DOI:10.20159/j. cnki. jmf. 2025. 02. 008　　· 论　　著 ·

MIF 和 MMP－9 水平及胎膜早破病史与极早产儿支气管肺发育不良的关系

范旭方,张樱彦,张文果,夏磊,吕荣吉,赵家文
郑州大学第三附属医院新生儿科,郑州　450052

摘要:目的　分通过检测血清巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor,MIF)、基质金属蛋白酶－9(matrix metalloproteinase－9,lMP－9)水平以及胎膜早破病史,探讨其与极早产儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD)的关系。**方法**　选取 2021 年 6 月至 2022 年 5 月郑州大学第三附属医院产科出生转至新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit,NICU)的 45 例极早产儿(胎龄 <32 周),根据是否诊断 BPD 分为非 BPD 组($n=24$)和 BPD 组($n=21$)。采用酶联免疫吸附法检测血清 MIF、MMP－9 的水平,比较生后第 7 天两组血清 MIF、MMP－9 水平差异,联合母亲孕期胎膜早破病史,分析其对 BPD 诊断价值。**结果**　在血清 MIF、MMP－9 水平方面:BPD 组高于非 BPD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。单因素分析提示两组在胎膜早破发生率、住院时长、总氧疗时长比较差异有统计学意义($P<0.05$);进一步受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线结果显示,MIF、MMP－9 胎膜早破单独检测诊断 BPD 时曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为 0.780、0.651、0.661,联合诊断为 0.885,高于单独诊断。**结论**　血清 MIF、MMP－9 水平变化与极早产儿 BPD 发生存在相关性,联合母亲孕期胎膜早破病史,更有助于预测极早产儿 BPD 的发生。

关键词:巨噬细胞迁移抑制因子;基质金属蛋白酶－9;极早产儿;支气管肺发育不良
中图分类号:R722.6　　**文献标识码:**B　　**文章编号:**1672-3422(2025)02-0148-05
引文格式:
范旭方,张樱彦,张文果,等. MIF 和 MMP－9 水平及胎膜早破病史与极早产儿支气管肺发育不良的关系[J]. 医药论坛杂志,2025,46(2):148-152.

Relationship between MIF and MMP－9 levels combined with premature rupture of membranes and bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants

FAN Xu－fang,ZHANG Ying－yan,ZHANG Wen－guo,XIA Lei,LYU Rong－ji,ZHAO Jia－wen
Department of Neonatology,the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou 450052,China

Abstract:Objective　To investigate the relationship between bronchopulmonary dysplasia(BPD)in extremely premature infants and the levels of serum macrophage migration inhibitory factor(MIF)and matrix metalloproteinase－9(MMP－9),as well as the history of premature rupture of membranes. **Methods**　Forty－five very preterm infants(gestational age < 32 weeks) admitted to the neonatal intensive care unit of the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2021 to May 2022 were selected and divided into non－BPD group($n=24$) and BPD group($n=21$) according to whether they had BPD or not. Enzyme－linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the expression levels of serum MIF and MMP－9. The levels of serum MIF and MMP－9 were compared between the non－BPD group and the BPD group on the 7th day after birth combined with maternal history of premature rupture of membranes during pregnancy, and their diagnostic value for BPD was analyzed. **Results**　The serum levels of MIF and MMP－9 in BPD group were significantly higher than those in non－BPD group($P<0.05$). Univariate analysis indicated that there were statistically significant differences between the two groups in the incidence of premature rupture of membranes,length of hospital stay,and total duration of oxygen therapy($P<0.05$). Further results of the receiver operating characteristic(ROC)curve showed that the area under the curve(AUC)of MIF and MMP－9 in the diagnosis of BPD was 0.780,0.651 and 0.661 respectively,and the AUC of combined diagnosis was 0.885, which was higher than that of single diagnosis. **Conclusion**　The changes of serum MIF and MMP－9 levels are related to the occurrence and development of BPD in very preterm infants. Combined with the history of premature rupture of membranes during mother's pregnancy, it is more helpful to predict the occurrence of BPD in very preterm infants.

Keywords: Macrophage migration inhibitory factor;Matrix metalloproteinase－9;Very preterm infants; Bronchopulmonary dysplasia

中国知网　https://www.cnki.net

早产儿由于各脏器发育不成熟,可能出现一系列近远期并发症,而支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD)是早产儿群体中发生的严重并发症之一,有文献报道,胎龄越小,发生可能越高,与正常早产儿相比,患有 BPD 的婴儿近远期更易罹患包括但不限于呼吸系统疾病在内的各系统并发症[1],影响整个家庭的生存质量。目前对于 BPD 领域的研究,更多的集中在预防上,积极探寻 BPD 的早期生物学标志物[2],以更早预测其发生。其中,体内外实验证实巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor,MIF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)参与肺损伤的发生发展过程[3-4],但在极早产儿 BPD 人群中尚缺乏相关研究,本研究通过检测极早产儿生后第 7 天血清 MIF、MMP-9 蛋白表达水平,联合母亲胎膜早破史,初步探究其对极早产儿 BPD 的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取郑州大学第三附属医院 2021 年 6 月至 2022 年 5 月新生儿科收治的 45 例极早产儿(胎龄 < 32 周),根据是否诊断 BPD 分为非 BPD 组($n=24$)和 BPD 组($n=21$)。BPD 诊断参考美国国立儿童健康与人类发育研究中有关 BPD 诊断标准[5]:任何氧依赖($FiO_2>0.21$)超过 28 d 新生儿即判定为 BPD。纳入标准:①出生后转入新生儿重症监护室,临床资料完整;②研究对象监护人知情并签署泛知情同意书;③住院总时长 >28 d。排除标准:①临床资料不完整;②入院时日龄 >1 d 者或非本院出生者;③总住院时长 < 28 d 者。本研究经郑州大学第三附属医院伦理委员会审查通过(伦理批准号:2021-033-01)。

1.2 标本采集及信息收集 基线资料收集:包括胎龄、出生体重、分娩方式、性别、用氧时长(包括有创机械通气、无创机械通气、鼻导管吸氧等)、是否诊断新生儿呼吸窘迫综合征及分级、肺表面活性物质使用情况及剂次、是否发生肺出血等;收集母亲孕期并发症:胎膜早破、羊水异常(羊水量过多/过少、羊水污染及血性羊水)、生殖道感染(根据宫颈分泌物检测判断,指细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体等病原微生物入侵所致)等;并于生后第 7 天应用 EDTA 抗凝管采集外周血 1.5 mL,静置 30 min 后 2 000 r/min 离心 15 min,离心半径 20 cm,分离血清,置于 -80 ℃冰箱保存。

1.3 MIF 及 MMP-9 的检测 酶联免疫吸附法(ELISA)检测:将试剂移至室温(18 ~ 25 ℃)平衡 20 min 配制后备用,具体实验步骤按照 ELISA 标准步骤(加样-温浴-洗板-显色-终止)操作,最终用酶标仪在 450 nm 波长依序测量各孔光密度(optical density, OD 值),计算样本浓度(ELISA 试剂盒购自南京博研生物科技有限公司)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 进行所有数据的统计处理,其中计数资料以[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析;符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 t 检验统计分析;危险因素分析采用二分类 logistic 回归进行统计,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料比较 本研究共收集 45 例极早产儿临床标本,其中 BPD 组 21 例,非 BPD 组 24 例。分析两组患儿临床基线资料,在住院天数、总氧疗时长方面,BPD 组长于非 BPD 组;胎膜早破 BPD 组占比高于非 BPD 组,差异有统计学意义($P<0.05$);其余比较均无统计学差异,见表 1。

表 1 极早产儿基线资料比较情况 [$\bar{x}\pm s$,例(%)]

项目	BPD 组($n=21$)	非 BPD 组($n=24$)	t/χ^2 值	P 值
住院时长(d)	61.43 ± 5.63	45.50 ± 5.48	-2.023	0.049
胎龄(周)	28.64 ± 1.50	29.42 ± 1.70	1.614	0.114
体重(g)	1 107.38 ± 285.58	1 271.92 ± 367.01	1.66	0.104
剖宫产	15(71.43)	21(87.50)	1.808	0.179
男婴	14(66.67)	16(66.67)	0.000	1.000
胎膜早破	12(57.14)	5(20.83)	6.282	0.012
孕母生殖道感染	9(42.86)	7(29.17)	0.916	0.338
羊水异常	13(61.90)	12(50.0)	0.643	0.423

中国知网 https://www.cnki.net

续表 1

项目	BPD 组(n = 21)	非 BPD 组(n = 24)	t/χ^2 值	P 值
肺出血	2(9.52)	2(8.33)	–	1.000
PS 重复应用情况	4(19.05)	2(8.33)	–	0.396
Ⅲ ~ Ⅳ级 NRDS	3(14.29)	2(8.33)	–	0.652
有创机械通气时长	10.05 ± 3.67	3.25 ± 1.25	–1.850	0.071
总氧疗时长	53.19 ± 5.78	33.63 ± 4.45	–2.719	0.009

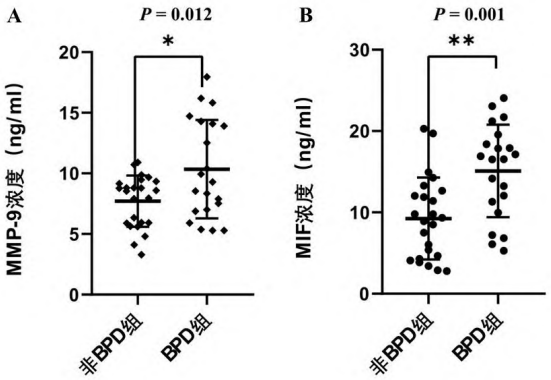
注:“ – ”应用 Fisher 确切概率检验;胎膜早破为宫缩开始前至少 1 h 自发性胎膜破裂;羊水异常为羊水量过多/过少、羊水污染及血性羊水;BPD 为支气管肺发育不良;PS 为肺表面活性物质;NRDS 为新生儿呼吸窘迫综合征。

2.2　血清 MMP – 9、MIF 水平比较　生后第 7 天,在两组极早产儿血清 MIF、MMP – 9 水平方面,BPD 组高于非 BPD 组,差异均有统计学意义(P < 0.05),见表 2、图 1。

表 2　两组血清中 MMP – 9、MIF 水平比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP – 9(ng/mL)	MIF(ng/mL)
BPD 组	21	10.34 ± 4.06	15.01 ± 5.68
非 BPD 组	24	7.70 ± 2.12	9.24 ± 5.04
t 值		2.785	3.669
P 值		0.012	0.001

注:BPD 为支气管肺发育不良;MMP – 9 为基质金属蛋白酶 – 9;MIF 为巨噬细胞迁移抑制因子。



注:A 为两组 MMP – 9 蛋白水平;B 为两组 MIF 蛋白水平。

图 1　两组 MMP – 9、MIF 蛋白水平比较

2.3　多因素 logistic 回归分析结果　以是否发生 BPD(否 = 0,是 = 1)为因变量,将临床实际、既往文献研究有意义的胎龄因素,及单因素分析有意义的胎膜早破(否 = 0,是 = 1)、MIF、MMP – 9 为自变量,纳入多因素 logistic 回归模型。数据分析提示:胎膜早破及血清 MIF、MMP – 9 水平升高在极早产儿 BPD 人群中以独立危险因素存在,见表 3。

2.4　MIF、MMP – 9 和胎膜早破对极早产儿 BPD 诊断价值　ROC 曲线结果显示,MIF、MMP – 9、胎膜早破单独检测诊断 BPD 时 AUC 分别为 0.780、0.651、0.661,MIF 最佳截断值为 15.72 ng/mL,MMP – 9 为 9.91ng/mL,三者联合诊断 AUC 为 0.885,高于单独诊断(P < 0.05),见表 4 及图 2。

表 3　二分类 logistic 回归分析

变量	β 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI 值		P 值
				下限	上限	
MIF	0.196	8.887	1.216	1.069	1.383	0.003
MMP – 9	0.273	5.737	1.314	1.051	1.644	0.017
胎膜早破	1.386	4.621	4.000	1.129	14.175	0.032
总氧疗时长	0.035	5.713	1.036	1.006	1.066	0.017

注:MIF 为巨噬细胞迁移抑制因子;MMP – 9 为基质金属蛋白酶 – 9。

表 4　MMP – 9、MIF 及胎膜早破对 BPD 诊断价值

预测因子	AUC	95% CI 值	敏感度	特异度	Cut – off 值
MIF	0.780	0.664 ~ 0.961	0.393	0.917	15.72
MMP – 9	0.651	0.482 ~ 0.819	0.571	0.917	9.91
胎膜早破	0.661	0.498 ~ 0.823	0.571	0.750	–
MMP – 9 + MIF + 胎膜早破	0.885	0.777 ~ 0.94	0.800	0.917	–

注:MIF 为巨噬细胞迁移抑制因子;MMP – 9 为基质金属蛋白酶 – 9。

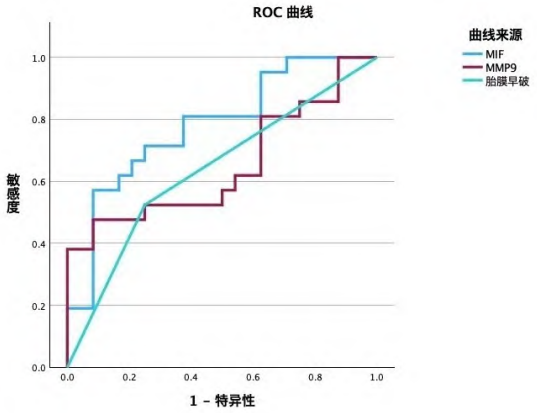


图 2　MIF、MMP – 9 水平及胎膜早破 ROC 曲线

中国知网　https://www.cnki.net

3 讨 论

早产儿是新生儿监护病房的重要救治群体，其中极早产儿的救治比例呈增多趋势，因其胎龄小，各脏器发育不成熟等现象，受围生期因素（包括孕母因素）等影响，生后易出现各类并发症，是极早产儿死亡和近远期发育障碍的主要原因[6]。

BPD 是极早产儿生后严重并发症之一，增加极早产儿生长发育过程中呼吸系统疾病的罹患率及再入院风险，严重者还增加其神经系统疾病的发生风险[7]。BPD 发生的主要原因是早产儿在出生时肺仍处于小管状向囊状过渡的阶段，受各类因素的影响，生后逐渐出现离氧不耐受等表现。一项 Meta 分析[8]纳入国内外多个中心对支气管肺发育不良的高危因素的研究，提示宫内炎症、胎膜早破为 BPD 的主要危险因素，其潜在的感染风险可能导致胎儿炎症反应综合征发生，使免疫系统释放大量炎症因子，进而对极早产儿肺部的发育产生影响。

胎膜早破作为危险因素存在，可从多个方面介导 BPD 的发生。本研究结果同样提示，BPD 更易出现于胎膜早破极早产儿中，这一现象可能与以下几个方面相关，一方面，未足月胎膜早破是临床中导致早产的常见原因之一[9]，而早产的发生截断了胎儿肺囊泡化的进程，且常与早产同时存在的有：胎儿宫内生长受限、炎症暴露等产前因素及与氧疗总时长、肺部和/或全身感染等相关的产后因素，均可导致肺血管和肺泡发育停滞[10]。另一方面，存在生殖道病原微生物感染的孕妇，发生逆行感染是引发胎膜早破的主要原因之一[11]，从而引起不同程度的急性绒毛膜羊膜炎的可能，导致胎膜张力不均进而发生破裂，此过程利于生殖道病原微生物逆行至宫内进一步引起宫内感染，进而引起炎症反应，是导致胎儿肺损伤的重要原因，早产儿生后会受此炎症反应的持续作用，进一步影响早产儿生后仍处于发育过程的肺组织，而出现肺损伤的表现。

BPD 系早产儿近期严重并发症之一，其病理生理过程中主要表现为生后氧依赖超过 28 d，由于确诊时间长，临床上存在错过预防和/或最佳治疗时机的可能。极早产儿发生 BPD 后更常出现离氧困难，氧疗总时长延长等情况，其住院总时长明显长于未患 BPD 的极早产儿。

MIF 是一种多向性促炎细胞因子，它参与体内多重功能活动，包括白细胞募集、炎症、细胞增殖等多种反应的调节[12]。MIF 在各种细胞和组织中广泛表达[13]，包括免疫和神经系统细胞、上皮细胞等，其中单核细胞和巨噬细胞分泌是其主要来源，MIF 多在暴露于细菌内外毒素和细胞因子后释放，后诱导巨噬细胞表达促炎介质并激活 T 细胞，进而强烈促进炎症和免疫反应[14]，引起机体内 TNF－α、IL－1β等促炎因子不同程度的产生。有研究表明[15]MIF 在早产儿肺部处于高表达状态，主要存在于肺组织中的肺泡巨噬细胞、支气管上皮细胞和肺泡内皮细胞中。极早产儿较长时间机械通气易发生高氧肺损伤、呼吸机相关肺炎等，均可引起肺部炎症反应，此时大量炎症细胞及炎症因子聚集在肺泡腔、肺毛细血管中，MIF 可以促使巨噬细胞的产生并抑制其游走，使其在炎症部位聚集、增生、活化，增强炎症反应，使正常肺组织遭到破坏，从而导致肺泡损伤和毛细血管通透性增加，最终可致肺的炎症反应失调，阻碍肺的发育[3,16]。这与本研究 MIF 浓度在 BPD 极早产儿中浓度更高的结果一致。

MMPs 是锌依赖性内肽酶家族之一，于人体内主要参与细胞外基质中蛋白质的降解[17]。MMPs 由许多细胞分泌，其促进细胞增殖、迁移和分化，并在细胞凋亡、血管生成、组织修复和免疫反应中发挥作用[18]；MMPs 在细胞外基质的重塑中发挥重要地位，其在大多数结缔组织聚集分布，因此能参与多数器官功能的重构；MMP－9 为 IV 型胶原纤维的特异性水解酶[14]，而 IV 型胶原纤维又是肺基底膜的主要成分；在肺的不同发育阶段，细胞外基质是肺损伤和修复过程的重要场所，肺间质重塑是氧化损伤导致 BPD 发展的主要发病因素[19]，人类和动物研究都表明，MMPs 与新生儿肺损伤有关。一项动物实验中[20]，暴露于高氧环境中存在 BPD 的极早产狒狒体内 MMP－9 水平明显升高，YAN 等人的研究[17]也表明在生后发展为 BPD 的早产儿中其脐血中 MMP－9 的水平更高。此次研究的结果也与这些结果相符。

本研究纳入极早产儿 45 例，通过治疗评估其是否存在 BPD，并测定生后 7 d 血清 MMP－9 及 MIF 水平，结果发现，BPD 患儿的 MMP－9 及 MIF 水平较非 BPD 患儿升高，且相较于非 BPD 组，BPD 组胎膜早破比例更高。根据有无 BPD 的发生为因变量行危险因素分析，胎膜早破、MIF 及 MMP－9 均为发生 BPD 的独立危险因素。综合 MIF、MMP－9及胎膜早破对 BPD 行预测模型分析，三者联合预测的 AUC 可达 0.885，且敏感性与特异性

中国知网 https://www.cnki.net

均高于其单一预测。

随着医学的不断发展和进步,早产儿的存活率显著提高,但 BPD 的患病率也随之升高,并严重影响早产儿的生存预后。如何尽早预测疾病,以便更有效地预防和治疗,仍是亟待解决的问题。选取可靠的检验数据,建立可行的预测模型,对于解决 BPD 问题大有裨益。

本研究也有一定局限性,样本量偏小,未能对 BPD 患儿远期重复住院次数及婴儿期肺炎发生情况进行随访。下一步计划增加样本量,进一步建立远期随访系统,对患儿各个系统远期发育行进一步评估。

参考文献

[1] NATARAJAN G, PAPPAS A, SHANKARAN S, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition[J]. Early Human Development, 2012, 88(7):509-515.

[2] THOMPSON A, BHANDARI V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia[J]. Biomarker Insights, 2008, 3: S834.

[3] SUN H, CHOO-WING R, FAN J, et al. Small molecular modulation of macrophage migration inhibitory factor in the hyperoxia-induced mouse model of bronchopulmonary dysplasia[J]. Respiratory Research, 2013, 14: 27.

[4] TIAN X Y, ZHANG X D, LI Q L, et al. Biological markers in cord blood for prediction of bronchopulmonary dysplasia in premature infants[J]. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2014, 41(3): 313-318.

[5] THÉBAUD B, GOSS KN, LAUGHON M, et al. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):78.

[6] 巴瑞华, 唐丽霞, 沈蔚, 等. 极早产儿支气管肺发育不良危险因素的全国多中心研究[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(6): 433-439.

[7] TRACY M K, BERKELHAMER S K. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary outcomes of prematurity[J]. Pediatric Annals, 2019, 48(4):148-153.

[8] 虞竹梅, 刘安诺, 肖娟, 等. 早产儿支气管肺发育不良危险因素的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(3): 356-366.

[9] BOETTCHER L B, CLARK E A S. Neonatal and childhood outcomes following preterm premature rupture of membranes[J]. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2020, 47(4):671-680.

[10] HWANG J S, REHAN V K. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment[J]. Lung, 2018, 196(2):129-138.

[11] 杨小娟, 李晓东. 宫内感染与早产儿肺部疾病研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(1): 56-59.

[12] SHMAIYA K, LANGFORD D, NATARAJASEENIVASAN K, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies[J]. Pharmacology Ther, 2022, 233:108024.

[13] ROGER T, GLAUSER M P, CALANDRA T. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) modulates innate immune responses induced by endotoxin and Gram-negative bacteria[J]. Journal of Endotoxin Research, 2001, 7(6):456-460.

[14] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. Progress in Molecular Biology and Translational Science, 2017, 147:1-73.

[15] PARK J S, JUN J S, CHO J Y, et al. Difference in macrophage migration inhibitory factor between preterm and term newborns and associating clinical factors: preliminary study[J]. Medicine, 2022, 101(34): e30223.

[16] SUN H, CHOO-WING R, SURESHBABU A, et al. A critical regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in hyperoxia-induced injury in the developing murine lung[J]. PLOS ONE, 2013, 8(4): e60560.

[17] YAN Y, JIANG L, LI M, et al. Levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are related to cardiopulmonary injury in fetal inflammatory response syndrome[J]. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 2020, 75: e2049.

[18] WANG X, KHALIL R A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease[J]. Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.), 2018, 81:241-330.

[19] CHETTY A, CAO G J, SEVERGNINI M, et al. Role of matrix metalloprotease-9 in hyperoxic injury in developing lung[J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2008, 295(4): L584-L592.

[20] TAMBUNTING F, BEHARRY K D, HARTLEROAD J, et al. Increased lung matrix metalloproteinase-9 levels in extremely premature baboons with bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatric pulmonology, 2005, 39(1):5-14.

收稿日期:2024-03-19　**修回日期**:2024-10-12　**责任编辑**:杜东辰

中国知网　https://www.cnki.net