

胎龄 ≤ 32 周早产儿支气管肺发育不良影响因素的研究

Research on Influencing Factors of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants with Gestational Age ≤ 32 Weeks

陈心悦 高力敏 刘利蕊 王美茜 武彦秋*

Xinyue Chen Limin Gao Lirui Liu Meiqian Wang Yanqiu Wu*

承德医学院附属医院新生儿科 中国·河北承德 067000

Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 目的: 探讨胎龄 ≤ 32 周早产儿发展为支气管肺发育不良 (BPD) 影响因素。方法: 收集某院胎龄 ≤ 32 周早产儿的临床资料并分析。结果: 母亲患绒毛膜羊膜炎 (OR=3.393, 95%CI: 1.434-8.030)、出生体重 < 1250g (OR=2.189, 95%CI: 1.029~4.656)、有创辅助通气时长 > 7 天 (OR=2.968, 95%CI: 1.266~6.957)、生后早期使用抗生素使用时长 > 7 天 (OR=2.753, 95%CI: 1.300~5.832) 是 BPD 的独立危险因素, 居住城市 (OR=0.413, 95%CI: 0.205~0.833) 为保护因素。结论: 预防孕期宫内感染、增加出生体重、提升居住环境、合理控制抗生素使用时长及有创呼吸支持均有利于减少 BPD 的发生。

Abstract: Objective: To investigate the influencing factors of the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants with gestational age ≤ 32 weeks. **Methods:** The clinical data of premature infants with gestational age ≤ 32 weeks in a hospital were collected and analyzed. **Results:** The mother suffered from chorioamnitis (OR=3.393, 95%CI: 1.434~8.030), birth weight < 1250g (OR=2.189, 95%CI: 1.029~4.656), duration of invasive assisted ventilation > 7 days (OR=2.968, 95%CI: 1.266~6.957) and duration of antibiotic use in the early postnatal period > 7 days (OR=2.753, 95%CI: 1.300~5.832) were independent risk factors for BPD, and city of residence (OR=0.413, 95%CI: 0.205~0.833) were protective factors. **Conclusion:** Prevention of intrauterine infection during pregnancy, increase of birth weight, improvement of living environment, rational control of antibiotic use duration and invasive respiratory support are beneficial to reduce the occurrence of BPD.

关键词: 支气管肺发育不良; 胎龄 ≤ 32 周; 早产儿; 抗生素

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; gestational age ≤ 32 weeks; premature infants; antibiotics

基金项目: 河北省人口和计划生育委员会科研计划 (项目编号: 2013-A21)。

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6680

1 引言

支气管肺发育不良 (broncho pulmonary dysplasia, BPD) 是一种新生儿的慢性肺疾病, 是早产儿, 尤其是极低出生体重儿 (very low birth weight, VLBW)、超低出生体重儿 (extreme low birth weight, ELBW) 的呼吸系统最常见、最严重的疾病^[1], 给社会及其家庭带来沉重负担。尽管近几十年来围产期医疗与护理取得了进展, 但 BPD 的发病率仍未降低, 可能与早产儿存活率的上升有关^[2]。其他国家有研

究报道胎龄 ≤ 32 周前出生的婴儿中 BPD 的患病率从 23.3% 增加到 27.5%^[3,4]。多项随访研究表明 BPD 患儿在肺功能及神经系统发育上均落后于非 BPD 患儿, 再住院机会增高^[5]。但是目前此病尚无有效的治疗方法, 因此预防 BPD 发生成为围产医学研究热点。研究早产儿 BPD 的早期影响因素成为预防 BPD 发生的关键。本研究通过分析胎龄 ≤ 32 周 BPD 患儿与同期胎龄 ≤ 32 周非 BPD 患儿住院期间的临床资料以寻找 BPD 的影响因素, 以期及早采取干预措施预防

【作者简介】陈心悦 (1995-), 女, 中国河北石家庄人, 硕士, 从事新生儿研究。

【通讯作者】武彦秋 (1973-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 从事儿童保健、新生儿研究。

BPD 的发生发展。

2 资料与方法

2.1 研究对象

选取 2016 年 6 月至 2020 年 6 月入住承德医学院附属医院新生儿重症监护室的患儿的临床资料。纳入标准：①出生胎龄 ≤ 32 周。②于生后 12 小时内入院并住院时长 > 28 天。排除标准：①有遗传代谢病；②基因或染色体病；③先天肺发育不良或畸形；④严重的先天性心脏病；⑤临床资料不全。分组标准：符合纳入及 BPD 诊断标准的早产儿分为 BPD 组，共 100 例。同期住院符合纳入标准且不符合 BPD 诊断标准的早产儿分为非 BPD 组，共 103 例。BPD 的诊断标准采用 2018 年美国国家儿童和人类发展研究所（NICHD）共识，即任何氧依赖（吸入氧浓度 $FiO_2 > 21\%$ ）超过 28 天或胎龄 36 周的新生儿。

2.2 研究方法

回顾性分析符合研究标准的 BPD 组患儿（100 例）及非 BPD 组患儿（103 例）的临床资料。包括：母亲因素：孕母年龄 ≥ 35 岁，居住城市，妊娠高血压、妊娠期糖尿病、绒毛膜羊膜炎、产前应用糖皮质激素、胎盘早剥、胎膜早破、胎粪污染。新生儿因素：出生体重 $< 1250g$ 、胎龄 < 30 周、小于胎龄儿、男孩、入院体温 $< 36^\circ C$ 、1 分钟 Apgar 评分 < 7 分、5 分钟 Apgar 评分 < 7 分、多胎、剖宫产、生后 12 小时最大碱剩余 < -6 。合并症及治疗因素：新生儿呼吸窘迫

综合征、动脉导管未闭、败血症、肺出血、输血 > 3 次、有创辅助通气时长 > 7 天、生后开奶时间 > 24 小时、静脉营养时长 > 20 天、肺泡表面活性剂、咖啡因、生后早期使用抗生素时长 > 7 天。

2.3 统计学分析

应用 SPSS25.0 统计软件进行分析。本研究资料为定性资料，以率表示。单因素分析采用 Logistic 回归分析；独立影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。 $P \leq 0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果分析

3.1 单因素分析

结果显示居住地为城市、绒毛膜羊膜炎、出生体重 $< 1250g$ 、出生胎龄 < 30 周、男孩、生后 12 小时最大碱剩余 < -6 、新生儿呼吸窘迫综合征、动脉导管未闭、有创辅助通气时长 > 7 天、肺泡表面活性剂、生后早期使用抗生素时长 > 7 天均有统计学意义（ $P \leq 0.05$ ），提示 BPD 的发生与以上因素相关，如表 1 所示。

3.2 多因素分析

选取单因素分析中与 BPD 发生相关的指标进行多因素 logistics 回归分析，结果显示居住城市、绒毛膜羊膜炎、出生体重 $< 1250g$ 、有创辅助通气时长 > 7 天、生后早期抗生素使用时长 > 7 天是发生 BPD 的独立影响因素，如表 2 所示。

表 1 定量及定性资料单因素 logistics 回归分析结果

因素	例数 (203)	发生率 (%) / $X^2 \pm S$	OR (95%CI)	P 值
母亲因素				
孕母年龄 ≥ 35 岁	57	28.1	0.900 (0.488~1.661)	0.736
城市 *	85	41.9	0.408 (0.230~0.724)	0.002
妊娠期高血压	91	44.8	0.680 (0.390~1.185)	0.174
妊娠期糖尿病	43	20.5	1.777 (0.895~3.529)	0.100
绒毛膜羊膜炎 *	49	21.1	2.381 (1.220~4.646)	0.011
产前应用糖皮质激素				
足量	109	54.0	0.505 (0.233~1.097)	0.084
不足量应用	59	29.1	0.790 (0.338~1.845)	0.586
胎盘早剥	20	9.9	0.827 (0.327~2.091)	0.688
胎膜早破	75	37.0	1.674 (0.942~2.975)	0.079
胎粪污染	11	4.8	1.863 (0.528~6.572)	0.333
新生儿因素				
出生体重 $< 1250g$ *	92	45.3	2.369 (1.345~4.170)	0.003
胎龄 < 30 周 *	96	47.2	2.175 (1.241~3.814)	0.007
小于胎龄儿	32	15.8	0.661 (0.307~1.422)	0.289
男孩 *	111	54.6	0.435 (0.247~0.765)	0.004

续表

因素	例数 (203)	发生率 (%) / X ² ± S	OR (95%CI)	P 值
入院体温 < 36℃	111	54.6	0.746 (0.429~1.298)	0.300
1 分钟 Apgar 评分 > 7 分	68	33.5	1.491 (0.830~2.680)	0.181
5 分钟 Apgar 评分 > 7 分	18	8.9	1.695 (0.629~4.564)	0.296
多胎	40	19.7	1.956 (0.961~3.979)	0.064
剖宫产	156	76.8	0.582 (0.300~1.128)	0.109
生后 12 小时最大碱剩余 < -6*	80	39.4	2.433 (1.365~4.338)	0.003
合并症及治疗因素				
新生儿呼吸窘迫综合征 *	184	90.6	6.847 (1.949~24.054)	0.003
动脉导管未闭 *	129	63.5	2.722 (1.501~4.937)	0.001
败血症	74	36.5	1.752 (0.983~3.123)	0.057
肺出血	24	11.8	2.626 (0.921~5.552)	0.075
输血 > 3 次	55	27.0	1.813 (0.967~3.402)	0.064
有创辅助通气时长 > 7 天 *	55	27.1	5.721 (2.783~11.758)	0.000
生后开奶时间 > 24 (h)	41	20.2	1.103 (0.556~2.190)	0.779
静脉营养时间 > 20 天	114	56.2	1.361 (0.780~2.374)	0.227
肺泡表面活性剂 *	148	72.9	5.256 (2.560~10.788)	0.000
咖啡因	167	82.3	1.924 (0.914~4.052)	0.085
生后早期使用抗生素时长 > 7 天 *	127	63.5	3.549 (1.938~6.500)	0.000

备注: * 表示 P<0.05。

表 2 多因素 logistics 回归分析

因素	B	瓦尔德	P	OR	95% 置信区间
母亲因素					
城市 *	-0.884	6.109	0.013	0.413	0.205~0.833
绒毛膜羊膜炎 *	1.222	7.730	0.005	3.393	1.434~8.030
新生儿因素					
男孩	-0.601	2.744	0.098	0.548	0.269~1.116
胎龄 < 30 周	-0.158	0.166	0.684	0.854	0.400~1.825
体重 < 1250g*	0.783	4.138	0.042	2.189	1.029~4.656
碱剩余 < -6	0.562	2.384	0.123	1.574	0.860~3.573
合并症及治疗因素					
新生儿呼吸窘迫综合征	1.347	2.896	0.089	3.847	0.815~18.154
动脉导管未闭	0.093	0.057	0.811	1.098	0.511~2.358
有创辅助通气时长 > 7 天 *	1.088	6.268	0.012	2.968	1.266~6.957
肺泡表面活性剂	0.639	2.195	0.138	2.000	0.800~5.002
抗生素使用时长 > 7 天 *	1.013	6.997	0.008	2.753	1.300~5.832

备注: * 表示 P<0.05。

4 讨论

患有 BPD 的早产儿死亡率和呼吸道发病率的风险很高, 可持续之新生儿期之后^[6]。目前国内、外对 BPD 的影响因素

尚无统一意见。我们通过回顾性分析 203 例胎龄 ≤ 32 周的 BPD 患儿及非 BPD 患儿临床资料, 发现抗生素使用时长 > 7 天、有创辅助通气时长 > 7 天、母亲患绒毛膜羊膜炎、出

生体重 < 1250g 是发生 BPD 的危险因素，而居住于城市是其保护因素。

本研究表明生后早期使用抗生素 > 7 天是发展为 BPD 的独立危险因素。Novitsky 等人^[7] 研究表明胎龄 ≤ 32 周的早产儿出生 1 周后抗生素使用天数每增加 1 天都会增加 BPD 的发生率。同样 Joseph 等人^[8] 研究发现胎龄 ≤ 32 周的早产儿抗生素使用每增加 1 天会增加死亡或 BPD 发生率，其中 VLBW 生后两周，抗生素使用每增加 1 天，BPD 的发生率增加约 13%。有研究表示广谱抗生素诱导的肠道菌群失调可能通过改变巨噬细胞极化状态 [即肺组织中 M1 巨噬细胞生成因子 (iNOS) 升高，M2 巨噬细胞生成因子 (Arg-1) 水平下降] 参与 BPD 的发病机制，调节肠道菌群可能会是潜在干预 BPD 的一种方法^[9]。因此，抗生素可能会通过改变肠道菌群增加 BPD 的发生。

本研究发现出生体重 < 1250g 早产儿发生 BPD 是非 BPD 的 2 倍以上。Viscardi 等人^[10] 研究显示在发展为 BPD 的所有早产儿中，出生体重 < 1250g 占 97%，这与我们的研究结果相符，可能与出生体重越低，胎儿肺组织发育越不完善有关。孕母产前患绒毛膜羊膜炎可导致早产儿患 BPD 的风险增高，这与 Wang Lan-Wan 团队^[11] 研究结果相同。Metcalf 等人^[12] 研究显示母孕期患绒毛膜炎会使早产儿早发败血症、BPD 的发生率和病死率增加。绒毛膜羊膜炎使胎儿肺组织中炎症因子增高，导致肺泡简化及肺组织结构改变，同样使早产的发生率升高，因此更易患支气管肺发育不良^[13,14]。长时间机械通气是发生 BPD 的危险因素^[11]，这与本研究结果一致。机械通气时往往产生高气道压导致肺的机械性损伤，同时由于异物的存在引起肺的炎症反应及释放促炎因子，引起呼吸道、肺泡、肺间质及肺血管的损伤，最终导致发生支气管肺发育不良^[1]。在给予早产儿有创呼吸支持情况下及时评估撤机指征，减少有创辅助通气时间可以减少 BPD 的发生。本研究显示居住于城市较农村可以减少 BPD 的发生率，我们推测可能与农村经济相对落后、医疗及卫生环境相对较差，导致胎儿期更易暴露与感染、营养不良、不能及时就医等因素中有关。有研究发现生活在经济相对落后社区的 BPD 患儿因呼吸系统原因入院的比率是经济发达地区的 2~3 倍^[15]，这从侧面支持我们的研究结果，居住地环境对胎儿肺发育有影响。

本研究结果提示胎龄 ≤ 32 周早产儿发展为 BPD 是多种因素共同影响结果；预防孕期宫内感染、提升居住环境、延长胎龄以增加出生体重、合理控制抗生素使用时长、及时评估撤机指征尽早拔出气管插管均有利于减少 BPD 的发生。我们的研究为预防 BPD 的发生提供了临床资料，以便及早干预，以减少胎龄 ≤ 32 周早产儿 BPD 的发生率。

参考文献

[1] 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, 2019.

- [2] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012.[J]. JAMA. 2015,314(10):1039-1051.
- [3] Lui K, Lee SK, Kusuda S, et al. Trends in outcomes for neonates born very preterm and very low birth weight in 11 high-income countries[J]. The Journal of Pediatrics, 2019,215:32-40.
- [4] Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis[J]. The Lancet Global Health, 2019,7(1):37-46.
- [5] 魏红玲, 邢燕, 武慧, 等. 支气管肺发育不良早产儿婴儿期预后研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019,21(7):624-628.
- [6] O' Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013,40(11):765-773.
- [7] Novitsky A, Tuttle D, Locke RG, et al. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. American journal of perinatology, 2015,32(1):43-48.
- [8] Joseph B. Cantey, Landon W. Huffman, Abirami Subramanian, et al. Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants[J]. The Journal of Pediatrics, 2017(181):289-293.
- [9] Ran Xiao, He Yu, Ai Qing, et al. Effect of antibiotic-induced intestinal dysbacteriosis on bronchopulmonary dysplasia and related mechanisms[J]. Journal of translational medicine, 2021,19(1):155.
- [10] Viscardi RM. Perinatal inflammation and lung injury[J]. Seminars in fetal & neonatal medicine, 2012,17(1):30-35.
- [11] Wang Lan-Wan. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention[J]. Neonatology, 2018,114(1):17-24.
- [12] Metcalfe A, Lisonkova S, Sabr Y, et al. Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis[J]. BMC Pediatrics, 2017,17(1):128.
- [13] Hütten MC, Kramer BW. Patterns and etiology of acute and chronic lung injury: insights from experimental evidence[J]. Chinese journal of contemporary pediatrics, 2014,16(5):448-459.
- [14] Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia--the case in favour[J]. Paediatric Respiratory Reviews, 2014,15(1):49-52.
- [15] Deschamps J, Boucekin M, Fayol L, et al. Neighborhood Disadvantage and Early Respiratory Outcomes in Very Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia[J]. The Journal of pediatrics, 2021(237):177-182.