

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.06.001

论著·临床研究

影响早产儿脑损伤的相关因素分析

马力 温晓红 杨海波 黄金华 陈楠

(安徽医科大学第三附属医院 / 合肥市第一人民医院儿科, 安徽 合肥 230061)

[摘要] **目的** 分析早产儿不同类型脑损伤的发生情况及影响因素。**方法** 收集239例早产儿的临床资料及头颅磁共振检查结果,分析产前、产时、产后因素对早产儿脑损伤的影响。**结果** 早产儿脑损伤的发生率为25.5%,其中出血性脑损伤占10.5%,缺血性脑损伤占10.5%,出血+缺血性脑损伤占4.6%。胎龄越小,出血性脑损伤及总脑损伤发生率越高($P<0.01$),缺血性脑损伤及出血+缺血性脑损伤的发生率与胎龄无关($P>0.05$)。出血性、缺血性及总脑损伤发生率均与出生体重无关($P>0.05$)。胎龄 <34 周早产儿脑损伤的保护因素是经产($OR=0.292$, 95% CI : 0.088~0.972)和剖宫产($OR=0.075$, 95% CI : 0.015~0.368);胎龄 ≥ 34 周早产儿脑损伤的保护因素是剖宫产($OR=0.296$, 95% CI : 0.131~0.672),危险因素是严重感染($OR=8.176$, 95% CI : 1.202~55.617)。**结论** 在临床工作中,应尽量延长早产儿的胎龄、掌握剖宫产指征,积极有效地预防及治疗感染,以期预防或减少早产儿脑损伤的发生。 [中国当代儿科杂志, 2016, 18(6): 471-475]

[关键词] 脑损伤; 回顾性研究; 危险因素; 多因素分析; 早产儿

Influencing factors for brain injury in preterm infants

MA Li, WEN Xiao-Hong, YANG Hai-Bo, HUANG Jin-Hua, CHEN Nan. Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China (Wen X-H, Email: wenxiaohong2007@163.com)

Abstract: Objective To investigate the incidence of different types of brain injury in preterm infants and their influencing factors. **Methods** The clinical data and head magnetic resonance imaging (MRI) findings of 239 preterm infants were collected, and the influence of antepartum, intrapartum, and postpartum factors on brain injury in preterm infants was analyzed. **Results** The incidence rate of brain injury in preterm infants was 25.5%; among these infants, 10.5% had hemorrhagic brain injury, 10.5% had ischemic brain injury, and 4.6% had hemorrhagic and ischemic brain injury. The infants with a lower gestational age had higher incidence rates of hemorrhagic brain injury and overall brain injury ($P<0.01$). The incidence rates of ischemic brain injury and hemorrhagic and ischemic brain injury were not correlated with gestational age ($P>0.05$). The incidence rates of hemorrhagic, ischemic, and overall brain injury were not correlated with birth weight ($P>0.05$). Multiparity ($OR=0.292$, 95% CI 0.088-0.972) and cesarean section ($OR=0.075$, 95% CI 0.015-0.368) were protective factors against brain injury in infants with a gestational age of <34 weeks; cesarean section ($OR=0.296$, 95% CI 0.131-0.672) was the protective factor against brain injury in infants with a gestational age of ≥ 34 weeks, and severe infection ($OR=8.176$, 95% CI 1.202-55.617) was the risk factor. **Conclusions** In order to prevent or reduce the occurrence of brain injury in preterm infants, the gestational age of preterm infants should be prolonged as much as possible and the indications for cesarean section should be grasped. Infections should be prevented and if occurring should be treated actively and effectively. [Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(6): 471-475]

Key words: Brain injury; Retrospective study; Risk factor; Multivariate analysis; Preterm infant

[收稿日期] 2016-01-25; [接受日期] 2016-05-09

[基金项目] 合肥市科技局自主创新社会发展类专项资助项目(2013-25-9)。

[作者简介] 马力,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 温晓红,女,主任医师。

早产儿脑损伤是指由于产前、产时和(或)出生后的各种病理因素导致的不同程度的脑缺血和(或)出血性损害,严重者可导致远期神经系统后遗症发生甚至死亡^[1-2]。国外研究发现小胎龄、双胎、症状性低血糖、男性是晚期早产儿脑损伤的危险因素^[3],同时慢性胎盘炎症、宫内感染、新生儿感染性疾病及小胎龄、高频振荡通气均可引起极早产儿的脑损伤^[4-5],而国内研究多为针对<37周早产儿的危险因素分析^[6-8],没有对不同胎龄段早产儿间的差异进行分析。因此本研究对我院新生儿科收治的239例早产儿临床资料及头颅磁共振(MRI)结果进行回顾性研究,分别对<34周及≥34周早产儿脑损伤的危险因素进行分析,以期降低早产儿脑损伤及神经系统后遗症的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2012年10月至2014年10月在本院新生儿重症监护病房(NICU)住院,出生胎龄<37周且存活至出院的早产儿病历资料进行回顾性研究。根据生后4~15d头颅MRI扫描结果,将早产儿分为出血性脑损伤、缺血性脑损伤、出血+缺血性脑损伤及无脑损伤4组。

排除标准:

(1)严重先天性畸形、遗传代谢性紊乱所致脑损害、低血糖脑病、胆红素脑病、中枢神经系统感染等特定中枢神经系统疾病;

(2)家属拒绝进行头颅MRI检查及头颅MRI提示单纯脑室稍扩大的早产儿。

1.2 早产儿脑损伤诊断分类标准

早产儿脑损伤包括出血性和非出血性损伤两类^[9]。出血性损伤常见为生发基质-脑室内出血,脑室周围出血-梗死,蛛网膜下腔出血,小脑出血及其他部位出血;非出血性损伤主要为脑白质损伤,其为缺血性病变,也与宫内感染及其他因素有关^[10]。

根据头颅MRI分类:

(1)出血性脑损伤:基本影像特征为T1加权像高信号,T2加权像低信号。2周以上的陈旧性出血,T1和T2加权像均呈高信号。

(2)缺血性脑损伤:脑白质T2加权像弥漫性高信号,皮质、皮质下及深部白质T1加权像呈高信号;丘脑、基底核T1加权像为异常不均匀高信号,原有的内囊后支高信号消失;大脑边缘片状、楔形病灶,T1加权像低信号,T2加权像高信号。

1.3 研究方法

对纳入的早产儿进行分组研究,分析以下因素与早产儿脑损伤发生的关系:

(1)产前因素:孕母妊娠期并发症、胎膜早破、胎儿臀位;

(2)产时因素:性别、出生胎龄、出生体重、分娩方式、多胎妊娠、胎次、羊水污染、围产期窒息;

(3)产后因素:低血糖、呼吸窘迫综合征(NRDS)、使用肺表面活性物质(PS)、使用经鼻持续正压通气(nCPAP)/机械通气、严重感染。

1.4 统计学分析

运用SPSS18.0进行统计分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验(Fisher精确概率法或趋势卡方检验),采用logistic多元回归分析早产儿脑损伤的危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2012年10月至2014年10月我院共收治早产儿277例,其中纳入239例为研究对象。男140例,女99例;胎龄 27^{+6} ~ 36^{+6} 周,平均 34.6 ± 1.8 周,其中<32周22例,胎龄32~34周47例,>34周170例;出生体重0.95~4.99 kg,平均 2.3 ± 0.5 kg,其中<1500 g 19例,1500~2000 g 52例,>2000 g 168例;初产儿180例;多胎妊娠47例;围产期窒息42例;自然分娩114例,剖宫产125例;发生低血糖31例;胎膜早破88例;羊水污染20例;臀位17例;孕母妊娠期并发症105例;NRDS 26例;使用PS 80例;使用nCPAP/机械通气73例;严重感染(血常规示白细胞 $>20 \times 10^9/L$ 或败血症)14例。

2.2 早产儿脑损伤的发生率

239例早产儿中,头颅MRI诊断脑损伤61例(25.5%),其中出血性脑损伤25例(10.5%),缺血性脑损伤25例(10.5%),出血+缺血性脑

损伤11例(4.6%)。出生胎龄越小,出血性脑损伤及总的脑损伤发生率越高($P<0.01$),而缺血性脑损伤及出血+缺血性脑损伤的发生率与出生胎

龄无关($P>0.05$)。出血性、缺血性及总脑损伤发生率均与出生体重无关($P>0.05$)。见表1。

表1 早产儿脑损伤患病率 [例(%)]

组别	胎龄			χ^2 值	P 值	出生体重			χ^2 值	P 值
	<32 周 (n=22)	32~34 周 (n=47)	>34 周 (n=170)			<1500 g (n=19)	1500~2000 g (n=52)	>2000 g (n=168)		
出血性脑损伤	6(27.3)	9(19.1)	10(5.9)	13.966	0.00019	2(10.5)	7(13.5)	16(9.5)	0.657	0.720
缺血性脑损伤	3(13.6)	5(10.6)	17(10)	0.277	0.871	2(10.5)	4(7.7)	19(11.3)	0.555	0.758
出血+缺血性脑损伤	2(9.1)	4(8.5)	5(2.9)	4.253	0.075	3(15.8)	0(0)	8(4.8)	-	-
总计	11(50)	18(38.3)	32(18.8)	14.689	0.00013	7(36.8)	11(21.2)	43(25.6)	1.803	0.406

2.3 早产儿脑损伤影响因素分析

单因素分析发现,对于<34周早产儿,脑损伤的影响因素为胎次和分娩方式;对于 ≥ 34 周早产儿,脑损伤的影响因素为分娩方式、新生儿低血糖和严重感染、母亲孕期并发症;无论胎龄<34周还是 ≥ 34 周,分娩方式均为出血性脑损伤的影响因素。见表2~3。

多因素分析发现,胎龄<34周早产儿脑损伤的保护因素是经产($OR=0.292$, 95% CI : 0.088~0.972)和剖宫产($OR=0.075$, 95% CI : 0.015~0.368);胎龄 ≥ 34 周早产儿脑损伤的保护因素是剖宫产($OR=0.296$, 95% CI : 0.131~0.672),危险因素是严重感染($OR=8.176$, 95% CI : 1.202~55.617)。见表4。

表2 胎龄<34周早产儿脑损伤影响因素的单因素分析 [例(%)]

项目	无脑损伤组 (n=40)	总脑损伤组 (n=29)	χ^2 值	P 值	无脑损伤组 (n=40)	出血性脑损伤组 (n=15)	χ^2 值	P 值
性别								
男	23(57.5)	18(62.1)	0.146	0.703	23(57.5)	12(80.0)	1.513	0.219
女	17(42.5)	11(37.9)			17(42.5)	3(20.0)		
体重								
<1500	9(22.5)	7(24.1)	2.161	0.540	9(22.5)	2(13.3)	0.977	0.807
1500~2000	19(47.5)	10(34.5)			19(47.5)	7(46.7)		
>2000	12(30.0)	12(41.4)			12(30.0)	6(40.0)		
胎次								
经产	19(47.5)	6(20.7)	5.230	0.022	19(47.5)	3(20.0)	2.387	0.122
初产	21(52.5)	23(79.3)			21(52.5)	12(80.0)		
多胎妊娠	8(20.0)	2(6.9)	1.392	0.238	8(20.0)	0		0.091
围生期窒息	18(45.0)	10(34.5)	0.771	0.380	18(45.0)	6(40.0)	0.111	0.739
分娩方式								
剖宫产	20(50.0)	2(6.9)	12.466	0.000	20(50.0)	0		0.000
经阴道分娩	20(50.0)	27(93.1)			20(50.0)	15(100.0)		
低血糖	4(10.0)	4(13.8)	0.011	0.916	4(10.0)	1(6.7)	0.000	1.000
nCPAP/机械通气	29(72.5)	18(62.1)	0.842	0.359	29(72.5)	12(80.0)	0.049	0.825
胎膜早破	14(35.0)	16(55.2)	2.784	0.095	14(35.0)	8(53.3)	1.528	0.216
NRDS	12(30.0)	9(31.0)	0.008	0.927	12(30.0)	5(33.3)	0.057	0.812
羊水污染	4(10.0)	2(6.9)	0.000	0.985	4(10.0)	0		0.565
臀位	6(15.0)	1(3.4)	1.357	0.244	6(15.0)	1(6.7)	0.138	0.710
孕母妊娠期并发症	19(47.5)	10(34.5)	1.169	0.280	19(47.5)	6(40.0)	0.248	0.619
使用PS	27(67.5)	20(69.0)	0.017	0.897	27(67.5)	12(80.0)	0.331	0.565
严重感染	4(10.0)	5(17.2)	0.270	0.603	4(10.0)	3(20.0)	0.288	0.591

表 3 胎龄 ≥ 34 周早产儿脑损伤影响因素的单因素分析

项目	无脑损伤组 (n=138)	总脑损伤组 (n=32)	χ^2 值	P 值	无脑损伤组 (n=138)	出血性脑损伤组 (n=10)	χ^2 值	P 值
性别								
男	76(55.1)	23(71.9)	3.015	0.082	76(55.1)	8(80.0)	1.454	0.228
女	62(44.9)	9(28.1)			62(44.9)	2(20.0)		
体重								
<1500	3(2.2)	0	4.539	0.103	3(2.2)	0(0)	2.180	0.336
1500~2000	22(15.9)	1(3.1)			22(15.9)	0(0)		
>2000	113(81.9)	31(96.9)			113(81.9)	10(100.0)		
胎次								
经产	29(21.0)	5(15.6)	0.472	0.492	29(21.0)	3(30.0)	0.072	0.788
初产	109(79.0)	27(84.4)			109(79.0)	7(70.0)		
多胎妊娠	32(23.2)	5(15.6)	0.873	0.350	32(23.2)	1(10.0)	0.330	0.566
围生期窒息	12(8.7)	2(6.3)	0.009	0.923	12(8.7)	0(0)		1.000
分娩方式								
剖宫产	91(65.9)	12(37.5)	8.800	0.003	91(65.9)	1(10.0)	10.142	0.001
经阴道分娩	47(34.1)	20(62.5)			47(34.1)	9(90.0)		
低血糖	23(16.7)	0		0.009	23(16.7)	0(0)		0.362
nCPAP/机械通气	20(14.5)	6(18.8)	0.363	0.547	20(14.5)	0(0)		0.359
胎膜早破	43(31.2)	15(46.9)	2.854	0.091	43(31.2)	6(60.0)	2.321	0.128
NRDS	3(2.2)	2(6.3)	0.421	0.516	3(2.2)	0(0)		1.000
羊水污染	11(8.0)	3(9.4)	0.000	1.000	11(8.0)	0(0)		1.000
臀位	10(7.2)	0		0.211	10(7.2)	0(0)		1.000
孕母妊娠期并发症	67(48.6)	9(28.1)	4.384	0.036	67(48.6)	2(20.0)	2.015	0.156
使用 PS	23(16.7)	10(31.3)	3.531	0.060	23(16.7)	2(20.0)	0.000	1.000
严重感染	2(1.4)	3(9.4)		0.047	2(1.4)	1(10.0)	0.477	0.490

表 4 早产儿脑损伤危险因素 logistic 分析

变量名	回归系数	标准误	Wald 值	df	P 值	OR 值	95% CI
胎龄 <34 周							
经产	-1.230	0.614	4.022	1	0.045	0.292	0.088~0.972
剖宫产	-2.595	0.814	10.171	1	0.001	0.075	0.015~0.368
胎龄 ≥ 34 周							
剖宫产	-1.216	0.417	8.493	1	0.004	0.296	0.131~0.672
严重感染	2.101	0.978	4.614	1	0.032	8.176	1.202~55.617

3 讨论

流行病学调查指出我国早产儿发生率为 7.8%，其中极低出生体重儿占 9.1%^[11]。随着早产儿存活率不断提高，早产儿脑损伤及神经系统后遗症日趋受到重视。

Izbudak 等^[12]指出 MRI 是早期诊断新生儿脑损伤最敏感的成像技术。本研究依据头颅 MRI 检查结果发现早产儿脑损伤发生率为 25.5%，低于国内大部分报道的 50% 左右^[13-14]。可能与以下两点有关：①本研究入组患儿以胎龄 >34 周、出生体

重 >2000 g 的早产儿为主，这部分早产儿脑发育成熟度相对较高；②我院 NICU 对光线、噪音、有创操作等刺激均有严格的规范，尽量减少外在因素引起早产儿脑血流动力学改变。

本研究显示，胎龄越小，出血性脑损伤及总脑损伤发生率越高。与 Kidokoro 等^[15]的研究结果一致。目前公认脑发育不成熟是导致早产儿脑损伤的最主要的原因。 <32 周的早产儿脑内存在生发基质，毛细血管丰富，缺少支撑。胎龄越小，越容易出现被动压力脑循环而发生出血性脑损伤。

研究提示缺血性脑损伤与胎龄亦相关，且体

重越低,出血性脑损伤及缺血性脑损伤发生率越高^[16-17]。早产儿脑发育不成熟,终末供血区域血液灌流量低,深层脑白质中深穿支动脉、室管膜下动脉的吻合支较少,存在血管分水岭,且少突胶质细胞发育不成熟^[18-19],而皮层下的动脉短穿支在生后才逐渐发育成熟。因此,一旦发生缺氧缺血或灌注量减低,易发生缺血性脑改变。但本研究显示缺血性脑损伤及出血+缺血性脑损伤的发生率与出生胎龄无关,考虑与本研究早产儿出生体重较大,脑血管发育相对成熟,对缺血缺氧的耐受力较高有关。

本研究发现,经产和剖宫产是<34周早产儿脑损伤的保护因素;而对于≥34周早产儿脑损伤,剖宫产是保护因素,严重感染是危险因素。Oztürk等^[20]的研究指出,初产妇较经产妇生育脑瘫患儿的风险更高。本研究发现,剖宫产对所有胎龄的早产儿脑损伤有保护作用,与国外研究一致^[21-23]。这可能是因为自然分娩过程中,胎儿颅骨受到挤压,颅内静脉压明显升高,易引起毛细血管破裂出血。目前公认感染可引发脑血管自动调节功能受损而造成脑损伤,但本研究发现严重感染仅为≥34周早产儿的危险因素。这与Lee等^[24]的研究结论相似,认为极早产儿的感染与大脑结构的变化相关,但与神经行为结局无关。

虽然早产儿存活率不断上升,但早产儿脑损伤的发生率仍持续在较高水平^[25]。本研究结果提示在临床工作中,应尽量延长早产儿的胎龄、掌握剖宫产指征,积极防治感染,以期预防或减少早产儿脑损伤的发生。

【参 考 文 献】

- [1] 中国医师协会新生儿专业委员会. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 883-884.
- [2] Back SA. Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention[J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(3): 185-192.
- [3] Schonhaut L, Perez M, Munoz S. Association between neonatal morbidity, gestational age and developmental delays in moderate to late preterm children[J]. *Rev Chil Pediatr*, 2015, 86(6): 415-425.
- [4] Korzeniewski SJ, Romero R, Cortez J, et al. A "multi-hit" model of neonatal white matter injury: cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events[J]. *J Perinat Med*, 2014, 42(6): 731-743.
- [5] Steggerda SJ, De Bruïne FT, van den Berg-Huysmans AA, et al. Small cerebellar hemorrhage in preterm: perinatal and postnatal factors and outcome[J]. *Cerebellum*, 2013, 12(6): 794-801.
- [6] 王晓琴,王莹,李红,等. 早产儿脑损伤的危险因素[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(4): 286-288.
- [7] 钟鑫琪,崔其亮,虞康惠,等. 围产期炎症与早产儿脑损伤的关系[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(6): 467-469.
- [8] 田鸾英. 早产儿脑损伤的患病率和危险因素[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(2): 128-130.
- [9] Petra S Hüppi, 毛健, 邹丽萍, 等. 早产儿脑发育与脑损伤的影像学评价[J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3(3): 161-168.
- [10] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(1): 34-36.
- [11] 魏克伦,杨于嘉,姚裕家,等. 中国城市早产儿流行病学初步调查报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1): 25-28.
- [12] Izbudak I, Grant PE. MR imaging of the term and preterm neonate with diffuse brain injury[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2011, 19(4): 709-731.
- [13] 段洋,毛健,富建华,等. 以磁共振成像诊断早产儿脑损伤相关危险因素的回顾性分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2007, 2(6): 427-433.
- [14] 张晓亚,王昆鹏,殷洁. 磁共振多序列联合检查对早产儿脑损伤早期诊断的临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(15): 1180-1183.
- [15] Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(2): e444-e453.
- [16] Kinney HC. The near-term(late preterm)human brain and risk for periventricular leukomalacia:a review[J]. *Semin Perinatol*, 2006, 30(2): 81-88.
- [17] Selway LD. State of the science: hypoxic ischemic encephalopathy and hypothermic intervention for neonates[J]. *Adv Neonatal Care*, 2010, 10(2): 60-66.
- [18] 高洁,侯新琳. 脑室旁白质软化[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(4): 284-285.
- [19] 袁天明,俞惠民. 重新认识早产儿脑损伤[J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(5): 289-292.
- [20] Oztürk A, Demirci F, Yavuz T, et al. Antenatal and delivery risk factors and prevalence of cerebral palsy in Duzce (Turkey)[J]. *Brain Dev*, 2007, 29(1): 39-42.
- [21] Khalessi N, Farahani Z, Shariat M, et al. Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Premature Neonates[J]. *Acta Medica Iranica*, 2014, 52(9): 687-689.
- [22] Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(1): 37-45.
- [23] Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, et al. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 1005-1011.
- [24] Lee I, Neil JJ, Huettner PC, et al. The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(10): 741-747.
- [25] Chang E. Preterm birth and the role of neuroprotection[J]. *BMJ*, 2015, 350: g6661.

(本文编辑:王庆红)