

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.21.017

文章编号: 1005-8982(2020)21-0083-05

早产儿支气管肺发育不良的危险因素分析

杨威¹, 万胜明², 邱素清²

[深圳大学第二附属医院(深圳市宝安区人民医院)1. 儿科, 2. 新生儿科,
广东 深圳 518101]

摘要: **目的** 分析早产儿支气管肺发育不良(BPD)的危险因素。**方法** 回顾性分析胎龄<34周的早产儿225例,分为BPD组23例(包括轻度组18例和中重度组5例)和非BPD组202例,采用多因素Logistic回归分析患儿发生BPD的危险因素。**结果** Logistic回归分析结果显示,胎龄[OR=2.02(95%CI:1.13,4.25)]、脓毒血症[OR=1.79(95%CI:1.54,2.41)]、机械通气时间[OR=1.83(95%CI:1.27,3.62)]为<34周早产儿发生BPD的危险因素。**结论** 胎龄、脓毒血症、机械通气时间是早产儿发生BPD的危险因素。减少有创通气可以防治BPD。

关键词: 早产儿;支气管肺发育不良;临床特征

中图分类号: R722.6

文献标识码: A

Clinical features analysis of bronchopulmonary dysplasia for premature infants

Wei Yang¹, Sheng-ming Wan², Su-qing Qiu²

[1. Department of Pediatrics, 2. Department of Neonate, The Second Affiliated Hospital of Shenzhen University (The People's Hospital of Baoan District, Shenzhen City), Shenzhen, Guangdong 518101, China]

Abstract: Objectives To investigate risk factors associated with bronchopulmonary dysplasia (BPD) by our analyzing clinical data in neonatal intensive care unit (NICU). **Methods** A retrospective study was performed on the hospitalization data of infants with gestational age < 34 weeks. Totally 225 infants were divided into BPD group (23cases, including mild BPD group and moderate-severe BPD group) and non-BPD group (202 cases) according to the diagnostic criteria. We compared antenatal period data and treatment data of premature infants between BPD group and non-BPD groups to find out significant indexes analyzed by multifactors Logistic regression analysis. **Results** Multivariable logistic regression analysis indicated that gestational age [OR = 2.02, (95% CI: 1.13, 4.25)], sepsis [OR = 1.79, (95% CI: 1.54, 2.41)], mechanical ventilation time [OR = 1.83, (95% CI: 1.27, 3.62)] were significant risk factors for BPD in premature infants. **Conclusion** Gestational ages, Sepsis and mechanical ventilation time are the risk factors of BPD among premature infants, as well as related to the severity of BPD. BPD can be prevented by reducing time of invasive ventilation.

Keywords: infant, premature; bronchopulmonary dysplasia; clinical features

支气管肺发育不良 (broncho-pulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿常见和严重的肺部并发症之一。随着极低体重出生儿和更小胎龄早产儿救治成功率的提高, BPD 的发病率呈增长趋势, 同时也是影响患儿生命质量的长期危险因素之一。存活者可发生多种后遗症, 如肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH)、哮喘、肺气肿和心血管功能障碍如动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA), 特别是远期生长障碍及认知、智力等神经发育落后等不良后果。另外, 目前对胎龄 < 34 周早产儿发生 BPD 的危险因素研究相对较少。因此, 明确 BPD 的产前高危因素及产后危险因素, 对临床防治 BPD、改善早产儿预后至关重要。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2019 年 3 月在深圳大学第二附属医院新生儿科收治的胎龄 < 34 周早产儿 225 例。其中, BPD 23 例, 包括轻度 BPD 18 例, 中重度 BPD 5 例; 非 BPD 202 例。BPD 诊断及分度标准^[1]: 任何氧依赖 ($FiO_2 > 21\%$) 且吸氧时间超过 28 d 的新生儿诊断为 BPD。对胎龄 < 32 周, 根据纠正胎龄在 36 周或出院时评估; 如胎龄 ≥ 32 周, 在出生后 56 d 或出院时评估; 根据是否需要吸氧分为: 轻度 (未吸氧)、中度 ($FiO_2 < 30\%$)、重度 ($FiO_2 \geq 30\%$ 或需要机械通气)。排除危重的先天性心脏病早产儿病例。

1.2 方法

提取早产儿住院期间的病历及治疗资料, 分析产妇产前各项可能的危险因素如胎膜早破史、子痫、胎盘异常、宫内窘迫、产前出血、绒毛膜羊膜炎、妊娠期糖尿病、产前激素使用、孕期感染及产妇吸烟; 分析早产儿各项可能的危险因素如男性、胎龄、出生体重、小于胎龄儿、多胎、试管婴儿、5 min Apgar 评分、肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 使用、PDA、呼吸暂停、气胸、肺炎、肺出血、急性呼吸窘

迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、PH、颅内出血、脓毒血症、弥漫性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)、住院时间、吸氧时间、机械通气时间、无创通气时间。另外搜集早产儿的治疗资料, 如 $FiO_2 > 40\%$ 且 > 14 d 治疗、糖皮质激素及维生素 A 的使用。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 多因素分析采用非条件 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BPD 组和非 BPD 组产妇产前和早产儿危险因素的比较

产妇产前危险因素的比较中, 两组子痫、绒毛膜羊膜炎、产前激素使用构成比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), BPD 组高于非 BPD 组 (见表 1)。早产儿危险因素的比较中, 两组 PS 使用构成比、PH 构成比、脓毒血症构成比、住院时间、吸氧时间及机械通气时间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), BPD 组高于非 BPD 组; 两组胎龄、出生体重、无创通气时间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), BPD 组低于非 BPD 组。见表 2。

2.2 不同程度 BPD 早产儿危险因素的比较

中重度组和轻度组小于胎龄儿构成比、PH 构成比、脓毒血症构成比较, 采用 Fisher 确切概率法, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 3)。中重度组和轻度组机械通气时间 < 7 d 构成比较, 采用 Fisher 确切概率法分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 4)。

2.3 早产儿发生 BPD 的多因素分析

建立非条件 Logistic 回归模型, 以 BPD 组和非

表 1 BPD 组与非 BPD 组产妇产前危险因素的比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	胎膜早破史	子痫	胎盘异常	宫内窘迫	产前出血	绒毛膜羊膜炎	妊娠期糖尿病	产前激素使用	孕期感染	孕妇吸烟
BPD 组	23	2 (8.7)	4 (17.4)	1 (4.3)	5 (21.7)	1 (4.3)	4 (17.4)	1 (4.3)	5 (21.7)	1 (4.3)	1 (4.3)
非 BPD 组	202	18 (8.9)	9 (9.5)	9 (4.5)	42 (20.8)	8 (4.0)	11 (5.4)	8 (4.0)	14 (6.9)	9 (4.5)	5 (2.5)
χ^2 值		0.124	4.193	0.260	0.027	0.223	6.016	0.223	4.098	0.260	0.024
<i>P</i> 值		0.725	0.041	0.610	0.869	0.637	0.014	0.637	0.043	0.610	0.877

表 2 BPD 组与非 BPD 组早产儿危险因素的比较

组别	<i>n</i>	男性例 (%)	胎龄 / (月, $\bar{x} \pm s$)	出生体重 / (g, $\bar{x} \pm s$)	小于胎龄儿例 (%)	多胎例 (%)	试管婴儿例 (%)	5 min Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$)
BPD 组	23	12 (52.1)	28.6 ± 1.2	1 176 ± 146	8 (34.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	8.3 ± 1.5
非 BPD 组	202	110 (54.5)	30.0 ± 1.3	1 289 ± 227	39 (19.3)	9 (4.5)	8 (4.0)	8.4 ± 0.9
χ^2/t 值		0.043	4.930	3.287	0.000	0.260	0.223	0.313
<i>P</i> 值		0.835	0.000	0.017	0.999	0.610	0.637	0.478

组别	PS 使用例 (%)	PDA 例 (%)	呼吸暂停例 (%)	气胸例 (%)	肺炎例 (%)	肺出血例 (%)	ARDS 例 (%)	PH 例 (%)
BPD 组	8 (34.8)	4 (17.4)	7 (30.4)	0 (0.0)	9 (39.1)	1 (4.3)	5 (21.7)	5 (21.7)
非 BPD 组	32 (15.8)	38 (18.8)	54 (26.7)	1 (0.5)	46 (22.7)	1 (0.5)	16 (7.9)	11 (9.4)
χ^2/t 值	3.855	0.014	0.143	1.732	2.992	0.480	3.170	6.016
<i>P</i> 值	0.049	0.907	0.705	0.188	0.084	0.488	0.075	0.014

组别	颅内出血例 (%)	脓毒血症例 (%)	DIC 例 (%)	住院时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)	吸氧时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)	无创通气时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)
BPD 组	4 (17.4)	8 (34.8)	0 (0.0)	66.3 ± 14.1	41.3 ± 12.3	13.0 ± 5.4	8.2 ± 4.6
非 BPD 组	30 (14.9)	23 (11.4)	1 (0.5)	47.2 ± 8.9	23.7 ± 8.2	5.0 ± 3.2	15.0 ± 7.2
χ^2/t 值	0.000	7.647	1.732	6.354	6.695	6.967	6.269
<i>P</i> 值	0.988	0.006	0.188	0.008	0.007	0.005	0.009

BPD 组资料为样本, 以发生 BPD 为应变量, 赋值 1= 发生, 0= 未发生。结果显示: 胎龄 [$\hat{OR}=2.02$ (95% CI: 1.13, 4.25)]、脓毒血症 [$\hat{OR}=1.79$ (95% CI: 1.54, 2.14)]、机械通气时间 [$\hat{OR}=1.83$ (95% CI: 1.27, 3.62)] 为 <34 周早产儿发生 BPD 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 不同程度 BPD 早产儿相关因素比较

组别	<i>n</i>	胎龄 / (月, $\bar{x} \pm s$)	出生体重 / (g, $\bar{x} \pm s$)	小于胎龄儿例 (%)	ARDS 例 (%)	肺出血例 (%)	PH 例 (%)	脓毒血症例 (%)
轻度组	18	29.4 ± 1.2	1187 ± 215	3 (16.7)	4 (22.2)	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (16.7)
中重度组	5	28.3 ± 1.1	1032 ± 246	5 (100.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	5 (100.0)
<i>t</i> 值		1.842	1.386	-	-	-	-	-
<i>P</i> 值		0.080	0.180	0.003	0.573	0.302	0.002	0.003

表 4 不同程度 BPD 早产儿相关治疗的比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	机械通气时间 <7 d	FiO ₂ >40% 且 >14 d	糖皮质激素使用	维生素 A 使用
轻度组	18	15 (83.3)	1 (5.6)	9 (50.0)	14 (77.8)
中重度组	5	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	5 (100.0)
<i>P</i> 值		0.025	0.693	0.874	0.546

表 5 BPD 危险因素 Logistic 回归分析结果参数

变量	<i>b</i>	<i>S_e</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
胎龄	2.16	0.37	34.08	0.042	2.02	1.13	4.25
脓毒血症	7.23	0.89	41.32	0.016	1.79	1.54	2.14
机械通气时间	9.40	0.65	36.25	0.024	1.83	1.27	3.62

3 讨论

BPD 是早产儿尤其是极低出生体重儿常见和严重的呼吸系统疾病之一,但经典型 BPD 已少见,而新型 BPD 发病率逐年升高,已成为早产儿远期预后不良甚至死亡的主要原因之一。新型 BPD 主要是由于早产阻断了正常的肺泡和微血管的发育,因超早产儿(孕 22 ~ 28 周)的肺可能只发育到小管期,这个时期的胎肺刚开始具有弱的气体交换功能,不能满足早产儿呼吸的需要。新型 BPD 病理上与经典型 BPD 有本质区别,主要表现为肺泡数目减少及肺部微血管发育不良,肺泡及气道损伤相对轻,肺纤维化程度低^[2]。故研究早产儿产前产后危险因素,对提高新型 BPD 的抢救水平和生命质量尤为重要。

国外文献报道^[3],美国每年大约有 10 000 例新生儿被诊断为 BPD,胎龄 <28 周早产儿的 BPD 发病率为 48% ~ 68%,且发病率与胎龄呈反比;来自巴西的队列研究报告^[4],体重 <1 500 g 和胎龄 <32 周的早产儿, BPD 的发病率为 29.1%。国内一项多中心研究显示,胎龄 ≤ 28 周的早产儿 BPD 发病率为 19.3%^[5]。本研究结果显示,入组的 225 例患儿中 BPD 发病率为 10.2%,且以轻度 BPD 为主,出院时无需吸氧,而中重度 BPD 占比较低,仅为 2.2%,这与该院对早产儿特别是超早产儿和极低出生体重儿的精细化治疗有关。该院曾成功救治 1 例胎龄 21⁶ 周男婴,并已在国内期刊上发表^[6]。

肺血管生成失调既和子痫的发生、发展有关,也和胎儿肺发育有关。研究显示^[7],早期发生的子痫前期与超早产儿 BPD 发展有关,且相关性部分原因是由胎儿发育受限和生产方式介导的。本研究显示,子痫作为产前危险因素在 BPD 组和非 BPD 组间差异有统计学意义。另外,孕妇吸烟作为影响因素与 BPD 的相关性研究,在国内报道较少,但在国外已有较多临床研究。MORROW 等^[8]发现孕妇吸烟可以增加早产儿出生后发展为 BPD 的风险,同时也是儿童早期发生后

期呼吸道疾病如哮喘的影响因素。本研究结果显示,孕妇吸烟在 BPD 组和非 BPD 组间无差异,考虑与本地区吸烟孕妇比例低于国外有关。

本研究显示,患儿胎龄、脓毒血症、PH、PS 使用、住院时间、机械通气时间及氧气治疗时间等因素,在 BPD 组和非 BPD 组间有差异;在轻度组和中重度组的 BPD 比较中,患儿小于胎龄儿、脓毒血症、肺动脉高压等因素均有差异,而 ARDS 在上述统计学比较中均无差异,与相关文献报道一致^[9-10]。ARDS 一般认为与早产、PS 缺乏有关,且是 BPD 发病的高危因素,但近年来随着新型 BPD 逐渐增多,其 ARDS 严重程度轻,出生后早期只需要低浓度氧呼吸支持或不需用氧,但随着病情发展逐渐出现氧依赖,故推测 ARDS 程度可能与 BPD 严重程度无直接关系^[11],与本研究结果一致。但国内文献也有报道^[12],ARDS 在 BPD 组和非 BPD 组以及不同程度 BPD 的早产儿中为影响因素,可能与小于胎龄儿的比例或入组的研究对象样本过小的有关。

促炎因子和抗炎因子的释放是 BPD 发生的重要因素,可由感染性因素和非感染性因素导致^[13]。感染性因素中,脓毒血症作为出生后的危险因素增加 BPD 的发病率^[10]。研究表明^[14],产后感染相对产前感染更具有重要的 BPD 预测意义,脓毒血症可中断肺的发育和通过在肺部产生的炎症、氧化应激和内皮损伤机制导致 BPD。本研究显示,脓毒血症在 BPD 组和非 BPD 组,以及在中重度组和轻度组中比较,差异有统计学意义。非感染因素如机械通气、氧化应激等在炎症和免疫反应、调节细胞分化及凋亡中起重要作用^[15]。本研究显示,机械通气时间、无创通气时间在 BPD 组和非 BPD 组差异有统计学意义,机械通气时间 <7 d 构成比在不同程度组中比较差异有统计学意义。相关研究表明^[16],限制性的使用有创通气,尽可能的使用无创通气,有降低早产儿 BPD 发生率的趋势,并且能降低矫正年龄在 24 个月的早产儿神经发育损害。对机械通气的正常使用,可以减少或避免对早产儿肺的

容量伤和气压伤。机械通气的目的是达到适度均匀的肺扩张。不均匀通气容易造成肺内持续炎症反应及反复的剪切伤, 可能造成明显的肺损伤。因此, 常频通气中注意选择合适的呼气末正压和潮气量, 以维持适当的肺泡募集, 避免过度通气或通气不足能有效地减轻肺损伤^[17]。

糖皮质激素能抑制炎症反应, 减轻肺水肿, 促进 PS 合成及肺抗氧化酶的生成, 抑制炎症细胞浸润及纤维细胞增生, 对 BPD 有一定疗效, 但早产儿糖皮质激素用于 BPD 防治, 也有增加神经系统损伤及死亡的风险, 故应注意剂型、剂量及使用时机, 充分权衡利弊^[18]。本研究在不同程度组的药物治疗显示, 糖皮质激素使用构成比无差异, 可能提示糖皮质激素对不同程度 BPD 均有积极作用。维生素 D 对防治 BPD 可能也有积极作用, 研究显示^[19], 出生时的维生素 D 缺乏可能与早产儿 BPD 相关。本研究因 25(OH)D 检测仅在部分 BPD 患儿中开展, 故未将维生素 D 的治疗纳入研究, 而维生素 A 使用在不同程度组的构成比差异无统计学意义。

综上所述, 对早产儿应加强产前管理和产后合理化治疗。胎龄、脓毒血症及机械通气时间是发生 BPD 的危险因素。减少有创通气和高浓度给氧时间可以防治 BPD。

参 考 文 献:

- [1] 张媛柯, 肖群文, 李琪, 等. 早产儿支气管肺发育不良发生率及临床危险因素分析 [J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(3): 198-200.
- [2] CRISTINA M A. Aberrant pulmonary vascular growth and remodeling in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Frontiers in Medicine*, 2016, 3: 21.
- [3] MCEVOY C T, JAIN L, SCHMIDT B, et al. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases[J]. *Annals of the American Thoracic Society*, 2014, 11(Suppl 3): S146-S153.
- [4] FONSECA L T, SENNA D C, SILVEIRA R C, et al. Association between breast milk and bronchopulmonary dysplasia: a single center observational study[J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(3): 264-269.
- [5] 容志惠, 常立文, 傅万海, 等. 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.
- [6] 郑淮武, 万胜明, 邱素清, 等. 成功救治胎龄 21⁺ 周出生体重 500 g 超未成熟儿一例 [J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(1): 71.
- [7] WILMINK F, REIJNIERSE J, REISS I K M, et al. Preeclampsia and risk of developing bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates[J]. *Pregnancy Hypertension*, 2019, 15: 57-63.
- [8] MORROW L A, WAGNER B D, INGRAM D A, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 196(3): 364-374.
- [9] HWANG J S, REHAN V K. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention and treatment[J]. *Lung*, 2018, 196(2): 129-138.
- [10] RENJITHKUMAR K T, MILENKA C G, BINOY S. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology[J]. *Respir Med*, 2017, 132: 170-177.
- [11] KIM J K, CHANG Y S, SUNG S, et al. Trends in survival and incidence of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants at 23-26 weeks gestation[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(3): 423-429.
- [12] 韩芳, 衣京梅, 石秀玉. 小于 32 周早产儿支气管肺发育不良的危险因素分析 [J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(4): 321-324.
- [13] JOBE A H. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(11): 1076-1078.
- [14] ERIKSSON L, HAGLUND B, ODLIND V, et al. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Acta Paediatrica*, 2015, 104(3): 259-263.
- [15] VOYNOW J A. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 24: 17-18.
- [16] ROSEANNE J S V, WES O, ALEID G W, et al. Restricted ventilation associated with reduced neurodevelopmental impairment in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2017, 112(2): 172-179.
- [17] SURATE S D E, RODRÍGUEZ-CASTILLO J A, AHLBRECHT K, et al. Recent advances in our understanding of the mechanisms of late lung development and bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(6): L1101-L1153.
- [18] 杨雨晨. 早产儿支气管肺发育不良的药物治疗研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(1): 67-71.
- [19] 余仁强, 陈道桢, 周勤, 等. 早产儿出生时血清 25-羟维生素 D 水平与支气管肺发育不良的相关性 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(10): 1051-1055.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 郝娟, 陈伟志. 经 640 层容积 CT 评估左冠状动脉解剖结构与左前降支狭窄关系的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(21): 83-87.