

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.040

血清 TGF- β 1、BMP-7、IL-6 及 TNF- α 与新生儿呼吸窘迫综合征的关系研究 *

陈松锋¹ 陈杏园¹ 陈宗波¹ 强小龙² 陈长艳^{3Δ}

(1 广西壮族自治区人民医院检验科 广西 南宁 530021; 2 广西壮族自治区医疗器械检测中心有源检测室 广西 南宁 530031;

3 广西壮族自治区食品药品审评查验中心医疗器械科 广西 南宁 530029)

摘要 目的:探讨新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)患儿血清中转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、骨形态发生蛋白-7(BMP-7)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的变化及与病情严重程度的相关性。**方法:**选取2017年2月至2019年2月在本院出生的75名NRDS早产儿,根据出生后12h内是否接受肺表面活性物质(PS)治疗分为PS组($n=37$)和非PS组($n=38$),同期选择36例非NRDS早产儿作为对照组。比较出生后不同时间点各组早产儿血清四种细胞因子水平,Spearman相关性分析四种细胞因子与病情严重程度的相关性。**结果:**PS组患儿出生后0、1、3d血清四种细胞因子均呈先升高后降低趋势($P<0.05$),血清TGF- β 1、BMP-7水平在出生后1d和3d高于对照组($P<0.05$),血清IL-6、TNF- α 始终高于对照组($P<0.05$);非PS组患儿出生后0、1、3、7d血清TGF- β 1、BMP-7、IL-6、TNF- α 均持续升高($P<0.05$),且始终高于对照组($P<0.05$),血清TGF- β 1、BMP-7水平在出生后3d和7d高于PS组,血清IL-6、TNF- α 在出生后7d高于PS组($P<0.05$)。IL-6、TNF- α 水平随NRDS早产儿病情分级的提高而升高($P<0.05$),Spearman相关性分析结果显示,血清TNF- α 、IL-6水平与病情严重程度呈正相关(均 $P<0.05$)。**结论:**NRDS早产儿血清TGF- β 1、BMP-7、IL-6、TNF- α 水平明显升高,经PS治疗后,NRDS早产儿炎症因子水平明显降低,检测IL-6、TNF- α 水平有助于评估NRDS早产儿的病情。

关键词:转化生长因子 β 1;骨形态发生蛋白-7;白细胞介素6;肿瘤坏死因子- α ;新生儿呼吸窘迫综合征;相关性;病情

中图分类号:R722;R563.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)17-3375-05

Study on the Relationship between Serum TGF- β 1, BMP-7, IL-6, TNF- α and Neonatal Respiratory Distress Syndrome*

CHEN Song-feng¹, CHEN Xing-yuan¹, CHEN Zong-bo¹, QIANG Xiao-long², CHEN Chang-yan^{3Δ}

(1 Department of Laboratory, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi, 530021, China;

2 Active Detection Room, Guangxi Testing Center For Medical Device, Nanning, Guangxi, 530031, China;

3 Medical Devices Section, Guangxi Food and Drug Evaluation and Inspection Center, Nanning, Guangxi, 530029, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) serum transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), bone morphogenetic proteins -7 (BMP-7), interleukin -6 (IL-6), change of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and their correlation with the severity of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods:** 75 NRDS premature infants born in our hospital from February 2017 to February 2019 were selected. The patients were divided into the PS group ($n=37$) and the non-PS group ($n=38$) according to whether they received treatment with pulmonary surfactant (PS) within 12 h after birth. During the same period, 36 premature infants without NRDS were selected as the control group. The serum levels of four kinds of cytokines in each group at different time points after birth were compared. Spearman correlation analysis of four kinds of serum cytokines and severity of the disease. **Results:** In the PS group, the serum levels of four kinds of cytokines were first increased and then decreased after birth ($P<0.05$). The levels of serum TGF- β 1 and BMP-7 were higher in the 1 day and the 3 day after birth than in the control group ($P<0.05$). Serum IL-6 and TNF- α were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of TGF- β 1, BMP-7, IL-6, TNF- α in the non-PS group increased continuously at 0, 1, 3 and 7 days after birth ($P<0.05$), and were always higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum levels of TGF- β 1 and BMP-7 were higher than those in the PS group in the 3 day and the 7 day after birth, the levels of serum IL-6 and TNF- α were higher than those in PS group in the 7 day after birth ($P<0.05$). The levels of IL-6 and TNF- α increased with the improvement of NRDS ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of serum TNF- α and IL-6 were positively correlated with the severity of the disease (all $P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum TGF- β 1, BMP-7, IL-6, TNF- α are significantly increased in RDS preterm infants. After PS treatment, the levels of inflammatory factors in NRDS preterm infants are significantly reduced. The detection of levels of IL-6 and

* 基金项目:广西壮族自治区自然科学基金项目(2015GXNSFAA139142)

作者简介:陈松锋(1974-),男,本科,主管技师,研究方向:临床生化检验与诊断,E-mail: huaixiezhicq@163.com

Δ 通讯作者:陈长艳(1980-),女,硕士,中级技师,研究方向:医疗设备管理及临床应用,E-mail: 23365114@qq.com

(收稿日期:2020-04-08 接受日期:2020-04-30)

TNF- α are helpful to evaluate the condition of NRDS preterm infants.

Key words: Transforming growth factor β 1; Bone morphogenetic protein-7; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α ; Neonatal respiratory distress syndrome; Correlation; Condition

Chinese Library Classification(CLC): R722; R563.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3375-05

前言

新生儿呼吸窘迫综合征 (Neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是因缺乏肺表面活性物质 (Pulmonary surfactant, PS) 所致, 是新生儿期较为常见的呼吸系统疾病, 临床表现为出生不久后的呼吸窘迫和呼吸衰竭, 多见于早产儿, 胎龄越小越易发生, 糖尿病母亲婴儿、剖宫产儿、双胎、男婴发病率相对较高^[1,2]。现阶段, 临床上常用 PS 替代疗法进行治疗, 已取得疗效^[3]。转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor β 1, TGF- β 1) 是一组调节细胞生长和分化的多功能细胞因子, 主要来源于巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞^[4,5]。有研究发现, TGF- β 1 是一种对中性粒细胞和单核巨噬细胞有强大吸附能力的趋化因子, 可通过影响肺部的炎症和纤维化过程引起急性和慢性肺损伤, 继而引发新生儿 NRDS^[6,7]。骨形态发生蛋白-7 (Bone morphogenetic protein-7, BMP-7) 是一种细胞间质因子, 参与肺泡组织间质纤维化以及相关病理的发展过程, 从而导致气道的高反应性增加, 引发呼吸道平滑肌痉挛^[2]; 肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是由激活的单核-巨噬细胞产生, 是一种多效应的细胞因子, 适量的 TNF- α 对机体有保护作用, 而过量 TNF- α 可引起严重的炎症反应, 从而导致组织器官损伤^[8,9]。白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 是一种糖蛋白, 主要由 T 细胞、单核巨噬细胞和内皮细胞产生, 可激活中性粒细胞, 促进肝脏分泌急性蛋白并引起急性炎症反应, 是急性

呼吸窘迫综合征 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的关键炎症因子^[10,11], 由此可见, TGF- β 1、BMP-7、TNF- α 、IL-6 在 NRDS 的发生发展中起重要作用。然而, 现阶段关于这些细胞因子在 NRDS 中的水平与其病情严重程度相关性的报道多见, 故本研究对比了 NRDS 早产儿及非 NRDS 早产儿血清 TGF- β 1、BMP-7、TNF- α 、IL-6 水平, 并分析其与 NRDS 病情严重程度相关性, 以期对临床 NRDS 病情的评估提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月~2019 年 2 月间在本院出生的 75 例 NRDS 早产儿为研究对象, 根据出生后 12 h 内是否接受 PS 治疗分为 PS 组 (n=37) 和非 PS 组 (n=38)。纳入标准: ① 所有患儿均合《实用新生儿学》第 4 版^[12]中有关 NRDS 的诊断标准; ② 出生胎龄 28~32 周; ③ 出生后 12 h 内接受了治疗; ④ 本研究获本院医学伦理委员会批准, 患儿家长知情同意并签署同意书。排除标准: ① 患有吸入性肺炎及湿肺患儿; ② 先天性心脏病患儿; ③ 呼吸系统畸形及染色体异常患儿。另选取同期 36 例未患 NRDS 的早产儿作为对照组, 对照组胎龄 28~32 周。三组在出生胎龄、出生体重、分娩方式等方面比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 三组早产儿基线资料的比较

Table 1 Comparison of baseline data of three groups of premature infants

Index	PS group (n=37)	Non-PS group (n=38)	Control group (n=36)
Gender[(n)%]	Male	21(56.76)	24(63.16)
	Female	16(43.24)	14(36.84)
Gestational age(Week)	30.47 $\pm$ 1.13	30.82 $\pm$ 0.91	30.79 $\pm$ 1.03
Birth weight(kg)	1.44 $\pm$ 0.47	1.49 $\pm$ 0.52	1.61 $\pm$ 0.73
Mean time of birth(h)	3.77 $\pm$ 0.95	3.92 $\pm$ 1.18	4.15 $\pm$ 1.56
Delivery way[(n)%]	Natural Spontaneous labor	16 (43.24)	17 (47.22)
	Caesarean section	21 (56.76)	19 (52.78)

1.2 治疗方法

(1) 非 PS 组: 将早产儿置于保育箱进行常规对症和支持治疗, 远红外辐射分配床和救援设备。提供呼吸机辅助呼吸、保暖、吸痰、吸氧和营养支持, 并纠正水、电解质和酸碱平衡, 以维持内部环境的稳定性。持续监测早产儿的心律、呼吸状况和血氧饱和度等临床指标, 定期进行生化、血液常规和胸部 X 线片检查, 并对感染的早产儿进行有效的抗生素治疗。(2) PS 组: 在非 PS 组的基础上, 以 100 mg/kg 的剂量静脉注射给予 PS (进

口药品注册号 H20080428; Chiesi Farmaceutici SpA) 进行治疗。

1.3 观察指标与检测方法

所有 NRDS 早产儿、非 NRDS 早产儿均于出生后 0、1、3 和 7 d 收集 3 mL 的空腹静脉血置于抗凝管, 凝结 60 分钟 (20-25 $^{\circ}$ C) 后, 于 4 $^{\circ}$ C 下, 以 3000 r/min 离心 10 分钟, 离心半径 15 cm, 收集上清液并置于 -30 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待测。使用 BS-1101 ELISA 分析仪 (北京利茂科技有限公司) 通过酶联免疫吸附试验法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测

定血清 TGF- β 1(人转化生长因子 β 1(TGF- β 1)ELISA 试剂盒,货号 MM-0090H1)、BMP-7 (人骨成型蛋白 7(BMP-7)ELISA 试剂盒,货号 MM-0841H1)、TNF- α (人肿瘤坏死因子 α (TNF- α)ELISA 试剂盒,货号 MM-0122H2)、IL-6(人白介素 6 (IL-6)ELISA 试剂盒,货号 MM-0049H2)水平,所有操作均严格按照试剂盒(江苏宝来生物技术有限公司)说明进行。

1.4 病情分级

根据胸部 X 线片检查结果评估 NRDS 早产儿的严重程度,等级越高,疾病越严重^[12]: I 级:均表现出良好的粟粒状和毛玻璃状阴影,心脏阴影清晰,肺亮度降低。II 级:除粟粒状阴影外,还可见空气支气管征并延伸到肺叶的外部区域。III 级:除上述图像外,心肌和心脏边界模糊,肺部呈玻璃状,气管造影迹象明显。IV 级:肺叶出现广泛白色阴影,空气支气管造影征明显。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料经检验均符

合正态分布、方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;用(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析血清 TGF- β 1、BMP-7、IL-6 及 TNF- α 与病情严重程度的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组不同时间点 TGF- β 1、BMP-7 水平比较

对照组不同时间点血清 TGF- β 1、BMP-7 水平无差异($P > 0.05$)。PS 组患儿在出生后 0、1、3、7 d 血清 TGF- β 1、BMP-7 水平呈先升高后降低趋势,且在出生后 1、3 d 的血清 TGF- β 1、BMP-7 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。非 PS 组早产儿 TGF- β 1、BMP-7 水平在出生后 0、1、3、7 d 水平持续升高,且在出生后 1、3、7 d 均高于对照组 ($P < 0.05$),在出生后 3 d 和 7 d 高于 PS 组 ($P < 0.05$),表 2。

表 2 各组不同时间点血清 TGF- β 1 与 BMP-7 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum TGF- β 1 and BMP-7 levels in each group at different time points ($\bar{x} \pm s$)

Groups	TGF- β 1(pg/mL)				BMP-7(pg/mL)			
	0 d after birth	1 d after birth	3 d after birth	7 d after birth	0 d after birth	1 d after birth	3 d after birth	7 d after birth
PS group (n=37)	38.16 $\pm$ 5.94	41.47 $\pm$ 5.42 ^{ac}	42.18 $\pm$ 5.87 ^{ac}	37.83 $\pm$ 6.44	44.15 $\pm$ 5.46	47.27 $\pm$ 4.23 ^{ac}	48.31 $\pm$ 4.59 ^{ac}	41.88 $\pm$ 5.03 ^c
Non-PS group (n=38)	38.22 $\pm$ 6.11	42.79 $\pm$ 6.24 ^{abc}	46.88 $\pm$ 5.67 ^{abc}	48.14 $\pm$ 4.35 ^{abc}	44.88 $\pm$ 5.21	49.31 $\pm$ 5.21 ^{ac}	51.71 $\pm$ 4.18 ^{abc}	52.67 $\pm$ 4.32 ^{abc}
Control group (n=36)	35.78 $\pm$ 5.54	35.78 $\pm$ 5.33	35.83 $\pm$ 5.14	35.72 $\pm$ 5.31	42.77 $\pm$ 4.82	40.43 $\pm$ 4.31	40.12 $\pm$ 4.47	40.11 $\pm$ 5.28

Note: compared with control group, ^a $P < 0.05$; compared with PS group, ^b $P < 0.05$; compared with 0 d after birth, ^c $P < 0.05$.

2.2 各组不同时间点 IL-6、TNF- α 水平比较

对照组血清 IL-6、TNF- α 不同时间点水平比较无差异($P > 0.05$)。PS 组血清 IL-6 水平在出生后 0、1、3、7 d 呈先升高后

降低趋势,且始终高于对照组($P < 0.05$)。非 PS 组出生后 IL-6、TNF- α 水平持续升高,且始终高于对照组($P < 0.05$),在出生后 7 d 高于 PS 组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组不同时间点血清 IL-6 与 TNF- α 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum IL-6 and TNF- α levels in each group at different time points ($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6(pg/mL)				TNF- α (pg/mL)			
	0 d after birth	1 d after birth	3 d after birth	7 d after birth	0 d after birth	1 d after birth	3 d after birth	7 d after birth
PS group (n=37)	43.73 $\pm$ 4.54 ^a	44.85 $\pm$ 4.98 ^a	46.79 $\pm$ 4.01 ^{ac}	43.23 $\pm$ 4.68 ^{ac}	28.65 $\pm$ 10.32 ^a	33.59 $\pm$ 11.04 ^a	37.15 $\pm$ 8.17 ^{ac}	29.08 $\pm$ 9.07 ^a
Non-PS group (n=38)	43.66 $\pm$ 4.67 ^a	44.93 $\pm$ 4.26 ^a	47.83 $\pm$ 4.37 ^{ac}	50.87 $\pm$ 4.93 ^{abc}	28.21 $\pm$ 9.54 ^a	34.13 $\pm$ 10.46 ^a	39.85 $\pm$ 9.11 ^{ac}	40.74 $\pm$ 10.03 ^{abc}
Control group (n=36)	12.62 $\pm$ 3.74	12.59 $\pm$ 3.66	12.48 $\pm$ 3.88	12.57 $\pm$ 3.72	16.65 $\pm$ 2.51	16.37 $\pm$ 2.70	16.44 $\pm$ 2.66	16.59 $\pm$ 2.59

Note: compared with control group, ^a $P < 0.05$; compared with PS group, ^b $P < 0.05$; compared with 0 d after birth, ^c $P < 0.05$.

2.3 不同病情严重程度 NRDS 早产儿 TGF- β 1、BMP-7、TNF- α 、IL-6 水平比较

通过胸部 X 线片检查结果对病情严重程度进行分级,结果显示 I 级 30 例,II 级 26 例,III 级 10 例,IV 级 9 例。随疾病严重程度的增加,NRDS 早产儿中 TNF- α 、IL-6 水平逐渐增加($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 NRDS 早产儿病情严重程度和 TGF- β 1 和 IL-6 水平的相关

性分析

Spearman 相关性分析表明,TNF- α 、IL-6 水平与 NRDS 早产儿病情分级呈正相关($P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

NRDS 的主要特征是出生后不久出现呼吸衰竭和进行性呼吸困难,其发生主要与呼吸道上皮细胞的长期损伤和肺泡上

皮中表面活性剂的分泌不足有关,遗传是导致 NRDS 的重要因素,早产儿的发病率高于普通人群^[13,14]。NRDS 会导致患者肺顺应性降低,肺通气或者肺换气的功能降低,血流量降低,肺部毛细血管通透性增加,肺间质水肿,纤维蛋白沉着于肺部表面,导致

肺功能降低,干扰患者肺部的正常发育^[15,16]。NRDS 患儿处于缺氧状态、代谢性酸中毒、呼吸性酸中毒,从而造成一系列的炎症反应,使患者血清中炎症因子明显升高,造成患儿急性或者慢性肺损伤,还会造成心力衰竭或者心肌肥厚,影响患儿预后^[17-19]。

表 4 不同病情严重程度 NRDS 早产儿 TGF-β1、BMP-7、TNF-α 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of TGF-β1, BMP-7, TNF-α and IL-6 levels in NRDS premature infants with different severity of the disease ($\bar{x} \pm s$)

Classifications	n	TGF-β1 (pg/mL)	BMP-7 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
I	30	36.56± 5.94	41.16± 5.33	21.65± 7.33	18.71± 4.53
II	26	37.95± 5.34	43.56± 4.27	27.97± 6.11 [#]	33.73± 5.05 [#]
III	10	38.83± 5.62	45.48± 5.28	35.65± 5.44 ^{#&}	59.27± 5.22 ^{#&}
IV	9	43.61± 5.41 ^{#&}	57.43± 5.39 ^{#&*}	43.20± 6.53 ^{#&*}	138.45± 5.47 ^{#&*}

Note: compared with class I, [#] $P < 0.05$; compared with class II, [&] $P < 0.05$; compared with class III, ^{*} $P < 0.05$.

表 5 NRDS 早产儿病情严重程度和 TGF-β1、BMP-7、TNF-α、IL-6 水平的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of severity of NRDS premature infants and levels of TGF-β1, BMP-7, TNF-α and IL-6

Index	Grade of illness in NRDS premature infants	
	r	P
TGF-β1	0.308	0.165
BMP-7	0.423	0.077
TNF-α	0.676	0.045
IL-6	0.729	0.031

本研究对比了三组早产儿不同时间点 TGF-β1、BMP-7、TNF-α、IL-6 水平,发现对照组中 TGF-β1、BMP-7、TNF-α、IL-6 水平均较低,且不随时间变化,提示非 NRDS 早产儿上述血清因子处于正常水平。PS 组血清 BMP-7、TGF-β1 的表达水平在出生后 1d 和第 3d 明显高于对照组,而在第 7d 下降,且与对照组相比无差异,表明 PS 治疗后早产儿体内的炎症得到有效改善,这与 Zhong YY 等^[20]研究相符,证实了 PS 治疗 NRDS 的有效性。非 PS 组血清 TGF-β1、BMP-7、TNF-α、IL-6 的表达水平随着时间的增加而持续升高,表明 NRDS 早产儿体内炎症反应始终存在并表现为高表达,这是因为 NRDS 早产儿肺部损伤后肺泡巨噬细胞释放大量 TGF-β1、BMP-7、IL-6、TNF-α,从而 TGF-β1、BMP-7、TNF-α、IL-6 水平升高,加重患儿的肺组织纤维化,并加速了机体内粒细胞、内皮细胞等效应细胞的损伤,导致糖皮质激素、盐皮质激素等脂质代谢的代谢产物、氧自由基及溶酶体酶的大量释放。既往研究表明,TGF-β1 在细胞生长和分化的多功能调节中起着至关重要的作用,其不仅可以促进肺纤维化的进程,还可以诱导肺中结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor,CTGF)的高表达,从而促进肺纤维化的发展^[21,22],因此未经 PS 治疗的 NRDS 早产儿血清 TGF-β1 水平持续升高。BMP-7 可以调控炎症反应的发展,加剧肺部纤维化和呼吸道支气管平滑肌痉挛,既往有研究^[23]表明其在 NRDS 患儿中表现为升高,且经治疗后其水平降低但仍高于无 NRDS 早产儿,这与本研究的结果相吻合;作为具有多种作用的炎性细胞因子,IL-6 是免疫调节细胞因子家族的成员,具有抗炎作用,已被证实 NRDS 病情发展中呈升高趋势^[24,25],这与非 PS 组中 NRDS 患儿 IL-6 持续升高的情况相符。此外,TNF-α 可强化、粘

附及激活多形核白细胞,释放大量的组织胺,会造成患儿支气管平滑肌细胞痉挛,从而造成支气管气道阻塞,继而促进 NRDS 的发展^[26,27],因此其水平在非 PS 组 NRDS 患者中持续升高。

本研究比较了不同严重程度的 NRDS 早产儿的 TGF-β1、BMP-7、TNF-α、IL-6 水平并分析相关性,发现 TNF-α、IL-6 与疾病严重程度呈正相关,NRDS 早产儿病情分级越高,疾病越严重,其表达水平就越高,这与 Zhong YY 等^[20]的研究中发现 TNF-α 和 IL-6 在早产儿 NRDS 的发病机理中起着重要作用,并且与 ARDS 的发生,发展和严重程度密切相关的结果相一致,这是因为 NRDS 早产儿肺部受损后,患儿机体出现免疫应激,而 IL-6 与 TNF-α 恰恰在免疫调节中发挥重要作用,其中 IL-6 可诱导免疫细胞 T 细胞和 B 细胞的增殖分化,TNF-α 可激活血管内皮细胞并增加其粘附分子表达,使中性粒细胞聚集,发挥致伤作用^[28,29],因此,IL-6 与 TNF-α 水平可反映 NRDS 早产儿的病情严重程度,但既往有研究^[30]表明 TGF-β1、BMP-7 与 NRDS 患儿的病情程度呈正相关,而本研究结果中二者与病情程度无明显相关性,推测可能是该研究中将 I~II 级与 III~IV 级划分为同一病情等级,而本研究病情分级更细,因此得出的结果有所差异。本研究虽有发现血清 TGF-β1、BMP-7、TNF-α、IL-6 与 NRDS 早产儿病情存在关联,但由于研究时间有限,选取的病例较少且未对患儿进行远期随访以观察预后,今后将扩大样本量并增加远期随访统计患儿预后情况,以期获得更加全面的数据和结论。

综上所述,NRDS 早产儿血清中 TGF-β1、BMP-7、TNF-α、IL-6 水平明显升高,且 TNF-α、IL-6 与 NRDS 早产儿的病情严重程度呈正相关关系,检测血清 TNF-α、IL-6 有助于评估

NRDS 早产儿的病情。

参考文献(References)

- [1] Ye W, Zhang T, Shu Y, et al. The influence factors of neonatal respiratory distress syndrome in Southern China: a case-control study [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(10): 1678-1682
- [2] Xue F, Liu C, Wang S. Influence of serum HMGB1 level on the incidence of respiratory Distress syndrome in neonates [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(6): 1485-1489
- [3] Kim HC, Suresh MV, Singh VV, et al. Polymer Lung Surfactants[J]. ACS Appl Bio Mater, 2018, 1(3): 581-592
- [4] 张立生, 崔凯洁. BMP-7、TGF- β 1 在新生儿呼吸窘迫患儿中的检测价值[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(12): 2074-2076
- [5] Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(4): a022293
- [6] 柯伟群, 刘燕秀, 廖建茹, 等. 肺表面活性物质对新生儿急性呼吸窘迫综合征 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2014, 25(6): 543-545
- [7] Jin J, Togo S, Kadoya K, et al. Pirfenidone attenuates lung fibrotic fibroblast responses to transforming growth factor- β 1 [J]. Respir Res, 2019, 20(1): 119
- [8] 黄烈华, 吴慧莲. 新生儿呼吸窘迫综合征、感染性肺炎患儿甲状腺激素、IL-6、TNF- α 的变化及其相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(5): 716-718
- [9] Pourtaghi-Anvarian S, Mohammadi S, Hamzeh-Mivehroud M, et al. Characterization of the novel anti-TNF- α single-chain fragment antibodies using experimental and computational approaches [J]. Prep Biochem Biotechnol, 2019, 49(1): 38-47
- [10] 陆俊秀, 赖春华, 杨冰岩, 等. 血清氨基末端脑钠肽前体及白细胞介素-6 水平在新生儿呼吸窘迫综合征早期诊断和严重程度评估中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(1): 80-85
- [11] Qin M, Qiu Z. Changes in TNF- α , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 383-387
- [12] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第 4 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 396-397
- [13] 何丹, 涂小琼, 李燕, 等. 经鼻间歇正压通气联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(4): 705-708
- [14] Wu J, Wang Y, Zhao A, et al. Lung Ultrasound for the Diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis [J]. Ultrasound Q, 2020, 36(2): 102-110
- [15] Xiang J, Wang P. Efficacy of pulmonary surfactant combined with high-dose ambroxol hydrochloride in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 654-658
- [16] Mei H, Zhang Y, Liu C, et al. Messenger RNA sequencing reveals similar mechanisms between neonatal and acute respiratory distress syndrome[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 59-70
- [17] 黄方, 陈霞, 饶绘, 等. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(3): 332-335
- [18] Tsanova A, Jordanova A, Stoyanova V, et al. Rapid biophysical analyses of gastric aspirates from risk newborns for lung maturity assessment after corticosteroid therapy[J]. Heliyon, 2019, 5(12): e03072
- [19] Du FL, Dong WB, Zhang C, et al. Budesonide and Poractant Alfa prevent bronchopulmonary dysplasia via triggering SIRT1 signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(24): 11032-11042
- [20] Zhong YY, Li JC, Liu YL, et al. Early Intratracheal Administration of Corticosteroid and Pulmonary Surfactant for Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants with Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis [J]. Curr Med Sci, 2019, 39(3): 493-499
- [21] Wang LP, Mao QH, Yang L. Effect of pulmonary surfactant combined with mechanical ventilation on oxygenation functions and expressions of serum transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1) and bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) of neonatal respiratory distress syndrome [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4357-4361
- [22] 李瑞琴, 孙洁, 李伟, 等. 肺纤维化前期肺组织中 ICAM-1、TGF- β 、CTGF 的表达及其镜下形态改变的动态观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(7): 786-791
- [23] 邵惠敏, 王伟烈, 魏红娟, 等. 维生素 A 辅助治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2017, 23(6): 487-491
- [24] Chen F, Huang F, Zhan F. Correlation between serum transforming growth factor β 1, interleukin-6 and neonatal respiratory distress syndrome[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 671-677
- [25] Kim HC, Won YY. Clinical, technological, and economic issues associated with developing new lung surfactant therapeutics [J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(4): 1185-1193
- [26] 尚彪, 刘娟, 张鸿, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征与感染性肺炎患儿血清炎症因子和甲状腺激素的变化及相关性分析 [J]. 西部医学, 2019, 31(6): 900-903, 907
- [27] Jiao X, Lv Q, Cao SN. MicroRNA-26b-5p promotes development of neonatal respiratory distress syndrome by inhibiting differentiation of mesenchymal stem cells to type II of alveolar epithelial cells via regulating Wnt5a[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(4): 1681-1687
- [28] Li B, Jones LL, Geiger TL. IL-6 Promotes T Cell Proliferation and Expansion under Inflammatory Conditions in Association with Low-Level ROR γ t Expression [J]. J Immunol, 2018, 201(10): 2934-2946
- [29] Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, et al. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease[J]. J Periodontol, 2019, 90(7): 788-797
- [30] 陈果, 董斌斌, 李存桂. 血清 BMP-7、TGF- β 1 及维生素 A 水平在新生儿呼吸窘迫综合征患儿中的表达变化及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(18): 4198-4200