

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002572

延迟脐带结扎对极早产儿临床结局影响的研究

胡 坤, 罗 茜, 吴 艳, 陈 文, 龚 华, 周利刚, 廖翎帆, 宋思捷, 钟晓云

(重庆市妇幼保健院新生儿诊治中心, 重庆 401147)

【摘要】目的:探讨出生延迟脐带结扎(delayed cord clamping, DCC)(娩出后 60 s 及以上结扎脐带)对极早产儿(孕周<32 周)疾病的影响分析。**方法:**回顾性分析 2017 至 2019 年 100 例极早产儿的病例临床资料, 试验组为 50 例延迟脐带结扎的极早产儿, 对照组为 50 例按照临床立即脐带结扎(immediate cord clamping, ICC)(娩出后 15 s 内结扎脐带)的极早产儿。比较 2 组极早产儿生后 24 h 及 2 周的血红蛋白(hemoglobin, HB)及红细胞压积(hematocrit, HCT)水平, 比较生后 2 周 2 组极早产儿的贫血发生率及在住院期间需要输血治疗的情况, 2 组在新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)、新生儿高胆红素血症、脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH)、新生儿红细胞增多症的发生率。**结果:**生后 24 h 及 2 周, 试验组 HB 高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。生后 24 h HCT 比较无统计学差异。但生后 2 周 HCT 比较, DCC 组高于 ICC 组, 且有统计学差异($P<0.05$)。2 组的贫血发生率、输血率及 PVH-IVH 发生率比较均有统计学差异($P<0.05$), 但 2 组在新生儿红细胞增多症、NEC、新生儿高胆红素血症发生率上均无统计学差异。**结论:**DCC 可以在住院期间降低早产儿贫血发生率、输血概率及新生儿颅内出血发生率。

【关键词】极早产儿; 延迟脐带结扎; 立即脐带结扎; 临床结局

【中图分类号】R722

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-26

Effect of delayed cord clamping on clinical outcome in extremely premature infants

Hu Kun, Luo Qian, Wu Yan, Chen Wen, Gong Hua, Zhou Ligang, Liao Lingfan, Song Sijie, Zhong Xiaoyun

(Center for Neonatal Diagnosis and Treatment, Chongqing Health Center for Women and Children)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of delayed cord clamping (DCC, clamping the cord after 60 s of delivery) on the clinical outcome in extremely preterm infants (gestational week < 32 weeks). **Methods:** The clinical data of 100 cases of extremely premature infants from 2017 to 2019 were retrospectively analyzed and were divided into the experiment group (50 extremely premature infants with DCC) and the control group [50 extremely premature infants with immediate cord clamping (ICC, clamping within 15s after delivery)]. The level of hemoglobin (HB) and hematocrit (HCT) were compared after 24 hours and 2 weeks of birth between two groups, and the incidence of anemia and the amount of blood transfusion during hospitalization were also compared between two groups. The incidence of neonatal necrotizing enterocolitis, neonatal hyperbilirubinemia, periventricular intraventricular hemorrhage (PVH-IVH) and neonatal polycythemia was compared between the two groups. **Results:** After 24 hours and 2 weeks of birth, the hemoglobin in the experimental group was higher than that in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The hematocrit between two groups after 24 hours of birth had no statistical difference, but it in the experimental group was higher than that in the control group at 2 weeks after birth ($P<0.05$). There were significant differences in the incidence of anemia, transfusion and periventricular-intraventricular hemorrhage between two groups ($P<0.05$), but there was no significant difference in the incidence of hyperbilirubinemia, neonatal necrotizing enterocolitis and neonatal polycythemia between two groups. **Conclusion:** DCC can reduce the incidence of anemia, transfusion and PVH-IVH in extremely premature infants during hospitalization.

【Key words】extremely preterm infants; delayed cord clamping; immediate cord clamping; clinical outcome

作者介绍: 胡 坤, Email: 892548313@qq.com,

研究方向: 新生儿复苏及新生儿坏死性小肠结肠炎。

通信作者: 钟晓云, Email: 13883519380@163.com。

基金项目: 重庆市原卫生局指导资助项目(编号: 2011-2-309)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200618.1633.054.html>

(2020-06-19)

由于极早产儿的生长发育不完善,常存在多种并发症,其中贫血是极早产儿较常见的并发症。目前在分娩过程中,积极处理胎盘娩出期的重要步骤之一就是结扎脐带,脐带在刚分娩后且未结扎前的这段短暂宝贵时间内仍然发挥着它的重要功能。新生儿刚从母体娩出后,依然有部分血液残留在胎盘中,足月儿刚娩出后约残留 1/3 的胎盘-胎儿总血量在胎盘中,脐带成为两者重要的传送桥梁,延迟脐带结扎(delayed cord clamping,DCC)可以通过胎盘与胎儿的位置重力作用、子宫的收缩及压力差作用,将残留在胎盘的一些血液经脐带输送至新生儿,从而提高新生儿血容量,这一特殊过程称为生理性胎盘输血^[1]。目前 DCC 成为欧洲指南推荐,可以促进胎盘-胎儿输血^[2],但在国内对极早产儿的相关研究仍较少。本研究着眼于极早产儿(孕周小于 32 周),在产房及手术室内进行立即脐带结扎或延迟脐带结扎,比较 2 组住院期间发生贫血、输血、脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage,PVH-IVH)、新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis,NEC)等近远期并发症的差异,旨在通过 DCC 来改善极早产儿预后提供相关依据,提高国内围产医学及新生儿复苏水平。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日在重庆市妇幼保健院收治的 100 例极早产儿的临床病例资料,分为延迟脐带结扎组和立即脐带结扎组。纳入标准:患儿胎龄<32 周;出生后 24 h 内即转入到新生儿科;住院时间>2 周。排除标准:有新生儿溶血病者;母亲有地中海贫血,存在胎盘早剥、前置胎盘;出生时因重度窒息需要进行复苏者;患儿先天畸形、遗传代谢病。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集重庆市妇幼保健院新生儿诊治中心收治的符合研究纳入与排除标准的患儿临床资料,其中包括围产期的相关信息资料;2 组早产儿的基本信息资料如性别、胎龄、分娩方式、产重、1 min Apgar 评分和 5 min Apgar 评分;妊娠期高血压、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期糖尿病,产前 HB 水平等病情资料。观察并记录 2 组早产儿在出生 24 h、生后 2 周的血红蛋白(hemoglobin,HB)及红细胞压积(hematocrit,HCT)水平;住院期间的输血率,发生 PVH-

IVH、NEC、新生儿高胆红素血症、红细胞增多症有无差异。

1.2.2 相关名词定义 DCC 定义为胎儿娩出后至少 60 s 结扎脐带。新生儿红细胞增多症指 1 周内 HB>220 g/L 或静脉血 HCT≥0.65。早产儿贫血定义为以出生 2 周内静脉血 HB≤130 g/L,毛细血管 HB≤145 g/L,红细胞数<4.6×10⁹个/L,HCT<0.43;2 周后以静脉血 HB≤100 g/L,毛细血管 HB≤110 g/L 为标准^[3-4]。NEC 按修正 Bell 评分标准进行诊断和分度,本研究 II 期以上纳入^[5]。PVH-IVH:在头颅超声结果中表现为室管膜下区和(或)脑室内呈强回声反射。一般根据 Papile 分级法将 PVH-IVH 分为 4 级,重度颅内出血包括 III 级和 IV 级^[6-7]。

1.2.3 断脐 在距脐轮 1~2 cm 处结扎脐带,无菌断脐,试验组延迟脐带结扎,脐带在胎儿娩出至少 60 s 后结扎。对照组立即脐带结扎(immediate cord clamping,ICC),于胎儿娩出后 15 s 内结扎脐带,2 组其他处理措施均相同。

1.3 统计学处理

所有资料数据均使用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。满足正态分布且方差齐的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验方法;非正态分布资料以中位数 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验方法。计数资料以率(%)表示,2 组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组一般资料的比较

本研究共纳入 100 例极早产儿,DCC 组与 ICC 组各 50 例,2 组在性别、胎龄、出生体质量、分娩方式、双胎、胎膜早破(h)、1 min Apgar 评分、5 min Apgar 评分、妊娠期高血压、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期糖尿病及母孕期产前血红蛋白水平等一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

2.2 2 组生后 HB 及 HCT 水平比较

生后 24 h 及 2 周,试验组 HB 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。生后 24 h 的 HCT 比较无统计学差异,但生后 2 周的 HCT 比较,试验组高于对照组,有统计学差异($P<0.05$)(表 2)。

2.3 2 组住院期间贫血及输血率比较

2 组的贫血发生率、输血率比较均有统计学差异($P<0.05$)(表 3)。

2.4 2 组住院期间发生 PVH-IVH、新生儿红细胞增多症、新生儿高胆红素血症、NEC 的比较

2 组的 PVH-IVH 发生率比较有统计学差异($P<0.05$),但重度颅内出血比较无统计学差异($P>0.05$)。2 组在 NEC、新生儿红细胞增多症、新生儿高胆红素血症发生率上均无统计学差异($P>0.05$)(表 4)。

表 1 2 组患儿的一般资料比较[$n; M_d (P_{25}, P_{75}) ; \bar{x} \pm s$]

变量	DCC组 ($n=50$)	ICC组 ($n=50$)	统计量值	P 值
性别(男)	23	28	1.000	0.317
胎龄/周	29.857(28.678, 31.143)	30.285(28.929, 31.179)	1.029	0.303
出生体质量/g	1567.000 $\pm$ 337.259	1601.200 $\pm$ 351.955	0.496	0.621
剖宫产	18	15	0.407	0.523
双胎	14	13	0.051	0.822
1 min Apgar 评分	8 (7, 9)	8 (7, 9)	0.140	0.888
5 min Apgar 评分	9 (8, 9)	9 (8, 9)	1.691	0.091
胎膜早破	12	15	0.457	0.499
妊娠期糖尿病	2	5	0.614	0.433
妊娠期高血压	6	7	0.088	0.766
妊娠期肝内胆汁淤积症	3	1	0.260	0.610
母亲产前血红蛋白均值/($g \cdot L^{-1}$)	114.680 $\pm$ 20.643	115.260 $\pm$ 19.561	0.144	0.886

表 2 2 组生后 HB 及 HCT 水平比较

组别	HB 水平		HCT 水平	
	24 h	2周	24 h	2周
DCC组($n=50$)	175.300 $\pm$ 12.380	113.440 $\pm$ 20.284	56.642 $\pm$ 4.294	40.630 $\pm$ 1.943
ICC 组($n=50$)	165.140 $\pm$ 10.416	104.760 $\pm$ 22.171	55.058 $\pm$ 3.892	37.444 $\pm$ 1.927
t 值	4.440	2.042	1.932	8.232
P 值	0.000	0.044	0.056	0.000

表 3 2 组住院期间贫血及输血率比较

组别	贫血	输血
DCC组($n=50$)	8	3
ICC 组($n=50$)	19	10
χ^2 值	6.139	4.332
P 值	0.013	0.037

表 4 2 组住院期间发生 PVH-IVH、新生儿红细胞增多症、新生儿高胆红素血症、NEC 的比较

组别	NEC	PVH-IVH	PVH-IVH (重度)	新生儿红细胞增多症	新生儿高胆红素血症
DCC组($n=50$)	2	5	1	2	27
ICC 组($n=50$)	4	13	3	1	22
χ^2 值	0.177	4.336	0.260	0.000	1.000
P 值	0.674	0.037	0.610	1.000	0.317

3 讨论

随着医学的不断进步,越来越多的早产儿得到成功救治。虽然极早产儿的存活率有所改善,但早产儿是美国新生儿死亡率的主要原因之一^[8]。大约 1/4 在妊娠 22~28 周出生的极早产儿不能在住院期间存活;新生儿死亡率随着妊娠周数增加而下降^[9]。从国家儿童健康和人类发展研究所的数据记载看

来,大多数极低体质量儿在出生后几天内死亡^[10-13]。相对于足月儿而言,早产儿生长发育不完善,更容易出现新生儿相关疾病及并发症,其中常见的并发症之一就是贫血。贫血严重时会出现低血压、休克、脑出血等临床表现;贫血得不到及时纠正可能引起患儿体质量增长不良等长期不良后果。目前防治早产儿贫血的主要措施之一为输血治疗,因此现在新生儿科医生一直需要关注和解决的问题就是如何加强产房内及手术室对极早产儿的早期介入手段,

减少输血次数及减轻极早产儿的贫血程度,提高极早产儿近远期的预后。

本研究结果显示,2 组极早产儿在生后 24 h 的 HB 水平比较,DCC 组的 HB 水平高于 ICC 组,在生后 2 周 HCT 及 HB 水平均较前明显降低,并且 2 组在生后 2 周时的 HCT 及 HB 水平比较,DCC 组均高于 ICC 组,且 DCC 组的贫血发生率明显低于 ICC 组,提示 DCC 可降低极早产儿生后贫血发生率。有研究结果表明,新生儿的血容量大约为每千克体质量含有 70 mL 血液,然而胎儿刚娩出后,胎盘中仍含有大约每千克体质量 45 mL 的胎儿血,由于胎盘与胎儿的位置重力作用、子宫的收缩及压力差作用,通过 DCC 手段可以增加新生儿大约一半血容量,同时增加了新生儿铁的储备量,因为 DCC 可额外将胎盘中每千克体质量 20~35 mL 胎儿血液经脐带输送给刚娩出的新生儿^[14]。如出生后 1 min 断脐,新生儿可获得 80 mL 血,这些血液可提供 40~50 g/kg 的额外铁,因此可预防贫血发生^[15]。延迟脐带结扎(60 s 及以上)能降低新生儿的输血率和贫血率,从而减少新生儿呼吸困难、贫血等近远期并发症^[16]。目前对于预防极早产儿贫血来说,延迟脐带结扎成为在分娩过程中的一种简单安全的方法^[17]。延迟脐带结扎可以通过胎盘输血作用,使新生儿在出生后获得相对较高的 HCT 和 HB 浓度,从而提高新生儿的铁贮存量,以及更长时间的母婴接触^[18-19]。Chan JJ 和 Tey HL^[20]提出,通过 DCC 可以增加新生儿体内的血容量,血容量的增加可以提高新生儿的平均血压,从而增加机体的尿量,提高心功能,进而反馈机体减少血管加压素释放,减少住院期间新生儿期的输血率。虽然输血治疗一直存在很多不良反应,其中包括血源性感染、免疫激活、输血相关性肺损伤及肠损伤、早产儿视网膜病等,同时给家庭和社会带来了极大的经济负担,但是目前改善极早产儿贫血症状及预后的主要手段仍然是输血治疗。DCC 可以使新生儿生后获得更多的胎盘输血,从而增加生后极早产儿铁剂的储备,增加极早产儿生后 8~12 周的 HB 水平,并且明显减少贫血的发生率,从而减轻近、远期并发症^[18,21]。本研究结果显示,DCC 组与 ICC 相比较,因为贫血而需要输血的极早产儿的比例明显降低,提

示 DCC 能降低极早产儿住院期间的输血概率。

DCC 组与 ICC 组相比,DCC 组的极早产儿 PVH-IVH 发生率较低,差异有统计学意义,提示 DCC 可降低颅内出血的发生率,但重度颅内出血的发生率无统计学差异。Vesoulis ZA^[22]、Mercer JS^[23]等研究表明,DCC 与 ICC 相比,有较低的 IVH 发生率,较少的输血率、因为贫血可以影响机体循环系统,使机体内脏的血液灌注减少,血液的携氧能力不能满足正常的生理需求,机体通过内脏器官代偿性增加氧气消耗,从而使组织的无氧代谢增加,导致代谢产物累积,引起颅内出血。有研究证明,肠系膜上动脉缺血后再灌注可以导致肠道屏障损伤,肠道黏膜缺血缺氧诱发新生儿坏死性小肠结肠炎^[24]。但本研究结果显示新生儿坏死性小肠结肠炎发生率无统计学差异。本研究结果显示,2 组新生儿红细胞增多症、新生儿高胆红素血症发生率无统计学差异,提示 DCC 并不增加两者的发生率。另有研究指出,DCC 与 ICC 相比,并没有增加新生儿病理性黄疸的发生率^[25-26]。有研究表明,DCC 可以使新生儿生后获得更多的胎盘输血,从而导致血液黏度增高及胆红素增多^[27-28]。

本研究存在以下局限:本研究是一项回顾性研究,没进行同期双盲对照,需开展多中心随机临床试验。

综上所述,与常规立即脐带结扎相比,延迟脐带结扎可以在住院期间降低早产儿贫血发生率、输血概率及新生儿颅内出血发生率,并不增加新生儿高胆红素血症及红细胞增多症的发生率。

参 考 文 献

- [1] Brocato B, Holliday N, Whitehurst RM Jr, et al. Delayed cord clamping in preterm neonates: a review of benefits and risks[J]. Obstet Gynecol Surv, 2016, 71(1): 39-42.
- [2] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2019 update[J]. Neonatology, 2019, 115(4): 432-450.
- [3] Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(1): 2-9.
- [4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-483.

- [5] Gleason CA, Devaskar SU. Avery's disease of the newborn[M]. 9th ed. USA: ELSVIER Saunders, 2012: 1022–1028.
- [6] 陈惠金, 周丛乐, 魏克伦, 等. 早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(1): 34–36.
- [7] De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound[J]. Behav Brain Res, 1992, 49(1): 1–6.
- [8] Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set[J]. Natl Vital Stat Rep, 2013, 62(8): 1–26.
- [9] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network[J]. Pediatrics, 2010, 126(3): 443–456.
- [10] Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996[J]. Pediatrics, 2001, 107(1): E1.
- [11] Gould JB, Benitz WE, Liu H. Mortality and time to death in very low birth weight infants: California, 1987 and 1993[J]. Pediatrics, 2000, 105(3): E37.
- [12] Mohamed MA, Nada A, Aly H. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2010, 126(2): e360–e366.
- [13] Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 331–340.
- [14] Raju TN. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion[J]. Curr Opin Pediatr, 2013, 25(2): 180–187.
- [15] Guinot-Moya R, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, et al. Pilomatricoma. Review of 205 cases[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2011, 16(4): e552–e555.
- [16] Gyorkos TW, Maheugiroux M, Blouin B, et al. A hospital policy change toward delayed cord clamping is effective in improving hemoglobin levels and anemia status of 8-month-old peruvian infants[J]. J Trop Pediatr, 2012, 58(2): 435–440.
- [17] Brabin BJ, Premji Z, Verhoeff F. An analysis of anemia and child mortality[J]. J Nutr, 2001, 131(2S-2): 636–645.
- [18] Bayer K. Delayed umbilical cord clamping in the 21st century: indications for practice[J]. Adv Neonatal Care, 2016, 16(1): 68–73.
- [19] Blouin B, Penny M, Casapia M, et al. Effect of a two-component intervention to change hospital practice from early to delayed umbilical cord clamping in the Peruvian Amazon[J]. Rev Panam Salud Publica, 2011, 29(5): 322–328.
- [20] Chan JJ, Tey HL. Multiple pilomatricomas: case presentation and review of the literature[J]. Dermatol Online J, 2010, 16(4): 2.
- [21] Cernadas JMC, Carroli G, Pellegrini L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial[J]. Pediatrics, 2006, 117(4): e779–e786.
- [22] Vesoulis ZA, Rhoades J, Muniyandi P, et al. Delayed cord clamping and inotrope use in preterm infants[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(10): 1327–1334.
- [23] Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, et al. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial[J]. Pediatrics, 2006, 117(4): 1235–1242.
- [24] Garg BD, Kabra NS, Bansal A. Role of delayed cord clamping in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(1): 164–172.
- [25] Qian Y, Lu Q, Shao H, et al. Timing of umbilical cord clamping and neonatal jaundice in singleton term pregnancy[J]. Early Hum Dev, 2020, 142: 104948.
- [26] Rana N, Ranneberg LJ, Målqvist M, et al. Delayed cord clamping was not associated with an increased risk of hyperbilirubinaemia on the day of birth or jaundice in the first 4 weeks[J]. Acta Paediatr, 2020, 109(1): 71–77.
- [27] Andersson O, Hellstrom-Westas L, Andersson D, et al. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial[J]. BMJ, 2011, 343: d7157.
- [28] Shirvani F, Radfar M, Hashemieh M, et al. Effect of timing of umbilical cord clamp on newborns' iron status and its relation to delivery type[J]. Arch Iran Med, 2010, 13(5): 420–426.

(责任编辑: 冉明会)