

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.07.020

单胎妊娠早产胎膜早破呼吸窘迫综合征的危险因素分析*

徐叶红¹ 李清红² 李亚妮¹ 郭娜¹ 李金鸽¹

(1 西北妇女儿童医院产二科 陕西 西安 710061; 2 西北妇女儿童医院新生儿科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨单胎妊娠早产胎膜早破发生新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)的危险因素。**方法:**选择2017年5月至2019年5月在我院产科分娩的2810例产妇为研究对象,其中97例(3.45%)符合未足月胎膜早破(Premature premature rupture of membranes, pPROM)标准,包括53例RDS。收集以下信息: PROM潜伏期、出生时胎龄、脐动脉搏动指数(Umbilical artery pulsatility index, UAPI)、大脑中动脉搏动指数(Middle cerebral artery pulsation index, MCAPI)、胎儿窘迫、产前使用类固醇、新生儿实验室参数、性别、体重、Apgar评分、分娩类型、妊娠高血压疾病、妊娠期糖耐量异常或糖尿病等信息,通过Logistic回归分析研究变量对RDS的影响。**结果:** Logistic回归分析结果显示,以下变量与RDS密切相关:新生儿性别女性(OR=0.517; 95%CI: 0.312-0.107; $P=0.042$),产前使用类固醇(OR=0.467; 95%CI: 0.355-0.698; $P<0.001$),异常UAPI(OR=2.830; 95%CI: 1.783-6.234; $P=0.002$),异常MCAPI(OR=2.136; 95%CI: 1.120-4.017; $P=0.032$),胎儿窘迫(OR=2.420; 95%CI: 1.287-4.824; $P=0.017$),母体HGB(OR=0.689; 95%CI: 0.511-1.013; $P=0.221$),新生儿HGB(OR=0.752; 95%CI: 0.645-0.891; $P<0.001$),新生儿RBC(OR=0.311; 95%CI: 0.201-0.565; $P<0.001$)。**结论:**单胎妊娠早产胎膜早破发生RDS危险因素主要是性别、胎儿胎盘循环异常和胎儿窘迫。

关键词:胎膜早破;呼吸窘迫综合征;单胎妊娠;早产

中图分类号: R714.433 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2020)07-1297-04

Risk factors of Premature Rupture of Fetal Membranes with Respiratory Distress Syndrome*

XU Ye-hong¹, LI Qing-hong², LI Ya-ni¹, GUO Na¹, LI Jin-ge¹

(1 Department of Obstetrics, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of Neonatology, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To explore the risk factors of RDS in premature ruptured fetal membranes in singleton pregnancies. **Methods:** From May 2017 to May 2019, 2810 cases of obstetrics who gave birth were delivered in our hospital, of which 97 cases (3.45 %) met the pPROM standard, including 53 cases of RDS. The following information was collected: PROM latency, gestational age at birth, umbilical artery pulsatility index (UAPI), middle cerebral artery pulsation index (MCAPI), fetal distress, prenatal steroid use, neonatal laboratory parameters, gender, weight, Apgar score, type of delivery, pregnancy-induced hypertension, abnormal glucose tolerance during pregnancy, or diabetes, and the influence of study variables on RDS by Logistic regression analysis. **Results:** Logistic regression analysis showed that the following variables were closely related to RDS: neonatal gender female (OR=0.517; 95%CI: 0.312-0.107; $P=0.042$), prenatal steroid use (OR=0.467; 95%CI: 0.355-0.698; $P<0.001$), abnormal UAPI (OR=2.830; 95%CI: 1.783-6.234; $P=0.002$), abnormal MCAPI (OR=2.136; 95%CI: 1.120-4.017; $P=0.032$), fetal distress (OR=2.420; 95%CI: 1.287-4.824; $P=0.017$), maternal HGB (OR=0.689; 95%CI: 0.511-1.013; $P=0.221$), neonatal HGB (OR=0.752; 95%CI: 0.645-0.891; $P<0.001$), neonatal RBC (OR=0.311; 95%CI: 0.201-0.565; $P<0.001$). **Conclusion:** Gender, fetal placental circulation abnormalities and fetal distress are risk factors for premature rupture of fetal membranes in singleton pregnancies.

Key words: Premature rupture of membranes; Respiratory distress syndrome; Singleton pregnancy; Premature delivery

Chinese Library Classification(CLC): R714.433 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)07-1297-04

前言

胎膜早破(Premature rupture of membranes, PROM)约占所有妊娠的3%~10%,被定义为子宫收缩开始前一小时胎膜的破裂,与胎龄无关^[1]。根据胎龄,胎膜早破可分为两类:妊娠第

37周前定义为未足月胎膜早破(Premature premature rupture of membranes, pPROM),妊娠第37周后定义为足月产胎膜早破(Term premature rupture of membranes, tPROM)^[2,3]。pPROM使大约2%~4%的单胎妊娠和7%~20%的多胎妊娠复杂化。这种并发症是婴儿和母亲发病率和死亡率增加的一个重要原因^[4,5]。

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC1000101)

作者简介:徐叶红(1978-),女,硕士,副主任医师,研究方向:产科,电话:18066521202, E-mail:xyh_197811@163.com

(收稿日期:2019-08-06 接受日期:2019-09-02)

pPROM 在早产儿中占 30 %~40 %，在围生期医学中仍是一个难题^[6]。除了早产，新生儿并发症还包括感染、败血症、创伤、胎儿窘迫、脑室出血和呼吸窘迫综合征^[7,8]。

呼吸窘迫综合征(Respiratory Distress Syndrome, RDS)是新生儿呼吸衰竭和新生儿死亡的最常见原因之一^[9]。RDS 的潜在发病机制涉及肺的发育不成熟，导致肺表面活性物质产生不足。以往研究认为最重要的 RDS 因素是早产^[10,11]，但 RDS 发生的具体原因仍不清楚^[12]。因此，本研究主要研究了单胎妊娠早产胎膜早破新生儿 RDS 的原因，旨在为其预测提供更多的参考依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 5 月至 2019 年 5 月在我院产科分娩的 2810 例产妇，其中 97 例(3.45 %)符合 pPROM 标准。RDS 诊断为 53 例，占研究组的 54.64 %，97 例 pPROM 的诊断符合以下标准：(1)胎膜破裂；(2)妊满 28 周，但不足 37 周；(3)单胎妊娠。排除可疑诊断的病例。

1.2 诊断标准

RDS 诊断标准：(1)急性起病；(2)具有典型临床表现，包括出生后不久发生进行性呼吸窘迫、特征性呼吸嘶鸣、吸气时收缩、发绀、呼吸音减少或消失；(3)典型胸部 X 线表现，包括细颗粒状(I 级)，肺不张引起的支气管充气样(II 级)，毛玻璃样外观(III 级)，或弥漫性双侧肺不张引起的白肺(IV 级)；(4)动脉血气分析显示缺氧、高碳酸血症、氧张力 / 受氧比分数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq$ 26.7 kPa^[13]。

其他诊断标准为：(1)胎心窘迫：胎心监护结果显示胎心率

明显异常；(2)先天性感染：如羊膜内感染引起的肺炎 / 败血症；(3)新生儿贫血：HGB 低于 18 g/dl；(4)IVH 的诊断采用经颅超声检查，所有 IVH 评分均纳入研究。

1.3 观察指标

收集所有病例以下信息：PROM 的潜伏期、出生时的胎龄、UAPI、MCA PI、胎儿窘迫、产前类固醇使用、孕妇孕龄、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞(Red blood cells, RBC)、白细胞(white blood cells, WBC)、血小板(platelets, PLT)计数、分娩方式、妊娠期高血压疾病、妊娠期葡萄糖耐受不良或糖尿病，新生儿性别、体重、Apgar 评分分别在第 1、3、5、10 min 得分，红细胞、白细胞、血红蛋白和血小板计数以及 RDS、贫血、先天性感染和脑室出血(IVH)。

1.4 统计学分析

数据采用 SPSS 20.0 软件进行处理，通过 Logistic 回归分析探讨各变量对新生儿 RDS 的影响，建立单变量和多变量 logistic 回归模型，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕期相关因素的相关分析

PROM 潜伏期(OR=1.002; 95 % CI: 1.004-1.063; $P=0.008$)；异常脐动脉搏动指数 (UAPI)(OR=2.830; 95 % CI: 1.783-6.234; $P=0.002$)；异常大脑中动脉搏动指数(MCA PI)(OR=2.136; 95 % CI: 1.120-4.017; $P=0.032$)；胎儿窘迫(OR=2.420; 95 % CI: 1.287-4.824; $P=0.017$)；产前使用类固醇 (OR=0.467; 95 % CI: 0.355-0.698; $P < 0.001$)；母体 HGB (OR=0.689; 95 % CI: 0.511-1.013; $P=0.221$)。见表 1。

表 1 孕期相关因素的单因素 logistic 分析
Table 1 Univariate logistic analysis of factors related to pregnancy

Risk factor	Odds	95%CI	P
PROM incubation period	1.002	(1.004,1.063)	0.008
UA PI abnormal	2.830	(1.783,6.234)	0.002
MCA PI abnormal	2.136	(1.120,4.017)	0.032
Fetal distress	2.420	(1.287,4.824)	0.017
Prenatal use of steroids	0.467	(0.355,0.698)	<0.001
Maternal body HGB	0.689	(0.511,1.013)	0.221

2.2 产后相关因素的相关分析

在使用多变量逻辑回归模型的分析中，新生儿性别女性(OR=0.517; 95 % CI: 0.312-0.107; $P=0.042$)；出生时的胎龄(OR=0.891; 95 % CI: 0.873-0.951; $P < 0.001$)；新生儿体重(OR=1.007; 95 % CI: 0.994-1.012; $P < 0.001$)；新生儿 PLT(OR=0.992; 95 % CI: 0.979-1.120; $P < 0.001$)；新生儿 HGB(OR=0.752; 95 % CI: 0.645-0.891; $P < 0.001$)；新生儿 RBC(OR=0.311; 95 % CI: 0.201-0.565; $P < 0.001$)；RDS 发病率较高导致新生儿贫血(OR=8.023; 95 % CI: 4.342-13.439; $P < 0.001$)；和脑室内出血 (OR=6.342; 95 % CI: 1.675-30.432; $P=0.013$)；先天性感染(OR=4.587; 95 % CI: 1.786-12.091; $P=0.001$)。见表 2。

2.3 新生儿 Apgar 评分的相关分析

新生儿第 1、第 3、第 5 和第 10 min 的 Apgar 评分较低，分别为 (OR=0.515; 95 % CI: 0.372-0.691; $P < 0.001$)，(OR=0.427; 95 % CI: 0.316-0.670; $P < 0.001$)，(OR=0.314; 95 % CI: 0.285-0.596; $P < 0.001$)和(OR=0.420; 95 % CI: 0.244-0.613; $P < 0.001$)。见表 3。

2.4 其它

在这项研究中的变量，如分娩类型、母体和胎儿 WBC 和 CRP、母亲年龄、妊娠高血压病、妊娠期葡萄糖耐受不良或糖尿病不是早产新生儿 RDS 的重要危险因素。

3 讨论

无论胎龄大小,胎膜早破的发生率均在3%~10%。在本研究中,pPROM的频率为3.45%,与文献相近^[14]。Mary^[15]和Zanardo^[16]等的研究显示在接受检查的新生儿中,有超过50%的新生儿患有RDS,而Karpe等报道47%的病例被诊断出RDS

^[17]。在本研究中,RDS为54.64%,与上述比例相当。研究结果表明产前使用类固醇、异常UA PI、MCA PI、胎儿窘迫、先天性感染是早产儿发生RDS的主要危险因素。

表2 产后相关因素的单因素 logistic 分析

Table 2 Univariate logistic analysis of postpartum related factors

Risk factor	Odds	95%CI	P
Gender (Female)	0.517	(0.312,0.107)	0.042
Gestational age	0.891	(0.873,0.951)	<0.001
Birth weight	1.007	(0.994,1.012)	<0.001
Newborn PLT	0.992	(0.979,1.120)	<0.001
Newborn HGB	0.752	(0.645,0.891)	<0.001
Newborn RBC	0.311	(0.201,0.565)	<0.001
Neonatal anemia	8.023	(4.342,13.439)	<0.001
Intraventricular bleeding	6.342	(1.675,30.432)	0.013
Congenital infection	4.587	(1.786,12.091)	0.001

表3 早产儿 RDS Apgar 评分的单因素 logistic 分析

Table 3 Univariate logistic analysis of RDS Apgar scores in preterm infants

Apgar score	Odds	95%CI	P
1 min	0.515	(0.372,0.691)	<0.001
3 min	0.427	(0.316,0.670)	<0.001
5 min	0.314	(0.285,0.596)	<0.001
10 min	0.420	(0.244,0.613)	<0.001

本研究结果显示女性早产儿RDS的发生率较低,女性患RDS的相对风险是男性的0.517倍,与文献报道相似^[18]。研究表明在妊娠期,女性胎儿肺比男性胎儿肺组织更早产生表面活性物质。其原因可能如下:(1)雄激素延迟肺成纤维细胞分泌成纤维细胞因子,可延缓肺泡Ⅱ型细胞的发育,减少表面活性物质的释放;(2)雄激素通过调节表皮生长因子和转化生长因子- β 的信号通路来减缓胎儿肺发育;(3)雌激素促进磷脂、卵磷脂和表面活性蛋白A和B的合成;(4)雌激素还通过增加Ⅱ型肺泡细胞的数量来改善胎儿肺发育^[19-21]。此外,我们的研究显示产前使用类固醇可降低RDS的风险。

新生儿呼吸障碍可由循环系统疾病引起,主要因素是先天性心脏病、肺动脉高压和充血性心力衰竭,尚无关与胎儿胎盘循环与新生儿RDS发展有关的报道^[22,23]。然而,异常的UA PI、MCA PI与心血管系统的集中化相关,其在出生后是心血管衰竭背景下RDS的另一个风险因素。研究显示肺动脉加速时间与射血时间比(PATET)是一种有前景的非侵入性工具,可用于预测早产的RDS^[24,25],而Li Yan^[26]、Laban M^[27]等发现测量胎儿肺容积(FLV)或肺动脉阻力指数(PA-RI)可以帮助预测早产儿的RDS。

本研究结果表明先天性感染和胎儿窘迫是影响RDS的重要因素。许多研究也报道了类似的相关性。胎儿窘迫可导致分

娩窒息。窒息合并先天性感染可直接损伤胎肺和Ⅱ型肺泡细胞,降低表面活性剂的合成和释放^[28]。胎儿肺部炎症增加肺泡毛细血管膜对液体和溶质的通透性。这导致血浆蛋白进入肺泡低聚酶,进一步抑制表面活性剂的功能^[29,30]。

研究表明RBC、HGB和PLT的水平取决于孕龄和早产,即新生儿越不成熟,值越低。受到贫血、先天性感染和脑室内出血等其他并发症影响的新生儿RDS发病率也较高。此外,在本研究中,RDS的发生与较低的PLT计数相关,其缺乏会导致出血。PLT减少的其他风险因素是早产和宫内感染,导致RDS和脑室内出血的发生。

总之,早产儿RDS的主要危险因素是性别、胎儿胎盘循环异常和胎儿窘迫,新生儿并发症如贫血、先天性感染和脑室内出血增加了RDS发生的风险。在临床工作中,我们应注意孕妇孕检时及产后新生儿相应的指标来评估和预测RDS发生风险。

参考文献(References)

- [1] 张力恒, 郭勇. 胎膜早破发病机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(4): 369-372
- [2] 孙红敏. 不同孕周末足月胎膜早破的临床分析[J]. 中国医刊, 2019, 37(7): 786-788
- [3] Zhu J, He M, Ma C, et al. Expression and Clinical Significance of NOD-Like Receptor Protein 3 (NLRP3) and Caspase-1 in Fetal Membrane and Placental Tissues of Patients with Premature Rupture of

- Membrane[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1560-1566
- [4] 李哲. 胎膜早破致早产发生的危险因素及对母儿的影响分析 [J]. 实用妇产科内分泌杂志(电子版), 2019, 6(7): 75-76
- [5] 杨雪梅. 未足月胎膜早破研究进展 [J]. 武警医学, 2018, 29(6): 642-646
- [6] 姚李香, 徐芳, 王钰洁, 等. 早产合并胎膜早破对产妇和早产儿的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(2): 133-134
- [7] 杨洪萍. 穴位按摩联合导乐分娩对初产妇心理状态、分娩情况及母婴结局的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(1): 108-111
- [8] Oh K J, Park JY, Lee J, et al. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates [J]. J Perinat Med, 2017, 46(1): 9-20
- [9] 邱玉芬, 高晓燕, 李凌霄, 等. 机械通气模式治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2018, 14(6): 649-655
- [10] 叶晓彤, 杨传忠. 早产儿呼吸窘迫综合征的早期预防和治疗 [J]. 中华产科急救电子杂志, 2018, 7(4): 225-229
- [11] Fatahi N, Niknafs N, Kalani M, et al. Association of SP-B gene 9306 A/G polymorphism (rs7316) and risk of RDS [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 31(5): 1-13
- [12] 王美琪, 梅花, 刘春枝. 新生儿呼吸窘迫综合征及支气管肺发育不良防治进展[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(9): 702-706
- [13] 曾峰, 叶远飞, 宋菲菲, 等. 足月儿与早产儿呼吸窘迫综合征高危因素比较分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1427-1430
- [14] 黄瑜, 周艳, 杨少萍. IL-1、 β_2 防御素及 CRP 联合检测对未足月胎膜早破孕妇绒毛膜羊膜炎的临床诊断价值[J]. 中国性科学, 2019, 28(05): 89-92
- [15] Mary NB, Zoë F, Aaron B. Caughey. Timing of Death and Rates of IVH, RDS, and NEC Among Infants With Neonatal Sepsis[J]. Obstetrics & Gynecology, 2019, 133(1): e1
- [16] Zanardo V, Giustardi A. Stress during pregnancy, gestational weight gain, and body mass index [J]. Journal of Perinatology, 2018: 1429-1436
- [17] Karpe SP, Punwani AD, Athavale AU, et al. A novel head support device for prone positioning in acute respiratory distress syndrome[J]. Lung India: official organ of Indian Chest Society, 2019, 36 (4): 368-370
- [18] Xiang Jiajun, Wang Ping. Efficacy of pulmonary surfactant combined with high-dose ambroxol hydrochloride in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome [J]. Experimental and therapeutic medicine, 2019, 18(1): 654-658
- [19] 陈美华, 钟玉, 顾志本. 氨溴索联合不同通气方式治疗早产儿呼吸窘迫综合征临床效果的比较 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(06): 1046-1049
- [20] 许艳. 对新生儿呼吸窘迫综合征患儿体液免疫功能检测的探讨[J]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(3): 70-71
- [21] 曹晓清. 肺超声评分 (LUS) 定量评估新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS) 严重程度及其临床意义 [J]. 影像研究与医学应用, 2019, (14): 245-247
- [22] Lee M, Wu K, Yu A, et al. Pulmonary hemorrhage in neonatal respiratory distress syndrome: Radiographic evolution, course, complications and long-term clinical outcomes [J]. Journal of neonatal-perinatal medicine, 2019, 12(2): 161-171
- [23] Bank AM, Stowe ZN, Newport DJ, et al. Placental passage of antiepileptic drugs at delivery and neonatal outcomes [J]. Epilepsia, 2017, 58(5): e82
- [24] Bae Chong Woo, Kim Chae Young, Chung Sung Hoon, et al. History of Pulmonary Surfactant Replacement Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Korea [J]. Journal of Korean medical science, 2019, 34(25): e175
- [25] Büke B, Destegül E, Akkaya H, et al. Prediction of neonatal respiratory distress syndrome via pulmonary artery Doppler examination[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 32(10): 1640-1645
- [26] Li Yan, Zhang Caixia, Zhang Dongfeng. Cesarean section and the risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis [J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2019, 300(3): 503-517
- [27] Laban M, Mansour G, El-Kotb A, et al. Combined measurement of fetal lung volume and pulmonary artery resistance index is more accurate for prediction of neonatal respiratory distress syndrome in preterm fetuses: a pilot study [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 32(4): 626-632
- [28] Domm W, Misra RS, O'Reilly MA. Affect of Early Life Oxygen Exposure on Proper Lung Development and Response to Respiratory Viral Infections[J]. Frontiers in Medicine, 2015, 2(55): e55
- [29] 杨锋, 陈圣玺. 肺表面活性物质治疗不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征的疗效分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(12): 2973-2974
- [30] MartaNez-Contreras A, Lira R, Soria-Rodr Guez C, et al. Cytomegalovirus: congenital infection and clinical presentation in infants with respiratory distress syndrome[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015, 53(3): 286-293