

· 论 著 ·

DcR3 联合 SNAPPE-Ⅱ 评估新生儿呼吸窘迫综合征预后的价值*

熊 丽, 张连红, 陈 琪

天门市第一人民医院新生儿科, 湖北天门 431700

摘 要:目的 探讨血清诱骗受体 3(DcR3)联合新生儿急性生理学评分围产期补充Ⅱ(SNAPPE-Ⅱ)评估新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)预后的价值。方法 选取该院收治的 68 例 NRDS 患儿为研究组,选择同期 70 例健康新生儿为对照组,观察两组新生儿血清 DcR3 水平、不同严重程度与不同结局患儿血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分变化,分析两者的相关性及对 NRDS 预后死亡风险的评估价值。结果 研究组 DcR3 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 DcR3 和 SNAPPE-Ⅱ 评分依次升高,差异有统计学意义($P<0.05$);随访 30 d,68 例 NRDS 患儿病死率为 44.12%,存活率为 55.88%,死亡组血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分明显高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$);NRDS 患儿血清 DcR3 与 SNAPPE-Ⅱ 评分呈正相关关系($r=0.686, P<0.05$);用于预测 NRDS 死亡,血清 DcR3 的 AUC 为 0.806,SNAPPE-Ⅱ 评分的 AUC 为 0.783,二者联合检测的 AUC 为 0.837,灵敏度、特异度为 76.67%、86.84%。结论 NRDS 患儿血清 DcR3 及 SNAPPE-Ⅱ 均升高,两者呈正相关关系,对预测 NRDS 死亡风险价值高。

关键词:新生儿; 呼吸窘迫综合征; 诱骗受体 3; 新生儿急性生理学评分围产期补充Ⅱ; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.016

中图法分类号:R722.1

文章编号:1673-4130(2021)14-1735-04

文献标志码:A

Prognostic value of DcR3 combined with SNAPPE-Ⅱ in neonatal respiratory distress syndrome*

XIONG Li, ZHANG Lianhong, CHEN Qi

Department of Neonatology, the First People's Hospital of Tianmen City, Tianmen, Hubei 431700, China

Abstract: Objective To evaluate the prognostic value of serum decoy receptor 3 (DcR3) combined with perinatal supplement of neonatal acute physiology score Ⅱ (SNAPPE-Ⅱ) score in neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** Sixty eight cases of NRDS children in our hospital were selected as the study group, and 70 cases of healthy newborns were selected as the control group. The changes of serum DcR3 levels, serum DcR3 and snappe-Ⅱ scores in different severity and different outcomes of the two groups were observed, and the correlation between the two expressions and the evaluation value of NRDS prognosis death were analyzed. **Results** The level of DcR3 in the study group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). DcR3 and SNAPPE-Ⅱ scores in mild, medium and severe groups were increased in order, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After 30 days of follow-up, the mortality and survival rate of 68 NRDS children were 44.12% and 55.88%, and the serum DcR3 and SNAPPE-Ⅱ score of the dead group were significantly higher than those of the surviving group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression of serum DcR3 was positively correlated with SNAPPE-Ⅱ score in children with NRDS, and the difference was statistically significant ($r=0.686, P<0.05$). The AUC of serum DcR3 predicting NRDS death was 0.806, SNAPPE-Ⅱ score was 0.783. The AUC of combined detection was 0.837, sensitivity and specificity were 76.67% and 86.84%. **Conclusion** The serum DcR3 and SNAPPE-Ⅱ in children with NRDS has increased, and the two were positively correlated, which is of high value for predicting the risk of death from NRDS.

Key words: neonates; respiratory distress syndrome; decoy receptor 3; neonatal acute physiology score perinatal supplement Ⅱ; prognosis

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2018MB041)。

作者简介:熊丽,女,副主任医师,主要从事新生儿呼吸系统疾病诊治方面的研究。

本文引用格式:熊丽,张连红,陈琪. DcR3 联合 SNAPPE-Ⅱ 评估新生儿呼吸窘迫综合征预后价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14):

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是新生儿时期常见危重病之一,是导致新生儿死亡的重要原因^[1]。NRDS 病情进展快、病情重、病死率高,其多见于早产儿,胎龄越小, NRDS 发病率越高,胎龄<32 周新生儿 NRDS 发病率为 46.00%,胎龄<28 周 NRDS 发病率高达 90.00%,部分患儿抢救存活后,常伴肺功能、神经系统损伤,从而影响患儿生长发育^[2]。诱骗受体 3 (DcR3)有抗炎、免疫调节功能,血清 DcR3 在呼吸窘迫综合征(RDS)患者体内表达异常,并通过调控炎症反应参与 RDS 的发生、发展^[3]。新生儿急性生理学评分围产期补充 II (SNAPPE-II)评分系统是国外常用于预测新生儿疾病预后情况,可较好的预测死亡发生风险,现国内已有报道 SNAPPE-II 评分能较好预测对新生儿疾病预后,但关于对 NRDS 预后预测价值的报道较少^[4]。因此,本研究旨在探讨血清 DcR3 联合 SNAPPE-II 评分对 NRDS 预后的评估价值,为 NRDS 治疗及预后评估提供参考资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2020 年 6 月本院收治的 68 例 NRDS 患儿作为研究组,其中男 35 例,女 33 例;胎龄 31~40 周,平均(35.47±2.25)周;出生体质量 1 627~4 983 g,平均(2 631±837)g,剖宫产 28 例。另外将研究组患儿根据 NRDS 病情严重程度(I 级:细粟粒状毛玻璃样阴影,两肺部透亮度降低;II 级:除粟粒状阴影外存在超出心影的空支气管影;III 级:除有上述影像外,心缘与隔缘模糊出现支气管充气征;IV 级:支气管充气征越明显,白色阴影面积越大,称“白色肺”)^[5]分为轻、中、重度 3 组, I 级为轻度组, II~III 级为中度组, IV 级为重度组。选取同期本院出生的 70 例健康新生儿作为对照组,对照组男 39 例,女 31 例;胎龄 33~39 周,平均(35.96±0.95)周;出生体质量 2 182~4 584 g,平均(2 718±694)g,剖宫产 35 例。两组新生儿性别、胎龄、出生体质量、剖宫产例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合 NRDS 诊断标准^[5];(2)住院时间超过 24 h 者。排除标准:(1)先天性心脏病者;(2)先天性肺发育畸形者;(3)严重窒息者;(4)经血液、尿液或其他体液培养阳性等实验室相关证实为肺部以外感染者;(5)先天性遗传代谢类疾病者;(6)胎粪吸入综合征者;(7)严重颅内出血者。

所有受试新生儿家属知情并签署书面知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 样本采集 采集两组新生儿出生后 12~24 h 外周静脉血 2 mL,室温静置 25 min,2 800 r/min 离心 15 min,取上清,-80 ℃超低温保存。

1.3 方法 (1)血清 DcR3 水平检测:采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,人 DcR3 ELISA 试剂盒购自英国 Abcam 公司, ELx800 全自动酶标仪购自美国 BioTek 公司,试剂、待检血清冰盒上融解 30 min,稀

释标准品、待测血清,在 96 孔酶标板上设置标准品孔、待检样本孔、空白对照孔,实验步骤严格参照试剂盒说明书进行。(2)SNAPPE-II 评分^[6]:在患儿入院 12 h 内进行 SNAPPE-II 评分,内容包括 9 项指标,分别为平均动脉血压、最低体温、动脉血氧分压/吸入氧浓度比、最低血 pH 值、是否反复抽搐发作、单位时间体质量尿量、出生体质量、出生体质量与胎龄的关系、5 min Apgar 评分,总分 162 分,得分越高病情越严重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件处理,计量资料行正态性检验,符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 t 检验;多组数据比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料用例数描述,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析血清 DcR3 与 SNAPPE-II 评分的关系;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 DcR3、SNAPPE-II 评分对 NRDS 患儿死亡的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿血清 DcR3 水平比较 研究组患儿血清 DcR3 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组新生儿血清 DcR3 水平比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	<i>n</i>	DcR3(ng/mL)
对照组	70	1.47±0.48
研究组	68	2.79±0.92
<i>t</i>		10.610
<i>P</i>		<0.001

2.2 不同严重程度 NRDS 患儿血清 DcR3、SNAPPE-II 评分比较 重度组、中度组患儿血清 DcR3、SNAPPE-II 评分均高于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$),重度组患儿高于中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同严重程度 NRDS 患儿血清 DcR3、SNAPPE-II 评分比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	DcR3(ng/mL)	SNAPPE-II 评分(分)
轻度组	21	2.03±0.27	12.35±4.08
中度组	37	2.48±0.53 [*]	16.47±5.46 [*]
重度组	10	2.88±0.55 ^{*#}	24.26±8.03 ^{*#}
<i>F</i>		12.315	15.742
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^{*} $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 不同结局 NRDS 患儿血清 DcR3、SNAPPE-II 评分比较 随访 30 d,68 例 NRDS 患儿死亡 30 例(44.12%),存活患儿 38 例(55.88%),根据患儿结局分为存活组与死亡组,死亡组患儿血清 DcR3、SNAPPE-II 评分明显高于存活组,差异有统计学意义

($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同结局 NRDS 患儿血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	DcR3(ng/mL)	SNAPPE-Ⅱ 评分(分)
存活组	38	1.92±0.61	13.75±4.41
死亡组	30	3.15±0.51	27.13±9.01
<i>t</i>		8.863	8.028
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 NRDS 患儿血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分相关性
NRDS 患儿血清 DcR3 表达与 SNAPPE-Ⅱ 评分呈正相关关系($r=0.686, P<0.001$)。见图 1。

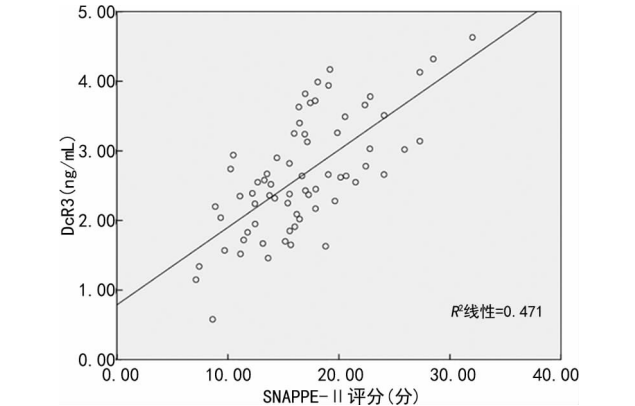


图 1 NRDS 患儿血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分相关性

2.5 血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分对 NRDS 死亡的预测价值
ROC 曲线显示,血清 DcR3 预测 NRDS 死亡的 AUC 为 0.806,截断值为 2.92 ng/mL 时,灵敏度、特异度分别为 73.33%、84.24%,95%置信区间为 0.692~0.892,约登指数为 0.575 4;SNAPPE-Ⅱ 评分的 AUC 为 0.783,截断值为 20.19 分时,灵敏度、特异度分别为 63.33%、78.95%,95%置信区间为 0.666~0.874,约登指数为 0.422 8;二者联合检测的 AUC 为 0.837,灵敏度、特异度分别为 76.67%、86.84%,95%置信区间为 0.727~0.915,约登指数为 0.635 1。见图 2。

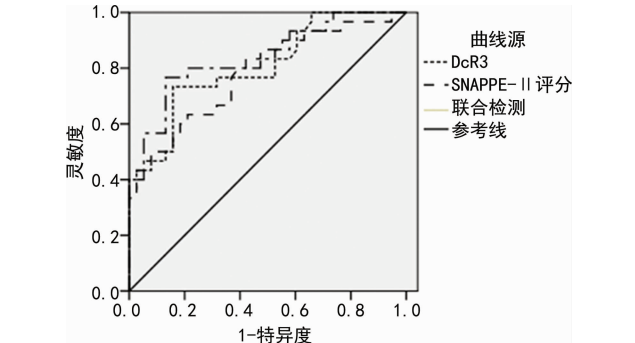


图 2 血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分预测 NRDS 死亡的 ROC 曲线

3 讨论

NRDS 是新生儿重症监护病房(NICU)常见的危

重症之一,NRDS 多在新生儿出生后 6~12 h 内发病,1 d 内病情加重,3 d 内处于病情危重期,而度过危重期患儿存活概率较大,但若未得到积极治疗,患儿可因呼吸衰竭而死亡^[7-8]。有研究报道,全国三级医院的 NICU 患儿中 NRDS 占 13.20%,NRDS 所致呼吸衰竭患儿占有呼吸衰竭患儿的 35.00%,而且其病死率高达 33.80%,严重威胁新生儿生命健康^[9]。

DcR3 属于肿瘤坏死因子受体超家族重要成员之一,是一种可溶性分泌蛋白,在 T 淋巴细胞、肺组织中表达,有研究证实,病原体入侵机体时,可产生脂多糖,并通过调节核转录因子- κ B 等信号通路,诱导 DcR3 产生^[10]。机体内合成的 DcR3 可与死亡受体 3 竞争性地与肿瘤坏死因子样配体 1A 结合,发挥抗凋亡、抑制 T 细胞趋化及炎症因子分泌等作用^[11]。有研究证明^[12],DcR3 基因在特发性肺纤维化患者外周血单核细胞呈过度表达,可能与特发性肺纤维化发病过程中免疫调节功能有关,也可能由于 DcR3 表达量越高,其对细胞凋亡的抑制作用越明显,从而造成活化的 T 细胞增加以及细胞因子大量分泌,最终导致肺部病理变化以及病理生理改变。目前 NRDS 与 DcR3 水平的关系尚不明确,而本研究结果显示,与对照组比较,研究组患儿血清 DcR3 水平明显升高,说明 NRDS 患儿血清 DcR3 水平异常升高,可能是由于 NRDS 患儿肺泡表面活性物质缺乏和缺氧导致肺脏和呼吸系统病理生理改变,肺通气功能和肺弥散功能改变,进而使血清 DcR3 水平明显升高,也有可能是由于 DcR3 抑制了凋亡相关因子配体(FasL)、肿瘤坏死因子样配体相关分子 1A(TL1A)诱导的各种免疫调节功能,从而导致疾病的发生发展。

SNAPPE-Ⅱ 评分系统是在新生儿急性生理学评分-Ⅱ基础上发展而来,其添加了出生体质量、出生体质量与胎龄关系及 5 min Apgar 评分指标。SNAPPE-Ⅱ 评分系统无胎龄要求,要求患儿入院 12 h 内进行评价,其方便、快捷,应用范围广,目前已在危重疾病预后评估中得到广泛应用^[13]。章伟等^[14]研究报道,死亡组 NRDS 患儿 SNAPPE-Ⅱ 评分高,可作为预测患儿死亡的早期检测指标。ÖZCAN 等^[15]对 248 例 NICU 中危重新生儿进行研究发现,死亡患儿 SNAPPE-Ⅱ 评分平均分>37 分,远高于存活新生儿,能较好地预测患儿死亡,并与孕龄无关,但对患儿发病无明显预测价值。本研究结果显示,重度组、中度组患儿血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分均高于轻度组,重度组患儿上述指标高于中度组,与杜维桓等^[16]和 RONG 等^[17]研究结果相似,提示血清 DcR3 可能参与 NRDS 发生、发展,血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分与患儿疾病严重程度相关,可用于病情进展程度鉴别诊断。进一步研究显示,NRDS 患儿 30 d 病死率为 44.12%,存活率为 55.88%,死亡组患儿血清 DcR3、SNAPPE-Ⅱ 评分明显高于存活组,与章伟等^[14]和谢

姿等^[18]研究结果相似,提示血清 DcR3、SNAPPE-II 评分与 NRDS 患儿死亡相关。相关性分析显示, NRDS 患儿血清 DcR3 表达与 SNAPPE-II 评分呈正相关关系,提示血清 DcR3 与 SNAPPE-II 评分通过协同作用参与 NRDS 疾病发生发展。可能是血清 DcR3 升高可促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 等促炎因子表达,而 TNF- α 、IL-6、IL-8 表达增加可加重肺损伤,加重患儿病情,相应 SNAPPE-II 评分升高;此外,肺损伤可直接影响 NRDS 患儿呼吸功能,导致氧气吸入降低,减少肺泡和氧气接触面积,降低血氧饱和度,引起动脉血氧分压/吸入氧浓度比值降低,SNAPPE-II 评分升高。最后 ROC 曲线分析显示,血清 DcR3 预测 NRDS 死亡的 AUC 为 0.806,灵敏度、特异度分别为 73.33%、84.24%,SNAPPE-II 评分的 AUC 为 0.783,灵敏度、特异度分别为 63.33%、78.95%,二者联合检测的 AUC 为 0.837,灵敏度、特异度分别为 76.67%、86.84%,与 ZHAO 等^[11]和陈波等^[19]研究结果相似,提示血清 DcR3 与 SNAPPE-II 评分联合检测对 NRDS 预后死亡风险预测价值更高。但本研究仅围绕本院患儿开展,为单中心研究,随访时间短,样本量较少,还需进行大样本量、多中心研究,进一步验证本研究结论。

综上所述, NRDS 患儿相对于健康儿童血清 DcR3 及 SNAPPE-II 评分均明显升高,二者呈正相关关系,且对 NRDS 患儿死亡的预测具有较高价值。

参考文献

- LOOKZADEH M H, BAKHSHAYESH H, SHADKAM M N, et al. The effect of sustained lung inflation on outcomes of acute respiratory distress syndrome in preterm infants born in Shahid Sadoughi Hospital during 2018[J]. *Maedica (Buchar)*, 2019, 14(3):264-269.
- KIM J H, LEE S M, LEE Y H. Risk factors for respiratory distress syndrome in full-term neonates[J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2018, 35(2):187-191.
- OH K J, PARK J Y, LEE J H, et al. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates[J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(1):9-20.
- 崔法新, 王青霞, 王爱华. 红细胞体积分布宽度变异系数、新生儿紧急生理学评分围生期补充 II 与危重新生儿病情转归的相关性分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(4):306-308.
- 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:395-398.
- MUKTAN D, SINGH R R, BHATTA N K, et al. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE-II score in a neonatal intensive care unit[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1):279-286.
- ELKABANY Z A, EL-FARRASH R A, SHINKAR D M, et al. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(1):74-80.
- WEN Y H, YANG H I, CHOU H C, et al. Association of maternal preeclampsia with neonatal respiratory distress syndrome in Very-Low-Birth-Weight infants[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(260):e198-e206.
- 唐烁, 包蕾. 新生儿急性呼吸窘迫综合征临床特征与预后相关因素分析[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(9):898-902.
- GE H, LIANG C, LI Z, et al. DcR3 induces proliferation, migration, invasion, and EMT in gastric cancer cells via the PI3K/AKT/GSK-3 β / β -catenin signaling pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11(11):4177-4187.
- ZHAO T, XU Y, REN S, et al. The siRNA silencing of DcR3 expression induces Fas ligand-mediated apoptosis in HepG2 cells[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5):4370-4378.
- MITTING R B, RAY S, RAFFLES M, et al. Improved oxygenation following methylprednisolone therapy and survival in paediatric acute respiratory distress syndrome[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11):e0225737.
- RADFAR M, HASHEMIEH M, FALLAHI M, et al. Utilization of SNAP II and SNAPPE II scores for predicting the mortality rate among a cohort of Iranian newborns[J]. *Arch Iran Med*, 2018, 21(4):153-157.
- 章伟, 陈波, 张惠荣, 等. SNAPPE-II 评分对新生儿呼吸窘迫综合征预后的预测价值[J]. *广东医学*, 2017, 38(20):3153-3154.
- ÖZCAN B, KAVURT AS, AYDEMİR Ö, et al. SNAPPE-II and risk of neonatal morbidities in very low birth weight preterm infants[J]. *Turk J Pediatr*, 2017, 59(2):105-112.
- 杜维桓, 李德善, 纪红, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血清诱骗受体 3 和白细胞介素 9 水平变化及临床意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(2):128-131.
- RONG Z, CHANG L, CHENG H, et al. A multicentered randomized study on early versus rescue calsurf administration for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants[J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36(14):1492-1497.
- 谢姿, 胡明冬, 王长征, 等. 血清 DcR3 在急性呼吸窘迫综合征预后评估中的价值[J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(12):1644-1648.
- 陈波, 张惠荣, 段为浩, 等. 两种危重评分对新生儿呼吸窘迫综合征患儿死亡风险的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(3):97-100.