

• 论 著 •

支气管肺发育不良早产儿血清 Periostin、IL-18 水平及临床意义*

李伟娜, 郭秀亚, 何 仙, 李 研, 马欢欢, 付琳琳, 郝学敏[△]

保定市妇幼保健院新生儿一科, 河北保定 071000

摘要:目的 研究血清骨膜蛋白(Periostin)、白细胞介素(IL)-18 在支气管肺发育不良(BPD)早产儿中的水平,分析二者与病情严重程度及对 BPD 的预测价值。方法 回顾性选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月于该院诊治的 62 例 BPD 早产儿为 BPD 组,以同期 80 例非 BPD 早产儿为非 BPD 组。根据病情严重程度,将 BPD 组患儿分为轻度亚组 22 例,中度亚组 24 例和重度亚组 16 例。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Periostin、IL-18 水平。各临床参数间的相关性采用 Pearson 相关分析。采用多因素 Logistic 回归分析 BPD 发生的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 BPD 的预测价值。结果 BPD 组使用肺泡表面活性物质(PS)、新生儿呼吸窘迫综合征、呼吸暂停、动脉导管未闭占比及血清 Periostin、IL-18 水平高于非 BPD 组,机械通气时间、无创呼吸支持时间、住院时间长于非 BPD 组,而肺功能指标[千克体重潮气量(VT/kg)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)、50%潮气量时呼气流速(50%TEF)、75%潮气量时呼气流速(75%TEF)]及 1、5 min Apgar 评分低于非 BPD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。轻度亚组、中度亚组及重度亚组患儿血清 Periostin、IL-18 水平依次升高($P<0.05$)。血清 Periostin、IL-18 水平与肺功能指标(VT/kg、50%TEF、75%TEF、TPTEF/TE、VPEF/VE)均呈负相关($P<0.05$)。早产儿血清 Periostin、IL-18、新生儿呼吸窘迫综合征是影响 BPD 发生的独立危险因素($P<0.05$),使用 PS 是保护因素($P<0.05$)。早产儿血清 Periostin、IL-18、新生儿呼吸窘迫综合征是影响 BPD 病情严重程度的独立危险因素($P<0.05$)。血清 Periostin、IL-18 单独及联合对 BPD 预测的曲线下面积(95%CI)分别为 0.841(0.814~0.899)、0.863(0.820~0.897)、0.922(0.878~0.949),联合预测的灵敏度和特异度分别为 0.902、0.825;二者联合对 BPD 预测的曲线下面积大于各指标单独预测,差异有统计学意义($Z=5.357、4.894$,均 $P<0.001$)。结论 BPD 患儿血清 Periostin、IL-18 水平升高,二者与 BPD 病情严重程度及肺功能有关,血清 Periostin、IL-18 联合对 BPD 具有较高的预测价值。

关键词:支气管肺发育不良; 骨膜蛋白; 白细胞介素-18; 早产儿

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.012

中图法分类号:R722.6

文章编号:1673-4130(2024)19-2366-06

文献标志码:A

Serum levels and clinical significance of Periostin and IL-18 in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia*

LI Weina, GUO Xiuya, HE Xian, LI Yan, MA Huanhuan, FU Linlin, XI Xuemin[△]

First Department of Neonatology, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To study the levels of serum Periostin and interleukin (IL)-18 in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD), and to analyze their correlation with the severity of the disease and their predictive value for BPD. **Methods** A total of 62 preterm infants with BPD diagnosed and treated in the hospital from January 2019 to January 2022 were retrospectively selected as the BPD group, and 80 preterm infants without BPD during the same period were selected as the non-BPD group. According to the severity of BPD, the infants with BPD were divided into mild subgroup (22 cases), moderate subgroup (24 cases) and severe subgroup (16 cases). The serum levels of Periostin and IL-18 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the clinical parameters. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of BPD, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of each indicator for BPD. **Results** Compared with the non-BPD group, the BPD group had a significantly higher proportion of infants with pulmonary surfactant (PS) use, neonatal respiratory distress syndrome, apnea, patent ductus arteriosus, and serum levels of Periostin and

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20191170);保定市科技计划项目(2341ZF120)。

作者简介:李伟娜,女,主治医师,主要从事新生儿科呼吸方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: qxm33366666@126.com。

IL-18, as well as a significantly longer duration of mechanical ventilation, noninvasive respiratory support, and length of hospital stay. The lung function parameters [tidal volume per kilogram (VT/kg), ratio of time to peak tidal expiratory flow to time (TPTEF/TE), ratio of volume to peak tidal expiratory flow to volume (VPEF/VE), expiratory flow at 50% tidal volume (50% TEF), expiratory flow at 75% tidal volume (75% TEF)] and 1, 5 min Apgar score of BPD group were lower than that of non-BPD group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of Periostin and IL-18 in mild subgroup, moderate subgroup and severe subgroup were increased in turn. The levels of serum Periostin and IL-18 were negatively correlated with pulmonary function indexes (VT/kg, 50% TEF, 75% TEF, TPTEF/TE, VPEF/VE, $P < 0.05$). Serum Periostin, IL-18 and neonatal respiratory distress syndrome were independent risk factors for BPD ($P < 0.05$), and PS was a protective factor ($P < 0.05$). Serum Periostin, IL-18 and neonatal respiratory distress syndrome were independent risk factors for the severity of BPD ($P < 0.05$). The area under the curve (95% CI) of serum Periostin and IL-18 alone and in combination for predicting BPD were 0.841 (0.814—0.899), 0.863 (0.820—0.897), 0.922 (0.878—0.949), respectively. The sensitivity and specificity of combined prediction were 0.902 and 0.825, respectively. The area under the curve of the combination of the two indicators for predicting BPD was greater than that of each index alone, and the difference was statistically significant ($Z = 5.357, 4.894, P < 0.001$). **Conclusion** The levels of serum Periostin and IL-18 are increased in infants with BPD, which are related to the severity of BPD and lung function. The combination of serum Periostin and IL-18 has a high predictive value for BPD.

Key words: bronchopulmonary dysplasia; Periostin; interleukin-18; preterm infants

随着围生医学的发展及计划生育政策的放开, 高龄产妇日益增多, 早产儿的成活率日渐上升^[1]。支气管肺发育不良(BPD)是早产儿常见疾病。BPD 病因和机制复杂, 不仅降低患儿存活率, 还会给家庭和社会带来巨大负担^[2]。因此, 早期诊断和预测 BPD 对尽早采取干预措施预防 BPD 的发生发展具有重要意义。骨膜蛋白(Periostin)编码基因位于 13q13.3, 编码产生分泌型细胞外基质蛋白, 在组织发育再生、上皮细胞的黏附和迁移等过程中发挥重要作用^[3]。有研究表明, Periostin 参与肺组织发育、炎症损伤及纤维化过程^[4]。白细胞介素(IL)-18 是 IL-1 家族的促炎细胞因子, 主要由活化巨噬细胞、角质形成细胞等分泌产生, 调节辅助性 T 细胞免疫反应^[5]。研究表明, IL-18 能够诱导促炎和抗炎系统平衡失调, 促进肺纤维化, 与成人急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病等肺部疾病密切相关^[6]。目前 BPD 患儿血清 Periostin、IL-18 水平及其临床意义尚不清楚。本研究通过分析 BPD 患儿血清 Periostin、IL-18 水平与病情严重程度的关系, 探讨二者对 BPD 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月于本院诊治的 62 例 BPD 早产儿为 BPD 组。纳入标准: (1) 符合《实用新生儿学》^[7] 中 BPD 的诊断标准, 即任何氧依赖[吸入气中的氧浓度分数(FiO_2) $> 21\%$] 超过 28 d 的新生儿即诊断 BPD; (2) 住院时间 ≥ 28 d、胎龄 ≤ 32 周且出生体重 $\leq 1\,500$ g; (3) 生后 24 h 内入院且需要机械通气治疗; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并先天性室间隔缺损等心脏疾病、神经系统畸形等; (2) 合并苯丙酮尿症、肝豆状核变性等

遗传代谢疾病; (3) 自动出院或转院; (4) 合并新生儿肺炎、败血症、化脓性脑膜炎等严重感染性疾病。根据病情严重程度^[7], 将 BPD 组患儿分为轻度亚组(未吸氧) 22 例, 中度亚组($\text{FiO}_2 < 30\%$) 24 例和重度亚组($\text{FiO}_2 \geq 30\%$ 或需要机械通气) 16 例。以同期 80 例非 BPD 早产儿为非 BPD 组, 均无严重先天性发育畸形、产前筛查异常等。本研究通过本院伦理委员会审核, 获得批准。

1.2 仪器与试剂 Multiskan FC 多功能酶标仪购自美国 Thermo 公司; Master Screen Paed 型儿童肺功能仪购自德国耶格公司; Periostin 试剂盒购自上海梵态生物公司, 货号 FT-P31185R; IL-18 试剂盒购自上海一研生物公司, 货号 EY-01H82。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集患儿胎龄、性别、出生体重、分娩方式、1 min 和 5 min Apgar 评分、母亲孕期是否使用产前激素、妊娠高血压、妊娠糖尿病、早产儿出生后肺泡表面活性物质(PS)使用情况、新生儿呼吸窘迫综合征、呼吸暂停、动脉导管未闭、机械通气时间、无创呼吸支持时间、住院时间等。

1.3.2 检测方法 所有患儿出生后第 1 天于股静脉穿刺采集静脉血 1 mL, 3 000 r/min 离心 15 min。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清 Periostin、IL-18 水平, 严格按照试剂盒说明书要求检测血清中 Periostin、IL-18 水平。

1.3.3 肺功能检测 在患儿出生后 14 d 行潮气呼吸肺功能检查。收集指标: 千克体重潮气量(VT/kg)、呼吸频率(RR)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)、50%潮气量时呼气流速(50% TEF)、

75%潮气量时呼气流速(75%TEF)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;各指标间的相关性采用 Pearson 相关分析;采用多因素 Logistic 回归分析影响 BPD 发生的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 BPD 的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结 果

2.1 BPD 组和非 BPD 组临床资料比较 BPD 组患儿使用 PS、新生儿呼吸窘迫综合征、呼吸暂停、动脉导管未闭占比及血清 Periostin、IL-18 水平高于非 BPD 组,机械通气时间、无创呼吸支持时间、住院时间长于非 BPD 组,而肺功能指标(VT/kg、50%TEF、75%TEF、TPTEF/TE、VPEF/VE)及 1、5 min Apgar 评分低于非 BPD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 影响 BPD 发生的因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	BPD 组($n=62$)	非 BPD 组($n=80$)	t/χ^2	P
胎龄(周)	29.68±1.56	30.05±1.23	1.581	0.116
出生体重(g)	1 185.14±148.52	1 237.30±172.33	1.898	0.060
剖宫产	38(61.29)	46(57.50)	0.208	0.649
男	32(51.61)	44(55.00)	0.161	0.688
使用 PS	49(79.03)	35(43.75)	17.996	<0.001
母亲孕期使用产前激素	37(59.68)	54(67.50)	0.929	0.335
妊娠高血压	7(11.29)	6(7.50)	0.603	0.437
妊娠糖尿病	7(11.29)	8(10.00)	0.062	0.804
1 min Apgar 评分(分)	8.21±1.33	8.90±0.62	4.103	<0.001
5 min Apgar 评分(分)	9.42±1.12	9.93±0.26	3.942	<0.001
新生儿呼吸窘迫综合征	48(77.42)	41(51.25)	10.226	0.001
呼吸暂停	42(67.74)	22(27.50)	22.848	<0.001
动脉导管未闭	30(48.39)	16(20.00)	12.852	<0.001
机械通气时间(d)	4.31±2.14	1.20±0.81	11.950	<0.001
无创呼吸支持时间(d)	25.49±7.23	7.49±2.35	20.907	<0.001
住院时间(d)	50.11±13.52	32.47±8.71	9.421	<0.001
VT/kg(mL/kg)	5.41±0.52	6.12±0.49	8.337	<0.001
RR(次/分)	52.01±3.34	50.92±3.25	1.958	0.052
TPTEF/TE(%)	28.40±3.53	33.08±2.70	8.954	<0.001
VPEF/VE(%)	31.20±2.33	33.62±2.75	5.553	<0.001
50%TEF(mL/s)	37.18±2.62	39.87±2.96	5.644	<0.001
75%TEF(mL/s)	30.75±3.20	33.54±3.11	5.235	<0.001
Periostin(μg/L)	338.21±32.30	214.22±25.11	25.742	<0.001
IL-18(μg/L)	156.74±22.96	103.14±18.65	15.349	<0.001

2.2 血清 Periostin、IL-18 水平与 BPD 病情严重程度的关系 不同 BPD 病情严重程度亚组患儿血清 Periostin、IL-18 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。BPD 病情严重程度越重,血清 Periostin、IL-18 水平越高($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 Periostin、IL-18 水平与肺功能指标的相关性 血清 Periostin、IL-18 水平与 VT/kg、50%TEF、75%TEF、TPTEF/TE、VPEF/VE 均呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 血清 Periostin、IL-18 水平与 BPD 病情严重程度关系的($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	Periostin	IL-18
轻度亚组	22	320.75±30.36	130.36±21.38
中度亚组	24	340.37±32.39 ^a	158.69±23.10 ^a
重度亚组	16	358.98±33.60 ^{ab}	190.09±24.56 ^{ab}
F		6.699	31.672
P		0.002	<0.001

注:与轻度亚组比较,^a $P < 0.05$;与中度亚组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 BPD 发生及病情严重程度 的因素 以 BPD 是否发生为因变量,以使用 PS(是=1、否=0),新生儿呼吸窘迫综合征(有=1、无=0),呼吸暂停(有=1、无=0),动脉导管未闭(是=1、否=0),血清 Periostin(原值录入)及 IL-18(原值录入)为自变量,结果显示,早产儿血清 Perios-
tin、IL-18、新生儿呼吸窘迫综合征是影响 BPD 发生的独立危险因素($P<0.05$),使用 PS 是保护因素($P<0.05$),呼吸暂停、动脉导管未闭对 BPD 发生均无影响($P>0.05$),见表 4。以 BPD 患儿病情严重程度为因变量(1=中重度,0=轻度),以上述因素为自变量,结果显示,早产儿血清 Periostin、IL-18 及新生

儿呼吸窘迫综合征是影响 BPD 严重程度的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表 5。

表 3 血清 Periostin、IL-18 水平与肺功能指标的相关性

指标	Periostin		IL-18	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
VT/kg	-0.714	<0.001	-0.589	<0.001
50%TEF	-0.699	<0.001	-0.631	<0.001
75%TEF	-0.603	<0.001	-0.707	<0.001
TPTEF/TE	-0.754	<0.001	-0.776	<0.001
VPEF/VE	-0.662	<0.001	-0.598	<0.001

表 4 影响 BPD 发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
使用 PS	-0.537	0.221	5.904	<0.001	0.584	0.379~0.901
新生儿呼吸窘迫综合征	0.335	0.103	15.610	<0.001	1.398	1.183~1.648
呼吸暂停	0.358	0.290	1.524	0.453	1.430	0.810~2.525
动脉导管未闭	0.242	0.204	1.407	0.627	1.274	0.854~1.900
Periostin	0.416	0.159	6.845	<0.001	1.516	1.110~2.070
IL-18	0.438	0.165	7.047	0.001	1.550	1.121~2.141

表 5 影响 BPD 病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
使用 PS	-0.164	0.158	1.077	0.758	0.849	0.623~1.157
新生儿呼吸窘迫综合征	0.321	0.112	8.214	<0.001	1.379	1.107~1.717
呼吸暂停	0.343	0.285	1.448	0.453	1.409	0.806~2.464
动脉导管未闭	0.206	0.183	1.267	0.630	1.229	0.858~1.759
Periostin	0.383	0.142	5.388	<0.001	1.467	1.061~2.027
IL-18	0.411	0.158	6.767	<0.001	1.508	1.107~2.056

2.5 血清 Periostin、IL-18 水平对 BPD 发生的预测价值 血清 Periostin、IL-18 单独及联合对 BPD 预测的 AUC(95%CI)为 0.841(0.814~0.899)、0.863(0.820~0.897)、0.922(0.878~0.949)。二者联合对 BPD 预测的 AUC 大于各指标单独预测,差异有统计学意义($Z=5.357,4.894$,均 $P<0.001$)。见表 6。

表 6 血清 Periostin、IL-18 及二者联合对 BPD 发生的预测价值

指标	约登指数	最佳临界值	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)
Periostin	0.569	326.69 $\mu\text{g/L}$	0.703	0.866	0.841(0.814~0.899)
IL-18	0.602	147.81 $\mu\text{g/L}$	0.772	0.830	0.863(0.820~0.897)
二者联合	0.727	—	0.902	0.825	0.922(0.878~0.949)

注:—为此项无数据。

3 讨 论

BPD 是严重危害早产儿生命健康的慢性肺部疾

病,常见于极低出生体重儿和超低出声体重儿。BPD 患儿容易罹患反复下呼吸道感染、气道高反应及发育迟缓等疾病,严重影响早产儿的生存质量^[8]。BPD 病因及发病机制复杂,目前认为 BPD 的发生是在遗传易感性基础上,由于炎症、高氧及机械通气等因素,共同导致肺泡发育不良及肺微血管发育异常^[2]。目前, BPD 尚缺乏客观、敏感的诊断手段。因此,寻找与 BPD 发病机制相关的早期诊断标志物,有助于 BPD 的早期识别和干预,改善患儿生存状态。

Periostin 是一种细胞外分泌蛋白,具有 N 端信号肽结构域、EMI 结构域及 Fas1 结构域,能够结合细胞外基质、调节细胞迁移和生长因子信号传导,参与结缔组织发育、心肌肥厚等病理生理过程^[3,9]。研究表明,Periostin 能够促进人肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞的过度增殖和迁移,促进肺缺氧及肺动脉高压的形成^[10]。本研究中,BPD 患儿血清 Periostin 水平升高,

提示 Periostin 可能参与 BPD 的发生。分析其原因, BPD 患儿肺组织损伤造成肺部炎症反应, 巨噬细胞中大量促炎细胞因子, 包括转化生长因子 β 、IL-4、IL-31 等能够在转录水平中直接上调 Periostin 的表达^[11-12]。本研究中, BPD 患儿血清 Periostin 水平与病情严重程度有关, 与患儿肺功能指标呈负相关, 提示血清 Periostin 水平升高参与促进 BPD 患儿肺功能损伤。研究表明, Periostin 能够与肌成纤维细胞上的整合素 $\alpha v \beta 3$ 相互作用, 激活下游蛋白激酶 B 和黏着斑激酶通路, 诱导 I 型胶原纤维化修复组织, 造成肺组织纤维化, 另外, Periostin 还能够激活赖氨酸氧化酶增强细胞内的赖氨酸交联活性, 促进基质金属蛋白酶 9 的分泌, 加重肺组织损伤, 抑制肺微血管和肺泡的发育过程^[13]。本研究中, Periostin 是影响 BPD 发生和病情严重程度的独立危险因素, 提示 Periostin 是新的评估 BPD 发生发展的血清标志物。另外, Periostin 能够直接促进 α -平滑肌肌动蛋白、转化生长因子- β 及肺泡壁周蛋白的表达, 引起肌成纤维细胞增殖和肺间质增厚, 导致低肺泡化和间质纤维化, 促使 BPD 的发生^[14]。有学者发现, 相比于 Periostin 野生型小鼠, Periostin 基因敲除鼠中慢性缺氧导致肺组织中 α 肌动蛋白表达上调较低, 小鼠的肺肌成纤维细胞分化和肺泡发育良好, 肺间隔纤维化程度明显减轻^[15]。因此, 血清 Periostin 有助于评估患儿肺部发育的情况, 血清 Periostin 是潜在的评估 BPD 发生的生物标志物。

IL-18 属于 IL-1 家族的一种促炎细胞因子, 在巨噬细胞、角质形成细胞等多种细胞的细胞质中组成性表达, 其能够促进干扰素 γ 的分泌产生, 调节辅助性 T 细胞免疫反应^[16]。研究表明, IL-18 可通过促进 Th1 型辅助 T 细胞免疫反应参与肺部炎症的进展, 促进成纤维细胞增殖和胶原沉积, 参与成人急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病等的发生, 是潜在的 BPD 预测因子^[17]。本研究中, BPD 患儿血清 IL-18 水平升高, 提示 IL-18 可能参与 BPD 的发生。分析其原因, BPD 发生时感染、组织损伤和氧化应激等因素均能够激活肺组织巨噬细胞中 Nod 样受体 Pyrin 结构域蛋白 3, 激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1, 其能将未成熟的 IL-18 前体转化为成熟且具有生物学活性的 IL-18, 促进成熟的 IL-18 分泌并释放入血, 促进炎症反应^[18]。本研究中, BPD 患儿血清 IL-18 水平与患儿肺功能指标呈负相关, 提示血清 IL-18 水平升高可能参与促进 BPD 患儿肺功能损伤, 加重患儿肺功能损伤程度。分析其机制, BPD 中甲基转移样酶 3 的过表达能够促进自噬相关因子 8 mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰, 促进 IL-18 的表达上调, 加重高氧介导的人支气管上皮细胞 BEAS-2B 的损伤和细胞焦亡,

Gasdermin D 过度激活促进大量促炎细胞因子分泌, 加重 BPD 患儿病情严重程度^[19]。动物实验研究证实, 蛋白酶激活受体 2 能够通过激活 P38 丝裂原活化蛋白激酶/核因子 κB 信号通路, 促进 IL-18 过表达, 大鼠肺脏表现出肺泡发育延迟、间隔增厚和肺泡结构紊乱等, 导致 BPD 的发生^[20]。本研究中, IL-18 是影响 BPD 发生及病情严重程度的独立危险因素, 提示 IL-18 是新的评估 BPD 发生发展的血清标志物。有学者发现, 在高氧诱导的 BPD 小鼠模型中, 核因子 E2 相关因子 2 的缺失能够上调 IL-18 的表达, 加重肺上皮细胞的氧化应激损伤、DNA 损伤和炎症激活增加, 导致高氧条件下早产儿肺泡发育停滞和 BPD 的发生^[21]。本研究中, 血清 Periostin、IL-18 联合对 BPD 预测的 AUC 较高, 灵敏度和特异度分别为 0.902、0.825, 提示血清 Periostin、IL-18 联合对早产儿 BPD 具有较高的预测效能。

综上所述, BPD 早产儿血清 Periostin、IL-18 水平升高, 二者与 BPD 病情严重程度及肺功能有关, 是影响早产儿 BPD 发生的独立危险因素。血清 Periostin、IL-18 联合对早产儿 BPD 的发生具有较高的预测价值, 为 BPD 早期诊断提供新的视野。但本研究样本量有限, 临床应用仍需要扩大样本量进一步验证。另外, 未来将进一步关注 BPD 发生、发展过程中 Periostin、IL-18 的具体变化, 进一步挖掘二者在早产儿 BPD 中诊断、治疗及预后评估中的作用。

参考文献

- [1] GILFILLAN M, BHANDARI A, BHANDARI V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia [J]. BMJ, 2021, 375(7):1974-1985.
- [2] SHUKLA V V, AMBALAVANAN N. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(7):690-695.
- [3] KORMANN R, KAVVADAS P, PLACIER S, et al. Periostin promotes cell proliferation and macrophage polarization to drive repair after AKI [J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(1):85-100.
- [4] GO H, ONO J, OHTO H, et al. Can serum periostin predict bronchopulmonary dysplasia in premature infants [J]. Pediatr Res, 2022, 92(4):1108-1114.
- [5] JANHO D H S, HOFMAN P, VOURET-CRAVIARI V. The role of IL-18 in P2RX7-mediated antitumor immunity [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11):9235-9247.
- [6] GREEN E A, GARRICK S P, PETERSON B, et al. The role of the interleukin-1 family in complications of prematurity [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):2795-3011.
- [7] 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, 2011:114-120.
- [8] 张茹, 徐发林, 李文丽, 等. 早产儿支气管肺发育不良早期风险预测模型的构建 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23

- (10):994-1001.
 - [9] AGHAMIR S M K, AMIRI M, PANAHI G, et al. Salivary and serum periostin in kidney transplant recipients [J]. PLoS One, 2023, 18(5):e0285256.
 - [10] NIE X, SHEN C, TAN J, et al. Periostin: a potential therapeutic target for pulmonary hypertension [J]. Circ Res, 2020, 127(9):1138-1152.
 - [11] IZUHARA K, NUNOMURA S, NANRI Y, et al. Periostin in inflammation and allergy [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(23):4293-4303.
 - [12] HASHIMOTO T, YOKOZEKI H, KARASUYAMA H, et al. IL-31-generating network in atopic dermatitis comprising macrophages, basophils, thymic stromal lymphopoietin, and periostin [J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(3):737-746.
 - [13] ONO J, TAKAI M, KAMEI A, et al. Pathological roles and clinical usefulness of periostin in type 2 inflammation and pulmonary fibrosis [J]. Biomolecules, 2021, 11(8):1084.
 - [14] BOZYK P D, BENTLEY J K, POPOVA A P, et al. Neonatal periostin knockout mice are protected from hyperoxia-induced alveolar simplification [J]. PLoS One, 2012, 7(2):e31336.
 - [15] POH Q H, DAHM S, TINGAY D G, et al. Functional lung morphometry: another piece in the BPD prediction puzzle [J]. Pediatr Res, 2023, 94(5):1593-1595.
 - [16] JASPERS J E, KHAN J F, GODFREY W D, et al. IL-18-secreting CAR T cells targeting DLL3 are highly effective in small cell lung cancer models [J]. J Clin Invest, 2023, 133(9):e166028.
 - [17] KAPLANSKI G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis [J]. Immunol Rev, 2018, 281(1):138-153.
 - [18] UNAMUNO X, GOMEZ-AMBROSI J, RAMIREZ B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(4):1045-1057.
 - [19] XU L, SHI Z, PAN Z, et al. METTL3 promotes hyperoxia-induced pyroptosis in neonatal bronchopulmonary dysplasia by inhibiting ATG8-mediated autophagy [J]. Clinics (Sao Paulo), 2023, 78(8):1002-1013.
 - [20] SHAO C, LU L. PAR2 overexpression is involved in the occurrence of hyperoxygen-induced bronchopulmonary dysplasia in rats [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2023, 42(3):423-437.
 - [21] HUANG L, GUO N, CHENG M, et al. The value of plasma insulin-like growth factor 1 and interleukin-18 in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants [J]. Front Pediatr, 2022, 10(9):1013-1027.
 - (收稿日期:2024-03-11 修回日期:2024-07-11)
-
- (上接第 2365 页)
- serrated pathway in colon cancer [J]. Cancer Cell, 2013, 24(1):1-2.
- [16] KAMBARA T, SIMMS L A, WHITEHALL V L, et al. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum [J]. Gut, 2004, 53(8):1137-1144.
- [17] TIE J, GIBBS P, LIPTON L, et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation [J]. Int J Cancer, 2011, 128(9):2075-2084.
- [18] SIENA S, SARTORE-BIANCHI A, MARSONI S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2018, 29(5):1108-1119.
- [19] SUN S J, LIN Q, SUN Q, et al. High HER-2 protein levels correlate with clinicopathological features in colorectal cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(1):323-333.
- [20] 于姣姣, 姚南, 姜雷, 等. HER2 扩增与结直肠癌患者临床病理特征和预后相关性的 meta 分析 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(9):1200-1208.
- [21] BERTOTTI A, MIGLIARDI G, GALIMI F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer [J]. Cancer Discov, 2011, 1(6):508-523.
- [22] BAI H, WANG R, CHENG W, et al. Evaluation of concordance between deficient mismatch repair and microsatellite instability testing and their association with clinicopathological features in colorectal cancer [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:2863-2873.
- [23] VANDERWALDE A, SPETZLER D, XIAO N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients [J]. Cancer Med, 2018, 7(3):746-756.
- [24] MIDDHA S, ZHANG L, NAFA K, et al. Reliable pancreatic microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data [J]. JCO Precis Oncol, 2017, 2017:00084.
- [25] CHEN Z, CHEN J, GAO Y, et al. Heterogeneous clinical and pathological landscapes of HER2 positive colorectal cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21(10):1097-1104.
- [26] STELLOO E, JANSEN A M L, OSSE E M, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer [J]. Ann Oncol, 2017, 28(1):96-102.
- (收稿日期:2024-02-02 修回日期:2024-06-02)