

早产儿支气管肺发育不良相关危险因素的研究与展望

董文斌, 何婷, 章容

西南医科大学附属儿童医院医学中心 新生儿科(泸州 646000)

【摘要】支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿,尤其是极早产儿最常见的慢性呼吸系统疾病。BPD会对整个儿童期甚至青春期以后的呼吸健康产生负面影响。BPD是一个复杂的多因子所致的发育性疾病,多种产前、产时和产后因素连同基因易感性使肺损伤、重塑及修复受阻,从而导致BPD的发生。随着围生医学的发展和新生儿重症监护室对危重新生儿救治水平的提高,极早产儿的救治存活率显著提升,但BPD的发病率并未下降。目前尚无有效策略可用于预防或治疗BPD。因此,早期识别BPD预测因素和开发新的可靠的BPD预测模型成为近年来学者们研究的重点。本文旨在将早产儿支气管肺发育不良相关危险因素的最新研究进展做一评述,为选择潜在预防性治疗的临床试验对象、建立潜在预防策略提供依据。

【关键词】早产儿;支气管肺发育不良;危险因素;预测

【中图分类号】R772.6

文献标志码 A

DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.003

Research and Perspective of risk factors related to bronchopulmonary dysplasia in premature infants

DONG Wenbin, HE Ting, ZHANG Rong

Department of Neonatology, Children's Medical Center, The Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common chronic respiratory disease in preterm infants, especially in extreme preterm infants. Studies have shown that BPD can negatively affect respiratory health throughout childhood and even after adolescence. BPD is a complex multifactorial developmental disease in which a variety of prenatal, intrapartum, and postnatal factors, along with genetic predisposition, contribute to lung damage, remodeling, and repair. With the development of perinatal medicine and the improvement of the treatment level for critically ill neonates in the neonatal intensive care unit, the survival rate of extremely preterm infants has significantly improved, but the incidence of BPD has not decreased. There are currently no effective strategies to prevent or treat BPD. Therefore, early identification of BPD predictors and development of new and reliable BPD prediction models have become the focus of research in recent years. The purpose of this article was to review the latest progress on risk factors related to bronchopulmonary dysplasia in preterm infants, aiming to provide a foundation for selecting clinical trial subjects for potential preventive therapy and establishing potential prevention strategies.

【Keywords】 Premature infants; Bronchopulmonary dysplasia; Risk factor; Projections



专家简介:董文斌,西南医科大学儿童医学中心新生儿科主任,二级教授,博士研究生导师,享受国务院政府特殊津贴专家,“天府青城计划”天府名医,四川省学术和技术带头人,四川省卫生健康领军人物,中华医学会儿科分会新生儿学组委员,中华医学会围产医学分会早产与早产儿学组委员,中国医师协会新生儿医师分会委员,中国医促会妇幼分会神经重症学组副组长,四川省医学会儿科学专业委员会副主任委员,四川省医学会围产医学专业委员会副主任委员,四川省医学会儿科学专委会新生儿学组副组长,四川省医师协会儿科及新生儿医师分会副会长,《中国当代儿科杂志》《中华新生儿科杂志》《西部医学》《西南医科大学学报》等期刊编委,《Pediatric Research》等SCI期刊审稿专家。对新生儿危重疑难病症的诊治和监护具有丰富的理论知识和实践经验,尤其对新生儿窒息后多器官损害、高氧导致早产儿肺损害的机制和防治有较深入的研究。承担国家自然科学基金、国家卫健委、中华儿科基金、四川省杰出青年基金等科研课题30余项,获省市科技进步奖7项次。发表学术论文200余篇(中文核心期刊80余篇,Medline收录50余篇,SCI收录50余篇)。作为主编、编委编写医学专著17部。培养硕士研究生90余人。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82371710;81571480);四川省科技厅重点研发项目(22ZDYF1470);泸州市科技计划项目(2022-JYJ-122)

通信作者:董文斌, E-mail: dongwenbin2000@163.com

引用本文:董文斌,何婷,章容.早产儿支气管肺发育不良相关危险因素的研究与展望[J].西南医科大学学报.2024,47(3):193-199.DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.003.

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是一种以肺发育停滞,以致肺泡简单化和肺血管发育迟缓,同时伴有肺纤维化、囊性变、肺不张以及不同程度气道受损的早产相关慢性肺疾病^[1]。罹患BPD的患儿可能会出现显著的肺功能受损、气道反应性疾病或运动不耐受等症状,并随着时间推移发展为哮喘或成人慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)^[2-4]。随着围产医学及新生儿护理的发展,早产儿的存活率越来越高,存活早产儿的胎龄也越来越小。目前研究显示,在发达国家早产儿的生存阈值已经接近21 w,此时新生儿肺发育正处于小管期(妊娠17~27 w),受到产前、产时及产后相关危险因素以及遗传因素的影响,可逐渐进展为支气管肺发育不良^[5-6]。近年来,随着“二孩、三孩”政策的开放,我国早产儿出生率逐渐增加,早产儿已经成为我国婴儿死亡的首位原因^[7]。BPD患儿住院时间长、治疗费用高、预后差,给患儿家庭与社会带来沉重的医疗负担。虽然目前临床上用于促进肺成熟的产前类固醇、肺泡表面活性剂以及改良的通气策略(如持续气道正压和较低的FiO₂)等提高了早产儿的存活率,但并没有显著降低BPD的发病率^[8]。早期识别早产儿BPD预测因素和开发新的可靠的BPD预测模型成为近年的研究重点。因此,本文就早产儿BPD相关危险因素的最新研究进展做一评述,为选择潜在预防性治疗的临床试验对象、建立潜在预防策略提供依据。

1 BPD的定义

1967年,美国斯坦福大学露西尔·帕卡德儿童医院的儿科放射科医生威廉·诺斯韦博士在回顾早产儿的一系列胸部X光片时,观察到了肺实质的变化,指出了慢性肺疾病与机械通气、氧疗之间的联系,并定义这种肺部疾病为“支气管肺发育不良”,其临床诊断标准是出生后28 d或纠正胎龄(postmenstrual age, PMA)36 w时需要氧疗^[9]。该标准以是否需氧为依据,并没有提及呼吸疾病的严重程度,也没有考虑到极端早产的影响^[10]。2018年美国国家儿童健康与人类发展研究所(National Institute Of Child Health And Human Development, NICHD)修订的BPD新诊断标准(NIH, 2018)^[11],加入了呼吸支持模式及影像学资料的运用,较之前的标准更为细化,更适合目前的临床管理与科学研究。

2 围生期相关不良危险因素

围生期某些高危因素在BPD发生发展中的作用已得到公认。此前已有许多研究者围绕产前、产时以及产后相关不良危险因素进行研究,构建早期预测BPD发生的模型。

2.1 产前因素

2.1.1 遗传因素 BPD有较强的遗传易感性。一些针对双胎患儿的研究显示,BPD的遗传度可高达53%~82%,因此,在2006年BHANDARI首次提出了BPD的发病具有家族遗传的观点^[12-13]。此后多项研究发现200多个突变基因在BPD的发生发展中起重要作用^[14]。目前研究显示,相关遗传基因通过编码谷胱甘肽巯基转移酶(GST)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)、Toll样受体(TLR)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等生物学标志物调控肺发育、肺毛细血管生成、上皮细胞纤毛运动、氧化应激、肺纤维化、肺损伤修复相关功能等导致BPD的发生^[15]。此外,组蛋白修饰、非编码RNA和DNA甲基化等的表观遗传效应也在BPD发展中发挥重要作用,这可能为临床预防BPD发生提供新思路。

2.1.2 孕母相关不良因素 吸烟被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)称为严重威胁人类生命的世纪瘟疫,尤其会对妇女儿童造成严重危害。有研究证实,孕母吸烟可使患儿BPD的发生率增加2倍,且与儿童期呼吸道疾病增加密切相关^[16-17]。此外,妊娠期并发症也会对早产儿BPD产生一定的影响。妊娠期高血压疾病,尤其是子痫前期与子痫,对母婴安全造成严重威胁。相关研究显示,妊娠期高血压疾病可导致胎儿的血管形成受到抑制,继而引起胎儿及新生儿气道发育受阻,导致BPD的发生^[18-19]。此外,妊娠期高血压疾病还可与妊娠期缺氧、子宫胎盘功能不全、妊娠期营养缺乏等因素共同作用导致宫内生长受限,通过影响肺血管、支气管、肺泡的发育导致肺损伤、肺功能下降,促使BPD的发生^[20]。孕母感染也是BPD发生的高危因素之一。研究显示孕母确诊急性绒毛膜羊膜炎的胎儿更易早产,出生胎龄及体重更小,生后早期与晚期脓毒症发生的概率均较高^[21]。急性绒毛膜羊膜炎是BPD发生、发展的独立危险因素,其机制可能是胎盘浸润的巨噬细胞、羊膜细胞产生大量的炎症因子^[22-24]。炎症因子在胎儿肺部浸润后,通过激活血管内皮细胞相关生物学标志物导致血管内皮细胞和气道上皮细胞凋亡,从而使肺血管和肺泡发育受阻^[25-27]。也有研究指出母亲高龄、妊娠期糖尿病、生产方式、试管婴儿以及多胎妊娠等因素也与BPD的发生密切相关,但仍需进一步多中心、大样本的研究证实。因此,应加强控烟科普宣传,孕期戒烟宣教,鼓励规律产检,同时在临床工作中,尽早诊断并治疗妊娠期合并症以减少早产儿的出生,减少早产相关并发症的发生。

2.2 产时因素

2.2.1 胎龄、出生体重、性别 出生体重和胎龄是公认的BPD最重要的危险因素之一。大量国内外研究显示,胎龄越小、出生体重越轻的患儿更易发生BPD,且更容易进展为中重度BPD^[28]。ERISKON等^[28]报道,胎

龄小于33 w的早产儿,发生BPD的风险会增加一倍($OR = 2.73, 95\% CI: 2.11 \sim 3.55$)。张琼等^[29]报道极低出生体重儿(very low birth weight infants, VLBW)、超低出生体重儿(extremely low birth weight, ELBW)中BPD发生率高达51.4%;出生体重 $< 1\ 000\ g$ 的婴儿,中重度BPD发生率高达38.9%,且BPD程度越重,极低出生体重儿占比越高。

除此之外,各国多中心研究显示性别也是早产儿BPD的独立危险因素^[30-32]。BALAJI等^[33]发现高氧环境下男性Notch信号通路激活更多,产生更多纤维化细胞因子如IL-1 β 和IL-13等,更易出现高氧诱导的肺损伤及纤维化。LINGAPPAN^[34]等将小鼠按性别分组置于高氧环境,通过对比发现雌性新生小鼠的肺泡化和血管生成相较于雄性小鼠得以保留,可能与肺转录组及表观基因组差异有关。

2.2.2 出生情况及产房处理 由于体温调节能力差、肺泡表面活性物质缺乏以及肺动力差等原因,早产儿更易受环境因素影响。有研究显示,早产儿入院体温每下降1 $^{\circ}C$,确诊败血症和死亡风险分别增加11%和28%,同时罹患BPD风险增高^[35]。PELEG等^[36]观察发现,产房内及时保温可减少住院期间输血量及机械通气时间,可降低败血症及BPD的发生率。关于早产儿出生后呼吸管理的多项大型多中心随机试验通过比较早期采用持续气道正压通气与立即气管插管作为复苏策略对患儿预后的影响,结果显示经验性插管和机械通气患儿在PMA 36 w时BPD的发生率没有显著差异^[37-39]。围产期窒息可导致患儿缺氧、酸中毒,严重时造成多器官功能损害甚至死亡。2020年一项纳入175例出生体重 $< 1\ 500\ g$ 早产儿的回顾性研究显示,窒息是发生BPD的独立危险因素,且与严重程度密切相关^[40]。研究显示生后1 min及5 min Apgar评分也能不同程度预测BPD的发生。发表于2021年的一项回顾性单中心研究显示,生后1 min Apgar评分是早产儿BPD的独立危险因素,评分越低越容易发生BPD^[41]。该研究筛选出包含Apgar评分在内的10项危险因素进行logistic回归分析,建立的预测模型AUC曲线下面积高达0.965(95% $CI: 0.946 \sim 0.983, P < 0.001$),其敏感性和特异性分别为93.7%、91.3%。因此,有效的产房保暖及复苏措施也对减少极早产儿BPD发生具有重要作用。

3 住院期间相关不良危险因素

3.1 呼吸支持与高氧氧疗

早产儿由于呼吸系统发育不完善,入院后常需有创或无创辅助通气,并逐渐过渡为吸氧治疗。GEETHA等^[42]研究证实,有创呼吸机机械通气持续时间达到7 d, BPD发生风险增加5.5倍($P < 0.001$)。若

机体经过长时间的机械通气和高浓度吸氧,一方面容易引起肺组织机械性损伤,出现肺泡损伤、肺纤维化、气道炎症^[43];另一方面容易降低肺表面活性物质的活性,导致肺发生氧化应激损害,出现肺水肿、纤维蛋白沉积等,最终导致BPD的发生^[44-45]。同时,机械通气导致的炎症级联反应,又可以通过产生过度的免疫反应和炎性渗出造成生物损伤,促使血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的损伤,影响肺泡-毛细血管屏障的完整性,导致间质性水肿、肺损伤,在BPD的发生过程中起重要作用^[46-47]。霍乐颖等^[22]的研究显示,26 w \leq GA $< 27\ w$ 及28 w \leq GA $< 29\ w$ 早产儿机械通气时间超过14 d是中重度BPD的独立危险因素,与国内既往研究相符^[48]。由上可见,肺保护通气策略有助于减少BPD的发生。因此,在临床治疗中应尽量缩短机械通气与高浓度氧疗的使用时间。

3.2 贫血与输血

早产儿造血功能发育不完善,且红细胞寿命较正常婴儿短,仅有40~60 d,加之大多数早产儿尤其是极早产儿生后需要住院治疗,临床采血会造成部分的血液损失,以及追赶生长引起造血功能相对不足和血液稀释,使得早产儿的贫血患病率居高不下。贫血可导致机体循环血液携氧能力下降,作用于大脑中枢引起气促和呼吸暂停增加机械通气与氧疗的需求,同时还可能引起不同程度的炎症反应,与BPD发展密切相关^[49]。在首次住院期间,约80%的极低出生体重儿至少需要输注1次红细胞以纠正贫血,然而库存血中非转铁蛋白结合铁增加可以引起氧化应激反应,这可能是BPD致病因素之一^[50]。因此在临床工作中应尽可能减少医源性失血以预防贫血的发生。

3.3 动脉导管未闭与肺动脉高压

在宫内,动脉导管是维持胎儿循环的重要生理性分流通路,在生后20 h左右,大多数新生儿的动脉导管进行功能性关闭,约80%的婴儿在3月后形成动脉韧带。由于肺泡表面活性物质缺乏影响了肺的扩张,使得肺血管阻力增高、肺动脉压力增大,早产儿动脉导管往往延迟关闭甚至持续不关闭。有血流动力学意义的动脉导管未闭(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)可引起左右分流导致肺循环血液增加、肺水肿、肺泡表面积减少、肺顺应性增强,以致换气功能障碍,使得患儿对机械通气的需求增加,造成撤机困难,从而增加BPD发生的风险^[51]。长期暴露于血流动力学异常的动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是导致早产儿死亡率和BPD发生的重要原因,且随开放时间延长,发生风险相应增加^[52]。此外,有研究显示极低出生体重儿生后第1 w液体量过负荷也与BPD的严重程度有关,其原因可能是液体量过负荷增加了PDA的发生风险^[53]。因此,在临床中,应当及

时足量使用肺泡表面活性物质替代治疗,合理使用辅助通气并控制液体量以减少hsPDA的发生,降低BPD的患病率。

3.4 脑钠肽的动态监测

氨基末端脑利钠肽(plasma n end brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)是一种主要由心脏左心室合成的氨基酸多肽类激素。当各种原因导致心室的容量负荷或压力负荷增加时,心肌细胞会对心室壁张力变化做出反应,分泌NT-proBNP,最后产生具有内分泌活性的脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)^[54]。BNP有利钠利尿、舒张血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)及交感神经活性、抑制血管平滑肌细胞增生和心肌纤维化等功能^[55-56]。BNP与NT-proBNP广泛存在于心、肺、脑与脊髓等组织,其中心脏含量最高。近年来,部分研究发现血浆NT-proBNP的水平似乎与BPD的严重程度息息相关^[57-59]。BPD早产儿的血浆NT-proBNP水平高于健康早产儿,且与呼吸困难的严重程度显著相关;BPD早产儿治疗好转后血浆NT-proBNP则明显下降^[60]。一方面,可能是由于BPD患儿的肺血管阻力增加,导致右心室容量负荷过载^[61];另一方面,在排除心脏结构改变及某些炎症性疾病的情况下,NT-proBNP的升高似乎与某些尚不明确的肺部原因有关^[60]。一项纳入9项研究的系统评价指出,脑利钠肽可以独立预测BPD及其并发症^[62]。2项使用NT-proBNP诊断BPD或预测死亡的研究显示,其敏感性范围为0.61~0.85,特异性范围为0.71~0.73^[58,63]。而对于诊断BPD-PH则显示出更高的敏感性(0.88~1.00)和特异性(0.93~0.96)^[57,64]。新生儿血液NT-proBNP浓度随日龄增长而变化。SELLMER等^[65]的实验证实GA < 32 w早产儿若其生后3 d NT-proBNP水平升高2.7倍,则发生BPD或死亡的风险增高1.7倍。也有研究指出,生后7 d的NT-proBNP水平可以显著提高预测中重度BPD或死亡的能力^[66];在生后48 h内PDA > 1.5 mm的极早产儿中,无论PDA持续时间如何,其血清NT-proBNP浓度都可以可靠预测BPD的发展和死亡^[67]。在排除hsPDA的影响后,生后14 d至35 d的血清NT-proBNP仍对BPD的诊断有重要意义,且在生后14 d时的价值最大^[68]。此外,各项研究的阈值临界点也各不相同,这可能与纳入研究患儿的胎龄及体重相关,也可能与检测方式及试剂盒有关。未来,根据患儿特征(胎龄、体重及日龄)进行标准方案分层后,进一步开展多中心试验,对于脑利钠肽诊断BPD及其相关并发症的诊断准确性具有重大意义。

3.5 感染与抗生素使用

脓毒症(Sepsis)是侵及全身感染,对新生儿,尤其是早产儿生命造成严重威胁。据文献报道,全球每

年约有300万新生儿诊断为脓毒症,病死率高达11%~19%^[69]。炎症是BPD发生的重要原因之一。脓毒症引起全身炎症反应,促使炎症介质如IL-6、IL-8和TNF- α 大量释放,导致肺泡及肺血管内皮聚集大量炎症介质,进而肺血管和肺泡发育受阻,导致BPD的发生^[70]。在JUNG等^[71]的多中心研究中,发生脓毒症的ELBW合并BPD的发生率是68.8%,且发生率随着脓毒症发作次数的增加而增加,BPD严重程度也相应增加。YANG等^[72]的一项回顾性研究发现,生后第3 d较高CRP水平($OR = 1.287, 95\% CI: 1.195 \sim 1.384$)是BPD的独立危险因素,绘制ROC曲线下面积为0.867 ($95\% CI: 0.823 \sim 0.912$);研究显示,生后第3 d CRP水平达到4.105 mg/L时预测中重度BPD发生的灵敏度为83.0%,特异性为78.3%。因此,CRP作为早期炎症反应生物学标志物,在早产儿BPD中的作用已被肯定^[73]。同时抗生素的过度使用也与BPD的发生有一定的相关性,一项纳入1324名极低出生体重儿的研究^[74]显示,在出生前2 w内,抗生素治疗每增加1 d,支气管肺发育不良的风险和严重程度都相应的增加,这与JOSEPH等^[75]的研究结果相似。因此在临床治疗中,应重视手卫生并加强院感防控,同时合理规范使用抗生素,减少脓毒症的发生及其对早产儿相关并发症的影响。

3.6 影像学检查

3.6.1 胸部X线的应用 胸部X线是最早应用于早产儿BPD的影像学检查^[76]。2015年的一项前瞻性研究指出,动态胸部X线摄片对BPD的发生及严重程度有预测作用。重症BPD患儿生后早期即可在胸部X线上出现特征性改变(肺透光度减低、结构紊乱、呈现小囊腔或囊泡状改变甚至肺不张),且BPD程度越重,特征性改变发生越早^[77]。毕朝燕等^[78]的研究指出单次胸片无特征性,但动态胸片肺叶暗化不透明及充气囊泡影有特异性,对早产儿BPD的发生有一定的诊断意义。KIM等^[79]的回顾性研究纳入304名胎龄 < 32 w的早产儿,发现组织学绒毛膜羊膜炎和生后第7 d胸片上的间质性肺炎模式与BPD独立相关($OR = 3.7, 95\% CI: 1.3 \sim 10.3$)。胸部X片是新生儿重症监护室的日常检查之一,有辐射小,易获得的优点,但其对BPD的早期预测仍缺乏多中心、前瞻性研究的支撑。

3.6.2 胸部CT的应用 胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)是临床常见的辅助检查之一,有较高的密度分辨率、3D立体数据和功能强大的后处理技术,灵敏度高^[80]。对于胸片检查无异常但高度警惕BPD的患儿应尽早完善胸部CT,尤其是高分辨率CT。顾英翠等^[81]的研究指出,胸部CT对早产儿BPD诊断的特异性高,效果佳,尤其是对网格影、线状高密度影、囊状透亮影型的患儿,其诊断准确性远高于胸部X片。有研究显示超过85%的BPD患儿胸部CT可出现肺气

肿、线状影、网格状影以及肺实变等特征性改变^[82]。SPIELBERG等^[83]用定量评分系统分析BPD患儿胸部CT透光度的改变,结果显示,透光度的不均匀性可用于BPD患儿和健康受试儿的鉴别,且对于预后的判断具有一定的价值。胸部CT是早产儿BPD诊断、随访及评估预后的重要检查,但CT检查需要镇静,有呼吸抑制的风险,且部分机械通气的重症患儿不便外出完善检查,故胸部CT多用于早产儿BPD晚期诊断。

3.6.3 肺部超声与超声心动图的应用 超声检查作为一种无创、便捷且适用于危重症患儿的检查,其在BPD的早期预测与诊断中具有很大发展潜力。超声检查主要包括肺部超声与心脏超声两个方面,心脏超声多通过监测动脉导管未闭、肺动脉高压及右心室功能的方面对早产儿BPD进行预测及评估^[67,84-86]。近年来,随着肺部超声的发展和应用,关于其能否预测BPD发生的相关研究越来越多。AVNI、PIEPER等^[87-88]的研究发现,早期类似肺透明膜病变的超声声像图改变可预测远期BPD的发生。2022年的一项病历对照研究显示,早产儿生后前2w的动态胸部超声检查对早产儿中重度BPD的早期诊断具有较高准确性,且AUC随日龄增加而提高,于14d龄达0.85(95%CI:0.77~0.90)^[61]。OJEMBARRENA等^[89]前瞻性研究显示,生后第4w超声评分 ≥ 4 分预测早产儿中重度BPD的AUC、敏感度和特异性分别为0.89、100%和80%。MOHAMED等^[90]也发现超声评分系统对早产儿BPD的发生有一定的预测价值。BPD患儿的胸部超声可表现为胸膜线异常,这可能与肺组织纤维化和毛细血管增生、变性所引起的胸膜损害有关。胸部超声的影响因素众多,且尚无统一诊断标准,其用于BPD的诊断仍需进一步的大样本研究。

4 小结与启示

BPD是一种病因复杂、影响因素众多且危害巨大的早产儿并发症,严重危害早产儿的生命健康、远期预后及生活质量。已有大量研究证实,多种围产期危险因素、住院期间干预治疗措施及并发症等相关因素都对BPD的发生发展具有重要影响,但目前尚无可靠策略能有效预防或治疗BPD。至今对BPD的诊断标准尚不完全统一,其危险预测因素及其背后的病理生理学机制仍需进行大量研究予以验证。

5 参考文献

[1] ABMAN SH, BANCALARI E, JOBE A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4): 421-424.
[2] HOMAN TD, NAYAK RP. Short- and long-term complications of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Respir Care*, 2021, 66(10): 1618-1629.

[3] STEVENS TP, FINER NN, CARLO WA, *et al.* Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT)[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(2): 240-249.e4.
[4] SKROMME K, VOLLSÆTER M, ØYMAR K, *et al.* Respiratory morbidity through the first decade of life in a national cohort of children born extremely preterm[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 102.
[5] THÉBAUD B, GOSS KN, LAUGHON M, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 78.
[6] SCHITTNY JC. Development of the lung[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3): 427-444.
[7] DENG K, LIANG J, MU Y, *et al.* Preterm births in China between 2012 and 2018: an observational study of more than 9 million women[J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(9): e1226-e1241.
[8] 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.
[9] NORTHWAY WH Jr, ROSAN RC, PORTER DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 1967, 276(7): 357-368.
[10] SCHMIDT AR, RAMAMOORTHY C. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Anesth*, 2022, 32(2): 174-180.
[11] GILFILLAN M, BHANDARI A, BHANDARI V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. *BMJ*, 2021, 375: n1974.
[12] BHANDARI V, BIZZARRO MJ, SHETTY A, *et al.* Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(6): 1901-1906.
[13] LAVOIE PM, PHAM C, JANG KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(3): 479-485.
[14] LI JJ, YU KH, OEHLERT J, *et al.* Exome sequencing of neonatal blood spots and the identification of genes implicated in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(5): 589-596.
[15] LUO X, ZHAO M, CHEN C, *et al.* Identification of genetic susceptibility in preterm newborns with bronchopulmonary dysplasia by whole-exome sequencing: BIVM gene may play a role[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(4): 1707-1718.
[16] MORROW LA, WAGNER BD, INGRAM DA, *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.
[17] SINGH SP, GUNDAVARAPU S, SMITH KR, *et al.* Gestational exposure of mice to secondhand cigarette smoke causes bronchopulmonary dysplasia blocked by the nicotinic receptor antagonist mecamylamine[J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(8): 957-964.
[18] ZANA-TAIEB E, BUTRUILLE L, FRANCO-MONTOYA ML, *et al.* Effect of two models of intrauterine growth restriction on alveolarization in rat lungs: morphometric and gene expression analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78326.
[19] KULKARNI AV, MEHENDALE SS, YADAV HR, *et al.* Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia[J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(6): 561-567.
[20] SEHGAL A, GWINI SM, MENAHEM S, *et al.* Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology[J]. *J Physiol*, 2019, 597(4): 1209-1220.
[21] JAIN VG, WILLIS KA, JOBE A, *et al.* Chorioamnionitis and neonatal outcomes[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 289-296.
[22] 霍乐颖,李世琳,王佳菊. 早产儿发生支气管肺发育不良的危

- 险因素分析[J]. 中国实用医药, 2023, 18(15): 48-50.
- [23] 肖佳荔, 李小青, 黄华飞. 极低出生体重儿发生支气管肺发育不良的影响因素分析[J]. 浙江医学, 2022, 44(4): 407-410.
- [24] 张茹, 徐发林, 李文丽, 等. 早产儿支气管肺发育不良早期风险预测模型的构建[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(10): 994-1001.
- [25] CHOI CW. Chorioamnionitis: is a major player in the development of bronchopulmonary dysplasia? [J]. Korean J Pediatr, 2017, 60(7): 203-207.
- [26] VILLAMOR-MARTINEZ E, ÁLVAREZ-FUENTE M, GHAZI AMT, *et al.* Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and metaregression[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(11): e1914611.
- [27] METCALFE A, LISONKOVA S, SABR Y, *et al.* Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1): 128.
- [28] ERIKSSON L, HAGLUND B, ODLIND V, *et al.* Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia[J]. Acta Paediatr, 2015, 104(3): 259-263.
- [29] 张琼, 吴运芹, 高喜容, 等. 影响超低和极低出生体重儿支气管肺发育不良严重程度的危险因素分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(6): 401-404.
- [30] RYAN SW, WILD NJ, ARTHUR RJ, *et al.* Prediction of chronic neonatal lung disease in very low birthweight neonates using clinical and radiological variables[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994, 71(1): F36-F39.
- [31] LAUGHON MM, LANGER JC, BOSE CL, *et al.* Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(12): 1715-1722.
- [32] VALENZUELA-STUTMAN D, MARSHALL G, TAPIA JL, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: risk prediction models for very-low- birth-weight infants[J]. J Perinatol, 2019, 39(9): 1275-1281.
- [33] BALAJI S, DONG XY, LI H, *et al.* Sex-specific differences in primary neonatal murine lung fibroblasts exposed to hyperoxia in vitro: implications for bronchopulmonary dysplasia[J]. Physiol Genomics, 2018, 50(11): 940-946.
- [34] LINGAPPAN K. Sex as a biological variable in bronchopulmonary dysplasia[J]. FASEB J, 2020, 34(S1): 1.
- [35] NGUYEN L, MITSAKAKIS N, SUCHA EW, *et al.* Factors associated with hypothermia within the first 6 hours of life in infants born at $\geq 34^0$ weeks' gestation: a multivariable analysis[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 447.
- [36] 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.
- [37] MORLEY CJ, DAVIS PG, DOYLE LW, *et al.* Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants[J]. N Engl J Med, 2008, 358(7): 700-708.
- [38] ALALLAH J. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants[J]. J Clin Neonatol, 2012, 1(1): 12-13.
- [39] DUNN MS, KAEMPF J, DE KLERK A, *et al.* Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates[J]. Pediatrics, 2011, 128(5): e1069-e1076.
- [40] 朱丹. 极低、超低出生体重儿支气管肺发育不良危险因素分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [41] CAI HW, JIANG L, LIU YS, *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.
- [42] GEETHA O, RAJADURAI VS, ANAND AJ, *et al.* New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants ≤ 28 weeks[J]. J Perinatol, 2021, 41(8): 1943-1950.
- [43] SU BH, LIN HY, CHIU HY, *et al.* Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants[J]. Pediatr Neonatol, 2020, 61(2): 133-141.
- [44] WANG JY, DONG WB. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia[J]. Gene, 2018, 678: 177-183.
- [45] PEREZ M, ROBBINS ME, REVHAUG C, *et al.* Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 142: 61-72.
- [46] KALIKKOTTHEKKEVEEDUR, 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.
- [47] CANNAVÒ L, PERRONE S, VIOLA V, *et al.* Oxidative stress and respiratory diseases in preterm newborns[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12504.
- [48] 李文丽, 徐发林, 牛铭, 等. 不同程度支气管肺发育不良早产儿的临床特征及预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 261-266.
- [49] DUAN J, KONG XY, LI QP, *et al.* Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22717.
- [50] RAFFAELI G, MANZONI F, CORTESI V, *et al.* Iron homeostasis disruption and oxidative stress in preterm newborns[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1554.
- [51] HAMRICK SEG, SALLMON H, ROSE AT, *et al.* Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. Pediatrics, 2020, 146(5): e20201209.
- [52] DENG YP, ZHANG HY, ZHAO ZY, *et al.* Impact of patent ductus arteriosus shunt size and duration on risk of death or severe respiratory morbidity in preterm infants born in China[J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(8): 3131-3140.
- [53] AL-JEBAWI Y, AGARWAL N, GROH WARGO S, *et al.* Low caloric intake and high fluid intake during the first week of life are associated with the severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2020, 13(2): 207-214.
- [54] PARK M, VITTINGHOFF E, SHLIPAK MG, *et al.* Associations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with kidney function decline in persons without clinical heart failure in the Heart and Soul Study[J]. Am Heart J, 2014, 168(6): 931-939.e2.
- [55] AMDANI SM, MIAN MUM, THOMAS RL, *et al.* NT-pro BNP-a marker for worsening respiratory status and mortality in infants and young children with pulmonary hypertension[J]. Congenit Heart Dis, 2018, 13(4): 499-505.
- [56] 欧阳燕峰. 血浆 NT-proBNP 水平与新生儿疾病严重程度及预后的相关性[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [57] DASGUPTA S, ALY AM, MALLOY MH, *et al.* NTproBNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. J Perinatol, 2018, 38(9): 1252-1257.
- [58] MONTANER A, PINILLOS R, GALVE Z, *et al.* Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn[J]. Klin Padiatr, 2017, 229(4): 223-228.
- [59] MIR TS, LAUX R, HELLWEGE HH, *et al.* Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth[J]. Pediatrics, 2003, 112(4): 896-899.
- [60] JOSEPH L, NIR A, HAMMERMAN C, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia

- sia in premature infants[J]. *Am J Perinatol*, 2010, 27(5): 381-386.
- [61] ALONSO-OJEMBARRENA A, MÉNDEZ-ABAD P, ALONSO-QUINTELA P, *et al*. Lung ultrasound score has better diagnostic ability than NT-proBNP to predict moderate-severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(8): 3013-3021.
- [62] XIONG T, KULKARNI M, GOKULAKRISHNAN G, *et al*. Natriuretic peptides in bronchopulmonary dysplasia: a systematic review[J]. *J Perinatol*, 2020, 40(4): 607-615.
- [63] RODRÍGUEZ-BLANCO S, OULEGO-ERROZ I, ALONSO-QUINTELA P, *et al*. N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a prospective observational study[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(8): 1073-1081.
- [64] MONTGOMERY AM, BAZZY-ASAAD A, ASNES JD, *et al*. Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*, 2016, 109(3): 190-194.
- [65] SELLMER A, HJORTDAL VE, BJERRE JV, *et al*. N-terminal pro-B type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia or death in very preterm neonates: a cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140079.
- [66] SONG M, LEI MY, LUO CH, *et al*. Development of a nomogram for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia or death: role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 727362.
- [67] POTSIURKO S, DOBRYANSKY D, SEKRETA L. Patent ductus arteriosus, systemic NT-proBNP concentrations and development of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: retrospective data analysis from a randomized controlled trial[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 286.
- [68] MÉNDEZ-ABAD P, ZAFRA-RODRÍGUEZ P, LUBIÁN-LÓPEZ S, *et al*. NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178(5): 755-761.
- [69] FLEISCHMANN-STRUZEK C, GOLDFARB DM, SCHLATTMANN P, *et al*. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223-230.
- [70] 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.
- [71] JUNG E, LEE BS. Late-onset sepsis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a nationwide cohort study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15448.
- [72] YANG YC, LI J, MAO J. Early diagnostic value of C-reactive protein as an inflammatory marker for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia in premature infants with birth weight less than 1500 G[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 103: 108462.
- [73] AMBALAVANAN N, ROSS AC, CARLO WA. Retinol-binding protein, transthyretin, and C-reactive protein in extremely low birth weight (ELBW) infants[J]. *J Perinatol*, 2005, 25(11): 714-719.
- [74] CANTEY JB, HUFFMAN LW, SUBRAMANIAN A, *et al*. Antibiotic exposure and risk for death or bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2017, 181: 289-293.
- [75] TING JY, ROBERTS A, SHERLOCK R, *et al*. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(3): e20182286.
- [76] TANWAR V, ADELSTEIN JM, GRIMMER JA, *et al*. PM_{2.5} exposure in utero contributes to neonatal cardiac dysfunction in mice[J]. *Environ Pollut*, 2017, 230: 116-124.
- [77] 任艳丽, 孔祥永, 杜志方, 等. 不同程度支气管肺发育不良早产儿的临床及影像学特点[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(5): 440-444.
- [78] 毕朝燕, 刘栋志, 周霞, 等. 新型早产儿支气管肺发育不良X线动态观察及分析[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33(10): 1574-1578.
- [79] KIM HR, KIM JY, YUN BL, *et al*. Interstitial pneumonia pattern on day 7 chest radiograph predicts bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1): 125.
- [80] TONSON LA TOUR A, SPADOLA L, SAYEGH Y, *et al*. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(7): 693-698.
- [81] 顾英翠, 林华云, 夏继国. 支气管肺发育不良(BPD)X线片与CT诊断对比分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(3): 572-574.
- [82] VAN MASTRIGT E, LOGIE K, CIET P, *et al*. Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(9): 975-986.
- [83] SPIELBERG DR, WALKUP LL, STEIN JM, *et al*. Quantitative CT scans of lung parenchymal pathology in premature infants ages 0-6 years[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(3): 316-323.
- [84] MUHSEN W, NESTAAS E, HOSKING J, *et al*. Echocardiography parameters used in identifying right ventricle dysfunction in preterm infants with early bronchopulmonary dysplasia: a scoping review[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1114587.
- [85] DARTORA DR, FLAHAULT A, LUU TM, *et al*. Association of bronchopulmonary dysplasia and right ventricular systolic function in young adults born preterm[J]. *Chest*, 2021, 160(1): 287-296.
- [86] KIM HH, SUNG SI, YANG MS, *et al*. Early pulmonary hypertension is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia-associated late pulmonary hypertension in extremely preterm infants[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11206.
- [87] AVNI EF, BRAUDE P, PARDOU A, *et al*. Hyaline membrane disease in the newborn: diagnosis by ultrasound[J]. *Pediatr Radiol*, 1990, 20(3): 143-146.
- [88] PIEPER CH, SMITH J, BRAND EJ. The value of ultrasound examination of the lungs in predicting bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Radiol*, 2004, 34(3): 227-231.
- [89] ALONSO-OJEMBARRENA A, LUBIÁN-LÓPEZ SP. Lung ultrasound score as early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(9): 1404-1409.
- [90] MOHAMED A, MOHSEN N, DIAMBOMBA Y, *et al*. Lung ultrasound for prediction of bronchopulmonary dysplasia in extreme preterm neonates: a prospective diagnostic cohort study[J]. *J Pediatr*, 2021, 238: 187-192.e2.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-04-06;修回日期:2024-04-25)