

1.2 方法

1.2.1 超声检查方法 (1)胎儿期超声检查:治疗前使用超声仪(西门子 S2000),显示标准丘脑切面,向颅底方向平行移动探头,直到蝶骨大翼水平横切面,CD-FI 显示颅底大脑基底动脉环,取样容积放置于探头侧大脑中动脉起始端上方近 1/3 段,取样容积 2~3 mm,取样角度尽可能接近 0°(不超过 30°),获取脉冲多普勒波形,当获得≥5 个连续稳定的波形后冻结图像,进行测量,记录大脑中动脉舒张末期流速(EDV)、收缩期峰值流速(PSV)、收缩期峰值流速/舒张末期流速(S/D)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)。(2)新生儿超声检查:所有研究对象均随访至分娩,分娩后 3 h 左右进行超声检查,新生儿取仰卧位,于安静状态下,先观察颅脑整体结构,将探头放置在前囟门及左颞弓上方,观测完成后,再将探头水平切位,经颞窗缓缓扫查颅底,显示 willis 环后,稍稍向前倾探头,获取大脑中动脉血管走形切面,探头放置方法、角度与胎儿期超声检查类似,记录 EDV、PSV、S/D、PI、RI。比较不同病情程度 HDCP 患者、对照组胎儿期、新生儿期超声检查结果。

1.2.2 新生儿脑损伤 参考《早产儿脑损伤相关诊断与防治专家共识》^[8],统计不同病情 HDCP 患者新生儿脑损伤发生情况,将有脑损伤的新生儿纳入有脑损伤组,无脑损伤的新生儿纳入无脑损伤组。比较两组胎儿期超声检查结果,并分析胎儿超声期检测结果对 HDCP 新生儿脑损伤预测价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间的两两比较采用

LSD- t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 EDV、PSV、S/D、PI、RI 单独及 5 项联合检测预测 HDCP 新生儿脑损伤价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组胎儿超声检查结果比较 子痫组、子痫前期组、妊娠期高血压组胎儿 EDV、PSV 均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);子痫组、子痫前期组胎儿 S/D、PI、RI 均低于对照组,且子痫组 PSV、S/D、PI、RI 均低于子痫前期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 不同病情程度 HDCP 患者与对照组新生儿超声检查结果比较 4 组新生儿 EDV、PSV 比较,均为子痫组 < 子痫前期组 < 妊娠期高血压组 < 对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);4 组新生儿 S/D、PI、RI 比较,均为子痫组 > 子痫前期组 > 妊娠期高血压组 > 对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 有脑损伤组与无脑损伤组胎儿期超声检查结果比较 有脑损伤组纳入 29 例新生儿,无脑损伤组纳入 102 例新生儿。有脑损伤组胎儿 EDV、PSV 均低于无脑损伤组,S/D、PI、RI 均高于无脑损伤组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 EDV、PSV、S/D、PI、RI 单独及 5 项联合检测预测 HDCP 新生儿脑损伤价值 以有脑损伤组为阳性样本,以无脑损伤组为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,EDV、PSV、S/D、PI、RI 单独预测 HDCP 新生儿脑损伤的曲线下面积(AUC)分别为 0.784、0.710、0.755、0.784、0.770,均低于 5 项指标联合检测的 AUC(0.944)。见表 5。

表 2 各组胎儿超声检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	EDV(cm/s)	PSV(cm/s)	S/D	PI	RI
子痫组	39	8.97±3.10 ^a	32.84±8.41 ^{abc}	3.66±0.19 ^{abc}	1.26±0.25 ^{abc}	0.72±0.02 ^{abc}
子痫前期组	44	9.71±3.32 ^a	38.07±9.56 ^{ab}	3.92±0.21 ^{ab}	1.44±0.29 ^{ab}	0.74±0.02 ^{ab}
妊娠期高血压组	48	10.20±3.69 ^a	42.46±9.28 ^a	4.16±0.33	1.59±0.32	0.76±0.04
对照组	50	11.84±3.85	50.26±10.03	4.24±0.30	1.69±0.31	0.76±0.03
<i>F</i>		5.436	27.707	40.815	17.420	18.321
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与妊娠期高血压组比较,^b $P < 0.05$;与子痫前期组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 3 不同病情程度 HDCP 患者新生儿超声检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	EDV(cm/s)	PSV(cm/s)	S/D	PI	RI
子痫组	39	10.24±3.70 ^{abc}	45.45±10.03 ^{abc}	4.44±0.14 ^{abc}	1.83±0.15 ^{abc}	0.78±0.03 ^{abc}
子痫前期组	44	12.93±4.27 ^{ab}	55.78±11.35 ^{ab}	4.31±0.15 ^{ab}	1.72±0.14 ^{ab}	0.77±0.02 ^{ab}
妊娠期高血压组	48	13.82±4.59 ^a	58.16±10.21 ^a	4.21±0.18 ^a	1.63±0.16 ^a	0.76±0.02 ^a
对照组	50	15.90±5.48	65.82±13.59	4.13±0.16	1.49±0.17	0.75±0.03
<i>F</i>		11.282	23.341	30.726	37.873	11.426
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与妊娠期高血压组比较,^b $P < 0.05$;与子痫前期组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 4 有无脑损伤新生儿超声检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	EDV(cm/s)	PSV(cm/s)	S/D	PI	RI
有脑损伤组	29	4.11±1.27	31.22±9.43	6.50±0.39	1.68±0.34	0.84±0.04
无脑损伤组	102	11.05±2.94	40.08±10.51	3.56±0.27	1.41±0.36	0.72±0.03
<i>t</i>		−12.361	−4.093	46.545	3.606	17.581
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 EDV、PSV、S/D、PI、RI 单独及 5 项联合检测预测 HDCP 新生儿脑损伤价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>	约登指数
EDV	0.784	0.703~0.851	6.19 cm/s	96.55	50.98	<0.001	0.475
PSV	0.710	0.624~0.786	35.92 cm/s	75.86	64.71	<0.001	0.406
S/D	0.755	0.672~0.826	6.41	68.97	78.43	<0.001	0.474
PI	0.784	0.704~0.851	1.44	79.31	67.65	<0.001	0.469
RI	0.770	0.688~0.839	0.83	68.97	75.49	<0.001	0.444
5 项联合	0.944	0.890~0.977	—	82.76	90.20	<0.001	0.730

注：—表示无数据。

3 讨 论

正常的子宫-胎盘-胎儿循环是胎儿正常生长发育的必要条件。HDCP 患者胎盘功能降低,子宫-胎盘-胎儿循环紊乱,使胎儿易出现缺血缺氧症状^[9]。大脑组织是对缺氧缺血改变最敏感的器官,大脑中动脉又是大脑半球中供血最多的血管分支,其血流频谱、血流信息与胎儿脑组织血液循环状态直接相关^[10]。有学者指出,胎儿血管管径细小、胎动,不易获取大脑中动脉血流信息^[11]。本研究在标准丘脑切面下,向颅底缓慢移动探头,当清晰观察到对称的两侧碟骨大翼时,启动彩色多普勒,可较容易地探测到颜色基本均一、略带明亮红色信号、由颅底基底部分走向脑灰质的胎儿大脑中动脉血流,解决了不易获取的难点。

本研究结果显示,与对照组比较,不同病情程度 HDCP 胎儿 EDV、PSV 均降低,提示 HDCP 患者胎儿大脑中动脉血流动力学存在异常,表现为血流减慢。子痫组、子痫前期组、妊娠期高血压组 EDV、PSV 均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);子痫组、子痫前期组胎儿 S/D、PI、RI 均低于对照组,且子痫组胎儿 PSV、S/D、PI、RI 均低于子痫前期组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示当 HDCP 病情较轻时,对胎儿大脑中动脉血流动力学影响较小,但进展至子痫前期、子痫时,可产生显著影响,且子痫改变更明显。LIU 等^[12]报道,胎儿窘迫者大脑中动脉 EDV、PSV 较健康胎儿下降,本研究观点与之存在相似之处。对于 HDCP 胎儿,在缺氧缺血状态下,胎儿一方面通过减缓生长速度而降低对营养物质、血供需求,另一方面,通过增加外周血管阻力,保证重要脏器血供,减少相应供血器官血流,同时通过启动脑血管自主调节功能,使脑血管处于扩张状态,增加脑血流量,保证脑组织血供,所以 EDV、PSV 减缓,S/D、PI、

RI 降低^[13-14]。当病情进展至一定程度,这种代偿变化不能满足胎儿生长发育需求,进入失代偿状态,加之酸性物质堆积,胎儿脑部血管自主调节功能减弱或丧失,脑血流子宫调节功能紊乱,造成大脑中动脉血流动力学异常,从而推断胎儿缺血缺氧程度及病情严重程度^[15-16]。

目前关于 HDCP 病情严重程度与新生儿缺血缺氧程度之间关系的研究较少见。本研究对不同病情程度 HDCP 孕妇进行随访,并对新生儿实施超声检查,结果显示,4 组新生儿 EDV、PSV 比较,均为子痫组<子痫前期组<妊娠期高血压组<对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);4 组新生儿 S/D、PI、RI 比较,均为子痫组>子痫前期组>妊娠期高血压组>对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明不同病情 HDCP 均可影响新生儿大脑血流动力学。正常胎儿足月娩出后,脑血管可随脑灌注压波动舒张、收缩,发挥自主调节功能^[17]。健康新生儿大脑中动脉血流在收缩期迅速上升,至峰值后快速下降,呈低阻力、脉冲样变化^[18]。HDCP 胎儿易出现宫内窘迫、发育迟缓,严重时可能导致死亡,存活新生儿可伴新生儿窒息,由于脑细胞不能耐受缺血缺氧,最先受损,从而发生新生儿脑损伤^[19-20]。发生新生儿窒息后,大脑组织经历了缺氧缺血到再灌注过程,脑血流降低,阻力增高,出生 3 d 左右逐渐恢复至正常水平,因此新生儿期,越早进行超声检查,结果越可靠^[21-22]。随着 HD-CP 病情加重,新生儿脑损伤发生率逐渐升高,本研究结果显示,有脑损伤组 EDV、PSV 均低于无脑损伤组,S/D、PI、RI 高于无脑损伤组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明通过超声检查胎儿期大脑中动脉血流参数可能有助于预测新生儿脑损伤的发生。本研究 ROC 曲线分析结果显示,EDV、PSV、S/D、PI、

RI 单独预测 HDCP 新生儿脑损伤的 AUC 均低于 5 项指标联合检测的 AUC,表明通过超声联合检测 EDV、PSV、S/D、PI、RI 能为预测 HDCP 脑损伤提供有效参考依据,从而为新生儿监测、早期诊断、早期干预等提供有力依据。

综上所述,处于妊娠期高血压阶段时,尚可通过胎儿脑血管自主调节功能代偿,基本满足脑部血供,处于子痫时,胎儿脑血管自主调节功能明显减弱,大脑中动脉血流动力学改变明显,易发生新生儿脑损伤,且不同病情程度 HDCP 均可影响新生儿早期大脑血液循环,通过超声检查胎儿期大脑中动脉血流动力学参数可为预测 HDCP 患者新生儿脑损伤提供参考依据。

参考文献

[1] TITA A T, SZYCHOWSKI J M, BOGGESS K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(19): 1781-1792.

[2] CHAEMSAITHONG P, SAHOTA D S, POON L C. First trimester preeclampsia screening and prediction[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1071-S1097. e2.

[3] PISESKY A, LUO Z, JAEGGI E, et al. Umbilical and middle cerebral artery doppler measurements in fetuses with congenital heart block[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34(1): 83-88.

[4] SAMMALLAHTI S, TIEMEIER H, LOUWEN S, et al. Fetal-placental blood flow and neurodevelopment in childhood: population-based neuroimaging study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 58(2): 245-253.

[5] DALL'ASTA A, GHI T, MAPPA I, et al. Intrapartum doppler ultrasound: where are we now[J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2021, 73(1): 94-102.

[6] KATSURA D, TSUJI S, HAYASHI K, et al. Predictive factors of labour onset using ultrasonography[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(6): 870-875.

[7] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227-238.

[8] 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.

[9] WU M, LIN Y, LEI F, et al. Diagnostic value of prenatal ultrasound for detecting abnormal fetal blood flow[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5094-5100.

[10] ZHOU S, GUO H, FENG D, et al. Middle cerebral artery-to-uterine artery pulsatility index ratio and cerebroplacental ratio independently predict adverse perinatal outcomes in pregnancies at term[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(10): 2903-2909.

[11] MOK T, AFSHAR Y, PLATT L D, et al. Predicting adverse outcomes in monochorionic-diamniotic twins: the role of intertwin discrepancy in middle cerebral artery

doppler measurements and the cerebroplacental ratio[J]. *Am J Perinatol*, 2021, 38(13): 1348-1357.

[12] LIU Q, LI B. The diagnostic value of ultrasound detection of the fetal middle cerebral artery, umbilical artery blood flow and fetal movement reduction in fetal distress[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3529-3535.

[13] YIN Q, ZHANG Y, MA Q, et al. The clinical value of blood flow parameters of the umbilical artery and middle cerebral artery for assessing fetal distress[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5280-5286.

[14] ROSATI P, BUONGIORNO S, SALVI S, et al. Reference values for pulsatility index of fetal anterior and posterior cerebral arteries in prolonged pregnancy[J]. *J Clin Ultrasound*, 2021, 49(3): 199-204.

[15] WOLF H, STAMPALJIA T, LEES C C, et al. Fetal cerebral blood-flow redistribution: analysis of doppler reference charts and association of different thresholds with adverse perinatal outcome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 58(5): 705-715.

[16] NORVILAITÉ K, RAMAŠAUSKAITÉ D, BARTKEVIČIENĖ D, et al. Doppler ultrasonography of the fetal tibial artery in high-risk pregnancy and its value in predicting and monitoring fetal hypoxia in IUGR fetuses[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(10): 1036.

[17] KANAGAWA Ta ke-hi, ISHII K, YAMAMOTO R, et al. Fetal outcomes associated with the sequence of doppler deterioration in severely Growth-Restricted fetuses[J]. *J Ultrasound Med*, 2021, 40(11): 2307-2315.

[18] CIARDULLI A, D'ANTONIO F, CAISSUTTI C, et al. Fetal brain hemodynamics in pregnancies at term: correlation with gestational age, birthweight and clinical outcome[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(6): 913-919.

[19] LAI J, SYNGELAKI A, NICOLAIDES K H, et al. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(5): 518.

[20] LODGE J, FLATLEY C, KUMAR S. The fetal cerebroplacental ratio in pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2021, 61(6): 898-904.

[21] RIAL-CRESTELO M, VELASCO-SANTIAGO A R, LUBUSKY M, et al. Effect of maternal and fetal characteristics in feto-placental doppler and impact of using adjusted standards in the definition of fetal growth restriction at term[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2021, 48(8): 596-602.

[22] DI MASCIO D, HERRAIZ I, VILLALAIN C, et al. Comparison between cerebroplacental ratio and umbilicocerebral ratio in predicting adverse perinatal outcome in pregnancies complicated by late fetal growth restriction: a multicenter, retrospective study[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2021, 48(6): 448-456.

新生儿疾病的实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.20.008

外周血 TLR2、TIPE2、NLR 联合检测对机械通气
新生儿呼吸机相关性肺炎的预测价值*曲海新¹, 郭卫平², 袁二伟¹, 厉奇¹, 刘璐¹

河北北方学院附属第一医院:1. 新生儿科;2. 儿科, 河北张家口 075000

摘要:目的 探讨外周血 Toll 样受体 2(TLR2)、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 样因子 2(TIPE2)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)联合检测对机械通气新生儿呼吸机相关性肺炎(VAP)的预测价值。方法 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月河北北方学院附属第一医院进行机械通气治疗的 232 例新生儿作为研究对象。将发生 VAP 的新生儿纳入 VAP 组,其余纳入非 VAP 组。检测并比较两组外周血 TLR2、TIPE2 表达水平和 NLR。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 TLR2、TIPE2、NLR 单独及联合预测机械通气新生儿 VAP 发生的价值。采用多因素 Logistic 回归分析机械通气新生儿发生 VAP 的影响因素。结果 232 例机械通气新生儿中,60 例发生 VAP,发生率为 25.86%,纳入 VAP 组;其余 172 例未发生 VAP,纳入非 VAP 组。VAP 组和非 VAP 组机械通气时间、置管次数和吸痰次数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。VAP 组 TLR2 相对表达水平和 NLR 高于非 VAP 组, TIPE2 相对表达水平低于非 VAP 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,机械通气时间 ≥ 3 d、置管次数 ≥ 2 次、吸痰次数 ≥ 5 次/天、TLR2 相对表达水平升高、NLR 升高是机械通气新生儿发生 VAP 的危险因素($P < 0.05$), TIPE2 相对表达水平升高是新生儿发生 VAP 的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,TLR2、TIPE2 和 NLR 单独预测机械通气新生儿发生 VAP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.783、0.754、0.745;且外周血 TLR2、TIPE2、NLR 联合检测预测机械通气新生儿发生 VAP 的 AUC 为 0.823。结论 外周血 TLR2、TIPE2 和 NLR 均是机械通气新生儿发生 VAP 的独立影响因素,且联合检测有助于预测 VAP 的发生。

关键词:机械通气; 新生儿; 呼吸机相关性肺炎; Toll 样受体 2; 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 样因子 2; 中性粒细胞与淋巴细胞比值

中图法分类号:R446.1;R722.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)20-2985-05

Value of combined detection of TLR2, TIPE2 and NLR in peripheral blood for the prediction
of ventilator-associated pneumonia in neonates with mechanical ventilation *QU Haixin¹, GUO Weiping², YUAN Erwei¹, LI Qi¹, LIU Lu¹1. Department of Neonatology; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated
Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of combined detection of toll-like receptor 2 (TLR2), tumor necrosis factor α -induced protein 8-like 2 (TIPE2) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood for ventilator-associated pneumonia (VAP) in neonates with mechanical ventilation. **Methods** A total of 232 neonates who were treated with mechanical ventilation in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from June 2020 to June 2023 were selected as the research objects. The neonates with VAP were included in the VAP group, and the rest were included in the non-VAP group. The expression levels of TLR2 and TIPE2 in peripheral blood and NLR were detected and compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the value of TLR2, TIPE2, and NLR alone and in combination in predicting the occurrence of VAP in neonates with mechanical ventilation. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of VAP in neonates with mechanical ventilation. **Results** Among the 232 neonates with mechanical ventilation, 60 (25.86%) had VAP and were included in the VAP group. The remaining 172 patients without VAP were included in the non-VAP group. There were statistically significant differences in the mechanical ventilation time, the number of catheterization and the number of sputum suction between the VAP group and the non-VAP group ($P < 0.05$). The relative ex-

* 基金项目:河北省张家口市重点研发计划项目(2121187D)。

作者简介:曲海新,女,主治医师,主要从事新生儿专业方面的研究。