

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.02.021

产前、产时、产后各因素对早产儿发生颅内出血的影响分析

史梦绕,张霞[△]

南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院)新生儿科,江苏苏州 215002

摘要:目的 探讨产前、产时、产后各种因素对早产儿发生颅内出血的影响。方法 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在该院新生儿重症监护室(NICU)住院的 531 例早产儿临床资料,根据是否发生颅内出血,分为颅内出血组和无颅内出血组,比较两组产前、产时、产后各因素的差异,并采用多因素 Logistic 回归分析早产儿发生颅内出血的影响因素。结果 531 例早产儿中,确诊颅内出血 272 例(颅内出血组),无颅内出血 259 例(无颅内出血组),颅内出血发生率为 51.2%。两组产前孕母围生期感染情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组产时胎龄、出生体质量、分娩方式、存在窒息情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组产后新生儿呼吸暂停、新生儿支气管肺发育不良、新生儿动脉导管未闭、新生儿输血、新生儿败血症、新生儿高血糖、新生儿使用有创机械通气情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,产前孕母围生期感染、产后新生儿使用有创机械通气是早产儿发生颅内出血的独立危险因素($P < 0.05$),剖宫产是早产儿发生颅内出血的独立保护因素($P < 0.05$)。结论 多种因素会影响到早产儿颅内出血的发生,产前孕母围生期感染、产后新生儿使用有创机械通气是早产儿发生颅内出血的独立危险因素,剖宫产是早产儿发生颅内出血的独立保护因素。

关键词:早产儿; 颅内出血; 影响因素; 产前; 产时; 产后

中图法分类号:R722.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)02-0257-05

Analysis on influence of various factors during prenatal, intrapartum and postpartum periods on intracranial hemorrhage generation in premature infants

SHI Mengrao, ZHANG Xia[△]

Department of Neonatology, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University
(Suzhou Municipal Hospital), Suzhou, Jiangsu 215002, China

Abstract: Objective To study the influence of various risk factors during prenatal, intrapartum and postpartum periods on intracranial hemorrhage generation in premature infants. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 531 premature infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of this hospital from January 2020 to December 2022. According to whether or not intracranial hemorrhage occurred, the patients were divided into the intracranial hemorrhage group and non-intracranial hemorrhage group. The differences in various factors before, during and after delivery were compared between the two groups, and the multivariate Logistic regression was used to analyze and explore the influencing factors for intracranial hemorrhage occurrence. **Results** Among 531 premature infants, 272 cases (intracranial hemorrhage group) were diagnosed as intracranial hemorrhage and 259 cases (non-intracranial hemorrhage group) had no intracranial hemorrhage, the intracranial hemorrhage occurrence rate was 51.2%. The difference of maternal infection during the perinatal period between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The differences of gestational age at delivery, birth weight, mode of delivery and asphyxia existence during delivery between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The differences of neonatal respiratory arrest, neonatal bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, neonatal blood transfusion, neonatal sepsis, neonatal hyperglycemia and neonatal use of invasive mechanical ventilation after postpartum between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that maternal infection during the perinatal period and the use of invasive mechanical ventilation for postpartum newborns were the independent risk factors for intracranial hemorrhage occurrence in premature infants ($P < 0.05$), while cesarean section was an independent protective factor for intracranial hemorrhage occurrence in premature infants ($P < 0.05$). **Conclusion** The multiple factors could affect the occurrence of intracranial hemorrhage in premature infants. Maternal infection during the perinatal period and invasive me-

chanical ventilation use in postpartum newborns are the independent risk factors for intracranial hemorrhage. Cesarean section is an independent protective factor for intracranial hemorrhage occurrence in premature infants.

Key words: premature infants; intracranial hemorrhage; influencing factor; prenatal period; intra-partum period; postpartum period

早产儿颅内出血是新生儿出生后常见的疾病,对新生儿的死亡率和长期神经发育结局有巨大的潜在影响^[1]。尽管几十年来新生儿护理得到了显著改善,早产儿存活率也逐年提高^[2],但颅内出血仍然是早产儿面临的常见问题。随着颅脑超声检查的广泛使用,越来越多的早产儿颅内出血被诊断,相关病因复杂多样,如能及早认识到造成颅内出血的影响因素,或许在产前、产时、产后的临床工作中可以避免或减少某些危险因素,进一步降低早产儿颅内出血发生率,进而提高早产儿生存质量,减轻社会及家庭的经济负担。本研究对本院 531 例胎龄≤33 周出生的早产儿临床资料进行回顾性分析,研究早产儿发生颅内出血的相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:出生后 24 h 内收住新生儿重症监护室(NICU);胎龄 26~33 周;出生体质量小于 2 500 g;并至少进行了一次颅脑超声检查评估。排除标准:患有严重先天性心脏病、遗传代谢性疾病、染色体异常及严重先天畸形的患儿。选择 2020 年 1 月至 2022 年 12 月本院 NICU 收治的 531 例早产儿的临床资料进行回顾性研究。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(KL901570)。

1.2 方法 收集患儿产前孕母围生期感染史[胎膜早破(破水时间大于 18 h)、产前发热、羊膜腔内感染等]、孕期相关疾病史(妊娠合并糖尿病、甲状腺功能异常、贫血、高血压等疾病)、胎盘情况(前置胎盘、胎盘早剥)、产前激素及硫酸镁等使用史;患儿分娩时情

况:胎龄、新生儿性别、出生体质量、产时存在窒息、分娩方式、胎儿宫内发育迟缓等;产后早产儿住院期间的治疗方式、并发症:新生儿呼吸暂停、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、新生儿支气管肺发育不良(BPD)、新生儿动脉导管未闭、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、新生儿输血、新生儿败血症、新生儿休克、新生儿低血糖、新生儿高血糖、新生儿使用有创机械通气、新生儿使用经鼻持续气道正压通气(NCPAP)等信息。根据患儿临床表现及头颅 B 超检查结果分为颅内出血组和无颅内出血组。比较两组产前、产时、产后各因素的差异。

1.3 统计学处理 应用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析早产儿发生颅内出血的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组结果 531 例早产儿中,确诊颅内出血 272 例(颅内出血组),无颅内出血 259 例(无颅内出血组),颅内出血发生率为 51.2%。

2.2 两组产前因素比较 两组产前孕母围生期感染情况比较,差异有统计学意义($P = 0.012$);两组产前使用激素、产前使用硫酸镁、妊娠合并糖尿病、妊娠合并高血压、妊娠合并贫血、妊娠合并甲状腺功能异常、前置胎盘、胎盘早剥情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组产前因素比较 [$n(\%)$]

组别	n	孕母围生期感染		产前使用激素		产前使用硫酸镁		妊娠合并糖尿病		妊娠合并高血压	
		是	否	是	否	是	否	是	否	是	否
颅内出血组	272	168(61.8)	104(38.2)	165(60.7)	107(39.3)	96(35.3)	176(64.7)	42(15.4)	230(84.6)	51(18.8)	221(81.2)
无颅内出血组	259	132(51.0)	127(49.0)	165(63.7)	94(36.3)	112(43.2)	147(56.8)	32(12.4)	227(87.6)	54(20.8)	205(79.2)
χ^2		6.375		0.523		3.518		1.053		0.369	
P		0.012		0.471		0.061		0.305		0.544	
组别	n	妊娠合并贫血		妊娠合并甲状腺功能异常		前置胎盘		胎盘早剥			
		是	否	是	否	是	否	是	否		
颅内出血组	272	23(8.5)	249(91.5)	7(2.6)	265(97.4)	20(7.4)	252(92.6)	21(7.7)	251(92.3)		
无颅内出血组	259	32(12.4)	227(87.6)	3(1.2)	256(98.8)	24(9.3)	235(90.7)	19(7.3)	240(92.7)		
χ^2		2.173		1.438		0.639		0.028			
P		0.141		0.232		0.424		0.867			

2.3 两组产时因素比较 两组胎龄、新生儿出生体质量、分娩方式、产时存在窒息情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组新生儿性别及宫内发育迟缓情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 两组产后因素比较 两组产后新生儿呼吸暂

停、新生儿 BPD、新生儿使用有创机械通气、新生儿动脉导管未闭、新生儿败血症、新生儿输血、新生儿高血糖情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组产后 NRDS、新生儿使用 NCPAP、新生儿休克、NEC、新生儿低血糖情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组产时因素比较[n(%)]

组别	n	胎龄		出生体质量		新生儿性别	
		26~28 周	>28~33 周	≤1 500 g	>1 500 g	男	女
颅内出血组	272	216(79.4)	56(20.6)	151(55.5)	121(44.5)	161(59.2)	111(40.8)
无颅内出血组	259	175(67.6)	84(32.4)	122(47.1)	137(52.9)	158(61.0)	101(39.0)
χ^2		9.587		4.116		0.182	
P		0.002		0.042		0.671	

组别	n	分娩方式		存在窒息		宫内发育迟缓	
		阴道分娩	剖宫产	是	否	是	否
颅内出血组	272	184(67.6)	88(32.4)	71(26.1)	201(73.9)	246(90.4)	26(9.6)
无颅内出血组	259	127(49.0)	132(51.0)	44(17.0)	215(83.0)	226(87.3)	33(12.7)
χ^2		18.941		6.496		1.361	
P		<0.001		0.011		0.242	

表 3 两组产后因素比较[n(%)]

组别	n	NRDS		新生儿呼吸暂停		新生儿 BPD		新生儿使用 NCPAP	
		是	否	是	否	是	否	是	否
颅内出血组	272	86(31.6)	186(68.4)	109(40.1)	163(59.9)	53(19.5)	219(80.5)	139(51.1)	133(48.9)
无颅内出血组	259	71(27.4)	188(72.6)	82(31.7)	177(68.3)	19(7.3)	240(92.7)	119(45.9)	140(54.1)
χ^2		1.126		4.077		16.704		1.412	
P		0.289		0.043		<0.001		0.235	

组别	n	新生儿使用有创机械通气		新生儿动脉导管未闭		新生儿输血		NEC	
		是	否	是	否	是	否	是	否
颅内出血组	272	83(30.5)	189(69.5)	42(15.4)	230(84.6)	119(43.8)	153(56.2)	18(6.6)	254(93.4)
无颅内出血组	259	41(15.8)	218(84.2)	20(7.7)	239(92.3)	86(33.2)	173(66.8)	19(7.3)	240(92.7)
χ^2		13.244		7.665		6.225		0.106	
P		<0.001		0.006		0.013		0.745	

组别	n	新生儿败血症		新生儿高血糖		新生儿低血糖		新生儿休克	
		是	否	是	否	是	否	是	否
颅内出血组	272	119(43.7)	153(56.3)	55(20.2)	217(79.8)	18(6.6)	254(93.4)	11(4.0)	261(96.0)
无颅内出血组	259	86(33.2)	173(66.8)	30(11.6)	229(88.4)	23(8.9)	236(91.1)	5(1.9)	254(98.1)
χ^2		6.561		7.362		0.953		2.028	
P		0.010		0.007		0.329		0.154	

2.5 多因素 Logistic 回归分析早产儿发生颅内出血的影响因素 以早产儿是否发生颅内出血(是=1,否=0)为因变量,以表 1~3 中 $P < 0.05$ 的指标为自变量,产前孕母围生期感染、产时存在窒息、产后新生

儿呼吸暂停、产后新生儿 BPD、产后新生儿使用有创机械通气、产后新生儿动脉导管未闭、产后新生儿败血症、产后新生儿输血、产后新生儿高血糖赋值均为是=1、否=0,胎龄赋值为 26~28 周=1、>28~33

周=0, 出生体质量赋值为 $\leq 1\ 500\text{ g}$ =1、 $>1\ 500\text{ g}$ =0, 分娩方式赋值为阴道分娩=0、剖宫产=1, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 产前孕母围生期

感染、产后新生儿使用有创机械通气是早产儿发生颅内出血的独立危险因素($P < 0.05$), 剖宫产是早产儿发生颅内出血的独立保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析早产儿发生颅内出血的相关影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
胎龄	-0.119	0.076	2.425	0.119	0.888(0.764~1.031)
新生儿出生体质量	-0.056	0.223	0.062	0.803	0.946(0.611~1.463)
分娩方式	-0.534	0.198	7.249	0.007	0.587(0.398~0.865)
产时存在窒息	0.207	0.240	0.744	0.388	1.230(0.769~1.968)
产后新生儿呼吸暂停	-0.117	0.218	0.286	0.593	0.890(0.581~1.364)
产后新生儿动脉导管未闭	0.477	0.310	2.371	0.124	1.611(0.878~2.954)
产后新生儿 BPD	0.551	0.338	2.647	0.104	1.734(0.893~3.366)
产后新生儿败血症	0.176	0.252	0.486	0.486	1.192(0.728~1.952)
产后新生儿高血糖	0.109	0.288	0.143	0.705	1.115(0.634~1.961)
产后新生儿使用有创机械通气	0.536	0.263	4.153	0.042	1.709(1.021~2.863)
产后新生儿输血	-0.152	0.249	0.370	0.543	1.611(0.878~2.954)
产前孕母围生期感染	0.399	0.191	4.361	0.037	1.490(1.025~2.166)

3 讨 论

颅内出血是早产儿的常见并发症, 尽管围生期医学的进步使早产儿颅内出血的总体发病率显著下降^[3], 但其仍然是造成新生儿死亡和遗留长期神经发育后遗症的关键因素^[4]。早产儿颅内出血的根本发病机制是由于生发基质毛细血管发育不成熟, 脑血流灌注紊乱, 凝血功能障碍, 炎症因子释放导致生发基质毛细血管破裂等引起^[5]。窒息时心排出血量降低出现缺血, 复苏后血流再灌注, 这种突发性缺血-再灌注事件可损伤生发基质血管引发颅内出血^[6], 本研究显示, 产时存在窒息情况在两组中有明显差异。极早早产儿及极低出生体质量儿生发基质发育不全, 颅脑自我调节机制不成熟, 心肺系统发育不全导致血流动力学波动更大^[7], 该研究提示胎龄 ≤ 28 周、出生体质量 $< 1\ 500\text{ g}$ 的早产儿颅内出血发生率较胎龄 > 28 周、出生体质量 $\geq 1\ 500\text{ g}$ 的早产儿明显增高。

本研究发现, 产后新生儿使用有创机械通气是早产儿发生颅内出血的独立危险因素。早产儿进行有创机械通气时, 白细胞介素(IL)-8、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子分泌增加, 可通过血脑屏障, 损害脑血管, 降低血脑屏障的完整性^[8-9]。其次, 气管插管对早产儿来说是一个侵入性操作, 特别是在没有镇静镇痛的情况下, 会引起突发性血流动力学改变; 同时有创机械通气会造成胸腔内正压的积累, 从而阻碍静脉回流, 减少心排出血量; 而且在有创机械通气过程中, 定期吸引呼吸道清理分泌物的操作, 也会导致明显的血流动力学改变^[10-11]。因此临床工作中,

NCPAP 的使用越来越多, 这种替代机械通气的呼吸支持模式可能会降低早产儿颅内出血的发生率。有研究报道, 与有创机械通气相比, NCPAP 的使用可有效降低并发症的发生率^[12]。本研究也提示 NCPAP 的使用对早产儿颅内出血的发生率无增加风险。

近年来, 感染在早产儿颅内出血中的影响越来越受到关注, 包括宫内感染及产后感染, 当机体暴露于宫内感染或炎症反应时, 胎儿或新生儿免疫系统会释放炎症介质或细胞因子来做出反应, 这些介质可通过血脑屏障, 会导致脑血管痉挛, 也可刺激脑血管扩张, 从而导致氨基酸和酸性产物大量堆积, 使脑组织发生缺血后再灌注^[13]; 同时在发生败血症时, 机体出现凝血功能障碍、肝细胞损伤、血小板计数减少等, 均可能引发颅内出血^[14]。本研究发现, 产前孕母围生期感染是早产儿发生颅内出血的独立危险因素, 产后新生儿出现败血症增加了颅内出血的发生率。

BPD 患儿在治疗过程中, 存在频繁缺氧、高碳酸血症、呼吸性酸中毒、机械通气时间长、住院时间长、限制自发运动、过度刺激、不适当的体位等不良刺激, 均可引起脑血流波动, 损伤脑血管, 导致颅内出血^[15-16]。高血糖或血糖波动幅度大可导致血液渗透压的急剧变化, 从而导致脑血流变化, 引发颅内出血^[17]; 动脉导管未闭患儿存在血液分流, 可能导致体循环灌注减少, 引起血流动力学改变, 增加颅内出血的风险^[18]; 输血时早产儿血管内容积快速增长可能会导致颅内出血^[19]。本研究显示, 产后新生儿出现 BPD、高血糖、动脉导管未闭情况在两组中有明显差

异。长时间分娩和臀位分娩可导致胎儿颅脑受压变形,这种变形可能导致毛细血管压力升高,也可能导致脑血管自动调节功能受损,此时,未成熟的生发基质容易发生毛细血管破裂引发出血,因此,剖宫产分娩可以降低早产儿颅内出血发生的风险^[20],本研究也表明,剖宫产是早产儿发生颅内出血的独立保护因素,经阴道分娩增加了颅内出血的发生率。

综上所述,早产儿发生颅内出血是影响早产儿远期预后及生活质量的重要因素,本研究对本院早产儿发生颅内出血的影响因素进行分析,发现产前孕母围生期感染及产后新生儿使用有创机械通气是早产儿发生颅内出血的独立危险因素,剖宫产是早产儿发生颅内出血的独立保护因素。在临床工作中,应分别从产前、产时、产后各方面尽可能规避早产儿发生颅内出血的易感因素,降低早产儿颅内出血的发生率,改善早产儿预后。然而,本研究存在一定的局限性,本研究属于单中心、少量样本的回顾性研究,可能存在一些偏倚,如混杂偏倚和时间偏倚,因此,为了得到更准确的结果,需后续进行更大样本量的多中心研究验证。

参考文献

[1] INOUE H, OCHIAI M, SAKAI Y, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants with birth weight ≤ 500 g at 3 years of age[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20174286.

[2] KONG X, XU F, WU R, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014 [J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16(1): 174.

[3] 孙敏, 房军臣, 冯丽娟, 等. NICU 持续质量改进对超低出生体重儿存活率及出院前主要并发症发生率的影响[J]. *山东医药*, 2024, 64(4): 65-69.

[4] 刘凤, 黄泰, 吴明赴. 早产儿颅内出血的相关因素分析及临床结局[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(4): 835-837.

[5] SHAH N A, WUSTHOFF C J. Intracranial hemorrhage in the neonate[J]. *Neonatal Netw*, 2016, 35(2): 67-71.

[6] TORRES-CUEVAS I, CORRAL-DEBRINSKI M, GRESSENS P. Brain oxidative damage in murine models of neonatal hypoxia/ischemia and reoxygenation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 142: 3-15.

[7] REARDON T, KOLLER G, KORTZ MW, et al. Pharmacological neuroprotection and clinical trials of novel therapies for neonatal peri-intraventricular hemorrhage: a comprehensive review[J]. *Acta Neurol Belg*, 2022, 122(2): 305-314.

[8] CANNAVÓ L, RULLI I, FALSAPERLA R, et al. Venti-

lation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn[J]. *Ital J Pediatr*, 2020, 46(1): 100.

[9] POLGLASE G R, MILLER S L, BARTON S K, et al. Respiratory support for premature neonates in the delivery room: effects on cardiovascular function and the development of brain injury[J]. *Pediatr Res*, 2014, 75(6): 682-688.

[10] 郭华, 王婷婷, 耿宝, 等. 右美托咪定对新生儿机械通气患者血流动力学参数及应激反应的影响[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(11): 1455-1458.

[11] KART K, HANCI A. Effects of remifentanyl and dexmedetomidine on the mother's awareness and neonatal Apgar scores in caesarean section under general anaesthesia [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(5): 1846-1854.

[12] 陈进勉, 蔡文双, 陈敏. 固尔苏联合无创通气治疗与有创通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征临床对比研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(5): 813-815.

[13] HUANG J, MENG J, CHOONARA I, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: a Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(31): e16665.

[14] KAUKOLA T, HERVA R, PERHOMAA M, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants[J]. *J. Pediatr Res*, 2006, 59(3): 478-483.

[15] 刘娜, 富建华, 薛辛东. 支气管肺发育不良早产儿合并脑损伤的 MRI 表现及高危因素分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(6): 400-405.

[16] 方小红, 许丽萍, 林丽聪, 等. 早产儿脑损伤的影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(4): 459-464.

[17] 王鹏飞, 宋凤卿, 方家俊. 最大血糖波动幅度与急性脑出血患者短期预后相关性[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(8): 1161-1165.

[18] MITRA S, FLOREZ I D, TAMAYO M E, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 319(12): 1221-1238.

[19] HASANBEGOVIĆ E, CENGIC N, HASANBEGOVIĆ S, et al. Evaluation and treatment of anemia in premature infants[J]. *Med Arch*, 2016, 70(6): 408-412.

[20] 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, 10(2): 121-125.