激素能促进胎儿成熟, 大大降低早产儿病死率以及 RDS、IVH、NEC 和全身性感染发生率^[8]。本研究也证实产前使用糖皮质激素为预后的保护因素, 与文献相符。存活组患儿平均胎龄与出生体重均大于死亡/放弃组, 差异有统计学意义。国外研究发现, 体重 <750 g、胎龄 <28 周为超低出生体重儿预后不良的主要因素^[9]。本研究中影响预后的出生后因素包括严重 IVH、新生儿肺出血, 提示产、儿科协作积极预防早产、温和复苏并避免重要脏器损

伤出血对赢得救治时间、提高家长信心及改善超未成熟儿至关重要。

BPD是超未成熟儿住院期间的主要并发症之一，最新定义指任何氧依赖超过28d的新生儿。国外研究多使用36周仍需吸氧作为诊断BPD的标准。Barbara等^[4]的研究显示，胎龄28周及以下患儿BPD发生率为42%（36周仍需氧疗）；加拿大2009年报道28周以下BPD发生率为57%，36周仍需氧疗率为43.3%^[3]。本研究中小于28周超未成熟儿BPD发病率为85%，高于国外研究；但纠正胎龄36周需氧即中、重度BPD发生率（20%）却低于国外水平。提示在早期肺保护性通气策略、减少肺损伤方面仍有很大差距，同时可能与国外NICU的小早产儿胎龄和体重更低有关。

本研究中肺出血发生率为26%，多因素logistic回归分析显示肺出血是影响预后的高危因素。早产儿肺发育未成熟、肺毛细血管通透性高，生后第2~5天凝血因子生理性下降，当合并缺氧、感染、低体温时更易发生肺出血。有研究报道，胎龄28周以下患儿的肺出血发生率为7%，为死亡的高危因素^[3]。国内也有报道，胎龄<28周早产儿发生率为26%^[10]。曾有报道显示产前使用糖皮质激素可减少肺出血的风险^[11]。

PDA为早产儿常见并发症。加拿大2009年报道28周以下患儿药物关闭PDA为60.2%，手术结扎率9.1%^[3]。国内研究显示早期口服布洛芬关闭PDA，第1疗程后其关闭率达84%，可减少部分近期并发症的发病率并缩短住院时间^[12]。本研究中药物（口服布洛芬）关闭PDA占55%，需手术结扎3%，显示积极的内科治疗有可能避免手术结扎导管。

严重IVH是影响超未成熟儿存活及预后的重要并发症。早产儿发生严重脑损伤如IVH、PVL等均严重影响远期预后，影响认知、运动等功能发育，是本研究中导致家长决定放弃治疗的主要因素。本研究显示，胎龄26周以下IVH发生率均超过50%，26~26⁺周IVH发生率为46%，27~27⁺周IVH发生率仅为8%。有研究显示产前糖皮质激素治疗可减少早产儿IVH及其严重程度^[11]。因此，积极使用产前激素促胎儿成熟、避免脑血流动力学剧烈波动，对挽救超未成熟儿生命及提高生存质量起着关键作用。

瑞典Austeng等^[13]研究显示，胎龄<27周早产儿ROP发病率为72.7%。本研究显示，超未成熟儿的ROP发生率为68%，与国外数据近似。提示近年来国内逐步规范用氧、加强ROP筛查已经取得初步效果。

综上，尽管国内对超未成熟儿远期预后和医学伦理仍存很大争议，但国内三级NICU通过规范呼吸、营养、循环和以家庭为中心的综合管理，很多24~28周早产儿能够存活且无明显缺陷。住院期间并发症仍是影响超未成熟儿存活率和生存质量的主要原因，产前是否使用糖皮质激素以及是否并发肺出血、严重IVH为影响预后的重要因素。

[参 考 文 献]

- [1] 王卫平. 儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 93.
- [2] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕, 等. 《实用新生儿学》[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [3] The Canadian Neonatal Network Annual Report 2009 Rapport Annuel[R]. 2009.
- [4] Barbara J, Stoll BJ, Hansen NI, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network[J]. Pediatrics, 2010 126(3): 443-456.
- [5] 李娟, 王庆红, 吴红敏, 等. 2005年中国城市产科新生儿出生状况调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(1): 7-10.
- [6] Kugelman A, Bader D, Lerner-Geva L, et al. Poor outcomes at discharge among extremely premature infants: a national population-based study[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012, 166(6): 543-550.
- [7] Mori R K S F M. Neonatal Research Network Japan. Antenatal Corticosteroids Promote Survival of Extremely Preterm Infants Born at 22 to 23 Weeks of Gestation[Z]. 2011.159, 110-114.
- [8] Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, et al. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation[J]. J Perinat Med, 2008, 36(3): 191-196.
- [9] Tagare A, Chaudhari S, Kadam S, et al. Mortality and morbidity in extremely low birth weight (ELBW) infants in a neonatal intensive care unit[J]. Indian J Pediatr, 2013, 80(1): 16-20.
- [10] 邓寅业, 李柳青, 陆元奉. 126例极低及超低出生体重儿临床高危因素分析[J]. 国外医药(抗生素分册), 2012(2): 91-94.
- [11] 龚元杰. 产前糖皮质激素治疗对早产儿神经系统发育影响的Meta分析[D]. 重庆医科大学学位论文, 2011.
- [12] 林新祝, 陈涵强, 郑直, 等. 早期口服布洛芬治疗极低出生体重儿动脉导管未闭的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(7): 502-505.
- [13] Austeng D, Kallen K B, Ewald U W, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden[J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(10): 1315-1319.

(本文编辑: 王庆红)