

从循证角度审视新生儿窒息诊断和分度标准

陈自励

(暨南大学医学院附属东莞医院新生儿科, 广东 东莞 523902)

新生儿出生窒息是产房常见急症, 它实际上是产前或产程中窒息在出生后的表现和继续, 故目前国际上对这一连续的病理过程统称为围生期窒息(perinatal asphyxia)。系指各种原因使母儿子宫-胎盘血流之间的气体交换发生障碍, 导致儿体严重缺氧、严重的代谢性或混合性酸中毒, 出现中枢神经系统、呼吸系统、循环系统等的抑制, 出生后不能建立和维持正常呼吸的危急病理状态。其含义既不包括宫内慢性缺氧引起的宫内生长受限(intrauterine growth retardation, IUGR)和产前其他病因引起的类似表现, 也不包括出生后其他病因所致的意外窒息(accidental suffocation)。本文重点叙述近年新生儿窒息在诊断方面的研究进展及其循证依据。

1 诊断和复苏的关系

对于一般疾病, 常常是先诊断后治疗, 但对于一些危急病症则须先抢救再诊断。正如处理其他急症一样, 当面临一个处于上述抑制状态的新生儿, 不管其病因如何, 首先应按美国最新版 *Neonatal Resuscitation*^[1] 和《中国新生儿复苏指南及临床实施教程》^[2] 对需复苏者立即给予抢救, 无论复苏的结局如何, 对患儿家长关于诊断的询问, 明智而客观的初步回答应该是新生儿抑制(neonatal depression)原因待查, 待转到病室仔细检查病因后再下诊断。因为上述指南中的复苏指征和 Apgar 评分反映的都是患儿的抑制表现, 而非病因。造成这一抑制状态的情况和病因很多(见后述), 有复苏指征者必须复苏, 但需复苏者不一定是新生儿窒息。上述指南提出的复苏指征是用于指

导复苏, 并非用于诊断。故不能将复苏指征误认为诊断窒息的标准, 或将需复苏者一概认为是窒息, 以免误诊甚至招致不必要的医疗法律纠纷。

2 明确病因诊断的必要性

复苏结束后还有必要明确病因诊断吗? 回答是肯定的。因为: (1) 无论复苏的成败和患儿的预后如何, 给家长一个比较科学的客观的答案, 从医学、医学伦理学、医学法律学的角度都是无法回避的; (2) 复苏结束后, 患儿是否有脏器损伤? 脏器损伤的性质和程度怎样? 是窒息还是其他疾病引起? 明确诊断对后续治疗、预后评估和随访均有重要的指导意义; (3) 只有明确病因诊断和统一诊断标准, 各项统计数据才能反映真实情况, 国内资料之间以及与国际资料之间才具有可比性; (4) 目前国内关于“宫内窘迫”和“出生窒息”的医疗纠纷, 主要源于诊断标准过松造成的诊断扩大化, 明确病因, 避免误诊, 是减少和避免不必要的医疗纠纷的前提。

3 单一 Apgar 评分法诊断新生儿窒息已被摒弃

新生儿窒息迄今尚无准确的单项诊断指标, 国内外也无统一的诊断标准。半个多世纪的实践证明, Apgar 评分虽是产房评估新生儿状况和复苏效果简捷实用的方法, 单用其诊断窒息误诊率很高。它虽能识别新生儿有无抑制(depression), 但不能识别病因, 因窒息外还有许多其他情况和疾病也可出现低 Apgar 评分^[3-9]。美国妇产科学会

[收稿日期] 2018-09-30; [接受日期] 2018-10-15

[作者简介] 陈自励, 男, 大学本科, 教授, 主任医师。Email: 798958344@qq.com。

(ACOG) 和美国儿科学会 (AAP) 已明确指出: 低 Apgar 评分并非窒息的同义词, 如单用其诊断窒息, 则是对 Apgar 评分的误解和滥用^[3-4]。Thorpe 等^[10]对一组低 Apgar 评分的足月儿加查血气后 80% 排除了窒息, 国内单中心^[11]和多中心^[12]前瞻性大样本研究均显示低 Apgar 评分与窒息的符合率仅约 50%。单用其诊断窒息可导致误诊。故发达国家和地区早已摒弃单用其诊断窒息, 近年国内也已摒弃。

4 国外的新生儿窒息诊断标准不能照搬

窒息的本质是缺氧、酸中毒引起的呼吸、循环、中枢神经系统抑制, 严重者可致脏器损伤。近年一些国际专著^[13-14]和文献^[15-16], 均在 Apgar 评分的基础上增加了脐动脉血 pH 和脏器损伤指标, 但各项指标宽严不一。其中以 ACOG-AAP 的围生期窒息诊断标准^[3-4]最为严格, 包括: (1) 脐动脉血 pH<7.00; (2) Apgar 评分 0~3 分持续 5 min 以上; (3) 出生后短时间内出现缺氧缺血性脑病 (HIE); (4) 多脏器损伤。4 条不可缺一。上述标准并非完全建立在循证医学的基础上, 未获国际新生儿学界广泛认可。Adock 等^[17]和 Phelan 等^[18]分别发现确诊 HIE 的患儿有 19% 和 36% 达不到上述标准的第 (2) 条和第 (4) 条。Korst 等^[19]和加拿大妇产科学会^[20]分别发现用其诊断 HIE 漏诊率高达 79% 和 88%。而且将窒息和其并发症 HIE 的诊断混为一体也有欠妥当。上述标准失之过严, 用以诊断窒息必致漏诊, 故不可照搬。

5 新生儿窒息诊断和分度标准

近年国内前瞻性大样本研究显示^[11-12], 诊断窒息的各单项指标 (高危因素、Apgar 评分、脐动脉血气、缺氧性脏器损伤) 各有其价值和局限性, 各单项指标之间既相互关联又不完全平行一致, 可以互相补充但不能互相取代, 综合多项指标评估窒息可以增加诊断依据。为防止本病的误诊和漏诊, 完全有必要采用多项指标的综合诊断标准。

中国医师协会新生儿专业委员会根据近年国内外新生儿窒息研究的进展和形势发展需要, 遵照循证医学原则, 提出了“新生儿窒息诊断和分

度标准建议”^[21]。

(1) 新生儿窒息诊断标准: ①有导致窒息的高危因素; ②出生时有严重呼吸抑制, 至生后 1 min 仍不能建立有效自主呼吸且 Apgar 评分 ≤ 7 分; 包括持续至出生后 5 min 仍未建立有效自主呼吸且 Apgar 评分 ≤ 7 分或出生时 Apgar 评分不低, 但至出生后 5 min 降至 ≤ 7 分者; ③脐动脉血气分析 pH<7.15; ④除外其他引起低 Apgar 评分的病因: 如呼吸、循环、中枢神经系统先天性畸形, 神经肌肉疾患, 胎儿失血性休克, 胎儿水肿, 产妇产程中使用大剂量麻醉镇痛剂、硫酸镁引起的胎儿被动药物中毒等。以上第 2~4 条为必备指标, 第 1 条为参考指标。

(2) 分度标准: 无缺氧缺血性脏器损伤的窒息为轻度窒息; 有缺氧缺血性脏器损伤的窒息为重度窒息。

6 诊断和和分度指标的循证依据

6.1 高危因素作为诊断参考指标的依据

(1) 高危因素和窒息之间有因果关系: 为了确定高危因素在窒息发生和诊断中的意义和价值, 国内大样本前瞻性研究^[22]汇集目前已知的危险因素共 46 种, 事先印制成危险因素表, 对院内所有产妇在产前按表逐一询问、检查、登记。并连续纳入活产儿共 10376 例, 结果其中有高危因素的 8530 例中发生窒息 117 例 (1.37%), 无危险因素的 1846 例中无一例发生窒息。两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=25.6$, $P<0.01$)。显示凡窒息儿均有危险因素, 且窒息发生率随危险因素种数的增加而增加, 由具有 1 种危险因素时的 0.23% 逐渐升至同时具有 9 种危险因素时的 14.29% ($P<0.01$)。说明有其果, 必有其因。当前美国 ACOG-AAP 的诊断标准完全忽略窒息的高危因素并不恰当^[7-8]。

(2) 有统计学意义的高危因素: 上述研究^[22]为进一步明确各种危险因素的相对危险度, 对各种危险因素采用向前逐步纳入法进行了多元逻辑回归分析。有统计学意义的 11 项高危因素依次为: 胎心率异常、胎儿酸中毒 (胎儿血气)、胎盘早剥、前置胎盘、臀位或其他异常先露分娩、产程延长、宫缩异常、羊水污染、产钳助娩、早产、母哮喘病。

(3) 高危因素仅提示发生窒息的可能: 具有

窒息高危因素并不意味着一定发生窒息。筛查高危因素可在产前提供预警,加强监护,及时发现和处理胎儿窘迫,预防窒息的发生和发展,但对诊断窒息的价值有限。研究显示,窒息者均有高危因素,但有高危因素者中仅1.37%发生窒息^[22]。高危因素并非窒息的表现和证据。且在家中或基层分娩者不易查清高危因素,故只宜作为诊断窒息的参考指标^[23-24]。

6.2 Apgar评分以1 min ≤ 7分为“界点”的依据

(1) Apgar 1 min 评分 ≥ 8分与正常儿的符合率极高:Apgar评分用于产房初筛,可及时识别新生儿有无抑制。它是一个定量的指标,可用以量化新生儿抑制的轻重。其创始人Apgar有鉴于1 min 评分 ≥ 8分与正常儿的符合率极高,故将1 min ≤ 7分定为异常的界点。其价值在于使我们在紧张繁忙的产房工作中,能把有限的精力和时间重点放在极少数低Apgar评分儿身上。半个多世纪以来,国际上无人对此有异议^[7,25]。

(2) Apgar评分的“界点”不能篡改:Apgar评分不是定性的指标,它虽能识别新生儿有无抑制,但不能识别抑制的病理生理和病因。不幸的是,自从Apgar评分被误用为新生儿窒息的诊断标准以来,在临床上造成了严重误导。在这种误导下,有人为了弥补单用Apgar评分诊断窒息特异性差、误诊率高的缺点,曾分别提出过将Apgar评分的“界点”更改为1 min ≤ 6分^[26],或改用5 min 评分 < 7分^[27-29]、≤ 6分^[30-32]、≤ 5分^[33]、≤ 3分^[8]。但所有这些主观篡改既乏循证依据,亦未被同行公认。显然,Apgar评分本身的局限性,不是篡改评分的“界点”和评分时间所能克服,只有联合其他指标,才能提高其诊断窒息的符合率。

(3) Apgar 1 min 评分 ≤ 7分是出现脏器损伤的临界点:国内10376例大样本研究显示,其中10146例Apgar 1 min 评分 ≥ 8分者与正常儿的符合率接近100%;而1 min 评分4~7分的193例中,118例(61%)有脏器功能性或器质性损伤,进一步检查证实其中40%的病例系缺氧引起;1 min 评分0~3分的37例中,有脏器损伤29例(78%)^[11]。可见出现脏器损伤的界点是Apgar 1 min 评分 ≤ 7分。如果篡改这一界点或改用5 min 评分,有导致漏诊之虞。

6.3 脐动脉血pH阈值选在<7.15的来由

(1) 脐动脉血pH的生理学阈值不等于病理学阈值:出生时的脐动脉血pH值是评估儿体有无缺氧、酸中毒及其严重程度的金标准^[10,34-38]。目前国内尚无统一的脐动脉血pH指标。国内大样本研究^[11-12,36-37]获得的正常新生儿脐动脉血pH值的范围为7.20 ± 0.20,低限阈值为7.00。但病理学的研究显示,201例确诊窒息患儿的脐动脉血pH值并非全部 < 7.00,而是分布在 < 7.00~< 7.20。这是由于存在个体差异(胎龄、体重、是否合并其他疾病),对缺氧酸中毒的应激代偿和耐受力不同,发病的pH阈值也不尽相同。故不能将其生理学阈值作为病理学阈值。

(2) 脐动脉血pH值必须结合Apgar评分进行评估:对于诊断窒息,Apgar评分敏感性高而特异性低,而脐动脉血pH值敏感性低而特异性高,两者结合可以互补。脐动脉血pH值虽能揭示有无缺氧、酸中毒及其程度,但无法确定是否越过了应激代偿的限度,产生了病态(抑制)。故两者结合可以改善评估。

(3) 脐动脉血pH阈值的探索:国内多中心课题^[12]对333例单胎、足月、体重适于胎龄的低Apgar评分儿进行了研究,其中163例确诊为窒息,170例确诊为其他情况和疾病。为了探索诊断窒息的脐动脉血pH阈值,进一步分析了不同选点诊断窒息的敏感性和特异性。结果表明,并无一个兼有高敏感性和高特异性的选点。在低Apgar评分前提下,随着选点pH的降低,其特异性渐升而敏感性渐降:pH < 7.20的敏感性100%,特异性61%;pH < 7.15的敏感性96%,特异性70%;pH < 7.10的敏感性83%,特异性84%;pH < 7.05的敏感性67%,特异性96%;pH < 7.00的敏感性49%,特异性99.9%;中国医师协会新生儿专业委员会全体常委讨论认为pH < 7.15的敏感性可以接受,其特异性不足可通过加入第4条指标(排除其他病因)^[21]来解决。

6.4 排除其他病因

研究显示,上述各单项指标既互相关联,又不完全平行一致,可以互相补充,但不能互相取代,各指标间存在互补性,综合多项指标评估窒息可以增加诊断依据和符合率^[11-12,25]。即使兼有以上3

项指标,敏感性虽为100%,但特异性仅约65%。因为还有一些其他疾病也可具有以上指标,诸如出生时一过性缺氧,早产儿,先天性呼吸系统、循环系统、中枢神经系统的畸形,神经肌肉疾患,胎儿感染,产伤,胎儿失血性休克,水肿胎儿,产程中母用大量麻醉镇痛剂或硫酸镁引起的胎儿药物中毒等。通过鉴别诊断排除其他病因后,才基本消除了误诊^[11-12]。故诊断标准中此条绝不可少。

6.5 有无脏器损伤是分度的客观依据

窒息的病理生理发展程序为:缺氧、酸中毒→机体应激代偿→失代偿→产生后果(脏器损伤)。因此,只要有一个脏器受损就是产生了后果,不要求多脏器损伤,受损脏器多少只是量的差异,并无质的区别;也不要求出现HIE,因为绝大部分病例均非急性完全性窒息,存在“潜水反射”机制保护生命器官,待至出现HIE,窒息已十分严重。脏器损伤是缺氧、酸中毒发展至严重程度的后果和病理学标志,故有无脏器损伤是划分窒息轻重最客观的指标。研究显示,脐动脉血pH值与Apgar评分大致相关,但并不完全一致。脐动脉血pH值<7.00的457例中,404例(88%)Apgar 1 min评分≥8分,445例(97%)Apgar 5 min评分≥8分,且转归与正常儿无异^[11-12]。可见按有无脏器损伤划分窒息轻重,比按脐动脉血pH值划分,循证依据更为坚实可靠。

任何诊断标准,都必须从科研实践中得来,再放回科研实践中验证,反复循环,以臻完善。本文所述的“新生儿窒息诊断和分度标准”,已有验证的文献^[39]出现。

【参考文献】

- [1] American Academy of Pediatrics; American Heart Association. Neonatal Resuscitation[M]. 6th ed. Evanston, Illinois: American Academy of Pediatrics, 2011.
- [2] 叶鸿瑁,虞人杰,朱小瑜.中国新生儿复苏指南及临床实施教程[M].北京:人民卫生出版社,2017.
- [3] Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics; Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Use and abuse of the Apgar score[J]. Pediatrics, 1996, 98(1): 141-142.
- [4] American Academy of Pediatrics; Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Obstetric Practice. The Apgar score[J]. Pediatrics, 2007, 117(4): 1444-1447.
- [5] 陈自励.应防止对Apgar评分的误解[J].中国实用儿科杂志, 2001, 16(5): 139-140.
- [6] 陈自励.警惕新生儿窒息的误诊误治[J].中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(6): 321-322.
- [7] 陈自励.新生儿窒息诊断研究最新进展和新诊断标准的建议[J].中国小儿急救医学, 2008, 15(1): 1-4.
- [8] 陈自励.新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准中存在的问题[J].中国当代儿科杂志, 2004, 6(1): 1-3.
- [9] 陈自励.应防止对Apgar评分的误解和误用[M]//陈自励.新生儿窒息和多脏器损伤诊疗进展.北京:人民卫生出版社, 2014: 49-58.
- [10] Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 1999, 26(4): 695-709.
- [11] 陈自励,何锐智,彭倩,等.新生儿窒息诊断标准改进的临床研究[J].中华儿科杂志, 2006, 44(3): 167-172.
- [12] 新生儿脐动脉血气指标研究协作组.新生儿脐动脉血气诊断新生儿窒息的多中心临床研究[J].中华儿科杂志, 2010, 48(9): 668-673.
- [13] MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD. Avery's Neonatology[M]. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 304-326.
- [14] Klieman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. Nelson Textbook of Pediatrics[M]. 18th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2008: (Chapter 99) 5.
- [15] Leuthner SR, Das UG. Low Apgar score and the definition of birth asphyxia[J]. Pediatr Clin North Am, 2004, 51(3): 737-745.
- [16] González de Dios J. Definition of perinatal asphyxia in medical literature: the need for consensus[J]. Rev Neurol, 2002, 35(7): 628-634.
- [17] Adock LM, Speer ME. An evaluation on specificity of the ACOG criteria for perinatal asphyxia[J]. Pediatrics, 1998, 102(3): 770.
- [18] Phelan JP, Ahn MO, Korst L, et al. Intrapartum fetal asphyxia brain injury with absent multiorgan dysfunction[J]. J Matern Fetal Med, 1998, 7(1): 19-22.
- [19] Korst LM, Phelan JP, Wang YM, et al. Acute fetal asphyxia and permanent brain injury: a retrospective analysis of current indicators[J]. J Matern Fetal Med, 1999, 8(1): 101-106.
- [20] Murphy-Kaulbeck L, Bland E, Oppenheimer L, et al. Neonatal Encephalopathy and Asphyxia: Revisiting Diagnostic Criteria[M]. Ottawa: Canadian OB/GYN Society, 2000.
- [21] 中国医师协会新生儿专业委员会.新生儿窒息诊断和分度标准建议[J].中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 1.
- [22] 陈自励,何锐智,彭倩,等.新生儿窒息的危险因素:危险几何[J].中国当代儿科杂志, 2009, 11(3): 161-165.
- [23] 陈自励,刘敬.“新生儿窒息诊断和分度标准建议”解读[J].中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 2-4.
- [24] 陈自励.新生儿窒息产前危险因素研究进展[M]//陈自励.新生儿窒息和多脏器损伤诊疗进展.北京:人民卫生出版社, 2014: 42-48.
- [25] 陈自励.新生儿窒息诊断的理论基础和循证医学依据[M]//陈自励.新生儿窒息和多脏器损伤诊疗进展.北京:人民卫生出版社, 2014: 23-41.
- [26] Kumari S, Sharma M, Yadav M, et al. Trends in neonatal outcome with low Apgar scores[J]. Indian J Pediatr, 1993, 60(3): 415-422.
- [27] Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Low 5-minute Apgar score:

- a population-based register study of 1 million term births[J]. Obstet Gynecol, 2001, 98(1): 65-70.
- [28] Berglund S, Norman M, Grunewald C, et al. Neonatal resuscitation after severe asphyxia—a critical evaluation of 177 Swedish cases[J]. Acta Paediatr, 2008, 97(6): 714-719.
- [29] Stuart A, Otterblad Olausson P, Källen K. Apgar scores at 5 minute after birth in relation to school performance at 16 years of age[J]. Obstet Gynecol, 2011, 118(Pt 1): 201-208.
- [30] Pálsdóttir K, Thórkelsson T, Hardardóttir H, et al. Birth asphyxia, neonatal risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Laeknabladid, 2007, 93(10): 669-673.
- [31] Wong L, MacLennan AH. Gathering the evidence: cord gases and placental histology for births with low Apgar scores[J]. Aust N Z J Obstet Gynecol, 2011, 51(1): 17-21.
- [32] Olusanya BO, Solanke OA. Correlates of birth asphyxia using two Apgar score classification methods[J]. Nig Q J Hosp Med, 2010, 20(4): 153-161.
- [33] Misra PK, Srivastava N, Malik GK, et al. Outcome in relation to Apgar score in term neonates[J]. Indian J Pediatr, 1994, 31(10): 1215-1218.
- [34] ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No.348.: umbilical cord blood gas and acid-base analysis[J]. Obstet Gynecol, 2006, 108(5): 1319-1322.
- [35] Blickstein I, Green T. Umbilical cord blood gases[J]. Clin Perinatol, 2007, 34(3): 451-459.
- [36] 陈自励. 脐血血气分析的临床意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(1): 21-23.
- [37] 陈自励. 脐动脉血气在新生儿窒息诊断中的意义和价值[J]. 中华围产医学杂志, 2006, 9(1): 24-27.
- [38] 陈自励. 脐动脉血气分析在围生期医学领域的正确应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(1): 1-4.
- [39] 孙运梅. 新生儿窒息新诊断标准在临床实践中的认识和体会[J]. 中国医药科学, 2016, 6(24): 62-65.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2019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)来源期刊, 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)、美国EBSCO、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, 并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。

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。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、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。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处理系统, 免审稿费, 审稿周期2~4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: ddek@vip.163.com; 网址: <http://www.zgddk.com>。

《中国当代儿科杂志》编辑部