doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2505102

论著·临床研究

早产儿支气管肺发育不良的代谢组学改变

吴彦彦[1] 卜琪琪[1] 王馨[1] 李涛[2] 吴红燕[1] 康乐[3]
王颍源[1] 刘大鹏[1] 郭静[1] 王彩君[1] 康文清[1]

（1.郑州大学附属儿童医院新生儿重症监护病房，河南郑州 450018；2.郑州大学附属儿童医院儿科医学研究所，河南郑州 450018；3.驻马店中心医院，河南驻马店 463000）

［摘要］**目的** 分析支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）患儿在校正胎龄（postmenstrual age, PMA）36周的血清代谢组学改变，筛选其潜在生物标志物及相关代谢通路，并分析其与患儿近期呼吸结局的关系。**方法** 采用回顾性病例对照研究，纳入2024年1—12月间郑州大学附属儿童医院收治的胎龄28~32周20例BPD患儿，以及20例胎龄、体重、性别匹配的非BPD早产儿，于PMA 36周进行血清非靶向代谢组学分析。**结果** 共筛选出13种可区分BPD的潜在生物标志物（曲线下面积>0.75，P<0.05），其中对苯二甲酸、磷脂酰肌醇、富马酸及溶血磷脂酸等8种显著上调（差异倍数≥1.5）；7α-羟基-3-氧代-4-胆甾烯酸酯、磷脂酰胆碱等5种显著下调（差异倍数≤1/1.5）。通路分析显示，甘油磷脂代谢、苯丙氨酸代谢等5条通路与BPD发生相关。甘油磷脂代谢与胆汁酸代谢紊乱可能影响BPD患儿近期不良呼吸结局。**结论** 该研究筛选出的13种显著差异代谢物有望成为诊断BPD的标志物；甘油磷脂代谢与BPD的发生和近期呼吸不良结局相关。

［中国当代儿科杂志，2025，27（12）：1475-1481］

［关键词］支气管肺发育不良；非靶向代谢组学；血清；显著差异代谢物；早产儿

Metabolomic alterations in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia

WU Yan-Yan, BU Qi-Qi, WANG Xin, LI Tao, WU Hong-Yan, KANG Le, WANG Ying-Yuan, LIU Da-Peng, GUO Jing, WANG Cai-Jun, KANG Wen-Qing. Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China (Kang W-Q, Email: kwq_0608@163.com)

Abstract: Objective To analyze the serum metabolomic changes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD) at postmenstrual age (PMA) 36 weeks, screen potential biomarkers and associated metabolic pathways, and assess their relationship with short-term respiratory outcomes. **Methods** A retrospective case-control study was conducted. Infants with gestational age 28-32 weeks admitted to the Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January to December 2024 were included. Twenty infants with BPD and 20 gestational age-, birth weight-, and sex-matched non-BPD preterm infants were included. Serum collected at PMA 36 weeks was subjected to untargeted metabolomics analysis, and associations with short-term respiratory outcomes were analyzed. **Results** Thirteen potential biomarkers distinguishing BPD were identified (area under the curve >0.75, P<0.05). Eight biomarkers—including terephthalic acid, phosphatidylinositol, fumarate, and lysophosphatidic acid—were significantly upregulated (FC≥1.5), while five biomarkers, such as 7α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenoate ester and phosphatidylcholine, were significantly downregulated (FC≤1/1.5). Pathway analysis indicated five pathways associated with BPD, including glycerophospholipid metabolism and phenylalanine metabolism. Dysregulation of glycerophospholipid and bile acid metabolism may affect adverse short-term respiratory outcomes in infants with BPD. **Conclusions** The 13 significantly different metabolites may serve as biomarkers for the diagnosis of BPD. Glycerophospholipid metabolism is associated with the occurrence of BPD and with adverse short-term respiratory outcomes.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(12): 1475-1481]

［收稿日期］2025-05-23；［接受日期］2025-10-28
［基金项目］河南省科技发展计划（242102311028）。
［作者简介］吴彦彦，女，硕士，住院医师。
［通信作者］康文清，女，主任医师。Email：kwq_0608@163.com。

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Untargeted metabolomics; Serum; Differential metabolite; Preterm infant

支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）是早产儿常见的严重并发症，以肺泡和肺血管发育异常为主要特征，导致早产儿早期呼吸机依赖，感染风险高及病死率高，并影响其远期呼吸和神经发育结局[1-3]。目前，其发病机制尚未明确，也缺乏有效的防治手段。因此，寻找早期生物标志物对识别高风险患儿和靶向干预具有重要意义。代谢组学具有高通量、自动化的技术优势，且成本较低[4]，而非靶向代谢组学可全面检测代谢谱，通过组间差异分析筛选潜在生物标志物，解析相关代谢通路及调控机制[5-6]，为BPD防治提供新视角。目前BPD的代谢组学研究有限，已报道的研究分别对羊水[7]、气管抽吸物[8]及干血斑[9]等临床样本进行代谢组学分析，提示BPD发生过程中存在代谢组学改变。但研究结果因不同的研究群体、生物样品、疾病状态及不同的代谢组学技术而存在差异[10]，且目前的研究没有排除其他早产儿严重并发症的影响。本研究选择胎龄<32周早产儿校正胎龄（postmenstrual age, PMA）36周时的血清样本进行非靶向代谢组学分析，对两组早产儿的胎龄、出生体重及性别进行匹配，并排除患有其他可能导致代谢变化的早产儿严重并发症的患儿，旨在探索BPD的代谢标志物，并初步分析可能与BPD发病相关的代谢通路。

1　资料与方法

1.1　研究对象

本研究为病例对照研究，对象为2024年1—12月期间，于郑州大学附属儿童医院新生儿重症监护病房住院的早产儿。纳入标准：胎龄28~32周且入院日龄<28 d。排除标准：（1）存在严重的先天性畸形、染色体异常、遗传代谢病；（2）合并其他可能影响代谢的严重并发症，如新生儿坏死性小肠结肠炎、重度脑室内出血及需干预的早产儿视网膜病变；（3）资料不完整；（4）PMA 36周之前死亡；（5）发生溶血等标本不合格者。本研究已通过郑州大学附属儿童医院伦理委员会批准（2023-H-K46-01），取得患儿父母的知情同意。

1.2　资料收集

通过郑州大学附属儿童医院电子病历系统收集患儿一般资料、围生期和住院信息，包括性别、胎龄、出生体重、出生方式、肺表面活性物质（pulmonary surfactant, PS）应用、机械通气时间及达全肠内喂养日龄等。

1.3　BPD诊断标准及分组

采用2018年美国国立儿童健康与人类发育研究所的BPD诊断标准：对于胎龄<32周的早产儿，生后持续氧依赖超过28 d，在PMA 36周时伴有影像学证实的持续肺实质病变，至少连续3 d需要氧疗和呼吸支持，才能维持氧饱和度在0.90~0.95之间[11]。根据是否为BPD分为BPD组和非BPD组。采用1∶1比例，按照胎龄、出生体重、性别为BPD组匹配非BPD的早产儿。

1.4　相关定义

小于胎龄儿、喂养不耐受、宫外生长发育迟缓（extrauterine growth restriction, EUGR）、达全肠内喂养日龄、新生儿坏死性小肠结肠炎等定义参考第5版《实用新生儿学》[12]。

近期呼吸不良结局指至少发生以下情况之一：（1）在PMA≥45周时仍因呼吸原因住院治疗；（2）首次出院时仍需氧疗（鼻导管吸氧或无创通气）或因呼吸原因应用脉搏血氧仪监测氧饱和度[11]。进一步将BPD组根据近期呼吸结局将分为呼吸不良结局组和正常结局组。

1.5　样本采集及液相色谱串联质谱检测

所有研究对象于PMA 36周±3 d时，采集晨起空腹静脉血2 mL。血液样本于室温静置凝固后，3 000 r/min离心10 min分离血清，分装后于-80℃冰箱冻存备用。检测前，样本经甲醇沉淀蛋白，离心后取上清液进行分析。色谱分离使用UltiMate 3000 UPLC系统（Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany）进行。采用ACQUITY UPLC T3色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.8 μm，Waters，Milford，USA）进行反相分离。代谢物洗脱后用Q-Exactive高分辨率串联质谱仪进行检测。

1.6　代谢组学数据处理

使用R软件处理原始数据并进行中位数归一化。鉴定代谢物所用的数据库包括HMDB（https://hmdb.ca）、PubChem（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）和杭州联川生物技术股份有限公司自建库In-house数据库。采用偏最小二乘判别分析（partial least square-discriminant analysis, PLS-DA）和两样本t检验联合筛选差异代谢物。筛选标准为变量权

重值（variable importance for projection, VIP）≥1，差异倍数（fold change, FC）≥1.5 或≤1/1.5，且 P<0.05。通过受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC 曲线）比较差异代谢物对 BPD 发病的预测价值。对筛选出的差异代谢物进行京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）通路富集分析，P<0.05 的通路定义为显著富集通路。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两样本 t 检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）［M（P_{25}，P_{75}）］表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和率（%）表示，组间比较采用卡方检验或连续校正卡方检验。双侧 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

共纳入 40 例早产儿，BPD 组和非 BPD 组各 20 例。BPD 组 EUGR 比例、短疗程低剂量地塞米松应用比例、喂养不耐受比例、胆汁酸水平高于非 BPD 组，有创机械通气时间、无创机械通气时间、总氧疗时间、达全肠内喂养日龄大于非 BPD 组（P<0.05）。见表 1。

表 1 两组早产儿的一般资料对比

组别	例数	胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	男性 [例(%)]	体外受精-胚胎移植 [例(%)]	SGA [例(%)]	EUGR [例(%)]	1 min Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
非 BPD 组	20	30.9(28.7, 31.7)	1 413 ± 318	7(35)	2(10)	5(25)	7(35)	6.5 ± 2.1
BPD 组	20	29.9(29.1, 30.4)	1 336 ± 311	13(65)	1(5)	4(20)	17(85)	6.1 ± 2.6
$t/Z/\chi^2$ 值		−1.425	0.772	3.600	0.000	0.000	10.417	0.541
P 值		0.154	0.445	0.058	1.000	1.000	0.001	0.592

组别	例数	5 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	剖宫产 [例(%)]	胎膜早破 [例(%)]	妊娠期高血压 [例(%)]	妊娠糖尿病 [例(%)]	产前激素使用 [例(%)]	PS 应用 [例(%)]	DATA 方案应用 [例(%)]
非 BPD 组	20	8.5(7.3, 9.0)	7(35)	5(25)	1(5)	1(5)	16(80)	17(85)	0(0)
BPD 组	20	8.0(7.0, 9.0)	11(55)	3(15)	6(30)	3(15)	11(55)	18(90)	10(50)
$t/Z/\chi^2$ 值		−1.017	1.616	0.156	2.771	0.278	2.849	0.000	13.333
P 值		0.309	0.204	0.693	0.096	0.598	0.091	1.000	<0.001

组别	例数	咖啡因应用	有创机械通气时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	无创机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	总氧疗时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	母乳喂养 [例(%)]	喂养不耐受 [例(%)]	达全肠内喂养日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	胆汁酸 [$M(P_{25}, P_{75})$, μmol/L]
非 BPD 组	20	17(85)	1.5(0, 4.8)	16 ± 11	31 ± 15	17(85)	3(15)	24.0(15.3, 33.0)	13.2(9.1, 22.8)
BPD 组	20	13(65)	11.0(4.3, 28.0)	27 ± 14	63 ± 19	16(80)	11(55)	45.0(35.5, 61.0)	21.1(13.3, 32.4)
$t/Z/\chi^2$ 值		2.133	−3.630	−2.717	5.846	0.000	7.033	−4.264	−4.453
P 值		0.144	<0.001	0.010	<0.001	1.000	0.008	<0.001	<0.001

注：［BPD］支气管肺发育不良；［DATA］短疗程低剂量地塞米松应用；［SGA］小于胎龄儿；［EUGR］宫外生长发育迟缓；［PS］肺表面活性物质。

2.2 PLS-DA 结果

PLS-DA 模型图显示，两组之间能够明显分离，两组在代谢物构成方面存在显著差异（图 1）。对所构建的 PLS-DA 模型经过 200 次置换检测，发现该模型区分程度好，预测率高，不存在“过拟合”现象（图 2）。

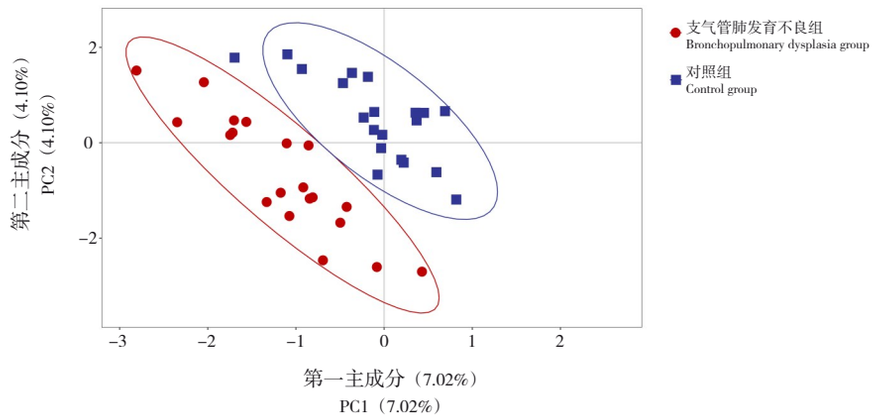


图 1　PLS-DA 模型图　横坐标代表第一主成分解释度，纵坐标代表第二主成分解释度。图中每个点代表一个样本。样本点在图中的位置反映其在主成分空间中的分布。同组样本点聚集且两组之间分离明显，提示组间差异显著。

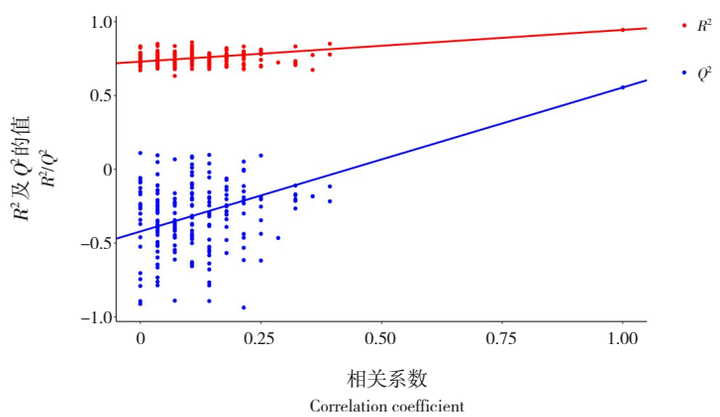


图 2　PLS-DA 模型的 200 次模型置换图　横坐标示置换后的模型与原模型之间的相关性系数；纵坐标为 R^2（解释方差）和 Q^2（预测方差）的值。若原始模型的 Q^2截距小于 0，且 R^2和 Q^2的回归曲线呈上升趋势，说明模型通过置换检验，结果可靠；反之，可能存在过拟合问题。

2.3　差异代谢物筛选及 ROC 曲线分析

通过二级质谱信息共鉴定出 829 种代谢物，同时满足 FC≥1.5 或≤1/1.5、P<0.05 且 VIP≥1 的差异代谢物有 37 种，其中 BPD 组中上调差异代谢物 24 种，下调差异代谢物 13 种。

所有差异代谢物的 ROC 曲线分析显示，13 种差异代谢物的曲线下面积（area under the curve, AUC）均大于 0.75，具有 BPD 相关生物标志物潜能。其中，BPD 组中显著上调的有 8 种（FC≥1.5），分别为对苯二甲酸、磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol, PI）、富马酸、D-樟脑磺酸、2-［苯甲氨基］丁二酸、溶血磷脂酸（lysophosphatidic acid, LPA）、2-［（4-甲氧基苯基）羰氨基］乙酸、2-甲基-2-噁唑啉；显著下调有 5 种（FC≤1/1.5），分别为 7α-羟基-3-氧代-4-胆甾烯酸酯、磷脂酰胆碱（phosphatidylcholine, PC）、十二烷二酸、2-哌啶酮、5-羟色胺。见表 2。

2.4　两组早产儿差异代谢物的代谢通路分析

基于富集差异代谢物≥2 的标准，筛选出 P 值最小的 5 条代谢通路，包括甘油磷脂代谢途径、莽草酸途径生物碱的生物合成、α-亚麻酸代谢、苯丙氨酸代谢和酪氨酸代谢途径，最有可能参与 BPD 的发生和发展。PC、酪氨酸、反式-2-十二碳烯二酸、5-羟色胺、PI、富马酸、LPA、溶血磷脂酰乙醇胺（lysophosphatidylethanolamine, LPE）是影响这些通路的主要差异代谢物。见表 3。

2.5　BPD 组患儿近期不同呼吸结局的血清代谢组学分析

BPD 组患儿近期呼吸不良结局组 5 例，正常结局组 15 例，两组在代谢物构成方面存在显著差异。近期呼吸不良结局组显著上调的差异代谢物有 8 种，显著下调的有 19 种。对这些差异代谢物进行 KEGG 通路富集分析，结果显示，甘油磷脂代谢、次级胆汁酸代谢和初级胆汁酸代谢可能影响 BPD 近期预后。见图 3。

表2　两组早产儿差异代谢物FC、*P*值、VIP值以及AUC值列表

差异代谢物中文名称	差异代谢物英文名称	FC	*P*	VIP	AUC
7α-羟基-3-氧代-4-胆甾烯酸酯	7alpha-hydroxy-3-oxo-4-cholestenoate	0.51	<0.001	2.29	0.863
对苯二甲酸	terephthalic acid	1.92	<0.001	1.88	0.810
磷脂酰肌醇	phosphatidylinositol	1.92	0.002	1.77	0.783
富马酸	fumarate	8.11	0.002	2.80	0.773
磷脂酰胆碱	phosphatidylcholine	0.59	0.021	1.52	0.768
D-樟脑磺酸	D-camphorsulfonic acid	3.27	0.004	3.80	0.763
十二烷二酸	dodecanedioic acid	0.46	0.002	1.97	0.763
2-哌啶酮	2-piperidone	0.38	0.019	1.67	0.760
2-[苯甲氨基]丁二酸	2-[benzylamino]butanedioic acid	8.52	0.002	2.85	0.760
溶血磷脂酸	lysophosphatidic acid	2.40	0.008	1.59	0.760
5-羟色胺	serotonin	0.57	0.003	1.82	0.755
2-[(4-甲氧基苯基)羰氨基]乙酸	2-[(4-methoxyphenyl)carbonylamino]acetic acid	7.58	0.011	3.05	0.753
2-甲基-2-噁唑啉	2-methyl-2-oxazoline	1.66	0.004	1.58	0.753

注：［FC］差异倍数；［VIP］变量权重值；［AUC］曲线下面积。

表3　BPD组与非BPD组差异代谢物KEGG富集通路分析

代谢通路英文名称	代谢通路中文名称	富集差异代谢物	TS	富集因子*	*P*
glycerophospholipid metabolism	甘油磷脂代谢	PI、PC、LPA、LPE	56	0.070	<0.001
biosynthesis of alkaloids derived from shikimate pathway	莽草酸途径生物碱的生物合成	富马酸、酪氨酸、5-羟色胺	143	0.020	0.003
alpha-linolenic acid metabolism	α-亚麻酸代谢	PC、反式-2-十二碳烯二酸	44	0.050	0.003
phenylalanine metabolism	苯丙氨酸代谢	富马酸、酪氨酸	49	0.040	0.004
tyrosine metabolism	酪氨酸代谢	富马酸、酪氨酸	78	0.030	0.010

注：［PI］磷脂酰肌醇；［PC］磷脂酰胆碱；［LPA］溶血磷脂酸；［LPE］溶血磷脂酰乙醇胺；［TS］该通路中包含的所有代谢物的总数。*富集因子的值越大，通路的富集程度就越高。*P*值越小，该通路越有意义[13]。

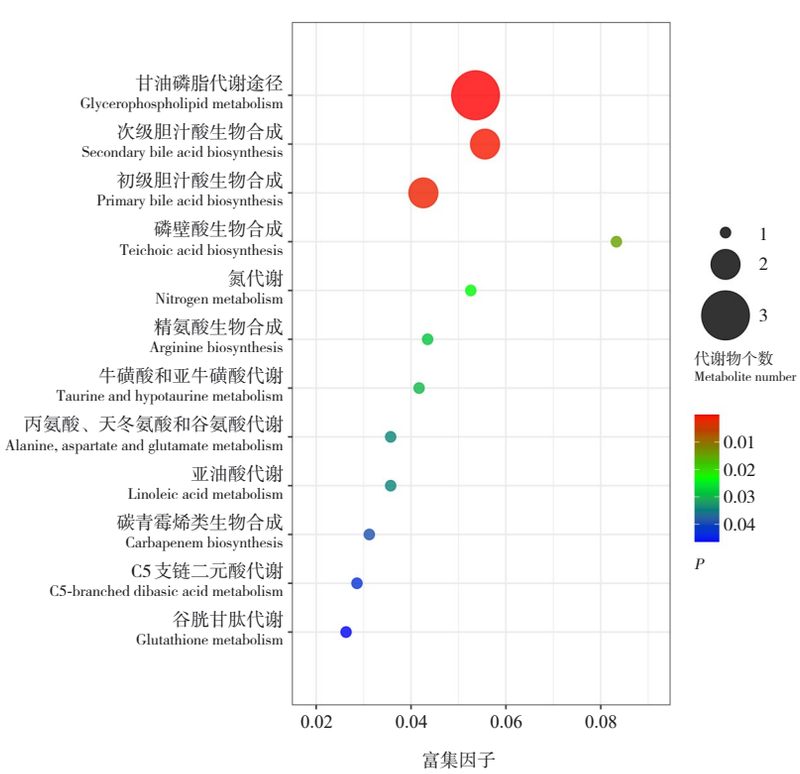


图3　BPD组患儿近期呼吸结局的差异代谢物的KEGG富集通路气泡图　横坐标为富集因子，纵坐标为代谢通路，点大小代表该通路富集代谢物个数，点越大富集代谢物越多。点颜色代表*P*值，点颜色越红，*P*值越小，该通路越有意义[13]。

3 讨论

本研究对BPD组和非BPD组PMA 36周时的血清样本进行非靶向代谢组学分析发现BPD组对苯二甲酸、PI、富马酸、D-樟脑磺酸、2-［苯甲氨基］丁二酸、LPA、2-［（4-甲氧基苯基）羰氨基］乙酸、2-甲基-2-噁唑啉相对含量显著升高，而PC、7α-羟基-3-氧代-4-胆甾烯酸酯、十二烷二酸、2-哌啶酮、5-羟色胺显著降低。KEGG通路富集进一步分析发现，BPD的发生可能与甘油磷脂代谢途径、莽草酸途径生物碱的生物合成、α-亚麻酸代谢、苯丙氨酸代谢和酪氨酸代谢途径等有关。

BPD组PI水平显著升高，可能与肺组织纤维化的发生和发展有关[14]。BPD组PC水平显著降低。PC是PS的主要成分，PC的减少一方面可能由于早产儿早期肺部发育不成熟引起PS原发性合成不足，另外可能与BPD进展中炎症或氧化应激等导致的PS继发性减少有关。PS通过降低肺泡表面张力，维持肺泡的稳定性，减少肺泡反复开放和塌陷导致的机械性损伤，从而降低肺组织的炎症反应和纤维化风险。Akella等[15]的研究证实，PC生物合成的成熟延迟与BPD的发生相关。Cetinkaya等[16]发现给小鼠BPD模型注射PC前体物质可以改善高氧引起的肺损伤，从而达到预防BPD的效果。本研究中，BPD组LPA显著升高。有研究发现早产儿由于内源性抗氧化酶、抗氧化应激系统发育不成熟，暴露于高氧环境时容易产生大量氧自由基，引起氧化应激损伤，导致炎性巨噬细胞表达活性溶血磷脂酶D增多[17-18]，催化LPE、溶血磷脂酰胆碱在细胞外的水解，导致LPA的大量生成[19-20]，本研究结果与之相符。PI、PC、LPA及LPE共同导致了甘油磷脂代谢途径失调，可能为阐明BPD潜在发病机制提供新的靶点。

本研究中，BPD组对苯二甲酸、富马酸水平显著上调。Ishihara等[21]发现对苯二甲酸对小鼠的呼吸系统有显著影响，小鼠暴露于对苯二甲酸后，气道阻力显著增加，同时伴随肺部炎症和中性粒细胞浸润，影响肺部的正常发育。Zecchini等[22]在小鼠动物模型中发现富马酸的积累会导致线粒体损伤，致使衍生于线粒体小囊泡中的线粒体DNA释放，从而引发炎症和免疫反应，可能与BPD的发生有关。

本研究中，7α-羟基-3-氧代-4-胆甾烯酸酯在BPD组显著下降，AUC达到0.863，为最有预测价值的生物标志物。该物质作为胆固醇衍生物，是胆汁酸合成过程中的关键中间体，主要通过氧甾醇7α羟化酶催化27-羟基胆固醇生成；其水平下降可能导致肝X受体信号通路下调[23]。Ma等[24]研究发现对BPD大鼠使用肝X受体激动剂可恢复受损的肺泡结构并减少肺泡上皮Ⅱ型细胞凋亡。因此，7α-羟基-3-氧代-4-胆甾烯酸酯水平的下调可能导致肺泡结构受损和Ⅱ型肺泡上皮细胞凋亡，可能影响BPD的发生。

另外，本研究发现甘油磷脂代谢、初级胆汁酸代谢和次级胆汁酸代谢途径可能影响BPD患儿的近期预后。You等[9]对30例BPD早产儿PMA 36周时血浆样本进行靶向组学分析发现，胆汁酸（鹅去氧胆酸、脱氢石胆酸）对2岁内因呼吸道疾病再入院有较强的预测价值，提示胆汁酸代谢可能也影响到远期呼吸预后。

本研究的局限性：（1）仅基于PMA 36周单次血清样本分析，缺乏多时间点动态监测，无法评估BPD代谢组学的时序变化。（2）胎龄限于28~32周，未涵盖<28周超早产儿，后续将补充分析。（3）本次采用的非靶向代谢组学方法，结果只是相对定量，需通过靶向定量以及高氧早产鼠模型验证差异代谢物在BPD中的直接作用。

综上所述，本研究发现13种血清差异代谢物可能成为BPD潜在生物标志物，主要涉及5个代谢通路。其中甘油磷脂代谢不仅影响BPD的发生，还与BPD患儿近期呼吸不良结局有关。

志谢：感谢首都医科大学附属北京儿童医院新生儿中心黑明燕教授对论文修改的指导。

作者贡献声明：吴彦彦负责研究设计、数据采集分析及论文撰写；卜琪琪、王馨负责数据采集整理分析；李涛、吴红燕负责数据审核、论文修改；康乐、王颍源、刘大鹏、郭静、王彩君负责数据采集；康文清负责研究设计、研究指导、论文修改、经费支持。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Lui K, Lee SK, Kusuda S, et al. Trends in outcomes for neonates born very preterm and very low birth weight in 11 high-income countries[J]. J Pediatr, 2019, 215: 32-40.e14. PMID: 31587861.

DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.020.

[2] 蒋思远, 杨传忠, 田秀英, 等. 中国新生儿协作网出生胎龄22~25周超早产儿出院预后及治疗现状[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(1): 22-28. PMID: 38154973. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231017-00296.

[3] Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes[J]. J Clin Med, 2017, 6(1): 4. PMID: 28067830. PMCID: PMC5294957. DOI: 10.3390/jcm6010004.

[4] 宋媛媛, 祁增华, 蔡宗苇. 多组学质谱分析技术在化学暴露组研究中的应用[J]. 色谱, 2024, 42(2): 120-130. PMID: 38374592. PMCID: PMC10877483. DOI: 10.3724/SP.J.1123.2023.10001.

[5] 肖吉英, 何静, 黄淑敏, 等. 代谢组学在儿童支气管哮喘中的应用研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(9): 960-963. PMID: 36038313. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220613-00546.

[6] 黄锐, 纪翔, 熊丹. 代谢组学技术在恶性肿瘤诊疗研究中的进展及应用[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(11): 854-857. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.11.11.

[7] Baraldi E, Giordano G, Stocchero M, et al. Untargeted metabolomic analysis of amniotic fluid in the prediction of preterm delivery and bronchopulmonary dysplasia[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164211. PMID: 27755564. PMCID: PMC5068788. DOI: 10.1371/journal.pone.0164211.

[8] Rüdiger M, von Baehr A, Haupt R, et al. Preterm infants with high polyunsaturated fatty acid and plasmalogen content in tracheal aspirates develop bronchopulmonary dysplasia less often [J]. Crit Care Med, 2000, 28(5): 1572-1577. PMID: 10834714. DOI: 10.1097/00003246-200005000-00052.

[9] You Y, Wang L, Liu C, et al. Early metabolic markers as predictors of respiratory complications in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. Early Hum Dev, 2024, 190: 105950. PMID: 38301336. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2024.105950.

[10] 刘颖, 张双船. 代谢组学筛选支气管肺发育不良新的生物标志物研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(3): 178-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.03.008.

[11] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop [J]. J Pediatr, 2018, 197: 300-308. PMID: 29551318. PMCID: PMC5970962. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.

[12] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

[13] Zhou X, Zhang J, Hu F, et al. Non-targeted metabolomics reveals the effects of fermented methods on the flavor, quality, and metabolites of whipping cream[J]. Food Chem X, 2025, 27: 102376. PMID: 40191846. DOI: 10.1016/j.fochx.2025.102376.

[14] Xu Y, Wang X, Han D, et al. Revealing the mechanism of Jiegeng decoction attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via PI3K/Akt signaling pathway based on lipidomics and transcriptomics[J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154207. PMID: 35660351. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154207.

[15] Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders[J]. Indian J Exp Biol, 2013, 51 (1): 5-22. PMID: 23441475.

[16] Cetinkaya M, Cansev M, Kafa IM, et al. Cytidine 5'-diphosphocholine ameliorates hyperoxic lung injury in a neonatal rat model[J]. Pediatr Res, 2013, 74(1): 26-33. PMID: 23598810. DOI: 10.1038/pr.2013.68.

[17] Oikonomou N, Mouratis MA, Tzouvelekis A, et al. Pulmonary autotaxin expression contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 47(5): 566-574. PMID: 22744859. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0004OC.

[18] Kim SJ, Howe C, Mitchell J, et al. Autotaxin loss accelerates intestinal inflammation by suppressing TLR4-mediated immune responses[J]. EMBO Rep, 2020, 21(10): e49332. PMID: 32875703. PMCID: PMC7534615. DOI: 10.15252/embr.201949332.

[19] 王芳, 陈曦. 溶血磷脂酸信号在心血管疾病中的作用及潜在临床应用价值[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(7): 782-789. PMID: 37460435. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230519-00287.

[20] Ntatsoulis K, Karampitsakos T, Tsitoura E, et al. Commonalities between ARDS, pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential of autotaxin as a therapeutic target[J]. Front Immunol, 2021, 12: 687397. PMID: 34671341. PMCID: PMC8522582. DOI: 10.3389/fimmu.2021.687397.

[21] Ishihara Y, Kajino M, Iwamoto Y, et al. Impact of artificial sunlight aging on the respiratory effects of polyethylene terephthalate microplastics through degradation-mediated terephthalic acid release in male mice[J]. Toxicol Sci, 2025, 203 (2): 242-252. PMID: 39656800. DOI: 10.1093/toxsci/kfae135.

[22] Zecchini V, Paupe V, Herranz-Montoya I, et al. Fumarate induces vesicular release of mtDNA to drive innate immunity[J]. Nature, 2023, 615(7952): 499-506. PMID: 36890229. PMCID: PMC10017517. DOI: 10.1038/s41586-023-05770-w.

[23] Ma Y, Zhang Y, Li R, et al. Mechanism of taurine reducing inflammation and organ injury in sepsis mice[J]. Cell Immunol, 2022, 375: 104503. PMID: 35421705. DOI: 10.1016/j.cellimm.2022.104503.

[24] Ma Y, Wang Y, Xie A, et al. Activation of LXR signaling ameliorates apoptosis of alveolar epithelial cells in bronchopulmonary dysplasia[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 399. PMID: 39511537. PMCID: PMC11545640. DOI: 10.1186/s12931-024-03031-6.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）