

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.014

论著·临床

# 支气管肺发育不良早产儿血浆 miR-15b、VEGF 水平变化及临床意义

张雯雯,翁景文,吴丹,向希盈,郑旭

基金项目:首都卫生发展科研项目(首发 2020-3-7028)

作者单位:100045 北京,首都医科大学附属北京儿童医院新生儿内科

通信作者:翁景文,E-mail:drzcattery@163.com

**【摘要】目的** 分析支气管肺发育不良早产儿血浆 miR-15b、血管内皮生长因子(VEGF)水平变化及临床意义。**方法** 收集 2020 年 3 月—2022 年 3 月首都医科大学附属北京儿童医院新生儿内科收治的早产儿 148 例,根据是否存在支气管肺发育不良分为支气管肺发育不良组(不良组)65 例和发育正常组(正常组)83 例。实时荧光定量聚合酶链反应检测血浆 miR-15b 表达,酶联免疫吸附试验检测血浆 VEGF 水平,收集相关临床资料。Pearson 相关系数描述血浆 miR-15b 与 VEGF 之间相关性,多因素 Logistic 回归分析影响早产儿支气管肺发育不良的因素。受试者工作特征曲线(ROC)分析血浆 miR-15b、VEGF 辅助诊断早产儿支气管肺发育不良的价值。**结果** 不良组血浆 miR-15b 表达高于正常组,VEGF 水平低于正常组( $t/P=12.754/<0.001,31.023/<0.001$ ),血浆 miR-15b 表达与 VEGF 呈负相关( $r/P=-0.617/<0.001$ )。胎龄大、氧分压高、VEGF 高是早产儿支气管肺发育不良的保护因素,miR-15b 高是危险因素[ $OR(95\%CI)=0.899(0.845\sim0.958),0.521(0.356\sim0.764),0.600(0.442\sim0.814),1.540(1.220\sim1.945)$ ]。血浆 miR-15b、VEGF 及二者联合诊断早产儿支气管肺发育不良的曲线下面积分别为 0.728、0.756、0.931,且二者联合高于单独诊断( $Z/P=4.543/<0.001,4.207/<0.001$ )。**结论** 支气管肺发育不良早产儿血浆 miR-15b 表达上调,VEGF 水平降低,miR-15b 可能负向调控 VEGF 参与支气管肺发育不良过程。

**【关键词】** 支气管肺发育不良;早产儿;miR-15b;血管内皮生长因子**【中图分类号】** R562.2;R722.6 **【文献标识码】** A

**Changes and clinical significance of plasma miR-15b and VEGF levels in premature infants with bronchopulmonary dysplasia** Zhang Wenwen, Weng Jingwen, Wu Dan, Xiang Xiyi, Zheng Xu. Department of Neonatal Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Weng Jingwen, E-mail: drzcattery@163.com

Funding program: Capital Health Development Scientific Research Project (2020-3-7028)

**【Abstract】 Objective** To analyze the changes and clinical significance of plasma miR-15b and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. **Methods** A total of 148 premature infants admitted to the Department of Neonatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, from March 2020 to March 2022 were collected. They were divided into bronchopulmonary dysplasia group (65 cases) and normal development group (normal group, 83 cases) based on whether or not they had bronchopulmonary dysplasia. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of miR-15b in plasma, and enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the level of VEGF in plasma. Relevant clinical data were collected. Pearson correlation coefficient describes the correlation between miR-15b and VEGF, and multivariate logistic regression analysis is used to analyze the factors affecting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. The value of miR-15b and VEGF in the auxiliary diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants was analyzed by subject performance characteristic curve (ROC) analysis. **Results** The expression of plasma miR-15b in the adverse group was higher than that in the normal group, and the level of VEGF was lower than that in the normal group ( $t/P=12.754/<0.001,31.023/<0.001$ ). The expression of plasma miR-15b was negatively correlated with VEGF ( $r/P=-0.617/<0.001$ ). Large gestational age, high partial pressure of oxygen, and high VEGF are protective factors for bronchopulmonary dysplasia in premature infants, while high miR-15b is a risk factor [ $OR(95\%CI)=0.899(0.845\sim0.958),0.521(0.356\sim0.764),0.600(0.442\sim0.814),1.540(1.220\sim1.945)$ ]. The area under the curve of miR-15b, VEGF, and their combination in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants was 0.728, 0.756, and 0.931, respectively, and the combination of the two was higher than that of the single diagnosis ( $Z/P=$

4.543/ <0.001, 4.207/ <0.001). **Conclusion** The expression of miR-15b in the plasma of premature infants with bronchopulmonary dysplasia is upregulated, and the level of VEGF is decreased. miR-15b may negatively regulate VEGF participation in the process of bronchopulmonary dysplasia.

**【Key words】** Bronchopulmonary dysplasia; Premature infants; MiR-15b; Vascular endothelial growth factor

支气管肺发育不良是引起持续性呼吸窘迫的一种慢性肺部疾病,多见于早产儿,支气管发育不良会造成不可逆的黏膜上皮损伤,即便接受足够疗程的治疗,也会对未发生生长发育产生严重的负面影响<sup>[1]</sup>。支气管肺发育不良主要病理特点为肺泡及肺微血管发育受阻,肺泡数量和肺毛细血管床减少等<sup>[2]</sup>。微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs)通过促进 mRNA 降解或表征来调节基因表达,调控细胞增殖分化、血管生成等过程,与肺部疾病密切相关<sup>[3]</sup>。研究显示 miR-15b 可调控血管细胞增殖、分化和凋亡,过表达 miR-15b 显著抑制新生血管生成和侧支动脉形成<sup>[4]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促血管生长因子,对肺的发育和修复十分重要,研究显示 VEGF 水平是新生儿肺损伤的指标和治疗靶点<sup>[5]</sup>。现分析早产儿血浆中 miR-15b 表达和 VEGF 水平及其与支气管肺发育不良的关系,旨在为临床诊治提供参考,

报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月首都医科大学附属北京儿童医院新生儿内科收治早产儿 148 例,根据是否存在支气管肺发育不良将患儿分为支气管肺发育不良组(不良组)65 例和发育正常组(正常组)83 例。不良组早产儿胎龄、出生体质量、出生 5 min Apgar 评分低于正常组( $P < 0.01$ ),吸氧浓度、抗生素使用时间及早产、肺表面活性物质使用、有创机械通气、输血、呼吸窘迫综合征、绒毛膜羊膜炎比例高于正常组( $P < 0.05$ ),2 组性别、分娩方式、胎膜早破、前置胎盘、C 反应蛋白(CRP)、血红蛋白(Hb)、脓毒症、坏死性小肠结肠炎、母亲年龄、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、使用地塞米松比例比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准(2020-214),患儿家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 不良组和正常组早产儿临床资料比较

Tab. 1 Comparison of Clinical Data of Preterm Infants in the Adverse Reaction Group and the Control Group

项 目		正常组(n=83)	不良组(n=65)	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	48(57.83)	35(53.85)	0.235	0.628
	女	35(42.17)	30(46.15)		
胎龄( $\bar{x} \pm s$ ,周)		34.95 ± 1.05	32.05 ± 2.06	11.120	<0.001
出生体质量( $\bar{x} \pm s$ ,g)		2 105.35 ± 312.48	1 802.32 ± 263.35	6.266	<0.001
分娩方式[例(%)]	阴道分娩	62(74.70)	41(63.08)	2.327	0.127
	剖宫产	21(25.30)	24(36.92)		
多胎[例(%)]		7(8.43)	15(23.08)	6.176	0.013
胎膜早破[例(%)]		30(36.14)	21(32.31)	0.238	0.626
前置胎盘[例(%)]		9(10.84)	7(10.77)	0.001	0.988
出生 5 min Apgar 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)		8.35 ± 1.65	7.05 ± 1.65	4.757	<0.001
CRP( $\bar{x} \pm s$ ,mg/L)		2.01 ± 0.56	2.03 ± 0.42	0.240	0.811
Hb( $\bar{x} \pm s$ ,g/L)		163.59 ± 4.16	162.31 ± 6.25	1.492	0.138
吸氧浓度( $\bar{x} \pm s$ ,%)		30.11 ± 3.76	34.15 ± 2.25	7.653	<0.001
抗生素使用时间( $\bar{x} \pm s$ ,d)		10.31 ± 2.06	15.02 ± 2.35	28.304	<0.001
肺表面活性物质使用[例(%)]		42(50.60)	54(83.08)	16.868	<0.001
有创机械通气[例(%)]		6(7.23)	40(61.54)	50.194	<0.001
输血[例(%)]		2(2.41)	11(16.92)	9.583	0.002
脓毒症[例(%)]		2(2.41)	2(3.08)	0.062	0.804
呼吸窘迫综合征[例(%)]		31(37.35)	49(75.38)	21.234	<0.001
坏死性小肠结肠炎[例(%)]		5(6.02)	7(10.77)	1.102	0.294
母亲年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)		28.91 ± 4.13	29.35 ± 4.23	0.636	0.526
妊娠期糖尿病[例(%)]		19(22.89)	13(20.00)	0.180	0.672
妊娠期高血压[例(%)]		8(9.64)	6(9.23)	0.007	0.933
绒毛膜羊膜炎[例(%)]		3(3.61)	10(15.38)	6.303	0.012
产前使用地塞米松[例(%)]		23(27.71)	18(27.69)	0.001	0.998

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①胎龄 28 ~ 37 周; ②入住新生儿重症监护病房。(2) 排除标准: ①法洛四联征、肺动脉闭锁、右室双出口、大动脉转位等复杂性先天性心脏病; ②气管食管瘘, 气管支气管闭锁, 气管支气管狭窄等呼吸系统严重畸形; ③染色体异常、遗传代谢性疾病。支气管肺发育不良诊断标准<sup>[6]</sup>: 任何氧依赖(氧浓度 > 21%) 超过 28 d 的早产儿。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 miR-15b 检测: 所有患儿入组后当日均采集静脉血 3 ml 注入肝素抗凝试管离心取血浆, -80℃ 保存。取血浆样本, Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司) 提取总 RNA, 生物分析仪 2200(美国 Agilent 公司) 测定 RNA 纯度确定 RNA 质量(> 8.0 为合格), miRNeasy Mini Kit(美国 Qiagen 公司) 纯化 miRNA, Ion Total RNA-Seq Kit v2.0(美国 Life Technologies 公司) 将 RNA 逆转录为 cDNA。取 cDNA 样品, 使用 SYBR Green Master 混合试剂盒(日本 TaKaRa 公司) 在 ABI Prizm 7300 序列检测系统(美国 Applied Biosystems 公司) 上进行实时荧光定量聚合酶链反应。引物序列: miR-15b 上游 5'-TAGCAGCACATAATGGTTTGTG-3', 下游 5'-GCGTAGCAGCACATCATGG-3'; U6 上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3', 下游 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以 U6 为内参, 用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法量化 miR-15b 表达。反应条件为: 预变性 95℃ 5 min, 然后 95℃ 30 s, 95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 40 个循环。反应体系: DNA 模板 2 μl, 上下游引物各 1 μl, Premix Ex Taq DNA 聚合酶 25 μl, RNase-Free ddH<sub>2</sub>O 21 μl。引物设计由美国赛默飞公司提供。

1.3.2 VEGF、CRP、Hb 检测: 上述血浆样本, 采用 Varioskan LUX 酶标仪(美国赛默飞公司) 应用酶联免疫吸附试验检测血浆 VEGF、CRP 水平, VEGF 试剂盒购自上海纪宁生物科技有限公司, C 反应蛋白试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。采用全自动血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特公司) 检测 Hb 水平。

1.3.3 血气分析: 采集患者动脉血 1 ml, 以 ABL 血气分析仪(丹麦雷杜公司) 检测动脉血 pH、氧分压、二氧化碳分压。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 Student-t 检验; 计数资料以频数或率(%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; Pearson 相关系数描述 miR-15b 与 VEGF 之间的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响早产儿支气管肺发育不良的因素; 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 分析

miR-15b、VEGF 辅助诊断早产儿支气管肺发育不良的价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血浆 miR-15b、VEGF 水平比较 不良组血浆 miR-15b 表达高于正常组, VEGF 水平低于正常组(P < 0.01), 见表 2。

表 2 正常组和不良组早产儿血浆 miR-15b、VEGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of plasma miR-15b and VEGF levels in pre-term infants in the adverse group and the control group

组别	例数	miR-15b	VEGF(ng/L)
正常组	83	2.02 ± 0.77	175.16 ± 10.79
不良组	65	5.02 ± 1.96	86.35 ± 23.09
t 值		12.754	31.023
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组血气分析比较 不良组早产儿 pH、氧分压低于正常组, 二氧化碳分压高于正常组(P < 0.01), 见表 3。

表 3 正常组和不良组早产儿血气分析比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of Blood Gas Analysis of Preterm Infants in the Adverse HTSS and Control Groups

组别	例数	pH	氧分压(mmHg)	二氧化碳分压(mmHg)
正常组	83	7.26 ± 0.19	57.12 ± 9.03	48.21 ± 7.12
不良组	65	7.15 ± 0.21	45.35 ± 6.09	55.32 ± 6.09
t 值		3.337	9.021	6.419
P 值		0.001	<0.001	<0.001

2.3 血浆 miR-15b、VEGF 的相关性分析 不良组早产儿血浆 miR-15b 表达与 VEGF 水平呈负相关( $r = -0.617 / <0.001$ )。

2.4 早产儿支气管肺发育不良的危险因素分析 以早产儿是否发生支气管肺发育不良为因变量(赋值: 0 = 否, 1 = 是), 以胎龄、多胎、出生体质量、出生 5 min Apgar 评分、pH、氧分压、二氧化碳分压、吸氧浓度、肺表面活性物质使用、呼吸窘迫综合征、输血、有创机械通气、绒毛膜羊膜炎、miR-15b、VEGF 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析结果显示, 胎龄大、氧分压高、VEGF 高是早产儿支气管肺发育不良的保护因素(P < 0.01), miR-15b 高是危险因素(P < 0.01), 见表 4。

2.5 血浆 miR-15b、VEGF 诊断早产儿支气管肺发育不良的价值 绘制 miR-15b、VEGF 诊断早产儿支气管肺发育不良的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC) 值, 结果显示, 血浆 miR-15b、VEGF 及二者联合诊断早

表 4 早产儿支气管肺发育不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic Regression Analysis of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	OR(95% CI)	P 值
常数项	10.352	2.956	12.264	-	<0.001
胎龄大	-0.106	0.032	10.973	0.899(0.845~0.958)	<0.001
出生体质量低	0.326	0.207	2.480	1.385(0.923~2.079)	0.265
多胎	0.251	0.243	1.067	1.285(0.798~2.069)	0.902
出生 5 min Apgar 评分低	0.201	0.175	1.319	1.223(0.868~1.723)	0.552
pH 低	0.312	0.296	1.111	1.366(0.765~2.440)	0.832
吸氧浓度高	0.189	0.177	1.140	1.208(0.854~1.709)	0.779
肺表面活性物质使用	0.201	0.169	1.415	1.223(0.878~1.703)	0.485
呼吸窘迫综合征	0.158	0.143	1.221	1.171(0.885~1.550)	0.624
有创机械通气	0.098	0.085	1.329	1.103(0.934~1.303)	0.503
输血	0.209	0.183	1.304	1.232(0.861~1.764)	0.589
绒毛膜羊膜炎	0.175	0.163	1.153	1.191(0.865~1.640)	0.742
氧分压高	-0.652	0.195	11.180	0.521(0.356~0.764)	<0.001
二氧化碳分压高	0.236	0.227	1.081	1.266(0.811~1.976)	0.895
miR-15b 高	0.432	0.119	13.179	1.540(1.220~1.945)	<0.001
VEGF 高	-0.511	0.156	10.730	0.600(0.442~0.814)	<0.001

产儿支气管肺发育不良的 AUC 分别为 0.728、0.756、0.931,二者联合诊断早产儿支气管肺发育不良的 AUC 高于单独诊断( $Z=4.543, 4.207, P$  均  $<0.001$ ), 见表 5、图 1。

表 5 血浆 miR-15b、VEGF 诊断早产儿支气管肺发育不良的 ROC 曲线参数

Tab. 5 miR-15b, ROC Curve Parameters for VEGF Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants

因素	临界值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
miR-15b	>4.32	0.728(0.649~0.798)	0.677	0.747	0.424
VEGF	<120.35 ng/L	0.756(0.679~0.823)	0.708	0.759	0.467
二者联合		0.931(0.878~0.966)	0.923	0.940	0.863

### 3 讨论

支气管肺发育不良是极低出生体质量新生儿死亡和长期发病的最常见因素,常见的病因包括含氧量高、缺乏清除自由基的能力,缺乏维生素 A 和维生素 E,胎膜过早破裂、小胎龄儿等,发病机制涉及高氧诱导肺损伤、通气诱导肺损伤、宫内和产后炎症反应,参与肺泡和血管发育基因调控机制异常<sup>[7-8]</sup>。肺泡和血管发育受阻是支气管肺发育不良发病的关键,肺微毛细血管网络生长受限,肺血流量减低,导致气体交换障碍,并导致呼吸功能不全、低氧血症、运动不耐受、喘息、严重发育迟缓等严重的产后后遗症,促进内皮细胞生长和血管生成可能会降低支气管肺发育不良和晚期呼吸道疾病的风险<sup>[9]</sup>。

miRNAs 是内源性产生的长 21~23 个核苷酸的单

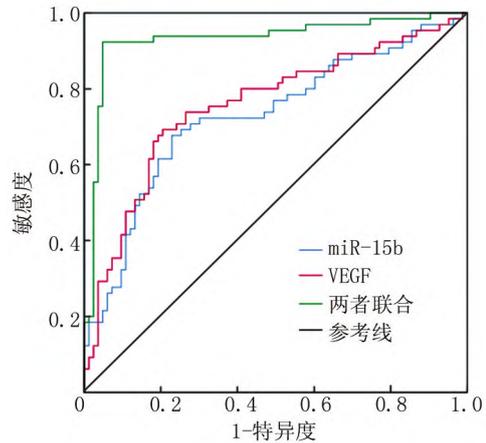


图 1 血浆 miR-15b、VEGF 诊断早产儿支气管肺发育不良的 ROC 图

Fig. 1 miR-15b, ROC diagram of VEGF in diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants

链非编码 RNA 分子,通过结合其 3'非翻译区介导 mRNA 靶标的转录后调控,调节血管生成的各个阶段<sup>[10]</sup>。研究显示,过表达 miR-191 通过靶向血管内皮锌指 1 (VEZF1) 抑制缺血性脑损伤大鼠模型脑血管生成<sup>[11]</sup>。miR-21-3p 通过抑制磷酸酶和紧张素同源物及芽生同源物 1,增强内皮细胞的血管生成活性,促使皮肤伤口愈合<sup>[12]</sup>。miR-15b 被认为是一种致癌基因,通过抑制肿瘤抑制因子孕酮及脂联素受体家族成员 3 表达促进乳腺癌细胞迁移、侵袭和疾病进展<sup>[13]</sup>。miR-15b 还参与血管生成调节,研究显示,过表达 miR-15b 通过靶向下调 VEGF 表达抑制血管生成,缓解增生性糖尿病视网膜病变进展<sup>[14]</sup>。miR-15b 在肝细胞癌中过表达,通

过靶向 PDCD4 促进肝癌细胞的迁移、侵袭<sup>[15]</sup>。本研究发现,血浆 miR-15b 在支气管肺发育不良早产儿中表达上调,miR-15b 表达增高是支气管肺发育不良的危险因素,分析可能的机制为:血管内皮生长因子 A 及其主要受体血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 与支气管肺发育不良的发病机制有关,VEGFR-2 正常表达可促使肺新生血管形成和发育,编码 VEGFR-2 基因变异则引起 VEGFR-2 表达异常,与支气管肺发育不良发生有关,miR-15b 是 VEGFR-2 的上游调控 miRNA,可通过靶向 VEGFR-2 的 3 非翻译区抑制 VEGFR-2 表达,阻碍静脉内皮细胞迁移和小血管形成<sup>[16-17]</sup>。

VEGF 是一个蛋白质家族的成员,又称 VEGF-A,通过与 VEGF 受体结合调节多种激酶的活性,促使血管和淋巴管内皮细胞增殖、迁移、存活,诱导新生血管和淋巴管,在血管生理稳态中发挥重要作用<sup>[18-19]</sup>。在病理血管生成中 VEGF 呈过度表达,缺氧是 VEGF 激活的主要途径,表皮生长因子、血小板衍生生长因子、致癌突变等也可协调 VEGF 表达和驱动 VEGF 信号通路激活,与内皮细胞上受体结合激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等信号转导通路启动血管生成过程,引起支气管细胞的再调节和炎症反应,导致肺动脉高压、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺纤维化和肺癌等各种肺部疾病的发生<sup>[20-22]</sup>。然而本研究发现,支气管肺发育不良早产儿中 VEGF 水平显著降低,VEGF 是早产儿支气管肺发育不良的保护性因素,表明在支气管肺发育不良发病过程中 VEGF 可能起到保护支气管和肺正常发育的作用,VEGF 的缺失将可能引起支气管和肺发育不良。Hirsch 等<sup>[23]</sup>报道也指出,产前或产后增加缺氧诱导因子表达可诱导 VEGF 和内皮型一氧化氮合酶表达上调,增加肺泡计数和肺血管密度,改善肺结构和功能,预防支气管肺发育不良。

本研究相关性分析发现,miR-15b 表达与 VEGF 呈负相关,推测 miR-15b 表达上调可能负向调节 VEGF 表达,引起肺血管的发育及肺泡化受损,导致支气管肺发育不良。Yang 等<sup>[14]</sup>研究发现,VEGF 是 miR-15b 的直接靶点,miR-15b 通过直接靶向 VEGF 的 3 非翻译区域调节 VEGF 转录,过表达 miR-15b 可呈剂量依赖性抑制内皮细胞中 VEGF 转录和蛋白表达。缺氧治疗可降低人鼻咽癌细胞中 miR-15b 的表达,但导致 VEGF 表达增加,通过促进 miR-15b 的表达可抑制胶质瘤中新生血管的形成<sup>[24]</sup>,这也证实了本研究支气管肺发育不良中 miR-15b 表达与 VEGF 负相关的

结论。

ROC 曲线分析结果显示,联合 miR-15b 和 VEGF 有助于诊断早产儿支气管肺发育不良的风险,回归分析胎龄、氧分压与支气管肺发育不良也有关,朱良梅等<sup>[25]</sup>也指出胎龄越小、氧分压越低,发生支气管肺发育不良风险越大,临床应警惕高危早产儿,及时干预,以预防支气管肺发育不良的发生。

综上,支气管肺发育不良早产儿血浆 miR-15b 表达上调,VEGF 水平降低,高表达血浆 miR-15b,低水平 VEGF 与早产儿支气管肺发育不良有关,miR-15b 表达与 VEGF 呈负相关,提示 miR-15b 可能通过负向调控 VEGF 参与早产儿支气管肺发育不良的过程,但是该结论尚不确定,仍需开展进一步基础研究加以证实。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张雯雯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;吴丹、向希盈:提出研究思路,分析试验数据;翁景文:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;郑旭:进行统计学分析

**参考文献**

- [1] Zhang W, Wang S. Diagnostic value of multi-slice spiral computed tomography for bronchial dysplasia in premature infants[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:7375-7381. DOI:10.12659/MSM.911749.
- [2] Lee Y, Lee J, Nam SK, et al. S-endoglin expression is induced in hyperoxia and contributes to altered pulmonary angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia development [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):3043. DOI:10.1038/s41598-020-59928-x.
- [3] Kishore A, Petrek M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis [J]. Front Immunol, 2021, 12:678457. DOI:10.3389/fimmu.2021.678457.
- [4] Zhu LP, Zhou JP, Zhang JX, et al. MiR-15b-5p regulates collateral artery formation by targeting AKT3 (Protein Kinase B-3) [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(5):957-968. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308905.
- [5] Hendricks-Munoz KD, Xu J, Vaynow JA. Tracheal aspirate VEGF and sphingolipid metabolites in the preterm infant with later development of bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(8):1046-1052. DOI:10.1002/ppul.24022.
- [6] Sharma A, Xin Y, Chen X, et al. Early prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants [J]. Pediatr Neonatol, 2020, 61(3):290-299. DOI:10.1016/j.pedneo.2019.12.001.
- [7] Gao S, Zhang X, Du W, et al. Systematic review and meta-analysis: the effect of bronchopulmonary dysplasia on neurodevelopment in very low birth weight premature infants [J]. Transl Pediatr, 2021, 10(11):3023-3033. DOI:10.21037/tp-21-449.
- [8] Lal CV, Olave N, Travers C, et al. Exosomal microRNA predicts and protects against severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants [J]. JCI Insight, 2018, 3(5):e93994. DOI:10.1172/jci.insight.93994.

- [9] Baker CD, Seedorf GJ, Wisniewski BL, et al. Endothelial colony-forming cell conditioned media promote angiogenesis in vitro and prevent pulmonary hypertension in experimental bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305 ( 1 ) : L73-L81. DOI:10.1152/ajplung.00400.2012.
- [10] Tiwari A, Mukherjee B, Dixit M. MicroRNA key to angiogenesis regulation: MiRNA biology and therapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(3) :266-277. DOI:10.2174/1568009617666170630142725.
- [11] Du K, Zhao C, Wang L, et al. MiR-191 inhibit angiogenesis after acute ischemic stroke targeting VEZF1 [J]. *Aging ( Albany NY )*, 2019, 11(9) :2762-2786. DOI:10.18632/aging.101948.
- [12] Hu Y, Rao SS, Wang ZX, et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1) :169-184. DOI:10.7150/thno.21234.
- [13] Wei S, Peng L, Yang J, et al. Exosomal transfer of miR-15b-3p enhances tumorigenesis and malignant transformation through the DYNLT1/Caspase-3/Caspase-9 signaling pathway in gastric cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39 ( 1 ) : 32. DOI: 10.1186/s13046-019-1511-6.
- [14] Yang Y, Liu Y, Li Y, et al. MicroRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 ( 11 ) : 3404-3415. DOI: 10.1210/clinem/dgaa538.
- [15] Song S, Qiu X. LncRNA miR503HG inhibits epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in hepatocellular carcinoma by enhancing PDCD4 via regulation of miR-15b[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(1) : 107-116. DOI:10.1016/j.dld.2020.09.008.
- [16] Mahlman M, Huusko JM, Karjalainen MK, et al. Genes encoding vascular endothelial growth factor A ( VEGF-A ) and VEGF receptor 2 ( VEGFR-2 ) and risk for bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*, 2015, 108(1) :53-59. DOI:10.1159/000381279.
- [17] Chan LS, Yue PY, Wong YY, et al. MicroRNA-15b contributes to ginsenoside-Rg1-induced angiogenesis through increased expression of VEGFR-2[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(3) :392-400. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.05.006.
- [18] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development [ J ]. *Cell*, 2019, 176 ( 6 ) : 1248-1264. DOI:10.1016/j.cell.2019.01.021.
- [19] 王伟. 维生素 D 与早产儿肺部疾病关系研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(9) :968-972. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.026.
- Wang W. Relationship between vitamin D and lung diseases in pre-term infants[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2020, 19(9) :968-972. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.026.
- [20] 成小蓉, 姜军, 吴大珍, 等. 基于基因表达综合数据库和生物信息学分析筛选小鼠支气管肺发育不良相关的潜在关键基因[J]. *中国医药*, 2022, 17(9) :1352-1355. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.09.017.
- Cheng XR, Jiang J, Wu DZ, et al. Screening potential key genes related to bronchopulmonary dysplasia in mice based on gene expression omnibus database and bioinformatics analysis[J]. *China Medicine*, 2022, 17(9) :1352-1355. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.09.017.
- [21] 左丹丹, 孙文强, 朱雪萍. 早期预测支气管肺发育不良生物标志物的研究进展[J]. *中国医药*, 2022, 17(11) :1735-1738. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.11.031.
- Zuo DD, Sun WQ, Zhu XP. Research progress of biomarkers in early predicting bronchopulmonary dysplasia[J]. *China Medicine*, 2022, 17(11) :1735-1738. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.11.031.
- [22] Laddha AP, Kulkarni YA. VEGF and FGF-2; Promising targets for the treatment of respiratory disorders [J]. *Respir Med*, 2019, 156: 33-46. DOI:10.1016/j.rmed.2019.08.003.
- [23] Hirsch K, Taglauer E, Seedorf G, et al. Perinatal hypoxia-inducible factor stabilization preserves lung alveolar and vascular growth in experimental bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202 ( 8 ) : 1146-1158. DOI: 10.1164/rccm.202003-0601OC.
- [24] Zhou XM, Sun R, Luo DH, et al. Upregulated TRIM29 promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via PTEN/AKT/mTOR signal pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12) :13634-13650. DOI:10.18632/oncotarget.7215.
- [25] 朱良梅, 孔少云, 戴玉腾, 等. 早产儿支气管肺发育不良的危险因素分析 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(13) :1647-1651, 1656. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.13.015
- Zhu LM, Kong SY, Dai YT, et al. Risk factors of bronchopulmonary dysplasia in premature infants [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2022, 38(13) :1647-1651, 1656. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.13.015.

(收稿日期:2022-12-14)