

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.008

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.008

前 B 细胞集落增强因子与脂联素在支气管肺发育不良 早产儿中的表达及意义

王瑶, 徐艳, 孟令建, 王军

(徐州医科大学附属医院新生儿科, 江苏 徐州 221002)

[摘要] 目的: 通过检测前B细胞集落增强因子(pre-B cell colony-enhancing factor, PBEF)和脂联素(adiponectin, APN)在支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)患儿血浆中的表达水平, 以评估PBEF和APN在BPD中的早期诊断价值。方法: 采用前瞻性队列研究方法, 选择2018年3月至2019年10月在新生儿重症监护室住院的胎龄28~32周、出生体重<1 500 g的86例早产儿为研究对象。采集患儿出生后第1、7、14天血标本, 用ELISA方法检测血浆中PBEF和APN浓度。根据BPD的诊断标准将患儿分为BPD组与非BPD组, 其中BPD组32例, 非BPD组54例。结果: 生后第1、7、14天, 两组PBEF表达水平均逐渐升高, 且BPD组(分别 96.72 ± 15.54 、 108.29 ± 16.16 、 119.40 ± 16.23)的表达水平均高于非BPD组(分别 85.71 ± 15.47 、 93.91 ± 12.00 、 101.53 ± 13.76), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 出生后第1、7、14天, 两组APN表达水平均逐渐升高, 且BPD组(分别 60.99 ± 9.86 、 66.77 ± 9.29 、 83.05 ± 10.96)的表达水平均低于非BPD组(分别 67.13 ± 7.37 、 81.70 ± 8.25 、 92.82 ± 9.72), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示: 出生后第1、7、14天, APN曲线下面积分别为0.686、0.867、0.744; PBEF曲线下面积分别为0.687、0.751、0.774; APN联合PBEF曲线下面积分别为0.777、0.938、0.859(均 $P < 0.05$)。不同时点APN、PBEF以及APN联合PBEF对BPD的预测价值均有统计学意义。结论: 早产儿生后早期血浆PBEF和APN水平的变化, 可为BPD的发生提供早期预测依据。

[关键词] 早产儿; 支气管肺发育不良; 前B细胞集落增强因子; 脂联素

Expression and significance of pre-B cell colony-enhancing factor and adiponectin in premature infants with bronchopulmonary dysplasia

WANG Yao, XU Yan, MENG Lingjian, WANG Jun

(Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the early diagnostic value of pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) and adiponectin

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-19

通信作者 (Corresponding author): 王军, Email: 664586331@qq.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省妇幼健康科研项目 (F201850). This work was supported by Jiangsu Provincial Maternal and Child Health Research Project, China (F201850).

(APN) in bronchopulmonary dysplasia (BPD) by detecting the expression level of PBEF and APN in the plasma of children with BPD. **Methods:** A prospective cohort study was used to select 86 premature infants with a birth weight of less than 1 500 g for 28 to 32 weeks in the Neonatal Intensive Care Unit from March 2018 to October 2019. Blood samples were collected at 1st, 7th and 14th d after birth, and the plasma PBEF and APN concentration were measured by ELISA. According to the diagnostic criteria of BPD, the infants were divided into a BPD group and a non-BPD group, including 32 cases in BPD group and 54 cases in non-BPD group. **Results:** At 1st, 7th and 14th d after birth, the expression level of PBEF in both groups increased gradually. The expression level of PBEF in the BPD group (96.72 ± 15.54 , 108.29 ± 16.16 , 119.40 ± 16.23 , respectively) was higher than that in the non-BPD group (85.71 ± 15.47 , 93.91 ± 12.00 , 101.53 ± 13.76 , respectively) at each time point, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). At 1st, 7th and 14th after birth, the expression level of APN in both groups increased gradually. However, the expression level of APN in the BPD group (60.99 ± 9.86 , 66.77 ± 9.29 , 83.05 ± 10.96 , respectively) were lower than that in the non-BPD group (67.13 ± 7.37 , 81.70 ± 8.25 , 92.82 ± 9.72 , respectively) at each time point, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that at 1st, 7th and 14th after birth, the area under the curve of APN respectively was 0.686, 0.867, and 0.744; the area under the curve of PBEF respectively was 0.687, 0.751, and 0.774; when combining APN and PBEF, the area under the curve respectively was 0.777, 0.938, and 0.859. The predictive value of APN, PBEF, and APN combined with PBEF at different time points for BPD was statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The changes of plasma PBEF and APN in the early stage of prematurity can provide an early prediction basis for the occurrence of BPD.

Keywords premature infants; bronchopulmonary dysplasia; pre-B cell colony-enhancing factor; adiponectin

BPD (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是一种与早产相关的慢性肺部疾病, 是由多种产前和/或产后因素干扰下呼吸道发育的复杂过程所导致的严重终身疾病。慢性呼吸系统疾病及与慢性神经系统疾病是早产儿BPD最常见的长期并发症, 严重影响早产儿的生存质量^[1]。BPD在早产儿、低出生体重儿和极低出生体重儿中的发生率高达25%~35%^[2]。随着医疗技术的发展, 低出生体重儿、超(极)低出生体重儿存活率逐渐升高, BPD的发生率逐渐上升。BPD患儿的远期不良结局包括肺部疾病、心血管功能障碍、生长发育迟缓等, 其导致的心肺功能异常可延续至青春期、成年, 甚至伴随终生, 与神经发育延迟及脑性瘫痪亦有密切关系^[3]。虽然近年来有关BPD发病机制的知识有了显著增加, 但并不是所有导致肺损伤的机制都被完全了解, 且理论上有效的治疗方法的实际效果有限, 在某些情况下甚至可能是负面的^[4]。因此, 寻找早期预测BPD发生的生物标志物, 对BPD早期诊断及改善BPD患儿预后尤为重要。

虽然BPD的致病和遗传基础尚不完全清楚, 但研究^[5]表明炎症介导的损伤和氧化应激在BPD的发生中起重要作用。前B细胞集落增强因子(pre-B cell colony-enhancing factor, PBEF)于1994年被首

次鉴定为一种细胞因子, 它参与了在白细胞介素7(interleukin-7, IL-7)存在的条件下B细胞前体的成熟, 也被称为内脂素(visfatin)和烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT)^[6]。PBEF是由多种类型的细胞合成和分泌的, 如活化的淋巴细胞上皮细胞和中性粒细胞, 它与多种炎症性疾病有关。PBEF可通过促进肺组织氧化应激损伤、肺组织细胞凋亡等方式导致肺损伤, 可能是BPD发病机制的潜在调节剂^[7]。脂联素(adiponectin, APN)是一种多向脂肪因子, 主要由脂肪细胞产生, 其在新陈代谢、促进胰岛素敏感性和改善葡萄糖摄取方面的作用广为人知。此外, APN还具有强大的抗炎和抗氧化作用。早产儿体内循环APN水平较低, 并且肺发育不成熟, 容易受到炎症和氧化应激的急性肺损伤^[8]。本研究通过检测BPD患儿和非BPD患儿血浆中PBEF和APN的表达, 以期为早期预测BPD提供帮助。

1 对象与方法

1.1 对象

选择徐州医科大学附属医院新生儿重症监护室2018年3月至2019年10月住院治疗的患儿86例。

纳入标准: 胎龄28~32周; 出生体重<1 500 g; 出生后24 h内入住徐州医科大学附属医院新生儿重症监护室; 住院时间 \geq 28 d。排除标准: 出生时合并严重感染(如败血症、脓毒症等); 先天严重畸形患儿; 住院期间合并感染尤其是合并肺部感染、肺出血、酸中毒、坏死性小肠结肠炎的患儿。本研究方案经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准, 患儿家长均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

采集所研究对象出生后第1、7、14天动脉血标本1 mL, 以2 000 r/min离心20 min, 取上清液密封, 于-80 °C冰箱保存。

1.2.2 BPD 诊断标准及分组

依据2001年美国多家国立研究机构共同研讨提出的BPD诊断标准^[9]: 任何氧依赖(吸入氧浓度>21%)超过28 d的新生儿可诊断为BPD。入选早产儿第28天按BPD诊断标准分为BPD组和非BPD组。

1.2.3 临床资料收集

收集并登记入院早产儿的资料, 包括出生胎龄、出生体重、1 min及5 min Apgar评分、性别及分娩方式等。

1.2.4 血浆 PBEF 和 APN 浓度检测

采用酶联免疫吸附法(ELISA), 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 计算样品浓度。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料经正态性检验, 符合正态分布的资料均采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验。组间不同时点各指标比较采用多因素重复测量方差分析, 相同组内不同时点比较采用单因素重复测量方差分析, 进一步采用LSD法对各时点指标进行两两比较。计数资料均采用例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归分析构建各时点指标预测BPD的回归模型, 采用ROC曲线分析各指标对BPD的诊断价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较

共纳入86例患儿, 其中BPD组32例, 非BPD

组54例。两组患儿性别、生产方式、胎龄、出生体重、Apgar评分等检验结果的差异均无统计学意义, 具有可比性(均 $P>0.05$, 表1)。

2.2 两组患儿各时点 PBEF 比较

经重复测量方差分析, 各时点及各组间PBEF水平差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

经独立样本 t 检验, BPD组第1、7、14天时的PBEF水平明显高于非BPD患者, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

经单因素重复测量方差分析及LSD法对相同组间不同时点PBEF水平进行两两比较, BPD及非BPD组第7、14天时PBEF水平明显高于第1天; 第14天时PBEF水平明显高于第7天, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表2)。

2.3 两组患儿各时点 APN 比较

经重复测量方差分析, 各时点及各组间APN水平差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

经独立样本 t 检验, BPD组第1、7、14天时的APN水平明显低于非BPD患儿, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

经单因素重复测量方差分析及LSD法对相同组间不同时点APN水平进行两两比较, BPD及非BPD组第7、14天时, APN水平明显高于第1天; 第14天APN水平明显高于第7天, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表3)。

2.4 各时点 BPD 与 APN、PBEF 的 logistic 回归模型

各时点BPD与APN, PBEF的logistic回归模型结果见表4。以患者是否BPD为因变量(是=1, 否=0), 分别以各时点的APN和PBEF为自变量建立二元logistic回归模型, 结果显示: 各时点建立的模型中APN和PBEF均有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 APN、PBEF 预测患者发生 BPD 的价值分析

APN、PBEF预测患者发生BPD的ROC曲线分析结果见表5、图1~3。ROC曲线分析结果显示: 不同时点APN曲线下面积分别为0.686、0.867、0.744; 不同时点PBEF曲线下面积分别为0.687、0.751、0.774; 不同时点APN联合PBEF曲线下面积分别为0.777、0.938、0.859(均 $P<0.05$), 说明不同时点APN、PBEF以及APN联合PBEF对BPD的预测价值均有统计学意义。

表1 两组患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between the 2 groups

组别	n	性别(男/女)/例	胎龄/月	剖宫产/[例(%)]	出生体重/g	1 min Apgar评分*	5 min Apgar评分*
BPD组	32	18/14	29.78 ± 1.01	23 (71.9)	1 279.00 ± 173.24	5.0 (5.0, 6.0)	6.0 (5.0, 7.0)
非BPD组	54	33/21	30.03 ± 1.30	38 (70.4)	1 234.50 ± 157.87	5.0 (4.0, 6.0)	6.0 (4.75, 7.0)
t/Z/ χ^2		0.197	0.973	0.022	1.218	-0.468	-0.404
P		0.657	0.334	0.882	0.226	0.640	0.686

*非正态分布计量资料四分位数间距统计结果。

*The quartile range statistical results of non-normal distribution measurement data.

表2 两组患儿各时点PBEF比较

Table 2 Comparison of PBEF at each time point between the 2 groups

组别	n	第1天	第7天	第14天	F	P
BPD组	32	96.72 ± 15.54	108.29 ± 16.16*	119.40 ± 16.23**	29.924	<0.001
非BPD组	54	85.71 ± 15.47	93.91 ± 12.00*	101.53 ± 13.76**	25.53	<0.001
t		3.184	4.71	5.441		
P		0.002	<0.001	<0.001		

与第1天比较, *P<0.05; 与第7天比较, *P<0.05。

Compared with day 1, *P<0.05; Compared with day 7, *P<0.05.

表3 两组患儿各时点APN比较

Table 3 Comparison of APN at each time point between the 2 groups

组别	n	第1天	第7天	第14天	F	P
BPD组	32	60.99 ± 9.86	66.77 ± 9.29*	83.05 ± 10.96**	60.041	<0.001
非BPD组	54	67.13 ± 7.37	81.70 ± 8.25*	92.82 ± 9.72**	193.651	<0.001
t		3.291	7.742	4.293		
P		0.001	<0.001	<0.001		

与第1天比较, *P<0.05; 与第7天比较, *P<0.05。

Compared with day 1, *P<0.05; Compared with day 7, *P<0.05.

表4 各时点BPD与APN、PBEF的logistic回归模型

Table 4 Logistic regression model of BPD, APN and PBEF at each time point

指标	B	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
第1天				
APN	-0.106	10.514	0.001	0.899 (0.843~0.959)
PBEF	0.058	10.234	0.001	1.060 (1.023~1.099)
常量	0.975	0.198	0.657	—
第7天				
APN	-0.275	16.273	<0.001	0.760 (0.665~0.868)
PBEF	0.111	11.711	0.001	1.118 (1.049~1.191)
常量	8.587	4.703	0.030	—
第14天				
APN	-0.097	10.640	0.001	0.908 (0.857~0.962)
PBEF	0.082	15.089	<0.001	1.086 (1.042~1.132)
常量	-1.081	0.119	0.730	—

表5 APN、PBEF预测患者发生BPD的ROC曲线分析

Table 5 ROC curve analysis of APN and PBEF predicting the occurrence of BPD in patients

指标	AUC	95% CI	SE	P	阈值	灵敏度/%	特异度/%
APN							
第1天	0.686	0.567~0.805	0.061	0.005	65.5000	68.7	63.0
第7天	0.867	0.786~0.949	0.042	<0.001	70.5600	71.9	94.4
第14天	0.744	0.640~0.849	0.053	<0.001	84.4800	53.1	85.2
PBEF							
第1天	0.687	0.573~0.800	0.058	0.004	88.9300	75.0	61.1
第7天	0.751	0.642~0.861	0.056	<0.001	103.9100	65.6	83.3
第14天	0.774	0.673~0.876	0.052	<0.001	123.8500	46.9	98.1
APN + PBEF							
第1天	0.777	0.671~0.883	0.054	<0.001	0.4722	62.5	88.9
第7天	0.938	0.889~0.988	0.025	<0.001	0.3566	90.6	85.2
第14天	0.859	0.776~0.942	0.042	<0.001	0.5399	68.8	92.6

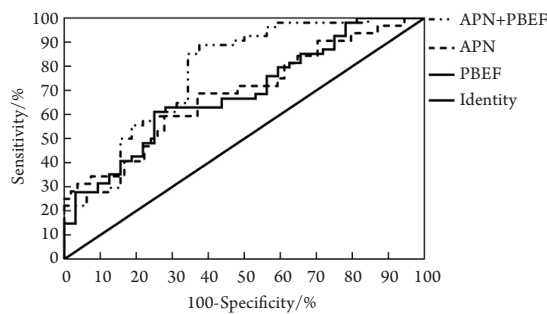


图1 第1天时APN、PBEF预测患者发生BPD的ROC曲线
Figure 1 ROC curve of APN and PBEF predicting the occurrence of BPD in patients at the 1st day

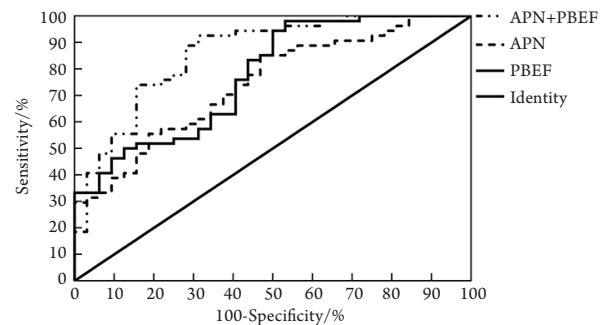


图3 第14天时APN、PBEF预测患者发生BPD的ROC曲线
Figure 3 ROC curve of APN and PBEF predicting the occurrence of BPD in patients at the 14th day

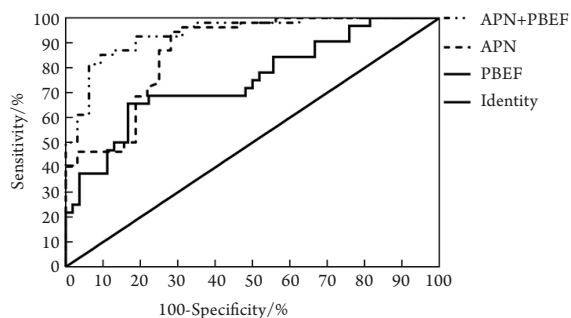


图2 第7天时APN、PBEF预测患者发生BPD的ROC曲线
Figure 2 ROC curve of APN and PBEF predicting the occurrence of BPD in patients at the 7th day

3 讨论

BPD的发病原因是炎症诱导的肺损伤与修复之间的不平衡^[10]。其危险因素包括多种产前和产后的损伤,如绒毛膜羊膜炎、新生儿感染、高氧、缺氧或机械通气,已被证明可促进早产儿肺功能和结构不成熟时炎症反应的发生和持续^[11]。这种慢性肺病的特征是正常肺发育受到破坏,导致肺泡减少但更大,肺血管简化^[12-13]。BPD的发病机制可能是多因素的,炎症介导的损伤和氧化应激在BPD的发生中起重要作用^[5]。大量的细

胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、细胞黏附分子-1(ICAM-1)等与BPD的发病机制密切相关^[14]。

PBEF是由多种类型的细胞合成和分泌的, 如活化的淋巴细胞上皮细胞和中性粒细胞, 它与多种炎症性疾病有关, 通过上调人类单核细胞中促炎细胞因子的产生来发挥促炎作用^[15]。PBEF具有内毒素样作用, 能与细胞膜上的受体结合, 进而激活下游炎症通路, 促进炎症因子释放, 延迟中性粒细胞凋亡, 起到促炎效应, 还能破坏肺泡上皮和肺微血管内皮细胞正常结构, 增加细胞通透性^[16]。Ye等^[17]首次报道了肺组织中PBEF的表达, 以及急性肺损伤(acute lung injury, ALI)中PBEF的过度表达。此外, PBEF被认为与ALI中炎症和内皮屏障功能障碍的调节有关, PBEF刺激内皮细胞中的活性氧(reactive oxygen, ROS)生成, 而抗氧化剂阻断了PBEF诱导的核转录因子(NF- κ B)活化和细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAM)表达^[18]。PBEF的表达上调, 在炎症相关疾病(包括ALI、脓毒症、类风湿性关节炎和动脉粥样硬化)的发病过程中发挥重要作用^[19]。基于这些结果, 我们假设PBEF可能是BPD发病机制的潜在调节剂。

临床实验^[20]表明: 促炎细胞因子在BPD的发病机制中起关键作用, 包括IL-6、IL-8、TNF- α 和ICAM-1。TNF- α 和IL-8是BPD的重要早期介质。TNF- α 参与了许多炎症性疾病, 如急性呼吸窘迫综合征、BPD和慢性阻塞性肺疾病; TNF- α 在肺病理生理学中的作用包括氧化应激的激活和细胞炎症反应的诱导^[20]。在患有BPD的大鼠的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中, TNF- α 的含量增加^[21]。在促炎细胞因子中, IL-8被认为是BPD发病的另一重要中介因子, IL-8在内皮细胞中诱导肌动蛋白纤维的形成和细胞间隙的形成, 可减少中性粒细胞的凋亡, 从而可能延长中性粒细胞向肺的迁移和对肺组织的损害^[22]。

有关BPD细胞模型的研究^[7]表明: 高氧可在细胞的mRNA和蛋白质水平上显著诱导PBEF、IL-8和TNF- α 的表达, 提示在BPD的发病过程中, PBEF、IL-8和TNF- α 参与了炎症过程, 且对PBEF表达的抑制显著降低了细胞中的TNF- α 和IL-8的表达, 而PBEF的沉默阻止了TNF- α 和IL-8等介质引起的中性粒细胞凋亡的抑制。这些结果支持了PBEF可能是TNF- α 和IL-8或其他炎症细胞因子的炎症转导信号的概念, 表明在BPD的发病过程中, PBEF可能作为一种炎症细胞因子发挥着关键

作用。

此外, 炎症反应是诱发氧化应激损伤的重要原因, 且二者常同时存在, 炎症反应引起氧化应激损伤的主要机制是直接激活炎症细胞, 特别是粒细胞^[23]。越来越多的证据表明氧化应激是BPD发展过程中最重要的事件之一, 且氧化应激反应在这一病理过程中起主导作用^[24]。早产儿出生时, 体内会因为炎症、缺氧缺血、低氧高氧环境切换、离子铁和谷氨酸大量释放而产生大量自由基, 导致氧化应激反应。由于早产儿出生时抗氧化剂储存不足, 组织中的蛋白质和脂肪更易受到氧化应激反应的破坏^[25-26], 因此对氧化应激诱导的损伤特别敏感, 如BPD、坏死性小肠结肠炎、脑室周围淋巴水肿和早产儿视网膜病变^[27]。有研究指出, PBEF刺激内皮细胞中的ROS生成, 还鉴定了PBEF在氧化应激中的相互作用伙伴, 包括NADH脱氢酶亚基I、铁蛋白和干扰素诱导跨膜3(IFITM3)^[28]。表明PBEF与氧化应激的相互作用可能是BPD致病的潜在机制。实验^[29]证实: BPD新生大鼠肺组织的PBEF表达显著增高, 表明PBEF在BPD的发生、发展中发挥作用, 可能的机制为高氧促进PBEF表达、抑制中性粒细胞凋亡, 进而促进炎症的发生; PBEF通过促进肺组织氧化应激损伤、肺组织细胞凋亡等方式导致肺损伤。这些结果支持了PBEF作为BPD诊断和治疗靶点的潜力。本研究结果显示: 出生后第1、7、14天, BPD组和非BPD组PBEF表达水平均逐渐升高, 各时间点上, BPD组PBEF表达水平均高于非BPD组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PBEF预测患者发生BPD的ROC曲线结果显示: 不同时点PBEF对BPD的预测价值均有统计学意义。说明PBEF参与了BPD的发生发展, 并对早期预测BPD有一定的意义。

APN是一种内源性生物活性蛋白, 主要由脂肪细胞产生, 其结构分为3个部分: 氨基端信号序列、胶原样结构域、羧基末端的球形结构^[30]。APN通过APN受体1(AdipoR1)和APN受体2(AdipoR2)介导其作用, 发挥改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢、重塑受损血管和保护心血管系统、抗氧化应激及抗炎、抑制新生血管生成等多种生理功能^[31]。研究^[32]表明APN具有强大的抗炎和抗氧化作用。APN通过与巨噬细胞(M1和M2)和中性粒细胞上的受体结合, 调节天然免疫, 减少炎症, APN抑制产生促炎细胞因子的M1型巨噬细胞激活, 促进M2型巨噬细胞的增殖, 后者参与组织修复, 产生抗炎细胞因子^[33]。APN还减少活化中性粒细胞产生ROS, 中性粒细胞从血液中渗透

到肺内会产生明显的炎症反应, 并导致急性和慢性肺损伤的发生^[32]。APN一般在白色脂肪组织中产生, 这是血清APN的主要来源, 在棕色脂肪组织、心肌细胞、骨骼肌、平滑肌等也有表达^[34]。早产儿体内脂肪少, 因此, 循环APN水平较低, 在肺发育的囊形期, 肺中低水平的APN可能会增加炎症损伤的易感性, 导致异常的肺泡形成, 这会导致BPD的发生^[8]。早产儿的肺发育和肺泡化受到干扰, 更容易患慢性肺病如BPD, 易感性增加可归因于出生时肺发育不成熟以及抗炎和促炎介质之间的不平衡, 后者更受支持。由于这种不平衡, 发生在肺部的炎症反应可以造成以肺水肿为表现的急性肺损伤, 进而影响肺泡和肺血管的发育, 导致BPD^[35]。此外, 早产儿有不成熟的肺, 容易受到炎症和氧化应激的影响。研究^[8]表明: 因宫内生长受限而导致小于胎龄儿的婴儿特别容易患BPD, 其出生时血浆APN水平最低。有关BPD大鼠的研究^[8]表明: 在肺泡形成过程中, 低水平的APN有助于增加急性发展的早产儿肺水肿和慢性肺损伤易感性, 如BPD。推测低水平的APN可能导致早产儿早期肺水肿和晚期BPD的风险增加。本研究结果显示: 出生后第1、7、14天, BPD组和非BPD组APN表达水平均逐渐升高, BPD组各时间点的APN表达水平均低于非BPD组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示: 不同时间点APN对BPD的预测价值均有统计学意义。说明早产儿生后血浆APN水平降低, 或可早期预测BPD的发生。

综上所述, PBEF和APN参与BPD的发生发展, 早产儿出生后早期血浆PBEF和APN水平的检测, 可为BPD的发生提供早期预测依据。由于本研究样本量较小且没有对BPD进行分度, 需扩大样本量做进一步研究。

参考文献

- Malavolti AM, Bassler D, Arlettaz-Mieth R, et al. Bronchopulmonary dysplasia-impact of severity and timing of diagnosis on neurodevelopment of preterm infants: a retrospective cohort study[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2018, 2(1): e000165.
- Maturu P, Wei-Liang YH, Androutsopoulos VP, et al. Quercetin attenuates the hyperoxic lung injury in neonatal mice: Implications for Bronchopulmonary dysplasia (BPD)[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 114: 23-33.
- 魏红玲, 邢燕, 武慧, 等. 支气管肺发育不良早产儿婴儿期预后研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(7): 624-628.
- WEI Hongling, XING Yan, WU Hui, et al. Prognosis of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2019, 21(7): 624-628.
- Principi N, di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 36.
- Mandell EW, Kratimenos P, Abman SH, et al. Drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Clin Perinatol*, 2019, 46(2): 291-310.
- Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, et al. Strategies to prevent preterm birth[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 584.
- He JY, Cui HJ, Tang LJ, et al. Inhibition of pre-B cell colony-enhancing factor attenuates inflammation induced by hyperoxia in EA.hy926 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3): 859-866.
- Kang NY, Ivanovska J, Tamir-Hostovsky L, et al. Chronic intermittent hypoxia in premature infants: the link between low fat stores, adiponectin receptor signaling and lung injury[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1071: 151-157.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7): 1723-1729.
- Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology[J]. *Respir Med*, 2017, 132: 170-177.
- Shahzad T, Radajewski S, Chao CM, et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development[J]. *Mol Cell Pediatr*, 2016, 3(1): 23.
- Philip AG. Bronchopulmonary dysplasia: then and now[J]. *Neonatology*, 2012, 102(1): 1-8.
- Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*, 2009, 95(4): 353-361.
- Köksal N, Kayik B, Çetinkaya M, et al. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2012, 23(2): 29-35.
- Dodd JM, Jones L, Flenady V, et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(7): CD004947.
- Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3: CD004454.
- Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 361-370.

18. Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- κ B activation in endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(5): 886-895.
19. Fan Y, Meng S, Wang Y, et al. Visfatin/PBEF/Nampt induces EMMPRIN and MMP-9 production in macrophages via the NAMPT-MAPK (p38, ERK1/2)-NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(4): 607-615.
20. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93(6): F455-F461.
21. Wang XH, Jia HL, Deng L, et al. Astragalus polysaccharides mediated preventive effects on bronchopulmonary dysplasia in rats[J]. *Pediatr Res*, 2014, 76(4): 347-354.
22. Huang WM, Liang YQ, Tang LJ, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of Astragalus polysaccharide on EA.hy926 cells[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1): 199-203.
23. Walsh MC, di Fiore JM, Martin RJ, et al. Association of oxygen target and growth status with increased mortality in small for gestational age infants: further analysis of the surfactant, positive pressure and pulse oximetry randomized trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(3): 292-294.
24. Kalikstad B, Kultima HG, Andersstuen TK, et al. Gene expression profiles in preterm infants on continuous long-term oxygen therapy suggest reduced oxidative stress-dependent signaling during hypoxia[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 1513-1526.
25. Stone CA, McEvoy CT, Aschner JL, et al. Update on vitamin E and its potential role in preventing or treating bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*, 2018, 113(4): 366-378.
26. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23(2): 161-166.
27. Zhang LQ, Adyshev DM, Singleton P, et al. Interactions between PBEF and oxidative stress proteins: a potential new mechanism underlying PBEF in the pathogenesis of acute lung injury[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(13): 1802-1808.
28. Marcus CL, Meltzer LJ, Roberts RS, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(7): 791-799.
29. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades[J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(2): 93-100.
30. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39: 151-158.
31. Kotha SR, Sliman SM, Patel RB, et al. Pulmonary oxygen toxicity protection by adiponectin[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49: S47.
32. Luo Y, Liu ML. Adiponectin: a versatile player of innate immunity[J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(2): 120-128.
33. Fu Z, Lofqvist CA, Shao Z, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease retinal neovascularization by adipose-endoplasmic Reticulum stress reduction to increase adiponectin[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(4): 879-888.
34. Speer CP. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Perinatol*, 2006, 26(1): S57.
35. Hansen-Pupp I, Hellgren G, Hård AL, et al. Early surge in circulatory adiponectin is associated with improved growth at near term in very preterm infants[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6): 2380-2387.

本文引用: 王瑶, 徐艳, 孟令建, 王军. 前B细胞集落增强因子与脂联素在支气管肺发育不良早产儿中的表达及意义[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1286-1293. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.008

Cite this article as: WANG Yao, XU Yan, MENG Lingjian, WANG Jun. Expression and significance of pre-B cell colony-enhancing factor and adiponectin in premature infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(6): 1286-1293. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.008