

· 论 著 ·

# 胎龄 $\leq 33$ 周早产儿脑白质损伤的产前、产时和产后高危因素探讨

高昂<sup>1</sup>, 朱梅英<sup>2</sup>, 戴芸<sup>2</sup>

1. 南京医科大学附属苏州医院 苏州市立医院优生优育科, 江苏 苏州 215002;

2. 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** 前瞻性观察胎龄  $\leq 33$  周早产儿脑白质损伤的发生率, 分析产前、产时和产后高危因素, 探讨早产儿脑白质损伤的防治策略。 **方法** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 6 月共 531 例胎龄  $\leq 33$  周早产儿纳入研究, 连续头颅超声检查 4 周确定是否发生脑白质损伤, 对早产儿脑白质损伤的产前、产时和产后相关高危因素进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。 **结果** 胎龄  $\leq 33$  周早产儿脑白质损伤发生率为 8.1% (43/531)。单因素分析显示: 胎龄、出生体质量、1' Apgar 评分、重度窒息、呼吸暂停、特发性呼吸窘迫综合征 (RDS)、肺出血、新型支气管肺发育不良 (BPD)、BPD 激素治疗、持续正压通气 (CPAP) 吸氧时间、机械通气时间、补充肺表面活性物质 (PS)、早产儿视网膜病 (ROP)、机械通气、低碳酸血症、总吸氧时间、口服布洛芬治疗动脉导管未闭 (PDA)、高血糖、消化道出血和生后 2 周血钠水平与早产儿脑白质损伤相关 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。对上述 20 个危险因素进行 Logistic 回归分析, 发现肺出血 ( $OR: 3.776, 95\% CI: 1.081 \sim 13.191, P = 0.037$ ) 和低钠血症 ( $OR: 0.924, 95\% CI: 0.855 \sim 1.000, P = 0.049$ ) 是早产儿脑白质损伤的独立危险因素。 **结论** 胎龄  $\leq 33$  周早产儿脑白质损伤发生率是 8.1%, 预防早产、防治肺出血和低钠血症是减少早产儿脑白质损伤的重要措施。

**关键词:** 脑白质损伤; 早产儿; 高危因素; 肺出血; 低钠血症

**中图分类号:** R 722.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0883-06

## High risk factors of cerebral white matter injury in prenatal, intrapartum and postpartum for preterm infants with gestational age $\leq 33$ weeks

GAO Ang\*, ZHU Mei-ying, DAI Yun

\* Department of Eugenics, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,

Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215002, China

Corresponding author: ZHU Mei-ying, E-mail: myzhu778@163.com

**Abstract: Objective** To prospectively observe the incidence of cerebral white matter injury in preterm infants with gestational age  $\leq 33$  weeks, analyze the high risk factors of prenatal, intrapartum and postpartum and explore the prevention and control strategies of cerebral white matter injury in preterm infants. **Methods** A total of 531 preterm infants with gestational age  $\leq 33$  weeks from January 2015 to June 2016 were included in this study. Continuous cranial ultrasonography examination for 4 weeks was performed to determine whether the cerebral white matter injury occurred. Single factor and multiple factor Logistic regression analyses were carried on to analyze the high risk factors of cerebral white matter injury in prenatal, intrapartum and postpartum for preterm infants. **Results** The incidence of cerebral white matter injury in preterm infants with gestational age  $\leq 33$  weeks was 8.1%. Single factor analysis showed that gestational age, birth body mass, 1-minute Apgar score, severe asphyxia, apnea, idiopathic respiratory distress syndrome (RDS), pulmonary hemorrhage, new bronchopulmonary dysplasia (BPD), use of hormones for BPD, oxygen inhalation time of continuous positive pressure ventilation (CPAP), mechanical ventilation time, supplementation of pulmonary surfactant (PS), retinopathy of prematurity (ROP), mechanical ventilation, hypocapnia, total days of oxygen inhalation, taking ibuprofen orally for the treatment of patent ductus arteriosus (PDA), hyperglycemia, gastrointestinal bleeding and blood sodium level at 2 weeks after birth were associated with brain white matter injury in preterm infants ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Logistic regression analysis for the

above 20 high risk factors showed that pulmonary hemorrhage ( $OR: 3.776, 95\% CI: 1.081 - 13.191, P = 0.037$ ) and hyponatremia ( $OR: 0.924, 95\% CI: 0.855 - 1.000, P = 0.049$ ) were the independent risk factors of cerebral white matter injury in preterm infants. **Conclusions** The incidence of cerebral white matter injury in preterm infants with gestational age  $\leq 33$  weeks is 8.1%. Prevention of premature labor, prevention and treatment of pulmonary hemorrhage and hyponatremia are the important measures for reducing the brain white matter injury in preterm infants.

**Key words:** Cerebral white matter injury; Preterm infants; High risk factors; Pulmonary hemorrhage; Hyponatremia

随着新生儿医疗的发展,早产儿生存率得到了提高<sup>[1]</sup>,其预后及生活质量受到越来越多的关注,近 26 年来新生儿脑瘫发生率仍占活产婴儿的 2.11%<sup>[2]</sup>,甚至有增多趋势<sup>[3]</sup>。特别是早产儿脑瘫发生率仍在上升,严重颅内出血和脑白质损伤(囊性和弥散性白质软化)是早产儿脑瘫的形态学特征和预测因子<sup>[4]</sup>。近年来颅内出血发生率下降而脑白质软化发生率未见下降<sup>[5-6]</sup>,脑白质损伤是早产儿脑瘫和认知低下的重要病因之一<sup>[4,7]</sup>,据文献报道胎龄 $\leq 33$ 周早产儿脑白质损伤发生率 4%~10%,易发生痉挛性脑瘫、认知和学习能力低下,是脑发育迟缓和终身神经残疾(智力低下、脑瘫、学习和行为异常)的重要因素,也与远期孤独症、精神分裂症有一定的相关性<sup>[8]</sup>。目前致病机理仍不清楚,缺氧缺血和感染、炎症反应对发育中的少突胶质细胞存在易感性,另外宫外营养和激素匮乏可能影响脑白质发育<sup>[9]</sup>,脑组织自身抗原产生致敏反应也可能参与脑白质软化<sup>[10]</sup>,至今仍未获得有效治疗方案。为了探讨早产儿脑白质损伤防治措施,我们设计了这一前瞻性课题,观察胎龄 $\leq 33$ 周早产儿脑白质损伤的发生率,分析产前、产时和产后高危因素与脑白质损伤的相关性。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 我们进行了前瞻性、单中心临床观察性研究,选择 2015 年 1 月至 2016 年 6 月,新生儿重症监护病房胎龄 $\leq 33$ 周早产儿,除外先天畸形,共 531 例纳入研究,连续颅脑超声检查。按是否发病分组,进行单因素和多因素分析。本研究已通过医院医学研究伦理委员会审查。

**1.2 仪器和方法** 应用百胜 Mylab Five 彩色多普勒超声仪,探头频率 7.5~10 MHz,对 531 例早产儿进行床旁头颅超声检查。首次检查在生后 1 周内,如有异常每周随访至 4 周,如无明显异常,生后 4 周复查。新生儿科医师详细记录母亲及早产儿高危因素,母亲高危因素包括:定期产检、产前用药(地塞米松、抗生素、硫酸镁)、分娩方式、妊娠合并高血压、贫血、前置胎盘、胎盘早剥、胎膜早破、临床羊膜炎等。早产儿高危因素包括:胎龄、出生体质量、宫内发育迟缓、试管

婴儿、胎儿宫内窘迫史、窒息(Apgar 评分 $< 8$ 分);出生时 1'~5'Apgar 评分、血气分析、血常规、入院时体温、血压、呼吸暂停、特发性呼吸窘迫综合征(RDS)、肺表面活性物质(PS)、持续正压通气(CPAP)时间、机械通气时间、总吸氧时间、低碳酸血症( $PCO_2 < 35$  mm Hg)、动脉导管未闭(PDA)、口服布洛芬治疗 PDA、新型支气管肺发育不良(BPD)、地塞米松治疗 BPD、早产儿视网膜病(ROP)、坏死性小肠结肠炎(NEC)、高血糖( $> 7$  mmol/L)、低血糖( $< 2.6$  mmol/L);生后 2 周血钠、败血症、颅内出血等。早产儿疾病诊断参照第四版《实用新生儿学》及《新生儿神经病学》。临床羊膜炎诊断标准(至少符合以下 2 个条件):体温 $> 37.8$  °C,除外呼吸道、泌尿系和其他局部感染,子宫触痛,宫腔异味,孕妇心动过速 $> 100$  次/min,胎儿心动过速 $> 160$  次/min<sup>[11]</sup>。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。符合正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用成组  $t$  检验;不符合正态分布的用中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,比较采用 Mann-whitney  $U$  检验;计数资料用百分率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验;多因素分析应用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 531 例早产儿中,男 319 例,女 212 例;本院出生 467 例,外院转入 64 例。超未成熟儿 36 例,超低出生体重儿 26 例;单胎 370 例,双胎或多胎 161 例;其中试管婴儿 85 例;宫内发育迟缓 58 例,窒息 115 例,重度窒息 32 例,RDS 157 例,败血症(早发型和晚发型)124 例,PDA 62 例,NEC 37 例,BPD 72 例,ROP 114 例,其中转上海诊治 17 例。

**2.2 颅脑超声** 由专门从事新生儿颅脑超声医生检查。对颅内出血 272 例按照 Papile 分级:I 度 46 例,II 度 210 例,III 度 11 例,IV 度 5 例;对脑白质损伤 43 例(8.1%,其中 27 例合并颅内出血)参照 de Vries 脑白质损伤分级法<sup>[12]</sup>:生后 1 周内超声示脑室旁白质回声增强患儿(82 例)连续观察 4 周仍存在回声增强 27 例,局灶性白质软化 8 例,多灶性白质软化 8 例。

2.3 单因素分析

2.3.1 产前高危因素 定期产检、产前用药(地塞米松、抗生素、硫酸镁)、妊娠合并症(妊娠期高血压疾病、糖尿病)、胆汁淤积、前置胎盘、胎盘早剥、宫内发育迟缓、胎膜早破和临床羊膜炎等因素进行两组间比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。见表 1。

2.3.2 产时高危因素 脑白质损伤组胎龄小、出生体质量低、1'Apgar 评分低、重度窒息发生率高,两组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01, P < 0.05$ );而出生时血气 pH、入院时碱剩余(BE)值、体温、血压、血象和 C-反应蛋白(CRP)水平均无统计学差异( $P$ 均 $>0.05$ )。见表 2。

2.3.3 产后高危因素 呼吸暂停、RDS、补充 PS、肺出血、BPD、激素治疗 BPD、CPAP 吸氧时间、机械通气时间、机械通气、低碳酸血症、总吸氧时间、口服布洛芬治疗 PDA、高血糖、ROP、消化道出血和生后 2 周血钠水平在两组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01, P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 通过对 20 个有统计学意义的单因素:胎龄、出生体质量、1'Apgar 评分、重度窒息、呼吸暂停、RDS、结果示肺出血、BPD、生后激素治疗 BPD、CPAP 吸氧时间、机械通气时间、机械通

气、低碳酸血症、总吸氧天数、高血糖、PS、ROP、口服布洛芬治疗 PDA、消化道出血和血钠水平进行多因素回归分析,结果示肺出血( $OR: 3.776, 95\% CI: 1.081 \sim 13.191, P = 0.037$ )和低钠血症( $OR: 0.924, 95\% CI: 0.855 \sim 1.000, P = 0.049$ )是早产儿脑白质损伤的独立危险因素。见表 4。

表 1 早产儿脑白质损伤产前影响因素的单因素分析 例(%)

变量	非脑白质损伤组 ( $n = 488$ )	脑白质损伤组 ( $n = 43$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
定期产检	433(88.7)	38(88.4)	0.005	0.943
HDCP <sup>①</sup>	97(19.9)	8(18.6)	0.040	0.841
前置胎盘	42(8.6)	2(4.7)	0.814	0.367
胎盘早剥	38(7.8)	2(4.7)	0.558	0.455
糖尿病 <sup>②</sup>	68(13.9)	6(14.0)	0.000	0.997
胆汁淤积	14(2.9)	2(4.7)	0.430	0.512
胎膜早破	176(36.1)	20(46.5)	1.852	0.174
产前激素	306(62.7)	24(55.8)	0.798	0.372
产前抗生素	163(33.4)	16(37.2)	0.256	0.613
产前硫酸镁	192(39.3)	16(37.2)	0.076	0.783
临床羊膜炎	18(3.7)	4(9.3)	3.136	0.077
胎儿宫内窘迫	51(10.5)	3(7.0)	0.522	0.470
宫内发育迟缓	54(11.1)	4(9.3)	0.218	0.897
剖宫分娩	204(41.8)	16(37.2)	0.344	0.558

注:①HDCP(妊娠期高血压疾病);②表示包含妊娠前糖尿病和妊娠期糖尿病。

表 2 早产儿脑白质损伤产时影响因素的单因素分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

变量	非脑白质损伤组( $n = 488$ )	脑白质损伤组( $n = 43$ )	统计量	$P$ 值
胎龄(d)	215.77 ± 12.01	208.07 ± 13.01	$t = 4.002$	0.000
出生体质量(g)	1503.40 ± 332.82	1322.79 ± 283.01	$t = 3.449$	0.001
1'Apgar 评分	9(8,10)*	8(7,9)*	$Z = 2.146$	0.032
5'Apgar 评分	9.17 ± 1.08	8.84 ± 1.21	$t = 1.919$	0.055
重度窒息[例(%)]	25(5.12)	7(16.28)	$\chi^2 = 8.685$	0.003
出生时				
pH	7.24 ± 0.10	7.22 ± 0.10	$t = 1.716$	0.087
PO <sub>2</sub> (%)	86.20 ± 37.57	83.22 ± 35.63	$t = 0.493$	0.622
PCO <sub>2</sub> (%)	50.30 ± 13.50	52.50 ± 13.60	$t = 1.013$	0.312
入院时				
BE	-6.14 ± 3.64	-6.94 ± 4.21	$t = 1.332$	0.184
体温(℃)	35.80(35.50,36.20)*	35.80(35.50,36.10)*	$Z = 1.923$	0.054
收缩压(mm Hg)	56.00(50.00,64.00)*	55.00(49.00,64.00)*	$Z = 0.434$	0.665
舒张压(mm Hg)	26.49 ± 10.05	26.77 ± 11.52	$t = 0.174$	0.862
白细胞( $\times 10^9/L$ )	12.53 ± 8.56	13.64 ± 11.20	$t = 0.791$	0.429
血红蛋白(g/L)	164.70 ± 19.69	168.10 ± 19.52	$t = 1.085$	0.278
血小板( $\times 10^9/L$ )	222.79 ± 59.79	222.58 ± 49.32	$t = 0.023$	0.982
血 CRP(mg/dl)	3.20 ± 4.30	3.21 ± 2.95	$t = 0.017$	0.986

注:\*表示数据为 $[M(P_{25}, P_{75})]$ ,采用 Mann-whitney  $U$  检验。

表 3 早产儿脑白质损伤产后影响因素的单因素分析 例(%)

变量	非脑白质损伤组 (n = 488)	脑白质损伤组 (n = 43)	统计量	P 值
机械通气	102 (20.9)	18 (41.9)	$\chi^2 = 9.924$	0.002
机械通气时间 (d)	0.00 (0.00, 0.00) **	0.00 (0.00, 1.75) **	Z = 3.150	0.002
CPAP 吸氧	232 (47.5)	26 (60.5)	$\chi^2 = 2.642$	0.104
CPAP 吸氧时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	2.39 $\pm$ 4.15	3.77 $\pm$ 5.36	t = 2.037	0.042
总吸氧时间 (d)	5.20 (1.00, 12.00) *	11.00 (4.00, 32.00) *	Z = 3.557	0.000
血钠 (mmol/L)	138.40 (136.00, 140.60) *	137.00 (134.60, 139.80) *	Z = 2.273	0.023
试管婴儿	74 (15.2)	11 (25.6)	$\chi^2 = 3.190$	0.074
低碳酸血症	280 (57.4)	33 (76.7)	$\chi^2 = 6.125$	0.013
呼吸暂停	166 (34.0)	25 (58.1)	$\chi^2 = 9.985$	0.002
颅内出血	245 (50.2)	27 (62.8)	$\chi^2 = 2.505$	0.113
BPD	61 (12.5)	11 (25.6)	$\chi^2 = 5.770$	0.016
补充 PS	131 (26.8)	18 (41.9)	$\chi^2 = 4.414$	0.036
RDS	138 (28.3)	19 (44.2)	$\chi^2 = 4.802$	0.028
BPD 激素治疗	11 (2.3)	4 (9.3)	$\chi^2 = 7.152$	0.007
肺出血	13 (2.7)	7 (16.3)	$\chi^2 = 20.210$	0.000
PDA	54 (11.1)	8 (18.6)	$\chi^2 = 2.178$	0.140
口服布洛芬治疗 PDA	35 (7.2)	7 (16.3)	$\chi^2 = 4.500$	0.034
NEC	31 (6.4)	6 (14.0)	$\chi^2 = 3.522$	0.061
ROP	98 (20.1)	16 (37.2)	$\chi^2 = 6.876$	0.009
消化道出血	17 (3.5)	5 (11.6)	$\chi^2 = 6.576$	0.010
高血糖	73 (15.0)	12 (27.9)	$\chi^2 = 4.928$	0.026
低血糖	38 (7.8)	3 (7.0)	$\chi^2 = 0.036$	0.849
败血症	111 (22.7)	13 (30.2)	$\chi^2 = 1.237$	0.266
化脓性脑膜炎	19 (3.9)	1 (2.3)	$\chi^2 = 0.268$	0.605
休克	14 (2.9)	2 (4.7)	$\chi^2 = 0.515$	0.773

注: \* 表示数据为  $M(P_{25}, P_{75})$ , 采用 Mann-whitney U 检验; # 提示因两组只有部分患儿行机械通气, 且时间短, 故机械通气时间  $M(P_{25}, P_{75})$  可出现 0。

表 4 早产儿脑白质损伤影响因素的 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI for Exp(B)
肺出血	1.329	0.638	4.335	0.037	3.776	1.081 ~ 13.191
血钠	-0.079	0.040	3.886	0.049	0.924	0.855 ~ 1.000

### 3 讨论

早产儿特别容易发生脑白质损伤<sup>[13]</sup>, 导致髓鞘形成的弥漫性缺陷<sup>[14]</sup>。其脑白质损伤病因复杂多样, 其中脑血管结构及血流调节功能不成熟是主要原因, 感染介导炎症反应和缺氧缺血是脑白质受损的重要因素之一。本研究发现, 胎龄  $\leq 33$  周早产儿脑白质损伤的发生率为 8.1%, 胎龄越小、出生体质量越低, 脑白质损伤发生率越高, 与国外学者观点一致<sup>[15]</sup>。

本研究没有发现孕母及胎儿产前高危因素影响早产儿脑白质损伤, 如妊娠期高血压疾病、胆汁淤积等引起的宫内慢性缺氧可能并不是其主要影响因素, Marom 等<sup>[16]</sup>学者通过观察脑白质损伤早产儿有核红细胞数量并无明显增高, 说明慢性缺氧不影响早产儿脑白质, 日本学者报道妊娠期高血压疾病产前应用硫酸镁有保护作用<sup>[17]</sup>, 我国学者认为其与早发型和有并发症的重度先兆子痫有关<sup>[18]</sup>; 而前置胎盘、胎盘

早剥等急性大出血致胎盘低灌注易发生胎儿脑白质损伤, 本研究资料大部分病例无产前大量出血 (8 h 内出血达到 500 ml)<sup>[19]</sup>。绒毛膜羊膜炎使母体和或胎儿发生系统性炎症反应, 全升高水平细胞因子和脑组织内小胶质细胞产生的细胞因子<sup>[20-21]</sup>以及胎膜早破后延迟分娩<sup>[22]</sup>均增加脑白质损伤的风险, 产前硫酸镁干预对早产儿脑有保护作用, 而本研究发现临床羊膜炎、胎膜早破并不增加其发生率, 产前硫酸镁、产前激素治疗也没有减少早产儿脑白质损伤发生率, 与 Kurahashi 等<sup>[23]</sup>学者报道一致, 可能与孕妇胎膜早破后都于产前预防性使用抗生素有关, 而临床羊膜炎与炎症侵犯胎盘程度不一定相关, 为此我们准备下一步进行胎盘病理学分组分析。另外产前硫酸镁使用剂量和时间窗的不统一也可能影响对早产儿脑的保护作用<sup>[24]</sup>。本研究尽管没有提示胎儿宫内窘迫增加脑白质损伤发病率, 但 Kurahashi 等<sup>[23]</sup>通过快速傅立叶变换功率曲线定量分析分娩前 1 ~ 3 h 胎心变化, 发现早产儿脑白质损伤与胎心变化的严重程度相关。

我们发现,早产儿重度窒息、呼吸暂停、RDS、补充 PS、肺出血、BPD、BPD 激素治疗、CPAP 吸氧时间、机械通气时间、机械通气、低碳酸血症、吸氧时间、PDA 布洛芬治疗、高血糖、ROP、消化道出血和生后 2 周血钠水平与早产儿脑白质损伤有关。重度窒息患儿脑白质损伤发生率高,而出生时 pH、PO<sub>2</sub>、PCO<sub>2</sub> 和入院时 BE 值在有无脑白质损伤两组间无统计学差异,说明对患儿的复苏并不存在 PO<sub>2</sub>、PCO<sub>2</sub> 波动导致的脑白质损伤,与国外学者报道不一致<sup>[25]</sup>。合并呼吸暂停、RDS 和 BPD 的早产儿易发生脑损伤,且与 CPAP 吸氧时间、机械通气时间和低碳酸血症有关,在呼吸机或 CPAP 辅助通气时,可能存在脑 PO<sub>2</sub><sup>[26]</sup> 和 PCO<sub>2</sub> 波动,特别是使用 PS 后肺顺应性得到改善,压力型通气模式易发生低 CO<sub>2</sub> 血症,导致脑血流量减少<sup>[27-28]</sup>,所以早产儿脑白质损伤发生率与低碳酸血症呈正相关。另外,机械通气本身致机体产生炎症反应也可能损伤脑白质。早产儿产后使用激素影响脑发育已得到认同<sup>[29]</sup>,但 BPD 患儿使用机械通气时间长、易发生呼吸暂停和肺部感染等,是否与基础疾病有关有待进一步分析。产前使用消炎痛保胎治疗,抑制前列腺素合成会改变心血管系统功能,减少早产儿脑血流<sup>[30]</sup>,而生后使用布洛芬促进动脉导管关闭也有此副作用。低血糖未增加脑白质损伤,可能是因为我们严密监测血糖,24 h 维持补液,一旦血糖偏低,立即调整输糖速度,所以极短暂的一过性低血糖并未导致脑白质损伤。高血糖、消化道出血可能仅仅系脑白质损伤或其他疾病的应激反应表现。

Logistic 回归分析发现,肺出血和低钠血症是早产儿脑白质损伤的独立危险因素。肺出血患儿往往是由严重感染或缺氧引起,治疗需要较高呼吸机参数,所以炎症反应、缺氧和血压波动等复合因素更易损伤脑白质<sup>[31]</sup>。相对高的血钠水平是保护因素,而低钠血症是一个值得关注的新问题,最近学者发现早产儿全肠内营养后的晚发性持续性低钠血症与慢性肺疾病、脑白质损伤有关<sup>[32]</sup>;日本学者也支持低钠血症易损伤脑白质<sup>[33]</sup>。而脑白质损伤后可致抗利尿激素分泌异常引起稀释性低钠;脑损伤后盐耗综合征,即下丘脑内分泌功能紊乱致肾脏钠丢失过多,也可引起低钠血症,致全身及脑血容量不足使脑细胞水肿<sup>[34]</sup>。低钠血症与脑白质损伤可以互为因果,因此及时纠正低钠非常重要,否则可能陷入恶性循环,不断加重脑损伤。

综上所述,预防早产,积极防治肺出血,及时发现并纠正低钠血症,是减少早产儿脑白质损伤的重要措施。今后在临床工作中当引起重视、加强管理,以改

善早产儿的预后。本研究是单中心大样本临床观察性研究,主要通过连续颅脑超声检查,未观察到弥散性脑白质损伤,可能存在偏差,准备结合头颅核磁共振进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Ancel PY, Goffinet F, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169 (3): 230 - 238.
- [2] Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55 (6): 509 - 519.
- [3] Blencowe H, Lee AC, Cousens S, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010 [J]. *Pediatr Res*, 2013, 74 Suppl 1: 17 - 34.
- [4] Linsell L, Malouf R, Morris J, et al. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58 (6): 554 - 569.
- [5] Chen F, Bajwa NM, Rimensberger PC, et al. Thirteen-year mortality and morbidity in preterm infants in Switzerland [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016, 101 (5): F377 - F383.
- [6] Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (1): 110 - 124.
- [7] Imamura T, Ariga H, Kaneko M, et al. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia [J]. *Pediatr Neonatol*, 2013, 54 (6): 367 - 372.
- [8] Sutton PS, Darmstadt GL. Preterm birth and neurodevelopment: a review of outcomes and recommendations for early identification and cost-effective interventions [J]. *J Trop Pediatr*, 2013, 59 (4): 258 - 265.
- [9] Elitt CM, Rosenberg PA. The challenge of understanding cerebral white matter injury in the premature infant [J]. *Neuroscience*, 2014, 276: 216 - 238.
- [10] Lisovska N, Daribayev Z, Lisoovsky Y, et al. Pathogenesis of cerebral palsy through the prism of immune regulation of nervous tissue homeostasis: literature review [J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32 (11): 2111 - 2117.
- [11] Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis [J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37 (2): 339 - 354.
- [12] de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound [J]. *Behav Brain Res*, 1992, 49 (1): 1 - 6.
- [13] Back SA. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134 (3): 1 - 19.
- [14] Tolcos M, Rowitch DH, Dean J. Oligodendrocytes: Cells of Origin for White Matter Injury in the Developing Brain [M] // Walker DW. Prenatal and Postnatal Determinants of Development, New York: Humana Press, 2016: 281 - 301.
- [15] 周丛乐. 新生儿神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [16] Marom R, Lubetzky R, Mimouni FB, et al. Neonatal absolute nucleat-

- ed red blood cell counts do not predict the development of cystic periventricular leukomalacia [J]. *Isr Med Assoc J*, 2012, 14(7): 420 - 423.
- [17] Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, et al. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia [J]. *Brain Dev*, 2005, 27(1): 17 - 21.
- [18] 王红, 周丛乐, 王红梅, 等. 早产儿脑白质损伤与母亲先兆子痫关系的研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2007, 15(2): 136 - 137.
- [19] Furuta K, Tokunaga S, Furukawa S, et al. Acute and massive bleeding from placenta previa and infants' brain damage [J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(9): 455 - 458.
- [20] Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93(2): F153 - F161.
- [21] Herzog M, Cerar LK, Sršen TP, et al. Impact of risk factors other than prematurity on periventricular leukomalacia. A population-based matched case control study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 187: 57 - 59.
- [22] Denzler A, Burkhardt T, Natalucci G, et al. Latency after preterm prelabor rupture of the membranes: increased risk for periventricular leukomalacia [J]. *J Pregnancy*, 2014, 2014: 1 - 7.
- [23] Kurahashi H, Okumura A, Kubota T, et al. Increased fetal heart rate variability in periventricular leukomalacia [J]. *Brain Dev*, 2016, 38(2): 196 - 203.
- [24] 龙莎莎, 程国强. 早产儿脑白质损伤治疗的循证医学进展 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(3): 287 - 290.
- [25] DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, et al. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants [J]. *J Pediatr*, 2011, 159(4): 546 - 550.
- [26] Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, et al. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome [J]. *Exp Brain Res*, 2006, 173(3): 458 - 467.
- [27] Resch B, Neubauer K, Hofer N, et al. Early episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant [J]. *Early Hum Dev*, 2012, 88(1): 27 - 31.
- [28] Al Tawil KI, El Mahdy HS, Al Rifai MT, et al. Risk factors for isolated periventricular leukomalacia [J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(3): 149 - 153.
- [29] Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJ, et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 2013, 163(3): 666 - 671.
- [30] Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 505 - 501.
- [31] Korzeniewski SJ, Romero R, Cortez J, et al. A "multi-hit" model of neonatal white matter injury: cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events [J]. *J Perinat Med*, 2014, 42(6): 731 - 743.
- [32] Kim YJ, Lee JA, Oh S, et al. Risk Factors for Late-onset Hyponatremia and Its Influence on Neonatal Outcomes in Preterm Infants [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(4): 456 - 462.
- [33] 中西, 秀彦, 松波, 聡子, 郡山, 健, et al. 晚期循環不全と出生後発症の脳室周囲白質軟化症 (PVL) との関係 [J]. *日本未熟児新生児学会雑誌 = Journal of Japan Society for Premature and Newborn Medicine*, 2005, 17: 57 - 67.
- [34] Thompson C, Berl T, Tejedor A, et al. Differential diagnosis of hyponatremia [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26 Suppl 1: S7 - 15.

收稿日期: 2018 - 02 - 22 修回日期: 2018 - 03 - 12 编辑: 石嘉莹