

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.035

## 早产儿支气管肺发育不良的影响因素及血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 检测的临床意义\*

袁二伟 曲海新 王玲玲 赵美林 赵文慧 张雅静

(河北北方学院附属第一医院新生儿科 河北 张家口 075000)

**摘要 目的:**探讨早产儿支气管肺发育不良(BPD)的影响因素及血清基质金属蛋白酶-16(MMP-16)、核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)检测的临床意义。**方法:**前瞻性选取 2014 年 8 月~2019 年 2 月期间我院收治的早产儿 196 例,将早产儿根据是否发生 BPD 分为无 BPD 组( $n=109$ )和 BPD 组( $n=87$ )。将 BPD 组根据校正胎龄 36 周或出院时是否需氧分为轻度 BPD 组( $n=28$ )、中度 BPD 组( $n=30$ )、重度 BPD 组( $n=29$ )。采用酶联免疫吸附法检测血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平,采用 Pearson 相关性分析 MMP-16 与 NF- $\kappa$ B 的关系,采用多因素 Logistic 回归分析早产儿 BPD 的影响因素。**结果:**随着 BPD 病情严重程度的增加,血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平呈不断升高趋势( $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析可得,MMP-16 与 NF- $\kappa$ B 呈正相关( $P<0.05$ )。单因素分析结果显示,早产儿 BPD 的发生与出生体质量、胎龄、有无羊水污染、孕妇有无妊娠期高血压、有无早产儿呼吸窘迫综合征、使用或未使用肺表面活性物质、有无肺出血、闭合或未闭合动脉导管、有无机械通气、是否吸入氧浓度 $>40\%$ 有关( $P<0.05$ ),而与性别、胎膜早破史无关( $P>0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,胎龄为 28~31 周、动脉导管未闭合、使用肺表面活性物质、机械通气、羊水污染、出生体质量为 1000~1500 g 均是早产儿 BPD 发生的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**早产儿 BPD 体内血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平呈异常升高,可能参与着疾病的发生、发展,BPD 与多种因素息息相关,可采取积极的预防措施以减少 BPD 的发生。

**关键词:**早产儿;支气管肺发育不良;影响因素;基质金属蛋白酶-16;核因子  $\kappa$ B

**中图分类号:**R722 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)03-561-04

## Influencing Factors of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants and Clinical Significance of Serum MMP-16 and NF- $\kappa$ B Detection\*

YUAN Er-wei, QU Hai-xin, WANG Ling-ling, ZHAO Mei-lin, ZHAO Wen-hui, ZHANG Ya-jing

(Department of Neonatology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the influencing factors of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants and the clinical significance of detection of matrix Metalloproteinase-16 (MMP-16) and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in serum. **Methods:** Prospective selection of 196 cases of premature infants who were admitted to our hospital from August 2014 to February 2019, Premature infants were divided into non-BPD group ( $n=109$ ) and BPD group ( $n=87$ ) according to whether BPD occurred or not. The BPD group was divided into mild BPD group ( $n=28$ ), moderate BPD group ( $n=30$ ) and severe BPD group ( $n=29$ ) according to the corrected gestational age of 36 weeks or whether oxygen demand was present at discharge. Serum levels of MMP-16 and NF- $\kappa$ B were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, the relationship between MMP-16 and NF- $\kappa$ B was analyzed by Pearson correlation analysis, and the influencing factors of BPD in premature infants were analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Results:** With the increase of the severity of BPD, the levels of serum MMP-16 and NF- $\kappa$ B increased ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that MMP-16 was positively correlated with NF- $\kappa$ B( $P<0.05$ ). Univariate analysis showed that the occurrence of BPD in premature infants were related to birth weight, gestational age, amniotic fluid contamination, pregnant women with or without gestational hypertension, yes or no respiratory distress syndrome of premature infants, use or non-use of pulmonary surfactant, yes or no pulmonary hemorrhage, closed or unclosed ducts of arteries, yes or no mechanical ventilation, whether or not inhalation of oxygen concentration $>40\%$  ( $P<0.05$ ). It was not related to gender and the history of premature rupture of membranes ( $P>0.05$ ). Logistic regression analysis showed that gestational age of 28-31 weeks, unclosed ducts of arteries, use of pulmonary surfactant, mechanical ventilation, amniotic fluid contamination and body mass of 1000-1500 g were independent related factors of BPD in premature infants ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The serum levels of MMP-16 and NF- $\kappa$ B in premature infants with BPD are abnormally elevated, which may be involved in the occurrence and development of the disease. Clinical data confirm that BPD is closely related to many factors, and positive measures can be taken to prevent and reduce the occurrence of BPD.

\* 基金项目:河北省医学科学研究重点项目(20180852)

作者简介:袁二伟(1982-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:新生儿疾病,E-mail: vudt72@163.com

(收稿日期:2019-06-20 接受日期:2019-07-13)

**Key words:** Premature infants; Bronchopulmonary dysplasia; Influencing factors; Matrix metalloproteinase-16; Nuclear factor  $\kappa$ B

**Chinese Library Classification(CLC):** R722 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)03-561-04

## 前言

随着围生医学及新生儿重症监护的发展,早产儿的救治率逐步提升,但随之而来的早产儿并发症发生率也相应升高<sup>[1,2]</sup>。支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)为早产儿常见并发症,临床表现为呼吸困难、呼吸道反复感染以及喘鸣等症状,也是早产儿最主要的死亡原因<sup>[3,4]</sup>。因此,有效防治早产儿 BPD 对提高围生儿的安全性,改善早产儿的预后具有重要的意义。基质金属蛋白酶-16(Matrix metalloproteinase-16, MMP-16)作为基质金属蛋白酶家族成员之一,可影响肺泡和气管的发育,致使 BPD 的产生<sup>[5]</sup>。核因子  $\kappa$ B(Nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)作为重要的炎症转录因子,可使基质金属蛋白酶上调,参与免疫、炎症反应,促使细胞分化及凋亡<sup>[6]</sup>。现临床有关 MMP-16、NF- $\kappa$ B 与早产儿 BPD 的具体关系尚不十分明确,且目前对于 BPD 的高危因素等也报道不一,鉴于此,本研究通过分析早产儿 BPD 的影响因素及血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 检测的临床意义,旨在进一步了解、认识早产儿 BPD,以期减少和避免 BPD 的发生。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性选取 2014 年 8 月~2019 年 2 月期间我院收治的早产儿 196 例,纳入标准:(1)出生 24 h 内、胎龄 $\leq$ 35 周;(2)早产儿家属知情本次研究且签署同意书。排除标准:(1)合并先天性疾病者;(2)因各种原因入院后不久即吸氧放弃治疗或死亡的早产儿。将早产儿根据是否发生 BPD 分为无 BPD 组( $n=109$ )和 BPD 组( $n=87$ ),其中无 BPD 组男 64 例,女 45 例,胎龄 28~35 周,平均( $31.29 \pm 1.19$ )周;出生体质量 1100~2000 g,平均( $1638.46 \pm 120.46$ )g。BPD 组男 53 例,女 34 例,胎龄 29~35 周,平均( $31.27 \pm 1.21$ )周;出生体质量 1000~2000 g,平均( $1632.00 \pm 96.48$ )g。无 BPD 组与 BPD 组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。将 BPD 组根据校正胎龄 36 周或出院时是否需氧分为轻度 BPD 组( $n=28$ )、中度 BPD 组( $n=30$ )、重度

BPD 组( $n=29$ )。本次研究已获取我院伦理学委员会批准进行。

### 1.2 BPD 诊断标准以及病情判定标准

BPD 诊断标准参考美国国家儿童卫生与人类发育研究机构,国家心脏、肺和血液研究所以及少见疾病委员会联合举办的 BPD 研讨会制定的标准:新生儿持续用氧 $>28$  d,肺部放射学呈异常表现<sup>[7]</sup>。根据校正胎龄 36 周或出院时是否需氧分为:未用氧(轻度);吸入氧体积分数( $\text{FiO}_2$ ) $<30\%$ (中度); $\text{FiO}_2 \geq 30\%$ 或需机械通气(重度)。

### 1.3 方法

**1.3.1 血清学指标检测** 采集所有早产儿的肘静脉血 4 mL,室温下静置 0.5 h,3300 r/min 离心 12 min,离心半径 8 cm,置于 $-30^\circ\text{C}$ 冰箱内保存待测。血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平检测采用酶联免疫吸附法,试剂盒购自上海恒远生化试剂有限公司,按试剂盒说明书进行操作。

**1.3.2 临床资料收集** 收集并记录所有早产儿的性别、出生体质量、胎龄、有无胎膜早破史、有无羊水污染、孕母有无妊娠期高血压、有无早产儿呼吸窘迫综合征、肺表面活性物质使用情况(使用或未使用)、有无肺出血、动脉导管情况(闭合或未闭合)、有无机械通气、是否吸入氧浓度 $>40\%$ 等资料。

### 1.4 统计学方法

使用 Epidata3.2 软件对数据进行双录入,交叉核对无误,即可导入 SPSS26.0 统计软件。采用( $\bar{x} \pm s$ )描述计量资料,组间比较行 LSD-t 检验,多组比较行 F 检验。采用率(%)描述计数资料,行  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关性分析 MMP-16 与 NF- $\kappa$ B 的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析早产儿 BPD 的影响因素。检验标准设置为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 各组早产儿血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平比较

轻度 BPD 组、中度 BPD 组、重度 BPD 组的血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平均高于无 BPD 组( $P<0.05$ );随着 BPD 病情严重程度的增加,血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平呈不断升高趋势( $P<0.05$ );详见表 1。

表 1 各组早产儿血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum levels of MMP-16 and NF- $\kappa$ B in premature infants of each group( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups             | n   | MMP-16(ng/mL)                     | NF- $\kappa$ B(ng/mL)           |
|--------------------|-----|-----------------------------------|---------------------------------|
| Non-BPD group      | 109 | 48.35 $\pm$ 10.66                 | 15.26 $\pm$ 2.64                |
| Mild BPD group     | 28  | 59.46 $\pm$ 12.41 <sup>a</sup>    | 23.46 $\pm$ 3.52 <sup>a</sup>   |
| Moderate BPD group | 30  | 73.48 $\pm$ 11.78 <sup>ab</sup>   | 32.26 $\pm$ 4.13 <sup>ab</sup>  |
| Severe BPD group   | 29  | 107.27 $\pm$ 14.69 <sup>abc</sup> | 51.95 $\pm$ 5.02 <sup>abc</sup> |
| F                  | -   | 39.624                            | 52.481                          |
| P                  | -   | 0.000                             | 0.000                           |

Note: Compared with non-BPD group, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; compared with mild BPD group, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; compared with moderate BPD group, <sup>c</sup> $P<0.05$ .

### 2.2 早产儿 BPD 血清 MMP-16 与 NF- $\kappa$ B 的相关性分析

Pearson 相关性分析可得, MMP-16 与 NF- $\kappa$ B 呈正相关

( $r=0.493$ ,  $P=0.018$ )。

### 2.3 早产儿 BPD 影响因素的单因素分析

单因素分析结果显示,早产儿 BPD 的发生与出生体质量、胎龄、有无羊水污染、孕母有无妊娠期高血压、有无早产儿呼吸

窘迫综合征、使用或未使用肺表面活性物质、有无肺出血、闭合或未闭合动脉导管、有无机械通气、是否吸入氧浓度 $>40\%$ 有关( $P<0.05$ ),而与性别、胎膜早破史无关( $P>0.05$ );详见表 2。

表 2 早产儿 BPD 影响因素的单因素分析 [n(%)]

Table 2 Single factor analysis of influencing factors of BPD in premature infants[n(%)]

| Features                                              |           | Non-BPD group<br>(n=109) | BPD group(n=87) | $\chi^2$ | P     |
|-------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|-----------------|----------|-------|
| Gender                                                | Male      | 64(58.72)                | 53(60.92)       | 0.102    | 0.755 |
|                                                       | Female    | 45(41.28)                | 34(39.08)       |          |       |
| Birth weight(g)                                       | 1000~1500 | 23(21.10)                | 59(67.82)       | 43.386   | 0.000 |
|                                                       | $>1500$   | 86(78.90)                | 28(32.18)       |          |       |
| Gestational age(weeks)                                | 28~31     | 38(34.86)                | 61(70.11)       | 24.057   | 0.000 |
|                                                       | 32~35     | 71(65.14)                | 26(29.89)       |          |       |
| History of premature rupture<br>of membranes          | Yes       | 36(33.03)                | 24(27.59)       | 0.674    | 0.412 |
|                                                       | No        | 73(66.97)                | 63(72.41)       |          |       |
| Amniotic fluid contamination                          | Yes       | 29(26.61)                | 46(52.87)       | 14.135   | 0.000 |
|                                                       | No        | 80(73.39)                | 41(47.13)       |          |       |
| Pregnant women gestational<br>hypertension            | Yes       | 41(37.61)                | 52(59.77)       | 9.528    | 0.002 |
|                                                       | No        | 68(62.39)                | 35(40.23)       |          |       |
| Respiratory distress syndrome<br>of premature infants | Yes       | 40(36.70)                | 51(59.24)       | 9.356    | 0.002 |
|                                                       | No        | 69(69.30)                | 36(41.38)       |          |       |
| Pulmonary surfactant                                  | Use       | 42(38.53)                | 61(70.11)       | 19.353   | 0.000 |
|                                                       | Non-use   | 67(61.47)                | 26(29.89)       |          |       |
| Pulmonary hemorrhage                                  | Yes       | 26(23.85)                | 49(56.32)       | 21.593   | 0.000 |
|                                                       | No        | 83(76.15)                | 38(43.68)       |          |       |
| Duit of arteries                                      | Close     | 72(66.06)                | 35(40.23)       | 13.029   | 0.000 |
|                                                       | Unclosed  | 37(33.94)                | 52(59.77)       |          |       |
| Mechanical ventilation                                | Yes       | 23(21.10)                | 51(58.62)       | 28.982   | 0.000 |
|                                                       | No        | 86(78.90)                | 36(41.38)       |          |       |
| Inhalation of oxygen<br>concentration $>40\%$         | Yes       | 34(31.19)                | 52(59.77)       | 16.038   | 0.000 |
|                                                       | No        | 75(68.81)                | 35(40.23)       |          |       |

### 2.4 早产儿 BPD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 BPD 为因变量,表 2 中  $P<0.05$  的指标为自变量,行多因素 Logistic 回归分析。回归结果显示,胎龄为 28~31

周、使用肺表面活性物质、机械通气、动脉导管未闭合、羊水污染、出生体质量为 1000~1500 g 均是早产儿 BPD 发生的独立危险因素( $P<0.05$ ),详见表 3。

表 3 早产儿 BPD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of BPD influencing factors in premature infants

| Factors                        | Regression<br>coefficient | Standard error | Wald $\chi^2$ | P     | OR    | 95% confidence<br>interval |
|--------------------------------|---------------------------|----------------|---------------|-------|-------|----------------------------|
| Gestational age of 28-31 weeks | 1.498                     | 0.346          | 17.193        | 0.000 | 4.508 | 2.901~9.136                |
| Use of pulmonary surfactant    | 0.473                     | 0.110          | 4.393         | 0.024 | 1.634 | 1.593~2.314                |
| Mechanical ventilation         | 0.621                     | 0.198          | 5.691         | 0.021 | 2.163 | 1.618~2.453                |
| Unclosed ducts of arteries     | 0.738                     | 0.206          | 6.973         | 0.017 | 2.442 | 1.479~2.942                |
| Amniotic fluid contamination   | 0.862                     | 0.221          | 7.394         | 0.013 | 2.859 | 2.325~4.848                |
| Body mass of 1000-1500 g       | 0.934                     | 0.268          | 8.738         | 0.007 | 3.371 | 2.783~6.925                |

### 3 讨论

人类肺的发育一般在孕 26 周时刚完成小管化,此时的人类其囊泡尚无肺泡结构,尚需 4~6 周才能发育完善,而在此期间外界各种刺激均可造成肺发育受阻<sup>[8,9]</sup>。早产儿由于胎龄较小,肺发育及呼吸功能生理性尚不十分成熟,加之早产儿呼吸中枢调节功能亦不成熟,以上均可促使 BPD 的发生、发展<sup>[10,11]</sup>。由于 BPD 是影响早产儿生长发育以及生活质量的重要原因,甚至已成为危害早产儿生命的首要疾病,鉴于 BPD 所带来的严重后果,早期识别影响 BPD 发生的主要因素,并对这些因素进行积极的干预,可有效降低早产儿 BPD 的发病率<sup>[12,13]</sup>。

BPD 是早产儿呼吸系统严重并发症,因其差异较大的诊断标准及大样本资料缺乏,致使其具体发病机制迄今尚未十分明确。BPD 的发病与遗传易感性和环境因素关系极为密切,MMP-16 为膜型基质金属蛋白酶,其过度表达可破坏肺泡基底膜,降解细胞外基质,增加肺渗透性<sup>[14,15]</sup>。既往研究表明<sup>[16]</sup>,MMP-16 可使早产儿感染风险增加,导致支气管和肺泡发育障碍。可见 MMP-16 在 BPD 的病情进展中可能参与重要作用。NF- $\kappa$ B 是信号传导途径的枢纽,调控与细胞有关的生理、病理过程,并上调多种细胞因子如白介素 -6、肿瘤坏死因子 - $\alpha$ 、基质金属蛋白酶以及血管内皮生长因子的表达<sup>[17,18]</sup>。本次研究中,早产儿 BPD 其血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平高于无 BPD 的早产儿,且随着 BPD 病情严重程度的增加,血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平呈不断升高趋势,可见血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平与 BPD 病情严重程度息息相关,MMP-16 可通过使细胞外基质特异性降解,使其成熟,参与肺发育,而 NF- $\kappa$ B 可通过调控 MMP-16 等相关细胞因子水平而参与肺发育<sup>[19,20]</sup>。进一步相关性分析结果显示,MMP-16 与 NF- $\kappa$ B 呈正相关,可见临床可能通过检测上述两指标的水平变化,有助于及早发现 BPD 并进行相应的干预治疗。

本文中单因素分析结果表明早产儿 BPD 的发生是多种因素共同作用的结果,而多因素 Logistic 回归分析结果显示,胎龄为 28~31 周、使用肺表面活性物质、机械通气、动脉导管未闭合、羊水污染、出生体质量为 1000~1500 g 均是早产儿 BPD 发生的独立危险因素,分析其原因,胎龄越小,出生体质量越低,胎儿肺成熟程度越差<sup>[21,22]</sup>;黄静兰<sup>[23]</sup>等人研究表明,胎龄本身是 BPD 发生的高危因素,与本次研究中认为胎龄越小 BPD 发生率越高的结果基本一致。羊水污染可导致早产儿缺氧或吸入性肺炎的发生,增加 BPD 发生风险<sup>[24,25]</sup>;动脉导管未闭合的生理病理变化为肺循环、左心房、左心室血流量增加以及体循环血流量不足,故而易引发 BPD<sup>[26]</sup>;由于早产儿出生后肺部对外界刺激较敏感,使用肺表面活性物质、机械通气均可引起肺组织的不同程度的二次损伤,进而产生氧化应激和炎症反应,进一步损害早产儿呼吸功能,诱发 BPD<sup>[27,29]</sup>。而李春杰等人<sup>[30]</sup>的研究却认为,产后应用肺表面活性物质对 BPD 的发生率无明显影响,可能是由于本研究样本量不足,加之患儿之间存在个体性差异所致。临床可考虑通过结合上述影响因素,开展针对性的干预,以减少早产儿 BPD 的发生风险。

综上所述,早产儿 BPD 体内血清 MMP-16、NF- $\kappa$ B 水平呈异常升高,可能参与了疾病的发生、发展,胎龄为 28~31 周、动

脉导管未闭合、使用肺表面活性物质、机械通气、羊水污染、出生体质量为 1000~1500 g 均是影响 BPD 发生的主要危险因素,应在临床上引起足够重视。

### 参考文献(References)

- [1] Sabatelli D, Milet B, Mena P, et al. Growth restriction increases the risk of bronchopulmonary dysplasia, death, and sepsis in twins of 30 weeks or less of gestation[J]. *Rev Chil Pediatr*, 2019, 90(1): 36-43
- [2] Endesfelder S, Strauß E, Scheuer T, et al. Antioxidative effects of caffeine in a hyperoxia-based rat model of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 88
- [3] Anderson C, Hillman NH. Bronchopulmonary Dysplasia: When the Very Preterm Baby Comes Home[J]. *Mo Med*, 2019, 116(2): 117-122
- [4] Chen X, Li H, Qiu X, et al. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 138
- [5] Zhang WL, Chen YF, Meng HZ, et al. Role of miR-155 in the regulation of MMP-16 expression in intervertebral disc degeneration [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(6): 1323-1334
- [6] Lu Q, Ma Z, Ding Y, et al. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF- $\kappa$ B/p65 regulatory axis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2145
- [7] 黄智峰, 李欢, 黄鹏, 等. 早期雾化吸入布地奈德预防极低出生体质量儿支气管肺发育不良 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(2): 117-119
- [8] 程宇, 尹晓清, 程良昊, 等. 单孔电视胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的效果及对血清 EGFR、VEGF 水平及免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(4): 725-728, 782
- [9] 万华靖, 石芳. 肺发育与相关疾病机制研究进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(16): 1201-1204
- [10] Isaacs D. Corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Paediatr Child Health*, 2019, 55(5): 607-608
- [11] Jung YH, Jang J, Kim HS, et al. Respiratory severity score as a predictive factor for severe bronchopulmonary dysplasia or death in extremely preterm infants[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 121
- [12] Mandell EW, Kratimenos P, Abman SH, et al. Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia[J]. *Clin Perinatol*, 2019, 46(2): 291-310
- [13] Tracy MK, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Outcomes of Prematurity [J]. *Pediatr Ann*, 2019, 48 (4): e148-e153
- [14] Montigaud Y, Périnel S, Dubus JC, et al. Development of an ex vivo respiratory pediatric model of bronchopulmonary dysplasia for aerosol deposition studies[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5720
- [15] Liu J, van Mil A, Aguor EN, et al. MiR-155 inhibits cell migration of human cardiomyocyte progenitor cells (hCMPCs) via targeting of MMP-16[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(10): 2379-2386
- [16] 朱章华, 唐炜, 高楚楚, 等. 早产儿血清中 MMP-16 和 NF- $\kappa$ B 表达水平及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(26): 4487-4488
- [17] Zhang ZM, Wang YC, Chen L, et al. Protective effects of the suppressed NF- $\kappa$ B/TLR4 signaling pathway on oxidative stress of lung tissue in rat with acute lung injury [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(5): 265-276

(下转第 557 页)

## 参考文献(References)

- [1] 王璐, 陈莉. 多普勒超声在早期活动性中轴型脊柱关节病中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(8): 1256-1259
- [2] 冯冠, 吴海华. 中轴型脊柱关节炎血清生物标志物的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(6): 660-664
- [3] 高冠民, 李芝洵, 郑晓龙, 等. 选择性环加氧酶 2 抑制剂对中轴型脊柱关节炎血清 DKK1 和硬化蛋白水平的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(3): 158-164
- [4] 郑西希, 郑文洁, 张奉春. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的 IV 期多中心开放临床试验[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(11): 730-733
- [5] Rudwaleit M. Fibromyalgia is not axial spondyloarthritis: Towards an appropriate use of the ASAS classification criteria for axial SpA[J]. Rheumatology, 2018, 57(9): 1510-1512
- [6] 李东旭, 徐胜前, 吴颖, 等. ASDAScrp 和 BASDAI 在脊柱关节病患者病情活动评估中的差异及临床意义[J]. 中华全科医学, 2017, 15(1): 10-12
- [7] 文琼芳, 杨金水, 冀肖健, 等. SF-36 量表和临床评价指标在强直性脊柱炎队列研究中的应用价值[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(9): 681-684
- [8] 朱黎敏, 徐胜前, 龚勤, 等. 强直性脊柱炎和放射学阴性的脊柱关节病患者临床及实验室特征比较[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(3): 156-161
- [9] 李艳敏, 郑晓龙, 江东彬, 等. 应用 SF-36 量表评估中轴型 SpA 患者非甾体抗炎药治疗后生活质量变化[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(7): 1062-1067
- [10] 吴颖, 徐胜前, 齐姝, 等. 缓解期中轴型脊柱关节病患者亚临床炎症发生情况的分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(5): 354-357
- [11] 高冠民, 张蕾蕾, 郑晓龙, 等. 艾瑞昔布和塞来昔布治疗中轴型脊柱关节炎的随机平行对照研究[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(3): 269-276
- [12] 张兰玲, 高颖, 刘兴振, 等. 依那西普治疗中轴脊柱关节炎停药后复发因素的分析[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(10): 120-125
- [13] Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort [J]. Arthritis Research & Therapy, 2016, 18(1): 71
- [14] 王东昌, 王玲娣, 王玲娇, 等. 艾瑞昔布联合洛铂对人肺癌裸鼠移植瘤生长及淋巴结转移的抑制作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(5): 340-345
- [15] 尹立, 肖衡, 王立, 等. 中轴型脊柱关节炎患者脊柱 MRI 病变临床指标及相关性探讨[J]. 西部医学, 2016, 28(8): 1078-1081
- [16] 宋颖钰, 崔阳, 张晓, 等. 肿瘤坏死因子抑制剂减量维持治疗脊柱关节炎患者关节病变的初步研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(11): 724-731
- [17] 张蕾蕾, 郑晓龙, 鹿莉, 等. 非甾体类抗炎药对中轴型脊柱关节炎血清血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白-2 影响研究[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(9): 830-835
- [18] Ghosh N, Ruderman E M. Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance [J]. Arthritis Research & Therapy, 2017, 19(1): 286
- [19] 熊为, 丁金玉, 张劲松, 等. 血府逐瘀汤对股骨颈骨折患者 TGF- $\beta$ 、VEGF 及 BMP-2 表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(5): 901-903
- [20] 邱恩锋, 张晓晶, 商冠宁, 等. 人参皂苷对骨肉瘤患者血清 VEGF 及 TSGF 水平的影响及临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(6): 1067-1069
- [21] Zarei A, Hulley P A, Sabokbar A, et al. Co-expression of DKK-1 and Sclerostin in Subchondral Bone of the Proximal Femoral Heads from Osteoarthritic Hips [J]. Calcified Tissue International, 2017, 100(6): 609-618
- [22] KEAT, Andrew C S. Axial Spondyloarthritis Flares - Whatever They Are[J]. The Journal of Rheumatology, 2017, 44(4): 401-403
- [23] 杨文雪, 阎小萍, 金玥, 等. 补肾强督方对 DBA/1 小鼠组织形态学及 Wnt 通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 94-100.
- [24] Zhang S, Zhang Y, Liu P. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis [J]. Clinical Rheumatology, 2016, 35(1): 151-158
- [25] 胡曦丹, 王卓. 选择性环加氧酶-2(COX-2)非甾体抗炎药的安全性与有效性[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(2): 81-85
- (上接第 564 页)
- [18] Cai X, Chen Y, Xie X, et al. Astaxanthin prevents against lipopolysaccharide-induced acute lung injury and sepsis via inhibiting activation of MAPK/NF- $\kappa$ B [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(3): 1884-1894
- [19] Szymura SJ, Zaemes JP, Allison DF, et al. NF- $\kappa$ B upregulates glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2 to promote migration in non-small cell lung cancer[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 24
- [20] Hu Y, Wei M, Niu Q, et al. Grape seed proanthocyanidin extract alleviates arsenic-induced lung damage through NF- $\kappa$ B signaling[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2019, 244(3): 213-226
- [21] McKinney RL, Shukla K, Daigle K, et al. The BIT: S (Bronchopulmonary Dysplasia Interdisciplinary Team: Severe) Initiative at Women and Infants Hospital of Rhode Island[J]. R I Med J (2013), 2019, 102(3): 22-25
- [22] Wang C, Zhu B, Chen M, et al. Revealing hub pathway cross-talk for premature newborns with bronchopulmonary dysplasia by the integration of pathway analysis and Monte Carlo Cross-Validation [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 2715-2719
- [23] 黄静兰, 王华, 唐军, 等. 不同胎龄早产儿支气管肺发育不良的影响因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(14): 1073-1075
- [24] 芦红茹, 张晓燕, 马小宁, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征并发支气管肺发育不良相关影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(11): 1203-1205
- [25] 赵捷, 杨传忠. 超早产儿发生支气管肺发育不良的影响因素[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(11): 824-828
- [26] 李燕, 韦秋芬, 潘新年, 等. 早产儿支气管肺发育不良严重程度的影响因素[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1014-1018
- [27] 梁莹莹, 邹卉, 韩梅盈, 等. 不同分度早产儿支气管肺发育不良临床特点比较[J]. 山东医药, 2016, 56(1): 52-54
- [28] 刘国瑞, 麻洁心, 毛健, 等. 极低及超低出生体重儿支气管肺发育不良的影响因素[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(10): 794-798
- [29] 张林, 杨晓燕, 石晶, 等. 极低出生体重儿支气管肺发育不良影响因素分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(5): 518-523
- [30] 李春杰, 肖志辉. 极低体质量早产儿支气管肺发育不良的发生率及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(10): 1165-1167, 1171