

胎龄≤32 周的低出生体质量儿支气管肺发育不良的预测模型

高阳¹, 潘亮², 刘前芳¹, 李倩¹, 崔新萍¹, 曾燕¹
(德阳市人民医院, 1. 儿科; 2. 临床试验中心, 四川 德阳 618000)

【摘要】目的: 构建胎龄≤32 周的低出生低体质量儿发生支气管肺发育不良(BPD)的早期预测列线图模型。**方法:** 选取胎龄≤32 周且体质量<2 500 g 的早产儿进行回顾性分析。探究发生 BPD 的危险因素, 并利用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、敏感度及特异度评价其效果。利用 Bootstrap 重复抽样的方法对模型进行内部验证。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验进行校准度评价, 采用临床决策曲线(DCA)评价该模型的临床效能。**结果:** 共纳入 260 例早产儿, 其中 BPD 组 79 例; 非 BPD 组 181 例。多因素 Logistic 回归分析显示: 孕母分娩前未规律使用激素($OR=3.317, 95\%CI:1.377\sim7.990$)、胎龄($OR=0.528, 95\%CI:0.401\sim0.695$)、新生儿呼吸窘迫综合征($OR=3.175, 95\%CI:1.529\sim6.593$)、机械通气($OR=2.537, 95\%CI:1.215\sim5.300$)是胎龄≤32 周的低出生体质量儿发生 BPD 的独立危险因素($P<0.05$)。建立生后早期 BPD 风险的列线图模型, AUC 为 0.836($95\%CI:0.784\sim0.887$), 界值为 0.293 时, 敏感度为 0.810($95\%CI:0.724\sim0.897$), 特异度为 0.779($95\%CI:0.719\sim0.839$), 提示模型鉴别能力良好; 利用 DCA 评估预测模型的临床有效性, 显示当建模队列的阈值概率为 10%~70% 时, 进行临床预测具有较高的净收益。**结论:** 孕母分娩前未规律使用激素、胎龄、新生儿呼吸窘迫综合征、接受机械通气的胎龄≤32 周的低出生体质量儿发生 BPD 的风险增加; 可视化的列线图风险预测模型的建立对临床医生早期识别 BPD 提供了直观工具。

【关键词】 支气管肺发育不良; 早产儿; 危险因素; 预测模型
【中图分类号】 R722 **【文献标志码】** A

Prediction nomogram for bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants borne earlier than 32 weeks

GAO Yang¹, PAN Liang², LIU Qian-fang¹, LI Qian¹, CUI Xin-ping¹, ZENG Yan¹
(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Clinical Trial Center, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore and validate a nomogram for early prediction of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in low birth weight infants borne earlier than 32 weeks. **Methods:** Preterm infants with a birth weight of less than 2 500 g and gestational age ≤ 32 weeks were selected for retrospective analysis. The risk factors of BPD were analyzed, and its effectiveness was evaluated using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, sensitivity, and specificity. Internal validation of the model was conducted using Bootstrap resampling. Hosmer-Lemeshow test and decision curve analysis (DCA) were used for evaluating calibration and clinical applicability. **Results:** A total of 260 preterm infants were included in the study, with 79 cases in the BPD group and 181 cases in the non-BPD group. The results of the multivariate Logistic regression analysis showed that the lack of regular prenatal steroid use before maternal delivery ($OR=3.317, 95\%CI:1.377\sim7.990$), gestational age ($OR=0.528, 95\%CI:0.401\sim0.695$), neonatal respiratory distress syndrome (NRDS, $OR=3.175, 95\%CI:1.529\sim6.593$), and mechanical ventilation ($OR=2.537, 95\%CI:1.215\sim5.300$) were independent risk factors for BPD in preterm infants with low birth weight ($P<0.05$). Based on the results of the multivariate Logistic regression analysis, a nomogram model was established, with the area under the ROC curve being 0.836 ($95\%CI:0.784\sim0.887$). At a cutoff value of 0.293, the sensitivity was 0.810 ($95\%CI:0.724\sim0.897$), and the specificity was 0.779 ($95\%CI:0.719\sim0.839$), indicating that the model has good discriminative ability. The clinical effectiveness of the predictive model was assessed using the DCA, which showed that when the threshold probability for the modeling cohort was between 10% and 70%, there was a higher net benefit for the clinical prediction of infants. **Conclusion:** Maternal irregular use of hormones before delivery, gestational age, NRDS, and me-

chanical ventilation in low birth weight infants borne earlier than 32 weeks increase the risk of BPD. The establishment of a nomogram model provides clinicians with a visual tool for early identification of BPD.

【Key words】Bronchopulmonary dysplasia; Preterm infant; Risk factor; Prediction model

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是一种常见的慢性肺部疾病,起源于新生儿期,是早产儿主要的并发症^[1]。我国几项多中心调查报道的超低出生体质量儿或超未成熟儿 BPD,从 2006~2008 年的 19.3%,上升至 2019 年的 72.2%^[2]。BPD 不仅增加了早产儿的病死率和并发症发生率,而且与一般早产儿相比,BPD 患儿的住院时间更长,远期神经发育不良的发生率更高^[3-4]。然而,临床上目前仍缺乏明确有效的治疗方案^[5]。根据 2018 年美国国立儿童健康与人类发育研究所(NICHHD)的标准^[6],BPD 的确诊仍需要到纠正胎龄 36 周,因此,开发早期预测 BPD 风险的方法一直是近年来的研究热点。目前国内外已有多项研究^[7-10]报道了 BPD 的预测模型。然而,既往两项荟萃分析显示,大多数已建立的 BPD 预测模型的可预测性不高^[11-12]。国内 BPD 预测模型研究少,而国外研究大多数预测模型是以欧美人种为基础建立,人种和治疗方案均不同。动态诊断模型列线图是一种简单的可视化统计工具,目前得到了广泛的应用。本研究拟探讨影响 BPD 发生的产前、产时、产后的早期危险因素,建立可视化的列线图预测模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2024 年 1 月德阳市人民医院新生儿重症监护病房收治的胎龄≤32 周且出生体质量<2 500 g 的早产儿为研究对象。纳入标准:(1)出生体质量<2 500 g 且胎龄≤32 周;(2)生后即入住新生儿病房,且住院时间>4 周。排除标准:(1)严重血流动力学改变的肝脏疾病、呼吸道梗阻及畸形、膈疝、癫痫持续状态、颜面部畸形以及活动性肺出血等;(2)各种情况包括自动出院、放弃治疗等导致的资料不完整。符合入组标准的早产儿根据是否诊断为 BPD 分为 BPD 组($n=79$)和非 BPD 组($n=181$)。本研究经德阳市人民医院伦理委员会批准(2022-04-054-K01)。

1.2 相关定义

1.2.1 相关诊断标准 BPD 诊断标准参照 2018 年 NICHHD 的标准^[6]:胎龄≤32 周早产儿,伴有持续肺实质病变的影像学依据;在纠正胎龄 36 周时,连续 3 d 以上需要一定的氧疗支持才能使动脉血氧饱和度维持在 90%~95%。新生儿疾病的诊断包

括:新生儿窒息、原发性呼吸暂停、感染性肺炎(不包括院内感染性肺炎和呼吸机相关性肺炎)、新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、有血流动力学异常的动脉导管未闭、持续性肺动脉高压、颅内出血、早发型败血症,参照《实用新生儿学》(第 5 版)^[13]。产科疾病的诊断依据参照《妇产科学》第 9 版^[14]。

1.2.2 地塞米松的使用判断 规律使用地塞米松指符合世界围产期医学协会和围产期医学基金会发布《早产临床的管理》的最新指南和建议^[15];未规律使用地塞米松指不符合该指南建议。

1.3 观察指标

收集德阳市人民医院电子病历中病历资料,回顾整理。(1)产前信息:母妊娠期疾病(包括常见的妊娠期高血压、子痫前期、妊娠期糖尿病、妊娠期肝胆淤积症、妊娠期甲状腺疾病)、母分娩前使用地塞米松情况、受孕方式;(2)产时信息:性别、胎龄、产重、生产方式、小于胎龄儿、是否宫内发育迟缓、双胎或多胎妊娠、胎膜早破、胎盘早剥、前置胎盘、羊水及脐带问题;(3)产后信息:新生儿窒息、出生 Apgar 评分、气管插管、感染性肺炎、NRDS、有血流动力学异常的动脉导管未闭、持续性肺动脉高压、颅内出血、早发型败血症;应用肺表面活性物质、呼吸机模式、有创通气时间等。

1.4 统计学分析

样本量计算:采用 R 语言“pmsampsize”包计算样本量。既往研究 C 统计量(AUC)为 0.8, BPD 事件比例为 0.4,计划在模型中包含 10 个变量,计算样本量为 230 例,考虑 10%~15% 病例筛选失败率,至少需要纳入 260 例病例。本研究采用 SPSS 27.0 统计学软件进行数据分析,使用 R 4.0.2 进行列线图构建。如有数据缺失,采用多重插补的方法处理。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间差异用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间差异用独立样本 χ^2 检验;BPD 发生的危险因素采用多因素 Logistic 回归分析,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线。用 R 包绘制预测模型的列线图、校准曲线,并进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,评估模型的准确性。采用临床决策曲线(DCA)评价该模型的临床效能。利用 Bootstrap 重复取样(1 000 次)的方法对模型进行内部验证。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象入组情况

本研究纳入 260 例早产儿,其中 BPD 组 79 例,非 BPD 组 181 例。出生胎龄<28 周、28 周~30 周、30⁺¹ 周~32 周的早产儿 BPD 发生率分别为:66.7%(6/9)、51.9%(41/79)、18.6%(32/172),≤32 周早产儿 BPD 发生率为 30.4%(79/260)。

2.2 BPD 发生的单因素分析

BPD 组与非 BPD 组患儿在孕母妊娠期糖尿病、孕母分娩前未规律使用激素、新生儿出生体质量、胎龄、有无 NRDS、早发型败血症、有血流动力学异常的动脉导管未闭、持续性肺动脉高压、使用气管插管、使用肺表面活性物质治疗、使用机械通气、机械通气天数(>7 d)12 个因素方面存在统计学差异($P<0.05$)。见表 1。

表 1 早产儿围产期、生后早期发生 BPD 的单因素分析
[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

因素	非 BPD 组($n=181$)	BPD 组($n=79$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
母体因素				
人工助孕	21(11.6)	14(17.7)	1.768	0.184
前置胎盘	16(8.8)	8(10.1)	0.109	0.742
胎盘早剥	5(2.8)	1(1.3)	0.084	0.772
羊水粪染	13(7.2)	7(8.9)	0.218	0.640
胎膜早破	44(24.3)	18(22.8)	0.070	0.791
妊娠期高血压疾病	11(6.1)	4(5.1)	0.001	0.973
妊娠期肝内胆汁淤积症	14(7.7)	4(5.1)	0.609	0.435
妊娠期甲状腺疾病	27(14.9)	7(8.9)	1.775	0.183
妊娠期糖尿病	33(18.2)	23(29.1)	3.854	0.049
分娩前未规律使用激素	12(6.6)	21(26.6)	19.757	<0.001
新生儿一般情况				
胎龄(周)	31.0(30.3,31.7)	29.7(28.7,30.7)	10.096	<0.001
出生体质量(g)	1543.1±259.4	1 365.3±272.9	4.905	<0.001
男性	107(59.1)	52(65.8)	1.041	0.308
小于胎龄儿	20(11.0)	7(8.9)	0.283	0.595
多胎	62(34.3)	19(24.1)	2.670	0.102
剖宫产	66(36.5)	28(35.4)	0.025	0.875
Apgar 评分 1 分钟≤7 分	124(68.5)	60(75.9)	1.472	0.225
Apgar 评分 5 分钟≤7 分	72(39.8)	40(50.6)	2.642	0.104
新生儿并发症				
感染性肺炎	163(90.1)	75(94.9)	1.692	0.193
NRDS	73(40.3)	63(79.7)	34.249	<0.001
早发型败血症	27(14.9)	23(29.1)	7.136	0.008
原发性呼吸暂停	94(51.9)	47(59.5)	1.266	0.260
有血流动力学异常的动脉导管未闭	35(19.3)	35(44.3)	17.424	<0.001
持续性肺动脉高压	7(3.9)	10(12.7)	6.955	0.008
颅内出血	46(25.4)	22(27.8)	0.169	0.681
治疗措施				
气管插管	79(43.6)	57(72.2)	17.913	<0.001
肺表面活性物质治疗	83(45.9)	57(72.2)	15.302	<0.001
机械通气	26(14.4)	32(40.5)	21.685	<0.001
机械通气天数>7 d	8(4.4)	10(12.7)	5.793	0.016

2.3 早产儿生后发生 BPD 的多因素分析

以是否发生 BPD 作为因变量,将单因素分析中具有统计学意义的指标作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,孕母分娩前未规律使用激素、胎龄、有无 NRDS 及机械通气 4 个因素是影响 BPD 发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 早产儿生后发生 BPD 的多因素分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	17.385	4.282	16.486	<0.001		
孕母分娩前未规律使用激素	1.199	0.448	7.150	0.007	3.317	1.377~7.990
胎龄	-0.639	0.140	20.727	<0.001	0.528	0.401~0.695
NRDS	1.155	0.373	9.605	0.002	3.175	1.529~6.593
机械通气	0.931	0.376	6.136	0.013	2.537	1.215~5.300

2.4 建立 BPD 发生风险的预测模型

根据 Logistic 多因素分析结果,建立预测低出生体质量且胎龄≤32 周的早产儿 BPD 发生风险的列线图模型。每个变量对应列线图中相应变量轴上相应点。以该点做变量轴的垂直线对应至上方评分标尺,得到该表变量得分,通过对各变量得分求和,再以得到的总分对应 BPD 发生风险轴上的点,即为相对应的 BPD 的发生风险。见图 1。

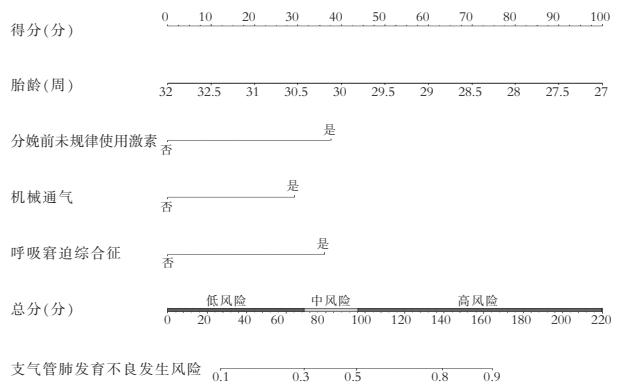


图 1 胎龄≤32 周的低出生体质量儿支气管肺发育不良的风险预测的列线图模型

2.5 BPD 发生风险的预警模型预测效果

列线图模型的 ROC 分析显示,曲线下面积(AUC)为 0.836(95%CI:0.784~0.887),界值为 0.293,敏感度为 0.810,特异度为 0.779。见图 2。

利用 Bootstrap 重复取样(1 000 次)的方法对模型进行内部验证校准曲线,HosmerLemeshow 拟合优度检验显示拟合度较好($\chi^2=12.16, P=0.144$)。见图 3。利用决策曲线分析评估预测模型的临床有效性,显示当建模队列的阈值概率为 10%~70%时,对胎龄≤32 周的低出生体质量儿进行临床干预具有较高的净收益。见图 4。

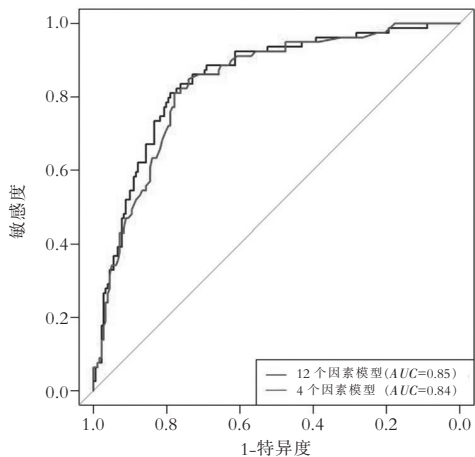


图 2 胎龄≤32 周低出生体质量 BPD 的风险预测列线图的受试者工作特性曲线

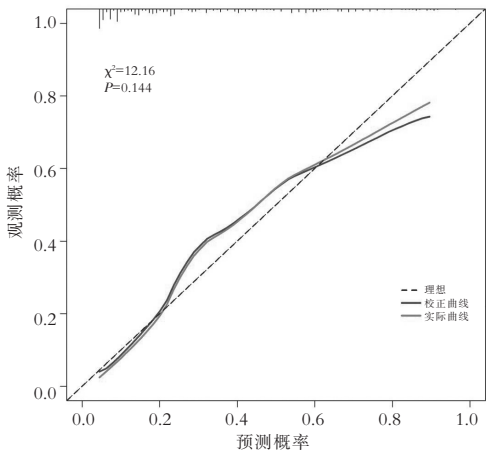


图 3 预测模型的校准曲线图

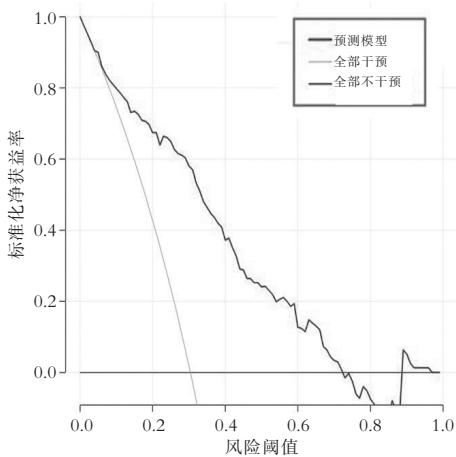


图 4 胎龄≤32 周低出生体质量儿支气管肺发育不良的风险预警模型的临床决策曲线分析

3 讨论

本研究开发了一种可视化的列线图,使用母体围产期及早产儿生后早期的临床资料构建了预测胎龄≤32 周的低出生体质量儿 BPD 发生风险的模型,并且验证了模型的高特异度、良好的敏感性和一致性。Onland 等^[11]的一项系统评价分析显示,现有的临床预测模型对于 BPD 的预测效果参差不齐,

大部分模型缺乏内或外部验证,并且没有一个模型提供了预测值的校准。另一项 Meta 分析^[16]则纳入了在≤32 周和/或≤1 500 g 出生体质量的早产儿中,报告 BPD 预测模型的研究也很少评估校准。本研究利用 Bootstrap 重复取样的方法对模型进行内部验证,并且采用 Hosmer-Lemeshow 检验,以此提高此模型的预测价值。本研究的 AUC 明显高于国外 Laughon 等^[8]及国内武慧等^[10]报道的模型。DCA 曲线显示了临床净收益,表明对预测早期 BPD 的发生风险有较好的预测效果。

本研究中,孕母分娩前未规律使用地塞米松、胎龄、NRDS 及机械通气是 BPD 发生的独立危险因素,这个结论与现有的理论是一致的。列线图模型根据这四个指标来计算 BPD 的发生风险率。BPD 的发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果,具体机制尚不明确,其中已知的发病机制为炎症、感染、机械通气、高氧等围生期不良因素造成机体持续性免疫失调、肺实质结构发育异常且处于持续炎症状态,阻碍肺的正常发育,最终导致肺泡简单化和肺微血管成熟的延迟^[17]。国内外研究^[18-20]均显示,BPD 的发生率随着胎龄的降低而增加。本研究中,胎龄是 BPD 的独立预测因子,因此被纳入预测列线图中。早产儿肺的结构和功能不成熟,增加了产前和产后外源性损害诱导肺损伤及干扰肺微血管和肺泡正常发育的风险,因此使胎龄成为 BPD 最相关的因素之一^[21]。

本研究中,NRDS 是 BPD 发生的独立危险因素,这与国内外研究^[22]一致。NRDS 主要是由于未成熟肺的肺表面活性物质缺乏引起,多见于胎龄<34 周的早产儿。严重 RDS 患儿需机械通气支持,但长期机械通气在不成熟肺的基础上导致肺组织结构重建,降低肺通气功能,增加气道阻力,延长通气时间^[23]。此外高浓度吸氧和高吸气峰压也大幅增加了患 BPD 的风险^[24]。产前使用糖皮质激素可促进肺间质变薄,加速肺成熟,促进 PS 生成并改善肺功能,进而减少 RDS 的发生率,减少机械通气使用及氧气吸入,有助于减少 BPD 的发生^[25]。本研究中,分娩前未规律使用地塞米松及 NRDS 作为独立危险因素参与 BPD 发生的风险预测模型,提示临床需要重视早产儿产前地塞米松的使用。此外,本研究构建的预测模型,首次将孕母未规律使用地塞米松作为独立变量纳入模型中,以评估其对支气管肺发育不良风险预测的效果。

机械通气是挽救早产儿生命的重要治疗措施,但也可以造成肺组织损伤及炎症反应,从而促进 BPD 的发生^[26]。研究^[27]显示,有创机械通气的时间是与 BPD 相关的最重要的危险因素。然而在本研究中,多因素回归分析显示,BPD 组及非 BPD 组在机械通气超过 7 d 的发生率比较,差异无统计学意义,这可能与本中心综合管理策略有关。

本研究主要应用围产期及产后早期的临床指标进行预测,纳入的预测指标在初级保健机构同样可以实现,适用范围广;动态列线图可在出生后早期(2 周内)用于预测 BPD 的发生,且具有直观、可视化的特点,即动态列线图中的点总数越高,BPD 的发生风险越高,利于临床实际操作。BPD 是早产儿严重的并发症,早期预测并及时干预可能改善预后。根据本研究结果模型阈值为 0.293 时,敏感度达 81%,对 ≤ 32 周且体质量低于 2 500 g 早产儿,可根据此阈值进行分层管理与动态决策建议,未来研究需进一步探索阈值与临床结局的关联,推动预测模型向精准决策工具转化。

综上,孕母分娩前未规律使用激素、胎龄、新生儿呼吸窘迫综合征、接受机械通气的胎龄 ≤ 32 周的低出生体质量儿发生 BPD 的风险增加;可视化的列线图风险预测模型的建立对临床医生早期识别 BPD 提供了直观工具。

参考文献

- [1] Dankhara N, Holla I, Ramarao S, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: pathogenesis and pathophysiology[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(13): 4207.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 早产儿支气管肺发育不良临床管理专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(5): 358—365.
- [3] Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neuro-developmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Seminars in Perinatology*, 2018, 42(7): 478—484.
- [4] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 等. 支气管肺发育不良的儿童期管理专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(20): 1527—1538.
- [5] Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. *BMJ (Clinical Research Ed)*, 2021, 375: n1974.
- [6] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2018, 197: 300—308.
- [7] Song M, Lei M, Luo C, *et al.* Development of a nomogram for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia or death: role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2021, 9: 727362.
- [8] Laughon MM, Langer JC, Bose CL, *et al.* Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, 183(12): 1715—1722.
- [9] Hwang JK, Kim DH, Na JY, *et al.* Two-stage learning-based prediction of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a nationwide cohort study[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2023, 11: 1155921.
- [10] 武慧, 敖雪, 王凤东, 等. 胎龄 ≤ 32 周极低出生体重儿支气管肺发育不良风险的预测模型建立及验证[J]. *中华围产医学杂志*, 2023, 26(5): 366—374.
- [11] Onland W, Debray TP, Laughon MM, *et al.* Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study[J]. *BMC Pediatrics*, 2013, 13: 207.
- [12] Kwok TC, Batey N, Luu KL, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia prediction models: a systematic review and meta-analysis with validation[J]. *Pediatric Research*, 2023, 94(1): 43—54.
- [13] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [14] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [15] Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, *et al.* Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation[J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2023, 291: 196—205.
- [16] Peng HB, Zhan YL, Chen Y, *et al.* Prediction models for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2022, 10: 856159.
- [17] Thébaud B, Goss KN, Laughon M, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019, 5: 78.
- [18] 谷萍姣, 戴怡蓓, 叶旭强, 等. 341 例极早产儿/极低出生体重儿支气管肺发育不良的临床特点及危险因素[J]. *中国医师杂志*, 2023, 25(4): 565—569.
- [19] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(3): 443—456.
- [20] Principi N, Pietro GMD, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2018, 16(1): 1—13.
- [21] Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: 50 years after the original description[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4): 384—391.
- [22] Nagiub M, Kanaan U, Simon D, *et al.* Risk factors for development of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis[J]. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2017, 23: 27—32.
- [23] Zhong YY, Li JC, Liu YL, *et al.* Early intratracheal administration of corticosteroid and pulmonary surfactant for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis[J]. *Current Medical Science*, 2019, 39(3): 493—499.
- [24] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, *et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update[J]. *Neonatology*, 2013, 103(4): 353—368.
- [25] 曹云. 早产儿支气管肺发育不良防治进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(10): 577—581.
- [26] Berger J, Mehta P, Bucholz E, *et al.* Impact of early extubation and reintubation on the incidence of bronchopulmonary dysplasia in neonates[J]. *American Journal of Perinatology*, 2014, 31(12): 1063—1072.
- [27] Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, *et al.* Effects of multiple ventilation courses and duration of mechanical ventilation on respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants[J]. *JAMA Pediatrics*, 2015, 169(11): 1011—1017.

(收稿日期: 2025—01—12)

修回日期: 2025—03—09)