

早期液体负荷与极低/超低出生体重早产儿严重并发症的相关性

潘婷, 叶黎离, 徐艳, 王军*

(徐州医科大学附属医院儿科, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 探讨极低和超低出生体重早产儿生后早期液体负荷与支气管肺发育不良(BPD)、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、早产儿脑损伤(BIPI)、有血流动力学意义的动脉导管未闭(hsPDA)等严重并发症的关系。**方法** 选取2018年8月—2021年8月于徐州医科大学附属医院新生儿重症监护室住院治疗的出生体重小于1500g、胎龄小于32周的147例早产儿作为研究对象,按不同疾病发生情况分为试验组(包括BPD组、NEC组、BIPI组、hsPDA组)和相应的对照组,采用病例对照研究回顾性分析并比较试验组与相应对照组患儿生后第1、2、3、4天液体摄入量及前4d总液体入量的差异;通过受试者工作特征曲线(ROC)推测极低和超低出生体重早产儿生后前4d最佳单日液体摄入量及总摄入量。**结果** BPD组、NEC组、BIPI组及hsPDA组患儿出生后第1、2、3、4天及前4d总液体摄入量均高于相应的对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NEC组患儿第1、2、3、4天及前4d液体摄入量截断值分别为98.9、123.5、131.3、147.8、492.1 ml/kg, BPD组分别为95.3、112.1、123.4、141.4、476.2 ml/kg, BIPI组分别为88.6、95.4、120.0、128.6、430.9 ml/kg, hsPDA组分别为98.7、102.7、124.0、140.8、496.5 ml/kg。ROC曲线显示BPD组第2、4天液体摄入量曲线下面积分别为0.87、0.86,截断值参考意义最佳。**结论** 极低和超低出生体重早产儿早期液体负荷高可增加BPD、NEC、BIPI及hsPDA等疾病发生的风险。

关键词: 支气管肺发育不良;新生儿坏死性小肠结肠炎;早产儿脑损伤;血流动力学显著的动脉导管未闭;液体摄入量;极低出生体重儿

中图分类号:R722.6 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2022)11-0849-05

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2022.11.013

Association of early fluid load with serious complications in very/extremely low birth weight preterm infants

PAN Ting, YE Lili, XU Yan, WANG Jun*

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between early postnatal fluid load and severe complications such as bronchopulmonary dysplasia (BPD), neonatal necrotizing enterocolitis (NEC), brain injury in premature infants (BIPI), hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) in preterm infants with very low and extremely low birth weight. **Methods** A total of 147 preterm infants with birth weight less than 1500 g and gestational age less than 32 weeks who were hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from August 2018 to August 2021 were selected as research subjects. According to the occurrence of diseases, they were divided into two groups: an experimental group and a control group. A case-control retrospective study was conducted to compare the differences in fluid intake between the experimental groups (including the BPD group, the NEC group, the BIPI group, and the hsPDA group) and the control group on days 1, 2, 3, and 4 after birth and the total fluid intake in the first four days. A receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to predict the optimal daily fluid intake and total fluid intake in the first four days after birth for preterm infants with very low and extremely low birth weight. **Results** The total fluid intake in the BPD group, NEC group, BIPI group and hsPDA group on days 1, 2, 3 and 4 and the first four days after birth were higher than those in the control group, with statistical differences ($P<0.05$). In the NEC group, the cut-off values of fluid intake on days 1, 2, 3 and 4 and the first four days were 98.9 ml/kg, 123.5 ml/kg, 131.3 ml/kg, 147.8 ml/kg and 492.1 ml/kg. In the BPD group, the cut-off values of fluid intake on day1, 2,

* 通信作者, E-mail: 664586331@qq.com

3, 4 and the first 4 days were 95.3 ml/kg, 112.1 ml/kg, 123.4 ml/kg, 141.4 ml/kg and 476.2 ml/kg. In the BIPI group, the cut-off values of fluid intake on days 1, 2, 3 and 4 and the first four days were 88.6 ml/kg, 95.4 ml/kg, 120.0 ml/kg and 128.6 ml/kg and 430.9 ml/kg. The cut-off values of fluid intake in the hsPDA group were 98.7 ml/kg, 102.7 ml/kg, 124.0 ml/kg, 140.8 ml/kg and 496.5 ml/kg on days 1, 2, 3 and 4 and the first four days, respectively. The ROC curve showed that the cut-off value of fluid intake on the second and fourth day in the BPD group was 0.87 and 0.86, respectively, with the best reference significance. **Conclusions** High fluid load in preterm infants with very low and extremely low birth weight may increase the risk of BPD, NEC, BIPI and hsPDA.

Key words: bronchopulmonary dysplasia; neonatal necrotizing enterocolitis; brain injury in premature infant; hemodynamically significant patent ductus arteriosus; fluid intake; very low birth weight infant

近年来,早产发生率日益增高,随着围产及新生儿期医疗技术水平的不断提高,早产儿的存活率不断上升;然而极低及超低出生体重早产儿死亡率仍处于较高水平,且严重的早产儿并发症普遍存在,其中支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、早产儿脑损伤(brain injury in premature infants, BIPI)、有血流动力学意义的动脉导管未闭(hemodynamic significant patent ductus arteriosus, hsPDA)等严重并发症可导致不良预后,影响患儿远期生存质量,给社会和家庭带来沉重的医疗负担^[1-2]。目前临床上仍缺乏治疗这些疾病的有效手段,其已成为新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)的棘手问题,因此早期预防此类疾病的发生至关重要。既往研究发现限制水摄入显著降低了PDA和NEC的风险,BPD、颅内出血和死亡的风险有降低的趋势,但这些趋势不具有统计学意义^[3]。因此本研究通过回顾性分析徐州医科大学附属医院极低及超低出生体重儿早期液体负荷及相关疾病发生情况,探讨早期液体负荷与早产儿严重并发症之间的关系,为指导早期液体管理提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2018年8月—2021年8月于徐州医科大学附属医院产科出生并在生后2 h内入住NICU的早产儿作为研究对象。纳入标准:①出生体重小于1 500 g,胎龄小于32周;②入院时间为生后2 h内;③临床资料齐全。排除标准:①合并中枢神经系统畸形、膈疝、呼吸系统畸形、严重先天性心脏病(PDA、房间隔缺损、卵圆孔未闭等除外)、消化道畸形等先天畸形;②遗传代谢性疾病;③住院时间小于1个月;④住院期间死亡或放弃治疗。本研究通过徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准

(XYFY2021-KL270-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 观察指标 统计出生第1、2、3、4天单日液体摄入量及前4 d总液体摄入量,液体摄入量包括所有肠内及肠外液体总量。

1.2.2 诊断标准 BPD:参照第5版《实用新生儿学》中诊断标准^[4];出生后持续用氧 ≥ 28 d。NEC:诊断与分期参照第5版《实用新生儿学》中修正Bell分期标准^[4]。hsPDA:①PDA导管内径 >1.5 mm,伴有以下临床表现之一:心脏杂音、心动过速、呼吸增快、脉压增大、低血压、水冲脉、心脏扩大^[5];②左心房内径和主动脉根部的比值(LA/AO) >1.4 ^[6]。BIPI:参照2012版《早产儿脑损伤诊断与防治专家共识》^[7]及相关文献^[8-9]。

1.3 统计学方法 应用SPSS22.0统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;不符合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,2组间比较采用秩和检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)推测极低及超低出生体重早产儿生后前4 d最佳单日液体摄入量及总摄入量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入病例147例,其中BPD 53例,NEC 33例,BIPI 57例,hsPDA 48例。无合并症者29例,1种合并症者59例,2种及以上合并症者59例。

2.2 试验组患儿液体摄入量分别与相应对照组比较 hsPDA组、BPD组、BIPI组、NEC组出生后第1、2、3、4天液体摄入量及前4 d总液体摄入量均高于相应对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。分别见表1-4。

表1 hsPDA组与非hsPDA组早产儿液体摄入量比较(ml/kg)

分组	n	第1天	第2天	第3天	第4天	前4d总量
非hsPDA组	99	87.7±17.8	108.2 (98.9,120.0)	123.3 (116.8,133.1)	136.7 (128.1,144.4)	459.4±34.1
hsPDA组	48	98.1±20.2	113.1 (104.6,124.0)	130.0 (119.4,145.7)	144.2 (129.7,157.8)	489.5±45.6
t/Z值		-3.037	-2.177	-2.233	-2.567	-4.047
P		0.003	0.029	0.026	0.010	0.000

表2 BPD组与非BPD组早产儿液体摄入量比较(ml/kg)

分组	n	第1天	第2天	第3天	第4天	前4d总量
非BPD组	94	94.0 (80.6,105.8)	102.7 (95.8,112.5)	125.9 (114.5,141.0)	137.1±20.4	472.2±56.3
BPD组	53	99.0 (89.5,111.2)	123.9 (116.6,129.9)	137.5 (130.1,145.4)	149.7±10.9	509.2±43.5
t/Z值		-2.007	-7.496	-3.663	-4.893	-4.376
P		0.045	0.000	0.000	0.000	0.000

表3 BIPI组与非BIPI组早产儿液体摄入量比较(ml/kg)

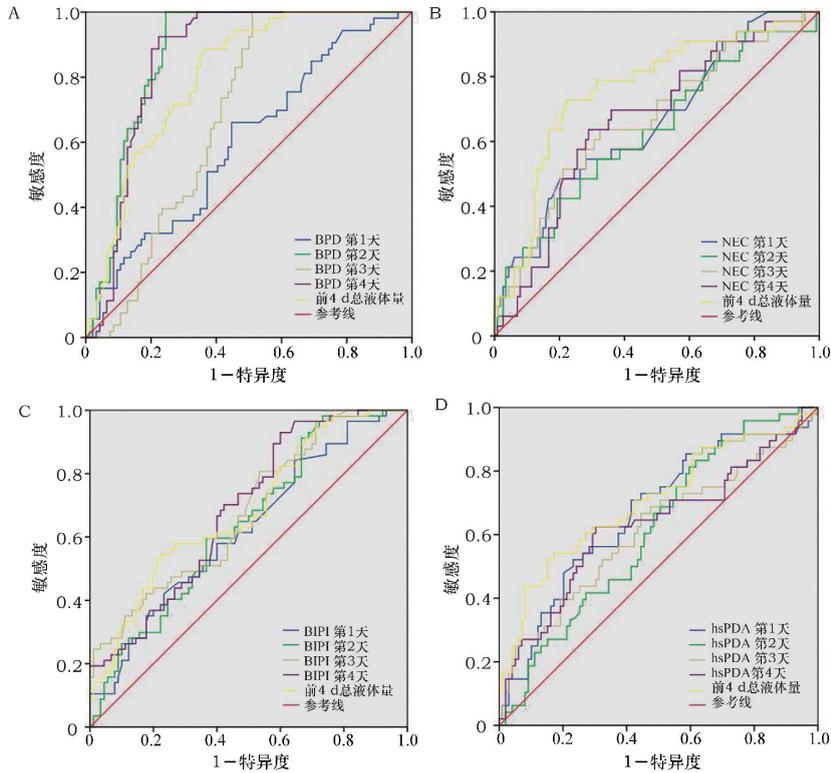
分组	n	第1天	第2天	第3天	第4天	前4d总量
非BIPI	90	91.6 (85.0,99.0)	106.3±13.0	122.6 (114.1,120.4)	135.9 (123.3,147.1)	454.7±40.9
BIPI组	57	95.7 (90.0,107.9)	112.5±11.6	123.0 (117.1,138.9)	139.1 (129.6,155.4)	486.0±44.6
t/Z值		-2.464	-2.999	-3.654	-3.745	-4.282
P		0.014	0.003	0.000	0.000	0.000

表4 NEC组与非NEC组早产儿液体摄入量比较(ml/kg)

分组	n	第1天	第2天	第3天	第4天	前4d总量
非NEC组	114	90.0 (81.3,96.8)	111.8 (100.5,121.1)	126.1 (117.4,136.1)	140.1±18.5	470.1±39.6
NEC组	33	95.8 (88.0,106.7)	117.9 (106.2,130.5)	136.8 (123.3,147.0)	149.6±15.8	507.3±41.6
t/Z值		-2.777	-2.286	-2.888	-2.907	-4.572
P		0.005	0.022	0.004	0.008	0.000

2.3 极低及超低出生体重早产儿生后前4d最佳单日液体摄入量及总量 ROC曲线显示,NEC组患儿生后第1、2、3、4天及前4d总液体摄入量截断值分别为98.9、123.5、131.3、147.8、492.1 ml/kg, BPD组分别为95.3、112.1、123.4、141.4、476.2 ml/kg, BI-

PI组分别为88.6、95.4、120.0、128.6、430.9 ml/kg, hsPDA组分别为98.7、102.7、124.0、140.8、496.5 ml/kg。BPD组生后第2、4天液体摄入量截断值参考意义最佳,曲线下面积分别为0.87、0.86。见图1。



A. BPD 组; B. NEC 组; C. BIPI 组; D. hsPDA 组

图 1 各试验组第 1、2、3、4 天及前 4 d 总液体入量的 ROC 曲线

3 讨论

胎龄越小、体重越低的早产儿液体占比越高, 极低及超低出生体重儿可达 80%~85%, 且由于早产儿生后早期肾功能发育不成熟, 对水和电解质的调节能力不足, 因此体液平衡和失衡之间的安全范围十分狭窄, 极易发生水电解质代谢紊乱, 液体管理也成为这些高危儿临床治疗的重要组成部分。BPD、hsPDA、NEC 及颅内出血、脑室周围白质软化等 BIPI 均为极低和超低出生体重儿常见的并发症, 病因复杂。钱爱民等^[10] 研究发现超早产儿生后早期液体超负荷是发生 hsPDA 的独立危险因素。hsPDA 长时间存在, 心脏出现左向右分流时肺循环负荷增加, 肺毛细血管床压力升高, 液体从血管内进入间质引起肺水肿和呼吸衰竭; 同时 hsPDA 患儿体循环血流减少导致器官灌注不足, 发生脑、肾、胃肠道等脏器损伤, 部分研究已证实 hsPDA 与 BPD、脑室内出血和 NEC 等严重并发症有关^[11-13]。因此推测生后早期液体摄入量过高不仅可增加 hsPDA 的发生率, 也可能增加其他相关严重并发症的发生风险。在本研究中, hsPDA 组患儿生后第 1、2、3、4 天单日液体摄入量及前 4 d 总液量均明显高于非 hsPDA 组, 差异有统

计学意义 ($P < 0.05$), 支持早期液体负荷与 hsPDA 的发生密切相关。

BPD 是儿童期呼吸道疾病的重要因素。El-khuffash 等^[14] 发现早产儿由于肺血管的结构发育和功能不健全, 出生后肺血管压力增高和血流过度会对肺血管的发育造成负面影响, 液体入量过多可加重这一过程, 导致 BPD 特征性血管重塑; 同时过多的液体量也会对未成熟的毛细血管内皮造成损害, 并在肺内引发炎症反应, 肺血流增加引起中性粒细胞的聚集和活化, 诱发反应性自由基次氯酸产生, 参与自由基介导的组织损伤, 同时次氯酸可下调肺表面活性剂降低表面张力的能力, 从而加重呼吸窘迫, 这些病理过程会增加机械通气的需求及持续时间, 促进 BPD 的发生^[15-16]。Al-Jebawi 等^[17] 研究发现在生命的第 1 周 BPD 组及非 BPD 组患儿液体摄入量有显著差异, BPD 组新生儿液体摄入量明显更高, 且中重度 BPD 患儿较轻度 BPD 患儿每日液体摄入量更大。因此, 临床工作中严格控制早期液体平衡对 PDA 和 BPD 的预防至关重要。本研究结果显示生后前 4 天 BPD 组患儿单日液体摄入量及总入量均高于非 BPD 组患儿, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ROC 曲线推测 BPD 组第 1、2、3、4 天及前 4 d 液体

入量截断值分别为 95.3、112.1、123.4、141.4、476.2 ml/kg,且以第 2、4 天截断值参考意义最佳。

BIPI 主要包括脑水肿、脑室周围白质损伤、脑梗死、颅内出血等病变,早产儿脑血管系统结构及功能的不成熟是发生 BIPI 的重要危险因素,当脑血流出现波动时,颅内压力也会随之变化,升高时小血管易破裂发生脑出血,降低时脑灌注不足而导致缺血性坏死^[18]。极低及超低出生体重儿生后早期往往循环不稳定,需扩容及补充血制品支持,当液体入量过多时,脑血流量增加会导致大脑血管重塑,并导致相关的再灌注出血或白质损伤风险增加。本研究发现在生后前 4 d BIPI 组液体入量明显高于非 BIPI 组患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$),与既往研究结果一致。NEC 同 BIPI 一样对极低及超低出生体重儿的临床结局具有重大影响。Ongun 等^[19]发现 NEC 发病与 hsPDA 关系密切,hsPDA 早产儿的肠系膜血流明显减少,流速降低,导致肠系膜缺血、缺氧性坏死,从而诱发 NEC。本研究统计结果显示生后前 4 d NEC 组单日液体入量及总液体量明显高于非 NEC 组患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$),考虑与 hsPDA 存在有关,而非液体负荷过多直接所致。

当然过度限液也可能造成脱水、体重下降过度、热量不足,临床工作中需根据患儿的具体病情变化及时调整,以求能尽可能达到平衡。本研究中冲洗胃管、输液管道的液体并没有统计在内,而对于极低及超低出生体重儿来说此部分“隐藏”液体不容忽视,可能导致研究结果存在偏差^[20]。另外,此次研究样本量偏小,且为回顾性研究,未进行胎龄、体重分层,可能存在一定的选择性偏倚,仍需进一步进行大样本、多中心随机对照研究,以帮助临床医师更合理地实施极低和超低出生体重儿的早期液体管理。

综上,早期液体负荷与极低和超低出生体重儿 hsPDA、BPD、BIPI 等严重并发症的发生有关,在对于这些危重患儿的早期管理中应高度重视液体管理。

参考文献:

[1] 吴新萍,谷传丽,韩树萍,等.极早产儿存活率和并发症的多中心回顾性研究[J].中国当代儿科杂志,2021,23(8):814-820.

[2] 中国新生儿重症监护室协作性质量改进研究协作组.我国 25 家Ⅲ级新生儿重症监护病房极低出生体重儿出院结局的横断面调查[J].中华围产医学杂志,2018,21(6):394-400.

[3] Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (12): CD000503.

[4] 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,2019:596-640.

[5] 陆丹芳,刘云峰,童笑梅.早产儿动脉导管未闭的临床特点及其心脏血流动力学研究[J].中华儿科杂志,2015,53(3):187-193.

[6] Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? [J]. Congenit Heart Dis, 2019, 14(1): 21-26.

[7] 刘敬,俞惠民,毛健,等.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.

[8] Agut T, Alarcon A, Cabañas F, et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification [J]. Pediatr Res, 2020, 87 (Suppl 1): 37-49.

[9] Arulkumaran S, Tumor N, Chew A, et al. MRI findings at term-corrected age and neurodevelopmental outcomes in a large cohort of very preterm infants [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(8): 1509-1516.

[10] 钱爱民,朱雯,杨洋,等.超早产儿有血流动力学意义的动脉导管未闭危险因素分析[J].中华新生儿科杂志,2021,36(6):18-22.

[11] Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant [J/OL]. Pediatrics, 2020, 146(5): e20201209.

[12] 王乐,赵婷,李明霞.早产儿动脉导管未闭高危因素及并发症分析[J].中国新生儿科杂志,2015,30(4):273-276.

[13] Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia [J]. Congenit Heart Dis, 2019, 14(1): 27-32.

[14] El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, et al. A patent ductus arteriosus severity score predicts chronic lung disease or death before discharge [J]. J Pediatr, 2015, 167(6): 1354-1361. e2.

[15] 彭爱霞,卢庆晖,董全斌,等.早产儿早期液体负荷与支气管肺发育不良的研究[J].中国医药科学,2021,11(9):95-98.

[16] Bancalari E. Patent ductus arteriosus and short- and long-term respiratory outcomes [J]. Am J Perinatol, 2016, 33(11): 1055-1057.

[17] Al-Jebawi Y, Agarwal N, Groh Wargo S, et al. Low caloric intake and high fluid intake during the first week of life are associated with the severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants [J]. J Neonatal Perinatal Med, 2020, 13(2): 207-214.

[18] 江苏省新生儿脑损伤规范化诊疗研究协作组.江苏省早产儿脑损伤多中心临床流行病学调查[J].临床儿科杂志,2019,37(1):6-10.

[19] Ongun H, Demirezen S, Demir M. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period [J]. Arch Argent Pediatr, 2020, 118(6): 405-410.

[20] Mäkelä PM, Immeli L, Leskinen M, et al. Hidden sources like saline flushes make a significant contribution to the fluid intake of very low birthweight infants during the first postnatal week [J]. Acta Paediatr, 2020, 109(4): 688-696.

收稿日期:2022-05-16 修回日期:2022-11-08

本文编辑:李昕