

• 论 著 •

血清 KLF2、Ang1 水平与新生儿呼吸窘迫综合征 严重程度及预后的相关性分析*

颜海峰, 霍开明, 林裕庆, 周家仍

海南医学院第二附属医院儿科, 海南海口 570311

摘要:目的 探究血清 Krüppel 样转录因子 2(KLF2)、血管生成素 1(Ang1)水平与新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)严重程度及预后的相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月在该院就诊的 416 例 NRDS 患儿为 NRDS 组,根据 NRDS 组患儿胸部影像检查结果将其分为轻度组(145 例)、中度组(174 例)和重度组(97 例);再根据 NRDS 患儿结局将其分为预后良好组 322 例和预后不良组 94 例;另选取同期该院体检健康的早产儿 150 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 KLF2、Ang1 水平;采用 Pearson 相关分析 NRDS 患儿血清 KLF2、Ang1 水平与新生儿急性心理学评分围生期补充 II (SNAPPE-II)、1 min Apgar 评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 KLF2、Ang1 水平在预测 NRDS 患儿预后中的价值。结果 NRDS 组出生体重及血清 KLF2、Ang1 水平较对照组降低($P<0.05$);NRDS 患儿血清 KLF2、Ang1 水平及 1 min Apgar 评分随患儿病情严重程度加重而逐渐降低($P<0.05$);与预后良好组比较,预后不良组 NRDS 患儿血清 KLF2、Ang1 水平均降低,SNAPPE-II 评分升高($P<0.05$);NRDS 患儿血清 KLF2、Ang1 水平与 SNAPPE-II 评分均呈负相关($P<0.05$),与 1 min Apgar 评分均呈正相关($P<0.05$);血清 KLF2、Ang1 水平预测 NRDS 患儿预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.931、0.909,二者联合预测 NRDS 患儿预后不良的 AUC 为 0.949,高于 KLF2、Ang1 单独预测,且灵敏度为 96.81%。结论 血清 KLF2、Ang1 水平在 NRDS 患儿中均降低,二者水平均随 NRDS 患儿病情严重程度加重而逐渐降低,且二者在预测 NRDS 患儿预后中具有重要价值。

关键词:Krüppel 样转录因子 2; 血管生成素 1; 新生儿呼吸窘迫综合征
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.010 **中图法分类号:**R722.19
文章编号:1673-4130(2023)24-2996-05 **文献标志码:**A

Correlation analysis of serum KLF2, Ang1 levels with severity and prognosis of neonatal respiratory distress syndrome*

YAN Haifeng, HUO Kaiming, LIN Yuqing, ZHOU Jiareng

Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College,
Haikou, Hainan 570311, China

Abstract:Objective To investigate the correlation of serum levels of Krüppel-like transcription factor 2 (KLF2) and angiopoietin-1 (Ang1) with the severity and prognosis of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** A total of 416 children with NRDS who were treated in this hospital from January 2019 to December 2022 were selected as the NRDS group. According to the results of chest imaging examination, the NRDS group was divided into mild group (145 cases), moderate group (174 cases) and severe group (97 cases). According to NRDS outcome the children were divided into the good prognosis group 322 cases and bad prognosis group 94 cases, another 150 healthy premature infants were selected as the control group in the hospital. Serum KLF2, Ang1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum KLF2, Ang1 levels and neonatal acute physiology score perinatal supplement II (SNAPPE-II), 1 min Apgar score in neonates with NRDS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum KLF2, Ang1 levels in predicting the prognosis of children with NRDS. **Results** Compared with the control group, the NRDS group had significantly lower birth weight and serum KLF2, Ang1 levels ($P<0.05$). In the children with NRDS, the serum of KLF2, Ang1 levels and 1 min Apgar score gradually decreased with the increase in the severity of the disease

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(琼卫科教[2020]9 号 389)。
作者简介:颜海峰,女,副主任医师,主要从事新生儿(早产儿)医学、重症医学、营养与儿童健康相关研究。

($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the children with NRDS in the poor prognosis group had significant decreased in the serum KLF2 and Ang1 levels and a significant increased in the SNAPPE-II score ($P < 0.05$). In children with NRDS, the serum levels of KLF2 and Ang1 were negatively correlated with SNAPPE-II score and positively correlated with 1 min Apgar score ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum KLF2 and Ang1 levels in predicting the poor prognosis of NRDS children were 0.931 and 0.909, respectively. The AUC of the combination of KLF2 and Ang1 in predicting the poor prognosis of NRDS children was 0.949, which was higher than that of KLF2 or Ang1 alone, with a sensitivity of 96.81%. **Conclusion** Serum KLF2, Ang1 levels in children with NRDS are reduced, the two level with NRDS children with severe degree aggravating gradually decreases, and both have important value in predicting the prognosis of children with NRDS.

Key words: Krüppel-like transcription factor 2; angiopoietin-1; neonatal respiratory distress syndrome

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是一种常见的新生儿疾病,主要是肺表面活性物质缺失引起的肺结构和功能不成熟,可进一步诱发过度通气、酸中毒和严重低氧血症,其临床特征为呼吸衰竭、呼吸困难和发绀^[1]。NRDS在早产儿中发病率高,具有急性发作、严重程度高和病死率高等特点,一般需要重症监护^[2]。近年来,随着二孩政策的放开和选择性剖宫产率的提高,我国NRDS的发病率呈明显上升趋势^[3]。现阶段,NRDS患儿病情通常通过对患儿临床表现及胸部X线片进行评估,此种手段较为复杂且具有一定的电离辐射,对新生儿健康会有一定的影响^[4],因此寻找一种评估NRDS病情严重程度及NRDS预后的血清学生物标志物,对提高新生儿生存率具有一定的现实意义。

Krüppel样转录因子(KLF)是锌指转录因子家族的一个亚家族,对细胞干性、分化、增殖、恶性肿瘤、代谢和免疫力等生物过程至关重要^[5]。研究显示,KLF2异常会导致肺微血管稳态失调^[6]。血管生成素1(Ang1)是一种内皮生长因子,对血管生成过程中的内皮细胞存活和功能,内皮细胞迁移和黏附及血管成熟都至关重要^[7]。研究显示,Ang1与癌症的发生发展联系密切,Ang1过表达与多种癌症的肿瘤扩散、转移及肿瘤血管生成有关^[8]。目前关于KLF2和Ang1在NRDS疾病中的相关研究较少,本研究通过检测NRDS患儿血清KLF2和Ang1水平,分析其与NRDS严重程度的关系及在预后中的意义,为临床诊疗NRDS提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年12月在本院就诊的416例NRDS患儿为NRDS组,其中男215例、女201例,出生胎龄27~37周,平均(33.96±2.42)周。另选取同期在本院体检的健康早产儿150例作为对照组,其中男77例、女73例,出生胎龄27~37周,平均(34.05±2.56)周。

纳入标准:(1)NRDS患儿符合NRDS相关诊断标准^[9];(2)经影像学检查与临床体征检查确诊,X射线片显示双肺呈弥漫性阴影伴有肺水肿,超声心电图

检查显示无左心房高压特征;(3)无肺外严重感染;(4)患儿家属知情且同意。排除标准:(1)肺部先天性畸形者;(2)患有先天性心脏病及代谢紊乱疾病者;(3)临床资料不完整者;(4)基因突变者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有研究对象性别、出生体重、母亲年龄、是否剖宫产、羊水是否异常等临床资料。

1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清KLF2和Ang1水平 采集NRDS患儿和健康组早产儿出生当日空腹静脉血3 mL,4℃冰箱保存,采用自动平衡离心机(湖南湘仪仪器有限公司,型号:TDZ5-WS)以5 000 r/min离心10 min,取上清液,于-80℃冰箱保存备用。根据人KLF2 ELISA试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司,货号:CSB-EL012392HU-1)、人Ang1 ELISA试剂盒(上海继和生物科技有限公司,货号:JH-H10529)说明书配制KLF2和Ang1标准品溶液,解冻血清标本,采用多功能酶标仪(美国PerkinElmer公司,型号:EnVision)测定KLF2和Ang1标准品溶液及血清标本450 nm处的吸光度,绘制KLF2和Ang1标准品回归曲线。根据KLF2和Ang1标准品回归曲线方程,计算所有研究对象血清KLF2和Ang1水平。

1.2.3 NRDS患儿病情严重程度评估 对患儿进行胸部影像检查,根据患儿胸部影像结果将其分为轻度组(I级)145例、中度组(II~III级)174例和重度组(IV级)97例。胸部影像结果分级^[10]:(1)影像结果显示两肺部透亮度明显降低,且具有细小颗粒和网状阴影者为I级;(2)I级变化加重,同时观察到延伸至肺部中外带的支气管充气征者为II级;(3)病变明显加重,且肺部透亮度明显降低,心缘和膈面均呈模糊样者为III级;(4)整个肺部呈白肺,支气管充气征更明显,且形状似无叶树枝者为IV级。对确诊为NRDS的患儿12 h内进行新生儿急性生理学评分围生期补充II(SNAPPE-II)和1 min Apgar评分^[11],SNAPPE-II分值为0~162分,患儿得分越高,则病情

越严重;1 min Apgar 分值为 0~10 分,评分越低,患儿病情越严重。

1.2.4 预后情况评估 根据 NRDS 患儿结局将其分为预后良好组 322 例和预后不良组 94 例。预后良好指患儿治愈或病情好转出院;预后不良指患儿死亡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;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,多组比较采用方差分析;采用 Pearson 相关分析 NRDS 患儿血清 KLF2、Ang1 水平与 SNAPPE-Ⅱ、1 min Apgar 评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 KLF2、Ang1 水平在预测 NRDS 患儿预后中的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 NRDS 组临床相关资料比较 与对照组比较,NRDS 组出生体重降低($P < 0.05$);对照组与 NRDS 组的性别、出生胎龄、母亲年龄、是否剖宫产、羊水是否异常、母亲糖尿病史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 对照组与 NRDS 组血清 KLF2、Ang1 水平比较 与对照组比较,NRDS 组血清 KLF2、Ang1 水平降低($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同病情严重程度 NRDS 患儿相关指标比较 与对照组比较,轻度组血清 KLF2、Ang1 水平及 1 min Apgar 评分明显降低($P < 0.05$),NRDS 患儿血清 KLF2、Ang1 水平及 1 min Apgar 评分随患儿病情严重程度加重而逐渐降低($P < 0.05$);各组新生儿出生胎龄及不同病情严重程度患儿酸中毒比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 不同预后 NRDS 患儿相关指标比较 与预后良好组比较,预后不良组儿血清 KLF2、Ang1 水平降低,

SNAPPE-Ⅱ评分升高($P < 0.05$);预后良好组与预后不良组出生胎龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 对照组与 NRDS 组临床相关资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]				
项目	对照组 ($n=150$)	NRDS 组 ($n=416$)	χ^2/t	P
性别			0.005	0.941
男	77(51.33)	215(51.68)		
女	73(48.67)	201(48.32)		
出生胎龄(周)	34.05 $\pm$ 2.56	33.96 $\pm$ 2.42	0.384	0.701
出生体重(kg)	2.02 $\pm$ 0.76	1.87 $\pm$ 0.51	3.008	0.003
母亲年龄(岁)	27.95 $\pm$ 4.87	28.86 $\pm$ 5.35	1.828	0.068
剖宫产			2.311	0.128
是	62(41.33)	143(34.38)		
否	88(58.67)	273(65.62)		
羊水异常			0.399	0.528
是	2(1.33)	9(2.16)		
否	148(98.67)	407(97.84)		
母亲糖尿病史			0.019	0.889
是	34(22.67)	92(22.12)		
否	116(77.33)	324(77.88)		

表 2 对照组与 NRDS 组血清 KLF2、Ang1 水平 比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	KLF2(pg/mL)	Ang1(ng/mL)
对照组	150	5.37 $\pm$ 1.86	9.56 $\pm$ 2.18
NRDS 组	416	2.09 $\pm$ 0.63	5.86 $\pm$ 1.43
t		31.360	23.384
P		<0.001	<0.001

表 3 不同病情严重程度 NRDS 患儿相关指标比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]						
组别	n	KLF2(pg/mL)	Ang1(ng/mL)	出生胎龄(周)	1 min Apgar 评分(分)	酸中毒
对照组	150	5.37 $\pm$ 1.86	9.56 $\pm$ 2.18	34.05 $\pm$ 2.56	8.13 $\pm$ 1.53	—
轻度组	145	2.74 $\pm$ 0.67	7.59 $\pm$ 2.05	33.76 $\pm$ 2.25	6.25 $\pm$ 1.34	17(11.72)
中度组	174	2.04 $\pm$ 0.53 ^a	5.82 $\pm$ 1.42 ^a	33.95 $\pm$ 2.31	4.93 $\pm$ 1.16 ^a	23(13.22)
重度组	97	1.21 $\pm$ 0.37 ^{ab}	3.34 $\pm$ 1.19 ^{ab}	34.28 $\pm$ 2.33	2.18 $\pm$ 0.69 ^{ab}	16(16.49)
F		386.005	266.781	0.989	472.198	1.150
P		<0.001	<0.001	0.398	<0.001	0.563

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$;—为此项无数据。

表 4 不同预后 NRDS 患儿相关指标比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	KLF2(pg/mL)	Ang1(ng/mL)	SNAPPE-Ⅱ评分(分)	出生胎龄(周)
预后良好组	322	2.36 $\pm$ 0.74	6.59 $\pm$ 2.03	17.56 $\pm$ 3.25	33.93 $\pm$ 2.35
预后不良组	94	1.17 $\pm$ 0.35	3.38 $\pm$ 1.12	31.93 $\pm$ 4.81	34.06 $\pm$ 2.24
t		15.096	14.684	33.501	0.477
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.634

2.5 血清 KLF2、Ang1 水平与 1 min Apgar、SNAPPE-II 评分的相关性分析 Pearson 相关分析显示, NRDS 患儿血清 KLF2、Ang1 水平与 SNAPPE-II 评分均呈负相关($r=-0.513, -0.547, P<0.05$); NRDS 患儿血清 KLF2、Ang1 水平与 1 min Apgar 评分均呈正相关($r=0.495, 0.521, P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清 KLF2、Ang1 水平与 1 min Apgar、SNAPPE-II 评分的相关性分析

指标	KLF2		Ang1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SNAPPE-II 评分	-0.513	<0.001	-0.547	<0.001
1 min Apgar 评分	0.495	<0.001	0.521	<0.001

2.6 血清 KLF2、Ang1 水平在 NRDS 患儿预后中的预测价值 以血清 KLF2、Ang1 水平为检验变量, 以 NRDS 患儿预后是否不良为状态变量(是=1, 否=0) 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 KLF2 水平预测 NRDS 患儿预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.931 (95% CI 0.908~0.954), 最佳临界值为 1.80 pg/mL, 特异度为 77.02%, 灵敏度为 98.94%; 血清 Ang1 水平预测 NRDS 患儿预后不良的 AUC 为 0.909(95%CI 0.882~0.937), 最佳临界值为 5.00 ng/mL, 特异度为 77.64%, 灵敏度为 93.62%; KLF2、Ang1 联合预测 NRDS 患儿预后不良的 AUC 为 0.949 (95% CI 0.930~0.968), 特异度为 83.54%, 灵敏度为 96.81%。见图 1。

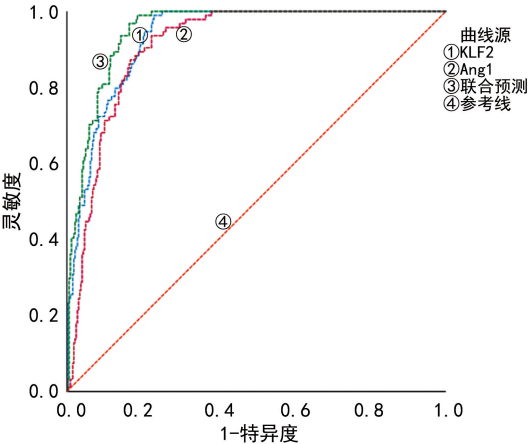


图 1 血清 KLF2、Ang1 水平预测 NRDS 患儿预后的 ROC 曲线

3 讨论

NRDS 是一种以出生后不久呼吸窘迫和进行性加重为特征的临床综合征^[12]。由于新生儿肺部发育不全, 更易受到损伤, 因此新生儿发生 NRDS 概率较高, 但随着肺部发育不断成熟, 其恢复率也逐渐提高^[13]。研究显示, NRDS 自然病程是在新生儿出生时或出生后 12 h 内出现症状, 如果治疗不及时, 婴儿可能会死于缺氧和呼吸衰竭, 且新生儿胎龄越短, NRDS 的发病率越高, 其中胎龄 28 周的新生儿 NRDS 发

率在 70%~93%^[2]。本研究发现, 与对照组比较, NRDS 组出生体重较低, 提示低出生胎龄和低出生体重新生儿发生 NRDS 概率较大, 可能是由于体重较轻的新生儿肺泡 II 型上皮细胞分泌的肺表面活性物质不足, 导致其发病率和病死率较高^[14]。1 min Apgar 评分随 NRDS 患儿病情严重程度加重而逐渐降低, 提示 1 min Apgar 评分与 NRDS 患儿病情严重程度具有一定相关性。

KLF2 是一种促进内皮静止和单层完整性的转录因子^[13]。研究显示, KLF2 也与脑缺血后的血管生成有关, 其过表达可改善缺血性肝损伤, 防止新生儿缺氧缺血性脑损伤^[15-18]。KLF2 降低会导致肺内皮功能障碍和急性肺损伤, 引发急性呼吸窘迫综合征^[15]。在一项大鼠模型中的研究显示, 肺动脉高压大鼠肺组织中的 KLF2 水平降低, KLF2 可能参与肺血管内皮细胞的炎症反应, 血管异常收缩及血管再生等过程^[19]。本研究发现, NRDS 组血清 KLF2 水平较对照组降低, 且 NRDS 患儿血清 KLF2 水平随患儿病情严重程度加重而逐渐降低, 与王蕊等^[19]在肺动脉高压大鼠中的研究结果相似, KLF2 水平与 NRDS 的发生发展密切相关, KLF2 可能通过参与新生儿肺部细胞发育及炎症反应, 影响 NRDS 的发生发展。本研究中预后不良组血清 KLF2 水平较预后良好组降低, SNAPPE-II 评分较预后良好组升高, NRDS 患儿血清 KLF2 水平与 SNAPPE-II 评分呈负相关, 与 1 min Apgar 评分呈正相关。进一步 ROC 曲线分析显示, 血清 KLF2 水平预测 NRDS 患儿预后不良的 AUC 为 0.931, 且灵敏度为 98.94%, 提示 KLF2 在预测 NRDS 患儿预后中具有一定价值。

Ang1 是酪氨酸激酶受体的分泌蛋白配体, 参与血管发育和造血过程^[8]。研究显示, Ang1 通过调节内皮存活和再生影响缺血性再灌注肾损伤, 且 Ang1 可防止小鼠内毒素诱导的新生儿肺损伤和肺泡简化^[20-21]。最新研究显示, 死亡组 Ang1 水平低于生存组, 且 Ang1 水平随患儿病情加重而降低^[22]。本研究发现, NRDS 组血清 Ang1 水平较对照组降低, 且血清 Ang1 水平随 NRDS 患儿病情严重程度加重而逐渐降低, 与 LI 等^[22]研究结果相似, 推测 Ang1 可能通过影响新生儿血管发育参与 NRDS 的发生发展。本研究中预后不良组血清 KLF2 水平较预后良好组降低, SNAPPE-II 评分较预后良好组升高, NRDS 患儿血清 Ang1 水平与 SNAPPE-II 评分呈负相关, 与 1 min Apgar 评分呈正相关。且 ROC 曲线分析显示, 血清 Ang1 水平预测 NRDS 患儿预后不良的 AUC 为 0.909, 灵敏度为 93.62%, 提示 Ang1 在预测 NRDS 患儿预后中具有一定价值。进一步研究显示, KLF2、Ang1 联合预测 NRDS 患儿预后不良的 AUC 为 0.949, 且特异度为 83.54%, 灵敏度为 96.81%, 提示 KLF2、Ang1 联合在评估 NRDS 严重程度和预后中具

有重要价值。

综上所述, KLF2、Ang1 水平在 NRDS 患儿中均降低, 二者均随 NRDS 患儿病情严重程度加重而逐渐降低, 且二者在预测 NRDS 患儿预后中具有重要价值。本研究未对 KLF2、Ang1 调控 NRDS 发生发展的具体途径进行深入探究, 下一步可进行动物学模型实验, 对此进行深入研究。

参考文献

[1] SEFIC I, TERZIC S, NISANDZIC J, et al. Lung ultrasound and neonatal respiratory distress syndrome[J]. J Clin Neonatol, 2020, 9(3): 272-275.

[2] HUANG L, YE D, WANG J. Analysis of diagnosing neonatal respiratory distress syndrome with lung ultrasound score[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(5): 1101-1106.

[3] 吴永文. 甲泼尼龙琥珀酸钠对呼吸窘迫综合征患者肺功能及炎症状况的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(9): 61-64.

[4] 杜志云, 史亦男, 许海娟, 等. 血清 miR-210 与新生儿呼吸窘迫综合征严重程度和预后的关系[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(11): 1277-1281.

[5] TANG X, WANG P, ZHANG R, et al. KLF2 regulates neutrophil activation and thrombosis in cardiac hypertrophy and heart failure progression[J]. J Clin Invest, 2022, 132(3): e147191-e147207.

[6] HUANG R T, WU D, MELITON A, et al. Experimental lung injury reduces Krüppel-like factor 2 to increase endothelial permeability via regulation of RAPGEF3-Rac1 signaling[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 639-651.

[7] VENKAT P, NING R, ZACHAREK A, et al. Treatment with an Angiopoietin-1 mimetic peptide promotes neurological recovery after stroke in diabetic rats[J]. CNS Neuosci Ther, 2021, 27(1): 48-59.

[8] RADA M, KAPELANSKI-LAMOUREUX A, TSAMCHOE M, et al. Angiopoietin-1 upregulates cancer cell motility in colorectal cancer liver metastases through actin-related protein 2/3 [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(10): 2540-2552.

[9] 中国医师协会新生儿科医师分会. “新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(19): 1456-1458.

[10] 陈成彩, 李丽珍, 钟秋红, 等. 肺超声评分在新生儿呼吸窘迫综合征诊断及病情严重程度评估中的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(9): 989-992.

[11] 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.

[12] WU X, FENG Z, KONG J, et al. Efficacy and safety of surfactant administration via thin catheter in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(9): 3013-3025.

[13] GITAKA J, NATECHO A, MWAMBEO H M, et al. Evaluating quality neonatal care, call centre service, telehealth and community engagement in reducing newborn morbidity and mortality in Bungoma county, Kenya[J]. BMC Health Serv Res, 2018, 18(1): 493-501.

[14] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2019 update [J]. Neonatology, 2019, 115(4): 432-450.

[15] WU D, LEE T H, HUANG R T, et al. SARS-CoV-2 infection is associated with reduced Krüppel-like factor 2 in human lung autopsy[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 65(2): 222-226.

[16] CHEN G H, LI X L, DENG Y Q, et al. The Molecular mechanism of EPO regulates the angiogenesis after cerebral ischemia through AMPK-KLF2 signaling pathway [J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2019, 29(2): 105-112.

[17] LIU Z, LAI C H, ZHANG X, et al. Simvastatin ameliorates total liver ischemia/reperfusion injury via KLF2-mediated mechanism in rats[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(2): 171-178.

[18] WU F, LI C. KLF2 up-regulates IRF4/HDAC7 to protect neonatal rats from hypoxic-ischemic brain damage[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 41-50.

[19] 王蕊, 尚粉青, 叶玉兰, 等. KLF2 在肺动脉高压大鼠肺组织中的表达及机制探讨[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(8): 919-922.

[20] CHIANG W C, HUANG Y C, FU T I, et al. Angiopoietin 1 influences ischemic reperfusion renal injury via modulating endothelium survival and regeneration[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 5-19.

[21] SALIMI U, MENDEN H L, MABRY S M, et al. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice[J]. Pediatr Res, 2022, 91(6): 1405-1415.

[22] LI Q, CHEN Y, LIN L. Value of serum miR-34a and Ang-1 in severity evaluation and prognosis of neonatal respiratory distress syndrome [J]. Emerg Med Int, 2022, 2022: 5480026.

(收稿日期: 2023-06-23 修回日期: 2023-10-10)