

## 支气管肺发育不良患儿血清 sRAGE 检测的临床价值

胡 剑,赵 赛,杨丽娟,程怀平,俞 敏,唐 云,田兆方\*

(南京医科大学附属淮安第一医院新生儿科,江苏 淮安 223300)

**[摘要]** 目的:研究新生儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD)血清可溶性晚期糖基化终末产物受体(soluble Receptor for advanced glycation end products,sRAGE)检测的意义。方法:选取新生儿重症监护病房住院 BPD 患儿 45 例(轻、中、重组分别为 10、16、19 例),在病程的不同时期以 ELISA 法检测血清中 sRAGE 水平,同时选取匹配非 BPD 患儿作为对照组。结果:与对照组相比,BPD 组血清 sRAGE 水平明显增高;BPD 组中,sRAGE 在轻、中、重组间差异也有显著性( $F = 149.97, P < 0.01$ )。结论:血清 sRAGE 可作为 BPD 的诊断和病情轻重评估的敏感指标。

**[关键词]** 支气管肺发育不良;新生儿;糖基化终末产物受体

**[中图分类号]** R725.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)10-1374-02

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20141020

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿,尤其是极低、超低出生体重儿的较严重并发症之一,BPD 的诊断需在生后 4 周才得以确立,临床上尚缺早期预测 BPD 的方法。

晚期糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced glycation end products,RAGE)是一种多配体受体,属于细胞表面分子免疫球蛋白超家族成员。RAGE 有两种形式:第一种为全长 RAGE,又称膜 RAGE,包括膜外域、跨膜域、膜内域;RAGE 位于 I 型肺泡上皮细胞基底侧细胞膜,是 I 型肺泡上皮细胞的损伤标志物<sup>[1]</sup>;第二种是可溶性 RAGE(sRAGE),缺乏跨膜域,被释放到细胞外和血浆中,可作为潜在的 I 型肺泡上皮细胞损伤标志物,循环中 sRAGE 水平增高与急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的严重程度相关<sup>[2]</sup>。我们前期研究表明,RAGE-NF- $\kappa$ B 通路在高氧诱导的肺损伤中具有重要作用,通过下调 RAGE-NF- $\kappa$ B 通路对肺损伤产生保护作用<sup>[3]</sup>。

本研究通过检测 BPD 及非 BPD 患儿血清 sRAGE 水平,探讨支气管肺发育不良与血清 sRAGE 的相关性,从而为临床寻找一个能早期预测 BPD,并可对病情轻重进行评估的客观敏感指标。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

2013 年 1 月~2014 年 6 月在南京医科大学附属淮安第一医院新生儿科及新生儿重症监护病房住院患者 60 例,其中匹配非 BPD 早产儿 15 例(对照组),BPD 患儿 45 例,并根据 BPD 程度分为轻、中、重 3 组,分别为 10、16、19 例。BPD 诊断及分度标准根据 2001 年美国多家国立卫生研究机构联合 BPD 组发布的新 BPD 定义及分度标准:BPD 是指任何程度氧依赖(吸入氧浓度 $>21\%$ ) $>28$  d 的新生儿,胎龄 $<32$  周根据校正胎龄 36 周或出院时需吸氧浓度( $FiO_2$ )或胎龄 $>32$  周根据生后 56 d 或出院时  $FiO_2$  进行分度:①轻度:未用氧;②中度: $FiO_2 < 0.30$ ;③重度: $FiO_2 > 0.30$  和(或)持续正压通气或机械通气。检测征得家长知情同意,并通过南京医科大学附属淮安第一医院伦理委员会批准。

#### 1.2 方法

病程不同时期留取 BPD 组血清标本,同时留取匹配对照组血清标本。通过 ELISA 法(试剂盒为武汉博士德公司)检测 4 组患儿的血清中可溶性 RAGE。

#### 1.3 统计学方法

采用统计软件 SPSS13.0 对数据进行统计分析,对于计量资料,采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,进行方差分析并用 SNK 法进行两两比较;对于计数资料,采用率表示,进行  $\chi^2$  检验。 $P \leq 0.05$  表示两者差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 基本资料

**[基金项目]** 江苏省临床医学专项(BL2014063)

\*通信作者(Corresponding author),Email:lyh0729@163.com

轻、中、重 BPD 组出生时及检测时体重差异有统计学意义( $P < 0.01$ , 表 1)。

表 1 各组患儿基本资料比较

组别	男/女 (n/n)	出生胎龄 (周)	出生体重 (kg)	检测时体重 (kg)
非BPD组	7/8	30.2 ± 1.3	1.9 ± 0.3	2.4 ± 0.5
轻度 BPD 组	4/6	30.5 ± 1.6	1.6 ± 0.4	2.0 ± 0.3
中度 BPD 组	9/7	30.3 ± 1.4	1.4 ± 0.5	1.9 ± 0.4
重度 BPD 组	10/9	30.7 ± 1.5	1.3 ± 0.4	1.8 ± 0.3
$\chi^2$ 或 $F$ 值	0.77	0.40	6.78	7.43
$P$ 值	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

### 2.2 不同分度的 BPD 早产儿治疗及预后情况比较

不同分度的 BPD 早产儿, 其是否应用机械通气、用氧时间、气管插管 >2 次, 3 组之间比较差异均有统计学意义( $P$  均 < 0.05); 随着 BPD 程度加重, 其住院时间延长, 且预后更差, 差异具有统计学意义( $P$  均 < 0.01, 表 2)。轻度 BPD 组、中度 BPD 组全部治愈, 重度 BPD 组治愈 14 例, 死亡 1 例。

表 2 不同分度 BPD 治疗及预后情况

组别	$n$	机械通气 (n)	用氧时间 (d)	气管插管 >2 次(n)	住院时间 (d)
轻度 BPD 组	10	3	30.4 ± 2.7	1	36.5 ± 3.1
中度 BPD 组	16	9	41.5 ± 4.1	6	49.1 ± 5.6
重度 BPD 组	19	15	55.1 ± 6.3	16	63.3 ± 6.8
$\chi^2$ 或 $F$ 值		6.69	86.74	16.28	74.97
$P$ 值		<0.05	<0.01	<0.05	<0.01

### 2.3 各组患儿 sRAGE 水平比较

非 BPD 组与 3 个 BPD 组 sRAGE 的水平差异均存在统计学意义( $F = 165.18, P < 0.01$ )。轻、中、重 BPD 组间比较, 差异也存在统计学意义 ( $F = 149.97, P < 0.01$ )。与非 BPD 组相比, 3 个 BPD 组 sRAGE 水平明显升高。轻、中、重 BPD 组患儿随病情加重 sRAGE 水平渐升高。经统计学处理, BPD 病情分度及预后与血清中 sRAGE 水平相关(表 3)。

## 3 讨论

BPD 是一种常见于长期氧疗和机械通气早产儿的慢性肺部疾病。1967 年 Northway 首次对 BPD 做了报道。BPD 的发生与早产、宫内感染、氧中毒、长期机械通气等因素有关<sup>[4]</sup>。近年来 BPD 的发病率又有了持续上升的趋势, 并成为新生儿重症监护室(NICU)最为棘手的难题之一, 也是近年来造成婴儿期慢性肺疾病(CLD)的主要病因。BPD 患儿再入院

表 3 BPD 组与非 BPD 组、不同分度 BPD 组 sRAGE 水平比较

组别	血清 sRAGE(ng/L)
非 BPD 组	34.2 ± 2.8
轻度 BPD 组	46.1 ± 3.5
中度 BPD 组	55.7 ± 4.6
重度 BPD 组	78.3 ± 6.3

率高达 50%<sup>[5]</sup>, 其呼吸道症状可持续至学龄前期、青春期甚至成年早期<sup>[6-8]</sup>。因此, 该病不仅影响早产儿日后的生活质量, 同时给家庭、社会带来了严重的负担, 故 BPD 早期防治甚为重要。但目前临床上尚缺早期预测 BPD 的手段。

目前广泛认为, 促炎因子和抗炎因子的释放是 BPD 发生的重要因素。RAGE 属多配体受体, 通过与不同配体结合发挥多种生物学效应, 参与糖脂代谢、细胞增殖与分化、炎症反应等生理病理过程<sup>[9-10]</sup>。sRAGE 的作用是与配体结合从而限制配体与膜 RAGE 结合产生有害结果。高氧可启动 RAGE-NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[11]</sup>, 导致瀑布式炎症级联反应。RAGE 在急性肺损伤时具有重要作用。如各种因素导致 I 型肺泡上皮细胞损伤时, RAGE 的胞外段经溶蛋白性裂解作用从膜 RAGE 分子上裂解下来, 形成 sRAGE, 后者通过受损的肺泡壁和毛细血管壁进入肺泡水肿液和循环系统中, 并能够被检测到, 因此 RAGE 作为 I 型肺泡细胞损伤标志物为 BPD 的研究提供了新的思路。

本研究发现, BPD 组与非 BPD 组相比, 血清 sRAGE 水平明显升高, 而轻、中、重 3 组 BPD 患儿血清 sRAGE 水平逐渐升高, 且差异均有统计学意义。且经统计学分析, BPD 病情分度与血清中 sRAGE 水平有关。国外一项大规模的临床研究对 RAGE 与 ALI 患者预后关系进行探讨, 有较高 sRAGE 血浆基础水平的 ALI 患者预后较差<sup>[12]</sup>, 本研究结果与之相符。因此 sRAGE 的早期检测可作为诊断 BPD 发生的早期信号之一, 可为临床及早采取干预措施提供参考, 也可为预后评估提供参考。

综上所述, 在 BPD 组血清 sRAGE 水平升高, 且与病情分度及预后相关, 提示其可作为早期诊断及预后评估的客观指标。另提示我们是否可通过 sRAGE 治疗 BPD, 这为临床治疗 BPD 提供新的思路。但因样本量偏小, 且未能检测肺泡灌洗液中的 sRAGE 水平, 存在一定局限性。今后可扩大样本, 并可进一步研究干预治疗后 sRAGE 的变化, 更深入研究 BPD 与 RAGE。  
(下转第 1381 页)