

# 新生儿血小板输注研究进展

王楠<sup>1</sup>, 张勤<sup>2</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研工部, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院新生儿科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月23日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月24日

## 摘要

新生儿血小板减少症是新生儿科较常见的可致严重出血风险增加的疾病之一, 因其高发病率及与严重出血的相关性, 威胁着新生儿的生命安全。输注血小板是升高血小板计数最直接有效的措施, 由于成人与新生儿血小板的生理差异, 不能简单将成人血小板输注阈值( $20 \times 10^9/L$ )应用于新生儿。目前国际上尚无明确的关于新生儿需要输注血小板的血小板计数的统一指南, 于是研究对新生儿进行血小板输注不同阈值对疾病预后及相关并发症的影响, 对制定专科指南意义重大。本文主要综述新生儿血小板输注的临床实践及不同血小板输注阈值对疾病的影响, 旨在为临床诊疗决策及指南制定提供新的方向。

## 关键词

新生儿, 血小板计数, 严重出血风险, 血小板输注阈值

# Research Progress in Platelet Transfusion in Neonates

Nan Wang<sup>1</sup>, Qin Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate Student Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Neonatology Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Nov. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 24<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Neonatal thrombocytopenia is one of the most common diseases in neonatology that can increase the risk of severe bleeding. Due to its high incidence and correlation with severe bleeding, it threatens the life safety of neonates. Platelet infusion is the most direct and effective measure to increase platelet count. Due to the physiological difference of platelet between adults and neonates, the adult platelet infusion threshold ( $20 \times 10^9/L$ ) cannot be simply applied to neonates. At

文章引用: 王楠, 张勤. 新生儿血小板输注研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18301-18306.

DOI: 10.12677/acm.2023.13112569

present, there is no clear unified guideline for platelet count in neonates that need platelet transfusion in the world. Therefore, the study on the influence of different thresholds of platelet transfusion in neonates on disease prognosis and related complications is of great significance for the formulation of specialized guidelines. This article mainly reviews the clinical practice of platelet transfusion in neonates and the influence of different platelet transfusion thresholds on diseases, in order to provide a new direction for clinical diagnosis and treatment decision-making and guideline formulation.

## Keywords

Newborn, Platelet Count, Risk of Severe Bleeding, Platelet Infusion Threshold

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 新生儿血小板减少症治疗现状

血小板自受精 5 周后出现,并随着孕周的增长逐渐增加,在妊娠前 3 月结束,达到平均  $150 \times 10^9/L$ ,孕 22 周达正常成人值,因 22 周为国内外新生儿可以存活的最低胎龄,所以新生儿血小板计数通常应在  $150 \sim 450 \times 10^9/L$  之间,因此,定义静脉血标本或血涂片血小板计数  $< 150 \times 10^9/L$  为新生儿血小板减少症 [1] (轻度:  $100 \sim 149 \times 10^9/L$ ; 中度:  $50 \sim 99 \times 10^9/L$ ; 重度:  $< 50 \times 10^9/L$ )。

引发新生儿血小板减少的病因各不相同,常见包括妊娠期高血压疾病(HDP)、孕母免疫性疾病、围生期感染性疾病等,患儿常无明显出血表现,临床上常见的临床表现包括:皮肤黏膜出血点、瘀斑、消化道出血、脑室出血、肺出血等。FARLEY [2] 等人通过对小鼠模型的最新实验研究证实,造血系统缺陷主要表现为血小板产生障碍的表型为  $Nfe2^{-/-}$  的实验组小鼠,与表型正常的  $Nfe2^{+/+}$  的对照组相比,其最终发生脑内出血的概率为 100%,并且出血的空间模式随着宫内发育的时间持续演变。由此得,在胎儿和新生儿中,血小板是维持脑血管完整性以防止出血所必需的,并且脑出血的位置取决于发育过程中血小板减少的发生时间,换言之,不同胎龄发生的血小板减少会导致不同区域的脑出血的发生。这项小鼠研究所提示的胎儿和新生儿血小板减少相关 ICH 发生的大脑区域,在人类中可能导致神经损伤。建立脑血管系统不需要血小板,但血小板在整个产前和新生儿发育过程中对保持其完整性至关重要,并证明了在重要大脑区域(神经节隆起、大脑皮层和小脑)内的出血是由血小板减少症的小鼠发育时期所影响的,出血的空间模式随着发育时间的推移不断演变。这些发现证实血小板减少症足以导致脑室内出血(ICH)。虽然至今仍没有相关人类研究明确表明严重血小板减少症与新生儿出血性疾病的确切因果,但 STANWORTH [3] 等人的研究中,发生严重血小板减少的新生儿 87%胎龄中位数为 27 周,发生率随着出生后年龄的增加而降低,小出血或大出血的新生儿在出血前的计数最低,而无出血的新生儿在血小板减少发作期间的计数最低。

新生儿血小板减少症的主要治疗原则为治疗原发病,解除诱因,防治出血[4]。现有的治疗血小板减少的方法主要包括:输注血小板、输注丙种球蛋白、糖皮质激素、其他生物制剂等,而血小板输注是治疗严重新生儿血小板减少症的特异性治疗方法。血小板输注对明确发生血小板减少和活动性出血的新生儿是有临床意义的治疗手段,输注血小板阈值通常基于新生儿血小板计数、严重出血性疾病的发生及其风险评估。由于新生儿发育不成熟、凝血及血小板功能较差等群体特点,当其合并新生儿血小板减少症时出血风险较高,所以预防性的血小板输注在新生儿的发生率远高于儿童和成人[5]。但在没有发生明确

出血的情况下预防性的进行血小板输注仍存在多种争议。我国预防性血小板输注指标尚无统一标准,且各国指征各不相同,预防性的血小板输注对新生儿血小板减少症合并各种并发症的预后仍缺乏大量相关前瞻性研究。目前缺乏可靠的证据来指导临床实践,以确定新生儿血小板输注的理想阈值。国际上常见的血小板输注共识为:对于不出血的稳定新生儿,推荐阈值为  $20 \times 10^9/L$  至  $30 \times 10^9/L$ ,对于不出血的不稳定新生儿,推荐阈值为  $30 \times 10^9/L$  至  $50 \times 10^9/L$  [6] [7]。对于不稳定的早产儿,个体化的血小板输注阈值是必要的,而对于足月新生儿,各种研究均更倾向于限制性输血[8]。例如英国对新生儿血小板减少症的输血指南中建议以下情况可考虑血小板输注:① 血小板计数  $< 25 \times 10^9/L$  无出血新生儿(包括无出血且无 ICH 家族史的 NAIT 新生儿);②  $< 50 \times 10^9/L$  术前有出血、目前存在凝血功能障碍的新生儿,或有 NAIT 的新生儿,如果其兄弟姐妹之前患有 ICH;③  $< 100 \times 10^9/L$  有大出血或需要大手术(如神经外科)的新生儿[9]。

## 2. 新生儿血小板与成人的差异

新生儿和成人在血小板产生、功能、止血及出血方面存在的发育差异,所以单纯以血小板计数来定义血小板减少并确定输血阈值存在缺陷。这些差异在儿科输血医学中很重要,因为它们不仅严重影响临床医生做出的输血决定,而且还影响新生儿的预后。

血小板计数的增加有赖于巨核系的数量、大小和倍性,与成人相比,当需求增加时,新生儿巨核细胞不能充分扩大,只在数量上增加,其平均血小板体积(MPV)减少,血小板反应性较低,这意味着新生儿的血小板数目上调机制存在局限[10]。在 Anh T. P. Ngo 等人的研究中也指出,新生儿血小板对血小板激动剂(ADP、肾上腺素、凝血素、TXA<sub>2</sub>等)反应性低于正常成年人[11],但新生儿巨核细胞(MK)祖细胞在体外培养时比成人祖细胞具有更高的增殖潜力,并产生更大的巨核细胞集落,其特征是快速增殖、没有多倍体化、细胞质高度成熟的新生儿巨核细胞。此种机制满足胎儿和新生儿在快速生长期迅速扩大的骨髓(BM)空间和血容量的同时保持正常的血小板计数[12]。

新生儿和成人血小板之间存在的发育差异使新生儿血小板输注情况极为复杂。在 Patricia Davenport 的小鼠模型证实成人输血的血小板比内源性新生儿血小板更快地从循环中被移除,这可能是由于与免疫/内皮细胞相互作用的能力增强[13]。但具体这种作用对新生儿自身的影响尚未可知。

## 3. 血小板输注(PTXs)的风险和益处

将成人血小板输注到具有微妙平衡的相对低功能血小板的新生儿止血系统的影响现阶段知之甚少。并且血小板常用  $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  持续振摇的储存方式中可能发生的糖酵解、乳酸堆积等导致血小板的生理功能降低[14]。最终输注血小板成分后可能引发炎症作用、与血小板输注量相关的血流动力学变化、或二者兼而有之,再加上新生儿血管床的脆弱以及器官和脑血流的紊乱,可能导致各组织器官出血风险的增加。

新生儿血小板与成人血小板相比活性较低,因此尚不清楚成年人血小板输注新生儿是否会诱发微血栓形成[15]。此外,血小板具有显著的免疫和炎症作用。由于血小板输注产生不良反应(如死亡)的确切原因尚未确定,早产儿限制性血小板输注优于自由输注[16]。考虑到具有不同危险因素的患儿对不同的血小板输注阈值的治疗效果不同(如一个生后 2 天有血小板减少的早产儿,有机械通气、宫内生长迟缓和败血症等因素,可能有 20% 的出血风险;而一个生后 3 周血小板减少的新生儿在没有其他危险因素的作用下其出血风险接近于 0%;血小板输注预防出血的作用可能在前者是显著的,而在后者则无),即使是排除了患者之间的差异, Susanna F. Fustolo-Gunnink 等人的研究结果仍显示相较于  $50 \times 10^9/L$ ,  $25 \times 10^9/L$  的输血阈值适用于所有早产新生儿[17]。与  $25 \times 10^9/L$  相比,随机血小板输注阈值为  $50 \times 10^9/L$  的婴儿在校正 2 岁时死亡率更高或有明显的神经发育障碍[18]。这进一步支持了高预防性血小板输注阈值对早产儿造成伤害的证据。在随机分组后 28 天内,接受血小板计数阈值  $25 \times 10^9/L$  输注的患者的死亡率或大出血率

显著高于接受血小板计数阈值  $25 \times 10^9/L$  输注的患者[19]。

## 4. 血小板输注对不同合并症的影响

新生儿血小板输注与某些早产儿特有的疾病预后密切相关, 包括动脉导管未闭(PDA)、支气管肺发育不良(BPD)、坏死性小肠结肠炎(NEC)、早产儿视网膜病变(ROP), 并对早产儿的长期预后具有深远影响。

### 4.1. 对动脉导管未闭(Patent Ductus Arteriosus, PDA)的影响

一项小鼠实验表明: 血小板在动脉导管闭合过程中起着关键作用。Echtler 等人在研究中指出血小板可通过血栓形成促使 PDA 关闭[20]。然而, 这些发现在人类早产儿中的临床意义仍存在争议, 尚未在体内得到证实[21]。对人类新生儿血小板与动脉导管未闭的不同的研究结果各不相同, 一些研究表明, 血小板功能受损是早产儿动脉导管关闭失败的关键因素(并非血小板计数减少), 也有部分研究分析血小板减少是早产儿自发性 PDA 关闭失败和药物性 PDA 关闭失败的独立危险因素[22]。最近一项关于血小板输注的随机对照试验探讨了血小板计数减少与早产儿(小于 35 周胎龄) hsPDA 关闭失败之间的关联的临床意义, 结果并未显示自由输注与限制性血小板输注相比有任何益处, 但更高阈值的自由血小板输注组新生儿发生脑室内出血的概率显著增加[23]。

### 4.2. 对支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)的影响

BPD 又称新生儿慢性肺疾病, 是早产儿、尤其是及低出生体重儿(VLBW)或超低出生体重儿(ELBW)呼吸系统常见的疾病。极早早产儿(或称超未成熟儿, 为胎龄  $< 28$  周新生儿)如果氧气暴露超过 28 天, 则诊断 BPD, 我国某妇幼保健院的回顾性研究发现出生时较高的血小板计数会增加极早早产儿后续发生中重度 BPD 的风险[24]。现并无确切的病理生理机制解释, 但推测可能与血小板的促炎作用相关。一项涉及严重血小板减少症早产儿的大型、多中心随机试验研究结果表明, 在矫正胎龄 36 周时, 高阈值组血小板输注( $< 50 \times 10^9/L$ )较低阈值组血小板输注( $< 25 \times 10^9/L$ ) BPD 患儿的存活率高出 9%, 且高阈值组患儿出现死亡、大出血或两者同时发生的情况更多[19]。出生时高血小板计数、血小板输注对 BPD 的影响机制尚不清楚, 但可能包括炎症作用、血小板-中性粒细胞相互作用和血小板衍生生长因子导致的新生血管形成所致。

### 4.3. 对坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)的影响

NEC 是新生儿期一种严重的胃肠道疾病, 严重者可导致新生儿死亡, 存活患儿可一六短肠综合征、肠狭窄及神经系统发育异常等后遗症[25]。血小板减少症通常伴随 NEC, 是新生儿严重血小板减少症及进行血小板输注的主要病因之一。虽然血小板减少的严重程度与大出血的发生率无相关性, 但 NEC 相关的严重血小板减少(血小板计数  $< 60 \times 10^9/L$ )新生儿每天的出血事件比非 NEC 相关的严重血小板减少新生儿多 2 倍。患有 NEC 相关的中度至重度血小板减少症的婴儿通常需进行血小板输注(PTXs)治疗, 以减少出血的发生或严重程度。既往研究表明血小板输注与新生儿坏死性小肠结肠炎的不良结局相关, 因为凝血酶触发的血小板活化可能导致 NEC 的发病[26] [27]。但在一项关于患有 NEC 的极低出生体重婴儿的血小板输注发生率与死亡率之间关系的多中心研究结果得出结论, 血小板输注率与 NEC 婴儿死亡率的增加无关[19]。

### 4.4. 对早产儿视网膜病变(Retinopathy of Prematurity, ROP)的影响

ROP 是以干扰视网膜血管正常发育为特征的异常血管增生性疾病, 是早产儿常见并发症, 可能导致儿童失明[28], 是世界范围内儿童致盲的重要因素。国外的一项研究结果显示, 早产儿(尤其是胎龄  $< 34$

周的早产儿)血小板减少与严重 ROP 的发生密切相关[29]。且患儿 ROP 严重程度与多次血小板输注相关[30]。CURLEY A 等人的研究同样指出:不同血小板输注阈值(维持血小板计数  $\geq 25 \times 10^9/L$  与  $50 \times 10^9/L$ )在早产儿视网膜病变或早产儿视网膜病变的存活率方面,两实验组间无显著差异[19]。上述证实即不同的血小板输注阈值与 ROP 患儿的存活率间无明显关系,但多次血小板输注显著增加患儿 ROP 的严重程度。

综上,血小板输注在新生儿中介导短期和长期有害影响的机制尚不清楚。从生物学角度讲,血小板可能通过影响血流动力学、免疫、炎症、止血或血管生成而造成损害。这些可以解释死亡率增加或影响神经发育,并潜在地导致或加重上述早产儿特有的疾病。

## 5. 总结

在新生儿群体中,自由且宽泛的血小板输注阈值并不会减少血小板减少合并症所致的不良结局的发生,并且在一定程度上增加了患儿的死亡率,所以在临床工作中应更倾向于限制性的血小板输注,并且血小板输注阈值的确定不能孤立地依据血小板计数,应在现有输注阈值下,依据患儿临床表现更严格制定个体化的评估方案,减少因血小板输注造成的不良结局。目前尚无明确的评估方法,期待各位研究者更多的多中心及大样本量研究,制定更为科学、便捷的评估方法。

## 声明

所有作者均声明本研究不存在任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] Ferrer-Marin, F., Liu, Z.J., Gutti, R. and Sola-Visner, M. (2010) Neonatal Thrombocytopenia and Megakaryocytopoiesis. *Seminars in Hematology*, **47**, 281-288. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.04.002>
- [2] Farley, A., Lloyd, S., Dayton, M., et al. (2021) Severe Thrombocytopenia Is Sufficient for Fetal and Neonatal Intracerebral Hemorrhage to Occur. *Blood*, **138**, 885-897. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010111>
- [3] Stanworth, S.J., Clarke, P., Watts, T., et al. (2009) Prospective, Observational Study of Outcomes in Neonates with Severe Thrombocytopenia. *Pediatrics*, **124**, e826-e834. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0332>
- [4] 余林, 苏庸春, 管贤敏. 新生儿血小板减少症研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(1): 62-64.
- [5] 伍苗, 杨晓燕, 石晶. 预防性血小板输注治疗新生儿血小板减少症的研究新进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44(5): 401-405.
- [6] Liu, D., Wu, J., Xiong, T., et al. (2020) Platelet Transfusion for Neonates with Thrombocytopenia: Protocol for a Systematic Review. *BMJ Open*, **10**, e39132. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039132>
- [7] Borges, J.P., Dos, S.A., Da, C.D., et al. (2013) Restrictive Guideline Reduces Platelet Count Thresholds for Transfusions in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Vox Sanguinis*, **104**, 207-213. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2012.01658.x>
- [8] New, H.V., Berryman, J., Bolton-Maggs, P.H., et al. (2016) Guidelines on Transfusion for Fetuses, Neonates and Older Children. *British Journal of Haematology*, **175**, 784-828. <https://doi.org/10.1111/bjh.14233>
- [9] New, H.V., Stanworth, S.J., Gottstein, R., et al. (2020) British Society for Haematology Guidelines on Transfusion for Fetuses, Neonates and Older Children (Br J Haematol. 2016; 175: 784-828). Addendum August 2020. *British Journal of Haematology*, **191**, 725-727. <https://doi.org/10.1111/bjh.17109>
- [10] Politou, M., Mougou, V., Kollia, M., et al. (2020) High-Risk Pregnancies and Their Impact on Neonatal Primary Hemostasis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **46**, 435-445. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400258>
- [11] Ngo, A., Sheriff, J., Rocheleau, A.D., et al. (2020) Assessment of Neonatal, Cord, and Adult Platelet Granule Trafficking and Secretion. *Platelets*, **31**, 68-78. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1573314>
- [12] Ferrer-Marin, F., Stanworth, S., Josephson, C. and Sola-Visner, M. (2013) Distinct Differences in Platelet Production and Function between Neonates and Adults: Implications for Platelet Transfusion Practice. *Transfusion*, **53**, 2814-2821. <https://doi.org/10.1111/trf.12343>
- [13] Davenport, P., Fan, H.H., Nolton, E., et al. (2022) Platelet Transfusions in a Murine Model of Neonatal Polymicrobial Sepsis: Divergent Effects on Inflammation and Mortality. *Transfusion*, **62**, 1177-1187.

<https://doi.org/10.1111/trf.16895>

- [14] 王璐, 姚春艳. 冷藏血小板输注后的清除机制[J]. 临床输血与检验, 2022, 24(2): 249-252.
- [15] Moore, C.M. and Curley, A. (2019) Platelet Transfusion Thresholds in Neonatal Medicine. *Early Human Development*, **138**, Article ID: 104845. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104845>
- [16] Alhamad, F.A., Hussien, A. and Alqahtani, F. (2022) Association between Platelet Transfusion and Mortality Rate Among Preterm Neonates in the Eastern Province, Saudi Arabia. *Medical Archives*, **76**, 278-282. <https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.278-282>
- [17] Fustolo-Gunnink, S.F., Fijnvandraat, K., Van Klaveren, D., *et al.* (2019) Preterm Neonates Benefit from Low Prophylactic Platelet Transfusion Threshold Despite Varying Risk of Bleeding or Death. *Blood*, **134**, 2354-2360. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000899>
- [18] Moore, C.M., D'Amore, A., Fustolo-Gunnink, S., *et al.* (2023) Two-Year Outcomes following a Randomised Platelet Transfusion Trial in Preterm Infants. *ADC Fetal & Neonatal Edition*, **108**, 452-457. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324915>
- [19] Curley, A., Stanworth, S.J., Willoughby, K., *et al.* (2019) Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 242-251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807320>
- [20] Echtler, K., Stark, K., Lorenz, M., *et al.* (2010) Platelets Contribute to Postnatal Occlusion of the Ductus Arteriosus. *Nature Medicine*, **16**, 75-82. <https://doi.org/10.1038/nm.2060>
- [21] Clyman, R. and Chemtob, S. (2010) Vessel Remodeling in the Newborn: Platelets Fill the Gap. *Nature Medicine*, **16**, 33-35. <https://doi.org/10.1038/nm0110-33>
- [22] Kulkarni, V.V., Dutta, S., Sundaram, V., *et al.* (2016) Preterm Thrombocytopenia and Delay of Ductus Arteriosus Closure. *Pediatrics*, **138**, e20161627. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1627>
- [23] Kumar, J., Dutta, S., Sundaram, V., *et al.* (2019) Platelet Transfusion for PDA Closure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, **143**, e20182565. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2565>
- [24] Chen, X., Li, H., Qiu, X., *et al.* (2019) Neonatal Hematological Parameters and the Risk of Moderate-Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants. *BMC Pediatrics*, **19**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1515-6>
- [25] 黄兰, 熊涛, 唐军, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020) [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 1-11.
- [26] Namachivayam, K., Mohankumar, K., Shores, D.R., *et al.* (2020) Targeted Inhibition of Thrombin Attenuates Murine Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 10958-10969. <https://doi.org/10.1073/pnas.1912357117>
- [27] Maheshwari, A. (2021) Role of Platelets in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Research*, **89**, 1087-1093. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1038-8>
- [28] Solebo, A.L., Teoh, L. and Rahi, J. (2017) Epidemiology of Blindness in Children. *Archives of Disease in Childhood*, **102**, 853-857. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310532>
- [29] Cakir, B., Liegl, R., Hellgren, G., *et al.* (2018) Thrombocytopenia is Associated with Severe Retinopathy of Prematurity. *JCI Insight*, **3**, e99448. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99448>
- [30] Hengartner, T., Adams, M., Pfister, R.E., *et al.* (2020) Associations between Red Blood Cell and Platelet Transfusions and Retinopathy of Prematurity. *Neonatology*, **117**, 562-568. <https://doi.org/10.1159/000512020>