

• 论著—研究报告 •

极低出生体重儿输血并发症的影响因素分析*

欧阳足兰¹ 刘鑫² 倪建萍¹ 龙浴皎¹

[摘要] 目的:研究输血对极低出生体重儿(VLBWI)常见并发症发病率的影响因素分析。方法:选取医院新生儿重症监护病房 2020 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日期间住院治疗的 361 例 VLBW 患儿作为研究对象,其中输注去白细胞悬浮红细胞的 VLBW 患儿 324 例(输血组),未输血患儿 37 例(未输血组)。回顾性分析输血对患儿并发症的影响,比较输血组与未输血组 VLBWI 常见并发症发病率的差异,分析首次输血时间、输血次数对 VLBWI 并发症的影响及输血相关坏死性小肠结肠炎(NEC)的危险因素。结果:输血组与未输血组 VLBWI 比较,输血组支气管肺发育不良(BPD)、NEC、脑室出血(IVH)、新生儿败血症发病率显著高于未输血组($P < 0.05$)。VLBWI 输血后 BPD、NEC、早产儿视网膜病变(ROP)发病率分别为 72.53%、18.21%、15.74%。VLBWI 早期输血组(首次输血时间在出生 2 周内)BPD、NEC、ROP、新生儿喂养不耐受发生率显著高于晚期输血组(首次输血时间在出生 2 周后)($P < 0.05$),而新生儿败血症发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。VLBWI 输血 ≥ 3 次组 BPD、NEC、ROP、IVH、新生儿喂养不耐受、新生儿败血症发病率显著高于输血 < 3 次组($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,输血次数是 NEC 的独立危险因素($OR = 1.211, 95\%CI 1.017 \sim 1.444, P = 0.032$)。结论:VLBWI 相关并发症发生可能与输血有关,首次输血时间越早、输血次数越多,相关并发症发病率越高。应减少早期输血和输血次数,从而降低相关并发症的发生。

[关键词] 极低出生体重儿;输血;并发症

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.08.008

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Analysis of influencing factors of blood transfusion complications in very low birth weight infants

OUYANG Zulan¹ LIU Xin² NI Jianping¹ LONG Yujiao¹

(¹Department of Blood Transfusion, Women and Children's Hospital of Ningbo University, Ningbo, 315012, China; ²Department of Laboratory, Women and Children's Hospital of Ningbo University)

Corresponding author: LIU Xin, E-mail: 121310190@qq.com

Abstract Objective: To study the influence and factor analysis of blood transfusion on the incidence of common complications in very low birthweight infants(VLBWI). **Methods:** A total of 361 VLBW children hospitalized in the neonatal intensive care unit from January 1, 2020 to December 31, 2022 were selected as the study subjects, including 324 VLBW children who received leucocyte suspended red blood cells(transfusion group) and 37 children who did not receive transfusion(non-transfusion group). The effects of blood transfusion on the complications of children were retrospectively analyzed, and the differences in the incidence of common complications of VLBWI between the transfusion group and the non-transfusion group were compared. The effects of the time of first transfusion and the number of transfusion on the complications of VLBWI and the risk factors of transfusion-related necrotizing enterocolitis(NEC) were analyzed. **Results:** The incidence of bronchopulmonary dysplasia(BPD), NEC, ventricular hemorrhage(IVH) and septicemia in VLBWI transfusion group was significantly higher than that in non-transfusion group($P < 0.05$). The incidence of BPD, NEC and retinopathy of prematurity(ROP) after VLBWI transfusion were 72.53%, 18.21% and 15.74%, respectively. The incidence of BPD, NEC, ROP and neonatal feeding intolerance in VLBWI early transfusion group(the first transfusion was within 2 weeks of birth) was significantly higher than that in late transfusion group(the first transfusion was after 2 weeks of birth)($P < 0.05$), while the incidence of neonatal sepsis was not statistically significant($P > 0.05$). The incidence of BPD,

*基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(No:2024KY1567)

¹ 宁波大学附属妇女儿童医院输血科(浙江宁波,315012)

² 宁波大学附属妇女儿童医院检验科

通信作者:刘鑫, E-mail:121310190@qq.com

NEC, ROP, IVH, neonatal feeding intolerance and sepsis in ≥ 3 VLBWI transfusion group were significantly higher than those in < 3 transfusion group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the number of transfusions was an independent risk factor for NEC ($OR = 1.211$, 95% CI 1.017-1.444, $P = 0.032$).

Conclusion: The incidence of VLBWI related complications may be related to blood transfusion. The earlier the first transfusion time and the more transfusions, the higher the incidence of related complications. Early blood transfusion and the number of transfusions should be reduced to reduce the occurrence of related complications.

Key words very low birth weight infants; blood transfusion; complication

红细胞(red blood cell, RBC)输注作为一种治疗极低出生体重儿(very low birth weight infant, VLBWI)贫血的常用方法,旨在通过补充患儿体内的红细胞数量,改善其贫血状态,并提供足够的氧供给。早产儿出生体重 < 1500 g,称为VLBWI^[1]。VLBWI由于早产或其他因素引起体重严重不足,其红细胞生成能力较弱,因此红细胞输注对于这类患儿来说具有重要意义^[2]。VLBWI各脏器发育不成熟,输血也可能产生严重的并发症,如支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)以及坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、脑室出血(intraventricular hemorrhage, IVH)及早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)等^[3]。大约一半的VLBWI在出生后接受红细胞输血治疗^[4],因此有必要进一步了解输血对该人群疾病的影响,从而实现精准输血,减少相关并发症的发生。

1 资料与方法

1.1 资料

选取医院新生儿重症监护病房(NICU)2020年1月1日—2022年12月31日期间住院符合条件的VLBWI 361例作为研究对象,将其中输血VLBWI 324例分为输血组,未输血的37例分为未输血组,对其并发症进行回顾性分析研究。

纳入标准:选择胎龄 < 37 周,出生体重 < 1500 g,其出生后24 h内入院,住院时间 > 1 周的患儿。**排除标准:**患有先天性疾病及出生免疫缺陷者、病情危重放弃治疗者。

1.2 病例分组

比较输血组与未输血组相关并发症发病率的差异;分析早期输血组(首次输血时间在出生2周内)和晚期输血组(首次输血时间在出生2周后)对相关并发症的影响;分析输血次数 < 3 次组和输血次数 ≥ 3 次组对相关并发症的影响;分析影响NEC发病率的危险因素。

1.3 数据收集

收集病例信息包括患儿临床基本资料、用氧时间、住院时间及并发症。输血组已排除输血前存在相关并发症的病例。查阅患儿首次输血时间、红细胞输血次数、输血前24 h血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞比容(hematocrit, HCT)、输注的红细胞储存时间。VLBWI输血量为每次15 mL/kg,输

注的红细胞均由宁波市中心血站提供。

1.4 新生儿相关临床并发症

主要输血相关并发症,包括BPD、NEC、ROP、IVH、新生儿败血症、新生儿喂养不耐。

1.5 主要相关并发症的诊断标准

①BPD诊断标准:定义为生后28 d仍依赖氧气^[5];②NEC诊断基于临床症状及影像学检查(肠腔积气、门静脉积气及气腹等);③ROP由眼科医师进行眼底检查确诊^[6];④IVH根据专业新生儿B超医师诊断;⑤新生儿败血症和新生儿喂养不耐根据《儿科学(第9版)》进行临床诊断及确诊。

1.6 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理,首先做正态性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计量资料非正态分布采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。并发症的危险因素分析采用多因素logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 极低出生体重儿一般资料

本研究共收集符合条件的VLBWI 361例,其中输血324例,未输血37例。VLBWI输血率89.75%,超低出生体重儿输血率为100.00%。

2.2 输血组与未输血组患儿临床资料及并发症比较

VLBWI输血组与未输血组比较,其胎龄、出生体重、Apgar评分、用氧时间、住院天数,差异均有统计学意义($P < 0.05$),输血组BPD、NEC、IVH、新生儿败血症发生率显著高于未输血组($P < 0.05$),而性别、ROP、新生儿喂养不耐受发病率差异无统计学意义($P > 0.05$)。VLBWI输血后BPD、NEC、ROP发病率分别为72.53%、18.21%、15.74%,见表1。

2.3 首次输血时间对VLBWI临床并发症的影响

VLBWI早期输血组和晚期输血组首次输血时间均值分别为 (6.73 ± 4.26) d、 (21.38 ± 5.48) d ($P < 0.05$)。早期输血组输血前Hb值,输血后BPD、NEC、ROP、新生儿喂养不耐受发病率显著高于晚期输血组($P < 0.05$),2组新生儿败血症发

率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 输血次数对 VLBWI 临床并发症的影响

VLBWI 住院时间较长,存在反复多次输血, VLBWI 住院期间输血 1 次占比 17.3%,输血 2 次占比 26.9%,输血 3 次占比 23.1%,输血次数中位

数 3(1~17)次,输血 1~3 次占比最多。

VLBWI 根据输血次数不同分为 2 组,输血 ≥ 3 次组输血后 BPD、NEC、ROP、IVH、新生儿喂养不耐受、新生儿败血症发病率显著高于输血 <3 次组 ($P<0.05$),见表 3。

表 1 VLBWI 输血组与未输血组临床资料及并发症比较

观察指标	输血组($n=324$)	未输血组($n=37$)	Z/χ^2	P
男/例(%)	167(51.54)	15(40.54)	1.601	0.206
胎龄/周	29(28,30)	32(30,33)	6.663	<0.001
出生体重/g	1 240(1 100,1 350)	1 350(1 250,1 450)	4.438	<0.001
1 min Apgar 评分/分	8(8,8)	8(8,9)	3.292	0.001
5 min Apgar 评分/分	9(9,9)	9(9,10)	3.239	0.001
有创通气时间/d	2(1,4)	0	5.784	<0.001
呼吸机通气时间/d	28.00(16.75,38.00)	15.00(10.00,23.00)	4.240	<0.001
混合用氧时间/d	40(27,48)	8(5,11)	7.991	<0.001
总用氧时间/d	43.5(33.0,51.0)	23.0(17.0,28.0)	3.941	<0.001
住院天数/d	53.00(44.00,68.75)	34.00(27.50,38.00)	7.555	<0.001
BPD/例(%)	235(72.53)	7(18.92)	43.193	<0.001
NEC/例(%)	59(18.21)	1(2.70)	5.762	0.016
ROP/例(%)	51(15.74)	2(5.41)	2.832	0.092
IVH/例(%)	32(9.88)	0	4.010	0.045
新生儿喂养不耐受/例(%)	81(25.00)	8(21.62)	0.204	0.651
新生儿败血症/例(%)	98(30.25)	1(2.70)	12.658	<0.001

表 2 VLBWI 早期输血组与晚期输血组输血后并发症的比较

观察指标	早期输血组($n=198$)	晚期输血组($n=126$)	t/χ^2	P
首次输血时间/d	6.73 $\pm$ 4.26	21.38 $\pm$ 5.48	4.928	<0.001
输血前 Hb/(g/L)	110.18 $\pm$ 10.90	101.28 $\pm$ 9.00	5.503	<0.001
BPD/例(%)	154(77.78)	81(64.29)	7.035	0.008
NEC/例(%)	46(23.23)	13(10.32)	8.623	0.003
ROP/例(%)	39(19.70)	12(9.52)	6.008	0.014
新生儿喂养不耐受/例(%)	60(30.30)	21(16.67)	7.636	0.006
新生儿败血症/例(%)	66(33.33)	32(25.40)	2.299	0.129

表 3 输血次数对 VLBWI 并发症的影响

疾病发生率	输血 <3 次($n=143$)	输血 ≥ 3 次($n=181$)	χ^2	P
BPD	81(56.64)	154(85.08)	32.430	<0.001
NEC	15(10.49)	44(24.30)	10.781	0.001
ROP	10(6.99)	41(22.65)	13.033	<0.001
IVH	8(5.59)	24(13.26)	5.273	0.022
新生儿喂养不耐受	24(16.78)	57(31.49)	9.217	0.002
新生儿败血症	24(16.78)	74(40.88)	21.990	<0.001

2.5 输血并发 NEC 的危险因素

NEC 是 VLBWI 比较严重且常见的并发症,将输血 VLBWI 分为 NEC 组和非 NEC 组,2 组间胎龄、住院天数、输血次数差异有统计学意义($P<0.05$),而 2 组间出生体重、输血前 Hb、输血前

HCT、首次输血时间、红细胞储存时间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。将单因素分析有统计学意义的因素进行多因素 logistic 回归分析,结果显示输血次数是 NEC 的独立危险因素($OR=1.211,95\%CI 1.017\sim 1.444,P=0.032$),见表 5。

表 4 影响 NEC 发病率的因素分析

观察指标	NEC 组 ($n=59$)	非 NEC 组 ($n=265$)	t/Z	P
胎龄/周	28.75±2.01	29.34±1.76	2.164	0.031
出生体重/g	1 200(1 095,1 315)	1 250(1 100,1 360)	1.319	0.187
住院天数/d	61(46,81)	53(43,67)	2.303	0.021
输血前 Hb/(g/L)	103.84±12.96	105.80±11.24	1.065	0.288
输血前 HCT/%	30.85±3.72	31.45±3.71	0.972	0.332
首次输血时间/d	8.68(3.12,14.85)	12.00(5.64,18.52)	1.906	0.057
红细胞储存时间/d	14.03(8.93,24.21)	17.02(13.10,22.87)	1.460	0.144
输血次数/次	4.00(2.75,5.00)	3.00(2.00,4.00)	4.274	<0.001

表 5 影响 NEC 发病率的多因素 logistic 回归分析

变量	相关系数	SE	Wald	P	OR	95%CI
常量	-1.716	3.150	0.297	0.586	0.180	—
胎龄	-0.024	0.101	0.058	0.809	0.976	0.080~1.189
住院天数	0.002	0.010	0.034	0.854	1.002	0.982~1.023
输血次数	0.192	0.089	4.596	0.032	1.211	1.017~1.444

3 讨论

输血在早产儿中较为常见,虽然红细胞输注可以挽救这些早产儿的生命,但它与较高的并发症发生率发生有关,包括 NEC、BPD、ROP 等^[7]。本研究关注的是输血对 VLBWI 并发症的影响及危险因素分析。

本研究输血组胎龄和出生体重明显低于非输血组,说明胎龄、出生体重越小输血概率越大。输血组患儿用氧时间、住院天数均高于未输血组,提示输血组用氧时间更长,病情更重,需要更长时间的呼吸机和氧气治疗,与段灵等^[8]研究结果一致,同时有文献提出,有创用氧时间越长,更容易引起贫血^[9]。输血组 BPD、NEC、IVH、新生儿败血症发病率显著高于未输血组,提示输血可能引起 BPD、NEC、IVH、新生儿败血症。输血与传染性(输血传播感染)和非传染性严重输血危险有关,并与早产儿特有的某些并发症有关。一些研究已经探讨了 RBC 输注与 NEC 之间的关系,但仍存在争议^[10]。NEC 是一种肠黏膜或肠壁急性坏死性胃肠道疾病,本研究输血后 NEC 发病率 18.21%。输血后 NEC 的发生可能是由于 RBC 单位中含有的炎症物质、氧化应激、肠道不成熟、可能的输血前小肠缺氧以及输血后继发的肠系膜血流紊乱^[11-13]。VLBWI 存在不同程度的贫血,缺血再灌注易导致相关并发症的发生。输血是 BPD 发生的一个危险因素^[14],尤其是在 VLBWI 中。输血是导致早产儿发生 IVH 的危险因素,这可能因血液制品引起脑室内血流动力学改变,并且早产儿脑室周围膜下毛细血管发育不成熟,调节能力差^[15]。

本研究分析了早期输血与晚期输血对输血并发症的影响,结果发现早期输血其输血后 BPD、

NEC、ROP、新生儿喂养不耐受发病率显著高于晚期输血,新生儿败血症发病率无差异,提示出生后输血时间越早越容易发生相关并发症,这可能与患儿出生时间短,机体处于不稳定期,这一时期的输血治疗可能对患儿的危害更大,从而增加了并发症的发生风险。林燕等^[6]报道 VLBWI 及超早产儿早期输血与 BPD 及 ROP 的发生密切相关。美国一项纳入了 1 635 例早产儿(胎龄≤32 周或体重≤1 500 g)的单中心回顾性研究发现,生后 10 d 内进行红细胞输注使早产儿严重 ROP(≥3 级)发生风险增加 3.8 倍^[16]。临床应严格把握输血指征,减少出生后过早输血。

通过分析输血次数对输血并发症的影响,发现输血次数越多其 BPD、NEC、ROP、IVH、新生儿喂养不耐、新生儿败血症发病率越高。重复输血使 VLBWI 暴露于潜在的代谢、感染和免疫并发症。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,与本研究结论一致^[17]。美国亚特兰大市的一项回顾性多中心观察队列研究纳入了 598 例 VLBWI,发现在调整基线疾病及严重程度等因素后,RBC 输注量每增加 20 mL,VLBWI 的 BPD 发生率增加 1.05 倍^[14]。储存的红细胞含有多种促炎和抗炎介质,可能在 BPD 的病理生理中发挥作用^[18]。另有文献报道 ROP 的严重程度与输血次数有关^[19]。一种可能的机制可以解释红细胞输血与 ROP 发展之间的联系,即 RBC 单位主要含有成人血红蛋白,成人血红蛋白具有较低的 O₂ 亲和力和更大的释放 O₂ 的能力。早产儿输血后,胎儿血红蛋白水平下降,胎儿血红蛋白的下降与输血次数直接相关,并可能使未成熟的婴儿组织暴露于更高水平的 O₂ 中,因此由于释放自由基和 O₂

毒性而导致内皮损伤的风险更大^[20-21]。占刘英等^[22]研究发现输血次数的增加容易引起BPD、NEC、ROP、新生儿败血症等并发症的发病率升高与本研究结论相符。重复多次输血加重VLBWI感染及新生儿败血症的风险。

有研究发现输血可能与NEC存在时间上的关联^[23],20%~30%的NEC发生于新生儿输注红细胞后48 h内,本研究输血后48 h内NEC发生占32.2%。通过对VLBWI NEC的危险因素进行多因素logistic分析,发现输血次数是NEC的独立危险因素。说明输血次数越多的VLBWI患NEC的风险越高。应尽量减少红细胞输注,以降低NEC的风险^[24]。

综上所述,对于VLBWI输血应严格掌握输血适应证,根据病情合理用血,减少早期输血和输血次数,从而降低相关并发症发生。目前国内外关于早产儿输血治疗尚存在争议,本研究属于回顾性研究,仍需要大规模前瞻性和多中心研究以明确红细胞输注在早产儿常见并发症发生发展中的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘慧,刘建宏,段艳红,等.脐带采血与外周采血对极低出生体重儿住院期间输血及并发症的影响[J].中华围产医学杂志,2021,24(12):903-910.
- [2] 李君,陈茂琼,王榜珍,等.不同输血策略治疗早产儿贫血疗效分析[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2021,17(2):166-170.
- [3] 裴景君,唐军.早产儿红细胞输注相关研究进展[J].中华新生儿科杂志,2021,36(3):70-74.
- [4] DeSimone RA,Plimier C,Goel R,et al. Associations of donor, component, and recipient factors on hemoglobin increments following red blood cell transfusion in very low birth weight infants [J]. Transfusion, 2023,63(8):1424-1429.
- [5] Hasan SU,Potenziano J,Konduri GG,et al. Effect of inhaled nitric oxide on survival without bronchopulmonary dysplasia in preterm infants; a randomized clinical trial [J]. JAMA Pediatr, 2017, 171 (11): 1081-1089.
- [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] Villeneuve A,Arsenault V,Lacroix J,et al. Neonatal red blood cell transfusion [J]. Vox Sang, 2021, 116 (4):366-378.
- [8] 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,2022,8(12):867-871.
- [9] 李琦,李宇丹,许婧,等.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.
- [10] Howarth C,Banerjee J,Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies [J]. Neonatology, 2018, 114(1):7-16.
- [11] Dani C,Poggi C,Gozzini E,et al. Red blood cell transfusions can induce proinflammatory cytokines in preterm infants [J]. Transfusion, 2017, 57 (5): 1304-1310.
- [12] Chessex P, Watson C, Kaczala GW, et al. Determinants of oxidant stress in extremely low birth weight premature infants [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 49 (9):1380-1386.
- [13] Bellodas SJ, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis [J]. Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(3):e13569.
- [14] Patel RM, Knezevic A, Yang J, et al. Enteral iron supplementation, red blood cell transfusion, and risk of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants [J]. Transfusion, 2019, 59(5):1675-1682.
- [15] 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.
- [16] L'Acqua C, Bandyopadhyay S, Francis RO, et al. Red blood cell transfusion is associated with increased hemolysis and an acute phase response in a subset of critically ill children [J]. Am J Hematol, 2015, 90 (10):915-920.
- [17] 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.
- [18] Zhang ZQ, Huang XM, Lu H. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Sci Rep, 2014, 11(4):4340.
- [19] Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, et al. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study [J]. J Pediatr, 2009, 155(3):331-337. e1.
- [20] Barkemeyer BM, Hempe JM. Effect of transfusion on hemoglobin variants in preterm infants [J]. J Perinatol, 2000, 20(6):355-358.
- [21] De Halleux V, Truttmann A, Gagnon C, et al. The effect of blood transfusion on the hemoglobin oxygen dissociation curve of very early preterm infants during the first week of life [J]. Semin Perinatol, 2002, 26 (6):411-415.
- [22] 占刘英,陈见南.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[J].国际检验医学杂志,2022,43(7):873-876.
- [23] Song J, Dong HM, Xu FL, et al. The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates [J]. PLoS One, 2021, 16(7): e0254810.
- [24] Garg P, Pinotti R, Lal CV, et al. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data [J]. J Perinat Med, 2018, 46(6):677-685.

(收稿日期:2024-01-10)