

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.18.013
文章编号: 1005-8982 (2021) 18-0064-05

临床研究·论著

早产儿脑损伤的危险因素分析

苏建飞¹, 白雪梅²

(1. 大连医科大学附属第二医院 儿科, 辽宁 大连 116027; 2. 大连医科大学
附属大连市中心医院 儿科, 辽宁 大连 116033)

摘要: **目的** 探讨早产儿脑损伤的危险因素。**方法** 选取2016年9月—2019年1月出生且生后就诊于大连医科大学附属第二医院新生儿重症监护病房的204例胎龄 ≥ 196 d的早产儿。将早产儿分为脑损伤组和非脑损伤组。比较两组早产儿的基本资料、胎儿期因素、新生儿期因素, 比较两组产妇的产科资料。**结果** 脑损伤组胎龄、出生体重较非脑损伤组低($P < 0.05$)。两组产妇有无患妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、妊娠期感染比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组有无未足月胎膜早破 > 18 h、脐带异常、多胎妊娠比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组有无新生儿窒息、新生儿弥散性血管内凝血(DIC)、新生儿生后感染、肺源性呼吸衰竭、机械通气及需要输血比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。脑损伤组血红蛋白、红细胞压积较非脑损伤组高, 游离甲状腺素较非脑损伤组低($P < 0.05$)。多因素回归分析显示, 胎龄 < 34 周 [$\hat{OR}=2.561(95\% \text{ CI}: 1.025, 6.402)$, $P < 0.05$]、血红蛋白浓度偏高 [$\hat{OR}=1.078(95\% \text{ CI}: 1.040, 1.118)$, $P < 0.05$]、新生儿生后感染 [$\hat{OR}=4.047(95\% \text{ CI}: 1.293, 12.836)$, $P < 0.05$]、新生儿窒息 [$\hat{OR}=8.385(95\% \text{ CI}: 1.282, 54.825)$, $P < 0.05$]、DIC [$\hat{OR}=22.005(95\% \text{ CI}: 2.220, 218.163)$, $P < 0.05$]、妊娠期糖尿病 [$\hat{OR}=3.102(95\% \text{ CI}: 1.274, 7.553)$, $P < 0.05$]、妊娠期感染 [$\hat{OR}=4.401(95\% \text{ CI}: 1.133, 17.102)$, $P < 0.05$]、机械通气 [$\hat{OR}=6.979(95\% \text{ CI}: 1.425, 34.173)$, $P < 0.05$]是早产儿脑损伤的危险因素。**结论** 引起早产儿脑损伤的危险因素繁多。新生儿胎龄 < 34 周、血红蛋白浓度偏高、感染、窒息、DIC、机械通气、妊娠期糖尿病、妊娠期感染是早产儿脑损伤的独立危险因素。其中, DIC对早产儿脑损伤影响最大。

关键词: 脑损伤; 婴儿, 早产, 疾病; 危险因素

中图分类号: R722.6

文献标识码: A

The risk factors for brain injury in premature infants

Jian-fei Su¹, Xue-mei Bai²

(1. Department of Pediatrics, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116027, China; 2. Department of Pediatrics, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors for brain injury in premature infants. **Methods** We selected 204 premature infants with gestational age no less than 196 days who were hospitalized in neonatal intensive care unit of The Second Hospital of Dalian Medical University from September 2016 to January 2019, and divided them into brain injury group and non-brain injury group. The demographic data, potentially-relevant factors in the fetal and neonatal period and maternal conditions of the premature infants were compared between the groups. **Results** The gestational age and birth weight were lower in the brain injury group compared with the non-brain injury group ($P < 0.05$). There were differences in the presence of maternal diseases including hypertensive disorder complicating pregnancy, gestational diabetes mellitus and infections during pregnancy ($P < 0.05$). The incidence of preterm premature rupture of membranes lasting longer than 18 hours, abnormality of umbilical cord, and multiple

收稿日期: 2021-03-24

[通信作者] 白雪梅, E-mail: xuemei-bai@163.com; Tel: 0411-84412001-8635

gestation was also different between the groups ($P < 0.05$). Besides, the premature infants of the two groups differed in the presence of neonatal asphyxia, disseminated intravascular coagulation, infections, and respiratory failure, as well as in the needs for mechanical ventilation and blood transfusion ($P < 0.05$). In comparison with the non-brain injury group, the levels of hemoglobin and hematocrit were higher, but free thyroxine level was lower in the brain injury group ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that gestational age < 34 weeks [$\hat{OR} = 2.561$ (95% CI: 1.025, 6.402)], high hemoglobin concentration [$\hat{OR} = 1.078$ (95% CI: 1.040, 1.118)], neonatal infections [$\hat{OR} = 4.047$ (95% CI: 1.293, 12.836)], neonatal asphyxia [$\hat{OR} = 8.385$ (95% CI: 1.282, 54.825)], neonatal disseminated intravascular coagulation [$\hat{OR} = 22.005$ (95% CI: 2.220, 218.163)], gestational diabetes mellitus [$\hat{OR} = 3.102$ (95% CI: 1.274, 7.553)], gestational infections [$\hat{OR} = 4.401$ (95% CI: 1.133, 17.10)] and mechanical ventilation requirement in neonates [$\hat{OR} = 6.979$ (95% CI: 1.425, 34.173)] were the risk factors for brain injury in premature infants ($P < 0.05$).

Conclusions There are multiple risk factors for brain injury in premature infants, including gestational age less than 34 weeks, high hemoglobin concentration, neonatal infection, neonatal asphyxia, neonatal disseminated intravascular coagulation, needs for mechanical ventilation in neonates, gestational diabetes mellitus and gestational infections, among which neonatal disseminated intravascular coagulation has the greatest impact on brain injury.

Keywords: brain injury; premature infants; risk factors

随着早产儿存活率的提高, 早产儿脑损伤的发生率呈上升趋势。脑损伤不但引起新生儿急性死亡, 也会导致神经系统后遗症。因此明确早产儿脑损伤的危险因素对避免或减轻远期神经系统后遗症至关重要。本研究分析母亲孕期因素、胎儿期因素、新生儿期因素等对早产儿脑损伤的影响, 探究甲状腺素水平、促甲状腺素水平、血红蛋白浓度、红细胞比容是否为早产儿脑损伤的危险因素。为脑损伤的早产儿得到及时治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月—2019 年 1 月出生且生后就诊于大连医科大学附属第二医院新生儿重症监护病房的 204 例胎龄 ≥ 196 d 的早产儿。其中 66 例早产儿作为脑损伤组, 其头颅 B 超或磁共振符合脑室周围白质损伤、脑室内出血、脑实质出血、室管膜下出血、新生儿缺氧缺血性脑病等改变^[1-2]。138 例早产儿作为非脑损伤组, 其在住院期间均无脑损伤症状体征及影像学改变。患儿均排除遗传代谢性脑病、低血糖脑病、胆红素脑病、先天性脑发育异常等。

1.2 资料收集

1.2.1 基本资料 性别、胎龄 196 ~ 258 d、出生体重。产科因素: 产妇年龄、孕产次、分娩方式、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、妊娠期伴甲状腺疾病、妊娠期患其他疾病(系统性红斑狼疮、子宫肌瘤等)、妊娠期感染、羊水量异常。

1.2.2 胎儿因素 多胎妊娠、胎盘异常、未足月胎膜早破(PPROM) > 18 h、脐带异常、羊水粪染、胎儿宫内窘迫。新生儿期因素: 新生儿窒息、弥散性血管内凝血(DIC)、新生儿生后感染、肺源性呼吸衰竭、先天性心脏病、机械通气、需要输血。采集入院 12 h 内的早产儿静脉血检测血红蛋白(HGB)、红细胞压积(Hct); 采集出生 3 ~ 7 d 内静脉血检测游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)。

1.3 影像学检查

早产儿生后 1 ~ 2 周内完善 3.0 T 头颅磁共振。对于生命体征尚不平稳者以床旁头颅超声代替, 待生命体征平稳后完善头颅磁共振。磁共振检查前予苯巴比妥(5 ~ 7 mg/kg) 肌内注射或缓慢静脉注射, 检查过程中保持气道通畅, 并注意保温。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿基本资料比较

两组的胎龄、出生体重比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 脑损伤组较非脑损伤组低。见表 1。

2.2 两组产妇产科资料比较

两组产妇有无患妊娠期高血压疾病、妊娠期

表 1 两组早产儿基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胎龄/d	出生体重/g
脑损伤组	66	232.09 ± 14.79	2 031.44 ± 522.82
非脑损伤组	138	243.69 ± 9.95	2 553.00 ± 475.31
t 值		5.776	7.096
P 值		0.000	0.000

糖尿病、妊娠期感染比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组不同的生产方式及有无妊娠期伴甲状腺疾病、羊水量异常、妊娠期患其他疾病比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组早产儿胎儿期因素比较

两组早产儿有无 PPROM > 18 h、脐带异常、多胎妊娠比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组有无胎盘异常、羊水粪染、胎儿宫内窘迫比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组产妇产科资料比较 (%)

组别	n	生产方式		妊娠期高血压疾病		妊娠期糖尿病		妊娠伴甲状腺疾病	
		阴道分娩	剖宫产	有	无	有	无	有	无
脑损伤组	66	38.1	28.3	44.4	28.0	42.9	26.9	34.6	32.0
非脑损伤组	138	61.9	71.7	55.6	72.0	57.1	73.1	65.4	68.0
χ^2 值		2.151		4.906		5.373		0.070	
P 值		0.142		0.027		0.020		0.792	

组别	n	妊娠期感染		妊娠期感染		羊水量异常		妊娠期患其他疾病	
		有	无	有	无	有	无	有	无
脑损伤组	66	66.7	28.4	66.7	28.4	22.2	33.9	32.3	32.4
非脑损伤组	138	33.3	71.6	33.3	71.6	77.8	66.1	67.7	67.6
χ^2 值		12.594		12.594		1.459		0.000	
P 值		0.000		0.000		0.227		0.990	

表 3 两组胎儿期因素比较 (%)

组别	n	胎盘异常		PPROM > 18 h		羊水粪染		脐带异常		胎儿宫内窘迫		多胎妊娠	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
脑损伤组	66	28.0	33.0	58.8	27.1	41.7	31.8	16.1	35.3	57.1	30.5	13.9	36.3
非脑损伤组	138	72.0	67.0	41.2	72.9	58.3	68.2	83.9	64.7	42.9	69.5	86.1	63.7
χ^2 值		0.247		13.062		0.154		4.396		3.092		6.809	
P 值		0.619		0.000		0.694		0.036		0.079		0.009	

2.4 两组早产儿新生儿期因素比较

两组早产儿有无新生儿窒息、新生儿 DIC、新生儿生后感染、肺源性呼吸衰竭、机械通气及需要

输血比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组有无先天性心脏病比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组早产儿新生儿期因素比较 (%)

组别	n	新生儿窒息		新生儿 DIC		新生儿生后感染		肺源性呼吸衰竭		先天性心脏病		机械通气		需要输血	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
脑损伤组	66	86.7	28.0	90.0	29.4	68.4	24.1	66.7	29.0	62.5	31.1	85.7	26.2	76.9	29.3
非脑损伤组	138	13.3	72.0	10.0	70.6	31.6	75.9	33.3	71.0	37.5	68.9	14.3	73.8	23.1	70.7
χ^2 值		19.227		13.317		27.758		10.621		2.173		30.457		10.522	
P 值		0.000		0.000		0.000		0.001		0.140		0.000		0.001	

2.5 两组早产儿HGB、Hct、FT₃、FT₄及TSH水平比较

两组早产儿HGB、Hct、FT₄水平比较, 差异有

统计学意义 ($P < 0.05$), 脑损伤组HGB、Hct较非脑损伤组高, FT₄较非脑损伤组低。见表5。

表5 两组早产儿HGB、Hct、FT₃、FT₄及TSH水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HGB/(g/L)	Hct/%	FT ₃ /(pmol/L)	FT ₄ /(pmol/L)	TSH/(mIU/L)
脑损伤组	66	179.86 ± 16.67	54.09 ± 6.04	4.18 ± 1.14	17.26 ± 4.01	5.62 ± 4.42
非脑损伤组	138	173.96 ± 8.55	51.31 ± 3.78	3.92 ± 0.89	18.42 ± 3.80	6.69 ± 4.86
t值		-2.079	-3.428	-1.668	2.006	1.151
P值		0.008	0.001	0.098	0.046	0.121

2.6 早产儿脑损伤的多因素Logistic回归分析

以早产儿脑损伤作为因变量, 以上述差异有统计学意义的因素作为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 引入水准是0.05, 剔除水准是0.10。得到有统计学意义的Logistic模型 ($\chi^2 =$

105.73, $P = 0.000$)。结果显示: 胎龄 < 34周、血红蛋白浓度偏高、新生儿生后感染、新生儿窒息、DIC、妊娠期糖尿病、妊娠期感染、机械通气是早产儿脑损伤的危险因素 ($P < 0.05$)。见表6。

表6 早产儿脑损伤的多因素Logistic回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P值	OR	95% CI	
						下限	上限
胎龄 < 34周	0.940	0.467	4.048	0.044	2.561	1.025	6.402
FT ₄	-0.103	0.055	3.508	0.061	0.902	0.810	1.005
血红蛋白浓度	0.075	0.019	16.611	0.000	1.078	1.040	1.118
新生儿生后感染	1.405	0.585	5.756	0.016	4.074	1.293	12.836
新生儿窒息	2.126	0.958	4.927	0.026	8.385	1.282	54.825
DIC	3.091	1.170	6.976	0.008	22.005	2.220	218.163
妊娠期糖尿病	1.132	0.454	6.216	0.013	3.102	1.274	7.553
妊娠期感染	1.482	0.693	4.578	0.032	4.401	1.133	17.102
机械通气	1.943	0.810	5.746	0.017	6.979	1.425	34.173
常数	-14.048	3.482	16.277	0.000	0.000	-	-

3 讨论

本研究中单因素分析发现胎龄、出生体重及妊娠期感染等17项变量是早产儿脑损伤的危险因素。多因素回归分析显示新生儿窒息、DIC、出生后感染、胎龄 < 34周、血红蛋白偏高、机械通气、妊娠期糖尿病、妊娠期感染是早产儿脑损伤的独立危险因素。其中, DIC在Logistic模型中危险度最高, 这与早产儿脑血管发育不完善、脑血流自我调节能力差有关。当有凝血功能障碍时更容易发生脑损伤。

胎龄 < 34周的早产儿发生脑损伤的危险度是近

足月儿的2.561倍。既往有学者提出神经元/轴突病变是脑损伤的本质, 也是远期多重神经系统后遗症的病理基础, 而胎龄34周前的神经细胞对外界刺激异常敏感, 更容易发生损伤^[3]。本研究发现无论是妊娠期感染还是新生儿感染均为早产儿脑损伤的独立危险因素, 此观点已被证实^[4-6]。可能机制为免疫系统被激活而产生大量炎症因子导致少突胶质细胞前体分化成熟障碍而引起髓鞘降解、加速星形胶质细胞增殖, 最终发生脑白质损伤^[7]。妊娠期糖尿病也是早产儿脑损伤的危险因素, 产妇血液中高含量的糖化血红蛋白可以降低血红蛋白携带氧、释放氧的能力而影响胎儿脑组织发育,

也可能与妊娠期糖尿病母亲的血糖高致使胎儿脑血管内血液渗透压过高而易发生脑出血有关。机械通气是脑损伤的危险因素，这与裘艳梅等^[8]研究一致。当机械通气时易发生二氧化碳分压改变而引起脑血流变化，但也不排除与需要机械通气的患儿病情重有关。

既往研究报道 PPROM 及胎儿宫内窘迫为早产儿脑损伤的独立危险因素^[9-10]，但本研究结果未得出相应结论。这可能与医疗监测技术提高，对存在胎儿宫内窘迫或胎膜早破的产妇做到及早干预，从而降低早产儿脑损伤发生的机率。

BACKES 等^[11]的 Meta 分析及临床研究发现，通过延长脐带结扎时间的方式适当提高早产儿血红蛋白能改善脑血流灌注及氧合，从而降低颅内出血的风险。但本研究发现血红蛋白偏高为早产儿脑损伤的危险因素，与既往报道相反。可能与血液黏滞时脆弱的脑血管易发生栓塞或破裂有关，但目前缺少相关报道，需进一步研究证实。甲状腺素水平影响着胎儿期及新生儿期脑的发育^[12-14]，关于产妇患甲状腺疾病是否对新生儿神经系统有影响，有研究显示其对神经系统发育有不同程度的影响^[15-16]。本研究结果显示，两组早产儿 FT₄ 有差异，但多因素 Logistic 回归分析结果显示，FT₄ 并非早产儿脑损的独立危险因素。

综上所述，早产儿各阶段的多种病理因素均可引起脑损伤，且相互间具有交叉作用。当早产儿存在胎龄 < 34 周、新生儿生后感染、新生儿窒息、DIC、妊娠期糖尿病、妊娠期感染、机械通气等危险因素时应对其尽早干预及治疗。可避免早产儿脑损伤的发生，并降低新生儿神经系统后遗症发生的可能性。同时一味地提高血红蛋白浓度来避免发生早产儿贫血，可能存在导致脑损伤的风险。

参 考 文 献：

- [1] 闫加勇, 霍亚玲, 赵晓宁, 等. 彩色多普勒超声对早产儿早期脑损伤的诊断价值[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(23): 3607-3609.
- [2] 刘骁. 弥散张量成像在早产儿脑白质损伤神经发育评价中的应

用[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(6): 397-400.

- [3] 谭竹, 王莉. 围产期早产儿脑病危险因素研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(2): 252-255.
- [4] SHANG Q, MA C, LV N, et al. Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015, 9(4): 1336-1344.
- [5] 李丹妮, 唐军, 母得志. 宫内感染与新生儿脑损伤相关研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34(1): 66-70.
- [6] CHAEMSAITHONG P, ROMERO R, KORZENIEWSKI S J, et al. A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection[J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 29(3): 360-367.
- [7] 郭晓玥, 邵琤, 王妍, 等. 胎儿脑损伤的危险因素[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(8): 582-585.
- [8] 裘艳梅, 侯洪涛, 叶秀春, 等. 早产儿脑损伤早期相关高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(6): 1200-1202.
- [9] 吴甜, 石晶, 鲍珊, 等. 胎膜早破对产妇感染及早产儿结局的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(8): 861-865.
- [10] 柴玉琼, 洪亮. 妊娠高血压疾病母亲其新生儿发生脑损伤的高危因素[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(6): 612-614.
- [11] BACKES C H, RIVERA B K, URBEE H, et al. Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2014, 124(1): 47-56.
- [12] 郑增鑫, 张建华, 张荣华, 等. 脐带结扎时间对早产儿脑室内出血的影响[J]. 中国当代医药, 2019, 26(14): 124-127.
- [13] KIM H S, KIM B J, OH S, et al. Gestational age-specific cut-off values are needed for diagnosis of subclinical hypothyroidism in early pregnancy[J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2015, 30(9): 1308-1312.
- [14] NAZARPOUR S, RAMEZANI TEHRANI F, SIMBAR M, et al. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes[J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2015, 13(7): 387-396.
- [15] American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 148: thyroid disease in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(4): 996-1005.
- [16] 李嫔. 孕期甲状腺疾病对胎儿发育及新生儿健康的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(8): 574-577.

(李科 编辑)

本文引用格式: 苏建飞, 白雪梅. 早产儿脑损伤的危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(18): 64-68.

Cite this article as: SU J F, BAI X M. The risk factors for brain injury in premature infants[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(18): 64-68.