

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2404065

论著·临床研究

早产儿支气管肺发育不良的高危因素 临床分析及预测模型构建

刘怡波 颜崇兵 张媛洋 翁博雯 蔡成

(上海交通大学医学院附属儿童医院/上海市儿童医院新生儿科, 上海 200062)

[摘要] **目的** 探讨早产儿支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的高危因素, 建立风险预测模型。**方法** 回顾性收集2022年1—12月在上海市儿童医院新生儿重症监护病房住院的早产儿资料, 根据2018年美国国立儿童健康与人类发展研究所发布的BPD诊断标准, 将其分为非BPD组 ($n=84$) 和BPD组 ($n=36$), 比较两组患儿及孕母的临床资料。通过单因素及逐步回归多因素分析筛选出BPD发生的高危因素, 构建风险预测模型。**结果** 早产儿出生胎龄 <28 周、无创呼吸支持时间、合并感染性肺炎及孕母合并绒毛膜羊膜炎均为BPD发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。基于这些危险因素构建预测BPD发生的列线图模型, 得到受试者操作特征曲线下面积是0.93, 列线图校准曲线斜率趋近于1; 拟合优度检验显示该模型拟合较好 ($\chi^2=8.287$, $P=0.406$)。**结论** 早产儿出生胎龄 <28 周、无创呼吸支持时间、合并感染性肺炎及孕母合并绒毛膜羊膜炎是BPD发生的独立危险因素。**[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (11): 1148-1154]**

[关键词] 支气管肺发育不良; 危险因素; 风险预测模型; 早产儿

Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and establishment of a prediction model

LIU Yi-Bo, YAN Chong-Bing, ZHANG Yuan-Yang, WENG Bo-Wen, CAI Cheng. Department of Neonatology, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China (Cai C, Email: caicheng2004@163.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants, and to establish a risk prediction model. **Methods** A total of 120 preterm infants who were admitted to the neonatal intensive care unit of Shanghai Children's Hospital from January to December 2022 were included. According to the diagnostic criteria for BPD released by the National Institute of Child Health and Human Development in 2018, they were divided into a non-BPD group (84 infants) and a BPD group (36 infants). The clinical data of the infants and their mothers were compared between the two groups. The univariate analysis and the stepwise multivariate regression analysis were used to identify the risk factors for BPD and establish a risk prediction model. **Results** The results showed that a gestational age of <28 weeks, duration of noninvasive respiratory support, comorbidity with infectious pneumonia, and chorioamnionitis in the mother were independent risk factors for BPD in preterm infants ($P<0.05$). A nomogram model for predicting the development of BPD was established based on the risk factors, with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.93, and the calibration curve of this nomogram had a slope of about 1. The goodness-of-fit test indicated the model fitted well ($\chi^2=8.287$, $P=0.406$). **Conclusions** A gestational age of <28 weeks, duration of noninvasive respiratory support, comorbidity with infectious pneumonia, and chorioamnionitis in the mother are independent risk factors for BPD in preterm infants.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(11): 1148-1154]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Risk factor; Risk prediction model; Preterm infant

[收稿日期] 2024-04-10; **[接受日期]** 2024-08-23

[基金项目] 2023年“科技兴蒙”上海交通大学行动计划专项项目 (2023XYJG0001-01-09); 2023年上海市儿童医院院级临床研究培育专项 (2023YLY02)。

[作者简介] 刘怡波, 女, 学士, 住院医师。

[通信作者] 蔡成, 男, 主任医师。Email: caicheng2004@163.com。

随着围产期医学技术的持续进步，早产儿的生存率明显提高，然而，支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）的患病率依旧居高不下，且至今仍缺乏有效的治疗方法^[1]。BPD的形成与进展归因于多重因素的交互影响，众多研究发现该疾病是遗传与环境因素共同影响的结果，其中遗传因素和新生儿因素扮演了关键角色^[2-3]。因此，早期预测和识别可能发展为BPD的早产儿，是减少BPD患病率的重要环节之一。然而，目前临床上对于BPD防治的最大难题在于其确诊时间晚，且缺乏特异性的治疗手段。因此，BPD的危险因素早期预测成为新生儿医学研究的热点与难点，而现有的研究多遵循2000年美国国立儿童健康与人类发展研究所（National Institute of Child Health and Human Development, NICHD）制定的BPD诊断和分度标准，依据2018年NICHD重新修订的BPD诊断标准展开的风险预测研究尚少。

据此，本项研究依据2018年NICHD修订的BPD标准^[4]，通过对BPD早产儿及孕母的相关临床特征进行单因素、逐步回归多因素分析，旨在识别导致BPD发生的独立危险因素，并构建一个预测风险模型来验证其效能，以期对BPD高风险患儿的早期发现及筛查提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究通过回顾性调查医院电子病历系统、护理文件系统和病案室的病历收集了2022年1月—2022年12月在上海市儿童医院新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit, NICU）住院，胎龄<32周、出生体重≤2 500 g且生后1周内入院的早产儿的临床资料，使用Excel软件对数据进行了双重检查和输入。

纳入标准：（1）符合2018年NICHD发表的BPD诊断标准^[4]；（2）胎龄<32周，且出生体重≤2 500 g。排除标准：（1）合并严重的先天性畸形及染色体或基因缺陷、复杂性先天性心脏病、先天性遗传代谢病；（2）出生后在外院住院超过1周后转入的患儿；（3）生后未满14 d死亡或放弃治疗。

本研究经过上海市儿童医院伦理委员会审批通过（批件号2024R014-F01），并经过患儿家长知情同意。

1.2 2018年NICHD发表的BPD诊断标准

出生胎龄<32周的早产儿，存在影像学上的肺

实质持续性改变，于纠正胎龄36周时依旧依赖≥3 d的呼吸支持来维持氧饱和度在90%~95%之间^[4]。

1.3 临床资料

收集早产儿的一般资料，统计早产儿的出生胎龄、出生体重、机械通气时间、无创呼吸通气时间、生后1周热量达110 kcal/（kg·d）、输注红细胞、抗生素暴露时间及感染性肺炎、晚发型败血症、甲状腺功能降低、动脉导管未闭、肺动脉高压等发生情况。

收集孕母的一般资料，统计分娩方式、是否体外受精胚胎移植（*in vitro* fertilization, IVF）及母孕期情况 [如妊娠高血压、甲状腺疾病、绒毛膜羊膜炎（chorioamnionitis, CA）及类固醇激素的使用情况等]。根据早产儿是否发生BPD分为BPD组与非BPD组，采用单因素及逐步回归多因素分析筛选和明确导致BPD发生的危险因素，并以此为基础通过R软件建立列线图预测模型。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0统计分析软件对数据进行整理和分析。计量资料以中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，计数资料以百分率（%）或构成比表示，组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。连续型资料使用独立样本 t 检验或者Wilcoxon秩和检验。应用R软件将单因素分析中有统计学意义的危险因素纳入逐步回归分析，构建预测模型，并采用受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC曲线）评价模型区分度，采用Hosmer-Lemeshow检验对模型进行校准度评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非BPD组和BPD组的临床资料比较

本研究共纳入早产儿120例，基于2018年NICHD发表的BPD诊断标准，将患儿分为非BPD组（ $n=84$ ）和BPD组（ $n=36$ ），并比较两组患儿的临床资料。两组新生儿在出生胎龄<28周比例、机械通气时间、无创呼吸支持时间、输注红细胞比例、抗生素暴露时间、合并感染性肺炎比例、甲状腺功能减退比例等指标的比较中，差异存在统计学意义（均 $P<0.05$ ）。两组母亲合并甲状腺疾病、CA比例的比较，差异存在统计学意义（均 $P<0.05$ ）。见表1。

表 1 非 BPD 组和 BPD 组的临床资料比较

临床指标	非 BPD 组 (n=84)	BPD 组 (n=36)	χ^2/Z 值	P 值
母亲及宫内因素				
剖宫产 [n(%)]	51(61)	25(69)	0.494	0.482
IVF [n(%)]	20(24)	9(25)	1.070	0.889
妊娠高血压 [n(%)]	20(24)	11(30)	0.298	0.585
甲状腺疾病 [n(%)]	9(11)	12(33)	7.432	0.006
CA [n(%)]	1(1)	6(17)		0.003*
类固醇激素 [n(%)]	62(74)	23(64)	0.768	0.381
新生儿因素				
出生胎龄<28 周 [n(%)]	7(8)	21(58)	32.478	<0.001
出生体重<1 500 g [n(%)]	54(64)	30(83)	3.494	0.062
机械通气时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	0.5(0, 2.0)	4.0(0, 13.3)	886	<0.001
无创呼吸支持时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	17.5(9.0, 34.3)	55.5(42.8, 64.5)	331	<0.001
生后 1 周热量达 110 kcal/(kg·d) [n(%)]	32(38)	16(44)	0.200	0.655
输注红细胞 [n(%)]	41(49)	32(89)	15.349	<0.001
抗生素暴露时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	19.5(10.0, 29.0)	34.5(25.8, 51.0)	777	<0.001
感染性肺炎 [n(%)]	21(25)	27(75)	24.208	<0.001
晚发型败血症 [n(%)]	20(24)	15(42)	3.073	0.080
甲状腺功能减退 [n(%)]	9(11)	12(33)	7.432	0.006
动脉导管未闭 [n(%)]	41(49)	22(61)	1.076	0.300
肺动脉高压 [n(%)]	33(39)	20(56)	2.086	0.149

注：*示采用 Fisher 确切概率法。[BPD] 支气管肺发育不良；[IVF] 体外受精胚胎移植；[CA] 绒毛膜羊膜炎。

2.2 早产儿发生 BPD 独立预测指标的逐步回归多因素分析

整合单因素分析之中具备统计学意义的指标，将其引入逐步回归多因素分析可知，孕母合并 CA、

出生胎龄<28 周、无创呼吸支持时间及合并感染性肺炎均是影响 BPD 发生的独立危险因素 ($P<0.05$)，见表 2。

表 2 早产儿发生 BPD 独立预测指标的逐步回归多因素分析

指标	赋值	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
IVF	是=1, 否=0	1.426	0.759	3.529	0.060	4.163	0.940~18.435
孕母合并 CA	是=1, 否=0	3.568	1.337	7.122	0.008	35.429	2.577~487.005
出生胎龄<28 周	是=1, 否=0	2.498	0.850	8.636	0.003	12.161	2.297~64.387
机械通气天数	连续型变量	0.105	0.055	3.644	0.058	1.111	0.996~1.238
无创呼吸支持天数	连续型变量	0.051	0.019	7.204	0.008	1.052	1.013~1.093
生后 1 周热量达 110 kcal/(kg·d)	是=1, 否=0	1.329	0.765	3.018	0.082	3.778	0.844~16.910
感染性肺炎	是=1, 否=0	1.507	0.720	4.380	0.036	4.512	1.099~18.519
常量	-	-7.804	1.780	-19.221	<0.001	0.000	

注：[BPD] 支气管肺发育不良；[IVF] 体外受精胚胎移植；[CA] 绒毛膜羊膜炎

构建 BPD 发生风险的预测模型并绘制列线图可视化，见图 3。本研究基于筛选出的早产儿 BPD 发生的危险因素使用逐步回归分析法构建相应的风险预测模型，最终得到公示：模型方程= $-7.804+3.568 \times$ 孕母合并 CA $+2.498 \times$ 出生胎龄<28 周 $+0.051 \times$ 无创呼吸支持时间 $+1.507 \times$ 感染性肺炎。

我们将其转化为一个简单的预测评分工具，总分从 0 到 140 分。所构建的早产儿 BPD 高危因素的预测评分工具，详细赋分情况如下：孕母合并 CA (否=0 分，是=35 分)；出生胎龄<28 周 (否=0 分，是=28.7 分)；无创呼吸支持时间 [0 d=0 分，10 d=7.7 分，20 d=15.4 分……130 d=100 分，单项得分=

(时间/10) × 7.7 分]; 感染性肺炎 (否=0 分, 是=16.3 分)。假如患儿出生胎龄 26 周 (28.7 分), 孕母合并 CA (35 分), 患儿治疗过程中无创呼吸支

持时间 20 d (15.4 分), 其间合并感染性肺炎 (16.3 分), 则总分为 95.4 分, 对应的预测概率为 90.5%。见图 3。

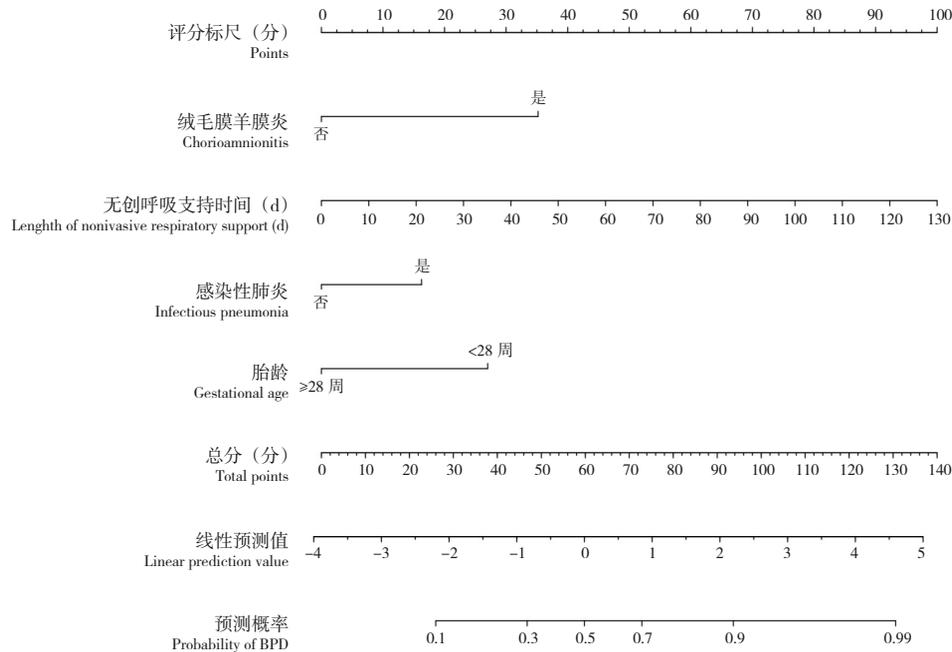


图 3 BPD 预测模型列线图

2.3 早产儿 BPD 风险预测模型

通过 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 来评估上述预测模型的区分度。AUC 结果判别标准为: 0.5~<0.7 表示模型的判别效率较低, 0.7~<0.9 表示判别效率中等, 而 0.9~1.0 表示判别效率高。该研究模型结果显示 AUC 为 0.93 (95%CI: 0.89~0.97)。结果表明该模型有较高的 BPD 风险预测效率。见图 4。

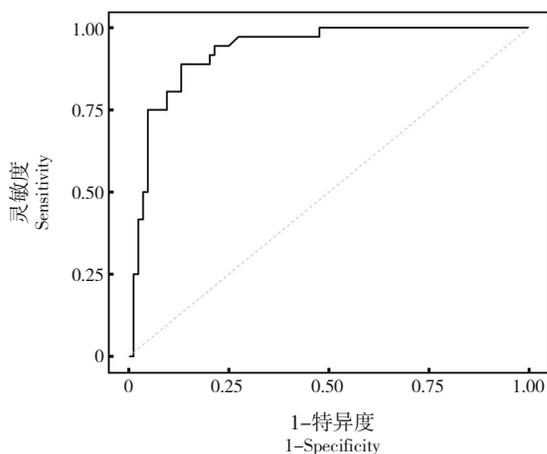


图 4 BPD 预测模型的受试者工作特征曲线

通过校准曲线来评估预测模型的准确性。结果显示: 列线图矫正偏倚曲线斜率接近 1, 且列线图实际曲线及矫正偏倚曲线与理想分布曲线基本一致, 拟合优度检验显示该模型拟合较好 ($\chi^2=8.287, P=0.406$), 表明该列线图模型预测 BPD 发生风险的区分度与一致性良好。见图 5。

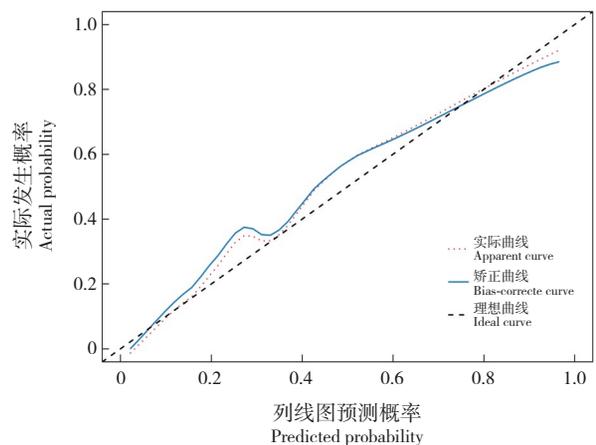


图 5 早产儿 BPD 风险预测模型的校准曲线

3 讨论

BPD是一种由多种因素引起的严重肺部疾病,包括容量损伤、感染、炎症和肺的异常修复,其病因及发病机制复杂,涉及多种危险因素,且BPD诊断周期较长,到目前为止仍缺乏有效的干预措施来减少BPD的发生和降低其严重程度,因此,探索产前、产时和产后的早产儿BPD危险因素对于早期预测尤为重要^[5-6]。本研究依据2018年NICHD发表的BPD诊断标准对BPD的危险因素进行分析,并构建风险预测模型,研究结果显示:孕母合并CA、早产儿出生胎龄<28周、无创呼吸支持时间及合并感染性肺炎均是BPD发生的独立危险因素。

孕母产前感染如胎膜早破、CA可引起胎儿炎症反应,导致胎儿肺纤维化,在BPD发生中起重要作用。Watterberg等^[7]首次报告孕母合并CA与BPD风险增加相关,但与呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)风险降低相关。这一观察导致了一种假设,即CA加速了功能性肺成熟,但却增加了未成熟肺对出生后损伤的敏感性。对此,Villamor-Martinez等^[8]在一项荟萃分析中,不仅研究了CA和BPD之间的关联,还研究了CA和RDS之间的关联,进行了多元回归分析,结果显示,64%的CA相关BPD风险差异可由孕周和RDS发生率的差异来解释,研究证实CA和BPD呈正相关,但CA对BPD的致病作用可能受CA对孕龄和RDS风险的影响。在Costa等^[9]进行的一项回顾性病例对照研究中,研究者将患有急性组织性CA(acute histologic CA, HCA)的孕妇所生的婴儿与无HCA的孕妇所生的婴儿进行比较,多元logistic回归分析发现HCA是BPD或死亡的独立危险因素($OR: 4.49; 95\%CI: 1.47\sim 13.71$)。本研究结果显示孕母合并CA是BPD发生的独立危险因素($OR: 35.429; 95\%CI: 2.577\sim 487.005$),与文献报道一致。

早产是BPD发生的重要危险因素,Cunha等^[10]报道胎龄≤30周是BPD发生最重要的危险因素。我国一项多中心的前瞻性队列研究发现:出生胎龄<26周、26~27⁺⁶周、28~31⁺⁶周和>32周早产儿的BPD发病率分别为76.3%、37.9%、11.40%和3.7%^[11],由此可见,出生胎龄越小,早产儿BPD的发生率越高。在本研究中,比较了BPD组和非BPD组患儿胎龄和出生体重的差异,结果显示BPD

组患儿的胎龄和出生体重均小于非BPD组患儿,且出生胎龄<28周是BPD发生的独立危险因素。本研究中出生体重未进入logistic回归方程,不代表其对BPD没有影响,而是可能与本研究所纳入的变量不同或样本量较少有关。

本研究结果显示,BPD组患儿机械通气时间、无创呼吸支持时间均高于非BPD组患儿,其中无创呼吸支持时间与BPD发生风险呈明显正相关。虽然高强度、长时间的氧疗可引起肺损伤,是BPD的危险因素,但肺保护性呼吸支持仍是目前危重早产儿临床复苏的重要策略。因此,在临床治疗中,我们应根据患儿病情采取保护性肺通气策略,严格把控好机械通气指征,尽量减少有创通气的应用,密切监测患儿的呼吸参数并对呼吸机设置进行适当调整。

早产的程度是BPD最重要的诱发危险因素,但炎症和/或感染事件被认为在BPD的发生、发展和严重程度中起着关键作用。本研究结果显示,BPD与感染性肺炎、晚发型败血症有关,其中,感染性肺炎是BPD患儿的独立危险因素($OR: 4.512; 95\%CI: 1.099\sim 18.519$)。多项临床研究表明,在发生感染性肺炎、败血症和其他具有类似全身炎症反应综合征的新生儿疾病后,发生BPD的风险明显增加^[12-14]。Lapcharoensap等^[15]进行的一项回顾性人群队列研究证实新生儿败血症的减少与较低的BPD发病率相关。该研究发现,7年间加州NICU感染的发病率从24.7%降至15%,而同期BPD的发病率从35%降至30%。可能的原因是BPD早产儿和非BPD早产儿相比,对病原微生物的抵抗能力更薄弱一些,更容易发生感染性肺炎、败血症等感染性疾病,更容易引发炎症级联反应,导致弥漫性肺组织损伤和肺泡简化,甚至诱发全身炎症因子风暴。因此,临床医生应更加科学谨慎地制定最佳抗感染治疗方案以及严格的无菌操作,积极控制医院感染。

本研究单因素分析显示,抗生素暴露时间也与BPD的发生相关,临床上,在出生后第一周内没有培养证实的败血症的早产儿通常采用早期和长期抗生素治疗,先前的研究表明,这种潜在的不必要的抗生素使用可能会增加多种不良后果的风险,其中包括BPD^[16-17]。Cantey等^[18]研究证实早产儿在出生后的两周时间当中,伴随其抗生素使用时间的增加,发生BPD的风险也会同步增加,并且BPD的严重程度也会更重。但就目前的研究

成果还无法明确抗生素使用和BPD发病的潜在机制。部分学者认为主要是因为呼吸道以及消化道当中的正常微生物群遭到了破坏。并且,伴随抗生素使用时长的增加,不仅不利于呼吸道正常菌群的正常定植和生长,甚至可能提高病原菌以及多重耐药菌感染的可能性^[19-20],进一步引发肺部炎症反应,致使BPD发生的概率大大提升。不仅如此,抗生素使用时长的增加还容易引发胃肠道微生物群失调的问题,进而通过肠-肺轴影响肺部免疫反应,削弱了机体的免疫调节能力,使得BPD发生的风险进一步提高,这也提醒我们抗生素在临床治疗中的应用可能是一把双刃剑^[21-22]。

2023年的一项前瞻性研究则表明,红细胞输注次数是BPD的独立危险因素,即使在调整了其他潜在风险指标后,接受红细胞输注治疗的婴儿中,中度至重度BPD发生率显著增加^[23]。本研究单因素分析结果显示,输注红细胞与BPD的发生相关,其机制可能为:胎龄越小及出生体重越低的患儿铁储存越少,贫血的程度也越重,所以对红细胞输注的需要也增加,但输血改善氧合的同时带入了一些炎性介质加重肺的损伤,此外,也使早产儿面临铁超载^[24]。Cooke等^[25]研究表明,多次输血的婴儿铁蛋白水平升高,BPD与铁蛋白水平显著相关。高铁蛋白水平不仅反映了过量的铁沉积,也加剧了全身炎症反应。因此,在临床上应尽可能避免医源性贫血,延迟脐带结扎,严格掌握输血适应证。

本研究显示BPD的发生与多种危险因素相关,其中新生儿因素(早产儿出生胎龄<28周、机械通气时间、无创呼吸支持时间、输注红细胞、抗生素暴露时间、合并感染性肺炎、甲状腺功能减退)以及孕母因素(孕母合并甲状腺疾病、CA)均是BPD发生的高危因素,其中早产儿出生胎龄<28周、无创呼吸支持时间、合并感染性肺炎及孕母合并CA是BPD发生的独立危险因素。

本研究使用简单选择的临床和实验室因素开发了一个早期预测模型,共纳入4项临床指标,包括早产儿出生胎龄<28周、无创呼吸支持时间、合并感染性肺炎及孕母合并CA,并对4项风险因素进行详细的量化赋分,以便更加准确直观地进行评估。本研究所有涉及的因素容易获得,意味着即使医疗质量存在差异,该模型也可以应用于大多数医院,成为临床实践中用于BPD早期预测的有用工具。此外,该预测模型具有良好的区分度

与一致性,能够为早期识别和筛查BPD的高危风险患儿提供临床依据,有助于改善临床管理。

本研究有一定的局限性:(1)本研究是一项单中心、回顾性研究,涉及简单的因素,可能存在选择偏倚,内部模型效能验证表明该模型的区分度良好,未来仍需要进行多中心、前瞻性研究对该模型进行外部验证;(2)本研究纳入的影响因素系依据国内外已报道的因素作为参考,分析深度有待加强,例如在用氧方式上,除了对有创和无创呼吸支持的时间进行分析以外,可以进一步对用氧浓度、通气模式及各项呼吸机参数等指标进行分析;(3)此外,该研究纳入样本量少,有些可能发展为BPD的患儿因各种原因转院、出院或者死亡而未纳入研究中,故后期应扩大样本量,进行多中心、大样本临床研究。

综上所述,早产儿出生胎龄<28周、无创呼吸支持时间、合并感染性肺炎及孕母合并CA是BPD发生的独立危险因素,基于以上危险因素构建的列线图预测模型能够早期预测BPD的风险,更好地指导临床医生识别BPD并及时干预。

作者贡献声明:刘怡波负责研究设计、病例收集分析及文章撰写;颜崇兵、张媛洋、翁博雯参与研究病例的分析、随访;蔡成负责全文指导及修改。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, et al. Present and future of bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1539. PMID: 32443685. PMCID: PMC7290764. DOI: 10.3390/jcm9051539.
- [2] Voynow JA. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 24: 17-18. PMID: 28697967. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.06.006.
- [3] Lavoie PM, Rayment JH. Genetics of bronchopulmonary dysplasia: an update[J]. *Semin Perinatol*, 2023, 47(6): 151811. PMID: 37775368. DOI: 10.1016/j.semperi.2023.151811.
- [4] Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. *BMJ*, 2021, 375: n1974. PMID: 34670756. DOI: 10.1136/bmj.n1974.
- [5] Williams E, Greenough A. Advances in treating bronchopulmonary dysplasia[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(8): 727-735. PMID: 31244360. DOI: 10.1080/17476348.2019.1637738.
- [6] Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary

- dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 36. PMID: 29463286. PMCID: PMC5819643. DOI: 10.1186/s12967-018-1417-7.
- [7] Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops[J]. *Pediatrics*, 1996, 97(2): 210-215. PMID: 8584379.
- [8] 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. PMID: 31693123. PMCID: PMC6865274. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14611.
- [9] Costa S, Fattore S, De Santis M, et al. Effect of acute histologic chorioamnionitis on bronchopulmonary dysplasia and mortality rate among extremely low gestational age neonates: a retrospective case-control study[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 165(3): 1040-1046. PMID: 38108543. DOI: 10.1002/ijgo.15290.
- [10] Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life[J]. *J Trop Pediatr*, 2005, 51(6): 334-340. PMID: 15927945. DOI: 10.1093/tropej/fmi051.
- [11] Jiang S, Yan W, Li S, et al. Mortality and morbidity in infants <34 weeks' gestation in 25 NICUs in China: a prospective cohort study[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 33. PMID: 32117838. PMCID: PMC7031923. DOI: 10.3389/fped.2020.00033.
- [12] Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, et al. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at <32 weeks' gestation[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(7): 675-682. PMID: 25486288. DOI: 10.1055/s-0034-1393936.
- [13] Ohlin A, Björkman L, Serenius F, et al. Sepsis as a risk factor for neonatal morbidity in extremely preterm infants[J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(11): 1070-1076. PMID: 26118325. DOI: 10.1111/apa.13104.
- [14] 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. PMID: 34644520. PMCID: PMC8845139. DOI: 10.1165/rcmb.2021-0353PS.
- [15] Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, et al. The relationship of nosocomial infection reduction to changes in neonatal intensive care unit rates of bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 2017, 180: 105-109.e1. PMID: 27742123. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.030.
- [16] 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. PMID: 38935376. PMCID: PMC11211957. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.18831.
- [17] Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(12): 1181-1187. PMID: 27775765. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.2132.
- [18] 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.e1. PMID: 27908652. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.002.
- [19] Novitsky A, Tuttle D, Locke RG, et al. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(1): 43-48. PMID: 24792766. DOI: 10.1055/s-0034-1373844.
- [20] Alonso-Ojembarrena A, Martínez-Díaz JV, Lechuga-Sancho AM, et al. Broad spectrum antibiotics in newborns increase multi-drug resistant infections[J]. *J Chemother*, 2019, 31(2): 81-85. PMID: 30676292. DOI: 10.1080/1120009X.2018.1556832.
- [21] Zhou Y, Shan G, Sodergren E, et al. Longitudinal analysis of the premature infant intestinal microbiome prior to necrotizing enterocolitis: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118632. PMID: 25741698. PMCID: PMC4351051. DOI: 10.1371/journal.pone.0118632.
- [22] Bennet R, Eriksson M, Nord CE. The fecal microflora of 1-3-month-old infants during treatment with eight oral antibiotics[J]. *Infection*, 2002, 30(3): 158-160. PMID: 12120942. DOI: 10.1007/s15010-002-2140-z.
- [23] Kitsommart R, Limrungsikul A, Tongswang N, et al. Impact of level of neonatal care on phlebotomy and blood transfusion in extremely low birthweight infants: a prospective, multicenter, observational study[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1238402. PMID: 37724088. PMCID: PMC10505442. DOI: 10.3389/fped.2023.1238402.
- [24] Ofman G, Perez M, Farrow KN. Early low-dose hydrocortisone: is the neurodevelopment affected? [J]. *Perinatol*, 2018, 38(6): 636-638. PMID: 29467523. PMCID: PMC6030452. DOI: 10.1038/s41372-018-0086-y.
- [25] Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, et al. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants[J]. *Eur J Pediatr*, 1997, 156(1): 47-50. PMID: 9007491. DOI: 10.1007/s004310050551.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)