

地塞米松DART方案在早产儿支气管肺发育不良中的应用与发展

王雨, 史源*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆市卫生健康委儿童重要器官发育与疾病重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

摘要

支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)是极早产儿的常见慢性肺部疾病, 其主要病理特征包括肺泡简化、持续性气道炎症及微血管发育阻滞。BPD的有效防治对于改善早产儿长期预后具有重要意义。目前临床中主要采用糖皮质激素等药物辅助患儿撤离呼吸机, 但激素应用的短期不良反应及其远期神经系统安全性仍是临床关注的焦点。近年来, 地塞米松DART方案凭借其延迟启用、低剂量和短疗程的特点, 较好平衡了呼吸获益与神经安全性, 在临床广泛应用。本文将对地塞米松DART方案在BPD治疗中的循证证据、安全性评价及未来精准化趋势进行综述, 以期为临床实践提供参考。

关键词

支气管肺发育不良, 地塞米松, DART方案, 早产儿

Application and Development of Dexamethasone DART Protocol in Bronchopulmonary Dysplasia of Preterm Infants

Yu Wang, Yuan Shi*

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Children's Vital Organ Development and Diseases, Chongqing

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 1, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王雨, 史源. 地塞米松 DART 方案在早产儿支气管肺发育不良中的应用与发展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 822-831. DOI: 10.12677/acm.2026.1641312

Abstract

Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) is a common chronic lung disease in very preterm infants, primarily characterized by alveolar simplification, persistent airway inflammation, and impaired microvascular development. The effective prevention and management of BPD are crucial for improving the long-term prognosis of preterm infants. Currently, medications such as glucocorticoids are widely used in clinical practice to facilitate weaning from mechanical ventilation. However, the short-term adverse effects and long-term neurological safety of corticosteroid use remain a focal point of clinical concern. In recent years, the dexamethasone DART (Dexamethasone: A Randomized Trial) protocol, characterized by delayed initiation, low dosage, and a short treatment course, has achieved a favorable balance between respiratory benefits and neurological safety, leading to its widespread clinical application. This article reviews the evidence-based research, safety evaluation, and future precision trends of the Dexamethasone DART protocol in the treatment of BPD, aiming to provide a reference for clinical practice.

Keywords

Bronchopulmonary Dysplasia, Dexamethasone, DART Protocol, Preterm Infants

Copyright © 2026 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

支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)是极早产儿及极低出生体重儿目前面临的最常见的慢性呼吸系统疾病。随着新生儿重症监护技术和围产医学的飞速发展,早产儿的存活率显著提高,但BPD的发生率并未随之下降,反而呈现出“新BPD”的病理特征:即以肺泡简化和微血管发育阻滞为核心,伴随持续且失调的肺部炎症反应[1][2]。BPD不仅是导致患儿在新生儿期呼吸机依赖和住院时间延长的主要原因,更是远期神经系统发育障碍(如脑性瘫痪、认知功能缺陷)及成年期肺功能受损的独立危险因素[3]。因此,探索有效阻断BPD进程的治疗策略,对于改善早产儿长期预后具有重要意义。

鉴于持续性炎症和肺发育阻滞在BPD发病机制中的核心驱动作用,糖皮质激素凭借其确切的抗炎及促进肺成熟效应,长期以来一直是药物治疗的焦点。然而,激素治疗在临床应用中长期面临着改善呼吸功能与潜在神经毒性之间的“双刃剑”效应。这导致其临床应用经历了长达几十年的争议。

为寻求疗效与安全性的最佳平衡点,2006年Doyle等人提出了DART方案(Dexamethasone: A Randomized Trial protocol, DART)并进行试验,即在生后晚期(>7天)采用低剂量、短疗程的地塞米松治疗[4]。该方案现已在临床广泛应用,但关于其最佳累积剂量阈值、重复疗程的风险评估以及激素敏感人群的精准识别仍存在争议。本文旨在系统综述DART方案的循证依据、安全性评价及基于生物标志物的精准治疗进展,以期为临床医生制定规范化、个体化的BPD防治方案提供参考。

2. 糖皮质激素防治策略的历史演变与局限性

2.1. 早期高剂量/中剂量地塞米松方案

20世纪90年代,临床曾广泛采用生后早期(<7天)或高累积剂量(>4.0~5.0 mg/kg)的地塞米松方案作

为预防 BPD 的常规手段。尽管这一激进策略在短期内显著降低了 BPD 发生率并促进了拔管, 但随后的长期随访研究揭示了其严重的神经系统远期不良后果[5] [6]。因此, 目前的国际共识已严格禁止将其作为早产儿的常规预防手段[7]。虽然也有 Meta 分析提示中等累积剂量(2~4 mg/kg)可能与降低 BPD 发生率或 36 周病死率的相关性最强[8], 但部分学者指出, 现有证据尚无法排除中等剂量是否增加长期神经发育结局的潜在负面影响[9]。因此, 目前的临床建议倾向于保守, 即对于无法脱离机械通气的患儿, 应在保障疗效的前提下尽可能减少地塞米松的累积暴露剂量。

2.2. 系统性氢化可的松

有大型 RCT 得出结论, 在超早产儿(<28 周)生后首日即启动低剂量氢化可的松治疗, 可显著提高“无 BPD 生存率” [10], 且 2 岁时随访未发现其对神经发育有不良影响[11]。这表明, 与地塞米松相比, 低剂量氢化可的松方案在保留一定抗炎作用的同时, 也对神经发育相对安全。然而, 该方案主要定位于生后早期的 BPD “预防”, 而非确诊后的“治疗”。其局限性在于增加了迟发性败血症的风险, 尤其是在胎龄最小的亚组中。此外, 对于出生一周后仍存在呼吸机依赖的患儿, 使用氢化可的松并未显示出明确的临床净获益[12] [13]。因此, 氢化可的松的应用需严格筛选人群, 并在应用过程中审慎权衡潜在的感染风险。

2.3. 吸入性皮质类固醇

为减少全身给药的副作用, 以布地奈德为代表的吸入疗法一度成为研究焦点。大规模多中心随机对照试验显示, 早期吸入布地奈德确实能降低 BPD 发生率[14]。然而, 该疗法并未改善患儿的远期神经发育预后, 且研究发现治疗组存在死亡率升高的趋势[15]。吸入性皮质类固醇(inhalation corticosteroids, ICS)用于防治 BPD 的有效性和安全性仍需要进一步深入研究。目前, 气管内布地奈德联合肺表面活性物质给药在降低 BPD 方面显示出一定前景[16]。然而, 近期发表的两项大规模多中心随机对照试验对这一策略提出了挑战。其中, 由美国国家儿童健康与人类发展研究所新生儿研究网络开展的 Budesonide in Babies (BiB) 试验, 共纳入 641 例早产儿(胎龄 22~28 周或出生体重 401~1000 克), 结果显示布地奈德联合肺表面活性物质组与单独使用肺表面活性物质组相比, 矫正胎龄 36 周时 BPD 或死亡的发生率无显著差异(68.5% vs. 67.9%; aRR = 1.00), 且联合治疗组高血糖发生率显著升高(66.7% vs. 49.8%) [17]。同期发表的 PLUSS 试验同样未发现联合用药在提高无 BPD 存活率方面的优势[18]。这些高质量证据表明, 布地奈德联合肺表面活性物质的疗效与安全性尚不充分, 尤其在胎龄 ≤ 28 周的早产儿亚组中未能显示出显著优势[19]。故有研究者提出, 由于现有证据存在较大的研究异质性、随访时间较短以及缺乏统一的 BPD 诊断标准和标准化给药方案, 目前尚不足以支持将 ICS 常规应用于高危人群[20] [21]。未来还需设计严谨、针对极早产儿的大规模随机对照试验, 以进一步明确其最佳适用人群、给药路径及长期安全性。

3. 地塞米松 DART 方案的标准化实施及其效应评估

近年来, 包括欧洲新生儿呼吸窘迫综合征管理共识、加拿大儿科学会及美国儿科学会在内的多项国际权威指南均指出: 对于生后>7 天仍存在呼吸机依赖且具有支气管肺发育不良(BPD)高风险的早产儿, 应考虑采用短期、低剂量的地塞米松治疗[22]-[24]。这一推荐体现了在疗效与安全性之间寻求平衡的临床导向(早产儿 BPD 不同糖皮质激素防治方案见表 1)。在此背景下, 地塞米松 DART 方案作为一种遵循“延迟启用(>7 天)、低剂量、短疗程”原则的标准化实施, 为上述策略提供了重要的临床治疗方案。目前 DART 治疗已在临床广泛应用, 是专家共识所推荐的早产儿支气管肺发育不良临床管理方案[25]。

Table 1. Comparison of different corticosteroid regimens for the prevention and management of BPD in preterm infants
表 1. 早产儿 BPD 不同糖皮质激素防治方案对比

治疗策略	累积剂量	核心呼吸获益	安全性与主要风险	临床指南定位
高剂量地塞米松	>4.0~5.0 mg/kg	短期内促进拔管, 降低 BPD 发生率	增加脑性瘫痪及神经发育迟缓的风险	国际共识明确禁止作为常规预防手段
中剂量地塞米松	2.0~4.0 mg/kg	与降低 BPD 发生率或病死率相关性最强	无法排除长期不良神经结局风险	限制使用, 尽量减少累积剂量
系统性氢化可的松	预防性低剂量	提高极早产儿的无 BPD 生存率	神经发育安全性相对较好, 但增加迟发性败血症风险	主要用于早期预防需权衡感染风险
吸入性皮质类固醇	布地奈德气管内/吸入	初步降低 BPD 发生率	未改善神经发育预后, 存在病死率升高的潜在趋势	不推荐常规应用, 证据尚不充分
DART 方案	0.89 mg/kg	提高拔管成功率, 缩短有创通气时间, 阻断 VILI	未增脑瘫风险, 具备潜在“净神经保护”效应	标准挽救性方案, 临床一线共识推荐

3.1. DART 方案及其循证学基础

DART 方案的确立及其循证医学证据主要源于 2006 年 Doyle 等发表在《Pediatrics》上的里程碑式随机对照试验[4]。这项国际多中心、双盲、安慰剂对照研究纳入了胎龄 <28 周或出生体重 <1000 g、且在生后 7 天仍依赖机械通气的早产儿, 确立了低剂量地塞米松(DART 方案)相较于安慰剂的疗效优势。DART 方案标准疗程设计为 10 天递减疗法, 具体给药流程为: 起始剂量 0.15 mg/(kg·d) × 3 天, 随后依次减量至 0.10 mg/(kg·d) × 3 天、0.05 mg/(kg·d) × 2 天, 最后以 0.02 mg/(kg·d) × 2 天结束, 累积总剂量约为 0.89 mg/kg。后续指南[22]-[24]进一步明确了 DART 方案的精准化临床应用细则。启动时机: 推荐用于机械通气 1~2 周后仍无法撤机的极早产儿。停药标准: 美国儿科学会建议, 若启动治疗后 72 小时内未观察到明确的临床反应(如呼吸支持参数显著下降或向撤机方向进展), 则不建议继续用药, 以避免无效的激素暴露。鉴于激素的副作用以及对疗效的评估, 治疗中需监测的指标有: 呼吸机参数(通气模式等)、吸入氧浓度(FiO₂)、拔管结局、体重、身长、头围、感染、是否发生新生儿坏死性小肠结肠炎、动脉导管未闭、早产儿视网膜病变、胃肠道穿孔等并发症[4]。地塞米松 DART 方案的临床应用决策流程图见图 1。

3.2. DART 多重协同的作用机制

DART 疗法通过多途径、协同作用的机制发挥疗效, 其核心远不止于传统的抗炎。

(1) 强效抗炎与免疫调节。BPD 的病理核心是持续性炎症。地塞米松能广泛抑制多种炎症因子(如 IL-6, TNF- α)的释放, 减轻肺泡和肺间质的炎症损伤[26]。

(2) 促进肺结构成熟与功能改善。已有大量研究证实, 地塞米松能够直接作用于肺泡 II 型(ATII)上皮细胞。经典的体外研究表明, 地塞米松通过与 ATII 细胞内的糖皮质激素受体结合, 直接上调表面活性蛋白(SP-B, SP-C)的基因转录, 从而促进肺表面活性物质的生成[27]。

(3) 减轻肺水肿与改善氧合。糖皮质激素通过促进肺泡液体清除与减少血管渗漏的双重途径, 共同改善肺水肿。具体而言, 它一方面上调肺泡上皮钠通道(ENaC)及钠-钾泵功能, 驱动肺泡内液体重吸收; [28]另一方面通过抗炎作用, 抑制血管内皮生长因子(VEGF)的过度表达并维持血管内皮屏障的完整性, 从而减少血管内液体渗漏到肺泡。

3.3. 呼吸支持效能评估与撤机成功率分析

DART 随机对照试验证实, 对于严重依赖呼吸机的患儿, 该方案能显著提高拔管成功率并缩短有创

通气时间, 从而阻断呼吸机相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)的恶性循环。在治疗的第 10 天, DART 组有 60% (21/35) 的患儿成功脱离有创呼吸机, 而安慰剂组仅为 11.8% (4/34)。两组差异具有显著的统计学意义($P < 0.01$)。此外, 在存活出院的患儿中, DART 组的有创机械通气中位时间较安慰剂组显著缩短(14 天 vs. 21 天, $P = 0.03$)。然而短期呼吸功能的改善并未转化为 BPD 发生率的显著下降, 研究者认为, 这可能与样本量较小(试验提前终止)、以及对对照组中后期更多使用了“补救性”开放标签激素导致疗效被稀释有关。

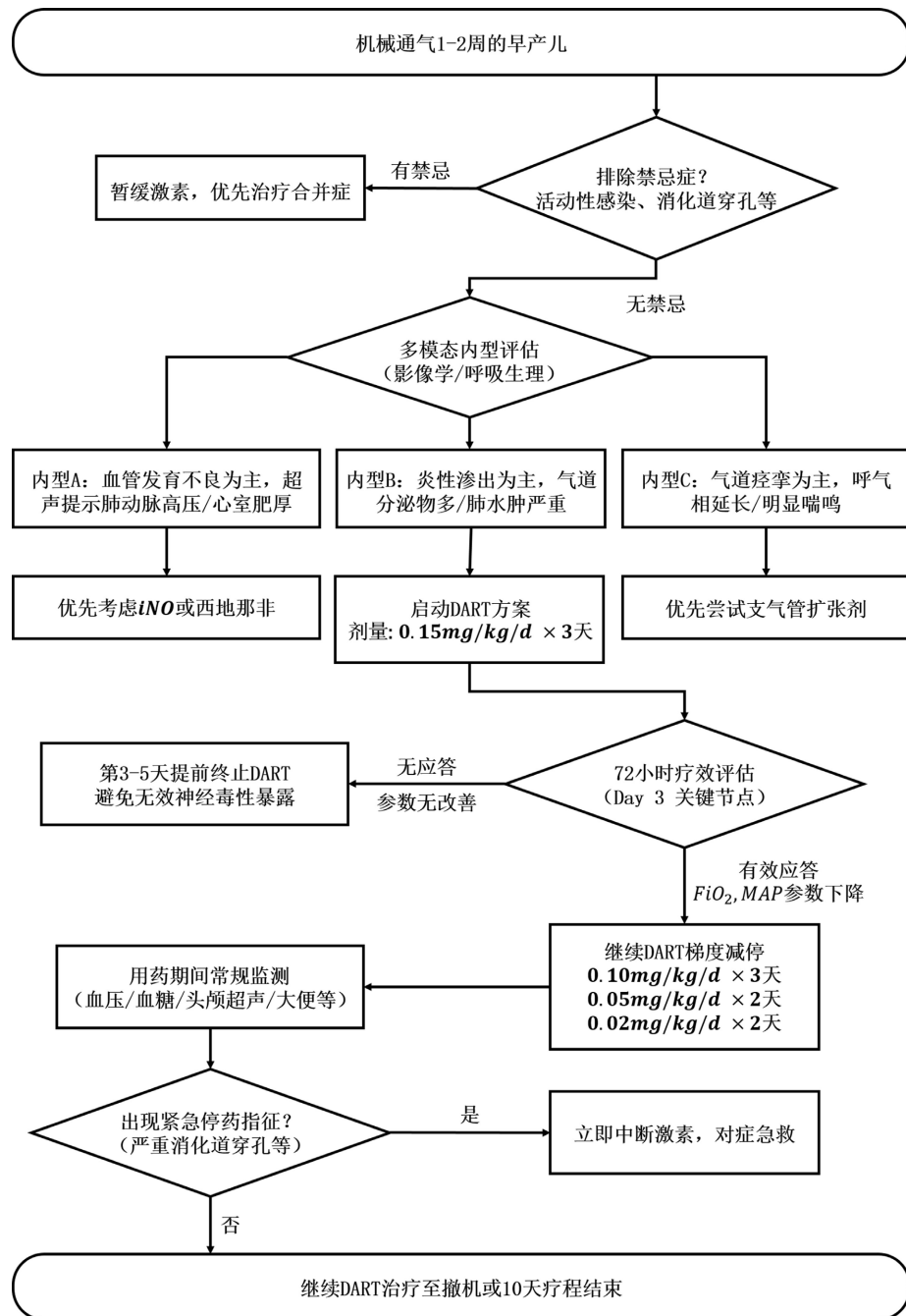


Figure 1. Clinical decision-making flowchart for dexamethasone DART regimen
图 1. 地塞米松 DART 方案的临床应用决策流程图

3.4. 神经系统安全性评估及其对发育结局的影响

神经系统安全性是激素应用的主要限制因素,但 DART 方案通过严格的剂量控制实现了风险最小化。

(1) 神经系统 2 年随访: DART 试验的 2 年随访结果显示,在矫正年龄 2 岁时,DART 组与安慰剂组在主要神经发育残疾(包括脑瘫、认知发育迟缓等)的复合结局上无统计学显著差异[29]。这表明与历史上的高剂量方案相比,生后晚期(>7 天)的低剂量方案未显示出严重的神经发育危害。Cochrane 系统评价(2021)亦支持这一结论,出生后晚期(>7 天)的低剂量应用地塞米松并未像早期预防性应用那样增加不良神经结局(脑瘫等) [8]。

(2) 潜在的神经保护效应: 2025 年的一项前瞻性队列研究提供了新的视角。该研究发现,对于高风险 BPD 早产儿,在生后第一周后启动低剂量(DART 方案)地塞米松治疗,与其在足月矫正龄时小脑和皮层下灰质体积的显著增加独立相关,并与 2 岁校正年龄时运动评分的改善相关联[30]。这一发现提示,在特定时间窗内使用的低剂量地塞米松,可能通过减轻严重 BPD 本身的疾病严重程度(如减少严重低氧血症、全身性炎症及机械通气暴露时间),从而避免了 BPD 继发的大脑成熟滞后。在权衡中对高危儿产生了“净”神经保护效应。

3.5. 累积剂量相关风险预警与临床干预原则

尽管标准 DART 方案的总体安全性尚可接受,但激素的副作用呈现出明显的剂量依赖性。虽然方案推荐的累积剂量为 0.89 mg/kg,但实际临床实践中患儿接受的剂量常高于该标准。Douglas 等人对维多利亚州 2016~2017 年极早产/极低出生体重儿的队列研究显示,患儿接受的地塞米松中位累积剂量达 1.36 mg/kg,约为单次 DART 疗程的 1.5 倍;该较高的累积剂量与矫正年龄 2 岁时脑性瘫痪风险增加独立相关(校正后 OR = 1.47, 95% CI: 1.04~2.07) [31]。此外,Rocha 等人的研究进一步指出,若患儿接受两个或以上疗程的 DART 方案治疗(累积剂量加倍),其脑瘫风险及需配戴眼镜的视觉损伤风险均显著升高。较高的累积皮质类固醇剂量也与认知和运动发育评分降低呈相关趋势[32]。这些发现共同提示,DART 方案的应用需尽量遵循“单疗程、低剂量”原则。在临床决策中,医师需仔细权衡短期呼吸支持获益与长期神经发育风险,尤其应审慎考虑多次重复使用 DART 方案或增加累积剂量。

4. 未来方向: 从标准化给药走向精准化干预

尽管 DART 方案已广泛应用于协助 BPD 高危患儿撤机,但其基于体重的经验性给药模式仍存在局限。随着对 BPD 生物学异质性认识的深化,未来的研究重心正从单纯的“标准化应用”向“剂量微调”及“精准医疗”转型。

4.1. 低剂量范围内的剂量优化

目前,关于是否存在优于经典 DART 方案的剂量尚存争议,研究焦点主要集中在低剂量阈值(<2 mg/kg)内的效能与安全性权衡。近期,针对标准 DART 方案与“强化低剂量”地塞米松方案的对比研究为临床提供了新的视角,但结论呈现出显著的异质性。Zeng 等人的回顾性队列研究显示,将中位累积剂量提升至 1.65 mg/kg (强化组)并未在拔管成功率、BPD 发生率及病死率等核心呼吸结局上优于标准 DART 组 [33],提示单纯增加剂量可能无法带来额外的临床获益,反而增加了糖皮质激素的累积暴露风险。然而,Gunes 等人的一项大样本回顾性研究则得出了相反结论:该研究发现,累积剂量为 1.35 mg/kg 的强化方案在拔管成功率(54.7% vs. 32.5%)及矫正胎龄 36 周脱氧率(65.6% vs. 20.4%)上均显著优于标准 DART 组,且未增加高血压、高血糖等短期不良事件的发生率[34]。上述研究结论的差异可能源于样本量、基线病情严重程度及临床实践的差异,但其共同指向了一个核心问题:即在保障神经安全性的前提下,是否存在

一个针对特定高危亚群的“最优剂量治疗窗”。由于回顾性研究难以控制混杂因素, 未来还需开展纳入长期神经发育随访的前瞻性、多中心随机对照试验, 以明确 DART 方案的剂量优化边界。

4.2. 从“经验性给药”向“内型驱动”的精准医学跨越

现行的 DART 方案未能充分顾及早产儿个体间的生物学异质性。临床观察发现, 同样接受 DART 治疗, 部分患儿反应显著, 而部分患儿则无效甚至出现严重副作用。由于缺乏能够预测个体疗效的客观指标, 临床难以在给药前识别“激素不敏感”患儿, 导致部分患儿在未获益的情况下承担了不必要的神经发育与代谢风险。为突破这一局限, 近期前沿研究正积极从分子生物标志物、呼吸生理功能及影像组学等多个维度展开探索, 旨在构建多模态评估体系以推动 BPD 治疗向精准医学迈进。

(1) 分子层面的生物标志物筛选。寻找预测激素敏感性的特异性标志物是目前的研究热点。Zhu 等人利用非数据依赖性采集(DIA)技术发现, 血浆低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1)的基线水平与地塞米松疗效呈显著负相关, 提示其具有辅助筛选激素敏感人群的潜力[35]。但该研究为单一研究, 需重复验证。此外, Gilfillan 等人指出, 单一标志物特异性不足, 构建基于 VEGF、Ang-2、IL-6、IL-8 及 miR-219 等多标志物的综合评估模型, 有望实现对 BPD 炎症表型的客观识别, 为临床筛选激素获益人群提供分子证据[2]。

(2) 宏观功能表型与床旁无创监测。除了微观分子, 宏观的肺功能表型是决定治疗反应的关键。Kwok 等提出了一种创新的无创评估策略, 即联合应用肺脏超声(LUS)评分与强迫振荡技术(FOT)动态监测呼吸系统弹性。研究表明, 这种联合监测能有效识别皮质类固醇治疗后的“功能反应模式”, 将患儿精准划分为“气道阻力改善型”或“持续肺实质异常型”。这一发现提示, 基于肺力学的客观指标有望替代传统的 FiO_2 , 成为指导临床动态调整剂量甚至精准停药的依据[36] [37]。

(3) 影像组学与人工智能(AI)驱动的内型解构。影像组学与人工智能(AI)的融合正在推动对支气管肺发育不良(BPD)“内分型”的精细解构。Sharma 等人指出, 基于高分辨率 CT、MRI 或动态气道成像的影像组学特征, 能够客观区分出三种主要的解剖学内分型: 以肺泡简化为主的实质型、以肺血管发育异常和肺动脉高压为特征的血管型, 以及以大中气道软化(气管支气管软化)或小气道阻塞性病变为主的气道型。临床上, 这三种内分型常混合存在(如重度 BPD 患儿中约 32%为混合型), 且对治疗的反应截然不同: 实质型(炎症为主)是全身性糖皮质激素的主要获益人群, 旨在减轻肺实质炎症、促进撤机; 而血管型的核心治疗应为肺血管扩张剂(如西地那非、波生坦), 过度使用激素不仅无效, 还可能加重高血压; 气道型则对支气管扩张剂、优化的呼气末正压及气道廓清策略反应更佳。基于此, 未来通过融合基因组(如激素信号通路相关基因多态性 CRHR1、IPO13)、蛋白质组(如血管型相关的 ProBNP、实质型相关的 LRP1)及影像组学特征的多模态 AI 模型, 可构建全景式预测系统[38], 在治疗前精准识别患儿所属内分型并预测其对激素或靶向药物的反应, 从而真正实现“先分型、后治疗”的精准化目标。

5. 总结

地塞米松通过强效抗炎、减轻肺泡损伤及改善肺顺应性, 在严重支气管肺发育不良的临床救治中发挥关键作用。DART 方案确立了“延迟启用、低剂量、短疗程”的原则, 是目前平衡呼吸获益与神经安全性的标准化挽救性策略, 其中 0.89 mg/kg 的累积剂量已被证实可显著提高拔管成功率, 且在规范应用下未增加远期脑性瘫痪风险。最新证据提示其在特定高危亚群中甚至可能具有潜在的神经保护效应, 但强化剂量或重复疗程的安全性仍存争议。对于个体化最佳剂量及激素敏感人群的精准识别, 目前证据仍有局限。未来需进一步开展基于生物标志物与多模态影像的大型临床研究, 以明确从“经验性给药”向“精准化治疗”转型的最佳干预策略, 为临床实践提供可靠的科学依据。

参考文献

- [1] Thébaud, B., Goss, K.N., Laughon, M., Whitsett, J.A., Abman, S.H., Steinhorn, R.H., *et al.* (2019) Bronchopulmonary Dysplasia. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>
- [2] Gilfillan, M., Bhandari, A. and Bhandari, V. (2021) Diagnosis and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *BMJ*, **375**, n1974. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>
- [3] Cheong, J.L.Y. and Doyle, L.W. (2018) An Update on Pulmonary and Neurodevelopmental Outcomes of Bronchopulmonary Dysplasia. *Seminars in Perinatology*, **42**, 478-484. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.013>
- [4] Doyle, L.W., Davis, P.G., Morley, C.J., McPhee, A. and Carlin, J.B. (2006) Low-Dose Dexamethasone Facilitates Extubation among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*, **117**, 75-83. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2843>
- [5] Doyle, L.W., Cheong, J.L., Hay, S., Manley, B.J., Halliday, H.L. and Soll, R. (2021) Early (< 7 Days) Systemic Postnatal Corticosteroids for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2021**, CD001146. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001146.pub6>
- [6] Yeh, T.F., Lin, Y.J., Lin, H.C., Huang, C.C., Hsieh, W.S., Lin, C.H., *et al.* (2004) Outcomes at School Age after Postnatal Dexamethasone Therapy for Lung Disease of Prematurity. *New England Journal of Medicine*, **350**, 1304-1313. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032089>
- [7] Committee on Fetus and Newborn (2002) Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics*, **109**, 330-338. <https://doi.org/10.1542/peds.109.2.330>
- [8] Abiramalatha, T., Ramaswamy, V.V., Bandyopadhyay, T., Somanath, S.H., Shaik, N.B., Pullattayil, A.K., *et al.* (2022) Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *JAMA Pediatrics*, **176**, 502-516. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.6619>
- [9] Doyle, L.W., Cheong, J.L., Hay, S., Manley, B.J. and Halliday, H.L. (2021) Late (≥ 7 Days) Systemic Postnatal Corticosteroids for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2021**, CD001145. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001145.pub5>
- [10] Baud, O., Maury, L., Lebaill, F., Ramful, D., El Moussawi, F., Nicaise, C., *et al.* (2016) Effect of Early Low-Dose Hydrocortisone on Survival without Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants (PREMILOC): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Randomised Trial. *The Lancet*, **387**, 1827-1836. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00202-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00202-6)
- [11] Baud, O., Trousson, C., Biran, V., Leroy, E., Mohamed, D. and Alberti, C. (2017) Association between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA*, **317**, 1329-1337. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2692>
- [12] Watterberg, K.L., Walsh, M.C., Li, L., Chawla, S., D'Angio, C.T., Goldberg, R.N., *et al.* (2022) Hydrocortisone to Improve Survival without Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1121-1131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2114897>
- [13] Onland, W., Cools, F., Kroon, A., Rademaker, K., Merkus, M.P., Dijk, P.H., *et al.* (2019) Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days after Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia among Very Preterm Infants Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **321**, 354-363. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21443>
- [14] Bassler, D., Plavka, R., Shinwell, E.S., Hallman, M., Jarreau, P., Carnielli, V., *et al.* (2015) Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1497-1506. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1501917>
- [15] Bassler, D., Shinwell, E.S., Hallman, M., Jarreau, P., Plavka, R., Carnielli, V., *et al.* (2018) Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine*, **378**, 148-157. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708831>
- [16] Yeh, T.F., Chen, C.M., Wu, S.Y., Husan, Z., Li, T.C., Hsieh, W.S., *et al.* (2016) Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 86-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0861oc>
- [17] Ambalavanan, N., Carlo, W.A., Nowak, K.J., Wiener, L.E., Cosby, S.S., Bhatt, A.J., *et al.* (2025) Early Intratracheal Budesonide to Reduce Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants: The Budesonide in Babies (BiB) Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **334**, 1452-1462. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.16450>
- [18] Manley, B.J., Kamlin, C.O.F., Donath, S.M., Francis, K.L., Cheong, J.L.Y., Dargaville, P.A., *et al.* (2024) Intratracheal Budesonide Mixed with Surfactant for Extremely Preterm Infants: The PLUSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **332**, 1889-1899. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.17380>
- [19] Phattraprayoon, N., Koonrungsomboon, N. and Na Takuathung, M. (2025) Efficacy of Pulmonary Surfactant with

- Budesonide in Infants Born at or Less than 28 Weeks' Gestation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 45116. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-33028-0>
- [20] Phattraprayoon, N., Tan, B. and Na Takuathung, M. (2025) Efficacy of Pulmonary Surfactant with Budesonide in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **20**, e0312561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312561>
- [21] Ekraminasab, S., Noorishadkam, M., Neamatzadeh, H., Lookzadeh, M.H., Mirjalili, S.R., Mazaheri, M., *et al.* (2025) Meta-Analysis of Budesonide and Surfactant Combination for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates Based on Gestational Age. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article ID: 1518957. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1518957>
- [22] Lemyre, B., Dunn, M. and Thebaud, B. (2020) Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Paediatrics & Child Health*, **25**, 322-326. <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa073>
- [23] Sweet, D.G., Carnielli, V.P., Greisen, G., Hallman, M., Klebermass-Schrehof, K., Ozek, E., *et al.* (2023) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*, **120**, 3-23. <https://doi.org/10.1159/000528914>
- [24] Cummings, J.J. and Pramanik, A.K. (2022) Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Chronic Lung Disease Following Preterm Birth. *Pediatrics*, **149**, e2022057530. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057530>
- [25] 张蓉, 林新祝, 常艳美, 等. 早产儿支气管肺发育不良营养管理专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 805-814.
- [26] Ambalavanan, N., Deutsch, G., Pryhuber, G., Travers, C.P. and Willis, K.A. (2026) The Evolving Pathophysiology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Physiological Reviews*, **106**, 197-237. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2024>
- [27] Ballard, P.L., Ertsey, R., Gonzales, L.W. and Gonzales, J. (1996) Transcriptional Regulation of Human Pulmonary Surfactant Proteins SP-B and SP-C by Glucocorticoids. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **14**, 599-607. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.14.6.8652188>
- [28] Matalon, S., Bartoszewski, R. and Collawn, J.F. (2015) Role of Epithelial Sodium Channels in the Regulation of Lung Fluid Homeostasis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **309**, L1229-L1238. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00319.2015>
- [29] Doyle, L.W., Davis, P.G., Morley, C.J., McPhee, A. and Carlin, J.B. (2007) Outcome at 2 Years of Age of Infants from the DART Study: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial of Low-Dose Dexamethasone. *Pediatrics*, **119**, 716-721. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2806>
- [30] Chandwani, R., Kline, J., Altaye, M. and Parikh, N. (2026) Postnatal Dexamethasone Treatment for Preterm Infants at High Risk for Bronchopulmonary Dysplasia Is Associated with Improved Regional Brain Volumes: A Prospective Cohort Study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **111**, F74-F81. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-328438>
- [31] Douglas, E., Hodgson, K.A., Olsen, J.E., Manley, B.J., Roberts, C.T., Josev, E., *et al.* (2023) Postnatal Corticosteroids and Developmental Outcomes in Extremely Preterm or Extremely Low Birth Weight Infants: The Victorian Infant Collaborative Study 2016-17 Cohort. *Acta Paediatrica*, **112**, 1226-1232. <https://doi.org/10.1111/apa.16696>
- [32] Rocha, G., Calejo, R., Arnet, V., de Lima, F.F., Cassiano, G., Diogo, I., *et al.* (2024) The Use of Two or More Courses of Low-Dose Systemic Dexamethasone to Extubate Ventilator-Dependent Preterm Neonates May Be Associated with a Higher Prevalence of Cerebral Palsy at Two Years of Corrected Age. *Early Human Development*, **194**, Article ID: 106050. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2024.106050>
- [33] Al-Taweel, H.M., Abdelhady, I.S.I., Irfan, N., Khzzam, F.A., Kamal, A., Thazhe, S.B.K., *et al.* (2023) Comparing Low-Dose (DART) and Enhanced Low-Dose Dexamethasone Regimens in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1261316. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1261316>
- [34] Gunes, S., Sahin, S., Bozkurt, O., Cezayir, B., Bozgul, A., Gonulal, D., *et al.* (2025) Enhanced vs. Standard Low Dose Dexamethasone Treatment on Respiratory Outcomes of Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article ID: 1603308. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1603308>
- [35] Zhu, H., Tian, Y., Cheng, H., Zheng, Y., Wang, W., Bao, T., *et al.* (2021) A Clinical Study on Plasma Biomarkers for Deciding the Use of Adjuvant Corticosteroid Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia of Premature Infants. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 2581-2588. <https://doi.org/10.7150/ijms.58650>
- [36] Rigotti, C., Zannin, E., Chiaraluce, S. and Ventura, M.L. (2024) Lung Function Response to Postnatal Corticosteroids for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Research*, **97**, 1605-1611. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03535-3>
- [37] Kwok, T.C., Manley, B.J., Roehr, C.C. and Sett, A. (2024) Can Pathophysiological Lung Function Markers Guide the Use of Postnatal Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia? *Pediatric Research*, **97**, 1420-1421. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03682-7>

-
- [38] Sharma, M., Akangire, G., Hillman, N.H., Manimtim, W.M., Attard, M.I. and Sampath, V. (2025) Defining Endotypes of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants to Improve Precision-Based Therapies. *JCI Insight*, **10**, e193975. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.193975>