

· 论著 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.07.009

超早产儿出生后不同日龄发生中/重度支气管肺发育不良的预测模型构建

古健, 樊雨薇, 龙欢, 夏昌顺, 范斯滢, 李苑, 钟怡, 钟鑫琪✉

(广州医科大学附属第三医院新生儿科 广东省产科重大疾病重点实验室 广东省妇产疾病临床医学研究中心 粤港澳母胎医学高校联合实验室, 广东 广州, 510150)

【摘要】 目的 构建超早产儿出生后不同日龄发生中/重度支气管肺发育不良(BPD)的预测模型。方法 回顾性选取2017年9月至2019年12月期间在广州医科大学附属第三医院出生、胎龄<28周且诊断为BPD的超早产儿为研究对象,分为轻度BPD和中/重度BPD 2组,将单因素分析中 $P < 0.05$ 变量纳入多因素Logistic回归进行风险评估分析,建立早期预测模型,进行验证并评估预测效能。结果 共纳入研究对象90例,其中轻度BPD组和中/重度BPD组分别为58例(64.4%)和32例(35.6%)。多因素Logistic回归分析结果显示,超早产儿出生后7日龄影响中/重度BPD发生的因素有出生体质量、孕母孕前 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、出生后1分钟Apgar评分 ≤ 7 分和肺炎。14日龄危险因素有子痫前期、孕母孕前 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、肺炎和具有血流动力学意义动脉导管未闭(hsPDA)。28日龄危险因素有子痫前期、孕母孕前 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、有创机械通气时间和hsPDA。生后7、14和28日龄预测模型的ROC曲线下AUC值分别为0.864(95%CI 0.776~0.952)、0.860(95%CI 0.774~0.946)和0.863(95%CI 0.783~0.944)。基于高危因素构建列线图模型,校准后曲线接近参考线,预测值与实际值接近,模型具有较好的校准度。结论 超早产儿生后第7、14、28日龄时发生中/重度BPD的危险因素略有差别,主要集中在出生体质量、孕母孕前 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、生后1分钟Apgar评分 ≤ 7 分、肺炎、子痫前期、hsPDA和有创机械通气天数等指标,根据不同因素所构建的不同时间点的预测模型均具有较好的预测价值,可以为临床提供指导。

【关键词】 超早产儿; 支气管肺发育不良; 危险因素; 预测模型

Constructing prediction models for the moderate/severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants at different days after birth

GU Jian, FAN Yuwei, LONG Huan, XIA Changshun, FAN Siying, LI Yuan, ZHONG Yi, ZHONG Xinqi✉

(Department of Neonatology, the Third Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Major Obstetric Diseases, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology, Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area Higher Education Joint Laboratory of Maternal-Fetal Medicine, Guangzhou 510150, China)

Corresponding author: ZHONG Xinqi, E-mail: zhongxq2016@gzhmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To construct prediction models for moderate/severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) in extremely preterm infants at different days after birth. **Methods** The preterm infants with BPD at a gestational age of < 28 weeks at the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from September 2017 to December 2019 were retrospectively selected. They were divided into the mild-BPD group and moderate/severe-BPD group. The significant variables screened by using single-factor analysis were subject to risk assessment analysis by multivariate Logistic regression analysis. Early prediction models were established, and the predictive performance was validated and evaluated. **Results** Ninety extremely preterm infants were included in this study, including 58 cases (64.4%) in the mild-BPD group and 32 cases (35.6%) in the moderate/severe-BPD group. Multiple Logistic regression analysis showed birth weight, maternal pre-pregnancy body mass index ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), 1-minute Apgar score ≤ 7 after birth and pneumonia were the influencing factors for moderate/severe BPD at 7 days after birth. Preeclampsia, maternal pre-pregnancy $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, pneumonia and hsPDA were the risk factors for moderate/severe BPD at 14 days postnatal age. Preeclampsia, maternal pre-

收稿日期: 2024-06-10

基金项目: 广东省自然科学基金(2022A1515010289); 广州市科技计划局基础与应用基础研究项目(2024A03J1163)

作者简介: 古健, 硕士研究生, 研究方向: 支气管肺发育不良, E-mail: 549826076@qq.com; 钟鑫琪, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 早产儿、支气管肺发育不良, E-mail: zhongxq2016@gzhmu.edu.cn

pregnancy BMI ≥ 25 kg/m², days of invasive mechanical ventilation and hsPDA were the risk factors for moderate/severe BPD at 28 days after birth. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the prediction models for 7, 14 and 28 days after birth were 0.864 (95% CI 0.776-0.952), 0.860 (95% CI 0.774-0.946) and 0.863 (95% CI 0.783-0.944), respectively. A nomogram was constructed based on high risk factors, the calibrated curve was close to the reference line, and the predicted value was close to the actual value, indicating good calibration of the model. **Conclusions** The risk factors for moderate/severe BPD in preterm infants vary slightly on 7, 14 and 28 days after birth, mainly the birth weight, maternal pre-pregnancy BMI ≥ 25 kg/m², 1-minute Apgar score ≤ 7 , pneumonia, preeclampsia, hsPDA and days of invasive mechanical ventilation. The predictive models based on different factors at different time points have good predictive value, which can provide guidance for clinical practice.

[Key words] Extremely preterm infant; Bronchopulmonary dysplasia; Risk factor; Prediction model

近年来随着围产救治技术的不断提高, 出生胎龄 <28 周的超早产儿存活率呈上升趋势, 而支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 作为早产儿中常见的一种慢性肺部疾病, 在超早产儿中的发生率高达 50%~80%, 且严重程度逐年升高^[1-2]。中/重度 BPD 患儿发生心肺功能和神经行为发育异常的可能性增加, 影响全生命周期中的生存质量^[3]。目前在纠正胎龄 36 周时才对 BPD 进行严重程度的分型^[4], 这一诊断时间节点对于实施临床治疗存在一定的滞后性, 给临床早期识别高危患儿并及时采取干预措施增加了难度, 也导致中/重度 BPD 发生率及其并发症增多^[5-6]。如果能够开发出诊断节点前稳定可靠的预测模型, 将有助于早期识别和干预, 减轻病情严重程度。

尽管目前已有研究结合实验室检测因子等构建了模型, 但受临床可操作性等局限性影响并未得到广泛的应用^[7-8]。此外, 大部分研究仅集中在生后单一时间点的预测模型构建, 不同时间点中/重度 BPD 发生风险的预测模型研究相对缺乏^[9-10]。无法通过在不同时间节点风险模型的纵向对比中发现疾病预测风险的变化趋势, 及时识别出高危超早产儿, 并适时采用临床干预方案, 以获取最大效益。

本研究通过综合更多产前、产时、产后早期易于获取的临床数据, 预测超早产儿在生后不同时间节点发生中/重度 BPD 的风险, 以期为临床早期预警、早期干预提供更好的方向和思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2017 年 9 月至 2019 年 12 月于我院出生并在新生儿科住院治疗的 162 例超早产儿, 并根据纳入标准和排除标准纳入 90 例 BPD 患儿

作为本次研究对象。纳入标准: ①出生胎龄 <28 周; ②生后 1 d 内入院; ③住院天数 >28 d 并诊断为 BPD。排除标准: ①有遗传代谢、染色体异常疾病; ②因其他原因或家属要求转院者; ③有严重先天性畸形; ④家属签署放弃积极抢救同意书后死亡或因病情危重死亡者; ⑤签字出院者; ⑥孕母或早产儿临床资料缺失。

BPP 的诊断采用美国国家儿童健康生长发育研究所 (NICHD) 于 2001 年提出的标准^[4]: 对于氧依赖 (>21%) ≥ 28 d 的新生儿诊断为 BPD。出生胎龄 < 32 周 BPP 患儿在纠正胎龄 36 周或出院时进行分度: 不需吸氧者为轻度, 需要吸入 < 30% 氧浓度为中度, 需要吸入氧浓度 $\geq 30\%$ 或需正压通气者为重度。最后根据标准分为轻度 BPD 组 ($n = 58$) 和中/重度 BPD 组 ($n = 32$)。

本研究已通过广州医科大学附属第三医院伦理委员会的审批 (批件号: 2023 年第 082 号), 且研究对象家属均已签署知情同意书。

1.2 资料收集

根据文献报道和临床经验, 选择与 BPD 发生可能相关的产前、产时、产后因素, 包括孕母及新生儿临床特征。

孕母资料: 孕母年龄、常住地、孕前体质量指数 (body mass index, BMI)、是否使用产前激素、是否为初次妊娠、是否患有子痫前期、妊娠期糖尿病、急性绒毛膜羊膜炎、胎膜早破、胎儿宫内生长受限、宫内窘迫。

超早产儿出生情况: 出生胎龄、出生体质量、性别、分娩方式、是否为小于胎龄儿、身长、头围、出生时 Apgar 评分。

超早产儿住院期间相关情况: 有创机械通气天数、咖啡因使用天数、抗生素使用天数、输血次数、新生儿肺炎、败血症、具有血流动力学意义动脉导管未闭 (hemodynamically significant patent

ductus arteriosus, hsPDA)、肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH)、脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)。其中 hsPDA 诊断标准为动脉导管直径 ≥ 1.5 mm, 左心房与主动脉根部比值 >1.4 , 肺动脉舒张期存在反流, 同时合并以下临床症状中的3项及以上: ①心前区杂音, ②心前区搏动增强, ③水冲脉, ④心率 >180 次/分, ⑤呼吸情况恶化, ⑥胸部X线片显示肺血管影增多、心影增大或存在肺水肿^[1]。其余疾病诊断参考第5版《实用新生儿科》, 所有疾病诊断的发生及持续时间均以生后7、14和28日龄为界进行资料收集。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 和 R 4.1.3 软件进行数据整理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 2组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用 $n (%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。对组间有统计学差异的变量进行共线性诊断, 若两个自变量间存在多重共线性则基于理论依据剔除引

起共线性的因素之一, 结合提高模型预测能力的原则确定最强预测因素。采用多因素 Logistic 回归分析计算最终预测模型, 并使用列线图工具进行模型的可视化构建, 使用 bootstrap (1 000 次) 重复抽样方法进行模型的内部验证, 采用 Hosmer-Lemeshow 进行模型拟合度评估。绘制受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线并计算出曲线下面积 (area under the curve, AUC), 采用校准曲线对预测模型的准确性进行评价。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度 BPD 组与中/重度 BPD 组患儿出生情况及其孕母资料比较

中/重度 BPD 组孕母孕前 BMI ≥ 25 kg/m² 所占比例、子痫前期发病率、患儿生后 1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分的比例高于轻度 BPD 组, 出生体质量、出生身长、出生头围低于轻度 BPD 组 (P 均 <0.05)。其余指标比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 轻度 BPD 组与中/重度 BPD 组患儿出生情况及其孕母资料比较

Table 1 Comparison of maternal and birth situations between mild-BPD group and moderate/severe-BPD group

项 目	轻度组 (n=58)	中/重度组 (n=32)	t/χ^2 值	P 值
孕母资料				
年龄 >35 岁 /n (%)	20 (34.5)	13 (40.6)	0.335	0.563
居住地为珠三角地区 /n (%)	41 (70.7)	26 (81.2)	1.209	0.272
孕前 BMI ≥ 25 kg/m ² / [n (%)]	5 (8.6)	11 (34.4)	9.358	0.002
初次妊娠 /n (%)	12 (20.7)	10 (31.3)	1.245	0.264
使用产前激素 /n (%)	47 (81.0)	26 (81.3)	0.001	0.980
子痫前期 /n (%)	7 (12.1)	11 (34.4)	6.413	0.011
妊娠期糖尿病 /n (%)	14 (24.1)	6 (18.8)	0.346	0.556
急性绒毛膜羊膜炎 /n (%)	15 (25.9)	3 (9.4)	3.504	0.061
胎膜早破 /n (%)	21 (36.2)	11 (34.4)	0.030	0.862
胎儿生长受限 /n (%)	2 (3.4)	3 (9.4)	—	0.343 ^a
宫内窘迫 /n (%)	4 (7.0)	3 (9.4)	—	0.696 ^a
患儿出生情况				
男性 /n (%)	36 (62.1)	17 (53.1)	0.681	0.409
出生胎龄 / ($\bar{x} \pm s$, 周)	26.97 \pm 0.81	26.87 \pm 0.96	-0.494	0.622
出生体质量 / ($\bar{x} \pm s$, g)	957.50 \pm 142.58	840.78 \pm 161.20	-3.548	0.001
剖宫产 /n (%)	27 (46.6)	18 (7.0)	0.776	0.378
小于胎龄儿 /n (%)	3 (5.2)	6 (18.8)	—	0.063 ^a
身长 / ($\bar{x} \pm s$, cm)	35.28 \pm 2.57	33.89 \pm 2.38	-2.508	0.014
头围 / ($\bar{x} \pm s$, cm)	24.72 \pm 1.20	24.13 \pm 1.44	-2.105	0.038
1分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分 /n (%)	15 (25.9)	16 (50.0)	5.321	0.021

注: ^aFisher 确切概率法。

2.2 轻度 BPD 组与中 / 重度 BPD 组超早产儿生后不同日龄住院期间治疗与疾病发生情况比较

在生后 7、14 和 28 日龄时，中 / 重度组患儿患肺炎、hsPDA 比例均高于轻度 BPD 组患儿，有创机械通气时间长于轻度 BPD 组患儿，咖啡因使用时间少于轻度 BPD 患儿 (P 均 < 0.05)。在生后 28 日龄时，中 / 重度组 BPD 患儿抗生素使用时间和输血次数多于轻度 BPD 患儿 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 生后不同日龄发生超早产儿中 / 重度 BPD 的多因素 Logistic 回归分析及预测模型

在生后 7、14 和 28 日龄时，分别将组间差异有统计学意义的因素作为自变量（经检验，不存在多重共线性），是否中 / 重度 BPD 为因变量，经 Logistic（逐步回归法）回归分析，结果显示：生后 7 日龄时，出生体质量、孕母孕前 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、出生时 1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分和肺炎是中 / 重度 BPD 发生的风险因素。生后 14 日龄时，孕母子痫前期、孕前 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 与患儿肺炎和 hsPDA 是中 / 重度 BPD 发生的风险因素。生后 28 日龄时，

孕母子痫前期、孕前 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 与患儿有创机械通气时间和 hsPDA 是中 / 重度 BPD 发生的风险因素。见表 3~5。

根据上述分析结果分别建立超早产儿生后 7、14 和 28 日龄中 / 重度 BPD 预测模型，ROC AUC 值分别为 0.864 (95%CI 0.776~0.952)、0.860 (95%CI 0.774~0.946) 和 0.863 (95%CI 0.783~0.944)，见图 1。构建列线图使模型可视化，见图 2。

使用 bootstrap (1 000 次) 重复抽样进行内部验证，校准后曲线接近参考线，预测值与实际值接近，模型具有较好的校准度且 Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合良好，见图 3。

3 讨论

BPD 是 28 周以下超早产儿中最常见的并发症之一，在中 / 重度 BPD 患儿中，预后更差，由此带来的家庭负担和医疗成本也在不断增加^[12]。目前国内缺乏针对超早产儿生后不同时间节点发生中 / 重度 BPD 影响因素的相关研究^[13-14]。本文通过

表 2 轻度 BPD 组与中 / 重度 BPD 组患儿住院期间治疗与疾病发生情况比较

Table 2 Comparison of treatment and disease situations during hospitalization between mild-BPD group and moderate/severe-BPD group

项 目	生后 7 日龄			生后 14 日龄			生后 28 日龄		
	轻度组 (n=58)	中 / 重度组 (n=32)	P 值	轻度组 (n=58)	中 / 重度组 (n=32)	P 值	轻度组 (n=58)	中 / 重度组 (n=32)	P 值
新生儿肺炎 /n (%)	17 (29.3)	21 (65.6)	0.001	35 (60.3)	30 (93.8)	0.001	40 (69.0)	31 (96.9)	0.002
有创机械通气时间 / [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	5 (3, 7)	7 (4.5, 7)	0.009	5 (3, 9)	11.5 (5, 14)	0.004	5 (3, 9)	12 (6.5, 23.5)	<0.001
咖啡因使用时间 / [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	2 (0, 3)	0 (0, 2)	0.037	8 (2, 10)	4 (0, 9)	0.013	20 (11, 23)	9.5 (0, 21.5)	0.009
败血症 /n (%)	8 (8.6)	6 (18.8)	0.555	8 (13.8)	7 (21.9)	0.325	8 (13.8)	7 (21.9)	0.325
抗生素使用时间 / [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	7 (7, 7)	7 (7, 7)	0.793	14 (11, 14)	14 (13, 14)	0.124	21 (15, 25)	25 (21.5, 28)	0.009
输血次数 / ($\bar{x} \pm s$, 次)	0.84 \pm 1.17	0.67 \pm 0.94	0.451	1.29 \pm 1.28	1.91 \pm 1.84	0.067	2.41 \pm 1.55	3.34 \pm 1.98	0.015
hsPDA/n (%)	18 (31.0)	21 (65.6)	0.002	18 (31.0)	23 (71.9)	<0.001	18 (31.0)	23 (71.9)	<0.001
PH/n (%)	1 (1.7)	1 (3.1)	1.000	2 (3.4)	5 (15.6)	0.092	3 (5.2)	6 (18.8)	0.063
IVH/n (%)	11 (19.0)	8 (25.0)	0.502	13 (22.4)	9 (28.1)	0.546	14 (24.1)	12 (37.5)	0.181
NEC/n (%)	1 (0)	0 (0)	1.000	2 (3.4)	0 (0)	0.537	6 (10.3)	3 (9.4)	1.000

表 3 超早产儿生后 7 日龄发生中 / 重度 BPD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of moderate/severe BPD at 7 days after birth in extremely preterm infants

影响因素	β	SE	Wald	P 值	OR	95%CI
出生体质量	-0.005	0.002	5.005	0.025	0.995	0.991~0.999
BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	1.657	0.741	5.005	0.025	5.242	1.228~22.377
1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分	1.596	0.686	5.417	0.020	4.934	1.287~18.923
肺炎	2.426	0.689	12.398	<0.001	11.309	2.931~43.632

注：Hosmer-Lemeshow 检验示 $P > 0.05$ ，模型拟合优度高；模型方程为 $\text{Logit } P = 1.548 - 0.005X_1 + 1.657X_2 + 1.596X_3 + 2.426X_4$ (X_1 为出生体质量， X_2 为 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ， X_3 为 1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分， X_4 为肺炎)。

表4 超早产儿生后14日龄发生中/重度BPD影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of moderate/severe BPD at 14 days after birth in extremely preterm infants

影响因素	β	SE	Wald	P值	OR	95%CI
子痫前期	1.561	0.742	4.428	0.035	4.763	1.113~20.382
BMI ≥ 25 kg/m ²	1.937	0.777	6.217	0.013	6.941	1.514~31.831
肺炎	1.973	0.848	5.415	0.020	7.194	1.365~37.909
hsPDA	1.896	0.611	9.632	0.002	6.661	2.011~22.059

注：Hosmer-Lemeshow 检验示 $P > 0.05$ ，模型拟合优度高；模型方程为 $\text{Logit } P = -3.870 + 1.561X_1 + 1.937X_2 + 1.973X_3 + 1.896X_4$ (X_1 为子痫前期, X_2 为 BMI ≥ 25 kg/m², X_3 为肺炎, X_4 为 hsPDA)。

表5 超早产儿生后28日龄发生中/重度BPD影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of moderate/severe BPD at 28 days after birth in extremely preterm infants

影响因素	β	SE	Wald	P值	OR	95%CI
子痫前期	1.498	0.701	4.575	0.032	4.475	1.133~17.664
BMI ≥ 25 kg/m ²	1.836	0.721	6.480	0.011	6.268	1.525~25.761
有创机械通气时间	0.092	0.036	6.558	0.010	1.097	1.022~1.177
hsPDA	1.826	0.633	8.319	0.004	6.211	1.796~21.486

注：Hosmer-Lemeshow 检验示 $P > 0.05$ ，模型拟合优度高；模型方程为 $\text{Logit } P = -3.228 + 1.498X_1 + 1.836X_2 + 0.092X_3 + 1.826X_4$ (X_1 为子痫前期, X_2 为 BMI ≥ 25 kg/m², X_3 为有创机械通气天数, X_4 为 hsPDA)。

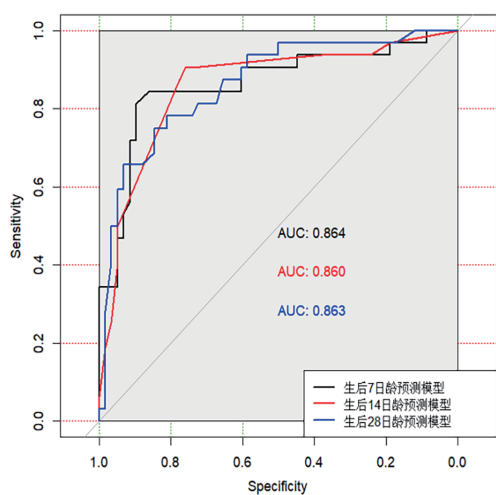


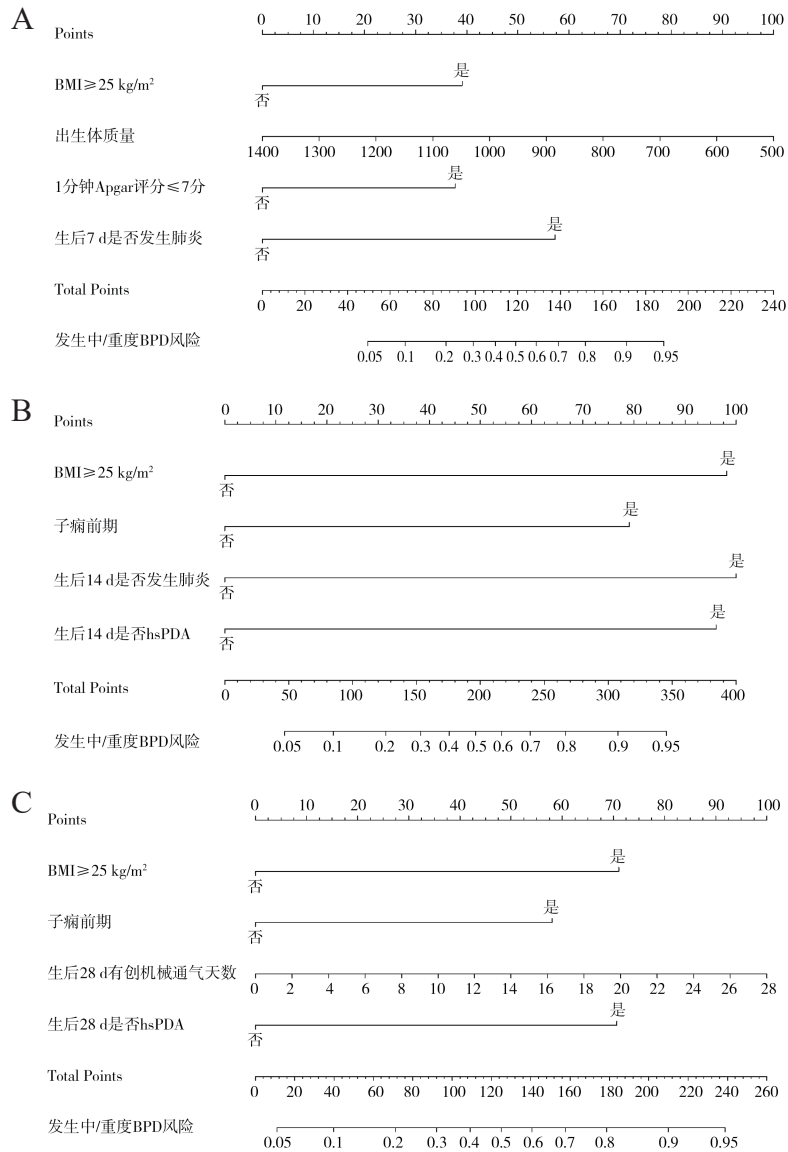
图1 超早产儿生后不同日龄发生中/重度BPD的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of moderate/severe BPD at different days after birth in extremely preterm infants

生后28日龄内不同时间节点易于收集获取的临床数据来构建模型，并预测在超早产儿这一特殊群体中发生中/重度BPD的风险程度。在我们结果中发现了超早产儿生后7、14、28日龄时发生中/重度BPD的危险因素略有差别，但主要集中在出生体质量、孕母孕前BMI ≥ 25 kg/m²、生后1分钟Apgar评分 ≤ 7 分、肺炎、子痫前期、hsPDA和有

创机械通气时间等指标。而在生后7、14和28日龄时，预测模型ROC曲线下面积都达到了0.8以上，灵敏度和特异度均较高，证明了模型能够在生后不同日龄的超早产儿中较好地筛选出严重程度更高的BPD患儿，可以为临床提供指导。

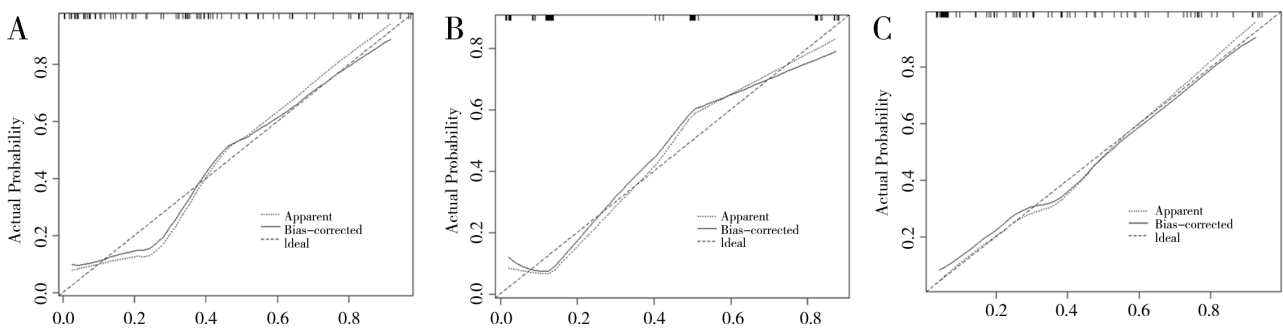
Sharma等^[15]在超早产儿生后14和28日龄的模型中发现出生体质量、性别和机械通气时间是影响中/重度BPD发生的重要因素。而Valenzuela-Stutman等^[16]在对极低出生体质量儿群体的研究中发现生后7日龄时出生体质量、机械通气以及动脉导管未闭是影响中/重度BPD发生的重要因素，但在生后14日龄时机械通气时间相对于出生体质量预测价值更大。另一项评估不同程度BPD发生的高危因素预测作用的研究显示，当综合hsPDA和机械通气变量时，预测模型的准确率将会进一步提高^[17]。我们的研究表明，在生后不同日龄，这些变量的不同组合都会对BPD严重程度的发生存在一定的影响。但随着日龄的增长，出生体质量以及生后1分钟低Apgar评分对于模型影响比重降低，而有创机械通气时间、hsPDA以及肺炎在生后14日龄以及28日龄的预测模型中占据了重要作用。根据以往研究，呼吸机辅助通气中不合适的压力或容积供给会对肺泡造成损害，引起过度的牵拉扩张^[18]，而长时间的机械通气以及hsPDA



注: A 为生后 7 日龄; B 为生后 14 日龄; C 为生后 28 日龄。

图 2 超早产儿生后不同日龄中 / 重度 BPD 发生风险预测列线图

Figure 2 Nomogram of risk prediction models for moderate/severe BPD at different days after birth



注: A 为生后 7 日龄; B 为生后 14 日龄; C 为生后 28 日龄。

图 3 超早产儿生后不同日龄中 / 重度 BPD 发生风险模型校准度验证图

Figure 3 Calibration curve of the risk prediction models for moderate/severe BPD at different days after birth in extremely preterm infants

中肺充血水肿情况的发生,使机体更容易发生呼吸机相关性肺炎,伴发某些呼吸道病原体感染,这些因素叠加刺激炎症因子的生成^[19-23],加重了肺部损伤,都可能潜在地放大并加重了BPD的严重程度。

另一方面,在对单个时间点BPD影响因素的部分研究中显示,调整胎龄与出生体质量影响后,子痫前期是BPD发生的重要危险因素^[24-26]。而在我们研究中发现,子痫前期在生后不同日龄对增加BPD严重程度的发生同样起到了重要作用。可能是因为发生在子痫前期的孕母体内,除分泌增加的抗血管因子外,血管生成因子、胎盘生长因子的表达失衡也会对胎儿肺发育和血管生长产生不利影响,并进一步加剧了BPD的严重程度^[27]。此外,有趣的是在我们对生后不同日龄的预测模型中发现,根据世界卫生组织标准划分的孕母BMI处于超重或肥胖范围时,中/重度BPD发生风险均增高。这对我们进一步挖掘孕母肥胖与BPD发生之间的潜在关系提供了重要线索,也许是孕母肥胖与体内慢性炎症产生相关或者是肥胖导致母体-胎盘-胎儿循环体系中氧化应激增加,而这些炎症因子产生和氧化还原失衡都对胎儿和新生儿肺发育产生了影响,并加剧了BPD的严重程度^[28-30]。

本文存在一定的局限性,由于为单中心研究,而且为避免时间跨度太大产生对于诊疗水平的影响,收集样本量相对集中,没有进一步完善外部验证队列研究,但目前我们研究团队正积极往多中心且更为细致量化的高质量队列研究方向努力,以期模型提供更有力的效能验证证据。

综上所述,本研究构建了超早产儿这一特殊研究人群生后7、14和28日龄3个时间点中/重度BPD发生风险的预测模型,模型均展现出良好的预测价值。并通过构建列线图实现模型可视化,有助于临床更直观地评估超早产儿发生中/重度BPD的风险,以实现早期识别和筛选高危儿。

参 考 文 献

- [1] ZHU Z C, YUAN L, WANG J, et al. Mortality and morbidity of infants born extremely preterm at tertiary medical centers in China from 2010 to 2019[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(5): e219382. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.9382.
- [2] TOLL B J, HANSEN N I, BELL E F, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012[J]. JAMA, 2015, 314(10): 1039-1051. DOI: 10.1001/jama.2015.10244.
- [3] CHAWLA S, NATARAJAN G, SHANKARAN S, et al. Association of neurodevelopmental outcomes and neonatal morbidities of extremely premature infants with differential exposure to antenatal steroids[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(12): 1164-1172. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.1936.
- [4] JOBE A H, BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729. DOI: 10.1164/ajrcem.163.7.2011060.
- [5] NINO G, MANSOOR A, PEREZ G F, et al. Validation of a new predictive model to improve risk stratification in bronchopulmonary dysplasia[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 613. DOI: 10.1038/s41598-019-56355-5.
- [6] GALLINI F, COPPOLA M, DE ROSE D U, et al. Neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: the role of severity of bronchopulmonary dysplasia[J]. Early Hum Dev, 2021, 152: 105275. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105275.
- [7] ZHANG Z, CHEN K, PAN D, et al. A predictive model for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia based on ferroptosis-related lncRNAs[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 367. DOI: 10.1186/s12890-023-02670-7.
- [8] PHILPOT P A, BHANDARI V. Predicting the likelihood of bronchopulmonary dysplasia in premature neonates[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(9): 871-884. DOI: 10.1080/17476348.2019.1648215.
- [9] ZHANG J, MU K, WEI L, et al. A prediction nomogram for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants<32 weeks of gestation: a multicenter retrospective study[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1102878. DOI: 10.3389/fped.2023.
- [10] KOSTEKCI Y E, BAKIRARAR B, OKULU E, et al. An Early prediction model for estimating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Neonatology, 2023, 120(6): 709-717. DOI: 10.1159/000533299.
- [11] MALVIYA M N, OHLSSON A, SHAH S S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(3): CD003951. DOI: 10.1002/14651858.CD003951.
- [12] JIANG W X, WANG Y C, SONG H X, et al. Characteristics of home oxygen therapy for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia in China: results of a multicenter cohort study[J]. World J Pediatr, 2023, 19(6): 557-567. DOI: 10.1007/s12519-022-00591-9.
- [13] LAUGHON M M, LANGER J C, BOSE C L, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(12): 1715-22. DOI: 10.1164/rccm.201101-00550C.
- [14] HE W, ZHANG L, FENG R, et al. Risk factors and machine learning prediction models for bronchopulmonary dysplasia severity in the Chinese population[J]. World J Pediatr, 2023, 19(6): 568-576. DOI: 10.1007/s12519-022-00635-0.
- [15] SHARMA A, XIN Y, CHEN X, et al. Early prediction of

- moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants [J]. *Pediatr Neonatol*, 2020, 61 (3): 290-299. DOI: 10.1016/j.pedneo.2019.12.001.
- [16] VALENZUELA-STUTMAN D, MARSHALL G, TAPIA J L, et al. Bronchopulmonary dysplasia: risk prediction models for very-low-birth-weight infants [J]. *J Perinatol*, 2019, 39 (9): 1275-1281. DOI: 10.1038/s41372-019-0430-x.
- [17] BHERING C A, MOCHDECE C C, MOREIRA M E L, et al. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83 (2): 163-170. DOI: 10.2223/JPED.1599.
- [18] DAVIDSON L M, BERKELHAMER S K. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes [J]. *J Clin Med*, 2017, 6 (1): 4. DOI: 10.3390/jcm6010004.
- [19] KUSHNAREVA M V, KESHISHYAN E S, BALASHOVA E D. The etiology of neonatal pneumonia, complicated by bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2019, 12 (4): 429-436. DOI: 10.3233/NPM-17159.
- [20] KIM H R, KIM J Y, YUN B, et al. Interstitial pneumonia pattern on day 7 chest radiograph predicts bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17 (1): 125. DOI: 10.1186/s12887-017-0881-1.
- [21] TAN B, ZHANG F, ZHANG X, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173 (4): 427-434. DOI: 10.1007/s00431-014-2278-6.
- [22] WILLIS K A, WEEMS M F. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Congenit Heart Dis*, 2019, 14 (1): 27-32. DOI: 10.1111/chd.12691.
- [23] 燕江雪, 曹囡囡, 丁霞, 等. Toll样受体9在呼吸系统疾病中的作用机制研究进展 [J]. *新医学*, 2022, 53 (4): 234-237. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.04.002.
- YAN J X, CAO N N, DING X, et al. Research progress on the mechanism of Toll-like receptor 9 in respiratory diseases [J]. *J New Med*, 2022, 53 (4): 234-237. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.04.002.
- [24] MORROW L A, WAGNER B D, INGRAM D A, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (3): 364-374. DOI: 10.1164/rccm.201612-2414OC.
- [25] ROCHA G, DE LIMA F F, MACHADO A P, et al. Preeclampsia predicts higher incidence of bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Perinatol*, 2018, 38 (9): 1165-1173. DOI: 10.1038/s41372-018-0133-8.
- [26] TAGLIAFERRO T, JAIN D, VANBUSKIRK S, et al. Maternal preeclampsia and respiratory outcomes in extremely premature infants [J]. *Pediatr Res*, 2019, 85 (5): 693-696. DOI: 10.1038/s41390-019-0336-5.
- [27] HASAN J, BEHARRY K D, VALENCIA A M, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in tracheal aspirate fluid of preterm neonates at birth may be predictive of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease [J]. *Pediatrics*, 2009, 123 (6): 1541-1547. DOI: 10.1542/peds.2008-1670.
- [28] MAYOR R, MORA A, CARMONA C, et al. Maternal body mass index and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants [J]. *Am J Perinatol*, 2024, 41 (8): 1033-1038. DOI: 10.1055/a-1787-3297.
- [29] CARMICHAEL S L, KAN P, GOULD J B, et al. Maternal prepregnancy body mass index and risk of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatr Res*, 2017, 82 (1): 8-13. DOI: 10.1038/pr.2017.90.
- [30] RIZZO G S, SEN S. Maternal obesity and immune dysregulation in mother and infant: a review of the evidence [J]. *Paediatr Resp Rev*, 2015, 16: 251-257. DOI: 10.2223/JPED.1599.

(责任编辑: 郑巧兰)