

Analysis of Clinical Risk Factors, Complications and Prevention Strategies for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants with Gestational Age < 32 Weeks

Lili Li^{1,2}, Rui Li^{1,2}, Yueyao Zeng^{1,2}, Dongyun Liu^{1*}

¹Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: sherolily920@163.com, *liudongyun007@163.com

Received: Apr. 4th, 2020; accepted: Apr. 19th, 2020; published: Apr. 26th, 2020

Abstract

Objective: To explore the clinical risk factors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with gestational age < 32 weeks, and to seek the strategies and comprehensive management measures for preventing or treating BPD. **Methods:** Retrospective investigation of clinical data of 532 preterm infants with gestational age of <32 weeks who were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of the Affiliated Hospital of Qingdao University from June 2016 to October 2018. They were divided into BPD groups according to the diagnostic criteria of BPD (case Group, total 134 patients) and non-BPD group (control group, total 398 patients), then, compared and analyzed the clinical risk factors of the two groups. **Results:** The incidence of BPD in this study was 25.2%. And the IVF-ET, normal labor, premature rupture of membranes > 18 h, amniotic fluid pollution, gestational age, birth weight, 1-minute Apgar score, 5-minute Apgar score, single-dose PS application, multiple-dose PS application, invasive mechanical ventilation time, non-invasive ventilation Time, mask/nasal catheter oxygen inhalation time, inhaled oxygen concentration $\geq 40\%$, blood transfusion and blood transfusion times and other factors were the related risk factors of BPD (all $P < 0.05$). BPD was statistically associated with neonatal pneumonia, sepsis, NRDS, PDA, brain injury in preterm infants, ROP, metabolic bone disease, cholestasis, pulmonary hypertension (all $P < 0.05$). **Conclusion:** In order to prevent preterm infants with gestational age < 32 weeks from BPD and improve the prognosis, we need to avoid preterm birth, reduce pregnant women prenatal infections and preterm infants infections, shorten mechanical ventilation and use oxygen time, reduce oxygen concentration and actively prevent and treat complications.

Keywords

Premature Infants, Bronchopulmonary Dysplasia, High Risk Factors, Complication, Prevention Strategies

*通讯作者。

胎龄 < 32周早产儿支气管肺发育不良临床危险因素及并发症的分析与防治策略

李丽丽^{1,2}, 李 瑞^{1,2}, 曾月瑶^{1,2}, 刘冬云^{1*}

¹青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

²青岛大学, 山东 青岛

Email: sherolily920@163.com, *liudongyun007@163.com

收稿日期: 2020年4月4日; 录用日期: 2020年4月19日; 发布日期: 2020年4月26日

摘 要

目的: 探讨胎龄 < 32周早产儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的临床危险因素, 探寻早产儿发生BPD的防治策略以及综合管理措施。方法: 回顾性调查2016年1月至2018年10月期间于青岛大学附属医院新生儿重症监护室(NICU)住院的胎龄 < 32周532例早产儿的临床资料, 按BPD的诊断标准分为BPD组(病例组, 共134例)和非BPD组(对照组, 共398例), 对两组临床资料进行对比分析。结果: 本研究BPD发生率为25.2%, 其发生与IVF-ET、顺产、胎膜早破 > 18 h、羊水污染、胎龄、出生体重、1分钟Apgar评分、5分钟Apgar评分、单剂PS应用、多剂PS应用、侵入性有创机械通气时间、无创通气时间、面罩/鼻导管吸氧时间、吸入氧浓度 $\geq 30\%$ 、输血和输血次数等因素相关(P 均 < 0.05); BPD与新生儿肺炎、败血症、NRDS、PDA、早产儿脑损伤、ROP、代谢性骨病、胆汁淤积、肺动脉高压等疾病有统计学关联(P 均 < 0.05)。结论: 避免早产、减少孕母产前感染及早产儿生后感染、缩短机械通气和用氧时间、降低用氧浓度和积极防治并发症, 以期预防BPD的发生并改善预后。

关键词

早产儿, 支气管肺发育不良, 高危因素, 并发症, 防治策略

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早产儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是好发于早产儿的慢性呼吸系统常见病, 具有独特的临床、影像学及组织学特征, 又称为新生儿慢性肺病(neonatal chronic lung disease, CLD)。近年来, 虽然围产医学和早产儿生后呼吸管理策略有了长足的发展与进步, 但 BPD 的发生仍是影响早产儿预后和生后质量的一个持续存在的问题[1]。患儿有 BPD 的早产儿不仅住院时间长、生长发育迟缓, 出院后还常因反复上呼吸道感染、肺炎以及喘息性肺病等疾病再住院。Dandan Chen 等研究认为, BPD 的严重程度与呼吸系统的不良预后相关[1] [2]。而且, Sillers L. [3]等认为与非 BPD 早产儿相比, 有 BPD 病史的年长儿童和青少年的平均肺功能状态和生活质量相似但肺功能障碍持续存在, 而且在成年期间对早期发作的慢性阻塞性肺疾病的易感性增加。因此, 探索早产儿 BPD 发生的临床高危因素, 积极防治以降

低早产儿 BPD 的发病率和改善 BPD 早产儿预后至关重要。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

2016 年 1 月至 2018 年 10 月期间于青岛大学附属医院新生儿重症监护室(NICU)入院胎龄 < 32 周及住院时间 ≥ 28 天的早产儿共 532 例, 其中 BPD 组(病例组) 134 例, 男性 72 例, 女性 62 例; 非 BPD 组(对照组) 398 例, 男性 179 例, 女性 219 例。本项临床研究为回顾性研究, 仅采集患者临床资料, 不干预患者治疗方案, 不会对患者生理带来风险, 经青岛大学附属医院医学伦理委员会同意后免除签署知情同意, 且为保护患者隐私外泄隐藏患者姓名及住院号。

2.2. 研究方法

2.2.1. 纳入与排除标准

BPD 的诊断标准: 参照 2018 年美国国家儿童健康与人类发展研究所(NICHHD) 2016 年 10 月通过的 BPD 诊断标准[4]; 排除标准: 除外患有严重心脏病、肺出血、气胸、先天性胸廓畸形、膈疝、外科手术、先天性畸形和患有遗传代谢性疾病影响 BPD 诊断的疾病, 以及住院时间不满 28 天、临床资料收集不完整者。

2.2.2. 本研究临床观察项目

回顾性调查统计所有研究对象以下几个方面的临床资料: 1) 胎儿因素: 性别, 胎龄, 出生体重, 1 分钟 Apgar 评分和 5 分钟 Apgar 评分, 多胎妊娠; 2) 孕母产前因素: 胎次、受孕方式、分娩方式、是否双胎或多胎; 是否有胎膜早破 > 18 h、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、胎儿宫内窘迫和产前激素应用史; 3) 治疗因素: 生后肺表面活性物质(PS)应用, 用氧时间和用氧方式(有创机械通气、无创机械通气、面罩吸氧/鼻导管吸氧等), 用氧浓度 $\geq 30\%$, 总住院时间; 4) 并发症发生情况: 生后感染(肺炎、败血症等)、新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)、新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、贫血、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、肺动脉高压、早产儿脑损伤、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)、胆汁淤积、代谢性骨病等疾病发生情况。

2.3. 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析, 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. BPD 组与非 BPD 组孕母产前临床因素分析

孕母产前情况比较发现: 受孕方式、分娩方式、胎膜早破 > 18 h、羊水污染等因素与 BPD 的发生相关(P 均 <0.05); 而孕母年龄、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病及产前激素的应用等因素与早产儿 BPD 的发生无统计学关联(P 均 >0.05); 见表 1。

3.2. BPD 组与非 BPD 组早产儿围生期因素和住院期间治疗因素临床资料分析

围生期资料比较表明: BPD 的发生与 1 分钟 Apgar 评分、5 分钟 Apgar 评分相关(P 均 <0.05), 而与性别、多胎无关($P > 0.05$); 住院期间治疗因素比较表明: BPD 的发生与单剂 PS 应用、多剂 PS 应用、侵入性有创机械通气时间、无创通气时间、面罩/鼻导管吸氧时间、吸入氧浓度 $\geq 30\%$ 、输血和输血次数、

住院期间体质量每日增长均具有统计学关联(P 均 <0.05), 且比非 BPD 早产儿总住院时间长($P < 0.05$); 见表 2。

Table 1. Comparison of prenatal clinical factors of pregnant women in BPD group and non-BPD group
表 1. BPD 组与非 BPD 组孕母产前临床因素比较

项目	例数	BPD 组	非 BPD 组	t/χ^2	P	
孕母年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	-	32.72 \pm 4.76	33.62 \pm 5.21	1.756	0.080	
受孕方式, n (%)	IVF-ET*	52	26 (13.1)	26 (6.5)	11.304	<0.001
	自然受孕	480	108 (80.6)	372 (93.5)		
分娩方式, n (%)	剖宫产	391	85 (63.4)	306 (76.9)	9.312	0.002
	顺产	141	49 (36.6)	92 (23.1)		
妊娠期高血压, n (%)	208	55 (41.0)	153 (38.4)	0.285	0.593	
妊娠期糖尿病, n (%)	86	23 (17.2)	63 (15.8)	0.132	0.717	
胎膜早破 > 18 h, n (%)	150	49 (36.6)	101 (25.4)	6.201	0.013	
宫内窘迫, n (%)	34	7 (5.2)	27 (6.8)	0.408	0.523	
羊水污染, n (%)	35	16 (11.9)	19 (4.8)	8.377	0.004	
产前激素, n (%)	373	90 (67.2)	283 (71.1)	0.743	0.389	

注: *IVF-ET: 胚胎-移植术。

Table 2. Comparison of perinatal clinical data of preterm infants in BPD group and non-BPD group
表 2. BPD 组与非 BPD 组早产儿围生期临床资料比较

项目	BPD 组	非 BPD 组	χ^2/Z	P
性别, 男(n,%)	72 (53.7)	179 (45.0)	3.084	0.079
胎龄(w, $\bar{x} \pm s$)	28.63 \pm 1.71	30.18 \pm 1.26	9.652	<0.001
出生体重(g, $\bar{x} \pm s$)	1070.51 \pm 253.38	1330.18 \pm 262.61	9.987	<0.001
多胎(n, %)	31 (23.1)	72 (18.1)	1.634	0.201
1 分钟 Apgar 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.46 \pm 2.36	7.72 \pm 2.06	5.553	<0.001
5 分钟 Apgar 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	8.11 \pm 1.87	9.09 \pm 1.38	5.524	<0.001
单剂 PS*应用(n, %)	52 (38.8)	74 (18.6)	22.660	<0.001
多剂 PS*应用(n, %)	20 (14.9)	8 (2.0)	33.537	<0.001
侵入性有创机械通气时间(d, $\bar{x} \pm s$)	2.22 \pm 8.27	0.13 \pm 0.78	-2.920	0.004
无创机械通气时间(d, $\bar{x} \pm s$)	29.96 \pm 19.71	7.35 \pm 7.31	-12.975	<0.001
面罩/鼻导管吸氧时间(d, $\bar{x} \pm s$)	22.16 \pm 15.13	4.53 \pm 6.83	-13.048	<0.001
吸氧浓度 $\geq 30\%$ (n, %)	79 (59.0)	89 (22.4)	62.129	<0.001
输血(n, %)	119 (88.8)	202 (50.8)	60.656	<0.001
输血次数(n, $\bar{x} \pm s$)	3.61 \pm 2.95	1.18 \pm 1.60	-9.129	<0.001
体质量每日增长(g/d, $\bar{x} \pm s$)	12.98 \pm 5.53	16.83 \pm 5.44	7.065	<0.001
总住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	72.69 \pm 20.47	48.17 \pm 13.04	-13.008	<0.001

注: *PS: 肺表面活性物质。

3.3. BPD 组与非 BPD 组临床并发症的发生情况比较分析

两组临床并发症的发生情况比较发现：BPD 的发生与新生儿肺炎、败血症、NRDS、PDA、早产儿脑损伤、ROP、代谢性骨病、胆汁淤积、肺动脉高压等疾病的发生具有统计学关联(P 均 <0.05)；而与 NEC 无关($P > 0.05$)；见表 3。

Table 3. Comparison of incidence of clinical complications between BPD group and non-BPD group
表 3. BPD 组与非 BPD 组临床并发症的发生情况比较

项目	例数	BPD 组	非 BPD 组	χ^2	P
新生儿肺炎(n, %)	176	77 (44.3)	99 (24.9)	48.091	<0.001
败血症(n, %)	63	25 (18.7)	38 (9.5)	7.968	0.005
NRDS ¹ (n, %)	426	120 (89.6)	306 (76.9)	7.472	0.001
PDA ² (n, %)	164	64 (47.8)	100 (25.1)	24.087	<0.001
早产儿脑损伤(n, %)	85	33 (24.6)	52 (13.1)	9.982	0.002
ROP ³ (n, %)	74	47 (35.1)	27 (6.8)	67.002	<0.001
NEC ⁴ (n, %)	65	16 (11.9)	49 (12.3)	0.013	0.910
代谢性骨病(n, %)	39	19 (14.2)	20 (5.0)	12.365	<0.001
胆汁淤积(n, %)	62	25 (15.6)	37 (9.3)	8.531	0.003
肺动脉高压(n, %)	33	15 (11.2)	18 (4.5)	7.669	0.006

注：1. NRDS：新生儿呼吸窘迫综合征；2. PDA：动脉导管未闭；3. ROP：早产儿视网膜病变；4. NEC：新生儿坏死性小肠结肠炎。

4. 讨论

BPD 早在 1967 年由 Northway [5] 等首次提出并命名，指继发于严重的 NRDS，因氧中毒、气压伤及容量伤致肺损伤，且持续用氧时间至少超过 28 天。随医疗水平的提高，BPD 的定义已由“经典型 BPD”演变为“新型 BPD”。新型 BPD 指出生时无或仅有轻型 NRDS，具有长期赖氧、缺氧临床表现和肺泡结构简单化的病理特点。2018 年 6 月美国国家儿童健康与人类发展研究所(NICHHD)举办的 BPD 研讨会会对 BPD 的定义做了进一步的改进，建议胎龄 < 32 周具有持续性肺病(影像学确诊为肺实质性病变)的早产儿在矫正胎龄 36 周时仍有赖氧现象可确诊为 BPD；严重程度取决于连确诊时连续 3 天维持动脉氧饱和度在 90%~95%之间所需 FiO_2 范围/氧气水平/氧浓度等指标[4]，并采用 I、II、III 级描述，III 级是指最严重 BPD 形式。BPD 发病机制尚未阐明，缺乏有效治疗方法，仍是新生儿科医生面临的临床挑战之一。

本研究表明，胎龄 < 32 周早产儿 BPD 的发生率为 25.2%，且胎龄和出生体重与 BPD 的发生相关，随胎龄和出生体重的增长，BPD 的发生率随之降低。NICHHD 新生儿研究网络 2001 年统计的数据显示，低出生体重是 BPD 的危险因素，其中，极低出生体重儿 BPD 的发生率 40% [6]；而 Stoll B. J. [7] 等人的研究显示胎龄越小，BPD 的发生率越高，与我们的研究结果相仿。这是因胎儿肺发育在 24~38 周为囊状期、36 周~8 岁为肺泡期，早产儿的肺发育成熟多于出生后进行，易受各种不利因素的打击致肺损伤、肺成熟受阻[8]。因此，预防早产的发生是预防 BPD 发生的最根本措施之一。

BPD 的产前预防主要针对避免或减少影响 BPD 发生的各种危险因素。本研究显示，孕母接受 IVF-ET 或顺产的早产儿而更易发生 BPD (P 均 <0.05)。这是因为 IVF-ET 是影响胎儿早产的危险因素[9]，而及时剖宫产解除了影响 BPD 发生前危险因素。本文中，胎膜早破时间 > 18 h、羊水污染是影响发生 BPD 的高危因素(P 均 <0.05)。而胎膜早破时间 > 18 h、羊水污染均是影响胎儿发生宫内感染的危险因素，可

致羊水、胎膜和胎盘感染，特别是致绒毛膜羊膜炎后可使胎儿暴露于炎性因子和介质中导致胎儿肺损伤[10]，是 BPD 发生的危险因素[11]。Tanaka S. [12]等研究显示，胎膜早破的孕母产前应用氨苄西林-舒巴坦和阿奇霉素可降低中重度早产儿 BPD 的发生率。此外，产前应用糖皮质激素可促进 PS 分泌，并促进肺发育[13]，还可降低早产及早产儿 RDS、脑室内出血、NEC 和早期呼吸系统疾病的发生[14]。因此，关于 BPD 的产前预防主要是针对抗炎治疗策略，主要包含产前抗生素的应用和产前糖皮质激素的应用[15]。

研究表明，1 分钟 Apgar 评分、5 分钟 Apgar 评分与 BPD 的发生相关(P 均 <0.05)，提示围生期窒息是影响 BPD 的高危因素。窒息可致早产儿肺组织缺氧、肺循环受阻，促进 BPD 的发展。因此，及时进行有效的产房复苏可缩短缺血缺氧事件，减少 BPD 的发生。本文中，BPD 组单剂 PS 的应用率和多剂 PS 的应用率均高于非 BPD 组($P < 0.05$)。外源性 PS 的补充主要用于 NRDS 的治疗，提示有 NRDS 的早产儿易发生 BPD。本研究亦证实 NRDS 与 BPD 相关($P < 0.05$)。因为，补充外源性 PS 时采用气管插管连接间歇性正压通气等有创操作过程增加了肺损伤有关。但 IN-SUR-E、LISA 等新型 PS 给药方式，可降低 BPD 的发生率[13]。因此，有经验的临床医生应尽量选择此类 PS 给药方式以预防 BPD 的发生。

目前公认的是 BPD 的发生与高浓度氧疗、长时间的机械通气等早产儿呼吸治疗措施密切相关。本研究示，侵入性有创机械通气时间、无创通气时间、面罩/鼻导管吸氧时间及吸氧浓度 $\geq 40\%$ 等呼吸治疗因素均为 BPD 发生的高危因素(P 均 <0.05)。有研究示显示，机械通气时间越长、氧浓度越高，早产儿 BPD 的程度越重[16]。长时间的机械通气，特别是早产儿生命早期应用侵入性有创机械通气可通过所产生的容量伤、气压伤可直接造成肺损伤。高氧即可直接损伤肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞，亦可诱发活性氧自由基、炎性介质等间接导致肺损伤[17]。研究表明，膈神经调节辅助通气[18]、新型无创通气模式的选择以及保护性通气策略、允许性高碳酸血症的应用亦可降低 BPD 的发生。所以，从呼吸管理角度，BPD 的防治应当尽量降低吸氧浓度及缩短呼吸机应用时间，并尽量减少有创性的操作。

本研究还显示，BPD 与新生儿肺炎、败血症等疾病具有统计学关联(P 均 <0.05)，但与新 NEC 无关($P > 0.05$)。BPD 早产儿较非 BPD 早产儿胎龄更小、体重更低且免疫功能发育不成熟，对病原微生物的抵抗能力弱，易发生败血症、肺炎的感染性疾病。感染可诱发的炎性因子风暴，又可导致早产儿肺组织损伤[19]。此外，本研究中，贫血的发生、应用输血和输血次数均与 BPD 的发生相关。Jun Duan [20]等研究亦表明早期贫血、输血次数与 BPD 的发生相关，并认为低血红蛋白降低了全身输送氧气的的能力诱发的高代谢和高碳酸血症，及输血后增加的铁储备所诱发的氧自由基均会对未成熟的肺造成损伤。本研究中，PDA 与 BPD 的发生相关($P < 0.05$)。在现有的流行病学临床队列研究中，PDA 一直与 BPD 的发展相关[4]，但其在 BPD 发展中的作用机制并不明确且未在人体研究中找到直接证据。本研究结果还表明，BPD 的发展与肺动脉高压相关($P < 0.05$)。长期以来，肺动脉高压和肺血管疾病均被视为是导致 BPD 早产儿预后不良的重要原因[5]。早产儿肺损伤后肺血管异常发育和重建的结局是“新型 BPD”的主要病理特点是肺泡结构简单化、肺血管发育受阻，同时也是 BPD 合并肺动脉高压的可能病理基础[21]。所以，对于中重度的早产儿应定期进行肺动脉高压的监测和筛查，以期早发现、早防治及改善 BPD 早产儿的预后。此外，本研究还表明，BPD 与早产儿脑损伤、ROP、代谢性骨病、胆汁淤积等肺外疾病相关，这与国内外的临床研究相仿[22] [23] [24]。这可能与 BPD 早产儿本身胎龄小、出生体重低有关。BPD 与上述肺外疾病均为多种因素共同作用的结局，其中部分因素或为共同高危因素，或者 BPD 的某些治疗措施是影响肺外疾病的危险因素。总之，BPD 合并肺外疾病的早产儿多预后较差、生活质量欠佳。因此，对于发生 BPD 的早产儿应积极预防肺外疾病的发生，改善预后和生活质量。

5. 结论

综上所述，BPD 是多种因素综合作用的慢性肺病，小胎龄、低体重是影响 BPD 发生的最根本的因素，

胎龄 < 32 周早产儿 BPD 的发生与多种孕母产前因素、围生期因素和早产儿生的治疗因素相关, 且住院期间更易并发各种心肺并发症和肺外并发症, 预后和生活质量差。避免早产、减少孕母产前感染及早产儿生后感染、缩短机械通气和用氧时间、降低用氧浓度和积极防治并发症, 以期预防 BPD 的发生并改善预后。

本研究局限性

本研究为回顾性研究, 尚存在一定的局限性。研究为单中心研究, 研究样本量较小, 证据等级欠佳, 我们将继续收集相关临床资料以增加样本量, 并寻求多中心合作。且本研究选取研究对象资料仅为院内资料, 未进行远期并发症及预后的观察, 下一步我们见进行长期随访的研究。

参考文献

- [1] Horbar, J.D., Edwards, E.M., Greenberg, L.T., *et al.* (2017) Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatrics*, **171**, e164396. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4396>
- [2] Chen, D., Chen, J., Cui, N., *et al.* (2019) Respiratory Morbidity and Lung Function Analysis during the First 36 Months of Life in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia (BPD). *Frontiers in Pediatrics*, **7**, 540. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00540>
- [3] Sillers, L., Alexiou, S. and Jensen, E.A. (2020) Lifelong Pulmonary Sequelae of Bronchopulmonary Dysplasia. *Current Opinion in Pediatrics*, **32**, 252-260. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000884>
- [4] Higgins, R.D., Jobe, A.H., Koso-Thomas, M., *et al.* (2018) Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of Pediatrics*, **197**, 300-308. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>
- [5] Northway, W.H., Rosan, R.C. and Porter, D.Y. (1967) Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. Bronchopulmonary Dysplasia. *The New England Journal of Medicine*, **276**, 357-368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
- [6] Lemons, J.A., Bauer, C.R., Oh, W., *et al.* (2001) Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics*, **107**, E1. <https://doi.org/10.1542/peds.107.1.e1>
- [7] Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., *et al.* (2015) Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, **314**, 1039-1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
- [8] O'Reilly, M., Sozo, F. and Harding, R. (2013) Impact of Preterm Birth and Bronchopulmonary Dysplasia on the Developing Lung: Long-Term Consequences for Respiratory Health. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **40**, 765-773. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12068>
- [9] 赵西, 阿丽米热麦提, 朱梦兰, 等. 体外受精-胚胎移植术后单胎妊娠早产相关因素的临床研究[J]. 中华产科急救电子杂志, 2019, 8(3): 169-173.
- [10] Choi, C.W. (2017) Chorioamnionitis: Is a Major Player in the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *Korean Journal of Pediatrics*, **60**, 203-207. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.7.203>
- [11] Mir, I.N., Chalak, L.F., Brown, L.S., *et al.* (2019) Impact of Multiple Placental Pathologies on Neonatal Death, Bronchopulmonary Dysplasia, and Neurodevelopmental Impairment in Preterm Infants. *Pediatric Research*, **87**, 885-891. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0715-y>
- [12] Tanaka, S., Tsumura, K., Nakura, Y., *et al.* (2019) New Antibiotic Regimen for Preterm Premature Rupture of Membrane Reduces the Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*, **45**, 967-973. <https://doi.org/10.1111/jog.13903>
- [13] 崔红, 王新宝. 支气管肺发育不良的预防和治疗[J]. 中国儿童保健杂志, 2019(10): 1050-1053.
- [14] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., *et al.* (2019) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2019 Update. *Neonatology*, **115**, 432-450. <https://doi.org/10.1159/000499361>
- [15] 薛辛东, 杨海萍. 早产儿支气管肺发育不良防治及管理的新认识[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014(1): 5-8.
- [16] 王玉光, 刘冬云, 姜红, 等. 早产儿中重度支气管肺发育不良临床高危因素分析[J]. 中国综合临床, 2017, 33(6): 511-515.
- [17] Cayabyab, R., Arora, V., Wertheimer, F., *et al.* (2016) Graded Oxygen Saturation Targets and Retinopathy of Prematurity in Extremely Preterm Infants. *Pediatric Research*, **80**, 401-406. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.98>

- [18] McKinney, R.L., Keszler, M., Truog, W.E., *et al.* (2020) Multicenter Experience with Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Perinatology*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708559>
- [19] Glaser, K., Gradzka-Luczevska, A., Szymankiewicz-Breborowicz, M., *et al.* (2019) Perinatal Ureaplasma Exposure Is Associated with Increased Risk of Late Onset Sepsis and Imbalanced Inflammation in Preterm Infants and May Add to Lung Injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, 68. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00068>
- [20] Duan, J., Kong, X., Li, Q., *et al.* (2016) Association between Anemia and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 22717. <https://doi.org/10.1038/srep22717>
- [21] Du, Y., Zhou, J.G. and Chen, C. (2020) Research Progress in Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Associated with Bronchopulmonary Dysplasia. *Chinese Journal of Pediatrics*, **58**, 162-165.
- [22] 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.
- [23] Podraza, W., Michalczuk, B., Jezierska, K., *et al.* (2018) Correlation of Retinopathy of Prematurity with Bronchopulmonary Dysplasia. *Open Medicine (Wars)*, **13**, 67-73. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0012>
- [24] Bauer, S.E., Schneider, L., Lynch, S.K., *et al.* (2020) Factors Associated with Neurodevelopmental Impairment in Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, **218**, 22-27.e2.