

• 短篇论著 •

导致新生儿呼吸窘迫综合征患儿输血 ≥ 3 次的危险因素及其并发症分析

占刘英, 陈见南[△]

浙江大学医学院附属儿童医院实验检验中心/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 浙江杭州 310052

摘要:目的 分析新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)患儿输血 ≥ 3 次的相关危险因素及其并发症。方法 回顾性分析该院 2020 年 1—12 月收治的 104 例 NRDS 患者,按住院期间输血次数的不同分为 3 组:A 组(31 例,输血 0 次),B 组(28 例,输血 1~2 次),C 组(45 例,输血 ≥ 3 次),比较 3 组患儿的临床资料,分析并发症的发病率有无差异,采用 Logistic 回归分析导致 NRDS 患儿输血 ≥ 3 次的危险因素。结果 3 组间出生体重、机械通气时间、住院时间、感染情况、1 min Apgar 评分、胎龄、抽血次数、静脉营养时间的两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。C 组母亲多胎妊娠情况、5 min Apgar 评分、基础血红蛋白(Hb)水平与 A 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组间支气管肺发育不良(BPD)、早产儿视网膜病变(ROP)发病率两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),C 组以上两种并发症的发病率均为最高。C 组败血症发病率高于 A、B 两组($P < 0.05$),输血相关性坏死性小肠结肠炎(NEC)的发病率高于 A 组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示:住院时间、静脉营养时间是 NRDS 患儿输血 ≥ 3 次的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 住院时间和静脉营养时间是 NRDS 患儿输血 ≥ 3 次的独立危险因素,输血 ≥ 3 次的 NRDS 患儿 NEC、败血症、BPD、ROP 等并发症的发病率较高。

关键词:新生儿呼吸窘迫综合征; 输血; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.023

中图法分类号:R457.1

文章编号:1673-4130(2022)07-0873-04

文献标志码:A

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)又称肺透明膜病,是由肺表面活性物质(PS)缺乏所引起的一种以进行性呼吸困难和呼吸衰竭为症状的疾病,多发于早产儿。由于 NRDS 患儿胎龄较小,病情较重,机械通气时间较长,其贫血发生率往往较其他新生儿更高,贫血发生时间也相对较早。输血是改善贫血的有效手段,但输血次数的增加会使得如输血相关性坏死性小肠结肠炎(NEC)、输血相关性颅内出血(IVH)、支气管肺发育不良(BPD)等并发症的发生率显著增加^[1-3]。本研究对既往病例进行了研究,旨在发现引起 NRDS 患儿输血 ≥ 3 次的危险因素,以达到减少输血次数,降低输血后并发症发病率的目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 1—12 月本院新生儿重症监护室(NICU)收治的符合 NRDS 诊断标准^[4] 的 104 例新生儿纳入研究,男 54 例,女 50 例。排除标准:患有严重先天性疾病、溶血病、出血性疾病者。将所有患儿按输注红细胞次数不同分为 A、B、C 3 组。A 组为输血 0 次的患儿,共 31 例;B 组为输血 1~2 次患儿,共 28 例;C 组为输血 ≥ 3 次患儿,共 45 例。

1.2 方法 收集 NRDS 患儿的临床资料,包括性别、母亲是否为多胎妊娠、出生体重、机械通气时间、是否有出生窒息史、住院时间、是否有感染、1 min Apgar

评分、5 min Apgar 评分、胎龄、抽血次数、母亲的受孕方式(自然受孕/人工受孕)、基础血红蛋白(Hb)水平、静脉营养时间、是否有胎膜早破、母亲妊娠期是否合并高血压、输注红细胞次数,是否并发败血症、NEC、BPD、早产儿视网膜病变(ROP),共 21 项。比较 3 组患儿的临床资料,分析并发症的发病率有无差异,分析导致 NRDS 患儿输血 ≥ 3 次的危险因素。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。采用多因素 Logistic 回归分析输血次数 ≥ 3 次的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿临床资料比较 未输血、输血 1~2 次及输血 ≥ 3 次患儿所占比例分别为 29.8%、26.9%及 43.3%。3 组间出生体重、机械通气时间、住院时间、感染情况、1 min Apgar 评分、胎龄、抽血次数、静脉营养时间的两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。C 组母亲多胎妊娠情况、5 min Apgar 评分、基础 Hb

[△] 通信作者, E-mail:390960488@qq.com。

水平与 A 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组间性别构成、母亲受孕方式、胎膜早破情况、母亲妊娠期合并高血压情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 3 组患儿输血后并发症比较 3 组间 BPD、ROP

发病率两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),C 组以上两种并发症的发病率均为最高。C 组败血症发病率高于 A、B 两组($P<0.05$),NEC 的发病率高于 A 组($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同输血次数 NRDS 患儿临床资料及并发症比较

项目	输血次数			P		
	A 组($n=31$)	B 组($n=28$)	C 组($n=45$)	A 组 vs. B 组	B 组 vs. C 组	A 组 vs. C 组
性别(男/女, n/n)	17/14	13/15	24/21	0.519	0.566	0.897
母亲多胎妊娠[$n(\%)$]	8(25.8)	14(50.0)	23(51.1)	0.055	0.926	0.027
出生体重($\bar{x}\pm s$,g)	2 421 \pm 655	1 380 \pm 287	1 072 \pm 291	<0.001	<0.001	<0.001
机械通气时间[$M(P_{25},P_{75})$,d]	2(1,3)	4(2,8)	19(10,33)	0.005	<0.001	<0.001
出生窒息史[$n(\%)$]	5(16.1)	9(32.1)	24(53.3)	0.149	0.077	0.001
住院时间[$M(P_{25},P_{75})$,d]	18(13,23)	45(38,56)	76(62,103)	<0.001	<0.001	<0.001
感染[$n(\%)$]	5(16.1)	20(71.4)	41(91.1)	<0.001	0.027	<0.001
1 min Apgar 评分[$M(P_{25},P_{75})$,分]	9(9,10)	9(7.25,9)	7(5,9)	0.049	0.01	<0.001
5 min Apgar 评分[$M(P_{25},P_{75})$,分]	10(9,10)	10(9,10)	9(8,10)	0.744	0.067	0.022
胎龄[$M(P_{25},P_{75})$,周]	34.7(32.3,36.4)	30.3(29.0,31.4)	27.9(26.9,29.5)	<0.001	<0.001	<0.001
抽血次数[$M(P_{25},P_{75})$,次]	27(22,38)	52(45,62)	102(83,155)	<0.001	<0.001	<0.001
母亲受孕方式(自然受孕/人工受孕, n/n)	27/4	23/5	30/15	0.868	0.149	0.080
基础 Hb 水平($\bar{x}\pm s$,g/L)	176.4 \pm 28.0	172.2 \pm 20.9	164.5 \pm 23.3	0.520	0.159	0.048
静脉营养时间[$M(P_{25},P_{75})$,d]	11(8,15)	26(21,35)	51(38.5,71.5)	<0.001	<0.001	<0.001
胎膜早破[$n(\%)$]	6(19.4)	8(28.6)	14(31.1)	0.406	0.818	0.253
母亲妊娠期合并高血压[$n(\%)$]	3(9.7)	4(14.3)	8(17.6)	1.000	0.947	0.513
败血症[$n(\%)$]	3(9.7)	4(14.3)	24(53.3)	0.886	0.002	<0.001
NEC[$n(\%)$]	0(0)	2(7.1)	7(15.6)	0.221	0.467	0.037
ROP[$n(\%)$]	0(0)	4(14.3)	20(44.4)	0.045	0.016	<0.001
BPD[$n(\%)$]	0(0)	4(14.3)	26(57.8)	0.045	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析输血 ≥ 3 次的危险因素分析 静脉营养时间和住院时间是输血 ≥ 3 次的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 NRDS 患儿输血 ≥ 3 次的危险因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
静脉营养时间	0.086	0.039	4.806	0.028	1.090	1.009~1.178
住院时间	0.135	0.040	11.233	0.001	1.144	1.058~1.238

3 讨 论

近年来,随着医疗技术的逐步成熟,NRDS 患儿的存活率也逐年增高,如何提高其生存质量也成为了需要思考的问题。在平时工作中,发现 NRDS 患儿较其他新生儿更易发生贫血。输血是治疗贫血的有效手段,但有研究认为早期输血也会引起一系列较为严重的并发症。因此,分析导致 NRDS 患儿输血次数增加(≥ 3 次)的危险因素及其与输血相关并发症之间的关系,减少输血次数与并发症的发生是本次研究的目的。

本研究发现,多胎妊娠、胎龄和出生体重较小、1 min 和 5 min Apgar 评分较低、有出生窒息史和长时间机械通气的 NRDS 患儿,输血次数相对较多。1 min 和 5 min Apgar 评分较低的低胎龄低体重 NRDS 患儿,往往肺发育不完全,更易发生窒息,导致其机械通气时间较长。而机械通气使得血氧饱和度一直处于较高水平,直接抑制了促红细胞生成素(EPO)的生成。同时,这类患儿需要频繁地采血做血气分析来监测病情,更加重了医源性失血。有研究表明,多胎妊娠易导致重度子痫前期及更为严重的并发症^[5],故其发生早产的概率也相对较大。早产儿由于自身红细胞的寿命较短(40~60 d),EPO 分泌较少且活性较低;储备铁不足;血红蛋白 F(HbF)水平高,其与氧亲和后不易分离,这些原因也促使了贫血的发生^[6-7]。有国内外研究表明,延迟脐带结扎 30~60 s 是一种有效提高早产儿 Hb 水平和血细胞比容,减少输血的方法^[8-9]。有研究证实了对早产儿使用大剂量的 EPO

可有效减少其输血需求^[10]。但要注意,也有报道认为早期(日龄<8 d)给予 EPO 会导致 ROP 的发病率增加^[11]。此外,铁剂的应用也有助于改善 NRDS 患儿的贫血状态。对于需要呼吸机辅助通气的患儿,加强呼吸道管理,严格遵循使用呼吸机的指征、尽早实现脱机可以有效减少输血次数。

本研究还发现,基础 Hb 水平、住院时间、静脉营养时间、抽血次数、感染均与输血次数相关,Logistic 回归分析发现其中的静脉营养时间和住院时间是输血 ≥ 3 次的独立危险因素。这与国内外的相关报道一致^[12-13]。相较于健康新生儿,NRDS 患儿的基础 Hb 水平偏低,而且其下降速度也更快,贫血时间发生的更早,程度更加严重。长时间的静脉营养支持易引起人体内环境紊乱以及胆汁淤积症等并发症发生^[14],因此需对人体内环境进行监测,这增加了抽血次数,而静脉置管也增加了感染的风险。范丽莉等^[15]的研究表明,NRDS 早产儿红细胞 I 型补体受体的数量及活性均较低,使得其免疫功能低下,加重了感染的危险性及严重性。而感染所产生的如白介素-1,肿瘤坏死因子等炎症介质容易引起体内红细胞破坏,使骨髓造血功能受损,铁利用障碍,从而加重了贫血的程度。NRDS 患儿往往病情较重,住院时间较长,而长期的住院也间接导致了抽血次数的增加,医源性失血也成了 NRDS 患儿贫血的一个重要原因。有报道认为减少医源性失血是最有效的减少输血率的方法^[12]。因此,减少不必要的检查,采用微量或无创检测仪器,可以减少输血次数。

经过统计,本研究发现 ROP 及 BPD 的发病率随着输血次数的增加而增加。NRDS 患儿由于呼吸困难,经常需要呼吸机辅助通气,而长时间的机械通气容易诱发 BPD。HENSCH 等^[20]的研究表明输血与 BPD 的发生也有一定相关性,原因可能为储存的血液中的非转铁蛋白结合铁或炎症介质会增加肺部损伤^[21]。感染和炎症反应是 BPD 发病的关键环节,因此,对于输血患儿,积极控制感染,减少机械通气时间可以有效降低 BPD 的发生。本研究显示,ROP 的发生与输血次数相关。但也有研究发现,输血不会增加 ROP 的发病风险^[22],两者之间是否具有必然联系还需要进一步加大样本量进行研究和统计分析。本研究中,当输血 ≥ 3 次时,败血症及 NEC 的发病率显著增加。输血次数增多会引起感染发生率升高,从而使得败血症增多。有学者认为输血是 NEC 的独立危险因素^[16]。约 1/3 的 NEC 发生在红细胞输注后早期^[17],可能是因为储存血中的炎症细胞因子损害肠道,继而引起肠道缺血坏死。有多中心前瞻性队列研究发现严重贫血是 NEC 发病的独立危险因素^[18]。另一项研究发现人工喂养的极低出生体重儿 NEC 的发病率显著高于母乳喂养^[19],因此,对于多次输血的患儿严格遵循红细胞输注指征,尽早实现母乳喂养可能

有助于降低 NEC 的发病率。

住院时间、静脉营养时间是输血 ≥ 3 次的独立危险因素,输血次数的增加容易引起败血症、NEC、ROP、BPD 等并发症的发病率升高。而延迟脐带结扎、应用 EPO、铁剂、减少医源性失血、严格遵循输血指征、加强患者护理可以有效降低输血次数,有助于提高 NRDS 患儿的生存质量。新生儿科医生可以依据本研究的结论制订合理的治疗方案。

参考文献

- [1] WANG Y C, CHAN O W, CHIANG M C, et al. Red blood cell transfusion and clinical outcomes in extremely low birth weight preterm infants[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(3): 216-222.
- [2] SINGH R, VISINTAINER PF, Frantz ID, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2011, 31(3): 176-182.
- [3] CHRISTENSEN R D, BAER V L, LAMBERT D K, et al. Association, among very-low-birth weight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage[J]. *Transfusion*, 2014, 54(1): 104-108.
- [4] 邵青梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [5] 王姗, 罗方媛, 何国琳, 等. 131 例双胎妊娠并发重度子痫前期的妊娠结局[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(2): 65-70.
- [6] 蒋青莲, 张志红. 180 例极低出生体质量儿输血情况及危险因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(5): 350-354.
- [7] 张真珍, 原新慧, 李宇宁, 等. 极低出生体重儿输血的危险因素分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(11): 817-820.
- [8] SOMMERS R, STONESTREET B S, OH W, et al. Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(3): 667-672.
- [9] 董小玥, 孙小凡, 李萌萌, 等. 延迟脐带结扎对胎龄 ≤ 32 周早产儿的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(7): 635-638.
- [10] JUUL S E, VU P T, COMSTOCK B, et al. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: post hoc analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(10): 933-943.
- [11] AHER S M, OHLSSON A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2): CD004865.
- [12] SANTOS A M, GUINSBURY R, DE ALMEIDA M F, et al. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units[J]. *BMC Pediatr*, 2015, 15(113): 2-8.
- [13] 朱柳杰, 谢璐, 张庆梅, 等. 输注红细胞对治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床影响[J]. *中国输血杂志*, 2021, (3):

259-262.

[14] 胥煥,杨春燕,许平. 出生体重<1 500 g 早产儿静脉营养疗效及并发症观察[J]. 中华危重病急救医学,2019,31(11):1395-1400.

[15] 范丽莉,刘翠青,孙立新. 呼吸窘迫综合征早产儿红细胞天然免疫功能变化[J]. 中国新生儿科杂志,2011,26(4):229-231.

[16] BAILEY SEAN M, HENDRICKS-MUNOZ KAREN D, MALLY PRADEEP. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs [J]. Transfusion,2012,52(2):252-260.

[17] STRITZKE A I, SMYTH J, SYNNESE A, et al. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in neonates [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2013,98(1):10-14.

[18] PATEL R M, KNEZEVIC A, SHENVI N, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants [J]. JAMA, 2016,315(9):889-897.

[19] 赵洁,孙天松. 母乳对婴儿肠道菌群及免疫系统影响的研究进展[J]. 食品科学,2017,38(1):289-296.

[20] HENSCH L A, INDRIKOV A J, SHATTUCK K E. Transfusion in extremely low-birth-weight premature neonates: current practice trends, risks, and early interventions to decrease the need for transfusion [J]. Neo Reviews,2015,16(5):287-296.

[21] HWANG J S, REHAN V K. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment [J]. Lung,2018,196(2):129-138.

[22] 徐春彩,朱佳骏,朱以琳,等. 极低出生体质量儿输血相关危险因素分析[J]. 临床儿科杂志,2017,35(9):641-644.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2022-01-21)

• 短篇论著 •

RNF5 介导 JAMP 泛素化促进内质网应激和细胞凋亡参与妊娠期糖尿病发展的机制研究*

丁转南¹, 黄丽珊¹, 欧宜静¹, 黄素然¹, 黄文^{1△}, 禚文婷²
南方医科大学附属东莞医院:1. 妇产科;2. 内分泌科, 广东东莞 523000

摘要:目的 探讨环指蛋白 5(RNF5)通过介导 JNK 相关膜蛋白(JAMP)泛素化促进内质网应激和细胞凋亡,参与妊娠期糖尿病(GDM)疾病进展过程的机制。方法 采用免疫印迹法检测 GDM 胎盘组织标本中 RNF5 蛋白的表达水平,并分析其表达水平与内质网应激标志分子:X 盒结合蛋白 1(XBP-1)、磷酸化真核翻译起始因子 2α(p-eIF2α)、真核翻译起始因子 2α(eIF2α)、C/EBP 同源蛋白(CHOP)表达水平的相关性。采用高糖环境培养 BeWo 细胞系建立体外 GDM 细胞模型,siRNA 干扰 RNF5 表达后测定内质网应激标志(XBP-1、p-eIF2α/eIF2α、CHOP)水平的变化。采用 CCK8 法与流式细胞仪分别检测细胞活力、凋亡情况。采用体外泛素化实验来观察 RNF5 对 JAMP 泛素化的调控作用;采用链脲佐菌素注射的方法构建 GDM 小鼠模型,同时采用尾静脉注射 siRNA-RNF5 的方法来进行干预,干预 4 周后观察小鼠体重变化与胰岛素抵抗情况,并于 4 周后处死小鼠取胎盘组织,测定内质网应激标志分子水平。结果 RNF5 蛋白质在 GDM 组胎盘组织中的表达水平显著高于对照组($P<0.05$);内质网应激标志水平在 GDM 产妇胎盘组织内明显上调($P<0.05$),并且 RNF5 蛋白表达水平与内质网应激标志水平呈正相关($P<0.05$)。高糖环境能够促进 BeWo 细胞发生内质网应激和凋亡、降低细胞活力($P<0.05$),而下调 RNF5 能够通过调控 JAMP 泛素化逆转以上过程($P<0.05$);此外下调 RNF5 可减轻 GDM 模型小鼠胰岛素抵抗($P<0.05$),降低胎盘中的内质网应激标记水平。结论 下调 RNF5 表达能抑制 JAMP 泛素化介导的内质网应激并抑制细胞凋亡,从而延缓 GDM 的进展。

关键词:妊娠期糖尿病; 环指蛋白 5; JNK 相关膜蛋白; 泛素化; 内质网应激
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.024 **中图法分类号:**R36
文章编号:1673-4130(2022)07-0876-06 **文献标志码:**A

妊娠期糖尿病(GDM)是妇女在妊娠期出现的糖尿病,全球发病率约占妊娠妇女总数的 17.8%^[1]。GDM 会增加妊娠期其他并发症的发病风险,同时还可能增加胎儿死亡、生长受限的风险,因此需要对

GDM 采取积极干预措施,以免给母婴带来不良后果^[2-3]。GDM 是一种机制复杂的疾病,涉及胰岛 B 细胞衰竭、胰岛素抵抗、氧化应激与机体炎症等多种病理因素^[3]。越来越多的研究表明,这些病理因素存在

* 基金项目:东莞市人民医院内科研培育项目(K202020)。
△ 通信作者,E-mail:13728328898@163.com。
本文引用格式:丁转南,黄丽珊,欧宜静,等. RNF5 介导 JAMP 泛素化促进内质网应激和细胞凋亡参与妊娠期糖尿病发展的机制研究[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(7):876-881.