产前诊断与优生优育 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001340

新生儿呼吸窘迫征并发支气管肺发育不良的高危因素

吴 晨,邓 春

（重庆医科大学附属儿童医院新生儿科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014）

【摘 要】目的:探讨新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome,NRDS)并发支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD)的高危因素,为 BPD 的防治提供临床依据,从而降低 BPD 的发病率。**方法**:选取 2008 年 1 月至 2014 年 12 月重庆医科大学新生儿诊治中心收治住院时间大于 28 d 的 NRDS 患儿共 287 例,根据有无并发 BPD 分为 BPD 组及非 BPD 组,对 2 组的临床资料进行回顾性分析。**结果**:287 例 NRDS 患儿中 131 例发生 BPD,为 BPD 组,未发生 BPD 的患儿共 156 例,为非 BPD 组。单因素分析结果显示:胎龄、出生体质量、住院天数、母亲年龄、剖宫产、肺表面活性物质(pulmonary surfactant,PS)使用次数≥2 次、PS 剂量、痰培养阳性、反复机械通气、呼吸机模式、吸氧浓度 FiO_2、机械通气时间、总用氧时间、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)、呼吸机相关性肺炎、肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)患病率、临床治愈、放弃/死亡率、G-杆菌在 2 组比较中差异有统计学意义($P<0.05$),而 BPD 组的 Apgar1 分钟、妊娠期并发症、PS 使用率、使用 PS 的类型、首次 PS使用时间、入院前 3 天血气分析结果、合并新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、肺气漏、败血症、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity,ROP)、颅内出血、肺出血等则与非 BPD 组差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 logistic 回归显示高出生体质量、剖宫产为 NRDS 并发 BPD 的独立保护因素,而痰培养阳性率高、反复机械通气、长时间用氧、肺动脉高压为 NRDS 并发 BPD 的独立危险因素。**结论**:及时行剖宫产、避免低出生体重儿、反复上机、长时间氧疗及肺动脉高压为减少 BPD 发生的最重要措施。

【关键词】新生儿呼吸窘迫征;支气管肺发育不良;新生儿;高危因素

【中图分类号】 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2017-05-21

Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates with respiratory distress syndrome

Wu Chen, Deng Chun

(*Department of Neonatology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University; Ministry of Key Laboratory of Child Development and Disorders; China international Science and Technology Cooperation base of Child development and Critical Disorders; Chongqing Laboratory of Pediatrics*)

【Abstract】*Objective*: To identify the risk factors for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). ***Methods***: Data from 287 neonates with RDS who were hospitalized over 28 days were analyzed respectively. ***Results***: Of the 287 neonates, 131 developed BPD. In univariate analysis, gestational age, birth weight, hospitalization duration, maternal age, cesarean section, the times of pulmonary surfactant (≥2 times), the dose of pulmonary surfactant, the positive rate of sputum cultures, repeated mechanical ventilation, the mode of mechanical ventilation, the inhaled oxygen volume concentration, the duration of mechanical ventilation, the duration of oxygen, ventilator-associated pneumonia, pulmonary hypertension, patent ductus arteriosus (PDA), the survival rate and the mortality, gran negative bacillus were all associated with an increase in the incidence of BPD ($P<0.05$). No significant differences was found in the first minute of Apgar score, the hospitalization time, the fetal distress, gestational complications, the rate of pulmonary surfactant, the time of pulmonary surfactant, the first blood gas analysis scores after birth, combined with neonatal necrotizing enterocolitis (NEC), air leak, septicemia, retinopathy of prematurity (ROP), intracranial hemorrhage, pneumorrhagia between the two groups ($P>0.05$). Multivariate logistic regression model showed that the high birth weight, cesarean section were protecting factors and the the positive rate of sputum cultures, repeated mechanical ventilation, the duration of oxygen and pulmonary hypertension were risk factors for BPD. ***Conclusion***: Shortening the duration of oxygen and preventing the pulmonary hypertension are key methods to reduce BPD in neonates with RDS.

【Key words】neonatal respiratory distress syndrome; bronchopulmonary dysplasia; neonates; risk factors

作者介绍:吴 晨,Email:627529241@qq.com

研究方向:新生儿。

通信作者:邓 春,Email:dengcgcb@163.com。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170626.1139.002.html (2017-06-26)

随着产前糖皮质激素(glucocorticoid,GC)的使用、生后呼吸支持策略的改善及产后肺表面活性物质(pulmonary surfactant,PS)的应用,在提高了早产儿尤其是极低出生体重儿(very low birth weight infant,VLBWI)、超低出生体重儿(extremely low birth weight infant,ELBWI)存活率的同时,支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD)的发病率也逐渐升高,BPD 是临床上早产儿慢性肺部疾病(chronic lung disease,CLD)的常见形式,也是婴幼儿时期慢性呼吸系统疾病的主要病因和死亡原因,病死率高,即使存活的患儿也常遗留反复下呼吸道感染、气道高反应性、生长发育甚至大脑发育迟缓等问题[1],而本文旨在了解 BPD 的临床特征,探讨 NRDS 并发 BPD 的高危因素,为 BPD 的防治提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2008 年 1 月至 2014 年 12 月重庆医科大学新生儿诊治中心收治住院时间大于 28 d 的 NRDS 患儿,剔除资料不完善者,排除严重先天性心脏病患儿,符合条件的有 287 例,根据有无并发 BPD 分为 BPD 组和非 BPD 组。对纳入标准病例记录以下几个方面:入院及出生情况;母孕期情况;生后 28 d 内治疗情况;生后 28 d 内的并发症及其预后。

1.2 诊断标准

NRDS 的诊断标准[2]为:①出生后几小时内即出现呼吸急促(呼吸>60 次/min)、呼气性呻吟、吸气性三凹征,且病情呈进行性加重;②入院后血气分析示低氧血症及高碳酸血症,剩余碱负值增加;③符合 RDS 特征性的 X 线表现。BPD 的诊断采用美国国家儿童保健和人类发展研究院(National Institute of Child Health and Human Development,NICHD)于 2000 年提出的新标准[3]:①早产儿和(或)低出生体重儿,出生后 28 d(GA>32 周者)或校正胎龄 36 周(GA<32 周者)仍不能脱氧或需机械通气者;②患儿有慢性或进行性呼吸功能不全,血气分析提示低氧血症或高碳酸血症者;③患儿胸部 X 线片及肺部 CT 表现为双肺不同程度的纹理增多、模糊或毛玻璃影、囊泡形成、线状及网格状影者;④排除合并先天性心脏病、气胸、胸腔积液、膈疝等疾病患者。

1.3 统计学分析

数据处理使用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料中正态分布用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较用 t 检验;偏态分布用中位数及四分位数间距描述,组间比较用非参数秩和检验。计数资料用卡方检验。多因素分析采用 logistic 回归分析。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 发生率

2008 年 1 月至 2014 年 12 月重庆医科大学新生儿诊治中心收治 NRDS 患儿共 2 043 例,剔除资料不完善者,其中住院天数大于 28 d 者 287 例,发生 BPD 患儿 131 例,其中轻度 65 例,中度 51 例,重度 15 例,本组 BPD 发生率为45.64%,占所有 NRDS 的 6.41%,BPD 组中 VLBWI 63 例,ELBWI 6 例,共占 52.6%,BPD 的发病率随着胎龄、出生体质量的增加而明显降低。见表 1。

表 1 不同胎龄和出生体质量 NRDS 患儿的 BPD 发病率

Tab.1 Morbidity of BPD in NRDS group by birth weight/gestational age

变量	总例数	支气管肺发育不良	
		例数	发病率(%)
胎龄(周)			
<28	18	15	83.33
28~33^{+6}	215	99	46.04
34~36^{+6}	32	11	34.38
>36^{+6}	22	6	27.27
出生体质量(g)			
<1 000	8	6	75.00
1 000~1 499	108	63	58.33
1 500~1 999	104	41	39.42
≥2 000	67	21	31.34

2.2 BPD 组与非 BPD 组临床特征比较

2.2.1 BPD 组与非 BPD 组一般情况比较 BPD 组的胎龄、出生体质量明显低于非 BPD 组,而住院天数明显高于对照组,差别有统计学意义(P<0.05),而胎数、性别、1 分钟 Apgar 评分、入院年龄在 2 组中差异均无统计学意义。见表 2。

2.2.2 BPD 组及非 BPD 组母孕期情况比较 本研究中 BPD 组母亲年龄<18 岁或>35 岁者少于非 BPD 组,而母亲年龄于 18~35 岁者高于非 BPD 组;非 BPD 组剖宫产明显多于 BPD组,差异有统计学意义(P<0.05),而 2 组宫内窘迫、胎膜早破、产前激素应用、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的比较无统计学差异(P>0.05)。见表 2。

2.2.3 BPD 组及非 BPD 组治疗情况比较 从表 2 中可见,PS 使用率、使用 PS 的类型、初次 PS 使用时间在 2 组比较中差异均无统计学意义(P>0.05),而 PS 使用次数≥2 次、呼吸机使用模式、首次 PS 使用剂量与非 BPD 组比较差异有统计学意义(P<0.05),尤其是痰培养阳性率、反复机械通气、机械通气持续时间、总用氧时间,差异更为明显(P=0.000)。

表 2 BPD 组与非 BPD 组临床特征比较

Tab.2 Clinical features of two groups

危险因素	BPD组（n=131）	非 BPD 组（n=156）	统计量值	P 值
胎龄[$M(Q_1,Q_3)$，周]	30.86（29.29~32.57）	32.07（30.43~33.71）	Z=4.102	0.000
出生体质量[$M(Q_1,Q_3)$，g]	1 456（1 240~1 825）	1 652.5（1 450~2 097.5）	Z=3.711	0.000
男婴（n，%）	85（64.9）	88（56.4）	χ^2=2.136	0.144
双/多胎（n，%）	42（32.1）	38（24.4）	χ^2=2.101	0.147
Apgar1 分钟（n，%）			χ^2=0.459	0.795
0~3 分	15（11.5）	21（13.5）		
4~7 分	39（29.8）	49（31.4）		
8~10 分	77（58.8）	86（55.1）		
母亲年龄（n，%）			χ^2=4.345	0.037
<18 岁或>35 岁	19（14.5）	38（24.4）		
18~35 岁	112（85.5）	118（75.6）		
剖宫产（n，%）	70（53.4）	111（71.2）	χ^2=9.598	0.002
产前激素应用（n，%）	45（34.4）	48（30.8）	χ^2=0.417	0.518
宫内窘迫（n，%）	21（16）	31（19.9）	χ^2=0.708	0.400
胎膜早破（n，%）			χ^2=0.857	0.652
<18 h	19（14.5）	23（14.7）		
>18 h	31（23.7）	30（19.2）		
妊娠期高血压（n，%）	18（13.7）	22（14.1）	χ^2=0.008	0.930
妊娠期糖尿病（n，%）	10（7.6）	15（9.6）	χ^2=0.352	0.553
PS 使用率（%）	90.1	82.7	χ^2=3.237	0.072
PS 类型（n，%）			χ^2=5.637	0.131
固尔苏	16（12.2）	24（15.4）		
珂立苏	96（73.3）	102（65.4）		
混合	6（4.6）	3（1.9）		
初次 PS 时间（n，%）			χ^2=3.477	0.176
<30 min	14（10.7）	18（11.5）		
>30 min	104（79.4）	111（71.2）		
PS 剂量[$M(Q_1,Q_3)$，mg/kg]	64.81（46.67~112）	56.45（41.18~93.33）	Z=2.281	0.023
PS 次数≥2 次（n，%）	36（27.5）	23（14.7）	χ^2=7.809	0.020
呼吸机模式（n，%）			χ^2=4.320	0.038
常频或高频	107（81.7）	111（71.2）		
CPAP	24（18.3）	45（28.8）		
反复机械通气（n，%）	32（24.4）	7（4.5）	χ^2=24.112	0.000
痰培养阳性（n，%）	103（78.6）	79（50.6）	χ^2=24.036	0.000
机械通气时间[$M(Q_1,Q_3)$，h]	187（96~343）	114.5（57.5~189）	Z=4.998	0.000
总用氧时间[$M(Q_1,Q_3)$，h]	660（672~672）	521（363~672）	Z=8.927	0.000
呼吸机相关性肺炎（n，%）	74（56.5）	35（22.4）	χ^2=35.054	0.000
肺动脉高压（n，%）[a]			χ^2=14.904	0.005
无	30（22.9）	51（32.7）		
有	88（67.2）	81（51.9）		
轻度	17（13）	26（16.7）		
中度	23（17.6）	28（17.9）		
重度	48（36.6）	27（17.3）		
临床治愈（n，%）	109（83.2）	152（97.4）	χ^2=17.501	0.000
放弃/死亡（n，%）	22（16.8）	4（2.6）	χ^2=17.501	0.000
NEC（n，%）	16（12.2）	11（7.1）	χ^2=2.227	0.136
肺气漏（n，%）	12（9.2）	13（8.3）	χ^2=0.061	0.805
败血症（n，%）			χ^2=2.878	0.237
早发型	24（18.3）	21（13.5）		
晚发型	9（6.9）	6（3.8）		
ROP（n，%）	14（10.7）	11（7.1）	χ^2=1.184	0.277
颅内出血（n，%）	106（80.9）	123（78.8）	χ^2=0.189	0.664
肺出血（n，%）	39（29.8）	41（26.3）	χ^2=0.431	0.511
PDA（n，%）	102（77.9）	95（60.9）	χ^2=9.626	0.008
入院日龄[$M(Q_1,Q_3)$，h]	50（40~64）	36（31~46）	Z=0.138	0.890
住院天数[$M(Q_1,Q_3)$，d]	2（1~5）	2（1~5）	Z=7.072	0.000

2.2.4 BPD 组及非 BPD 组并发症及预后情况比较 从表 2 可见，BPD 组共 131 例患儿，其中 109 例患儿临床治愈，18例患儿放弃治疗，4 例治疗无效死亡，临床治愈率为 83.2%，因病情重或其他原因放弃的患儿占 13.7%，病死率为 3.1%，而非 BPD 组共 156 例，其中 152 例临床治愈，4 例放弃治疗，无死亡例数，临床治愈率为 97.4%，放弃患儿占 2.6%。BPD 组合并 PDA、呼吸机相关性肺炎、肺动脉高压患儿在 2 组比较中有统计学差异（$P<0.05$）。而合并 NEC、肺气漏、败血症、ROP、颅内出血、肺出血等并发症在两组中差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.3 BPD 组与非 BPD 组机械通气参数比较

由表 3 可见，BPD 组采用持续正压通气患儿入院第 2 天 FiO_2 明显高于非 BPD 组，而入院第 2 天 PEEP 以及入院第 1、3 天 FiO2、PEEP 在 2 组中无统计学差异（$P>0.05$）。入院前 3 天常频模式机械参数 FiO_2、PIP、PEEP、MAP 在 2 组比较中差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4。

2.4 BPD 组与非 BPD 组血气分析结果比较

入院后前 3 d 的血气分析结果 PH、PCO_2、PO_2、HCO_3^-、氧合指数（oxygenation index，OI）在 2 组比较中差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表 5 和表 6。

2.5 BPD 组与非 BPD 组痰培养结果比较

痰培养结果阳性的有 182 例，其中共培养出 24 种细菌。由表 7 可见，BPD 组及非 BPD 组的病原菌均以 G^-杆菌为主，肺炎克雷伯菌亚种、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌以及其他 G^-杆菌在 2 组构成比比较中差异有统计学意义（$P<0.05$），而 G^+球菌、真菌在 2 组比较中无统计学差异（$P>0.05$）。

2.6 BPD 组及非 BPD 组影响因素的有序 logistic 回归分析

将上述单因素分析中有统计意义的因素进行 logistic 回归分析：胎龄、出生体质量、母亲年龄、剖宫产、PS 次数≥2 次、PS 剂量、痰培养阳性、呼吸机模式、反复机械通气、机械通气时间、总用氧时间、呼吸机相关性肺炎、肺动脉高压、合并 PDA、肺炎克雷伯菌亚种、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌及其他 G^-杆菌，结果显示出生体质量、剖宫产、痰培养阳性、反复机械通气、总用氧时间、肺动脉高压 NRDS 并发 BPD 的独立影响因素。见表 8。

表 3 BPD 组与非 BPD 组持续正压通气参数资料比较

Tab.3 Parameters of continuous positive airway pressure in two groups

变量	BPD组	非 BPD 组	Z 值	P 值
入院第 1 天机械参数（n=82）				
FiO_2	39.39（30.00~40.00）	36.00（28.75~40.00）	0.604	0.546
PEEP	4.44（4.00~5.00）	4.58（4.00~5.00）	0.703	0.482
入院第 2 天机械参数（n=72）				
FiO_2	41.40（30.00~60.00）	33.10（25.00~40.00）	2.052	0.040
PEEP	4.53（4.00~5.00）	4.86（4.00~5.00）	0.872	0.382
入院第 3 天机械参数（n=48）				
FiO_2	35.90（27.75~40.00）	34.96（30.00~40.00）	0.162	0.871
PEEP	4.70（4.00~5.00）	5.17（5.00~5.00）	1.796	0.073

表 4 BPD 组与非 BPD 组常频模式机械参数资料比较[M (QR)]

Tab.4 Parameters of normal frequency mechanical ventilation in two groups [M (QR)]

变量	BPD组	非 BPD 组	Z 值	P 值
入院第 1 天机械参数				
FiO_2	46.71（35.00~50.00）	48.51（35.00~60.00）	0.819	0.413
PIP	17.47（16.00~20.00）	17.46（16.00~20.00）	0.235	0.815
PEEP	4.56（4.00~5.00）	4.64（4.00~5.00）	0.793	0.428
MAP	11.24（9.25~13.00）	11.40（10.00~12.90）	0.460	0.645
入院第 2 天机械参数				
FiO_2	38.88（25.00~42.50）	48.00（30.00~60.00）	1.412	0.158
PIP	12.88（10.70~15.00）	18.13（16.00~20.00）	0.238	0.329
PEEP	4.30（4.00~5.00）	4.80（4.00~5.00）	0.977	0.812
MAP	8.10（6.75~10.00）	11.76（10.00~14.00）	0.030	0.976
入院第 3 天机械参数				
FiO_2	46.50（35.00~55.00）	46.40（30.00~60.00）	0.461	0.645
PIP	17.56（15.00~20.00）	17.87（16.00~20.00）	0.216	0.829
PEEP	4.89（4.00~5.00）	4.78（4.00~5.00）	0.970	0.332
MAP	11.70（9.70~14.00）	11.69（10.00~13.00）	0.269	0.788

表 5 BPD 组与非 BPD 组血气分析结果比较

Tab.5 Blood gas analysis of the two groups

变量	BPD组	非 BPD 组	统计量值	P 值
入院第 1 天血气分析（n=287）				
PH	7.27 ± 0.93	7.27 ± 0.94	t=0.038	0.845
PCO_2	43.80 ± 13.72	41.94 ± 13.09	t=0.799	0.372
PO_2[M（Q_1,Q_3）]	71.00（50.00~117.00）	78.00（53.00~128.00）	Z=1.021	0.307
HCO_3^-	19.68 ± 3.87	18.96 ± 4.21	t=0.466	0.495
入院第 2 天血气分析（n=252）				
PH	7.32 ± 0.12	7.35 ± 0.09	t=2.442	0.119
PCO_2[M（Q_1,Q_3）]	39.60（31.70~47.00）	36.79（28.00~43.20）	Z=1.856	0.063
PO_2[M（Q_1,Q_3）]	78.20（64.00~95.00）	76.10（63.50~95.50）	Z=0.142	0.887
HCO_3^-	19.97 ± 3.70	19.52 ± 4.15	t=1.297	0.256
入院第 3 天血气分析（n=223）				
PH	7.28 ± 0.10	7.29 ± 0.89	t=1.271	0.261
PCO_2	44.19 ± 13.10	45.75 ± 16.20	t=2.324	0.129
PO_2[M（Q_1,Q_3）]	80.37（48.25~107.50）	75.50（47.00~87.00）	Z=0.607	0.544
HCO_3^-	21.06 ± 4.20	20.95 ± 4.19	t=0.124	0.725

表 6 BPD 组与非 BPD 组氧合指数比较(n,%)

Tab.6 Oxygenation index of two groups(n,%)

变量	BPD组	非 BPD 组	χ^2 值	P 值
入院后第 1 天氧合指数（n=287）			0.129	0.719
OI < 300	99（75.6）	115（73.7）		
OI ≥ 300	32（24.4）	41（26.3）		
入院后第 2 天氧合指数（n=252）			0.537	0.464
OI < 300	96（81.4）	104（77.6）		
OI ≥ 300	22（18.6）	30（22.4）		
入院后第 3 天氧合指数（n=220）			1.000	0.999
OI < 300	89（83.2）	94（83.2）		
OI ≥ 300	18（16.8）	19（16.8）		

表 7 BPD 组与非 BPD 组痰培养细菌构成比比较(%,n)

Tab.7 Sputum culture of two groups(%,n)

细菌名称	BPD组	非 BPD 组	χ^2 值	P 值
肺炎克雷伯菌亚种	51.9（68）	32.7（51）	10.833	0.001
铜绿假单胞菌	18.3（24）	6.4（10）	9.672	0.002
鲍曼不动杆菌	17.6（23）	6.4（10）	8.695	0.003
其他 G^- 杆菌	26.7（35）	15.4（24）	5.600	0.018
G^+ 球菌	2.3（3）	1.3（2）	0.423	0.663
真菌	11.5（15）	5.1（8）	3.861	0.079

表 8 BPD 组及非 BPD 组影响因素的有序 logistic 回归分析结果

Tab.8 Multivariate logistic regression of the risk factors for BPD

因素	b	S_b	Wald χ^2	P	OR	95%CI
出生体质量	0.001	0.000	5.502	0.019	0.999	0.999~1.000
剖宫产	0.700	0.317	4.866	0.027	0.497	0.267~0.925
痰培养阳性	1.110	0.321	11.912	0.001	3.033	1.615~5.696
反复机械通气	1.407	0.561	6.291	0.012	4.084	1.360~12.261
总用氧时间	0.005	0.001	41.306	0.000	1.005	1.003~1.006
肺动脉高压	0.358	0.178	4.039	0.044	1.430	1.009~2.027

3 讨 论

BPD是与早产相关的一种慢性肺部疾病，近年来有大量研究表明低胎龄与低出生体质量为 BPD 发生的高危因素[4]，而国内 1 项对 10 家医院共 12 351 例早产儿的回顾性分析表明[5]，BPD 发生率为 1.26%，其中 GA≤28 周、28 周~、30 周~、32 周~、34

周~、<37 周 BPD 的发生率分别为 19.3%、13.11%、5.62%、0.95%和 0.09%，BPD 发生率随胎龄的增加而降低，在本组研究中胎龄、出生体质量与 BPD 的发病率也呈反比，而本组 NRDS 患儿中 BPD 的发生率比国内早产儿 BPD 发生率高，主要与 2 组患儿住院时间均>28 d、病情重且 VLBWI 和 ELBWI 构成比较高相关。患儿胎龄越低，肺部发育越不成熟，当胎龄处于 24~35 周时，肺部发育仍处于微管期或囊泡期，尚未进入肺泡期，肺表面活性物质分泌相对不足，肺泡及肺部血管发育不良，而机械通气、高浓度氧、炎症等不利因素可使肺泡及毛细血管数量减少，肺泡体积增大，结构简单化，导致气体交换面积减少，肺氧合功能受损，肺发育停滞，也可遗留长期肺部损伤[6-7]，由此可见，肺部发育不成熟是 BPD 发生的基础，故应极预防早产，有助于降低 BPD 的发生率。

产前使用 GC 促进胎肺合成和释放肺表面活性物质及产后 PS 替代治疗为防治 NRDS 的有效措施[8]，但对于 BPD 的防治仍有争议。本研究中产前使用 GC、产后 PS 使用率、PS 使用时间、PS 类型在 2 组中差异无统计学意义，这与国内外研究结果一致[9-10]。产前使用 GC 并没有减少 BPD 的发生，而 BPD 组 PS 剂量、PS 次数≥2 次患儿却明显比非 BPD 组多，表明 BPD 组患儿 PS 缺乏更明显，呼吸道症状重，需反复 PS 替代治疗，考虑与其低胎龄、低体质量相关。Hung 等[11]在 1 项对低出生体重儿的研究中，其母亲合并子痫前期的患儿中剖宫产发生率更高，NRDS 及 BPD 患病率更低。但也有研究表明子痫前期是 BPD 发生的高危因素，而妊娠期糖尿病却可以降低 BPD 发生风险[12]。对于子痫前期是否为 BPD 发生的高危因素仍存在争议，需进一步深入研究，而本研究中母孕期合并妊娠期高血压、糖尿病在 2 组中差异无统计学意义。有研究表明多胎妊娠是早产的危险因素，约 50%的双胎分娩于 36周前，约 50%的三胎分娩于 32 周以前，但在本研究中患儿双胎/多胎、性别、1 分钟 Apgar 评分在 2 组中均无明显差异，考虑与围产期医学技术的提高以及 2 组患儿病情均较严重相关。

氧合指数(PaO_2/FiO_2)<300 是临床上判断急性肺损伤的重要指标，虽然在本研究的 2 组比较中无统计学差异，但 BPD 组及非 BPD 组入院前 3 d PaO_2/FiO_2<300 者均明显多于 PaO_2/FiO_2≥300 者，表明 2 组患儿均存在严重肺损伤。过去机械通气的强度会尽量满足达到血气分析理想目标，如氧分压(PaO_2)80~100 mmHg、二氧化碳分压($PaCO_2$)35~45 mmHg，但当存在呼吸衰竭时，加强机械通气强度却使肺部损伤明显增加，故目前提倡保护性通气策略，避免过高气道压，降低潮气量，使 $PaCO_2$ 稍高于正常值，形成允许性高碳酸血症，有助于减少 BPD 的发生[13]，但本研究中入院前 3 d 的血气分析结果 pH、PCO_2、PO_2、HCO_3^-在 2 组中均无统计学差异。

反复机械通气是 BPD 发生的独立危险因素，由于气管插管可直接引起气管损伤，而机械通气时产生的气道压和容积压也可损伤肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞和弹力纤维，导致肺泡萎陷、血管发育障碍、肺间质受损，肺气肿和肺不张交替，最终肺纤维化。由表 2 可见，BPD 组使用高频和常频呼吸机模式患儿多于非 BPD 组，而 CPAP 模式者则少于非 BPD 组，CPAP 作为无创机械通气，结合 PS 的使用，采用 INSURE 技术，可以减少急性肺损伤的发生[14]。近年来国内外对机械通气治疗都提倡保护性通气策略，调节 PEEP，维持正常的功能残气量，防止肺萎缩伤，减少气压伤和容积伤，随着无创性呼吸支持的应用，美国 1993 至 2006 年 BPD 的发生率每年持续降低 4.3%左右[15]。但在本研究中常频模式机械参数中 FiO2、PIP、PEEP、MAP 均无统计学差异，考虑与 2 组患儿均住院时间长、病情重有关。但 CPAP 模式中入院第 2 天 BPD 组患儿 FiO_2 却明显高于非 BPD 组，且总吸氧时间为 NRDS 并发 BPD的独立危险因素，因为长时间吸入高浓度氧不仅可引起肺水肿、炎性反应等改变，也会在体内形成大量高活性的氧自由基，引起严重氧化应激、炎症反应、肺泡壁变薄、肺泡和毛细血管减少等肺发育停滞改变[16]，故临床治疗中应尽量避免吸入高浓度氧、长时间氧疗及反复上机，有助于降低 BPD 的发病率。

呼吸机相关性肺炎、痰培养阳性率在 2 组比较中均有显著的差异，且痰培养阳性率高为 BPD 发生的独立危险因素，由于本研究中患儿的住院时间都在 28 d 以上，机械通气时间较长，病情较重，故呼吸机相关性肺炎发生率较高，感染原因大部分为院内感染，细菌以 G⁻菌为主。肺部感染不仅可引起撤离呼吸机困难，延长机械通气和用氧时间，还可进一步触发炎性因子瀑布反应，加重支气管、肺泡上皮细胞、肺部血管内皮细胞及肺间质损伤，从而导致 BPD[17]。有研究报道胎膜早破、晚发败血症是 BPD发生的危险因素[18-19]，但炎症对于早产儿肺部具有双重作用，既能促进肺发育成熟，也可造成肺泡、血管结构简单化，影响生长因子的释放，导致肺部发育

停滞[20]，而本研究胎膜早破、败血症在 2 组比较中差异无统计学意义。

国外研究表明经超声早期发现肺血管疾病与 BPD、晚期肺动脉高压的发生密切相关，而并发肺动脉高压的患儿需氧时间更长，发生 BPD 的可能性更大[21-22]，本研究结果也表明 pH 为 NRDS 并发 BPD的独立危险因素，因此早期通过超声发现并积极控制 PH，缩短用氧时间，有助于减少 BPD 的发生。PDA 在 2 组单因素分析中有统计学差异，因为 PDA 较大时，可引起肺水肿，充血性心力衰竭、肺出血，增加 BPD 发生的风险[23]。但近年来也有报道发现使用布洛芬等药物关闭 PDA 并没有明显减少 BPD 的发病[24]，仍存在争议，但也表明 BPD 是受多因素影响所致病。

关于并发症，有研究发现 ROP、颅内出血为BPD 发生的高危因素[25]，这与长期机械通气、氧疗、低胎龄相关，但本研究 2 组比较中 BPD 组并发症 NEC、肺气漏、颅内出血、肺出血与非 BPD 组均无显著性差异。

综上所述，NRDS 并发 BPD 受多因素影响，高出生体质量、及时行剖宫产为避免 BPD 发生的保护性因素，而痰培养阳性率高、反复机械通气、长时间吸氧及并发肺动脉高压是 NRDS 患儿并发 BPD 的高危因素，因此，及时行剖宫产、避免低出生体重儿、反复上机、长时间氧疗及肺动脉高压为减少 BPD 发生的最重要措施。

参 考 文 献

[1] Lodha A, Seshia M, McMillan DD, et al. Administration and neonatal outcomes in very preterm neonates[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(1): 33-38.

[2] Neubauer V, Junker D, Griesmaier E, et al. Bronchopulmonary dysplasia *is associated with delayed structural brain maturation in preterm* infants[J]. Neonatology, 2015, 107(3): 179-184.

[3] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.

[4] 邵肖梅，叶鸿瑁，丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京：人民卫生出版社，2011：395-398，706-712，340-347，416-422，23-24，412-413.（图书）

[5] 早产儿支气管肺发育不良调查协作组. 早产儿支气管肺发育不良发生率及高危因素的多中心回顾调查分析[J]. 中华儿科杂志，2011，49(9)：655-662.

[6] Zhang HS, Fang JD, Su HB, et al. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at≤1500g(1999- 2009)[J]. Pediatr Int, 2011, 53(6): 915-920.

[7] O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long -term consequences for respiratory health[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(11): 765-773.

[8] Gille T, Randrianarison-Pellan N, Goobers A, et al. Hypoxia-induced inhibition of epithelial Na(+) channels in the lung. Role of Nedd4-2 and the ubiquitin-proteasome pathway[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 50(3): 526-537.

[9] Walsh BK, Daigle B, Diblasi RM, et al. AARC clinical practice guideline surfactant replacement therapy[J]. Respir Care, 2013, 58 (2): 367-375.

[10] 丁 悦，唐丽君，黄为民. 早产儿支气管肺发育不良的诊治新进展[J]. 实用儿科临床杂志，2012，27(2)：141-146.

[11] Hung YL, Hsieh WS, Chou HC, et al. Antenatal steroid treatment reduces childhood asthma risk in very low birth weight infants without bronchopulmonary dysplasia[J]. J Perinat Med, 2010, 38(1): 95-102.

[12] Yen TA, Yang HI, Hsieh WS, et al. Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75-68.

[13] Eriksson L, Haglund B, Odlind V, et al. Prenatal inflammatory risk factors for development of bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49(7): 665-672.

[14] Ryu J, Haddad G, Carlo WA, et al. Clinical effectiveness and safety of permissive hypercapnia[J]. Clin Perinatol, 2012, 39(3): 603-612.

[15] Leone F, Trevisanuto D, Cavallin F, et al. Efficacy of INSURE during nasal CPAP in preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. Minerva Pediatr, 2013, 65(2): 187-192.

[16] Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993--2006 [J]. Pediatrics, 2010, 126(2): 291-297.

[17] 王 玲，吕 回，李美雪. 血管生成素-1 在高氧诱导新生鼠支气管肺发育不良的表达及与肺发育的关系[J]. 临床儿科杂志，2014，32(4)：355-359.

[18] Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia[J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(3): 305-313.

[19] Hirata K, Nishihara M, Shiraishi J, et al. Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birthweight infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 21(2): 89-92.

[20] Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, et al. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at<32 weeks' gestation[J]. Neonatology, 2015, 107(3): 179-184.

[21] Kunzmann S, Collins JJ, Kuypers E, et al. Effects of ante-natal inflammation on the developing lung[J]. Z Geburtshiffe Neonatal, 2012, 216(4): 177-185.

[22] Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(1): 87-95.

[23] Bhat R, Salas AA, Foster C, et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2012, 129(3): e682-689.

[24] Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants[J]. Indian J Pediatr, 2015, 82(1): 53-60.

[25] Terek D, Yalaz M, Ulger Z, et al. Medical closure of patent ductus arteriosus does not reduce mortality and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. J Res Med Sci, 2014, 19 (11): 1074-1079.

（责任编辑：张辉洁）