

晚期早产儿早发型败血症与早产儿脑损伤的相关性研究

罗文丽¹, 赵 旻²

- (1. 锦州医科大学十堰市人民医院 研究生培养基地, 湖北 十堰, 442000;
2. 湖北医药学院附属十堰市人民医院 新生儿科, 湖北 十堰, 442000)

摘要: **目的** 观察晚期早产儿(LPI)早发型败血症合并脑损伤的临床表现。**方法** 选取新生儿科住院 LPI 患儿 423 例, 发生败血症患儿为观察组($n=104$), 未发生患儿为对照组($n=319$)。比较 2 组患儿一般情况、临床表现、磁共振成像(MRI)变化、治疗及转归、28 d 新生儿神经行为测定(NBNA)评分。**结果** 观察组呼吸暂停及低血压、脑白质损伤发生率均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组发生脑损伤患儿有创机械通气时间、住院时长均长于对照组, 新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率、NBNA 异常率均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 早发型败血症 LPI 更易发生脑损伤, 院内并发症发生率和 NBNA 评分异常率均较高。

关键词: 晚期早产儿; 脑损伤; 早发型败血症; 新生儿坏死性小肠结肠炎; 新生儿神经行为测定

中图分类号: R 651.1; R 246.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)03-051-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.20201426

Correlation between early-onset sepsis and brain injury in late preterm infants

LUO Wenli¹, ZHAO Yang²

- (1. Postgraduate Training Base, Shiyan City People's Hospital of Jinzhou Medical University, Shiyan, Hubei, 442000; 2. Department of Neonatology, Shiyan City People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, 442000)

Abstract: Objective To observe the clinical manifestations of early-onset sepsis complicated with brain injury in late preterm infants (LPI). **Methods** Totally 423 hospitalized infants with LPI in Department of Neonatology were selected, among which the infants with sepsis were designed as observation group($n=104$), and the infants without sepsis were designed as control group($n=319$). The general situation, clinical manifestations, change of magnetic resonance imaging (MRI), treatment and outcome as well as score of 28-day Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) were compared between the two groups. **Results** The incidence rates of apnea, hypotension and brain white matter injury in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The time of invasive mechanical ventilation and hospital stay were significantly longer of the infants with brain injury in the observation group, incidence of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) and abnormal rate of NBNA were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** LPI with early-onset sepsis is more prone to brain injury, and the incidence of complications in hospital and abnormal rate of NBNA score are higher.

Key words: late preterm infants; brain injury; early-onset sepsis; neonatal necrotizing enterocolitis; Neonatal Behavioral Neurological Assessment

晚期早产儿(LPI)胎龄 34 ~ 36⁺周, 约占早产儿总数的 72%, 其身高、体质量发育均接近足月儿, 但在生理和解剖学上均未发育成熟, 患病率和死亡率是足月儿的 3 倍^[1]。由于 LPI 胎龄较大且发育相对成熟, 既往研究较少^[2]。近期研究发

现 LPI 发生智力发育迟缓、运动障碍、执行功能缺陷、语言障碍较常见, 其中精神发育迟滞和脑瘫发病率高于足月儿^[3]。新生儿败血症是病原菌侵入新生儿血液中生长、繁殖, 产生的全身炎症反应综合征^[4]。出生 72 h 内发生败血症称为早发型败

血症(EOS),造成的脑损伤后期可遗留不同程度的神经发育异常^[5]。早产儿脑损伤是由于产前、产时或/和产后各种病理因素导致早产儿出现一系列脑缺血性或出血性损害,是导致LPI智力损伤以及远期运动功能障碍的主要原因。本研究探讨LPI发生EOS与脑损伤之间的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年7月—2020年6月入住的新生儿科患儿。纳入标准:胎龄34~36⁺⁶周者;临床资料完整者;生后24 h内入院者;于病情稳定时完善颅脑磁共振(MRI)检查者。排除标准:出生>72 h的败血症、先天畸形、染色体异常、遗传代谢性疾病、其他颅脑疾病(产前检查已明确存在颅脑异常、核黄疸等)、中枢神经系统感染,以及低血糖、放弃治疗、死亡、转院的患儿。

本研究共纳入LPI 423例,胎龄36⁺¹周,出生体质量(2.51±0.76) kg,男220例,女203例;经阴道产180例,剖宫产243例;单胎334例,双胎89例。发生败血症患儿分为观察组104例,未发生败血症患儿为对照组319例。其中观察组男54例,女50例,胎龄(36.10±1.53)周,出生体质量(2.51±0.32) kg,双胎28例,剖宫产61例。对照组男156例,女163例,胎龄(36.20±1.48)周,出生体质量(2.52±0.28) kg,双胎61例,剖宫产182例。2组患儿胎龄、出生体质量、性别、胎数、生产方式比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

根据纳入LPI患儿是否发生败血症分为观察组和对照组,比较分析患儿的一般资料,如胎龄、性别、出生体质量等;母亲的产科情况、患儿的出生情况、临床症状、影像学检查、治疗情况及转归、脑损伤患儿日龄28 d在儿童康复科行神经系统评估检查资料,来剖析晚期早产儿EOS与脑损伤之间的相关性,了解EOS发生脑损伤其临床症状、影像学特点、治疗与转归的独特性,以协助诊治。

磁共振成像(MRI)检查方法为在患儿病情平稳、镇静处理后,采用西门子Avanto 1.5T超导型磁共振系统,在监护人陪同下,完成MRI检查。镇静方法为患儿检查前0.5 h给予镇静药物(水合氯醛30~50 mg/kg灌肠)。

新生儿神经行为测定(NBNA)方法为患儿日龄28 d于儿童康复科行NBNA检查,要求环境安静,光线柔和,室温舒适,配备测试相关物品,进食1 h后,将测试患儿放于垫子上,所有NBNA均由同1名医师完成。

1.3 相关诊断标准

新生儿EOS诊断标准^[4]参照新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)。有临床异常表现,同时满足下列条件中任何一项:①血液非特异性检查≥2项阳性;②脑脊液检查为化脓性脑膜炎改变;③血中检出致病菌DNA。有临床表现,血培养或脑脊液或其他无菌腔液培养阳性则确诊。

出现以下MRI表现诊断早产儿脑损伤^[5]:脑室周围白质软化和形成囊状坏死区;点状脑白质损伤,不限于脑室周围白质;弥漫性脑白质损伤;脑室内出血和生发基质出血;脑室周围出血性脑梗死;小脑出血,与脑实质出血相似。

NBNA^[6]包括行为能力6项,检查对外界环境及外界刺激的适应能力,被动肌张力4项,主动肌张力4项,原始反射3项,一般反应3项。总分40分,37分以上为正常,37分及以下为异常。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0统计软件进行数据处理,定量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,定性资料采用率表示,假设检验采用 t 检验 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组脑损伤LPI的MRI检查

MRI显示LPI 423例患儿中脑损伤124例,MRI未见异常299例。其中观察组患儿104例中脑损伤患儿38例(36.5%),高于对照组319例患儿脑损伤86例(26.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。脑损伤患儿MRI主要表现为脑白质损伤,其次为脑出血梗死、脑室出血。观察组脑白质损伤发生率高于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 2组脑损伤LPI的MRI检查比较

组别	脑白质损伤	脑室出血	脑出血梗死	小脑出血
对照组($n=86$)	48(55.8)	11(12.8)	20(23.3)	7(8.1)
观察组($n=38$)	26(68.4)	5(13.2)	7(18.4)	0

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2组脑损伤LPI围产期因素比较

观察组脑损伤患儿胎膜早破、宫内感染发生

率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); 2组脑损伤患儿发生妊高症、妊娠期糖尿病、产前

使用激素、宫内窘迫、产时窒息比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 2组脑损伤LPI围产期因素比较[n(%)]

组别	胎膜早破 > 18 h	妊高症	妊娠期糖尿病	产前使用激素	宫内感染	宫内窘迫	产时窒息
对照组 (n=86)	25(29.1)	25(29.1)	28(32.6)	36(41.9)	13(15.1)	7(8.1)	38(44.2)
观察组 (n=38)	20(52.6)*	9(23.7)	12(31.6)	15(39.5)	12(31.6)*	2(5.3)	19(50.0)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2组发生脑损伤LPI临床症状比较

观察组脑损伤患儿呼吸暂停、低血压发生率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); 2组

原始反射异常、肌张力异常、惊厥、心动过缓等临床表现比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 2组脑损伤LPI的临床症状比较[n(%)]

组别	原始反射异常	肌张力异常	惊厥	呼吸暂停	心动过缓	低血压
对照组 (n=86)	74(86.0)	71(82.7)	14(16.3)	34(40.7)	16(18.6)	38(44.2)
观察组 (n=38)	34(89.5)	32(84.2)	5(13.2)	25(63.2)*	6(15.8)	26(68.4)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 2组脑损伤LPI的治疗及转归

观察组脑损伤患儿有创机械通气时间、住院时长均长于对照组,新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率、NBNA异常率均高于对照组,差异

有统计学意义($P < 0.05$), 2组新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 2组患儿发生脑损伤的治疗与转归($\bar{x} \pm s$)[n(%)]

组别	机械通气时间/d	NEC	HIE	NBNA 异常	住院时长/d
对照组 (n=86)	5.63 ± 4.32	3(3.5)	47(54.7)	49(56.9)	25.4 ± 13.18
观察组 (n=38)	7.36 ± 4.57*	5(13.2)*	24(63.1)	27(71.1)*	31.0 ± 20.80*

NEC: 新生儿坏死性小肠结肠炎; HIE: 新生儿缺氧缺血性脑病; NBNA: 新生儿神经行为测定。

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

患儿败血症是NICU的重点关注的问题,而新生儿脑损伤由于致病机制不明确,早期临床表现不典型,若未及时进行脑保护治疗,容易导致后期神经系统后遗症^[7]。近年来,实验和临床资料研究均表明,早发型败血症会影响早产儿脑发育和智力。管欣娴等^[8]研究发现,早产儿脑损伤的发生率与早发型败血症存在相关性;冯子鉴等^[9]研究发现,早发型败血症是晚期早产儿出血性及非出血脑损伤共同的危险因素。

本研究发现观察组脑损伤患儿呼吸暂停、低血压发生率显著高于对照组($P < 0.05$),可能与感染引起的全身炎症反应及细胞毒性反应有关。炎症反应引起脑缺血缺氧易感性增加,以及其产生的氧自由基与谷氨酸介导的兴奋性毒性效应有关^[10]。其对脏器功能造成损害,同时细菌病毒等致病菌增加组织耗氧,导致机体缺氧,影响呼吸中

枢,造成呼吸频率、节律改变;影响组织灌注,造成低血压。研究表明,及时发现呼吸暂停和低血压,积极处理,便于更早实行脑保护措施,以减少后期严重神经功能障碍及运动功能障碍等后遗症的发生。

本研究中,124例脑损伤患儿MRI显示最为常见的损伤形式为脑白质损伤,其次为脑出血梗死、脑室出血。脑白质损伤机制之一是感染导致炎症因子释放,刺激细胞因子释放增多;其二少突胶质细胞的损害,炎症因子如TNF- α 、IL- β 等导致少突胶质细胞坏死和凋亡;其三,感染导致脑血流不稳定,加重缺氧缺血后脑损伤;其四感染后循环中活化凝血物质可能增强炎症物质的作用。黄会芝等^[11]研究发现,早产儿脑损伤最常见损伤形式为脑白质损伤,与本研究结论一致。

本研究结果显示,观察组发生脑损伤患儿需机械通气时间、住院时间更长,住院期间发生NEC

(下转第58面)

沿杂志: 电子版, 2019, 11(8): 46-49.

[7] 王冠玲, 胡斌飞. 肺炎支原体肺炎住院儿童合并胸腔积液的危险因素分析[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(2): 142-144, 161.

[8] 王建, 丁圣刚, 侯舒, 等. 不同年龄阶段儿童的难治性肺炎支原体肺炎临床特点[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(9): 1614-1617.

[9] 国家卫生计生委合理用药专家委员会儿童用药专业组. 中国儿童肺炎支原体感染实验室诊断规范和临床实践专家共识(2019年)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(5): 366-373.

[10] HE J, LIU M, YE Z, et al. Insights into the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* (Review) [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5): 4030-4036.

[11] JIN J, WANG J, LU Y, et al. Platelet-derived microparticles: a new index of monitoring platelet activation and inflammation in Kawasaki disease[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(3): 250-255.

[12] KRZEMIEŃG, PAŃCZYK-TOMASZEWSKA M, ADAMCZUK D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker for early diagnosis of urinary tract infections in infants[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1047: 71-80.

[13] ARINGER M. Inflammatory markers in systemic lupus erythe-

matusus[J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102374.

[14] 王全, 蒋健飞, 赵德育. 肺炎支原体肺炎发生肺外并发症的危险因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(10): 749-751.

[15] CORSONELLO A, PEDONE C, BATTAGLIA S, et al. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as inflammation markers in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2011, 53(2): 190-195.

[16] ARQUES S. Human serum albumin in cardiovascular diseases[J]. Eur J Intern Med, 2018, 52: 8-12.

[17] AMDUR R L, FELDMAN H I, DOMINIC E A, et al. Use of measures of inflammation and kidney function for prediction of atherosclerotic vascular disease events and death in patients with CKD: findings from the CRIC study[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(3): 344-353.

[18] LIN Y, TAN D, KAN Q N, et al. The protective effect of naringenin on airway remodeling after *Mycoplasma pneumoniae* infection by inhibiting autophagy-mediated lung inflammation and fibrosis[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 8753894.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 53 面)

比例均较无败血症脑损伤患儿高,提示败血症会加重早产儿的脑损伤,对早产儿大脑造成再次打击,进而使其使用有创通气时间及住院时间延长,有创诊疗又会进一步导致感染发生风险增加,住院时间延长也会增加再次感染风险,影响患儿治愈率,增加罹患 NEC 的风险。对患儿院外随访发现,败血症脑损伤 NBNA 异常比率高于对照组,可能因为经过患儿生长再发育及自我修复后,其神经发育状况可得到一定的改善。但个体间发育存在差异,这可能是因为脑损伤早产儿的脑部损伤部位及程度不同造成的。可据此预测神经发育预后^[12-13],以便早期针对不同类型脑损伤进行相应康复训练,以减少后期出现脑瘫、自闭、精神发育迟滞等。

参考文献

[1] 向超, 陈爱锋, 吴慧. 早期干预对晚期早产儿生长发育的影响[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(21): 86-88.

[2] 王霞, 冯明华, 黄伟棠, 等. 高危晚期早产儿脑病患儿危险因素及其影像学变化研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(9): 13-16.

[3] 殷张华, 钱继红, 王蓓, 等. 晚期早产儿近期并发症及智能发育前瞻性研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(2): 112-116.

[4] 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, 57(4): 252-257.

[5] 中国医师协会新生儿专业委员会. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 883-884.

[6] 刘建华, 李汉群. 应用行为神经评分表(NBNA)评估早产儿早期干预效果的研究[J]. 医学美容, 2018, 27(6): 20-21.

[7] 张可, 胡兰, 李志华, 等. 早产儿脑病颅脑磁共振影像学特点分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(17): 1299-1302.

[8] 管欣娴, 俞生林, 高沙沙. 败血症与早产儿脑损伤[J]. 临床研究, 2014, 22(2): 174-175.

[9] 冯子鉴, 毛健, 陈丹, 等. 高危晚期早产儿脑损伤病因学及其磁共振发现[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(05): 338-345.

[10] 林洁, 张可, 胡兰, 等. 胎龄 <32 周早产儿晚发型败血症与早产儿脑病相关性研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(6): 435-439.

[11] 黄会芝, 温晓红. 早产儿的脑自我调节与脑损伤[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(1): 182-184.

[12] 高燕敏. 纠正胎龄 36-40W 早产儿脑损伤头颅核磁共振影像改变与远期影像学转归及神经行为评分的关系[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.

[13] 吴文华, 朱惠敏, 林秋容. 脑损伤早产儿影像学改变与神经发育预后相关性研究[J]. 临床科研分析, 2019, 32(12): 1741-1744.

(本文编辑: 吕振宇)