

# 早产儿血清 miR-125b, LncRNA MALAT1 表达水平与 支气管肺发育不良的相关性研究

张磊<sup>1a</sup>, 王海萍<sup>2</sup>, 李静<sup>3</sup>, 李永波<sup>4</sup>, 于胜<sup>1b</sup>, 闫小平<sup>5</sup>, 周盈<sup>1a</sup>

(1. 潍坊市妇幼保健院 a. 新生儿科; b. 儿童康复科, 山东潍坊 261011; 2. 潍坊高新区人民医院预检科, 山东潍坊 261000; 3. 国药医疗潍坊医院中医科, 山东潍坊 261044; 4. 临朐县海浮山医院骨科, 山东潍坊 262605; 5. 寒亭区人民医院小儿内科, 山东潍坊 261199)

**摘要:** **目的** 探讨早产儿血清微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -125b, 长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA) 转移相关肺腺癌转录本 -1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 水平与支气管肺发育不良 (broncho-pulmonary dysplasia, BPD) 的关系。**方法** 选取 2020 年 4 月~2021 年 4 月入住潍坊市妇幼保健院新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 的 227 例早产儿作为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, RQ-PCR) 检测血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 的表达水平; 绘制血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 预测早产儿 BPD 发生的 ROC 曲线; 多因素 Logistic 回归分析影响早产儿 BPD 的有关因素。**结果** BPD 组早产儿给氧时间  $34.54 \pm 9.21$  天, 机械通气时间  $23.97 \pm 1.30$ h 长于非 BPD 组 ( $17.28 \pm 5.22$  天,  $4.71 \pm 2.26$ h), 差异具有统计学意义 ( $t=17.387, 60.047$ , 均  $P<0.05$ )。进入 NICU 后第 10 和 14 天, BPD 组早产儿血清 miR-125b 水平 ( $0.70 \pm 0.18, 0.48 \pm 0.16$ ) 均低于无 BPD 组 ( $0.99 \pm 0.12, 1.02 \pm 0.16$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=13.683, 21.787$ , 均  $P<0.05$ ); 血清 LncRNA MALAT1 水平 ( $1.52 \pm 0.41, 2.02 \pm 0.61$ ) 均高于无 BPD 组 ( $1.03 \pm 0.15, 1.02 \pm 0.11$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=13.198, 20.569$ , 均  $P<0.05$ ); 血清 miR-125b 水平在轻度 BPD 组、中度 BPD 组和重度 BPD 组中依次降低 ( $0.60 \pm 0.16, 0.47 \pm 0.12, 0.36 \pm 0.10$ ), 血清 LncRNA MALAT1 水平在轻度 BPD 组、中度 BPD 组和重度 BPD 组中依次升高 ( $1.54 \pm 0.42, 1.99 \pm 0.51, 2.45 \pm 0.62$ ), 差异具有统计学意义 ( $F=15.872, 14.084$ , 均  $P<0.05$ )。ROC 分析结果显示, 血清 miR-125b 预测早产儿 BPD 的曲线下面积 (AUC) 为 0.820 (0.765 ~ 0.875), 最佳诊断截点为 0.59, LncRNA MALAT1 预测早产儿 BPD 的 AUC 为 0.773 (0.685 ~ 0.861), 最佳诊断截点为 1.71, 两个指标联合预测的价值最高, AUC 为 0.902 (0.855 ~ 0.948)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 给氧时间 (OR: 2.135, 95% CI: 1.241 ~ 3.674,  $P=0.006$ )、机械通气时间 (OR: 2.187, 95% CI: 1.132 ~ 4.225,  $P=0.020$ ) 和 LncRNA MALAT1 (OR: 2.016, 95% CI: 1.190 ~ 3.416,  $P=0.009$ ) 是早产儿 BPD 的独立危险因素, miR-125b (OR: 0.699, 95% CI: 0.552 ~ 0.884,  $P=0.003$ ) 是早产儿 BPD 的独立保护因素。**结论** 血清 miR-125b 水平降低及 LncRNA MALAT1 水平升高与早产儿 BPD 及严重程度有相关, 检测早产儿血清 miR-125b, LncRNA MALAT1 可为临床早期诊断治疗 BPD 提供理论依据。

**关键词:** 支气管肺发育不良; 微小核糖核酸 -125b; 转移相关肺腺癌转录本 -1

**中图分类号:** R722.6; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-081-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.015

## Correlation between the Expression of Serum miR-125b, LncRNA MALAT1 and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants

ZHANG Lei<sup>1a</sup>, WANG Haiping<sup>2</sup>, LI Jing<sup>3</sup>, LI Yongbo<sup>4</sup>, YU Sheng<sup>1b</sup>, YAN Xiaoping<sup>5</sup>, ZHOU Ying<sup>1a</sup>

(1a. Department of Neonatology; 1b. Department of Child Rehabilitation, Weifang Maternal and Child Health Hospital, Shandong Weifang 261011, China; 2. Department of Preventive Inspection, People's Hospital of Gaoxin Weifang, Shandong Weifang 261000, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Weifang Hospital of Sinopharm Medical, Shandong Weifang 261044, China; 4. Department of Orthopedics, Haifushan Hospital of Linqu County, Shandong Weifang 262605, China; 5. Medical Department of Pediatrics, Hanting District People's Hospital, Shandong Weifang 261199, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum micro RNA (miR) -125b, long non-coding RNA(LncRNA) metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) levels and broncho-pulmonary dysplasia

作者简介: 张磊 (1982-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 儿科学, E-mail: zlei31@126.com。

通讯作者: 周盈 (1980-), 女, 研究生, 主治医师, 研究方向: 儿科学, E-mail: zhyingou@163.com。

(BPD) in premature infants. **Methods** From April 2020 to April 2021, 227 premature infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of Weifang Maternal and Child Health Hospital as the research objects. According to whether they have BPD or not, all preterm infants were divided into: BPD group ( $n=55$ ) and non-BPD group ( $n=172$ ). According to the inhaled oxygen concentration of premature infants, children in the BPD group were divided into mild BPD group ( $n=19$ ), moderate BPD group ( $n=18$ ) and severe BPD group ( $n=18$ ). Real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) method was used to detect the expression of serum miR-125b and LncRNA MALAT1 in all preterm infants. Using ROC curves to analyze the accuracy of serum miR-125b and LncRNA MALAT1 levels in predicting BPD in preterm infants, while identifying the optimal cutoff values for miR-125b and LncRNA MALAT1 in predicting BPD in preterm infants. Multivariate Logistic regression was used to analyze the related factors affecting BPD in premature infants. **Results** The oxygen administration time for premature infants in the BPD group was  $34.54 \pm 9.21$  days, and the mechanical ventilation time was  $23.97 \pm 1.30$  h, which was longer than that in the non BPD group ( $17.28 \pm 5.22$  days,  $4.71 \pm 2.26$  h), with statistically significant differences ( $t=17.387$ ,  $60.047$ , all  $P<0.05$ ). On the 10th and 14th days after entering NICU, the serum miR-125b levels of premature infants in the BPD group ( $0.70 \pm 0.18$ ,  $0.48 \pm 0.16$ ) were lower than those in the non BPD group ( $0.99 \pm 0.12$ ,  $1.02 \pm 0.16$ ), with statistically significant differences ( $t=13.683$ ,  $21.787$ , all  $P<0.05$ ). The serum LncRNA MALAT1 levels ( $1.52 \pm 0.41$ ,  $2.02 \pm 0.61$ ) were higher than those in the non BPD group ( $1.03 \pm 0.15$ ,  $1.02 \pm 0.11$ ), with statistically significant differences ( $t=13.198$ ,  $20.569$ , all  $P<0.05$ ). Serum miR-125b levels decreased sequentially in the mild BPD group, moderate BPD group and severe BPD group ( $0.60 \pm 0.16$ ,  $0.47 \pm 0.12$ ,  $0.36 \pm 0.10$ ). Serum LncRNA MALAT1 levels increased sequentially in the mild BPD group, moderate BPD group and severe BPD group ( $1.54 \pm 0.42$ ,  $1.99 \pm 0.51$ ,  $2.45 \pm 0.62$ ), with statistical significance ( $F=15.872$ ,  $14.084$ , all  $P<0.05$ ). The ROC analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-125b for predicting BPD in preterm infants was  $0.820$  ( $0.765 \sim 0.875$ ), with an optimal diagnostic cutoff point of  $0.59$ . The AUC of LncRNA MALAT1 for predicting BPD in preterm infants was  $0.773$  ( $0.685 \sim 0.861$ ), with an optimal diagnostic cutoff point of  $1.71$ . The combination of the two indicators had the highest predictive value, with an AUC of  $0.902$  ( $0.855 \sim 0.948$ ). The results of multivariate logistic regression analysis showed that oxygen administration time (OR:  $2.135$ , 95% CI:  $1.241 \sim 3.674$ ,  $P=0.006$ ), mechanical ventilation time (OR:  $2.187$ , 95% CI:  $1.132 \sim 4.225$ ,  $P=0.020$ ), LncRNA MALAT1 (OR:  $2.016$ , 95% CI:  $1.190 \sim 3.416$ ,  $P=0.009$ ) were independent risk factors for premature BPD, and miR-125b (OR:  $0.699$ , 95% CI:  $0.552 \sim 0.884$ ,  $P=0.003$ ) was an independent protective factor for premature BPD. **Conclusion** The decrease of serum miR-125b level and the increase of LncRNA MALAT1 level are related to BPD in premature infants, and both are related to the severity of BPD. The detection of serum miR-125b and LncRNA MALAT1 in premature infants can provide a theoretical basis for early clinical diagnosis and treatment of BPD.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia; miR-125b; metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是由高浓度氧、气压伤、炎症等多种因素导致肺发育不成熟的慢性肺损伤疾病, 是早产儿最严重、最常见的呼吸系统并发症, 目前对 BPD 的发病机制尚不清楚, 仍然无有效的救治 BPD 的方法<sup>[1-2]</sup>。因此, 寻找与 BPD 有关的血清标记物预测 BPD 的发生, 在减少 BPD 的发生及提高早产儿的生存质量方面具有极其重要的意义。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 作为一类可调节基因表达的重要小分子, 研究表明, miRNA 广泛参与调控细胞的生长、凋亡、炎症反应等病理生理过程<sup>[3-4]</sup>。miR-125b 作为 miRNA 中的一员, 在急性肺损伤大鼠肺组织中表达水平显著降低, 其通过上调炎症因子, 从而参与肺部炎症反应<sup>[5]</sup>。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 在基因转录调控中发挥作用, 参与调控胚胎发育、免疫调节等过程<sup>[6-7]</sup>。转移相关肺腺癌转录本 -1 (metastasis asso-

ciated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 属于 LncRNA, 其水平异常升高与早产儿 BPD 的发生有关<sup>[8]</sup>。但 miR-125b, LncRNA MALAT1 单独及联合对早产儿 BPD 的预测价值尚有待验证。因此, 本研究通过检测早产儿血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 水平, 并探讨二者与 BPD 的关系, 以期临床诊断 BPD 提供理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 采用前瞻性研究的方法, 选取 2020 年 4 月 ~ 2021 年 4 月入住潍坊市妇幼保健院新生儿重症监护室 (new intensive care unit, NICU) 的 227 例早产儿作为研究对象, 其中男性 110 例, 女性 117 例, 胎龄  $29 \sim 37$  周, 平均胎龄  $33.66 \pm 3.01$  周, 根据是否患有 BPD 将所有早产儿分为: BPD 组 ( $n=55$ ) 和无 BPD 组 ( $n=172$ )。其中 BPD 组男性 25 例, 女性 30 例, 平均胎龄  $32.98 \pm 2.97$  周, 出生体质量  $1.65 \pm 0.30$  kg; 有 30

例母体使用产前激素, 32例患有母体孕期炎症, 8例母体患有妊娠期糖尿病, 22例属于自然分娩, 7例属于出生窒息; 分娩中给氧时间  $34.54 \pm 9.21$  天, 机械通气时间  $23.97 \pm 1.30$  h。无 BPD 组男性 85 例, 女性 87 例, 平均胎龄  $33.88 \pm 3.02$  周, 出生体质量  $1.74 \pm 0.37$  kg; 有 118 例母体使用产前激素, 80 例患有母体孕期炎症, 24 例母体患有妊娠期糖尿病, 69 例属于自然分娩, 9 例属于出生窒息; 分娩中给氧时间  $17.28 \pm 5.22$  天, 机械通气时间  $4.71 \pm 2.26$  h。两组早产儿一般资料中早产儿性别、胎龄、出生体质量、产前激素使用、母体孕期炎症、妊娠期糖尿病、自然分娩、出生窒息方面差异均无统计学意义 ( $\chi^2/t=0.262, 1.931, 1.639, 3.630, 2.271, 0.012, 0.000, 3.573$ , 均  $P>0.05$ ); BPD 组早产儿给氧时间、机械通气时间长于非 BPD 组, 差异具有统计学意义 ( $t=17.387, 60.047$ , 均  $P<0.01$ )。

**纳入标准** ①出生胎龄  $< 37$  周; ②出生后进行血液生化检测; ③病例资料完整; ④患儿家属知情并签署知情同意书。**排除标准:** ①出生后 28 天内死亡; ②严重先天性畸形; ③并发感染或血液性疾病; ④并发遗传性代谢疾病以及先天性心脏病; ⑤肾功能衰竭患儿; ⑥中途放弃治疗或转院。**BPD 诊断标准:** 符合《实用新生儿学》(第 5 版) 关于 BPD 的诊断标准<sup>[9]</sup>: 指任何氧依赖 (吸入氧浓度  $> 21\%$ ) 超过 28 天的早产儿。按矫正胎龄 36 周或出院时吸氧浓度将 BPD 组患儿分为: 无需用氧为轻

度 BPD 组 ( $n=19$ )、用氧浓度  $< 30\%$  为中度 BPD 组 ( $n=18$ ) 和用氧浓度  $\geq 30\%$  或者机械通气为重度 BPD 组 ( $n=18$ )。本研究经本院伦理委员会批准后实施。

**1.2 仪器与试剂** 高速离心机 (美国贝克曼库尔特), 实时荧光定量 PCR 仪 (型号: ProFlex), RNA 提取试剂盒 (赛默飞), miRNA 逆转录试剂盒 (Takara 公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 一般资料收集:** 收集以下临床一般资料: 早产儿性别、胎龄、出生体质量、产前激素使用、母体孕期炎症、妊娠期糖尿病、自然分娩、出生窒息、给氧时间、机械通气时间。

**1.3.2 样品采集:** 抽取所有早产儿进入 NICU 后第 1, 10 和 14 天的外周静脉血 3ml, 以  $3\ 200\text{r/min}$  离心 10min, 分离血清, 并置于  $-80^\circ\text{C}$  环境中保存待测。

**1.3.3 早产儿血清 miR-125b, LncRNA MALAT1 水平检测:** 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测早产儿血清 miR-125b, LncRNA MALAT1 的相对表达量。引物序列详见表 1。qRT-PCR 反应体积为 15 ml, 反应条件为  $95^\circ\text{C}\ 1\text{min}$ ;  $95^\circ\text{C}\ 15\text{s}$ ;  $75^\circ\text{C}\ 30\text{s}$ 。以 U6 作为 miR-125b 的内参基因, 以 GAPDH 作为 LncRNA MALAT1 的内参基因, 计算得到  $C_t$  值, 采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法分析血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 的相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物	反向引物
miR-125b	5'-TCCCTGAGACCCTAACTTGT-3'	5'-ACAAGTTAGGCTCTCAGGA-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'
LncRNA MALAT1	5'-GCCAGCAGGCATTGTGGAGAG-3'	5'-GCCGACCTCAAGGAATGTTACCG-3'
GAPDH	5'-ACAACTTGCTATCGTGAAGG-3'	5'-GCCATCAGCCACAGTTTC-3'

**1.4 统计学分析** 使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行独立样本  $t$  检验; 计数资料用  $[n(\%)]$  来描述, 行  $\chi^2$  检验; 使用 ROC 曲线分析血清 miR-125b, LncRNA MALAT1 水平对早产儿 BPD 预测的准确性, 同时寻找出 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 预测早产儿 BPD 的最佳截断值; 采用多因素 Logistic 回归分析影响早产儿 BPD 的有关因素。检验水准取  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组早产儿血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 水平比较** 见表 2。结果显示, 进入 NICU 后第 10 和 14 天, BPD 组早产儿血清 miR-125b 水平均低于

无 BPD 组, 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ ), 血清 LncRNA MALAT1 水平均高于无 BPD 组, 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。

**2.2 不同严重程度 BPD 早产儿血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 水平比较** 见表 3。血清 miR-125b 水平在轻度 BPD 组、中度 BPD 组、重度 BPD 组中依次降低, 血清 LncRNA MALAT1 水平在轻度 BPD 组、中度 BPD 组、重度 BPD 组中依次升高, 差异具有统计学意义 ( $F=15.872, 14.084$ , 均  $P<0.05$ )。

**2.3 血清 miR-125b, LncRNA MALAT1 水平预测早产儿 BPD 的价值** ROC 分析结果显示, 血清 miR-125b 预测早产儿 BPD 的曲线下面积 (AUC)

为 0.820 (0.765 ~ 0.875), 最佳诊断截点为 0.59, 敏感度和特异度分别为 78.18%, 74.42%; LncRNA MALAT1 预测早产儿 BPD 的 AUC 为 0.773 (0.685 ~ 0.861), 最佳诊断截点为 1.71, 敏感度和特异度分

别为 60.00%, 92.44%; 两个指标联合预测的价值最高, AUC 为 0.902 (0.855 ~ 0.948), 敏感度和特异度分别为 80.00%, 86.63%。见图 1。

表 2 两组早产儿血清 miR-125b, LncRNA MALAT1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	时间 (天)	BPD 组 (n=55)	无 BPD 组 (n=172)	t 值	P 值
miR-125b	1	0.96 ± 0.25	1.01 ± 0.15	1.802	0.073
	10	0.70 ± 0.18	0.99 ± 0.12	13.683	< 0.001
	14	0.48 ± 0.16	1.02 ± 0.16	21.787	< 0.001
LncRNA MALAT1	1	1.05 ± 0.30	1.00 ± 0.14	1.690	0.092
	10	1.52 ± 0.41	1.03 ± 0.15	13.198	< 0.001
	14	2.02 ± 0.61	1.02 ± 0.11	20.569	< 0.001

表 3 不同严重程度的 BPD 早产儿血清 miR-125b, LncRNA MALAT1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	轻度 BPD 组 (n=19)	中度 BPD 组 (n=18)	重度 BPD 组 (n=18)	F 值	P 值
miR-125b	0.60 ± 0.16	0.47 ± 0.12 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.10 <sup>ab</sup>	15.872	< 0.001
LncRNA MALAT1	1.54 ± 0.42	1.99 ± 0.51 <sup>a</sup>	2.45 ± 0.62 <sup>ab</sup>	14.084	< 0.001

注: <sup>a</sup> 与轻度 BPD 组比较,  $t=4.307, 7.95; 3.711, 7.505$ , 均  $P<0.05$ ; <sup>b</sup> 与中度 BPD 组比较,  $t=3.596, 3.744$ , 均  $P<0.05$ 。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响早产儿 BPD 的相关因素 见表 4。以早产儿是否发生 BPD 作为因变量 (BPD=1, 无 BPD=0), 以给氧时间、机械通气时间、miR-125b, LncRNA MALAT1 指标作为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示给氧时间 (OR: 2.135, 95%CI: 1.241 ~ 3.674,  $P=0.006$ )、机械通气时间 (OR: 2.187, 95%CI: 1.132 ~ 4.225,  $P=0.020$ )、LncRNA MALAT1 (OR: 2.016, 95%CI: 1.190 ~ 3.416,  $P=0.009$ ) 是早产儿 BPD 的独立危险因素, miR-125b (OR: 0.699, 95%CI: 0.552 ~ 0.884,  $P=0.003$ ) 是早产儿 BPD 的独立保护因素。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响早产儿 BPD 的相关因素

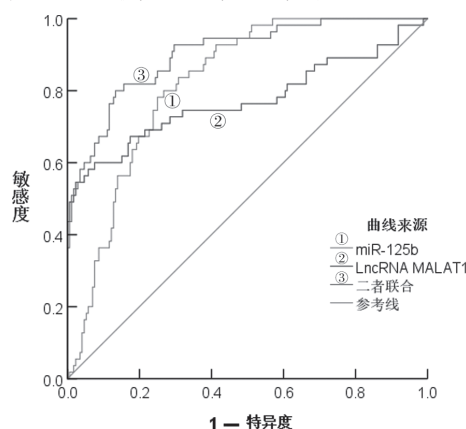
因 素	$\beta$	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
给氧时间	0.758	0.277	7.497	1	0.006	2.135	1.241 ~ 3.674
机械通气时间	0.783	0.336	5.424	1	0.020	2.187	1.132 ~ 4.225
miR-125b	-0.358	0.120	8.905	1	0.003	0.699	0.552 ~ 0.884
LncRNA MALAT1	0.701	0.269	6.793	1	0.009	2.016	1.190 ~ 3.416

### 3 讨论

支气管肺发育不良 (BPD) 不但致使肺血管改变, 还导致心脏舒张功能障碍, BPD 的具体发病机制尚不清楚。主要病理特征为肺泡和肺微血管发育不良, 其特征是肺泡缩小、增大、肺泡结构简化和肺微血管形态异常, 但肺泡和呼吸道损伤和纤维化较轻。近年来, 许多研究证明, 高氧暴露是影响气道和肺血管异常发展的重要因素<sup>[10-11]</sup>。BPD 的病程一般几个月或几年, 因为大多 BPD 患儿慢性缺氧,

造成机体能量耗损过快, 加上饮食困难, 进而导致患儿营养不良。此外, 发病过程中经常因为继发性呼吸道感染频繁发作引起 BPD 患儿进行性呼吸衰竭从而导致死亡。因此, 为降低 BPD 的发病率, 改善早产儿的生存质量及预后, 寻找与 BPD 有关的生物标记物具有重要意义<sup>[12-13]</sup>。

miRNAs 在基因转录后通过调控其水平的表达来发挥生物学作用, 近年来, 随着人们对 miRNA 研究的深入, 发现其在肺发育过程中具有非常重





要的作用<sup>[14]</sup>。例如 CHENG 等<sup>[15]</sup> 研究报道, miR-203a-3p 敲低减轻了 BPD 大鼠模型中高氧诱导的肺组织损伤, 其作用可能与血管内皮生长因子 A 的上调有关; TAO 等<sup>[16]</sup> 研究发现, 长链非编码 RNA Rian 通过海绵化 miR-421 防止实验性支气管肺发育不良。miR-125b 是 miRNAs 的重要成员之一, 参与调控细胞分化、凋亡以及炎症反应, 也在肿瘤的转移及侵袭等病理生理过程都有广泛参与。MA 等<sup>[17]</sup> 研究结果表明, 姜黄酚通过 SP1/miR-125b-5p/VEGFA 轴抑制非小细胞肺癌的细胞增殖和血管生成。何梅俊等<sup>[18]</sup> 研究结果表明, 将 miR-125b-5p 转染至小鼠海马神经元细胞 HT22 中后, 发现该细胞存活率远高于未转染 miR-125b-5p 的 HT22 细胞, 提示 miR-125b-5p 过表达可促进 HT22 细胞增值。ZHANG 等<sup>[19]</sup> 研究结果表明, miR-125b 在高氧组早产儿新生大鼠中的表达呈先逐渐升高后降低的趋势, miR-125b 有助于防止 BPD 作为 Nr2 的下游靶标。LncRNA MALAT1 定位于人类染色体 11q13.1, 在肺部疾病及多种恶性肿瘤中高表达。范林等<sup>[20]</sup> 研究报道, LncRNA MALAT1 水平可能参与高氧致新生鼠 BPD 的过程, 其水平升高可能促进肺泡 II 型上皮细胞的增殖。ZHANG 等<sup>[21]</sup> 研究证实, LncRNA MALAT1 可通过靶向 miR-206 加剧 BPD 的发病机制。另外, ZHANG 等<sup>[22]</sup> 研究发现, 与对照组相比, BPD 早产儿 LncRNA MALAT1 的表达明显升高, LncRNA MALAT1 可通过减少细胞凋亡和抗氧化作用在 BPD 中发挥保护作用, 为临床治疗 BPD 提供了新途径。另外, 张红专等<sup>[8]</sup> 研究也发现, BPD 组早产儿外周血 LncRNA MALAT1 水平较非 BPD 组高。但 miR-125b, LncRNA MALAT1 是否可作为早产儿 BPD 的预测指标尚不清楚, 因此, 本研究探讨 miR-125b, LncRNA MALAT1 对早产儿 BPD 的预测价值有一定意义。

动物实验研究显示<sup>[23]</sup>, 高氧组和空气组早产大鼠肺组织中 miR-125b 的表达自第 1 天后逐渐升高, 第 10 天时达到高峰, 高氧暴露 (第 1, 4, 7 天时) 早产大鼠肺组织中 miR-125b 的表达高于空气组, 而第 10 天和 14 天时肺组织中 miR-125b 的表达低于空气组, 说明 miR-125b 的表达与研究样本的选取时间有关。本研究于早产儿进入 NICU 后第 10 天和 14 天收集血清标本, 通过检测血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 水平, 发现随着进入 NICU 时间延长, BPD 组早产儿血清 miR-125b 水平逐渐降低, 血清 LncRNA MALAT1 水平逐渐升高, 且进入 NICU 后第 10 和 14 天, BPD 组早产儿血清 miR-125b 水平明显低于无 BPD 组, 血清 LncRNA MALAT1 水平明显高于无 BPD 组, 与动物实验<sup>[23]</sup>

研究结果具有相似性, 提示 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 表达可能与 BPD 有关, 且与入住 NICU 时间密切相关。进一步研究显示, 血清 miR-125b 水平重度 BPD 组 < 中度 BPD 组 < 轻度 BPD 组, 血清 LncRNA MALAT1 水平轻度 BPD 组 < 中度 BPD 组 < 重度 BPD 组, 多因素 Logistic 回归分析表明 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 是早产儿 BPD 的影响因素, 与 ZHANG 等<sup>[19]</sup> 和张红专等<sup>[8]</sup> 实验结果类似, 提示 miR-125b 水平随病情的加重而降低, LncRNA MALAT1 水平随病情的加重而升高, 可作为评估病情及是否发生 BPD 的指标。ROC 曲线分析显示, miR-125b 和 LncRNA MALAT1 预测早产儿 BPD 发生的 AUC 分别为 0.820, 0.773, 提示 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 对早产儿 BPD 发生具有一定的预测效能, 进一步发现二者联合预测早产儿 BPD 发生的 AUC 和敏感度较高, 提示二者联合有更高的预测价值, 表明 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 均有望成为早产儿 BPD 发生的预测因子。

综上所述, miR-125b 和 LncRNA MALAT1 水平与早产儿 BPD 有关, 二者水平与 BPD 严重程度具有相关性, 检测早产儿血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 水平可为判断 BPD 发生及病情严重程度提供理论依据。但本研究为单中心、小样本研究, 血清 miR-125b 和 LncRNA MALAT1 水平对 BPD 的评估价值可能有所偏倚, 需要在未来加大样本量, 并进行多中心研究论证本研究结论。

#### 参考文献:

- [1] DU Yiting, ZUO Limin, XIONG Ying, et al. CD8A is a promising biomarker associated with immunocytes infiltration in hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia[J]. Journal of Inflammation Research, 2023, 16: 1653-1669.
- [2] SHUKLA V V, AMBALAVANAN N. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia[J]. Indian Journal of Pediatrics, 2021, 88(7): 690-695.
- [3] 何凤屏, 刘彦慧, 熊符, 等. miR-146 调控 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路减少卵泡颗粒细胞凋亡及干预卵巢早衰中的机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 77-82.
- [4] HE Fengping, LIU Yanhui, XIONG Fu, et al. Study on the mechanism of miR-146 in reducing follicular granulosa cell apoptosis and intervening premature ovarian failure by regulating TLR4/NF- $\kappa$ B[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 77-82.
- [5] ZHANG Yuhao, DONG Xiaoyu, LINGAPPAN K. Role of HIF-1 $\alpha$ -miR30a-snail axis in neonatal hyperoxic lung injury[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 8327486.
- [5] 吴松林, 田小利, 徐陶, 等. microRNA-125b 在脓毒症急性肺损伤中的表达及其与炎症因子水平相关性 [J]. 天津医药, 2019, 47(8): 810-814, 10002.

- WU Songlin, TIAN Xiaoli, XU Tao, et al. Expression of microRNA-125b in acute lung injury induced by sepsis and its correlation with inflammatory factors[J]. Tianjin Medical Journal, 2019, 47(8): 810-814, 10002.
- [6] ZHANG Li'na, WANG Ping, SHEN Yanhong, et al. Mechanism of LncRNA H19 in regulating pulmonary injury in hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia newborn mice[J]. American Journal of Perinatology, 2022, 39(10): 1089-1096.
- [7] ZHANG J, HE J F. LncRNA-MALAT1 influences myocardial infarction by regulating miR-30a/beclin-1 pathway[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(2): 885-892.
- [8] 张红专, 蔡成, 李娟, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 与白细胞介素-6 在早产儿支气管肺发育不良中表达的意义 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(7): 533-536.
- ZHANG Hongzhuan, CAI Cheng, LI Juan, et al. Expression and significance of long non-coding RNA MALAT1 and interleukin 6 in premature infants with bronchopulmonary dysplasia [J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2021, 36(7): 533-536.
- [9] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 596-602.
- SHAO Xiaomei, YE Hongmao, QIU Xiaoshan. Practical Neonatology [M] 5th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2019: 596-602.
- [10] 张晗硕, 梅花, 张亚昱. Nrf2 为靶点治疗支气管肺发育不良的研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(8): 747-751.
- ZHANG Hanshuo, MEI Hua, ZHANG Yayu. Research progress of Nrf2 as a target in the treatment of bronchopulmonary dysplasia [J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2021, 24(8): 747-751.
- [11] NAKASHIMA T, INOUE H, SAKEMI Y, et al. Trends in bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants in Japan, 2003-2016 [J]. J Pediatr, 2021, 230: 119-125, e7.
- [12] CHEN Xueyu, QIU Xiaomei, SUN Panpan, et al. Neonatal ibuprofen exposure and bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants[J]. Journal of Perinatology, 2020, 40(1): 124-129.
- [13] GUERRA K, BRYAN C, DAPAAH-SIAKWAN F, et al. Intratracheal administration of a naked plasmid expressing stromal derived factor-1 improves lung structure in rodents with experimental bronchopulmonary dysplasia[J]. Respiratory Research, 2019, 20(1): 255.
- [14] 牟佳, 孙巨勇, 牟娜, 等. 极低体重儿氧暴露后血清外泌体 miR-30a, miR-34a 变化与支气管肺发育不良的相关性 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2021, 40(3): 298-305.
- MU Jia, SUN Juyong, MU Na, et al. Relationship between changes of exosomal miR-30a, miR-34a and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants after oxygen exposure [J]. Journal of Southeast University(Medical Science Edition), 2021, 40(3): 298-305.
- [15] CHENG Hanrong, CHEN Li, WEI Yongli, et al. Knockdown of miR-203a-3p alleviates the development of bronchopulmonary dysplasia partly via the up-regulation of vascular endothelial growth factor A[J]. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2021, 53(1): 13-23.
- [16] TAO Xifeng, FANG Yafei, HUO Chen. Long non-coding RNA rian protects against experimental bronchopulmonary dysplasia by sponging miR-421[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(1): 781.
- [17] MA Changju, TANG Xiaojuan, TANG Qing, et al. Curcumol repressed cell proliferation and angiogenesis via SP1/miR-125b-5p/VEGFA axis in non-small cell lung cancer [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1044115.
- [18] 何梅俊, 陈霜霜, 任晶红, 等. 微小 RNA125b-5p 在氧化应激损伤中的作用实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(12): 1579-1583.
- HE Meijun, CHEN Shuangshuang, REN Jinghong, et al. The role of microRNA125b-5p in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress[J]. Shaanxi Medical Journal, 2019, 48(12): 1579-1583.
- [19] ZHANG Xiaoyue, CHU Xiaoyun, GONG Xiaohui, et al. The expression of miR-125b in Nrf2-silenced A549 cells exposed to hyperoxia and its relationship with apoptosis[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(1): 965-972.
- [20] 范林, 贾献献, 吴波, 等. 长链非编码 RNA 转移相关肺腺癌转录本-1 在高氧致新生鼠支气管肺发育不良中的表达及意义 [J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(5): 368-372.
- FAN Lin, JIA Xianxian, WU Bo, et al. Expression and significance of long non-coding RNA metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 in bronchopulmonary dysplasia of neonatal rats induced by hyperoxia[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2022, 29(5): 368-372.
- [21] ZHANG Limin, BAI Xueyan, YAN Wenpeng. LncRNA-MALAT1, as a biomarker of neonatal BPD, exacerbates the pathogenesis of BPD by targeting miR-206[J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(2): 462-479.
- [22] ZHANG Min, ZHANG Xiaoyue, CHU Xiaoyun, et al. Long non-coding RNA MALAT1 plays a protective role in bronchopulmonary dysplasia via the inhibition of apoptosis and interaction with the Keap1/Nrf2 signal pathway[J]. Translational Pediatrics, 2021, 10(2): 265-275.
- [23] 张潇月, 蔡成, 楚晓云, 等. 高体积分数氧暴露对早产新生大鼠肺组织微小 RNA-125b, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素 6 表达的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志. 2019, 34(16): 1244-1248.
- ZHANG Xiaoyue, CAI Cheng, CHU Xiaoyun, et al. Effect of hyperoxia exposure on expression of microRNA-125b and tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 in lung tissues of premature newborn rats [J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2019, 34(16): 1244-1248.

收稿日期: 2023-02-21

修回日期: 2023-08-18