早产儿支气管肺发育不良并发肺动脉高压危险因素研究及风险预测列线图模型的建立*

梁文婧[1,2] 杨启越[3] 王星雨[3] 陈丽珍[1] 张新华[2] 白丽霞[2,3,4△]

【提 要】 目的 研究早产儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)并发肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PH)的危险因素。构建列线图预测模型,旨在减少BPD-PH的发生,为临床早期识别BPD-PH提供依据。**方法** 随机选取山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)2019年1月—2023年12月新生儿内科、NICU住院的BPD-PH的早产儿101例为病例组,采用1∶3成组匹配与整群抽样相结合的方法,选取同期该医院相同科室的303例BPD-非PH的新生儿为对照组。采用单因素和多因素logistic回归分析法,分析BPD并发PH的独立危险因素。根据独立危险因素构建BPD-PH发生风险的预测模型并将其可视化为列线图。**结果** 单因素分析显示,两组患儿出生体重、窒息史、新生儿肺透明膜病、低钾血症、高血糖症、早产儿脑损伤、动脉导管未闭比较差异有统计学意义(P<0.05),超低出生体重、窒息史、新生儿肺透明膜病、低钾血症、高血糖症、早产儿脑损伤、动脉导管未闭是BPD-PH的危险因素。多因素logistic回归分析显示超低出生体重、动脉导管未闭、新生儿肺透明膜病、早产儿脑损伤是发生BPD-PH的独立危险因素(P<0.05)。利用独立危险因素构建列线图模型,训练集和验证集曲线下面积分别为0.775和0.853。预测值分布曲线、矫正曲线与理想分布曲线基本一致,该模型校准度良好。**结论** 胎儿超低出生体重、动脉导管未闭、新生儿肺透明膜病、早产儿脑损伤是BPD-PH的独立危险因素。临床上应该早期预测BPD的发生、及时干预,降低BPD-PH的风险,减少发病率,降低死亡率。

【关键词】 早产儿 支气管肺发育不良 肺动脉高压 危险因素 列线图 预测模型
【中图分类号】 R722.6 **【文献标志码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2026.03.020

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是一种慢性肺部疾病[1],主要由多种因素共同引起,是早产儿最常见的疾病之一。近年来,BPD的发病率逐年增加[2]。研究表明,在极低出生体重儿(体重小于1500g)的早产儿中,大约四分之一会患上BPD[3],其发病率达到21%[4]。BPD是一种影响早产儿的严重呼吸系统并发症,其特点是肺泡阻塞、气道高反应性和肺血管发育不良。尽管BPD的发病机制尚未完全阐明,但研究表明妊娠糖尿病、绒毛膜羊膜炎、机械通气时间和贫血等因素都会增加患病风险[4]。随着医学技术的不断进步,越来越多的BPD患儿能够存活下来。然而,存活的患儿往往面临着多种不良并发症,其中肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PH)是最常见和严重的并发症之一[5]。这种情况使得BPD的治疗和管理变得更加复杂。因此,及早诊断和有效干预对BPD患儿的健康至关重要。

美国研究报告指出,BPD-PH在早产儿中呈现出日益增加的趋势,发生率为14%~38%[6]。具体而言,研究发现BPD-PH的患儿肺功能存在显著下降,且其存活率明显降低。此外,患有PH的早产儿不仅容易出现氧需求增加,还可能导致持续性呼吸困难等症状。BPD-PH是越来越公认的早产儿疾病表型[7]。研究人员指出,了解BPD-PH的危险因素对于及时干预和治疗非常关键。因此,结合不同患儿及母亲的资料,可以更全面地分析BPD-PH的可能风险因素,从而为临床医生提供更具针对性的诊疗方案。

列线图是将复杂函数映射到图形上,使其求解变得更为直接和高效。列线图模型由于其图形化的特性,在医学领域中的得到了广泛应用[8-9]。基于此,本文研究早产儿BPD-PH的危险因素,并构建列线图模型预测早产儿BPD-PH的情况。

研究对象与方法

1. 研究对象

随机选取2019年1月—2023年12月山西省儿童医院收治住院的101例BPD-PH早产儿为研究对象,纳入标准:①出生胎龄<32周;②住院时间≥28d;③BPD诊断结果符合相关诊断标准[10],PH诊断结果符合相关诊断标准[11]。排除标准:①临床资料不全的早产儿;②有遗传性代谢疾病的早产儿;③住院时间<28d,死亡或放弃治疗的早产儿。在小范围内(选取2018年1—12月期间住院的部分早产儿)进行研究,尝试按照不同匹配比例(如1∶1、1∶2、1∶3等)选取对照组,并观察不同比例下研究结果的稳定性和差异性。通过分析各项观察指标在不同匹配比例下的组间差异显著性、数据的可获取性以及研究实施的可行性等多方面因素,最终确定1∶3为最佳匹配比例。因此对照组为同期该医院的303例BPD-非PH的早产儿。

* 基金项目:国家临床重点专科建设单位项目(GZ202415)
1.山西医科大学医学科学院(030012)
2.山西医科大学附属儿童医院
3.山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室
4.山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)
△通信作者:白丽霞,E-mail: bailixia111@163.com

2. 研究方法

（1）分组

按照BPD诊断标准[10]和PH诊断标准[11]，分为BPD-PH组和BPD-非PH组。

（2）观察指标

①一般资料：性别、出生体重。②围生期资料：高龄产妇、生产方式、羊水情况、先兆子痫、妊娠糖尿病、胎膜早破、胎儿宫内生长受限、单胎/双胎、窒息史、1min Apgar评分、产前足疗程激素、抗生素使用。③临床治疗情况：气管插管术、呼吸机辅助呼吸。④相关疾病：贫血情况、动脉导管未闭、早产儿视网膜病、新生儿肺透明膜病、新生儿肺炎、低蛋白血症、高钾血症、低钾血症、低钙血症、高血糖症、低血糖症、早产儿脑损伤、新生儿败血症、颅内出血。

3. 统计方法

应用SPSS 27.0统计学软件，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验；偏态分布计量资料以$M(Q_1, Q_3)$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用χ^2检验或Fisher's检验。先进行单因素分析各变量，再将单因素分析中有统计学意义的变量全部纳入多因素logistic回归分析，得到的结果即为BPD-PH的独立危险因素。应用列线图、校正曲线、ROC曲线和临床决策曲线分析（decision curve analysis，DCA），以$P<0.05$为差异有统计学意义。在模型构建过程中，将数据集按照7∶3的比例随机划分为训练集和验证集。训练集用于构建列线图模型，验证集则用于评估模型的泛化能力和稳定性。

结　果

1. 一般资料

两组患儿性别比较差异无统计学意义。两组出生体重比较差异有统计学意义，<1000g出生体重胎儿比1000～1499g出生体重胎儿更容易并发肺动脉高压，见表1。

表1　两组患儿一般资料比较[n(%)]

分组	BPD-PH组（N=101）	BPD-非PH组（N=303）	χ^2	P
性别				
男	52(51.5)	158(52.1)	0.013	0.909
女	49(48.5)	145(47.9)		
体重				
1000~1499g	61(60.4)	242(79.9)	15.840	<0.001
<1000g	40(39.6)	61(20.1)		

2. 围生期资料比较

两组生产方式、先兆子痫、妊娠糖尿病、羊水情况、产前足疗程激素、抗生素使用、单胎/双胎、1min Apgar评分、胎膜早破、高龄产妇、宫内受限比较差异无统计学意义。两组窒息史比较差异有统计学意义，并发肺动脉高压的患儿更容易有窒息史，见表2。

表2　两组患儿围生期资料比较[n(%)]

分组	BPD-PH组（N=101）	BPD-非PH组（N=303）	χ^2	P
生产方式				
顺产	32(31.7)	125(41.3)	2.927	0.087
剖宫产	69(68.3)	178(58.7)		
先兆子痫				
有	64(63.4)	218(71.9)	2.650	0.104
无	37(36.6)	85(28.1)		
妊娠糖尿病				
有	83(82.2)	248(81.8)	0.006	0.941
无	18(17.8)	55(18.2)		
羊水情况				
清	84(83.2)	256(84.5)	0.099	0.754
污染	17(16.8)	47(15.5)		
产前足疗程激素				
有	47(46.5)	147(48.5)	0.118	0.731
无	54(53.5)	156(51.5)		
抗生素使用				
有	67(66.3)	210(69.3)	0.309	0.579
无	34(33.7)	93(30.7)		
单胎/双胎				
单胎	72(71.3)	220(72.6)	0.066	0.798
双胎	29(28.7)	83(27.4)		
1min Apgar评分（分）				
≤7	34(33.7)	77(25.4)	2.592	0.108
>7	67(66.3)	226(74.6)		
胎膜早破				
≥18h	17(16.8)	51(16.8)	0	1.000
<18h	84(83.2)	252(83.2)		
窒息史				
有	63(62.4)	232(76.6)	7.856	0.005
无	38(37.6)	71(23.4)		
高龄产妇（岁）				
≥35	23(22.8)	72(23.8)	0.041	0.839
<35	78(77.2)	231(76.2)		
宫内受限				
有	33(32.7)	88(29.0)	0.474	0.492
无	68(67.3)	215(71.0)		

3. 临床治疗情况比较

两组气管插管术、呼吸机辅助呼吸比较差异无统计学意义，见表3。

4. 相关疾病比较

两组贫血情况、早产儿视网膜病、新生儿肺炎、低蛋白血症、高钾血症、低钙血症、低血糖症、新生儿败血症、颅内出血比较差异无统计学意义。两组新生儿肺透明膜病、低钾血症、高血糖症、早产儿脑损伤、动脉导管未闭比较差异有统计学意义，患有新生儿肺透明膜病、低钾血症、高血糖症、早产儿脑损伤、动脉导

表 3 两组患儿临床治疗情况比较[n(%)]

分组	BPD-PH组（N=101）	BPD-非PH组（N=303）	χ^2	P
气管插管术				
有	57(56.4)	161(53.1)	0.331	0.566
无	44(43.6)	142(46.9)		
呼吸机辅助呼吸				
有	85(84.2)	265(87.5)	0.713	0.399
无	16(15.8)	38(12.5)		

管未闭的患儿更容易并发肺动脉高压，见表4。

5. BPD并发PH的危险因素logistic回归分析

将单因素分析中有统计学意义的变量，包括出生体重、窒息史、新生儿肺透明膜病、低钾血症、高血糖症、早产儿脑损伤、动脉导管未闭作为自变量，以BPD是否并发PH作为因变量进行分析。logistic回归分析结果显示体重（OR=2.385，95%CI：1.368~4.159）、动脉导管未闭（OR=17.645，95%CI：6.173~50.440）、新生儿肺透明膜病（OR=5.298，95%CI：1.777~15.792）、早产儿脑损伤（OR=2.347，95%CI：1.081~5.049）是发生BPD并发PH的独立危险因素，见表5。

6. 早产儿支气管肺发育不良并发肺动脉高压列线图预测模型的建立

根据上述logistic纳入回归模型中的四个变量构建风险预测模型并绘制列线图进行可视化。各因素赋值：体重为32.5分，动脉导管未闭为100分，新生儿肺透明膜病为55分，早产儿脑损伤为30分，总分为32.5~217.5分，总分越高即早产儿BPD-PH风险越高，详见图1。

7. 列线图预测模型验证

通过AUC对列线图模型预测效能进行验证。结果显示：训练集和验证集曲线下面积分别为0.775（95%CI：0.725~0.825）和 0.853（95%CI：0.777~0.928），表明模型有较高的鉴别能力（图2、图3）。

通过校准曲线对列线图风险预测模型准确性进行评估。结果显示：预测值分布曲线、矫正偏倚曲线与理想分布曲线基本一致，表示该模型校准度良好（图4、图5）。

绘制DCA曲线评价预测模型的临床有用性，结果显示：当风险阈值设置在0.2到0.6之间时，构建的BPD-PH发病风险列线图可以获得最大的净利益（图6、图7）。

表 4 两组患儿BPD相关疾病比较[n(%)]

分组	BPD-PH组（N=101）	BPD-非PH组（N=303）	χ^2	P
贫血				
有	98(97.0)	293(96.7)	0.026	0.871
无	3(3.0)	10(3.3)		
动脉导管未闭				
有	97(96.0)	171(56.4)	60.970	<0.001
无	4(4.0)	132(43.6)		
早产儿视网膜病				
有	40(39.6)	124(40.9)	0.054	0.817
无	61(60.4)	179(59.1)		
新生儿肺炎				
有	91(90.1)	271(89.4)	0.035	0.851
无	10(9.9)	32(10.6)		
新生儿肺透明膜病				
有	97(96.0)	241(79.5)	15.600	<0.001
无	4(4.0)	62(20.5)		
低蛋白血症				
有	8(7.9)	18(5.9)	0.491	0.484
无	93(92.1)	285(94.1)		
高钾血症				
有	3(3.0)	20(6.6)	1.859	0.174
无	98(97.0)	283(93.4)		
低钾血症				
有	15(14.9)	16(5.3)	9.988	0.002
无	86(85.1)	287(94.7)		
低钙血症				
有	9(8.9)	14(4.6)	2.601	0.108
无	92(91.1)	289(95.4)		
高血糖症				
有	13(12.9)	16(5.3)	6.626	0.010
无	88(87.1)	287(94.7)		
低血糖症				
有	26(25.7)	54(17.8)	3.000	0.084
无	75(74.3)	249(82.2)		
早产儿脑损伤				
有	18(17.8)	31(10.2)	4.117	0.043
无	83(82.2)	272(89.8)		
新生儿败血症				
有	32(31.7)	67(22.1)	3.767	0.053
无	69(68.3)	236(77.9)		
颅内出血				
有	86(85.1)	262(86.5)	0.111	0.740
无	15(14.9)	41(13.5)		

表 5 BPD-PH组和BPD-非PH组多因素logistic回归分析

变量	β	$S.E.$	$Wald$	P	OR	95%CI
体重	0.869	0.284	9.394	0.002	2.385	1.368~4.159
动脉导管未闭	2.870	0.536	28.69	<0.001	17.645	6.173~50.440
新生儿肺透明膜病	1.667	0.557	8.951	0.003	5.298	1.777~15.792
早产儿脑损伤	0.853	0.395	4.654	0.031	2.347	1.081~5.049
常量	−2.391	0.719	11.052	<0.001	0.009	

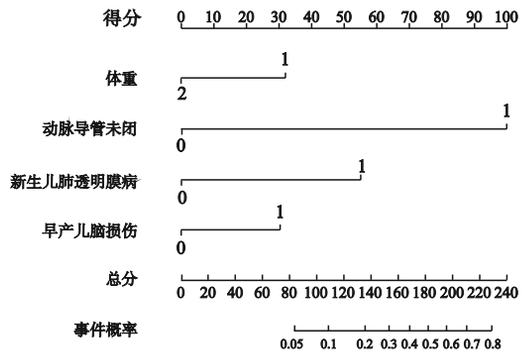


图1 早产儿BPD-PH风险预测模型列线图

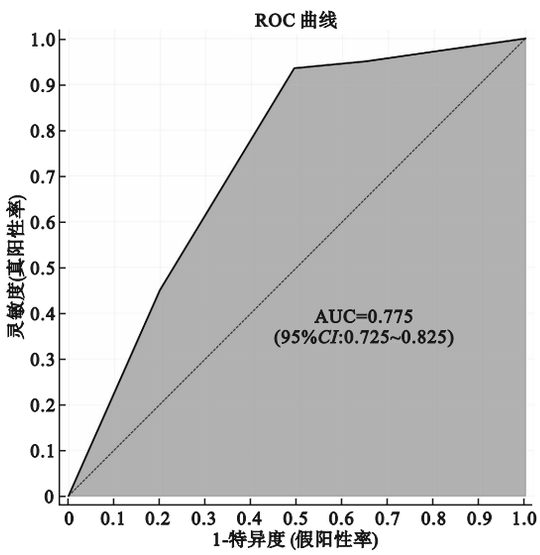


图2 训练集ROC曲线评价

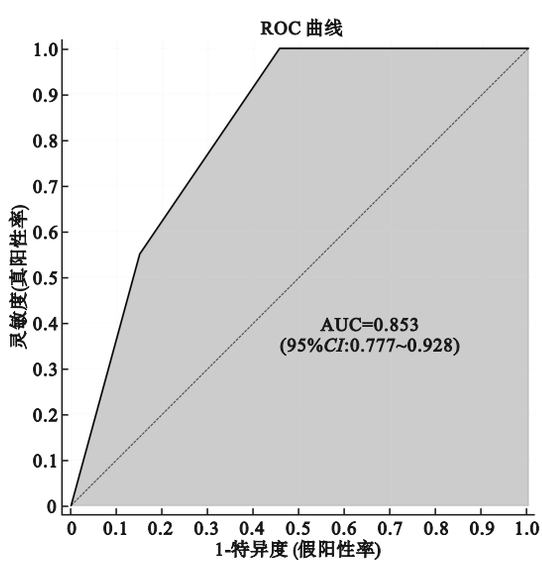


图3 验证集ROC曲线评价

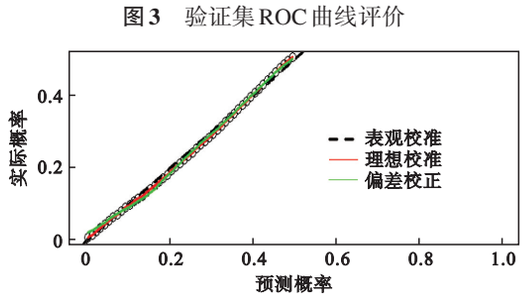


图4 训练集校准曲线

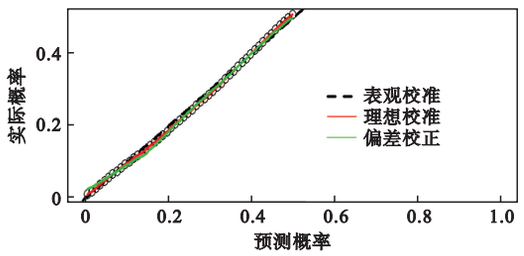


图5 验证集校准曲线

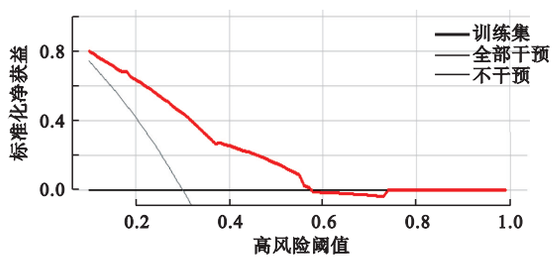


图6 训练集DCA曲线

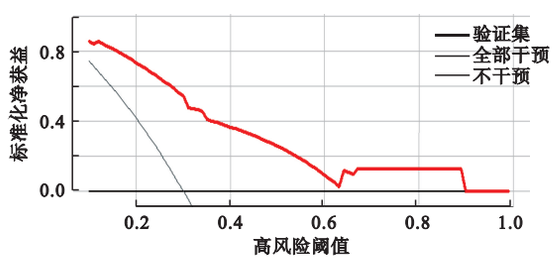


图7 验证集DCA曲线

讨 论

极低出生体重和超低出生体重的早产儿更容易罹患BPD，这也是导致早产儿慢性呼吸系统疾病的主要原因之一[12]。近年来，随着医疗救治及护理技术的不断进步，早产儿的存活率明显提高[13]。然而，伴随而来的是BPD患儿数量和发病率的逐年上升[2]。BPD患儿常见肺血管发育异常，表现为血管肌层减少、血管壁变薄，进而导致肺血管结构重塑和肺动脉压力增高[14]。肺泡-毛细血管面积的减少损害了有效气体交换，延长了患儿对呼吸支持及氧气的依赖，加剧了炎症和缺氧状态，进而引发肺血管收缩和重构，最终导致PH[15]。此外，动脉导管未闭也是早产儿中较为常见的并发症[16]。针对有BPD并发PH问题的患儿，建议尽早进行干预治疗，同时定期进行心脏彩超检查[17-18]以降低PH发病风险。本研究旨在分析BPD是否并发PH的相关危险因素，以期为临床诊疗提供参考依据。

现有研究表明，多种因素如双胎妊娠、低出生体重、羊水过少、机械通气治疗及合并败血症等，都可能增加新生儿患BPD的风险[19-20]。本研究发现超低出生体重、动脉导管未闭、合并新生儿肺透明膜病、早产儿脑损伤是BPD-PH的独立危险因素。本研究建立的列线图模型为临床评估早产儿BPD-PH发生风险

预测提供了新方法，具有一定的临床指导价值。

综上，本研究发现小于1000g超低出生体重、动脉导管未闭、合并新生儿肺透明膜病、早产儿脑损伤是BPD并发PH的独立危险因素。基于上述因素构建的列线图可以较好地评估早产儿BPD-PH的发生风险。定期进行胸部影像学和心脏彩超[17,21]的随访，及时发现并给予相应治疗措施改善患儿预后。

参 考 文 献

[1] Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology [J]. Respir Med, 2017, 132: 170-177.

[2] Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014, 100(3): 145-157.

[3] 杨超雷. 早产儿支气管肺发育不良与孕母妊娠期贫血的关联性研究[D]. 芜湖:皖南医学院,2023.

[4] 黄静,林新祝,郑直,等. 胎龄32周且出生体重1500 g早产儿支气管肺发育不良的发生及其严重程度的影响因素[J]. 中国当代儿科杂志,2022,24(12):1326-1333.

[5] Altit G, Bhombal S, Hopper RK, et al. Death or resolution: the "natural history" of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia [J]. J Perinatol, 2019, 39(3): 415-425.

[6] 锡洪敏,马丽丽,尹向云,等. 极早产儿支气管肺发育不良相关肺高压合并动脉导管未闭9例预后分析[J]. 精准医学杂志,2024,39(2):175-177.

[7] 夏红萍,张拥军. 重度支气管肺发育不良的表型特征和治疗策略[J]. 临床儿科杂志,2022,40(6):401-406.

[8] 尹娇,高慧萍,朱荣平. 支气管肺发育不良早产儿并发脑损伤的影响因素及预测模型[J]. 中国现代医学杂志,2024,34(12):95-100.

[9] 宋夏子. 极早产儿支气管肺发育不良危险因素分析及列线图预测模型建立与验证[D]. 杭州:浙江中医药大学,2024.

[10] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop [J]. J Pediatr, 2018, 197: 300-308.

[11] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿肺动脉高压诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志,2017,55(3):163-168.

[12] 陈芳,蔡成,范巧玲. 早产儿支气管肺发育不良研究现状及热点的中文文献计量学研究[J]. 中华新生儿科杂志(中英文),2023,38(8):478-483.

[13] 吴新萍,谷传丽,韩树萍,等. 极早产儿存活率和并发症的多中心回顾性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2021,23(8):814-820.

[14] El-Saie A, Varghese NP, Webb MK, et al. Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: An updated review [J]. Semin Perinatol, 2023, 47(6): 151817.

[15] Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatr Res, 2021, 89(3): 446-455.

[16] 张艳妮,李世玲,邓春. 动脉导管未闭与支气管肺发育不良发生风险相关性的meta分析[J]. 医学信息,2023,36(18):33-38.

[17] 田权秀,韩爱民,徐艳. 动脉导管未闭与极低出生体重早产儿支气管肺发育不良的相关性分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2023,19(6):675-682.

[18] Gentle SJ, Travers CP, Clark M, et al. Patent Ductus Arteriosus and Development of Bronchopulmonary Dysplasia-associated Pulmonary Hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(7): 921-928.

[19] Ali Z, Schmidt P, Dodd J, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children [J]. Dan Med J, 2013, 60(8): A4688.

[20] 樊雨薇,张伊佳,温和梅,等. 双胎早产儿支气管肺发育不良危险因素分析:一项多中心研究[J]. 中国当代儿科杂志,2024,26(6):611-618.

[21] 郭洁,林建奎,李正浩. 肺部超声与X线检查在新生儿呼吸窘迫综合征和新生儿支气管肺发育不良中的诊断价值分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(11):107-110.

（责任编辑：林美艺）

（上接第424页）

[9] Kumagai Y, Pires SM, Kubota K, et al. Attributing Human Foodborne Diseases to Food Sources and Water in Japan Using Analysis of Outbreak Surveillance Data [J]. J Food Prot, 2020, 83(12): 2087-2094.

[10] 姚俊峰, 高娟, 王晓亮, 等. 上海市零售鸡蛋沙门氏菌快速检测[J]. 上海农业学报, 2014,30(4):93-96.

[11] 赵志晶, 刘秀梅. 中国带壳鸡蛋中沙门氏菌定量危险性评估的初步研究：Ⅱ. 危害特征的描述与危险性特征的描述[J]. 中国食品卫生杂志, 2004(4):295-300.

[12] 赖海梅. 肉鸡屠宰生产链沙门氏菌的污染情况、耐药性、耐药基因及PFGE分型研究[D]. 雅安:四川农业大学, 2015.

[13] 吴海晶,程逸宇,沈威,等. 南京地区猪肉源中沙门氏菌分子分型及耐药性分析[J]. 现代食品科技,2023,39(10):307-314.

[14] 杨琳. 湖北省和广东省5个生猪屠宰场沙门菌的污染情况及其耐药性分析[D]. 武汉：华中农业大学, 2022.

[15] 陈加齐, 魏晓娟, 朱增勇, 等. 近年来全球畜产品消费趋势分析及未来展望[J]. 农业展望, 2017,13(1):70-76.

（责任编辑：张 悦）