

支气管肺发育不良早期相关生物标志物的研究进展

冉海波, 舒畅

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月13日

摘要

随着现代医学水平以及新生儿重症监护室的发展, 早产儿的存活率得到极大的提升, 但同时也伴随着部分早产儿慢性肺部疾病发病率的上升, 如支气管肺发育不良(BPD), BPD是发生在新生儿特别是早产儿中的一种慢性损伤性肺疾病, 受影响的婴儿通常需要长期和反复住院, 甚至可能出现肺功能的终身改变, 严重影响这部分患儿的生活质量。目前, 临床上对于BPD暂无特异性的治疗手段, 仍以预防为主, 因此, 早期识别、早期干预对这部分早产儿尤为重要。因此, 这就需要我们找到精准的生物标志物去帮助我们识别这部分患儿, 本文将就目前对BPD早期相关生物标志物进行综述。

关键词

支气管肺发育不良, 生物标志物, 早产儿

Research Progress of Early-Stage Related Biomarkers in Bronchopulmonary Dysplasia

Haibo Ran, Chang Shu

Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Respiration Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 8th, 2023; accepted: Mar. 6th, 2023; published: Mar. 13th, 2023

Abstract

With the development of modern medicine and neonatal intensive care unit, the survival rate of

premature infants has been greatly improved, but it is also accompanied by an increase in the incidence of chronic lung diseases in some premature infants, such as bronchopulmonary dysplasia (BPD). BPD is a chronic traumatic lung disease that occurs in newborns, especially premature infants. Affected infants usually need to be hospitalized for a long time and repeatedly. There may even be lifelong changes in lung function, seriously affecting the quality of life of these children. At present, there is no specific treatment for BPD in clinic, and prevention is still the main treatment. Therefore, early identification and early intervention are particularly important for this part of premature infants. Therefore, it is necessary for us to find accurate biomarkers to help us identify these children. This article will review the early biomarkers of BPD.

Keywords

Bronchopulmonary Dysplasia, Biomarkers, Premature Infant

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着现代医学水平以及新生儿重症监护室的发展, 大大提升了早产儿的存活率, 同时也伴随着部分早产儿慢性肺部疾病发病率的上升, 如支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD) [1] [2]。BPD是在新生儿时期特别是早产儿的一种慢性损伤性肺疾病[3], 受影响的婴儿通常需要长期和反复住院, 甚至可能出现肺功能的终身改变, 严重影响这部分患儿的生活质量[4]。目前, 临床上对于 BPD 暂无特异性的治疗手段, 仍以预防为主, 早期识别、早期干预对这部分早产儿尤为重要[5]。因此, 若能找到可准确预测 BPD 发生的早期相关的生物标志物, 尽早地筛查出这部分早产儿, 从而对其进行早期干预, 则能降低这部分早产儿 BPD 的发生率。因此, 早期预测 BPD 发生的生物标志物一直是该领域的研究热点[6] [7]。本文拟就目前对早产儿 BPD 早期相关生物标志物的研究进展进行综述。

2. 血清相关生物标志物

2.1. 嗜酸性粒细胞计数

有研究表明, BPD 的发生与嗜酸性粒细胞的活化有关, BPD 患儿中的嗜酸性粒细胞计数比健康的新生儿以及患有新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, RDS)的新生儿更高, 同时, 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)和细胞表面抗原(CD9)也增加[8]。另有研究表明, 与没有 BPD 的婴儿相比, 继续发展为 BPD 的婴儿在出生后第一天的嗜酸性粒细胞计数绝对值更高[9], 这与体液生物标志物 eotaxin-1 (CCL11)的增加有关, 对嗜酸性粒细胞有选择性的一种趋化因子[8]。国内有研究也表明嗜酸性粒细胞数目的升高是 BPD 发生的独立危险因素, 且生后第 3 周嗜酸性粒细胞计数预测 BPD 发生的敏感度高达 78.1% [10]。以上说明嗜酸性粒细胞计数可作为 BPD 早期相关生物标志物之一。

2.2. 氨基末端脑钠肽前体

氨基末端脑钠肽前体(N-terminalpro-brainnatriureticpeptide, NT-proBNP)与我们熟知的 B 型钠尿肽(BNP, 由容量或压力超负荷刺激的心室肌分泌的多肽激素)共同来源于脑钠肽前体, 但 NT-proBNP 比 BNP 更稳定, 半衰期更长[11], Harris 等人的一项小型研究(n = 51)中研究了 NT-proBNP 水平与<30 周胎龄婴

儿 BPD 发展的关系发现出生后第 10 天的 NT-proBNP 对于预测严重 BPD 有非常重要的价值[12]; 另有一项研究 101 名极低出生体重儿生后第 1 天、第 3 天以及之后每周血清中 NT-proBNP 的水平表明, 第 14 天血清 NT-proBNP > 2264 pg/ml 可作为预测 BPD 发生的可靠指标[13]。因此, 以上说明 NT-proBNP 可能是 BPD 早期预测的一项重要指标。

2.3. Clara 细胞分泌蛋白

Clara 细胞为支气管干细胞, Clara 细胞分泌蛋白(CC16)是由 Clara 细胞分泌的一种组织特异性蛋白, 具有抗炎免疫、抗氧化、肿瘤调节等多种生物学特性[14]。一项研究发现在患 BPD 的机械通气新生儿中, 生后第 2 小时、72 小时和 14 天的血浆 CC16 浓度显著高于没有发展成 BPD 的非机械通气新生儿[15]。

2.4. II 型肺泡细胞表面抗原

II 型肺泡细胞表面抗原(KrebsVondenlungen-6, KL-6), 由受损、受激发或增殖的 II 型肺泡上皮细胞分泌的表面抗原。Wang 等人[16]、Dilli 等人[17]的研究均发现早产儿生后第 14 天的血浆 KL-6 对 BPD 有很高的预测价值。而国外一项研究[18]发现中度/重度 BPD 患者的血浆 KL-6 水平明显高于无/轻度 BPD 患者, 血浆 KL-6 水平在 1 周时为 199 U/mL 或在 2 周时为 232 U/mL 是预测中/重度 BPD 的良好指标(PPV 分别为 83%和 80%; 敏感度分别为 79%和 84%; AUC 分别为 0.83 和 0.90)。以上说明 KL-6 对 BPD 以及中/重度 BPD 的预测有重要的价值。

2.5. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是一种由粒细胞表达的一种与呼吸道和炎症性疾病有关的糖蛋白。在一项对 36 名早产儿的研究中发现, 出生时血清 NGAL 水平 ≥ 82 ng/mL 是 GA < 31 周患儿 BPD 的预测因子, 敏感性为 94.00%, 特异性为 85.00% [19]。

2.6. 血管生成相关因子

主要包括胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)以及内皮抑素(endostatin)。PLGF 是参与血管生成的血管生成家族中的一员。有研究检测了 BPD 患儿与对照组新生儿脐血中胎 PLGF 水平发现, BPD 患儿的脐血中 PLGF 水平明显比对照组高(>17 mg/dl) [20]。内皮抑素与 PLGF 作用机制相反, 它有拮抗血管内皮生长因子和其他促血管生成因子的作用[21]。一项研究分析了 92 例早产儿(胎龄 < 32 周; 体重 < 1500 g)和 48 例健康足月儿(胎龄 > 37 周; 体重 > 2500 g)脐血内皮抑素浓度, 发现极低出生体重儿脐血浆内皮抑素浓度明显低于正常足月新生儿。然而, 在出生后的头两周, 如果极低出生体重的早产儿插管并接受高浓度的氧气, 他们的内皮抑素水平是高的[22]。由此可见, 早产儿脐血中 PLGF 水平与血管内皮素的升高可能对 BPD 的发生有一定的预测价值(在 17 mg/dL 时, 脐带血 PLGF 水平预测 BPD 的特异性为 95%, 敏感性为 53%, 阳性预测值为 83%, 阴性预测值为 82% [19])。除这两种生长因子之外, 肺微血管的生成还有其他多种生长因子参与, 早期检测可能不仅对 BPD 的预测有一定价值, 若能对其进行进一步的研究, 可能也有助于揭示 BPD 的发生机制, 但目前尚需要进一步探索。

3. 尿液相关生物标志物

3.1. 氨基末端脑钠肽前体

前文已经提到, NT-proBNP 是 BPD 血清中的一项重要预测指标, 而研究表明, 尿 NT-proBNP 对 BPD 的预测仍然有重要的价值。一项研究监测了 BPD 与尿 NTproBNP 浓度之间的相关性, 结果表明, 在第 7 天二者的相关性极为显著。ROC 曲线分析显示, 尿 NT-proBNP/肌酐比值预测 BPD 的准确率在第 7 天为

83%, 第 14 天为 80% [23]。可见, 早产儿尿液中 NT-proBNP 的水平与 BPD 的发生也有一定相关性。

3.2. β -2-微球蛋白

β -2-微球蛋白(B2M)与炎症性疾病中的人类组织相容性抗原(HLA110, 111)有关。一项对 96 名早产儿进行的研究发现, BPD 患者在出生后 48 小时内尿中 B2M 水平较高, 表明 B2M 也是 BPD 早期潜在的生物标志物[24]。

4. 气管抽吸物或肺泡灌洗液相关生物标志物

4.1. 神经酰胺鞘脂

神经酰胺鞘脂是细胞膜的重要结构承载成分, 也是细胞增殖和细胞死亡、内皮屏障功能、血管生成和免疫反应的调节分子。鞘脂水平的异常已被证明在多种肺部疾病中起作用, 这说明了鞘脂代谢在肺部疾病的发生发展中有重要的意义[25]。两种重要的鞘脂是神经酰胺和鞘氨醇-1-磷酸(S1P)。神经酰胺作为所有其他鞘脂的前体; S1P 由神经酰胺通过鞘氨醇产生[26]。神经酰胺和 S1P 在细胞凋亡中起重要作用, 神经酰胺刺激细胞凋亡和细胞周期停滞, S1P 刺激细胞存活和增殖[27]。一项有关 BPD 小鼠的模型中发现, 神经酰胺水平的变化可能是高氧诱导的肺损伤的一个因素, 并影响正常的肺发育和功能[28]。因其可通过增加肺泡通透性和促炎细胞因子的产生来介导急性肺损伤[29]。一项有关神经酰胺和 BPD 相关性的前瞻性研究中发现, 早产儿在机械通气和补充氧气 1 天后, 气管抽吸物中长链和超长链神经酰胺早期增加[25]。以上说明神经酰胺对 BPD 的发生有重要的预测价值。

4.2. 血管内皮生长因子

国外一项研究表明, 在出生第一天, 气管抽吸液中低水平的血管内皮生长因子, 以及升高的可溶性血管内皮生长因子受体水平, 是 BPD 发生的生物学标志[30]。另一研究表示结合血管内皮生长因子和转化生长因子- α 水平在第 0 天预测 BPD 的发展较好(AUC = 0.92) [31]。可见 BPD 的发生于血管内皮生长因子的水平密切相关。

4.3. 呼气末一氧化碳

已经有许多研究认为呼气末一氧化碳(ETCO)是 BPD 重要的生物标志物[32] [33]。一项对胎龄 < 32 周的早产儿(n = 50)进行的 ETCO 连续测量的研究结果显示, 患有 BPD 的婴儿(n = 14)的 ETCO 水平较高。出生后第 14 天 ETCO 水平 > 2.15 ppm 是 BPD 的潜在预测因子[32]。同一小组的第二项研究评估了 78 名胎龄 < 33 周的早产儿, 分为轻度 BPD (n = 12)、中度 BPD (n = 15)、重度 BPD (n = 12)和无 BPD (n = 39)。也证明第 14 天的 ETCO 是 BPD 的一个很好的预测指标, 具有很高的敏感性和特异性[34]。

5. 组学相关生物标志物

5.1. 基因组学、转录组学、代谢组学

近年来, 高通量测序技术的发展迅速, 分子遗传学及表观遗传学在慢性肺部疾病中的作用机制也受到许多学者的关注, BPD 相关的“组学”近年来也是领域内的研究热点, 但其作用机制极其复杂, 感兴趣的读者, 可前往 Lal [35]、Förster [36]等人的研究成果或自行搜寻相关文献学习, 本文将主要对其中的微小 RNA (microRNA, miRNA)做阐述。miRNA 是近年来发现的一类参与基因表达调控的非编码 RNA, Wu 等人[37]的一项研究评估了从 50 名早产儿获得的外周血中的 miRNA 表达, 确定了 4 种 miRNA 与 BPD 相关联, 即 miR-133b; miR-7; miR-152; 和 miR-30a-3p。另一项研究[38]发现, 与对照组相比, 实验性

BPD 模型小鼠肺组织中 miR-206 下调。这项研究还发现, 与对照组相比, BPD 患者的血液 miR-206 水平较低。此外, 在 Yang 等人[39]的一项研究中, 4 个上调的 miRNA (miRNA-21、miRNA-34a、miRNA-431 和 let-7f) 和 1 个下调的 miRNA (miRNA-335) 在 BPD 肺组织中的表达与正常肺组织相比存在差异。此外, 还发现了 8 个在正常肺发育和 BPD 进展过程中差异表达的 miRNA。可见 miRNA 的水平对 BPD 的预测具有非常重要的价值, 在将来可能是重要的潜在生物标志物。

5.2. 微生物组学

来自流行病学数据、临床数据和动物模型的证据表明, 微生物群在肺部疾病中起着关键作用, 在多种呼吸系统疾病中, 呼吸道微生物群发生了变化[40]。Lohmann 等人[41]的一项研究发现微生物组多样性减少可能是 BPD 发展的一个重要因素。Xu 等人[40]的一项前瞻性研究中, 将胎龄 < 34 周、出生后 24 小时内接受气管插管和机械通气治疗的婴儿按 BPD 的严重程度分为四组(重度 BPD、中度 BPD、轻度 BPD 和非 BPD), 收集了机械通气期间的气管吸液(TA), 调查他们出生时(第 1 天)和出生后第 7 天的呼吸道微生物区系, 结果显示, 在门水平上, 变形菌在所有婴儿出生时(第 1 天)和出生后第 7 天的气道微生物组中占优势, 四组之间的气道微生物组组成没有显著差异; 在属的水平上, 出生时(第 1 天)的四个组之间的气道微生物组的组成显著不同。与非 BPD 相比, BPD 的寡养单胞菌更为丰富, 其丰富程度与疾病的严重程度呈正相关($P < 0.05$)。得出结论: 气道微生物群落多样性降低、寡养单胞菌丰度增加可能是 BPD 的潜在生物标志物, BPD 的发生和严重程度与寡养单胞菌密切相关。

BPD 是一种多因素、多病因引起的肺部慢性损伤性疾病, 目前, BPD 的诊断仍然以临床症状及影像学为主, 且治疗难度较大, 相关的生物标志物尚缺乏多中心、大样本的临床证据, 相信在未来随着临床及科研的发展, 更多精准的生物标志物会被发现, 帮助我们早期识别、早期干预这部分 BPD 患儿, 提升他们的生活质量, 但就目前来说, BPD 相关的早期生物标志物仍需要我们进行进一步探索及验证。

参考文献

- [1] Islam, J.Y., Keller, R.L., Aschner, J.L., Hartert, T.V. and Moore, P.E. (2015) Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **192**, 134-156. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2142PP>
- [2] Stocks, J., Hislop, A. and Sonnappa, S. (2013) Early Lung Development: Lifelong Effect on Respiratory Health and Disease. *The Lancet. Respiratory Medicine*, **1**, 728-742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70118-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70118-8)
- [3] Jensen, E.A., Dysart, K., Gantz, M.G., McDonald, S., Bamat, N.A., Keszler, M., Kirpalani, H., Laughon, M.M., Poin-dexter, B.B., Duncan, A.F., Yoder, B.A., Eichenwald, E.C. and DeMauro, S.B. (2019) The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-Based Approach. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **200**, 751-759. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC>
- [4] McEvoy, C.T., Jain, L., Schmidt, B., Abman, S., Bancalari, E. and Aschner, J.L. (2014) Bronchopulmonary Dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Annals of the American Thoracic Society*, **11**, S146-S153. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-424LD>
- [5] 鲁元元, 方欣, 赵小林, 张莉, 李占魁. 新生儿支气管肺发育不良高危因素的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(12): 1739-1743.
- [6] Brener Dik, P.H., Niño Gualdron, Y.M., Galletti, M.F., Criolioli, C.M. and Mariani, G.L. (2017) Bronchopulmonary Dysplasia: Incidence and Risk Factors. Displasia Broncopulmonar: Incidencia y factores de riesgo. *Archivos Argentinos de Pediatría*, **115**, 476-482. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.476>
- [7] Kiciński, P., Kesiak, M., Nowiczewski, M. and Gulczyńska, E. (2017) Bronchopulmonary Dysplasia in Very and Extremely Low Birth Weight Infants—Analysis of Selected Risk Factors. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, **42**, 71-75.
- [8] Broström, E.B., Katz-Salamon, M., Lundahl, J., Halldén, G. and Winbladh, B. (2007) Eosinophil Activation in Preterm Infants with Lung Disease. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway)*: 1992, **96**, 23-28. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.00002.x>

- [9] Kandasamy, J., Roane, C., Szalai, A. and Ambalavanan, N. (2015) Serum Eotaxin-1 Is Increased in Extremely-Low-Birth-Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia or Death. *Pediatric Research*, **78**, 498-504. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.152>
- [10] 陈瑛, 彭晓艳, 韩同英, 等. 早产儿嗜酸性粒细胞增多症与支气管肺发育不良的相关性[J]. 中华新生儿科杂志, 2021, 36(1): 14-19.
- [11] Lenz, A.M. (2011) Natriuretic Peptides in Children: Physiology and Clinical Utility. *Current Opinion in Pediatrics*, **23**, 452-459. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834810e5>
- [12] Harris, S.L., More, K., Dixon, B., Troughton, R., Pemberton, C., Horwood, J., Ellis, N. and Austin, N. (2018) Factors Affecting N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Preterm Infants and Use in Determination of Haemodynamic Significance of Patent Ductus Arteriosus. *European Journal of Pediatrics*, **177**, 521-532. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3089-y>
- [13] Méndez-Abad, P., Zafra-Rodríguez, P., Lubián-López, S. and Benavente-Fernández, I. (2019) NTproBNP Is a Useful Early Biomarker of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *European Journal of Pediatrics*, **178**, 755-761. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03347-2>
- [14] 吴峰, 丁伯应, 杨小龙. CC16 与肺部疾病关系的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(9): 1689-1691.
- [15] Sarafidis, K., Stathopoulou, T., Diamanti, E., Soubasi, V., Agakidis, C., Balaska, A. and Drossou, V. (2008) Clara Cell Secretory Protein (CC16) as a Peripheral Blood Biomarker of Lung Injury in Ventilated Preterm Neonates. *European Journal of Pediatrics*, **167**, 1297-1303. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0712-3>
- [16] Wang, K., Huang, X., Lu, H. and Zhang, Z. (2014) A Comparison of KL-6 and Clara Cell Protein as Markers for Predicting Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Disease Markers*, **2014**, Article ID: 736536. <https://doi.org/10.1155/2014/736536>
- [17] Dilli, D., Özyazici, A., Dursun, A. and Beken, S. (2017) Predictive Values of Plasma KL-6 in Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **47**, 621-626. <https://doi.org/10.3906/sag-1512-78>
- [18] Oghara, T., Hirano, K., Morinobu, T., Kim, H. S., Ogawa, S., Hiroi, M., Oue, S., Ban, R., Hira, S., Hasegawa, M., Yamaoka, S. and Yasui, M. (2006) Plasma KL-6 Predicts the Development and Outcome of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Research*, **60**, 613-618. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000242361.47408.51>
- [19] Inoue, H., Ohga, S., Kusuda, T., Kitajima, J., Kinjo, T., Ochiai, M., Takahata, Y., Honjo, S. and Hara, T. (2013) Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of the Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Early Human Development*, **89**, 425-429. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.12.011>
- [20] Tsao, P.N., Wei, S.C., Su, Y.N., Lee, C.N., Chou, H.C., Hsieh, W.S. and Hsieh, F.J. (2004) Placenta Growth Factor Elevation in the Cord Blood of Premature Neonates Predicts Poor Pulmonary Outcome. *Pediatrics*, **113**, 1348-1351. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.1348>
- [21] Abdollahi, A., Hahnfeldt, P., Maercker, C., Gröne, H.J., Debus, J., Ansorge, W., Folkman, J., Hlatky, L. and Huber, P.E. (2004) Endostatin's Antiangiogenic Signaling Network. *Molecular Cell*, **13**, 649-663. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(04\)00102-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(04)00102-9)
- [22] Janér, J., Andersson, S., Kajantie, E. and Lassus, P. (2009) Endostatin Concentration in Cord Plasma Predicts the Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, **123**, 1142-1146. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1339>
- [23] Czernik, C., Metze, B., Müller, C., Müller, B. and Bührer, C. (2011) Urinary N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Predicts Severe Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, **128**, e545-e549. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0603>
- [24] Shima, Y., Nishimaki, S., Nakajima, M., Kumasaka, S. and Migita, M. (2011) Urinary β -2-Microglobulin as an Alternative Marker for Fetal Inflammatory Response and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, **31**, 330-334. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.129>
- [25] van Mastriegt, E., Zweekhorst, S., Bol, B., Tibboel, J., van Rosmalen, J., Samsom, J.N., Kroon, A.A., de Jongste, J.C., Reiss, I.K.M., Post, M. and Pijnenburg, M.W. (2018) Ceramides in Tracheal Aspirates of Preterm Infants: Marker for Bronchopulmonary Dysplasia. *PLOS ONE*, **13**, e0185969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185969>
- [26] Hannun, Y.A. and Obeid, L.M. (2002) The Ceramide-Centric Universe of Lipid-Mediated Cell Regulation: Stress Encounters of the Lipid Kind. *The Journal of Biological Chemistry*, **277**, 25847-25850. <https://doi.org/10.1074/jbc.R200008200>
- [27] Payne, S.G., Milstien, S. and Spiegel, S. (2002) Sphingosine-1-phosphate: Dual Messenger Functions. *FEBS Letters*, **531**, 54-57. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03480-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03480-4)
- [28] Tibboel, J., Joza, S., Reiss, I., de Jongste, J.C. and Post, M. (2013) Amelioration of Hyperoxia-Induced Lung Injury Using a Sphingolipid-Based Intervention. *The European Respiratory Journal*, **42**, 776-784.

- <https://doi.org/10.1183/09031936.00092212>
- [29] Mathias, S., Peña, L.A. and Kolesnick, R.N. (1998) Signal Transduction of Stress via Ceramide. *The Biochemical Journal*, **335**, 465-480. <https://doi.org/10.1042/bj3350465>
- [30] Hasan, J., Beharry, K.D., Valencia, A.M., Strauss, A. and Modanlou, H.D. (2009) Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 in Tracheal Aspirate Fluid of Preterm Neonates at Birth May Be Predictive of Bronchopulmonary Dysplasia/Chronic Lung Disease. *Pediatrics*, **123**, 1541-1547. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1670>
- [31] Been, J.V., Debeer, A., van Iwaarden, J.F., Kloosterboer, N., Passos, V.L., Naulaers, G. and Zimmermann, L.J. (2010) Early Alterations of Growth Factor Patterns in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Preterm Infants Developing Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Research*, **67**, 83-89. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c13276>
- [32] May, C., Patel, S., Peacock, J., Milner, A., Rafferty, G.F. and Greenough, A. (2007) End-Tidal Carbon Monoxide Levels in Prematurely Born Infants Developing Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Research*, **61**, 474-478. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3180332bfe>
- [33] Zhang, Z.Q., Huang, X.M. and Lu, H. (2014) Early Biomarkers as Predictors for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *European Journal of Pediatrics*, **173**, 15-23. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2148-7>
- [34] May, C., Patel, S., Kennedy, C., Pollina, E., Rafferty, G.F., Peacock, J.L. and Greenough, A. (2011) Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, **96**, F410-F416. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.189597>
- [35] Lal, C.V., Bhandari, V. and Ambalavanan, N. (2018) Genomics, Microbiomics, Proteomics, and Metabolomics in Bronchopulmonary Dysplasia. *Seminars in Perinatology*, **42**, 425-431. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.004>
- [36] Förster, K., Sass, S., Ehrhardt, H., Mous, D.S., Rottier, R.J., Oak, P., Schulze, A., Flemmer, A.W., Gronbach, J., Hübener, C., Desai, T., Eickelberg, O., Theis, F.J. and Hilgendorff, A. (2018) Early Identification of Bronchopulmonary Dysplasia Using Novel Biomarkers by Proteomic Screening. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 1076-1080. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1218LE>
- [37] Wu, Y.T., Chen, W.J., Hsieh, W.S., Tsao, P.N., Yu, S.L., Lai, C.Y., Lee, W.C. and Jeng, S.F. (2013) MicroRNA Expression Aberration Associated with Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Preliminary Study. *Respiratory Care*, **58**, 1527-1535. <https://doi.org/10.4187/respcare.02166>
- [38] Zhang, X., Xu, J., Wang, J., Gortner, L., Zhang, S., Wei, X., Song, J., Zhang, Y., Li, Q. and Feng, Z. (2013) Reduction of microRNA-206 Contributes to the Development of Bronchopulmonary Dysplasia through Up-Regulation of Fibronectin 1. *PLOS ONE*, **8**, e74750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074750>
- [39] Yang, Y., Qiu, J., Kan, Q., Zhou, X.G. and Zhou, X.Y. (2013) MicroRNA Expression Profiling Studies on Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genetics and Molecular Research: GMR*, **12**, 5195-5206. <https://doi.org/10.4238/2013.October.30.4>
- [40] Xu, Q., Yu, J., Liu, D., Tan, Q. and He, Y. (2022) The Airway Microbiome and Metabolome in Preterm Infants: Potential Biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 862157. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.862157>
- [41] Lohmann, P., Luna, R.A., Hollister, E.B., Devaraj, S., Mistretta, T.A., Welty, S.E. and Versalovic, J. (2014) The Airway Microbiome of Intubated Premature Infants: Characteristics and Changes That Predict the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Research*, **76**, 294-301. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.85>