

低出生体重儿发生肺出血危险因素的临床分析

赵亚楠, 王永明*

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月21日

摘要

目的: 探讨低出生体重儿(LBWIs)发生肺出血(PH)的危险因素, 以期提高对新生儿肺出血的认识。方法: 回顾性分析2020年6月~2022年12月入住新生儿重症监护病房的131例LBWIs发生PH的患儿作为肺出血组, 随机选取同期住院且未发生PH的131例LBWIs作为非肺出血组, 单因素及多因素logistic回归分析其危险因素。结果: 1) 出生体重儿发生肺出血与其胎龄、出生体重、1 min Apgar评分、孕母产前使用抗生素、妊娠期高血压疾病、有创呼吸机时长、使用肺表面活性物质、合并肺发育不良, 呼吸窘迫综合征、新生儿败血症、凝血功能障碍、新生儿休克、重症肺炎合并呼吸衰竭、新生儿窒息、动脉导管未闭、重度肺动脉高压等的联系有统计学意义($P < 0.05$)。2) 孕母产前使用抗生素可能为保护因素($OR = 0.249$, $P < 0.05$), 而较长时间使用有创呼吸机辅助通气、重症肺炎合并呼吸衰竭、重度肺动脉高压为危险因素($OR = 1.153$, 4.377 和 3.849 , 均 $P < 0.05$)。结论: LBWIs发生PH为多因素作用结果, 掌握其高危因素, 采取针对性措施, 以便早期诊断, 及时治疗, 从而提高救治率。

关键词

低出生体重儿, 肺出血, 危险因素

Clinical Analysis of Risk Factors for Pulmonary Hemorrhage in Low Birth Weight Infants

Yanan Zhao, Yongming Wang*

Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 21st, 2024; accepted: Mar. 15th, 2024; published: Mar. 21st, 2024

Abstract

Objective: To explore the risk factors for pulmonary hemorrhage (PH) in low birth weight infants

*通讯作者。

(LBWIs) and improve the understanding of neonatal pulmonary hemorrhage. **Methods:** Retrospective analysis of clinical data of 131 cases of LBWIs admitted to the Neonatology Department of Chongqing Medical University Affiliated Children's Hospital from June 2020 to December 2022, who developed PH, was selected as the pulmonary hemorrhage group. Randomly selected 131 cases of LBWIs admitted during the same period who did not develop PH were selected as the non-pulmonary hemorrhage group. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to analyze the risk factors. **Results:** 1) The occurrence of pulmonary hemorrhage in LBWIs was significantly associated with gestational age, birth weight, 1 min Apgar score, maternal use of antibiotics during pregnancy, hypertensive disorder complicating pregnancy, duration of invasive mechanical ventilation, use of pulmonary surfactant, bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome, neonatal sepsis, coagulation disorders, neonatal shock, severe pneumonia with respiratory failure, neonatal asphyxia, and patent ductus arteriosus ($P < 0.05$). 2) The maternal use of antibiotics during pregnancy may be a protective factor (OR = 0.249, $P < 0.05$), while prolonged duration of invasive mechanical ventilation, severe pneumonia with respiratory failure, and severe pulmonary hypertension were identified as risk factors (OR = 1.153, 4.377, and 3.849, respectively, all $P < 0.05$). **Conclusion:** The occurrence of PH in LBWIs is the result of multiple factors. By identifying high-risk factors and implementing targeted measures, early diagnosis and timely treatment can be achieved, thereby improving the survival rate.

Keywords

Low Birth Weight Infants, Pulmonary Hemorrhage, Risk Factors

Copyright © 2024 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. 引言

随着医疗水平的发展, 早产儿、低出生体重儿(Low Birth Weight Infants, LBWIs)出生率和存活率明显增加, 肺出血(Pulmonary Hemorrhage, PH)发生率亦逐年增加[1] [2] [3] [4], PH是新生儿期危重症之一, 特别是低出生体重儿(LBWIs), 气道内有非人为损伤性(插管、吸引)血性液流出, 而胃管内无血性液即可诊断为PH [5] [6], 由于无法及早识别且病情变化迅速, 是新生儿期死亡的重要原因之一。近年来, 随着新生儿气管插管和有创机械通气技术的发展, 虽明显降低了NPH的发病率, 但PH在LBWIs中的发病率及病死率仍居高不下[7] [8]。显然, 了解LBWIs发生PH相关危险因素, 对其提前预防、早期诊断、及时治疗有重要意义[2] [8]。目前国内鲜有低出生体重儿肺出血的研究, 因此, 本研究回顾性分析我院2020年6月~2022年12月NICU收治的131例低出生体重儿肺出血的临床资料, 探讨其相关危险因素, 以为临床预防、诊断、治疗提供参考。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

回顾性分析我院2020年6月~2022年12月NICU收治的131例低出生体重儿肺出血的临床资料作为肺出血组, 随机选取同期住院且未发生肺出血的131例低出生体重儿作为非肺出血组。肺出血组纳入标准: 1) 出生体重 < 2500 g 新生儿; 2) 参照《实用新生儿学第5版》中NPH的诊断标准[5], 均符合

NPH 的临床诊断; 3) 在生后 7 d 内发生肺出血。非肺出血组纳入标准: 1) 出生体重 < 2500 g 新生儿; 2) 未发生肺出血。肺出血组与非肺出血组排除标准: 1) 严重先天畸形、遗传代谢病及血液系统疾病; 2) 生后 48 h 内放弃治疗或死亡的患儿; 3) 病例资料不完整。本研究经本院伦理委员会批准通过。

2.2. 资料收集

通过查阅电子病历收集: 1) 患儿基本资料: 性别、胎龄、出生体重、1 min Apgar 评分、5 min Apgar 评分、宫内窘迫、羊水粪染。2) 孕母资料: 高龄(≥ 35 岁)、剖宫产、胎膜早破时长、妊娠期高血压疾病(Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy, HDCP)、妊娠期糖尿病[9]、产前使用抗生素、产前感染、产前使用激素。3) 并发症或合并症: 呼吸窘迫综合征[10] (Respiratory Distress Syndrome, RDS)、支气管肺发育不良[11] (Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)、新生儿窒息、动脉导管未闭[12] [13] (Patent Ductus Arteriosus, PDA)、重症肺炎合并呼吸衰竭[14]、新生儿败血症、凝血功能障碍、新生儿休克、新生儿坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC) [15]、重度肺动脉高压。4) 治疗措施: 有创呼吸机使用时长、应用肺泡表面活性物质(Pulmonary Surfactant, PS)。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理分析。计数资料用例数(n)和频率(%)表示, 采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料采用 t 检验; 非正态分布的计量资料采用秩和检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析发生肺出血的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

研究期间于我院 NICU 住院 LBWIs 共计 2066 例, 最终 NPH 组纳入 131 例, 男 83 例(63.36%), 女 48 例(36.64%); 肺出血发生日龄中位数为生后 48 小时, 生后 24 小时内 37 例, 24~48 小时 31 例, 48~72 小时 13 例, >72 小时 50 例。非肺出血组 131 例, 男 71 例(54.20%), 女 60 例(45.8%)。

3.2. 单因素分析

肺出血组胎龄、出生体重、1 min Apgar 评分小于非肺出血组, 孕母产前使用抗生素、妊娠期高血压疾病等在肺出血组多见, 除此之外, 肺出血组有创呼吸机时长、使用 PS、合并 BPD、RDS、新生儿败血症、凝血功能障碍、新生儿休克、PDA、肺动脉高压、重症肺炎合并呼吸衰竭等的比例高于非肺出血组, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Univariate analysis between the pulmonary hemorrhage group and the no pulmonary hemorrhage groups
表 1. 肺出血组和无肺出血组单因素分析的比较

项目	非肺出血组 (%) (n = 131 例)	肺出血组 (%) (n = 131 例)	$\chi^2/t/z$ 值	P 值
女性	60/131 (45.8)	48/131 (36.6)	2.268	0.132
胎龄	33.0 \pm 2.2	30.8 \pm 2.4	7.399	0.000
出生体重	1934.3 \pm 454.5	1463.2 \pm 452.8	8.405	0.000

续表

1 min Apgar 评分	9 (8, 9)	7 (5, 8)	0.448	0.000
5 min Apgar 评分	10 (9, 10)	9 (8, 9)	1.724	0.087
宫内窘迫	26/131 (19.8)	37/131 (28.2)	2.529	0.112
羊水粪染	8/131 (6.1)	8/131 (6.1)	0.000	1.000
剖宫产	104/131 (79.4)	103/131 (78.6)	0.023	0.879
孕母资料				
高龄(≥ 35 岁)	19/131 (14.5)	23/131 (17.6)	0.454	0.501
胎膜早破时长(小时)	22.0 \pm 57.4	18.5 \pm 70.2	0.448	0.654
妊娠期高血压疾病	17/131 (13.0)	39/131 (29.8)	10.992	0.001
妊娠期糖尿病	31/131 (23.7)	38/131 (29.0)	0.964	0.326
产前使用抗生素	40/131 (30.5)	23/131 (17.6)	6.040	0.014
产前感染	39/131 (29.8)	37/131 (28.2)	0.074	0.785
产前使用激素	91/131 (69.5)	95/131 (72.5)	0.297	0.586
RDS	53/131 (40.5)	116/131 (88.5)	66.163	0.000
BPD	13/131 (9.9)	50/131 (38.2)	28.610	0.000
新生儿窒息	13/131 (9.9)	52/131 (39.7)	31.121	0.000
PDA	26/131 (19.8)	93/131 (71.0)	69.114	0.000
新生儿败血症	34/131 (26.0)	89/131 (67.9)	46.356	0.000
凝血功能障碍	11/131 (8.4)	54/131 (41.2)	37.832	0.000
新生儿休克	1/131 (0.8)	29/131 (22.1)	29.513	0.000
NEC	13/131 (9.9)	15/131 (11.5)	0.160	0.689
重度肺动脉高压	5/131 (3.8)	56/131 (42.7)	55.580	0.000
重症肺炎合并呼吸衰竭	61/131 (46.6)	114/131 (87.0)	48.339	0.000
有创呼吸机使用时长	0 (0, 0)	10 (6, 21)	-9.368	0.000
应用 PS	50/131 (38.2)	104/131 (79.4)	45.935	0.000

注: [RDS]呼吸窘迫综合征; [BPD]支气管肺发育不良; [PDA]动脉导管未闭; [NEC]新生儿坏死性小肠结肠炎。

3.3. Logistic 多因素回归分析

孕母产前使用抗生素可能为低出生体重儿肺出血的保护因素, 而较长时间使用有创呼吸机辅助通气、合并新生儿休克、重症肺炎合并呼吸衰竭、重度肺动脉高压为低出生体重儿肺出血的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Multivariate logistic regression analysis results of pulmonary hemorrhage

表 2. 肺出血发生的多因素 logistic 回归分析结果

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
产前使用抗生素	-1.299	0.555	5.482	0.019	0.273	(0.092, 0.809)

续表

重症肺炎合并呼吸衰竭	1.476	0.515	8.218	0.004	4.377	(1.595, 12.009)
重度肺高压	1.348	0.623	4.685	0.030	3.849	(1.136, 13.043)
有创呼吸机长	0.142	0.048	8.885	0.003	1.153	(1.050, 1.266)

4. 讨论

2020年6月至2023年12月住院的低出生体重儿共计2066例,其中确诊NPH131例,NPH发生率6.34%(131/2066),死亡共计31例,死亡率23.66%(31/131)。131例低出生体重儿中,极低出生体重儿(Very Low Birth Weight Infants, VLBWIs)75例(52.3%),死亡率25.3%。该发病率与死亡率与文献报道基本一致[2][16][17]。然而,高收入地区与中低收入地区报道的肺出血发生率和病死率存在较大差异。中国高雄地区报告了668例极低出生体重儿肺出血发生率为3.7%(25/668)[18],与此同时,美国匹兹堡地区一项大型回顾性研究显示其发生率为3.4%(22/651)[16]。而巴西地区报道[7]称出生体重<1500g和<1000g的肺出血发生率分别为8.0%和11.0%,前者死亡率为65%(43/67),而刘莹莹[19]等人的研究结果称出生体重<1500g的肺出血患儿死亡率为34.9%(30/86)。且山东某院10年回顾性研究显示,肺出血是新生儿死亡的主要原因,且近五年其致死率较前上升[3]。因此,即使目前经济、医疗水平大幅提高,许多疾病发病率较前有明显下降,但高危儿肺出血疾病仍不容小觑,尤其是中低收入地区。此外,肺出血漏诊率及误诊率高,许多新生儿是在尸检中才发现[20]。由此可见,探究高危儿发生肺出血的危险因素对早期识别及预防有重要意义。

本研究131例肺出血患儿中,生后24h内发生肺出血的并不少见,约28.2%,72h内肺出血约占61.8%,结合本文研究结果,肺出血组重症肺炎合并呼吸衰竭、新生儿败血症、凝血功能障碍、新生儿窒息及RDS等因素显著高于非肺出血组,与报道结果基本一致[21][22]。由于新生儿受到病理刺激易发生急性肺损伤,有动物实验表明急性肺损伤在新生大鼠主要表现为肺出血,而成年大鼠主要表现为肺水肿,两种机制均为肺部过度炎症反应[23]。对新生儿而言,其肺部表现的差异有2种可能的解释,一是病理刺激下如气管插管,肺泡毛细血管膜通透性增加下产生一系列炎性介质(IL-1、IL-8、多形核中性粒细胞),从而引起过度炎症反应,易并发重症肺炎合并呼吸衰竭、新生儿败血症,最终导致肺出血。其次,新生儿尤其是低出生体重儿肺部成熟度低,生后经历巨大环境变化,RDS、缺氧窒息等不良事件增加,易发生肺淤血、肺血管栓塞,导致血流再分布,易并发新生儿休克、DIC等,从而引起肺出血[23]。此外,本研究显示肺出血组PS使用率显著高于非肺出血组,然而,这与Barnes Melissa等人的一项系统评价研究结果相反[24],但其仅评价了治疗因素对肺出血的影响,而本文综合分析了产前母儿基本资料、产时处理、产后治疗及合并症等方面因素,故导致结果的差异,也有研究与本结果一致[1]。值得一提的是,继Barnes Melissa等人[24]阐明应用肺表面活性剂对预防PH有显著性之外,Sato等人[21]的一项前瞻性研究表明早期应用糖皮质激素治疗PH效果显著,且预后良好。然而,其研究病例基数小,且我院新生儿中心进行该治疗病例资料不充分,暂无法进一步论证。

本研究多因素logistic回归分析发现,孕妇产前使用抗生素是肺出血保护因素,与文献报道[25][26]结果基本一致,且产前应用抗生素能有效增加胎膜韧性,减轻宫内压力,从而减少胎膜早破早产发生率,这一观点已被证实[25],同时该研究也论证了胎膜早破与低出生体重儿发生肺出血有关联。此外,从感染角度来说,郝敏认为根据产妇产道培养药敏结果,合理应用抗生素,能最大限度减少母婴并发症,改善预后[27]。因此,某种程度上来说,产前抗生素的使用一是通过减少胎膜早破的发生率,从而减少肺出血发病率,其次是减少高危新生儿体内免疫反应,从而降低并发症,改善预后[28]。不过,本研究单因素分

析显示孕母产前感染与肺出血无统计学意义, 这一矛盾可能与混杂因素有关, 如孕母产前感染的患儿自身肺部病变重以及血流灌注等因素的影响。值得一提的是, 很多研究表明, PDA 与肺出血有关[22] [29], PDA 通过影响肺血流及其压力, 从而增加肺出血风险。但本研究结果显示, 两组 PDA 差异无统计学意义, 有部分研究结果与此相同[1] [30], 此外, 目前国内外有学者研究表明限制液体量与肺出血发生有显著差异[12] [31]。

由此可见, 早期、快速、准确的诊断是降低 PH 病死率的关键, 然而, 临床肺出血的诊断主要依据病史、典型临床表现和胸部 X 线检查, 因此诊断肺出血时具有一定的滞后性。相对的, 超声技术因其便利、即时、无害等因素而崭露头角, Liu Jing [32] 等人的多中心回顾性分析表明肺部超声对新生儿肺出血的早期诊断有帮助, 可能改善预后。肺实变伴有液体支气管影和胸腔积液(敏感性 81.0%, 特异性 98.4%, 阳性预测值 94.4%)以及纤维蛋白沉积征(敏感性 28.6%, 特异性为 100%, 阳性预测值为 100%)是肺部超声诊断肺出血的特定征象, Ren Xiao Ling [33] 等人的一项关于 157 例新生儿的研究也证实这一点。因此, 尽快提高新生儿尤其是危重患儿床旁超声技术、普及危重患儿危重疾病的预防及识别将极大提高危重儿的生存率。

综上所述, 当低出生体重儿有重症肺炎合并呼吸衰竭、有创呼吸机时长增加、合并重度肺动脉高压时需高度警惕肺出血的发生。同时, 提高新生儿科技术尤其是床旁超声技术、加强新生儿危重症的识别及预防, 对我国乃至全球都将受益匪浅。此外, 对于有创呼吸机时间较长的危重儿, 呼吸机屏幕会实时监测峰压、PEEP 等指标, 若气管导管末端配有肺出血相关监测技术, 进行实时监测预警, 不仅对新生儿乃至全人类都是极大的福祉, 但目前暂无相关技术。本研究为回顾性病例对照研究, 部分变量如液体量、有血流动力学改变的 PDA 数据无法获得, 且非肺出血组纳入病例标准不够严格。本研究为单中心研究, 低出生体重儿中部分患儿系双胎试管婴儿, 产前长时间保胎治疗, 孕母产前存在较多异常情况, 同时也是纳入该群体的原因, 因此应对此局限进行分析。

参考文献

- [1] 齐敏, 张焯, 杨世炳, 等. 超早产儿肺出血临床特点及高危因素研究[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(4): 200-204.
- [2] Gezmu, A.M., Tefera, E., Mochankana, K., et al. (2023) Pulmonary Hemorrhage and Associated Risk Factors among Newborns Admitted to a Tertiary Level Neonatal Unit in Botswana. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1171223. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1171223>
- [3] 顾兆丹, 王永芹, 张春磊, 等. 潍坊市住院新生儿病死率及死亡原因的多中心研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(9): 994-1000.
- [4] 潘维伟, 童笑梅. 2007-2016 年 10 年间早产儿肺出血的治疗与预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 255-260.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿肺出血的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(10): 631.
- [6] 史源. 新生儿肺出血的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(2): 81-83.
- [7] Ferreria, C.H., Camona, F. and Martinez, F.E. (2014) Prevalence, Risk Factors and Outcomes Associated with Pulmonary Hemorrhage in Newborns. *The Journal of Pediatrics (Rio J)*, **90**, 316-322. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.008>
- [8] Cao, Z.L., Pan, J.J., Chen, X.Q., et al. (2022) Pulmonary Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants: Risk Factors and Clinical Outcome. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **24**, 1117-1123.
- [9] 黄俊巧, 李映桃, 刘梦玥, 等. 2022 年中国妊娠期高血糖诊治指南与美国糖尿病学会妊娠合并糖尿病诊治指南比较[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(6): 691-699.
- [10] 茹喜芳, 冯琪. 新生儿呼吸窘迫综合征的防治——欧洲共识指南 2022 版[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(3): 191-192.
- [11] 李盼盼, 赵武. 早产儿支气管肺发育不良定义演变及流行病学特征[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(5): 385-388.

- [12] Hansson, L., Lind, T., Wiklund, U., *et al.* (2019) Fluid Restriction Negatively Affects Energy Intake and Growth in Very Low Birthweight Infants with Haemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Acta Paediatrica*, **108**, 1985-1992. <https://doi.org/10.1111/apa.14815>
- [13] 陈丹, 王萌, 王欣, 等. 超低出生体重儿大量肺出血高危因素与临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(1): 54-58.
- [14] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [15] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 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.
- [16] Scholl, J.E. and Yanowitz, T.D. (2015) Pulmonary Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants: A Case-Control Analysis. *The Journal of Pediatrics*, **166**, 1083-1084. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.032>
- [17] Chen, Y.Y., Wang, H.P., Lin, S.M., *et al.* (2012) Pulmonary Hemorrhage in Very Low-Birthweight Infants: Risk Factors and Management. *Pediatrics International*, **54**, 743-747. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03670.x>
- [18] Hirata, K., Kimura, T., Hirano, S., *et al.* (2021) Outcomes of Outborn Very-Low-Birth-Weight Infants in Japan. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, **106**, 131-136. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318594>
- [19] 刘秀香, 刘莹莹, 江倩南. 极低及超低出生体重儿肺出血的危险因素分析[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(1): 61-65.
- [20] 刘绍基, 陈克正. 出生 24h 内新生儿肺出血病因与死因分析[J]. 中国小儿急救医学, 2010, 17(2): 119-122.
- [21] Sato, Y., Shiota, M., Sasaki, K., *et al.* (2020) Early Therapy with Corticosteroid and Surfactant for Acute Idiopathic Pulmonary Hemorrhage in Infants: Two Case Reports. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e20281. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020281>
- [22] 冯丽梅, 钟日荣. 新生儿早期肺出血危险因素的临床分析[J]. 中国医学创新, 2021, 18(18): 127-130.
- [23] 韩玉昆, 蔡栩栩. 新生儿肺出血与急性肺损伤[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(6): 433-434.
- [24] Emily, F., Andrew, D., *et al.* (2021) Pulmonary Haemorrhage in Neonates: Systematic Review of Management. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, **111**, 236-244. <https://doi.org/10.1111/apa.16127>
- [25] 靳瑾, 张燕, 王志坚, 等. 胎膜早破伴新生儿感染的高危因素分析及其临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(3): 465-468.
- [26] 邓健, 王少华, 陈尊, 等. Keap1/Nrf2 信号通路在脂多糖诱导宫内感染致新生鼠支气管肺发育不良的作用机制[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2023, 19(6): 665-674.
- [27] 郝敏. 抗生素在未足月胎膜早破中的合理应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(6): 411-413.
- [28] 叶黎离, 王军, 徐艳, 等. 妊娠期宫内感染对胎龄<37 周早产儿免疫指标的影响及相关机制研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 5871-5874.
- [29] Kappico, J.M., Cayabyab, R., Ebrahimi, M., *et al.* (2022) Pulmonary Hemorrhage in Extremely Low Birth Weight Infants: Significance of the Size of Left to Right Shunting through a Valve Incompetent Patent Foramen Ovale. *Journal of Perinatology*, **42**, 1233-1237. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01464-9>
- [30] Wang, T.T., Zhou, M., Hu, X.F., *et al.* (2020) Perinatal Risk Factors for Pulmonary Hemorrhage in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *World Journal of Pediatrics*, **16**, 299-304. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00322-7>
- [31] 王宁瑜. 液体负荷与新生儿肺出血的相关研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2022.
- [32] Jing, L., Han, C.J., Lin, L.Z., *et al.* (2023) The Specific Signs of Lung Ultrasound to Diagnose Pulmonary Hemorrhage of the Newborns: Evidence from a Multicenter Retrospective Case-Control Study. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1090332. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1090332>
- [33] Ren, X.L., Fu, W., Liu, J., *et al.* (2016) Lung Ultrasonography to Diagnose Pulmonary Hemorrhage of the Newborn. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **30**, 2601-2606. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1256997>