

早期肠外营养与早产儿支气管肺发育不良发生的关系

徐儒政¹ 孙斌¹ 赵乃琤²

(1. 苏州大学附属儿童医院新生儿科, 江苏苏州 215000;
2. 南京医科大学附属儿童医院心内科, 江苏南京 210000)

[摘要] **目的** 分析生后1周未能肠内营养的胎龄 <32 周早产儿肠外营养摄入情况与支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)发生的关系。**方法** 回顾性收集2017年10月—2022年8月出生并于生后24 h内转入苏州大学附属儿童医院新生儿重症监护病房、胎龄 <32 周、生后第1周营养摄入完全依靠肠外营养的早产儿作为研究对象, 包括79例BPD患儿和73例非BPD患儿。比较两组早产儿住院期间的临床资料。**结果** BPD组生后体重下降超过10%、宫外生长发育迟缓、胃肠外营养相关性胆汁淤积的患儿比例较非BPD组高($P<0.05$), 出生体重恢复时间、达完全肠内营养时间、出院时纠正胎龄均大于非BPD组($P<0.05$), 而纠正胎龄36周时体格发育Z评分低于非BPD组($P<0.05$)。BPD组生后1周内液体摄入量高于非BPD组($P<0.05$), 而热卡摄入量低于非BPD组($P<0.05$); BPD组生后1周内氨基酸、葡萄糖、脂质的起始剂量及其摄入总量均低于非BPD组($P<0.05$); BPD组生后第3天的糖脂比高于非BPD组, 生后第7天的热氮比和糖脂比均高于非BPD组($P<0.05$)。**结论** BPD患儿生后1周内氨基酸和脂质的摄入量及其所提供的热卡占总热量的比例低于非BPD患儿, 提示早期肠外营养摄入与BPD的发生可能有关。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (4): 362-367]

[关键词] 支气管肺发育不良; 早期营养; 肠外营养; 早产儿

Association between early parenteral nutrition and the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

XU Ru-Zheng, SUN Bin, ZHAO Nai-Cheng. Department of Cardiology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China (Zhao N-C, Email: zhaonz2003@163.com)

Abstract: Objective To study the relationship between early parenteral nutrient intake and the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants with gestational age less than 32 weeks who could not receive enteral nutrition within one week after birth. **Methods** A retrospective study was conducted on preterm infants born between October 2017 and August 2022 with gestational age less than 32 weeks who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit in Children's Hospital of Soochow University within 24 hours after birth and relied solely on parenteral nutrition within the first week of life. The study population included 79 infants with BPD and 73 infants without BPD. Clinical data during hospitalization were compared between the two groups. **Results** The proportions of infants with weight loss of more than 10% after birth, extrauterine growth retardation, and parenteral nutrition-associated cholestasis in the BPD group were higher than in the non-BPD group ($P<0.05$). The time to regain birth weight, time to achieve full enteral feeding, and corrected gestational age at discharge were longer in the BPD group than in the non-BPD group. The Z-scores of physical growth at corrected gestational age of 36 weeks were lower in the BPD group than in the non-BPD group ($P<0.05$). The BPD group had a higher fluid intake and a lower calories intake in the first week than the non-BPD group ($P<0.05$). The starting dose and total amount of amino acids, glucose, and lipids in the first week were lower in the BPD group than in the non-BPD group ($P<0.05$). The BPD group had a higher glucose-to-lipid ratio on the third day and higher energy-to-nitrogen and glucose-to-lipid ratios on the seventh day after birth than the non-BPD group ($P<0.05$).

[收稿日期] 2022-10-27; [接受日期] 2023-03-02

[作者简介] 徐儒政, 男, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 赵乃琤, 女, 主任医师。Email: zhaonz2003@163.com。

Conclusions Preterm infants with BPD had lower intake of amino acids and lipids and a lower proportion of calories provided by amino acids and lipids in the first week of life, which suggests an association between early parenteral nutrition intake and the development of BPD. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(4): 362-367]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Early nutrition; Parenteral nutrition; Preterm infant

随着围生医学的进步、新生儿科救治技术的提高,越来越多的超早产儿得以存活。支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)作为早产儿常见的慢性肺部疾病,其发生率仍然较高^[1]。我国2019年开展的一项57家三级医院新生儿科参与的队列研究显示,胎龄 ≤ 31 周早产儿BPD发生率高达29.2%^[2]。有BPD风险的高危儿出生后创伤、应激、液体量限制等原因均可导致营养不足^[3],而营养条件差者,其肺部发育、肺组织损伤的修复情况往往也较差。目前,越来越多的研究者提出,母乳喂养可显著降低BPD的发生率^[4]。但高危早产儿往往病情重,常合并严重的出生窒息、频繁呼吸暂停、明显腹胀等,出生早期难以顺利开奶,需要肠外营养支持。目前有研究提到,对于病情重,不能经口喂养的早产儿,积极的肠外营养支持,有助于改善早产儿体格及各系统的发育^[5]。林佳佳等^[6]及Friedman等^[7]的研究指出,超低出生体重儿肠外营养中早期开始应用多种油脂肪乳、高热卡可降低BPD的发生率。但对于各营养素之间的比例分配对BPD的影响,目前尚不清楚。本研究通过回顾性分析胎龄 < 32 周早产儿的临床资料,探讨出生早期未能开奶的患儿肠外营养摄入情况对BPD发生的影响,以期有为BPD风险的高危早产儿提供营养管理依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

(1) 纳入标准:将2017年10月—2022年8月出生并于生后24 h内转入苏州大学附属儿童医院新生儿重症监护病房、胎龄 < 32 周、生后第1周营养摄入完全依靠肠外营养的早产儿作为研究对象。本研究经苏州大学附属儿童医院医学伦理委员会批准同意(审批号:2021CS061)。

(2) 排除标准:病例资料不全者;先天性肺、胸廓发育不良者;重症肺炎等其他原因引起的肺不张、伴局灶性肺实变需长期氧依赖者;母亲患有遗传性代谢性及内分泌疾病者;合并先天性疾病或染色体异常者。

1.2 诊断标准与分组

BPD的诊断参照2018年美国国家儿童健康和人类发展研究所提出的新标准^[8]:胎龄 < 32 周早产儿有持续实质性肺疾病的影像学证据,在校正胎龄36周时连续3 d以上有任何一种氧气需求来维持动脉氧饱和度在90%~95%之间。

将入组早产儿最终是否发展为BPD,分为BPD组(79例)和非BPD组(73例)。

1.3 数据收集

回顾性收集研究对象的临床资料,包括胎龄、出院时纠正胎龄、出生体重、住院期间的体重变化、出生体重恢复时间、达完全肠内营养时间、机械通气情况、宫外生长发育迟缓(extrauterine growth retardation, EUGR)和胃肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition-associated cholestasis, PNAC)等合并症发生情况、纠正胎龄36周时体格发育Z评分[(实测体重-参考标准体重的平均值)/参考标准体重的标准差],以及生后第1周氨基酸、葡萄糖、脂质、液体摄入情况,并计算热卡摄入量及热氮比(非蛋白热能与氮的比值)、糖脂比(糖与脂肪提供的热量比值)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本 t 检验;计数资料采用例数和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 BPD组和非BPD组临床特点的比较

BPD组和非BPD组胎龄、男婴比例、出生体重、机械通气患儿比例等指标的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。BPD组生后体重下降超过10%,合并EUGR、PNAC、坏死性小肠结肠炎、有血流动力学意义的动脉导管未闭的患儿比例较非BPD组高,机械通气时间较非BPD组长,出生体重恢复时间、达完全肠内营养日龄、出院时纠正胎龄均大于非BPD组,纠正胎龄36周时体格发育Z评分低于非BPD组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表 1 BPD 组和非 BPD 组临床特点的比较

指标	非 BPD 组 (n=73)	BPD 组 (n=79)	χ^2/t 值	P值
男婴 [n(%)]	39(53)	44(56)	0.076	0.782
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	29.94 $\pm$ 1.51	29.85 $\pm$ 1.48	-0.657	0.511
出院时纠正胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	36.6 $\pm$ 2.2	38.1 $\pm$ 2.9	-4.514	<0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 275 $\pm$ 235	1 173 $\pm$ 267	-1.639	0.107
生后 1 周体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 272 $\pm$ 248	1 169 $\pm$ 297	-1.493	0.139
体重下降超过 10% [n(%)]	16(22)	37(47)	39.872	<0.001
出生体重恢复时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	9.9 $\pm$ 2.8	11.2 $\pm$ 3.6	2.374	0.039
达完全肠内营养日龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	35 $\pm$ 6	49 $\pm$ 10	9.837	<0.001
PNAC [n(%)]	3(4)	9(11)	21.421	<0.001
EUGR [n(%)]	16(22)	38(48)	43.179	<0.001
纠正胎龄 36 周时体格发育 Z 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	-0.3 $\pm$ 0.2	-0.5 $\pm$ 0.2	19.253	<0.001
败血症 [n(%)]	7(10)	9(11)	1.237	0.314
hsPDA [n(%)]	5(7)	14(18)	14.803	<0.001
NEC [n(%)]	12(16)	27(34)	27.192	<0.001
机械通气 [n(%)]	27(37)	36(46)	2.573	0.112
机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	9 $\pm$ 7	14 $\pm$ 10	3.179	0.002

注：[PNAC] 胃肠外营养相关性胆汁淤积；[EUGR] 宫外生长发育迟缓；[hsPDA] 有血流动力学意义的动脉导管未闭；[NEC] 坏死性小肠结肠炎。

2.2 BPD 组和非 BPD 组营养物质早期摄入情况的比较

BPD 组生后 1 周内液体摄入量高于非 BPD 组，生后 1 周内热卡摄入量低于非 BPD 组，氨基酸、葡

萄糖、脂质的起始剂量及其生后 1 周摄入总量均低于非 BPD 组，脂质补充的启动时间晚于非 BPD 组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 2。

表 2 BPD 组和非 BPD 组营养物质早期摄入情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	非 BPD 组 (n=73)	BPD 组 (n=79)	t 值	P 值
氨基酸				
启动时间 (d)	0.5 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3	1.878	0.064
起始剂量 [g/(kg·d)]	1.0 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.6	-2.379	0.012
生后 1 周摄入总量 (g)	17.4 $\pm$ 2.5	16.0 $\pm$ 2.9	-3.483	0.001
葡萄糖				
启动时间 (d)	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.2	1.697	0.094
起始剂量 [g/(kg·d)]	8.1 $\pm$ 1.9	7.2 $\pm$ 1.8	-3.756	<0.001
生后 1 周摄入总量 (g)	74 $\pm$ 7	68 $\pm$ 10	-4.883	<0.001
脂质				
启动时间 (d)	1.3 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.9	3.117	0.004
起始剂量 [g/(kg·d)]	0.7 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.3	-4.684	<0.001
生后 1 周摄入总量 (g)	12.7 $\pm$ 1.9	8.1 $\pm$ 2.1	-5.218	<0.001
生后 1 周液体摄入量 [mL/(kg·d)]	113 $\pm$ 13	122 $\pm$ 18	3.745	<0.001
生后 1 周热卡摄入量 [kcal/(kg·d)]	70 $\pm$ 11	58 $\pm$ 10	7.219	<0.001

2.3 BPD 组和非 BPD 组热氮比和糖脂比的比较

BPD 组生后第 3 天的糖脂比及生后第 7 天的热

氮比和糖脂比均高于非 BPD 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 3。

表 3 BPD 组和非 BPD 组热氮比和糖脂比的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	非 BPD 组 (n=73)	BPD 组 (n=79)	t 值	P 值
热氮比				
生后第 1 天	123 ± 19	128 ± 12	0.919	0.357
生后第 3 天	138 ± 21	145 ± 11	1.792	0.071
生后第 7 天	150 ± 18	164 ± 16	5.286	<0.001
糖脂比				
生后第 1 天	16.4 ± 6.1	16.1 ± 7.9	-0.833	0.406
生后第 3 天	7.9 ± 4.5	9.4 ± 5.6	3.689	0.001
生后第 7 天	2.4 ± 0.9	4.6 ± 1.9	4.280	<0.001

3 讨论

新型 BPD 的病理改变主要表现为肺泡结构的简单化、肺微血管发育不成熟等^[9-10]。而出生早期热卡的摄入不足、营养摄入不均衡等问题则会影响肺组织的成熟,引起呼吸肌肌力降低,导致早产儿易出现呼吸暂停,无法抵抗高氧和容积损伤,依赖机械通气的时间延长,增加 BPD 的发生风险^[11]。临床上,胎龄小的早产儿因肠道发育不完善等原因,往往不能顺利开奶,或者仅擦拭口腔、微量喂养,这部分早产儿病情重,需要更多的关注和帮助。因此本研究针对未能开奶的这部分早产儿展开研究,纳入的早产儿在出生后 1 周内均未开奶,或奶量<1 mL/(kg·d)。

营养对肺的发育及成熟至关重要。动物实验研究显示营养不良可影响肺的发育^[12-13]。在本研究中,BPD 组与非 BPD 组患儿出生时胎龄和体重的比较差异均无统计学意义,但 BPD 组纠正胎龄 36 周时体格发育 Z 评分显著低于非 BPD 组,出院时 EUGR 发生率显著高于非 BPD 组,说明营养差与 BPD 的发生可能相关。这可能与发育迟缓的患儿胃肠功能发育不成熟,吸收营养物质能力弱有关。在本研究中,BPD 组达完全肠内营养的日龄大于非 BPD 组,提示达到完全肠内营养的时长与 BPD 发生相关,这与国内相关研究结果^[14]一致。小胎龄的患儿由于胃肠功能发育不成熟,过早开奶会加重胃肠负担,导致坏死性小肠结肠炎、腹胀等发生风险升高。因此,临床对早产儿肠内营养开始时间及速度往往相对缓慢。我们认为,若条件允许,应尽早对早产儿建立肠内营养,在限制液体摄入的同时,需保证热卡的供给,以降低发生 BPD 的风险。有研究提出,出生早期过多的液体摄入、热卡摄入不足及体重下降超过 15% 均可增

加 BPD 的发生风险^[15-16],本研究结果与之相符。本研究 BPD 组 PNAC 发生率较非 BPD 组高,与侯阿娜等^[17]的研究结果一致。其原因可能是患有 BPD 的早产儿开始肠内营养的时间较晚,加奶速度较慢,而脂肪乳营养支持时间相对较长,从而增加了胆汁淤积的发生风险。有报道提到胆汁淤积时往往有多个细胞因子的信号转导引起肝纤维化^[18],而这些细胞因子在肺纤维化的发生、发展中亦有相似的作用^[19]。因此,预防 PNAC 的发生有利于降低 BPD 的发生率。

本研究显示,非 BPD 组生后 1 周内摄入的氨基酸、葡萄糖、脂质的起始剂量、总量均高于 BPD 组。蛋白质的呼吸商低于糖类,早期给予氨基酸,能降低呼吸做功,并增加肺表面活性物质分泌,有利于肺部发育,减少肺部并发症^[20]。Wemhöner 等^[21]对胎龄<31 周的极低出生体重儿进行研究后发现,生后前 2 周氨基酸累计摄入量<43.5 g/kg 的早产儿罹患 BPD 的风险升高。本研究中,非 BPD 组的氨基酸起始剂量和生后 1 周内的摄入总量均高于 BPD 组,提示出生早期若不能充分补充氨基酸可能增加 BPD 发生的风险,这与相关研究结果^[22-23]一致,强调了氨基酸摄入的重要性。早期补充氨基酸,可防止蛋白质分解代谢,刺激胰岛素分泌,增加胰岛素样生长因子含量,改善糖耐量,减缓生理性体重下降,促进疾病转归。葡萄糖作为直接供能物质,参与每一个生化代谢的过程。新型 BPD 最主要的组织学特征为肺泡结构简单化,BPD 患儿由于体重低,往往在生后第 1 周只能获得较少的营养供给,而充足的热量对于早产儿各个器官发育成熟是非常重要的。肺部发育及肺组织损伤的修复过程均需要较高的能量摄入才能实现持续的生长。热量不足会阻碍肺发育成熟,无法抵抗高压、高氧和容积损伤,发生 BPD 的风险升高。可见,优化早期营养摄入可降低 BPD 发生和不良结局的风险^[20]。本研究也发现,BPD 组生后第 1 周热卡摄入量低于非 BPD 组。脂类,尤其是长链多不饱和脂肪酸可以提高机体脂溶性维生素的利用率,本研究 BPD 组脂质补充的启动时间晚于非 BPD 组,而起始剂量及生后 1 周的摄入总量均低于非 BPD 组,提示病情允许的情况下,积极使用脂肪乳可能有利于降低 BPD 的发生。病情危重的早产儿出生早期由于需要限制液体量,若未能尽早给予脂肪乳增加能量,机体利用不足,蛋白质消耗增加,限制肺组织细胞增生,可能增加 BPD

的发生风险。林佳佳等^[6]的研究提到,超低出生体重儿肠外营养中应用多种油脂肪乳可降低BPD的发生率,多种油脂肪乳可提供大量不饱和脂肪酸,一定程度上可降低氧化应激反应,改善免疫条件,减轻炎症反应。动物实验研究发现,部分类型的脂肪乳能保护新生鼠肺免受高氧损害^[24]。本研究中,BPD组在出生第1周的液体摄入量高于非BPD组,热卡摄入量低于非BPD组,这与Uberos等^[25]的研究结果一致。

本研究还对BPD组和非BPD组三大营养物质的供能比例进行了比较,发现两组患儿生后第1天的热氮比及糖脂比的比较差异无统计学意义,这可能与入组的患儿胎龄及体重均较小,出生时机体条件差,治疗补液以维持生命体征为主,因此在两组间未见明显差异。随着日龄的增大,两组间热氮比及糖脂比的差异逐渐增大,生后第7天时尤为明显,提示适当提高氨基酸、脂肪乳在供能物质中的占比可能有利于减少BPD的发生。原因可能是氨基酸在各脏器发育、代谢中起着重要的作用,特别是出生早期,有利于患儿尽早建立免疫系统,克服应激损伤。而脂肪乳相对于葡萄糖能提高更多的热卡,在一定程度上可能参与促进肺磷脂等脂质的形成与代谢,进而促进肺的成熟。近年来多项临床实践表明,早产儿出生后24 h内可耐受高剂量氨基酸和脂肪乳^[26-27]。欧洲儿科肠外营养指南(2016版)强烈推荐:氨基酸初始剂量为1.5 g/(kg·d),生后2 d起肠外营养中氨基酸供给量应达到2.5~3.5 g/(kg·d),并保证非蛋白能量摄入>65 kcal/(kg·d),脂肪乳最大量4 g/(kg·d)^[28]。当机体存在应激、创伤时,适当增加氨基酸和脂肪乳的摄入量更能满足患儿的代谢需要,并增加其营养支持。

综上所述,本研究显示,BPD患儿生后1周内氨基酸、脂质的摄入量及其所提供的热卡占总热量的比例低于非BPD组,提示早期肠外营养素摄入与BPD的发生可能有关。高危早产儿在出生早期若不能启动肠内营养,合理、充足的肠外营养支持应受到重视。然而,本研究为回顾性病例对照研究,可能存在混杂因素的影响,得出的结论有待进一步研究予以验证。未来我们将尝试构建早期营养素摄入与BPD发生的多因素预测模型,为BPD的诊疗提供更多思路。

[参考文献]

- [1] McCarthy M. Outcomes in extremely preterm US infants improve, study finds[J]. *BMJ*, 2015, 351: h4851. PMID: 26353773. DOI: 10.1136/bmj.h4851.
- [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. PMID: 34338792. PMCID: PMC8329742. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18904.
- [3] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop[J]. *J Pediatr*, 2018, 197: 300-308. PMID: 29551318. PMCID: PMC5970962. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
- [4] Xu Y, Yu Z, Li Q, et al. Dose-dependent effect of human milk on bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 522. PMID: 33190629. PMCID: PMC7666971. DOI: 10.1186/s12887-020-02394-1.
- [5] 曹献云, 李岩, 剧松丽, 等. 高剂量氨基酸和脂肪乳肠外营养对合并感染的早产患儿营养状况的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(5): 1159-1162. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-163103.
- [6] 林佳佳, 刘素佳, 欧阳夏, 等. 超低出生体质量儿应用多种油脂肪乳与中长链脂肪乳的效果[J]. *中国卫生标准管理*, 2021, 12(18): 96-99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2021.18.033.
- [7] Friedman Z, Danon A, Stahlman MT, et al. Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn[J]. *Pediatrics*, 1976, 58(5): 640-649. PMID: 824608.
- [8] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop [J]. *J Pediatr*, 2018, 197: 300-308. PMID: 29551318. PMCID: PMC5970962. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
- [9] 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.
- [10] Shin SH, Shin SH, Kim SH, et al. The association of pregnancy-induced hypertension with bronchopulmonary dysplasia: a retrospective study based on the Korean neonatal network database[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5600. PMID: 32221404. PMCID: PMC7101434. DOI: 10.1038/s41598-020-62595-7.
- [11] Dell'Orto V, Raschetti R, Centorrino R, et al. Short- and long-term respiratory outcomes in neonates with ventilator-associated pneumonia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(12): 1982-1988. PMID: 31456358. DOI: 10.1002/ppul.24487.
- [12] Londhe VA, Maisonet TM, Lopez B, et al. Retinoic acid rescues alveolar hypoplasia in the calorie-restricted developing rat lung[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(2): 179-187. PMID: 23087051. PMCID: PMC3604067. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0229OC.
- [13] Xu XF, Lv Y, Gu WZ, et al. Epigenetics of hypoxic pulmonary arterial hypertension following intrauterine growth retardation rat: epigenetics in PAH following IUGR[J]. *Respir Res*, 2013,

- 14(1): 20. PMID: 23406533. PMCID: PMC3577465.
DOI: 10.1186/1465-9921-14-20.
- [14] 杨俏文. 200 例早产儿支气管肺发育不良的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(8): 1662-1664.
DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.08.34.
- [15] Maayan-Metzger A, Mazkereth R, Kuint J. Weight loss and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2008, 27(4/5): 215-222. PMID: 18800264. DOI: 10.1080/15513810802319533.
- [16] Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2005, 147(6): 786-790. PMID: 16356432. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.06.039.
- [17] 侯阿娜, 张妮, 富建华, 等. 支气管肺发育不良早产儿早期肺外合并症的临床分析[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(4): 273-277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2017.04.008.
- [18] Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, et al. Pilot randomized trial of hydrocortisone in ventilator-dependent extremely preterm infants: effects on regional brain volumes[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 685-690.e1. PMID: 23140612. PMCID: PMC3609889. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.09.054.
- [19] Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants randomized to stress dose hydrocortisone[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137051. PMID: 26376074. PMCID: PMC4573756. DOI: 10.1371/journal.pone.0137051.
- [20] 许世敏, 李向红, 徐佳鑫, 等. 早期营养对早产儿支气管肺发育不良的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2021, 29(3): 148-156. DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20210222-00040.
- [21] Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, et al. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia[J]. *BMC Pulm Med*, 2011, 11: 7. PMID: 21291563. PMCID: PMC3040142. DOI: 10.1186/1471-2466-11-7.
- [22] 孙秀英. 早期非营养性吸吮及发展性照顾对早产儿胃肠功能及体重增长的影响[J]. 中国现代医生, 2018, 56(27): 48-51.
- [23] Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöström E, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(3): 1289-1295. PMID: 29885776. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.012.
- [24] Tenorio-Lopes L, Baldy C, Jochmans-Lemoine A, et al. Consequences of maternal omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on respiratory function in rat pups[J]. *J Physiol*, 2017, 595(5): 1637-1655. PMID: 27861919. PMCID: PMC6426158. DOI: 10.1113/JP273471.
- [25] Uberos J, Jimenez-Montilla S, Molina-Oya M, et al. Early energy restriction in premature infants and bronchopulmonary dysplasia: a cohort study[J]. *Br J Nutr*, 2020, 123(9): 1024-1031. PMID: 31964427. DOI: 10.1017/S0007114520000240.
- [26] Vlaardingerbroek H, Schierbeek H, Rook D, et al. Albumin synthesis in very low birth weight infants is enhanced by early parenteral lipid and high-dose amino acid administration[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(2): 344-350. PMID: 26028361. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.04.019.
- [27] Leenders EKSM, de Waard M, van Goudoever JB. Low- versus high-dose and early versus late parenteral amino-acid administration in very-low-birth-weight infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neonatology*, 2018, 113(3): 187-205. PMID: 29268262. DOI: 10.1159/000481192.
- [28] 欧洲儿科胃肠肝病与营养学会, 欧洲临床营养与代谢学会, 欧洲儿科研究学会, 等. 儿科肠外营养指南(2016版)推荐意见节译[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 885-896. PMID: 30518002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.12.003.

(本文编辑: 邓芳明)