

· 论 著 ·

极低出生体质量儿支气管肺发育不良的临床研究

沈 利^{1,2}

(1. 湖南省妇幼保健院新生儿科, 长沙 410000; 2. 中南大学湘雅二医院儿童医学中心, 长沙 410000)

摘要:目的 研究极低出生体质量儿中支气管肺发育不良(BPD)的发生率、危险因素、临床特点。方法 以 2011 年 9 月至 2014 年 12 月收治的极低出生体质量儿为研究对象,根据 BPD 发生与否及严重程度分组,进行回顾性分析。结果 极低出生体质量儿中 BPD 的发生率为 17.5%,BPD 组胎龄、出生体质量、Apgar 评分均低于非 BPD 组,住院时间显著延长($P < 0.05$);母亲妊娠高血压、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、痰培养阳性、肺出血、呼吸暂停、呼吸衰竭及败血症的发生率,两组间进行比较差异有统计学意义($P < 0.05$);BPD 组肺表面活性物质、氧疗及机械通气的使用率显著高于非 BPD 组($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示胎龄($OR = 0.474, P = 0.004$)、NRDS($OR = 5.942, P = 0.043$)是 BPD 发生的独立危险因素。痰培养阳性次数与 BPD 严重程度正相关($r = 0.423, P < 0.01$)。BPD 组与非 BPD 组比较,累计用氧时间及累计机械通气时间在第 1 周、前 2 周、前 3 周、前 4 周差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轻度 BPD 组与中重度 BPD 组比较,累计机械通气时间在上述时间段差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结论 BPD 是极低出生体质量儿的常见并发症,常发生于胎龄低于 32 周的早产儿;低胎龄是 BPD 发生的独立危险因素;肺部感染严重程度与发生 BPD 的严重程度相关;BPD 组患儿在生后前几周即表现为氧依赖。

关键词:早产儿; 极低出生体质量儿; 支气管肺发育不良

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.18.025 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)18-2622-03

Clinical study on bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants

SHEN Li^{1,2}

(1. Department of Neonatology, Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha, Hunan 410000 China; 2. Children's Medical Center, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410000, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence, risk factors and clinical features of bronchopulmonary dysplasia (BPD) among very low birth weight infants. **Methods** Very low birth weight infants admitted to our hospital from September 2011 to December 2014, BPD were taken as the research subjects and grouped according whether BPD occurring and severity. The retrospective analysis was performed. **Results** The BPD occurrence rate in very low birth weight infants was 17.5%. The gestational age, birth weight, Apgar score in the BPD group were lower than those in the non-BPD group, and the hospitalization duration in the BPD group was significantly prolonged ($P < 0.05$). The gestational hypertension, neonatal respiratory distress syndrome (NRDS), sputum culture positive, pulmonary hemorrhage, apnea, respiratory failure and sepsis incidence had statistical difference between the two groups ($P < 0.05$); the use rates of pulmonary surfactant (PS), oxygen therapy and mechanical ventilation in the BPD group were significantly higher than those in the non-BPD group ($P < 0.05$). The Logistic regression analysis revealed that the gestational age (GA) ($OR = 0.474, P = 0.004$) and NRDS ($OR = 5.942, P = 0.043$) were the independent risk factors for BPD occurrence. The times of sputum culture positive was positively correlated with the severity of BPD ($r = 0.423, P < 0.001$). The accumulative oxygen use time and mechanical ventilation time at 1, 2, 3, 4 weeks had statistically significant differences between the BPD group and non-BPD group ($P < 0.05$). The accumulative mechanical ventilation time at above time periods had statistically significant differences between the mild BPD group and severe BPD group ($P < 0.001$). **Conclusion** BPD is a common complication in very low birth weight infants, usually occurs in preterm neonates with the gestational age less than 32; lower GA is an independent risk factor of BPD occurrence. The severity degree of pulmonary infection is correlated with BPD severity; the infants with BPD show the oxygen dependency in the several weeks after

Key words: preterm infants; very low birth weight infants; bronchopulmonary dysplasia

支气管肺发育不良(BPD),是早产儿最常见、最严重的呼吸系统晚期并发症,是起病最早,持续时间最长的慢性肺疾病。确诊为 BPD 的患儿,发生慢性咳嗽、喘息发作等症状的风险增高,并有不同程度的通换气功能障碍,频繁就诊甚至住院治疗,症状及肺功能改变可持续至成年时期,严重影响了患儿的远期生活质量^[1]。且近年来,BPD 的发生率似乎无明显降低,甚至较前报道有所增高^[2-3]。BPD 尚无特异性治疗方法,如何更好地防治 BPD,是当前新生儿科医生面临的艰巨挑战之一。本研究通过对近 3 年来收治的极低出生体质量儿进行回顾性研究,分析 BPD 的发生率、危险因素、临床特点,以期发现其中的

规律,为更好地防治 BPD 提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2011 年 9 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日在中南大学湘雅二医院新生儿专科病房住院治疗的出生体质量 $< 1\ 500\text{ g}$ 、住院治疗达日龄 28 d 以上或日龄 28 d 内已脱氧出院的患儿为研究对象,除外合并严重先天畸形者及主要病历资料不全者。共纳入极低出生体质量儿 290 例,其中符合纳入标准者 212 例,男 114 例、女 98 例。所有纳入研究的患儿均为生后 24 h 内入院,平均胎龄 (31.7 ± 2.0) 周,平均出生体质量 $(1\ 277 \pm 159)\text{ g}$ 。

1.2 方法 回顾查阅临床病历,根据美国 NICHD 等所制订的 BPD 诊断标准及分度标准^[4],将患儿分为 BPD 组及非 BPD 组并分度。从出生胎龄、体质量、Apgar 评分、住院时间、母亲是否有妊娠高血压、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、痰培养阳性、肺出血、呼吸暂停、呼吸衰竭、败血症、肺泡表面活性物质、28 d 内氧疗及机械通气的使用情况等方面进行对比,探究 BPD 发生的危险因素,并进一步探究 BPD 发生严重程度的相关因素。

1.3 统计学处理 计量资料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两标本间均数比较用独立样本 *t* 检验,多标本间均数比较用单向方差分析(one-way ANOVA);计数资料描述频数分布、率或构成比,率的比较用单因素卡方检验或 Fisher's 精确检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析。两变量间关联性分析用 Spearman 相关系数进行统计分析,使用 SPSS19.0 软件包,以 $\alpha=0.05$ 作为检验标准, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 BPD 发生率 纳入研究的患儿中,符合 BPD 诊断标准者 37 例,占 17.5%(37/212)。所有的 BPD 病例均胎龄 <32 周,在胎龄 <32 周的患儿中,BPD 发生率为 23.1%(37/160)。

2.2 BPD 危险因素分析

2.2.1 单因素分析 与非 BPD 组患儿比较,BPD 组患儿胎龄、出生体质量、1 min 和 5 min Apgar 评分均显著降低($P<0.05$),平均住院时间显著延长($P<0.01$)。BPD 组患儿的母亲孕期罹患妊娠高血压的比例显著低于非 BPD 组($P<0.05$)。BPD 组出生时血性羊水的发生率显著高于非 BPD 组($P<0.05$),小于胎龄儿的比例显著低于非 BPD 组($P<0.05$);BPD 组患儿肺泡表面活性物质应用率、生后 28 d 内对氧疗及机械通气的需求率均显著高于非 BPD 组($P<0.01$);NRDS、新生儿肺炎、痰培养阳性、肺出血、呼吸暂停、呼吸衰竭、败血症的发生率均高于非 BPD 组($P<0.05$)。见表 1。

2.2.2 多因素分析 将上述单因素分析中有显著性差异的 17 项变量(住院时间除外)纳入 Logistic 多元回归分析,结果显示胎龄($OR=0.474, P=0.004, 95\% CI: 0.285 \sim 0.788$)、NRDS($OR=5.942, P=0.043, 95\% CI: 1.057 \sim 33.416$)是 BPD 发生的独立危险因素,见表 2。

2.3 体液培养情况与 BPD 的相关性分析 212 例研究对象中,血培养阳性者共 30 例,其中 BPD 组 8 例,共计 13 例次,非 BPD 组 22 例,共计 26 例次。常见的细菌有:肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、表皮葡萄球菌。真菌则以酵母菌属、白色念珠菌属常见。痰培养阳性者共 26 例,其中 BPD 组 12 例,共 26 例次,非 BPD 组 14 例,共 16 例次。细菌中以肺炎克雷伯菌最常见,其次为铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌(见表 3)。血培养阳性次数与 BPD 严重程度作 Spearman 相关性分析,结果二者无显著相关性,相关系数 $r=0.102, P=0.141$ 。痰培养阳性次数与 BPD 严重程度作 Spearman 相关性分析显示,相关系数 $r=0.423, P<0.01$,差异有统计学意义。

2.4 累计需氧时间比较 BPD 组与非 BPD 组比较,累计需氧时间在生后第 1 周、前 2 周、前 3 周、前 4 周均有显著性差异($P<0.01$),见图 1。轻度 BPD 组与中重度 BPD 组比较,累计需氧时间在生后第 1 周、前 2 周、前 3 周、前 4 周无显著性差异($P>0.05$)。

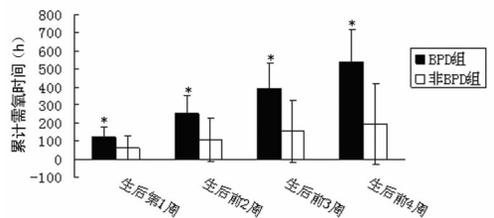
2.5 累计机械通气时间比较 BPD 组与非 BPD 组比较,累计机械通气时间在生后第 1 周、前 2 周、前 3 周、前 4 周均有显著性差异($P<0.01$),见图 2。轻度 BPD 组与中重度 BPD 组比较,累计机械通气时间在生后第 1 周、前 2 周、前 3 周、前 4 周

均有显著性差异($P<0.01$)。

表 1 BPD 危险因素的单因素分析

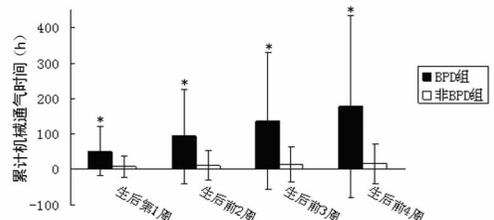
| 项目 | 非 BPD 组 (n=175) | BPD 组 (n=37) | <i>t</i> 或 χ^2 | <i>P</i> |
|------------------|--------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
| 胎龄(周) | 31.1±2.0 | 29.0±1.1 | 9.081 | <0.01 |
| 出生体质量(g) | 1 292.6±150.7 | 1 205.8±179.0 | 2.748 | 0.008 |
| 1 min Apgar 评分 | 6.8±1.7 | 5.9±2.0 | 2.824 | 0.005 |
| 5 min Apgar 评分 | 8.6±1.2 | 7.4±2.1 | 3.235 | 0.002 |
| 父亲年龄(岁) | 32.4±5.8 | 34.4±5.8 | 1.834 | 0.068 |
| 母亲年龄(岁) | 29.4±4.9 | 30.8±4.4 | 1.688 | 0.093 |
| 住院时间(d) | 43.1±14.6 | 67.7±20.9 | 6.801 | <0.01 |
| 剖宫产(%) | 61.1 | 45.9 | 2.905 | 0.088 |
| 男性(%) | 50.9 | 67.6 | 3.431 | 0.064 |
| 小于胎龄儿(%) | 41.7 | 8.1 | 14.990 | <0.01 |
| 试管婴儿(%) | 25.7 | 27.0 | 0.027 | 0.869 |
| 宫内窘迫(%) | 27.4 | 16.2 | 2.023 | 0.155 |
| 胎膜早破(%) | 42.9 | 54.1 | 1.548 | 0.213 |
| 血性羊水(%) | 1.8 | 12.9 | 6.426 | 0.011 ^a |
| 前置胎盘/胎盘早剥(%) | 12.6 | 28.6 | 3.412 | 0.065 ^a |
| 妊娠期糖尿病(%) | 17.1 | 16.2 | 0.019 | 0.892 |
| 妊娠期高血压疾病(%) | 32.6 | 16.2 | 3.912 | 0.048 |
| 产前应用糖皮质激素(%) | 56.4 | 61.8 | 0.329 | 0.556 |
| NRDS(%) | 34.3 | 89.2 | 37.389 | <0.01 |
| 新生儿肺炎(%) | 58.3 | 94.6 | 17.612 | <0.01 |
| 痰细菌培养阳性(%) | 8.0 | 32.4 | 14.750 | <0.01 ^a |
| 肺出血(%) | 1.1 | 10.8 | 7.163 | 0.007 ^a |
| 呼吸暂停(%) | 51.4 | 81.1 | 10.933 | 0.01 |
| 呼吸衰竭(%) | 12.6 | 54.1 | 33.083 | <0.01 |
| 败血症(%) | 21.7 | 40.5 | 5.773 | 0.016 |
| 血小板减少症(%) | 26.3 | 29.7 | 0.184 | 0.668 |
| 上消化道出血(%) | 56.6 | 62.2 | 0.391 | 0.532 |
| 坏死性小肠结肠炎(%) | 2.9 | 0.0 | 1.083 | 0.590 ^b |
| 动脉导管未闭(%) | 6.3 | 10.8 | 0.378 | 0.534 |
| 应用 PSC(%) | 35.4 | 81.1 | 25.914 | <0.001 |
| 生后 28 d 内氧疗(%) | 68.0 | 97.3 | 13.336 | <0.01 |
| 生后 28 d 内机械通气(%) | 12.6 | 54.1 | 33.083 | <0.01 |

注:^a表示 $1 \leq T < 5$,为连续性校正检验;^b表示 $T < 1$,为 Fisher's 精确概率。



注:*表示与非 BPD 组相比较, $P<0.01$ 。

图 1 BPD 组与非 BPD 组累计需氧时间比较



注:*表示与非 BPD 组相比较 $P<0.01$ 。

图 2 BPD 组与非 BPD 组累计机械通气时间比较

表 2 BPD 危险因素 Logistic 多元回归分析

| 项目 | β | S. E | P | OR | OR 的 95%CI |
|----------------|---------|--------|-------|-------|--------------|
| 胎龄(周) | -0.747 | 0.260 | 0.004 | 0.474 | 0.285~0.788 |
| 出生体质量(g) | 0.003 | 0.002 | 0.189 | 1.003 | 0.999~1.006 |
| 1min Apgar 评分 | -0.115 | -0.245 | 0.638 | 0.891 | 0.551~1.440 |
| 5min Apgar 评分 | -0.106 | 0.256 | 0.679 | 0.899 | 0.544~1.486 |
| NRDS(%) | 1.782 | 0.881 | 0.043 | 5.942 | 1.057~33.415 |
| 新生儿肺炎(%) | -0.134 | 1.054 | 0.899 | 0.875 | 0.111~6.896 |
| 痰培养阳性(%) | 1.110 | 0.601 | 0.065 | 3.033 | 0.935~9.842 |
| 肺出血(%) | 1.210 | 1.238 | 0.329 | 3.352 | 0.296~37.941 |
| 呼吸暂停(%) | 0.621 | 0.639 | 0.331 | 1.860 | 0.532~6.504 |
| 呼吸衰竭(%) | 0.841 | 0.954 | 0.378 | 2.318 | 0.358~15.022 |
| 败血症(%) | -0.725 | 0.601 | 0.228 | 0.485 | 0.149~1.573 |
| 血性羊水(%) | -0.867 | 0.464 | 0.062 | 0.420 | 0.169~1.043 |
| 妊娠期高血压性疾病(%) | 0.075 | 0.778 | 0.924 | 1.077 | 0.235~4.948 |
| 小于胎龄儿(%) | -0.240 | 0.887 | 0.787 | 0.787 | 0.138~4.480 |
| 应用肺表面活性物质(%) | 0.629 | 0.717 | 0.380 | 1.876 | 0.460~7.645 |
| 28 d 内氧疗史(%) | 0.145 | 1.388 | 0.917 | 1.156 | 0.076~17.540 |
| 28 d 内机械通气史(%) | 0.298 | 0.907 | 0.742 | 1.347 | 0.228~7.966 |

表 3 BPD 组与非 BPD 组体液培养结果 (n)

| 病原体 | 血培养 | | 痰培养 | |
|-----------|---------|-------|---------|-------|
| | 非 BPD 组 | BPD 组 | 非 BPD 组 | BPD 组 |
| 细菌 | | | | |
| 肺炎克雷伯菌 | 6 | 2 | 11 | 17 |
| 凝固酶阴性葡萄球菌 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 表皮葡萄球菌 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| 阴沟肠杆菌 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| 粪肠球菌 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 铜绿假单胞菌 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 黏质沙克雷伯菌 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 甲种溶血性链球菌 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 鲍曼不动杆菌 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 大肠埃希菌 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 产气肠杆菌 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 真菌 | | | | |
| 酵母菌属 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| 白色念珠菌 | 5 | 3 | 0 | 0 |
| 高里氏念珠菌 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 近平滑念珠菌 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合计 | 13 | 13 | 16 | 26 |

3 讨 论

自 1967 年第一次报道 BPD 后^[5],人们对 BPD 认识逐渐加深,BPD 发生率在不同时期、国家、地区及机构的报道中不尽相同^[6-7]。本组病例的研究对象为出生体质量 < 1 500 g 的早产儿,罹患 BPD 者占有纳入对象的 17.5%,Choi 等^[8]报道韩国 2007 年至 2008 年极低出生体质量儿中 BPD 发生率为 18%,与本研究结果相近,保加利亚索菲亚妇女儿童医院从 2008~2010 年所有存活至生后 28 d 的极低出生体质量儿中,BPD 发生率为 26.8%^[9],印度报道这一比例则高达 52.8%^[10],均高于本研究数据,提示 BPD 是极低出生体质量儿的常见并发症,降低 BPD 的发生率,对改善极低出生体质量儿的预后具有重要意义。

在人们认识 BPD 的初期,高浓度氧和正压通气被认为是经典型 BPD 的发生原因。随着产前糖皮质激素的预防性应

用、生后肺表面活性物质的外源性补充及保护性通气策略的广泛实施,经典型 BPD 明显减少,取而代之的是一种表现更为隐匿的新型 BPD,高浓度氧吸入史、高气道压通气史不再作为该型 BPD 的发病主因。现今学者们更倾向于认为 BPD 的本质为发育性疾病,因肺发育成熟过程受到干扰或阻断,使其远端肺组织的结构发育与功能成熟出现异常^[11]。这是一个多因素介导、多系统参与的复杂病理生理过程,涉及肺的形态及功能发育、氧疗、感染/炎症、营养缺乏、遗传易感性等多方面^[12]。

正常的呼吸系统形态学发育从孕第 5 周开始,经历胚胎期、腺期、成管期、成囊期、肺泡期 5 个阶段。孕 24 周至 32 周,胎肺处于成囊期,此期支气管分支继续延长,末端呼吸道加宽,并形成柱状结构,即肺泡小囊,其伴随的微血管也逐渐生成并侵入肺泡壁的间充质,Ⅱ型肺泡上皮细胞开始分化。但此时,原始肺泡及肺泡囊尚未分化为真正有功能的肺泡,故有效气体交换面积少^[13]。孕 32 周后,胎肺的总容积显著增加,其气道直径增加,肺泡壁变薄,肺泡数目以空前速度增长,肺泡表面积急剧增加达原来 4 倍以上,此时终末气道的血管网也初步形成,皮质酮水平增高,肺泡表面物质合成增加,该阶段是胎肺实现结构发育及功能成熟最关键的时期,也是最易发生肺结构和功能成熟障碍的时期^[13-14]。

本研究显示,BPD 均发生于胎龄 < 32 周的早产儿,平均胎龄 (29.0 ± 1.1) 周,均显著低于非 BPD 组。胎龄越小,BPD 发生率呈增高趋势,其中胎龄 ≤ 28 周者 BPD 发生率高达 56.3%,多因素 Logistic 回归分析显示胎龄是 BPD 发生的独立危险因素,均提示低胎龄是 BPD 发生最密切相关的因素,与现今所普遍认同的观点相一致^[6]。早产儿肺发育不成熟是 BPD 发生的最重要的发病基础。早产的发生阻断了肺的宫内发育,迫使不成熟的肺在生长发育和功能成熟最关键的时期离开相对缺氧且生化环境稳定的子宫,提前接触相对高氧的环境,肺的发育轨迹彻底改变。在救治低胎龄的早产儿时,应高度警惕 BPD 的发生,胎龄越小的患儿 BPD 发生风险越高。另一方面,由于现今 BPD 缺乏满意的防治方法,避免胎龄过小即发生早产,对降低 BPD 的发生率具有重要意义。产前糖皮质激素可用于有早产风险而孕周不足 34 周的产妇,机制在于促进肺表面活性物质合成及释放,但对于不同孕周的胎儿,在权衡产前糖皮质激素疗效及远期潜在风险的基础上,用药仍需个体

化^[15]。

本组病例中 BPD 组肺表面活性物质使用率高于非 BPD 组,与既往报道肺表面活性物质在 BPD 发生过程中是一种保护因素不尽相同^[16]。这可能与本研究是基于是否存在 BPD 进行分组,而非基于胎龄分组分析 BPD 发生情况有关。在本研究中,BPD 组胎龄明显低于非 BPD 组,NRDS 发生率增高,故以防治 NRDS 为目的的肺表面活性物质更为广泛使用,故不能认为肺表面活性物质是增加 BPD 发生风险的危险因素,而是从另一个侧面反映出,不成熟的肺是 BPD 发生最重要的发病基础。

氧疗法是通过增加机体供氧,或配合机械通气,提高患儿肺泡氧分压,改善肺通换气功能。若使用不当,可发生多种并发症和不良反应。氧疗相关的肺损伤,不仅可由高浓度氧引起,还与氧疗持续时间有关。基于上述发病机制,本研究分析了纳入对象的生后早期累计需氧时间及累计机械通气时间,以期发现不同用氧方式及用氧时间对 BPD 发生的影响。结果显示,BPD 组的累计需氧时间及累计机械通气时间在生后前 4 周均显著长于非 BPD 组,轻度与中重度 BPD 组同时期累计机械通气时间也有显著性差异。这一方面反映出,氧疗相关的肺损伤是 BPD 的重要致病因素,而氧依赖—在原发疾病好转后仍需吸氧或机械通气是 BPD 的主要临床特点。但另一方面,BPD 组患儿自生后第 1 周起即对氧疗及机械通气的的需求明显高于非 BPD 组,是否暗示着 BPD 患儿肺脏本身不能满足自身需要,需要长时间吸氧甚至机械通气支持,而在此过程中,不恰当的用氧仅是 BPD 进一步恶化的因素? 这仍需要进一步探讨。

本组资料中 BPD 组患儿发生新生儿肺炎、痰培养阳性、败血症的比例均显著高于非 BPD 组,痰培养阳性次数与 BPD 严重程度呈正相关,提示肺脏局部或全身的感染/炎症均参与 BPD 的发生。宫内炎症的暴露,使胎儿体内以促炎因子与抗炎因子的失衡,一方面可促进表面活性物质蛋白及脂类合成,加速肺的成熟,降低 NRDS 的发生率。但另一方面也可下调与肺实质、肺微血管发育密切相关的生长因子的表达水平,如 TGF- β 、结缔组织生长因子,成纤维细胞生长因子-10、骨形成蛋白-4 等,导致肺泡和微血管结构简单化,类似于 BPD 病理改变^[17-18]。相比之下,感染/炎症暴露后的炎性因子表达失衡对发育中的肺的影响,可能远远大于其促肺成熟作用。

但本研究发现,肺发育不成熟、氧疗损伤、感染/炎症、营养缺乏均参与了 BPD 的发病。不同程度的 BPD 患儿在生后早期累计机械通气时间有显著性差异,能否根据患儿临床上合并的危险因素,在 BPD 发生前即估测易感人群的发生风险,更早期地干预高危人群,从而避免 BPD 发生或减轻 BPD 的发生程度呢,这需要进一步的研究。

参考文献

[1] Gough A, Spence D, Linden M, et al. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review[J]. Chest, 2012, 141(6):1554-1567.
 [2] Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, et al. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(Suppl 1):69-73.
 [3] Shah PS, Sankaran K, Aziz K, et al. Outcomes of preterm

infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern[J]. J Perinatol, 2012, 32(2):132-138.
 [4] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7):1723-1729.
 [5] Northway WJ, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease[J]. N Engl J Med, 1967, 7(176):357-368.
 [6] Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the Mosaic cohort[J]. Neonatology, 2011, 99(2):112-117.
 [7] Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandeali S, et al. Bronchopulmonary dysplasia-trends over three decades[J]. Paediatr Child Health, 2013, 18(2):86-90.
 [8] Choi CW, Kim BI, Kim EK, et al. Incidence of bronchopulmonary dysplasia in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(8):914-921.
 [9] Vakrilova L, Slancheva B, Hitrova S, et al. Frequency, severity and risk factors for bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight premature infants admitted in the NICU of the University Obstetrics and Gynecology Hospital, Sofia[J]. Akush Ginekol(Sofia), 2013, 52(1):21-29.
 [10] Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. The Indian Journal of Pediatrics, 2009, 76(7):695-698.
 [11] Shaw GM, O'brodovich HM. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia[J]. Semin Perinatol, 2013, 37(2):85-93.
 [12] Popova AP. Mechanisms of bronchopulmonary dysplasia[J]. J Cell Commun Signal, 2013, 7(2):119-127.
 [13] Moore ES, Elnaggar AC, Wareham JA, et al. Neonatal functional lung maturity relative to gestational age at delivery, fetal growth, and pregnancy characteristics in triplet births[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(1):78-83.
 [14] Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period[J]. Pediatrics, 2013, 132(4):741-751.
 [15] 陈盈,程国强,邵肖梅. 产前糖皮质激素临床应用研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(6):946-948.
 [16] 李燕,韦秋芬,潘新年,等. 早产儿支气管肺发育不良严重程度的影响因素[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(10):1014-1018.
 [17] Kunzmann S, Collins JJ, Kuypers E, et al. Thrown off balance: the effect of antenatal inflammation on the developing lung and immune system[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(6):429-437.
 [18] Kunzmann S, Collins J, Kuypers E, et al. Effects of antenatal inflammation on the developing lung[J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2012, 216(4):177-185.