

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.12.1344

· 论 著 ·

脐动脉血促红细胞生成素水平与早产儿围产期因素的相关性及临床意义

王思璐¹, 刘江勤², 黄丽萍², 乔晓红¹, 谢晓恬^{1*}

1. 同济大学附属同济医院儿科, 上海 200065
2. 同济大学附属第一妇婴保健院新生儿科, 上海 201204

[摘要] **目的** 探讨脐动脉血促红细胞生成素(EPO)水平与早产儿围产期因素的相关性及其临床意义。**方法** 收集2019年1月至2019年6月在同济大学附属第一妇婴保健院东院出生的107名新生早产儿脐动脉血,用酶联免疫吸附试验(ELISA)和化学发光分析法分别检测脐动脉血EPO和铁蛋白水平。依据脐动脉血EPO水平四分位数将早产儿分为3组:低位组、中位组、高位组。分析脐动脉血EPO水平与早产儿围产期因素(出生胎龄、出生体重等)、常见并发症[早产儿贫血(AOP)、坏死性小肠结肠炎(NEC)、动脉导管未闭(PDA)和房间隔缺损(ASD)等]、孕母条件等临床特征的关系。**结果** 107名新生早产儿脐动脉血EPO水平为5.94~137.18 mU/mL,中位数为23.51(14.60, 51.28) mU/mL,低位(脐动脉血EPO水平<14.60 mU/mL)组26例、中位(14.60~51.27 mU/mL)组54例、高位(≥ 51.28 mU/mL)组27例。单因素分析显示,低位组的早产儿出生胎龄低于中位组和高位组,孕母年龄高于中位组和高位组,自然受孕率低于高位组,早产儿出生后持续气道正压通气(CPAP)使用率高于中位组(P 均<0.05);中位组早产儿脐动脉血铁蛋白水平高于高位组(P <0.05);高位组早产儿AOP的发生率高于中位组(P <0.05)。多重线性回归分析显示,脐动脉血EPO水平与新生早产儿出生胎龄及孕母自然受孕率均呈正相关(P 均<0.01)。Logistic回归多因素分析显示,自然受孕率越高早产儿脐动脉血EPO水平越高,自然分娩率越高脐动脉血EPO水平越低(P 均<0.05);脐动脉血EPO水平越高,PDA、NEC发生风险越低,ASD发生风险越高(P 均<0.05)。**结论** 受孕方式与分娩方式是脐动脉血EPO水平的影响因素,监测脐动脉血EPO水平有助于判断早产儿AOP、PDA、ASD、NEC等常见并发症的发生情况。

[关键词] 脐动脉血;促红细胞生成素;早产儿;围产期学;并发症**[中图分类号]** R 722.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)12-1344-06

Correlation between umbilical artery erythropoietin level and perinatal factors in premature infants and its clinical significance

WANG Si-lu¹, LIU Jiang-qin², HUANG Li-ping², QIAO Xiao-hong¹, XIE Xiao-tian^{1*}

1. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China
2. Department of Neonatology, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University, Shanghai 201204, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between umbilical artery blood erythropoietin (EPO) level and perinatal factors in premature infants and its clinical significance. **Methods** Umbilical artery blood samples from 107 premature infants born in the Eastern Branch of Shanghai First Maternity and Infant Hospital of Tongji University between Jan. 2019 and Jun. 2019 were collected. The levels of EPO and ferritin were measured by ELISA and chemiluminescence assay, respectively. The 107 infants were divided into three groups according to the quartile EPO level: low level group, medium level group and high level group. The relationship between umbilical artery blood EPO level and gestational age, birth body mass and other perinatal factors, the incidence of anemia of prematurity (AOP), necrotizing enterocolitis (NEC), patent ductus arteriosus (PDA) and atrial septal defect (ASD) in premature infants, and the clinical characteristics of pregnant mothers was analyzed. **Results** The EPO level of umbilical artery blood in 107 newborn premature infants was 5.94-137.18 mU/mL, and the median level was 23.51 (14.60, 51.28) mU/mL. There were 26 cases in the low level group (the EPO level < 14.60 mU/mL), 54 in the medium level group (14.60-51.27 mU/mL), and 27 cases in the high level group (≥ 51.28 mU/mL). Univariate analysis showed that the gestational age of the infants in the low level group was significantly

[收稿日期] 2019-09-11 **[接受日期]** 2019-10-30**[基金项目]** 上海市先进适宜技术推广项目(2013SY073)。Supported by Advanced Technology Project Suitable for Promotion of Shanghai (2013SY073)。**[作者简介]** 王思璐, 硕士生。E-mail: 419213066@qq.com***通信作者**(Corresponding author)。Tel: 021-66112327, E-mail: xtxie@163.com

lower than those in the medium level group and the high level group (both $P < 0.05$), the age of the pregnant mothers was significantly higher than those in the medium level group and the high level group (both $P < 0.05$), the natural pregnancy rate was significantly lower than that in the high level group ($P < 0.05$), and the continuous positive airway pressure (CPAP) usage rate of the infants was significantly higher than that in the medium level group ($P < 0.05$). The ferritin level of umbilical artery blood was significantly higher in the midium level group than that in the high level group ($P < 0.05$). The incidence of AOP in the high level group was significantly higher than that in the midium level group ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that the EPO level of umbilical artery blood was positively correlated with the gestational age of newborn premature infants and the natural pregnancy rate of pregnant mothers (both $P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that the higher the natural pregnancy rate, the higher the level of EPO in umbilical artery blood, and the higher the natural delivery rate, the lower the level of EPO in umbilical artery blood. The risks of PDA and NEC decreased and the risk of ASD increased with the increase of EPO level in umbilical artery blood (all $P < 0.05$). **Conclusion** Conception method and delivery mode are the influencing factors of EPO level in umbilical artery blood. Monitoring the EPO level of umbilical artery blood is helpful to diagnose the common complications such as AOP, PDA, ASD and NEC in premature infants.

[Key words] umbilical artery blood; erythropoietin; premature infants; perinatology; complications

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(12): 1344-1349]

促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 在胎儿和新生儿体内具有多种功能, 除作为红细胞生成的主要调节因子外, 对新生儿神经系统 (大脑结构与功能)、消化系统、视网膜及心血管系统等脏器的发育也有促进和保护作用^[1-4]。母体血浆 EPO 不能通过胎盘屏障进入胎儿体内, 因此胎儿自身 EPO 水平将可能影响胎儿脏器的正常发育和生理机能的成熟, 对早产儿的影响可能更显著^[1], 可作为早产儿临床潜在参考指标, 但相关报道较少^[1-2,5]。本研究通过检测早产儿脐动脉血 EPO 水平, 探讨脐动脉血 EPO 水平与早产儿围产期因素、常见并发症等的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 1 月至 2019 年 6 月于同济大学附属第一妇婴保健院东院出生的活产新生早产儿作为研究对象, 排除溶血、出血性疾病患儿共纳入 107 例, 男 55 例, 女 52 例; 平均出生胎龄为 32.3 周, 范围为 29.6~33.6 周; 平均出生体质量为 1 700 g, 范围为 1 250~1 941 g。本研究通过同济大学附属第一妇婴保健院医学伦理委员会审批, 所有患儿家属均同意参与本研究并签署了书面知情同意书。

1.2 样本收集、处理及检测 共收集 132 例早产儿的脐动脉血样本, 其中 25 例因样本溶血、脐带过细等原因未收集到合格样本, 最终获得合格样本 107 例。脐动脉血样本均由同济大学附属第一妇婴保健院东院脐动脉血样本库贮存备查。抽取出生时早产儿脐动脉血 2 mL, 置于普通采血管中, 离心、

分离上层血清 1 mL, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待检。用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测脐动脉血 EPO 水平, ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司; 用化学发光分析法检测脐动脉血铁蛋白水平, 试剂盒购自北京安图生物科技有限公司。操作方法严格按说明书所示。

1.3 病例资料收集 设计早产儿信息统计表, 收集以下临床资料: 早产儿出生日期、性别、出生胎龄、出生体质量, 孕母年龄、胎次、产次、受孕方式 (自然受孕或人工受孕)、孕期并发症、分娩方式 (自然分娩或选择性剖宫产)、胎膜早破和产前地塞米松使用情况, 以及早产儿 Apgar 评分 (1 min、5 min)、出生时外周血红蛋白、出生时脐动脉血铁蛋白水平、出生后持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 使用率、并发症 [如早产儿贫血 (anemia of prematurity, AOP)、新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP)、新生儿支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 和房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 等] 的发生情况。

1.4 分组标准 依据脐动脉血 EPO 水平四分位数将新生早产儿分为 3 组: 低位组 (脐动脉血 EPO 水平处于低水平位的 25%)、中位组 (处于 25% 至 75% 之间)、高位组 (处于高水平位的 25%)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行统计

学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 Scheffe 法; 呈偏态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多重线性回归分析各因素的相关性, 采用 logistic 回归行多因素分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 脐动脉血 EPO 检测结果 107 名新生早产儿的脐动脉血 EPO 水平为 5.94~137.18 mU/mL, 中位数为 23.51 (14.60, 51.28) mU/mL, 低位 (<14.60 mU/mL) 组 26 例、中位 (14.60~51.27 mU/mL) 组 54 例、高位 (≥ 51.28 mU/mL) 组 27 例。

2.2 脐动脉血 EPO 水平与围产期因素和新生早产儿临床特征的单因素分析 脐动脉血 EPO 水平与新生早产儿出生胎龄、脐动脉血铁蛋白水平、CPAP 使用率及孕母年龄、受孕方式有关 ($H=6.909$ 、 $H=6.216$ 、 $\chi^2=6.867$ 、 $H=6.655$ 、 $\chi^2=8.930$, $P=0.032$ 、 0.045 、 0.032 、 0.036 、 0.012)。多重比较显示, 脐动脉血 EPO 水平低位组的新生早产儿的平均出生胎龄低于中位组和高位组 ($Z=-2.531$ 、 -2.059 , $P=0.011$ 、 0.039), 孕母平均年龄高于中位组和高位组 ($Z=2.423$ 、 2.214 , $P=0.015$ 、 0.027), 孕母自然受孕率低于高位组 ($Z=-2.656$, $P=0.008$), 早产儿出生后 CPAP 使用率高于中位组 ($Z=6.852$, $P=0.009$); 中位组的新生早产儿脐动脉血铁蛋白水平高于高位组 ($Z=2.435$, $P=0.015$)。其余指标在 3 组间差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 脐动脉血 EPO 水平与围产期因素和新生早产儿临床特征的单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of EPO level in umbilical artery blood and perinatal factors and clinical characteristics of newborn premature infants

Index	Low level group N=26	Medium level group N=54	High level group N=27	Statistic	P value
Normal information					
Gestational age (week), $M(Q_L, Q_U)$	30.8 (28.4, 33.0)	32.3 (30.2, 34.1)	33.0 (31.3, 33.6)*	$H=6.909$	0.032
Birth body mass m/g , $M(Q_L, Q_U)$	1 528 (1 284, 1 913)	1 710 (1 265, 1 940)	1 805 (1 244, 2 023)	$H=2.440$	0.295
Male n (%)	15 (57.7)	26 (48.1)	14 (51.9)	$\chi^2=0.643$	0.725
Mother age (year), $M(Q_L, Q_U)$	33 (30, 37)	31 (29, 33)*	30 (28, 32)*	$H=6.655$	0.036
Perinatal factor					
Gravida times $M(Q_L, Q_U)$	2 (1, 3)	2 (1, 2)	1 (1, 3)	$H=0.331$	0.848
Delivery times $M(Q_L, Q_U)$	1.0 (1.0, 1.3)	1.0 (1.0, 1.3)	1.0 (1.0, 1.0)	$H=0.494$	0.781
Maternal comorbidity n (%)	13 (50.0)	22 (40.7)	15 (55.6)	$\chi^2=1.735$	0.420
Natural pregnancy n (%)	12 (46.2)	27 (50.0)	22 (81.5)**	$\chi^2=8.930$	0.012
Natural delivery n (%)	10 (38.5)	15 (27.8)	6 (22.2)	$\chi^2=1.773$	0.412
PROM n (%)	8 (30.8)	23 (42.6)	9 (33.3)	$\chi^2=1.301$	0.522
Prenatal Dex use n (%)	15 (57.7)	25 (46.3)	12 (44.4)	$\chi^2=1.162$	0.559
Apgar score $M(Q_L, Q_U)$					
1 min	9.0 (6.5, 9.0)	8.0 (8.0, 9.0)	9.0 (8.0, 9.0)	$H=2.687$	0.261
5 min	9.0 (8.3, 9.0)	9.0 (9.0, 9.0)	9.0 (9.0, 10.0)	$H=1.352$	0.509
Peripheral Hb $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	185.51 \pm 33.97	181.24 \pm 30.31	189.06 \pm 29.78	$F=0.539$	0.653
Umbilical artery SF $\rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$, $M(Q_L, Q_U)$	65.2 (43.4, 103.5)	76.6 (39.3, 138.2)	48.0 (24.6, 72.9) Δ	$H=6.216$	0.045
CPAP use n (%)	24 (92.3)	35 (64.8)**	20 (74.1)	$\chi^2=6.867$	0.032

Low level group: EPO level in umbilical artery blood < 14.60 mU/mL; Medium level group: EPO level in umbilical artery blood is 14.60-51.27 mU/mL; High level group: EPO level in umbilical artery blood ≥ 51.28 mU/mL. EPO: Erythropoietin; PROM: Premature rupture of membrane; Dex: Dexamethasone; Hb: Hemoglobin; SF: Serum ferritin; CPAP: Continuous positive airway pressure; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs low level group; $\Delta P < 0.05$ vs medium level group

2.3 脐动脉血 EPO 水平与围产期因素多重线性回归分析 在单因素分析的基础上, 对脐动脉血 EPO 水平与围产期因素进行多重线性回归分析, 结果显示回归模型差异有统计学意义 [$F(5, 86) = 4.279$, $P < 0.01$, 调整 $R^2 = 0.153$]. 见表 2, 脐动脉血 EPO 水平与新生早产儿出生胎龄及孕母自然受孕率均呈正相关, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01).

表 2 脐动脉血 EPO 水平与围产期因素多重线性回归分析

Tab 2 Multiple linear regression analysis of EPO level in umbilical artery blood and perinatal factors

Variable	B	SE	β	P value
Constant	-0.601	1.368		
Gestational age	0.098	0.037	0.339	0.009
Natural pregnancy	0.496	0.143	0.347	0.001

EPO: Erythropoietin; B: Regression coefficient; SE: Standard error; β : Standardized regression coefficient

2.4 脐动脉血 EPO 水平与常见并发症相关性的单因素分析 在 107 例新生早产儿中, NRDS、AOP、NEC、ROP、BPD、PDA、ASD 的发生率分别为 57.0% (61/107)、28.0% (30/107)、5.6% (6/107)、6.5% (7/107)、5.6% (6/107)、42.1% (45/107)、65.4% (70/107)。单因素分析显示, 脐动脉血 EPO 水平与 AOP 发生有关, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.124$, $P = 0.047$); 多重比较显示脐动脉血 EPO 水平高位组的新生早产儿 AOP 发生率高于中位组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.116$, $P = 0.013$), 而低位组与中位组、高位组比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。脐动脉血 EPO 水平与新生早产儿其他常见并发症如 ROP、NEC 和先天性心脏病等的发生无关, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 3。

表 3 脐动脉血 EPO 水平与新生早产儿常见并发症发生情况的单因素分析

Tab 3 Univariate analysis of EPO level in umbilical artery blood and incidence of common complications of newborn premature infants

Complication	n (%)			χ^2 value	P value
	Low level group N=26	Medium level group N=54	High level group N=27		
NRDS	14 (53.8)	30 (55.6)	17 (63.0)	0.543	0.762
AOP	8 (30.8)	10 (18.5)	12 (44.4)*	6.124	0.047
NEC	3 (11.5)	3 (5.6)	0	3.332	0.189
ROP	2 (7.7)	4 (7.4)	1 (3.7)	0.478	0.787
BPD	0	5 (9.3)	1 (3.7)	3.176	0.204
PDA	13 (50.0)	23 (42.6)	9 (33.3)	1.523	0.467
ASD	17 (65.4)	32 (59.3)	21 (77.8)	2.729	0.256

Low level group: EPO level in umbilical artery blood < 14.60 mU/mL; Medium level group: EPO level in umbilical artery blood is 14.60-51.27 mU/mL; High level group: EPO level in umbilical artery blood ≥ 51.28 mU/mL. EPO: Erythropoietin; NRDS: Neonatal respiratory distress syndrome; AOP: Anemia of prematurity; NEC: Necrotizing enterocolitis; ROP: Retinopathy of prematurity; BPD: Bronchopulmonary dysplasia; PDA: Patent ductus arteriosus; ASD: Atrial septal defect. * $P < 0.05$ vs medium level group

2.5 脐动脉血 EPO 水平与围产期因素和常见并发症的 logistic 回归分析 见表 4, 对脐动脉血 EPO 水平与围产期因素进行 logistic 回归多因素分析显示, 脐动脉血 EPO 水平与孕母受孕方式和分娩方式有关, 自然受孕率越高早产儿脐动脉血 EPO 水平越高 [比值比 (odds ratio, OR) = 3.677, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 1.636 ~ 8.273, $\chi^2 = 9.914$, $P = 0.002$], 自然分娩率越高早产儿脐动脉血 EPO 水平越低 (OR = 0.345, 95% CI: 0.154 ~ 0.866, $\chi^2 = 5.227$, $P = 0.022$)。对受孕方

式与分娩方式进行 χ^2 检验, 自然受孕者自然分娩率高于人工受孕者 [41.0% (25/61) vs 13.0% (6/46)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.948$, $P = 0.002$)。

见表 4, 对脐动脉血 EPO 水平与新生早产儿常见并发症进行 logistic 回归多因素分析显示, 脐动脉血 EPO 水平与 NEC、PDA、ASD 的发生有关, 早产儿 NEC 发生率越高脐动脉血 EPO 水平越低 (OR = 0.178, 95% CI: 0.032 ~ 0.982, $\chi^2 = 3.921$, $P = 0.048$), PDA 发生率越高脐动脉血

EPO水平越低 ($OR=0.301$, 95% $CI: 0.112\sim 0.807$, $\chi^2=5.689$, $P=0.017$), ASD发生率越高脐动脉血

EPO水平越高 ($OR=3.152$, 95% $CI: 1.137\sim 8.750$, $\chi^2=4.863$, $P=0.027$)。

表4 脐动脉血EPO水平与围产期因素和新生早产儿常见并发症的logistic回归多因素分析

Tab 4 Multivariate logistic regression analysis of EPO level in umbilical artery blood and perinatal factors and common complications of newborn premature infants

Variable	B	SE	Wald χ^2 value	P value	OR (95% CI)
Perinatal factor					
Natural pregnancy	1.302	0.414	9.914	0.002	3.677 (1.636, 8.273)
Natural delivery	-1.008	0.441	5.227	0.022	0.345 (0.154, 0.866)
Complication					
AOP	0.824	0.463	3.170	0.075	2.280 (0.920, 5.652)
NEC	-1.727	0.872	3.921	0.048	0.178 (0.032, 0.982)
ROP	-0.496	0.796	0.388	0.533	0.609 (0.128, 2.898)
PDA	-1.201	0.503	5.689	0.017	0.301 (0.112, 0.807)
ASD	1.148	0.521	4.863	0.027	3.152 (1.137, 8.750)

EPO: Erythropoietin; AOP: Anemia of prematurity; NEC: Necrotizing enterocolitis; ROP: Retinopathy of prematurity; PDA: Patent ductus arteriosus; ASD: Atrial septal defect; B: Regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

3 讨论

EPO是由165个氨基酸组成的糖蛋白激素,受多种因素调控,其中主要影响因素是血红蛋白含量和组织缺氧程度^[6-7]。本研究单因素分析结果显示,脐动脉血EPO水平与新生早产儿AOP发生率呈正相关,考虑是由于EPO不能通过胎盘屏障进入胎儿体内,脐动脉血中EPO由胎儿自身产生,而胎儿发生AOP时低氧刺激可促进EPO产生^[1-2]。但胎儿出生后,氧合作用改善使体内EPO生成相对减少,同时出生后数月内,体内EPO仍主要由肝脏合成,而新生儿发生AOP时肝脏对血红蛋白下降和组织缺氧等刺激因素相对不敏感,导致EPO生成不足^[3-4,6]。表明早产儿若脐动脉血EPO水平高且出生后内源性EPO水平不足提示其可能发生AOP。因此,明确早产儿脐动脉血EPO水平与出生后内源性EPO变化,有助于判断AOP发生情况从而尽早采取干预措施。

研究表明,早产儿出生胎龄越小脐动脉血EPO水平越低;自然分娩的新生早产儿脐动脉血EPO水平高于选择性剖宫产者,考虑是自然分娩中早产儿经产道挤压导致的短暂缺氧使EPO合成增加^[8]。本研究中,单因素分析显示分娩方式对脐动脉血EPO水平无明显影响,但多因素分析显示自然分娩的早产儿脐动脉血EPO水平低,与文献报道^[8]不一致,考虑可能因样本量、病例来源等不同所致,因此仍需进一步研究。本研究结果还显示脐动脉血

EPO水平与自然受孕率呈正相关,自然受孕出生的早产儿脐动脉血EPO水平较高,并且自然受孕者自然分娩率高于人工受孕者,表明孕母受孕方式也会影响脐动脉血EPO水平。

NEC是一种常见的威胁新生儿生命的疾病,是极低出生体质量儿死亡的主要原因之一,死亡率为20%~30%^[9-10]。已有研究表明,内源性EPO水平增高可降低NEC的发生率^[3]。本研究logistic回归多因素分析也显示早产儿NEC发生率越高脐动脉血EPO水平越低,并且PDA发生率越高脐动脉血EPO水平越低,ASD发生率越高脐动脉血EPO水平越高。国外研究表明,严重贫血或输血次数过多会增加NEC的发生风险^[10]。EPO对胎儿胃肠道发育有一定保护作用,也有保护心肌免受缺血/再灌注损伤的作用,而输注红细胞存在感染、输血相关并发症、溶血等诸多风险,因此使用重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)治疗AOP不仅可降低输血相关风险,也可能减少NEC的发生^[1-4,11-13]。国外研究显示,患有先天性心脏病的新生儿发生NEC的概率是未患先天性心脏病的足月儿的10~100倍^[14]。由此可见,伴有先天性心脏病的早产儿脐动脉血EPO水平越低,发生NEC的可能性越大,更需考虑使用rhEPO以减少NEC的发生,但rhEPO的使用时间、使用方法、疗效及可行性仍需大样本、前瞻性临床试验进一步明确。

本研究单因素分析显示,ROP的发生率在不

同脐动脉血 EPO 水平早产儿之间差异无统计学意义, 但既往研究表明高内源性 EPO 水平会导致视网膜病变的风险增加^[2,4], 因此 ROP 与早产儿脐动脉血 EPO 水平的关系仍需进一步研究。目前 EPO 与神经系统的相关性是国内外研究热点。研究表明早期大剂量使用外源性 EPO 能够发挥神经保护作用^[4,15], 脐动脉血 EPO 水平和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 水平可以预测脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH) 的发生^[16]; 还有研究表明 IL-6 升高可预测再生障碍性贫血患儿对免疫抑制治疗的反应^[17]。但本研究中, 由于纳入的早产儿均未发生 IVH、新生儿缺血缺氧性脑病等脑损伤疾病, 故需进一步研究脐动脉血 EPO 水平与缺血缺氧性脑损伤的相关性。

综上所述, 监测脐动脉血 EPO 水平对早产儿常见并发症的随访有着重要意义, 有助于判断早产儿 AOP、NEC、ROP、PDA、ASD 等常见并发症的发生情况。由于孕母受孕方式与分娩方式对脐动脉血 EPO 水平有一定影响, 提示临床检测脐动脉血 EPO 水平时应结合受孕方式和分娩方式以综合判断其价值。

[参 考 文 献]

- [1] KORZENIEWSKI S J, PAPPAS A. Endogenous erythropoietin[J]. *Vitam Horm*, 2017, 105: 39-56.
- [2] HOLM M, SKRANES J, DAMMANN O, FICHOVA R N, ALLRED E N, LEVITON A. Systemic endogenous erythropoietin and associated disorders in extremely preterm newborns[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016, 101: F458-F463.
- [3] OHLSSON A, AHER S M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11: CD004863. doi: 10.1002/14651858.CD004863.pub5.
- [4] AHER S M, OHLSSON A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2: CD004868. doi: 10.1002/14651858.CD004868.pub5.
- [5] KORLESKY C, KLING P J, PHAM D Q D, OVASAPYAN A A, LEYNS C E G, WEBER M B, et al. Cord blood erythropoietin and hepcidin reflect lower newborn iron stores due to maternal obesity during pregnancy[J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36: 511-516.
- [6] ASADA N. Tubular immaturity causes erythropoietin-deficiency anemia of prematurity in preterm neonates[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8: 4448. doi: 10.1038/s41598-018-22791-y.
- [7] JELKMANN W. Erythropoietin[J]. *Front Horm Res*, 2016, 47: 115-127.
- [8] SEIKKU L, STEFANOVIC V, RAHKONEN P, TERAMO K, PAAVONEN J, TIKKANEN M, et al. Amniotic fluid and umbilical cord serum erythropoietin in term and prolonged pregnancies[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 233: 1-5.
- [9] RICH B S, DOLGIN S E. Necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Rev*, 2017, 38: 552-559.
- [10] MAHESHWARI A, PATEL R M, CHRISTENSEN R D. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2018, 27: 47-51.
- [11] YASMEEN B H N, AKHTER S, AKHTER F, JAHAN R, HASSAN M, HOQUE M M. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) reduces transfusion requirements in anaemia of prematurity[J]. *Northern International Medical College Journal*, 2015, 6: 53-56.
- [12] CHOLETTE J M, NORONHA S A, SEGATCHIAN J, BLUMBERG N. Indications for red cell transfusions in pediatric patients[J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57: 342-346.
- [13] NEKOUAI A, BLAISE G. Erythropoietin and nonhematopoietic effects[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353: 76-81.
- [14] BAXIA C, JOSEPHSON C D, IANNUCCI G J, MAHLE W T. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of red blood cell transfusions[J]. *Pediatr Cardiol*, 2014, 35: 1024-1029.
- [15] FISCHER H S, REIBEL N J, BÜHRER C, DAME C. Prophylactic early erythropoietin for neuroprotection in preterm infants: a meta-analysis[J/OL]. *Pediatrics*, 2017, 139: e20164317. doi: 10.1542/peds.2016-4317.
- [16] KHOSRAVI N, BADAMCHI A, KHALESINI N, TABATABAEE A, NAGHDALIPOUR M, ASGARIAN R. Measurement of interleukin-6 (IL-6) and erythropoietin (EPO) in umbilical cords of preterm infants with intraventricular hemorrhage in two hospitals in Tehran[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30: 1847-1850.
- [17] LU S, QIAO X, XIE X. Elevated serum interleukin-6 predicts favorable response to immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 39: 614-617.

[本文编辑] 杨亚红