

论著·临床研究

## 支气管肺发育不良早产儿血清 YKL-40 和 HMGB1 水平的变化

周阳 孟令建 王军

(徐州医科大学附属医院新生儿科, 江苏 徐州 221002)

**[摘要]** **目的** 探究早产儿生后外周血人软骨糖蛋白-39 (YKL-40)、高迁移率族蛋白1 (HMGB1) 水平动态变化与支气管肺发育不良 (BPD) 的关系。**方法** 前瞻性选择 2017 年 7 月至 2019 年 8 月新生儿重症监护室收治的出生胎龄  $\geq 28$  周且  $< 32$  周、出生体重  $< 1500$  g 的早产儿, 根据诊断分为 BPD 组 ( $n=35$ ) 和非 BPD 组 ( $n=51$ )。通过酶联免疫吸附法检测早产儿生后第 3、7、14 天血清 YKL-40 和 HMGB1 浓度并进行比较。**结果** BPD 组第 3、7、14 天血清 YKL-40 浓度均低于非 BPD 组 ( $P<0.001$ ), HMGB1 浓度均高于非 BPD 组 ( $P<0.001$ )。两组第 7、14 天血清 YKL-40 及 HMGB1 浓度均高于第 3 天 ( $P<0.017$ )。BPD 组第 14 天 HMGB1 浓度高于第 7 天 ( $P<0.017$ ), 第 7、14 天 YKL-40 浓度差异无统计学意义 ( $P>0.017$ )。非 BPD 组第 14 天 YKL-40 浓度高于第 7 天 ( $P<0.017$ ), 第 7、14 天 HMGB1 浓度差异无统计学意义 ( $P>0.017$ )。**结论** BPD 及非 BPD 早产儿生后第 3、7、14 天外周血中 YKL-40 及 HMGB1 水平存在差异, 两者可能与 BPD 的形成相关。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 334-338]

**[关键词]** 支气管肺发育不良; 人软骨糖蛋白-39; 高迁移率族蛋白1; 早产儿

### Changes in serum human cartilage glycoprotein-39 and high-mobility group box 1 in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia

ZHOU Yang, MENG Ling-Jian, WANG Jun. Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China (Wang J, Email: 664586331@qq.com)

**Abstract: Objective** To study the association of the dynamic changes of peripheral blood human cartilage glycoprotein-39 (YKL-40) and high-mobility group box 1 (HMGB1) with bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. **Methods** Preterm infants, with a gestational age of 28-32 weeks and a birth weight of  $< 1500$  g, who were admitted to the neonatal intensive care unit from July 2017 to August 2019 were prospectively selected and divided into a BPD group with 35 infants and a non-BPD group with 51 infants. ELISA was used to measure the serum concentrations of YKL-40 and HMGB1 in preterm infants on days 3, 7, and 14 after birth. **Results** The BPD group had a significantly lower serum YKL-40 concentration and a significantly higher serum HMGB1 concentration than the non-BPD group on days 3, 7, and 14 ( $P<0.001$ ). The serum concentrations of YKL-40 and HMGB1 on days 7 and 14 were significantly higher than those on day 3 in both groups ( $P<0.017$ ). In the BPD group, HMGB1 concentration on day 14 was significantly higher than that on day 7 ( $P<0.017$ ), while there was no significant change in YKL-40 concentration from day 7 to day 14 ( $P>0.017$ ). In the non-BPD group, YKL-40 concentration on day 14 was significantly higher than that on day 7 ( $P<0.017$ ), while there was no significant change in HMGB1 concentration from day 7 to day 14 ( $P>0.017$ ). **Conclusions** There are significant differences in the levels of YKL-40 and HMGB1 in peripheral blood between the preterm infants with BPD and those without BPD on days 3, 7, and 14 after birth, suggesting that YKL-40 and HMGB1 might be associated with the development of BPD. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(4): 334-338]

**Key words:** Bronchopulmonary dysplasia; Human cartilage glycoprotein-39; High-mobility group box 1; Preterm infant

[收稿日期] 2020-01-07; [接受日期] 2020-03-03

[作者简介] 周阳, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 王军, 男, 主任医师, 教授。Email: 664586331@qq.com。

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿常见的呼吸系统疾病, 随着医疗水平提高, 早期早产儿存活率不断提高, 但 BPD 的发病率也逐渐上升。BPD 病死率高, 存活者也常遗留不同程度的健康问题, 给家庭和社会带来巨大压力<sup>[1]</sup>。BPD 目前尚无有效治疗方法, 以预防为主。故能早期预测 BPD 发生的生物标志物是近些年来研究的热点, 已发现有很多生物标志物与 BPD 形成相关<sup>[2]</sup>。人软骨糖蛋白-39 (human cartilage glycoprotein-39, YKL-40) 是几丁质蛋白酶家族的成员, 具有生长因子及炎症因子特征, 参与炎症反应、气道高反应性、气道重塑的过程<sup>[3]</sup>; 还与微血管的形成密切相关<sup>[4]</sup>。高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 参与多种炎症性疾病, 由被破坏的细胞释放, 参与肺损伤的发生发展<sup>[5]</sup>; 也有研究表明其与组织纤维化密切相关<sup>[6]</sup>。很多炎症性疾病中 YKL-40、HMGB1 表达均增强, 在支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统炎症性疾病患者的血清中, 二者浓度均升高<sup>[7-10]</sup>, 抑制二者表达可能是这些疾病潜在的治疗方向。炎症是 BPD 形成的重要机制, 二者在 BPD 患儿血清中的表达也可能发生了变化。为了解二者具体的变化情况, 本研究检测了早产儿不同时点血清中 YKL-40、HMGB1 浓度, 通过比较不同时点 BPD 早产儿及非 BPD 早产儿血清中 YKL-40、HMGB1 水平, 探讨二者在 BPD 形成中发挥的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

前瞻性选择 2017 年 7 月至 2019 年 8 月徐州医科大学附属医院新生儿重症监护室 (NICU) 收治的早产儿为研究对象。纳入标准: (1) 出生胎龄  $\geq 28$  周且  $<32$  周; (2) 出生体重  $<1500$  g; (3) 出生后至第 14 天均需要呼吸支持; (4) 至少存活至生后第 28 天; (5) 排除合并严重感染、先天发育畸形、严重先天性心脏病、先天性肿瘤、遗传代谢性疾病等。

根据《实用新生儿学》第 4 版中 BPD 诊断标准: 任何氧依赖 (浓度  $>21\%$ ) 超过 28 d 的新生儿<sup>[11]</sup>。将入选早产儿分为 BPD 组和非 BPD 组。

本研究已通过我院医学伦理委员会审核 (AF-

45/5.1), 并征得患儿家长同意并签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

收集患儿出生胎龄、出生体重、Apgar 评分、性别及出生方式等资料。于生后第 3、7、14 天分别采集动脉血 1 mL, 凝胶促凝管保存, 血液凝固 20 min 内离心 20 min ( $4^{\circ}\text{C}$ 、2000 r/min、离心半径为 10 cm, 此步骤在我院检验科完成), 待检验科完成生化检查后尽快收集血清于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测量血清 YKL-40、HMGB1 浓度, 试剂盒均购自中国上海将来实业股份有限公司 (JL11964、JL13963), 严格按照试剂盒说明书进行操作, 计算样品浓度。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 对数据进行统计学分析。符合正态分布计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用两样本  $t$  检验。两组间不同时点 YKL-40、HMGB1 浓度比较采用重复测量方差分析, 进一步采用 Bonferroni 法对各时点指标进行两两比较。非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距) [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  秩和检验。计数资料采用例数或百分率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。Bonferroni 法以  $P < 0.017$  为差异有统计学意义, 余  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BPD 组与非 BPD 组一般资料比较

共纳入 86 例早产儿, 其中 BPD 组 35 例, 非 BPD 组 51 例。两组患儿的出生胎龄、出生体重、1 min 及 5 min Apgar 评分、性别、出生方式的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 BPD 组与非 BPD 组 YKL-40 水平比较

经重复测量方差分析显示, 不同组间 YKL-40 浓度差异有统计学意义 ( $F=534.042, P < 0.001$ ); 不同时点 YKL-40 浓度差异有统计学意义 ( $F=114.490, P < 0.001$ ); 时点与组间有交互效应 ( $F=12.982, P < 0.001$ ), 提示两组 YKL-40 浓度随时间变化程度不同。两两比较结果显示, BPD 组及非 BPD 组第 7、14 天时 YKL-40 浓度均高于第 3 天; 非 BPD 组第 14 天时 YKL-40 浓度高于第 7 天 ( $P < 0.017$ ); BPD 组第 7 天与第 14 天 YKL-40

浓度差异无统计学意义 ( $P>0.017$ )。同一时点两组间血清 YKL-40 浓度, 经两样本  $t$  检验结果显示, 非 BPD 组第 3、7、14 天 YKL-40 浓度均明显高于 BPD 组 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 两组早产儿一般资料比较

项目	非 BPD 组 (n=51)	BPD 组 (n=35)	$t/Z/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别 (男/女, 例)	28/23	20/15	0.042	0.837
胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	30.6 $\pm$ 1.3	30.2 $\pm$ 1.4	1.513	0.134
剖宫产 [例 (%)]	31(61)	18(51)	0.741	0.389
出生体重 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	1 235 $\pm$ 168	1 215 $\pm$ 156	0.547	0.586
1 min Apgar 评分 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 分]	4(4, 5)	4(3, 5)	-0.893	0.372
5 min Apgar 评分 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 分]	7(6, 7)	6(5, 7)	-1.305	0.192

表 2 两组患儿各时点 YKL-40 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	例数	第 3 天	第 7 天	第 14 天
非 BPD 组	51	68 $\pm$ 5	73 $\pm$ 7 <sup>a</sup>	84 $\pm$ 6 <sup>ab</sup>
BPD 组	35	50 $\pm$ 5	56 $\pm$ 7 <sup>a</sup>	59 $\pm$ 6 <sup>a</sup>
$t$ 值		16.978	11.397	20.095
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ( $F=114.490$ ,  $P<0.001$ ); 分组因素差异 ( $F=534.042$ ,  $P<0.001$ ); 时间因素与分组因素有交互作用 ( $F=12.982$ ,  $P<0.001$ )。a 示与同组第 3 天比较,  $P<0.017$ ; b 示与同组第 7 天比较,  $P<0.017$ 。

### 2.3 BPD 组与非 BPD 组 HMGB1 水平比较

经重复测量方差分析显示, 不同组间 HMGB1 浓度差异有统计学意义 ( $F=204.511$ ,  $P<0.001$ ); 不同时点 HMGB1 浓度差异有统计学意义 ( $F=43.280$ ,  $P<0.001$ ); 时点与组间有交互效应 ( $F=14.101$ ,  $P<0.001$ ), 提示两组 HMGB1 浓度随时间变化程度不同。两两比较结果显示, BPD 组及非 BPD 组第 7、14 天时 HMGB1 浓度均高于第 3 天; BPD 组第 14 天时 HMGB1 浓度高于第 7 天 ( $P<0.017$ ); 非 BPD 组第 7 天与第 14 天 HMGB1 浓度差异无统计学意义 ( $P>0.017$ )。同一时点两组间血清 HMGB1 浓度, 经两样本  $t$  检验结果显示, BPD 组第 3、7、14 天 HMGB1 浓度均明显高于非 BPD 组 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患儿各时点 HMGB1 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	例数	第 3 天	第 7 天	第 14 天
非 BPD 组	51	14.1 $\pm$ 2.7	17.5 $\pm$ 3.6 <sup>a</sup>	16.2 $\pm$ 3.0 <sup>a</sup>
BPD 组	35	19.6 $\pm$ 4.2	25.1 $\pm$ 5.9 <sup>a</sup>	28.2 $\pm$ 6.0 <sup>ab</sup>
$t$ 值		7.488	7.390	12.267
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ( $F=43.280$ ,  $P<0.001$ ); 分组因素差异 ( $F=204.511$ ,  $P<0.001$ ); 时间因素与分组因素有交互作用 ( $F=14.101$ ,  $P<0.001$ )。a 示与同组第 3 天比较,  $P<0.017$ ; b 示与同组第 7 天比较,  $P<0.017$ 。

### 3 讨论

BPD 是一种以早期肺损伤为主要特征的呼吸系统疾病, 表现为肺发育不成熟, 肺泡、肺微血管发育障碍和肺组织损伤后异常修复、纤维化<sup>[12]</sup>。BPD 的发病机制尚未明确, 但多种危险因素与其发生密切相关, 包括早产和低出生体重、机械通气损伤、炎症反应、遗传因素等<sup>[13]</sup>。目前已有多种生物标志物被证实与 BPD 的形成相关, 但大多未得到广泛认可并应用于实际临床工作中。

YKL-40 是一种分泌性糖蛋白, 属于 18 糖基水解酶家族, 其相对分子质量为 40 000, 肽链氨基酸起始端包含酪氨酸 (Y)、赖氨酸 (K) 和亮氨酸 (L), 故命名为 YKL-40。YKL-40 参与细胞增殖、迁移、分化及组织重塑过程<sup>[14]</sup>。本研究中 BPD 组和非 BPD 组第 7、14 天 YKL-40 水平均较第 3 天升高, 这可能与机械压力作用于气道上皮细胞时, 激活上皮细胞生长因子受体信号通路, 增强 YKL-40 表达有关<sup>[15]</sup>。YKL-40 可以通过 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路促进支气管上皮细胞表达 IL-8, 并促进支气管平滑肌细胞迁移、增殖<sup>[16]</sup>, 且 YKL-40 表达量与平滑肌细胞增生呈正相关<sup>[17]</sup>, 这也是支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病气道重塑过程的可能机制。支气管平滑肌增生是 BPD 病理改变之一, YKL-40 可能也参与了这一过程, 但非 BPD 组 YKL-40 水平持续较 BPD 组高, 可能是 YKL-40 在 BPD 形成中发挥的作用不仅局限于促进支气管平滑肌增生, 也可能是 BPD 中支气管平滑肌增生并不主要由 YKL-40 引起。YKL-40 也是滑膜成纤维细胞、胎肺成纤维细胞等细胞的生长因子<sup>[18]</sup>, 与

胎肺发育密切相关。早产儿出生时往往伴随肺发育不成熟,本研究纳入对象按胎龄估计肺发育大部分处于小管期或囊泡期<sup>[19]</sup>。可能正是由于缺乏YKL-40生长因子作用导致早产儿未成熟的肺发育受到影响,最后导致肺泡数目减少及结构简单化。目前血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与BPD的相关研究较多,VEGF作为肺微血管生成的生物标志物,可促进肺微血管的形成,其基因多态性与BPD形成密切相关,对BPD形成有一定预测作用<sup>[20]</sup>。YKL-40同VEGF一样具有促进微血管形成的作用,同时YKL-40可促使内皮细胞膜上syn-1与整合素 $\alpha_v\beta_5$ 结合,激活胞内FAK与ERK1/2信号通路,使VEGF表达增强<sup>[21]</sup>;也可诱导VEGF受体2表达,增强内皮细胞对VEGF的敏感性<sup>[22]</sup>。国内有研究发现第7、14天时BPD早产儿外周血中VEGF水平明显低于非BPD早产儿<sup>[23]</sup>。VEGF的变化趋势与YKL-40相似,提示YKL-40可能通过与VEGF相似方式直接或通过影响VEGF的表达间接参与BPD形成过程,YKL-40也和VEGF一样对BPD形成有一定预测作用。一项国外动物研究发现乳腺退化蛋白39(breast regression protein 39, BRP-39)可抑制高氧所致的小鼠急性肺损伤,而高氧环境也会抑制BRP-39的表达。YKL-40是BRP-39的人类同源物,使用转基因YKL-40可改善高氧所致的小鼠肺损伤。该研究也发现BPD患儿气管吸出液中YKL-40水平较非BPD患儿低<sup>[24]</sup>。由此推测,YKL-40也可能通过抑制高氧所致的肺损伤来抑制BPD形成,有可能成为BPD治疗的一个措施。

HMGB1是具有促炎效应的细胞因子,主要存在于细胞核中,可由坏死细胞被动释放,也可由被激活的单核细胞、巨噬细胞主动释放。大量研究表明, HMGB1与急性肺损伤、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化等一系列肺部疾病有关,且其表达水平往往与疾病严重程度有关。机械通气可激活肺组织表皮生长因子受体,通过p38 MAPK信号通路诱导HMGB1表达增加<sup>[25]</sup>。而HMGB1通过与内源性配体晚期糖基化终末产物和外源性配体Toll样受体相结合,激活活性氧、髓样分化因子88、PI3K通路,最终活化NF- $\kappa$ B,释放IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8等炎症因子,进而引起炎症反应的发生和放大,进一步导致急性肺损

伤的发生, HMGB1与炎症反应程度呈正相关<sup>[26]</sup>。本研究中BPD组HMGB1水平始终较非BPD组高,可能由BPD组在机械通气刺激下HMGB1过度表达引起。HMGB1持续高表达也加重了炎症反应和肺损伤,使损伤和修复失衡,导致BPD的形成。动物实验显示HMGB1可引起BPD模型小鼠肺泡的弹性蛋白沉积异常,导致肺泡纤维化的形成,而使用HMGB1中和抗体可改善这种情况<sup>[27]</sup>。本研究中BPD组HMGB1的长期高表达,可能是BPD纤维化形成的一个原因。HMGB1可能参与了BPD形成中肺损伤及纤维化过程,BPD组HMGB1持续高表达提示HMGB1增高可能也会增加BPD形成风险。抑制HMGB1可成为BPD治疗研究的一个方向,目前发现丙酮酸乙酯可抑制HMGB1的释放从而对肺损伤具有保护作用<sup>[28]</sup>,其已通过I期临床试验,由此可以展望丙酮酸乙酯及其他HMGB1抑制剂在BPD治疗上的前景。

综上所述,YKL-40虽有炎症因子作用,但其也具有促进微血管生成,促进胎肺成纤维细胞生长,促进肺损伤修复的生长因子作用。BPD组YKL-40表达低下提示YKL-40主要发挥生长因子作用抑制BPD形成。而HMGB1并不像YKL-40一样具有生长因子功能,其主要作为炎症因子参与BPD的肺损伤及纤维化过程,在BPD中表达升高。本研究结果显示在所检测的各个时点,BPD及非BPD组血清中的YKL-40及HMGB1水平均有明显差异,这反映了二者作为BPD预测生物标志物的潜力。BPD组早期YKL-40的持续低表达和HMGB1高表达也提示了通过增加YKL-40及抑制HMGB1以防止BPD形成的可能。然而本研究样本量较小,未在独立人群中验证结果,不能为相应胎龄早产儿提供YKL-40及HMGB1正常值参考范围。且仅测得部分时点YKL-40、HMGB1水平,无法准确反映整个病程中二者的变化情况,有待于更大样本、更长时间的研究深入探讨YKL-40及HMGB1在BPD中的意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] Strueby L, Th baud B. Advances in bronchopulmonary dysplasia[J]. Expert Rev Respir Med, 2014, 8(3): 327-338.
- [2] Brener Dik PH, Niño Gualdron YM, Galletti MF, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors[J].

- Arch Argent Pediatr, 2017, 115(5): 476-482.
- [3] Rehli M, Niller HH, Ammon C, et al. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(45): 44058-44067.
- [4] Francescone RA, Scully S, Faibish M, et al. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(17): 15332-15343.
- [5] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA*, 2018, 319(7): 698-710.
- [6] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(4): 331-342.
- [7] Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2016-2027.
- [8] Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, et al. Overexpression of chitinase 3-like 1/YKL-40 in lung-specific IL-18-transgenic mice, smokers and COPD[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24177.
- [9] Hou C, Zhao H, Liu L, et al. High mobility group protein B1 (HMGB1) in asthma: comparison of patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy controls[J]. *Mol Med*, 2011, 17(7-8): 807-815.
- [10] Zhou Y, Jiang YQ, Wang WX, et al. HMGB1 and RAGE levels in induced sputum correlate with asthma severity and neutrophil percentage[J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(11): 1171-1174.
- [11] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-347.
- [12] Jiménez J, Richter J, Nagatomo T, et al. Progressive vascular functional and structural damage in a bronchopulmonary dysplasia model in preterm rabbits exposed to hyperoxia[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10). pii: E1776.
- [13] 陈超, 袁琳. 早产儿支气管肺发育不良的病因及危险因素 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 29(1): 5-7.
- [14] Shao R, Taylor SL, Oh DS, et al. Vascular heterogeneity and targeting: the role of YKL-40 in glioblastoma vascularization[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38): 40507-40518.
- [15] Park JA, Drazen JM, Tschumperlin DJ. The chitinase-like protein YKL-40 is secreted by airway epithelial cells at base line and in response to compressive mechanical stress[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(39): 29817-29825.
- [16] Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance[J]. *Inflamm Res*, 2006, 55(2): 53-59.
- [17] Bara I, Ozier A, Girodet PO, et al. Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7): 715-722.
- [18] Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation[J]. *Science*, 2004, 304(5677): 1678-1682.
- [19] Miura T. Models of lung branching morphogenesis[J]. *J Biochem*, 2015, 157(3): 121-127.
- [20] Been JV, Debeer A, van Iwaarden JF, et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(1): 83-89.
- [21] Matsuura H, Hartl D, Kang MJ, et al. Role of breast regression protein-39 in the pathogenesis of cigarette smoke-induced inflammation and emphysema[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(6): 777-786.
- [22] Francescone RA, Scully S, Faibish M, et al. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(17): 15332-15343.
- [23] 祁媛媛, 姜茜, 陈超, 等. 外周血内皮祖细胞与极低出生体重早产儿并发症发生相关性 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(5): 369-373.
- [24] Sohn MH, Kang MJ, Matsuura H, et al. The chitinase-like proteins breast regression protein-39 and YKL-40 regulate hyperoxia-induced acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(7): 918-928.
- [25] 唐春林, 丁宁, 程傲冰. EGFR-p38 MAPK 信号通路参与机械通气肺损伤大鼠肺组织 HMGB1 的表达 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(6): 1029-1033.
- [26] Gong Q, Xu JF, Yin H, et al. Protective effect of antagonist of high-mobility group box 1 on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Scand J Immunol*, 2009, 69(1): 29-35.
- [27] Yu B, Li X, Wan Q, et al. High-mobility group box-1 protein disrupts alveolar elastogenesis of hyperoxia-injured newborn lungs[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36(3): 159-168.
- [28] 马杰飞, 何义舟, 罗哲, 等. 高迁移率族蛋白 1 在呼吸机相关性肺损伤大鼠中的表达变化 [J]. *中国临床医学*, 2015, 22(1): 29-32.

( 本文编辑: 王颖 )