

[临床研究]

超低出生体重儿肺出血的临床特征及影响因素研究

张真珍¹, 杨 阳², 孙 岩¹, 刘玉宁¹

(1.河南省人民医院新生儿科重症监护室,河南 郑州 450000;2.郑州大学附属儿童医院医学影像科,河南 郑州 450000)

[摘要]目的 探讨超低出生体重儿(ELBWI)肺出血的临床特点及危险因素。方法 回顾性分析2019年8月至2023年8月收治于河南省人民医院新生儿科重症监护室的175例ELBWI的临床资料,根据住院期间是否发生肺出血,将其分为肺出血组(37例)与对照组(138例);将存活的145例患儿按是否发生肺出血,将其分为肺出血1组(22例)与对照1组(123例);收集并比较各组的临床资料,采用多因素Logistic回归分析ELBWI的危险因素。结果 在纳入的175例ELBWI中,肺出血发生率为21.14%,病死率为18.92%,肺出血发生日龄中位数为3(2,6)天。肺出血组的患儿出生体重明显低于对照组($t=-2.339$),产房气管插管率明显高于对照组($\chi^2=4.414$),产前糖皮质激素(ACS)使用率明显低于对照组($\chi^2=5.618$),经比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。肺出血组血小板计数(PLT)明显低于对照组($t=-4.269$),而平均血小板体积(MPV)明显高于对照组($t=2.159$),肺出血组使用血管活性药物、肺表面活性物质(PS)的分布均明显高于对照组(χ^2 值分别为5.942、5.456),经比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。肺出血组Ⅲ~Ⅳ级呼吸窘迫综合征(RDS)、早发败血症(EOS)、重度支气管肺发育不良(BPD)的分布及死亡率均明显高于对照组,经比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为20.024、5.982、9.769、17.241, $P<0.05$)。肺出血1组坏死性小肠结肠炎(NEC)($\chi^2=4.860$)、胆汁淤积($\chi^2=5.523$)、Ⅲ~Ⅳ度颅内出血(ICH)($\chi^2=4.689$)的分布,以及住院时间($t=3.134$)、用氧时间($t=3.298$)、有创通气时间($t=4.353$)均明显高于对照组,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,使用ACS($OR=0.277$, $P<0.05$)是ELBWI肺出血的保护因素,Ⅲ~Ⅳ级RDS($OR=3.236$, $P<0.05$)、PLT减少是ELBWI肺出血的独立危险因素,PLT $<100\times10^9/L$ 的患儿发生肺出血的风险是PLT $\geq150\times10^9/L$ 的12.477倍、PLT为 $100\times10^9/L\sim<150\times10^9/L$ 的患儿发生肺出血的风险是PLT $\geq150\times10^9/L$ 的3.087倍($P<0.05$)。结论 合理使用ACS可有效地降低ELBWI肺出血的风险,Ⅲ~Ⅳ级RDS、PLT减少可增加肺出血的风险;发生肺出血的ELBWI有创通气及用氧时间延长,短期预后差。

[关键词]超低出生体重儿;肺出血;危险因素;早产儿

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.02.010

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)02-0070-08

Study on clinical characteristics and influencing factors of pulmonary hemorrhage
in extremely low birth weight infants

ZHANG Zhenzhen¹, YANG Yang², SUN Yan¹, LIU Yuning¹

(1. Neonatology Intensive Care Unit, Henan Provincial People's Hospital, Henan Zhengzhou 450000, China; 2. Department of Medical Imaging, Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics and risk factors of pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infant (ELBWI). **Methods** A retrospective analysis was made on 175 cases of ELBWI admitted to Neonatal Pediatrics intensive Care Unit of Henan Provincial people's Hospital from August 2019 to August 2023. According to the occurrence of pulmonary hemorrhage during hospitalization, the patients were divided into pulmonary hemorrhage group (37 cases) and control group (138 cases). The 145 surviving children were divided into group 1 (22 cases) and control group 1 (123 cases) according to whether they had pulmonary hemorrhage. The clinical data of each group were collected and compared, and multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of ELBWI. **Results** Among the 175 patients with ELBWI, the incidence of pulmonary hemorrhage was 21.14%, the case fatality rate was 18.92%, and the median age of pulmonary hemorrhage was 3 (2, 6) days. The birth weight of the children in the pulmonary hemorrhage group was significantly lower than that in the control group ($t=-2.339$), the endotracheal intubation rate in the delivery room ($\chi^2=4.414$) was significantly higher than that in the control group, and the ACS utilization rate ($\chi^2=5.618$) was significantly lower than that in the control group, and the differences were statistically

[收稿日期]2024-05-09

[作者简介]张真珍(1995—),女,主治医师,硕士,主要从事新生儿危重症的救治工作。

[通讯作者]孙 岩,副主任医师。

significant ($P < 0.05$). The platelet count (PLT) in the pulmonary hemorrhage group was significantly lower than that in the control group ($t = -4.269$), while the mean platelet volume (MPV) was significantly higher than that in the control group ($t = 2.159$), and the distribution of vasoactive drugs and PS in the pulmonary hemorrhage group was significantly higher than that in the control group (χ^2 values were 5.942 and 5.456, respectively), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The distribution and mortality of grade III-IV RDS, EOS and severe BPD in the pulmonary hemorrhage group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (χ^2 values were 20.024, 5.982, 9.769 and 17.241, $P < 0.05$, respectively). The distribution of NEC ($\chi^2 = 4.860$), cholestasis ($\chi^2 = 5.523$), III-IV ICH ($\chi^2 = 4.689$), hospital stay ($t = 3.134$), oxygen time ($t = 3.298$) and invasive ventilation time ($t = 4.353$) in the first group of pulmonary hemorrhage were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the use of ACS ($OR = 0.277$, $P < 0.05$) was a protective factor for pulmonary hemorrhage in ELBWI, the reduction of grade III-IV RDS ($OR = 3.236$, $P < 0.05$) and PLT were independent risk factors for pulmonary hemorrhage in ELBWI, and the risk of pulmonary hemorrhage in children with $PLT < 100 \times 10^9/L$ was 12.477 times that of $PLT \geq 150 \times 10^9/L$, and PLT was $100 \times 10^9/L$. The risk of pulmonary hemorrhage in children with $L < 150 \times 10^9/L$ was 3.087 times higher than that of $PLT \geq 150 \times 10^9/L$ ($P < 0.05$). **Conclusions** Rational application of ACS can effectively reduce the risk of pulmonary hemorrhage in ELBWI, and the reduction of grade III-IV RDS and PLT can increase the risk of pulmonary hemorrhage. ELBWI with pulmonary hemorrhage is associated with prolonged invasive ventilation and oxygen use, and a poor short-term prognosis.

[Key words] extremely low birth weight infant; pulmonary hemorrhage; risk factor; preterm infant

由于胎龄小、出生体重低及肺发育不成熟,早产儿容易发生新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)、肺出血、呼吸暂停等呼吸系统疾病;其中肺出血是一种严重威胁早产儿生命及预后的并发症。一项大型多中心回顾性研究显示,胎龄越小、出生体重越轻,肺出血的发生率越高,病死率可高达50%~82%,而存活的患儿往往需要更长时间的机械通气^[1-2]。肺出血的发生受多种因素的影响,较难预测及提早干预。目前国内外针对超低出生体重儿(extremely low birth weight infant, ELBWI)发生肺出血的相关研究较少。本研究对河南省人民医院新生儿科重症监护室近年收治的ELBWI进行分析,旨在探讨ELBWI发生肺出血的危险因素,为早期识别、预防患儿肺出血提供依据,提高肺出血患儿的存活率。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2019年8月至2023年8月在河南省人民医院产科出生,并收治于新生儿科重症监护室的175例ELBWI。

纳入标准:①出生体重小于1 000g;②入院日龄小于生后24h。

排除标准:①存在严重的先天畸形和遗传代谢

病;②出生3天内因非肺出血放弃治疗、转院或死亡;③病历资料及信息不全者。死亡包括在新生儿科重症监护室住院期间死亡及自动出院24h内死亡的患儿。根据患儿住院期间是否发生肺出血,将其分为肺出血组(37例)与对照组(138例)。

本研究已经通过河南人民医院医学伦理委员会审批[(2024)伦审(79)号]。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的采集

通过查阅电子病历收集病史资料。

①孕母资料:年龄、使用产前糖皮质激素(antenatal corticosteroid, ACS)及肝素、产前疾患等情况。②新生儿资料:胎龄、出生体重、性别、分娩方式、是否为多胎、1min Apgar评分、5min Apgar评分、产房中是否气管插管、使用肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)等,是否患RDS、早发败血症(early-onset septicemia, EOS)、有血流动力学意义的动脉导管未闭(haemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。③预后:是否有颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、早产儿视网膜病(retinop-

athy of prematurity, ROP)、胆汁淤积,住院时长、呼吸支持及用氧时长。④肺出血组发生肺出血前与对照组生后 3 天内最后一次血常规、凝血功能结果,以及是否使用血浆或冷沉淀、血管活性药物、肝素(包括普通肝素和低分子质量肝素,主要是预防经外周中心静脉置管血栓形成和体内确定有血栓形成的溶栓治疗),肺出血发生日龄,肺出血发生前后动脉血气分析的乳酸值。

1.2.2 诊断标准

肺出血的诊断标准为气管插管内涌出或吸引出血性分泌物,并需要呼吸机支持时吸入氧浓度增幅大于 30%或者红细胞压积急剧下降大于 10%,另外伴有胸片上新发广泛密度增高影^[3]。发生肺出血的患儿均接受高频机械通气治疗。

依据《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)》^[4]诊断 EOS。

新生儿在生后第 2~7 天进行超声心动图检查。hsPDA 定义为动脉导管直径 $>2.0\text{mm}$,由左向右(或双向双期)分流、左房内径/主动脉根部内径(LA/AO) ≥ 1.5 ,同时伴有:脉压差增大、心前区搏动增强、水冲脉、心动过速、心脏杂音、呼吸状况恶化(吸入氧浓度增加、需呼吸支持、气促等)^[5]。应尽早用布洛芬干预,对药物治疗失败或有药物禁忌的 ELBWI 考虑行手术干预。RDS、ICH 及其他疾病的诊断及分级标准参考《实用新生儿学》(第 5 版)^[6]。

1.2.3 相关检验

按照科室常规处理纳入的所有 ELBWI,出生 24h 内监测 1 次血常规,当有病情变化时复查血常规;出生 24h 内或临床怀疑凝血功能障碍时筛查凝血功能,即在肺出血发生前或肝素化液体输注前至少进行 1 次凝血功能筛查。主治医生根据患儿临床表现和实验室结果判断是否使用血浆或冷沉淀,判断标准为:皮肤有出血点或瘀斑、穿刺点不易止血或其它活动性出血,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)超过 20s,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)超过 60s,纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) $<1\text{g/L}$ 。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组

间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分率) $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用二分类 Logistic 回归分析影响患儿肺出血的危险因素,计算 OR 值及 95%CI。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

2019 年 8 月至 2023 年 8 月河南省人民医院新生儿科重症监护室共收治 192 例 ELBWI,排除遗传代谢病及严重先天畸形 2 例,外院转入 5 例,其中生后 3 天内非因肺出血放弃治疗、转院、死亡的患儿 10 例,最终纳入 175 例;患儿胎龄为 25~32⁺²周,出生体重为 460~990g。肺出血组 37 例(占 21.14%),其中因肺出血直接死亡 7 例,病死率为 18.92%;发生肺出血日龄中位数为 3(2,6)天,生后 3 天内发生肺出血 24 例(占 64.86%),生后 1 周内发生肺出血 29 例(占 78.38%),生后 >1 周发生肺出血 8 例(占 21.62%)。

2.2 肺出血组与对照组围产期因素的对比

肺出血组的患儿出生体重明显低于对照组,产房气管插管率明显高于对照组,ACS 使用率明显低于对照组,经比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);肺出血组与对照组在性别、剖宫产、多胎、产前肝素、易栓症、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、产前感染的分布,以及胎龄、1min Apgar 评分、5min Apgar 评分、孕母年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 肺出血组与对照组监测指标及治疗和预后的对比

2.3.1 肺出血组与对照组血常规和凝血功能及治疗方面的对比

肺出血组血小板计数(platelet, PLT)明显低于对照组,而平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)明显高于对照组,经比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);肺出血组使用血管活性药物、PS 的分别均明显高于对照组,经比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);肺出血组与对照组 PT、APTT、FIB,以及使用血浆或冷沉淀、肝素的分布比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 肺出血组与对照组围产期因素的比较[n(%), $\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75})$]
Table 1 Comparison of perinatal factors between pulmonary hemorrhage group
and control group [n(%), $\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75})$]

项目	肺出血组(n=37)	对照组(n=138)	$\chi^2/t/Z$	P
患儿因素				
性别(男/女)	24(64.86)/13(35.14)	80(57.97)/58(42.03)	0.575	0.448
胎龄(周)	27.44±1.52	27.84±1.67	-1.447	0.150
出生体重(g)	805.14±121.72	853.19±110.16	-2.339	0.020
剖宫产	30(81.08)	111(80.43)	0.008	0.930
多胎	12(32.43)	51(36.96)	0.259	0.611
产房气管插管	23(62.21)	59(42.75)	4.414	0.036
1min Apgar 评分(分)	7(5,7)	7(5,8)	-0.760	0.447
5min Apgar 评分(分)	8(8,9)	8(8,9)	-1.312	0.190
母亲因素				
孕母年龄(岁)	30.84±4.92	31.43±4.44	-0.678	0.499
ACS	29(78.37)	127(92.03)	5.618	0.018
产前肝素	18(48.64)	85(61.59)	2.019	0.155
易栓症	4(10.81)	13(9.42)	0.064	0.800
妊娠期高血压疾病	20(54.05)	68(49.28)	0.267	0.606
妊娠期糖尿病	7(18.92)	32(23.19)	0.307	0.579
产前感染	4(10.81)	26(18.84)	0.819	0.365

表 2 肺出血组与对照组血常规和凝血功能及治疗情况的比较[$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75})$,n(%)]
Table 2 Comparison of blood routine,coagulation function,and treatment status between
pulmonary hemorrhage group and control group [$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75})$,n(%)]

项目	肺出血组(n=37)	对照组(n=138)	$t/Z/\chi^2$	P
PLT($\times 10^9/L$)	140.89±72.74	195.26±67.73	-4.269	<0.001
MPV(fL)	10.77±2.17	10.23±1.00	2.159	0.032
PT(s)	18.65(15.82,22.35)	18.26(16.40,20.70)	-0.155	0.877
APTT(s)	73.85(62.70,88.60)	76.40(63.10,100.20)	-1.031	0.303
FIB(g/L)	0.95(0.64,1.49)	0.90(0.74,1.27)	-0.246	0.806
血浆或冷沉淀	6(16.22)	39(28.26)	2.435	0.119
血管活性药物	30(81.08)	82(59.42)	5.942	0.015
使用 PS	33(89.19)	97(70.29)	5.456	0.020
肝素	16(43.24)	79(57.25)	2.305	0.129

2.3.2 肺出血组与对照组血并发症及预后的对比

肺出血组Ⅲ~Ⅳ级 RDS、EOS、重度 BPD 的分布及死亡率均明显高于对照组,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$);而肺出血组与对照组 hsPDA、需要布洛芬或手术干预的 hsPDA、DIC 的分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3.3 存活患儿并发症及治疗方面的对比

排除包含因肺出血死亡的 30 例患儿后,存活的患儿共 145 例,其中肺出血 22 例(肺出血 1 组),未发生肺出血 123 例(对照 1 组)。肺出血 1 组 NEC、胆汁淤积、Ⅲ~Ⅳ度 ICH 的分布,以及住院时间、用氧时间、有创通气时间均明显高于对照组,经比较差

异均有统计学意义($P < 0.05$);肺出血 1 组与对照 1 组需要手术干预的 NEC、ROP 的分布,以及无创通

气时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 3 肺出血组与对照组并发症及预后情况的比较[n(%)]

Table 3 Comparison of complications and prognosis between pulmonary hemorrhage group and control group [n(%)]

项目	肺出血组(n=37)	对照组(n=138)	χ^2	P
hsPDA	22(59.46)	65(47.10)	1.782	0.182
需要布洛芬或手术干预的 hsPDA	10(27.03)	28(20.29)	0.779	0.377
Ⅲ~Ⅳ级 RDS	18(48.65)	20(14.49)	20.024	<0.001
EOS	25(67.57)	62(44.93)	5.982	0.014
DIC	6(16.22)	16(11.59)	0.225	0.636
重度 BPD	13(35.14)	18(13.04)	9.769	0.002
死亡	15(39.54)	15(10.87)	17.241	<0.001

表 4 肺出血 1 组与对照 1 组并发症及治疗情况的比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

Table 4 Comparison of complications and treatment between pulmonary hemorrhage group 1 and control group 1 [n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	肺出血 1 组(n=22)	对照 1 组(n=123)	χ^2/t	P
NEC	9(40.91)	24(19.51)	4.860	0.027
需要手术干预的 NEC	4(18.18)	9(7.32)	1.532	0.216
胆汁淤积	16(72.73)	56(45.53)	5.523	0.019
Ⅲ~Ⅳ度 ICH	4(18.18)	6(4.88)	4.689	0.030
ROP	18(81.82)	71(57.72)	3.434	0.064
住院时间(天)	82.36 $\pm$ 12.10	71.60 $\pm$ 15.24	3.134	0.002
用氧时间(天)	64.63 $\pm$ 18.91	47.18 $\pm$ 23.48	3.298	0.001
有创通气时间(天)	23.09 $\pm$ 17.44	10.52 $\pm$ 13.88	4.353	<0.001
无创通气时间(天)	20.45 $\pm$ 11.85	16.79 $\pm$ 15.01	1.083	0.281

2.4 影响 ELBWI 肺出血的多因素 Logistic 回归分析

对上述分析中筛选出有意义的相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,其中将 PLT 以 $<100 \times 10^9/L$ 、 $100 \times 10^9/L \sim <150 \times 10^9/L$ 和 $\geq 150 \times 10^9/L$ 分层进行比较,结果显示,使用 ACS 是 ELBWI 肺出血的

保护因素,Ⅲ~Ⅳ级 RDS、PLT 减少是 ELBWI 肺出血的独立危险因素,其中 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 的患儿发生肺出血的风险是 $PLT \geq 150 \times 10^9/L$ 的 12.477 倍, PLT 为 $100 \times 10^9/L \sim <150 \times 10^9/L$ 的患儿发生肺出血的风险是 $PLT \geq 150 \times 10^9/L$ 的 3.087 倍,见表 5。

表 5 影响 ELBWI 肺出血的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting pulmonary hemorrhage in ELBWI

因素	β	Wald χ^2	P	OR	95%CI
ACS	-1.483	6.726	0.010	0.227	0.074~0.696
Ⅲ~Ⅳ级 RDS	1.174	10.293	0.001	3.236	1.579~6.633
$100 \times 10^9/L \leq PLT < 150 \times 10^9/L^*$	1.127	4.758	0.029	3.087	1.121~8.502
$PLT < 100 \times 10^9/L^*$	2.524	18.208	<0.001	12.477	3.914~39.772

注: * 以 $PLT \geq 150 \times 10^9/L$ 为参照。

2.5 肺出血 ELBWI 存活组与死亡组围产期因素的对比

在 37 例发生肺出血的 ELBWI 中,死亡 15 例(死亡组),存活 22 例(存活组),存活组产房气管插管的分布明显低于死亡组,使用 ACS、血浆或冷沉淀的分布均明显高于死亡组,死亡组肺出血时间明显

早于存活组,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$);存活组与死亡组性别、剖宫产、多胎、产前肝素、血管活性药物、Ⅲ~Ⅳ级 RDS、肝素、EOS、DIC 的分布,以及胎龄、出生体重、1min Apgar 评分、5min Apgar 评分、肺出血前乳酸、肺出血后乳酸比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 存活组与死亡组围产期因素的比较[n(%), $\bar{x}\pm s,M(P_{25},P_{75})$]
Table 6 Comparison of perinatal factors between survival and death groups [n(%), $\bar{x}\pm s,M(P_{25},P_{75})$]

项目	存活组(n=22)	死亡组(n=15)	$\chi^2/t/Z$	P
性别(男/女)	15(68.18)/7(31.82)	9(60.00)/6(40.00)	0.262	0.609
剖宫产	17(77.27)	13(86.67)	0.531	0.466
多胎	7(31.82)	5(33.33)	0.010	0.920
产房气管插管	9(40.91)	14(93.33)	10.421	0.001
胎龄(周)	27.42±1.43	27.40±1.72	0.035	0.972
出生体重(g)	832.73±107.71	764.67±133.20	1.714	0.095
1min Apgar 评分(分)	7(5,8)	7(5,7)	-0.144	0.886
5min Apgar 评分(分)	8(7,9)	8(8,9)	-0.098	0.922
ACS	20(90.91)	9(60.00)	5.039	0.025
产前肝素	11(50.00)	7(46.67)	0.040	0.842
血浆或冷沉淀	6(27.27)	0		0.008*
血管活性药物	19(86.36)	11(73.33)	0.970	0.325
Ⅲ~Ⅳ级 RDS	9(40.91)	9(60.00)	1.301	0.254
肝素	12(54.55)	4(26.67)	2.824	0.093
EOS	15(68.18)	10(66.67)	0.009	0.923
DIC	3(13.64)	3(20.00)	0.262	0.609
肺出血前乳酸(mmol/L)	2.49(1.60,3.58)	2.60(1.60,4.50)	-0.356	0.722
肺出血后乳酸(mmol/L)	3.76(1.97,5.88)	8.60(2.45,12.10)	-1.423	0.155
肺出血时间(天)	4(2,10)	2(1,3)	-2.015	0.044

注:* Fisher 精确概率法。

3 讨论

有研究显示,早产儿肺出血的发病率差异较大,ELBWI 肺出血发病率为 11.0%~23.9%^[3,7]。本研究中 ELBWI 肺出血发生率为 21.14%,病死率为 18.92%,肺出血发生日龄中位数为 3(2,6)天,死亡组肺出血发生时间更早,中位数为 2(1,3)天。

3.1 ACS 的使用与肺出血关系

本研究显示,妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、产前感染等孕母高危因素与 ELBWI 肺出血无关联,但使用 ACS 可降低发生肺出血及死亡的风险,ACS 是 ELBWI 肺出血的独立保护因素。有研究证实,ACS 可促进早产儿肺成熟,改善近期呼吸功能,减少对呼吸支持的需求,可降低 RDS、ICH、死亡等不良结局的发生^[8]。目前,ACS 在早产儿中的

使用率总体而言呈增长趋势,我国有关指南推荐对胎龄 28~34⁺6 周的早产儿给予单疗程的 ACS^[9],对胎龄<28 周超早产儿的 ACS 使用及疗程尚缺乏共识。本研究显示,肺出血组产房气管插管比例更大,一方面可能与未使用 ACS、肺发育不成熟有关,另一方面,早期机械通气可能导致血流动力学变化及缺氧相关的急性肺损伤,增加肺出血的风险。

3.2 PLT 和 MPV 与肺出血的关系

当发生肺出血时,PLT 除了参与凝血过程消耗外,可能还介导肺中性粒细胞的聚集和激活,破坏肺内皮屏障功能导致出血^[10]。PLT 可以作为评估肺出血病情严重程度及病情进展的指标。本研究显示,PLT 越低,肺出血风险越大,PLT<100×10⁹/L 的患儿肺出血风险是 PLT≥150×10⁹/L 患儿的 12.477 倍。MPV 是判断 PLT 活化、反映 PLT 功能

的指标之一。本研究显示,肺出血组 MPV 高于对照组。当血液循环中的 PLT 减少,促使巨核细胞反馈性激活,产生更大体积的 PLT,大体积的 PLT 具有较强的聚集能力,同时含有丰富的酶与颗粒,可促进血栓形成及炎症反应发生^[11]。研究表明,新生儿 MPV 升高提示高凝状态及氧化应激,与 EOS、RDS、ICH 等多种临床不良结局具有相关性^[12]。

3.3 凝血功能对肺出血的影响

早产儿凝血功能处于不断变化且逐步成熟的阶段,凝血功能异常较为常见。目前尚缺乏针对不同胎龄早产儿常规凝血筛查值的参考区间,限制了临床医生对早产儿凝血功能的准确判断。一项关于 599 名早产儿的单中心研究结果显示,凝血功能障碍是肺出血的危险因素,预测肺出血的阳性预测值为 70.4%^[2]。本研究显示,孕母易栓症、产前肝素及 ELBWI 肝素的使用与肺出血无相关性,且肺出血组与对照组的凝血功能、DIC 分布未见明显差异,考虑可能与胎龄小、凝血系统发育差、DIC 诊断标准不统一等因素有关。本研究显示,在发生肺出血的 ELBWI 中,存活组更多地接受了血浆或冷沉淀治疗,但血浆或冷沉淀在降低肺出血发生率上无明确意义。有研究认为,输注血浆是肺出血的独立危险因素,来自成人供体的血浆可能会对新生儿的 PLT 功能产生负面干扰,导致出血时间延长^[13]。目前对血浆支持治疗仍存在争议,未见证据表明基于凝血筛查的预防性输注血浆可以改善早产儿的预后,因此需要更多的临床试验和动物模型实验来说明血浆在早产儿肺部疾病中的作用和潜在机制。

3.4 PS 与肺出血的关系

PS 替代是 RDS 的标准治疗方法。既往有研究表明,补充 PS 增加了肺出血风险^[14]。相反,曹兆兰等^[15]研究认为 PS 对肺出血的发生无影响。首先,考虑到本身需要 PS 治疗的患儿肺部疾病更重,肺组织水肿、毛细血管充血,在使用 PS 后,肺顺应性改善,肺血流迅速增多,容易引起肺出血。此外,有体外研究表明,PS 会损害凝血功能,但仍需进一步的临床研究证实其相关性^[16]。本研究显示,肺出血组Ⅲ~Ⅳ级 RDS 及使用 PS 率的分布更高,但经多因素 Logistic 回归分析显示,Ⅲ~Ⅳ级 RDS 是肺出血的独立危险因素,提示 PS 使用率高和肺出血风险增加均是由严重 RDS 病变引起的。肺出血组使用血

管活性药物分布更多,因为早产儿血流动力学不稳定,继发感染和缺氧等因素导致组织灌注不良、乳酸堆积,引起代谢性酸中毒,其会加重肺组织缺氧缺血,上述原因及纠正后的缺血再灌注均会导致肺损伤,进一步引起肺出血。

本研究显示,肺出血组重度 BPD、NEC、胆汁淤积、Ⅲ~Ⅳ度 ICH 的分布更高,但肺出血是否会导致 BPD 存在争议。理论上,肺出血和随后的长期有创通气时间、用氧时间所造成的肺损伤,可以增加 BPD 的发生率,但也有研究认为分析两者相关性时应充分考虑 RDS、机械通气、PDA 等混杂因素的影响,肺出血并不会增加 BPD 风险^[3,17]。

综上所述,肺出血是新生儿期的急危重症,死亡率高,提高临床医生对肺出血的认识,积极有效地防治肺出血,对于提高 ELBWI 生存率及生存质量至关重要。本研究显示,ACS 是肺出血的独立保护因素,充分体现了 ACS 在早产儿救治中的益处,而对Ⅲ~Ⅳ级 RDS、PLT 减少的 ELBWI 应高度警惕肺出血的发生。但本资料是单中心回顾性研究,样本量较小,时间跨度较长,研究结果可能存在偏倚,因此需进一步扩大样本量进行前瞻性、多中心的研究。

[参考文献]

- [1] Ahmad K A, Bennett M M, Ahmad S F, et al. Morbidity and mortality with early pulmonary haemorrhage in pre-term neonates[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019, 104(1): F63-F68.
- [2] Li J, Xia H, Ye L, et al. Exploring prediction model and survival strategies for pulmonary hemorrhage in premature infants: a single-center, retrospective study [J]. Transl Pediatr, 2021, 10(5): 1324-1332.
- [3] Wang T T, Zhou M, Hu X F, et al. Perinatal risk factors for pulmonary hemorrhage in extremely low-birth-weight infants[J]. World J Pediatr, 2020, 16(3): 299-304.
- [4] 李伟, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 7(4): 252.
- [5] Su B H, Lin H Y, Chiu H Y, et al. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants[J]. Pediatr Neonatol, 2020, 61(2): 133-141.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 575, 633, 856, 1027.

- [7]刘莹莹,江倩男,刘秀香.极低及超低出生体重儿肺出血的危险因素分析[J].国际儿科学杂志,2023,50(1):61-65.
- [8]Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): CD004454.
- [9]邓世荣.产前糖皮质激素应用在超早产儿的研究进展[J].国际儿科学杂志,2023,50(6):388-392.
- [10]Maouia A, Rebetz J, Kapur R, et al. The immune nature of platelets revisited[J]. Transfus Med Rev, 2020, 34(4): 209-220.
- [11]Rasyid N, Harjanggi M, Atmoko W, et al. Mean platelet volume as a predictive marker of erectile dysfunction: a meta-analysis[J]. Int J Impot Res. 2022; 34(8): 746-752.
- [12]Hsieh P Y, Hsu K H, Chiang M C, et al. Platelet parameters and the association with morbidity and mortality in Preterm Infants[J]. Pediatr Neonatol. 2023; 64(1): 68-74.
- [13]Ferreira C H, Carmona F, Martinez F E. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns[J]. J Pediatr (Rio J). 2014; 90(3): 316-322.
- [14]叶梅玲,周彩玲,王灵华,等.新生儿肺出血预后危险因素分析[J].中国妇幼健康研究,2018,29(8):962-965.
- [15]曹兆兰,潘晶晶,陈筱青,等.极低出生体重儿发生肺出血的危险因素及其临床转归[J].中国当代儿科杂志,2022,24(10):1117-1123.
- [16]王雪芹,汪新体,方侃,等.肺表面活性物质对新生儿重症肺炎血清ATⅢ、D-D、SP-B的影响及疗效观察[J].现代生物医学进展,2019,19(13):2563-2566.
- [17]Pan J J, Zou Y S, Tong M L, et al. Dose pulmonary hemorrhage increase the risk of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2023, 36(1): 2206941.
- [专业责任编辑:孙欣荣]
[中文编辑:王 懿;英文编辑:李晓雪]

《中国妇幼健康研究》杂志简介

《中国妇幼健康研究》杂志是妇幼卫生专业学术性刊物,主要以专家论坛、专题研究、临床研究、妇幼营养研究、妇幼卫生服务研究、出生缺陷预防、妇幼卫生教学研究等栏目形式,向读者介绍国内外妇幼卫生专业方面的新进展,妇女及儿童各阶段疾病预防的新经验,妇幼心理行为及健康指导、围产医学、优生、遗传等方面的新理论和实验研究新动向的原创性文章。《中国妇幼健康研究》是国家级期刊,国际标准连续出版物号:ISSN 1673-5293;国内统一连续出版物号:CN 61-1448/R。现为月刊,每月下旬出版(年定价:360元)。2007年已被评为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),已取得《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录,并作为“中国学术期刊综合评价数据库”“中国科学引文数据库”来源期刊。同时被《中文医学科学核心期刊要目总览》、《中国生物医学文献光盘数据库》(CBMdisc)、《中文生物医学期刊目次数据库》(CMCC)、《中国科技期刊篇名数据库》及两种书本式检索刊《中国科技资料目录》(医药卫生)、《中国医药文献》进行目次、文摘或全文的收录,现已在微信平台发布,并被中国知网及万方数据——数字化期刊群全文收录。2009年以来多次获中国高校科技期刊质量奖、优秀奖及省科协“学会创新和服务能力提升”项目优秀科技期刊奖,2020年又获中国高校科技期刊优秀奖和省科技期刊优秀奖。

主管单位:中华人民共和国教育部

主办单位:西安交通大学、中国妇幼健康研究会

地址:西安市雁塔西路76号(西安交通大学医学部)009号信箱

电话:(029)82655049

邮政编码:710061

国内邮发代号:52-135

海外发行代号:BM6616

在线投稿网址:mchchina.xjtu.edu.cn

电子信箱:bjblm@mail.xjtu.edu.cn