

• 论 著 •

极低体质量新生儿血清中 KL-6、BNP 水平与小儿 支气管肺发育不全的相关分析

张秀亚,夏明月,刘彦岐,刘立宏,胡媛媛,韦春慧,黄 伟[△]

河北省秦皇岛市第一医院儿科,河北秦皇岛 066000

摘 要:**目的** 分析极低体质量新生儿血清中Ⅱ型肺泡细胞表面抗原(KL-6)、脑钠肽(BNP)水平及与小儿支气管肺发育不全的相关性。**方法** 以该院2015年3月至2019年4月收治的200例极低体质量新生儿作为研究对象,其中合并小儿支气管肺发育不全新生儿67例纳入观察组,单纯性极低体质量新生儿133例纳入对照组。比较观察组与对照组,以及不同疾病严重程度新生儿的KL-6、BNP水平,分析小儿支气管肺发育不全严重程度与KL-6、BNP水平的相关性,以及小儿支气管肺发育不全的危险因素。**结果** 观察组KL-6、BNP水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。轻度组、中度组、重度组新生儿KL-6、BNP水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过两两比较发现,随着新生儿的疾病严重程度的升高,新生儿的KL-6、BNP水平呈现明显上升趋势。KL-6、BNP水平与新生儿的小儿支气管肺发育不全严重程度均呈正相关($r=0.336,0.441, P<0.001$)。机械通气时间在7d以上、给氧时间在25d以上均为造成极低体质量新生儿合并支气管肺发育不全的独立危险因素。**结论** 极低出生体质量新生儿生后血清中KL-6、BNP水平与小儿支气管肺发育不全关系密切。

关键词:极低体质量新生儿; 支气管肺发育不全; Ⅱ型肺泡细胞表面抗原; 脑钠肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.020 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2021)10-1242-04 **文献标志码:**A

Correlation analysis of KL-6, BNP in the serum and neonatal bronchopulmonary hypoplasia of very low birth weight newborns

ZHANG Xiuya, XIA Mingyue, LIU Yanqi, LIU Lihong, HU Yuanyuan, WEI Chunhui, HUANG Wei[△]

Department of Pediatrics, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract: Objective To analyze the serum levels of type Ⅱ alveolar cell surface antigen (KL-6), brain natriuretic peptide (BNP) in newborns with very low birth weight and their correlations with neonatal bronchopulmonary hypoplasia in children. **Methods** From March 2015 to April 2019, 200 newborns with very low body weight were selected into this study, among them, 67 newborns with bronchopulmonary hypoplasia were included in observation group, and 133 newborns with simple very low body weight were included in control group. The levels of KL-6 and BNP in newborns of the two groups and the levels of KL-6 and BNP in newborns of different disease severity were compared, analyze the correlations between the severity of bronchopulmonary hypoplasia in newborns and the levels of KL-6 and BNP, as well as the risk factors of bronchopulmonary hypoplasia in newborns. **Results** The levels of KL-6 and BNP in observation group were significantly higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences on levels of KL-6 and BNP in mild group, moderate group and severe group ($P<0.05$). Through pair-to-pair comparison, it was found that the levels of KL-6 and BNP in newborns showed a significant upward trend with the increase of the severity of the disease. The levels of KL-6 and BNP positively correlated with the severity of neonatal bronchopulmonary hypoplasia ($r=0.336, 0.441, P<0.001$). Mechanical ventilation for more than 7 d and oxygen for more than 25 d were independent risk factors for very low birth weight newborns complicated with bronchopulmonary hypoplasia. **Conclusion** There were significant correlations between the levels of KL-6, BNP and neonatal bronchopulmonary hypoplasia.

Key words: very low birth weight newborn; bronchopulmonary hypoplasia; type Ⅱ alveolar cell sur-

作者简介:张秀亚,女,主治医师,主要从事小儿呼吸道疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: hw8484@sina.com。

本文引用格式:张秀亚,夏明月,刘彦岐,等. 极低体质量新生儿血清中 KL-6、BNP 水平与小儿支气管肺发育不全的相关分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1242-1245.

face antigen; brain natriuretic peptide

小儿支气管肺发育不全是临床常见的极低体质量新生儿疾病之一^[1-2]。临床流行病学调查显示,小儿支气管肺发育不全在极低体质量新生儿中的发生率为 30%~40%^[3]。极低体质量新生儿主要是指出生体质量在 1 500 g 以下的新生儿,此类新生儿由于早产或者营养性疾病等原因,往往存在肺发育不良^[4]。新生儿的支气管及肺部的生长发育过程受到体内外多种因素的影响,Ⅱ型肺泡细胞表面抗原(KL-6)在新生儿肺部发育过程中的纤维性病变及间质病变中发挥重要作用。脑钠肽(BNP)是新生儿心功能检查的重要血清学指标之一,可通过对新生儿的心功能分析对新生儿的肺部血液循环能力进行有效预测^[5]。本研究通过对极低体质量新生儿血清中 KL-6、BNP 水平进行分析,以期对临床早期发现小儿支气管肺发育不全,并开展干预性治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院 2015 年 3 月至 2019 年 4 月收治的 200 例极低体质量新生儿作为研究对象,其中男 108 例,女 92 例;年龄 5~15 d,平均(7.44±2.03) d;平均出生体质量为(1 400.33±99.36)g;其中 67 例合并小儿支气管肺发育不全新生儿纳入观察组,133 例单纯性极低体质量新生儿纳入对照组。两组新生儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经本院医学伦理委员会论证通过后进行,所有新生儿家属均签署知情同意书。

新生儿入选标准:(1)所有新生儿均符合极低体质量新生儿标准,体质量均在 1 500 g 以下;(2)所有合并小儿支气管肺发育不全新生儿均符合小儿支气管肺发育不全诊断标准。排除标准:(1)新生儿存在先天性及遗传性疾病;(2)母亲妊娠期间发生绒毛膜合并羊水污染;(3)母亲妊娠期间使用过巴比妥类药物;(4)肝肾功能异常新生儿;(5)母亲妊娠期间合并妊娠高血压。

表 1 两组新生儿的一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s, d$)	出生体质量 ($\bar{x}\pm s, g$)
观察组	67	38/29	7.33±2.11	1 409.42±87.03
对照组	133	70/63	7.55±2.22	1 401.88±98.22
χ^2/t		0.152	0.672	0.252
<i>P</i>		0.699	0.502	0.801

1.2 方法 所有新生儿均在出生后 28 d 内进行空腹静脉采血,3 500 r/min 离心 15 min 后,取上清液,使用酶联免疫吸附试验法对所有新生儿的 KL-6、BNP 水平进行检测,所有试剂盒均为 Roche 公司产品,操

作流程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 比较观察组与对照组新生儿的 KL-6、BNP 水平。依据小儿支气管肺发育不全诊断标准,将 67 例观察组新生儿分为轻度组、中度组及重度组,并比较不同严重程度组新生儿的 KL-6、BNP 水平。对 KL-6、BNP 水平与新生儿的小儿支气管肺发育不全严重程度进行相关分析。比较观察组与对照组新生儿的产前使用激素、母亲妊娠期间发生炎症疾病、Apgar 评分 5 分以下、新生儿坏死性结肠、脑室内出血、机械通气时间在 7 d 以上、给氧时间在 25 d 以上等情况。对新生儿小儿支气管肺发育不全的危险因素进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两独立样本组间比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 Spearman 相关。采用多因素 Logistic 回归对新生儿小儿支气管肺发育不全的危险因素进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组的 KL-6、BNP 水平比较 观察组的 KL-6、BNP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组与对照组的 KL-6、BNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	KL-6(ng/L)	BNP(pg/L)
观察组	67	1.27±0.21	22.89±7.02
对照组	133	0.84±0.11	1.99±0.45
<i>t</i>		15.710	24.344
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度小儿支气管肺发育不全新生儿的 KL-6、BNP 水平比较 轻度组、中度组、重度组新生儿 KL-6、BNP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过两两比较发现,随着新生儿的疾病严重程度的升高,新生儿的 KL-6、BNP 水平呈现明显上升趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度小儿支气管肺发育不全新生儿的 KL-6、BNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	KL-6(ng/L)	BNP(pg/L)
轻度组	32	1.19±0.63	20.91±7.05
中度组	20	1.32±0.16	22.81±8.03
重度组	15	1.44±0.12	24.99±7.03
<i>F</i>		12.330	15.031

续表 3 不同严重程度小儿支气管肺发育不全新生儿的 KL-6、BNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	KL-6(ng/L)	BNP(pg/L)
<i>P</i>		<0.001	<0.001
<i>t</i> ₁		7.889	8.112
<i>P</i> ₁		<0.001	<0.001
<i>t</i> ₂		9.123	7.284
<i>P</i> ₂		<0.001	<0.001
<i>t</i> ₃		9.854	7.854
<i>P</i> ₃		<0.001	<0.001

注:*F*、*P* 为 3 组间方差分析结果;*t*₁、*P*₁ 为轻度组与重度组比较;
*t*₂、*P*₂ 为轻度组与中度组比较;*t*₃、*P*₃ 为中度组与重度组比较。

2.3 相关分析 KL-6、BNP 水平与新生儿的小儿支

表 4 合并小儿支气管肺发育不全的单因素分析(*n*)

组别	<i>n</i>	产前使用 激素	母亲妊娠期间 发生炎症疾病	Apgar 评分 5 分以下	新生儿坏 死性结肠	脑室内出血	机械通气时间 在 7 d 以上	给氧时间在 25 d 以上
观察组	67	24	22	20	15	6	41	39
对照组	133	52	49	41	27	9	6	7
χ^2		0.202	0.312	0.021	0.125	0.312	79.631	70.521
<i>P</i>		0.652	0.576	0.887	0.732	0.576	<0.001	<0.001

表 5 合并小儿支气管肺发育不全的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
机械通气时间在 7 d 以上	1.02	2.36	1.32	<0.001	1.02	1.14~1.93
给氧时间在 25 d 以上	1.06	3.27	1.33	<0.001	1.63	1.33~2.32

3 讨 论

随着医学技术水平的不断提升,极低体质量新生儿的存活率明显升高,而随着极低体质量新生儿的存活率上升,小儿支气管肺发育不全的发生率逐年上升,逐渐成为造成早产儿死亡的重要原因之一。有研究报道,小儿支气管肺发育不全如果在早期得不到有效的干预,可能会造成肺功能异常迁延至成年,甚至伴随终生^[6-7]。目前,对于小儿支气管肺发育不全新生儿的的治疗尚未形成有效的治疗方案。临床公认的小儿支气管肺发育不全的危险因素主要包括母亲妊娠期间的感染、机械通气时间及较低的出生体质量,但是以上危险因素的预防效果甚微^[8]。所以,在疾病的发展过程中,及时有效地对新生儿的血液指标进行分析,进而对新生儿的小儿支气管肺发育不全情况进行预测,早期对新生儿开展干预性治疗,对于新生儿的预后具有积极的意义^[9]。

本研究发现,观察组的 KL-6、BNP 水平明显高于对照组,同时,随着新生儿的疾病严重程度的升高,新

气管肺发育不全严重程度均呈正相关($r=0.336$ 、 0.441 , $P<0.001$)。

2.4 合并小儿支气管肺发育不全的单因素分析 观察组与对照组产前使用激素、母亲妊娠期间发生炎症疾病、Apgar 评分 5 分以下、新生儿坏死性结肠、脑室内出血情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组新生儿的机械通气时间在 7 d 以上、给氧时间在 25 d 以上发生率明显高于对照组新生儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 合并小儿支气管肺发育不全的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,机械通气时间在 7 d 以上、给氧时间在 25 d 以上均为造成极低体质量新生儿合并支气管肺发育不全的独立危险因素,见表 5。

新生儿的 KL-6、BNP 水平呈现明显上升趋势。KL-6 最早于 1985 年由日本学者在肺癌新生儿中发现,其主要是由 MUC1 基因进行编码的糖蛋白。有研究显示,大量的 KL-6 表达可能提示新生儿的肺部纤维化^[10]。分子生物学分析表明,新生儿的血清 KL-6 水平升高并不能促进新生儿的肺部组织纤维化,其主要通过促进新生儿的血小板源性生长因子、内皮素、转化因子等多种物质的增殖作用,放大对新生儿的肺组织纤维原细胞的增殖效应,进而形成肺泡的纤维化^[11]。而随着新生儿的纤维原细胞的增殖,新生儿的肺泡Ⅱ型细胞受到多种因子的刺激作用,进一步导致肺泡细胞的纤维化,进而形成恶性循环^[12]。所以,随着新生儿的小儿支气管肺发育不全情况的加重,新生儿的 KL-6 水平明显升高。

在新生儿疾病进展过程中,新生儿肺部组织的病变程度加重,造成局部通气功能下降,新生儿的心脏负荷加重,进一步刺激新生儿的 BNP 水平升高,对新生儿的心肺功能产生影响。余增渊等^[13]通过对新生

儿的 BNP 水平与肺部发育情况的分析,发现新生儿的 BNP 水平随着新生儿肺部病变程度的升高而逐渐上升,与本研究相符。

通过对新生儿合并小儿支气管肺发育不全的多因素 Logistic 回归分析,发现新生儿的机械通气时间在 7 d 以上、给氧时间在 25 d 以上均为影响新生儿的支气管肺发育不全的危险因素。长期对新生儿的机械性通气及给氧治疗在一定程度上可刺激新生儿的肺部组织炎性反应水平升高,同时,随着新生儿给氧治疗时间延长,在一定程度上可造成新生儿的自主通气功能下降,均在一定程度上造成了新生儿的肺部发育不全。

综上所述,极低出生体质量新生儿血清中 KL-6、BNP 水平与小儿支气管肺发育不全关系密切。

参考文献

[1] 牛莹. 糖皮质激素防治早产儿支气管肺发育不良的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(5): 360-363.

[2] 中国新生儿重症监护室协作性质量改进研究协作组. 我国 25 家Ⅲ级新生儿重症监护病房极低出生体质量儿出院结局的横断面调查[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(6): 394-400.

[3] 曹孟宸, 李娟, 孙伟. 极低及超低出生体质量儿肺出血的影响因素及预后分析[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(8): 570-575.

[4] 曲宝明, 陈星, 韩永才, 等. 支气管肺发育不良患儿的高危因素分析及生后 3 年内的随访研究[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(3): 224-227.

[5] 张莉莉, 张军. CHD-PAH 孕妇妊娠期及分娩后血流动力学的变化及其妊娠结局[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(7): 438-444.

[6] HSIAO C C, CHANG J C, TSAO L Y, et al. Correlates of elevated interleukin-6 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

levels in tracheal aspirates from very low birth weight infants who develop bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(1): 63-69.

[7] PAN J, CHEN M W, NI W Q, et al. Clinical efficacy of pulmonary surfactant combined with budesonide for preventing bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *Chin J Contem Pediatr*, 2017, 19(2): 137-141.

[8] MALAVOLTI A M, 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 Paediatrics Open*, 2018, 2(1): e000165.

[9] PRZEMYSŁAW K, MARCIN K, NOWICZEWSKI M, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants—analysis of selected risk factors [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2017, 42(248): 71-75.

[10] SCHREINER C, SCHREINER F, CHRISTOPH H, et al. Glucocorticoid receptor gene variants and neonatal outcome in very-low-birth-weight preterm infants [J]. *Neonatology*, 2017, 111(1): 22-29.

[11] PARK J H, KIM C S, WON K S, et al. Asymmetry of cerebral glucose metabolism in very low-birth-weight infants without structural abnormalities [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0186976.

[12] XU S Z, HU X Y, ZHAO F, et al. Effect of pregnancy-induced hypertension syndrome on complications in very low birth weight preterm infants[J]. *Chin J Contem Pediatr*, 2017, 19(4): 402-404.

[13] 余增渊, 孙慧清, 李明超, 等. B 型脑钠肽与早产儿支气管肺发育不良的相关分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(6): 89-94.

(收稿日期: 2020-09-12 修回日期: 2021-01-11)

(上接第 1241 页)

[11] 李童, 李甜, 马永鹏, 等. 重庆地区人乳头瘤病毒各亚型感染情况的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(16): 1979-1981.

[12] 姬川琰, 甘霖, 彭霖希, 等. 高危型 HPV 分型检测在宫颈疾病诊治中的应用价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(6): 29-32.

[13] 劳国颖, 张文瓔, 刘平, 等. 人乳头瘤状病毒感染型别及多重感染与宫颈癌发病风险的关系研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(6): 493-496.

[14] 高爱华, 朱维培. 宫颈癌患者人乳头瘤病毒多重感染病原学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(8): 900-902.

[15] TOTA J E, STRUYF F, MERIKUKKA M, et al. Evaluation of type replacement following HPV16/18 vaccination: pooled analysis of two randomized trials[J]. *J Natl Cancer Ins*, 2017, 109(7): djw300.

(收稿日期: 2020-09-03 修回日期: 2020-12-27)