

早产儿颅内出血的高危因素及临床结局\*

郁春, 吴明赴, 符明凤, 陈敏华\*\*

(扬州大学附属医院 儿科, 江苏 扬州 225000)

**[摘要]** 目的: 分析早产儿颅内出血(ICH)的高危因素及临床结局。方法: 选取69例 ICH 患儿作为 ICH 组, 另选取 80 例同期未发生 ICH 的单纯早产儿作为对照组, 采用单因素分析可能引起 ICH 的 29 种因素在 2 组早产儿间的差异, 对有差异的因素再采用多因素逐步 Logistic 回归分析引起 ICH 的高危因素, 记录 ICH 患儿出血程度与临床结局。结果: 单因素分析结果显示, 妊娠高血压综合征、前置胎盘、胎膜早破、胎儿宫内窘迫、孕周、产前应用地塞米松、产时窒息、低氧血症、高碳酸血症、代谢性酸中毒、机械通气、1 min 新生儿(Apgar)评分、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸衰竭、新生儿呼吸暂停及新生儿吸入高浓度氧等 17 种因素在 2 组早产儿间比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); Logistic 逐步回归分析显示, 胎儿宫内窘迫、产时窒息、低氧血症、高碳酸血症、代谢性酸中毒、机械通气、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸衰竭及新生儿呼吸暂停等 9 种因素与 ICH 的发生呈正相关( $P < 0.05$ )、是 ICH 的危险性因素( $OR > 1$ ), 孕周、出生体质量、产前应用地塞米松及 1 min Apgar 评分与 ICH 的发生呈负相关( $P < 0.05$ )、是 ICH 的保护性因素( $OR < 1$ ); I、II 度 ICH 患儿预后良好, III、IV 度患儿预后较差, 神经系统后遗症发生率为 63.64%。结论: 胎儿宫内窘迫、产时窒息、低氧血症、高碳酸血症、代谢性酸中毒、机械通气、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸衰竭及新生儿呼吸暂停是 ICH 的危险因素, 临床应给予重视。  
**[关键词]** 颅内出血; 早产儿; 因素, 高危; 临床结局; 发育迟缓; 神经系统预后; 认知障碍; 回归分析  
**[中图分类号]** R722.6   **[文献标识码]** A   **[文章编号]** 1000-2707(2019)12-1486-05  
**DOI:**10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.12.024

High-risk Factors and Clinical Outcome of Intracranial Hemorrhage in Premature Infants

YU Chun, WU Mingfu, FU Mingfeng, CHEN Minhua

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the high-risk factors and clinical outcome of intracranial hemorrhage in premature infants. **Methods:** 69 children with ICH were selected as ICH group, and another 80 premature infants with no ICH during the same period were selected as the control group. The difference of 29 factors that caused ICH between the two groups of premature infants by univariate analysis. The high risk factors of ICH caused by multivariate stepwise Logistic regression analysis were used to record the bleeding degree and clinical outcome of ICH children. **Results:** Univariate analysis showed that pregnancy induced hypertension syndrome, placenta previa, premature rupture of membranes, fetal distress, gestational weeks, antenatal use of dexamethasone, asphyxia during delivery, hypoxia, hypercapnia, metabolic acidosis, mechanical ventilation, 1 min neonatal (Apgar) score, neonatal respiratory distress syndrome, neonatal respiratory failure, and there were significant differences in 17 factors, such as neonatal dyspnea and neonatal inhalation of high concentration of oxygen, between the two groups of premature infants( $P < 0.05$ ). Logistic stepwise regression analysis showed that fetal distress, asphyxia during delivery, hypoxia, hypercapnia, metabolic acidosis, mechanical ventilation, neonatal respiratory distress syndrome, neonatal respiratory failure and neonatal dyspnea were positively correlated with the occurrence of ICH( $P < 0.05$ ) and were the risk

\*[基金项目] 江苏省药学会 - 奥赛康医院药学基金项目(A201707)  
\*\* 通信作者 E-mail:48001907@qq.com  
网络出版时间:2019-12-12 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20191212.2003.024.html>

factors of ICH( $OR > 1$ ). At gestational age, birth weight, antenatal use of dexamethasone and 1 min Apgar score were negatively correlated with the occurrence of ICH( $P < 0.05$ ), which was a protective factor of ICH( $OR < 1$ ). The prognosis of children with grade I and II was good. The prognosis of children with grade III and IV was poor, and the incidence of the sequela of the nervous system was 63.64%. **Conclusion:** Fetal distress, asphyxia during delivery, hypoxia, hypercapnia, metabolic acidosis, mechanical ventilation, neonatal respiratory distress syndrome, neonatal respiratory failure and neonatal dyspnea are the risk factors of ICH, which clinical attention should be paid to.

[**Key words**] intracranial hemorrhage; premature infants; factors, high risk; clinical outcome; stunting; nervous system prognosis; cognitive impairment; regression analysis

胎龄  $< 37$  周出生的婴儿称为早产儿,早产儿颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)是其严重并发症,可引起新生儿发育迟缓及脑瘫、认知障碍等神经系统疾病,也是导致早产儿神经系统功能预后不良、致残或死亡的主要原因之一,对早产儿远期生存质量有较明显的影响<sup>[1-2]</sup>。了解和掌握 ICH 高危因素,提前预防、早期诊断和及时治疗是降低 ICH 发生率及改善早产儿神经系统功能预后的重要措施<sup>[3-5]</sup>。本研究对可能引起 ICH 的 29 种因素及早产儿 ICH 的临床结局进行分析,以筛选 ICH 高危因素,探讨其预防措施,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月 - 2018 年 1 月出生的 69 例 ICH 患儿作为 ICH 组,均符合《内科学》<sup>[6]</sup>中颅内出血相关诊断标准且经床旁头颅 B 超或 CT 检查确诊,男 37 例、女 32 例,胎龄 28 ~ 37 周、平均  $(35.77 \pm 4.24)$  周;体质量 821 ~ 2 876 g、平均  $(2\,497.64 \pm 50.02)$  g,脑室周围—脑室内出血 60 例、其他类型出血 9 例。另选取同期出生但未发生颅内出血的单纯早产儿 80 例作为对照组,男 47 例、女 33 例,胎龄 29 ~ 37 周、平均  $(35.46 \pm 4.13)$  周,体质量 811 ~ 2 804 g、平均  $(2\,467.12 \pm 46.79)$  g。2 组早产儿性别、胎龄及出生体质量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),组间有可比性。排除先天畸形患儿、先天性代谢性疾病患儿、合并有多脏器功能衰竭或弥散性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC)的患儿或其他严重的新生儿并发症或合并症患儿,排除母体未按规定做产前检查、母体孕期服用有出血倾向药物的早产儿。本研究经医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

采用单因素分析法比较 2 组早产儿可能引起

ICH 的 29 种因素,包括母亲年龄、妊娠高血压综合征、前置胎盘、胎膜早破、胎儿宫内窘迫、羊水异常、脐带绕颈、宫内感染、孕周、出生体质量、产前应用地塞米松、产时窒息、滞产、急产、产伤、分娩方式、低氧血症、高碳酸血症、代谢性酸中毒、机械通气、1 min/5 min 新生儿(Apgar)评分、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸衰竭、新生儿呼吸暂停、新生儿 DIC、新生儿肺透明膜病、新生儿吸入高浓度氧及新生儿消化道出血,筛选出有统计学意义的相关因素并进行多因素逐步 Logistic 回归分析引起 ICH 的高危因素,记录并分析 ICH 患儿的临床结局。(1)对 ICH 组患儿进行床旁头颅 B 超诊断,并采用 Papile 分级法<sup>[7]</sup>对出血程度进行分级:I 级为单室或双室管膜下胚胎生发层基质出血;II 级为管室膜下出血穿破室管膜进入脑室腔,引起脑室内出血;III 级为脑室内出血伴脑室扩张;IV 级为脑室内出血并伴有脑室周围出血性梗死;其中 I ~ II 级为预后良好,III ~ IV 级为预后不良。(2)对 ICH 组患儿均进行 1 年的定期随访,定期复查神经功能,统计随访期间患者相关神经系统后遗症发生情况,如语言障碍、智力发育障碍、肢体运动障碍等。

### 1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 19.0 软件进行分析,计数资料以百分比(%)表示,并进行  $\chi^2$  检验,采用多因素逐步 Logistic 回归分析引起 ICH 的独立危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 可能引起 ICH 的 29 种因素的单因素分析

单因素分析结果显示,2 组早产儿的妊娠高血压综合征、前置胎盘、胎膜早破、胎儿宫内窘迫、孕周、出生体质量、产前应用地塞米松、产时窒息、低氧血症、高碳酸血症、代谢性酸中毒、机械通气、1 min Apgar 评分、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿

呼吸衰竭、新生儿呼吸暂停及新生儿吸入高浓度氧等 17 种因素比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示该 17 种因素与 ICH 的发生有相关性;母亲年龄、羊水异常、脐带绕颈、宫内感染、滞产、急产、产

伤、分娩方式、5 min Apgar 评分、新生儿 DIC、新生儿肺透明膜病及新生儿消化道出血等 12 种因素比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示该 12 种因素与 ICH 的发生无相关性。见表 1。

表 1 可能引起 ICH 的 29 种因素的单因素分析( $n$ )

Tab. 1 Single factor analysis of 29 factors that may cause ICH

因素	ICH 组 ( $n=69$ )	对照组 ( $n=80$ )	$\chi^2$	$P$	因素	ICH 组 ( $n=69$ )	对照组 ( $n=80$ )	$\chi^2$	$P$
母亲年龄(岁)					产伤				
≤35.0	52	61	0.016	0.900	是	14	18	0.107	0.743
>35.0	17	19			否	55	62		
妊娠高血压综合征					分娩方式				
是	22	11	7.066	0.008	顺产	53	61	0.007	0.936
否	47	69			剖宫产	16	19		
前置胎盘					低氧血症				
是	24	15	4.928	0.026	是	19	11	4.379	0.036
否	45	65			否	50	69		
胎膜早破					高碳酸血症				
是	27	18	4.861	0.027	是	22	13	5.038	0.025
否	42	62			否	47	67		
胎儿宫内窘迫					代谢性酸中毒				
是	33	17	11.736	0.001	是	19	11	4.379	0.036
否	36	63			否	50	69		
羊水异常					机械通气				
是	20	13	3.485	0.062	是	24	15	4.928	0.026
否	49	67			否	45	65		
脐带绕颈					1 min Apgar 评分(分)				
≥2 周	15	10	2.655	0.265	0~3	19	11	6.321	0.042
1 周	9	15			4~7	29	31		
无	45	54			8~10	21	38		
宫内感染					5 min Apgar 评分(分)				
是	13	9	1.696	0.193	0~3	6	7	0.079	0.961
否	56	71			4~7	33	40		
孕周(周)					8~10	30	33		
28~30	10	1	13.571	0.004	新生儿呼吸窘迫综合征				
31~33	14	9			是	16	8	4.769	0.029
34~36	19	34			否	53	72		
37~38	26	36			新生儿呼吸衰竭				
出生体质量(g)					是	11	2	8.406	0.004
<1 500	10	1	9.509	0.009	否	58	78		
1 500~2 000	22	30			新生儿呼吸暂停				
2 001~2 449	37	49			是	14	5	6.564	0.010
产前应用地塞米松					否	55	75		
是	18	10	4.482	0.034	新生儿 DIC				
否	51	70			是	6	9	0.267	0.605
产时窒息					否	63	71		
是	19	8	7.678	0.006	新生儿肺透明膜病				
否	50	72			是	5	5	0.059	0.808
滞产					否	64	75		
是	23	26	0.012	0.914	新生儿吸入高浓度氧				
否	46	54			是	22	12	5.997	0.014
急产					否	47	68		
是	18	18	0.260	0.610	新生儿消化道出血				
否	51	62			是	9	11	0.016	0.900
					否	60	69		

2.2 ICH 有关的多因素逐步 Logistic 回归分析

单因素分析筛选出妊娠高血压综合征、前置胎盘等 17 种因素与 ICH 的发生有一定的相关性,对其进行 Logistic 逐步回归分析。结果显示:胎儿宫内窘迫、产时窒息、低氧血症、高碳酸血症、代谢性酸中毒、机械通气、新生儿呼吸窘迫综合征、新

生儿呼吸衰竭及新生儿呼吸暂停等 9 种因素与 ICH 的发生呈正相关( $P < 0.05$ ),是 ICH 的危险性因素( $OR > 1$ );孕周、出生体质量、产前应用地塞米松及 1 min Apgar 评分与 ICH 的发生呈负相关( $P < 0.05$ ),是 ICH 的保护性因素( $OR < 1$ )。见表 2。

表 2 ICH 有关的多因素逐步 Logistic 回归分析  
Tab. 2 Multi-factor stepwise Logistic regression analysis of ICH

因素	参数估计值	标准误	Wald $\chi^2$	OR	OR 95% CI	P
妊娠高血压综合征	0.642	0.117	11.473	1.184	1.037 ~ 2.442	0.164
前置胎盘	0.538	0.285	14.389	0.943	0.623 ~ 1.214	0.087
胎膜早破	0.489	0.132	9.998	1.188	1.019 ~ 1.294	0.749
胎儿宫内窘迫	0.587	0.149	16.433	1.047	1.022 ~ 2.375	0.027
孕周	-0.756	0.372	9.738	0.377	0.324 ~ 0.698	0.022
出生体质量	-0.836	0.573	11.942	0.675	0.664 ~ 0.973	0.017
产前应用地塞米松	-0.465	0.864	12.375	0.794	0.765 ~ 0.936	0.074
产时窒息	0.446	0.475	12.437	2.021	1.064 ~ 2.160	0.031
低氧血症	1.232	0.586	8.884	1.163	1.127 ~ 2.323	0.021
高碳酸血症	0.963	0.649	8.214	2.218	1.036 ~ 3.321	0.017
代谢性酸中毒	1.038	0.784	14.239	1.315	1.147 ~ 3.232	0.036
机械通气	1.847	0.398	10.336	2.034	1.120 ~ 2.118	0.018
1 min Apgar 评分	-0.639	0.554	8.697	0.735	0.661 ~ 0.869	0.027
新生儿呼吸窘迫综合征	0.778	0.467	12.376	2.356	1.183 ~ 3.239	0.021
新生儿呼吸衰竭	0.479	0.876	10.337	1.367	1.120 ~ 2.872	0.015
新生儿呼吸暂停	0.776	0.928	12.364	2.184	1.037 ~ 3.036	0.027
新生儿吸入高浓度氧	0.785	0.779	10.378	0.873	0.685 ~ 0.931	0.076

2.3 ICH 临床结局

分析结果显示,69 例 ICH 患儿中 I 度患儿 28 例,占 40.58%,II 度患儿 30 例,占 43.48%,III 度患儿 7 例,占 10.14%,IV 度患儿 4 例,占 5.80%;I、II 度 ICH 患儿预后良好,III 度患儿 5 例伴有神经系统后遗症(2 例语言障碍、1 例智力发育障碍及 2 例肢体运动障碍),IV 度患儿中死亡 2 例,伴有神经系统后遗症 2 例(1 例语言障碍及 1 例智力发育障碍);III、IV 度患儿神经系统后遗症发生率为 63.64%(7/11)。

3 讨论

ICH 具体发生机制尚未完全明确,但与胚胎发育异常有密切关系。近年来,随着医疗技术及新生儿重症监护水平的提高,早产儿存活率显著增加,ICH 发病率也有逐渐降低,且 80% 以上为轻度出血,但若不及时治疗,死亡率可高达 18%,存活者后期神经系统后遗症发生率也非常高<sup>[8]</sup>。因此,了解 ICH 的高危因素,在预防 ICH 及改善早产儿预后方面有着重要的意义。本研究中 I、II 度 ICH 患儿预后良好,III、IV 度患儿预后较差,多伴有神经

系统后遗症。

本研究经单因素分析筛选出妊娠高血压综合征及前置胎盘等 17 种因素与 ICH 的发生有相关性,经 Logistic 逐步回归分析结果显示,胎儿宫内窘迫、产时窒息、低氧血症、高碳酸血症、代谢性酸中毒、机械通气、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸衰竭及新生儿呼吸暂停 9 种因素与 ICH 的发生呈正相关,孕周、出生体质量、产前应用地塞米松及 1 min Apgar 评分与 ICH 的发生呈负相关。早产儿小脑软脑膜下及脑室周围存在大量胚胎生发基质,该基质层富含线粒体和未成熟毛细血管,一般于孕 24 周出现,32 周开始逐渐萎缩,孕周越小的早产儿胚胎生发基质细胞分裂越活跃,耗氧量越大,对各种原因所致的缺氧如母亲妊娠高血压综合征、胎儿宫内窘迫及其他影响正常呼吸的疾病等非常敏感,一旦缺氧机体产生大量酸性物质,引起缺血缺氧性脑组织损伤,毛细血管通透性增加引起血液及其他代谢产物外渗,极易引发 ICH<sup>[9-11]</sup>。本研究中胎儿宫内窘迫、产时窒息、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸衰竭及新生儿呼吸暂停均是由产前产后不同阶段因各种原因引起的缺氧,由于脑血流量的

改变,脑血管自身调节功能失控,引起小血管破裂出血,加之脑毛细血管通透性增加,进而引发 ICH<sup>[12-13]</sup>。此外,低氧血症、高碳酸血症及代谢性酸中毒时,脑血管对 CO<sub>2</sub> 敏感性增加,当动脉 CO<sub>2</sub> 分压升高,脑血管扩张,超过极限时诱发脑血管破裂出血,引发 ICH。本研究结果也显示,低氧血症、高碳酸血症及代谢性酸中毒也是引发 ICH 的高危因素,与黄玉梅等<sup>[14]</sup>报道结果一致。呼吸机在早产儿中的应用逐渐增多,机械通气时患儿中心静脉压及胸腔内压明显升高,进而引起脑静脉压及脑血流一过性增高,脑血流自动调节功能异常,加之机械通气使呼吸机频率与早产儿呼吸不同步,脑血流动力学突变,均可引发 ICH<sup>[15]</sup>。本研究中机械通气是引发 ICH 的高危因素,与马江林等<sup>[16]</sup>的报道结果也一致。早产儿胎龄越小,体质量越轻,胚胎生发基质越不成熟,脑血流不稳定或脑血压急剧波动时容易损伤胚胎生发层基质,加之血管脆性越大,维生素 K 水平较低等,易导致毛细血管破裂出血,因此,胎龄越小、出生体质量越轻,越易引发 ICH<sup>[17]</sup>。本研究也证实了这一观点,或许与早产儿脑血管的特殊解剖结构及凝血机制异常有关。报道显示地塞米松有神经保护作用,产前应用地塞米松可促进早产儿毛细血管成熟及肺成熟,提高早产儿应激能力,降低早产儿脑室周围-脑室内出血发生率,减少早产儿机械通气时间,也可降低新生儿呼吸窘迫综合征发生率<sup>[18-19]</sup>。本研究发现产前应用地塞米松是 ICH 的保护性因素,因此,产前应用地塞米松,尽可能地延长孕周,预防早产是有效预防 ICH 的关键及重要途径。此外,有研究显示滞产时应用产钳、胎吸等措施可造成胎儿头部受损;吸入高浓度氧可产生大量高活性氧自由基,损伤脑细胞;脐带绕颈 $\geq 3$  周可引起脑部缺氧等,均可引发 ICH<sup>[20]</sup>,然而本研究结果并未显示其与 ICH 的发生有相关性,或许与本研究样本量有限有一定的关系。

综上,加强围生期保健、避免胎儿宫内缺氧、尽可能的延长孕周、及时处理低氧血症、纠正代谢性酸中毒、预防早产、按需合理应用地塞米松及尽量减少机械通气时间等是降低 ICH 发生率的有效措施。

## 4 参考文献

- [1] 李燕妮. 新生儿颅内出血 42 例临床分析[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(2): 122-122.
- [2] KHEIWA A, ROSS ROBERT D, KOBAYASHI D. Reversal of severe mitral regurgitation by device closure of a large patent ductus arteriosus in a premature infant[J]. *Cardiology in the Young*, 2017, 27(1): 189-192.
- [3] 傅义康, 刘玲. 568 例早产儿颅内出血高危因素分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(5): 54-56.
- [4] 钱鑫. 颅脑超声对新生儿颅内出血的诊断价值[J]. 山西医药杂志, 2016, 29(24): 111-112.
- [5] 余必信. 颅内出血在早产儿中的发病特点、风险因素分析[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(2): 139-140.
- [6] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [7] PAPILE L A, BURSTEIN J, BURSTEIN R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1, 500 mg[J]. *J Pediatr*, 1978, 92(4): 529-534.
- [8] 姜跃彭, 魏蓉美, 刘智妹, 等. 早产儿颅内出血的发病特点及其影响因素[J]. 山东医药, 2014, 54(9): 64-65.
- [9] 钱虎飞, 魏嘉, 刘瑜, 等. 早期脑室外引流术治疗早产儿或低出生体重儿生发基质-脑室内出血[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(9): 886-889.
- [10] 靳林彩, 周育英. 新生儿颅内出血 30 例临床分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(2): 89-89.
- [11] 景晓琳, 石清泉, 陈大鹏, 等. 103 例足月新生儿颅内出血的临床特征及其与分娩方式的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(7): 531-534.
- [12] 董贵勇, 李奉国, 谭昶, 等. 丹参辅助治疗对新生儿肺炎患儿的肺功能、凝血功能与血小板参数的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(10): 2334-2338.
- [13] 王霞, 刘婷, 刘哲, 等. 基于多中心新生儿头颅 MRI 研究分娩方式对颅内出血发病风险的影响[J]. 磁共振成像, 2019, 12(2): 121-125.
- [14] 黄玉梅, 张新莲. 早产儿颅内出血相关因素分析及护理[J]. 现代医药卫生, 2014(13): 2032-2033.
- [15] 何清. MCA 血流参数对早产儿颅内出血的评估价值[D]. 遵义: 遵义医学院, 2014.
- [16] 马江林, 卢红艳, 王秋霞. 早产儿颅内出血危险因素的 meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(9): 880-883.
- [17] 张梅, 匡晓妮, 钱红艳, 等. 早产高危因素及早产儿并发症的病例对照研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(11): 1181-1184.
- [18] 万小丹. 晚发性早产产前应用地塞米松对早产儿呼吸窘迫综合征的影响研究[D]. 荆州: 长江大学, 2015.
- [19] 李清峰. 产前反复多次应用地塞米松对早产儿肺发育影响临床分析[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13): 189-190.
- [20] 董燕, 杜开先, 贾天明, 等. 早产儿颅内出血相关因素的临床分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(10): 1099-1101.

(2019-09-03 收稿, 2019-11-10 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍