

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.035

## 支气管肺发育不良的分子遗传学研究进展\*

段 江<sup>1</sup>, 黄庆祥<sup>2</sup>综述, 段 山<sup>2</sup>审校

(1. 昆明医科大学第一附属医院儿科, 昆明 650032; 2. 广东省深圳市卫生健康发展研究中心医学遗传学实验室 518028)

**[摘要]** 支气管肺发育不良(BPD)是与早产相关最常见的慢性肺部疾病,也是导致早产儿死亡或残疾的主要原因。其发病率逐年上升,病因尚不清楚。除早产、氧暴露、机械通气和炎症等危险因素外,遗传易感性则是重要的内源性因素。近年来分子遗传学研究发现,BPD的致病相关基因其主要作用机制涉及肺泡表面张力调节,免疫和炎症反应,血管发生、生成和重塑,细胞增殖、迁移及凋亡,血管张力调节,活性氧和高氧应激以及细胞外基质组分相互作用等分子机制。

**[关键词]** 支气管肺发育不良;疾病遗传易感性;发病机制

**[中图分类号]** R722.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)08-1407-05

目前认为支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD)是一种多因素疾病。重度 BPD 的病死率高达 25%<sup>[1]</sup>,存活患儿有较高罹患早产儿视网膜病、气道高反应等疾病的风险<sup>[2]</sup>,BPD 患儿认知、教育和行为障碍的发生率也明显增高<sup>[3]</sup>。研究其发病机制、预防及治疗十分迫切。

除了高体积分数氧,机械通气和感染等外源性高危因素外,对双胞胎的研究表明,BPD 具有较强的遗传易感性,中度及重度 BPD 的遗传度可达 50%~80%<sup>[4]</sup>,并且 BPD 的发病存在明显个体差异。自 NORTHWAY 等在 1967 年首次将 BPD 描述为呼吸窘迫综合征(RDS)婴儿机械通气后的肺部疾病以来,其临床特点、诊断标准及病理机制和病因都已发生了变化<sup>[4]</sup>。“新 BPD”肺部间质的纤维化、上皮细胞损伤、平滑肌增生和肺动脉重塑较少,而肺泡发育阻滞及肺部微血管发育不良则成为其主要病理特点<sup>[5]</sup>。分子生物学的研究重点逐渐从早期主要关注与 BPD 发病相关的生物过程转为优先考虑与肺成熟相关的基因研究,包括在小鼠模型和临床研究中研究 BPD 候选基因<sup>[6]</sup>,运用全基因组关联研究(genome-wide association study,GWAS)<sup>[7]</sup>和外显子测序<sup>[8]</sup>等手段探索 BPD 的分子遗传机制。本文将综述目前 BPD 分子遗传机制研究方面的进展,并提出未来关于 BPD 遗传学机制的可能研究方向。

### 1 肺表面活性物质(pulmonary surfactant,PS)

PS 能够降低肺泡表面张力,并具有免疫调节的功能。人体内目前发现的 SP 共有 4 种,分别是 SP-A、SP-B、SP-C 和 SP-D。

SP-A 是合成管状髓磷脂的必要成分,管状髓磷

脂对肺泡气液界面张力起到重要调节作用。SP-A 与 SP 的循环利用也有关。此外它还有调节免疫的功能,SP-A 基因敲除的小鼠对感染的易感性显著升高。编码 SP-A 的基因为染色体上紧密连锁的 SP-A1 和 SP-A2。在它们的外显子区均发现了多个多态位点,其中 SP-A1 的单倍体型 6A6 与 BPD 易感性有显著关联<sup>[9]</sup>。中国学者还发现 SP-A 等位基因 1580C/T 与早产儿罹患呼吸窘迫综合征(RDS)有显著关联<sup>[10]</sup>。

SP-B 是形成富含表面活性物的板层小体和合成管状髓磷脂的重要成分,也与 SP 的循环利用有关。SP-B 基因缺失的小鼠有致死性呼吸窘迫<sup>[11]</sup>。人体编码 SP-B 的基因为 SFTPB,在该基因的 5'UTR 及第 4 个内含子发现有单核苷酸多态性位点(SNP)及插入/缺失多态性位点与 BPD 易感性增强有关。针对中国汉族人群的研究发现,SP-B 第 4 个内含子和 C/A-18 的多态性与 BPD 有关,A-del-C-A 单倍型分析表明,C/A-18 的 A 等位基因和 SP-B 第 4 个内含子的 del 等位基因可能是 BPD 的危险因素<sup>[12]</sup>。在该基因上游约 27 kb 还发现了微卫星标记 AAGG,也与增强 BPD 易感性有关<sup>[6]</sup>。

SP-C 的功能与脂类的运输和管状髓磷脂的组织结构形成有关。SP-C 基因缺陷的转基因大鼠有严重的肺间质疾病和肺泡缺失。人类编码 SP-C 的基因为 SFTPC,已发现该基因的突变与严重的呼吸衰竭或间质性肺病的易感性有关联<sup>[9,11]</sup>,但是目前尚未发现该基因的变异与 BPD 易感性之间的关系。

SP-D 是一种胶原凝集素样物质,通过与类碳水化合物受体的相互作用来增强肺巨噬细胞对微生物的清除能力,并通过与 Toll 样受体的相互作用来调节

\* 基金项目:云南省卫生科技计划项目(2016NS062);云南省高层次卫生技术人才培养(学科带头人)基金资助项目(D-201609)。作者简介:段江(1974—),副教授,博士,主要从事新生儿危重症的治疗研究。

炎症介质如 TNF- $\alpha$  的产生。人类编码 SP-D 的基因为 SFTPD, 其外显子包含至少 3 个 SNP, 这些位点可影响该基因所编码的氨基酸序列。缺失该基因的鼠类出生时虽无呼吸系统疾病, 但 SP 在细胞外的沉积可激活肺泡巨噬细胞引发炎症反应和肺气肿。目前在人类呼吸系统疾病患者中尚未发现该基因的突变<sup>[9,11,13]</sup>。

## 2 免疫相关物质

免疫异常和炎症反应是 BPD 重要的病理特征之一, 新生儿特别是早产儿特异性免疫系统尚未发育成熟, 非特异性免疫对新生儿来说尤为重要。多种对炎症反应有调控作用的物质也可能在 BPD 病理过程中起作用。

### 2.1 免疫相关细胞因子

**2.1.1 巨噬细胞移动抑制因子(MIF)** MIF 是一种促炎细胞因子, 在免疫和炎症反应中起关键作用。MIF 诱导巨噬细胞产生细胞因子并促进 T 淋巴细胞增殖。MIF 缺陷小鼠早产时呼吸窘迫和死亡率增高, 肺成熟相关基因如血管内皮生长因子(VEGF)和 SP 下调<sup>[14]</sup>, 最近的研究还发现 MIF 是 1 个缺氧应答基因<sup>[15]</sup>。MIF 基因启动子区域的 1 个 SNP(rs173G/C) 可使其表达水平增高, 1 项对该基因与 BPD 关联性的小样本研究显示, 含有该 SNP 的个体有较低的 BPD 易感性<sup>[16]</sup>。

**2.1.2 干扰素(interferon, INF)** INF- $\gamma$  具有抗病毒活性, 并在转录水平对免疫相关的基因有广泛的调控作用。IFN- $\gamma$ (874)A 等位基因在低出生体质量儿中过度表达, 而 IFN- $\gamma$ (874)T 等位基因携带者则受到保护, 提示 IFN- $\gamma$ (874)A 等位基因的携带状态可能增加早产的风险<sup>[6]</sup>。

**2.1.3 白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1RN)** IL-1RN 是白细胞介素-1 家族中的一员, 白细胞介素-1 家族成员对免疫系统和炎症反应有重要调节作用。IL-1RN 基因的第 2 个内含子有 86 bp 数目的可变串联重复序列(VNTR)的多态性, 其中含有 4 个重复区域的等位基因使个体有较低的 BPD 易感性, 而含有 2 个重复区域的等位基因使个体的易感性增强<sup>[17]</sup>。

**2.1.4 肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )** TNF- $\alpha$  影响促炎细胞因子的释放, 在调节炎症反应中起重要作用。在 BPD 早产儿的肺泡灌洗液中 TNF- $\alpha$  水平升高, 低水平的 TNF- $\alpha$  可降低 BPD 发生的危险性和严重性, 而 TNF- $\alpha$  抗体则有利于 BPD 的治疗<sup>[18]</sup>。在 TNF- $\alpha$  基因的 5' 端启动子/增强子区域存在多个 SNP 位点, TNF- $\alpha$ -238 位点的 SNP 与 BPD 易感性降低有关<sup>[19]</sup>。TNF- $\alpha$ -308 位点位于转录起始位点, 对该位点的研究较多, 该点的 SNP 可使 TNF- $\alpha$  表达水平升高, 但对该 SNP 和 BPD 易感性之间关联关系的研究结果存在

分歧<sup>[6,20]</sup>。

### 2.2 其他免疫相关物质

**2.2.1 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)** TLR 是非特异性免疫系统中的病原模式识别受体, 在急性炎症反应和细胞信号转导中起重要作用。1 项针对加拿大人群的研究发现 TLR4-299 杂合基因型与 BPD 有显著相关性, 但在芬兰人群的研究中则未发现 TLR4 基因多态性与 BPD 易感性之间的关联<sup>[21]</sup>。TLR10 是较晚被发现的 TLR, 其基因多态位点与早产及哮喘有相关性。有研究发现 TLR6 SNP 位点 rs5743827 与 BPD 的发生有关<sup>[22]</sup>。

**2.2.2 甘露糖结合凝集素(MBL)** MBL 是一种胶原蛋白, 在非特异性免疫中起病原识别作用。人体内编码该蛋白的基因为 MBL2, 位于其编码区的 3 个多态位点和启动子区的一个多态位点导致该蛋白的表达量降低。该基因第一个外显子区的 SNP(rs1800450)和启动子区的 SNP(rs7096206)与 BPD 有相关性<sup>[23]</sup>。

**2.2.3 人类白细胞抗原复合体(HLA)** HLA 基因位于 6 号染色体短臂, 长约 4 Mb, 编码人类主要组织相容性复合体蛋白(MHC), 由一系列紧密连锁的基因座位组成, 具有高度多态性。HLA 基因主要分为 3 类。HLA-I 类基因区包括 HLA-A、B、C、E、F、G 等位点, 其编码的抗原分子分布于所有的组织细胞上。研究发现等位基因 HLA-A\* 68、HLA-B\* 51 和 HLA-C\* 14 均与较高的 BPD 易感性有显著关联, 提示自身免疫过程也可能与 BPD 病理进程有关<sup>[6]</sup>。

### 3 细胞外基质(ECM)相关物质

ECM 的异常重塑是 BPD 的一个标志性特征之一。ECM 蛋白形成复杂的纤维网络, 其调节细胞黏附、迁移和生长。与 ECM 重塑相关的众多基因调控紊乱与 BPD 的发生发展可能有重要关联。

**3.1 营养不良聚糖(dystroglycan, DG)** DG 是 1 种细胞外基质受体, 作为 1 种广泛存在的黏附分子, 在维持细胞形态和质膜稳定性、细胞黏着和创伤修复中有重要作用。DG 也在肺上皮和平滑肌细胞中高度表达, 参与上皮形态发生, 支持维持细胞极性。在上皮细胞中, 细胞外基质受体也与损伤后修复有关, 而肺损伤后修复能力的下降常与慢性肺疾病有关。研究发现 DG 基因的一个多态位点(N494H)的纯合基因型与较高的 BPD 易感性有关联<sup>[6]</sup>。

**3.2 转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)** TGF- $\beta$ 1 是一种多功能的细胞因子, 对细胞的生长、分化、免疫及细胞外基质合成均有调节作用。它可以促进细胞外基质沉积, 影响纤维化细胞因子, 导致纤维化发生。在 BPD 患儿肺灌洗液、肺组织及血液中均发现了 TGF- $\beta$ 1 的高表达。在新生大鼠高氧暴露同时给予外源性

抗 TGF- $\beta$ 1 抗体干预,可以有效阻断肺纤维化的发生发展,并使高氧引起的急性肺损伤明显减轻。但对 TGF- $\beta$ 1 基因 SNP 的研究尚未发现与 BPD 易感性有关联的位点<sup>[6,18,24]</sup>。

**3.3 基质金属蛋白酶(MMPs)** MMPs 是一类在结构上有极大同源性,能降解基底膜和细胞外基质蛋白的内肽酶,几乎能降解 ECM 的所有成分。MMPs 通过降解 ECM 的组分,促进 ECM 释放出 VEGF 和成纤维细胞生长因子(bFGF)等物质刺激血管生成。对在肺部表达炎性细胞因子白细胞介素-1 $\beta$  的转基因 BPD 模型小鼠的研究发现,MMP-9 的活性增加与 BPD 的发病有关,而 MMP-9 缺陷会加重肺泡发育不全<sup>[25]</sup>。对位于 MMP-2, MMP-14, MMP-16 这 3 个基因的 9 个 SNP 位点与 BPD 易感性的关联关系的研究表明, MMP-16(rs2664352) 和(rs2664349) 2 个 SNP 位点可降低 BPD 易感性。在肺泡发育受阻的动物模型中, MMP-16 mRNA 表达水平降低<sup>[6]</sup>。

**3.4 鞣蛋白聚糖(Spock2)** Spock2 是骨粘连蛋白家族的细胞外基质钙黏连蛋白,包含硫酸软骨素/硫酸乙酰肝素两个侧链。编码 424 个氨基酸的糖蛋白,主要表达于脑、肺、睾丸和内分泌腺等组织。Spock2 与 MMP-14 和 MMP-16 有相互作用。在 1 项关于 BPD 的大型 GWAS 的研究中, Spock2 基因是唯一被发现的 BPD 易感基因,在白人和美洲人种中其 SNP(rs1245560)与 BPD 有高度相关性,并且动物实验进一步证实,处于肺泡发育期的大鼠全肺组织该基因 mRNA 的表达水平升高,而高氧暴露后肺组织中该基因 mRNA 的表达量也上调<sup>[27-28]</sup>。而在另 2 项<sup>[27-28]</sup>中国学者的研究中则发现, Spock2 的表达随着婴儿出生后逐渐增高,其表达下调与 BPD 和 ROP 的严重程度相关。

**3.5 纤连蛋白 1(FN1)** FN1 是 ECM 的一种成分,广泛分布于血管和平滑肌细胞层。它与其他对 ECM 蛋白有关键调控作用的分子(如 TGF- $\beta$ 1 和 VEGF)相互作用,并可受炎症反应诱导。因而 FN1 也可能在 BPD 的发展中发挥重要作用。对高氧暴露的小鼠和细胞培养模型的研究发现, FN1 mRNA 和蛋白质的表达水平均升高, FN1 mRNA 在 BPD 患儿中的表达水平也显著升高<sup>[29-30]</sup>。

## 4 生长因子

**4.1 血管内皮生长因子(VEGF)** VEGF 促进血管内皮细胞的增殖和迁移,提高血管通透性,在血管发生、血管生成和血管重塑过程中起重要调控作用。BPD 患儿肺中 VEGF 水平降低, VEGF 受体抑制剂可减少肺微血管生成,使肺泡化进程受阻,肺泡数量和气体交换面积减少,呈现与 BPD 相似的病理特征。1 项研究发现 VEGF-460CC 纯合基因型使 BPD 易感

性降低,研究人员推测该基因型使启动子的活性增强。另 1 项研究对该基因的 6 个 SNP 位点与 BPD 易感性的关联研究发现, -634C>G 使 BPD 易感性增强<sup>[2,6]</sup>。

**4.2 成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR-4)** 在胚胎发育尤其是胎儿肺发育中,成纤维细胞生长因子(FGF)信号通路对细胞的增殖和迁移起重要的调控作用。目前发现的人体内 FGFR 基因共有 4 个(FGFR 1~4),其编码的蛋白均位于细胞膜且含有一个酪氨酸激酶结构域。FGFR 1~4 在肺泡发育期间对远端肺发育起重要调控作用。目前已发现 FGFR-4 的 SNP 位点 rs1966265 使 BPD 易感性增强<sup>[31]</sup>。

**4.3 维生素 D 受体(VDR)** VDR 是一类配体激活转录因子,维生素 D 的主要生理功能通过该受体实现。维生素 D 在胎儿肺发育、细胞增殖分化及非特异性免疫等方面发挥重要作用。有研究认为维生素 D 是调节肺泡 II 型细胞增殖的生长因子之一,并影响肺泡上皮细胞和肺间质的相互作用,调节肺泡间质成纤维细胞的凋亡,从而增加 SP 的合成和减少肺泡隔膜的厚度。对 VDR 基因 4 个限制性内切酶片段长度多态性的研究发现, Fok 1 多态性位点使 BPD 易感性增强<sup>[32]</sup>。

## 5 其他

**5.1 一氧化氮合成酶(NOS)与精氨酸合成酶** 肺血管发育受阻是 BPD 患儿的病理特征之一,一氧化氮具有调节血管张力的功能。1 项关联分析研究发现内源性 NOS 基因第 7 个外显子和该基因 5' UTR 的两个 SNP 位点(rs2070744, rs 1799983)均是 BPD 的独立危险因素<sup>[33]</sup>。

精氨酸合成酶与 NOS 竞争结合相同的底物 L-精氨酸,并且两者对血管重塑的作用相反。精氨酸合成酶是细胞增殖所必需的多胺和脯氨酸合成的第一步,而 NOS 产生的 NO 促进细胞凋亡。研究发现位于精氨酸合成酶-1 基因启动子区域的 SNP 位点(rs2781666)与防止 BPD 患儿罹患肺动脉高压有显著关联<sup>[34]</sup>。

**5.2 血管紧张素转化酶(ACE)** ACE 有使血管收缩的作用,从而增大血管阻力和血压。研究发现,早在胎龄 12 周时,胎肺中即可检测到 ACE 的表达,在 BPD 患儿中可检测到 ACE 的表达下调<sup>[35]</sup>,而其基因的一个 SNP 位点 rs8066114 使 BPD 易感性增强<sup>[6]</sup>。

**5.3 超氧化物歧化酶(SOD)** 活性氧可导致肺损伤,这是 BPD 发病机制的重要方面。SOD 可以消除活性氧。目前研究发现 SOD3(rs2536512)以及 SOD3 的单倍体型(rs8192287, rs2536512 和 rs1799895)与较低的 BPD 易感性有关联。而 SOD2 的单倍体型(rs4880 和 rs5746136)则使 BPD 易感性

增强<sup>[6]</sup>。

**5.4 谷胱甘肽巯基转移酶(GST)** GST 可以去除在高氧应激中产生的有害代谢物质。GSTM1 和 GSTT1 为编码两个 GST 同工酶的基因。研究发现该两基因的无效等位基因型可能与中国汉族人群中较高的 BPD 易感性有关联<sup>[36]</sup>。

**5.5 凝血因子Ⅶ** 编码凝血因子Ⅶ的基因为 hFⅦ, 研究发现 hFⅦ-323 位点的插入/缺失多态性使 BPD 易感性降低<sup>[6]</sup>。

另外,近年来研究人员通过 RNA 表达谱分析和蛋白质组分析等多种方法发现了很多在 BPD 患者或动物模型中差异表达的分子,比如在 BPD 患者中高表达的结缔组织生长因子(CTGF)<sup>[2]</sup>、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)<sup>[24]</sup>、结缔组织肥大细胞的特异性标记物<sup>[37]</sup>、Ⅱ型肺泡细胞表面抗原(KL-6)<sup>[38]</sup>,以及在 BPD 患者中低表达的钙离子信号通路相关蛋白<sup>[39]</sup>,还有在高氧暴露的大鼠模型中高表达的 8 氧基-鸟嘌呤 DNA 糖基化酶<sup>[40]</sup>等,这些分子差异表达的机制有待进一步研究。

综上所述,近年的分子遗传学研究发现了大量与 BPD 发病相关的基因,这些基因的产物包括 SP、免疫及炎症反应相关物质、ECM 相关物质、生长因子、调节血管张力的物质,对活性氧有清除作用的物质、以及其他与 BPD 发病相关的物质。BPD 是由于发育不成熟的肺在异常环境下发育及损伤后异常修复而被引发的,因此在肺发育、肺成熟及修复过程中起重要作用的基因可能与 BPD 发病有关,这将是未来重要的研究方向。然而至目前为止,各个有关 BPD 的分子遗传机制的研究结果之间一致性较低,也尚无公认的研究结论<sup>[13]</sup>。更重要的是,很多研究是关联性研究,有关联关系的基因不一定是致病相关基因,因而研究结果还需要大群体样本及动物实验等加以验证。并且,与 BPD 相关的基因变异/通路在不同的种族/民族中存在差异。随着高通量测序技术的出现,研究人员能够同时研究数千种基因和变异体,可以预见,未来的研究将会更加高效,与 BPD 相关的新候选基因将会不断涌现。

## 参考文献

[1] 常立文. 早产儿支气管肺发育不良的定义演变及其诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(1): 1-4.  
 [2] 孔令凯, 章晟, 封志纯. 支气管肺发育不良的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(14): 1122-1126.  
 [3] 张山丹. 支气管肺发育不良神经系统预后的研究进展[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2012, 8(3): 373-375.  
 [4] YU KH, LI J, SNYDER M, et al. The genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia[J]. Curr Opin Pedi-

atr, 2016, 28(3): 318-323.  
 [5] BUCZYNSKI B W, ECHEZONA T M, MICHAEL A. O'reilly. the role of hyperoxia in the pathogenesis of experimental BPD[J]. Semin Perinatol, 2013, 37(2): 69-78.  
 [6] SHAW G M, O'BRODOVICH H M. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia[J]. Semin Perinatol, 2013, 37(2): 85-93.  
 [7] AMBALAVANAN N, COTTEN C M, PAGE G P, et al. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia[J]. J Pediatr, 2015, 166(3): 531-537.  
 [8] LI J J, YU K H, OEHLERT J, et al. Exome sequencing of neonatal blood spots and the identification of genes implicated in bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(5): 589-596.  
 [9] YURDAKOK M. Inherited disorders of neonatal lung diseases[J]. Turkish J Pediatr, 2004, 46(2): 105-114.  
 [10] CHANG H Y, LI F, LI F S, et al. Genetic polymorphisms of SP-A, SP-B, and SP-D and risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 5091-5100.  
 [11] WHITETT J A. Genetic disorders of surfactant homeostasis[J]. Paediatr Respir Rev, 2006, 7S: S240-242.  
 [12] CAI B H, CHANG L W, LI W B, et al. Association of surfactant protein B gene polymorphisms (C/A-18, C/T1580, intron 4 and A/G9306) and haplotypes with bronchopulmonary dysplasia in Chinese han population[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2013, 33(3): 323-328.  
 [13] GUPTA A, ZHENG S L. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction; when to consider and how to investigate[J]. Arch Dis Child, 2017, 102(1): 84-90.  
 [14] ROGER T, SCHNEIDER A, WEIER M, et al. High expression levels of macrophage migration inhibitory factor sustain the innate immune responses of neonates[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(8): E997-1005.  
 [15] SAULER M, BUCALA R, LEE P J. Role of macrophage migration inhibitory factor in age-related lung disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(1): L1-10.  
 [16] PRENCIPE G, AURITI C, INGLESE R, et al. A polymorphism in the macrophage migration inhibitory factor promoter is associated with bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatr Res, 2011, 69(2): 142-147.  
 [17] CAKMAK B C, CALKAVUR S, OZKINAY F, et al. Association between bronchopulmonary dysplasia and MBL2 and IL1-RN polymorphisms[J]. Pediatr Int, 2012, 54(6): 863-868.  
 [18] 陈冲, 封志纯. 支气管肺发育不良分子遗传学研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(16): 1282-1284.  
 [19] KAZZI S J, KIM U O, MICHAEL W Q, et al. Polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$  and risk and severity of bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight

- infants[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(2): e243-248.
- [20] MAILAPARAMBIL B, KRUEGER M, HEIZMANN U, et al. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Dis Markers*, 2010, 29(1): 1-9.
- [21] LAVOIE P M, LADD M, HIRSCHFELD A F, et al. Influence of common non-synonymous Toll-like receptor 4 polymorphisms on bronchopulmonary dysplasia and prematurity in human infants[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31351.
- [22] WINTERS A H, LEVAN T D, VOGEL S N, et al. Single nucleotide polymorphism in toll-like receptor 6 is associated with a decreased risk for ureaplasma respiratory tract colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(8): 898-904.
- [23] LAL C V, AMBALAVANAN N. Genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia [J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39(8): 584-591.
- [24] 张金凤, 黄润忠, 黄冠芬, 等. TGF- $\beta$ 1 和 PAI-1 在早产儿支气管肺发育不良中的表达及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(8): 810-813.
- [25] BRY K, HOGMARM A, BÄCKSTRÖM E. Mechanisms of inflammatory lung injury in the neonate: lessons from a transgenic mouse model of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Semin Perinatol*, 2010, 34(3): 211-221.
- [26] HADCHOUEL A, DURRMEYER X, BOUZIGON E A, et al. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(10): 1164-1170.
- [27] YANG M, CHEN B L, HUANG J B, et al. Angiogenesis-related genes May be a more important factor than matrix metalloproteinases in bronchopulmonary dysplasia development[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 18670-18679.
- [28] 陈涛, 胡毓华, 陆超. 高氧肺损伤新生大鼠肺组织中 SPOCK2 基因表达的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(3): 299-304.
- [29] ZHANG X, XU J, WANG J, et al. Reduction of MicroRNA-206 contributes to the development of bronchopulmonary dysplasia through up-regulation of fibronectin 1[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74750.
- [30] DUAN J, ZHANG X, ZHANG S, et al. miR-206 inhibits FN1 expression and proliferation and promotes apoptosis of rat type II alveolar epithelial cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3203-3208.
- [31] REZVANI M, WILDE J, VITT P, et al. Association of a FGFR-4 gene polymorphism with bronchopulmonary dysplasia and neonatal respiratory distress[J]. *Dis Markers*, 2013, 35(6): 633-640.
- [32] KOROGLU O A, ONAY H, CAKMAK B, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatr Res*, 2014, 76(2): 171-176.
- [33] POGGI C, GIUSTI B, GOZZINI E, et al. Genetic contributions to the development of complications in preterm newborns[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131741.
- [34] TRITTMANN J K, JIN Y, CHICOINE L G, et al. An arginase-1 SNP that protects against the development of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia enhances NO-mediated apoptosis in lymphocytes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131741.
- [35] CASTRO E C, PARKS W T, GALAMBOS C. The ontogeny of human pulmonary Angiotensin-Converting enzyme and its aberrant expression May contribute to the pathobiology of bronchopulmonary dysplasia (BPD) [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(10): 985-990.
- [36] WANG X, LI W, LIU W, et al. GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population [J]. *Gene*, 2014, 533(1): 48-51.
- [37] BHATTACHARYA S, GO D, KRENITSKY D L, et al. Genome-Wide transcriptional profiling reveals connective tissue mast cell accumulation in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(4): 349-538.
- [38] ZHANG Z Q, HUANG X M, LU H. Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(1): 15-23.
- [39] FABIANO A, GAVILANES A W, ZIMMERMANN L J, et al. The development of lung biochemical monitoring can play a key role in the early prediction of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(5): 535-541.
- [40] JIN L, YANG H, FU J, et al. Association between oxidative DNA damage and the expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 in lung epithelial cells of neonatal rats exposed to hyperoxia [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4079-4086.