

- 664-670.
- [20] VON B G, ENGELHARDT W, KRAMER H H, et al. Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood [J]. Eur Heart J, 1992, 13(10): 1410-1415.
- [21] JIANG H E, LI X M, LI Y H, et al. Efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation of tachyarrhythmias in 123 children under 3 years of age [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2016, 39(8): 792-796.
- [22] HERNÁNDEZ-MADRID A, HOCINI M, CHEN J, et al. How are arrhythmias managed in the paediatric population in Europe? Results of the European Heart Rhythm survey [J]. Europace, 2014, 16(12): 1852-1856.
- (编辑:王乐乐)
(收稿日期:2017-10-25 修回日期:2018-01-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.03.006

• 论 著 •

脐带间充质干细胞移植防治早产儿支气管肺发育不良的临床研究

王燕, 姚国, 耿晓萌, 李桂芳, 曹洋洋, 刘俊丽, 史宝海 (泰安市中心医院, 山东泰安 271000)

[摘要]目的:探讨脐带间充质干细胞移植治疗早产儿支气管肺发育不良(BPD)的可行性、有效性和安全性。方法:选取孕周<32周、体质量<1500g、明确诊断为新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)并接受机械通气治疗的早产儿18例为研究对象,根据患儿家长意愿分为试验组8例和对照组10例。试验组患儿生后7d、14d分别给予气管内滴入脐带间充质干细胞 1×10^7 个/2mL生理盐水,对照组仅给予同体积生理盐水,留取两组患儿生后7d(移植前)、10d(移植后3d)、17d(移植后10d)、21d(移植后14d)、28d(移植后21d)的气道灌洗液以检测炎性因子水平,判断两组患儿于生后28dBPD的发生情况,记录两组患儿用氧时间、住院时间、以及1岁内肺炎发生情况。结果:试验组患儿发生1例BPD,对照组患儿发生5例BPD;试验组患儿平均住院时间、平均用氧时间及1岁内肺炎发生率分别为 (43.5 ± 3.0) d、 (16.0 ± 3.5) d及每人2.5次,对照组患儿平均住院时间、平均用氧时间及1岁内肺炎发生率分别为 (55.5 ± 5.0) d、 (23.5 ± 7.5) d及每人4.2次;移植前,两组间与BPD发生密切相关的炎性因子(MIF、CD105、TGF- β 1、IL-8)比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在移植后3d、10d、14d、21d试验组患儿肺泡灌洗液中抑制性炎性因子的水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);移植前,两组间保护性炎性因子PLTP比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在移植后3d、10d、14d、21d试验组患儿显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:脐带间充质干细胞移植可通过降低炎性反应、促进保护性因子的分泌等机制防治早产儿BPD的发生,该方法安全有效、值得推广。

[关键词]脐带间充质干细胞;移植;早产儿支气管肺发育不良;防治

[中图分类号]R722.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)03-0017-05

Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants

Wang Yan, Yao Guo, Geng Xiaomeng, Li Guifang, Cao Yangyang, Liu Junli, Shi Baohai (Tai'an Central Hospital, Shandong Tai'an 271000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the feasibility, efficacy and safety of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell (hUCB-MSC) transplantation in the treatment of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants. **Methods:** Eighteen premature infants with gestational age < 32 weeks and body mass < 1,500 g, who were definitely diagnosed as neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) and received mechanical ventilation treatment, were selected as the research objects. According to the parents' wishes, the infants were divided into the experimental group ($n=8$) and the control group ($n=10$). In the experimental group, 1×10^7 cells/2 mL saline was instilled into the hUCB-MSC at 7 and 14 d after birth. The control group was given the same volume of normal saline alone. The airway lavage fluid of two groups after birth of 7 d (before transplantation), 10 d (3 d after transplantation), 17 d (10 d after transplantation), 21 d (14 d after transplantation), and 28 d (21 d after transplantation) were collected to detect the inflammatory factor levels. The incidence of BPD in two groups after birth of 28 d was determined, and the oxygen consumption time, length of stay and incidence of pneumonia within 1 year old were recorded. **Results:** One patient developed BPD in the experimental group and 5 patients in the control group. The average length of stay, average oxygen consumption time and incidence of pneumonia within 1 year old in the experimental group were (43.5 ± 3.0) d, (16.0 ± 3.5) d and 2.5 times per patient. The average length of stay, average oxygen consumption time and incidence of pneumonia within 1 year old in the control group were (55.5 ± 5.0) d,

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划,2013WS0059。

作者简介:王燕(1982.07-),女,硕士,副主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: vicky2000love@163.com。

通讯作者:史宝海(1963.05-),男,硕士,主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: 13375388571@163.com。

(23.5±7.5) d 和 4.2 次/人。移植前,炎症因子(MIF, CD105, TGF- β 1, IL-8)与 BPD 密切相关,两组间差异无统计学意义($P>0.05$),但实验组肺泡灌洗液炎症因子水平明显低于对照组(3、10、14 和 21 d 后移植)($P<0.05$)。移植前,两组间保护性炎症因子 PLTP 差异无统计学意义($P>0.05$),但实验组明显高于对照组(3、10、14 和 21 d 后移植),具有统计学意义($P<0.05$)。 **Conclusion:** The hUCB-MSC transplantation can prevent and treat BPD in premature infants by reducing inflammatory response and promoting secretion of protective factors. This method is safe, effective and worthy of promotion.

[**Keywords**] hUCB-derived MSC; transplantation; bronchopulmonary dysplasia; prevention and treatment

随着新生儿病房的普遍建立及各项治疗技术的快速发展,越来越多低孕周、低体重早产儿得到救治,但早产儿各脏器发育不成熟,成活患儿的并发症发生率呈上升趋势,如支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、早产儿视网膜病变、早产儿脑损伤等,严重影响患儿生存质量。呼吸系统 BPD 是最常见的早产儿疾病,由于缺乏特效的治疗措施,临床上仅能给予患儿限制液体摄入量减轻肺部水肿、抗炎、加强营养支持等对症处理,效果并不理想,目前 BPD 仍是导致早产儿高病死率的主要原因之一,且患儿出院后肺部疾病再发生率增高,严重影响患儿生长发育和生活质量。近年来的临床试验结果表明,间充质干细胞可通过减缓肺泡纤维化、减轻炎症反应、减少细胞凋亡来减轻高氧导致的肺损伤^[1-4]。因较强的增殖能力及低免疫原性,人脐带间充质干细胞成为理想的种子细胞,初步的临床试验结果证实,人脐带间充质干细胞治疗高氧导致的肺损伤安全且有效^[5]。因此,本研究旨在通过气管内脐带间充质干细胞移植防治重症新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)继发 BPD,探讨脐带间充质干细胞移植的临床疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取孕周<32 周,体重小于 1 500 g,生后 24 h 确诊为 3 级以上 NRDS 的早产儿 18 例,所有患儿诊断均符合《实用新生儿学(第 4 版)》中关于 NRDS 的诊断标准,先天畸形、严重感染者及复杂先天性心脏病等除外。高危新生儿,尤其是低体重儿,生后诊断为 NRDS,经过积极 PS 治疗,胸片曾一度好转,但在 1 周左右再次出现白肺情况的患儿日后发生严重 BPD 的机率明显增高,因此,本组选择重度 NRDS 进行研究。本研究由山东省医药科技发展计划基金资助,经泰安市中心医院医学伦理委员会审核同意(NO. 2013-067),且患儿家长均签署知情同意书。

18 例患儿根据家长意愿(同意接受细胞治疗的纳入试验组,不同意接受细胞治疗的给予常规治疗纳入对照组)分为试验组 8 例和对照组 10 例。两组患儿出生体重、胎龄、性别及剖宫产比例等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

两组患儿入院后均接受机械通气、肺表面活性物质

气管内滴入、预防性抗感染治疗、营养支持等常规治疗,依据患儿病情撤机停氧。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	胎龄/w	出生体 质量/kg	剖宫产/ 例(%)
对照组	10	6/4	29.6±0.9	1.12±0.2	8(80.0)
试验组	8	5/3	29.5±1.2	1.17±0.2	6(75.0)
χ^2 或 t		-	0.769	0.826	-
P		1.000	0.440	0.470	1.000

本研究所用种子细胞由山东省脐血库提供,已通过微生物检测,提取过程未接触血清制品,所用细胞悬液为 1×10^7 个/2 mL 生理盐水的浓度,于移植前由省脐血库送达,运输条件均严格按照脐血库活细胞运输标准执行。

试验组患儿分别于生后 7 d、14 d 接受 2 次细胞悬液气管内滴入,每次 2 mL,滴入后给予复苏气囊加压通气 3 min,6 h 内避免气道吸引,对照组患儿仅给予同体积生理盐水气管内滴入,密切观察两组患儿呼吸及生命体征。

1.3 观察指标

详细记录两组患儿体质量增长情况、住院时间、用氧时间、1 岁内肺炎发生情况、BPD 发生例数。两组患儿分别于生后 7 d(移植前)、10 d(移植后 3 d)、17 d(移植后 10 d)、21 d(移植后 14 d)、28 d(移植后 21 d)给予非纤维支气管镜支气管肺泡灌洗法留取肺泡灌洗液,将肺泡灌洗液回收液离心(4℃, 500 r/min) 10 min,留取上清液,分别采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定各组灌洗液中巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、血管内皮细胞膜抗原 105(CD105)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、白介素-8(IL-8)及磷脂转运蛋白(PLTP)水平,参照试剂盒(Abcam 公司提供)操作说明进行。每周一次血常规、血生化检测,密切观察患儿生命体征,及时给予对症处理。BPD 诊断标准参考 2000 年 6 月美国国立儿童保健与人类发展研究所(NICHHD)美国国家心脏、肺和血液研究院及少见疾病委员会制订的 BPD 最新诊断标准。

2 结果

2.1 两组患儿治疗后临床效果比较

接受人脐带间充质干细胞移植的试验组患儿在 BPD 的发病比例、平均住院时间、用氧时间、1 岁内肺炎发生频率等均明显低于对照组,体质量增长高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组患儿肺泡灌洗液中不同阶段炎症因子比较

移植前两组间与 BPD 发生密切相关的炎症因子 (MIF、CD105、TGF- β 1、IL-8) 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),但在生后 10 d(移植后 3 d)、生后 17 d(移植后 10 d)、生后 21 d(移植后 14 d)、生后 28 d(移植后 21 d) 试验组患儿肺泡灌洗液中抑制性炎症因子的水平均显

著低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);移植前两组间保护性炎症因子 PLTP 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),但在生后 10 d(移植后 3 d)、生后 17 d(移植后 10 d)、生后 21 d(移植后 14 d)、生后 28 d(移植后 21 d) 试验组显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3-7。

表 2 两组患儿治疗后临床效果比较

组别	例数	BPD/例 (%)	住院时间/d	用氧时间/d	1 岁内肺炎发生频率/(次/人)	体质量增长/(g/d)
对照组	10	5(50.0)	55.5 $\pm$ 5.0	23.5 $\pm$ 7.5	4.2 $\pm$ 0.7	8.9 $\pm$ 2.8
试验组	8	1(12.5)	43.5 $\pm$ 3.0	16.0 $\pm$ 3.5	2.5 $\pm$ 0.9	13.9 $\pm$ 3.1
χ^2 或 t			2.761	2.835	2.239	3.360
P		0.036	0.016	0.014	0.037	0.004

表 3 两组患儿肺泡灌洗液不同阶段 MIF 水平比较

ng/mL

组别	例数	生后 7 d(移植前)	生后 10 d(移植后 3 d)	生后 17 d(移植后 10 d)	生后 21 d(移植后 14 d)	生后 28 d(移植后 21 d)
对照组	10	18.2 $\pm$ 2.0	25.4 $\pm$ 2.7	36.9 $\pm$ 2.2	44.3 $\pm$ 3.2	32.6 $\pm$ 2.1
试验组	8	19.6 $\pm$ 1.9	20.1 $\pm$ 2.2	23.7 $\pm$ 2.3	28.9 $\pm$ 2.0	23.4 $\pm$ 2.5
χ^2 或 t		1.217	2.567	3.359	3.616	2.863
P		0.253	0.020	0.004	0.003	0.012

表 4 两组患儿肺泡灌洗液不同阶段 CD105 水平比较

ng/mL

组别	例数	生后 7 d(移植前)	生后 10 d(移植后 3 d)	生后 17 d(移植后 10 d)	生后 21 d(移植后 14 d)	生后 28 d(移植后 21 d)
对照组	10	212 $\pm$ 22.2	312 $\pm$ 17.9	432 $\pm$ 23.7	379 $\pm$ 23.1	341 $\pm$ 17.3
试验组	8	231 $\pm$ 12.1	278 $\pm$ 11.4	311 $\pm$ 15.4	271 $\pm$ 17.1	223 $\pm$ 23.2
χ^2 或 t		0.549	2.799	3.656	4.139	2.567
P		0.522	0.015	0.002	0.001	0.020

表 5 两组患儿肺泡灌洗液不同阶段 TGF- β 1 水平比较

μ g/mL

组别	例数	生后 7 d(移植前)	生后 10 d(移植后 3 d)	生后 17 d(移植后 10 d)	生后 21 d(移植后 14 d)	生后 28 d(移植后 21 d)
对照组	10	36.5 $\pm$ 6.1	40.2 $\pm$ 5.1	49.3 $\pm$ 8.0	65.1 $\pm$ 10.0	53.2 $\pm$ 9.1
试验组	8	33.1 $\pm$ 7.9	35.6 $\pm$ 6.3	38.2 $\pm$ 7.2	47.7 $\pm$ 9.2	39.4 $\pm$ 5.7
χ^2 或 t		0.548	2.301	3.646	4.587	3.356
P		0.613	0.032	0.002	0.000	0.004

表 6 两组患儿肺泡灌洗液不同阶段 IL-8 水平比较

μ g/mL

组别	例数	生后 7 d(移植前)	生后 10 d(移植后 3 d)	生后 17 d(移植后 10 d)	生后 21 d(移植后 14 d)	生后 28 d(移植后 21 d)
对照组	10	26.4 $\pm$ 2.7	33.2 $\pm$ 2.8	60.8 $\pm$ 3.6	52.3 $\pm$ 2.7	42.2 $\pm$ 2.5
试验组	8	285.3 $\pm$ 3.6	37.2 $\pm$ 2.5	44.3 $\pm$ 2.4	41.3 $\pm$ 3.6	32.2 $\pm$ 3.4
χ^2 或 t		0.451	0.214	5.341	3.964	4.149
P		0.723	0.040	0.000	0.001	0.000

表 7 两组患儿肺泡灌洗液不同阶段 PLTP 水平比较

ng/mL

组别	例数	生后 7 d(移植前)	生后 10 d(移植后 3 d)	生后 17 d(移植后 10 d)	生后 21 d(移植后 14 d)	生后 28 d(移植后 21 d)
对照组	10	19.1 $\pm$ 1.9	20.3 $\pm$ 3.2	23.3 $\pm$ 1.7	27.2 $\pm$ 2.2	23.2 $\pm$ 2.2
试验组	8	17.2 $\pm$ 2.0	26.6 $\pm$ 2.2	35.4 $\pm$ 3.1	45.3 $\pm$ 2.9	34.3 $\pm$ 2.5
χ^2 或 t		0.493	2.399	3.655	6.247	3.611
P		0.710	0.030	0.002	0.000	0.030

3 讨论

BPD 最早由 Northway 等在 1967 年首次报道并命名^[6],是指在肺组织发育的关键时期,长时间吸入氧气导致肺发育损伤,部分肺组织可自行修复,但易损伤的

肺组织却不能完全修复,患儿最终发展为 BPD,在早产儿尤其是极低出生体质量儿中发病率较高,严重影响患儿生存率及生存质量。胎儿肺的发育过程中原始肺泡期(即囊泡期)是指胎儿发育的第 28~35 周,此时肺泡囊逐渐成熟,但原始肺泡数目较少,间质组织减少,毛细血

管增生^[7]。对于胎龄小于 32 周的早产儿, 出生时肺发育处于原始肺泡期向肺泡发育期转化的关键时期, 由于肺发育不成熟, 该阶段肺脏对外界刺激非常敏感, 因此胎龄 < 32 周是 BPD 发生的高危因素。研究数据表明, 极低出生体质量儿 (BW < 1 500 g) 中 BPD 的发生率显著高于体质量 > 1 500 g 的存活早产儿, 因此极低出生体质量亦是 BPD 发病的独立高危因素^[7-8]。综上, 胎龄 < 32 周、出生体质量 < 500 g 的早产儿, 产后更易因 NRDS 暴露于机械通气、高浓度氧、感染炎症损伤等危险因素中, 造成肺发育停滞, 为 BPD 的发生和发展提供了条件。BPD 的治疗包括营养支持、限制液体、氧疗法、肾上腺皮质激素、外源性肺表面活性物质、支气管扩张剂、控制感染、人重组抗氧化酶、NO 吸入等, 但目前对于 BPD 仍无特效的治疗方法^[9]。

干细胞作为种子细胞给 BPD 的治疗带来希望, 研究显示约 10 g 的小鼠至少需要 5×10^4 个脐带间充质干细胞通过气管内注入降低氧损伤, 产生抗炎、抗纤维化及抗氧化的作用^[1]。因此, 根据 CHANG Y S 等^[10]关于人脐带间充质干细胞治疗 BPD 的 I 期临床研究, 本研究选择在早产儿出生后 7 d 和 14 d 分别给予 1×10^7 个脐带间充质干细胞的剂量。人脐带间充质干细胞的移植方式为试验的关键因素, 对于保护高氧导致的肺损伤, 气管内给药比腹腔用药更有效^[11]。此外, 与静脉给药相比, 气管内给药可减少对患儿全身的副作用, 对于有创机械通气的早产儿, 气管内滴入的方法更易操作。关于干细胞移植需阐明的另一关键因素为最佳的移植时间, 在针对小鼠的试验中, 治疗效果与使用时间密切相关, 在高氧对肺造成损伤的炎症反应到达高峰或者稳定阶段之前使用干细胞效果更佳^[2]。对于产后需要使用呼吸机辅助通气的早产儿, 产后 7 ~ 14 d 病情相对稳定, BPD 尚未形成, 因此, 本研究选取该阶段早产儿给予人脐带间充质干细胞气管内滴入。

BPD 的具体发病机制尚不清楚, 目前认为是由多种因素共同导致, 也有研究表明 BPD 与氧疗密切相关, 且主要与炎症反应继发的肺损伤以及肺脏修复损伤的过程有关^[9, 12]。肺部 CD105 在接受氧疗通气的早产儿肺标本中均有表达, 短期接受氧疗通气的肺组织 mRNA 及蛋白水平显著升高, 在最终诊断为 BPD 的患儿肺组织中表达明显增加, 提示 CD105 可能是氧疗通气诱导血管重塑的重要的生长因子^[13]。MIF 是第一个被认为具有细胞因子活性的多功能炎症介质, 可促进巨噬细胞产生并抑制其游走、在炎症部位增生、活化、聚集及分泌炎症因子, 使巨噬细胞在炎症部位大量聚集、扩大炎症反应^[14]。TGF- β_1 是调节呼吸道重建、细胞分裂、细胞外基质重建、肺发育和调控炎症的主要调控器, 参与肺损伤和修复两方面机制, 诱导感染、纤维化、凋亡和肺泡重塑, 与 BPD、慢性肺损伤、肺纤维化等的发生有密切关系^[15]。IL-8 在感染发生后 IL-8 在患儿支气管上皮细胞、肺泡 II 型细胞等高表达, 引起肺组织病理改变, 从而导致 BPD、CLD 等

慢性肺疾病的发生^[16]。PLTP 最初发现于线粒体和微粒体膜内, 具有促进肝脏可溶性物质交换和运输的作用, 对磷脂有较强的结合能力, 可运输和促进磷脂酸胆碱合成。PLTP 缺乏会导致肺功能严重受损, PLTP 水平正常时肺功能正常^[17]。MIF、CD105、TGF- β_1 、IL-8 及 PLTP 等多种细胞因子在介导炎症反应导致 BPD 的发生中发挥了重要作用^[18]。本研究显示, 极低出生体质量儿出生后 7 d、14 d 气管内滴入人脐带间充质干细胞, 在移植后的 1 年随访过程中, 试验组与对照组患儿间严重不良事件的发生率无明显差异, 在极低出生体质量儿中未见严重不良反应。在气管内注入人脐带间充质干细胞前对照组与试验组患儿间 MIF、CD105、TGF- β_1 、IL-8、PLTP 等因子比较差异无统计学意义, 在移植后的 3 d、7 d、14 d 及 21 d 试验组患儿气道灌洗液中 MIF、CD105、TGF- β_1 、IL-8 等细胞因子水平明显低于对照组, 而保护性细胞因子 PLTP 则明显高于对照组, 提示干细胞对抗高氧造成的肺损伤可能主要是通过抗炎、抗氧化及抗纤维化作用, 而不是通过增强细胞再生能力。

本研究中, 试验组患儿 BPD 的发病率、平均住院时间、用氧时间及 1 岁内发生肺炎的机率明显低于对照组, 产后 28 d 内的体质量增长明显高于对照组。因此, 对于胎龄 < 32 周并明确诊断为 III 级 NRDS 的极低出生体质量儿, 可于出生后 7 d 及 14 d 于气管插管内给予人脐带间充质干细胞以降低 BPD 的发病率、平均住院时间、用氧时间及 1 岁内肺炎发生率。但人脐带间充质干细胞正式用于临床还需要大量的试验数据以证实^[18], 更详尽的观察指标以及确切的作用机制仍需进一步探讨, 也是本研究需要进一步努力的方向。

参考文献:

- [1] CHANG Y S, CHOI S J, SUNG D K, et al. Intratracheal transplantation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells dose-dependently attenuates hyperoxia induced lung injury in neonatal rats [J]. *Cell transplant*, 2011, 20(11): 1843-1854.
- [2] CHANG Y S, CHOI S J, AHN S Y, et al. Timing of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells transplantation determines therapeutic efficacy in the neonatal hyperoxic lung injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52419.
- [3] ASLAM M, BAVEJA R, LIANG O D, et al. Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(11): 1122-1130.
- [4] ABMAN S H, MATTHAY M A. Mesenchymal stem cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: Delivering the secretome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(11): 1039-1041.
- [5] PIERRO M, THÉBAUD B, SOLL R. Mesenchymal stem cells for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 11(5): CD011932

- [6] WINSPIER C, MARWAHA S, LEREYA S T, et al. A systematic review of the neurobiological underpinnings of borderline personality disorder (BPD) in childhood and adolescence [J]. Rev Neurosci. 2016, 27(8): 827-847.
- [7] HOU C, PENG D, GAO L, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells protect from hyperoxic lung injury by ameliorating aberrant elastin remodeling in the lung of O₂-exposed newborn rat [J]. Biochem Biophys Res Commun. 2018, 495(2): 1972-1979.
- [8] ZHANG H S, FANG J D, SU H B, et al. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999-2009) [J]. Pediatr Int, 2011, 53(6): 915-920.
- [9] PAWELEC K, GLADYSZ D, DEMKOW U, et al. Stem cell experiments moves into clinic: New hope for children with bronchopulmonary dysplasia [J]. Boruckowski D. Adv Exp Med Biol, 2015, 839: 47-53.
- [10] CHANG Y S, AHN S Y, YOO H S, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: Phase 1 dose-escalation clinical trial [J]. Pediatr, 2014, 164(5): 966-972.
- [11] CHANG Y S, OH W, CHOI S J, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells attenuate hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats [J]. Cell transplant, 2009, 18(8): 869-886.
- [12] RAMACHANDRAN S, SUGUIHARA C, DRUMMOND S, et al. Bone marrow-derived c-kit⁺ cells attenuate neonatal hyperoxia-induced lung injury [J]. Cell transplant, 2015, 24(1): 85-95.
- [13] HACZKU A. Protective role of the lung collectins surfactant protein A and surfactant protein D in airway inflammation [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(5): 861-879.
- [14] 李宁, 陈丽萍, 杨新利, 等. 血清巨噬细胞移动抑制因子和磷脂转运蛋白在支气管肺发育不良中的变化 [J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(1): 40-42.
- [15] REITER J, DRUMMOND S, SAMMOUR I, et al. Stromal derived factor-1 mediates the lung regenerative effects of mesenchymal stem cells in a rodent model of bronchopulmonary dysplasia [J]. Respir Res. 2017, 18(1): 137.
- [16] LUO J, SHEPARD S, NILAN K, et al. Improved growth and developmental activity post tracheostomy in preterm infants with severe BPD [J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(9): 1237-1244.
- [17] PALTA M, SADEKBADAWI M, CARLTON D P. Association of BPD and IVH with early neutrophil and white counts in VLBW neonates with gestational age <32 weeks [J]. J Perinatol, 2008, 28(9): 604-610.
- [18] GRONBACH J, SHAHZAD T, RADAJEWSKI S, et al. The potentials and caveats of mesenchymal stromal cell-based therapies in the preterm infant [J]. Stem Cells Int, 2018; 9652897. doi: 10.1155/2018/9652897.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2018-01-26 修回日期:2018-09-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.03.007

• 论著 •

规范应用布地奈德气雾剂的哮喘患儿血清神经生长素-3 和嗜酸粒细胞水平的变化及意义

马井国, 查琳 (武汉科技大学附属医院, 武汉市普仁医院, 湖北武汉 430081)

[摘要]目的:分析布地奈德对哮喘患儿血清神经生长素-3(NT-3)和嗜酸粒细胞(EOS)水平的影响,以期对哮喘发病机制及临床治疗的深入研究提供新的候选标志物。**方法:**选择2017年3月至2018年3月于我院门诊就诊的轻中度慢性持续期哮喘患儿(哮喘组)和年龄性别相匹配的健康体检儿童(对照组)各90例。哮喘组患儿规范应用布地奈德气雾剂(200~400 μ g/d,每天2次)治疗8周。分别检测哮喘组患儿治疗前(入院24 h内)、治疗后(治疗第8周的最后一天)和对照组儿童的血清IgE、NT-3、EOS水平及哮喘控制测试评分(ACT评分)和肺功能[FEV₁占预计值的百分比(FEV₁%)]。**结果:**哮喘组患儿治疗后的ACT评分、FEV₁%均较治疗前升高,但均低于对照组(P 均 <0.05);IgE、EOS、NT-3均较治疗前降低,但均高于对照组(P 均 <0.05)。**结论:**规范应用布地奈德气雾剂治疗轻中度慢性持续期哮喘患儿效果显著,其作用机制可能是通过调控血中NT-3、EOS水平减轻哮喘时伴发的炎症。

[关键词]哮喘;儿童;糖皮质激素;神经生长素-3;嗜酸粒细胞

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)03-0021-04

Changes and Significance of Serum Neurotrophin-3 and Eosinophil Levels in Asthmatic Children with Standard Application of Budesonide Aerosol

Ma Jingguo, Zha Lin (The Affiliated Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Puren Hospital, Hubei Wuhan 430081, China)

作者简介:马井国(1982.10-),男,大学本科,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: axb7896@163.com。