

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.006

· 论著 ·

早产儿支气管肺发育不良临床高危因素分析

岳伟红 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] 目的:探讨影响不同分度早产儿支气管肺发育不良(BPD)的临床高危因素,为临床防治提供参考。方法:选取重庆医科大学附属儿童医院2013-2014年收治的BPD早产儿81例,按照临床分度标准分为轻度组24例和中重度组57例,对其围产期情况、母孕期情况、合并症、临床治疗及预后情况进行回顾性分析。结果:中重度组呼吸窘迫综合征(RDS)、呼吸衰竭、动脉导管未闭(PDA)、先天性心脏病、肺出血、消化道出血的患儿比例高于轻度组,机械通气时间长于轻度组,日增长体质量低于轻度组(P 均 <0.05)。两组在性别、胎龄、胎数、出生体质量、母亲年龄、产前激素及出生后肺表面活性剂的应用等方面比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。结论:积极防治RDS、肺出血、消化道出血、PDA等合并症是减少早产儿BPD的关键,尽可能缩短机械通气时间是重要措施之一。

[关键词] 支气管肺发育不良;危险因素;早产儿

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0016-04

Risk Factors of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants

Yue Weihong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical risk factors of premature infants with different severities of BPD, and to provide reference for the prevention and treatment of BPD in preterm infants. **Methods:** A total of 81 preterm infants who were admitted to NICU in the Children's Hospital of Chongqing Medical University from 2013 to 2014 were analyzed retrospectively. The history of birth and mother pregnancy, clinical treatment, prognosis and complication of mild, moderate and severe BPD according to clinical diagnostic criteria were analyzed retrospectively. **Results:** In the total 81 premature infants, 24 cases were diagnosed as mild BPD. Fifty seven cases were moderate and severe BPD. With the increasing severity of BPD, RDS, PDA, respiratory failure, pulmonary hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage and mechanical ventilation time were increasing, and the daily increased weight was decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Preventing and reducing complications as RDS, PDA, pulmonary hemorrhage and gastrointestinal hemorrhage, shorten the duration of mechanical ventilation are the key factors to reduce severities of BPD in preterm infants.

[Keywords] bronchopulmonary dysplasia; risk factor; preterm infant

随着产科技术及新生儿重症监护技术的提高,更多小胎龄和低体质量儿得以存活,早产儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)也随之增多,已成为威胁早产儿生命健康的首要疾病^[1]。BPD病死率高,存活者常遗留呼吸道高反应性疾病、反复下呼吸道感染、喂养困难、生长发育迟缓等问题,所以一直是国内外新生儿科医师面临的最具挑战性的呼吸系统疾病。引起BPD高危因素众多,但不同程度BPD患儿围产期是否存在差异,目前研究较少。本研究对不同程度的BPD早产儿的相关因素进行对比,探讨其中与BPD程度相关的高危因素,为早产儿BPD的防治提供临床依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取重庆医科大学附属儿童医院2013年1月1日至2014年12月31日收治的BPD早产儿89例,剔除资料不全的患儿8例,本研究共纳入BPD早产儿81例,其中,男48例,女33例,男女比例1.5:1;胎龄 $26^{+1} \sim 36^{+5}$ (31.0 ± 2.5)周;出生体质量 $840 \sim 3\,000$ ($1\,503.8 \pm$

451.2)g;轻度组24例(29.6%),中重度组57例(70.4%)。诊断标准依据《实用新生儿(第4版)》诊断标准^[1]:氧依赖 ≥ 28 d的早产儿。若胎龄 <32 周,则根据纠正胎龄至36周或出院时用氧浓度进行临床分度;若胎龄 ≥ 32 周,则根据生后56d或出院时用氧浓度进行临床分度。分度标准:轻度—无需用氧;中度— $\text{FiO}_2 < 30\%$;重度— $\text{FiO}_2 \geq 30\%$ 或需要机械通气。

1.2 方法

对两组早产儿围产期情况、母孕期状况、临床治疗情况、预后及合并症进行回顾性分析。应用SPSS17.0软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用单因素方差分析,计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围产期相关因素分析

结果见表1。两组患儿的胎龄、出生体质量、小于胎龄儿比例、男性比例、双胎或多胎比例、Apgar评分异常

患儿比例等围产期相关因素比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05);但中重度组呼吸窘迫综合征(RDS)、呼吸衰竭患儿比例均高于轻度组(P 均 <0.05)。添加因资料不全而剔除的 8 例患儿作进一步分析,结果与上述分析结果一致。

表 1 两组患儿围产期相关因素比较

围产期相关因素	轻度组($n=24$)	中重度组($n=57$)	F 或 χ^2	P
胎龄/周	31.4 $\pm$ 2.4	30.9 $\pm$ 2.6	0.807	>0.05
出生体质量/g	1 504.8 $\pm$ 448.6	1 503.4 $\pm$ 456.3	0.001	>0.05
胎龄 <32 周/例(%)	14(58.3)	35(61.4)	0.067	>0.05
小于胎龄儿/例(%)	10(41.7)	20(35.1)	0.313	>0.05
男性/例(%)	16(66.7)	32(56.1)	0.775	>0.05
双胎或多胎/例(%)	8(33.3)	28(49.1)	1.705	>0.05
Apgar 1 min $\leq$ 7 分/例(%)	3(12.5)	14(24.6)	1.482	>0.05
Apgar 5 min $\leq$ 7 分/例(%)	3(12.5)	7(12.3)	0.001	>0.05
硬肿症/例(%)	4(16.7)	10(17.5)	0.009	>0.05
RDS/例(%)	9(37.5)	39(68.4)	6.688	<0.05
呼吸衰竭/例(%)	11(45.8)	41(71.9)	5.004	<0.05
呼吸暂停/例(%)	9(37.5)	30(52.6)	1.549	>0.05

2.2 母孕期相关因素分析

结果见表 2。两组患儿母亲年龄、产前使用激素比例、妊娠期高血压综合征比例、胆汁淤积症比例、前置胎盘比例、胎膜早破比例及羊水粪染比例比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。轻度组胎膜早破平均时间约 10.3 h,中重度组约 19.2 h。

表 2 两组患儿母孕期相关因素比较

母孕期相关因素	轻度组($n=24$)	中重度组($n=57$)	F 或 χ^2	P
母亲年龄/岁	28.8 $\pm$ 4.7	29.9 $\pm$ 4.8	0.957	>0.05
产前使用激素/例(%)	10(41.7)	30(52.6)	0.812	>0.05
妊娠期高血压综合征/例(%)	1(4.2)	9(15.8)	2.108	>0.05
胆汁淤积症/例(%)	2(8.3)	4(7.0)	0.043	>0.05
前置胎盘/例(%)	2(8.3)	5(8.8)	0.004	>0.05
胎膜早破/例(%)	10(41.7)	28(49.1)	0.377	>0.05
羊水粪染/例(%)	3(12.5)	9(15.8)	0.145	>0.05

2.3 合并症情况分析

结果见表 3。中重度组合并动脉导管未闭(PDA)、先天性心脏病、肺出血、消化道的患儿比例均高于轻度组(P 均 <0.05)。

表 3 两组患儿合并症情况比较 例(%)

合并症	轻度组($n=24$)	中重度组($n=57$)	χ^2	P
低钾血症	1(4.2)	2(3.5)	0.020	>0.05
低钠血症	7(29.2)	16(28.1)	0.010	>0.05
重度贫血	17(70.8)	38(66.7)	0.135	>0.05
细菌感染(痰培养阳性)	19(79.2)	42(73.7)	0.273	>0.05
PDA	9(37.5)	38(66.7)	5.899	<0.05
先天性心脏病	12(50.0)	43(75.4)	5.014	<0.05
颅内出血	18(75.0)	47(82.5)	0.592	>0.05
早产儿视网膜病变	12(50.0)	36(63.2)	1.211	>0.05
肺出血	1(4.2)	24(42.1)	11.392	<0.05
消化道出血	6(25.0)	30(52.6)	5.222	<0.05

2.4 治疗及预后情况分析

结果见表 4。两组应用肺表面活性剂比例、用氧时间、临床治愈率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),但中重度组患儿机械通气时间长于轻度组,日增长体质量低于轻度组(P 均 <0.01)。

表 4 两组治疗及预后比较

治疗及预后情况	轻度组($n=24$)	中重度组($n=57$)	F 或 χ^2	P
应用肺表面活性剂/例(%)	16(66.7)	36(63.2)	0.090	>0.05
机械通气 >7 d/例(%)	7(29.2)	47(82.5)	21.582	<0.01
用氧时间/d	43.3 $\pm$ 15.9	51.8 $\pm$ 20.5	3.294	>0.05
日增长体质量/g	14.9 $\pm$ 6.5	10.7 $\pm$ 5.0	9.864	<0.01
临床治愈/例(%)	15(62.5)	30(52.6)	0.666	>0.05

3 讨论

BPD 是一种与早产相关的慢性肺部疾病,发生率及病死率较高,尚缺乏有效的防治方法^[2]。BPD 由多因素引起,确切病因尚不明确。经典型 BPD 以严重新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)为原发疾病,以肺发育不成熟、急性肺损伤、损伤后肺组织异常修复为关键环节^[3]。新型 BPD 病理改变是指出生时仅有轻度或无肺部疾病,以肺泡数目减少、体积增大、结构简单化及微血管形态异常为主要特征^[4]。

人类肺的发育一般在 26 孕周时完成小管化,需用接下来的 4~6 周发育完善形成肺泡结构,在此期间,若是受到外界各种不良刺激均可能造成肺发育受阻。早产儿胎龄越小,肺的发育及呼吸功能越不成熟,且呼吸中枢调节功能也不成熟,或继发于其他基础疾病,早产儿常合并呼吸暂停、呼吸衰竭,这些均增加了早产儿对呼吸支持治疗的需求。在呼吸支持治疗时,特别是机械通气,患儿暴露于高浓度氧、高呼吸机压力或容量损伤、炎症损伤等不利因素中^[5]。早产儿体内抗氧化酶系统不完善,对氧化应激有易感性,即使低浓度氧也可造成肺损伤,且早产儿肺间质和肺泡结构不成熟,机械通气可影响肺的发育,从而导致肺泡及肺血管发育的停滞^[6]。

国外资料显示,早产和低出生体质量是新生儿 BPD 发生的重要危险因素^[7]。BPD 主要发生在胎龄 <32 周、出生体质量 $<1 500$ g 的早产儿,且胎龄越小,出生体质量越低,BPD 的发生率越高^[8]。但本研究结果显示,BPD 的严重程度与胎龄和出生体质量无明显相关性。

近年来,感染与 BPD 的关系已得到了人们广泛的认可。Viscardi R M^[9]认为,新型 BPD 是炎症介导的肺损伤过程,是基因易感性婴儿处于易感期间受到产前宫内或出生后感染从而改变了肺发育的结果。由于早产儿免疫功能发育不成熟,通过胎盘获得的抗体储备少,极易发生产后感染,且机械通气亦会增加感染几率,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,促进 BPD 的发生发展^[7]。国外众多资料显示,感染或炎症与 BPD 的发生密不可分^[10-11]。

本研究显示,早产儿 BPD 中重度组胎膜早破、羊水粪染比例高于轻度组,而两组出生后细菌感染(痰培养阳性)比例差异无统计学意义,考虑与样本量较小及细菌培养阳性率低等因素均有关,有待进一步研究。

目前,PDA 在 BPD 的形成中的作用存在很大争议。长时间的机械通气与 PDA 的共同存在,增加了 BPD 的发生率及病死率,PDA 很有可能是 BPD 的高危因素^[12]。然而,PDA 与 BPD 关系比较复杂,曾有学者对 BPD 患儿进行小样本临床随机对照试验,通过手术或药物关闭动脉导管,与未接受动脉导管关闭治疗的患儿对比,反而使 BPD 发生率增加^[13-15]。Meta 分析结果显示,动脉导管的关闭并没有降低 BPD 的风险,故 PDA 不是 BPD 发生的决定性因素^[16]。

本研究结果提示,随着 BPD 严重程度的加重,肺出血及消化道出血的发生率明显增加。考虑合并肺出血及消化道出血可能是 BPD 发生的高危因素,推测肺出血直接加重了肺损伤,而消化道出血是否与导致肺血流量减少间接加重肺损伤有关,有待进一步研究。

有研究报道称,机械通气是 BPD 发生的高危因素^[17]。Inatomi T 等^[18]研究发现,机械通气与感染对早产儿 BPD 的发生具有协同作用。由于早产儿肺间质和肺泡结构不成熟,机械通气干扰了肺的发育从而导致肺泡及肺血管发育的停滞。本研究结果显示,机械通气时间与 BPD 严重程度有关。然而,机械通气是治疗 BPD 的主要手段,BPD 的严重程度决定了机械通气时间的长短,两者互为因果。因此,机械通气是否是 BPD 发生的高危因素有待进一步研究。随着近年来肺保护性通气策略的广泛采用,临床上呼吸机相关性肺损伤逐渐减少。临床应尽量缩短用氧时间及减少上机次数,避免反复上机,从而达到防治和减少由机械通气引起肺部感染,进而预防早产儿 BPD 发生及降低其严重程度。

产前使用糖皮质激素(GC)及出生后应用肺表面活性剂(PS)是防治 NRDS 的有效措施,但其对于 BPD 的防治作用仍不确定。本研究发现,产前使用 GC 及出生后应用 PS 对 BPD 的严重程度并无影响。这与国内外研究^[19-20]提出的“产前应用 GC 并不能减少 BPD 的发生率,尤其是对于超低出生体质量儿(ELBWI)产前 GC 应用并不能降低其远期发展为哮喘的概率”是一致的。同时,PS 对于减少 BPD 发生的作用并不能使人信服,目前认为 PS 的使用可以缩短机械通气时间和降低呼吸机参数,但并不能减少 BPD 的发生及减轻其严重程度^[21]。

有研究提示,早产儿贫血及低蛋白血症亦与 BPD 的发生相关。早产儿胎龄越小,贫血出现的时间越早,程度越重。早产儿贫血可直接影响各器官功能的成熟,并增加其他并发症的发生率,如呼吸暂停、反复感染等^[22],且当贫血达到一定程度时,则需进行输血治疗。Jeon F W 等^[23]认为,输注红细胞和 BPD 的发生有关。输血时由于循环血量的突增,肺部血流量增加及游离铁产生的有毒羟自由基增加,这些氧化应激会使肺部发生

永久性的损伤,最终导致 BPD 的发生。Demirel N 等^[24]发现,新生儿在住院期间输血量越大,发生 BPD 的危险性越高。这可能是由输血后肺部所遭受的氧化应激损害增加所致。Collard K J 等^[25]研究显示,输血是肺部过氧化的原因之一,增加了 BPD 的风险。本研究显示,早产儿 BPD 的严重程度与严重贫血无明显关系,考虑与样本量较小有关,有待进一步研究。

综上所述,BPD 的严重程度是多因素共同决定的,早产儿肺发育不成熟、产前及出生后感染、合并 PDA 和机械通气等是引起 BPD 的高危因素。因此,对于减少早产儿 BPD,积极防治 RDS、肺出血、消化道出血、PDA 等合并症是关键,其中尽可能缩短机械通气时间是重要措施之一。

参考文献:

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2013:419-420.
- [2] GROOTHUIS J R, MAKARI D. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia [J]. Adv Ther, 2012, 29(4): 297-311.
- [3] 丁璐,吴本清. 早产儿支气管肺发育不良的病因及发病机制新进展[J]. 国际儿科学杂志,2008,35(6):580-582.
- [4] PHILIP A G. Bronchopulmonary dysplasia: then and now [J]. Neonatology, 2012, 102(1): 1-8.
- [5] 张慧,富建华,薛辛冬. 机械通气早产儿支气管肺发育不良的高危因素分析[J]. 中国急救医学,2011,18(6):240-242.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 早产儿支气管肺发育不良调查协作组. 早产儿支气管肺发育不良发生率及高危因素的多中心回顾调查分析[J]. 中华儿科杂志,2011,49(9):655-662.
- [9] VISCARDI R M. Perinatal inflammation and lung injury [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(1): 30-35.
- [10] PAYNE M S, GOSS K C, CONNETT G J, et al. A quantitative analysis to ureaplasma urealyticum and ureaplasma parvum compared with host immune response in preterm neonates at risk of developing bronchopulmonary dysplasia [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(3): 909-914.
- [11] HAYES D J, FEOLA D J, MURPHY B S, et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia [J]. Respiration, 2010, 79(5): 425-436.
- [12] BENITZ W E. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? [J]. Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition, 2012, 97(2): F80-F82.
- [13] FOWLIE P W, DAVIS P G, MCGUIRE W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): CD000174. doi: 10.1002/14651858.
- [14] COOKE L, STEER P, WOODGATE P. Indomethacin for

- asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003 (2): CD003745. doi: 10.1002/14651858.
- [15] OHLSSON A, SHAH S S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006 (7): CD004213. doi: 10.1002/14651858.
- [16] BENITZ W E. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? [J]. J Perinatol, 2010, 30(4): 241-252.
- [17] 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.
- [18] INATOMI T, OUE S, OGIHARA T, et al. Antenatal exposure to Ureaplasma species exacerbates bronchopulmonary dysplasia synergistically with subsequent prolonged mechanical ventilation in preterm infants [J]. Pediatr Res, 2012, 71(3): 267-273.
- [19] 丁悦, 唐丽君, 黄为民. 早产儿支气管肺发育不良的诊治新进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(2): 141-146.
- [20] HUNG Y L, HSIEH W S, CHOU H C, et al. Antenatal steroid treatment reduces childhood asthma risk in very low birth weight infants without bronchopulmonary dysplasia [J]. J Perinat Med, 2010, 38(1): 95-102.
- [21] CHOTIGEAT U, RATEHATANORRAVUT S, KANJANAPAT-TANAKUL W. Compare severity of bronchopulmonary dysplasia in neonates with respiratory distress syndrome treated with sudaetant to without surfactant [J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94(Suppl 3): 35-40.
- [22] 姚文静, 徐巍, 严超英. 早产儿贫血临床输血指征的探讨 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(7): 561-565.
- [23] JEON F W, SIN J B. Riskfactors oftransfusionin anemia of very low birth weight infants [J]. Yonsei Med J, 2013, 54 (2): 366-373.
- [24] DEMIREL N, BAS A Y, ZENCIROGLU A. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants [J]. Indian J Pediatr, 2009, 76(7): 695-698.
- [25] COLLARD K J, GODECK S, HOLLEY J E. Blood transfusion and puhninary lipid peroxidation in ventilated premature babies [J]. Pediatr Pulmonol, 2005, 39(3): 257-261.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-11-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.007

• 论著 •

肺表面活性物质两种气管内给药方式治疗重症胎粪吸入综合征疗效比较

郝莉霞, 王飞, 马晓鹏 (延安大学附属医院, 陕西延安 716000)

[摘要] 目的:探讨肺表面活性物质气管内注入与灌洗给药治疗重症新生儿胎粪吸入综合征(MAS)临床疗效及安全性。方法:选取我院儿科2013年3月至2014年3月收治的重症MAS患儿共140例,采用随机数字表法分为A组和B组各70例,A组给予肺表面活性物质原液气管内注入治疗,B组给予肺表面活性物质稀释液气管内灌洗治疗,比较两组患儿治愈率、病死率、有创机械通气时间、治疗前后氧合指数(OI)、动脉/肺泡氧分压比值和并发症发生率。结果:B组患儿治愈率高于A组,病死率低于A组(P 均 <0.05);B组患儿有创机械通气时间短于A组,差异有统计学意义($P<0.05$);B组患儿治疗后OI和动脉/肺泡氧分压比值均高于治疗前和A组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$);B组患儿治疗后并发症发生率显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:肺表面活性物质稀释液气管内灌洗给药治疗重症MAS可提高治疗效果,改善肺部通气功能,并有助于降低病死率和并发症发生率,其疗效和安全性均优于气管内注入给药。

[关键词] 肺表面活性物质;灌洗;重症;新生儿;胎粪吸入综合征;安全性

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)04-0019-04

Clinical Comparative of Two Kinds of Endotracheal Drug Application with Pulmonary Surfactant in the Treatment of Children with Severe Meconium Aspiration Syndrome

Hao Lixia, Wang Fei, Ma Xiaopeng (The Affiliated Hospital of Yan'an University, Shanxi Yan'an 716000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effects and safety of endotracheal injection and lavage with pulmonary surfactant in the treatment of children with severe meconium aspiration syndrome (MAS). **Methods:** One hundred and forty children with severe MAS were chosen in March 2013 to March 2014 in our hospital and randomly divided into two groups including group A (70 cases) by endotracheal injection with pulmonary surfactant and group B (70 cases) by endotracheal lavage with pulmonary surfactant. The cure