

支气管肺发育不良早产儿血清生长分化因子 11、血管粘附蛋白 1 水平变化和临床意义

杨凯婷,侯玮玮,姜红华,吕 媛,吕 静,关志远,舒桂华

(江苏省苏北人民医院新生儿科,江苏 扬州 225001)

[摘要]目的 探讨支气管肺发育不良(BPD)组和非 BPD 组早产儿血清生长分化因子 11(GDF11)、血管粘附蛋白 1(VAP-1)的水平变化,探究其临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2023 年 1 月在江苏省苏北人民医院新生儿科收住入院胎龄 <32 周的 102 例早产儿作为研究对象,按照 BPD 诊断标准将其分为 BPD 组(62 例)和非 BPD 组(40 例);将 BPD 组再分为轻度 BPD 组(38 例)和中重度 BPD 组(24 例),比较不同组别生后第 1 天、7 天、14 天血清 GDF11、VAP-1 水平,以受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 GDF11、VAP-1 水平对 BPD 的早期预测价值,采用 Pearson 相关性分析评估血清 GDF11、VAP-1 水平与早产儿 BPD 严重程度的相关性。**结果** BPD 组早产儿生后第 7 天、第 14 天的血清 GDF11 水平均低于非 BPD 组,差异有统计学意义(t 值分别为 -4.561 、 -5.319 , $P<0.05$);BPD 组早产儿血清 GDF11 水平随出生日龄延长呈下降趋势,差异有统计学意义($F=25.139$, $P<0.05$);BPD 组早产儿生后第 7 天、第 14 天的血清 VAP-1 水平均高于非 BPD 组,差异有统计学意义(t 值分别为 4.297 、 3.665 , $P<0.05$);BPD 组早产儿血清 VAP-1 水平随出生日龄延长逐渐升高,差异有统计学意义($F=15.321$, $P<0.05$);血清 GDF11 及 VAP-1 水平于生后第 7 天、第 14 天预测 BPD 发生的曲线下面积(AUC)均大于 0.7,两因子联合检测的 AUC 分别为 0.803、0.856,均高于单独检测;轻度 BPD 组生后第 7 天、第 14 天血清 GDF11 水平高于中重度 BPD 组,差异均有统计学意义(t 值分别为 5.180 、 7.581 , $P<0.05$);轻度 BPD 组生后第 7 天、第 14 天血清 VAP-1 水平均低于中重度 BPD,差异有统计学意义(t 值分别为 -4.281 、 -2.841 , $P<0.05$);血清 GDF11 水平与早产儿 BPD 的严重程度呈负相关性($r=-0.617$, $P<0.01$);血清 VAP-1 水平与早产儿 BPD 的严重程度呈正相关性($r=0.400$, $P<0.01$)。**结论** 血清 GDF11、VAP-1 水平均可作为早期预测早产儿 BPD 发生及病情评估的指标,具有一定的临床指导价值。

[关键词] 早产儿;支气管肺发育不良;生长分化因子 11;血管粘附蛋白-1;预测

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.06.004

[中图分类号] R174.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)06-0018-07

Changes in serum growth differentiation factor 11 and vascular adhesion protein 1 levels and clinical significance in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia

YANG Kaiting, HOU Weiwei, JIANG Honghua, LV Yuan, LV Jing, GUAN Zhiyuan, SHU Guihua

(Department of Neonatology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Yangzhou 225001, China)

[Abstract] Objective To investigate the changes in serum growth differentiation factor 11 (GDF11) and vascular adhesion protein 1 (VAP-1) levels in preterm infants in bronchopulmonary dysplasia (BPD) group and non-BPD group, and to explore their clinical significance. **Methods** A total of 102 premature infants with gestational age <32 weeks admitted to the Department of Neonatology of Jiangsu Subei People's Hospital from January 10, 2019 to January 10, 2023 were selected as the study subjects, and were divided into BPD group (62 cases) and non-BPD group (40 cases) according to the diagnostic criteria for BPD. BPD group was further divided into mild BPD group (38 cases) and moderate to severe BPD group (24 cases). Serum GDF11 and VAP-1 levels of different groups were compared on day 1, day 7 and day 14, and the early predictive value of serum GDF11 and VAP-1 levels on BPD was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. *Pearson* correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum GDF11 and VAP-1 levels and the severity of BPD in preterm infants. **Results** The serum GDF11 level in the BPD group was lower than that in the non-BPD group on day 7 and day 14 after birth, and the difference was statistically significant (t value was -4.561 and -5.319 , $P<0.05$). The serum GDF11 level of preterm infants in BPD group decreased with the extension of birth age, and the difference was statistically significant ($F=25.139$, $P<0.05$). The serum VAP-1 level in BPD group was higher

[收稿日期] 2024-03-02

[基金项目] 江苏省妇幼健康科研项目(F202152)

[作者简介] 杨凯婷(1996—),女,住院医师,主要从事新生儿呼吸系统疾病研究。

[通讯作者] 舒桂华,主任医师。

than that in non-BPD group on day 7 and day 14 after birth, and the difference was statistically significant (t value was 4.297 and 3.665, $P < 0.05$). The serum VAP-1 level of preterm infants in BPD group increased gradually with the extension of birth age, and the difference was statistically significant ($F = 15.321$, $P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum GDF11 and VAP-1 levels predicted the occurrence of BPD on day 7 and day 14 after birth was greater than 0.7, and the AUC of the combined detection of the two factors was 0.803 and 0.856, respectively, which were higher than those of the single test. The serum GDF11 level in mild BPD group was higher than that in moderate and severe BPD group on day 7 and day 14 after birth, and the differences were statistically significant (t value was 5.180 and 7.581, $P < 0.05$). The serum VAP-1 level of mild BPD group was lower than that of moderate and severe BPD group on day 7 and day 14 after birth, and the difference was statistically significant (t value was -4.281 and -2.841 , $P < 0.05$). Serum GDF11 level was negatively correlated with the severity of BPD in preterm infants ($r = -0.617$, $P < 0.01$). Serum VAP-1 level was positively correlated with the severity of BPD in preterm infants ($r = 0.400$, $P < 0.01$). **Conclusion** Serum levels of GDF11 and VAP-1 can be used as indicators for early prediction of the occurrence and evaluation of BPD in preterm infants, and have certain clinical guiding value.

[Key words] preterm infants; bronchopulmonary dysplasia; growth differentiation factor 11; vascular adhesion protein-1; prediction

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 指生后 28 天或纠正胎龄 36 周时仍需要氧疗, 典型病理变化为肺气肿及瘢痕状肺^[1], 可造成早产儿持续性呼吸困难的一种新生儿慢性肺部疾病^[2]。近年来, 学者研究发现生长分化因子 11 (growth differentiation factor 11, GDF11) 通过 Smad、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)、核转录因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 等多条信号通路, 引发内皮细胞增殖、血管再生及炎症反应等, 从而诱导肺部疾病的发生^[3-4]。Salmi M 等 2011 年研究发现, 血管粘附蛋白 1 (vascular adhesion protein 1, VAP-1) 介导的炎症激活依赖 NF- κ B 通路, 该通路导致白细胞介素-8 (interleukin 8, IL-8) 等炎症因子在肺组织中聚集致病。国内外学者已证实细胞因子在早产儿 BPD 发病机制中的不同作用^[5], 但尚无血清 GDF11 和 VAP-1 与 BPD 关系的文献报道, 本研究通过比较 BPD 组和非 BPD 组早产儿出生后不同时间点血清 GDF11、VAP-1 水平变化, 以及不同严重程度 BPD 早产儿血清 GDF11、VAP-1 的水平变化, 分析血清 GDF11、VAP-1 与 BPD 的关系, 为 BPD 的发病机制提供新的思路及治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2023 年 1 月在江苏省苏北人民医院新生儿科收住入院胎龄 < 32 周的 102 例早产儿作为研究对象。纳入标准: ①胎龄 < 32 周; ②生

后 24h 内转至新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU); ③住院时间 > 28 天; ④家长知情同意。排除标准: ①先天性疾病或各系统畸形; ②遗传代谢性疾病、染色体异常; ③生后 28 天内转院、放弃或死亡者。本研究通过江苏省苏北人民医院伦理委员会审批并获得家长知情同意 (伦理号: 2021ky314)。

1.2 诊断标准

依据国家儿童健康与人类发展研究所 (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) 的 BPD 诊断标准: 任何氧依赖 [吸入氧浓度 (inhaled oxygen concentration, FiO_2) $> 21\%$] 大于 28 天者即可诊断为 BPD^[6]。

BPD 严重程度的分级标准^[6]: 根据纠正胎龄 36 周或出院时患儿吸氧浓度分为 ①轻度 BPD: 未吸氧; ②中度 BPD: 吸氧浓度 $< 30\%$; ③重度 BPD: 吸氧浓度 $\geq 30\%$ 或机械通气。

1.3 研究对象分组

依据诊断标准将 102 例研究对象分为 BPD 组 (62 例) 和非 BPD 组 (40 例); 按照 BPD 严重程度的分级, 将 BPD 组早产儿分为轻度 BPD 组 (38 例) 和中重度 BPD 组 (24 例)。

1.4 实验方法

收集两组早产儿的临床资料, 分别于生后第 1 天、7 天及 14 天采集两组早产儿静脉血各 1mL 并于 24h 内处理、保存待检。采用酶联免疫吸附分析法 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 分别测定血清标本中 GDF11、VAP-1 的浓度。

1.5 统计学方法

所得数据采用 SPSS 18.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内多时间点比较采用单因素方差分析,组内同一指标两时间点比较采用最小显著差异(least significant difference, LSD- t)法检验;计数资料以例数(n)及百分比(%)比较,组间比较采用 χ^2 检验。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清 GDF11、VAP-1 对早产儿 BPD 的早期预测价值,并采用 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)、最佳截断值、灵敏度及特异度等表示,当 $AUC > 0.7$ 时表

明预测准确性高。血清 GDF11、VAP-1 水平与早产儿 BPD 严重程度的相关性采用 Pearson 相关性分析。当 $P < 0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象临床资料比较

三组早产儿性别、分娩方式、出生体质量、胎龄、1min 及 5min Apgar 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);中重度 BPD 组早产儿住院期间机械通气时间 $\geq 3d$ 、母亲产前感染比例高于轻度 BPD 组,且轻度 BPD 组高于非 BPD 组早产儿,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 12.061、17.067, $P < 0.05$),见表 1。

表 1 研究对象临床资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

Table 1 Comparison of clinical data of subjects [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

临床资料	非 BPD 组($n=40$)	轻度 BPD 组($n=38$)	中重度 BPD 组($n=24$)	χ^2/F	P
男性	18(45.00)	20(52.60)	17(70.83)	4.070	0.131
剖宫产	20(50.00)	22(57.89)	16(66.67)	1.725	0.422
出生体质量(g)	1 216.60±176.87	1 214.53±166.66	1 165.79±152.82	0.810	0.448
胎龄(d)	211.98±7.27	208.87±7.72	208.38±8.10	2.299	0.106
1 min Apgar 评分 ≤ 5 分	6(15.00)	9(23.68)	8(33.33)	2.932	0.231
5 min Apgar 评分 ≤ 5 分	6(15.00)	7(18.42)	6(25.00)	0.991	0.609
机械通气时间 $\geq 3d$	11(27.50)	20(52.63)	17(70.83)	12.061	0.002
母亲产前感染	12(30.00)	19(50.00)	20(83.33)	17.067	<0.001

2.2 BPD 组和非 BPD 组早产儿不同时间点及组内三个时间点血清 GDF11 水平比较

BPD 组早产儿生后第 7 天、第 14 天血清 GDF11 水平均低于非 BPD 组,差异有统计学意义(t 值分别为 -4.561、-5.319, $P < 0.05$);BPD 组早

产儿血清 GDF11 水平随出生日龄延长呈下降趋势,差异有统计学意义($F = 25.139$, $P < 0.05$);非 BPD 组早产儿生后第 1 天、第 7 天、第 14 天血清 GDF11 水平无明显变化($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组早产儿不同时间点及组内三个时间点血清 GDF11 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 2 Comparison of serum GDF11 levels at different time points and three time points in the two groups ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	生后第 1 天	生后第 7 天	生后第 14 天	F	P
BPD 组($n=62$)	294.59±13.40	284.66±9.87 ^a	279.97±11.63 ^{ab}	25.139	<0.001
非 BPD 组($n=40$)	296.87±13.02	293.64±9.46	292.18±10.79	1.836	0.164
t	-0.845	-4.561	-5.319		
P	0.400	<0.001	<0.001		

注:组内两两比较采用 LSD- t 法,^a与生后第 1 天比较差异有统计学意义;^b与生后第 7 天比较差异有统计学意义。

2.3 BPD 组和非 BPD 组早产儿不同时间点及组内三个时间点血清 VAP-1 水平比较

BPD 组早产儿生后第 7 天、第 14 天血清 VAP-1

水平均高于非 BPD 组,差异有统计学意义(t 值分别为 4.297、3.665, $P < 0.05$);BPD 组早产儿血清 VAP-1 水平随出生日龄延长逐渐升高,差异有统计

学意义($F=15.321, P<0.05$);非 BPD 组早产儿生
后第 1 天、第 7 天、第 14 天血清 VAP-1 水平无明显

变化($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组早产儿不同时间点及组内三个时间点血清 VAP-1 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	生后第 1 天	生后第 7 天	生后第 14 天	<i>F</i>	<i>P</i>
BPD 组(<i>n</i> =62)	520.12±24.22	532.54±22.05 ^a	543.48±24.21 ^{ab}	15.321	<0.05
非 BPD 组(<i>n</i> =40)	521.96±26.64	511.47±27.18	522.90±32.39	1.933	0.149
<i>t</i>	-0.326	4.297	3.665		
<i>P</i>	0.720	<0.05	<0.05		

注:组内两两比较采用 LSD-*t* 法,^a与生后第 1 天比较差异有统计学意义;^b与生后第 7 天比较差异有统计学意义。

2.4 生后第 1 天、第 7 天、第 14 天血清 GDF11、
VAP-1 预测早产儿发生 BPD 的效能分析
血清 GDF11 及 VAP-1 水平于生后第 7 天、第
14 天预测 BPD 发生的 AUC 均大于 0.7,两因子联合检测的 AUC 均高于单独检测,见表 4、图 1~4。

表 4 不同时间点血清 GDF11、VAP-1 预测早产儿发生 BPD 的效能分析

指标	AUC	最佳临界值	灵敏度	特异度	<i>P</i>	95%CI
GDF11(第 1 天,pg/mL)	0.572	300.000	0.758	0.475	0.221	0.455~0.688
GDF11(第 7 天,pg/mL)	0.752	287.110	0.629	0.800	0.001	0.654~0.849
GDF11(第 14 天,pg/mL)	0.791	288.200	0.774	0.700	0.001	0.699~0.883
VAP-1(第 1 天,ng/mL)	0.470	485.700	0.984	0.325	0.607	0.351~0.588
VAP-1(第 7 天,ng/mL)	0.710	503.915	0.600	0.644	0.001	0.654~0.905
VAP-1(第 14 天,ng/mL)	0.767	512.280	0.800	0.706	<0.001	0.764~0.971
GDF11+VAP-1(第 7 天)	0.803	—	0.700	0.937	<0.001	0.743~0.970
GDF11+VAP-1(第 14 天)	0.856	—	0.900	0.812	<0.001	0.819~0.988

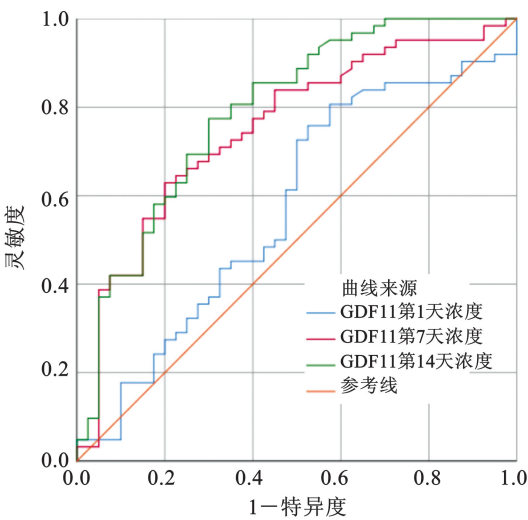


图 1 生后第 1 天、第 7 天、第 14 天血清 GDF11 预测早产儿发生 BPD 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum GDF11 on day 1,day 7 and day 14 after birth to predict BPD in preterm infants

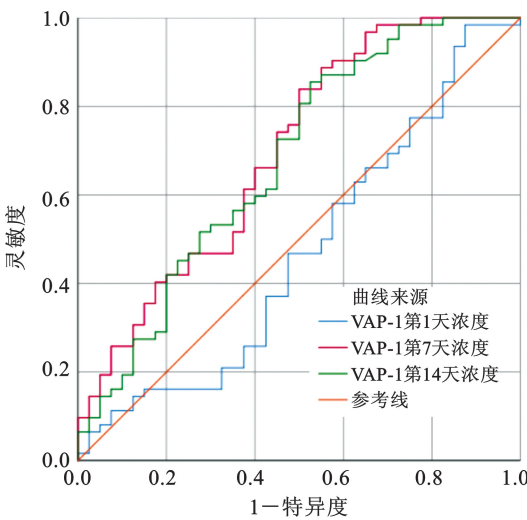


图 2 生后第 1 天、第 7 天、第 14 天血清 VAP-1 预测早产儿发生 BPD 的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of serum VAP-1 on day 1,day 7 and day 14 after birth to predict BPD in preterm infants

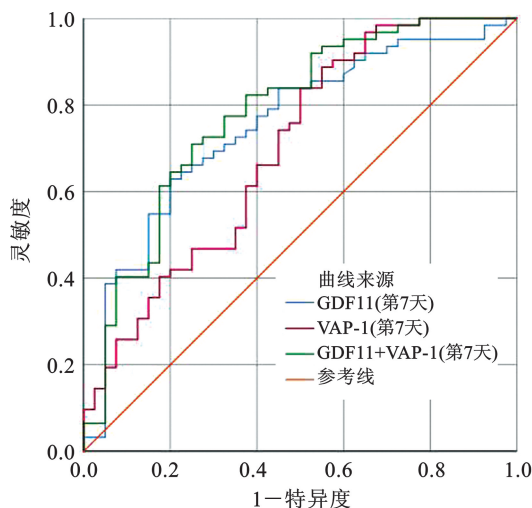


图3 生后第7天血清 GDF11 联合 VAP-1 预测早产儿发生 BPD 的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve of serum GDF11 combined with VAP-1 predicting BPD in preterm infants on the 7th day after birth

2.5 轻度 BPD 组和中重度 BPD 组早产儿生后第 1 天、第 7 天、第 14 天血清 GDF11 水平比较

轻度 BPD 组和中重度 BPD 组早产儿生后第 1 天血清 GDF11 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 轻度 BPD 组生后第 7 天、第 14 天血清 GDF11 水平高于中重度 BPD 组, 差异均有统计学意义 (t 值分别为 5.180、7.581, $P < 0.05$), 见表 5。

表 5 轻度、中重度 BPD 组早产儿在不同时间点血清 GDF11 水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 5 Serum GDF11 levels of preterm infants in mild and moderate to severe BPD groups at different time points ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

程度	生后第 1 天	生后第 7 天	生后第 14 天
轻度 (n=38)	295.77±13.66	288.98±9.05	286.39±7.84
中重度 (n=24)	292.73±13.05	277.81±6.85	269.82±9.19
t	0.869	5.180	7.581
P	0.388	<0.001	<0.001

2.6 轻度 BPD 组和中重度 BPD 组早产儿生后第 1 天、第 7 天、第 14 天血清 VAP-1 水平比较

轻度 BPD 组和中重度 BPD 组早产儿生后第 1 天血清 VAP-1 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 轻度 BPD 组生后第 7 天、第 14 天血清 VAP-1 水平均低于中重度 BPD, 差异有统计学意义 (t 值分别为 -4.281、-2.841, $P < 0.05$), 见表 6。

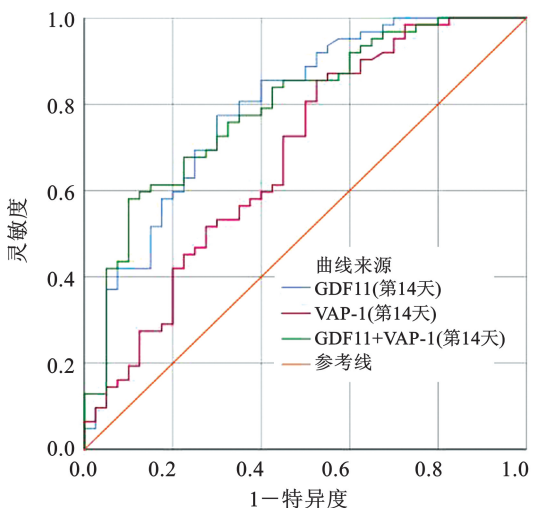


图4 生后第14天血清 GDF11 联合 VAP-1 预测早产儿发生 BPD 的 ROC 曲线

Fig.4 ROC curve of serum GDF11 combined with VAP-1 to predict BPD in preterm infants on the 14th day postnatal day

表 6 轻度、中重度 BPD 组早产儿在不同时间点血清 VAP-1 水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 6 Serum VAP-1 levels of preterm infants in mild and moderate to severe BPD groups at different time points ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

程度	生后第 1 天	生后第 7 天	生后第 14 天
轻度 (n=38)	518.84±22.84	524.14±18.06	536.91±21.51
中重度 (n=24)	522.14±26.63	545.85±21.51	553.88±25.01
t	-0.519	-4.281	-2.841
P	0.606	0.04	<0.05

2.7 血清 GDF11、VAP-1 水平与早产儿 BPD 严重程度相关性分析

血清 GDF11 水平与早产儿 BPD 的严重程度呈负相关性 ($r = -0.617$, $P < 0.01$); 血清 VAP-1 水平与早产儿 BPD 的严重程度呈正相关性 ($r = 0.400$, $P < 0.01$)。

3 讨论

近年来研究发现, BPD 是一种肺泡和肺微血管发育受到反复损伤的临床综合征; 每个暴露因素破坏肺特定发育通路、引起复杂肺损伤, 均可诱发 BPD 的发生发展过程^[7]。早产儿 BPD 肺损伤相较于成人急性肺损伤的预后更差, 可持续数月并引起气道重塑及肺血管疾病, 甚至影响患儿成年后肺功能, 增加过敏性哮喘、慢性阻塞性肺疾病的发病率^[8]。多

种复杂因素共同参与 BPD 的发生、发展,且预后不良降低患儿生存质量,故寻找敏感、特异、客观的血清学标志物以早期预测 BPD 发生并及时干预极其重要。

3.1 血清 GDF11 与 BPD 的相关性

人体的 GDF11 前体蛋白包括 407 个氨基酸,其多肽由三个部分(信号肽、N 端区的前肽和 C 端区的成熟肽)组成^[9],信号肽、N 端区前肽分别被 furin 蛋白酶(paired basic aminoacid cleaving enzyme, PACE)、骨形态发生蛋白 1/tolloid 蛋白酶(bone morphogenetic protein1/tolloid enzyme, BMP1/TLD)水解,剩余的 C 端区成熟肽即为成熟的 GDF11 分子^[10-11]。本研究结果显示,BPD 组早产儿生后第 7 天、第 14 天血清 GDF11 水平均低于非 BPD 组,差异有统计学意义,说明血清 GDF11 可能参与 BPD 的发生。有学者研究发现,成熟的 GDF11 抑制 NF- κ B 诱导激酶的表达,使 NF- κ B 通路下游的 I κ B 分子无法被泛素化和降解,NF- κ B 同源或异源二聚体被滞留在细胞核,最终抑制 NF- κ B 信号通路的表达和活性;而 GDF11 的减少使 NF- κ B 信号通路活性增强,加重肺部炎症导致肺损伤^[12]。Butt 等于 2016 年将急性肺损伤小鼠注射高水平 GDF11 后解剖对比发现,实验组肺泡-毛细血管界面渗出较对照组少,GDF11 水平的降低激活 TLR2 信号通路并与细胞外高迁移率族蛋白 1(high mobility group protein 1, HMGB1)结合,最终使 NF- κ B 活化导致肺泡-毛细血管界面渗出,促进急性肺损伤。既往研究证实,GDF11 可降低半胱氨酸蛋白酶(如 Caspase3、Caspase8、Caspase9)的水平,使 Bcl2/Bax 比值上升,降低细胞凋亡比例,最终减轻肺损伤^[9]。

3.2 血清 VAP-1 与 BPD 的相关性

VAP-1 储存在哺乳动物血管内皮细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞细胞质囊泡中,调节白细胞从肺内皮管腔表面到基底外侧表面的粘附和转运,增强白细胞结合、滚动和牢固粘附,进而诱发肺损伤^[13]。本研究通过比较 BPD 组和非 BPD 组生后三个时间点血清 VAP-1 水平发现,BPD 组早产儿生后第 7 天、第 14 天血清 VAP-1 水平均高于非 BPD 组,差异有统计学意义,表明血清 VAP-1 同样与 BPD 的

发生有关。究其原因可能是,长期高氧、长时间机械通气及感染等相关影响因素的暴露,触发机体全身炎症反应,继而促使肺泡细胞中 VAP-1 表达增加,VAP-1 的氨基脒敏感胺氧化酶(semicarbazide-sensitive amine oxidase,SSAO)活性通过局部上调选择素细胞间粘附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞粘附蛋白-1(vascular cell adhesion protein-1, VCAM-1)等粘附分子促进白细胞粘附,促进白细胞通过内皮进入炎症组织后介导 NF- κ B 通路促使 IL-8 等炎症因子分泌并参与肺部炎症反应,引发肺损伤^[14]。

3.3 血清 GDF11 联合 VAP-1 检测 BPD 的发生

本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 GDF11 及 VAP-1 水平于生后第 7 天、第 14 天预测 BPD 发生的 AUC 均大于 0.7,两因子联合检测的 AUC 均高于单独检测,提示生后第 7 天、第 14 天血清 GDF11 联合 VAP-1 预测早产儿发生 BPD 效能均较单一指标高,尤其生后第 14 天血清 GDF11 联合 VAP-1 检测效能更佳,且具有较高的灵敏度、特异度。

另外,本研究通过比较轻度、中重度 BPD 患儿生后不同时间点血清 GDF11、VAP-1 的水平变化发现,轻度 BPD 组生后第 7 天、第 14 天血清 GDF11 水平高于中重度 BPD 组,而轻度 BPD 组生后第 7 天、第 14 天血清 VAP-1 水平低于中重度 BPD 组。该结果提示,生后第 7 天、第 14 天血清 GDF11、VAP-1 水平均与 BPD 的严重程度有关。进一步分析显示,血清 GDF11 水平与早产儿 BPD 的严重程度呈负相关性,血清 VAP-1 水平与 BPD 的严重程度则呈正相关性,表明血清 GDF11、VAP-1 水平变化可作为评估 BPD 病情的临床指标。

综上,本研究结果表明血清 GDF11、VAP-1 水平可作为早期预测早产儿 BPD 发生及病情评估的指标,有助于临床预防早产儿 BPD 的发生,为及时干预并减轻疾病严重程度提供理论依据。

[参考文献]

- [1] 鲁元元,方欣,赵小林,等.新生儿支气管肺发育不良高危因素的研究进展[J].中国妇幼健康研究,2020,31(12):

- 1739-1743.
- [2] Schmidt A R, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Paediatr Anaesth, 2022, 32(2): 74-180.
- [3] Wang W, Qu R, Wang X, et al. GDF11 antagonizes psoriasis-like skin inflammation via suppression of NF- κ B signaling pathway[J]. Inflammation, 2019, 42(1): 319-330.
- [4] Suto H, Nambu A, Morita H, et al. IL-25 enhances T(H)17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1 β production by dermal dendritic cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(5): 1500-1509.
- [5] 何莎莎, 董文斌. 细胞因子在早产儿 BPD 发病机制中的作用[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(4): 619-625.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 596-601.
- [7] Yu X, Chen X, Zheng X D, et al. Growth differentiation factor 11 promotes abnormal proliferation and angiogenesis of pulmonary artery endothelial cells[J]. Hypertension, 2018, 71(4): 729-741.
- [8] Yung L M, Yang P, Joshi S, et al. ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(543): eaaz5660.
- [9] Xu H B, Qin B, Zhang J, et al. Growth differentiation factor 11 relieves acute lung injury in mice by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12): 6908-6918.
- [10] Wang J, Hu K, Cai X, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1): 18-32.
- [11] Sun Y, Zhang Y, Chi P. Pirfenidone suppresses TGF- β 1-induced human intestinal fibroblasts activities by regulating proliferation and apoptosis via the inhibition of the Smad and PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(4): 3907-3913.
- [12] Suto H, Nambu A, Morita H, et al. IL-25 enhances T(H)17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1 β production by dermal dendritic cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(5): 1500-1509.
- [13] Frohlich J, Vinciguerra M. Candidate rejuvenating factor GDF11 and tissue fibrosis: friend or foe? [J]. Geroscience, 2020, 42(6): 1475-1498.
- [14] Bournazou E, Samuels J, Zhou H, et al. Vascular adhesion protein-1 (VAP-1) as predictor of radiographic severity in symptomatic knee osteoarthritis in the New York University Cohort[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2642.

[专业责任编辑: 侯 伟]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 李晓雪]