

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.014

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.014>

新生儿呼吸窘迫综合征血清 HMGB1、TGF- β 1、BMP-7 水平及其临床意义

姚远, 谢集建, 刘彩霞

[十堰市太和医院儿科(湖北医药学院附属医院), 湖北 十堰 442000]

[摘要] 目的: 探讨新生儿呼吸窘迫综合征血清高迁移率族蛋白1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)水平变化及临床意义。方法: 选择2017年1月至2018年2月十堰市太和医院接诊的45例呼吸窘迫综合征新生儿作为观察组, 并选择同期十堰市太和医院45位身体健康的新生儿作为对照组, 比较两组新生儿一般资料、动脉血气指标、血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7的指标水平情况, 分析血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7指标的相关性。结果: 观察组的新生儿Apgar评分、胎龄、出生体重均低于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 观察组动脉氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)低于对照组, 动脉二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、血氧饱和度(oxygen saturation, SaO₂)均高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 观察组患者血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7均明显高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); Spearman相关分析结果显示: 血清HMGB1、TGF- β 1和BMP-7均呈正相关($r = 0.511, 0.473, 0.615, P < 0.05$)。结论: 血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7在呼吸窘迫综合征患儿中的表达明显增高, 可通过炎症刺激、氧化应激等途径加重病情。血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7可作为改善患者病情的临床评价指标。

[关键词] 新生儿; 呼吸窘迫综合征; 高迁移率族蛋白1; 转化生长因子 β 1; 骨形态发生蛋白-7

Serum HMGB1, TGF- β 1, and BMP-7 in neonatal respiratory distress syndrome and their clinical significance

YAO Yuan, XIE Jijian, LIU Caixia

[Department of Pediatrics, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College), Shiyan Hubei 442000, China]

Abstract **Objective:** To explore the changes and clinical significance of serum levels of high mobility group box-1 protein (HMGB1), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), and bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) in neonatal respiratory distress syndrome. **Methods:** Forty-five neonates with respiratory distress syndrome received in Taihe Hospital from January 2017 to February 2018 were selected as an observation group, and 45 healthy newborns in Taihe Hospital were selected as a control group during the same period. We compared the general clinical data,

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-23

通信作者 (Corresponding author): 刘彩霞, Email: 395918206@qq.com

arterial blood gas indexes, index levels of serum HMGB1, TGF- β 1, and BMP-7 in the two groups, and analyzed the correlation among serum HMGB1, TGF- β 1, and BMP-7 indexes. **Results:** The Apgar score, gestational age, and birth weight of the observation group were lower than those of the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$); the arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) in the observation group was lower than that in the control group, and the arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) and oxygen saturation (SaO_2) were higher than those in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$); HMGB1, TGF- β 1, and BMP-7 in the observation group were significantly higher than those in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum HMGB1, TGF- β 1, and BMP-7 were all positively correlated ($r = 0.511, 0.473, 0.615, P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of serum HMGB1, TGF- β 1, and BMP-7 in children with respiratory distress syndrome was significantly increased, which could aggravate the patient's condition through inflammatory stimulation, oxidative stress, and other ways. Serum HMGB1, TGF- β 1, and BMP-7 could be used as clinical evaluation indexes for the improvement of the patient's condition.

Keywords newborns; respiratory distress syndrome; high mobility group protein b1; transforming growth factor β 1; bone morphogenetic protein-7

呼吸窘迫综合征是新生儿临床治疗中常见的呼吸系统疾病之一, 其发病机制和病因复杂, 发病紧急, 严重影响患儿的正常呼吸和肺功能正常运转, 如不及时有效地加以治疗, 患儿发病后, 可出现进行性呼吸困难, 且易并发慢性肺部疾病、肺出血、感染等。病情严重者会导致胸闷、通气衰竭, 甚至心脏停搏, 对患儿的健康和家庭造成恶劣的影响^[1-2]。血清高迁移率族蛋白1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)、转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、骨形态发生蛋白-7 (bone morphogenetic protein-7, BMP-7) 在多种炎症疾病中均有所参与, 其可影响体内的一系列信号转导, 对肺功能造成损伤, 但三者对呼吸窘迫综合征病情机制影响的报道较少^[3-4]。因此, 本研究旨在探讨新生儿呼吸窘迫综合征血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7水平变化及临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2017年1月至2018年2月十堰市太和医院接诊的45例呼吸窘迫综合征新生儿进行研究。纳入标准: 1) 病情均符合欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南中的临床诊断标准^[5], 即新生儿在4~12 h内出现呼吸困难的情况, 病情渐渐加重, 并伴有呻吟、呼吸不规则, 间有呼

吸暂停的临床症状。患儿面部由于缺氧造成脸色呈现灰白或青灰, 重度缺氧的患儿四肢肌张力低下。病体特征有鼻翼煽动, 胸廓发病时隆起, 随着肺不张加重, 吸气时患儿胸廓的软组织下陷, 以胸骨下端和肋缘下较明显。患儿在吸气会发出细湿啰音, 呼吸频率增快和窘迫, 且伴有心率减慢的症状; 2) 家人签署知情同意书。排除标准: 1) 患有先天性心脏病, 先天性代谢紊乱; 2) 患有吸入性肺炎, 呼吸系统畸形; 3) 气胸和气道阻塞; 4) 消化道疾病和身体营养不良; 5) 心脑血管和肝肾疾病。并选择同期十堰市太和医院45位身体健康的新生儿作为对照组, 本研究已通过十堰市太和医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标

1) 动脉血气指标: 记录两组新生儿的动脉氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、动脉二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)、血氧饱和度 (oxygen saturation, SaO_2) 的水平, 检测仪器采用德国西门子血气分析仪 (型号: Rapidlab1200)。2) 血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7: 入院后采集两组新生儿2 mL指尖血, 通过离心提取血清后使用酶联免疫吸附法对血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7的水平进行检测, 三者的试剂盒由上海清亚生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0软件包处理, 正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较使用独立样本 *t* 检验, 血清HMGB1、TGF-β1、BMP-7的相关性分析使用Spearman相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

观察组的新生儿Apgar评分、胎龄、出生体重均低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表1)。

2.2 两组动脉血气指标比较

观察组PaO₂低于对照组, PaCO₂、SaO₂均高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表2)。

2.3 两组血清 HMGB1、TGF-β1、BMP-7 比较

观察组患者血清HMGB1、TGF-β1、BMP-7均明显高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表3)。

2.4 血清 HMGB1、TGF-β1、BMP-7 的相关性分析

经Spearman相关分析结果显示, 血清HMGB1、TGF-β1和BMP-7均呈正相关($r = 0.473$ 、 0.615 , $P < 0.05$)。

表1 两组临床一般资料比较($n=45$, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups ($n=45$, $\bar{x} \pm s$)

组别	性别/[例(%)]		新生儿Apgar评分	胎龄/周	出生体重/kg
	男	女			
观察组	21 (46.67)	24 (53.53)	6.45 ± 1.04	33.27 ± 1.63	2.33 ± 0.26
对照组	23 (51.11)	22 (48.89)	8.21 ± 1.10	38.29 ± 2.51	2.65 ± 0.60
χ^2/t	0.178		7.799	11.252	3.283
<i>P</i>	0.673		0.000	0.000	0.001

表2 两组动脉血气指标比较($n=45$, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of arterial blood gas indexes between the two groups ($n=45$, $\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	SaO ₂ /%
对照组	46.25 ± 7.06	48.50 ± 7.03	96.48 ± 2.10
观察组	82.33 ± 7.94 ^a	41.62 ± 6.44 ^a	77.14 ± 1.25 ^a

与对照组比较, ^a $P < 0.01$ 。

Compared with the control group, ^a $P < 0.01$.

表3 两组血清HMGB1、TGF-β1、BMP-7比较($n=45$, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum HMGB1, TGF-β1 and BMP-7 between the two groups ($n=45$, $\bar{x} \pm s$)

组别	HMGB1/(pg·mL ⁻¹)	TGF-β1/(g·L ⁻¹)	BMP-7/(pg·mL ⁻¹)
对照组	761.54 ± 63.28	41.79 ± 3.15	50.20 ± 4.61
观察组	559.64 ± 40.94 ^a	34.50 ± 3.08 ^a	42.66 ± 5.10 ^a

与对照组比较, ^a $P < 0.01$ 。

Compared with the control group, ^a $P < 0.01$.

3 讨论

新生儿呼吸窘迫综合征, 也称为新生儿肺透明膜病, 患儿于生后4~12 h内呈现呼吸困难、面部发白变色, 严重者会出现呼吸衰竭和心脏搏起暂停。其发病率与胎龄、体重之间存在一定程度的关系, 患儿的胎龄越小, 体重越轻, 其发病率和病死率越高, 不及时接受治疗极易产生肺炎、败血症、颅内出血等后遗症, 严重影响患儿的生长发育和生活学习^[6-7]。有研究^[8]显示新生儿呼吸窘迫综合征主要是由于缺乏肺泡表面活性物质所引起, 从而使肺泡进行性萎陷, 导致肺功能障碍和动脉血气指标弱化。

HMGB1是一种高度保守的核蛋白, 在哺乳动物细胞内普遍存在。在感染和炎症进程中, 活化的单核巨噬细胞或坏死细胞等可以释放大量的HMGB1, 其通过TLR4等受体诱导产生TNF- α 和IL-6等促炎症因子。HMGB1参与多种疾病如脓毒症、关节炎、结肠炎和急性肺损伤等疾病晚期炎症反应。王文秀等^[9]临床研究报告, 在早期炎症介质释放后给予HMGB1抗体可对脓毒症、急性肺损伤等疾病发挥保护作用, 为临床提供了更为广泛的预防治疗方法^[10]。TGF- β 1是一种与多种上皮性肿瘤生长有关的多肽性细胞生长负调控因子, 广泛参与体内各种病理生理过程, 与炎症、创伤、器官纤维化等多种疾病的发生、发展关系密切, 尤其是在肿瘤的发生、发展中的调节作用, 对肿瘤的研究具有极其深远的意义^[11]。BMP-7作为一种细胞间质因子, 可直接作用于肺泡组织间质纤维化以及相关病理的发展过程中, 导致气道高反应性也随之出现, 因而呈现间歇性可逆性的气流受限, 导致连接喉与肺之间的管道受损, 管壁中的软骨、平滑肌和结缔组织痉挛加剧^[4]。

本研究结果显示: 在呼吸窘迫综合征患儿中, 血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7的表达明显较正常组高, 且经Spearman相关分析结果显示血清HMGB1、TGF- β 1和BMP-7之间均呈正相关, 原因可能是由于炎症因子、氧化应激反应的加重, 对患儿呼吸道产生进一步影响, 导致血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7的分泌, 从而对肺泡上皮细胞造成损伤表面活性物质缺失, 引起肺水肿、肺泡萎陷, 最终导致呼吸窘迫^[12]。与此同时张立生等^[13]通过检测新生儿呼吸窘迫患儿, 发现TGF- β 1明显呈较高表达, 且可诱导肺高水平表达结缔生长因子, 促使肺纤维化的形成。而BMP-7对TGF- β 1所致的肺纤维化具有拮抗作用, 从而影响患儿的肺功能。但由于

所选样本较少, 观察时间短, 未比较相同矫正胎龄后各指标的变化, 因此, 有待联合其他儿科中心对该方案的临床应用做进一步研究。

综上所述, 血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7在呼吸窘迫综合征患儿中的表达明显增高, 可通过炎症刺激、氧化应激等途径加重病情。血清HMGB1、TGF- β 1、BMP-7可作为改善患者病情的临床评价指标。

参考文献

- De Bisschop B, Derriks F, Cools F. Early predictors for intubation-surfactant-extubation failure in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review[J]. *Neonatology*, 2020, 117(1): 33-45.
- Weerasekera M, Wimalasiri AY, Savithri KDSK. Respiratory distress syndrome of the newborn[J]. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 2018, 47(4): 295.
- 张林娇, 张明, 于思筠. HMGB1水平与重症肺炎伴ARDS的相关性分析[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(2): 276-278.
ZHANG Linjiao, ZHANG Ming, YU Sijun. Analysis of the correlation between HMGB1 level and severe pneumonia with ARDS[J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2019, 37(2): 276-278.
- 李春玉, 聂磊, 刘洁薇, 等. 肺泡表面活性物质联合双水平气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及其血清TGF- β 1和BMP-7表达水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(23): 5608-5611.
LI Chunyu, NIE Lei, LIU Jiwei, et al. Clinical effect of pulmonary surfactant combined with bilevel positive airway pressure in treatment of neonates with respiratory distress syndrome and the impact on expression levels of serum TGF- β 1 and BMP-7[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2018, 33(23): 5608-5611.
- 茹喜芳, 冯琪. 新生儿呼吸窘迫综合征的防治——欧洲共识指南2019版[J]. *中华新生儿科杂志*, 2019, 34(3): 239-240.
RU Xifang, FENG Qi. The prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome—European consensus guidelines 2019 edition[J]. *Chinese Journal of Neonatology*, 2019, 34(3): 239-240.
- 钟丽花, 王亚洲, 李欣. 海南省新生儿呼吸窘迫综合征流行病学调查分析[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(1): 10-13.
ZHONG Lihua, WANG Yazhou, LI Xin. Epidemiological investigation and analysis of neonatal respiratory distress syndrome in Hainan[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2019, 24(1): 10-13.
- 张鸿, 尚彪, 谭琼, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征发病危险因素分析及预防对策[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(12): 2769-2773.

- ZHANG Hong, SHANG Biao, TAN Qiong, et al. Analysis of risk factors of neonatal respiratory distress syndrome and preventive measures[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2019, 34(12): 2769-2773.
8. 张艳顺, 杨诗梅. 新生儿呼吸窘迫综合征临床特点和高危因素研究[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(31): 146-147.
- ZHANG Yanshun, YANG Shimie. Study on the clinical characteristics and high-risk factors of neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2018, 11(31): 146-147.
9. 王文秀, 陈波, 章伟, 等. 血清高迁移率族蛋白B1与新生儿呼吸窘迫综合征的相关性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(4): 398-401.
- WANG Wenxiu, CHEN Bo, ZHANG Wei, et al. Association between high-mobility group box 1 and neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2017, 19(4): 398-401.
10. 王莹莹, 魏爽, 刘德香. 呼吸窘迫综合征患儿血清HMGB1、IL-6、NGAL的表达水平及临床意义[J]. *现代医学*, 2019, 47(3): 308-312.
- WANG Yingying, WEI Shuang, LIU Dexiang. The expression levels and clinical significance of serum HMGB1, IL-6 and NGAL in neonate with respiratory distress syndrome[J]. *Modern Medical Journal*, 2019, 47(3): 308-312.
11. 陈斯宁, 王浩舟, 李瑞祥. 利金方对慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证患者的临床疗效及对血清IL-17、TGF- β 1的影响[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(21): 3063-3064.
- CHEN Sining, WANG Haozhou, LI Ruixiang. Clinical efficacy of Lijinfang on patients with chronic obstructive pulmonary disease with lung-qi deficiency syndrome in stable stage and its effect on serum IL-17 and TGF- β 1[J]. *Laboratory Medicine and Clinics*, 2016, 13(21): 3063-3064.
12. 陈果, 董斌斌, 李存桂. 血清BMP-7、TGF- β 1及维生素A水平在新生儿呼吸窘迫综合征患儿中的表达变化及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(18): 4198-4200.
- CHEN Guo, DONG Binbin, LI Cungi. Expression changes and clinical significance of serum BMP-7, TGF- β 1 and vitamin A levels in children with neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2018, 33(18): 4198-4200.
13. 张立生, 崔凯洁. BMP-7、TGF- β 1在新生儿呼吸窘迫患儿中的检测价值[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(12): 2074-2076.
- ZHANG Lisheng, CUI Kaijie. The detection value of BMP-7 and TGF- β 1 in children with neonatal respiratory distress[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2016, 20(12): 2074-2076.

本文引用: 姚远, 谢集建, 刘彩霞. 新生儿呼吸窘迫综合征血清 HMGB1、TGF- β 1、BMP-7水平及其临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 577-581. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.014

Cite this article as: YAO Yuan, XIE Jijian, LIU Caixia. Serum HMGB1, TGF- β 1, and BMP-7 in neonatal respiratory distress syndrome and their clinical significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(3): 577-581. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.014