

极低和超低出生体重儿高频次输血相关因素分析

宋贺¹ 李建刚¹ 赵家宁¹ 王琳²

[摘要] **目的:**分析影响极低和超低出生体重儿高频次输血的相关危险因素,为此类患儿临床输血治疗提供帮助。**方法:**回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 6 月出生并输血的极低出生体重儿(very low birth weight infant, VLBWI)和超低出生体重儿(extremely low birth weight infant, ELBWI)临床资料。根据输血次数分为普通组(输血次数 ≤ 3 次)和高频次组(输血次数 > 3 次),收集 2 组患儿的一般资料、住院期间疾病发生和治疗情况及母亲一般情况,比较 2 组差异,通过 Lasso 回归结合 logistic 回归分析影响 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的危险因素。**结果:**本研究共纳入 142 例,其中普通组 79 例,高频次组 63 例。2 组间出生体重、胎龄、阿氏评分 1 min、阿氏评分 5 min、出生时血红蛋白、住院时长、首次输血日龄、首次输血前抽血次数、累计输血量、平均输血量、新生儿败血症、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)、新生儿脑病、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Lasso 回归筛选出 7 个显著变量,即胎龄、阿氏评分 1 min、首次输血日龄、累计输血量、平均输血量、早产儿脑病、BPD。多因素 logistic 回归结果显示,首次输血日龄 ≥ 14 d($OR = 0.036, 95\%CI 0.012 \sim 0.104, P < 0.01$)是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的保护因素,BPD ($OR = 6.275, 95\%CI 2.101 \sim 18.742, P < 0.01$)是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的独立危险因素。**结论:**本回顾性研究提示首次输血日龄 ≥ 14 d 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的保护因素,BPD 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的独立危险因素。

[关键词] 早产儿贫血;输血;支气管肺发育不良

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.011

[中图分类号] R556 **[文献标志码]** A

Analysis of factors associated with high frequency transfusion in very low and ultra-low birth weight infants

SONG He¹ LI Jianguang¹ ZHAO Jianing¹ WANG Lin²

(¹Department of Blood Transfusion, Xi'an People's Hospital[Xi'an Fourth Hospital], Xi'an, 710000, China; ²Department of Clinical Laboratory, Xi'an People's Hospital[Xi'an Fourth Hospital])

Corresponding author: WANG Lin, E-mail: songhe0328@126.com

Abstract Objective: To analyze the risk factors related to high frequency blood transfusion in very low and ultra-low birth weight infants, and provide help for clinical blood transfusion treatment of such infants. **Methods:** Clinical data were retrospectively analyzed for very low birth weight infants (VLBWI) and ultra-low birth weight infants (ELBWI) that were born and transfused in our hospital from January 2019 to June 2022. According to the frequency of transfusion, they were divided into normal group (≤ 3 times of transfusion) and high frequency group (> 3 times of transfusion), and the general data, disease occurrence and treatment during hospitalization, and general condition of their mothers were collected for both groups of preterm infants. The differences between the two groups were compared, and the risk factors influencing high frequency transfusions in VLBWI and ELBWI were analyzed by Lasso regression combined with logistic regression. **Results:** A total of 142 cases were included in

¹ 西安市人民医院(西安市第四医院)输血科(西安,710000)

² 西安市人民医院(西安市第四医院)检验科

通信作者:王琳, E-mail: songhe0328@126.com

引用本文:宋贺,李建刚,赵家宁,等.极低和超低出生体重儿高频次输血相关因素分析[J].临床血液学杂志,2023,36(8):583-587. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.011.

[18] Serio B, Selleri C, Maciejewski JP. Impact of immunogenetic polymorphisms in bone marrow failure syndromes [J]. Mini Rev Med Chem, 2011, 11 (6): 544-552.

[19] Kasamatsu T, Saitoh T, Minato Y, et al. Polymorphisms of IL-10 affect the severity and prognosis of myelodysplastic syndrome [J]. Eur J Haematol, 2016,

96(3):245-251.

[20] 张青霞,李晓,贺琪,等.骨髓增生异常综合征患者骨髓异常克隆细胞起源的初步研究[J].中国实验血液学杂志,2011,19(4):930-934.

(收稿日期:2022-11-18 修回日期:2023-01-06)

(本文编辑:叶莎)

this study, including 79 cases in the normal group and 63 cases in the high frequency group. Birth weight, gestational age, Alzheimer's score at 1 minute, Alzheimer's score at 5 minutes, hemoglobin at birth, length of hospitalization, date at first transfusion day, number of blood draws before first transfusion, cumulative transfusion volume, mean transfusion volume, neonatal sepsis, retinopathy of prematurity(ROP), neonatal encephalopathy and bronchial pulmonary dysplasia(BPD) were statistically significant(all $P < 0.05$). Lasso regression selected seven significant variables, namely gestational age, Alzheimer's score at 1 minute, date at first transfusion day, cumulative transfusion volume, mean transfusion volume, encephalopathy of prematurity, and BPD. Multifactorial logistic regression showed that the date of first transfusion day ≥ 14 days($OR = 0.036$, $95\% CI 0.012-0.104$, $P < 0.01$) was a protective factor for high frequency transfusion in VLBWI and ELBWI, and BPD($OR = 6.275$, $95\% CI 2.101-18.742$, $P < 0.01$) was an independent risk factor for high frequency transfusion in VLBWI and ELBWI. **Conclusion:** This retrospective study suggested that the date of first transfusion day ≥ 14 days might be a protective factor for high frequency transfusion in VLBWI and ELBWI, and BPD might be an independent risk factor for high frequency transfusion in VLBWI and ELBWI.

Key words anemia of prematurity; blood transfusion; bronchopulmonary dysplasia

贫血是早产儿住院期间极易发生的合并症之一,输血是治疗贫血不可替代的方法。有报道 55% 的极低出生体重儿(very low birth weight infant, VLBWI)和 56% 的胎龄 < 30 周的早产儿住院期间接受红细胞输注^[1]。然而早产儿具有胎龄小、体重低、各器官发育不完善、易合并其他疾病等特点,使其面临着其他年龄组未遇到的输血相关问题。Ghirardello 等^[2]对 641 例 VLBWI 的一项研究发现,红细胞输注与死亡率、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)和新生儿坏死性小肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的发生风险之间存在关联。本研究对象为出生体重小于 1 500 g 的 VLBWI 和出生体重小于 1 000 g 的超低出生体重儿(extremely low birth weight infant, ELBWI),探寻影响该类患儿高频次输血的危险因素,预防其贫血及相关并发症的发生,从而减少输血次数,提高其生存率和生活质量,为制定合理的 VLBWI 和 ELBWI 输血管理方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2019 年 1 月至—2022 年 6 月在我院出生并输血的 VLBWI 和 ELBWI 患儿共 175 例。纳入标准:①在我院出生且 24 h 内入住新生儿病房;②住院期间积极接受治疗;③出院结局为治疗有效,准予出院。排除标准:①未在我院出生;②治疗无效、转院及死亡;③患有严重肝肾疾病、先天性疾病及出生免疫缺陷者;④临床资料缺失或不完整者。本研究最终纳入患儿 142 例,其中男 56 例,女 86 例;胎龄为 25~35 周;出生体重为 550~1 500 g。

1.2 方法

通过查询电子病例和输血信息系统收集 2 组患儿的一般资料;包括出生体重、胎龄、性别、是否双胎、阿氏评分、出生时血红蛋白(Hb)、住院时长;患儿母亲一般资料;包括年龄、孕产次、分娩方式、

是否人工助孕、母孕期贫血及孕期并发症;患儿住院治疗情况;输血次数、首次输血日龄、首次输血前抽血次数、累计输血量;患儿住院期间疾病;新生儿肺炎、新生儿败血症、NEC、ROP、早产儿脑病、BPD、颅内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)。根据输血次数分组,普通组(输血次数 ≤ 3 次),高频次组(输血次数 > 3 次)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 和 R 4.0.2 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以频数及 % 表示,组间比较采用 χ^2 、Fisher 精确检验。将 $P < 0.05$ 的研究变量进行 Lasso 回归筛选,采用 logistic 回归分析筛选出的变量与 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿一般资料比较

共纳入 142 例患儿,输血次数为 1~14 次,其中普通组 79 例,高频次组 63 例,见表 1。

2.2 2 组患儿住院治疗情况比较

与普通组比较,高频次输血组的患儿首次输血日龄更早,首次输血前抽血次数更少,累计输血量更大。2 组患儿在新生儿败血症、ROP、早产儿脑病、BPD 疾病方面差异有统计学意义,见表 2。

2.3 2 组患儿母亲一般资料比较

2 组患儿母亲在年龄、孕产次、人工助孕、妊娠期贫血及孕期并发症方面差异无统计学意义,结果见表 3。

2.4 Lasso 回归筛选影响 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的显著变量

基于 R4.0.2 软件建立 Lasso 回归模型。Lasso 回归是基于惩罚函数的思想,在广义线性模型的基础上建立惩罚函数以压缩某些自变量的系数,

筛选出相对重要的自变量。通过单因素分析共筛选出 14 项差异有统计学意义的变量(出生体重、胎龄、阿氏评分 1 min、阿氏评分 5 min、出生时 Hb、住院时长、首次输血日龄、首次输血前抽血次数、累计输血量、平均输血量、新生儿败血症、ROP、新生儿脑病、BPD),由于变量较多,将这些变量纳入

Lasso 回归模型进行筛选,图 1 为均方误差图,当 $n=7$ 时相对应的点为最优 λ 系数,此时筛选出 7 个显著变量(胎龄、阿氏评分 1 min、首次输血日龄、累计输血量、平均输血量、早产儿脑病、BPD)。Lasso 回归进行影响 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血相关因素筛选的过程见图 2。

表 1 2 组患儿一般资料比较

变量	普通组(79 例)	高频次组(63 例)	Z/χ^2	P
出生体重/g	1 300(1 210,1 390)	1 130(970,1 250)	-5.02	<0.01
胎龄/周	31.00(29.57,31.71)	29.57(28.71,30.43)	-4.60	<0.01
男婴/例(%)	27(34.18)	29(46.03)	2.06	>0.05
双胎/例(%)	13(16.46)	11(17.46)	0.03	>0.05
阿氏评分 1 min/例	9(8,9)	8(7,9)	-3.52	<0.01
阿氏评分 5 min/例	9(9,9)	9(8,9)	-3.09	<0.01
出生时 Hb/(g/L)	164(156,179)	157(146,171)	-2.55	<0.05
住院时长/d	39(33,45)	58(45,70)	-7.07	<0.01

表 2 2 组患儿住院治疗情况比较

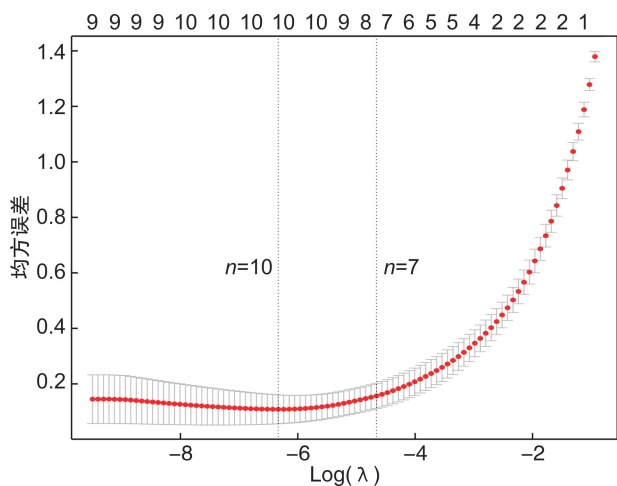
变量	普通组(79 例)	高频次组(63 例)	$Z/t/\chi^2$	P
首次输血日龄/d	20(15,23)	7(4,11)	-7.94	<0.01
首次输血前抽血次数	17(14,19)	13(10,15)	-5.99	<0.01
累计输血量/mL	54(48,60)	114(99,144)	-10.10	<0.01
平均输血量/mL	25.88±4.10	22.84±3.67	4.60	<0.01
新生儿肺炎/例(%)*	73(92.41)	62(98.41)	-	>0.05
新生儿败血症/例(%)	17(21.52)	38(60.32)	22.23	<0.01
NEC/例(%)*	2(2.53)	3(4.76)	-	>0.05
ROP/例(%)	12(15.19)	32(50.79)	20.78	<0.01
早产儿脑病/例(%)	49(62.03)	50(79.37)	4.99	<0.05
BPD/例(%)	24(30.38)	50(79.37)	33.70	<0.01

* 采用 Fisher 精确检验。

表 3 2 组患儿母亲一般资料比较

变量	普通组(79 例)	高频次组(63 例)	Z/χ^2	P
年龄/岁	31(28,33)	31(29,34)	-0.35	>0.05
孕次/次	2(1,3)	2(1,3)	-1.71	>0.05
产次/次	1(1,2)	1(1,2)	-0.61	>0.05
人工助孕/例(%)	8(10.13)	8(12.70)	0.23	>0.05
妊娠期贫血/例(%)	22(27.85)	19(30.16)	0.09	>0.05
胎膜早破/例(%)	24(30.38)	18(28.57)	0.05	>0.05
胎盘早剥/例(%)	13(16.46)	12(19.05)	0.16	>0.05
妊娠期高血压/例(%)	40(50.63)	23(36.51)	2.83	>0.05
前置胎盘/例(%)*	2(2.53)	1(1.59)	-	>0.05
妊娠期肝内胆汁淤积症/例(%)*	6(7.59)	4(6.35)	-	>0.05
胎儿宫内窘迫/例(%)	14(17.72)	19(30.16)	3.04	>0.05

* 采用 Fisher 精确检验。



λ 为惩罚系数; 2 条虚线分别为最小均方误差的 λ 值及 λ 最优值的垂线, 对应显著变量个数。

图 1 Lasso 回归筛选影响 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的主要变量数量

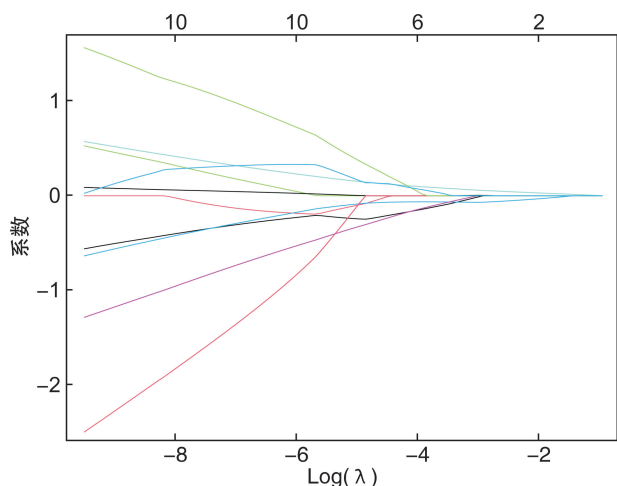


图 2 Lasso 回归进行影响 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血相关因素筛选的过程

2.5 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的多因素 logistic 回归分析

将 Lasso 回归筛选出的变量进行赋值, 见表 4。由于输血量是根据体重计算, 患儿出生短期内体重增长率较快, 输血量也逐渐上升, 且累计输血量 and 平均输血量需治疗结束后计算, 故未将累计输血量 and 平均输血量纳入 logistic 回归。首次输血日龄 ≥ 14 d 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的保护因素, BPD 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的独立危险因素, 见表 5。

表 4 logistic 回归变量赋值情况

变量	赋值
胎龄	<30 周=0, ≥ 30 周=1
阿氏评分 1 min	<8 分=0, ≥ 8 分=1
首次输血日龄	<14 d=0, ≥ 14 d=1
早产儿脑病	否=0, 是=1
BPD	否=0, 是=1

3 讨论

随着围产医学和新生儿救治技术的进步, VLBWI 和 ELBWI 的生存率不断提高。早产儿贫血 (anemia of prematurity, AOP) 的问题日益凸显, 成为新生儿救治研究的热点。早产儿的促红细胞生成素 (EPO) 合成不足、胎儿血红蛋白水平较高, 2,3-二磷酸甘油酯水平低、先天性的铁储备不足、早产儿通常合并有其他疾病, 需经常抽血化验造成的医源性失血等原因导致 AOP 的发生。AOP 不仅是 Hb 降低导致携氧能力下降, 还导致体重增长缓慢, 免疫力下降, 反复感染, 严重影响早产儿生长发育及预后, 如果得不到及时有效救治甚至危及生命。

表 5 logistic 回归分析影响 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的因素

影响因素	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
胎龄	-0.243	0.533	0.208	0.648	0.784	0.276~2.228
阿氏评分 1 min	-0.322	0.681	0.223	0.637	0.725	0.191~2.754
首次输血日龄	-3.327	0.543	37.466	<0.001	0.036	0.012~0.104
早产儿脑病	0.270	0.586	0.212	0.645	1.309	0.416~4.126
BPD	1.837	0.558	10.824	0.001	6.275	2.101~18.742
常量	0.400	0.830	0.233	0.630	1.492	—

目前国内有少量关于早产儿贫血及输血的相关报道, 但多属于单因素分析, 关于 VLBWI 和 ELBWI 多因素分析鲜有报道, 且对该类患儿高频次输血影响因素几乎未见报道。本研究共纳入 142 例输血患儿, 其中高频次输血组 63 例, 占总数的 44.4%, 与李琦等^[3]报道的 VLBWI 住院期间行红细胞输注次数 ≥ 3 次 45.2% 基本一致。有研究

报道, VLBWI 和 ELBWI 生后第 1 周内首次输血可能增加发生 IVH 的风险, 应尽量推迟首次输血日龄, 减少早期输血, 有助于减少 VLBWI 和 ELBWI 的 IVH 发生^[4]。新生儿出生后短期内为适应宫外环境, 大多会经历 Hb 下降的过程, 部分患儿可在早期出现贫血, 对 VLBWI 而言, 贫血出现时间越早, 程度更重^[5]。林燕等^[6]证明 ELBWI 及超

早产儿早期输血(首次输血时间在 2 周内)与 ROP 及 BPD 的发生密切相关,该类患儿应尽量避免早期输血治疗。本研究的单因素分析中高频次组的首次输血日龄小于普通组($P < 0.01$),多因素 logistic 回归分析提示首次输血日龄 ≥ 14 d 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的保护因素,意味着首次输血日龄越大,高频次输血的可能性越低。同时本研究中高频次组的胎龄、出生体重、阿氏评分 1 min 和出生 Hb 均显著低于普通组($P < 0.05$),这可能与早产儿自身健康状况有关,如果早产儿胎龄体重大,合并疾病较少,则出现贫血的日龄较大,需要输血的时间较晚,需要输血的次数也随之减少。

输血是 AOP 的主要治疗手段,可以有效改善 AOP 的症状和预后,然而早产儿输注红细胞的风险仍存在着不确定性。多项研究表明,早产儿输注红细胞除了具有输注不良反应和传播病毒等危险,更常见的风险是 NEC、脑损伤与 BPD,输血患儿的呼吸窘迫综合征和动脉导管未闭发病率也更高^[3,7-9]。有研究报道,输血次数和累计输血剂量与 BPD 的发病呈正相关^[10]。于洋等^[11]报道出生后接受输血治疗是导致胎龄 < 31 周的早产儿发生 BPD 的危险因素。BPD 是早产儿最常见的肺部疾病,该类患儿通常患有新生儿呼吸窘迫综合征,有长期高浓度吸氧及高气道压、呼气末正压的有创通气史,且因呼吸困难、低氧血症、高碳酸血症持续用氧大于 28 d。段灵等^[12]通过对 VLBWI 红细胞输注分析表明,机械通气是 VLBWI 红细胞输注的独立临床预测因素。张志群(2014 年浙江省医学会儿科学分会学术年会暨儿内科学疾病诊治新进展国家级继续教育学习班)研究发现出生体重 < 1500 g 或孕龄 < 32 周的早产儿输血与 BPD 发病率相关,早期进行红细胞输注(出生后 3 周内)的早产儿 BPD 发病率较高,多次输血可增加 BPD 的发生率。本研究结果显示高频次组的 BPD 发生率显著高于普通组($P < 0.01$),多因素 logistic 回归结果显示,BPD 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的独立危险因素,这与上述报道结果一致。分析原因,由于 VLBWI 和 ELBWI 胎龄体重小,早产儿的原发基础疾病、有创机械通气及长期氧疗都在 BPD 形成过程中起着重要作用,同时有创机械通气一定程度上抑制促红细胞生成素的生成,导致贫血发生。长期机械通气的早产儿容易伴有感染等并发症,需要经常采血监测相关指标,一定程度上加重了医源性失血,多种因素加重贫血程度,需要多次输血治疗。

综上所述,首次输血日龄 ≥ 14 d 是 VLBWI 和

ELBWI 高频次输血的保护因素,BPD 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的独立危险因素。本研究纳入的研究变量较为全面,收集病例时间较长,得出的结论可以为临床 AOP 的治疗和预防提供一定的指导价值,从而减少早产儿输血次数,降低输血相关疾病发生率,节约血液资源,为临床管理早产儿输血提供帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Keir AK, Yang J, Harrison A, et al. Temporal changes in blood product usage in preterm neonates born at less than 30 weeks' gestation in Canada[J]. *Transfusion*, 2015, 55(6): 1340-1346.
- [2] Ghirardello S, Dusi E, Cortinovis I, et al. Effects of red blood cell transfusions on the risk of developing complications or death: an observational study of a cohort of very low birth weight infants[J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(1): 88-95.
- [3] 李琦, 李宇丹, 许婧. 早产儿贫血与输血治疗相关因素分析[J]. *中国输血杂志*, 2022, 35(6): 618-621.
- [4] 纪卫华, 王金元, 王红宇. 首次输血日龄与极低和超低出生体重儿近期主要并发症的相关性[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(9): 1326-1330.
- [5] Raffaella C, Laura S, Daniele T. Anemia and transfusion in the neonate[C]// *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; Elsevier, 2016: 2-9.
- [6] 林燕, 张妮妮, 谢小敏, 等. 超低出生体重儿及超早产儿输血治疗的相关危险因素分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(1): 11-15.
- [7] 宗海峰, 冯琪. 早产儿输血相关合并症及输血策略[J]. *中华围产医学杂志*, 2015(3): 234-237.
- [8] 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.
- [9] 王星, 王雅茹, 李亭, 等. 233 例儿童非传染性输血不良反应相关因素分析[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(6): 399-402.
- [10] 江苏省新生儿重症监护病房母乳质量改进临床研究协作组. 多中心回顾性分析极低及超低出生体重儿支气管肺发育不良的临床特点及高危因素[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(1): 33-39.
- [11] 于洋, 殷其改. 胎龄 < 31 周的早产儿发生支气管肺发育不良危险因素的分析[J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(21): 152-154.
- [12] 段灵, 陈萍, 胡红兵. 极低出生体重儿红细胞输注的危险因素分析[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(12): 867-871.

(收稿日期: 2022-11-07 修回日期: 2023-01-08)

(本文编辑: 叶莎)