

早产儿脑白质损伤的高危因素及血细胞参数分析

钟俊炎¹ 陈雪雨² 杨传忠² 杨默¹ 通讯作者

1 南方医科大学南方医院儿科, 广东 广州 510515

2 南方医科大学附属深圳妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518028

摘要: 目的: 探讨早产儿相关围产期因素及生后 2 周血细胞参数与脑白质损伤(White matter damage, WMD)的关系。方法采用病例对照研究设计, 收集南方医科大学附属深圳市妇幼保健院新生儿科 2018 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 1 日诊断 WMD 的早产儿共 41 例为病例组, 按 1:1 的比例从同期住院的新生儿中选取 41 例非 WMD 的新生儿作为对照组。收集纳入病例的临床资料及入院 1 周的血常规指标。采用秩和检验、 χ^2 检验和 Logistic 回归模型分析生后早期血液学参数对新生儿脑白质损伤的预测意义。结果 单因素分析显示, WMD 组与对照组间产前应用足疗程激素及机械通气 ($\geq 7d$) 比例、早发败血症、低血压、III-IV 级早产儿脑室周围-脑室内出血及有血流动力学意义早产儿动脉导管发生率差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05); 两组间第一、二周的平均红细胞体积和平均血红蛋白量、第一周的血小板计数、血小板容积比、平均血小板体积及血小板分布宽度差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05); 多因素回归分析结果显示, 机械通气 ($\geq 7d$) (OR=6.925, 95%CI :1.455 ~ 32.956) 是 WMD 发生的独立危险因素, 而生后一周内相对较高的平均血红蛋白量 (OR=0.639, 95%CI : 0.459 ~ 0.890) 和血小板计数 (OR=0.989, 95%CI : 0.980-0.998) 以及产前足疗程激素治疗 (OR=0.216, 95%CI : 0.052 ~ 0.893) 是 WMD 发生的保护因素。结论 生后一周平均血红蛋白量和血小板计数减低、机械通气 ($\geq 7d$) 可能是早产儿脑白质损伤的独立危险因素, 而产前应用足疗程的糖皮质激素是其保护因素。

关键词: 高危因素; 血细胞参数; 早产儿; 脑白质损伤;

随着产科和新生儿重症监护技术的发展, 越来越多的新生儿特别是早产儿得以存活, 但由于早产儿脑发育易受缺氧缺血、感染及炎症等影响, 导致早产儿脑损伤的发病率和病死率增高, 特别是脑白质损伤 (WMD)。WMD 可造成小儿神经系统后遗症, 如脑瘫、视听功能异常、认知障碍等, 给家庭和社会带来巨大的负担。然而, 早产儿脑白质损伤与血细胞的关系尚未有系统的研究报道。本研究分析我院早产儿 WMD 与围产期因素和血细胞学参数的关系, 旨在发现与 WMD 相关的血液学预测指标, 以期早期识别高危人群, 预防并降低 WMD 的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择南方医科大学附属深圳市妇幼保健院新生儿科自 2018 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 1 日收治的新生儿, 病例资料采集经过医院伦理委员会批准, 伦理审批号为 [2019]-119。纳入标准: 经核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查后诊断为 WMD 的患儿共 41 例, 为病例组; 按性别、胎龄为条件行 1:1 匹配得到同时期收治的行 MRI 检查后排除 WMD 的病例 41 例为对照组。排除标准: 1) 未接受 MRI 检查的新生儿; 2) 在产前检查中发现脑部异常或其他先天性异常; 3) 化脓性脑膜炎, 遗传性代谢性脑病。

1.2 研究方法

1.2.1 诊断方法

主要依靠影像学 (MRI) 检查, 根据 WMD 诊断标准: (1) 局灶性脑白质损伤 MRI 表现为半卵圆中心、侧脑室旁点状或线状高信号, 伴或不伴短 T1 短 T2 信号。(2) 脑白质弥漫性损伤 DWI 表现为弥漫性高信号改变, 表现为侧脑室旁白质大片状高信号, 常规 MRI 通常无信号改变。满足其中任何一条即诊断为脑白质损伤^[1]。

1.2.2 分析变量

一般临床资料及混杂因素包括: 性别、体重、受孕方式、单双胎、分娩方式、1 分钟和 5 分钟 Apgar 评分、诊断日龄、是否孕期贫血、妊娠期高血压、产前应用足疗程糖皮质激素、早发型败血症、机械通气 ($\geq 7d$)、低血压、中心静脉置管、III-IV 级早产儿脑室周围-脑室内出血 (periventricular-ventricular hemorrhage, PIVH)、有血流动力学意义的动脉导管未闭 (hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA) 等。生后第一、二周血细胞学指标包括血常规各参数。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以 M (P25-P75) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数和率进行描述, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归模型分析 WMD 发生的独立影响因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

病例组与对照组在性别构成、出生胎龄、出生体重、生后 1 分钟和 5 分钟 Apgar 评分、辅助生殖技术受孕、双胎、剖宫产率以及检查时日龄的差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 病例组与对照组临床基本情况比较

	病例组 (n=41)	对照组 (n=41)	χ^2/U 值	P 值
男性, 例 (%)	22 (54%)	23 (56%)	0.049	0.824
双胎, 例 (%)	16 (39%)	15 (37%)	0.052	0.820
胎龄, 周	30.0 (26.1-35.3)	29.3 (26.6-34.3)	803.500	0.731
出生体重, 克	1430.0 (815.0-2275.0)	1165.0 (910.0-1892.5)	805.500	0.745
剖宫产, 例 (%)	19 (46%)	21 (51%)	0.195	0.659
辅助生殖受孕, 例 (%)	10 (24%)	9 (22%)	0.069	0.794
1 分钟 Apgar 评分	7 (5-10)	9 (5-10)	693.000	0.157
5 分钟 Apgar 评分	10 (9-10)	10 (9-10)	835.000	0.947
诊断日龄	8 (5.3-12.5)	10 (8.3-14.3)	762.000	0.466

2.1.1 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析筛选有统计学意义的影响因素作为自变量, 以是否发生 WMD 作为因变量, 构建 Logistic 回归模型。结果显示, 机械通气 ($\geq 7d$) (OR=6.925, 95%CI: 1.455 ~ 32.956) 是 WMD 发生的独立危险因素, 而生后一周内相对较高的平均血红蛋白量 (OR=0.639, 95%CI: 0.459 ~ 0.890) 和血小板计

数目(OR=0.989, 95%CI: 0.980-0.998)以及产前足疗程激素治疗(OR=0.216, 95%CI: 0.052~0.893)是WMD发生的保护因素。

3 讨论

3.1 早产儿脑白质损伤的现状及围产期因素的影响

目前, 新生儿脑白质损伤的发病率尚无确切的数据。国外有文献报道≤33周的早产儿脑白质损伤的发生率为4%至10%^[2], 而<28周的极早产儿甚至高达50%至80%^[3], 我国早产儿WMD的发生率为8%-26%^[4], 发生率呈逐年升高趋势, 早产儿脑白质损伤应该得到高度的重视。从本研究的单因素分析来看, 病例组产前应用足疗程激素及机械通气(≥7d)比例、早发败血症、低血压、PIVH(III-IV级)及hsPDA发生率与对照组之间比较有显著的差异。早发型败血症产生的炎症反应因子(如白细胞介素、及肿瘤坏死因子等)可通过子宫和胎盘刺激胎儿的小胶质细胞以及星形胶质细胞等产生大量的炎症相关性细胞因子造成前体少突胶质细胞和不成熟少突胶质细胞的损伤, 最终导致WMD^[5]。早产儿脑血管血流自主调节能力有限, 低血压以及hsPDA可造成早产儿脑灌注不足而导致缺血缺氧性脑损伤; III-IV级PIVH也容易造成脑白质的缺血与受压形成损伤, 但在本研究中, 以上四个因素并未进入多因素回归分析模型, 需扩大样本量进一步确认。

本研究中病例组机械通气(≥7d)比例明显高于对照组, 并且是早产儿脑白质损伤的独立危险因素, 与既往研究一致。

产前糖皮质激素对神经发育的保护作用可能与降低感染相关的免疫应答有关, 减少细胞因子对发育中少突神经胶质细胞的损害, 明显促进脑血管的成熟, 从而减少生后PVL和IVH的发生或减轻其严重程度。本研究结果显示, 产前应用足疗程的地塞米松是WMD的保护因素。

3.2 血细胞学参数与WMD

病例组的MCV、MCH显著低于对照组, 先前的研究表明, 早产儿脑白质损伤的有核红细胞计数显著增加。较高的血红蛋白水平与较少的脑缺血和较好的临床结局相关。这些发现表明, 血红蛋白在大脑白质的正常生理中起着重要作用, 但是具体机制仍不清楚。较高的血红蛋白含量可能有利于氧气或其他脑营养素的运输, 并减少脑缺氧缺血性损伤。本研究发现减低的MCH也是WMD的危险因素。

血小板在机体内除了凝血止血功能外, 还参与了大脑微血管的形成与修复、神经组织的再生与保护, 并介导了脑细胞间的通讯。循环中的血小板可释放介质和促血管生成因子, 包括SDF-1, 血小板因子-4, CD40配体, 血管内皮生长因子, 血小板衍生的生长因子, 转化生长因子, 胰岛素样生长因子, 成纤维细胞生长因子2、血管生成素相关生长因子等, 通过促进细胞迁移和增殖, 促进血管生成, 因此, 血小板有助于早产儿脑白质区域微血管形成, 以保证血供。其中SDF-1和FGF-2已被证明可以将其他类型的细胞募集到脑损伤区域并促进特定部位的再生。SDF-1还被证明参与神经组织的再生过程, 它促进神经前体细胞向受损区域迁移。在发育中的大脑中, sonic hedgehog (shh)反应干细胞的增殖依赖于血小板, 血小板将上皮shh转运到齿状回, 表明血小板与围产期血管壁的胶质细胞直接相互作用。此外, 血小板活化后可释

放血小板微粒和外泌体。在胚胎脑组织中, 血小板微粒可以促进体外(出生后)神经前体细胞向神经元的增殖, 存活和分化, 并对神经有保护作用。血小板还在致密的颗粒中储存了大量的神经发生促进分子, 如5-羟色胺和组胺。外泌体已被证明是包括神经干细胞在内的不同类型的成体干细胞的细胞通讯的重要机制。总的来看, 血小板在脑白质损伤与修复中起着重要作用, 在本研究的单因素分析中, 病例组血小板计数、PCT明显低于对照组, 而MPV和PDW高于对照组, 经Logistic回归分析后显示血小板数量减少是多因素分析中WMD的危险因素。

其他血细胞学参数如第一周的白细胞总数、中性粒细胞计数、单核细胞计数在单因素分析中显示病例组均明显高于对照组, 但基于新生儿白细胞在生后6天内变化较大的生理特点, 进行多因素回归分析意义不大。

因此, 本研究数据表明生后早期血细胞的变化, 特别是红细胞平均血红蛋白量及血小板计数的改变, 与早产儿脑白质损伤有一定的相关性。

本文无利益冲突

作者贡献: 钟俊炎进行文章的构思与设计、可行性分析、数据收集与整理, 结果的分析与解释, 并进行统计学分析, 撰写论文、论文修订, 对文章整体负责; 陈雪雨、杨传忠参与文章可行性分析, 论文撰写指导; 杨默参与文章的构思与设计、可行性分析、论文撰写与修订, 通讯作者。

参考文献

- [1]Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Piecuch R, Glidden DV, Partridge JC, Perez M, Mukherjee P, Vigneron DB, Barkovich AJ: Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2005, 147(5):609-616.
 - [2]Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, Chou D, Say L, Modi N, Katz J et al: Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013, 74 Suppl 1:17-34.
 - [3]Hinojosa-Rodriguez M, Harmony T, Carrillo-Prado C, Van Horn JD, Irimia A, Torgerson C, Jacokes Z: Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *NeuroImage Clinical* 2017, 16:355-368.
 - [4]金越, 张敏, 鲍星星, 等: S100B蛋白和行为神经评分对早产儿脑白质损伤的诊断价值. *中华实用儿科临床杂志* [J]2015, 30(7):1110-1112.
 - [5]Khawaja O, Volpe JJ: Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008, 93(2):F153-161.
- 基金项目: 深圳市科技创新委员会项目(JCYJ20180306173125699); 深圳市“医疗卫生三名工程”(SZSM201612045); 深圳市医学重点学科建设经费(深卫计科教[2018]61号); 国家自然科学基金项目(81770116)。