

• 诊治分析 •

血小板/血小板平均体积比值对早产儿支气管肺发育不良的预测价值

朱融和, 孙媛媛, 王楸

【关键词】 支气管肺发育不良; 早产儿; 血小板; 血小板平均体积

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.016

【中图分类号】 R722.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1459-04

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿的慢性肺部疾病, 患儿因急性呼吸窘迫综合征需要机械通气和氧疗^[1]。经典的 BPD 具有多样性, 包括气道上皮病变、气道平滑肌增生、广泛的肺泡隔膜纤维化以及肺动脉高压重塑, 导致长时间依赖氧气^[2]。尽管随着产前类固醇治疗、肺表面活性物质治疗、氧饱和度目标、咖啡因和机械通气等治疗方案的改进^[3], 早产婴儿的存活率显著提高, 但 BPD 的发病率并未下降^[4]。BPD 的发病机制复杂, 包括肺部不成熟、急性呼吸窘迫综合征、气压伤、容积伤、氧中毒、败血症和基因特异性等^[5]。研究发现, 血小板代谢参与了 BPD 的发生, 其机制可能是通过增加血小板生成素的产生^[6]。较高的血小板计数是中重度 BPD 的独立危险因素, 提示血小板参与 BPD 的发生^[7]。但目前关于不同时间点的血小板 (PLT)/血小板平均体积 (MPV) 水平与 BPD 之间的相关性研究较少。因此, 本研究探讨 PLT/MPV 比值对早产儿 BPD 的预测价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2015 年 1 月至 2021 年 1 月温州医科大学第一附属医院新生儿重症监护室 (NICU) 胎龄 ≤ 32 周早产儿的临床资料。根据是否合并 BPD 分为 BPD 组和非 BPD 组。BPD 组纳入标准: (1) 于本院出生后转入 NICU 病房; (2) 符合 BPD 的诊断标准, 参照美国国家儿童健康与人类发

展中心 (NICHD) 制订的标准, 即任何氧依赖 ($> 21\%$) 超过 28 d 的新生儿诊断为 BPD; (3) 病例资料完整。非 BPD 组纳入标准: 符合 BPD 组纳入标准中 (1)、(3) 项的早产儿。排除标准: (1) 合并严重的先天发育畸形; (2) 合并严重的先天性心脏病; (3) 合并遗传代谢性疾病和 (或) 染色体病; (4) 住院期间放弃治疗或死亡; (5) 病例资料缺失。本研究获得温州医科大学第一附属医院伦理委员会批准 (编号 KY2021-R083), 所有研究者均由法定代理人同意参加并签署知情同意书。

1.2 方法 收集母亲一般资料, 包括年龄、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、分娩方式、绒毛膜羊膜炎、产前使用激素和产前使用硫酸镁情况。新生儿相关因素, 包括胎龄、出生体质量、性别、宫内生长受限、产房插管、1 分钟 Apgar 评分、5 分钟 Apgar 评分、激素使用、吸氧时间、肺炎、败血症、动脉导管未闭、脑室内出血、早产儿视网膜病变和住院时间。同时收集母亲分娩前 24 h 血常规参数, 计算 PLT/MPV。收集患儿入院后第 1、3、14 及 28 天的血常规参数。

1.3 统计方法 采用 SPSS 26.0 软件处理数据。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析危险因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估各指标的预测价值, 并计算曲线下面积 (AUC)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 共纳入早产儿 380 例。其

基金项目: 温州市基础性科研项目 (Y20210274)

作者单位: 325000 浙江省温州, 温州医科大学附属第一医院

通信作者: 王楸, Email: Wqiu183@126.com

中 217 例 (57.1%) 被诊断为 BPD (BPD 组), 163 例 (42.9%) 为非 BPD (非 BPD 组)。两组早产儿孕周、出生体质量、用氧时间、1 分钟 Apgar 评分、5 分钟 Apgar 评分、产房插管、动脉导管未闭、早产儿视网膜病变和脑室内出血比例差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。两组母亲产前白细胞 (WBC)、中性粒细胞百分比 (N%) 和单核细胞百分比 (M%)、淋巴细胞百分比 (L%) 水平及 PLT/MPV 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 1 ~ 2。

2.2 两组不同时间点 PLT/MPV 比值比较 与非

BPD 组相比, BPD 组 PLT 水平从第 3、14 及 28 天均下降, MPV 水平均升高 (均 $P < 0.05$)，见表 3 ~ 4。与非 BPD 组相比, BPD 组第 3、14 及 28 天的 PLT/MPV 比值均下降 (均 $P < 0.05$)，见表 5。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 以 BPD 为因变量, 以表 1 中两组有统计学差异的指标, 及第 3 天的 PLT、MPV 和 PLT/MPV 比值为自变量行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示产房插管、合并动脉导管未闭和用氧时间是 BPD 的危险因素, 而胎龄和 PLT/MPV 比值是 BPD 的保护因素 (均 $P < 0.05$)，见表 6。

表 1 两组患儿临床资料比较

指标	BPD 组 (n=217)	非 BPD 组 (n=163)	$\chi^2(Z)$ 值	P 值
男性[例(%)]	129(59.45)	85(52.15)	2.02	> 0.05
胎龄(周)	28.86(27.71, 29.86)	31.0(30.29, 31.57)	(12.53)	< 0.05
体质量(g)	1 160(970, 1 380)	1 540(1 340, 1 685)	(10.08)	< 0.05
住院时长(d)	71(58, 87)	41(34, 50)	14.05	< 0.05
产房插管[例(%)]	99(45.62)	21(12.88)	46.17	< 0.05
用氧时间(d)	28(14, 28)	7(3, 12.5)	(12.06)	< 0.05
1 分 Apgar 评分(分)	6(5, 8)	8(6, 8)	(4.65)	< 0.05
5 分 Apgar 评分(分)	9(8, 9)	9(9, 10)	(5.45)	< 0.05
分娩方式[例(%)]			3.96	> 0.05
剖宫产	115(53.00)	103(63.19)		
顺产	102(47.00)	60(36.81)		
败血症[例(%)]	28(12.90)	18(11.04)	2.26	> 0.05
肺炎[例(%)]	81(37.33)	50(30.67)	1.82	> 0.05
肠炎[例(%)]	17(7.83)	8(4.91)	1.30	> 0.05
动脉导管未闭[例(%)]	103(47.47)	30(18.40)	34.55	< 0.05
早产儿视网膜病变[例(%)]	23(10.60)	2(1.23)	13.30	< 0.05
坏死性小肠结肠炎[例(%)]	1(0.46)	0	—	> 0.05
脑室内出血[例(%)]	19(8.76)	2(1.23)	10.11	< 0.05

表 2 两组早产儿母亲产前资料比较

指标	BPD 组 (n=217)	非 BPD 组 (n=163)	$\chi^2(t)[Z]$ 值	P 值
年龄(岁)	30(27, 34)	30(27, 34)	[0.78]	> 0.05
高血压[例(%)]	48(22.12)	38(23.31)	0.08	> 0.05
糖尿病[例(%)]	51(25.50)	47(28.83)	1.38	> 0.05
产前应用硫酸镁	76(35.02)	70(42.94)	2.47	> 0.05
产后感染	35(16.13)	24(14.72)	0.14	> 0.05
产前 WBC	12.29(9.53, 14.99)	11.29(8.75, 14.23)	[2.34]	< 0.05
产前 N%	0.812(0.763, 0.861)	0.790(0.722, 0.848)	[2.89]	< 0.05
产前 L%	0.116(0.083, 0.155)	0.134(0.090, 0.187)	[2.72]	< 0.05
产前 M%	0.812(0.763, 0.861)	0.790(0.722, 0.848)	[2.43]	< 0.05
PLT($\times 10^9$)	229.38 $\pm$ 74.79	217.15 $\pm$ 59.12	(1.78)	> 0.05
Hb(g/L)	109.80 $\pm$ 13.69	112.81 $\pm$ 16.05	(1.97)	> 0.05
MPV(fl)	10.30(9.50, 11.00)	9.72(10.30, 11.30)	[1.09]	> 0.05
PLT/MPV	21.53(17.26, 28.08)	20.10(15.94, 24.58)	[2.18]	< 0.05
降钙素原 (ng/ml)	0.23(0.19, 0.28)	0.22(0.18, 0.27)	[1.69]	> 0.05

注: WBC 为白细胞计数, N% 为中性粒细胞百分比, L% 为淋巴细胞百分比, M% 为单核细胞百分比, PLT 为血小板计数, MPV 为血小板平均体积

表3 两组新生儿不同时间 PLT 水平比较					
组别	例数	第1天	第3天	第14天	第28天
BPD 组	217	228(177,270)	177(135,248)	240(171,327.5)	290(205.5,375.5)
非 BPD 组	163	235(193,276)	232(187,285)	322(247,384)	337(280,431)
Z 值		1.32	4.48	6.18	4.04
P 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表4 两组新生儿不同时间 MPV 水平比较					
组别	例数	第1天	第3天	第14天	第28天
BPD 组	217	10.1(9.7,10.7)	10.9(10.3,11.8)	11.7(11.1,12.3)	11.4(10.85,12.1)
非 BPD 组	163	10.1(9.6,10.5)	10.5(9.9,11.2)	11.4(10.7,11.9)	11.0(10.4,11.6)
Z 值		1.19	3.22	3.78	4.87
P 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表5 两组新生儿不同时间点 PLT/MPV 比值比较					
组别	例数	第1天	第3天	第14天	第28天
BPD 组	217	22.5(16.9,27.7)	16.2(12.7,22.3)	20.3(14.2,27.8)	25.1(17.3,33.8)
非 BPD 组	163	23.3(18.4,17.9)	22.3(17.0,27.9)	27.9(21.3,34.7)	30.7(24.7,39.2)
Z 值		1.40	5.05	6.55	5.06
P 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表6 影响新生儿发生 BPD 的多因素 Logistic 回归分析						
自变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
胎龄	-1.208	0.175	47.90	< 0.05	0.299	0.212 ~ 0.421
产房插管	1.331	0.446	8.92	< 0.05	3.785	1.580 ~ 9.066
体质量	0.000	0.001	0.16	> 0.05	1.000	0.998 ~ 1.001
肺炎	0.301	0.221	1.35	> 0.05	1.350	0.870 ~ 2.071
动脉导管未闭	1.324	0.435	9.25	< 0.05	3.758	1.601 ~ 8.822
用氧时间	0.157	0.021	56.15	< 0.05	1.170	1.123 ~ 1.219
PLT	0.015	0.029	0.25	> 0.05	1.015	0.958 ~ 1.057
MPV	-0.168	0.571	0.42	> 0.05	0.845	0.276 ~ 2.587
PLT/MPV	-0.059	0.025	5.64	< 0.05	0.942	0.897 ~ 0.991

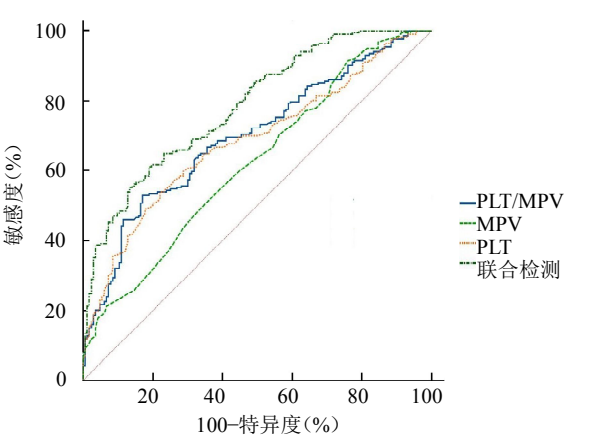
注:PLT 为血小板计数,MPV 为血小板平均体积

2.4 PLT/MPV 预测早产儿发生 BPD 的 ROC 曲线

PLT 预测早产儿发生 BPD 的 AUC 为 0.684,95% CI: 0.635 ~ 0.731, 敏感度为 53.92%, 特异度为 77.91%,*cut-off* 值为 182×10⁹/L;MPV 预测早产儿发生 BPD 的 AUC 为 0.622,95% CI: 0.571 ~ 0.671, 敏感度为 91.71%, 特异度为 23.93%,*cut-off* 值为 11.8 fl.PLT/MPV 预测早产儿发生 BPD 的 AUC 为 0.698, 95% CI: 0.649 ~ 0.744, 敏感度为 53%, 特异度为 82.82%,*cut-off* 值为 16.38。三者联合预测早产儿发生 BPD 的 AUC 为 0.785,95%CI: 0.740 ~ 0.825, 敏感度为 61.29%, 特异度为 80.98%, 诊断效能均高于三者单独预测,见图 1。

3 讨论

BPD 是早产儿最常见的临床问题之一。临床预测模型和各种生物标志物已被提出作为 BPD 的早



注:PLT 为血小板计数,MPV 为血小板平均体积

图1 PLT/MPV 预测早产儿发生 BPD 的 ROC 曲线

期预测指标,但尚未得到可靠验证。本研究回顾性分析血小板相关参数预测早产儿发生 BPD 的价值,结果显示第 3 天开始 BPD 组早产儿 PLT/MPV 水平开始下降,多因素分析表明低 PLT/MPV 是早产儿发生 BPD 的危险因素($P < 0.05$)。

患儿确诊BPD前3天血红蛋白水平降低,低血红蛋白水平是BPD的重要危险因素^[8]。研究发现BPD组第1天血常规中,中性粒细胞与淋巴细胞的比率、血小板与淋巴细胞的比率和MPV均高于非BPD组,而血小板计数和血小板质量指数低于非BPD组^[9]。另一项研究分析了早产儿第1天血常规参数与BDP的关系,认为低PLT和血小板质量指数是BPD的危险因素^[10]。本研究分析早产儿不同时间点PLT和MPV水平,发现BPD组早产儿第3天开始PLT水平开始下降,MPV水平升高,一直持续到第28天。Sati等^[11]研究发现BPD患儿第7天的PLT水平明显低于非BPD患儿,而第14天的MPV水平开始高于非BPD患儿。不同的是,江君生等^[12]发现早产儿出生后1天的PLT水平即开始下降,是BPD患儿的独立危险因素。本研究进一步发现BPD组患儿第3天PLT/MPV水平高于非BPD组,多因素Logistic回归显示第3天PLT/MPV是早产儿发生BPD的危险因素,与上述研究相符。

肺部包含多种血液祖细胞和干细胞,BPD将严重影响外周血血小板数量。虽然早产儿中常常出现血小板减少症,但不同医院和不同医生之间对预防性血小板输注的阈值存在较大偏差^[13]。与更严格的阈值($25 \times 10^9/L$)相比,在血小板为 $50 \times 10^9/L$ 即开始进行预防性血小板输注增加了BPD的风险^[14]。血小板产品可能会产生促炎症反应,加重肺损伤^[15]。本研究结果显示,BPD和非BPD组早产儿母亲产前PLT、MPV水平差异无统计学意义,但BPD患儿母亲PLT/MPV比非BPD母亲高,且WBC、N%、M%和PLT水平升高(均 $P < 0.05$)。虽然研究结果显示出一定的相关性,但目前仍不明确早产儿母亲血常规参数的差异与早产儿发生BDP是否存在联系。

综上所述,本研究表明BPD患儿PLT/MPV水平降低,第3天PLT/MPV < 16.38 可作为BPD的早期预测指标。但本研究为单中心回顾性分析,样本量小,后期仍需要大样本前瞻性研究明确PLT/MPV或血小板参数在BPD发生发展中的作用及临床价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] GILFILLAN M, BHANDARI A, BHANDARI V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. BMJ, 2021, 375: n1974.
- [2] THEBAUD B, GOSS K N, LAUGHON M, et al. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019,5(1):78.
- [3] HWANG J S, REHAN V K. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology, prevention, and treatment[J]. Lung, 2018, 196(2): 129-138.
- [4] PRINCIPI N, DI PIETRO G M, ESPOSITO S. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 36.
- [5] PAPAGIANIS P C, PILLOW J J, MOSS T J. Bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology and potential anti-inflammatory therapies[J]. Paediatr Respir Rev, 2019, 30: 34-41.
- [6] YAN L L, REN Z X, WANG J L, et al. The correlation between bronchopulmonary dysplasia and platelet metabolism in preterm infants[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 670469.
- [7] CHEN X Y, LI H T, QIU X M, et al. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 138.
- [8] DUAN J, KONG X Y, LI Q P, et al. Association between hemoglobin levels in the first 3 days of life and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Am J Perinatol, 2016, 33(10): 998-1002.
- [9] JIANG J S, MAO Y Y, ZHOU Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are early predictors of bronchopulmonary dysplasia[J]. Medicine, 2023, 102(35): e34987.
- [10] JIANG J S, MAO Y Y, WU J B, et al. Relationship between hematological parameters and bronchopulmonary dysplasia in premature infants[J]. J Int Med Res, 2023, 51(7): 3000605231187802.
- [11] SATI S K, SPRINGER C, KIM R, et al. Platelet parameters as biomarker for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates in the first two weeks of life[J/O]. Minerva Pediatr. [2024-05-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37155211/>
- [12] 江君生,卢红艳,朱少轩,等.血小板参数的动态监测与早产儿支气管肺发育不良相关性研究[J].江苏大学学报(医学版),2022,32(2): 93-98.
- [13] CHIOMAR, GHIRARDELLO S, WLODARCZYK K, et al. Association between the development of bronchopulmonary dysplasia and platelet transfusion: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1049014.
- [14] CURLEY A, STANWORTH S J, WILLOUGHBY K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates[J]. N Engl J Med, 2019, 380(3): 242-251.
- [15] TSUKIJI N, INOUE O, MORIMOTO M, et al. Platelets play an essential role in murine lung development through Clec-2/podoplanin interaction[J]. Blood, 2018, 132(11): 1167-1179.

收稿日期:2024-06-14

(本文编辑:吴迪汉)