

· 论 著 ·

# 极早产儿/极低出生体重儿发生支气管肺发育不良的危险因素分析

徐梦鑫, 蒲伟丛, 俎丽娇, 郝晓莉, 房军臣, 马 莉\*

(河北省儿童医院新生儿科, 河北省儿童健康与疾病临床医学研究中心, 河北 石家庄 050031)

**[摘要]** 目的 分析极早产儿/极低出生体重儿的临床特征,并探讨中重度支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)发生的危险因素,为优化临床管理提供依据。**方法** 回顾性收集2019年1月1日—2023年12月31日河北省儿童医院新生儿科收治的胎龄<32周或出生体重<1 500 g、且入院日龄≤7 d的早产儿临床资料。依据校正胎龄36周或出生后56 d时对氧气的依赖程度分为非中重度BPD组与中重度BPD组。比较2组各临床指标,采用多因素Logistic回归分析确定中重度BPD发生的影响因素。**结果** 共纳入281例患儿,其中非中重度BPD组197例,中重度BPD组84例。胎龄中位值30.4(2.6)周,平均出生体重(1 323.4±277.4) g,男性158例(56.2%),超早产儿37例(13.2%),超低出生体重儿34例(12.1%),院外出生222例(79.0%)。与非中重度BPD组相比较,中重度BPD组患儿的中位胎龄和出生体重显著更低,入院日龄晚、新生儿临床危险指数Ⅱ评分高,且胎龄<28周、超低出生体重儿、1 min Apgar评分≤7分及需要出生后复苏的比例均显著更高,产后使用激素、肺表面活性物质治疗、使用肺表面活性物质≥2次、生后2周内输注红细胞、住院期间输注红细胞>7次、家庭氧疗的比例显著更高,入院24 h内最高吸入氧浓度显著更高,抗生素累计使用时间、插管机械通气时间、无创机械通气时间、总辅助通气时间、氧疗时间及总住院时间显著更长,早发型败血症、血培养阳性的晚发型败血症、早产儿视网膜病变、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)及需要药物治疗的PDA发生率均显著更高(均 $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,28 d内有创机械通气时间长( $OR=1.063, 95\%CI: 1.011\sim 1.118$ )、早发型败血症( $OR=4.154, 95\%CI: 1.573\sim 10.970$ )及动脉导管未闭( $OR=2.786, 95\%CI: 1.363\sim 5.698$ )是中重度BPD发生的危险因素(均 $P<0.05$ ),胎龄增加( $OR=0.672, 95\%CI: 0.478\sim 0.944$ )是保护因素( $P<0.05$ )。**结论** 低出生胎龄、有创机械通气延长、早发型败血症、动脉导管未闭是早产儿发生中重度BPD的危险因素。临床实践中,应加强围生期管理,积极预防早产及早发型败血症,尽可能缩短有创机械通气时间,并对动脉导管未闭进行及时评估,以降低BPD的发生风险。

**[关键词]** 支气管肺发育不良; 婴儿, 早产; 影响因素分析 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.04.013

**[中图分类号]** R722.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2026)04-0466-08

## Analysis of risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants/very low birth weight infants

XU Meng-xin, PU Wei-cong, ZU Li-jiao, HAO Xiao-li, FANG Jun-chen, MA Li\*

(Department of Neonatology, Hebei Children's Hospital, Hebei Clinical Research Center for Children's Health and Disease, Shijiazhuang 050031, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical characteristics of very preterm/very low birth weight infants and to explore the risk factors for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia (BPD), thereby providing evidence for optimizing clinical management. **Methods** We retrospectively collected the data of preterm infants (gestational age < 32 weeks or birth weight < 1 500 g) admitted to the Department of Neonatology, Hebei Children's Hospital within the first 7 days of life from January 1, 2019, to December 31, 2023. Based on their oxygen dependency at a corrected gestational age of 36 weeks or 56 days after birth, the patients were divided into non-moderate-to-severe BPD and moderate-to-severe BPD groups. Clinical indicators were compared between the two groups, and multivariate logistic

[收稿日期] 2026-01-29

[基金项目] 河北省临床医学优秀人才培养项目(ZF2023209)

[作者简介] 徐梦鑫(2000—),男,河南杞县人,河北省儿童医院医学硕士研究生,从事新生儿危重症诊治研究。

\*通信作者。E-mail:18503292173@163.com



regression analysis was used to identify influencing factors for the occurrence of moderate-to-severe BPD. **Results** A total of 281 eligible preterm infants were included, including 197 patients in non-moderate-to-severe BPD group and 84 in moderate-to-severe BPD group. The median gestational age was 30.4 (2.6) weeks, with a mean birth weight of  $(1\ 323.4 \pm 277.4)$  g. There were 158 males (56.2%), 37 (13.2%) extremely preterm infants, 34 (12.1%) extremely low birth weight infants, and 222 (79.0%) out-born infants. Compared with the non-moderate-to-severe BPD group, infants in moderate-to-severe BPD group had significantly lower median gestational age and birth weight, older age at admission, and higher Clinical Risk Index for Babies II scores. The moderate-to-severe BPD group also had significantly higher proportions of infants with gestational age < 28 weeks, extremely low birth weight, 1-minute Apgar score  $\leq 7$ , and requirement for postnatal resuscitation. In terms of treatment-related parameters, infants with moderate-to-severe BPD showed significantly higher rates of postnatal corticosteroid administration, pulmonary surfactant treatment, repeated surfactant administration ( $\geq 2$  times), red blood cell transfusion within 2 weeks after birth, more than 7 red blood cell transfusions during hospitalization, and home oxygen therapy. Meanwhile, the peak fraction of inspired oxygen within 24 h after admission was significantly higher in the moderate-to-severe BPD group and the cumulative duration of antibiotic use, duration of invasive mechanical ventilation, non-invasive mechanical ventilation, total assisted ventilation, oxygen therapy, and total length of hospital stay were significantly longer in the moderate-to-severe BPD group. The incidence of early-onset sepsis (EOS), blood culture-proven late-onset sepsis, retinopathy of prematurity, patent ductus arteriosus (PDA), and pharmacologically treated PDA was also significantly higher in the moderate-to-severe BPD group (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that longer duration of invasive mechanical ventilation within 28 days (OR=1.063, 95%CI: 1.011—1.118), EOS (OR=4.154, 95%CI: 1.573—10.970), and presence of PDA (OR=2.786, 95%CI: 1.363—5.698) were risk factors for moderate-to-severe BPD (all  $P < 0.05$ ), while increased gestational age (OR=0.672, 95%CI: 0.478—0.944) was a protective factor against moderate-to-severe BPD ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Low gestational age, prolonged invasive mechanical ventilation, EOS, and PDA are significant risk factors for the development of moderate-to-severe BPD in preterm infants. Optimizing perinatal care, through prevention of preterm birth and EOS, minimizing invasive ventilation, and timely PDA evaluation, may help reduce the risk of BPD.

**[Key words]** bronchopulmonary dysplasia; infant, premature; influencing factor analysis

随着围生医学及新生儿重症监护技术的进步,极早产儿 (very preterm infants, VPIs) 的存活率已显著提高,其相关并发症如脑室内出血、晚发型败血症的发生率也呈下降趋势。然而,支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的发生率却居高不下,甚至有增加趋势<sup>[1]</sup>,现已成为新生儿医学领域的一大挑战。BPD作为一种慢性肺部疾病,在VPIs中尤为常见。据中国新生儿协作网 (Chinese Neonatal Network, CHNN) 2019年数据显示,我国VPIs与超早产儿的BPD发生率分别高达29.2%和56.2%<sup>[2]</sup>。美国国立儿童健康与人类发育研究所 (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) 新生儿协作网1993—2012年数据显示,超早产儿BPD发病率大约为40%<sup>[3]</sup>。BPD不仅导致患儿住院时间延长、病死及近期并发症风险增加,还会对其远期预后产生远期影响<sup>[4]</sup>。其发病机制复杂,涉及产前 (如母体因素、宫内感染、胎儿生长受限) 及产后 (如高氧暴露、机械通气损伤、感染等) 多个因素<sup>[5]</sup>。早期识别BPD发生、发展的影响因

素,是改善预后的核心环节。河北省儿童医院新生儿科作为区域性转诊中心,每年收治VPIs/极低出生体重儿 (very low birth weight infants, VLBWIs) 100~200例,其中80%系外院转入,与围产中心相比,大部分患儿入院日龄相对较晚。本研究拟通过回顾性分析,探究VPIs/VLBWIs发生中重度BPD的危险因素,为开展以降低BPD发生及严重程度为目标的质量改进提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用回顾性研究设计。选取2019年1月1日—2023年12月31日于河北省儿童医院新生儿科住院收治的患儿作为研究对象。纳入标准:胎龄<32周或出生体重<1 500 g、且入院日龄 $\leq 7$  d的患儿。排除标准:①患有先天性膈疝或除室间隔缺损、房间隔缺损或动脉导管未闭外的其他严重先天性心脏畸形;②存在致死性先天畸形 (如严重中枢神经系统畸形);③住院28 d内放弃治疗自动出院或死亡的病例;④临床资料不完整者。

本研究经河北省儿童医院伦理委员会批准通过（批准文号：医研伦审第202407-74号）。鉴于本研究为回顾性设计，且所有分析均基于去标识化的数据，并严格遵守患者隐私保护规范，伦理委员会据此豁免了知情同意的要求。

1.2 研究方法

1.2.1 资料采集 通过医院电子病历系统，回顾性收集所有符合纳入标准患儿的临床资料。①围产期及一般临床资料：性别、胎龄、出生体重、是否为小于胎龄儿（small for gestational age, SGA）、出生地点（本院出生/外院转入）、是否辅助生殖受孕、母亲妊娠期合并症（妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病）、产前激素使用情况等；②早产儿合并症及相关并发症：新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome, NRDS）、早发型败血症（early-onset sepsis, EOS）；BPD、早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity, ROP）、Ⅲ～Ⅳ级脑室内出血（intraventricular hemorrhage, IVH）、脑室旁白质软化（periventricular leukomalacia, PVL）、晚发型败血症（late-onset sepsis, LOS）、Bell分期≥ⅡA期的新生儿坏死性小肠结肠炎（neonatal necrotizing enterocolitis, NEC）、动脉导管未闭（patent ductus arteriosus, PDA）；③住院期间治疗情况：生后是否使用糖皮质激素、肺表面活性物质使用次数、生后2周内是否输注红细胞、住院期间累计输注红细胞>7次、抗生素累计使用时间、28d内插管机械通气时间、无创机械通气时间、辅助通气总时间、氧疗时间；④病情转归：包括总住院时间、出院结局（分为临床治愈、需家庭氧疗、死亡）。

1.2.2 相关定义和诊断标准 本研究涉及的并发症及指标定义如下，①BPD：诊断及严重程度分级（轻度、中度、重度）均参照2001年美国NICHD标准，根据校正胎龄36周或出生后56d时对氧气的依赖程度进行判定<sup>[6]</sup>；②SGA：定义为出生体重低于同胎龄、同性别婴儿平均出生体重的第10百分位<sup>[7]</sup>；③严重IVH：采用Papile分级法，将Ⅲ级或Ⅳ级IVH定义为严重IVH<sup>[8]</sup>；④PVL：经头颅超声或磁共振成像证实存在囊性病变；⑤NEC：符合Bell分期≥ⅡA期的诊断标准<sup>[9]</sup>；⑥NRDS、PDA、ROP和早产儿贫血：诊断标准及输血指征参照《实用新生儿学》（第5版）<sup>[10]</sup>；⑦EOS与LOS：诊断参照《新生儿败血症诊断及治疗专家共识（2019年版）》<sup>[11]</sup>；⑧需治

疗的ROP：指达到需要接受玻璃体内药物注射、激光光凝或手术治疗的ROP；⑨需要治疗的PDA：指住院期间通过超声心动图诊断的PDA且接受过药物和（或）手术治疗。

1.3 统计学方法 应用SPSS 27.0统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用两独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以[M（QR）]表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验（秩和检验）；计数资料以例数（%）表示，比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法，等级资料比较采用秩和检验。采用多因素Logistic回归分析确定中重度BPD发生的影响因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例的一般临床特征 研究期间，本院新生儿科共收治VPIs/VLBWIs 558例。因入院日龄>7d、28d内自动出院/死亡排除277例，最终纳入281例。其中非中重度BPD组197例，中重度BPD组84例，见图1。纳入患儿的胎龄中位值30.4（2.6）周，平均出生体重（1 323.4±277.4）g，男性158例（56.2%），超早产儿37例（13.2%），超低出生体重儿34例（12.1%），院外出生222例（79.0%）。BPD总体发生率为50.2%（141/281），且其中29.9%（84/281）的病例为中重度BPD。

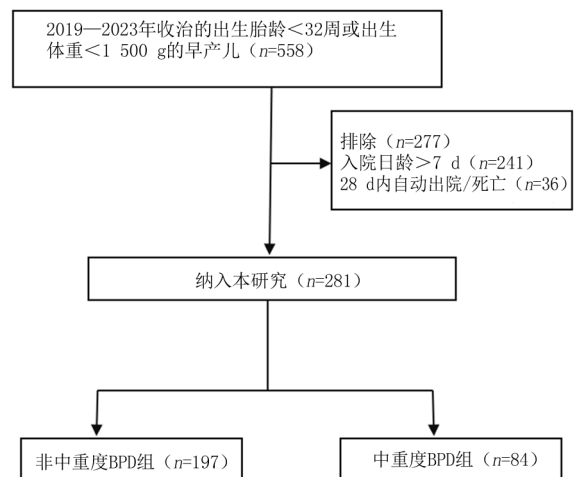


图1 纳入标准和排除标准流程图

Figure 1 Flowchart of inclusion and exclusion criteria

2.2 不同胎龄BPD的发生情况 各胎龄组BPD发生率随胎龄增加呈显著下降趋势（17.4%~91.9%），其中胎龄<28周组发生率最高（91.9%），且中重度BPD占比达62.2%，其发

生中重度BPD的比例约为30~31<sup>+6</sup>周组的2.8倍；而胎龄≥32周组发生率(17.4%)及中重度占比(6.5%)均为最低，见表1。

2.3 围生期因素及母孕期并发症 与非中重度BPD组相比较，中重度BPD组患儿的中位胎龄和

表1 不同胎龄早产儿的BPD发生率及严重程度比较

Table 1 Comparison of incidence and severity of BPD in preterm infants across different gestational ages

组别	例数	BPD分度(例数,%)		
		无	轻度	中重度
<28周组	37	3(8.1)	11(29.7)	23(62.2)
28~29 <sup>+6</sup> 周组	78	25(32.1)	22(28.2)	31(39.7)*
30~31 <sup>+6</sup> 周组	120	74(61.7)	19(15.8)	27(22.5)*#
≥32周组	46	38(82.6)	5(10.9)	3(6.5)*#
H值		61.385		
P值		<0.001		

\*P值<0.05与<28周组比较 #P值<0.05与28~29<sup>+6</sup>周组比较(秩和检验)

出生体重显著更低，入院日龄晚、新生儿临床危险指数Ⅱ(clinical risk index for babies Ⅱ, CRIB-Ⅱ)评分高，且胎龄<28周、超低出生体重儿、1 min Apgar评分≤7分及需要出生后复苏所占比例均显著更高，差异有统计学意义(P<0.05)，见表2。

2.4 住院期间及出院后治疗 与非中重度BPD组相比较，中重度BPD组产后使用激素、肺表面活性物质治疗、使用肺表面活性物质≥2次、生后2周内输注红细胞、住院期间输注红细胞>7次、家庭氧疗的比例显著更高，入院24 h内最高吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO<sub>2</sub>)显著更高、抗生素累计使用时间、插管机械通气时间、无创机械通气时间、总辅助通气时间、氧疗时间及总住院时间显著更长，差异有统计学意义(P<0.001)。见表3。

表2 围产期因素及母孕期情况比较

Table 2 Comparison of perinatal characteristics and maternal conditions during pregnancy

组别	例数	男性 (例数,%)	胎龄 [M(QR),周]	胎龄< 28周 (例数,%)	出生体重 ( $\bar{x}\pm s$ ,g)	超低出生 体重儿 (例数,%)	小于胎龄儿 (例数,%)	多胎 (例数,%)	本院出生 (例数,%)
非中重度BPD组	197	110(55.8)	31.0(2.5)	14(7.1)	1394.9±257.0	12(6.1)	31(15.7)	45(22.8)	38(19.3)
中重度BPD组	84	48(57.1)	29.2(2.6)	23(27.4)	1155.4±250.9	22(26.2)	9(10.7)	23(27.4)	21(25.0)
$\chi^2/Z/t$ 值		0.041	6.545	21.172	7.201	22.368	1.216	0.661	1.158
P值		0.840	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.270	0.416	0.282
组别	例数	入院日龄 [M(QR),h]	入院日龄 <24 h (例数,%)	辅助生殖 受孕 (例数,%)	妊娠期 糖尿病 (例数,%)	妊娠期 高血压疾病 (例数,%)	产前使用 激素 (例数,%)	产前使用 抗生素 (例数,%)	绒毛膜 羊膜炎 (例数,%)
非中重度BPD组	197	3.00(22.18)	150(76.1)	19(9.6)	36(18.3)	51(25.9)	97(49.2)	20(10.2)	2(1.0)
中重度BPD组	84	8.00(71.18)	56(66.7)	13(15.5)	13(15.5)	18(21.4)	46(54.8)	13(15.5)	2(2.4)
$\chi^2/Z/t$ 值		2.169	2.702	1.985	0.320	0.632	0.719	1.610	0.112
P值		0.030	0.100	0.159	0.571	0.427	0.397	0.204	0.738
组别	例数	胎膜早破 (例数,%)	羊水污染 (例数,%)	剖宫产 (例数,%)	CRIB-Ⅱ评分 [M(QR),分]	1 min Apgar 评分≤7分 (例数,%)	5 min Apgar 评分≤7分 (例数,%)	出生后复苏 (例数,%)	
非中重度BPD组	197	62(31.5)	23(11.7)	119(60.4)	4.0(3.0)	60/192(31.3)	20/188(10.6)	126(64.0)	
中重度BPD组	84	28(33.3)	7(8.3)	53(63.1)	7.0(4.7)	42/79(53.2)	11/74(14.9)	72(85.7)	
$\chi^2/Z/t$ 值		0.094	0.690	0.179	6.283	11.452	0.909	13.391	
P值		0.760	0.406	0.672	<0.001	<0.001	0.340	<0.001	

2.5 早期合并症及相关肺外并发症发生情况 纳入患儿出院前无死亡病例，无需要手术结扎的PDA病例。与非中重度BPD组相比较，中重度BPD组EOS、血培养阳性的LOS、ROP、PDA及需要药物治疗的PDA发生率均显著更高，差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.6 中重度BPD的多因素Logistic回归分析 本研究以发生中重度BPD(否=0,是=1)为因变

量，以胎龄(连续变量)、出生体重(连续变量)、CRIB-Ⅱ评分(连续变量)、1 min Apgar评分≤7分(否=0,是=1)、出生后复苏(否=0,是=1)、肺表面活性物质使用(否=0,是=1)、肺表面活性物质使用≥2次(否=0,是=1)、生后2周内输注红细胞(否=0,是=1)、入院24 h内最高FiO<sub>2</sub>(连续变量)、28 d内插管机械通气时间(连续变量)、EOS(否=0,是=1)、PDA(否=0,是=1)、入院

表3 住院期间及出院后治疗的比较

Table 3 Comparison of treatments during hospitalization and after discharge

组别	例数	使用激素 (例数,%)	使用肺表面 活性物质 (例数,%)	使用肺表面活 性物质≥2次 (例数,%)	生后2周内输 注红细胞 (例数,%)	住院期间输 注红细胞>7 次(例数,%)	入院24 h内 最高FiO <sub>2</sub> [M(QR),%]	抗生素累计 使用时间 [M(QR),d]
非中重度BPD组	197	28(14.2)	122(61.9)	10(5.1)	54(27.4)	2(1.0)	25.0(7.5)	11.0(12.0)
中重度BPD组	84	54(64.3)	68(81.0)	19(22.6)	50(59.5)	12(14.3)	30.0(15.0)	19.0(20.0)
χ <sup>2</sup> /Z值		71.477	9.733	19.582	26.049	19.194	3.279	5.085
P值		<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

组别	例数	插管机械通气 时间[M(QR),d]	无创机械通气 时间[M(QR),d]	总辅助通气时间 [M(QR),d]	氧疗时间 [M(QR),d]	住院时间 [M(QR),d]	家庭氧疗 (例数,%)
非中重度BPD组	197	1.0(2.0)	21.0(21.0)	24.0(23.0)	29.0(11.0)	50.0(17.0)	1(0.5)
中重度BPD组	84	5.0(14.0)	32.5(30.5)	49.5(33.5)	63.0(32.5)	74.0(29.0)	18(21.4)
χ <sup>2</sup> /Z值		6.858	5.730	7.770	11.560	9.442	40.855
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 早期合并症及相关肺外并发症发生情况

Table 4 Incidence of early comorbidities and extrapulmonary complications

(例数,%)

组别	例数	NRDS	EOS	NEC≥II A期	手术NEC	LOS	血培养阳性 LOS
非中重度BPD组	197	139(70.6)	14(7.1)	13(6.6)	7(3.6)	83(42.1)	10(5.1)
中重度BPD组	84	68(81.0)	17(20.2)	7(8.3)	3(3.6)	35(41.7)	10(11.9)
χ <sup>2</sup> 值		3.280	10.346	0.268	0.000	0.005	4.154
P值		0.070	0.001	0.605	1.000	0.942	0.042

组别	例数	ROP	需干预的 ROP	III~IV级 IVH	放置储液囊/ 脑室外引流	PVL	PDA	药物治疗 PDA
非中重度BPD组	197	41(20.8)	10(5.1)	6(3.0)	4(2.0)	12(6.1)	39(19.8)	5(2.5)
中重度BPD组	84	34(40.5)	6(7.1)	7(8.3)	5(6.0)	8(9.5)	36(42.9)	8(9.5)
χ <sup>2</sup> 值		11.638	0.163	2.629	1.794	1.050	16.005	5.026
P值		<0.001	0.687	0.105	0.180	0.306	<0.001	0.025

日龄(连续变量)视为自变量,进行多因素 Logistic 逐步回归分析。结果显示,28 d内插管机械通气时间延长、发生EOS以及PDA是VPIs/

VLBWIs发生中重度BPD的危险因素(P<0.05),胎龄增加是保护因素(P<0.05),见表5。

表5 早产儿发生中重度BPD多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for moderate-to-severe BPD in preterm infants

变量	回归系数	标准误	Wald χ <sup>2</sup> 值	P值	OR值	95%CI
常数项	13.029	6.401	4.413	0.042	—	—
胎龄	-0.398	0.174	5.239	0.022	0.672	0.478~0.944
28 d内插管机械通气时间	0.061	0.026	5.734	0.017	1.063	1.011~1.118
早发型败血症	1.424	0.495	8.263	0.004	4.154	1.573~10.970
动脉导管未闭	1.025	0.365	7.883	0.005	2.786	1.363~5.698

### 3 讨论

本研究对一家三级甲等儿童医院收治的VPIs/VLBWIs临床特征及转归进行分析,探究该中心内中重度BPD发生的危险因素,为优化该类高危人群临床管理、开展以改善预后为目标的质量改进提供了重要依据。

3.1 BPD发生率与人群特征 本研究中,VPIs/VLBWIs的BPD总体发生率为50.2%(141/281),其中中重度BPD占比29.9%(84/281),超早产儿/超低出生体重儿的BPD发生率为86.5%(45/52),这一数据显著高于2019年CHNN VPIs和超早产儿BPD发病率(29.2%、56.2%)<sup>[2]</sup>,可能与本研究收治的患儿约80%均系生后自院外转入有

关,且中重度BPD组具有“更长的平均入院日龄(8 h vs. 1 h)”,这提示经转运入院的患儿,在生后早期可能存在有效重症监护支持的延迟。研究<sup>[12]</sup>表明,生后早期(特别是“黄金一小时”)是肺液清除和呼吸功能建立的关键期,任何导致有效呼吸支持延迟的因素(如院内产儿协作不畅或转运耗时)都可能加剧初始肺损伤,增加BPD风险。与宫内转运的早产儿相比较,产后转运早产儿BPD、NRDS、IVH、PDA的发生率及病死率均显著升高<sup>[13-15]</sup>。因此,BPD高发率提示在早期转诊及救治环节尚存在优化空间,需进一步强化宫内转运重要性,并完善区域性危重新生儿转运与救治网络,尽可能缩短从出生到获得有效干预的时间。

**3.2 感染和抗生素与肺发育** Ballard等<sup>[16]</sup>的一项回顾性队列研究显示,在控制了胎龄因素后,败血症与VLBWIs中度或重度BPD的发生相关。本研究结果显示,EOS在中重度BPD组占比20.2%,是其发生的独立危险因素。其可能机制在于,EOS所触发的全身性炎症反应可破坏肺泡的正常发育程序,导致肺泡发育停滞与结构简单化(即BPD的典型病理改变)<sup>[17]</sup>。有动物研究<sup>[18-19]</sup>显示,全身性脂多糖暴露可导致肺部关键调控因子(如成纤维细胞生长因子2成纤维细胞生长因子7及成纤维细胞生长因子受体1)的表达持续下调,而这些因子对肺分支形态发生和肺泡上皮细胞功能至关重要。另外,一项纳入27 176例VPIs的队列研究<sup>[20]</sup>显示,生后1周内延长的抗生素暴露(5~7 d)或广谱抗生素暴露与发生中重度BPD或死亡的风险增加相关。挪威一项研究<sup>[21]</sup>显示,早期经验性抗生素使用每增加1 d,VPIs死亡和严重BPD的风险增加约14%。本研究也发现,中重度BPD患儿抗生素累计使用时间显著延长。抗生素使用时间长可能提示感染程度重,且早期广谱抗生素使用可能破坏新生儿肠道微生物群的建立,引起免疫失调,并经由“肠-肺轴”加剧肺部炎症,从而增加BPD风险<sup>[22]</sup>。因此,积极防治围生期感染,从源头上遏制启动肺损伤的炎症反应,病房内严格遵循抗生素使用指征,限制不必要的预防性或经验性用药,在获得阴性培养结果后及时降阶梯或停药,是最大限度降低BPD发生的途径之一。

**3.3 呼吸支持策略与BPD风险** 本研究结果显示,28 d内有创机械通气时间是发生中重度BPD的独立危险因素,这与Cai等<sup>[23]</sup>和Geetha等<sup>[24]</sup>的研究结论一致。一项早产羔羊模型研究也显示,

长期通气(>3周)会导致肺弹性纤维过度沉积、终末细支气管肌层增厚及肺微血管生长缺陷,抑制肺血管阻力下降<sup>[25]</sup>。Gagliardi等<sup>[26]</sup>研究也显示,短期内机械通气并不增加BPD发病的风险,但长时间机械通气是BPD发生的危险因素。VPIs因肺发育不成熟和初始疾病(如NRDS)而需要机械通气,而机械通气本身又可直接损伤VPIs脆弱的肺泡上皮和血管内皮,继而触发局部及全身性炎症反应,再加上肺表面活性物质失活和区域性肺不张<sup>[27]</sup>,都会加重肺损伤,进一步延长呼吸机依赖时间,形成恶性循环,干扰正常的肺泡化与微血管发育,最终导致BPD发生。临床实践中,严格实施“肺保护性通气策略”,使用尽可能小的潮气量(3~5 mL/kg)、允许性高碳酸血症、设置适当的呼气末正压以防止肺泡萎陷,尽早从插管机械通气过渡至无创呼吸支持,对于降低BPD发生率至关重要。

**3.4 PDA对BPD的影响** 本研究结果显示,PDA是早产儿发生中重度BPD的独立危险因素。既往研究也表明<sup>[28-29]</sup>,PDA持续开放超过1~2周的超早产儿,其BPD的发生率和病死率均显著升高,有血流动力学意义的PDA的分流量大小及持续时间,是影响VPIs发生BPD严重程度的关键因素。PDA持续开放导致的左向右分流会增加肺血流量,加重肺水肿、炎症反应及氧化损伤,从而降低肺顺应性,增加呼吸机依赖风险,最终可能推动BPD的发生与发展。但关于PDA的管理策略特别是干预时机与方式及其对BPD的影响,目前仍存在争议。一方面,若消极处理PDA,可能增加超早产儿BPD发生率<sup>[30]</sup>;另一方面,早期药物或手术干预虽能有效促进PDA关闭,但并不能改善病死率、BPD、NEC或神经发育结局,反而增加肾毒性、感染等治疗相关风险,这提示单纯实现导管闭合并不等同于改善长期预后<sup>[31]</sup>。对PDA的临床处理仍应审慎,未来还需要进行更多大样本、高质量的研究,以明确不同干预策略对特定亚组患儿(如不同胎龄、不同疾病严重程度)的最终获益。

**3.5 家庭氧疗的现状与启示** 家庭氧疗是保障重症BPD患儿平稳过渡到家庭环境、改善长期生存质量和神经发育预后的关键延续性治疗措施。然而,本研究中BPD患儿的总体家庭氧疗使用率为13.5%,其中中重度BPD患儿为21.4%,均低于CHNN 2019年报告的全国整体水平26.8%。国外不同机构间家庭氧疗使用率也存在较大差异,2017年韩国的一项研究显示家庭氧疗的应用率为

0.0%~36.4%<sup>[32]</sup>; Ejiawoko等<sup>[33]</sup>报道美国加利福尼亚州的家庭氧疗应用率从7%~95%不等。本中心收治患儿住院时间普遍较长,部分重症患儿在院内即已成功脱氧,从而降低了出院时对氧疗的依赖。家庭氧疗的开展还受地区间医疗资源可及性、医保报销政策差异以及家庭经济与照护能力等因素影响<sup>[32-34]</sup>。尽管目前缺乏统一的实施指南,但现有循证医学证据表明,规范的家庭氧疗能够安全地缩短住院时间、减轻家庭经济负担、促进患儿生长,且并未增加再入院风险<sup>[35-38]</sup>。因此,亟需推动建立标准化的家庭氧疗临床路径,并同步构建以社区为基础的多学科支持体系,以缩小实践差异、改善BPD患儿远期预后。

**3.6 其他潜在因素及肺外并发症** Sadeck等<sup>[39]</sup>的研究显示,早期贫血(生后14d以内发生的贫血)是影响BPD发展的一个独立危险因素。目前治疗早产儿贫血最主要的方法仍是输注红细胞,而输血也是BPD发生的危险因素<sup>[40]</sup>。本研究结果显示,中重度BPD组患儿生后2周内因贫血而输注红细胞的显著高于非中重度BPD组(59.52% vs. 27.41%),但多因素Logistic回归分析并未提示二者是中重度BPD的影响因素。这可能提示需要输血的患儿本身即是BPD的高危人群,输血更多地充当了一个风险标志物而非独立的危险因素。在临床实践中,对于VPIs,尤其超早产儿,应严格掌握输血指征,推行限制性输血策略,并尽量减少医源性失血,以降低BPD等严重并发症的发生风险<sup>[41]</sup>。

除呼吸系统后遗症外,中重度BPD常伴随多种显著的肺外并发症,涉及心血管、神经、消化系统以及宫外生长发育迟缓、ROP等。本研究结果显示,中重度BPD组患儿ROP发生率显著更高,可能与BPD患儿常需要长时间高浓度氧疗及机械通气有关,后者可诱发大量氧自由基产生,从而导致视网膜新生血管异常增生。因此对于BPD患儿需要进行及时眼底筛查与随访,改善整体预后。其他肺外并发症如IVH、NEC、LOS等并未发现2组差异有统计学意义,可能与本研究纳入的样本量偏少有关。

本研究存在以下局限性:①作为一项单中心回顾性研究,样本量有限,研究结果可能受到选择和信息偏倚的影响;②本研究主要关注住院期间的短期结局,缺乏对BPD患儿远期肺功能、神经发育及再入院率等重要长期预后的随访数据;③部分可能影响BPD发生的重要临床变量,如详细的液体管理策略、营养支持(特别是肠内营养

启动与推进速度)、母亲吸烟史、输血前的贫血程度等,未能在本研究中纳入分析,可能对结果的完整性有一定影响。

综上所述,有创机械通气时间延长、EOS及PDA是VPIs/VLBWIs中重度BPD发生的危险因素,胎龄增加是其保护性因素。为降低BPD发生风险并改善患儿预后,应实施贯穿院前、院内及出院后的系统性管理策略:加强围生期管理,积极预防早产及EOS,尽可能缩短有创机械通气时间,并对PDA进行及时评估,以降低BPD的发生风险。同时应完善出院后延续性照护,积极推动包括规范的家庭氧疗在内的个体化、长期随访管理方案,以促进康复、改善远期预后。

#### [参考文献]

- [1] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(3):443-456.
- [2] Cao Y, Jiang S, Sun J, et al. Assessment of neonatal intensive care unit practices, morbidity, and mortality among very preterm infants in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2118904.
- [3] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993—2012[J]. *JAMA*, 2015, 314(10):1039-1051.
- [4] Naples R, Ramaiah S, Rankin J, et al. Life-threatening bronchopulmonary dysplasia: A british paediatric surveillance unit study[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(1):13-19.
- [5] Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100(3):145-157.
- [6] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7):1723-1729.
- [7] Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles[J]. *Lancet*, 2011, 377(9780):1855-1861.
- [8] Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm[J]. *J Pediatr*, 1978, 92(4):529-534.
- [9] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging[J]. *Ann Surg*, 1978, 187(1):1-7.
- [10] 邵肖梅,叶鸿帽,丘小汕.实用新生儿学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2019:575-578,694-695,756-758,1029-1031.
- [11] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会.新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4):252-257.
- [12] Peleg B, Globus O, Granot M, et al. "Golden Hour" quality improvement intervention and short-term outcome among preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(3):387-392.

- [13] Fang JL, Mara KC, Weaver AL, et al. Outcomes of outborn extremely preterm neonates admitted to a NICU with respiratory distress [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2020,105(1):33-40.
- [14] Helenius K, Longford N, Lehtonen L, et al. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: Observational cohort study with propensity score matching [J]. *BMJ*, 2019,367: 15678.
- [15] Sasaki Y, Ishikawa K, Yokoi A, et al. Short- and long-term outcomes of extremely preterm infants in Japan according to outborn/inborn birth status [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(10):963-969.
- [16] Ballard AR, Mallett LH, Pruszynski JE, et al. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: A 25-year cohort [J]. *J Perinatol*, 2016,36(12):1045-1048.
- [17] Salimi U, Dummula K, Tucker MH, et al. Postnatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia in premature infants: Mechanistic insights into "New BPD" [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022,66(2):137-145.
- [18] Menden H, Xia S, Mabry SM, et al. Histone deacetylase 6 regulates endothelial MyD88-dependent canonical TLR signaling, lung inflammation, and alveolar remodeling in the developing lung [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019,317(3):1332-1346.
- [19] Shrestha AK, Menon RT, El-Saie A, et al. Interactive and independent effects of early lipopolysaccharide and hyperoxia exposure on developing murine lungs [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020,319(6):1981-1996.
- [20] Shi W, Chen Z, Shi L, et al. Early antibiotic exposure and bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants at low risk of early-onset sepsis [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(6) : e2418831.
- [21] Vatne A, Hapnes N, Stensvold HJ, et al. Early empirical antibiotics and adverse clinical outcomes in infants born very preterm: A population-based cohort [J]. *J Pediatr*, 2023, 253: 107-114.e5.
- [22] 厉运成,李亮亮. 早产儿应用抗生素对肠道菌群及近期结局影响的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2024, 51(12) : 834-838.
- [23] Cai H, Jiang L, Liu Y, et al. Development and verification of a risk prediction model for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(10) : 2533-2543.
- [24] Geetha O, Rajadurai VS, Anand AJ, et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants  $\leq 28$  weeks [J]. *J Perinatol*, 2021,41(8):1943-1950.
- [25] Sharma M, Akangire G, Hillman NH, et al. Defining endotypes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants to improve precision-based therapies [J]. *JCI Insight*, 2025, 10(20):e193975.
- [26] Gagliardi L, Bellù R, Lista G, et al. Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011,96(1):f30-f35.
- [27] Kalikkot Thekkevedu R, El-Saie A, Prakash V, et al. Ventilation-induced lung injury (VILI) in neonates: Evidence-based concepts and lung-protective strategies [J]. *J Clin Med*, 2022,11(3):557.
- [28] Mirza H, Garcia J, Mckinley G, et al. Duration of significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants [J]. *J Perinatol*, 2019,39(12):1648-1655.
- [29] Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Congenit Heart Dis*, 2019,14(1):27-32.
- [30] Altit G, Saeed S, Beltempo M, et al. Outcomes of extremely premature infants comparing patent ductus arteriosus management approaches [J]. *J Pediatr*, 2021,235:49-57, e2.
- [31] Ambalavanan N, Aucott SW, Salavitarab A, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2025, 155(5):e2025071425.
- [32] Kim JS, Shim JW, Lee JH, et al. Comparison of follow-up courses after discharge from neonatal intensive care unit between very low birth weight infants with and without home oxygen [J]. *J Korean Med Sci*, 2017,32(8):1295-1303.
- [33] Ejiawoko A, Lee HC, Lu T, et al. Home oxygen use for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia in California [J]. *J Pediatr*, 2019,210:55-62, e1.
- [34] Lorch SA, Baiocchi M, Silber JH, et al. The role of outpatient facilities in explaining variations in risk-adjusted readmission rates between hospitals [J]. *Health Serv Res*, 2010, 45(1) : 24-41.
- [35] Anderson C, Hillman NH. Bronchopulmonary dysplasia: When the very preterm baby comes home [J]. *Mo Med*, 2019, 116(2):117-122.
- [36] Demauro SB, Jensen EA, Bann CM, et al. Home oxygen and 2-year outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatrics*, 2019,143(5):e20182956.
- [37] Jiang WX, Wang YC, Song HX, 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.
- [38] Lagatta J, Clark R, Spitzer A. Clinical predictors and institutional variation in home oxygen use in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 2012,160(2):232-238.
- [39] Sadeck LS, Leone CR, Procionoy RS, et al. Effects of therapeutic approach on the neonatal evolution of very low birth weight infants with patent ductus arteriosus [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2014,90(6):616-623.
- [40] Ghirardello S, Dusi E, Cortinovis I, et al. Effects of red blood cell transfusions on the risk of developing complications or death: An observational study of a cohort of very low birth weight infants [J]. *Am J Perinatol*, 2017,34(1):88-95.
- [41] 裴景君,唐军. 早产儿红细胞输注相关研究进展 [J]. *中华新生儿科杂志*, 2021,36(3):70-74.

(本文编辑:赵丽洁)