

健康足月新生儿与出生相关黄斑出血的危险因素分析

张艳莉 赵岐 林郁 梁立群 罗嫦娥

【摘要】 **目的** 探讨健康足月新生儿黄斑出血与产妇、生产和新生儿危险因素之间的潜在关系。**方法** 共有 1 311 名足月新生儿纳入本研究, 所有新生儿在出生 4 d 之内进行 RetCam III 眼底检查。比较黄斑出血组与无视网膜出血组产妇、生产和新生儿参数之间的差异。**结果** 1 311 名新生儿中黄斑出血的患儿有 18 名 (占 1.37%)。多因素 Logistic 回归分析显示, 剖宫产是黄斑出血的保护性因素 ($OR = 0.078$, 95% CI 0.004 ~ 0.384, $P = 0.013$), 产妇贫血 ($OR = 5.421$, 95% CI 1.087 ~ 27.046, $P = 0.039$) 是黄斑出血的危险因素。黄斑出血与本研究其他因素之间无统计学相关性。**结论** 经阴道分娩和产妇贫血是足月新生儿发生黄斑出血的潜在危险因素, 具有这些危险因素的新生儿应进行早期检查排除黄斑出血。

【关键词】 眼部检查; 黄斑出血; 足月新生儿; 危险因素

Analysis of risk factors for birth-related macular hemorrhage in healthy full-term newborns Zhang Yanli, Zhao Qi, Lin Yu, Liang Liqun, Luo Chang'e. Department of Ophthalmology, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Zhongshan 528403, China. Corresponding author, Zhang Yanli, E-mail: 289051025@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the potential relationship between macular hemorrhage and the maternal, obstetric, and neonatal risk factors in healthy full-term newborns. **Methods** A total of 1 311 full-term infants were recruited and received Retcam III fundus examination within 4 days postpartum. Maternal, obstetric, and neonatal parameters were statistically compared between the newborns with macular hemorrhage and those without retinal hemorrhage. **Results** Macular hemorrhage was detected in 18 of 1 311 infants (1.37%). Multi-variative logistic regression analysis revealed that spontaneous vaginal delivery [odds ratio (OR) = 0.078 (95% CI 0.004-0.384), $P = 0.013$] and maternal anemia [$OR = 5.421$ (95% CI 1.087-27.046), $P = 0.039$] were correlated with the incidence of macular hemorrhage. Cesarean delivery was a protecting factor of the incidence of macular hemorrhage. The incidence of macular hemorrhage was not significantly associated with other factors. **Conclusions** Spontaneous vaginal delivery and maternal anemia are the potential risk factors for the incidence of macular hemorrhage in full-term newborns. Infants with these risk factors should receive early examination to exclude the possibility of macular hemorrhage.

【Key words】 Eye examination; Macular hemorrhage; Full-term newborn; Risk factor

随着产科、妇科和儿科疾病诊疗技术的迅速发展, 新生儿围产期并发症的发生率逐渐下降, 理论上在此进展的影响下新生儿视网膜出血的发生率也应降低。然而, 新生儿视网膜出血的发生率仍然很高, 约为 2.6%~50%^[1-3]。通过对婴幼儿黄斑解剖标本的病理分析发现其黄斑区完全形成的时间不

一。曾有研究认为婴幼儿出生 450 d 之后, 其黄斑中心才能发育完全, 而凹陷的发育约在 4 岁左右完成^[4]。在出生后出现黄斑区的出血将有可能对黄斑结构和视力的发育造成一定的影响。目前新生儿视网膜出血和黄斑出血的危险因素和潜在机制尚不清楚。为了进一步研究新生儿黄斑出血的危险因

素,包括一般情况、产妇因素、生产因素和新生儿因素,我们统计分析了 1 311 名足月新生儿中发生黄斑出血的情况,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

所有研究对象来自 2013 年 1 月至 2013 年 12 月在中山大学附属中山医院(中山市人民医院)产科出生的足月新生儿,共 1 311 名,经家属同意后进行眼底筛查。每个婴儿的胎龄都在 37 周及以上, Apgar 评分 9 分及以上,无严重的系统性疾病(如法氏四联症、苯丙酮尿症等),无眼部其他疾病(比如先天性白内障、原发性先天性青光眼等),并排除母亲有已知遗传性疾病的婴儿。本研究经中山大学附属中山医院(中山市人民医院)伦理委员会批准。

二、数据收集

每个新生儿及对应的产妇、生产的病史数据均被详细记录收集,这些数据包括一般因素、产妇因素、生产因素和新生儿因素。一般因素包括:新生儿性别、孕周、产妇年龄、出生体质量;产妇因素包括:剖宫产史、妊娠期糖尿病、贫血、地中海贫血(地贫)、胎盘早剥、胎膜早破、子痫前期及子痫;生产因素包括:分娩方式[自然阴道分娩(SVD)/剖宫产(CS)]、宫缩乏力、急产、产道裂伤(比如宫颈裂伤、阴道壁裂伤和会阴裂伤)、产后出血、第一产程和第二产程时间、胎儿双顶径和羊水指数(出生前 1 周内 B 超测量数据)、骨盆外测量(包括髂前上棘间径、髂棘间径、骶耻外径、坐骨结节间径);新生儿因素包括:脐带绕颈、头颅血肿、颅内出血、新生儿高胆红素血症、母子 ABO 血型不合。

三、眼部检查

在新生儿出生 4 d 内进行眼部检查,检查时间为 (1.81 ± 1.30) d。所有检查、图片拍摄和读片由一个包括经验丰富的眼底专科医生和护士组成的

团队完成。先对眼前段、瞳孔对光反射使用标准闪光灯检查,然后经散瞳(1%复方托吡卡胺眼药水,日本参天制药株式会社,每隔 10 分钟点 1 次共点 3 次)和表面麻醉(爱尔凯因眼药水,爱尔康公司),儿童开睑器撑开眼睑,应用 RetCam III(美国加州普利斯頓 Clarity 公司) 130°广角镜拍摄数字照片。2 位有经验的审核者(张艳莉和林郁)分别独立读片。如果 2 人意见不一致将由第 3 个高年资审核者解决。将黄斑中心凹处(在数字照片中黄斑区内界膜的反光晕范围内约 1 个视盘大小)有出血的新生儿作为黄斑出血组,将无视网膜出血的新生儿作为对照。

四、统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件,应用单因素的 Logistic 回归分析比较有黄斑出血和无视网膜出血组新生儿的产妇、生产及新生儿因素之间的差异,对于 $P < 0.1$ 的因素进行多因素的 Logistic 回归分析,以去除混杂因素的干扰。在多因素回归分析中进一步统计, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般因素对足月新生儿黄斑出血的影响

在本研究中共有 1 311 名健康足月新生儿接受了眼部检查的,其中有 20 个双生子和 1 291 个单生子,男女比例是 1.12:1,孕周为 (39.29 ± 1.07) 周,出生体质量为 2 245 ~ 4 640 g。在 1 311 个新生儿中,共有 299 名新生儿有视网膜出血(占 22.81%),其中有 217 名(占 72.58%)为双侧。黄斑出血组有 18 名(占 1.37%),其中双侧黄斑出血有 5 名(占黄斑出血的 27.78%),无视网膜出血组 897 名(占 68.42%)。经单因素 Logistic 回归分析,性别、胎龄和产妇年龄在这 2 组间差异无统计学意义。黄斑出血组出生体质量高于无视网膜出血组 ($OR = 0.999$, 95% CI 0.997 ~ 1.000, $P = 0.036$),见表 1。

表 1 足月新生儿黄斑出血一般因素的单因素 Logistic 回归分析

一般因素	组 别		OR	95% 可信区间		P 值
	无视网膜出血组 (n=897)	黄斑出血组 (n=18)		Lower	Upper	
性别(男:女)	415:482	10:8	1.452	0.567	3.835	0.436
孕周(周)	39.27 ± 1.09	39.33 ± 1.49	1.046	0.686	1.612	0.837
产妇年龄	28.69 ± 4.75	27.06 ± 3.47	0.923	0.825	1.024	0.146
出生体质量	3 046 ± 472 ^a	3 166 ± 344	0.999	0.997	1.000	0.036

注:与黄斑出血组比较,^a $P < 0.05$

二、产妇因素、生产因素、新生儿因素对足月新生儿黄斑出血的影响

经单因素 Logistic 回归分析发现 (表 2), 母亲有胎盘早剥 ($OR = 17.529$, $95\% CI 1.734 \sim 177.213$, $P = 0.015$) 和胎膜早破 ($OR = 2.844$, $95\% CI 1.033 \sim 7.333$, $P = 0.033$) 病史的新生儿视网膜黄斑出血发生率高; 剖宫产的新生儿黄斑出

血发生率低于经阴道分娩者 ($OR = 0.078$, $95\% CI 0.004 \sim 0.384$, $P = 0.013$), 骨盆外测量中的髂前上棘间径越大 ($OR = 0.493$, $95\% CI 0.272 \sim 0.939$, $P = 0.026$) 黄斑出血的发生率越低; 脐带绕颈、新生儿高胆红素血症及母儿 ABO 血型不合与新生儿黄斑出血的发生无关 ($P > 0.05$), 而头颅出血和颅内出血患儿没有同时出现黄斑出血。

表 2 足月新生儿黄斑出血的产妇、生产及新生儿因素的单因素 Logistic 回归分析

因素	组别		OR	95% 可信区间		P 值
	无视网膜出血组 ($n = 897$)	黄斑出血组 ($n = 18$)		Lower	Upper	
产妇因素						
剖宫产史	138 (15.38%)	1 (5.56%)	0.324	0.018	1.595	0.275
贫血	26 (2.90%)	2 (11.11%)	4.187	0.641	15.775	0.065
地贫	29 (3.23%)	0 (0)				
妊娠期糖尿病	67 (7.47%)	0 (0)				
胎膜早破	164 (18.28%) ^a	7 (38.89%)	2.844	1.033	7.333	0.033
胎盘早剥	3 (0.33%) ^a	1 (5.56%)	17.529	1.734	177.213	0.015
子痫前期	30 (3.34%)	1 (5.56%)	1.7	0.093	8.713	0.612
子痫	0 (0)	0 (0)				
生产因素						
分娩方式 (SVD/CS)	384 (42.90%) ^a	1 (5.56%)	0.078	0.004	0.384	0.013
宫缩乏力	54 (6.02%)	2 (11.11%)	1.951	0.304	7.097	0.381
急产	22 (2.45%)	1 (5.56%)	2.34	0.127	12.215	0.419
产道裂伤	309 (34.45%)	9 (50.00%)	1.903	0.736	4.922	0.177
产后出血	30 (3.34%)	0 (0)				
第一产程时间 (h)	6.279 ± 3.163	5.314 ± 3.636	0.892	0.735	1.049	0.208
第二产程时间 (h)	0.601 ± 0.479	0.537 ± 0.477	0.737	0.223	1.949	0.578
双顶径 (mm)	93.274 ± 3.620	93.889 ± 3.027	1.051	0.923	1.205	0.472
羊水指数 (mm)	112.165 ± 52.406	116.944 ± 40.117	1.001	0.991	1.005	0.702
髂前上棘间径 (cm)	24.259 ± 0.747 ^a	23.889 ± 0.676	0.493	0.272	0.939	0.026
髂棘间径 (cm)	27.047 ± 0.75	26.750 ± 0.974	0.694	0.463	1.152	0.091
骶耻外径 (cm)	18.870 ± 0.686	18.889 ± 0.404	1.039	0.455	1.565	0.906
坐骨结节间径 (cm)	8.386 ± 2.372	8.306 ± 0.304	0.954	0.245	1.098	0.912
新生儿因素						
脐带绕颈	231 (25.75%)	6 (33.33%)	1.442	0.497	3.757	0.47
头颅血肿	3 (0.33%)	0 (0)				
颅内出血	4 (0.45%)	0 (0)				
新生儿高胆红素血症	209 (23.30%)	3 (16.67%)	0.658	0.151	2.019	0.512
母儿 ABO 血型不合	16 (1.78%)	1 (5.56%)	3.239	0.175	17.358	0.267

注: 与黄斑出血组比较, ^a $P < 0.05$

三、多因素的 Logistic 回归分析黄斑出血的相关因素

将单因素 Logistic 回归分析认为有意义的因素进行多因素的 Logistic 回归分析 (表 3), 结果显示: 新生儿黄斑出血与分娩方式 ($OR = 0.081$, $95\% CI 0.004 \sim 0.403$, $P = 0.015$) 和贫血 ($OR = 5.421$, $95\% CI 1.087 \sim 27.046$, $P = 0.039$) 之间的相关性具有统计学意义。因此, 经阴道分娩和贫血是足月新生儿黄斑出血的危险因素, 而剖宫产是保护性因素。

表 3 足月新生儿黄斑出血危险因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	OR	95% 可信区间		P 值
		Lower	Upper	
分娩方式(SVD/CS)	0.081	0.004	0.403	0.015
贫血	5.421	1.087	27.046	0.039
胎膜早破	2.169	0.749	5.833	0.133
胎盘早剥	11.905	0.408	213.866	0.095
出生体质量	0.999	0.997	1.000	0.121
髂前上棘间径	0.556	0.301	1.049	0.065

讨 论

近几十年新生儿视网膜的检查技术有了很大提高, 新生儿视网膜出血成为新生儿异常的一个主要问题, 受到儿科和眼科医生的关注。视网膜出血是新生儿较常见的一种眼部异常, 我们之前的研究中新生儿视网膜出血的发生率为 24.5%^[5]。而黄斑出血有可能对视力的发育造成严重影响。本研究发现新生儿视网膜出血中合并黄斑区出血的患儿占 1.37%, 经阴道分娩和贫血是足月新生儿黄斑出血的危险因素。

美国的一项研究发现通过 Retcam 筛查的新生儿中有 34% 发生视网膜出血^[6]。我们曾报道新生儿视网膜出血的发生率为 22.8%, 这和我中国其他研究结果 (20.2% 到 21.5% 之间) 基本一致, 但是远远低于西方国家的发生率^[2,6-8]。这可能与生产方式有关, 美国 2007 年大约有 30.5% 孕妇通过剖宫产分娩, 欧洲 2008 年剖宫产率为 22%, 然而在中国南方剖宫产率从 1994 年的 22% 增加到 2006 年的 56%^[9-11]。我们同一研究中剖宫产率为 39.6%, 视网膜出血的发生率为 22.8%。因此, 高剖宫产率可能是中国新生儿视网膜出血发生率较低的可能因素之一。

目前, 有研究关注了新生儿视网膜出血的危险因素, 但是很少见到关于黄斑出血危险因素的研究。1 个月以内的婴儿视网膜黄斑区反复出血是先天性弱视的一个病原因素, 因此, 了解新生儿黄斑出血的危险因素, 有利于我们进一步明确新生儿视力发育的影响因素。

本研究表明, 经阴道分娩是新生儿黄斑出血的危险因素, 这与我们之前的研究结果——经阴道分娩是新生儿视网膜出血的危险因素是一致的^[5]。这可能和胎儿在经过阴道分娩时胎头受挤压有关, 阴道分娩时胎儿颅内压急骤升高, 睫状静脉系统侧枝循环尚未建立, 视网膜中央静脉压也随颅内压升高而升高, 同时头皮静脉与颅内静脉产生静脉回流受阻血管扩张, 加之新生儿血管壁较薄, 易破裂出血, 从而导致新生儿视网膜出血和黄斑出血的机会增加^[12]。

孕妇贫血是新生儿黄斑出血的另一个危险因素。我们观察到伴有黄斑出血的视网膜出血程度一般都很严重, 表现为连接成片状的大量出血, 可能由于孕妇贫血加重血红蛋白含量减少, 影响血液中氧的输送, 导致胎儿缺氧, 进一步导致新生儿凝血功能异常、血管壁发育不全, 从而导致新生儿视网膜出血和黄斑出血^[13]。

通过单因素 Logistic 回归分析发现, 胎膜早破和胎盘早剥与新生儿黄斑出血之间有相关性。据文献报道胎盘早剥和胎膜早破有一定的相关性, 胎膜早破后羊膜腔感染使大量白细胞积聚浸润, 最终导致底蜕膜分离子宫壁, 一旦破水, 羊水流出使脐带受压或剥离的胎盘小叶血流中断, 出现宫内窘迫, 增加剖宫产、酸中毒、贫血、电解质紊乱、缺氧缺血性损害且凝血功能异常等并发症, 从而有可能增加新生儿黄斑出血的风险^[14-16]。而多因素 Logistic 回归分析则得出它们与黄斑出血之间无相关性。这些矛盾的结果或许受分娩方式的影响, 出现胎盘早剥或胎膜早破的产妇多会选择剖宫产, 之前我们得出结论认为剖宫产是新生儿黄斑出血的保护性因素。

在我们的研究当中, 由于统计的黄斑出血的患儿数量有限, 一些因素 (如地贫、妊高症、妊娠期糖尿病、子痫、产后出血、新生儿头颅血肿和颅内出血) 没有在黄斑出血组出现, 因此还无法得知这些因素对新生儿黄斑出血的影响。

因作者单位是中国华南较大的综合性医院之一, 拥有先进的产科、妇科、儿科疾病诊疗技术水

平, 与国内平均医疗水平相比, 围生期并发症的发生率较低。我们研究样本中的足月新生儿不代表全部人口特征, 今后开展多中心、大样本量的流行病学数据将有助于全方位了解新生儿黄斑出血的影响因素, 以利于其进一步的临床预防和治疗。

综上所述, 视网膜出血是新生儿较常见的一种眼部异常, 而黄斑出血有可能对视力的发育造成严重影响。经阴道分娩和贫血是足月新生儿黄斑出血发生的危险因素。因此需要多注意有这些危险因素的新生儿, 将会有助于早期发现和治疗视功能异常, 提高患儿生活质量。

参 考 文 献

- [1] Kaur B, Taylor D. Fundus hemorrhages in infancy. *Surv Ophthalmol*, 1992, 37 (1): 1-17.
- [2] Emerson MV, Pieramici DJ, Stoessel KM, Berreen JP, Gariano RF. Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns. *Ophthalmology*, 2001, 108 (1): 36-39.
- [3] Watts P, Maguire S, Kwok T, Talabani B, Mann M, Wiener J, Lawson Z, Kemp A. Newborn retinal hemorrhages: a systematic review. *J AAPOS*, 2013, 17 (1): 70-78.
- [4] 王净华, 王大博, 纪淑兴. 人眼视网膜凹陷发育的观察. *青岛大学医学院学报*, 2000, 36 (4): 82-84.
- [5] Zhao Q, Zhang Y, Yang Y, Li Z, Lin Y, Liu R, Wei C, Ding X. Birth-related retinal hemorrhages in healthy full-term newborns and their relationship to maternal, obstetric, and neonatal risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (7): 1021-1025.
- [6] Hughes LA, May K, Talbot JF, Parsons MA. Incidence, distribution, and duration of birth-related retinal hemorrhages: a prospective study. *J AAPOS*. 2006, 10 (2): 102-106.
- [7] Chen LN, He XP, Huang LP. A survey of high risk factors affecting retinopathy in full-term infants in China. *Int J Ophthalmol*, 2012, 5 (2): 177-180.
- [8] Li LH, Li N, Zhao JY, Fei P, Zhang GM, Mao JB, Rychwalski PJ. Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (5): 588-591.
- [9] Zhang J, Troendle J, Reddy UM, Laughon SK, Branch DW, Burkman R, Landy HJ, Hibbard JU, Haberman S, Ramirez MM, Bailit JL, Hoffman MK, Gregory KD, Gonzalez-Quintero VH, Kominiarek M, Learman LA, Hatjis CG, van Veldhuisen P; Consortium on Safe Labor. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203 (4): 326.
- [10] Gibbons L, Belizan JM, Lauer JA, Betran AP, Meriardi M, Althabe F. Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206 (4): 331.
- [11] Zhang J, Liu Y, Meikle S, Zheng J, Sun W, Li Z. Cesarean delivery on maternal request in southeast China. *Obstet Gynecol*, 2008, 111 (5): 1077-1082.
- [12] 刘彩霞. 新生儿视网膜出血的观察. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2001, 9 (2): 67-71.
- [13] Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 122 (1): 182-186.
- [14] Wathén KA, Sarvela J, Stenman F, Stenman UH, Vuorela P. Changes in serum concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 after pregnancy. *Hum Reprod*, 2011, 26 (1): 221-226.
- [15] 杨璐, 赵文利, 李秋平, 许靖, 封志纯. 胎盘早剥新生儿临床特征及凝血指标分析. *重庆医学*, 2013, 42 (28): 3350-3352.
- [16] 杨清, 游泽山. 子宫胎盘卒中 7 例临床分析. *新医学*, 2005, 36 (5): 286-287.

(收稿日期: 2015-11-06)

(本文编辑: 杨江瑜)