

早产儿支气管肺发育不良的高危因素及防治进展

路安儿,倪明钰,刘玲,敖当,薛楚鹏,李妙芬,叶中绿* (广东医科大学附属儿童医学中心,广东湛江 524001)

摘要: 支气管肺发育不良(BPD)是早产儿尤其是极早产儿、低出生体重儿最常见的慢性呼吸系统疾病,以肺泡和肺血管发育不良为主要特征。该文综述了BPD的高危因素及防治进展。

关键词: 支气管肺发育不良;危险因素;早产儿

中图分类号: R 722

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0467-05

High risk factors, prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants

LU An-er, NI Ming-yu, LIU Ling, AO Dang, XUE Chu-peng, LI Miao-fen, YE Zhong-lv* (Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common chronic respiratory disease characterized by alveolar and pulmonary vascular dysplasia in premature infants, especially in extremely preterm infants and low birth weight infants. This article reviews the advances on high risk factors, prevention and treatment of BPD.

Key words: bronchopulmonary dysplasia; risk factor; premature infants

支气管肺发育不良(BPD)是不成熟肺在发育过程中肺泡和肺血管的发育受到干扰,引起气管和肺发育受阻,导致气体交换障碍的综合征^[1]。患有BPD的婴儿病死率明显升高,常并发呼吸道和神经发育疾病,且住院时间显著延长,再次住院可能性增加^[2]。随着医学技术进步,极早产儿(胎龄<28周)存活率大大提高。虽然呼吸管理取得进展,但BPD仍是早产儿特别是极早产儿最常见的并发症。全球极早产儿BPD发病率为17%~75%^[3]。有效预防和治疗BPD、改善预后已成为新生儿重症监护病房的一大挑战。BPD是多因素共同作用的结果,除了遗传基因外,产前和产后早产儿的未发育成熟肺为高危因素之一^[1]。本文就早产儿支气管肺发育不良的高危因素及防治进展作一综述。

1 BPD发病的高危因素

1.1 产前因素

1.1.1 遗传易感性 研究表明,BPD具有较强遗传易感性,中重度BPD遗传度可达53%以上,但尚未发现特定的遗传标志物。探索BPD分子遗传机制需要运用

全基因组关联研究(GWAS)和全外显子测序(WES)等方法。BPD关联的易感基因与肺发育、肺毛细血管形成、炎症反应、肺纤维化、血管新生、氧化应激以及肺损伤修复有关,包括编码Toll样受体(TLR)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)、血管内皮生长因子(VEGF)以及谷胱甘肽S转移酶(GST)等^[4]。

表观遗传学包括组蛋白修饰、非编码RNA和DNA甲基化等,是肺发育过程中重要的调控机制之一,且BPD发病机制多有表观遗传效应。早期高氧暴露诱导一氧化氮合成酶3和信号转导与转录激活因子3基因位点发生组蛋白乙酰化修饰,可能与BPD患儿肺动脉压力改变有关。BPD患儿生后第1周血浆miR17~92基因簇表达显著降低,且降低程度与BPD严重程度呈正相关。BPD患儿包括GSTM3和骨形态发生蛋白7(BMP-7)在内的23个基因存在甲基化位点差异,提示DNA甲基化可能参与肺泡发育调控及BPD发生发展^[5]。

1.1.2 孕母产前因素 母亲吸烟和高血压使BPD患儿

收稿日期: 2023-01-06

基金项目: 广东医科大学附属儿童医学中心临床研究项目(LCYJ2020DL01)

作者简介: 路安儿(1996-),女,在读硕士研究生, E-mail: 912365734@qq.com

通信作者: 叶中绿(1969-),男,博士,主任医师, E-mail: yzl8151@126.com

的发生几率增加2倍,尤其是吸烟,与儿童早、晚期呼吸道疾病几率增加密切相关^[6]。绒毛膜羊膜炎(CA)与早产儿发生BPD风险较高有关,CA婴儿比无CA的婴儿胎龄更小,出生体质量更轻,早发和晚发脓毒症的发生率更高^[7]。从CA女性中分离出来最常见的病原体是解脲支原体,妊娠期解脲支原体感染是否与早生儿BPD有关,一直是一个有争议的话题。解脲支原体诱导促炎免疫应答,但几乎不刺激抗炎细胞因子反应,细胞因子失衡向促炎状态进展,增加对继发性细菌感染易感性,引起肺损伤^[8]。妊娠28周前诊断为极早产期早产胎膜早破的病例中,羊水过少和分娩时胎龄<24.1周是BPD危险因素,羊水过少持续4d或更长时间会增加BPD风险^[9]。

1.1.3 胎儿宫内生长受限 妊娠期饮食限制、妊娠期缺氧、母体应激、子宫血管结扎、子宫胎盘功能不全、妊娠期低蛋白饮食等均可诱导胎儿宫内生长受限(IUGR),影响肺泡、支气管和肺血管发育,造成肺组织结构损伤,肺质量和肺体积减小,并增加肺动脉高压、哮喘、BPD等肺部疾病的易感性^[10]。在单绒毛膜双胞胎研究中,IUGR与出生时呼吸窘迫的风险降低有关,但增加了双胞胎中较小胎儿BPD风险,强调IUGR对肺结构和功能的早期影响^[11]。

1.1.4 未使用产前激素 胎儿体内生理性皮质醇在母体妊娠30周后才显著升高,由于母体妊娠23周前下丘脑-垂体-肾上腺轴发育不成熟,其分泌数量少,极早早产儿对机械通气、感染或高氧吸入等的适应能力低^[12]。产前糖皮质激素(GC)的应用可减少宫内炎症,促进胎肺发育成熟,减少出生时复苏造成的肺损伤,促进肺表面活性物质(PS)合成,稳定肺泡细胞形态和功能,即使仅在分娩前数小时使用产前GC,早产儿生存率可显著提高^[13]。

1.2 产时因素

1.2.1 早产、低出生体质量及性别 早产及低出生体质量是BPD发病最重要的危险因素。有研究报道,57个3级NICU的9552名极早早产儿,胎龄≤25周、26~27周、28~29周和30~31周的BPD发病率分别为74.2%、51.9%、33.4%和19.3%^[14]。出生体质量<1000g、1000~1249g和1250~1500g婴儿BPD发病率分别为62.3%、25.9%和17.3%^[15]。男性早产儿发生BPD与呼吸窘迫综合征等呼吸系统并发症的病发率显著高于女性,是BPD独立危险因素。雄激素通过增加成纤维细胞和上皮细胞增殖,促进分支形态形成,并抑制了AEC II(合成PS的脂质和蛋白)成熟^[16]。

1.2.2 出生情况及产房复苏 早产儿适应系统不成熟,包括温度控制差、PS缺乏和呼吸动力差。入院时体温每下降1℃,败血症和死亡风险分别增加11%和28%,体温过低患BPD风险增高^[17]。复苏期间的呼吸支持包括正压通气和足够的呼气末正压(PEEP),使用PEEP和最少的补充氧气以达到目标饱和度已被证明可以改善结局^[18]。经鼻持续气道正压通气(NCPAP)是早产儿最常用的无创通气模式,使上气道持续开放、功能残气量增加、有助于萎陷的肺泡重新张开。生后预防性NCPAP可减少呼吸衰竭,降低BPD和(或)死亡复合结局发生率,以及减少机械通气、PS使用。相比之下,持续肺膨胀不能降低BPD发生率,反而增加早产儿生后48h内病死率^[19]。

1.3 产后因素

1.3.1 机械通气及高浓度氧气吸入 早产儿因肺发育不成熟,PS数量和质量异常,导致胶原和弹性蛋白数量减少以及功能残存能力(FRC)降低,机械通气过程易发生呼吸机诱导的肺损伤(VILI),包括气压伤、容量伤、不张伤及生物伤等因素。气压伤发生在高压通气时,增加间质性肺气肿、气胸和纵隔气肿的风险,这反过来又激活了炎症级联反应。当肺部暴露于高潮气量时,肺泡过度扩张导致IL-6、IL-8和TNF α 等促炎细胞因子产生,抗炎细胞因子IL-10表达减少,诱导肺巨噬细胞和中性粒细胞活化,即使低潮气量通气也因过度扩张部分塌陷的肺部引起牵张损伤;如果没使用足够PEEP,肺泡会在呼气时塌陷,每次吸气时反复用力重新打开,使它们容易受到剪切应力和肺不张损伤,这些损伤诱导因子可导致肺组织局部免疫反应的初始激活,引起级联效应,导致过度的免疫反应和炎症参数溢出到影响其他器官的血流中,被称为生物创伤^[20]。吸入高浓度氧可以诱发机体产生过多氧自由基,早产儿抗氧化系统发育不完全,出生时过氧化氢酶和其他抗氧化物水平较低,易在高氧环境中发生氧化-抗氧化失衡,导致氧化应激(OS)^[21]。OS通过诱导AEC II凋亡并抑制其增殖影响肺组织生长、成熟和修复,损害肺线粒体活性以阻碍肺泡化;活性氧(ROS)累积降低VEGF表达从而损害肺血管生成,损伤细胞激活炎症级联反应和细胞因子,吸引和激活中性粒细胞、巨噬细胞和其他炎症细胞,导致血管通透性和继发性ROS产生,放大组织损伤;继发性损伤后,内皮和上皮细胞都受损,因此肺泡-毛细血管屏障完整性丧失,导致间质性水肿,引起肺损伤^[22]。

1.3.2 感染及抗生素干预 一项24597名早产儿的

研究中,接受抗生素治疗的婴儿占 88.4%, 34.7% 抗生素治疗超过 14 d, 平均使用持续时间为 11 d, 其中 68.7% 抗生素使用发生在无感染相关疾病的婴儿, 说明我国 NICU 存在无感染婴儿的高抗生素使用率、抗生素持续时间延长和过度使用广谱抗生素现象^[23]。在没有培养证实败血症的极低出生体重儿 (VLBW) 中, 抗生素过度治疗与复合结局发生风险增加有关, 比较生后 7 d 内接受不同时间抗生素暴露 (1~3 d 和 4~7 d) 的短期结局显示, 与较短抗生素治疗时间相比, 4~7 d 抗生素治疗与 BPD 发生几率增加, 且发生几率与抗生素治疗天数呈正比^[24]。有研究显示围产期抗生素暴露可能与阴道微生物群生态失调有关, 乳酸杆菌属水平显著降低, 这可能增加阴道 B 族链球菌感染和早产风险, 围产期末使用抗生素似乎是生态失调肠道微生物群和早发性败血症传播的保护因素^[25]。肠菌群失调可能通过肠肺轴影响肺免疫反应, 肠肺轴由肠道和肺部微生物群不同微生物成分之间复杂相互作用以及局部和长期影响的免疫效应引起^[26]。

1.3.3 肺部疾病 新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS) 是经典 BPD 重要原发病, 因早产儿缺乏 PS, 导致肺泡萎陷, 需吸氧、机械通气等治疗暴露于高氧、压力伤, 引起肺损伤^[27]。肺部感染所致炎症细胞浸润, 尤其是粒细胞及巨噬细胞在肺内的聚集活化, 可释放大量炎性细胞因子, 产生级联炎症效应, 同时通过释放氧自由基, 造成肺内细胞的坏死^[28]。

1.3.4 动脉导管未闭 动脉导管闭合包括功能闭合和解剖闭合两个阶段。因脐带钳夹和胎盘切除, 中断了前列腺素诱导的动脉导管扩张, 以及产后开始呼吸, 肺液从肺泡腔排出, 使肺血管阻力降低且流向肺部血流量增加, 肺气交换导致氧张力增加, 引发平滑肌细胞 (SMC) 收缩形成功能闭合。解剖闭合过程与血管重塑相关, 包括 SMC 迁移和增殖、细胞外基质产生、内皮细胞增殖、内部弹性层破坏和其他血细胞相关机制及其相关分子。早产儿内膜垫缺失, 成熟收缩 SMC 较少, 缺乏滋养血管、平滑肌和生化氧气感应机制普遍不成熟导致 PDA^[29]。有血流动力学意义的 PDA (hs-PDA) 可引起体循环血液转至肺循环, 导致肺血流量增多, 引起肺水肿、肺泡表面积减少, 引起更高氧依赖及机械通气要求, 机械通气时间的延长, 加重肺损伤^[30]。长期暴露于大型 PDA 是导致死亡率和 BPD 的重要因素, PDA 持续开放时间越长, 发生风险越大^[31]。

1.3.5 宫外发育迟缓 早产儿肾脏发育不成熟, 对水的调节能力不足, 液体量负荷增加, 可引起肺间质液体

增多、气体交换受损、机械通气需求增加以及肺血流量增加使肺炎反应增加, 导致 BPD 风险增加, 为避免发生 BPD, 极早早产儿通常限制液体量, 致使热量供应不足, 加上早产儿本身营养储备不足, 生后各种生理机能不成熟, 不能耐受常规喂养, 以及生后早期各种疾病救治和相关并发症影响, 使其累积的营养缺失得不到补偿而导致宫外生长迟缓 (EUGR)^[32]。肺部发育及肺组织损伤的修复过程均需要更高能量摄入才能实现持续生长, 营养不足会阻碍肺生长发育, 降低早产儿对缺氧、气压伤和感染性疾病的抵抗能力, 影响肺损伤修复, 最终引起 BPD^[33]。

1.3.6 贫血及输血治疗 贫血常见于早产儿, 其涉及多种内源性和外源性因素, 包括铁储备减少、促红细胞生成素水平低、循环血容量低、早产红细胞寿命缩短和实验室检查的重复血液采样损失等。贫血可能导致血液到肺部的携氧能力下降, 其次可能会减少向大脑呼吸中枢输送氧气并引起呼吸急促和呼吸暂停等呼吸道症状, 这可能会增加补充氧气或机械通气天数, 此外还可能引起炎症, 这也与 BPD 发展密切相关^[34]。约 80% VLBW 在住院期间至少需要一次红细胞输注 (RBCT), 然而其本身也被认为会对早产儿 BPD 等短期结局产生负面影响。储存血液中非转铁蛋白结合铁增加引起氧化应激反应可能是致病因素, 血清铁水平随着 RBCT 释放的血红素分解而增加, 由于早产儿铁氧化酶活性显著降低, 其中一些以亚铁形式存在, 可能使 ROS 产生增加。游离铁除了催化自由基反应导致组织损伤, 还有可能促进氧化还原信号传导, 早产儿因抗氧化防御不完全成熟, 易受到氧化损伤^[35]。

2 BPD 的防治进展

2.1 呼吸支持

早产儿出生后应立即开始持续氧饱和度 (SpO_2) 监测, 生后 5 min 内调整辅助供氧以达到 $\text{SpO}_2 > 80\%$, 需要辅助供氧的患儿 SpO_2 目标为 90%~94%。早期肺保护性通气应从产房开始, 产房内应尽早对有自主呼吸的早产儿开始 PEEP 或持续气道正压 (CPAP) 支持, 帮助尽快建立稳定的 FRC^[36]。若 PEEP 6 cmH_2O 时, 吸入氧浓度 (FiO_2) 持续 > 0.4 , 则考虑使用 PS, 早期合理的无创通气与 PS 使用, 是避免气管插管、减少机械通气、降低 BPD 发生率的有效措施。初始呼吸支持阶段优先选择无创模式, NCPAP、经鼻间歇正压通气 (NIPPV) 或经鼻同步间歇正压通气 (SNIPPV) 均可。无法避免机械通气时, 强烈推荐使用容量目标通气

(VTV),高频振荡通气(HFOV)能降低BPD发生风险,但可能会引起气漏、颅内出血等并发症。机械通气拔管后可优先考虑使用NIPPV或SNIPPV,提高拔管成功率。目前的证据仍支持在生后第一周主动撤去机械通气,并考虑对能耐受低水平呼吸机模式的患儿进行试验性拔管^[37]。

2.2 营养和液体管理

早产儿出生后早期能量摄入不足是BPD发生的独立危险因素,因此在限制液体的同时,应注意使用尽可能少的液体,提供更多的营养物质和热卡,保证生长发育的所需。生后第1天应尽快提供充足的营养支持,如氨基酸、脂肪乳,同时无严重疾患和血流动力学相对稳定者尽早亲母乳,液体起始量为80~100 mL/(kg·d),第1周不超过120~150 mL/(kg·d),逐渐增加到135~160 mL/(kg·d)。出生后1周末能量需达到80~100 kcal/(kg·d),4周内逐渐增加到120~150 kcal/(kg·d)^[38]。

2.3 药物治疗

GC目前用于治疗BPD的安全性、有效性、远期预后以及首选用药途径和剂量等方面仍存在不确定性。当前共识支持对早产儿出生后7~14 d无法脱离机械通气的BPD高危儿预防性使用全身GC,可降低死亡和BPD风险,不会增加脑瘫发生率。与全身用氢化可的松及局部用布地奈德相比,防治BPD效果以小剂量、短疗程的全身静脉应用地塞米松较为理想,欧洲指南和我国专家共识均推荐DART方案^[39]。

咖啡因能减轻炎症反应,抑制氧化应激反应,调节血管反应和改善肺功能,早期、大剂量使用咖啡因可以缩短机械通气及吸氧时间并提高拔管成功率,降低BPD发生率。由于呋塞米治疗与多种不良结局有关,不建议长期应用,短时间内输注大量液体(如输血)或由于肺水肿导致呼吸功能恶化时可予以利尿剂治疗。欧洲呼吸学会建议仅对有哮喘样症状、运动诱发病状、频繁住院和可逆试验阳性的严重BPD患儿使用支气管扩张剂^[36]。间充质干细胞(MSCs)疗法可以调节免疫,减轻炎症,抗氧化,抗纤维化,增强细胞的再生和修复,成为一种新的有前途的治疗策略,可用于治疗包括BPD在内的一系列不同的新生儿疾病^[40]。

3 展望

综上所述,BPD是在遗传因素的基础上,由产前、产时和产后因素相互作用而形成,但各种危险因素与BPD的关系还有待进一步阐明,仍需大量的基础及临床研究来明确其发病机制。现有的治疗方法仍缺乏高

质量证据的支持,干细胞相关疗法有望成为BPD防治领域的里程碑。

参考文献:

- [1]THEBAUD B, GOSS K N, LAUGHON M, et al. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 78.
- [2]JENSEN E A, EDWARDS E M, GREENBERG L T, et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States[J]. Pediatrics, 2021, 148(1): e2020030007.
- [3]ZHU Z, YUAN L, WANG J, et al. Mortality and morbidity of infants born extremely preterm at tertiary medical centers in china from 2010 to 2019[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(5): e219382.
- [4]LUO X, ZHAO M, CHEN C, et al. Identification of genetic susceptibility in preterm newborns with bronchopulmonary dysplasia by whole-exome sequencing: BIVM gene may play a role[J]. Eur J Pediatr, 2023.doi: 10.1007/s00431-022-04779-z. Online ahead of print.
- [5]KIMBLE A, ROBBINS M E, PEREZ M. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: Role of oxidative stress from 'Omics' studies[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(12): 2380.
- [6]MORROW L A, WAGNER B D, INGRAM D A, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(3): 364-374.
- [7]JAIN V G, WILLIS K A, JOBE A, et al. Chorioamnionitis and neonatal outcomes[J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 289-296.
- [8]GLASER K, GRADZKA-LUCZEWSKA A, SZYMANKIEWICZ-BREBOROWICZ M, et al. Perinatal ureaplasma exposure is associated with increased risk of late onset sepsis and imbalanced inflammation in preterm infants and may add to lung injury[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 68.
- [9]NAKAMURA E, MATSUNAGA S, ONO Y, et al. Risk factors for neonatal bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm premature rupture of membranes: A retrospective study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 662.
- [10]SEHGAL A, GWINI S M, MENAHEM S, et al. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: The vascular hypothesis and related physiology[J]. J Physiol, 2019, 597(4): 1209-1220.
- [11]GROENE S G, SPEKMAN J A, TE PAS A B, et al. Respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia after fetal growth restriction: Lessons from a natural experiment in identical twins[J]. E Clin Med, 2021, 32: 100725.
- [12]MORI A, TULI G, MAGALDI R, et al. Plasma cortisol and ACTH levels in 416 VLBW preterm infants during the first month of life: Distribution in the AGA/SGA population[J]. J Perinatol, 2019, 39(7): 934-940.
- [13]GARRUD T A C, GIUSSANI D A. Combined antioxidant and

- glucocorticoid therapy for safer treatment of preterm birth[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(4): 258-269.
- [14] 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.
- [15] UNITS J M S C G B F I N I C. Clinical characteristics and risk factors of very low birth weight and extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: Multicenter retrospective analysis[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2019, 57(1): 33-39.
- [16] LAUBE M, THOME U H. Y it Matters-sex differences in fetal lung development[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 437.
- [17] NGUYEN L, MITSAKAKIS N, SUCHA E, et al. Factors associated with hypothermia within the first 6 hours of life in infants born at ≥ 34 °C weeks' gestation: A multivariable analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 447.
- [18] PELEG B, GLOBUS O, GRANOT M, et al. "Golden Hour" quality improvement intervention and short-term outcome among preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(3): 387-392.
- [19] KIRPALANI H, RATCLIFFE S J, KESZLER M, et al. Effect of sustained inflations vs intermittent positive pressure ventilation on bronchopulmonary dysplasia or death among extremely preterm infants: The SAIL randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(12): 1165-1175.
- [20] KALIKKOT THEKKEVEEDU R, EL-SAIE A, PRAKASH V, et al. Ventilation-induced lung injury (VILI) in neonates: Evidence-based concepts and lung-protective strategies[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 557.
- [21] CAPASSO L, VENTO G, LODDO C, et al. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia: Evidences from microbiomics, metabolomics, and proteomics[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 30.
- [22] CANNAVÒ L, PERRONE S, VIOLA V, et al. Oxidative stress and respiratory diseases in preterm newborns[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12504.
- [23] JIANG S, ZHANG L, YAN W, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units in China: A multicenter cohort study[J]. *J Pediatr*, 2021, 239: 136-142.
- [24] TING J Y, ROBERTS A, SHERLOCK R, et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(3): e20182286.
- [25] ZHOU P, ZHOU Y, LIU B, et al. Perinatal antibiotic exposure affects the transmission between maternal and neonatal microbiota and is associated with early-onset sepsis[J]. *mSphere*, 2020, 5(1): e00984-19.
- [26] RAN X, HE Y, AI Q, et al. Effect of antibiotic-induced intestinal dysbacteriosis on bronchopulmonary dysplasia and related mechanisms[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 155.
- [27] ARSAN S, KORKMAZ A, OGUZ S. Turkish neonatal society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Turk Pediatri Ars*, 2018, 53(Suppl 1): S138-S150.
- [28] HOLZFURTNER L, SHAHZAD T, DONG Y, et al. When inflammation meets lung development-an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Mol Cell Pediatr*, 2022, 9(1): 7.
- [29] BACKES C H, HILL K D, SHELTON E L, et al. Patent ductus arteriosus: A contemporary perspective for the pediatric and adult cardiac care provider[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(17): e025784.
- [30] WILLIS K A, WEEMS M F. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Congenit Heart Dis*, 2019, 14(1): 27-32.
- [31] DENG Y, ZHANG H, ZHAO Z, et al. Impact of patent ductus arteriosus shunt size and duration on risk of death or severe respiratory morbidity in preterm infants born in China[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(8): 3131-3140.
- [32] SHEN W, ZHENG Z, LIN X Z, et al. Incidence of extrauterine growth retardation and its risk factors in very preterm infants during hospitalization: A multicenter prospective study[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2022, 24(2): 132-140.
- [33] KARATZA A A, GKENTZI D, VARVARIGOU A. Nutrition of infants with bronchopulmonary dysplasia before and after discharge from the neonatal intensive care unit[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3311.
- [34] DUAN J, KONG X, LI Q, et al. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22717.
- [35] RAFFAELI G, MANZONI F, CORTESI V, et al. Iron homeostasis disruption and oxidative stress in preterm newborns[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1554.
- [36] SOMECH R, ZANGEN S, MERLOB P. Expert consensus on clinical management of premature infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2020, 58(5): 358-365.
- [37] GILFILLAN M, BHANDARI A, BHANDARI V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. *BMJ*, 2021, 375: n1974.
- [38] ZHANG R, LIN X Z, CHANG Y M, et al. Expert consensus on nutritional management of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, 22(8): 805-814.
- [39] DOYLE L W. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*, 2021, 118(2): 244-251.
- [40] OMAR S A, ABDUL-HAFEZ A, IBRAHIM S, et al. Stem-cell therapy for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in newborns[J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1275.