

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.013

论著·临床

血清 IL-1 β 、vWF、HMGB1 与新生儿持续性肺动脉高压病情及预后的关系

杨海娟,段劲松,张梦华,许泽辉,梁中信,陈霞

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(20190119);廊坊市科学技术研究与发展计划(2016013180)

作者单位:065800 河北省廊坊市人民医院儿一科(杨海娟、许泽辉、梁中信、陈霞),放射科(段劲松),超声科(张梦华)

通信作者:陈霞,E-mail:chenxia1138@163.com

【摘要】目的 分析血清白介素-1 β (IL-1 β)、血管性血友病因子(vWF)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)与新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)病情及预后的关系。**方法** 选取2016年12月—2021年11月河北省廊坊市人民医院儿一科收治的PPHN患儿121例为PPHN组,根据病情严重程度分为轻度37例、中度41例、重度43例,根据预后情况分为预后不良亚组33例和预后良好亚组88例,另选取同期健康新生儿44例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清IL-1 β 、vWF、HMGB1水平。采用Spearman相关性分析PPHN患儿血清IL-1 β 、vWF、HMGB1水平与肺动脉收缩压/收缩压(SPAP/SBP)的相关性,多因素Logistic回归分析PPHN患儿预后不良的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清IL-1 β 、vWF、HMGB1水平对PPHN患儿预后不良的预测价值。**结果** 与健康对照组比较,PPHN组血清IL-1 β 、vWF、HMGB1水平升高[$t(U) = 12.456, 32.373, 9.809, P$ 均 < 0.001]。轻度、中度、重度患儿血清IL-1 β 、vWF、HMGB1水平依次升高($F = 110.958, 108.337, 80.870, P$ 均 < 0.001)。预后不良亚组宫内窘迫比例、机械通气时间、NO吸入时间、SPAP/SBP、IL-1 β 、vWF、HMGB1水平高于预后良好亚组($P < 0.05$),高频振荡通气比例、氧合指数低于预后良好亚组($P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示,PPHN患儿血清IL-1 β 、vWF、HMGB1水平与SPAP/SBP呈正相关($r_s = 0.644, 0.673, 0.616, P$ 均 < 0.001)。多因素Logistic回归分析显示,高频振荡通气、氧合指数高为PPHN患儿预后不良的独立保护因素[$OR(95\% CI) = 0.823(0.741 \sim 0.914), 0.862(0.808 \sim 0.918)$],机械通气时间、NO吸入时间、SPAP/SBP、IL-1 β 、vWF、HMGB1升高为其独立危险因素[$OR(95\% CI) = 2.559(1.458 \sim 4.490), 1.285(1.084 \sim 1.523), 2.643(1.051 \sim 6.645), 1.246(1.019 \sim 1.524), 1.085(1.006 \sim 1.171), 1.340(1.064 \sim 1.686)$]。ROC曲线分析显示,血清IL-1 β 、vWF、HMGB1水平单独与联合预测PPHN患儿预后不良的AUC分别为0.764、0.763、0.782、0.907,三项联合预测的AUC大于各指标单独预测($Z/P = 3.938 / < 0.001, 3.535 / < 0.001, 3.093 / 0.002$)。**结论** PPHN患儿血清IL-1 β 、vWF、HMGB1水平升高,与PPHN病情严重程度和预后密切相关。

【关键词】 新生儿持续性肺动脉高压;白介素-1 β ;血管性血友病因子;高迁移率族蛋白 B1;预后**【中图分类号】** R563;R722.1**【文献标识码】** A

The relationship between serum IL-1 β , vWF, HMGB1 and neonatal persistent pulmonary hypertension and prognosis Yang Haijuan*, Duan Jinsong, Zhang Menghua, Xu Zehui, Liang Zhongxin, Chen Xia. *Department of Pediatrics, Langfang People's Hospital, Hebei Province, Langfang 065800, China

Corresponding author: Chen Xia, E-mail: chenxia1138@163.com

Funding program: Key Project Plan of Medical Science Research of Hebei Province (20190119); Langfang Science and Technology Research and Development Plan (2016013180)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum interleukin-1 β (IL-1 β), von Willebrand factor (vWF), high mobility group box protein B1 (HMGB1) and the condition and prognosis of neonatal persistent pulmonary hypertension (PPHN). **Methods** From December 2016 to November 2021, 121 children with PPHN who were admitted to the First Department of Pediatrics, Langfang City People's Hospital, Hebei Province were selected as the PPHN group. According to the prognosis, they were divided into a poor prognosis subgroup of 33 cases and a good prognosis subgroup of 88 cases, and 44 healthy neonates during the same period were selected as the healthy control group. Serum IL-1 β , vWF and HMGB1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum IL-1 β , vWF, HMGB1 levels and pulmonary artery systolic blood pressure/systolic blood pressure

(SPAP/SBP) in children with PPHN, and multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in children with PPHN. Characteristic curve (ROC) analysis of the predictive value of serum IL-1 β , vWF and HMGB1 levels for poor prognosis in children with PPHN. **Results** Compared with the healthy control group, the serum levels of IL-1 β , vWF and HMGB1 in the PPHN group were increased [$t(U)$ = 12.456, 32.373, 9.809, all $P < 0.001$]. The serum levels of IL-1 β , vWF, and HMGB1 in children with mild, moderate, and severe cases increased in sequence (F = 110.958, 108.337, 80.870, all $P < 0.001$). The proportion of intrauterine distress, mechanical ventilation time, NO inhalation time, SPAP/SBP, IL-1 β , vWF, and HMGB1 levels in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup ($P < 0.05$), and the proportion of high-frequency oscillatory ventilation and oxygenation index were lower. in the subgroup with good prognosis ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum IL-1 β , vWF and HMGB1 levels in children with PPHN were positively correlated with SPAP/SBP (r_s = 0.644, 0.673, 0.616, all $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high-frequency oscillatory ventilation and high oxygenation index were independent protective factors for poor prognosis in children with PPHN [$OR(95\% CI)$ = 0.823 (0.741 – 0.914), 0.862 (0.808 – 0.918)], mechanical Ventilation time, NO inhalation time, SPAP/SBP, IL-1 β , vWF, HMGB1 increased as independent risk factors [$OR(95\% CI)$ = 2.559(1.458 – 4.490), 1.285(1.084 – 1.523), 2.643(1.051 – 4.490) 6.645), 1.246 (1.019 – 1.524), 1.085 (1.006 – 1.171), 1.340 (1.064 – 1.686)]. ROC curve analysis showed that the AUC of serum IL-1 β , vWF, and HMGB1 levels alone and in combination predicting poor prognosis in children with PPHN were 0.764, 0.763, 0.782, and 0.907, respectively (3.938/ <0.001, 3.535/ <0.001, 3.093/0.002). **Conclusion** Serum levels of IL-1 β , vWF, and HMGB1 in children with PPHN are elevated, which are closely related to the severity and prognosis of PPHN.

【Key words】 Persistent pulmonary hypertension in newborns; Interleukin-1 β ; Von Willebrand factor; High mobility group protein B1; Prognosis

新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN) 是以全身性持续性低氧血症为主要特征的新生儿常见重症,可引起右心肥大、扩张,最终导致右心衰竭甚至死亡^[1-2]。因此,及时评估 PPHN 病情和预后对改善患儿预后至关重要。研究表明,炎症反应和肺内皮功能障碍参与 PPHN 发生发展^[3-4]。白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 是一种促炎细胞因子,参与多种自身免疫性炎症反应活动^[5]。实验发现,肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PAH) 大鼠肺组织中 IL-1 β 表达上调^[6]。血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 是一种能敏感反映内皮损伤的标志物,既往研究表明,高浓度 vWF 与 PPHN 肺动脉压力增加有关^[7]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 是一种高度保守的染色体结合蛋白,能结合多条信号通路诱导炎症细胞聚集^[8]。目前,关于 IL-1 β 、vWF、HMGB1 与 PPHN 病情和预后的关系尚不明确,本研究通过检测 PPHN 患儿血清 IL-1 β 、vWF、HMGB1 水平,探讨三者与 PPHN 病情和预后的关系,以期为临床诊治 PPHN 提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 12 月—2021 年 11 月廊坊市人民医院儿一科收治 PPHN 患儿 121 例为 PPHN 组,其中男 72 例,女 49 例,胎龄 36 ~ 42 (38.38 $\pm$ 1.08) 周;体质量 2.1 ~ 4.2 (2.92 $\pm$ 0.47) kg;产妇分娩

方式:剖宫产 75 例,顺产 46 例。另选取同期健康新生儿 44 例为健康对照组,男 26 例,女 18 例,胎龄 38 ~ 42 (38.72 $\pm$ 0.47) 周;体质量 2.6 ~ 4.4 (2.97 $\pm$ 0.32) kg;产妇分娩方式:剖宫产 24 例,顺产 20 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (2018120),受试儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:① PPHN 符合 2015 年美国心脏学会和美国胸科学会儿科肺动脉高压指南中的诊断标准^[9];② 出生至 28 d。(2) 排除标准:① 先天性心脏疾病、先天性高铁血红蛋白血症、严重左心发育不良等先天性疾病或发育不全;② 中枢性呼吸暂停;③ 脑出血、肺出血倾向;④ 临床资料不完整;⑤ 合并严重肝肾功能损害;⑥ 合并造血、免疫系统疾病;⑦ 产妇孕前自身免疫性疾病、严重感染和非甾体类抗炎药物治疗史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 PPHN 患儿性别、胎龄、出生体质量、分娩方式、宫内窘迫、胎膜早破、羊水污染、呼吸窘迫综合征、胎粪吸入综合征发生情况、高频振荡通气使用情况、机械通气时间、一氧化氮 (NO) 吸入治疗相关指标 (包括 NO 吸入时间、起始剂量、最高剂量)、氧合指数 (动脉血氧分压/吸入氧浓度,采用丹麦雷杜米特 ABL90 FLEX 动脉血气分析仪检测)。

1.3.2 血清 IL-1 β 、vWF、HMGB1 水平检测:采集新生

儿出生时脐静脉血 3 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附法检测 IL-1β、vWF、HMGB1 水平,试剂盒购自上海拓光生物科技有限公司。

1.3.3 PPHN 病情程度评估:患儿采用彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司,型号 Voluson S6)行经胸超声心动图检查,三尖瓣反流法测定肺动脉收缩压(systolic pulmonary artery pressure,SPAP),全自动电子血压计(日本欧姆龙株式会社,HEM-7124)测定肱动脉收缩压(systolic blood pressure,SBP),计算 SPAP/SBP 比值。根据文献[10]将 PPHN 程度分为轻度(SPAP/SBP<0.5, $n=37$)、中度(SPAP/SBP $\geq 0.5\sim <1.0$, $n=41$)、重度(SPAP/SBP ≥ 1.0 , $n=43$)。

1.3.4 PPHN 患儿预后评价:参考指南接受机械通气+NO 吸入治疗,预后良好定义为治疗后氧合指数较基础值增加超过 20 mmHg,或病情好转/治愈出院,反之为症状无改善,或放弃/死亡为预后不良^[1],根据治疗结局分为预后不良亚组 33 例和预后良好亚组 88 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验或趋势方差检验,而后多重比较 Bonferroni 校正,偏态分布的计量资料以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,组间比较行 U

检验;Spearman 相关性分析 PPHN 患儿血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平与 SPAP/SBP 的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PPHN 患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平对 PPHN 患儿预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Hanley & McNeil 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同预后 PPHN 患儿临床资料比较 预后不良亚组宫内窘迫比例、机械通气时间、NO 吸入时间、SPAP/SBP、IL-1β、vWF、HMGB1 水平高于预后良好亚组,高频振荡通气比例、氧合指数低于预后良好亚组($P<0.05$);2 亚组患儿性别、胎龄、出生体质量、分娩方式、胎膜早破、羊水污染、呼吸窘迫综合征、胎粪吸入综合征、NO 起始剂量、NO 最高剂量等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 2 组血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平比较 PPHN 组血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平均高于健康对照组($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同病情严重程度 PPHN 患儿血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平比较 轻度、中度、重度患儿血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平依次升高,差异均有统计学意义(P 均 <0.01),见表 3。

表 1 不同预后 PPHN 患儿临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of children with PPHN with different prognosis

项 目	预后良好亚组($n=88$)	预后不良亚组($n=33$)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
性别(男/女,例)	53/35	19/14	0.070	0.791
胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	38.43 $\pm$ 1.14	38.24 $\pm$ 0.90	0.856	0.393
出生体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	2.94 $\pm$ 0.48	2.89 $\pm$ 0.42	0.445	0.657
分娩方式[例(%)]	剖宫产	19(57.58)	0.374	0.541
	顺产	14(42.42)		
新生儿情况[例(%)]	宫内窘迫	11(33.33)	4.445	0.035
	胎膜早破	4(12.12)	0.000	1.000
	羊水污染	2(6.06)	0.028	0.866
	呼吸窘迫综合征	15(45.45)	0.050	0.823
	胎粪吸入综合征	7(21.21)	0.054	0.816
	高频振荡通气[例(%)]	15(45.45)	11.279	0.001
干预措施	机械通气时间(d)*	7.00(6.00,9.00)	5.578	<0.001
	NO 吸入时间(d)*	3.00(2.00,3.00)	5.969	<0.001
	NO 起始剂量($\bar{x}\pm s$,ppm)	20.87 $\pm$ 4.59	1.385	0.169
	NO 最高剂量($\bar{x}\pm s$,ppm)	24.67 $\pm$ 6.71	1.620	0.108
	氧合指数($\bar{x}\pm s$,mmHg)	36.01 $\pm$ 6.81	7.440	<0.001
SPAP/SBP*	0.52(0.34,0.80)	1.26(1.19,1.33)	7.916	<0.001
IL-1β($\bar{x}\pm s$,ng/L)	29.46 $\pm$ 4.39	35.72 $\pm$ 4.46	6.964	<0.001
vWF($\bar{x}\pm s$,%)	212.78 $\pm$ 22.14	235.73 $\pm$ 15.77	5.454	<0.001
HMGB1($\bar{x}\pm s$,μg/L)	24.47 $\pm$ 3.28	28.72 $\pm$ 3.44	6.257	<0.001

注:* 为 $M(Q_1,Q_3)$

表 2 健康对照组与 PPHN 组血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum IL-1β, vWF, HMGB1 levels between healthy control group and PPHN group

组 别	例数	IL-1β(ng/L)	vWF(%)	HMGB1(μg/L)*
健康对照组	44	19.63 ± 5.42	96.08 ± 17.13	3.01(2.18, 3.66)
PPHN 组	121	31.17 ± 5.12	219.04 ± 22.96	25.48(23.70, 27.74)
t/U 值		12.456	32.373	9.809
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$

表 3 不同病情严重程度 PPHN 患儿血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum levels of IL-1β, vWF and HMGB1 in children with PPHN of different disease severity

严重程度	例数	IL-1β(ng/L)	vWF(%)	HMGB1(μg/L)
轻度	37	26.73 ± 4.00	199.40 ± 19.61	22.59 ± 3.09
中度	41	30.52 ± 3.19	216.56 ± 13.72	25.29 ± 2.30
重度	43	35.60 ± 4.03	238.30 ± 16.48	28.56 ± 3.38
F 值		110.958	108.337	80.870
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平与 SPAP/SBP 的相关性 121 例 PPHN 患儿 SPAP/SBP 为 0.68(0.37, 1.20), Spearman 相关性分析显示, PPHN 患儿血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平与 SPAP/SBP 均呈正相关($r_s = 0.644, 0.673, 0.616, P$ 均 <0.001)。

2.5 PPHN 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以 PPHN 患儿预后(不良 = 1, 良好 = 0)为因变量, 以宫内窘迫(有 = 1, 无 = 0)、高频振荡通气(是 = 1, 否 = 0)、机械通气时间、NO 吸入时间、氧合指数、SPAP/SBP、IL-1β、vWF、HMGB1 为自变量, 多因素 Logistic 回归分析显示, 应用高频振荡通气、氧合指数高为 PPHN 患儿预后不良的独立保护因素, 机械通气时间长、NO 吸入时间长、SPAP/SBP 高、IL-1β 高、vWF 高、HMGB1 高为其独立危险因素($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平对 PPHN 患儿预后不良的预测价值 ROC 曲线分析显示, 血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平及三项联合预测 PPHN 患儿预

表 4 PPHN 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析
Tab.4 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis in children with PPHN

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
有宫内窘迫	0.195	0.352	1.133	0.287	1.216	0.609 ~ 2.426
应用高频振荡通气	-0.195	0.054	8.387	0.004	0.823	0.741 ~ 0.914
机械通气时间长	0.940	0.287	10.724	0.001	2.559	1.458 ~ 4.490
NO 吸入时间长	0.251	0.087	7.079	0.015	1.285	1.084 ~ 1.523
氧合指数高	-0.149	0.032	9.552	0.002	0.862	0.808 ~ 0.918
SPAP/SBP 高	0.972	0.470	14.994	<0.001	2.643	1.051 ~ 6.645
血清 IL-1β 高	0.220	0.103	4.581	0.032	1.246	1.019 ~ 1.524
血清 vWF 高	0.082	0.039	4.052	0.044	1.085	1.006 ~ 1.171
血清 HMGB1 高	0.293	0.117	6.208	0.013	1.340	1.064 ~ 1.686

后不良的 AUC 分别为 0.764、0.763、0.782、0.907, 三项联合预测价值大于各指标单独预测($Z/P = 3.938/ <0.001, 3.535/ <0.001, 3.093/0.002$), 见表 5、图 1。

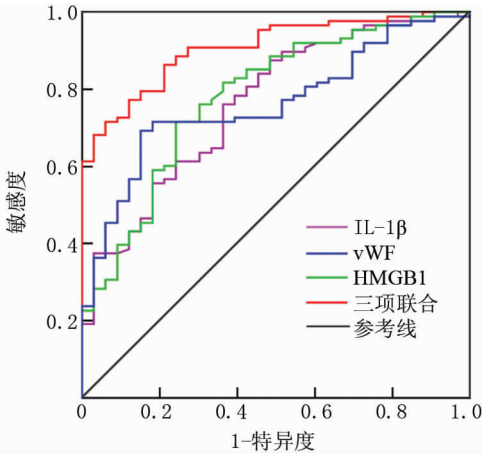


图 1 血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平预测 PPHN 患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 Serum IL-1β, vWF, HMGB1 levels predict poor prognosis in children with PPHN ROC curve

3 讨 论

PPHN 是指出生后肺血管阻力持续性增高引起胎儿型循环向成人型循环过渡障碍, 而导致的心房和/或动脉导管水平血液的右向左分流, 临床出现严重低氧血症等症状, 尽管近年来随着 NO 吸入治疗的发展,

表 5 血清 IL-1β、vWF、HMGB1 水平对 PPHN 患儿预后不良的预测价值
Tab.5 The predictive value of serum IL-1β, vWF and HMGB1 levels in poor prognosis of children with PPHN

指 标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
血清 IL-1β	33.37 ng/L	0.764	0.678 ~ 0.836	0.636	0.761	0.397
血清 vWF	220.44%	0.763	0.677 ~ 0.836	0.849	0.693	0.542
血清 HMGB1	26.04 μg/L	0.782	0.697 ~ 0.852	0.758	0.716	0.474
三项联合	—	0.907	0.841 ~ 0.952	0.939	0.716	0.655

PPHN 患儿生存率得以提升,但 PPHN 仍然是新生儿重症监护室最为凶险的疾病之一^[11]。深入研究 PPHN 相关的生物标志物不仅有利于指导临床进行个体化治疗,促进预后改善,还有助于开发治疗和预防疗法。

低氧所致的 PAH 是一类由肺间质或实质长期破坏、缺氧而继发的肺血管床损害,其病理生理学机制涉及高凝状态、血管内皮和平滑肌功能障碍、低氧相关肺血管收缩/重塑等多个环节^[2]。研究发现,广泛的炎性细胞因子调节异常可引起并加重肺血管平滑肌细胞异常收缩和增殖重塑,说明炎症反应与 PAH 密切相关^[12]。临床实践中也发现,PAH 往往继发于系统性硬化症、系统性红斑狼疮等系统性炎症性疾病^[13-14]。IL-1 是 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等几乎所有有核细胞分泌的一种炎性细胞因子,IL-1 β 是 IL-1 家族最典型的多功能性细胞因子,主要由活化的单核巨噬细胞产生,能通过下游机制协调免疫反应,参与多种自身免疫性炎症反应^[4]。研究表明,炎性小体在 PAH 中被激活,其介导的炎症反应在 PAH 过程中至关重要,能通过控制不受调节的 IL-1 β 释放多种炎症因子,参与 PAH 过程^[15]。动物实验也发现,IL-1 β 在 PAH 大鼠肺组织中高表达,抑制 IL-1 β 表达能减轻 PAH 发生发展^[16]。本研究结果显示,PPHN 患儿血清 IL-1 β 水平升高,并随着 PPHN 病情加重而升高,说明血清 IL-1 β 水平升高与 PPHN 病情密切相关,考虑是 IL-1 β 作为早期炎症因子能与其他炎症介质构成复杂的炎症反应网络,刺激血管平滑肌细胞异常收缩和增殖重塑,促进 PAH 发生发展^[17]。本研究结果还显示,血清 IL-1 β 水平升高是 PPHN 患儿预后不良的独立危险因素,分析是血清 IL-1 β 水平越高反映 PPHN 患儿肺血管重塑越严重,进一步增加肺血管阻力导致致命的呼吸和循环衰竭风险,因此预后更差。

肺内皮功能障碍在 PAH 发病机制中发挥重要作用,尽管目前尚不完全明确 PAH 中内皮病理表型的动态调节情况,但目前研究证实,炎症反应、氧化应激等各种原因所致的肺血管内皮细胞损伤能与其他细胞串扰导致闭塞性肺血管重塑,进而参与 PAH 发生发展^[18-19]。vWF 以多聚体形式储存于内皮细胞和血小板中,在炎症反应、氧化应激等引起损伤时从内皮细胞和血小板中释放,并通过介导血小板黏附和聚集参与凝血过程,因此 vWF 被认为是反映内皮功能障碍和凝血的标志^[20]。实验发现,vWF 在 PAH 大鼠肺组织中高表达,vWF 低表达与 PAH 大鼠病情改善有关^[21]。最近一项关于 PPHN 患儿 vWF 动态变化的研究也发

现,vWF 水平与 PPHN 患儿肺动脉压力程度相关^[7]。然而关于 vWF 水平与 PPHN 患儿病情和预后的关系尚无研究报道。本研究结果显示,PPHN 患儿血清 vWF 水平升高且与 PPHN 病情密切相关,分析是 PPHN 患儿因缺氧导致内皮细胞损伤引起 vWF 大量释放,通过促进血小板黏附和聚集增加血液黏稠度,进而增加肺血管阻力,导致肺动脉压力进一步升高^[22-23]。本研究结果还显示,血清 vWF 水平升高是 PPHN 患儿预后不良的独立危险因素,分析与血清 vWF 水平越高反映 PPHN 患儿肺动脉压力越高,预后越差有关。

HMGB1 几乎在所有真核细胞的细胞核中存在,由死亡细胞被动释放到胞外,胞外 HMGB1 能结合 Toll 样受体 4 和晚期糖基化终产物受体产生核因子- κ B,形成炎症反应通路,加剧组织炎症损伤,同时作为炎症反应网络的核心成分,HMGB1 还可以调节其他炎症细胞因子的分泌,是公认的晚期炎症介质^[8]。实验通过缺氧诱导大鼠 PPHN 发现,HMGB1 在模型构建成功后大量表达,并直接参与肺血管内皮细胞损伤,促进肺血管重塑^[24]。另一项实验发现,下调 HMGB1 表达能显著减轻 PAH 大鼠肺动脉内皮细胞损伤和氧化应激^[25]。临床研究也发现,PPHN 患儿血清 HMGB1 水平升高,并与 PPHN 患儿血气指标和心功能降低密切相关^[26]。本研究结果显示,PPHN 患儿血清 HMGB1 水平升高,与既往研究报道一致^[26]。进一步分析发现,PPHN 患儿血清 HMGB1 水平随着病情加重而升高,说明血清 HMGB1 水平升高与 PPHN 病情密切相关,分析是 HMGB1 作为晚期炎症介质在炎症反应中处于中心地位,HMGB1 表达上调能激活更多炎症细胞因子表达,促进肺血管细胞损伤和肺血管重塑,增加肺血管阻力^[27]。本研究结果还显示,血清 HMGB1 水平升高是 PPHN 患儿预后不良的独立危险因素,考虑与血清 HMGB1 水平越高 PPHN 患儿肺动脉压力越高有关。同时随着 HMGB1 表达上调,HMGB1 还能通过激活 Caspase 级联反应,诱导肺血管细胞凋亡,进一步加重肺血管闭塞,导致预后不良^[25,28]。本研究结果还显示,高频振荡通气、氧合指数、机械通气时间、NO 吸入时间、SPAP/SBP 也能独立影响 PPHN 患儿预后,分析如下:高频振荡通气是一种新型的通气治疗方式,能显著改善肺通气、肺换气 and 氧合功能,有研究认为,高频振荡通气 + NO 吸入治疗可能是 PPHN 患儿更好的治疗选择^[29-30]。氧合指数直接反映了 PPHN 患儿低氧程度,氧合指数越低说明 PPHN 患儿低血氧症越严重,因此预后越差。机械通气时间和 NO 吸入时间越长间接

反映 PPHN 患儿病情越危重,需要更长时间的机械通气和 NO 吸入,因此预后更差。SPAP/SBP 是评估 PPHN 肺动脉高压严重程度的指标,SPAP/SBP 越高 PPHN 患儿病情越危重,预后越差^[31]。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 IL-1 β 、vWF、HMGB1 水平单独与联合预测 PPHN 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.764、0.763、0.782、0.907,三项联合预测的 AUC 大于各指标单独预测,说明血清 IL-1 β 、vWF、HMGB1 水平均可作为 PPHN 患儿预后不良的辅助预测指标,且联合检测能提升 PPHN 患儿预后不良的预测价值,更好指导临床制定个体化治疗方案。

综上所述,PPHN 患儿血清 IL-1 β 、vWF、HMGB1 水平升高,与 PPHN 病情严重程度和预后密切相关,可能成为 PPHN 患儿病情和预后评估的生物标志物。但本研究样本量较少,还需多中心大样本研究进一步证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨海娟、张梦华:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;段劲松:实施研究过程,资料搜集整理;许泽辉、梁中信、陈霞:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿肺动脉高压诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志,2017,55(3):163-168. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2017. 03. 002.
- Neonatal Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of neonatal pulmonary hypertension[J]. Chin J Pediatr,2017,55(3):163-168. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2017. 03. 002.
- [2] 中华医学会儿科学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志,2021,101(1):11-51. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20201008-02778.
- Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Group of Respiratory Medicine Branch of Chinese Medical Association, Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Respiratory Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, National Collaborative Group for Prevention and Treatment of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease, et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in China Guidelines (2021 edition)[J]. Natl Med J China,2021,101(1):11-51. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20201008-02778.
- [3] Martinho S, Adao R, Leite-Moreira AF, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. Front Pediatr,2020,8:342. DOI: 10. 3389/fped. 2020. 00342.

- [4] Sharma M, Rana U, Joshi C, et al. Decreased cyclic guanosine monophosphate-protein kinase G signaling impairs angiogenesis in a lamb model of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2021,65(5):555-567. DOI: 10. 1165/rcmb. 2020-0434OC.
- [5] 白斯特,潘建华,蔡梦珊,等. 白介素-1 家族在急性冠状动脉综合征发生和发展过程中的机制及治疗现状进展[J]. 心血管病学进展,2022,43(1):64-67. DOI: 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2022. 01. 017.
- Bai ST, Pan JH, Cai MS, et al. Mechanism and treatment status of interleukin-1 family in occurrence and development of acute coronary syndrome[J]. Adv Cardiovasc Dis,2022,43(1):64-67. DOI: 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2022. 01. 017.
- [6] 刘莹,董文鹏,陈长富,等. Caspase-1 抑制剂在野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠中的作用[J]. 广东医学,2017,38(23):3566-3570. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9448. 2017. 23. 005.
- Liu Y, Dong WP, Chen CF, et al. Effect of Caspase-1 inhibitor in rats with pulmonary hypertension induced by monocrotaline[J]. Guangdong Medicine,2017,38(23):3566-3570. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9448. 2017. 23. 005.
- [7] 商华英,王红霞. PPHN 患儿 ANP、vWF、ET-1 因子水平动态变化与肺动脉压力程度的关系[J]. 国际医药卫生导报,2020,26(18):2765-2768. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-1245. 2020. 18. 028.
- Shang HY, Wang HX. Relationship between dynamic changes of ANP, vWF, and ET-1 on one hand and pulmonary artery pressure on the other hand in children with persistent pulmonary hypertension[J]. IMHGN,2020,26(18):2765-2768. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-1245. 2020. 18. 028.
- [8] Ge Y, Huang M, Yao YM. The effect and regulatory mechanism of high mobility group box-1 protein on immune cells in inflammatory diseases[J]. Cells, 2021, 10(5):1044. DOI: 10. 3390/cells10051044.
- [9] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society[J]. Circulation,2015,132(21):2037-2099. DOI: 10. 1161/CIR. 0000000000000329.
- [10] Mirza H, Ziegler J, Ford S, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia[J]. J Pediatr,2014,165(5):909-914. DOI: 10. 1016/j. jped. 2014. 07. 040.
- [11] 中国医师协会新生儿科医师分会. 一氧化氮吸入治疗在新生儿重症监护病房的应用指南(2019 版)[J]. 发育医学电子杂志,2019,7(4):241-248. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-5340. 2019. 04. 001.
- Chinese Medical Doctor Association Neonatologist Branch. Guidelines for the application of nitric oxide inhalation therapy in neonatal intensive care unit (2019 edition)[J]. J Development Med,2019,7(4):241-248. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-5340. 2019. 04. 001.
- [12] Rudyk O, Aaronson PI. Redox regulation, oxidative stress, and inflammation in group 3 pulmonary hypertension[J]. Adv Exp Med Biol,2021,1303:209-241. DOI: 10. 1007/978-3-030-63046-1_13.

- [13] 朱轩池. 系统性硬化症相关肺动脉高压的治疗进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41 (7): 1696-1702. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2021. 07. 037.
Zhu XC. Progress in the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension [J]. J Clin Pathol Res, 2021, 41 (7): 1696-1702. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2021. 07. 037.
- [14] 杨金良, 任占芬, 罗寰, 等. 系统性红斑狼疮相关肺动脉高压患者循环 miR-155、SOCS-3 的检测水平及意义[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20 (3): 251-255. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-0709. 2021. 03. 004.
Yang Jinliang, Ren Zhanfen, Luo Huan, et al. Detection Levels and Significance of Circulating miR-155 and SOCS-3 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Associated Pulmonary Hypertension [J]. Chin J Dermat Venerol Integ Trad W Med, 2021, 20 (3): 251-255. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-0709. 2021. 03. 004.
- [15] Foley A, Steinberg BE, Goldenberg NM. Inflammasome Activation in Pulmonary Arterial Hypertension [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 13 (8): 826557. DOI: 10. 3389/fmed. 2021. 826557.
- [16] Foley A, Steinberg BE, Goldenberg NM. Inflammasome activation in pulmonary arterial hypertension [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 13 (8): 826557. DOI: 10. 3389/fmed. 2021. 826557.
- [17] Sánchez-Gloria JL, Martínez-Olivares CE, Rojas-Morales P, et al. Anti-inflammatory effect of allicin associated with fibrosis in pulmonary arterial hypertension [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (16): 8600. DOI: 10. 3390/ijms22168600.
- [18] Sánchez-Gloria JL, Carbó R, Buelna-Chontal M, et al. Cold exposure aggravates pulmonary arterial hypertension through increased miR-146a-5p, miR-155-5p and cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6 [J]. Life Sci, 2021, 287: 120091. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2021. 120091.
- [19] Evans CE, Cober ND, Dai Z, et al. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2021, 58 (3): 2003957. DOI: 10. 1183/13993003. 03957-2020.
- [20] 刘云, 孙增先. 肺动脉高压血管重构信号机制研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42 (7): 507-512. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131368-20201208-01113.
Liu Y, Sun ZX. Research advances of signal mechanisms of vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. Int J Respir, 2022, 42 (7): 507-512. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131368-20201208-01113.
- [21] Zeineddin A, Dong JF, Wu F, et al. Role of von Willebrand factor after injury: It may do more than we think [J]. Shock, 2021, 55 (6): 717-722. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000001690.
- [22] Wang Y, Duo D, Yan Y, et al. Magnesium lithospermate B ameliorates hypobaric hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition and its potential targets [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110560. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2020. 110560.
- [23] Vrigkou E, Tsantes AE, Kopterides P, et al. Coagulation profiles of pulmonary arterial hypertension patients, assessed by non-conventional hemostatic tests and markers of platelet activation and endothelial dysfunction [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10 (10): 758. DOI: 10. 3390/diagnostics10100758.
- [24] Manz XD, Szulcek R, Pan X, et al. Epigenetic modification of the von Willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205 (7): 806-818. DOI: 10. 1164/ajrccm. 202109-2075OC.
- [25] Tang Z, Jiang M, Ouyang Z, et al. High mobility group box 1 protein (HMGB1) as biomarker in hypoxia-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical and in vivo pilot study [J]. Int J Med Sci, 2019, 16 (8): 1123-1131. DOI: 10. 7150/ijms. 34344.
- [26] 徐逸涛, 叶晨, 唐磊, 等. PHB1 表达下调介导 HMGB1 促肺动脉内皮细胞损伤 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2020, 45 (9): 1024-1034. DOI: 10. 11817/j. issn. 1672-7347. 2020. 190150.
Xu YZ, Ye C, Tang L, et al. Decreased expression of prohibitin 1 mediates high-mobility group protein 1-induced pulmonary artery endothelial cell injury [J]. J Cent South Univ: Med Sci, 2020, 45 (9): 1024-1034. DOI: 10. 11817/j. issn. 1672-7347. 2020. 190150.
- [27] 王石, 李智超, 郭夏, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在新生儿持续肺动脉高压中的变化及临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26 (2): 201-204. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2021. 02. 009.
Wang S, Li ZC, Guo X, et al. Changes and clinical significance of high mobility group protein B1 in neonatal with persistent pulmonary hypertension [J]. J Clin Pulmonol, 2021, 26 (2): 201-204. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2021. 02. 009.
- [28] Feng W, Wang J, Yan X, et al. ERK/Drp1-dependent mitochondrial fission contributes to HMGB1-induced autophagy in pulmonary arterial hypertension [J]. Cell Prolif, 2021, 54 (6): e13048. DOI: 10. 1111/cpr. 13048.
- [29] Wang X, Li Z, Bai Y, et al. A small molecule binding HMGB1 inhibits caspase-11-mediated lethality in sepsis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (4): 402. DOI: 10. 1038/s41419-021-03652-5.
- [30] 王会影, 范雪爱, 田艳茹, 等. 一氧化氮吸入联合高频振荡通气治疗新生儿持续性肺动脉高压的效果分析 [J]. 中国病案, 2021, 22 (1): 96-100. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2566. 2021. 01. 034.
Wang HY, Fan XA, Tian YR, et al. Analysis on the effect of nitric oxide inhalation combined with HFOV in the treatment of children with PPHN [J]. China Medical Records, 2021, 22 (1): 96-100. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2566. 2021. 01. 034.
- [31] 靳雅玲, 杨瑞敏, 张冉, 等. iNO 联合 HFOV 在新生儿肺动脉高压中的应用及其对 NGAL、NT-proBNP 和 ARNT 的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27 (5): 681-686. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2022. 05. 008.
Jin YL, Yang RM, Zhang R, et al. Application of iNO combined with HFOV in neonatal pulmonary hypertension and its effect on NGAL, NTproBNP and ARNT [J]. J Clin Pulmonol, 2022, 27 (5): 681-686. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2022. 05. 008.

(收稿日期: 2022-06-09)