临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003606

新生儿呼吸窘迫综合征患儿发生支气管肺发育不良的Nomogram预测模型的建立与评估

张　珂[1]，饶兴愉[2]
（1.赣南医科大学第一临床医学院，赣州　341000；2.赣南医科大学第一附属医院儿科，赣州　341000）

【摘　要】目的：构建新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome，NRDS）患儿发生支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia，BPD）的Nomogram预测模型，并评估其应用价值。**方法：**收集2019年9月至2023年6月赣南医科大学第一附属医院收治的NRDS患儿378例，依据是否发生BPD分成单纯NRDS组（n=271）与NRDS合并BPD组（n=107），选取与NRDS患儿BPD发病风险有关的高危因素，通过套索回归分析（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）的方法优化NRDS患儿发生BPD风险预测模型的指标，最终缩减为4个与NRDS患儿BPD发病高度相关的指标，分别是：胎龄、出生体质量、持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）时间、有创机械通气（invasive mechanical ventilation，IMV）时间；对这4个指标列入多因素logistic回归分析，采用R软件构建NRDS患儿发生BPD的Nomogram预测模型。对该列线图模型的内部验证采用Bootstrap方法，使用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）评估该列线图的区分度、校准曲线评估其预测的准确度。**结果：**logistic回归分析结果显示，出生体质量［比值比（odds ratio，OR）=0.998，95%置信区间（confidence interval，CI）=0.997~0.999］、CPAP时间（OR=1.128，95%CI=1.093~1.164）、IMV时间（OR=1.121，95%CI=1.056~1.090）是NRDS患儿发生BPD的独立危险因素（P<0.05）。绘制ROC曲线与校准曲线：ROC曲线下面积（area under curve，AUC）=0.906（95%CI=0.877~0.938）；通过Bootstrap方法对样本进行1 000次重抽样进行内部验证AUC=0.904（95%CI=0.807~1.000），本研究在校准曲线中显示具有良好的一致性。**结论：**通过多因素logistic回归分析筛选出出生体质量、CPAP时间、IMV时间是NRDS患儿发生BPD的独立危险因素，并成功构建NRDS患儿发生BPD的Nomogram预测模型。

【关键词】新生儿呼吸窘迫综合征；支气管肺发育不良；危险因素；Nomogram预测模型
【中图分类号】R722.1　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-08-02

Establishment and evaluation of a nomogram prediction model for bronchopulmonary dysplasia in infants with neonatal respiratory distress syndrome

Zhang Ke[1]，*Rao Xingyu*[2]
（*1.The First Clinical Medical College，Gannan Medical University；2.Department of Pediatrics，The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To establish a nomogram prediction model for bronchopulmonary dysplasia（BPD）in infants with neonatal respiratory distress syndrome（NRDS），and to investigate its application value. ***Methods*：**A total of 378 infants with NRDS who were admitted to The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University from September 2019 to June 2023 were enrolled，and according to the presence or absence of BPD，they were divided into NRDS group with 271 infants and NRDS+BPD group with 107 infants. The high-risk factors associated with BPD in infants with NRDS were selected，and a least absolute shrinkage and selection operator regression analysis was used to optimize the indicators in the risk prediction model for BPD. Finally four indicators highly associated with BPD in infants with NRDS were obtained，i.e.，gestational age，birth weight，duration of continuous positive airway pressure（CPAP），and duration of invasive mechanical ventilation（IMV），which were included in the multivariate logistic regression analysis to establish a nomogram model for predicting the risk of BPD in infants with NRDS using R software. The Bootstrap method was used for internal validation of the nomogram model；the receiver operating characteristic curve（ROC）curve was used to evaluate the discriminatory ability of the model，and the calibration curve was used to assess its accuracy in prediction. ***Results*：**The logistic regression analysis showed that birth weight（odds ratio［OR］=0.998，95%CI=0.997-0.999，P<0.05），duration of CPAP（OR=1.128，95%CI=1.093-1.164，P<0.05），and duration of IMV（OR=1.121，95%CI=1.056-1.090，P<0.05）were independent risk factors for BPD in infants with NRDS. The ROC curve and the calibration curve were plotted，and the results showed that the model had an area under the ROC

作者介绍：张　珂，Email：zk13934872343@163.com，研究方向：新生儿疾病。
通信作者：饶兴愉，Email：raoxingyu0210@126.com。
基金项目：江西省自然科学基金资助项目（编号：20224BAB206009）；江西省教育厅科学技术研究资助项目（编号：GJJ211528）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241023.0949.028（2024-10-23）

curve（AUC）of 0.906（95%CI=0.877-0.938）. The Bootstrap method was used to perform 1000 times of resampling for internal validation, and the results showed an AUC of 0.904（95%CI=0.807-1.000）. The calibration curve showed good consistency in this study.***Conclusion***: Birth weight, duration of CPAP, and duration of IMV are independent risk factors for BPD in infants with NRDS based on the multivariate logistic regression analysis, and a nomogram model is successfully established for predicting the risk of BPD in infants with NRDS.

【Key words】neonatal respiratory distress syndrome; bronchopulmonary dysplasia; risk factor; Nomogram prediction model

新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome，NRDS）是因肺表面活性物质（pulmonary surfactant，PS）缺乏所致，以生后不久出现呼吸窘迫并进行性加重为特征的临床综合征。辅助生殖技术和新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit，NICU）诊疗技术的进步，减轻了 NRDS 的严重程度，提升了 NRDS 的救治成功率，但 NRDS 仍然是威胁早产儿生命健康的首要疾病，病死率达 30%[1]。NRDS 患儿常需进行机械通气，更易损伤未成熟的支气管和肺泡，导致肺发育停滞及气道重塑，最终进展为危及生命的并发症如支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia，BPD）[2]。据报道，极早产儿 BPD 的全球发病率在 10%~89%[3]，并可能呈上升趋势[4]。患有 BPD 的早产儿继发哮喘的风险显著增加[5]，晚年易患慢性阻塞性肺疾病[6]，并且与死亡率、神经发育障碍、医疗费用增加有关[7]。目前临床尚无治疗 NRDS 患儿并发 BPD 的特效方案，临床预防也以经验性治疗及护理为主，效果较为局限[8]。国内对 NRDS 患儿发生 BPD 多集中在危险因素调查，风险预测模型的研究较少，本研究通过分析 NRDS 患儿发生 BPD 的影响因素，构建 NRDS 患儿发生 BPD 的风险预测模型，可为临床医护人员早期识别 BPD 并提供预防措施提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将 2019 年 9 月至 2023 年 6 月出生并于生后 24 h 内转入赣南医科大学第一附属医院 NICU，确诊 NRDS 的患儿作为研究对象。纳入标准：①患儿监护人知情同意；②入院时间<24 h；③符合 NRDS 诊断标准。排除标准：①住院期间未确诊 BPD 前死亡、放弃治疗或自动出院；②遗传代谢性疾病及严重先天性畸形疾病造成氧依赖；③临床资料欠完善。

符合所有纳入标准、无任一项排除标准的患儿再按照 BPD 的诊断标准，分为单纯 NRDS 组及 NRDS 合并 BPD 组。

NRDS 诊断标准参照《实用新生儿学》（第 4 版）诊断标准：①病史：生后 6~12 h 内出现进行性呼吸困难。②临床表现：生后不久出现呼吸急促，呼吸频率>60 次/min，呼气性呻吟，吸气时三凹征，继而出现呼吸不规则、呼吸暂停、青紫和呼吸衰竭；③X 线胸片：提示有毛玻璃样改变及支气管充气征[9]。

BPD 诊断标准参照 2001 年美国国家儿童健康和人类发展研究所（National Institute of Child Health and Human Development，NICHD）制定的诊断标准：生后任何形式氧依赖[吸入氧浓度（FiO_2）>21%]超过 28 d 的新生儿[10]。

1.2 方法

临床资料收集包括：①患儿的基础临床特征，包括：胎龄、性别、出生体质量、是否多胎、出生方式、1 min 及 5 min Apgar 评分；②治疗方式，主要是气管插管次数、持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）时间、有创机械通气（invasive mechanical ventilation，IMV）时间；③入院后相关检验指标：C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白细胞计数（white blood cell count，WBC）、血红蛋白（hemoglobin，HB）、血小板计数（platelet count，PLT）、中性粒细胞与淋巴细胞比率（neutrophil to lymphocyte ratio，NLR）、降钙素原（procalcitonin，PCT）、白蛋白、PH 值、氧分压、二氧化碳分压、全血剩余碱、乳酸、肌酐；④住院期间相关并发症，包括：新生儿坏死性小肠结肠炎（neonatal necrotizing colitis enteritis，NEC）、肺动脉高压（pulmonary hypertension，PH）、颅内出血、低蛋白血症、新生儿窒息、肺出血、脓毒血症、气胸；⑤患儿母亲孕期的临床资料，包括妊娠糖尿病（gestational diabetes，GD）、胎膜早破、羊水污染。

1.3 统计学方法

所有数据的统计分析均使用 R 语言软件（版本 4.3.0）进行分析处理，检验水准 α=0.05。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较用 t 检验，非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用率、构成比等形式表达，组间比较应用卡方检验或 Fisher 确切概率法比较。单因素分析得到具有统计学差异的变量（P<0.05）。采用 R 软件加载 corrplot 包，对变量进行相关性分析，绘制相关性热图，相关系数绝对值在 0.3 以下，认为没有相关性，相关系数在 0.3~0.8，认为有相关性，大于 0.8 有强相关性并进行显著性检验。通过 R 语言加载 Matrix 和 glmnet 包，利用套索回归分析（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）优化筛选，对筛选得到的变量进行多因素 logistic 回归分析，最后得到构建预测 NRDS 患儿 BPD 发病概率模型的独立高危因素。通过 R 语言加载 rms 包，运用 Nomogram 函数将预测因子进行整合，转化为可视化的预测 NRDS 患儿发生 BPD 的 Nomogram 预测模型。通过加载 car、tcltk、pROC 以及 glm 包，使用 Bootstrap 方法对样本进行 1 000 次重抽样进行内部验证。通过 R 语言加载 rms 包，使用 calibrate 函数构建预测

BPD发病风险的列线图校准图来评估该列线图的准确性。

2 结 果

2.1 NRDS患儿发生BPD的单因素分析

本研究共收集单纯NRDS组271例，NRDS合并BPD组107例，共378例。2组患者在各指标上的差异检验结果见表1。其中气管插管次数、低蛋白血症、新生儿窒息、出生方式、PH值、氧分压、二氧化碳分压、1 min Apgar评分、5 min Apgar评分、出生体质量、胎龄、CPAP时间、IMV时间、WBC、肌酐、白蛋白的组间差异有统计学意义。如图1所示，显示不同变量间的相关性。图2和图3显示变量的预测效能尚可。

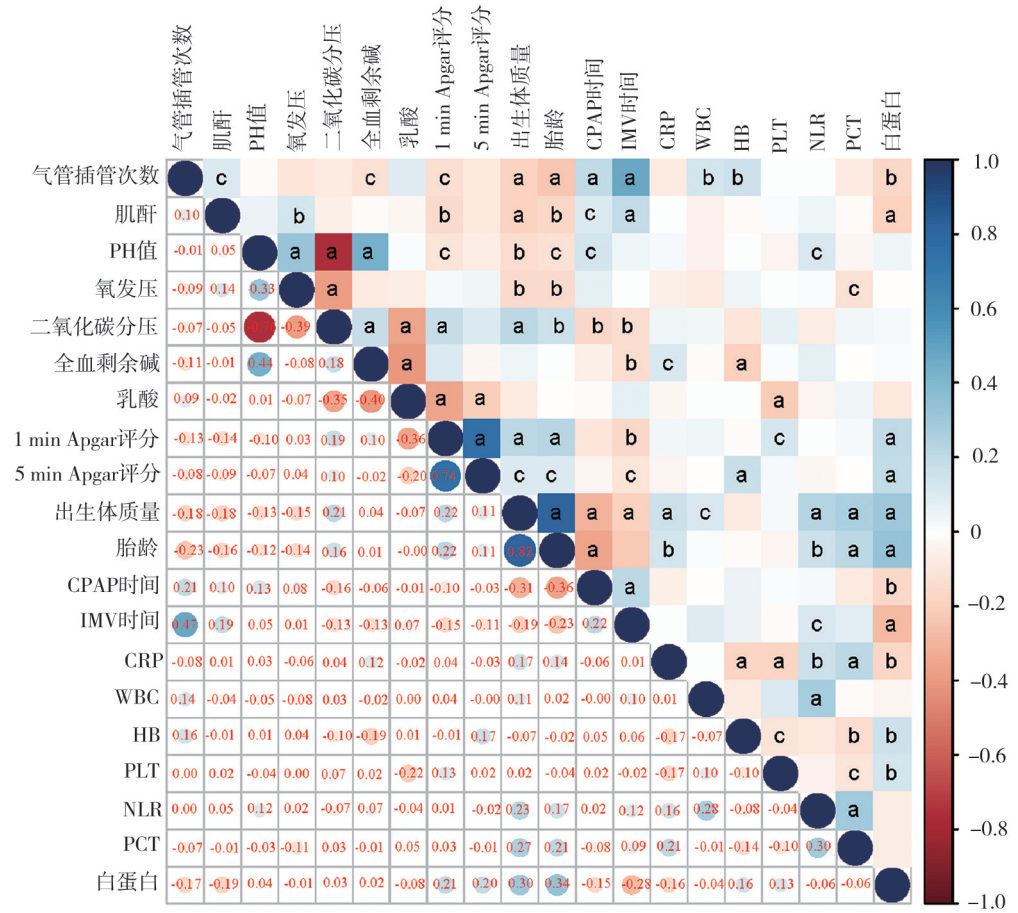
表1 NRDS组与NRDS合并BPD组临床资料的单因素分析[n,%;$M_d(P_{25},P_{75})$;$\bar{x}\pm s$]

项目	总数(n=378)	单纯NRDS组(n=271)	NRDS合并BPD组(n=107)	$\chi^2/Z/t$值	P值
性别				0.001	0.971
女	139(37)	99(37)	40(37)		
男	239(63)	172(63)	67(63)		
出生方式				4.769	0.029
剖宫产	205(54)	157(58)	48(45)		
顺产	173(46)	114(42)	59(55)		
是否多胎				0.218	0.640
否	307(81)	218(80)	89(83)		
是	71(19)	53(20)	18(17)		
出生体质量(g)	1 645(1 272.50,2 000.00)	1 820(1 440.00,2 200.00)	1 350(1 140.00,1 510.00)	−8.509	<0.001
胎龄(周)	32(30.29,33.57)	32.71(31.14,34.29)	30.29(28.78,31.50)	−8.628	<0.001
1 min Apgar评分	8(6,9)	8(6,9)	7(5,9)	−3.550	<0.001
5 min Apgar评分	9(8,10)	10(8,10)	9(8,10)	−2.491	0.013
胎膜早破				0.026	0.873
否	268(71)	191(70)	77(72)		
是	110(29)	80(30)	30(28)		
羊水污染					0.572[a]
否	362(96)	258(95)	104(97)		
是	16(4)	13(5)	3(3)		
GD				0.046	0.831
否	329(87)	237(87)	92(86)		
是	49(13)	34(13)	15(14)		
NEC				0.966	0.326
否	349(92)	253(93)	96(90)		
是	29(8)	18(7)	11(10)		
PH				0.731	0.392
否	360(95)	256(94)	104(97)		
是	18(5)	15(6)	3(3)		
脓毒血症				0.095	0.757
否	278(74)	201(74)	77(72)		
是	100(26)	70(26)	30(28)		
颅内出血				1.192	0.288
否	337(89)	245(90)	92(86)		
是	41(11)	26(10)	15(14)		
低蛋白血症				25.097	<0.001
否	124(33)	110(41)	14(13)		
是	254(67)	161(59)	93(87)		
新生儿窒息				9.896	0.002
否	246(65)	190(70)	56(52)		
是	132(35)	81(30)	51(48)		
肺出血					0.169[a]
否	361(96)	256(94)	105(98)		
是	17(4)	15(6)	2(2)		
气胸					0.250[a]
否	363(96)	258(95)	105(98)		
是	15(4)	13(5)	2(2)		
PH值	7.33±0.11	7.32±0.11	7.36±0.10	−3.638	<0.001

续表

项目	总数（n=378）	单纯NRDS组（n=271）	NRDS合并BPD组（n=107）	$\chi^2/Z/t$值	P值
氧分压（mmHg）	94（51.00，150.00）	88（46.00，147.50）	117（66.00，161.00）	−2.524	0.012
二氧化碳分压（mmHg）	42.28 ± 14.11	44.04 ± 14.37	37.79 ± 12.41	3.954	<0.001
全血剩余碱（mmol/L）	−4.1（−6.50，−1.60）	−4.1（−6.60，−1.50）	−4.1（−6.50，−1.90）	−0.326	0.744
乳酸（mmol/L）	2.4（1.60，3.80）	2.3（1.60，3.80）	2.6（1.70，3.85）	−0.828	0.408
CRP（mg/L）	0.79（0.79，2.81）	0.79（0.78，2.88）	0.79（0.79，2.64）	−0.217	0.828
WBC（×10^{9}个/L）	9.5（6.42，12.72）	9.7（6.71，13.12）	8.42（5.64，11.77）	−2.156	0.031
HB（g/L）	165.5（147.25，181.75）	166（148.00，181.00）	164（146.50，184.50）	−0.063	0.950
PLT（×10^{9}个/L）	229（188.50，278.00）	229（186.00，273.50）	232（199.00，289.50）	−1.035	0.301
NLR	2.08（1.16，3.40）	2.04（1.09，3.47）	2.1（1.33，3.23）	−1.008	0.314
PCT（ng/mL）	0.33（0.19，1.29）	0.31（0.17，2.04）	0.4（0.23，1.01）	−1.476	0.140
肌酐（μmol/L）	60（50.00，74.00）	62（52.00，75.00）	55（48.00，69.00）	−2.658	0.008
白蛋白（g/L）	29.7（27.52，32.40）	30.5（27.80，33.30）	28.9（27.30，30.65）	−3.497	<0.001
气管插管次数（次）					<0.001[a]
0	146（39）	117（43）	29（27）		
1	183（48）	132（49）	51（48）		
2	35（9）	18（7）	17（16）		
3	11（3）	4（1）	7（7）		
4	1（0）	0（0）	1（1）		
5	2（1）	0（0）	2（2）		
CPAP时间（d）	5.46（1.96，15.03）	3.41（1.07，7.06）	19.81（10.08，28.13）	−10.194	< 0.001
IMV时间（d）	1.73（0，5.13）	0（0，3.34）	5.23（1.92，8.41）	−7.793	< 0.001

注：a为经Fisher检验计算得到的P值



注：a，P<0.001，b，P<0.01，c，P<0.05，相关系数展示相关性的大小，红色表示负相关，蓝色表示正相关

图1　变量间的相关性热图

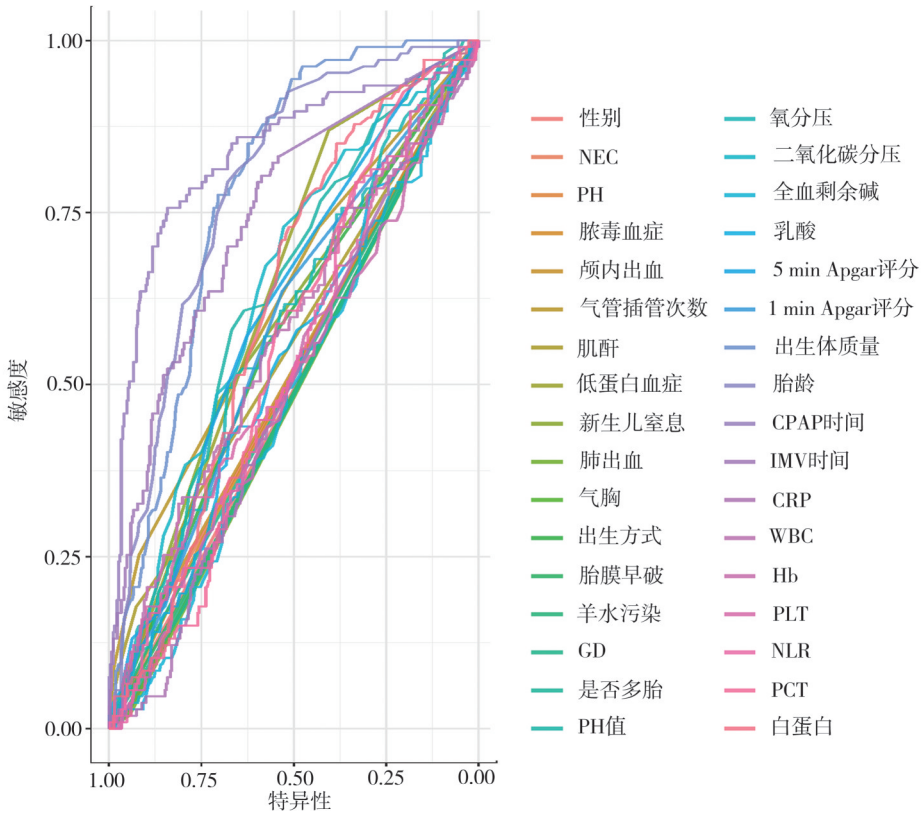


图2　多变量的受试者工作曲线

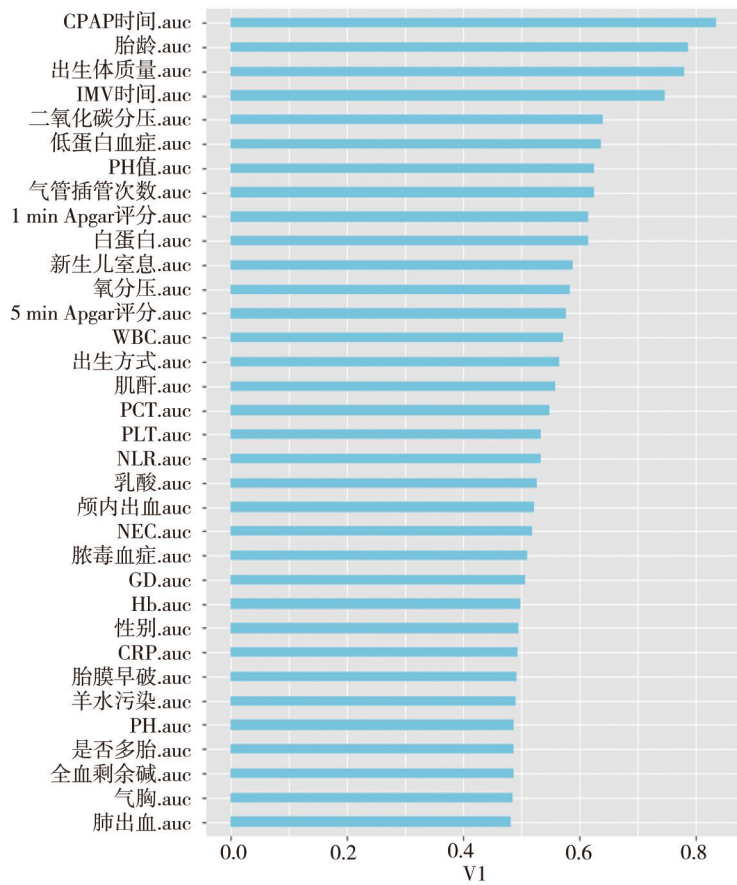
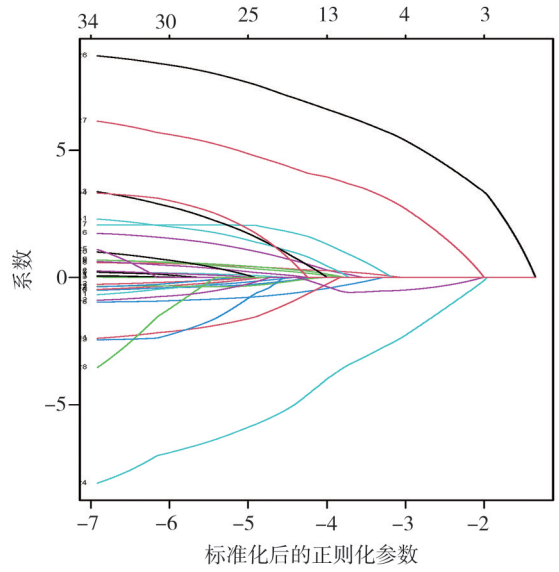


图3　变量的受试者工作曲线下面积值

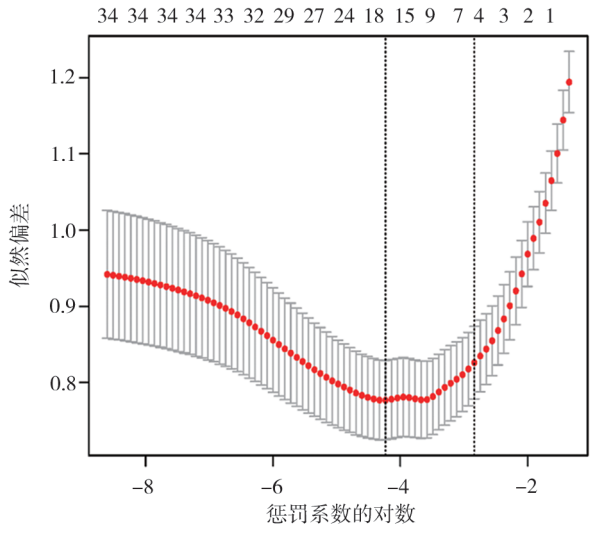
2.2 LASSO 回归筛选预测 NRDS 患儿发生 BPD 风险的高危因素指标

如图 4 所示，随着参数 log λ 的不断增大，回归系数不断收敛，最终收敛为 0。如图 5 所示，右边虚线为 λ1.se，对应的变量数量是 4，意思是 λ min 右侧的 1 个标准误。在该 λ 取值下，构建模型的拟合效果也很好，同时纳入方程的变量更少，模型更简单。最终缩减为 4 个与 NRDS 发生 BPD 相关的高危因素，分别是：胎龄、出生体质量、CPAP 时间、IMV 时间。



注：本研究纳入了 34 个变量，每 1 条曲线代表了每 1 个自变量系数的变化轨迹，纵坐标是系数的值，下横坐标是 log λ，上横坐标是此时模型中非零系数个数

图 4 回归系数路径图



注：X 轴是惩罚系数的对数 log(λ)，Y 轴是似然偏差；图上 2 条虚线，代表 2 个特殊的 log(λ) 值；左边虚线为 λ min，意思是偏差最小时的 λ

图 5 LASSO 回归的交叉验证曲线

2.3 多因素 logistic 回归分析

将 LASSO 回归筛选得到的 4 个高危因素进行多因素 logistic 回归分析。如下表 2 所示，胎龄因素对模型的构建无统计学意义，予以排除；而出生体质量（*OR*=0.998，95%CI=0.997~0.999，*P*=0.001）、CPAP 时间（*OR*=1.128，95%CI=1.093~1.164，*P*=0.000）、IMV 时间（*OR*=1.121，95%CI=1.056~1.090，*P*=0.000）是 NRDS 患儿发生 BPD 的独立高危因素。

表 2 NRDS 患儿发生 BPD 风险的多因素 logistic 回归分析

变量	B	标准误	瓦尔德	显著性	Exp（B）	EXP(B)的95%CI	
						下限	上限
出生体质量	−0.002	0.001	10.090	0.001	0.998	0.997	0.999
胎龄	−0.021	0.099	0.047	0.828	0.979	0.807	1.188
CPAP时间	0.120	0.016	55.673	0.000	1.128	1.093	1.164
IMV时间	0.114	0.030	14.184	0.000	1.121	1.056	1.190
常量	0.616	2.702	0.052	0.820	1.851		

2.4 构建 NRDS 患儿 BPD 发病风险的 Nomogram 预测模型

通过多元 logistic 回归得到出生体质量、CPAP 时间、IMV 时间作为预测 NRDS 患儿 BPD 发病风险的因子（如图 6 所示）。每个变量在相应的线段上的刻度代表它的取值范围，每个变量在不同取值下对应 1 个单项分数，将各个变量的单项分数相加后得到总分，总分可对应 BPD 的发生概率。如出生体质量 1 500 g 对应 62 分，CPAP 时间 15 d 对应 20 分，IMV 时间 20 d 对应 25 分，总分得 107 分，对应 BPD 发病风险 70%。

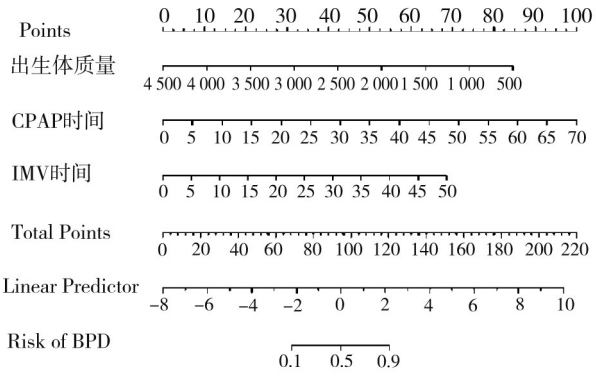


图 6 NRDS 患儿发生 BPD 的 Nomogram 预测模型

2.5 内部验证评估 NRDS 患儿 BPD 发病风险的 Nomogram 预测模型的区分度

如图 7 所示，对模型进行受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）分析，其曲线下面积（area under curve，AUC）=0.906（95%CI=0.877~0.938）。使用 Bootstrap 方法对样本进行 1 000 次重抽样进行内部验证，其 AUC=0.90（95%CI=0.807~1.000）。表明该模型具有较好的区分度。

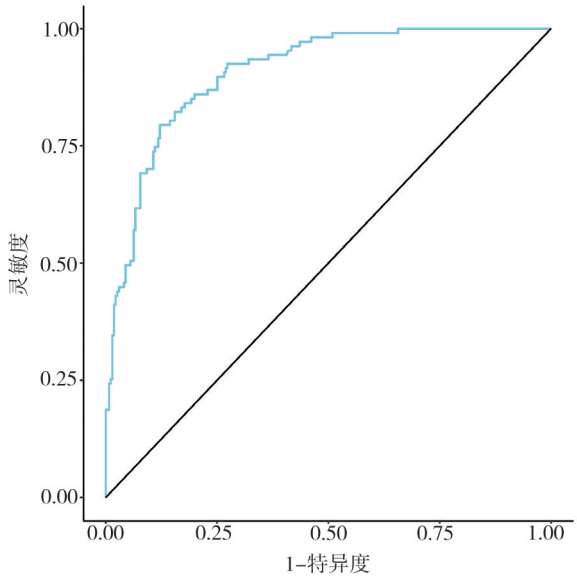


图7　预测NRDS患儿BPD发病概率的受试者工作曲线

2.6　评估NRDS患儿BPD发病风险的Nomogram预测模型的准确度

如图8所示，建立校准曲线对模型进行准确度评价。图中横轴表示预测BPD发生的概率，纵轴表示实际BPD发生的概率，对角线代表完美的理想模型曲线，以虚线表示，实线部分代表本预测模型。实线与虚线之间的拟合越接近，则说明该预测模型效果较好。本模型具有良好的准确度。

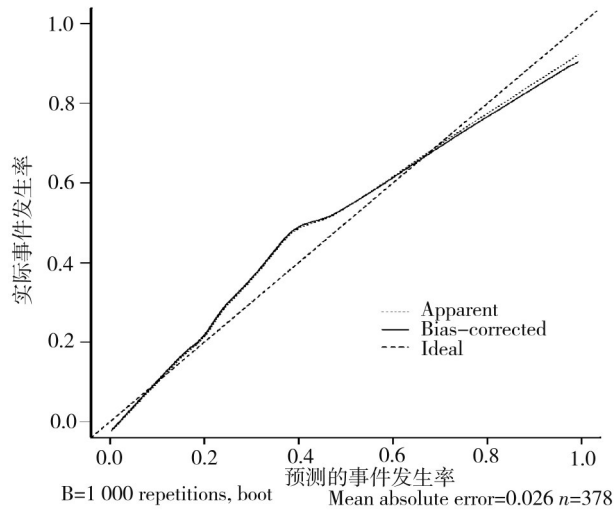


图8　预测NRDS患儿BPD发病概率的校准曲线

3　讨　论

Nomogram预测模型是统计学上的一种图形数学模型，是一种基于回归预测的可视化展示，已广泛用于各种疾病的诊断以及预后的预测[11]。目前国内外已经开展了关于BPD风险预测模型的研究[12-13]。这些预测模型的应用，在一定程度上促进了医务工作者早期识别急危重症的发生，具有一定的临床价值。然而，部分预测模型的预测指标不易获取，适用性有待进一步评估。NRDS是一种危重急症，NRDS患儿BPD的患病率为14%~29%，一旦发生NRDS，病死率极高[14]。对于NRDS患儿发生BPD的风险预测模型研究较少，因此，本研究建立了NRDS患儿BPD发病风险的Nomogram预测模型，最终的模型纳入3个变量：出生体质量、CPAP时间、IMV时间。模型的预测因子在临床上容易获得，方便医务人员早期识别BPD高风险的NRDS患儿，有一定的临床意义，模型也具有良好的区分度、准确度。

肺的发育包括解剖结构发育、生理生化功能等多方面，主要经历胚胎期、假腺体期、小管期、囊泡期以及次级隔膜在肺泡期分隔囊泡的阶段，各个分期相互配合，多细胞活动相互协调，共同促进复杂生命体的形成[15]。低出生体质量儿的肺发育往往不成熟，如果由于早产的原因，肺的发育处于假腺管期，远端上皮原始细胞不能继续分支形成导气部，此后无法进入肺泡分化期，阻碍正常的肺泡上皮祖细胞分化为Ⅰ型和Ⅱ型上皮细胞，原发性的PS分泌不足，无法有效降低肺泡表面张力，肺泡和间质明显水肿，肺透明膜形成，容易形成肺不张甚至广泛的肺气肿，支气管黏膜的坏死和修复使气道充满细胞碎片，最终造成肺纤维化的发生。肺发育不成熟成为BPD发病机制中重要的因素之一。有学者表明，低出生体质量儿发生NEC、BPD等并发症的风险明显更高，这些患儿因此而死亡的几率大大增加[16]。本研究的结果表明，出生体质量低的NRDS患儿发生BPD的风险更大，这与先前的研究结果一致。在肺发育不成熟的基础上，由于接受长时间的氧疗及机械辅助通气，肺部炎症应激反应带来的氧中毒、气压伤、容量伤以及各种大量结构简单的肺泡形成，造成肺微血管的发育受阻或停滞，肺血管的生成异常及肺间质结构的受损等都增加低出生体质量儿BPD的发生风险[17]。近年来低出生体质量儿的比例呈增长趋势，相关研究表明，低出生体质量是BPD发生的高危因素之一，符合本研究的观点[18]。部分低出生体质量患儿因无法协调吸吮和吞咽功能，常需要留置胃管进行鼻饲或进行静脉高营养的治疗，尤其是其各脏器的器官发育和功能并未成熟，适应外界环境的能力差，容易出现一系列并发症，导致多器官功能不全、抵抗力低下等健康问

题[19]。本研究的结果表明，注重低出生体质量患儿的管理，尤其是低出生体质量的NRDS患儿的管理，有助于预防BPD的发生。此外，有学者表明，与标准NICU护理相比，对低出生体质量儿适当增加家庭参与的护理可提高体重追赶速度、神经行为检查得分、主要或完全母乳摄入量，并降低BPD的发生[20]。因此，应重视患儿出生早期肠内营养时机及肠外营养技术的普及和成熟，根据相应的胎龄、出生体质量、肺部病理情况决定最适合于低出生体质量的NRDS患儿的治疗护理策略。

近年来，无创呼吸支持越来越多地用于代替插管呼吸机支持来治疗新生儿疾病，特别是对于有BPD风险的极低出生体质量婴儿，非侵入性支持的最佳方法和模式仍然不确定[21]。CPAP是NRDS患儿推荐的一线防治方法，通过使气道持续保持正压，改善氧合并稳定肺泡以减少PS消耗，减轻上气道和小气道塌陷，改善通气/血流比值，达到增加呼吸驱动、减少呼吸做功的目的[22]。然而，胎龄较早的NRDS患儿肺发育尚处于早期，肺泡化及肺血管形成明显受阻，原本应该在宫内发育成熟的肺离开适宜发育的微环境，各种免疫和炎症细胞与肺实质细胞间的信号通路发生改变，感染、机械辅助通气等外在诱因的共同作用使NRDS患儿发生BPD的风险增加[23]。在NRDS患儿应用CPAP时，若鼻塞固定长时间压迫局部，容易造成鼻黏膜、鼻中隔组织坏死，长期的通气又造成气道的干燥，影响气道黏膜纤毛清除功能，气道的分泌物聚集，气道黏膜发生炎症反应甚至坏死，这都增加NRDS患儿发生BPD的风险[24]。这与本研所显示的结果相一致，CPAP持续时间长的NRDS患儿发生BPD的风险更高。因此，应严密监测患儿的病情变化，及时撤离CPAP，同时保证CPAP撤离后及时地治疗，提供低水平持续气道压力，以利于恢复患儿的肺容积[25]。此外，IMV是治疗重度NRDS患儿的常用方法，使用MV和患儿死亡率的增加以及气胸的发生相关，相关研究表明，IMV持续时间较长是中度至重度BPD风险增加的原因[26]。这与本研究的观点相一致，IMV时间长的NRDS患儿发生BPD的风险增加。在患儿进行IMV的过程中，气管插管相关的革兰阴性定值菌容易产生败血症，IMV带来的高压力也可损伤肺泡上皮细胞、肺毛细血管内皮细胞、基底膜等，致使肺泡萎陷、血管发育障碍、基底膜破裂以及肺间质受损，液体渗漏至肺泡腔引起炎症因子释放，除造成PS灭活外，部分气管、支气管甚至终末肺泡损伤塌陷。部分NRDS患儿病情相对严重，脱氧困难，IMV治疗同时需接受高浓度氧疗，可生成大量毒性物质氧自由基，随着IMV时间延长，患儿氧合功能降低，肺发育迟缓，增加BPD发生的风险[27]。此外，NRDS患儿自身的肺间质和肺泡结构不成熟，肺弹力纤维和结缔组织发育不全，肺顺应性高，机械通气引发BPD的过程不仅破坏正常的肺发育，对肺功能也可能产生持久影响，尤其是气流受限，胎儿期的肺功能损害与未来阻塞性气道疾病的发生密切相关[28]。因此，应重视NRDS患儿BPD的预防，及早撤离机械辅助通气，确定最合适的压力水平，适当的振动压使肺泡均匀膨胀，促进肺泡壁上的PS均匀分布，以提高外源性PS的效能，减缓PS的灭活[29]。对于低出生体质量的NRDS患儿应早期积极管理，在使用机械通气时，要严格把握CPAP及IMV指征，在恰当时机选择更优的通气模式，通过容量控制、高频振荡等方式避免大潮气量，减少IMV时间以提高产儿通气功能，及时发现和纠正设备故障，做好呼吸机回路管道和接头的消毒，使机械通气的临床应用更加规范化，尽可能保障NRDS患儿的预后及生活质量。

综上所述，本研究回顾性分析NRDS患儿的相关病历资料，构建BPD风险预测模型并进行验证，纳入指标简单，在临床工作中易于获取，有助于临床医生早期预测NRDS患儿发生BPD的风险。现阶段临床针对低出生体质量儿尚无特效干预手段，多从积极预防早产、缩短CPAP时间以及IMV时间等方面着手，以期降低NRDS患儿BPD的发生风险。此外，本预测模型有一定的局限性。首先，预测模型的建立是基于在本院进行的一项回顾性研究，是否适用于其他地区或国家有待验证，缺乏外部数据验证及多中心验证。其次，对于治疗NRDS患儿的治疗药物、胎龄的分层分析等没有包括在本研究中，后续将进行多中心的研究，进一步扩大样本量，以得到更具有普适性的结果。

参 考 文 献

[1] Yismaw AE, Gelagay AA, Sisay MM, et al. Predictors of time to recovery of preterm neonates with respiratory distress syndrome admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit North West Ethiopia[J]. PLoS One, 2022, 17(10): e0275366.

[2] Dou C, Yu YH, Zhuo QC, et al. Longer duration of initial invasive

mechanical ventilation is still a crucial risk factor for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a multicentrer prospective study[J]. World J Pediatr, 2023, 19(6): 577-585.

[3] Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, et al. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(11): 1721-1731.

[4] Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(4): 421-424.

[5] Sun T, Yu HY, Yang M, et al. Risk of asthma in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2023, 19(6): 549-556.

[6] Deolmi M, Decarolis NM, Motta M, et al. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease: prenatal and early life risk factors[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(3): 2294.

[7] Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. BMJ, 2021, 375: n1974.

[8] Onland W, van de Loo M, Offringa M, et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 3(3): CD010941.

[9] 《实用新生儿学》第4版出版[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(6): 457.

The 4th edition of Practical Neonatology was published[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2013, 8(6): 457.

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

[11] Jalali A, Alvarez-Iglesias A, Roshan D, et al. Visualising statistical models using dynamic nomograms[J]. PLoS One, 2019, 14(11): e0225253.

[12] 徐玲儿, 毛利丹, 袁圣福, 等. 预测低出生体质量早产儿支气管肺发育不良列线图模型的建立及评估[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(10): 1834-1837.

Xu LE, Mao LD, Yuan SF, et al. Establishment and evaluation of nomogram model for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants with low birth weight[J]. Matern Child Health Care China, 2023, 38(10): 1834-1837.

[13] Romijn M, Dhiman P, Finken MJJ, et al. Prediction models for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: ASystematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr, 2023, 258: 113370.

[14] Rutkowska M, Hożejowski R, Helwich E, et al. Severe bronchopulmonary dysplasia - incidence and predictive factors in a prospective, multicenter study in very preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(12): 1958-1964.

[15] 吴怡玲, 芦 惠, 张志群. 营养与支气管肺发育不良关系研究进展[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2020, 35(2): 148-152.

Wu YL, Lu H, Zhang ZQ. Research progress on the relationship between nutrition and bronchopulmonary dysplasia[J]. Chin J Neonatol, 2020, 35(2): 148-152.

[16] Shin JE, Yoon SJ, Lim J, et al. Pulmonary surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in neonates: a nationwide epidemiological study in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(32): e253.

[17] 徐儒政, 姜 旭, 孙 斌. 胎龄<32周早产儿支气管肺发育不良临床特点[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(6): 420-424, 430.

Xu RZ, Jiang X, Sun B. Clinical characteristics of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with gestational age 32 weeks[J]. J Clin Pediatr, 2022, 40(6): 420-424, 430.

[18] Yao Q, Shen QL, Huang GY, et al. Relationship between bronchopulmonary dysplasia phenotypes with high-resolution computed tomography score in early preterm infants[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 935733.

[19] Huang J, Lin XZ, Zheng Z, et al. Influencing factors for the development and severity of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with a gestational age of <32 weeks and a birth weight of <1 500 G[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2022, 24(12): 1326-1333.

[20] North K, Whelan R, Folger LV, et al. Family involvement in the routine care of hospitalized preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatrics, 2022, 150(Suppl 1): e20220570920.

[21] Yoder BA, Albertine KH, Null DM Jr. High-frequency ventilation for non-invasive respiratory support of neonates[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(3): 162-173.

[22] Radicioni M, Leonardi A, Lanciotti L, et al. How to improve CPAP failure prediction in preterm infants with RDS: a pilot study[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(3): 709-716.

[23] Dobryanskyy DO, Menshykova AO, Salabay ZV, et al. Neonatal preterm respiratory care in Ukraine: an observational study of outcomes in relation to timing and methods of surfactant treatment[J]. Am J Perinatol, 2022, 39(8): 889-896.

[24] Fischer HS, Schmölzer GM, Cheung PY, et al. Sustained inflations and avoiding mechanical ventilation to prevent death or bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis[J]. Eur Respir Rev, 2018, 27(150): 180083.

[25] Abdallah Y, Mkony M, Noorani M, et al. CPAP failure in the management of preterm neonates with respiratory distress syndrome where surfactant is scarce. A prospective observational study[J]. BMC Pediatr, 2023, 23(1): 211.

[26] Lyu CG, Kang CZ, Yang J, et al. Problems and strategy of further development of Chinese medicinal materials with edible values[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(24): 6810-6816.

[27] Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Mortality, In-hospital morbidity, care practices, and 2-year outcomes for extremely preterm infants in the US, 2013-2018[J]. JAMA, 2022, 327(3): 248-263.

[28] Pulakka A, Risnes K, Metsälä J, et al. Preterm birth and asthma and COPD in adulthood: a nationwide register study from two Nordic countries[J]. Eur Respir J, 2023, 61(6): 2201763.

[29] Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 10(10): CD002271.

（责任编辑：周一青）