

# 血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体与肺表面活性蛋白 A 在新生儿急性呼吸窘迫综合征中的表达

李维春, 谢瑞玉, 张克昌

**[摘要]** **目的:** 观察血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)与肺表面活性蛋白 A(SP-A)在新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)中的表达。**方法:** 收集 2015 年 10 月至 2017 年 5 月新生儿病房收住的 37 例 ARDS 患儿入院时、24 h、72 h 的血浆标本,同时收集 20 例同期入住非呼吸系统疾病患儿 3 个时间段血浆作为对照组。采用酶联免疫吸附试验测定 2 组新生儿 sRAGE 与 SP-A 水平,并进行统计学分析。**结果:** ARDS 患儿入院时、24 h、72 h 的 sRAGE 和 SP-A 水平均明显高于对照组( $P < 0.01$ ),24 h、72 h 的血浆 sRAGE 和 SP-A 水平差异有统计学意义( $P < 0.01$ );对照组患儿血浆 sRAGE 和 SP-A 水平入院时、24 h、72 h 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:** 血浆 sRAGE 与 SP-A 在新生儿 ARDS 患儿高度表达,其水平可能与初始病情有关。

**[关键词]** 呼吸窘迫综合征;新生儿;可溶性晚期糖基化终末产物受体;肺表面活性蛋白 A

**[中图分类号]** R 563.8

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.025

## Plasma expression levels of soluble receptor for advanced glycation end product and pulmonary surfactant protein A in newborn with acute respiratory distress syndrome

LI Wei-chun, XIE Rui-yu, ZHANG Ke-chang

(Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou Anhui 239000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the plasma expression levels of soluble receptor for advanced glycation end product(sRAGE) and pulmonary surfactant protein A(SP-A) in newborn with acute respiratory distress syndrome(ARDS). **Methods:** The plasma samples of 37 newborns with ARDS from October 2015 to May 2017 were collected after 0 h, 24 h and 72 h of admission, and the plasma samples of 20 newborns without respiratory disease at three time-points were set as the control group at the same time. The plasma levels in two groups were detected using the enzyme linked immunosorbent assay, and the result of which was statistically analyzed. **Results:** The plasma levels of sRAGE and SP-A in ARDS newborns on admission were significantly higher than those in control group( $P < 0.01$ ), and the differences of the plasma levels of sRAGE and SP-A between two groups were statistically significant after 24 h and 72 h of admission( $P < 0.01$ ). The differences of the plasma levels of sRAGE and SP-A in control group among three time-points were not statistically significant( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The plasma levels of sRAGE and SP-A in newborn with ARDS are high, which may be related to the initial condition of disease.

**[Key words]** respiratory distress syndrome; newborn; soluble receptor for advanced glycation end product; pulmonary surfactant protein A

新生儿急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由于新生儿肺表面活性物质缺乏及肺结构发育不成熟所致,是儿科临床常见的危重症,也是新生儿期死亡的主要原因。新生儿 ARDS 主要病因包括早产儿、糖尿病母亲新生儿、围产期窒息、重度 Rh 溶血病等<sup>[1]</sup>。其中,以早产儿 ARDS 最为常见,且早产儿的胎龄越小、出生体质量越低,ARDS 发病率越高<sup>[2-3]</sup>。肺泡上皮细胞由 I

型肺泡上皮细胞(AT I)和 II 型肺泡上皮细胞(AT II)组成,晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)为 I 型肺泡上皮细胞标记物,其可溶性成分,即 sRAGE 已被证实为 I 型肺泡上皮细胞受损的标志物<sup>[4]</sup>。肺表面活性蛋白由 II 型肺泡上皮细胞和细支气管非纤毛上皮细胞分泌<sup>[5]</sup>,而肺表面活性蛋白 A(surfactant protein A, SP-A)则是肺表面活性物质中最重要的蛋白成分<sup>[6]</sup>。本研究通过观察血浆 sRAGE 与 SP-A 在新生儿 ARDS 中的表达,以探讨其在新生儿 ARDS 中的价值。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象 选择 2015 年 10 月至 2017 年 5 月

[收稿日期] 2018-02-20 [修回日期] 2018-12-30

[基金项目] 安徽省滁州市科技项目(201607)

[作者单位] 安徽省滁州市第一人民医院 检验科,239000

[作者简介] 李维春(1967-),男,主管检验师。

[通信作者] 张克昌,硕士,主管检验师。E-mail: zhangkechangok123@

在我院新生儿病房入住的新生儿 ARDS 患儿 37 例,入院时根据临床及胸部 X 线片诊断即进行机械通气与肺表面活性物质治疗。同时,收集 20 例非呼吸系统疾病患儿作为对照组。目前还没有专门新生儿 ARDS 的诊断指标,而是依据 2011 年欧洲重症医学会在柏林会议上提出的 ARDS 诊断标准:(1)在已知临床损害发生 1 周内、新发生或加重的呼吸症状;(2)双肺斑片影,不能完全用胸水、肺叶/段塌陷或肺部结节等解释;(3)呼吸衰竭不能完全用心力衰

竭或液体超负荷解释,若不存在风险因子需采用客观评估手段(心脏超声)排除静水压性肺水肿;(4)呼气末气道正压(PEEP)/持续正压通气(CPAP)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O 时,氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg。2 组产妇的年龄、高血压、胎膜早破及胎龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 ARDS 组剖宫产率明显高于对照组( $P < 0.01$ ),2 组新生儿性别和胎龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 ARDS 组出生体质量和入院时间明显低于对照组( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ )(见表 1)。

表 1 2 组产妇及新生儿一般资料比较[ $n$ ;百分率(%)]

分组	$n$	产妇年龄/岁	高血压	胎膜早破	分娩方式		男性新生儿	胎龄/周	出生体质量/kg	入院时间/h
					顺产	剖宫产				
ARDS 组	37	27.42 $\pm$ 4.36	3(8.11)	6(16.22)	12(32.43)	25(67.57)	17(45.95)	37.10 $\pm$ 3.11	3.11 $\pm$ 0.50	2.36 $\pm$ 1.93
对照组	20	25.67 $\pm$ 5.18	2(10.00)	1(5.00)	14(70.00)	6(30.00)	8(40.00)	37.50 $\pm$ 6.47	3.74 $\pm$ 0.82	3.39 $\pm$ 1.27
$\chi^2$	—	1.35*	0.06	0.65	7.39	—	0.19*	0.26*	3.14*	2.14*
$P$	—	$>0.05$	$>0.06$	$>0.06$	$<0.05$	—	$>0.05$	$>0.05$	$<0.01$	$<0.05$

\* 示  $t$  值

1.2 研究方法 采集 2 组患儿入院时、24 h、72 h 的血液标本,肝素锂抗凝,3 000 r/min 离心 10 min,血浆置  $-80$   $^{\circ}\text{C}$  保存备用。采用酶联免疫吸附试验测定 2 组血浆 sRAGE 与 SP-A 水平,试剂盒由上海语纯生物科技有限公司提供,严格按照使用说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用方差分析、 $q$  检验、 $t$  检验和  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 2 组患儿的血浆 sRAGE 水平变化 ARDS 组患儿入院时、24 h、72 h 的 sRAGE 水平明显高于

对照组( $P < 0.01$ );ARDS 组患儿入院时、24 h、72 h 的血浆 sRAGE 水平差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),逐渐增高;对照组患儿血浆 sRAGE 水平入院时、24 h、72 h 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 2)。

2.2 2 组患儿的血浆 SP-A 水平变化 ARDS 组患儿入院时、24 h、72 h 的 SP-A 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ );ARDS 组患儿入院时、24 h、72 h 的血浆 SP-A 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),以 72 h 水平最高;对照组患儿血浆 SP-A 水平入院时、24 h、72 h 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 3)。

表 2 2 组患儿血浆 sRAGE 水平变化( $\bar{x} \pm s$ ;pg/mL)

分组	$n$	入院时	入院 24 h	入院 72 h	$F$	$P$	$MS_{\text{组内}}$
ARDS 组	37	1 320.40 $\pm$ 505.48	1 976.50 $\pm$ 751.40**	3 282.80 $\pm$ 1 230.68***##	47.45	$<0.01$	778 228.418
对照组	20	44.10 $\pm$ 19.47	40.69 $\pm$ 14.11	37.06 $\pm$ 8.45	1.14	$>0.05$	216.525
$t'$	—	15.34	15.67	16.04	—	—	—
$P$	—	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	—	—	—

 $q$  检验:与入院时比较\*\* $P < 0.01$ ;与入院 24 h 比较## $P < 0.01$ 表 3 2 组患儿血浆 SP-A 水平变化( $\bar{x} \pm s$ ;pg/mL)

分组	$n$	入院时	入院 24 h	入院 72 h	$F$	$P$	$MS_{\text{组内}}$
ARDS 组	37	2 746.10 $\pm$ 86.16	4 067.00 $\pm$ 127.63**	5 659.90 $\pm$ 179.19***##	4 232.89	$<0.01$	18 607.340
对照组	20	39.63 $\pm$ 16.97	38.20 $\pm$ 13.03	33.62 $\pm$ 9.58	1.08	$>0.05$	183.179
$t'$	—	184.56	190.19	190.49	—	—	—
$P$	—	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	—	—	—

 $q$  检验:与入院时比较\*\* $P < 0.01$ ;与入院 24 h 比较## $P < 0.01$

### 3 讨论

新生儿 ARDS 是由肺表面活性物质缺乏及肺发育不成熟所致,肺表面活性物质缺乏导致肺泡表面张力增高,肺泡逐渐萎陷,进行性肺不张,发生缺氧、酸中毒,最终导致肺泡上皮损伤。sRAGE 是肺泡 I 型上皮细胞相关蛋白,表达定位于肺泡 I 型上皮细胞的基底外侧膜。在各种病理因素包括急性肺损伤 (ALI)/ARDS 造成肺泡 I 型上皮细胞损伤时,sRAGE 通过受损的肺泡壁和毛细血管壁进入肺泡水肿液和血液循环中,继而可以被检测到。研究<sup>[7-9]</sup>报道,从有 ALI 的高氧暴露的大鼠、小白鼠和人类的支气管肺泡灌洗液或气管吸出物中检测出高水平的 sRAGE。WU 等<sup>[10]</sup>研究证实,ARDS 患儿的病情与 sRAGE 水平相关,且随着其水平的增高而加重。本研究结果显示,ARDS 组患儿入院时、24 h、72 h 的 sRAGE 水平均明显高于非呼吸系统疾病组,表明 sRAGE 在新生儿 ARDS 中的表达增加;ARDS 组患儿入院时、24 h、72 h 血浆 sRAGE 水平比较差异有统计学意义,尤以 72 h 水平最高。但此时患儿临床症状已明显改善,提示血浆中 sRAGE 水平可能与新生儿 ARDS 的起初病情相关,但降低迟于临床症状好转。

肺表面活性蛋白是维持肺正常生理功能的一组活性蛋白,包括 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D,而 SP-A 是最重要的蛋白成分,也是 II 型肺泡上皮细胞中表达最强、含量最丰富的亲水性糖蛋白。正常情况下仅有少量的 SP-A 可通过肺泡上皮紧密连接结构的微孔进入血液,而当发生肺损伤时,肺泡中的 SP-A 通过受损的肺泡—毛细血管膜进入血液,致使血液中的 SP-A 增高。刘改英等<sup>[11]</sup>研究表明,新生儿 ALI/ARDS 时血清 SP-A 水平增高,且随病情程度加重而升高。胡金绘等<sup>[12]</sup>研究报道,新生儿 SP-A 水平可能与 ARDS 患儿的病情及机械通气时间有关。本研究显示,ARDS 组患儿入院时、24 h、72 h 的 SP-A 水平均明显高于非呼吸系统疾病组,表明 SP-A 在新生儿 ARDS 中的表达增加;ARDS 组患儿入院时、24 h、72 h 的血浆 SP-A 水平比较,呈逐渐升高趋势,尤以 72 h 水平最高,但临床症状已明显改善,提示血浆中 SP-A 与 sRAGE 一样,其升高水平可能与新生儿 ARDS 的初始病情相关,但回落较缓慢。

另外,我们选择的新生儿 ARDS 患儿出现胎膜早破与剖宫产的比例明显高于非呼吸系统疾病组,

而这两因素也可以引起 ARDS 发生<sup>[13-14]</sup>,所以是否对本结果产生影响以及 SP-A、sRAGE 何时下降,有待于进一步研究。

综上所述,血浆 SP-A 与 sRAGE 在新生儿 ARDS 患儿中的表达增加,观察血浆中 sRAGE、SP-A 水平有助于评估初期病情。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:395.
- [2] STIMAC T, PETROVIC O, KRAJINA R, *et al.* Lamellar body count as a diagnostic test in predicting neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Croat Med J*,2012,53(3):234.
- [3] SWEET DG, CARNIELLI V, GREISEN G. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update [J]. *Neonatology*,2011,49(1):27.
- [4] BUCKLEY ST, EHRHARDT C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung[J]. *J Biomed Biotechnol*,2010,2010:917108.
- [5] GOTO H, LEDFORD JG, MUKHERJEE S, *et al.* The role of surfactant protein A in bleomycin-induced acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2010,181(12):1336.
- [6] 常绍鸿,栾斌.毛细支气管患儿血清肺表面活性蛋白 A 测定及其意义[J]. *中国小儿急救医学*,2012,19(4):424.
- [7] SUKKAR MB, ULLAH MA, GAN WJ, *et al.* RAGE: a new frontier in chronic airways disease [J]. *Br J Pharmacol*,2012,167(6):1161.
- [8] SUKKAR MB, WOOD LG, TOOZE M, *et al.* Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD [J]. *Eur Respir J*, 2012,39(3):721.
- [9] VERKMAN AS. Role of aquaporins in lung liquid physiology [J]. *Respir Physiol Neumbiol*,2007,159(3):324.
- [10] WU R, DAI MY, TIAN ZF, *et al.* Plasma level of soluble receptor for advanced glycation end-product and aquaporin 5 in preterm infant with acute respiratory distress syndrome [J]. *Minerva Pediatr*,2016,68(5):360.
- [11] 刘改英,林广,刘颖,等.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征新生儿血清 Clara 细胞分泌蛋白、肺表面活性蛋白 A 变化的意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2013,28(14):1090.
- [12] 胡金绘,徐文英,吕艳关,等.不同通气方式对新生儿血清水通路蛋白 5 和肺表面活性蛋白 A 水平的影响[J]. *中国新生儿科杂志*,2016,31(4):263.
- [13] 丁素芳,刘颖颖,武荣.晚期早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *中国医药导报*,2017,14(21):117.
- [14] DILEEP A, KHAN NB, SHEIKH SS. Comparing neonatal respiratory morbidity in neonates delivered at term by elective Caesarean section with and without dexamethasone: retrospective cohort study[J]. *Pak Med Assoc*,2015,65(6):607.