新生儿重症监护高危儿脑损伤的多因素风险评估与分析

黄道丹[1,2]，何国华[2]，朱　敏[1*]，赵晓科[1]，阚　清[3]，孙子家[1]
（1. 南京医科大学附属儿童医院康复医学科，江苏南京 210008；2. 芜湖市第二人民医院儿科，安徽芜湖 241000；
3. 南京医科大学附属儿童医院新生儿科，江苏南京 210008）

摘要：目的 探讨新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit，NICU）高危儿脑损伤的危险因素。**方法** 选择芜湖市第二人民医院 2019 年 3 月至 2023 年 3 月收治的 NICU 高危儿 655 例作为研究对象，根据是否发生脑损伤将其分为脑损伤组（n = 131）和无脑损伤组（n = 524）。监测并记录两组基线资料、胎儿宫内窘迫（fetal distress in uterus，FDIU）、分娩方式、机械通气（mechanical ventilation，MV）、辅助生育技术、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）、25 羟基维生素 D[25 hydroxyvitamin D，25(OH)D] 等。以单因素分析、logistic 回归分析方法分析影响 NICU 高危儿脑损伤的危险因素。**结果** 较无脑损伤组，脑损伤组低体质量例数、FDIU 例数、MV 例数、产前高危因素、母亲感染、BDNF 和 25(OH)D 水平均较高（P < 0.05）。Logistic 回归分析示，低体质量、FDIU、MV、产前高危因素、母亲感染、BDNF、25(OH)D 是影响 NICU 高危儿脑损伤的危险因素（P < 0.05）。**结论** 低体质量、FDIU、MV、产前高危因素、母亲感染、BDNF、25(OH)D 是影响 NICU 高危儿脑损伤的危险因素。在考虑上述因素基础上，在临床中可有针对性地防控干预，帮助降低脑损伤发生风险。

关键词：新生儿重症监护病房；高危儿；脑损伤；危险因素
中图分类号：R330.54；R320.34　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)09-0967-005
引用：黄道丹, 何国华, 朱敏, 等. 新生儿重症监护高危儿脑损伤的多因素风险评估与分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(9): 967-971. DOI：10.13683/j.wph.2024.09.012

Multivariate risk assessment and analysis of brain injury in high-risk infants in neonatal intensive care unit

HUANG Daodan[1,2], HE Guohua[2], ZHU Min[1*], ZHAO Xiaoke[1], KAN Qing[3], SUN Zijia[1]
(*1. Department of Rehabilitation Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China;*
2. Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, Anhui Province, China;
3. Department of Neonatology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the risk factors of brain injury in high-risk infants in neonatal intensive care unit(NICU). ***Methods*** A total of 655 high-risk NICU infants admitted to the second people's hospital of Wuhu from March 2019 to March 2023 were selected as the study objects, which were divided into brain injury group(n=131) and no brain injury group(n=524) according to whether brain injury occurred. Baseline data, fetal distress in uterus(FDIU), mode of delivery, mechanical ventilation(MV), assisted fertility technologies, brain-derived neurotrophic factor(BDNF), 25 hydroxyvitamin D[25(OH)D] were monitored and recorded. Univariate analysis and logistic regression analysis were used to analyze the risk factors of brain injury in NICU high-risk infants. ***Results*** Compared with no brain injury group,

收稿日期：2024-06-28
作者简介：黄道丹，副主任医师，研究方向：新生儿重症诊治。
通信作者：朱敏，博士，副教授，硕士生导师，主任医师，研究方向：小儿脑瘫、精神发育迟滞、语言发育迟缓、遗传代谢性疾病诊治。
基金项目：国家自然科学基金(81401864)；江苏省科教强卫青年人才(QNRC2016089)；江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX201907)；南京市卫健委一般性课题(YKK19108)

the number of low body mass cases, FDIU cases, MV cases, prenatal risk factors, maternal infection, BDNF and 25(OH)D levels in brain injury group were higher($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that low body weight, FDIU, MV, prenatal risk factors, maternal infection, BDNF, 25(OH)D were risk factors for brain injury in NICU high-risk infants ($P<0.05$). ***Conclusion*** Low body mass, FDIU, MV, prenatal risk factors, maternal infection, BDNF, 25(OH)D were risk factors for brain injury in NICU high-risk infants. On the basis of considering the above factors, targeted interventions can be taken in clinic to help reduce the risk of brain injury.

Key words: neonatal intensive care unit; high-risk infant; brain injury; risk factor

新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit，NICU）高危儿指已经或可能发生危重疾病而需监护的新生儿，部分可发生脑损伤，出现睡眠异常、原始反射消失等轻重不等的症状，需及时识别和治疗。新生儿因一系列潜在危险因素导致的脑损伤，可使其长期神经发育障碍，对患儿家庭和社会造成一定经济负担[1—2]。

血清脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）参与调节交感神经和某些感觉神经生长及分化，对发育期神经生长、分化成熟、存活期及突触发育均十分重要。在脑损伤情况下，BDNF 可有显著变化[3]。血清 25 羟基维生素 D[25 hydroxyvitamin D，25(OH)D] 具有抑制炎症反应、增强免疫系统功能、预防心血管疾病等作用[1,4]。因此，这两项指标在新生儿脑损伤防治中可能发挥重要作用。多因素风险评估可综合考察高危儿脑损伤潜在危险因素，早期识别有较高脑损伤风险者，常包括分娩过程并发症、新生儿出生时生理指标等[3—4]。现探讨 NICU 高危儿脑损伤危险因素，旨在帮助医疗人员制定有针对性的监护和干预措施，研发新的治疗策略，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入

回顾性纳入符合排纳标准的芜湖市第二人民医院 2019 年 3 月至 2023 年 3 月收治的高危儿 655 例患儿作为研究对象，按有无脑损伤[4]分为脑损伤组 131 例，无脑损伤组 524 例。本研究经我院伦理委员会批准实施（2024-KY-127），经所有患儿家属知情同意。

纳入标准：①符合第 8 版《儿科学》[5] 中高危儿脑损伤诊断标准，CT、MRI 等辅助检查存在异常，存在导致脑损伤的高危因素，如 Vojta 反射异常等。②病例资料完整。排除标准：①先天性心脏病和消化道畸形。②恶性肿瘤。③先天性畸形、先天性遗传脑损伤。④遗传性代谢疾病。

1.2 研究方法

收集、分析临床资料，对采集到的信息进行数据标准化与规范化处理，包括性别、早产（出生胎龄＜ 37 周）、低体质量（出生体质量＜ 2 500 g）、巨大儿（出生体质量≥ 4 000 g）、胎儿宫内窘迫（fetal distress in uterus，FDIU）、脐带异常（脐带长度＞ 70 cm 或＜ 30 cm；脐带绕颈；脐带脱垂；脐带扭转）、羊水污染（羊水呈浅绿色至棕黄色）、胎膜早破、分娩方式（阴道分娩 / 剖宫产）、机械通气（mechanical ventilation，MV）、辅助生育技术等，以及 BDNF、25(OH)D 水平［采集患儿入院时头部静脉血 2 ml，分离血清并低温保存待检，以 Ex1800 型酶标仪（美国 BIO-Tek）检测 BDNF，以 Cobas e601 型电化学发光分析仪（瑞士罗氏公司）检测 25(OH)D］。

1.3 统计学方法

采用 SPSS28.0 软件对本研究数据进行统计学分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，比较采用独立样本 t 检验，不符合正态分布采用中位数表示，非参

数检验，计数资料比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析影响 NICU 高危儿脑损伤的危险因素，以 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征

脑损伤组中，患儿平均日龄（4.32±1.21）d，主要集中在 1 ～ 5 d，其中 1 ～ 3 d 占比 62.60%，4 ～ 5 d 占比 37.40%；男性 66 例（50.38%），女性 65 例（49.62%）。无脑损伤组中，患儿平均日龄（6.12±1.20）d，主要集中在 1 ～ 6 d，其中 1 ～ 3 d 占比 35.68%，4 ～ 6 d 占比 64.32%；男性 265 例（50.57%），女性 259 例（49.43%）。

2.2 脑损伤患儿疾病种类及 NICU 高危儿脑损伤单因素分析

在脑损伤组中，45 例（34.35%）脑室周围 - 脑室内出血、32 例（24.43%）脑室周围白质软化、28 例（21.37%）缺氧缺血性脑病、11 例（8.40%）炎症性脑损伤、8 例（6.11%）低血糖脑损伤、7 例（5.34%）胆红素脑病。

两组性别、早产、巨大儿、脐带异常、羊水污染、胎膜早破、分娩方式、单胎、辅助生育技术等情况无显著差异（$P > 0.05$）。与无脑损伤组相比，脑损伤组低体质量例数、产前高危因素、FDIU、母亲感染、MV、BDNF 和 25（OH）D 水平均较高（$P < 0.05$）。见表 1。

2.3 NICU 高危儿脑损伤危险因素分析

将“表 1”中存在统计学差异的指标作为自变量并赋值，低体质量（是＝ 1、否＝ 0）、胎儿宫内窘迫（是＝ 1、否＝ 0）、机械通气（是＝ 1、否＝ 0）、BDNF（检测值）和 25（OH）D（检测值）、产前高危因素（是＝ 1、否＝ 0）、母亲感染（是＝ 1、否＝ 0），将是否脑损伤作为因变量（是＝ 1、否＝ 0）。将自变量和因变量均纳入 logistic 回归分析，结果示，低体质量、FDIU、MV、产前高危因素、母亲感染、BDNF、25（OH）D 均是影响 NICU 高危儿脑损伤的危险因素（$P < 0.05$）。见表 2。

3 讨论

高危儿脑损伤是指婴幼儿期或儿童期发生的脑组织不同程度的损伤。脑损伤对儿童神经系统正常发育产生阻碍，可致其智力发育迟缓，甚至智力障碍，严重影响患儿日常生活 [6—8]。高危儿脑损伤危险因素较多，且不同类型脑损伤存在不同危险因素，尚无一致观点 [9—10]。

胎儿可因氧气供应不足等致心率异常、代谢性酸中毒，FDIU 若未被及时发现和处理，可致严重脑损伤，触发神经发育延迟 [11]。既往研究显示，FDIU 是脑室内周围 - 脑室内出血的危险因素 [12]；新生儿可能因呼吸窘迫或其他呼吸问题需进行 MV，MV 可能致呼吸系统负担加重，影响脑部健康，高浓度氧气治疗可能增加氧化应激，亦会对不成熟肺和大脑造成损伤 [13]；MV 是脑室周围白质软化的危险因素 [12]。产前高危因素包括羊水污染、妊娠期高血压等，可造成严重炎症反应综合征，增加脑损伤发生率。BDNF 是一种重要的神经营养因子，参与神经元生存、分化和突触可塑性。BDNF 与神经炎症和凋亡有关，其水平的降低可能加重脑损伤 [13]。Huang 等 [14] 采用多变量逻辑模型开展研究，结果示低水平 BDNF 与患儿不良结果的高发生率相关。

研究显示，低体质量是影响 NICU 高危儿脑损伤的危险因素 [4,15—17]。决珍珍等 [18] 收集的早产儿病例中，即有 260 例（15.17%）在住院期间死亡，且与脑损伤导致的脑室内出血相关。Yue 等 [19] 提出 FDIU 与 NICU 高危儿脑损伤相关。研究显示，血清 BDNF 及 25（OH）D 表达与早产儿脑损伤有关，血清 BDNF 及 25（OH）D 降低可能会增加早产儿脑损伤风险 [4]。本研究中，低体质量、FDIU、MV、产前高危因素、母亲感染、BDNF 均是 NICU 高危儿脑损伤的危险因素，均与既往研究结论类似。笔者认为，BDNF 在脑损伤恢复过程中发挥重要作用，可能因 BDNF 作为神经营养因子，可促进神经细胞

表 1 NICU 高危儿脑损伤单因素分析［n(%)］

Table 1 Single factor analysis of brain injury in high-risk NICU infants［n(%)］

临床因素		脑损伤组(n=131)	无脑损伤组(n=524)	χ^2值	P值
性别/n(%)	男	66(50.38)	265(50.57)	0.002	0.969
	女	65(49.62)	259(49.43)		
早产	是	36(27.48)	107(20.42)	3.062	0.080
	否	95(72.52)	417(79.58)		
低体质量	是	87(66.41)	100(19.08)	115.079	0.000
	否	44(33.59)	424(80.92)		
巨大儿	是	8(6.11)	123(93.89)	2.4937	0.114
	否	56(10.69)	468(89.31)		
FDIU	有	96(73.28)	128(24.43)	111.157	0.000
	无	35(26.72)	396(75.57)		
脐带异常	有	68(51.91)	263(50.19)	0.124	0.725
	无	63(48.09)	261(49.81)		
羊水污染	是	58(44.27)	249(47.52)	0.443	0.506
	否	73(55.73)	275(52.48)		
胎膜早破	是	49(37.40)	182(34.73)	0.328	0.567
	否	82(62.60)	342(65.27)		
分娩方式	阴道分娩	70(53.44)	270(51.53)	0.153	0.696
	剖宫产	61(46.56)	254(48.47)		
MV	有	100(76.34)	135(25.76)	116.508	0.000
	无	31(23.66)	389(74.24)		
辅助生育技术	是	35(26.72)	130(24.81)	0.203	0.653
	否	96(73.28)	394(75.19)		
BDNF/ng·ml^{-1}		38.53±5.95	44.84±6.40	10.232	0.000
25(OH)D/nmol·L^{-1}		49.37±8.20	63.22±9.71	15.038	0.000
单胎	是	112(85.50)	457(87.21)	0.271	0.603
	否	19(14.50)	67(12.79)		
产前高危因素	有	29(22.14)	62(11.83)	9.304	0.002
	无	102(77.86)	462(88.17)		
母亲感染	是	58(44.27)	47(8.97)	97.045	0.000
	否	73(55.73)	477(91.03)		

表 2 NICU 高危儿脑损伤的危险因素

Table 2 Risk factors of brain injury in high-risk NICU infants

指标变量	β值	标准误差	95%置信区间	Wald χ^2值	比值比	P值
低体质量	1.446	0.358	2.105～8.565	16.314	4.246	0.000
FDIU	1.562	0.402	2.169～10.485	15.098	4.768	0.000
MV	1.322	0.350	1.889～7.448	14.267	3.751	0.000
BDNF	1.160	0.300	1.772～5.743	14.951	3.190	0.000
25(OH)D	0.994	0.246	1.668～4.376	16.327	2.702	0.000
产前高危因素	1.385	0.361	2.104～9.006	15.124	5.125	0.000
母亲感染	1.268	0.342	3.210～5.163	13.852	4.163	0.000

生长分化并维持其正常功能，促进损伤神经细胞修复，故 BDNF 在新生儿 NICU 高危脑损伤治疗中具有重要潜力，对早期诊断早产儿脑损伤具有参考价值。例如，BDNF 在干细胞再生治疗中可能促进干细胞迁移、分化及轴突生长，加快神经元修复；此外，通过基因修饰等方法提高 BDNF 表达亦会是治疗脑损伤的一种潜在策略。

本研究仍存在一些不足：①未充分考虑遗传因素对脑损伤的潜在影响，存在个体差异。②不同类型脑损伤影响因素存在一定差异，未针对具体亚型进一步分析，未来可行多样本、多中心研究。③欠缺长期追踪，难以分析潜在因素对发育的长期影响。④未纳入孕期营养等较罕见的因素，需综合评估。今后可加强对遗传、长期追踪、孕期因素及医疗护理质量的考虑，进一步开展研究。

4 结论

综上所述，低体质量、FDIU、MV、BDNF、25(OH)D 均为影响 NICU 高危儿脑损伤的危险因素，临床中可有针对性采取干预措施，以降低 NICU 高危儿发生脑损伤发生风险。

参考文献：

[1] 贾晓彧, 王桂兰, 刘伟, 等. 超声结合视频脑电图在早产儿脑损伤早期诊断及预后评价中的应用[J]. 西部医学, 2020, 32(5): 696-699.

[2] 卢琳. 小儿颅脑超声与MRI检查对早期高危儿童脑损伤的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(1): 22-24.

[3] 中国医师协会儿科医师分会儿童保健学组. NICU出院高危儿0～3岁生长发育随访管理技术的专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(8): 809-814.

[4] 和灿琳, 张焱, 奚敏, 等. 血清脑源性神经营养因子及25羟基维生素D水平与早产儿脑损伤的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(6): 737-740.

[5] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 74-85.

[6] Maher-Griffiths C. Perinatal palliative care in the neonatal intensive care unit[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2022, 34(1): 103-119.

[7] 李星, 安妍, 范文娟. 78例早产儿脑损伤与产妇宫内感染及炎症因子的关系[J]. 贵州医药, 2020, 44(2): 244-246.

[8] 冯琼, 明静, 李春蕾, 等. 新生儿窒息继发多器官损伤的高危因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(2): 232-235.

[9] 张雨平. 婴幼儿脑损伤及其早期评估[J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(2): 123-125.

[10] 刘艳会, 钟庆华, 沈俊, 等. 早产儿脑损伤的危险因素分析[J]. 发育医学电子杂志, 2022, 10(2): 114-119.

[11] El-Dib M, Abend NS, Austin T, *et al*. Neuromonitoring in neonatal critical care part Ⅱ: extremely premature infants and critically ill neonates[J]. Pediatr Res, 2023, 94(1): 55-63.

[12] 刘昕月, 侯阿娜. 新生儿脑梗死高危因素研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(10): 812-816.

[13] 宋小宇, 吴青春, 刘雅光, 等. 脐带血与循环血miR-210及BDNF对早产儿获得性脑损伤早期筛查和诊断的价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(3): 304-309.

[14] Huang V, Roem J, Ng DK, *et al*. Exploratory factor analysis yields grouping of brain injury biomarkers significantly associated with outcomes in neonatal and pediatric ECMO[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 10790.

[15] Zhang Y, Wu Y, Guo J, *et al*. Correlation between vitamin D and cognitive function in patients with traumatic brain injury in China[J]. Appl Neuropsychol Adult, 2022, 29(5): 1015-1019.

[16] 卜祥芳, 万乃君. 早产儿脑损伤的类型及高危因素[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(10): 2391-2397.

[17] 苏建飞, 白雪梅. 早产儿脑损伤的危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(18): 64-68.

[18] 决珍珍, 宋娟, 周竹叶, 等. 极早产儿住院期间死亡的列线图预测模型的建立[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(6): 654-661..

[19] Yue SL, Eke AC, Vaidya D, *et al*. Perinatal blood biomarkers for the identification of brain injury in very low birth weight growth-restricted infants[J]. J Perinatol, 2021, 41(9): 2252-2260.

（编辑：虞　瑛）