

## 早产儿支气管肺发育不良危险因素的分析<sup>①</sup>

姚丽平, 韦秋芬<sup>②</sup>, 潘新年, 冯琳, 李燕, 沈开颜

(广西壮族自治区妇幼保健院新生儿科, 广西南宁 530003)

E-mail: sunny211234@126.com)

**摘要:** **目的** 分析早产儿支气管肺发育不良(BPD)的临床特征和探讨其发生的高危因素。**方法** 选取2011年1月1日~2012年12月31日我院新生儿重症监护室收治的住院28 d以上的早产儿, 对其临床资料进行回顾性分析, 根据患儿是否出现氧依赖(>21%)超过28 d分为BPD组和非BPD组。其中氧依赖(>21%)超过28 d的新生儿纳入BPD组, 其余为非BPD组, 对两组患儿的临床资料进行对比研究, 分析发生BPD早产儿临床特征和危险因素。**结果** 共227例患儿符合纳入标准, 其中67例发生BPD, 160例未发生BPD, BPD的发生率为29.52%。BPD与非BPD组的单因素分析发现胎龄、出生体重、性别、吸氧浓度>40%、宫内感染性肺炎、机械通气、新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)及动脉导管未闭(PDA)与BPD的发生密切相关( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析发现, 胎龄和出生体重为保护因素, 宫内感染性肺炎、机械通气为危险因素。**结论** 提示出生体重低、胎龄小、宫内感染性肺炎、机械通气为BPD发生的危险因素, 应尽可能降低这些因素的发生。

**关键词:** 支气管肺发育不良; 婴儿, 早产; 危险因素

**中图分类号:** R563.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2014)06-0874-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.06.032

## Risk factors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

Yao Liping, Wei Qiufen, Pan Xinnian, Feng Lin, Li Yan, Shen Kaiyan

(Department of Neonatology, Guangxi Zhuang Autonomous Region Maternal and Child Health Hospital, Nanning 530003, Guangxi, China E-mail: sunny211234@126.com)

**Abstract:** **Objective** To describe the clinical characteristics and risk factors of bronchopulmonary dysplasia(BPD) in preterm infants. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the premature infants cared at NICU of our hospital for more than 28 days from January 1, 2011 to December 31, 2012. And they were divided into a BPD group and a non-BPD group according to preterm infants with or without oxygen-dependence (>21%) over 28 days. Infants with oxygen-dependence (>21%) over 28 days were assigned to the BPD group and the others were assigned to the non-BPD group. The clinical records of the two groups were compared and the clinical characteristics and risk factors of BPD in preterm infants were analyzed. **Results** A total of 227 patients were included in this study. The incidence of BPD was 29.52% (67/227), 160 of 227 cases did not suffer with BPD. An univariate analysis revealed that gestational age(GA), birth weight (BW), sexual distinction, high concentration of oxygen inhalation (>40%), infectious intrauterine pneumonia, mechanical ventilation, Newborn Respiratory Distress Syndrome (NRDS) and patent ductus arteriosus (PDA) had close association with BPD incidence ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that GA and BW were protective factors of BPD while infectious intrauterine pneumonia and mechanical ventilation were risk factors.

**Conclusion** Low BW, small GA, infectious intrauterine pneumonia and mechanical ventilation are risk factors of BPD, clinically we should try to avoid these risk factors.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia; premature infant; risk factors

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿最常见的严重呼吸系统疾病, 病死率高, 且存活者常遗留高反应性气道疾病、反复下呼吸道感染、生长发育迟缓等, 已

成为影响早产儿生存质量的重要决定因素。BPD的发生是多因素作用的结果。每个地区的危险因素不尽相同。现对2011年1月1日~2012年12月31日我院新生儿重症监护室收治

① 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹课题(Z2012214); 广西壮族自治区卫生厅重点课题(重2012022)

② 通讯作者, E-mail: wqf915@126.com

的住院 28 d 以上的早产儿临床资料进行回顾性分析,旨在探讨 BPD 发生的高危因素,为 BPD 的防治提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2011 年 1 月 1 日~2012 年 12 月 31 日入住我院新生儿重症监护室的住院 28 d 以上的早产儿,其中致死性先天畸形如中枢神经系统畸形、膈疝、呼吸系统畸形、严重先天性心脏病(室间隔缺损、房间隔缺损或 PDA 除外)、染色体异常等除外。

1.2 诊断标准及分度 本研究 BPD 的诊断标准采用的是美国国立儿童健康与人类发展研究院(NICHHD)、国立心脏、肺和血液研究院及少见疾病委员会一致通过的 BPD 新的诊断标准<sup>[1-2]</sup>:①任何氧依赖(>21%)超过 28 d 的新生儿;②肺部放射学的异常表现。分度:如胎龄<32 周,根据校正胎龄 36 周或出院时评估,如胎龄≥32 周,根据生后 56 d 或出院时评估:①轻度:未用氧;②中度:FiO<sub>2</sub><30%;③重度:FiO<sub>2</sub>≥30%或需持续正压通气(CPAP)、机械通气。

CPAP 使用指征:主要用于有自主呼吸,吸入氧浓度在 0.4~0.6 时,PaO<sub>2</sub><6.65~7.98 kPa,PaCO<sub>2</sub><6.65~9.31 kPa,且具备以下条件之一的早产儿:轻至中度呼吸窘迫综合征、呼吸暂停、暂时性呼吸困难、新生儿肺炎、机械通气者通过 CPAP 过度撤机等。机械通气的指征:各种原因导致的严重的通换气功能障碍,胸部或心脏手术后,反复呼吸暂停药物治疗无效,各种原因所致的心跳呼吸骤停心肺复苏后等 SIMV+压力支持模式。早产儿的治疗目标是使氧饱和度维持在 90%~95%之间。

1.3 分组及一般资料 根据患儿是否出现氧依赖(>21%)超过 28 d 分为 BPD 组和非 BPD 组。研究期间共有 227 例早产儿符合纳入标准,男 147 例,女 80 例,其中 67 例发生 BPD,160 例未发生 BPD,BPD 的发生率为 29.52%。67 例 BPD 患儿中男 53 例,女 14 例,住院时间(50.07±13.10) d;其中胎龄<28 周 15 例(22.39%),28~30 周 26 例(38.80%),~32 周 20 例(29.85%),~34 周 3 例(4.48%),~37 周 3 例(4.48%)。平均出生体重(1 246±238) g。出生体重<1 000 g 7 例(10.45%),1 000~1 250 g 32 例(47.76%),~1 500 g 18 例(26.87%),≥1 500 g 10 例(14.92%)。剖宫产 18 例,阴道分娩 49 例。单胎 41 例,双胎或多胎 26 例。产前激素使用情况:16 例无使用,18 例使用,33 例使用情况不详。轻度 BPD 42 例,中度 BPD 22 例,重度 BPD 3 例。

1.4 收录信息 包括母亲因素胎膜早破;分娩方式;新生儿情况如 Apgar 评分、性别、胎龄、出生体重、机械通气时间、最高吸氧浓度、CPAP 的使用等。新生儿结局包括 BPD、住院时间等。

1.5 统计学方法 统计数据采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示。计数资料的组间比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料的组间比较采用  $t$  检验。多因素分析应用 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 160 例非 BPD 早产儿与 67 例 BPD 患儿临床资料比较结果 见表 1~表 3:表中显示,与非 BPD 组相比,BPD 组男胎、胎龄小于 30 周,出生体重小于 1 250 g,所占比例明显增高,BPD 组合并新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)、动脉导管未闭(PDA)、宫内感染性肺炎及机械通气、最高吸氧浓度>40%者明显高于非 BPD 组,差异有统计学意义。而窒息、胎膜早破、败血症、应用 PS、酸中毒、CPAP 的使用等因素两组间差异无统计学意义。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 我们将单因素分析有统计学意义的因素纳入非条件 logistic 回归分析,进入最后回归模型的因素有胎龄、出生体重、性别、RDS、PDA、宫内感染性肺炎、

机械通气、吸氧浓度>40%。其中出生体重和胎龄为保护因素,宫内感染性肺炎、机械通气为危险因素,见表 4。

表 1 不同胎龄早产儿 BPD 发生率 (n,%)

胎龄(周)	n	BPD 组	非 BPD 组
~28	17	15(88.24)	2(11.77)
~30	49	26(53.06)	23(46.94)
~32	75	20(26.67)	55(73.33)
~34	59	3(5.09)	56(94.92)
~37	27	3(11.11)	24(88.89)

注: $\chi^2=62.849, P < 0.001$

表 2 不同出生体重早产儿 BPD 发生率 (n,%)

出生体重(g)	n	BPD 组	非 BPD 组
~1000	15	7(46.67)	8(53.33)
~1250	54	32(59.26)	22(40.74)
~1500	80	18(22.50)	62(77.50)
≥1500	78	10(12.82)	68(87.18)

注: $\chi^2=37.428, P < 0.001$

表 3 临床因素与 BPD 的关系

临床因素	BPD (n=67)	非 BPD (n=160)	$\chi^2$	P
男胎	53(79.11)	94(58.75)	8.573	0.003
窒息	17(25.37)	25(15.63)	2.976	0.085
胎膜早破	22(32.84)	38(23.75)	2.005	0.157
败血症	23(34.33)	40(25.00)	2.049	0.152
RDS 或 NRDS	24(35.82)	32(20.00)	6.361	0.012
应用 PS	47(70.15)	96(60.00)	2.087	0.149
PDA	17(25.37)	21(13.13)	4.617	0.032
宫内感染性肺炎	28(41.79)	25(15.63)	18.066	<0.001
机械通气	41(61.19)	43(26.88)	23.860	<0.001
酸中毒	22(32.84)	42(26.25)	1.012	0.314
吸氧浓度>40%	26(38.81)	18(11.25)	3.909	0.048
CPAP	64(95.52)	139(86.88)	3.735	0.053

表 4 BPD 发病高危因素的 logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald 值	P 值	OR 值	OR 值的 95% CI
胎龄	-1.122	0.240	21.783	0.000	0.326	0.203,0.522
出生体重	-0.496	0.232	4.573	0.032	0.609	0.387,0.959
性别	-0.821	0.458	3.207	0.073	0.440	0.179,1.081
RDS	0.522	0.426	1.504	0.220	1.685	0.732,3.881
PDA	0.177	0.540	0.108	0.743	1.194	0.414,3.444
宫内感染性肺炎	1.289	0.443	8.476	0.004	3.628	1.524,8.641
机械通气	1.103	0.507	4.726	0.030	3.013	1.115,8.143
吸氧浓度>40%	0.943	0.574	2.698	0.100	2.569	0.833,7.917

3 讨论

近年来,随着早产儿救治技术的提高,“新型”BPD 发病率逐年增加,严重影响早产儿存活率及生活质量。根据美国最新统计资料,北美地区每年新增 1 万以上 BPD 病例<sup>[3]</sup>。美国 1993~2006 年新生儿中 BPD 发病率为 4.3%<sup>[4]</sup>。目前我国尚无确切的 BPD 发病率。“新型”BPD 有以下特点:①RDS 不再是 BPD 的主要原发疾病;②患儿通常是出生体重<1 200 g、胎

龄<30周的早产儿;③出生时仅有轻度或无肺部疾病,因此不需给氧或仅需低浓度氧,而在住院期间逐渐出现氧依赖,并持续时间超过校正胎龄36周;④病理改变以肺泡和肺微血管发育不良为主要特征,表现为肺泡数目减少、体积增大、肺泡结构简单化、肺微血管形态异常,而肺泡和气道损伤及纤维化较轻<sup>[5]</sup>。本研究BPD的发生率为29.52%,胎龄低于30周共41例(61.19%),其中胎龄<28周、28~30周、~32周、~34周、~37周BPD发病率分别为88.24%、53.06%、26.67%、5.09%和11.11%,提示34周以前早产儿BPD发病率随胎龄增加而明显降低,与国内研究资料一致<sup>[6]</sup>。而34~37周早产儿较32~34周BPD发病率高,考虑与34~37周出生的早产儿,总住院人数少、住院时间短有关。

目前BPD病因和发病机制仍不清楚,调查显示,胎龄<26周、出生体重501~1500g的早产儿最易发生BPD,其主要原因是26周时,肺发育处于小管期,发育极不成熟<sup>[7]</sup>。多数学者认为BPD发生的本质是在基因易感性的基础上,宫内和出生后的多重打击(呼吸机容量伤、氧毒性、肺水肿、脓毒血症等)引起促炎、抗炎因子的级联反应,对发育不成熟的肺引起损伤,以及损伤后血管失调和肺组织异常修复<sup>[8]</sup>。感染和炎症反应是其发病的重要因素<sup>[9-11]</sup>。机械通气也可以独立引起BPD。机械通气时吸气峰压(PIP)过高可引起肺泡过度扩张,毛细血管内皮、肺泡上皮细胞及基底膜破裂等机械性损伤,导致液体渗漏至肺泡腔,触发炎症反应,气管支气管树结构破坏以及肺泡表面活性物质灭活,致使大部分终末肺泡萎陷。并且早产儿肺的弹力纤维和结缔组织发育不全,气道顺应性高,易引起肺间质气肿,后者使BPD发病率增加<sup>[12]</sup>。Mokres等<sup>[13]</sup>证明新生小鼠使用呼吸机24h( $FiO_2=0.21$ ),可导致细胞凋亡、肺泡间隔断裂,且可抑制血管发生。外源性PS可促进肺泡恢复正常,改善肺功能,减少肺损伤,缩短机械通气时间,可降低BPD的严重性和病死率,但不能降低其发生率,主要是因为PS可提高极早产儿生存率,而这些患儿是BPD的高危人群。本研究结果显示BPD组胎龄小于30周,出生体重小于1250g较非BPD组所占比例明显增高,胎龄、出生体重、RDS、PDA、宫内感染性肺炎及机械通气、最高吸氧浓度>40%与BPD的发生相关,PS的使用与BPD的发生不相关,而宫内感染性肺炎、机械通气为BPD发病的高危因素,与上述报道相符合。

综上所述,BPD是极低出生体重儿尤其是超低出生体重儿的主要疾病。BPD的预防在于积极预防早产,尽可能避免机械通气,或降低机械通气时间,降低吸氧浓度,积极控制感染和及时关闭动脉导管。BPD的治疗重点在于缓解症状,改善肺功能,控制炎症反应,维持适当的氧合和促进肺发育。这要求产、儿两科医生应共同做好孕产妇的孕期保健工作,避免早产,避免低体重早产儿和孕妇感染;当早产不可避免时,应给所有胎龄23~35周的产妇产前使用一个疗程的激素,以促进肺表面活性物质生成及肺结构发育;严格掌握气管插管指征,尽可能采用无创性呼吸支持;采取保护性通气策略,防止及减少肺部感染。

#### 参考文献:

- [1] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163 (7): 1723.
- [2] Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, et al. Bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Pediatr*, 2005, 81 (2): 99.
- [3] Lavoie PM, Dubé MP. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22 (2): 134-138.
- [4] Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006 [J]. *Pediatrics*, 2010, 126 (2): 291-297.
- [5] Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009, 14 (6): 345-357.
- [6] 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): 622-655.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 375-377.
- [8] Jason G, Kinsella John P. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23 (3): 305-313.
- [9] Bry K, Hogmalm A, Bäckström E. Mechanisms of inflammatory lung injury in the neonate: lessons from a transgenic mouse model of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Semin Perinatol*, 2010, 34 (3): 211-221.
- [10] Hayes D Jr, Feola DJ, Murphy BS, et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Respiration*, 2010, 79 (5): 425-436.
- [11] Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Neonatology*, 2009, 95 (4): 353-361.
- [12] Geary C. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: A historical cohort study [J]. *Pediatrics*, 2008, 121 (1): 89-96.
- [13] Mokres LM, Parai K, Hilgendorff A, et al. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298 (1): 23-35.

收稿日期:2014-09-25;修回日期:2014-11-07