

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.01.014

综述

早产儿支气管肺发育不良的药物治疗研究进展

杨雨晨 综述 毛健 李娟 审校

(中国医科大学附属盛京医院新生儿内科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 支气管肺发育不良(BPD)是存活极早产儿最常见的远期并发症,并且可能导致肺动脉高压,增加新生儿晚期死亡率,以及神经系统发育异常。目前关于早产儿支气管肺发育不良药物治疗的有效性利弊仍然存在争议。本文综述了BPD的药物治疗研究进展。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(1): 67-71]

[关键词] 支气管肺发育不良; 药物治疗; 早产儿

Research progress in drug therapy for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

YANG Yu-Chen, MAO Jian, LI Juan. Department of Neonatology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: yuchen0508@163.com)

Abstract: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common long-term complication in surviving extremely preterm infants. This may lead to pulmonary hypertension, increase late neonatal mortality, and cause abnormal neural development. There is still controversy over the efficacy, as well as advantages and disadvantages, of drug therapy for BPD in preterm infants. This article reviews the research progress in the drug therapy for BPD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(1): 67-71]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Drug therapy; Preterm infant

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿常见的慢性呼吸系统疾病,严重影响早产儿的预后及长期生存质量^[1]。虽然母孕期糖皮质激素的应用、出生后表面活性物质的应用、机械通气策略的改善以及更好的营养支持从一定程度上减少了BPD的发生,但随着新生儿重症监护技术的迅速发展,极低出生体重儿存活率明显增加,BPD的发生率随之也明显增加并成为导致早产儿死亡及预后不良的主要并发症^[2-3]。文献报道^[4]出生体重小于1000g的早产儿BPD的发生率达54%,长期机械通气、氧损伤、感染以及肺部炎症共同导致了肺泡及微血管发育不良。但目前关于早产儿BPD药物治疗的有效性利弊仍然存在争议,如何有效预防BPD的发生也无统一方案。本文就BPD药物防治研究的进展进行综述。

1 糖皮质激素

BPD发病机制与不成熟肺的炎性反应,以及高浓度氧对肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞的直接损伤,和早产儿抗氧化系统发育不完善不能及时清除氧自由基有关。糖皮质激素能促进肺表面活性物质合成及肺抗氧化酶的生成,减轻肺水肿和炎症反应,抑制炎性细胞浸润及纤维细胞增生,对BPD有一定疗效。有研究^[5]发现胎儿在30周前皮质醇合成能力低下,而且出生后第1周对促肾上腺皮质激素反应低下,增加了早产儿的BPD发生风险。Halliday等^[6]研究得出,早产儿出生后8d内应用激素治疗,特别是地塞米松,可缩短机械通气时间,降低慢性肺疾病(chronic lung disease, CLD)的发生率,但可能导致胃肠道出血、肠穿孔、高血糖、高血压、肥厚性心肌病和生长

[收稿日期] 2017-08-21; [接受日期] 2017-11-29

[作者简介] 杨雨晨,女,硕士研究生,主治医师。

障碍等。Onland 等^[7]指出,全身高剂量糖皮质激素虽可以降低 BPD 发生率,但关于其最佳剂型、剂量,及使用时机仍需要大型 RCT 研究。Baud 等^[8]对生后 24 h 内给予低剂量氢化可的松治疗(每次 0.5 mg/kg、每日 2 次,7 d 后改为 0.5 mg/kg、每日 1 次、连用 3 d)的早产儿随访至 2 岁,未发现激素对神经系统的影响。但 Patra 等^[9]研究得出,早产儿出生后连续 7 d 以上的氢化可的松治疗在 1 岁以内对精细运动、语言发育,以及 2 岁时的运动发育有影响。Kelly 等^[10]研究发现,出生胎龄小于 29 周的早产儿生后 4 周内全身应用激素治疗可能增加神经系统损伤及死亡,而吸入激素治疗者在矫正胎龄 18~21 个月未发现对神经系统发育及死亡率的影响。因此,早产儿糖皮质激素用于 BPD 防治应注意剂型、剂量及使用时机,充分权衡利弊^[11]。

吸入糖皮质激素治疗可避免全身应用糖皮质激素的副作用,但是否对 BPD 有效尚有争议。Shinwell 等^[12]关于吸入激素对极早产儿 BPD 防治作用的 Meta 分析得出,吸入糖皮质激素治疗可降低 BPD 发生风险,但对死亡率及其他并发症无明显改善。Onland 等^[13]研究得出,有 BPD 高危因素的早产儿在出生 7 d 后吸入糖皮质激素治疗并不能降低 BPD 的发生,也不能降低撤机的失败率、机械通气时间及对氧的依赖。Shah 等^[14]对于需要机械通气的早产儿,也不推荐在出生后 2 周内吸入糖皮质激素用于 CLD 的预防。Maas 等^[15]对德国 223 个新生儿中心进行调查,发现仅 46% 的新生儿中心将吸入糖皮质激素用于 BPD 的防治。

Venkataraman 等^[16]认为气管内注入布地奈德联合肺表面活性物质可降低极低出生体重儿 BPD 的发生率。Yeh 等^[17]对 265 例重度 RDS 的极低出生体重儿进行研究,应用布地奈德(0.25 mg/kg)联合表面活性物质(100 mg/kg)气管内注入的早产儿 BPD 的发生率低于单纯表面活性物质治疗的。

2 咖啡因

咖啡因作为黄嘌呤生物碱化合物可通过增加呼吸中枢动力、膈肌收缩性及肺顺应性而降低气道阻力,而肌肉收缩性的改善可以稳定胸壁,改善肺功能,以及促进肺部稳态的恢复,且早产儿

常规应用咖啡因治疗是安全的^[18-19]。尽管咖啡因降低 BPD 发生率的机制尚不明确,但动物实验及临床研究已经证实了咖啡因对 BPD 治疗的有效性。Nagatomo 等^[20]研究得出,咖啡因可以预防高氧诱导的早产兔 BPD 模型肺结构及功能的损伤。Davis 等^[21]对 16 例 BPD 早产儿进行肺功能检测发现,咖啡因(10 mg/kg)治疗 1 h 后每分钟通气量、潮气量及肺顺应性明显改善,总的肺阻力下降。Taha 等^[22]对 2951 例出生体重小于 1250 g 的早产儿进行研究发现,生后 0~2 d 与 3~10 d 开始应用咖啡因治疗(首剂 20 mg/kg,维持量每天 5 mg/kg)的 BPD 发生率及死亡率均显著降低。

3 表面活性物质

BPD 的发生与高浓度吸氧以及机械通气密切相关,早产儿由于肺表面活性物质不足,肺泡表面张力增加致顺应性降低,给予肺表面活性物质后可降低需氧浓度及减少机械通气时间,理论上可减少 BPD 的发生。表面活性物质一般用于预防及治疗 RDS。Finer 等^[23]的一项早产儿(出生胎龄小于 32 周)多中心研究发现,雾化吸入表面活性物质是安全有效的。Bahadue 等^[24]研究得出,对于有 RDS 需要机械通气的早产儿早期给予表面活性物质可降低急性肺损伤的危险性及慢性肺疾病的发生率。潘静等^[25]对 30 例胎龄 <32 周的呼吸窘迫综合征(Ⅲ或Ⅳ级)患儿进行研究,发现肺表面活性物质联合布地奈德气管内滴入能有效降低重度呼吸窘迫综合征患儿 BPD 的发生率。因此,肺表面活性物质可能降低 BPD 的发生率,未来的研究应注重肺表面活性物质应用的时机、方式以及剂量,以达到更好预防 BPD 的目的。

4 大环内酯类抗生素

大环内酯类抗生素具有潜在的抗炎及免疫调节作用,可以抑制肺部前炎症因子释放。有学者认为阿奇霉素可以降低早产儿气道 IL-6 及 IL-8 水平,但并不能减少 BPD 发生^[26]。Ozdemir 等^[27]对解脲脲原体阳性的出生体重 750~1250 g 的早产儿进行研究得出,克拉霉素可以显著降低 BPD 的发生率。但 Mabanta 等^[28]对出生胎龄小于 30 周需要

机械通气的早产儿研究得出，红霉素治疗并不能降低BPD的发生率。因此，目前多不推荐常规应用大环内酯类药物预防BPD的发生^[29]。

5 肺动脉扩张剂

新近研究^[30]表明肺血管疾病与BPD的发生密切相关，肺动脉高压与BPD的严重程度及不良预后相关，因此降低肺动脉压理论上可降低BPD的发生率。

对BPD动物模型的研究得出，吸入NO可促进肺血管再生，减轻炎症，减少细胞凋亡及氧化损伤^[31-32]。但目前的临床研究多认为吸入NO并不能降低早产儿的死亡率及预防BPD发生^[33-34]。

西地那非是选择性磷酸二酯酶抑制剂，可以增加cGMP浓度，促进肺血管舒张。动物实验表明它可以促进肺泡发育、减轻肺部炎症、降低肺动脉高压及减少高氧所致的肺损伤^[35]。有研究认为西地那非可以降低重症BPD患儿的肺血管压力，但是有研究表明应用较大剂量西地那非可导致患儿死亡率上升，因此适宜剂量尚不明确^[36]。

6 支气管扩张剂

吸入型 β_2 受体激动剂因为可作用于气道平滑肌缓解可逆性气道痉挛，降低肺阻力，改善肺顺应性，因此推荐用于BPD的治疗，但不能预防BPD发生^[29]。异丙托溴铵含M受体阻滞剂，可改善BPD的气道阻力及顺应性，但对BPD自然病程及远期预后的影响尚不清楚^[37]。Slaughter等^[38]的回顾性队列研究得出，正压暴露预示着支气管扩张剂使用的必要性，但支气管扩张剂治疗是否可以改善BPD患儿的远期预后目前仍不清楚。未来的研究应注重支气管扩张剂的治疗时机，药物类型及给药方法，以及与传统治疗方法的比较^[39]。

7 利尿剂

早产儿常需要较多的静脉液体来保证代谢及营养需要，但过多的液体可能导致肺水肿以及较高参数的呼吸支持并最终发生BPD。呋塞米可以减轻肺间质水肿，降低肺血管阻力，增加血浆胶

体渗透压及淋巴循环，利于液体负担大的BPD治疗。Segar^[40]研究得出，雾化吸入呋塞米可改善呼吸道症状以及肺部氧合，利于尽早撤机，但是远期效应尚不清楚。也有研究认为噻嗪类利尿剂与螺内酯联用仅导致尿量增加，并没有改善肺的血流动力学。而且利尿剂长时间的应用有许多副作用，如电解质紊乱、耳毒性、氮质血症等。因此利尿剂是否适用于预防BPD的发生尚需进一步研究。

8 维生素A

维生素A可以维持细胞完整性，促进组织修复。目前认为极低出生体重儿因缺乏维生素A而易发生BPD^[41-42]。一项针对807例出生体重小于1000g、无BPD高危因素的存活新生儿的多中心研究^[43]表明，维生素A（5000IU肌注，每周3次，连续4周）可显著降低早产儿矫正胎龄36周时的CLD发生；对这些儿童随访至生后18~22个月，发现在死亡率、神经系统发育及呼吸系统预后方面的差异无统计学意义^[44]。但大多研究仅对具有BPD高危因素的新生儿给予维生素A治疗，因此关于维生素A对早产儿远期预后的影响尚需进一步研究。

9 抗氧化剂

目前研究认为BPD的病理改变与活性氧（reactive oxygen species, ROS）相关，最终发展为BPD的早产儿在生后1周内血浆ROS浓度显著升高^[45]。Davis^[46]针对出生胎龄小于27周的早产儿应用SOD治疗并予以长期随访发现，与安慰剂组相比，给予CuZn SOD治疗的患儿随访至矫正龄1岁时，哮喘药物的应用、急诊就诊次数及住院时间均较少。

有研究认为抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸（NAC）对降低BPD的严重程度无明显影响，不能改善肺功能^[47]。维生素E及维生素C可以作为氧自由基的清除剂，在高氧暴露时可以防止脂质过氧化。Abdel等^[48]研究得出，并发BPD的早产儿血清维生素A、E的水平明显降低，高剂量肠内维生素A的补充可降低早产儿BPD的发生率，但关于维生素

素 E 的适宜剂量仍需要进一步研究。

10 干细胞治疗

内源性干细胞在肺发育中起关键作用, 干细胞功能障碍可能阻碍未成熟肺组织的自我修复, 从而导致 BPD 的发生并加重其严重性, 继发肺损伤、肺动脉高压。BPD 的主要机制是炎症所致的细胞外基质沉积失调、肺泡简单化、血管断裂。干细胞可在损伤募集机制下, 迁移至损伤部位, 分化为损伤修复所需要的细胞并发挥免疫调节作用^[49]。因此, 干细胞治疗可减轻肺炎性损伤, 促进肺泡上皮细胞再生, 重启停滞的肺发育, 可能为 BPD 防治带来突破性进展^[50]。动物实验中, 外源性干细胞可保护及修复新生肺的损伤, 部分原因是由于可保存内源性干细胞池, 骨髓间充质干细胞可通过阻止肺部炎症损伤从而改善 BPD^[51]。

综上所述, 目前还没有单一的药物可以减少 BPD 的发生以及减轻 BPD 的严重程度, 未来尚需要大量的基础及临床研究以建立预防及治疗 BPD 的最佳方案。

[参 考 文 献]

- [1] Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Pediatr*, 2017, 188: 24-34.e1.
- [2] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society [J]. *Circulation*, 2015, 132(21): 2037-2099.
- [3] Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2012, 47(11): 1042-1053.
- [4] Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, et al. Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of bayley assessment on outcomes[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(2): 222-228.e3.
- [5] 齐骥, 杨震英. 不同时间使用地塞米松对新生大鼠高氧肺损伤的影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(4): 383-386.
- [6] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (1) CD001146.
- [7] Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017: CD010941.
- [8] Baud O, Trousson C, Biran V, et al. Association between early low-dose hydrocortisone therapy in extremely preterm neonates and neuro developmental outcomes at 2 years of age[J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1329-1337.
- [9] Patra K, Greene MM, Silvestri JM. Neurodevelopmental impact of hydrocortisone exposure in extremely low birth weight infants: outcomes at 1 and 2 years[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(1): 77-81.
- [10] Kelly EN, Shah VS, Levenbach J, et al. Inhaled and systemic steroid exposure and neurodevelopmental outcome of preterm neonates[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 16: 1-8.
- [11] Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, et al. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106838.
- [12] Shinwell ES, Portnov I, Meerpohl JJ, et al. Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: A Meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(6): e20162511.
- [13] Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4(4): CD002311.
- [14] Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 16(5): CD001969.
- [15] Maas C, Poets CF, Bassler D. Survey of practices regarding utilization of inhaled steroids in 223 German neonatal units[J]. *Neonatology*, 2010, 98(4): 404-408.
- [16] Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, et al. Intratracheal administration of budesonide-surfactant in prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(7): 968-975.
- [17] Yeh TF, Chen CM, Wu SY, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(1): 86-95.
- [18] Fehrholz M, Glaser K, Speer CP, et al. Caffeine modulates glucocorticoid-induced expression of CTGF in lung epithelial cells and fibroblasts[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 51.
- [19] Lista G, Fabbri L, Polackova R, et al. The real-world routine use of caffeine citrate in preterm infants: A European postauthorization safety study[J]. *Neonatology*, 2016, 109(3): 221-227.
- [20] Nagatomo T, Jiménez J, Richter J, et al. Caffeine prevents hyperoxia-induced functional and structural lung damage in preterm rabbits[J]. *Neonatology*, 2016, 109(4): 274-281.
- [21] Davis JM, Bhutani VK, Stefano JL, et al. Changes in pulmonary mechanics following caffeine administration in infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 1989, 6(1): 49-52.
- [22] Taha D, Kirkby S, Nawab U, et al. Early caffeine therapy for prevention of broncho-pulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *J Matern Fetal Med*, 2014, 27(16): 1698-1702.
- [23] Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, et al. An open label pilot study of Aero surf(R) combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23: 303-309.
- [24] Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant

- treatment for neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD001456.
- [25] 潘静, 陈名武, 倪文泉, 等. 肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体重儿支气管肺发育不良的疗效观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2): 137-141.
- [26] Ballard HO, Shook LA, Bernard P, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46: 111-118.
- [27] Ozdemir R, Erdeve O, Dizdard EA, et al. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma urealyticum-positive preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(6): e1496-e1501.
- [28] Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, et al. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4): CD003744.
- [29] Iyengar A, Davis JM. Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 12.
- [30] Mourani PM, Abman SH. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(4): 839-855.
- [31] Balasubramaniam V, Maxey AM, Morgan DB, et al. Inhaled NO restores lung structure in eNOS-deficient mice recovering from neonatal hypoxia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(1): L119-127.
- [32] Tang JR, Seedorf G, Balasubramaniam V, et al. Early inhaled nitric oxide treatment decreases apoptosis of endothelial cells in neonatal rat lungs after vascular endothelial growth factor inhibition[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(5): L1271-1280.
- [33] Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(1): 13-22.
- [34] Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1): 164-170.
- [35] de Visser YP, Walther FJ, Laghmani el H, et al. Sildenafil attenuates pulmonary inflammation and fibrin deposition, mortality and right ventricular hypertrophy in neonatal hyperoxic lung injury[J]. *Respir Res*, 2009, 10: 30.
- [36] Wardle AJ, Tulloh RM. Paediatric pulmonary hypertension and sildenafil: current practice and controversies[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2013, 98(4): 141-147.
- [37] Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(8): 703-708.
- [38] Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, et al. Inhaled bronchodilator use for infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(1): 61-66.
- [39] Clouse BJ, Jadcherla SR, Slaughter JL. Systematic review of inhaled bronchodilator and corticosteroid therapies in infants with bronchopulmonary dysplasia: Implications and future directions[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148188.
- [40] Segar JL. Neonatal diuretic therapy: furosemide, thiazides, and spironolactone[J]. *Clin Perinatol*, 2012, 39(1): 209-220.
- [41] Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (8): CD000501.
- [42] Laughon MM. Vitamin A shortage and risk of bronchopulmonary dysplasia[J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(11): 995-996.
- [43] Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birthweight infants[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(25): 1962-1968.
- [44] Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birthweight infants: outcome at 18 to 22 months[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(3): e249-e254.
- [45] Poggi C, Dani C. Antioxidant strategies and respiratory disease of the preterm newborn: an update[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 721043.
- [46] Davis JM, Parad RB, Michele T, et al. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn super oxide dismutase[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(3): 469-476.
- [47] Sandberg K, Fellman V, Stigson L, et al. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants[J]. *Biol Neonate*, 2004, 86(4): 275-279.
- [48] Abdel Ghany EA, Alsharany W, Ali AA, et al. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2016, 36(2): 134-140.
- [49] 李秋平, 张小英, 封志纯. 早产儿支气管肺发育不良的细胞治疗[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(10): 593-597.
- [50] Alphonse RS, Rajabali S, Thébaud B. Lung injury in preterm neonates, the role and therapeutic potential of stem cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(7): 1013-1040.
- [51] Hansmann G, Fernandez-Gonzalez A, Aslam M, et al. Mesenchymal stem cell-mediated reversal of bronchopulmonary dysplasia and associated pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2012, 2(2): 170-181.

(本文编辑: 俞燕)