

极/超低出生体重早产儿颅内出血影响因素及NLR、PLR、D-D水平变化分析

汪志萍 闭宏娟 李凌霄

广西壮族自治区妇幼保健院新生儿医疗中心,广西南宁 530000

[摘要] 目的 分析研究极/超低出生体重早产儿颅内出血影响因素及中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、D-二聚体(D-D)水平变化。方法 回顾性选取2018年6月至2023年6月广西壮族自治区妇幼保健院收治的464例极/超低出生体重早产儿作为研究对象,根据有无颅内出血,分为出血组($n=88$)与无出血组($n=376$)。比较两组的NLR、PLR、D-D水平,采用单、多因素logistic回归分析极/超低出生体重早产儿颅内出血的影响因素,并绘制ROC曲线分析NLR、PLR、D-D水平对极/超低出生体重早产儿颅内出血的预测价值。结果 出血组NLR、PLR、D-D水平高于无出血组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素logistic回归分析显示,胎龄 ≤ 32 周($OR=2.056$)、阴道分娩($OR=1.982$)、有窒息史($OR=1.766$)、NLR升高($OR=2.059$)、PLR升高($OR=2.109$)以及D-D水平升高($OR=2.040$)均是极/超低出生体重早产儿颅内出血的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线分析结果显示,NLR、PLR、D-D水平及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.836、0.836、0.802、0.947,联合检测优于单一检测。结论 极/超低出生体重早产儿颅内出血受到多种因素影响,NLR、PLR、D-D水平可以成为极/超低出生体重早产儿颅内出血的辅助评估指标。

[关键词] 早产儿;极/超低出生体重;颅内出血;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;D-二聚体

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616(2025)02-0040-05

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.10

Analysis of influencing factors of intracranial hemorrhage and changes of NLR, PLR and D-D levels in extremely/ultra-low birth weight premature infants

WANG Zhiping BI Hongjuan LI Lingxiao

Neonatal Medical Center, Maternity and Child Healthcare of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi, Nanning 530000, China

[Abstract] Objective To analyze the influencing factors of intracranial hemorrhage and the changes of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet and lymphocyte ratio (PLR) and D-dimer (D-D) levels in extremely/ultra-low birth weight premature infants. **Methods** From June 2018 to June 2023, 464 cases of extremely/ultra-low birth weight premature infants admitted to the Maternity and Child Healthcare of Guangxi Zhuang Autonomous Region were selected as the research subjects, and were divided into bleeding group ($n=88$) and non-bleeding group ($n=376$) according to whether there was intracranial hemorrhage or not. The levels of NLR, PLR and D-D were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of intracranial hemorrhage in extremely/ultra-low birth weight premature infants, and ROC curve was drawn to analyze the predictive value of NLR, PLR and D-D levels for intracranial hemorrhage in extremely/ultra-low birth weight premature infants. **Results** The levels of NLR, PLR and D-D in bleeding group were higher than those in non-bleeding group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that gestational age ≤ 32 weeks ($OR=2.056$), vaginal delivery ($OR=1.982$), asphyxia ($OR=1.766$), elevated NLR ($OR=2.059$), elevated PLR ($OR=2.109$), and elevated D-D levels ($OR=2.040$) were all independent risk factors for intracranial hemorrhage in extremely/ultra-low birth weight premature infants ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of NLR,

[基金项目] 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20201060)。

PLR, D-D levels, and combined detection were 0.836, 0.836, 0.802, and 0.947, respectively, indicating that combined detection was superior to single detection. **Conclusion** Intracranial hemorrhage in extremely/ultra-low birth weight premature infants is influenced by multiple factors, and NLR, PLR, and D-D levels can serve as auxiliary evaluation indicators for intracranial hemorrhage in extremely/ultra-low birth weight premature infants.

[Key words] Premature infants; Extremely/ultra-low birth weight; Intracranial hemorrhage; Neutrophil to lymphocyte ratio; Platelet and lymphocyte ratio; D-dimer

颅内出血是早产儿多发的脑损伤疾病,其主要为脑室周围-脑室内出血,患儿多无相关症状及体征或仅有非特异性的神经系统指征,临床主要依靠头颅超声常规筛查检出,一旦诊治不及时,患儿容易出现神经系统后遗症^[1]。早产儿体内的凝血因子和凝血抑制剂远低于足月出生儿,其凝血功能处于一个较低的平衡状态,在围生期的相关因素影响下容易引发凝血功能异常,从而导致颅内出血^[2]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是一种易于检测的炎性标志物,能反映早产儿在不同刺激情况下的免疫状态,与多种心血管疾病的发生过程有关,在评估脑出血患者预后中具有较好的应用效果^[3]。血小板与淋巴细胞比值(platelet and lymphocyte ratio, PLR)是一种基于血小板与淋巴细胞数量的系统性炎性标志物,同样能够反映机体免疫应答信息,被应用于评估脑出血疾病的病情进展与预后^[4]。D-二聚体(D-dimer, D-D)是纤维蛋白的降解产物,常用于血栓性疾病的风险、疗效的评估,是血液高凝和血栓形成前期的重要标志物,对辅助诊断心血管疾病有重要临床应用价值^[5]。本研究通过分析极/超低出生体重早产儿颅内出血影响因素及NLR、PLR、D-D水平变化,为临床诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月至2023年6月广西壮族自治区妇幼保健院(本院)收治的464例极/超低出生体重早产儿作为研究对象。纳入标准:①均符合《早产临床诊断与治疗指南(2014)》^[6]关于早产的定义,28周≤胎龄<37周;②体重<1500g;③单胎妊娠。排除标准:①合并先天性心脏病;②合并遗传代谢病;③合并早发型败血症;④先天发育畸形。所有极/超低出生体重早产儿入院48h内进行头颅超声检查,根据有无颅内出血,分为出血组88例与无出血组376例。所有极/超低出生体重早产儿的家属或监护人均对本研究知情同意。

1.2 NLR、PLR、D-D检测

于入院24h内空腹状态下采集所有极/超低出生体重早产儿的静脉血4ml。取2ml静脉血以

迈瑞BC-6800型全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血常规并得出中性粒细胞计数、淋巴细胞计数与血小板计数,计算NLR、PLR数值。NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,PLR=血小板计数/淋巴细胞计数。取2ml静脉血以3000r/min(半径10cm)离心10min,取上层血浆,采用希森美康Cs5100型凝血仪(日本希森美康公司)检测D-D水平。

1.3 方法

收集可能对患儿颅内出血存在影响的相关因素,包括性别、胎龄、日龄、出生体重、分娩方式(阴道分娩、剖宫产)、羊水异常史、胎盘异常史、窒息及NLR、PLR、D-D水平等资料。窒息诊断标准^[7]:1min或5minApgar评分≤7分,未建立有效自主呼吸,且生后时脐动脉血气分析中,pH<7.00及碱剩余<-16.00mmol/L。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行独立样本 t 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;采用多因素logistic回归分析极/超低出生体重早产儿颅内出血的影响因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析NLR、PLR、D-D水平对极/超低出生体重早产儿颅内出血的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 极/超低出生体重早产儿颅内出血的单因素分析

两组患儿性别、日龄、出生体重、羊水异常史、胎盘异常史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组胎龄、分娩方式、窒息史比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);出血组NLR、PLR、D-D水平高于无出血组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 极/超低出生体重早产儿颅内出血影响因素的多因素logistic回归分析

以极/超低出生体重早产儿是否出现颅内出血为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的因素为自变量进行logistic回归分析。结果显示,胎

表1 极/超低出生体重早产儿颅内出血的单因素分析

因素	出血组 (n=88)	无出血组 (n=376)	χ^2/t 值	P 值
性别 [n (%)]			2.942	0.086
男	52 (59.09)	184 (48.94)		
女	36 (40.91)	192 (51.06)		
胎龄 [周, n (%)]			22.395	<0.001
≤ 32	76 (86.36)	224 (59.57)		
>32	12 (13.64)	152 (40.43)		
日龄 (d, $\bar{x} \pm s$)	1.57 ± 0.59	1.71 ± 0.73	1.675	0.094
出生体重 (g, $\bar{x} \pm s$)	1183.87 ± 96.83	1204.79 ± 99.79	1.780	0.076
分娩方式 [n (%)]			26.098	<0.001
阴道分娩	56 (63.64)	128 (34.04)		
剖宫产	32 (36.36)	248 (65.96)		
羊水异常史 [n (%)]			0.971	0.324
有	24 (27.27)	84 (22.34)		
无	64 (72.73)	292 (77.66)		
胎盘异常史 [n (%)]			1.798	0.566
有	20 (22.73)	56 (14.89)		
无	68 (77.27)	320 (85.11)		
窒息史 [n (%)]			29.420	<0.001
有	51 (57.95)	104 (27.66)		
无	37 (42.05)	272 (72.34)		
NLR ($\bar{x} \pm s$)	4.36 ± 1.24	2.69 ± 1.13	12.247	<0.001
PLR ($\bar{x} \pm s$)	59.73 ± 10.64	46.49 ± 8.48	12.525	<0.001
D-D (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.88 ± 0.33	0.54 ± 0.22	11.742	<0.001

注 NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; PLR: 血小板/淋巴细胞比值; D-D: D-二聚体

龄 ≤ 32 周、阴道分娩、有窒息史、NLR、PLR 以及 D-D 水平升高均是极/超低出生体重早产儿颅内出血的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 极/超低出生体重早产儿颅内出血影响因素的多因素 logistic 回归分析

因素	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95%CI	P 值
胎龄 (周)	≤ 32=0, >32=1	0.721	0.253	8.121	2.056	1.252 ~ 3.377	0.004
分娩方式	阴道分娩=0, 剖宫产=1	0.684	0.212	10.410	1.982	1.308 ~ 3.003	0.001
窒息史	有=0, 无=1	0.569	0.183	9.668	1.766	1.234 ~ 2.529	0.002
NLR	连续变量	0.722	0.237	9.281	2.059	1.294 ~ 3.276	0.002
PLR	连续变量	0.746	0.258	8.361	2.109	1.272 ~ 3.496	0.004
D-D (mg/L)	连续变量	0.713	0.227	9.866	2.040	1.307 ~ 3.183	0.002

注 NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; PLR: 血小板与淋巴细胞比值; D-D: D-二聚体

表3 NLR、PLR、D-D水平对极/超低出生体重早产儿颅内出血的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
NLR	3.34	0.836	0.788 ~ 0.884	78.4	70.5	<0.001
PLR	51.21	0.836	0.789 ~ 0.883	79.5	71.0	<0.001
D-D (mg/L)	0.67	0.802	0.741 ~ 0.862	73.9	70.2	<0.001
联合检测	/	0.947	0.906 ~ 0.968	88.6	86.4	<0.001

注 NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; PLR: 血小板与淋巴细胞比值; D-D: D-二聚体; AUC: 曲线下面积; “/” 为无数据

2.3 NLR、PLR、D-D水平对极/超低出生体重早产儿颅内出血的预测价值

ROC 曲线显示, NLR、PLR、D-D 水平及联合检测 AUC 分别为 0.836、0.836、0.802、0.947, 联合检测的预测价值高于单一检测指标, 见表 3、图 1。

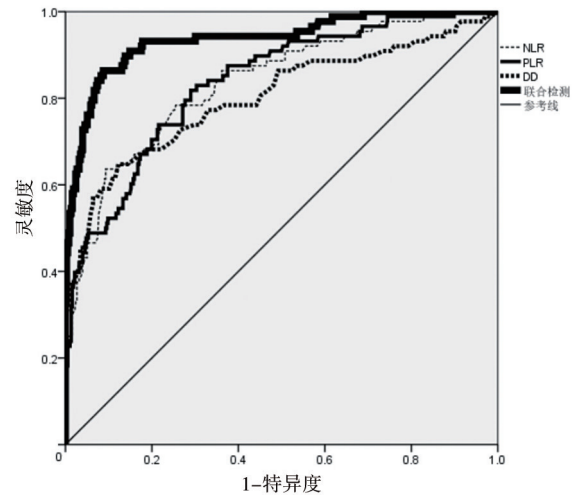


图1 NLR、PLR、D-D水平对极/超低出生体重早产儿颅内出血的 ROC 曲线分析

3 讨论

极/超低出生体重早产儿颅内出血主要包括脑实质出血、脑室周围-脑室内出血、小脑出血以及硬脑膜下出血等, 其中以脑室周围-脑室内出血发生率最高, 早期头颅彩超可以确诊, 如发生严重的颅内出血, 可引发脑室扩张、出血性梗死及脑积水等并发症^[8]。相关研究指出, 极/超低出生体重早产儿颅内出血的发生率达 52.1%, 而且胎龄越小、出生体重越

低,发生颅内出血的风险越高^[9]。因此,分析极/超低出生体重早产儿颅内出血的影响因素与相关细胞因子,对患儿的治疗与预后具有积极意义。

胎儿室管膜下的胚胎生发基质层是大脑内血流灌注最为丰富的区域,内部富含血管壁薄弱的毛细血管网,对脑血流量的变化、酸中毒及缺氧等反应尤其敏感,毛细血管网容易受到机体血流动力学波动的影响而发生崩解,引起胚胎生发层基质出血,继发引起脑室内出血^[10]。姚文等^[11]研究报道,极/超低出生体重早产儿室管膜下的胚胎生发基质层未发育成熟,加上大脑自我调节机制未能完全发挥调控作用,导致脑血流容易破坏室管膜下胚胎生发基质层的毛细血管网,引发颅内出血^[11]。韩茜等^[12]研究指出,阴道分娩的早产儿在通过狭窄的坐骨棘时,由于压力变化的影响,导致脑血流下降、血流再分配,引起基底膜蛋白缺失的生发基质出血,而且阴道分娩时第3产程延长容易导致胎儿发生缺氧酸中毒,引发颅内出血或加重已有的颅内出血。余在伟等^[13]研究表明,窒息会引发早产儿低氧缺血,使大脑细胞能量功能供应不足,导致细胞内酸中毒、钙离子内流以及氧化自由基大量生产,对大脑细胞膜、蛋白质与核酸造成严重损害,从而引发脑出血与缺血性损伤。本研究多因素 logistic 回归分析显示,胎龄 ≤ 32 周、阴道分娩、有出生窒息、NLR、PLR 以及 D-D 水平升高均是极/超低出生体重早产儿颅内出血的独立危险因素,与上述研究结果一致。提示临床应该重点关注低胎龄、阴道分娩及有出生窒息的早产儿,给予对症措施干预,减少颅内出血发生。

NLR 是结合中性粒细胞与淋巴细胞的炎性反应标志物,能够反映患者病情的严重程度。Kayalar 等^[14]研究指出,NLR 水平与极/超低出生体重早产儿发生颅脑出血密切相关,NLR 升高会增加脑出血患儿的死亡风险。Zhang 等^[15]研究表明,NLR 水平升高会促进释放炎症和细胞毒性介质,提高毛细血管通透性,增加脑损伤与脑出血的可能。本研究结果表明,出血组的 NLR 水平高于无出血组。这可能是由于颅脑出血引起机体交感神经兴奋,通过刺激上丘脑-垂体-肾上腺轴,增加肾上腺素、肾上腺皮质激素及去甲肾上腺素等激素分泌,使外周血中性粒细胞计数升高与淋巴计数降低,导致 NLR 水平升高^[16]。PLR 是结合血小板与淋巴细胞的炎性标志物。Lukito 等^[17]研究认为,脑出血患者体内淋巴计数下降与出血区域淋巴细胞失活相关,导致机体免疫力下降,对炎症反应的防御能力降低,而炎症因子会造成 PLR 水平改变,血小板通过合成释放多种严重介质,参与脑出血

进程。Bolton 等^[18]研究发现,脑出血会导致患者体内 PLR 水平快速上升。本研究结果证实,出血组的 PLR 水平高于无出血组,提示极/超低出生体重早产儿颅内出血与 PLR 水平相关。D-D 是纤维蛋白的降解产物之一,能够反映纤溶活性。高亮等^[19]研究指出,D-D 水平异常升高可能会引起凝血功能异常,增加颅内出血的发生风险。闫学爽等^[20]研究表明,D-D 水平增高与早产儿颅内出血严重程度相关。本研究结果显示,出血组的 D-D 水平高于无出血组。分析原因可能是极/超低出生体重早产儿发生颅内出血后,体内的血小板通过多种途径激活凝血酶,促使血液凝固,导致纤溶系统功能异常,导致 D-D 水平升高。本研究进一步验证 NLR、PLR、D-D 水平对极/超低出生体重早产儿颅内出血的预测价值,结果显示各单一指标均可进行预测。提示 NLR、PLR、D-D 可作为极/超低出生体重早产儿颅内出血的评估指标,且联合检测可提高预测的灵敏度和特异度。

综上所述,极/超低出生体重早产儿颅内出血受到多种因素影响,NLR、PLR、D-D 水平可以成为极/超低出生体重早产儿颅内出血的辅助评估指标。本研究为单中心研究且样本量较少,可能对结果造成一定偏倚,未来仍需进一步增加样本量并进行多中心研究。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Perlman JM. Periventricular- intraventricular hemorrhage in the premature infant-A historical perspective[J]. *Semin Perinatol*, 2022, 46(5): 1515-1591.
- [2] 陈丹, 陈丽萍, 包蕾. 中早期早产儿生后早期凝血功能异常的危险因素及结局分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(9): 1095-1099.
- [3] Li L, Zhang H, Feng GL. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts in-Hospital Mortality in Intracerebral Hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(8): 106611.
- [4] Yun S, Jun Yi H, Hoon Lee D, et al. Clinical significance of platelet to neutrophil ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 92: 49-54.
- [5] 潘晓虎, 朱发勇, 邱凯, 等. 血浆 D-二聚体水平对急性缺血性脑卒中颅内动脉粥样硬化性大血管闭塞的预测价值[J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32(1): 9-13.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(7):

- 481-485.
- [7] 中华医学会围产医学分会新生儿复苏学组. 新生儿脐动脉血气分析临床应用专家共识(2021)[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(6): 401-405.
- [8] Zhang Y, Liu D, Mao Y, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring to predict periventricular-intraventricular haemorrhage and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2023, 7(1): e001859.
- [9] 王晓莉, 杨琳, 沈彩琴. 延迟断脐对中晚期早产儿早期发生黄疸和颅内出血的影响[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(3): 338-342.
- [10] Reardon T, Koller G, Kortz MW, et al. Pharmacological neuroprotection and clinical trials of novel therapies for neonatal peri-intraventricular hemorrhage: a comprehensive review[J]. *Acta Neurol Belg*, 2022, 122(2): 305-314.
- [11] 姚文, 郑慧, 刘云. 颅脑超声在新生儿脑室周围-脑室内出血中的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(11): 1835-1838.
- [12] 韩茜, 王燕侠, 王永军, 等. 早产儿脑室周围-脑室内出血之母源性因素研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(1): 91-94.
- [13] 余在伟, 刘光辉, 张健, 等. 早产极低出生体质量儿脑室周围-脑室内出血相关因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(3): 471-475.
- [14] Kayalar AE, Çakmak Çelik F, Köylü RC, et al. Increased Neutrophil Lymphocyte Ratio Could be Predictive for Higher Mortality in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2023, 175: e1191-e1196.
- [15] Zhang Y, Yang Y, Long S, et al. Assessment of peripheral blood cell inflammatory markers in patients with chronic subdural hematoma[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 191: 105738.
- [16] 金子凡, 冯娟. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对原发性急性脑出血患者短期预后的预测作用[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(5): 236-240, 253.
- [17] Lukito PP, July J, Suntoro VA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicted cerebral infarction and poor discharge functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A propensity score matching analysis[J]. *Surg Neurol Int*, 2023, 14: 182.
- [18] Bolton WS, Gharial PK, Akhunbay-Fudge C, et al. Day 2 neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 52(3): E4.
- [19] 高亮, 林新祝, 吴倩倩, 等. 不同胎龄早产儿凝血功能及出血性疾病的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 120-124.
- [20] 闫学爽, 肖娜娜, 陈源, 等. 不同胎龄早产儿颅内出血PT、APTT、DD、FIB水平与颅内出血的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7): 1221-1224.
- (收稿日期: 2024-06-15)

(上接第 19 页)

- [25] Zhang X, Qu H, Yang T, et al. Astragaloside IV attenuate MI-induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling by inhibiting ROS/caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(21): 2309-2322.
- [26] Jiang C, Li D, Chen L, et al. Quercetin ameliorated cardiac injury via reducing inflammatory actions and the glycerophospholipid metabolism dysregulation in a diabetic cardiomyopathy mouse model[J]. *Food Funct*, 2022, 13(14): 7847-7856.
- [27] 赵雅欣, 范奕好, 程阳, 等. 白藜芦醇通过调控 NLRP3/caspase-1 信号通路抑制 H₂O₂ 诱导的心肌纤维化[J]. 重庆医学, 2021, 50(21): 3612-3616.
- [28] 赵学飞, 陈凯. 冬凌草甲素对大鼠心肌梗死后心肌细胞凋亡和纤维化及 NLRP3 炎性通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(15): 2064-2071, 2180.
- (收稿日期: 2024-05-09)