

极早产儿支气管肺发育不良影响因素分析

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院新生儿重症医学科 (福州 350001) 刘勇乐 朱 慧 刘素佳¹

【摘 要】 目的 分析<32 周极早产儿支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的影响因素, 为临床预防 BPD 提供依据。**方法** 回顾性收集我院新生儿重症监护病房收治的胎龄<32 周的 124 例早产儿临床资料, 按 BPD 的诊断标准, 分为 BPD 组 (50 例) 和非 BPD 组 (74 例), 比较两组新生儿期和母孕期特点, 多因素 logistic 回归分析 BPD 的影响因素。**结果** BPD 发生率为 40.32%。单因素分析结果显示, 胎龄、出生体质量、5 min Apgar 评分、动脉导管未闭、晚发型败血症、有创机械通气、无创辅助通气及吸氧时间、开始肠内营养时间、达全肠道喂养时间、生后 14 d 内每日平均体质量增长均与 BPD 的发生有关, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 无创辅助通气时间 ($OR=1.460$, 95% CI 1.089~1.958)、吸氧时间 ($OR=1.412$, 95% CI 1.153~1.731) 是极早产儿发生 BPD 的独立危险因素。**结论** BPD 发生与多因素有关, 严格把握无创辅助通气的使用及停用指征, 缩短用氧时间可减少 BPD 的发病风险。

【关键词】 极早产儿; 支气管肺发育不良; 影响因素

【中图分类号】 R722 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2020)05-0036-03

自支气管肺发育不良最初被人们认识以来, 已有 50 多年的历史, 目前仍然是早产儿常见的慢性疾病之一。近年来, 随着产科和新生儿科领域的发展, 越来越多早产儿得以存活, 导致支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的流行病学, 临床病程和病理学方面发生了重大变化, 临床情况已演变成一种病情较轻, 死亡率低但发病率高的疾病^[1]。国外研究报道, 胎龄<28 周早产儿全球 BPD 患病率在 10%~89%, 严重 BPD 的发生率在 17%~42%^[2]。目前 BPD 诊断建立在氧依赖超过 28 d 以上, 此时实施预防和治疗策略为时已晚^[3]。因此, 寻找预测因素以及早发现 BPD 高危儿是重要的研究领域, 本文对<32 周早产儿 BPD 的影响因素进行分析, 为启动预防治疗, 减少严重 BPD 的发生率及制订更合理的管理策略提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2015 年 1 月至 2019 年 12 月于我院新生儿重症监护病房收治的胎龄<32 周的早

产儿 124 例。其中男 70 例, 女 54 例; 胎龄 27~31 周, 中位胎龄 30 周。按照 BPD 的诊断标准, 将患者分为 BPD 组 (50 例) 和非 BPD 组 (74 例)。入选标准: 1) 出生后 24 h 内入住我院新生儿重症监护病房; 2) 胎龄<32 周。排除标准: 1) 出生后未 28 d 死亡或自动出院; 2) 严重先天畸形, 包括复杂先天性心脏病、消化系统先天性畸形、呼吸系统先天性畸形等; 3) 染色体异常; 4) 资料不完整。BPD 的诊断标准依据第 5 版《实用新生儿学》^[4]。

1.2 方法: 由经过统一培训的医务人员收集资料, 比较患者新生儿期和母孕期特点, 多因素 logistic 回归分析 BPD 的影响因素。1) 新生儿情况: 胎龄、出生体质量、性别、1 min Apgar 评分、5 min Apgar 评分、住院期间合并症 (晚发型败血症、动脉导管未闭等)、是否进行有创机械通气、无创辅助通气时间、吸氧时间、开始肠内喂养时间、达全肠道喂养时间, 即肠内营养最低 120 mL/(kg·d) 的所需时间、生后 14 d 内每天平均体质量增长情

¹ 福建省妇幼保健院 福建医科大学附属医院新生儿科

况。2) 母亲情况: 年龄、受孕方式、胎数、分娩方式、妊娠期合并症, 如妊娠期糖尿病、重度子痫前期、中重度贫血、胎膜早破 ≥ 18 h 等。

1.3 统计学分析: 采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差描述, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法; 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 极早产儿 BPD 影响因素的单因素分析: BPD 发生率为 40.32% (50/124)。胎龄 < 28 周、28~30 周、30~32 周的 BPD 发生率分别为 100%、76.74%、18.99%。出生体质量 $< 1\ 000$ g、1 001~1 500 g、 $> 1\ 500$ g 患儿 BPD 发生率分别为 72.73%、53.23%、17.65%。单因素分析: BPD 组动脉导管未闭、晚发型败血症、有创机械通气比例高于非 BPD 组。胎龄、出生体质量、Apgar 评分、生后 14 d 内每日平均体质量增长均低于非 BPD 组, 无创辅助通气及吸氧时间长于非 BPD 组。肠内营养开始时间晚于非 BPD 组, 且达全肠道喂养时间较长。两组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.2 极早产儿 BPD 影响因素的多因素 logistic 回归分析: 以 BPD 是否发生为因变量 (0 = 否, 1 = 是), 以单因素分析中有统计学意义的胎龄、出生体质量、5 min Apgar 评分、晚发型败血症、动脉导管未闭、是否有创机械通气、无创辅助通气时间、吸氧时间、开始肠内喂养时间、生后前 14 d 内每日平均体质量增长为自变量进行 logistic 回归分析。结果显示, 无创辅助通气时间、吸氧时间是极早产儿发生 BPD 的独立危险因素。见表 2。

3 讨论

BPD 是早产的严重并发症, 与呼吸系统疾病和长期神经发育受损有关, 是新生儿重症监护病房中最棘手的临床问题之一^[5]。小胎龄和低出生体质量是 BPD 的重要危险因素。全球 BPD 发病率范围较广, 与不同国家、地区早产儿胎龄组成, BPD 诊断标准及诊疗护理水平不同有关。胎龄和出生体质量越低, 极早产儿 BPD 发生率越高, 有研究表明小于胎龄儿增加 BPD 发病风险^[6]。本文中 BPD 组小于胎龄儿占比低于非 BPD 组, 差异无统计学意义, 考虑与观察对象的胎龄分布及样本量较小有关。

表 1 BPD 影响因素的单因素分析 [例 (%), $\bar{x} \pm s$]

因素	BPD 组 (n=50)	非 BPD 组 (n=74)	t/χ^2 值	P 值
男性	28 (56.0)	42 (56.8)	0.007	0.934
胎龄/周	29.4 \pm 1.2	30.9 \pm 0.8	8.016	0.000
出生体质量/g	1246 \pm 258	1530 \pm 317	5.254	0.000
小于胎龄儿	6 (12.0)	16 (21.6)	1.893	0.169
1 min Apgar 评分	6.9 \pm 2.6	7.8 \pm 2.0	1.945	0.055
5 min Apgar 评分	8.1 \pm 1.9	8.8 \pm 1.2	2.355	0.021
母亲年龄/岁	31.6 \pm 5.3	31.7 \pm 6.9	0.036	0.971
是否剖宫产	23 (46)	37 (50.0)	0.191	0.662
辅助生殖	5 (10.0)	7 (9.5)	0.010	0.920
双胎	6 (12.0)	13 (17.6)	0.713	0.398
胎膜早破 ≥ 18 h	13 (26.0)	16 (21.6)	0.319	0.572
绒毛膜羊膜炎	3 (6.0)	4 (5.4)	0.020	0.888
产前糖皮质激素使用	22 (44.0)	45 (60.8)	3.395	0.065
妊娠期糖尿病	18 (36.0)	18 (24.3)	1.974	0.160
重度子痫前期	8 (16.0)	16 (21.6)	0.604	0.437
母亲中重度贫血	4 (8.0)	0 (0.0)	3.823	0.051
胎儿宫内生长受限	3 (6.0)	7 (9.5)	0.128	0.720
早发型败血症	10 (20.4)	10 (13.5)	1.029	0.310
晚发型败血症	17 (34.7)	10 (13.5)	8.631	0.003
新生儿坏死性小肠结肠炎	8 (16.0)	4 (5.4)	2.715	0.099
动脉导管未闭	22 (44.0)	13 (17.6)	10.291	0.001
肺出血	3 (6.0)	1 (1.4)	2.066	0.151
有创机械通气	26 (52.0)	7 (9.5)	27.649	0.000
无创辅助通气/d	23.1 \pm 13.3	5.6 \pm 4.5	8.959	0.000
吸氧时间/d	39.1 \pm 21.8	10.7 \pm 8.7	8.747	0.000
开始肠内营养时间/d	3.2 \pm 1.9	2.5 \pm 1.4	2.241	0.027
达到全肠道喂养时间/d	38.5 \pm 18.2	23.6 \pm 7.1	5.511	0.000
生后 14 d 内每日平均体质量增长 [g/(kg·d)]	7.4 \pm 6.6	10.0 \pm 6.6	2.189	0.031

表 2 BPD 影响因素的 logistic 回归分析

影响因素	B	S. E	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
胎龄	0.826	0.740	1.244	0.265	0.438	0.103~1.869
出生体质量	0.004	0.003	1.319	0.251	1.004	0.997~1.011
5 min Apgar 评分	0.660	0.535	1.526	0.217	0.517	0.181~1.473
晚发型败血症	2.231	1.854	1.447	0.229	9.305	0.246~352.473
动脉导管未闭	0.296	1.320	0.050	0.823	0.744	0.056~9.893
有创机械通气	0.245	1.637	0.022	0.881	0.782	0.032~19.344
无创通气时间	0.379	0.150	6.405	0.011	1.460	1.089~1.958
吸氧时间	0.345	0.104	11.090	0.001	1.412	1.153~1.731
开始肠内营养时间	1.064	0.607	3.068	0.080	2.898	0.881~9.532
全肠道喂养时间	0.041	0.063	0.421	0.516	1.042	0.921~1.179
出生 14 d 内每日平均体质量增长	0.826	0.740	1.244	0.265	0.438	0.103~1.869

营养是影响早产儿生长的关键因素。Alshaikh 等^[7]研究表明, 充足的营养可以降低 BPD 的发病风险及严重程度, 较低的热卡 (尤其是蛋白质摄入量少) 增加 BPD 发病风险, 考虑低蛋白质摄入和随后发生的低蛋白血症可能会导致渗透压梯度降

低,大量的跨毛细血管液体流入肺间隙,降低肺顺应性,从而可能需要更多的呼吸支持;同时该研究建议为保证第 1 周的能量供给,应尽早进行肠内喂养。本研究中 BPD 组较非 BPD 组开始肠内营养时间及达全肠道喂养时间延长,且每日平均体质量增长缓慢,在一定程度上增加了 BPD 发病风险。此外,营养不良或体质量增长缓慢的极低出生体质量儿更容易出现迟发型败血症和重度 BPD^[8]。Greenberg 等^[9]报道大约 38% 极低出生体质量儿罹患晚发型败血症。Jung 等^[10]多中心前瞻性队列研究结果显示,晚发型败血症与 BPD 显著相关,且住院期间多次发生败血症和/或并发真菌感染性败血症是 BPD 发生的独立危险因素。结合本文,单因素分析显示 BPD 组晚发型败血症比例高于非 BPD 组,但目前两者的因果关系仍无法清楚阐述。

早产儿因肺部发育不成熟,生后常常需要辅助通气呼吸支持。赵捷等^[11]对 115 例 <28 周的超早产儿进行回顾性分析显示,有创机械通气比例占 80.8%,用氧时间在 40.0~70.8 h,认为减少有创机械通气及用氧时间可降低 BPD 的发生。本文中,单因素分析显示 BPD 组有创机械通气比例、无创辅助通气及吸氧时间均明显高于非 BPD 组,但多因素分析仅无创辅助通气及吸氧时间为 BPD 发病的独立危险因素。然而,有研究认为无创通气为 BPD 保护性因素^[12],这与本研究结果不一致。在过去的几年中,无创通气因可避免插管,在新生儿重症监护病房使用率显著增加,大多数医务人员认为它对发育中的肺损伤小于气管插管机械通气。Doyle 等^[13]对澳大利亚维多利亚州出生的所有 <28 周的早产幸存者进行了纵向随访,研究结果显示,辅助通气尤其是持续正压通气(CPAP)使用时间逐年显著增长,纠正胎龄至 36 周时对氧气的依赖却没有显著下降,并且儿童期的肺功能也没有显著改善,该研究挑战了经鼻塞持续气道正压通气(NCPAP)对肺部及血管损伤程度小于有创机械通气的理念。因此,临床中 NCPAP 因其无创的特点可能被过度使用,另外,新生儿科医师对小胎龄早产儿呼吸暂停的阈值耐受程度可能会随日龄的增长而减低,从而使得部分患儿接受长时间的 NCPAP 呼吸支持治疗。

综上所述,应严格把控无创辅助通气的使用及停用指征,缩短用氧时间可减少 BPD 的发病风险。

另外,加强围生期保健,预防早产;关注小胎龄新生儿营养状态及体质量增长情况,控制感染,将成为预防 BPD 的有效方法。

参考文献

- [1] Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: 50 years after the original description [J]. *Neonatology*, 2019, 115 (4): 384-391.
- [2] Siffel C, Kistler K D, Lewis J F M, et al. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019 (1): 1-11.
- [3] Alvarez-Fuente M, Moreno L, Lopez-Ortego P, et al. Exploring clinical, echocardiographic and molecular biomarkers to predict bronchopulmonary dysplasia [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (3): e0213210.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 596-598.
- [5] Wilmink F A, Reijnierse J, Reiss I K M, et al. Preeclampsia and risk of developing bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 15 (1): 57-63.
- [6] Rocha G, de Lima F F, Machado A P, et al. Small for gestational age very preterm infants present a higher risk of developing bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2019, 12 (4): 419-427.
- [7] Alshaikh B, Buddhavarapu S, Akierman B, et al. Impact of calorie intakes on the risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants [J]. *Archives of Pulmonology and Respiratory Care*, 2017, 3 (1): 20-24.
- [8] Ehrenkranz R A, Dusick A M, Vohr B R, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants [J]. *Pediatrics*, 2006, 117 (4): 1253-1261.
- [9] Greenberg R G, Kandefer S, Do B T, et al. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000-2011 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36 (8): 774-779.
- [10] Jung E, Lee B S. Late-Onset Sepsis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a nationwide cohort study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 15448.
- [11] 赵捷,杨传忠. 超早产儿发生支气管肺发育不良的影响因素 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20 (11): 824-828.
- [12] Isayama T, Iwami H, McDonald S, et al. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016, 316 (6): 611-624.
- [13] Doyle L W, Carse E, Adams A M, et al. Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (4): 329-337.