

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.14.014
文章编号: 1005-8982 (2019) 14-0069-04

宫内窘迫新生儿发生缺氧缺血性脑病的 危险因素分析*

于子芮¹, 刘春阳², 方心², 张玮琳¹, 孟祥祎³, 张伟¹, 徐辉²

(1. 佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154007; 2. 佳木斯大学基础医学院, 黑龙江 佳木斯 154007; 3. 佳木斯大学公共卫生学院, 黑龙江 佳木斯 154007)

摘要: 目的 研究具有宫内窘迫暴露因素的新生儿发生缺氧缺血性脑病(HIE)的危险因素。**方法** 收集2016年6月—2018年3月于佳木斯大学附属第一医院收治的具有宫内窘迫暴露因素,但尚未确诊为HIE的患儿作为病例组。选取同一居住区、性别比例、民族、年龄相差3个月左右且未罹患HIE儿童作为对照组,对两组临床资料进行Logistic回归分析。**结果** 单因素Logistic回归分析结果显示,县镇医院分娩、母亲文化程度低(小学及以下)、居室周围环境差、早产(孕周<37周)、分娩时异常、出生体重低(<2 500 g)、孕期及新生儿各因素比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,出生体重低<2 500 g [$\hat{OR}=9.268$ (95% CI: 1.765, 30.908), $P=0.005$]、孕周<37周 [$\hat{OR}=16.036$ (95% CI: 5.906, 49.133), $P=0.005$]、母亲文化程度低 [$\hat{OR}=2.392$ (95% CI: 1.202, 4.961), $P=0.000$]、新生儿肌张力高 [$\hat{OR}=14.160$ (95% CI: 5.436, 36.680), $P=0.027$]及新生儿出生窒息 [$\hat{OR}=14.051$ (95% CI: 1.575, 125.361), $P=0.006$]是HIE发病的影响因素。**结论** 孕期和围产期危险因素与宫内窘迫有协同作用,增加HIE发病风险。

关键词: 缺氧缺血, 脑; 婴儿, 新生; 胎儿窘迫

中图分类号: R742

文献标识码: A

Investigation on risk factors of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy*

Zi-rui Yu¹, Chun-yang Liu², Xin Fang², Wei-lin Zhang¹, Xiang-yi Meng³, Wei Zhang¹, Hui Xu²
(1. the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang 154007, China; 2. Basic Medicine College of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang 154007, China; 3. Public Health College, Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang 154007)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in neonates with intrauterine distress exposure. **Methods** Children with intrauterine distress exposure, who had not been diagnosed with HIE, were enrolled in the First Affiliated Hospital of Jiamusi University from June 2016 to March 2018. According to the same living area, the same sex, the same ethnic group and 3-month different age, the children who have not suffered from HIE are selected. The data of two groups were analyzed by Logistic analysis. **Results** Univariate logistic regression analysis showed that there were significant differences in factors such as delivery in county hospitals, low educational level of mothers (primary school and below), poor living environment, premature delivery (gestational weeks < 37 weeks), abnormal delivery, low birth weight (< 2500 g), pregnancy and neonatal

收稿日期: 2019-01-26

* 基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目 (No: 201810222013)

[通信作者] 徐辉, E-mail: xuhui19782003@163.com; Tel: 13945465903

($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed influencing factors of HIE, such as low birth weight ($P = 0.005$, $\hat{OR}=9.268$, 95% CI=1.765, 30.908), premature birth ($P = 0.005$, $\hat{OR}=16.036$, 95% CI=5.906, 49.133), low maternal education ($P = 0.0003$, $\hat{OR}=2.392$, 95% CI=1.202, 4.961), high muscle tone ($P = 0.027$, $\hat{OR}=14.160$, 95% CI=5.436, 36.680) and neonatal asphyxia ($P = 0.006$, $\hat{OR}=14.051$, 95% CI=1.575, 125.361). **Conclusions** The risk factors of pregnancy and perinatal period and intrauterine distress synergy increase the risk of HIE.

Keywords: hypoxia-ischemia, brain; infant, newborn; fetal distress

新生儿缺血缺氧性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是指多种围产期因素引起的缺氧、脑血流减少或暂停所致的胎儿或新生儿脑损伤, 是导致新生儿死亡和发生后遗症的重要原因之一。HIE 根据病情程度可分为轻、中和重度。迄今为止, 研究人员对 HIE 病因的认识尚未统一, 也没有行之有效的治疗方法。本研究采用病例对照研究方法, 以具有宫内窘迫暴露因素不同结局的新生儿为研究对象, 分析其与宫内窘迫协同作用导致 HIE 的相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2018 年 3 月佳木斯大学附属第一医院收治的具有宫内窘迫暴露因素, 但尚未确诊为 HIE 的 93 例患儿作为病例组。其中, 男性 68 例、女性 25 例。选取相同居住区、性别比例、民族、年龄大小相差 3 个月且未发生 HIE 的儿童 93 例作为对照组。对研究对象进行问卷调查, 完成基线资料调查。调查前, 课题组与研究对象监护人签定知情同意书。研究对象均为佳木斯地区居住的汉族人群。

1.2 方法

根据研究目的和内容设计调查表, 统一资料收

集的程序, 培训具有相关医学知识的调查员, 要求调查员与医院医护人员配合, 严格按照纳入标准确定 HIE 患者, 统一调查表中研究因素的定义与填写方式, 保证调查对象在知情同意的前提下完成调查问卷。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

病例组低出生体重儿 (<2 500 g) 73 例 (76.34%), 对照组 52 例 (55.91%), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.224$, $P=0.004$), 病例组较多。对照组中早产儿 (孕周 <37 周) 42 例 (45.16%), 病例组 78 例 (83.87%), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.432$, $P=0.032$), 病例组较多。

2.2 单因素 Logistic 回归分析

县镇医院分娩、母亲文化程度低 (小学及以下)、居室周围环境差、早产 (孕周 <37 周)、分娩时异常、出生体重低 (<2 500 g)、孕期及新生儿各因素比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 单因素 Logistic 回归分析参数

因素	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
县镇医院分娩	0.752	0.350	4.706	0.030	2.252	1.087	4.825
母亲文化程度低 (小学及以下)	0.613	0.305	4.319	0.036	1.361	1.233	3.299
居室周围环境差	0.372	0.206	2.963	0.006	1.666	1.190	2.368
孕周 <37 周	0.741	0.295	5.432	0.032	3.321	1.335	5.586
孕期妊高征	0.525	0.240	7.201	0.027	0.592	0.369	0.947
孕期先兆流产	1.627	0.676	12.552	0.026	0.196	0.052	0.739
孕期泌尿系统疾病	2.523	1.335	7.583	0.002	12.535	1.478	99.165

续表 1

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
孕期是否吸烟							
偶尔吸烟	0.563	0.265	4.865	0.037	0.463	0.298	0.731
经常吸烟	0.768	0.222	4.552	0.000	1.752	1.039	2.928
出生体重 <2 500 g	2.159	0.610	8.224	0.004	3.113	2.163	5.533
分娩时异常							
胎膜早破	0.823	0.177	7.697	0.000	1.439	0.310	0.621
脐带绕颈	2.639	1.069	10.792	0.013	1.071	0.009	0.581
羊水吸入	1.060	0.387	7.553	0.006	2.889	1.354	6.165
新生儿肌张力							
肌张力高	1.163	0.362	7.566	0.001	3.201	1.573	6.509
肌张力低	2.079	1.060	2.553	0.046	8.102	1.101	63.96
新生儿皮色							
苍白	3.323	0.548	10.308	0.000	27.975	9.553	81.918
青紫	3.385	0.391	3.844	0.000	26.565	14.001	62.53
新生儿疾病							
颅内出血	2.058	0.434	2.544	0.000	7.833	3.349	18.322
新生儿窒息	1.609	0.490	10.792	0.012	9.023	1.914	13.058
病理性黄疸	1.386	0.501	7.687	0.001	4.366	1.501	10.657

2.3 多因素 Logistic 回归分析

将上述单因素分析差异有统计学意义的因素作为自变量, 以 HIE 发病风险作为因变量, 作多因素

Logistic 回归分析模型, 结果显示出生体重低 <2 500 g、孕周 <37 周、母亲文化程度低、新生儿肌张力高及新生儿窒息是 HIE 发病的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
出生体重低 <2 500 g	2.782	1.018	7.584	0.005	9.268	1.765	30.908
孕周 <37 周	5.143	1.751	7.795	0.005	16.036	5.906	49.133
母亲文化程度低	0.917	0.416	13.046	0.000	2.392	1.202	4.961
新生儿肌张力高	2.453	0.511	1.683	0.027	14.160	5.436	36.680
新生儿出生窒息	2.409	1.111	3.979	0.006	14.051	1.575	125.361

3 讨论

新生儿出生体重和早产是影响 HIE 发病的重要因素, 本研究结果显示, 出生体重低于 2 500 g 胎儿的发病风险是正常体重儿的 9.268 倍, 早产(孕周 <37 周)胎儿的发病风险是足月儿的 16.036 倍, 并且体重越低、孕周越短 HIE 患病率越高, 结果与国内外报道一致^[1-2]。出生体重与胎龄关系密切, 低出生体重儿大部分是早产儿。有研究表明, 早产儿存活率随胎龄增大而增加,

HIE 的发生随胎龄增大而减少^[3]。早产患儿 HIE 发生率增加有 4 个原因: 一是早产儿各脏器功能尚未成熟, 尤其是脑组织发育的不完善; 二是未成熟的胎儿对产后脑缺血的敏感性增高; 三是宫内缺血引起的早产及脑白质的损害, 多项研究也表明母亲文化程度是 HIE 发生的危险因素^[6-8]。本研究中, 母亲文化程度低发生 HIE 的风险是高学历母亲的 2.392 倍, 与国内外研究结论一致。因此, 提高文化水平较低妇女的教育水平

十分重要,重点对其普及生殖健康知识,尤其是孕前和孕期保健知识,将会降低 HIE 的发生率。

本研究表明新生儿窒息是 HIE 的具有代表性的危险因素^[9]。窒息引起的缺氧缺血性脑病常导致脑瘫、智力低下及癫痫等后遗症已是国内外学者的共识^[10-13]。缺氧的程度、时间的长短、是否合并有慢性宫内缺氧以及局部血管构筑状态及再灌注损害,直接影响到新生儿窒息后脑损伤的预后和转归^[14-15]。有研究表明,随着围产保健技术的提高,出生窒息不是在分娩时单独作用于胎儿致 HIE 的,出生窒息很可能是胎儿先前存在的宫内脑损伤在分娩时的表现,而非出生损伤造成的^[16]。我国研究者基于临床病例分析的结果表明,出生缺氧窒息在 HIE 患儿所占比例大,这与我国围产保健和产科质量与发达国家差异显著有关^[17-18]。新生儿窒息引起脑损伤主要是缺氧后引起氧自由基损伤,颅内压增加,脑细胞钙离子过量蓄积,发生迟发性细胞丢失,导致脑水肿、神经元坏死^[19-20]。缺血或缺氧所致的 ATP 减少使细胞生化改变导致细胞受损或凋亡,导致以后神经系统发育会发生异常。

综上所述,在宫内窘迫暴露因素存在的前提下,分娩前后以及分娩过程中的危险因素会增加 HIE 的发生风险,并且这些因素都有可能直接或通过母体影响胎儿而导致新生儿患病。HIE 的危险因素虽不相同,但大部分集中在孕期和围生期,且多是可以避免或者预防的。因此,在已知危险因素暴露背景下,积极开展 HIE 病因和危险因素研究,努力提高围生期保健水平,积极采取有效预防措施,是减少 HIE 发生的重要手段。

参 考 文 献:

- [1] LAPTOOK A R. Birth asphyxia and hypoxic-ischemic brain injury in the preterm infant[J]. Clin Perinatol, 2016, 43(3): 529-545.
- [2] HUANG J, ZHANG L, KANG B, et al. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(9): DOI: 10.1371/journal.pone.0184993.
- [3] 闫俊梅,黄辉,李倩倩,等. 2006 ~ 2016 年 11 年间早产儿发生率及病死率的单中心研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(5): 368-372.
- [4] KITANISHI R, MATSUDA T, WATANABE S, et al. Cerebral ischemia or intrauterine inflammation promotes differentiation of oligodendroglial precursors in preterm ovine fetuses: possible cellular basis for white matter injury[J]. Tohoku J Exp Med, 2014, 234(4): 299-307.
- [5] GAO F, JIANG X, LI Q, et al. Association of miR-182 expression in amniotic fluid with intrauterine infection and brain injury in premature infants[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(3): 1905-1909.
- [6] GUO L, QU P, ZHANG R, et al. Propensity score-matched analysis on the association between pregnancy infections and adverse birth outcomes in rural northwestern China[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5154.
- [7] MUTHAYYA S. Maternal nutrition & low birth weight-what is really important[J]. Indian J Med Res, 2009, 130(5): 600-608.
- [8] 王欣,张亚玮,冯永亮,等. 不良妊娠结局影响因素的病例对照研究[J]. 中国妇幼保健杂志, 2013, 28(18): 2948-2950.
- [9] 赵丽珍,邱吉凤,柳慧红. 围产期炎症对新生儿脑损伤影响的研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4459-4461.
- [10] 李俊英. 新生儿缺血缺氧性脑病的诊疗的最新研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(61): 41-42.
- [11] LI J, YAWNO T, SUTHERLAND A, et al. Preterm white matter brain injury is prevented by early administration of umbilical cord blood cells[J]. Exp Neurol, 2016, 283(Pt A): 179-187.
- [12] 王俊怡,虞人杰,刘淑芳,等. 新生儿脐动脉血气分析在新生儿窒息多器官损害诊断中的应用[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(2), 91-96.
- [13] 张华,赵泽燕,张建华. 2-脱氧葡萄糖对内质网应激介导的宫内窘迫胎鼠脑损伤的保护机制的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(4): 432-436.
- [14] BELDICK S R, HONG J, ALTAMENTOVA S, et al. Severe-combined immunodeficient rats can be used to generate a model of perinatal hypoxic-ischemic brain injury to facilitate studies of engrafted human neural stem cells[J]. PLoS One, 2018, 13(11): DOI: 10.1371/journal.pone.0208105.
- [15] 沈丽青. 头颅超声对新生儿缺血缺氧性脑病诊断的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(19): 240-241.
- [16] 赵时敏. 新生儿缺氧缺血性脑病的防治及研究方向[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35 (2): 59-60.
- [17] 董月莲,帕提曼. 2011-2015 年度克拉玛依市产科质量分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2017, 8(1): 12-16.
- [18] 赖毓冕,曾慧倩,陈艳雯. 第二产程可疑型胎心监护与母儿近期结局的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(21): 93-96.
- [19] 王莉莉,韩玉昆. 新生大鼠缺氧缺血性脑损伤神经细胞凋亡时程[J]. 新生儿科杂志, 2003, 3(18): 111-113.
- [20] LYNEX C N, CARR I M, LEEK J P, et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with stiff-person syndrome and other movement disorders[J]. BMC Neurol, 2004, 4(1): 20.

(李科 编辑)