早产儿支气管肺发育不良的防治新进展

轩哲 综述, 薛辛东, 富建华 审校

(中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[中图分类号] R722.6 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)05-0412-05

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 常见于早产儿, 特别是超低和极低出生体重儿, 由于长时间吸入高浓度氧、高压力的机械通气或感染而导致的慢性肺部疾病。目前随着早产儿存活率不断提高, BPD 发病率也在逐年增加, 其发病率与胎龄及出生体重成反比。最新研究中, BPD 在出生体重 501 ~ 750g、751 ~ 1000g、1001 ~ 1250g、1251 ~ 1500g 的早产儿中的发病率为 42%、25%、11% 和 5%^[1]。存活者因肺泡发育抑制和肺间质纤维化而出现严重的肺功能障碍。近年来, 随着早产儿 BPD 研究的不断深入和进展, 对 BPD 的定义、病理、病因、发病机制、临床表现、治疗及预后方面又有了新的认识, 本文对此作一综述。

1 BPD 定义及诊断标准

1967 年, Northway 等首次提出 BPD 这一概念, 认为本病常继发于严重的呼吸窘迫综合征 (RDS), 并与氧毒性及机械通气气压伤等密切相关。此称为“传统 BPD”。进入 20 世纪 90 年代, 随着产前类固醇激素的应用, 表面活性物质替代治疗及机械通气方式的改进, 40 年前所描述的那种严重的 BPD 已很少见, 而常常表现为患儿出生时无 RDS 症状或症状较轻, 但生后 1 周内出现对氧疗及机械通气的需求逐渐增加, 此称为“新型 BPD”。BPD 是一种慢性肺疾病 (CLD), 在 2001 年美国国家儿童保健及人类发展研究院 (NICHD) 及人类发展研究院, 心脏、肺及血液研究院 (NHLBI) 和少见病委员会共同举办的研讨会上, 多数人主张采用 BPD 命名, 认为此名可清楚地区别生命后期多种原因的 CLD。同时根据末次月经后孕龄 (PMA) 定义了 BPD 的诊断标准及分度^[2]。评估时患儿用氧已至少 28 d。对于出生胎

龄 < 32 周者, 轻度 BPD 指受孕龄 36 周或出院时不需氧疗, 中度 BPD 指受孕龄 36 周或出院时需用氧, 浓度 < 30%, 重度 BPD 指受孕龄 36 周或出院时需用氧, 浓度 ≥ 30% 和 (或) 需正压通气。对于出生胎龄 ≥ 32 周者, 轻度 BPD 指出生第 56 天或出院时不需氧疗, 中度 BPD 指出生第 56 天或出院时需用氧, 浓度 < 30%, 重度 BPD 指出生第 56 天或出院时需用氧, 浓度 ≥ 30% 和 (或) 需正压通气。

2 发病机制及病理生理

2.1 病因及发病机制

迄今为止关于 BPD 的病因及发病机制仍不是很清楚, 但大多数研究学者认为与以下因素有关^[3]。

2.1.1 氧中毒 未成熟肺暴露在高氧环境中, 极易由于氧的毒性作用导致肺损伤。正常情况下机体氧自由基的产生和抗氧化酶的清除能力处于平衡状态, 当暴露于高氧环境下, 机体产生大量自由基, 超过机体正常抗氧化能力, 系统清除能力, 从而导致急性肺损伤^[4]。

2.1.2 早产 尽管足月儿长期机械通气或者高浓度吸氧也会发生 BPD, 但本病常发生在早产儿, 研究表明, BPD 的发生与胎龄、出生体重成负相关, BPD 大多发生在胎龄 < 30 周, 出生体重 < 1 200 g 的婴儿^[5-6]。

2.1.3 感染 产前感染是早产的主要原因之一。产前感染使各种炎性因子和炎症细胞增高, 引起胎膜早破和早产, 并且使胎儿暴露于宫内的炎性环境中, 造成肺部损伤。早于 30 周分娩的产妇中约 73% 可以检测出绒毛膜羊膜炎。出生体重 < 1 000 g 早产儿母亲中 85% 患有绒毛膜羊膜炎。引起感染

[收稿日期] 2009-11-09; [修回日期] 2010-01-02
[作者简介] 轩哲, 女, 硕士, 在读研究生。

的病原体中解脲脲原体引起众多关注,在妊娠早期,脲原体属可侵入羊水,并且是唯一的,从有炎症的胎盘中分离出的最常见的有机体。此外也发现其他病原体如巨细胞病毒,腺病毒,呼吸道合胞病毒与BPD的发生有关^[7]。

2.1.4 机械通气 持续正压通气强迫缺乏肺表面活性物质的肺泡进行被动的关闭或开放,导致肺泡过度膨胀是产生BPD的原因之一^[3]。另外因为高容量,高压导致肺泡过度充气使毛细血管通透性增高,小分子蛋白及液体渗出,长时间后肺泡上皮及肺毛细血管受损严重,形成弥漫性损伤及纤维变。

此外出生后的症状性动脉导管开放,输液不当导致肺间质水肿,维生素A、维生素E缺乏,败血症及胃食管返流等因素均增加了BPD的易感性。

2.2 病理生理

“传统BPD”的主要病理特征为肺实质的慢性炎症和纤维化,鳞状上皮化生,气道平滑肌过度增生。“新型BPD”的病理表现主要以肺泡及肺血管发育不良为主要特征。表现为肺泡数目减少,体积增大,肺泡结构简单化,而肺泡、气道损伤及纤维化较轻。BPD的病理生理改变为肺顺应性降低,潮气量及功能残气量逐渐减少,死腔量增加;气道阻力及呼吸功增加,通气/血流(V/Q)失调,气体交换面积减少,引起低氧血症、二氧化碳储留;肺血管床减少,肺血管重建,最终导致肺动脉高压,甚至肺心病^[8]。

3 临床表现及影像学改变

3.1 临床表现

BPD的临床表现常没有特异性,早期与原发疾病难以区别,在机械通气过程中出现呼吸机依赖或停氧困难超过10~14d,提示可能发生肺损伤。小早产儿早期可无或仅有轻度呼吸系统疾病,仅需低浓度氧或无需用氧,而在生后数天或数周后逐渐出现进行性呼吸困难,紫绀,三凹征,肺部干湿啰音,呼吸功能不全等症状及体征,以及氧依赖。病程通常达数月甚至数年之久,大部分病例经过一段时间治疗后可逐渐撤机或离氧。少部分病例病程中反复继发呼吸道感染或症状性PDA致心衰使病情加重甚至死亡。严重肺损伤由于进行性呼吸衰竭,肺动脉高压而死亡^[9]。

3.2 影像学表现

Northway根据临床描述肺部X线改变分为4期^[10]:第I期胸片示两肺广泛颗粒影,肺野密度增加,支气管充气影明显;第II期胸片示两肺野密度普

遍增加,心缘模糊;第III期胸片示肺野有小圆形蜂窝透明区,肺野密度不规则,似梅花样;第IV期胸片示整个肺野有大小不一的圆形透明区,两肺过度扩张伴索条状肺不张。近年来由于BPD的病因,病理改变和临床表现形式已发生改变,肺部X线表现不如上述典型,特征性不强,某些患儿胸片仅表现肺过度充气和肺纹理轮廓模糊,偶有小泡状影。轻型X线常无明显改变或仅见毛玻璃样改变^[11]。肺CT表现主要特征为:两肺野呈毛玻璃样改变,多灶充气过度,如小囊状影或网格状影,纹理增粗、紊乱,条状密度增高影和胸膜增厚影。多见于两下肺,呈对称性^[12]。

4 治疗及其预防

到目前为止关于BPD的治疗尚没有确切的方法,但大多数研究表明以下方法可以减少BPD的发生。

4.1 适合的机械通气方式

4.1.1 无创通气方式 机械通气导致的气压性损伤是引起BPD的关键性危险因素之一。因此预防BPD发生的潜在方法就是避免机械通气。例如使用鼻塞持续气流正压通气(NCPAP)及鼻塞间歇指令通气(SNIPV)等无创的通气方式。1985年Avery等^[13]在一项研究中首次提出早期使用NCPAP和避免机械通气可以降低BPD的发生。一项随机实验表明拔管后予NCPAP通气与氧气罩吸氧相比,患儿发生呼吸暂停及对氧气的的需求明显减少^[14]。虽然早期使用NCPAP及SNIPV能使BPD的发生率下降,但一项Meta分析显示,没有证据表明在胎龄小于32周和(或)出生体重低于1500g的早产儿预防性地使用NCPAP可以有效的减少BPD的发生,同时发现预防性使用NCPAP会增加早产儿脑室内出血的风险^[15]。因此这尚需要大规模的临床实验证实。

4.1.2 允许性高碳酸血症 研究表明PCO₂在45~55mmHg比在35~45mmHg时减少了机械通气时间。一个多中心的实验表明允许性高碳酸血症减少了BPD的发生,而且减少向严重神经系统病变发展的趋势^[16]。一项Meta分析研究揭示了与对照组相比允许性高碳酸血症组确实减少了脑室内出血的发生^[17]。允许性高碳酸血症除了减少对通气的需求,而且增加了CO₂的排出,使氧离曲线右移,组织携氧量增加^[18]。虽然允许性高碳酸血症对减少机械通气引起的损伤有很大的益处,但在早产儿中,

PCO₂ 高于 75 mmHg 是进行机械通气的指标,在呼吸窘迫综合征早期,维持 PCO₂ 在 45 ~ 55 mmHg 以及 pH 在 7.20 ~ 7.25 之间是合适的。但是最近一项随机对照实验表明^[19]在生后 7 d 内 PCO₂ 在 55 ~ 65 mmHg 与在 35 ~ 45 mmHg 相比发生 BPD 或死亡的危险增高,并且使生后 18 ~ 22 个月发生神经系统损害及死亡的危险增高。因此允许性高碳酸血症仍需大量的研究数据证实。

4.1.3 较低的压力,较快的频率,较短的吸气时间

目前认为机械通气吸气峰压(PIP)的水平应该通过胸廓运动或直接测定潮气量来决定,而不是根据新生儿出生体重、胎龄和生后年龄来设定。通常临床医生将初始 PIP 设定在 10 ~ 20 cmH₂O,然后每次调节 1 ~ 2 cmH₂O,直到达到充分的胸廓运动或 3 ~ 5 mL/kg 的潮气量。根据这些临床数据,RDS 患儿机械通气推荐的初调值是呼吸频率(RR)40 ~ 60 次/min,PIP 设定在有最小胸廓运动(10 ~ 20 cmH₂O),适当的呼气末正压(PEEP,4 ~ 5 cmH₂O),以及相对短的吸气时间(Ti,0.25 ~ 0.4 s)。提高 PIP 能增加潮气量,也可造成容量伤,因此要增加 CO₂ 的排出最好是通过增加 RR 而不是提高 PIP。同样道理,如果患儿存在低碳酸血症而胸廓提升足够,那就应先降低 PIP 而不是 RR^[20]。

此外,最近的研究表明其他的通气模式,如高频振荡通气(HFOV),辅助控制通气,压力限制型、容量设定型通气等在减少 BPD 的发生上都没有明确的证据。

4.2 维持适宜的血氧饱和度

氧毒性在肺损伤、BPD 及其他系统的损伤如早产儿视网膜病变(ROP),坏死性小肠结肠炎(NEC),脑室内出血(IVH),脑室周围白质软化(PVL)等疾病的发病机理上扮演重要角色。最近一项研究表明控制血氧饱和度在 85% ~ 93% 比一直在 92% 以上可以减少 ROP 的发生,减少纠正胎龄 36 周时对氧的需求及产前类固醇激素的应用,同时并不增加 NEC、IVH 及 PVL 的发病率^[21]。另一项研究表明对胎龄 < 30 周及 > 32 周仍需用氧的婴儿,将血氧饱和度控制在 95% ~ 98%,对于他们的生长发育并没有明显益处^[22]。

4.3 药物治疗

4.3.1 皮质类固醇

众所周知炎症在 BPD 的发病机理上扮演重要角色,因此控制炎症是治疗和预防 BPD 的一个最合理的选择。皮质类固醇有很强的抗炎作用,被广泛的研究应用于治疗和预防 BPD。许多研究表明产前应用可以减少胎儿或者新

生儿的死亡率、RDS 及 IVH 的发生。

早期全身应用皮质类固醇激素被认为可以预防 BPD 的发生。一项包括 21 个随机对照实验的 Meta 分析发现了生后 96 h 内应用激素者,生后 28 周或 36 周时 BPD、ROP、PDA 的发病率均比对照组明显减少。但两组在 BPD 的死亡率、IVH、PVL、NEC 及肺出血的发病率上没有明显不同。但是早期应用皮质类固醇激素的婴儿被发现在脑瘫、发育迟缓、异常神经系统表现等方面有较高的发病率^[23]。虽然应用皮质类固醇激素可以使患儿早期拔除气管插管,降低 BPD 的发病率及死亡率,但是也有明显的副作用,包括高血压、高血糖、感染、胃肠穿孔、心肌病、神经系统影响等^[24-25]。2002 年美国和加拿大儿科协会总结了近年来关于产后应用糖皮质激素预防或治疗早产儿慢性肺疾病的临床研究资料,并提出几点建议:(1) 不主张将糖皮质激素全身用药作为极低体重儿预防或治疗慢性肺疾病的常规方案;(2) 产后地塞米松系统用药只限于设计周密的随机双盲临床实验;(3) 对已接受或正在接受地塞米松治疗的婴儿应进行长期的神经系统发育的评价;(4) 其他糖皮质激素在用于慢性肺疾病的预防和治疗前,无论是全身还是吸入给药,都必须通过严格的临床实验;(5) 糖皮质激素仅用于严重呼吸衰竭需持续辅助通气和依赖高浓度氧者。因此对于皮质类固醇激素的全身应用还有必要进一步研究。由于全身应用有许多副作用,研究学者希望吸入皮质类固醇激素可以通过局部应用减少一些副作用。但是对生后 2 周内应用机械通气且出生体重 < 1 500 g 的患儿吸入皮质类固醇激素,其 BPD 的发病率并没有降低^[26]。根据目前的研究数据表明,无论是吸入或全身应用皮质类固醇激素都不被推荐应用于预防和治疗 BPD。

4.3.2 表面活性物质

目前的表面活性物质有天然和人工两种,最新证据表明应用天然表面活性物质对早期的通气需求,降低气胸发生率,提高生存率等方面与人工的相比有很大的优势^[27]。在表面活性物质应用的时间及其有效性方面,一项研究表明早期应用可以降低气胸、肺间质气肿、新生儿死亡及 CLD 的危险^[28]。早期应用表面活性物质可以降低 BPD 的发生或生后 28 d 死亡率^[29]。

4.3.3 吸入 NO

因为吸入 NO 能减少通气/灌注失调,减轻炎症,使未发育成熟的肺泡恢复生长,所以目前它逐渐成为治疗 BPD 的方法之一。然而现在对于吸入 NO 预防和治疗的 BPD 的说法并不一致。例如由 Kinsella 等^[30]在 2006 年实施的对胎龄

<34周伴有呼吸衰竭需要氧疗的婴儿的一项多中心的随机实验中,使用低剂量的吸入NO并没有减少BPD的发生率。Ballard等^[31]在2006年发现<1 250 g的婴儿吸入NO可以缩短住院日,缩短用氧时间,但并不能减少BPD的发病率。总的来说,这些研究表明吸入NO在BPD治疗上起重要作用,特别是出生体重>1 000 g,生后7 d以上的婴儿中,然而需要更多的研究支持这个结论。同时早产儿吸入NO的安全性、合适剂量、次数以及持续的时间等亦需要更多的研究数据。

4.3.4 支气管扩张剂 支气管扩张剂可以通过松弛支气管平滑肌而扩张小气道,因此被建议应用于治疗及预防BPD。许多研究表明在治疗BPD时,短期应用可以改善肺顺应性,增加潮气量,降低气道阻力。但一项研究表明,支气管扩张剂对于BPD的发病率、严重性、机械通气及氧疗时间并没有明显影响^[32]。目前还没有充足数据证明支气管扩张剂对治疗及预防BPD的安全性及有效性,因此其还未完全推荐应用于治疗BPD。

此外研究表明其他药物如咖啡因、利尿剂、维生素A、肌糖、抗氧化剂等可以降低BPD的发生率,但关于远期的安全性及有效性尚需进一步研究。

4.4 抗感染治疗

早产儿的母亲多伴有绒毛膜羊膜炎,这些婴儿生后BPD发病率很高。一种普遍定植在早产儿呼吸道的病原体为解脲脲原体,它被认为是引起BPD的一个主要因素。研究表明在被解脲脲原体感染的肺脏与其他病原体感染的相比有更多的肌纤维母细胞增殖,组织间隙纤维化。另有研究表明在一些胎龄<30周需要机械通气的婴儿中治疗解脲脲原体感染可以降低BPD的发病率^[33]。2007年由Ballard等^[34]进行的一项研究表明与安慰剂组相比对出生体重小于1 000 g的早产儿预防性应用阿奇霉素减少了生后类固醇激素及机械通气的应用。然而关于预防性应用抗生素治疗BPD仍需要大样本随机对照实验来研究。

4.5 营养及静脉液体的控制

增加热卡可以加快组织损伤的修复。研究表明若减少蛋白质和卡路里的供给,肺泡的数量将明显减少^[35]。关于静脉液体量管理也是治疗BPD的一个方面。限制液体量可能提高肺功能,减少需氧量,减少BPD的发生^[36]。目前认为应该在生后的最初几天将液体量控制在每日80 mL/kg,以后每天增加10~20 mL/kg,生后一周内达到每日120~150 mL/kg。肠道外营养,氨基酸、脂肪乳从每日

0.5~1 g/kg开始,每天增加0.5~1 g/kg,一直增加到每日3 g/kg,肠道外营养要一直持续到肠道内营养达到每日130 mL/kg为止^[37]。

综上所述,目前没有任何一项治疗方法可以单独预防和治疗BPD,这主要是因为随着正常肺组织的修复,BPD的肺部病理改变也在逐渐变化,使得我们很难从中得到有效的治疗方法。然而BPD仍然使患儿特别是在生后最初一年内有较高的再入院率和生长发育迟缓,甚至最终会引起神经系统发育障碍。目前虽然没有特效的治疗方法,但可以将BPD分为早期、发展期、形成期3个阶段来治疗管理^[38]。早期(生后1周):控制血氧饱和度水平在85%~95%之间;尽量避免气管插管,若需要插管,应尽早使用表面活性物质;呼吸机参数Ti处于0.24~0.4 s之间,RR 40~60次/min,PIP为14~20 cmH₂O,PEEP为4~6 cmH₂O。血气指标pH:7.25~7.35,PaO₂ 40~60 mmHg, PaCO₂ 45~55 mmHg。尽早撤机行NCPAP及SNIPPV;限制液体量,保证能量摄入。发展期(生后1周至纠正胎龄36周):血气指标为pH 7.25~7.35, PaO₂ 50~70 mmHg, PaCO₂ 50~60 mmHg;早期应用地塞米松可以尽早撤机;每日应用或隔日应用利尿剂可以改善肺功能。形成期(大于纠正胎龄36周):血气指标为pH:7.25~7.35, PaO₂ 50~70 mmHg, PaCO₂ 50~65 mmHg,口服氢化泼尼松可以帮助肺组织携氧;对支气管痉挛者联合应用β受体激动剂。随着新生儿学的不断进步,对BPD的理解不断加深,相信不久的将来会出现对BPD更加有效的预防和治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(2):147. e1-8.
- [2] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7):1723-1729.
- [3] Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia [J]. Semin Perinatol, 2006, 30(4):171-178.
- [4] Collard KJ, Godeck S, Holley JE, Quinn MW. Pulmonary antioxidant concentrations and oxidant damage in ventilated premature babies[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(5):F412-F416.
- [5] Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition[J]. Semin Neonatol, 2003, 8(1):63-71.
- [6] 陈幽, 韩玉昆, 叶贞志, 卢光进. 呼吸窘迫综合征并发支气管肺发育不良危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(11):15-18.

- [7] Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Detection of ureaplasma urealyticum in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates subsequent preterm labor and delivery[J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(3):518-521.
- [8] Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 2005, 81(2):99-110.
- [9] 常立文. 新生儿支气管肺发育不良诊治进展[J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(3):161-165.
- [10] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 第3版. 人民卫生出版社, 2006: 456.
- [11] Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187(4):1012-1018.
- [12] Howling S, Northway W, Hansell DM. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174(5):1323-1326.
- [13] Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers[J]. *Pediatrics*, 1987, 79(1):26-30.
- [14] Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 (2): CD000143.
- [15] De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 23(1):CD002977.
- [16] Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants [J]. *Pediatrics*, 1999, 104(5):1082-1088.
- [17] Carlo WA, Stark AR, Wright LL. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants [J]. *J Pediatr*, 2002, 141(3):370-374.
- [18] Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2007, 19(2):142-144.
- [19] Thome UH, Carroll W, Wu TJ, Johnson RB, Roane C, Young D, et al. Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO₂ targets during the first seven days of life [J]. *Biol Neonate*, 2006, 90(4):218-225.
- [20] Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Semin Perinatol*, 2006, 30(4):192-199.
- [21] Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants or = 1250g is associated with improved short- and long-term outcomes [J]. *J Perinatol*, 2006, 26(11):700-705.
- [22] Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(10):959-967.
- [23] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (1):CD001146.
- [24] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (1): CD001144.
- [25] Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(6):1649-1657.
- [26] Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 17(4):CD001969.
- [27] Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(2): CD000144.
- [28] Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 17(4):CD006069.
- [29] Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): CD001456.
- [30] Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(4):354-364.
- [31] Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(15):343-353.
- [32] Viscardi R, Manimtim W, He JR, Hasday JD, Sun CC, Joyce B, et al. Disordered pulmonary myofibroblast distribution and elastin expression in preterm infants with *Ureaplasma urealyticum* pneumonia [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2006, 19(2):143 - 151.
- [33] Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum* [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 (4): CD003744.
- [34] Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study [J]. *Respir Res*, 2007, 8:41.
- [35] Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(3): CD005093.
- [36] Mataloun MM, Rebello CM, Mascaretti RS, Dohnnikoff M, Leone CR. Pulmonary responses to nutritional restriction and hyperoxia in premature rabbits [J]. *J Pediatr (Rio J)* 2006, 82(3):179-185.
- [37] Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Semin Perinatol*, 2006, 30(4):200-208.
- [38] Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(6):1562-1573.

(本文编辑:王庆红)