

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.015

# 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$ 水平与新生儿急性肺损伤的关系

龚敏琴

复旦大学附属妇产科医院产科,上海 200090

**摘要:**目的 评价妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)孕妇血清血小板活化因子(PAF)、内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)和转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )水平与新生儿急性肺损伤(ALI)的关系。方法 选择2020年1月至2022年1月在该院诊断为ICP的孕妇128例作为ICP组,选择同期在该院产检的正常孕妇45例作为对照组。比较ICP组和对照组血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 水平;比较血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 在不同严重程度ICP患者及生产不同严重程度ALI新生儿的ICP患者中的水平;分析血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 诊断ICP患者生产的新生儿发生ALI的效能。结果 ICP组血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ );ICP患者重度组血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 水平明显高于轻度组( $P < 0.01$ );ALI组ICP患者血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 水平明显高于无ALI组( $P < 0.01$ ),且RDS组ICP患者血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 水平明显高于TTPN组( $P < 0.01$ )。血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 联合检测诊断ICP患者生产的新生儿发生ALI的灵敏度为80.6%,特异度为100.0%,AUC为0.965,AUC明显高于PAF、ESM-1、TGF- $\beta_1$ 单项检测( $P < 0.05$ );而PAF、ESM-1、TGF- $\beta_1$ 单项检测诊断ICP患者生产的新生儿发生ALI的AUC之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 血清PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 可能是判断ICP严重程度的指标,参与了ALI的发生、发展,PAF、ESM-1和TGF- $\beta_1$ 联合检测有助于提高对ICP患者生产的新生儿发生ALI的诊断效能。

**关键词:**肝内胆汁淤积症; 血小板活化因子; 内皮细胞特异性分子-1; 转化生长因子- $\beta_1$ ; 急性肺损伤

中图法分类号:R446.1;R714.25

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)06-0782-05

## Relationships between serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$ levels with neonatal acute lung injury in pregnant women with intrahepatic cholestasis during pregnancy period

GONG Minqin

Department of Obstetrics, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China

**Abstract: Objective** To evaluate the relationships between serum platelet activating factor (PAF), endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) and transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) levels in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and neonatal acute lung injury (ALI). **Methods** A total of 128 patients with ICP during pregnancy diagnosed in this hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the ICP group; forty-five normal pregnant women undergoing the obstetric examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  levels were compared between the ICP group and control group; serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  levels were compared between the ICP patients with different severity degrees and ICP patients with different severity degrees of ALI newborns; the efficiency of the serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  E in diagnosing neonatal ALI occurrence in the patients with ICP was analyzed. **Results** The levels of serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  in the ICP group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  levels in the ICP severe group were significantly higher than those in the mild group ( $P < 0.01$ ). The serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  levels in the ALI group of ICP patients were significantly higher than those in the non-ALI group ( $P < 0.01$ ), moreover, the serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  levels in the ICP patients of the RDS group were significantly higher than those of the TTPN group ( $P < 0.01$ ). The sensitivity, specificity and AUC of

作者简介:龚敏琴,女,护师,主要从事妊娠期并发症的诊断和干预研究。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230114.1643.001.html>(2023-01-16)

serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  combined detection for diagnosis of ALI occurrence in newborns among the patients with ICP were 80.6%, 100.0% and 0.965 respectively. AUC was significantly higher than that of PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  single detection ( $P < 0.05$ ), while there was no statistically significant difference in AUC of PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  single test for diagnosing ALI occurrence in newborns among the patients with ICP ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The serum PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  may be the indicators for judging the severity of ICP, which are involved in the occurrence and development of ALI. The combined detection of PAF, ESM-1 and TGF- $\beta_1$  is conducive to improve the diagnostic efficiency of ALI occurrence in newborns among the patients with ICP.

**Key words:** intrahepatic cholestasis of pregnancy; platelet-activating factor; endothelial cell-specific molecule-1; transforming growth factor- $\beta_1$ ; acute lung injury

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠期特有的并发症,临床上主要表现为皮肤瘙痒和黄疸等症状,可造成早产、新生儿窒息,甚至死亡等严重并发症的发生<sup>[1]</sup>。现有研究显示 ICP 孕妇所生产的新生儿超过 13% 发生急性肺损伤(ALI),影响新生儿肺部有效氧气交换,新生儿机体血氧含量降低,引起一系列并发症的发生<sup>[2]</sup>。因此,如何早期发现 ALI 是降低新生儿并发症的关键。血小板活化因子(PAF)是强效的脂质炎症介质,在 ALI 疾病过程中具有重要作用<sup>[3]</sup>;内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)为内皮细胞上的生物活性因子,参与了内皮损伤和炎症反应的过程,是内皮损伤的潜在标记物<sup>[4]</sup>;转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )是一种多功能的细胞因子,参与机体的炎症反应和组织损伤等多种疾病的发生、发展过程<sup>[5]</sup>。本研究检测 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$  水平,并观察其诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的效能,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在本院诊断为 ICP 的孕妇 128 例作为 ICP 组,年龄 23~35 岁、平均(26.32±2.28)岁,孕周 36~40 周、平均(38.27±1.03)周,孕次 1~5 次、平均(2.53±0.47)次。选择同期在本院产检的正常孕妇 45 例作为对照组,年龄 22~36 岁、平均(26.52±2.14)岁,孕周 36~40 周、平均(38.84±1.08)周,孕次 1~5 次、平均(2.42±0.52)次。所有入组者对本研究均知情同意,签署知情同意书;本研究经本院伦理委员会审核通过。纳入标准:妊娠期 ICP 的诊断符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南:2015》<sup>[6]</sup>中的标准;单胎妊娠;在本院产检,资料完整。排除标准:孕前有肝脏疾病、肝功能异常和胆汁代谢异常;存在其他妊娠合并症,如胎膜早破、妊娠期高血压和妊娠期糖尿病等;孕妇有先天性心脏病;妊娠期合并重要感染。两组年龄、孕期和孕次等基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 血液标本的留取和检测** 患者入院后或孕妇入院产检时抽取肘静脉血约 5 mL,采用离心机离心 10 min(3 000 r/min,半径为 9 cm),取上清液放置在 -70 °C 的冰箱中待测,采用酶联免疫吸附试验测定血清 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$  水平;采用酶循环法测定总胆汁酸(TBA)水平。试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。

**1.2.2 分组** 根据相关标准<sup>[6]</sup>,将 ICP 患者分为轻度组和重度组。血清 TBA  $\geq 10$   $\mu\text{mol/L}$  且  $< 40$   $\mu\text{mol/L}$ ,以皮肤瘙痒为主要临床症状为轻度;血清 TBA  $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ ,以严重瘙痒为主要临床症状,伴有多胎妊娠、复发性 ICP、曾因 ICP 致围生儿死亡等情况者为重度。

参考相关文献的诊断标准<sup>[7]</sup>,将 ALI 分为暂时性呼吸增快症(TTPN)和新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)。TTPN:呼吸表浅、发绀、呼吸暂停、呼吸频率  $> 80$  次/分、肺部湿啰音(出生后 2 h)和三凹征,具备以上 3 项即可诊断为 TTPN;新生儿 RDS:氧合指数  $< 200$  mm Hg,呼吸频率  $> 80$  次/分和胸部 X 线片显示双肺弥漫性浸润性肺水肿改变。根据生产的新生儿是否发生 ALI,将 ICP 患者分为 ALI 组和无 ALI 组。

**1.3 观察指标** 比较 ICP 组和对照组血清 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$  水平;比较 ICP 不同严重程度患者及生产不同严重程度 ALI 新生儿 ICP 患者中血清 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$  水平;分析血清 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$  诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的效能。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两独立样本组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料采用例数或百分率表示,两组比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 PAF、ESM-1 和

TGF-β<sub>1</sub> 对 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的诊断效能。检验水准 α=0.05, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 ICP 组和对照组血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较** ICP 组血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平明显高于对照组(P<0.01), 见表 1。

表 1 ICP 组和对照组血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较(̄x±s)

组别	n	PAF(μg/L)	ESM-1(μg/L)	TGF-β <sub>1</sub> (ng/L)
ICP 组	128	17.86±3.61	13.54±3.10	103.41±17.60
对照组	45	5.64±1.13	4.33±1.26	23.74±3.96
t		33.839	27.668	47.883
P		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 不同严重程度 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较** 根据 ICP 的严重程度将患者分为轻度组 93 例, 重度组 35 例。重度组血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平明显高于轻度组(P<0.01), 见表 2。

表 2 不同严重程度 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较(̄x±s)

组别	n	PAF(μg/L)	ESM-1(μg/L)	TGF-β <sub>1</sub> (ng/L)
轻度组	93	16.66±3.16	12.33±2.46	96.65±13.07
重度组	35	21.03±2.71	16.76±2.22	121.38±15.40
t		7.231	9.327	9.077
P		<0.001	<0.001	<0.001

**2.3 生产的新生儿有无发生 ALI 的 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较** 根据生产的新生儿是否发生 ALI, 将 ICP 患者分为 ALI 组 31 例, 无 ALI 组 97 例。ALI 组 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平显著高于无 ALI 组(P<0.01), 见表 3。

**2.4 生产不同严重程度 ALI 新生儿 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较** 根据新生儿出生后 ALI 的诊断标准, 分为 TTPN 组 21 例和 RDS 组 10 例。RDS 组 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平明显高于 TTPN 组(P<0.01), 见表 4。

表 3 生产的新生儿有无发生 ALI 的 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 比较(̄x±s)

组别	n	PAF(μg/L)	ESM-1(μg/L)	TGF-β <sub>1</sub> (ng/L)
无 ALI 组	97	16.97±3.44	12.57±2.70	97.99±14.43
ALI 组	31	20.64±2.59	16.57±2.23	120.36±15.90
t		5.456	7.467	7.327
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 生产不同严重程度 ALI 新生儿 ICP 患者血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较(̄x±s)

组别	n	PAF(μg/L)	ESM-1(μg/L)	TGF-β <sub>1</sub> (ng/L)
TTPN 组	21	19.30±1.95	15.51±1.90	112.68±13.08
RDS 组	10	23.44±0.97	18.79±0.69	136.49±5.95
t		6.289	6.993	5.456
P		<0.001	<0.001	<0.001

**2.5 血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的效能** 根据 ICP 患者生产的新生儿是否发生 ALI 进行二元 Logistics 回归分析, 得方程 Y = 0.6 × X<sub>PAF</sub> + 0.65 × X<sub>ESM-1</sub> + 0.11 × X<sub>TGF-β<sub>1</sub></sub> - 34.60, 作为联合检测指标, 联合检测诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的灵敏度为 80.6%, 特异度为 100.0%, AUC 为 0.965, AUC 明显高于 PAF(Z = 3.567, P<0.01)、ESM-1(Z = 2.537, P<0.05)、TGF-β<sub>1</sub>(Z = 2.377, P<0.05) 单项检测的 AUC, 而 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 单项检测的 AUC 之间差异无统计学意义(P>0.05)。见表 5 和图 1。

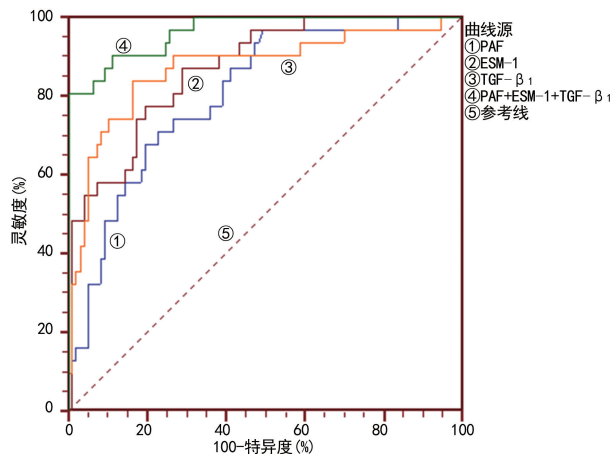


图 1 血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的 ROC 曲线

表 5 血清 PAF、ESM-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	AUC 的 95%CI
PAF	19.40 μg/L	71.0	77.3	0.805	0.726~0.870
ESM-1	14.15 μg/L	87.1	71.1	0.869	0.798~0.922
TGF-β <sub>1</sub>	110.53 ng/L	83.9	83.5	0.871	0.800~0.924
PAF+ESM-1+TGF-β <sub>1</sub>	—	80.6	100.0	0.965	0.916~0.989

注: — 表示无数据。

### 3 讨 论

ICP 患者胆汁在体内淤积引起的毒性反应破坏肝细胞,导致丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶升高,此类患者发生不良妊娠结局的风险高于正常孕妇,其中新生儿 ALI 是常见的不良妊娠结局<sup>[8]</sup>。现有研究证实 ICP 患者由于胆汁在体内淤积,导致胎儿肺组织出现损伤,表现为肺血管内皮出现损伤和肺血管痉挛,从而影响到新生儿的肺功能<sup>[9]</sup>。如何早期诊断新生儿 ALI 对于改善新生儿的预后具有重要临床意义。

本研究发现 ICP 组血清 PAF 水平明显高于对照组,并且随着 ICP 疾病严重程度的升高而升高,说明血清 PAF 水平能反映 ICP 的严重程度。现已知 PAF 是一种内源性磷脂介质,具有广泛的生物活性,参与 ALI 的发生,主要与下列因素有关<sup>[10-12]</sup>:PAF 通过激活各种炎症细胞,促使细胞因子大量释放,造成血管内皮细胞和基底膜损伤,导致 ALI 的发生;PAF 直接引起肺毛细血管收缩,导致血管内静水压升高,造成血管通透性增加,使血管内皮功能发生障碍;PAF 通过激活各种炎症通路引起血管紧张素 A2 的释放和高气道反应,加剧肺水肿;PAF 参与了核转录因子的激活,后者是发生 ALI 的关键性转录因子。本研究还发现 ICP 患者 ALI 组血清 PAF 水平明显高于无 ALI 组,并且发现 PAF 为 19.4  $\mu\text{g/L}$  时,其诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的灵敏度为 71.0%,特异度为 77.3%,AUC 为 0.805,说明血清 PAF 水平在诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 时具有较高的效能。同时本研究发现 RDS 组 ICP 患者血清 PAF 水平明显高于 TTPN 组,说明血清 PAF 水平是判断新生儿 ALI 严重程度的重要指标,与文献<sup>[13]</sup>报道血清 PAF 水平是判断肺损伤的重要指标的结论一致。

本研究发现 ICP 组血清 ESM-1 水平明显高于对照组,并且随着 ICP 严重程度升高而升高,说明血清 ESM-1 是反映 ICP 严重程度的指标。现已知 ESM-1 是主要在血管内皮细胞分泌的一种特异性蛋白质,主要在呼吸道上皮细胞、肺毛细血管细胞和肺动脉中大量表达,参与了机体的炎症、血管新生和组织损伤等病理生理过程<sup>[14]</sup>。当机体出现炎症反应时,炎症介质大量释放,导致血管内皮细胞受到损伤,表现为大量的 ESM-1 合成,参与血管内皮损伤的病理生理过程。本研究发现 ALI 组 ICP 患者血清 ESM-1 水平明显高于无 ALI 组,并且发现血清 ESM-1 为 14.15  $\mu\text{g/L}$  时,对诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 具有较高的效能,与文献<sup>[15]</sup>报道血清 ESM-1 水平是 ALI 重要诊断指标的结论一致。本研究显示血清 ESM-1 水平随着 ALI 疾病严重程度升高而升高,说明血清

ESM-1 水平同样也是判断新生儿 ALI 严重程度的指标。当炎症介质作用于肺血管内皮细胞时引起 ESM-1 大量释放,而 ESM-1 表达的升高能够明显抑制白细胞的黏附和迁移,降低对组织的损伤<sup>[16]</sup>,从而达到保护肺组织的作用。

本研究显示 ICP 组血清 TGF- $\beta_1$  水平明显高于对照组,并且随着 ICP 严重程度的升高而升高,说明血清 TGF- $\beta_1$  水平是反映 ICP 严重程度的指标。现已知 TGF- $\beta_1$  在炎症修复和细胞外基质的降解过程中具有重要作用<sup>[17]</sup>。在一项关于 ALI 的研究中发现 TGF- $\beta_1$  能够诱导气道炎症反应,对气道上皮细胞具有破坏作用,促进胶原蛋白和糖蛋白的大量聚集,导致气道平滑肌增生,引起气道重塑<sup>[18]</sup>。本研究显示 ALI 组 ICP 患者血清 TGF- $\beta_1$  水平明显高于无 ALI 组,并且发现血清 TGF- $\beta_1$  为 110.53 ng/L 时,对诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 具有较高的效能,其灵敏度为 83.9%,特异度为 83.5%,AUC 为 0.871,同时发现 RDS 组 ICP 患者血清 TGF- $\beta_1$  水平明显高于 TTPN 组,说明血清 TGF- $\beta_1$  水平是判断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的指标,而且是判断新生儿 ALI 严重程度的指标。本研究显示联合检测血清 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$  水平诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的灵敏度为 80.6%,特异度为 100.0%,AUC 为 0.965,明显高于 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$  单项检测,说明这 3 项指标联合检测能够明显提高对 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的诊断效能,各项指标在诊断 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 时具有某种互补性,可能与均为反映内皮损伤的指标有关,其具体机制需要进一步研究。

综上所述,血清 PAF、ESM-1 和 TGF- $\beta_1$  是反映 ICP 严重程度的指标,参与了 ALI 的发生、发展,这 3 项指标联合检测有助于提高对 ICP 患者生产的新生儿发生 ALI 的诊断效能。

### 参考文献

- [1] SMITH D D, ROOD K M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63(1): 134-151.
- [2] FUTTERMAN I D, MINKOFF H, LEE-HWANG G, et al. Bile-acid levels and lung maturity test in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Perinat Med, 2022, 50(9): 1215-1217.
- [3] WANG Y, WANG H, ZHANG C, et al. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 43.
- [4] YANG C, SONG H W, LIU W, et al. Protective effects of

- chymostatin on paraquat-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1):122-133.
- [5] WANG Y, WANG X, ZHANG H, et al. Transforming growth factor-beta1 promotes m1 alveolar macrophage polarization in acute lung injury by up-regulating DN-MT1 to Mediate the microRNA-124/PEL1/IRF5 Axis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:693981.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南:2015[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(7):481-485.
- [7] 许峰, 王荃, 钱素云. 2015 年版“儿童急性呼吸窘迫综合征:儿童急性肺损伤会议共识推荐”指南解读[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(5):323-326.
- [8] OVADIA C, SEED P T, SKLAVOUNOS A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses [J]. *Lancet*, 2019, 393(10174):899-909.
- [9] WOOD A M, LIVINGSTON E G, HUGHES B L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2018, 73(2):103-109.
- [10] GUO X, ZHENG M, PAN R, et al. Hydroxysafflor yellow a suppresses platelet activating factor-induced activation of human small airway epithelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:859.
- [11] ERFINANDA L, RAVINDRAN K, KOHSE F, et al. Oestrogen-mediated upregulation of the mas receptor contributes to sex differences in acute lung injury and lung vascular barrier regulation [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1):2000921.
- [12] YIN J, LV L, ZHAI P, et al. Connexin 40 regulates lung endothelial permeability in acute lung injury via the ROCK1-MYPT1-MLC20 pathway [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1):L35-L44.
- [13] 王嘉兴, 袁二伟, 王瑞娟, 等. PAF 与肿瘤坏死因子- $\alpha$  及肺表面活性蛋白 A 在新生儿急性肺损伤中的表达及相关性 [J]. *西部医学*, 2021, 33(1):50-53.
- [14] TSANGARIS I, TSANTES A, VRIGKOU E, et al. Angiopietin-2 levels as predictors of outcome in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Dis Markers*, 2017, 2017:6758721.
- [15] 姜朕, 钮明杨, 汪浩森, 等. 血清内皮细胞特异性分子-1、表面活性蛋白-D 及转化生长因子- $\beta_1$  对脓毒症患儿继发急性肺损伤的预测价值 [J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(6):731-733.
- [16] 林晓, 曾金华, 李晓东, 等. 内皮细胞特异性分子-1 表达对兔尿源性脓毒症急性肺损伤的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(10):1817-1820.
- [17] SHEN Y H, CHENG M H, LIU X Y, et al. Sodium houttuyfonate inhibits bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:596492.
- [18] EL-BAZ L, SHOUKRY N M, HAFEZ H S, et al. Fibroblast growth factor 2 augments transforming growth factor beta 1 induced epithelial-mesenchymal transition in lung cell culture model [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2020, 19(4):348-361.
- (收稿日期:2022-08-30 修回日期:2023-01-11)
- 
- (上接第 781 页)
- [18] LIU Y, PENG C, WANG K, et al. The utility of shear wave elastography and serum biomarkers for diagnosing biliary atresia and predicting clinical outcomes [J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(1):73-82.
- [19] CHEN X, DONG R, SHEN Z, et al. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for diagnosis of biliary atresia by correlation with age [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(3):370-373.
- [20] 殷润开, 赵瑞芹, 付海燕, 等. 肝功能相关指标诊断婴儿胆道闭锁的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(12):1607-1612.
- [21] SHEN Q, TAN S S, WANG Z, et al. Combination of gamma-glutamyl transferase and liver stiffness measurement for biliary atresia screening at different ages: a retrospective analysis of 282 infants [J]. *BMC Pediatrics*, 2020, 20(1):276.
- [22] LANE E, MURRAY K F. Neonatal cholestasis [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(3):621-639.
- [23] HARPAVAT S, GARCIA-PRATS J A, ANAYA C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements [J]. *JAMA*, 2020, 323(12):1141-1150.
- [24] NOORULLA F, DEDON R, MAISELS M J. Association of early direct bilirubin levels and biliary atresia among neonates [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(10):e1913321.
- [25] CUBERO F J. Fibrotic events in the progression of cholestatic liver disease [J]. *Cells*, 2021, 10(5):1107.
- (收稿日期:2022-08-28 修回日期:2023-01-13)