

论著·临床研究

早中期早产儿神经发育不良相关的感染因素分析

常琴 胡斌 王成举 杨望 张雨平

(陆军军医大学第二附属医院儿科, 重庆 400037)

[摘要] **目的** 探讨与早中期早产儿在校正18月龄时神经发育不良相关的感染因素。**方法** 以2015年6月至2018年12月入住新生儿重症监护病房并在早产高危儿门诊随访的胎龄28~<34周早产儿为研究对象。校正18月龄时采用修订版Bayley婴幼儿发展量表进行神经发育评估,运用单因素和多因素logistic回归分析探讨对神经发育产生影响的感染相关因素。**结果** 纳入早中期早产儿138例,其中校正18月龄时神经发育不良者59例。单因素logistic回归分析显示早中期早产儿神经发育不良与晚发感染、血培养阳性、其他系统感染有关($P<0.05$);多因素logistic回归分析显示晚发感染是神经发育不良的独立危险因素($OR=1.510$, 95% CI : 1.133~3.600, $P<0.05$)。**结论** 晚发感染可增加早中期早产儿神经发育不良的风险。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 856-860]

[关键词] 神经发育不良;晚发感染;危险因素;早产儿

Infection factors associated with neurodysplasia in early and moderately preterm infants

CHANG Qin, HU Bin, WANG Cheng-Ju, YANG Wang, ZHANG Yu-Ping. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China (Zhang Y-P, Email: 465616386@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the infection factors associated with neurodysplasia in early and moderately preterm infants at a corrected age of 18 months. **Methods** The preterm infants with a gestational age of 28 weeks to <34 weeks who were admitted to the neonatal intensive care unit and followed up at the outpatient service for high-risk preterm infants from June 2015 to December 2018 were enrolled as subjects. At a corrected age of 18 months, the revised Bayley Scales of Infant Development was used to evaluate neurodevelopment. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to investigate the infection factors affecting neurodevelopment. **Results** A total of 138 early or moderately preterm infants were enrolled, among whom 59 had neurodysplasia at a corrected age of 18 months. The univariate logistic regression analysis showed that neurodysplasia was associated with late-onset infection, positive blood culture, and other systemic infections ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that late-onset infection was an independent risk factor for neurodysplasia ($OR=1.510$, 95% CI : 1.133-3.600, $P<0.05$).

Conclusions Late-onset infection can increase the risk of neurodysplasia in early and moderately preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(9): 856-860]

Key words: Neurodysplasia; Late-onset infection; Risk factor; Preterm infant

随着新生儿监护和救治技术的飞速发展,早产儿存活率逐年提高,但由于早产儿的解剖生理特点,各系统发育尚不成熟,尤其是早期早产儿(胎龄<32周)和中期早产儿(胎龄在32~34周之间),常需要长时间的住院治疗,极易发生各种并发症;

同时在这些早中期早产儿救治过程中的各种侵入性操作、抗生素应用、使用静脉营养等原因,导致近年来早产儿医院感染(即晚发感染)率居高不下^[1]。早产儿神经系统的发育易受生后各种并发症的影响而造成功能障碍,包括脑性瘫痪及情感、

[收稿日期] 2019-05-08; [接受日期] 2019-07-22

[基金项目] 陆军军医大学第二附属医院临床科研课题(2014YLC09);国家自然科学基金面上项目(81671496)。

[作者简介] 常琴,女,本科,主治医师。

[通信作者] 张雨平,女,副主任医师。Email: 465616386@qq.com。

行为、认知和心理发育障碍等^[2-5]，感染是极为常见的新生儿期并发症。然而，目前关于早中期早产儿出生后神经发育与新生儿期感染相关因素的相关性研究较少，且研究结果不尽相同。有学者认为晚发感染可作为一个独立因素影响极低出生体重儿的神经行为发育情况^[6-7]，而有报道认为，晚发感染只有在并发坏死性小肠结肠炎时才会对脑白质损伤造成影响^[8]。本研究通过单因素和多因素 logistic 回归分析，以探讨引起早中期早产儿神经发育不良的感染相关危险因素，为在早产儿救治过程中对引起早产儿神经发育不良的危险因素的控制、改善早产儿的神经发育预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2015年6月至2018年12月我院儿科收治或早产高危儿门诊随访的早中期早产儿（出生胎龄28~<34周）为研究对象。排除先天性神经系统畸形、遗传性疾病、代谢性疾病、出生有明显窒息及资料不完整的病例。

1.2 研究方法

所有研究对象均建立新生儿档案，记录出生信息、住院情况及出院后的门诊随访结果。校正18月龄时采用标准化的中国城市修订版 Bayley 婴幼儿发展量表（Bayley Scale of Infant and Toddler Development, BSID）^[9]进行神经发育评估。BSID包括智力量表和运动量表2个方面，其中智力量表包括适应性行为、语言和探索活动，共163条，用智力发展指数（mental development index, MDI）表示；运动量表包括粗大运动及精细运动，共81条，用精神运动发展指数（psychomotor development index, PDI）表示。由经过专业培训的医务人员，在相同的测试条件下进行评估。根据BSID评分标准，MDI ≥ 80和PDI ≥ 80为神经发育正常，MDI 或者 PDI < 80为神经发育不良。最后根据BSID量表评估的最终结果，对早产儿中神经系统发育不良的患儿进行感染相关危险因素分析。

1.3 感染相关因素的定义

引起早中期早产儿神经发育不良的可能感染相关危险因素包括晚发感染、早发感染、血培养阳性、血清降钙素原（procalcitonin, PCT）异常，

C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）异常、白细胞（white blood cell, WBC）计数异常、未成熟中性粒细胞/中性粒细胞（immature/total neutrophils, I/T）比率异常、血小板（platelet, PLT）异常、临床败血症和其他系统感染等^[10-11]。

美国卫生与人类服务中心（HHS GOV）定义的新生儿重症监护室（NICU）医院感染为发生于生后72h后的感染，即晚发型感染；早发型感染是指发生于生后72h内的感染^[12]。血培养阳性是指血培养有致病菌检出。根据《实用新生儿学》第4版^[10]，PCT异常的检测值是>2 μg/L，CRP异常的检测值是>8 μg/mL，WBC异常的检测值是>20 × 10⁹/L 或者 <5 × 10⁹/L，I/T比率异常的检测值是≥ 0.16，PLT异常的检测值是<100 × 10⁹/L。临床败血症是指有感染临床表现，且非特异性感染指标异常（PCT、CRP、WBC、I/T、PLT）≥ 2条，但血培养正常。其他系统感染包括肺炎、肠炎等有明确感染指标异常，且除外败血症的感染。

1.4 统计学分析

应用SPSS 19.0统计学软件进行统计学分析。所有计量资料均以均数 ± 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示；计数资料以例数和百分率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；相关影响因素的分析采用单因素及多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2015年6月至2018年12月我院儿科收治或早产高危儿门诊随访的出生胎龄<34周的早中期早产儿共138例，其中男85例，女53例。平均胎龄31.8 ± 1.8周（范围：28~33.9周），出生体重1690 ± 360 g（范围：990~2550 g）。根据校正18月龄时神经发育评估结果分组，神经发育不良组59例，其中男40例，女19例；神经发育正常组79例，其中男45例，女34例。两组性别构成的比较差异无统计学意义（ $\chi^2=1.676$ ， $P>0.05$ ）。神经发育不良组BSID评估MDI和PDI评分均显著低于神经发育正常组，差异有统计学意义（分别 $t=-27.006$ 、 -32.427 ，均 $P<0.05$ ）。两组感染情况的比较中，晚发感染、血培养阳性和其他系统

感染在神经发育不良组的发生率显著高于神经发育正常组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

表 1 神经发育正常组和神经发育不良组感染情况比较 [例 (%)]

指标	正常组 (n=79)	发育不良组 (n=59)	χ^2 值	P 值
晚发感染	21(27)	27(46)	5.478	0.019
早发感染	3(4)	4(7)	0.624	0.430
血培养阳性	7(9)	13(22)	4.730	0.030
临床败血症	9(11)	12(20)	2.095	0.148
CRP 异常	16(20)	18(31)	1.913	0.167
PCT 异常	14(18)	14(24)	0.754	0.385
WBC 异常	16(20)	17(29)	1.360	0.243
I/T 异常	8(10)	12(20)	2.843	0.092
PLT 异常	8(10)	13(22)	3.712	0.054
其他系统感染	16(20)	22(37)	4.912	0.027

注: [CRP]C 反应蛋白; [PCT]血清降钙素原; [WBC]白细胞计数; [I/T]未成熟中性粒细胞/中性粒细胞比率; [PLT]血小板。

2.2 早中期早产儿神经发育不良感染相关单因素 logistic 回归分析

以早中期早产儿校正 18 月龄时神经发育是否不良为因变量, 以新生儿档案中所记录的各项感染相关因素为自变量, 进行单因素 logistic 回归分析, 在 $\alpha=0.05$ 水平进行筛选, 如表 2 所示。结果表明, 早中期早产儿神经发育不良与晚发感染、血培养阳性、其他系统感染有关 ($P < 0.05$)。

2.3 早中期早产儿神经发育不良感染相关多因素 logistic 回归分析

以早中期早产儿神经发育是否不良为因变量, 以单因素分析有统计学意义的上述 3 个因子为自变量, 在 $\alpha=0.05$ 水平上进行多因素 logistic 回归分析, 如表 3 所示。结果显示, 晚发感染是早中期早产儿神经发育不良感染相关的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

表 2 早中期早产儿神经发育不良的感染相关单因素 logistic 回归分析

危险因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
晚发感染	0.846	0.365	5.376	0.020	2.330	1.140~4.765
早发感染	0.611	0.784	0.608	0.436	1.842	0.396~8.565
血培养阳性	1.067	0.505	4.458	0.035	2.907	1.080~7.827
PCT	0.368	0.425	0.749	0.387	1.444	0.628~3.321
CRP	0.547	0.398	1.892	0.169	1.729	0.793~3.770
WBC	0.466	0.401	1.349	0.245	1.594	0.726~3.499
I/T	0.818	0.494	2.746	0.098	2.266	0.861~5.963
PLT	0.920	0.488	3.557	0.059	2.508	0.965~6.522
临床败血症	0.686	0.480	2.046	0.153	1.986	0.776~5.084
其他系统感染	0.851	0.388	4.797	0.029	2.341	1.094~5.012

注: [PCT]血清降钙素原; [CRP]C 反应蛋白; [WBC]白细胞计数; [I/T]未成熟中性粒细胞/中性粒细胞比率; [PLT]血小板。

表 3 早中期早产儿神经发育不良的感染相关多因素 logistic 回归分析

危险因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
晚发感染	0.412	0.443	0.862	0.035	1.510	1.133~3.600
血培养阳性	0.675	0.559	1.458	0.227	1.963	0.657~5.869
其他系统感染	0.530	0.441	1.444	0.229	1.689	0.716~4.029
常量	-0.687	0.230	8.910	0.003	0.503	

3 讨论

近年来随着新生儿救治技术的提高, 胎龄 34 周以下的早中期早产儿救治存活率较前大幅度提

高, 但其远期生存质量仍然堪忧。早中期早产儿住院时间长、并发症发生率高, 大大增加了发生远期神经行为发育异常的风险, NICU 住院期间的感染是极为常见的并发症, 可能会导致远期的神

经发育结局不良。本研究从临床常用的感染相关诊断及检测指标的分析入手,探讨影响早中期早产儿神经发育不良的高危因素,单因素回归分析显示,晚发感染($OR=2.330$, $95\%CI: 1.140\sim 4.765$)、血培养阳性($OR=2.907$, $95\%CI: 1.080\sim 7.827$)和其他系统感染($OR=2.341$, $95\%CI: 1.094\sim 5.012$)与神经发育不良有关;多因素回归分析显示,晚发感染($OR=1.510$, $95\%CI: 1.133\sim 3.600$)是早中期早产儿神经发育不良的感染相关独立危险因素。

血培养是确诊血流感染的重要依据,宇翔等^[13]的研究发现, NICU 住院新生儿送检的血培养标本中,分离细菌主要为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、B族链球菌、真菌等,主要是由于早产儿免疫系统发育不完善,以及诊疗中气管插管、静脉留置插管等侵入性操作而引发的深部组织感染^[14]。Benjamin等^[15]报道,出生体重小于1000g的极低出生体重早产儿中,7%可能发展为全身的真菌感染,并有中度的脑瘫风险和18月龄时可能的神经发育缺陷。本研究单因素 logistic 回归分析显示,血培养阳性者发生神经发育不良的风险增加($OR=2.907$),但在多因素回归分析中并没有成为独立危险因素,考虑血培养阳性与其他因素之间的交互影响作用有关,其对神经发育的具体影响尚待进一步研究。由于早产儿血培养分离病原菌种类多且情况复杂,其与神经发育不良的相关性尚需足够有力的证据支持,加之早产儿感染早期临床表现缺乏特异性,易导致诊治延误甚至漏诊,故对于早产儿,尤其是住院治疗时间较长的早中期早产儿,应高度警惕血培养阳性者出现神经发育不良的可能性,应积极预防感染,对于血培养阳性的早中期早产儿,密切的长期随访非常重要^[16]。

本研究发现,晚发感染是早中期早产儿神经发育不良的感染相关独立危险因素,这与 Hentges 等^[17]的研究发现相似,但究其病理生理机制仍存在争议,最被接受的理论认为全身炎症感染会激活细胞因子和自由基,可能会导致星形胶质细胞增生和少突胶质前体细胞减少,引起脑白质损伤或其他相关共病的发生,最终导致神经发育不良及其预后不良^[18]。也有研究者认为,感染可引发脑血管自动调节功能受损而造成脑损伤^[19]。与此同时, Lee 等^[20]的研究则认为极早早产儿的感染与大脑结构的变化相关,而与神经行为结局无关。

无论如何,医务人员在救治早产儿的临床工作中,都要积极防治晚发感染,以期预防或减少神经发育不良的发生。

本研究就临床常用的 PCT、CRP、WBC 等感染相关指标进行了分析,希望能为早产儿远期神经预后不良寻找更便捷的预测因素。本研究结果显示,目前常用的临床判断感染的相关指标并不能提示远期神经发育不良结局的风险。但本研究由于受病例数限制,未能对以上感染相关指标进行不同程度异常的亚组分析,以后的研究如能收集更大量的临床样本,这些感染指标对早产儿发育结局方面的预测判断可能将更有价值。

早产儿是发生神经发育不良预后的高危人群,这和自身神经系统发育不完善以及生后某些危险因素加重脑损伤有密切关系。本研究发现晚发感染为早中期早产儿神经发育不良的独立危险因素,对早产儿在新生儿期的管理具有临床指导价值。利用早产儿追赶性生长的特点,尤其是在6月龄之内的随访和早期干预,可有效促进受损大脑功能的恢复,提高其生存质量^[21]。但本研究纳入样本量偏少,部分感染相关的高危因素未能在结果中得到体现,有必要开展更加深入的多中心、大样本的长期随访研究进一步分析。

[参 考 文 献]

- [1] Polin RA, Denson S, Brady MT, et al. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(4): e1104-e1109.
- [2] Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, et al. Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2015, 167(5): 982-986.e2.
- [3] van Vliet EO, de Kieviet JF, Oosterlaan J, et al. Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2013, 167(7): 662-668.
- [4] Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(2): e372-e380.
- [5] 张腾伟, 林法涛, 宋燕燕, 等. 晚期早产儿早期智能发育结局的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2): 142-146.
- [6] Hentges CR, Silveira RC, Procianny RS, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2014, 90(1): 50-57.
- [7] Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in

- premature infants[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(2): 299-305.
- [8] 林洁, 陈超. 出生后感染 / 炎症与早产儿脑病相关性研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(22): 1796-1799.
- [9] 易受蓉. 贝利婴幼儿发展量表手册 (中国城市修订版) [M]. 长沙: 湖南医科大学出版社, 1992: 1-11.
- [10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-347.
- [11] Shah DK, Lavery S, Doyle LW, et al. Use of 2-channel bedside electroencephalogram monitoring in term-born encephalopathic infants related to cerebral injury defined by magnetic resonance imaging[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(1): 47-55.
- [12] Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): 1006-1015.
- [13] 宇翔, 胡洋. 连续三年新生儿血培养病原菌种类及耐药性 [J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(1): 56-59.
- [14] Advani S, Reich NG, Sengupta A, et al. Central line-associated bloodstream infection in hospitalized children with peripherally inserted central venous catheters: extending risk analyses outside the intensive care unit[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(9): 1108-1115.
- [15] Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(1): 84-92.
- [16] 庄严, 高喜容, 刘新晖, 等. 早产儿真菌性脑膜炎的临床及随访分析 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2014, 29(3): 153-157.
- [17] Hentges CR, Silveira RC, Procionoy RS, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2014, 90(1): 50-57.
- [18] Hemels MA, Nijman J, Leemans A, et al. Cerebral white matter and neurodevelopment of preterm infants after coagulase-negative staphylococcal sepsis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(6): 678-684.
- [19] 马力, 温晓红, 杨海波, 等. 影响早产儿脑损伤的相关因素分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(6): 471-475.
- [20] Lee I, Neil JJ, Huettner PC, et al. The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(10): 741-747.
- [21] 黄海燕. 早产儿神经系统发育结局的研究进展 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(2): 153-155.

(本文编辑: 邓芳明)