

早产儿出生后早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 预防支气管肺发育不良的有效研究[△]

苏荣英^{1*}, 刘宁¹, 赵莉^{1#}, 裴耀华² (1. 石家庄市人民医院儿科, 石家庄 050000; 2. 石家庄市人民医院神经内科, 石家庄 050000)

中图分类号 R974;R977.2⁺1;R977.2⁺4

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)03-0295-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.010



摘要 目的:探讨早产儿出生后早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 预防支气管肺发育不良(BPD)的有效性。方法:回顾性选择 2021 年 12 月至 2023 年 6 月该院收治的早产儿 105 例,根据产后治疗方式分为常规组(常规治疗, $n=50$)、预防组(常规治疗+枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 预防, $n=55$)。比较两组早产儿 BPD 发生情况及分度,密切观察病情变化,比较颅内出血(ICH)、脑室周围白质软化(PVL)、败血症和视网膜病变(ROP)等并发症发生情况,记录并比较两组早产儿呼吸机使用时间、吸氧时间、恢复出生体重时间和住院时间。治疗 48 h 后,观察两组早产儿血气分析指标包括 pH、动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、氧合指数(OI)和吸氧浓度(FiO_2)水平;比较治疗前后炎症指标肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)水平变化。结果:预防组早产儿的 BPD 发生率明显低于常规组,BPD 轻度早产儿所占比例明显高于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。常规组与预防组早产儿高血压、气胸、坏死性小肠结肠炎、高血糖、动脉导管未闭、颅内出血和败血症的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。预防组早产儿治疗后呼吸机使用时间、吸氧时间、恢复出生体重时间和住院时间明显短于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预防组早产儿治疗后 PaO_2 、OI 水平明显高于常规组, PaCO_2 、 FiO_2 水平明显低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组早产儿血清 TNF- α 、IL-6 水平较治疗前明显降低,预防组早产儿明显低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:早产儿出生后早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 可预防 BPD 发生及降低 BPD 严重程度,其机制可能与改善早产儿呼吸功能、降低机体炎症有关。另外,早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 还可降低 ICH、PVL、败血症和 ROP 等其他并发症的发生,有助于改善早产儿预后情况。

关键词 早产儿;枸橼酸咖啡因;维生素 A;维生素 D;支气管肺发育不良

Effectiveness Analysis on Early Application of Caffeine Citrate Combined with Vitamin A and Vitamin D in the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants[△]

SU Rongying¹, LIU Ning¹, ZHAO Li¹, PEI Yaohua² (1. Dept. of Pediatrics, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China; 2. Dept. of Neurology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effectiveness of the early application of caffeine citrate combined with vitamin A and vitamin D in the prevention of broncho-pulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. **METHODS:** A total of 105 premature infants admitted into this hospital from Dec. 2021 to Jun. 2023 were retrospectively selected to be divided into the convention group (conventional treatment, 50 cases) and prevention group (conventional treatment + caffeine citrate combined with vitamin A and vitamin D for prevention, 55 cases) according to different postpartum treatment. The occurrence and grading of BPD were compared between two groups and the changes of illness condition were closely observed, the incidences of intracranial hemorrhage (ICH), periventricular leukomalacia (PVL), sepsis and retinopathy (ROP) were compared, the duration of ventilator use and oxygen uptake, recovery time of birth weight and length of hospital stay of the two groups were recorded and compared. After 48 h of treatment, the indicators of arterial blood gas analysis including pH, arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), oxygenation index (OI) and fraction of inspired oxygen (FiO_2) levels of both groups were observed; the changes of inflammatory indicators of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) levels were compared between two groups before and after treatment. **RESULTS:** The incidence of BPD was significantly lower and the proportion of mild BPD was significantly higher in the prevention group than those in the convention group, with

△ 基金项目:2022 年度河北省医学科学研究课题计划 (No. 20221710)

* 主治医师。研究方向:早产儿支气管肺发育不良的防治。E-mail:312540056@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:早产儿精细化管理。E-mail:17603119897@163.com

statistically significant differences ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of hypertension, pneumothorax, necrotizing enterocolitis, hyperglycemia, patent ductus arteriosus, intracranial hemorrhage, and sepsis between the control group and the prevention group in premature infants ($P > 0.05$). The duration of ventilator use and oxygen uptake, recovery time of birth weight and length of hospital stay of the prevention group after treatment were significantly shorter than those of the convention group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The PaO_2 and OI levels were significantly higher, the PaCO_2 and FiO_2 were significantly lower in the prevention group than those in the convention group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the serum TNF- α and IL-6 levels of both groups had been significantly decreased compared to before treatment, and that of the prevention group was significantly lower than the convention group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: The early application of caffeine citrate combined with vitamin A and vitamin D can prevent the occurrence of BPD and reduce the severity of BPD, its mechanism may related to improving respiratory function and reducing body inflammation in preterm infants. In addition, early application of caffeine citrate combined with vitamins A and vitamin D may also reduce other complications such as ICH, PVL, sepsis and ROP, which is helpful to improve the prognosis of preterm infants.

KEYWORDS Preterm infants; Caffeine citrate; Vitamin A; Vitamin D; Bronchopulmonary dysplasia

支气管肺发育不良(broncho-pulmonary dysplasia, BPD)是一种慢性肺部疾病,可导致持续性呼吸窘迫,是临床常见的早产儿并发症之一^[1-2]。随着近年医疗保健方面的进步, BPD 患儿死亡率降低,因此 BPD 的长期影响越来越明显^[3]。BPD 不仅增加肺部感染的敏感性、损伤机体运动容忍性,还可能导致大脑麻痹和发育迟缓,严重影响早产儿正常生长发育及生活质量。如何降低早产儿 BPD 发病风险及减轻患儿 BPD 症状成为目前新生儿科医护人员关注的重点。目前临床预防 BPD 的主要方式为保护肺通气、抗感染及营养支持等,但效果不尽人意。枸橼酸咖啡因是一种非选择性腺苷受体拮抗剂,临床多用于治疗早产儿呼吸暂停,安全性较高^[4]。维生素 A 可促进肺泡上皮细胞的增殖,帮助胎肺快速成熟,有助于改善肺功能^[5]。维生素 D 是一种类固醇激素,通过与维生素 D 受体结合,发挥保护肺泡上皮屏障功能、促进肺血管化、抑制肺纤维化、调节免疫功能及修复损伤的肺上皮细胞等作用,有利于早产儿肺发育及肺功能的改善^[6]。目前对于早产儿出生后 BPD 的预防仅应用枸橼酸咖啡因,尚未有早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 用于预防 BPD 的临床研究,关于药物联合的有效性及安全性尚未可知。本研究回顾性分析了早产儿出生后早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 预防 BPD 的有效性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析病例资料,选择 2021 年 12 月至 2023 年 6 月于我院接受治疗的早产儿 105 例为研究对象。纳入标准:(1)胎龄 ≤ 32 周、出生体重 ≤ 1500 g;(2)出生后 24 h 内在我院新生儿病房住院;(3)早产儿家属知情并签署同意书。排除标准:(1)围生期存在重度窒息情况者;(2)严重先天性疾病或先天畸形者;(3)合并严重呼吸窘迫、颅内出血或多器官功能衰竭者;(4)出生后伴有脑实质性疾病或心、肾、肝等严重损伤者;(5)因低血压、低血糖等原因使用糖皮质激素者;(6)治疗期间死亡或失访者。根据产后治疗方式分为常规组($n=50$)、

预防组($n=55$)。常规组早产儿中,男性 28 例,女性 22 例;平均出生胎龄(30.49 ± 1.85)周;平均体重(1318.56 ± 185.42)g。预防组早产儿中,男性 30 例,女性 25 例;平均出生胎龄(30.35 ± 2.16)周;平均体重(1325.48 ± 174.33)g。两组早产儿胎龄、性别和体重等资料具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准同意(伦理批号:科院伦审 2021 第 122 号)。

1.2 方法

常规组早产儿采用常规治疗:入院后进行床旁心电监护、心率与呼吸监测、血氧监测、保暖和静脉营养;呼吸机辅助通气时实施肺保护性通气策略;必要时进行咽喉分泌物清理,维持血氧饱和度为 90%~95%;给予静脉注射氨茶碱注射液(规格:10 mL:0.25 g)首次药量 5 mg/kg,维持用药 2.5 mg/kg,每 12 h 给药 1 次,治疗 7 d。

预防组早产儿在常规组的基础上给予枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 预防:静脉注射枸橼酸咖啡因注射液(规格:1 mL:20 mg),首次给药剂量为 20 mg/kg,维持剂量为 5 mg/kg,1 日 1 次。对超低体重出生儿进行肌肉注射维生素 A 注射液(规格:1 mL:25 000 U)至纠正胎龄 36 周,1 次 5 000 U,1 周 3 次;应用维生素 D 滴剂(规格:每粒含维生素 D 400 IU)800 IU,口服,1 日 1 次,持续使用至胎龄 36 周。

1.3 观察指标

(1)并发症发生情况:记录两组早产儿高血压、气胸、坏死性小肠结肠炎、高血糖、动脉导管未闭、颅内出血和败血症的发生率。(2)炎症指标:采集两组早产儿清晨空腹静脉血,离心后采集血清,采用酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)水平,比较治疗前后炎症指标水平变化。(3)恢复情况:记录并比较两组早产儿呼吸机使用时间、吸氧时间、恢复出生体重时间和住院时间。(4)呼吸功能评价:记录两组早产儿干预后 48 h 的血气分析指标水平,包括 pH、动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、氧合指数(OI)和吸氧浓度(FiO_2)。(5)BPD 发生情况:早产儿出生 28 d 后仍存在氧依赖型(吸入氧浓度 $>21\%$)的为 BPD,分为轻

度、中度和重度,其中轻度为早产儿胎龄纠正至36周后未用氧;中度为用氧 $FiO_2 < 30\%$;重度为 $FiO_2 \geq 30\%$ 或行机械通气。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对本研究数据进行分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示TNF- α 和IL-6等计量资料,采用 t 检验;以率(%)表示BPD发生率、败血症发生率等计数资料,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿BPD发生率及严重程度比较

预防组早产儿的BPD发生率明显低于常规组,BPD轻度早产儿所占比例明显高于常规组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

0.05),见表1。

表1 两组早产儿BPD发生率及严重程度比较[例(%)]

组别	BPD	BPD严重程度		
		轻度	中度	重度
预防组($n=55$)	14 (25.45)	10 (71.43)	3 (21.43)	1 (7.14)
常规组($n=50$)	22 (44.00)	8 (36.36)	9 (40.91)	5 (22.73)
χ^2	3.998	5.386	1.461	1.496
P	0.046	0.020	0.227	0.221

2.2 两组早产儿其他并发症发生率比较

两组早产儿高血压、气胸、坏死性小肠结肠炎、高血糖、动脉导管未闭、颅内出血和败血症的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组早产儿其他并发症发生情况比较[例(%)]

组别	高血压	气胸	坏死性小肠结肠炎	高血糖	动脉导管未闭	颅内出血	败血症
常规组($n=50$)	4 (8.00)	3 (6.00)	3 (6.00)	3 (6.00)	5 (10.00)	4 (8.00)	2 (4.00)
预防组($n=55$)	2 (3.64)	0 (0)	2 (3.64)	2 (3.64)	2 (3.64)	3 (5.45)	0 (0)
χ^2	0.926	3.397	0.323	0.323	1.705	0.273	2.243
P	0.336	0.065	0.570	0.570	0.192	0.602	0.134

2.3 两组早产儿治疗后恢复情况比较

预防组早产儿治疗后呼吸机使用时间、吸氧时间、恢复出生体重时间和住院时间明显短于常规组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组早产儿治疗后恢复情况比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	呼吸机使用时间	吸氧时间	恢复出生体重时间	住院时间
常规组($n=50$)	13.82 \pm 4.83	28.83 \pm 9.12	13.26 \pm 5.47	31.55 \pm 3.25
预防组($n=55$)	10.01 \pm 5.02	23.05 \pm 9.57	9.85 \pm 4.26	28.75 \pm 2.96
t	3.955	3.161	3.581	4.620
P	<0.001	0.002	0.001	<0.001

2.4 两组早产儿治疗后呼吸功能比较

预防组早产儿治疗后的 PaO_2 、OI水平明显高于常规组, $PaCO_2$ 、 FiO_2 水平明显低于常规组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 两组早产儿治疗后呼吸功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	pH	PaO_2 /mm Hg	$PaCO_2$ /mm Hg	OI/mm Hg	FiO_2 /%
常规组($n=50$)	7.31 \pm 0.08	60.25 \pm 5.72	48.21 \pm 6.25	170.82 \pm 31.25	35.21 \pm 5.29
预防组($n=55$)	7.34 \pm 0.09	66.55 \pm 6.21	45.12 \pm 7.51	195.52 \pm 34.72	30.82 \pm 5.47
t	1.798	5.390	2.279	3.817	4.172
P	0.075	0.009	0.025	0.001	<0.001

注:1 mm Hg=0.133 kPa。

2.5 两组早产儿治疗前后炎症指标比较

治疗前,两组早产儿血清TNF- α 、IL-6水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组早产儿血清TNF- α 、IL-6水平明显降低,预防组早产儿明显低于常规组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表5 两组早产儿治疗前后炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α /(ng/L)		IL-6/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组($n=50$)	45.96 \pm 7.45	42.16 \pm 4.12 ^a	96.43 \pm 11.25	81.48 \pm 7.05 ^a
预防组($n=55$)	45.63 \pm 4.41	35.12 \pm 7.08 ^a	96.71 \pm 12.69	71.98 \pm 5.11 ^a
t	0.279	6.147	0.119	7.957
P	0.781	<0.001	0.905	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

随着近年来国家生育政策的调整及医学技术的飞速发展,BPD患儿数逐年增加。统计显示,美国<28周早产儿中BPD发生率约为40%,欧洲国家低于30周胎龄的早产儿BPD患病率高达30%,且胎龄越小,发病率越高^[7-8]。BPD成为严重威胁早产儿生命安全的疾病,降低BPD发生率对改善早产儿预后情况至关重要。尽管围产期和新生儿护理在过去几十年取得了显著进步,在降低新生儿发病率和死亡率方面取得了成就,但BPD仍然是困扰早产儿生活质量的主要原因。

目前,临床多采用氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停,该药是非选择性腺苷受体拮抗剂,可增加分钟通气量,提高呼吸中枢对 CO_2 的敏感性,降低呼吸抑制,增强膈肌活动,改善呼吸肌收缩力,并减少周期性呼吸^[9]。研究结果显示,静脉注射氨茶碱虽疗效显著,但因个体存在较大差异使得体内消除速率不同,应用不当则导致心动过速、心律失常等不良反应^[10]。枸橼酸咖啡因是甲基磺嘌呤类药物,具有兴奋呼吸中枢、提高机体对 CO_2 的敏感性、提高膈肌功能、改善通气模式和提高代谢速率等作用,且起效快、生物利用率高,可帮助改善肺功能^[11]。维生素A在肺泡上皮细胞的生长、分化、发育和维持中起着关键作用,直接参与肺表面活性物质结合蛋白的合成,预防肺损伤^[12]。维生素D可诱导成纤维细胞及II型肺泡上皮细胞的增殖及分化过程,延缓肺泡成纤维细胞的凋亡,改善机体肺功能,还可通过抑制内毒素诱导的炎症反应减轻炎症反应对肺部的损伤^[13]。本研究中,预防组早产儿的BPD发生率明显低于常规组,BPD轻度早产儿所占比例明显高于常规组,治疗后呼吸机使用时间、吸氧时间、恢复出生体重时间和住院时间均明显短于常规组,说明早产儿出生后早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素A、维生素D可预防BPD发生及降低BPD严重程度,有助于改善早产儿预后情况。究其原因,枸橼酸咖啡因可以非特异性阻断呼吸抑制受体,从而间接刺激呼吸中枢,增加对 CO_2 的敏感性,增强膈肌收缩力,改善呼吸频率和潮气量^[14]。维生

素 D 可维持体内钙代谢平衡、促进骨骼的形成,调控炎症反应及免疫机制,改善早产儿体质。另外,维生素 A 可促进机体生长,维持皮肤、角膜和结膜等上皮细胞正常功能,还可改善脑组织功能,降低早产儿其他并发症发生风险^[15]。Chen 等^[16]发现,中性粒细胞胞外杀菌网络(NETs)的过度表达已被证明与 BPD 的发病机制有关,高剂量维生素 D(3 ng/g)治疗并未显著减轻早产大鼠肺损伤或 NETs 过度表达,甚至导致更严重的发育迟缓和更高的死亡率。因此,临床应用以上药物时应注意监测血药浓度,并及时调整补充量,注意有无中毒症状或体征,定期随访肝功能及相关血液分析等。

高浓度氧气和机械通气引起的肺损伤主要包括肺泡上皮和血管内皮细胞坏死或凋亡,导致肺泡结构破坏、血管通透性增加、大量炎症细胞募集,引发炎症反应,炎症细胞可通过产生细胞因子、趋化性诱导局部炎症和血管反应,从而对肺组织造成损伤^[17]。本研究中,预防组早产儿治疗后的 PaO₂、OI 水平明显高于常规组,PaCO₂、FiO₂ 水平明显低于常规组;两组早产儿治疗后血清 TNF-α、IL-6 水平明显降低,预防组早产儿治疗后血清 TNF-α、IL-6 水平明显低于常规组。说明早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 可有效改善早产儿呼吸功能,降低机体炎症。分析原因,可能为枸橼酸咖啡因可以通过改善肺功能、增强膈肌运动功能和增加呼吸中枢对 CO₂ 的敏感性来减少机械通气的需求,此外,枸橼酸咖啡因作为有效的抗氧化介质可以缓解机械通气引起的炎症反应,抑制促炎因子分泌,进而保护肺功能。而联合应用维生素 A、维生素 D,一方面,稳定和充足的维生素 A 供给对于视黄酸以及肺脏发育具有重要作用;另一方面,维生素 D 可调控固有免疫和适应性免疫反应以抑制炎症,补充维生素 D 可促进肺泡上皮细胞发育、加速肺损伤修复作用^[6,18]。因此,相较于单纯使用枸橼酸咖啡因,联合应用维生素 A、维生素 D 可起到协同作用,从多途径改善早产儿的肺功能,提高预防效果。

本研究结果具有显著的临床应用价值,对于改善早产儿健康状况、提高生活质量具有重要意义。(1)枸橼酸咖啡因和维生素 A、维生素 D 的联合应用有助于降低早产儿的 BPD 发生率,减轻了家庭的经济负担和压力。(2)早期干预可以促进早产儿的生长发育,降低呼吸系统并发症的风险,提高早产儿的生存率。(3)本研究提供了有效的预防措施,有助于提高早产儿救治水平,提高救治成功率。

综上所述,早产儿出生后早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 可预防 BPD 发生及降低 BPD 严重程度,其机制可能与枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 能改善早产儿呼吸功能、降低机体炎症有关。另外,早期应用枸橼酸咖啡因联合维生素 A、维生素 D 还可降低 ICH、PVL、败血症和早产儿视网膜病等其他并发症的发生,有助于改善早产儿预后情况。

参考文献

[1] 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. 早产儿支气管肺发育不良临床管理专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(5): 358-365.

[2] LIGNELLI E, PALUMBO F, MYTI D, et al. Recent advances in

our understanding of the mechanisms of lung alveolarization and bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(6): L832-L887.

[3] 刘敬,邱如新,高月乔. 肺脏超声在早产儿支气管肺发育不良诊断中的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(2): 97-100.

[4] ROSEN C, TARAN C, HANNA M, et al. Caffeine citrate for apnea of prematurity-One dose does not fit all a prospective study[J]. *J Perinatol*, 2021, 41(9): 2292-2297.

[5] HUANG L, ZHU D Q, PANG G F. The effects of early vitamin A supplementation on the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(12): 3218-3229.

[6] GE H Y, QIAO Y X, GE J, et al. Effects of early vitamin D supplementation on the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(4): 1015-1021.

[7] JENSEN E A, EDWARDS E M, GREENBERG L T, et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(1): e2020030007.

[8] COLLACO J M, MCGRATH-MORROW S A, GRIFFITHS M, et al. Perinatal inflammatory biomarkers and respiratory disease in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2022, 246: 34-39. e3.

[9] 朱乔波,吴春红,单丽琴. 氨茶碱与枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(3): 464-466.

[10] YE C H, MIAO C Y, YU L, et al. Factors affecting the efficacy and safety of aminophylline in treatment of apnea of prematurity in neonatal intensive care unit[J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60(1): 43-49.

[11] 傅旭明,黄烈平,韩宜姚,等. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因在早产儿呼吸暂停中的应用对比观察[J]. 中华全科医学, 2021, 19(12): 2065-2067, 2076.

[12] ARAKI S, KATO S, NAMBA F, et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207730.

[13] 胡世杰,李栋,郭莉君,等. 维生素 A、维生素 D 水平与早产儿呼吸道感染的相关性及影响因素分析[J]. 中国食物与营养, 2022, 28(12): 74-76.

[14] TIAN C L, LI D N, FU J H. Molecular mechanism of caffeine in preventing bronchopulmonary dysplasia in premature infants [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 902437.

[15] 赵慧,邓文,李增清,等. 葡萄糖酸锌联合维生素 AD 辅助治疗对不同病原菌感染肺炎儿童免疫功能及临床疗效的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(1): 14-17.

[16] CHEN C E, WENG H C, ZHANG X X, et al. Low-dose vitamin D protects hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia by inhibiting neutrophil extracellular traps[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 335.

[17] 李俊秋,史源. 支气管肺发育不良的病因及防治研究进展[J]. 儿科学杂志, 2023, 29(2): 54-57.

[18] HUANG L, ZHU D Q, PANG G F. Effect of early vitamin A supplementation on bronchopulmonary dysplasia in premature infants [J]. *Transl Pediatr*, 2022, 11(3): 425-426.

(收稿日期:2023-07-10 修回日期:2023-12-06)