

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.009

❖ 临床研究 ❖

血清 sRAGE、YKL-40、MMP-16 水平与新生儿呼吸窘迫综合征并发支气管肺发育不良的关系

廖亮荣, 刘文静, 吴学科

(贵港市人民医院新生儿科, 广西 贵港 537100)

【摘要】目的: 探讨血清可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE)、人软骨糖蛋白 39 (YKL-40)、基质金属蛋白酶-16 (MMP-16) 水平与新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS) 并发支气管肺发育不良 (BPD) 的关系。**方法:** 选取 180 例 NRDS 患儿为研究对象, 根据是否并发 BPD 分为 BPD 组 ($n=45$) 与非 BPD 组 ($n=135$)。比较两组患儿性别、出生胎龄、出生体重、1 min Apgar、5 min Apgar、孕妇合并症 (妊娠高血压、妊娠糖尿病、胎膜早破、产前感染、产前激素应用)、治疗方式 [无创高频震荡通气 (NHFOV)、经鼻持续正压通气 (nCPAP)、经鼻间歇正压通气 (niPPV)]、抗生素使用时间、机械通气时间、吸入氧浓度、输注红细胞悬液及血清 YKL-40、sRAGE、MMP-16 水平; ROC 曲线分析血清 YKL-40、sRAGE、MMP-16 水平对 NRDS 并发 BPD 的预测价值; 多因素 Logistic 回归分析 NRDS 并发 BPD 的危险因素。**结果:** BPD 组患儿母亲产前感染、机械通气率、机械通气时间 ≥ 7 d、输注红细胞悬液百分比及血清 sRAGE、MMP-16 水平高于非 BPD 组 ($P < 0.05$); YKL-40 水平低于非 BPD 组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 sRAGE、YKL-40、MMP-16 水平预测 NRDS 患儿并发 BPD 的 AUC 分别为 0.744、0.826、0.903, 最佳 Cut-off 值分别为 55.67 ng/L、62.71 ng/mL、68.74 ng/mL, 敏感度分别为 70.3%、81.3%、88.7%, 特异度分别为 83.6%、82.5%、62.7%。产前感染、机械通气、机械通气时间 ≥ 7 d、输注红细胞悬液、sRAGE ≥ 55.67 ng/L、YKL-40 ≤ 62.71 ng/mL、MMP-16 ≥ 68.74 ng/mL 是 NRDS 患儿 BPD 发生的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论:** NRDS 患儿血清 sRAGE、YKL-40、MMP-16 水平是并发 BPD 的危险因素, 可作为预测指标。

【关键词】 新生儿呼吸窘迫综合征; 支气管肺发育不良; 产前感染; 可溶性晚期糖基化终末产物受体; 人软骨糖蛋白 39; 基质金属蛋白酶-16

【中图分类号】 R725.6

【文献标志码】 A

Relationship between serum sRAGE, YKL-40, MMP-16 levels and pulmonary dysplasia in neonatal respiratory distress syndrome and pulmonary dysplasia

LIAO Liang-rong, LIU Wen-jing, WU Xue-ke

(Department of Neonatal, Guigang People's Hospital, Guigang 537100, Guangxi, China)

【Abstract】 Objective: To explore the relationship between serum soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), and matrix Metalloproteinase-16 (mmp-16) and neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) and pulmonary dysplasia (BPD). **Methods:** 180 children with NRDS were selected as the study subjects, and were divided into BPD group ($n=45$) and non BPD group ($n=135$) according to whether they were complicated with BPD. The sex, gestational age at birth, birth weight, 1 min Apgar, 5 min Apgar, maternal complications (pregnancy induced hypertension, pregnancy induced diabetes, premature rupture of membranes, prenatal infection, prenatal hormone use), treatment methods [noninvasive high frequency ventilation (NHFOV), nasal continuous positive airway pressure (nCPAP), nasal intermittent positive pressure ventilation (niPPV)], antibiotic use time, mechanical ventilation time, inhaled oxygen concentration, infusion of erythrocyte suspension and the serum levels of human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), sRAGE and matrix metalloproteinase-16 (MMP-16) were compared between the two groups. The ROC curve was drawn to analyze the predictive value of serum levels of YKL-40, sRAGE and MMP-16 on NRDS complicated with BPD. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of NRDS complicated with BPD. **Results:** The prenatal infection, mechanical ventilation rate and mechanical ventilation time ≥ 7 d, the proportion of transfusion of erythrocyte suspension and the levels of sRAGE and MMP-16 in BPD group were higher than those in non BPD group, and YKL-40 was significantly lower than that in non BPD group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that SRAGE, YKL-40 and MMP-16 predicted the AUC of BPD in children

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会科研项目 (Z20210793)

作者简介: 廖亮荣 (1977 -), 男, 副主任医师。E-mail: alanlr@163.com

with NRDS were 0.744, 0.826 and 0.903, and the best Cut-off values were 55.67 ng/L, 62.71 ng/mL and 68.74 ng/mL respectively. At this time, the sensitivity was 70.3%, 81.3%, 88.7%, and the specificity was 83.6%, 82.5% and 62.7%. Prenatal infection, mechanical ventilation, mechanical ventilation time ≥ 7 d, infusion of erythrocyte suspension, sRAGE ≥ 55.67 ng/L, YKL-40 ≤ 62.71 ng/mL, mmp-16 ≥ 68.74 ng/mL were the risk factors of BPD in children with NRDS ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum levels of sRAGE, YKL-40 and MMP-16 in children with NRDS are risk factors for BPD and can be used as predictors.

【Key words】 Neonatal respiratory distress syndrome; Pulmonary dysplasia; Antepartum infection; sRAGE; YKL-40; MMP-16

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 为早产儿常见呼吸系统疾病, 主要病因为肺泡 II 型上皮细胞分泌异常, 肺表面活性物质降低^[1]。目前, 随着围生医学技术及理念成熟, NRDS 的预后得到较大改善, 但因吸入治疗、机械通气等操作及疾病自身的炎症反应, 导致支气管肺发育不良 (bronchial pulmonary dysplasia, BPD) 的风险增加。BPD 为慢性肺疾病, 在体质量低、胎龄短的早产儿中多见, 出生后有较高的氧依赖, 可见肺部发育不完善, 肺微血管及肺泡不成熟, 对早产儿的生命安全有重大影响。国外研究^[2]显示, 极低出生体质量儿 BPD 发病率可达约 30%, 死亡约占 1/10。因此, 防治 NRDS 患儿并发 BPD 对改善新生儿预后具有重要意义。本研究旨在探讨血清可溶性晚期糖基化终末产物受体 (soluble receptor for advanced glycation endproducts, sRAGE)、人软骨糖蛋白 39 (human cartilage glycoprotein 39, YKL-40)、基质金属蛋白酶-16 (MMP-16) 水平与 NRDS 并发 BPD 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2021 年 10 月贵港市人民医院收治的 180 例 NRDS 患儿为研究对象, 根据是否并发 BPD 分为 BPD 组 ($n = 45$) 与非 BPD 组 ($n = 135$)。纳入标准: (1) 符合 NRDS 诊断标准^[3]; 多见于胎龄小的早产儿, 有进行性呼吸困难, 严重低氧性呼吸衰竭, 肺 X 线见两肺病变分布均匀, 早期两肺野透亮度下降, 毛玻璃样, 严重可见白肺, 有支气管充气征; (2) 胎龄 < 37 周, 出生后 1 h 体重 $< 1\ 500$ g。排除标准: (1) 住院时间 < 28 d; (2) 合并其他代谢性及先天性畸形等疾病; (3) 临床资料不完善; (4) 住院期间未确诊为 BPD 的患儿。

1.2 方法

1.2.1 BPD 诊断标准 参考美国国立卫生研究院 (NIH) 共识^[4]: 氧依赖 > 28 d。病情分度: 胎龄 < 32 周者矫正胎龄至 36 周或出院时所需氧浓度, 胎龄 > 32 周时根据生后 56 d 或出院时所需氧浓度进行分度, 包括轻度 (无)、中度 (吸氧浓度 $< 30\%$)、重度 (吸入氧浓度 $\geq 30\%$ 或需依赖机械通气)。

1.2.2 YKL-40、sRAGE、MMP-16 检测 患儿出生后采集动脉血 1 mL, 凝胶促凝管内保存, 血液凝固 10 min 后, $4\ ^\circ\text{C}$ 2 000 rpm 离心 20 min, $-80\ ^\circ\text{C}$ 保存, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 YKL-40 (上海化邦生物科技有限公司)、sRAGE (北京杰辉博高生物技术有限公司)、MMP-16 (武汉菲恩生物科技有限公司) 水平。操作按试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标

(1) 一般资料: 包括性别、出生胎龄、出生体重、1 min Apgar、5 min Apgar、孕妇合并症 (妊娠高血压、妊娠糖尿病、胎膜早破、产前感染、产前激素应用)、治疗方式 [无创高频震荡通气 (NHFOV)、经鼻持续正压通气 (nCPAP)、经鼻间歇正压通气 (niPPV)]、抗生素使用时间、机械通气时间、吸入氧浓度、输注红细胞悬液。(2) 血清 sRAGE、YKL-40、MMP-16 预测 NRDS 患儿并发 BPD 的价值; (3) 影响 NRDS 患儿并发 BPD 的因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以 [n (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 预测价值采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析; 影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

BPD 组患儿母亲产前感染、机械通气率、机械通气时间 ≥ 7 d、输注红细胞悬液人数百分比及血清 sRAGE、MMP-16 水平高于非 BPD 组 ($P < 0.05$); YKL-40 水平低于非 BPD 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 sRAGE、YKL-40、MMP-16 预测 NRDS 患儿并发 BPD 的价值

ROC 曲线分析显示 血清 sRAGE、YKL-40、MMP-16 预测 NRDS 患儿并发 BPD 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.744、0.826、0.903 ($SE = 0.015$ 、0.011、0.004, $P < 0.05$, 95% CI: 0.467 ~ 0.806、0.755 ~ 0.889、0.873 ~ 0.953); 最佳 Cut-off 值分别为 55.67 ng/L、62.71 ng/mL、68.74 ng/mL; 敏感度

分别为 70.3%、81.3%、88.7%；特异度分别为 83.6%、82.5%、62.7%。见图 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	BPD 组 (n=45)	非 BPD 组 (n=135)	χ^2/t 值	P 值
男/女 (例)	26/19	67/68	0.897	0.344
出生胎龄 (周)			0.915	0.339
<28	22 (48.89)	55 (40.74)		
≥28	23 (51.11)	80 (59.26)		
出生体重 (g)			1.452	0.228
<1 000	19 (42.22)	71 (52.59)		
≥1 000	26 (57.78)	64 (47.41)		
1 min Apgar (分)	7.26 ± 1.41	7.02 ± 1.32	1.038	0.301
5 min Apgar (分)	9.59 ± 2.02	9.66 ± 2.17	0.191	0.849
孕合并症				
妊娠高血压	13 (28.89)	26 (19.26)	1.844	0.174
妊娠糖尿病	15 (33.33)	31 (22.96)	1.908	0.167
胎膜早破	7 (15.56)	16 (11.85)	0.415	0.519
产前感染	28 (62.22)	40 (29.63)	15.252	<0.001
产前激素应用	16 (35.56)	37 (27.41)	1.079	0.299
治疗方式			0.403	0.817
NHFOV	15 (33.33)	41 (30.37)		
nCPAP	16 (35.56)	45 (33.33)		
nIPPV	14 (31.11)	49 (36.30)		
抗生素使用时间 (d)			1.897	0.168
<30	26 (57.78)	62 (45.93)		
≥30	19 (42.22)	73 (54.07)		
是/否机械通气 (例)	32/13	27/108	37.918	<0.001
机械通气时间 (d)			16.076	<0.001
<7	7 (15.56)	20 (14.81)		
≥7	25 (55.56)	7 (5.19)		
吸入氧浓度 (%)			0.474	0.491
<40	25 (55.56)	67 (49.63)		
≥40	20 (44.44)	68 (50.37)		
是/否输注红细胞悬液 (例)	29/16	43/92	6.037	0.014
sRAGE (ng/L)	61.67 ± 5.88	48.53 ± 4.93	14.734	<0.001
YKL-40 (ng/mL)	51.12 ± 7.56	71.13 ± 10.74	11.569	<0.001
MMP-16 (ng/mL)	72.08 ± 9.57	62.44 ± 7.15	7.163	<0.001

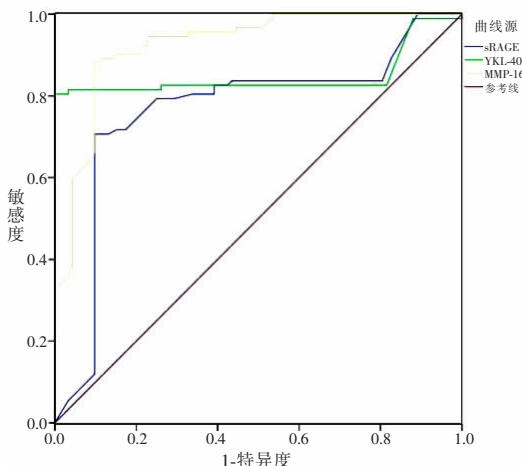


图 1 血清 sRAGE、YKL-40、MMP-16 预测 NRDS 患儿并发 BPD 的 ROC 曲线

2.3 影响 NRDS 患儿并发 BPD 的因素

将单因素中有统计学意义的变量先行赋值,多

因素 Logistic 回归分析显示,产前感染、机械通气、机械通气时间 $\geq 7d$ 、输注红细胞悬液、sRAGE ≥ 55.67 ng/L、YKL-40 ≤ 62.71 ng/mL、MMP-16 ≥ 68.74 ng/mL 为 NRDS 患儿并发 BPD 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2 及表 3。

表 2 变量赋值

变量	函数	赋值说明
产前感染	X1	是 = 1, 否 = 0
机械通气	X2	是 = 1, 否 = 0
机械通气时间	X3	$\geq 7d = 1, < 7d = 0$
输注红细胞悬液	X4	是 = 1, 否 = 0
sRAGE	X5	≥ 55.67 ng/L = 1, < 55.67 ng/L = 0
YKL-40	X6	≤ 62.71 ng/mL = 1, > 62.71 ng/mL = 0
MMP-16	X7	≥ 68.74 ng/mL = 1, < 68.74 ng/mL = 0
BPD	Y	未发生 = 0, 发生 = 1

表 3 多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
产前感染	0.963	0.267	13.039	<0.001	2.619	1.553 ~ 4.417
机械通气	1.441	0.404	12.706	<0.001	4.225	1.913 ~ 9.331
机械通气时间 $\geq 7d$	1.321	0.312	17.881	<0.001	3.746	2.031 ~ 6.909
输注红细胞悬液	0.747	0.333	5.034	0.025	2.110	1.099 ~ 4.051
sRAGE ≥ 55.67 ng/L	1.371	0.337	16.516	<0.001	3.941	2.034 ~ 7.636
YKL-40 ≤ 62.71 ng/mL	-1.387	0.415	11.160	0.001	4.003	1.774 ~ 9.033
MMP-16 ≥ 68.74 ng/mL	1.378	0.676	4.153	0.042	3.965	1.054 ~ 14.916

3 讨论

近年来早产儿存活率明显提高,但 BPD 发生率仍处于较高水平, ≤ 28 周早产儿出现 BPD 风险达 30% ~ 40%^[5]。本研究中,180 例患儿共出现 BPD 45 例,发生率为 25%。既往研究^[6]显示,BPD 的发生与众多因素有关,包括围产期炎症、氧中毒、机械通气导致的肺损伤等, NRDS 主要由肺表面活性物质分泌不足引发的水肿、肺不张,继而出现气体交换障碍,合并 NRDS 患者大多需要辅助呼吸支持,短期内脱氧困难,因此发生 BPD 的风险更高^[7]。

胎龄被认为是导致 BPD 的主要原因之一,胎龄越小,则越容易出现 BPD^[8],但本研究未见明显差异 ($P > 0.05$),考虑与研究纳入对象的胎龄较为接近有关。另外,本研究中不同治疗方式对 BPD 的发生风险影响无统计学差异 ($P > 0.05$)。有关通气方式对 BPD 发生的报道较多,但目前仍无可靠结论,有研究^[9]认为, NHFOV 可通过较低的 FiO_2 维持气体交换,因此可一定程度降低 BPD 风险,但诸多报道均提示无明显差异^[10],与本研究结论相符。机械通气因持续高气道压、潮气量以及氧浓度使炎症反应加重,高氧暴露及炎症导致胎儿肺泡、肺血管损伤,从而引发 BPD,且持续时间越长,则越可能导致 BPD。本研究显示,母亲产前感染为 BPD 的危险因

素($P < 0.05$),与既往报道^[11]基本相符。研究^[12]显示,母亲合并解脲支原体、绒毛膜炎等感染时可导致机体炎症反应,使胎儿暴露在炎症环境内,引发发育障碍及早产,进一步激活炎症反应,导致肺损伤。输注红细胞悬液导致 BPD 发生风险增高($P < 0.05$),原因可能与氧化应激性损伤有关。新生儿红细胞的主要来源为母供体,胎儿血红蛋白对氧亲和力较低,输注红细胞悬液后释放外来氧来提高氧自由基,同时红细胞血红素分解,铁含量增加,游离铁生成的自由基也会对组织产生损伤^[13-14]。

研究发现,YKL-40 过低是导致 BPD 的危险因素($P < 0.05$)。在众多研究中,YKL-40 与哮喘等慢性呼吸疾病气道重塑密切相关^[15],但在本研究中 BPD 患儿 YKL-40 处于低表达,提示 BPD 中支气管平滑肌增生并非完全由 YKL-40 导致;同时 YKL-40 还与胎肺发育有关,早产儿多见肺发育不成熟,结合胎龄可见肺发育处于小管、囊泡期,提示 YKL-40 缺乏导致肺泡减少及结构简单化。另有研究^[16]显示,采用转基因 YKL-40 可保护高氧环境下肺功能,因此当 YKL-40 处于高水平时,可抑制高氧下肺损伤,可能是 BPD 防治的靶点。sRAGE 则通过与配体结合对配体和膜 RACG 的结合进行限制,高氧可导致瀑布式炎症级联反应。RAGE 在 BPD 中有重要作用,当 I 型肺泡上皮细胞损伤时,RACG 的胞外段经溶蛋白性裂解作用从对膜 RACG 分子中裂解下来后形成 sRACG,通过受损肺泡壁以及毛细血管壁的进入循环系统内,因此检测较为方便,其作为 I 型肺泡细胞损伤标志物用于 BPD 的诊断临床提供了新的思路。MMP-16 为膜型基质金属蛋白酶,其表达高水平时提示肺泡基底膜损伤,细胞外基质降解,肺渗透性增加。既往研究^[17-18]报道,MMP-16 与早产儿感染有关,并一定程度参与支气管、肺泡的发育不全。本次研究通过绘制 ROC 曲线,初步得出最佳界值,可能为 BPD 的评估提供一定的定性依据,但仍需继续扩大样本分析,且所选病例均为本院收治,还需多中心的分析以获得更为可靠的结论,这也是本次研究的局限。

综上,产前感染、机械通气、机械通气时间 ≥ 7 d、输注红细胞悬液、sRAGE ≥ 55.67 ng/L、YKL-40 ≤ 62.71 ng/mL、MMP-16 ≥ 68.74 ng/mL 为 NRDS 患儿并发 BPD 的危险因素,需引起临床重视。

参考文献

[1] 张艳,李书芳,蒋秀芳,等. NAVA 联合 PS 治疗新生儿呼吸窘

迫综合征的临床疗效及对预后的影响分析[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(6):441-445.

- [2] Ojembarrena AA, Lubián-López SP. Lung ultrasound score as early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *Pediatric Pulmonology*,2019,54(4):1404-1409.
- [3] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, 等. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南-2010 版[J]. *中华儿科杂志*,2011,49(1):27-33.
- [4] Swier N, Richards B, Cua C, et al. Pulmonary Vein Stenosis in Neonates with Severe Bronchopulmonary Dysplasia [J]. *American Journal of Perinatology*,2016,33(7):671-677.
- [5] 许海棠,阮吟,孙云,等. 产前超声检查对胎儿支气管肺发育不良病因的诊断价值[J]. *安徽医学*,2020,41(11):1306-1308.
- [6] 刘明月,郭琳瑛,黄德元,等. 新生儿呼吸窘迫综合征合并支气管肺发育不良危险因素分析[J]. *北京医学*,2018,40(1):15-18.
- [7] 王华伟,朱雪萍. 早产儿支气管肺发育不良危险因素的研究进展[J]. *临床肺科杂志*,2021,26(11):1741-1744.
- [8] 吉玲,冯姝华,杨赞,等. 不同胎龄早产儿支气管肺发育不良发生率及肺功能分析[J]. *临床儿科杂志*,2018,36(7):505-509.
- [9] 秦小娇,祁媛媛,张晓波. 无创通气策略预防支气管肺发育不良的研究进展[J]. *世界临床药物*,2018,39(8):518-523.
- [10] 刘文强,徐艳,韩爱民,等. 两种不同通气模式在呼吸窘迫综合征早产儿撤机阶段的应用对比[J]. *中国当代儿科杂志*,2018,20(9):729-733.
- [11] 冯晓霞,宋红,周川,等. 微创肺表面活性物质治疗及无创高频辅助通气在极低及超低出生体质量儿呼吸窘迫综合征治疗中的应用[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2020,35(18):1388-1393.
- [12] 韩芳,衣京梅,石秀玉,等. 小于 32 周早产儿支气管肺发育不良的危险因素分析[J]. *解放军医学院学报*,2019,40(4):321-324,327.
- [13] Wang J, Dong W. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia [J]. *Gene*,2018,15(678):177-183.
- [14] 刘露,张鹏,徐素华,等. 红细胞输注对早产儿脑组织氧合的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2019,34(6):439-442.
- [15] 王聪慧. 支气管哮喘患者血清 YKL-40 检测及临床意义[J]. *安徽医科大学学报*,2018,53(12):1968-1970.
- [16] 王磊,崔艳芝,李洁. 哮喘患者血浆 YKL-40 表达与炎症介质肺功能相关性研究[J]. *中国药物与临床*,2020,20(9):1425-1427.
- [17] 袁二伟,曲海新,王玲玲,等. 早产儿支气管肺发育不良的影响因素及血清 MMP-16、NF- κ B 检测的临床意义[J]. *现代生物医学进展*,2020,20(3):561-564,557.
- [18] James AJ, Nordlund B, Konraden JR, et al. YKL-40 is a proposed biomarker of inflammation and remodelling elevated in children with bronchopulmonary dysplasia compared to asthma [J]. *Acta Paediatr*,2021,110(2):641-642.

(收稿日期:2022-05-02

修回日期:2022-05-30)