

支气管肺发育不良相关的免疫因素研究概况

龚小霞, 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, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月22日

摘要

近年来, 由于早产儿支持和管理技术的进步, 早产儿存活率日渐上升, 支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发病率也在不断升高。此疾病是长期氧依赖的慢性疾病, 部分患儿的肺功能损伤可持续至成年, 这给社会及家庭带来了沉重的经济医疗负担。而BPD的发病机制复杂, 至今仍未完全清楚, 随着研究的深入, 免疫机制在其中的重要作用被逐渐挖掘, 且BPD早期的免疫失调导致后期反复呼吸道感染, 严重影响患儿生活质量。然而目前关于BPD相关炎症机制及高氧损伤研究逐渐深入, 但关于免疫在BPD中作用的相关研究尚处于起步阶段, 本文就免疫因素在支气管肺发育不良发生发展中的相关研究作简要概述, 为进一步寻找防治BPD的免疫靶点提供依据。

关键词

支气管肺发育不良(BPD), 免疫, 淋巴细胞, 辅助性T细胞17 (Th17), 调节性T细胞(Treg)

Overview of Research on Immune Factors Associated with Bronchopulmonary Dysplasia

Xiaoxia Gong, Chang Shu*

Department of Respiratory Medicine Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: Feb. 21st, 2024; accepted: Mar. 15th, 2024; published: Mar. 22nd, 2024

*通讯作者 Email: 400361@hospital.cqmu.edu.cn

文章引用: 龚小霞, 舒畅. 支气管肺发育不良相关的免疫因素研究概况[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1137-1144.
DOI: 10.12677/acm.2024.143821

Abstract

In recent years, the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) has been increasing due to advances in preterm infant support and management techniques and the increasing survival rate of preterm infants. BPD is a chronic disease with long-term oxygen dependence, and the impairment of lung function in some children may last until adulthood, which brings a heavy economic and medical burden to society and families. The pathogenesis of BPD is complex and still not fully understood. With the deepening of research, the important role of immune mechanism has been gradually explored, and the immune dysregulation in the early stage of BPD leads to recurrent respiratory infections in the later stage, which seriously affects the quality of life of the children. However, while research on the inflammatory mechanism and hyperoxia injury associated with BPD is gradually deepening, research on the role of immunity in BPD is still in its infancy. This article provides a brief overview of the research on the role of immunity in the development of bronchopulmonary dysplasia, which will provide a basis for further searching for immune targets to prevent and treat BPD.

Keywords

Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), Immunity, Lymphocytes, Helper T-Cell 17 (Th17), Regulatory T-Cells (Treg)

Copyright © 2024 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

支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)是一种以长期氧依赖为特征的慢性肺部疾病,常发生于早产儿。BPD从首次命名到现在已经有56年的历史。1967年, Northway等人发表在新英格兰杂志的文章里首次描述了BPD [1], 尽管已经过去50多年[2], 但这种疾病仍然缺乏特别有效的治疗方法。近年来, 由于早产儿支持和管理技术的进步, 早产儿存活率日渐上升, BPD发病率也不断升高, 2020年最新数据显示, 在美国小于32孕周出生的婴儿中, BPD的发生率为15%至35% [3]。此病发病机制复杂。如高氧损伤、机械通气、气管内插管、肺发育未成熟、感染、免疫系统未成熟、基因易感性等[4], 至今仍未完全清楚。随着研究的深入, 发现免疫因素可能在BPD发生发展中扮演重要角色, 且BPD早期免疫失调可导致后期反复呼吸道感染, 严重影响患儿生活质量。目前关于BPD相关炎症机制及高氧损伤研究逐渐深入, 而关于免疫在BPD中作用的相关研究尚处于起步阶段, 本文将就免疫因素在支气管肺发育不良发生发展中的相关研究进行综述。

2. BPD患儿呼吸系统的免疫特点

BPD患儿大都是早产儿, 其呼吸系统屏障功能较足月儿更加薄弱[5]。BPD患儿更容易出现反复呼吸道感染, 严重者可能会危及生命[6]。然而, 目前关于BPD患儿容易反复呼吸道感染的相关机制还不清楚。Diksha Shrestha等人的研究[7]结果证实, 在绒毛膜羊膜炎和出生后高氧诱导的BPD双重打击模型中, 肺部炎症导致与肺T细胞受体信号通路相关的基因短期和长期表达失调, 可能导致BPD患儿在儿童期和成年期罹患呼吸系统感染性疾病的几率增加。

3. 免疫与 BPD

适应性免疫系统在针对病原体的特异性反应中起着重要的作用,这一功能部分是幼稚 CD4+T 细胞通过 T 细胞受体(TCR)和共刺激分子,以及先天免疫细胞分泌的细胞因子,刺激分化为不同的效应 T 辅助(Th)亚群。四川大学华西第二医院新生儿科进行了一项前瞻性队列研究[8],探究早产儿外周血早期 Th1/Th2 趋化因子的变化是否与 BPD 的后续发展有关,结果显示 BPD 组在第 1、7 和 14 天的 eotaxin-2 和 MCP-4 水平均高于非 BPD 组。而 Ambalavanan [9] [10]等人研究了不同时间点的一系列细胞因子,观察到从中性粒细胞介导的先天免疫反应向 T 淋巴细胞介导的适应性免疫反应的转变受损,故而认为早期中性粒细胞内流的增加、效应 T 细胞的相对减少可能与 BPD 有关。该研究表明在极低出生体重儿发育过程中存在适应性免疫反应的缺陷。2018 年, Cecilie Revhaug 等在挪威进行的一项研究[11],利用 BPD 小鼠模型,研究高氧后免疫系统相关的表观基因组之间的调节关系,并在 PI3K-AKT 通路和免疫系统相关基因中观察到显著的 DNA 高甲基化。Vasanth H. S. Kumar 等[12]将两组小鼠在 15 天高氧暴露结束时置于室内空气中恢复,结果显示 2 周时高氧组与 T 细胞和 B 细胞活化有关的基因受到抑制,而吸入空气 3 个月后,被抑制的免疫基因表达水平在室内空气中明显恢复。蔡瑶等对 BPD 相关的核心基因进行 GO 和 KEGG 分析[13],显示在 BPD 组炎症反应相关基因的高表达, T 细胞受体激活相关基因的低表达,且二者的水平与 BPD 进展显著相关。免疫与支气管肺发育不良的关系可能是相互影响的。

上节已提到, BPD 患儿的免疫功能相对正常足月儿是减弱的,而接下来要谈的是,免疫功能的不足导致这些患儿更容易发生 BPD 改变。主要体现在以下几个方面。

3.1. BPD 与淋巴细胞

淋巴细胞是增强宿主防御的适应性免疫系统的主要组成部分。2006 年, Rosen 等人[14]利用 BPD 狒狒模型首次探讨了适应性免疫在 BPD 中的作用,发现 BPD 组胸腺结构和 T 细胞功能发生改变,导致自身免疫性反应。他们的研究结果为研究适应性免疫在 BPD 发病机制中的作用提供了证据。作为肺组织中固有免疫的主要成分,肺内巨噬细胞不仅具有抗原提呈的功能,也能吞噬及分泌多种炎症因子,参与炎症反应[15]。肺部微环境中巨噬细胞的活化表型可分为促炎(M1)型和抗炎(M2)型,并且这两种极化状态可以互相转化。相关研究证实[16],高氧诱导的 BPD 与 M1 型巨噬细胞极化有关,巨噬细胞免疫调节参与了 BPD 的病理过程。由 Chen 等发表在关于细胞因子与高氧一文中提到[17], ILC2 作为诱导先天免疫和获得性免疫的中心调节因子,在受刺激时会产生大量细胞因子 IL-5 和 IL-13,这些细胞因子联合 IL-33 共同促使肺组织炎症反应的发生。

BPD 的发病过程中出现了不同免疫细胞比例的变化,但这些细胞在其中的具体作用机制尚不清楚[18]。近年来辅助性 T 细胞 17 (Th17)和调节性 T 细胞(Treg)成为研究的焦点。两者的平衡对维持内环境稳定起着重要的作用,失衡则可能引起机体免疫应答异常,并会引起多种疾病的发生和发展。目前已被证实, Th17/Treg 失衡参与了支气管哮喘[19]、慢性阻塞性肺疾病[20]、肺癌[21]、肺纤维化[22]的免疫调节机制。在 BPD 中,关于 Th17 和 Treg 细胞分别进行了相关研究,但目前尚未有研究报道涉及 Th17/Treg 失衡是否参与 BPD 的免疫调节,因此有待进一步研究。IL-17 是由 Th17 分泌的细胞因子。朱悦等[23]研究了 Th17 细胞反应在高氧诱导的 BPD 肺损伤中的作用,以及 ILC2 和 Th17 细胞反应之间的关系。该研究发现, ILC2 通过靶向 BPD 的 Th17 细胞反应调节高氧诱导的肺损伤,为 BPD 的免疫治疗提供了一种新策略。

Treg 细胞是一群具有免疫调节效应的 T 细胞,在人体内具有独特的免疫抑制作用。BPD 发病机制中炎症反应是重要部分,主要是由长期用氧导致的脂质过氧化,从而引起机体免疫细胞、细胞因子发生变化,而 Treg 细胞通过白细胞介素-10、TGF- β 的分泌间接抑制机体免疫反应过高或过低状态,保持免疫平

衡。Julia Pagel 等人在德国进行的一项单中心前瞻性纵向研究中[24], 通过流式细胞术和 Treg 抑制试验, 比较了早产儿、足月和成人血液中 treg 对 CD4+CD25-T 细胞的抑制作用。他们观察到, 极端早产与 Treg 细胞计数增加有关, 并在生命第二周达到峰值, 证实了早产儿出生前 2 周 Treg 细胞计数增加先于早产儿 BPD 的发生。王银娟等进行的一项观察性研究, 通过分析早产儿 24 小时内或 3~4 周内外周血中 T 淋巴细胞亚群分布, 研究外周血中 T 淋巴细胞亚群与早产儿 BPD 发生的相关性。结果表明, 出生后 24 h 内, BPD 与非 BPD 患者外周血中 T 淋巴细胞亚群百分比无差异, 且不同严重程度 BPD 新生儿 T 淋巴细胞亚群间差异无统计学意义; 然而, 与非 BPD 婴儿相比, BPD 婴儿在出生后 3~4 周内的 $\gamma\delta$ -T 细胞显著增加[25]。美国密歇根州东州立大学的 Angusamy 等采用肺损伤 C57BL/6J 新生小鼠模型[26], 研究高氧对免疫系统发育特别是 T 细胞发育的影响, 观察到暴露于高氧环境的幼鼠胸腺细胞凋亡百分比增加, 且在高氧暴露的幼鼠中, 单阳性 CD4+和 CD8+T 细胞的计数和增殖显著降低。

此外, BPD 的发生会伴随着机体肺组织的异常修复和纤维化, TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是迄今为止致纤维化作用能力最强的因子, 主要作用是促进纤维化的发生, 而肺组织纤维化是 BPD 病理生理过程中的重要组成部分, 也是影响人体肺部功能的关键因素[27]。在 CD4+T 细胞中, Treg 细胞是衍生 TGF- β 1 的主要来源[28]。林晴晴等研究结果提示[29], 脐血 TGF- β 1、Treg 细胞数量水平可作为早产儿发生 BPD 的预测指标, TGF- β 1 水平升高和 Treg 细胞数量减少均可能增加 BPD 发生风险。薛立军等人进行的一项前瞻性研究[30], 选择 2017 年 6 月至 2018 年 12 月深圳市宝安区松岗人民医院新生儿重症监护病房收治的胎龄 < 32 周的早产儿, 采集出生时脐血检测 Treg 数量, 结论是脐血 Treg 检测可能对早产儿发生 BPD 具有早期预测作用。

3.2. BPD 与 SP-A、SP-D

肺和免疫系统的不成熟是新生儿呼吸系统疾病发病率和死亡率增加的重要危险因素。表面活性蛋白 A (SP-A)和表面活性蛋白 D (SP-D)是这两个系统之间的连接分子, 它们在固有免疫和适应性免疫中调节表面活性剂代谢和宿主免疫防御活性, 对肺内稳态至关重要。肺表面活性物质是一种脂蛋白复合物, 能够降低肺泡空气/水界面的表面张力, 从而改善肺扩张并防止呼气末阶段的肺泡塌陷[31]。SP-A 和 SP-D 还通过作用于树突状细胞(DC)调节固有免疫[32] [33], 而 DC 是适应性免疫应答的关键诱导因子, DC 成熟是启动免疫应答的关键步骤。

在 BPD 的发展进程中, SP-A、SP-D 可能通过减少慢性炎症、通过其抗氧化特性、通过促进气道中凋亡细胞的清除以及通过 TGF- β 的储存功能, 增强肺损伤后的正常肺泡修复[34]。迄今为止, 只有少数研究涉及 BPD 情况下 SP-A 和 SP-D 的浓度变化[35]。在早产儿生命的最初几天, 灌洗液中 SP-A 和 SP-D 的含量减少可能会预测感染或 BPD 发展的风险[36]。并且 Iliana Bersani 等认为富含 SP-A 与 SP-D 的新一代表面活性剂可以刺激固有免疫系统, 加强肺宿主防御, 改善肺功能[36]。

3.3. BPD 与维生素 A、D

肺上皮细胞处于环境与脏器的界面上, 具有屏障保护、液体平衡、微粒清除、启动免疫反应、产生粘液和表面活性物质、损伤修复等重要功能。维生素 A 可调节和促进机体多种细胞的生长和分化, 促进肺泡上皮细胞增殖, 调节肺胶原含量, 促进胎肺成熟, 维持呼吸道上皮的完整性, 逆转高氧等因素对肺发育进程的干扰。已有研究证实补充维生素 A 对治疗/预防 BPD 有效, 且无严重不良反应[37], 但因纳入病例较少, 需要进一步大样本资料分析证实。在一篇荟萃分析[38]中曾总结到, 早期补充维生素 A 对预防和治疗早产儿 BPD 不仅具有良好的疗效和安全性, 还能提高婴儿的存活率, 值得临床应用。然而, 相关研究[39]亦指出, 肠内水溶性维生素 A 补充剂可提高极早早产儿的血浆视黄醇水平, 但不会减轻 BPD

的严重程度。

维生素 D 的作用除了经典的调节钙磷代谢作用外, 还可对免疫、心血管和脉管等系统起到一定的作用。维生素 D 对适应性免疫的调节, 主要是通过干预 T 细胞的分化, 尤其是干预 Th17 细胞的应答来完成的。研究表明, 低血浆维生素 D 水平与先兆子痫免疫参数改变之间存在相关性; 维生素 D 对 Treg/Th17 细胞平衡的影响可能会影响先兆子痫的发生[40]。维生素 D 对呼吸困难症状的改善, 主要是通过抑制平滑肌增殖、炎症反应和气道重塑。中国南京医科大学儿童医院毛晓楠等分析了孕 28 周至 31 周早产儿的外周血, 结果显示在出生后 24 小时采集的血样中, BPD 新生儿的维生素 D 显著降低[41]。陈艳等采用 1,25-(OH)₂D₃ 治疗高氧暴露的动物, 结果显示治疗后炎性细胞因子和 TNF- α 的表达显著降低了, 并减少了高氧诱导的肺损伤[42], 即维生素 D 可以通过炎性细胞因子间接调节 BPD 的发病机制。但 Prem Fort 的观察结果发现与之相反, 补充维生素 D 并不能改善 BPD [43]。

3.4. BPD 与微生物群

肠道微生物群可能在推动新生儿免疫系统发育方面发挥重要作用[44]。它可以激活和调节一系列免疫细胞, 如固有淋巴细胞、自然杀伤细胞和辅助淋巴细胞[45]。此外, 来自肠道微生物群的短链脂肪酸、多糖 A、 α -半乳糖神经酰胺和色氨酸代谢物可激活白细胞介素-22、白细胞介素-10、白细胞介素-21、白介素-17、IgA 和 Reg3 γ , 参与免疫调节[46]。越来越多的研究表明肠道微生物群与 BPD 之间存在内在联系。尽管两者之间的因果关系尚待确定, 但肠道生态失调可能通过损害肠肺轴影响 BPD [47], 肠-肺轴即可以理解为影响肺健康的肠道微生物群[48]。Mohan Pammi 等人进行了系统综述[49], 纳入的研究日期从 2006 年到 2017 年, 跨度为 11 年, 所有研究均为前瞻性队列研究。他们的研究得出的结论是微生物生态失调可能与 BPD 的进展和严重程度有关, 并且他们还总结到, 气道微生物群在出生后的早期是可识别的, 并随着时间推移、细菌负荷和多样性增加而进化。厚壁菌门和变形菌门是主要门, 葡萄球菌和脲支原体是早期气道微生物群的优势属。在 BPD 患者中, 随着 BPD 的进展, 微生物群落更替增加, 变形菌门和厚壁菌门的相对丰度发生变化, 乳酸菌减少。相关研究表明, IL-17A (一种与微生物信号相关的细胞因子 [50]) 的减少[51]和抗炎因子 IL-10 [41]与 BPD 密切相关。

4. 展望

BPD 的治疗直到今天仍然是全世界早产儿管理面临的巨大难题。随着围产期技术的进步, BPD 发病率越来越高, 越来越多的研究证实 BPD 的发生发展与免疫机制相关。尽管具体的免疫调节机制尚待确定, 但淋巴细胞数量改变可能通过免疫失调影响 BPD。因此, 免疫治疗可能对治疗或预防 BPD 具有重大意义。尽管取得了部分研究进展, 但对免疫细胞与 BPD 之间关系的研究目前仍处于初步阶段, 迫切需要解决大量问题。在将免疫细胞确定为 BPD 的治疗靶点之前, 需要进一步的实验来证明具体的信号通路及可行性。未来的研究方向还需要侧重于完善淋巴细胞影响 BPD 的具体机制的相关研究。

总之, 全面了解免疫因素与 BPD 之间的关系是非常重要的, 特别是其中的淋巴细胞。理解这些关系可能为 BPD 的发病机制增加新的认识, 并在将来成为非常有前景的治疗靶点。

基金项目

重庆市第六批中青年医学高端人才项目。

参考文献

- [1] Northway, W.H.J., Rosan, R.C. and Porter, D.Y. (1967) Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease—Bronchopulmonary Dysplasia. *The New England Journal of Medicine*, **276**, 357-368.

- <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
- [2] Abman, S.H., Bancalari, E. and Jobe, A. (2017) The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, 421-424. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2386ED>
 - [3] Bonadies, L., Zaramella, P., Porzionato, A., et al. (2020) Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1539. <https://doi.org/10.3390/jcm9051539>
 - [4] Hwang, J.S. and Rehan, V.K. (2018) Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*, **196**, 129-138. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0084-z>
 - [5] Lucia, J., Smith Karen, O., McKay Peter, P., Van Asperen, P.P., et al. (2010) Normal Development of the Lung and Premature Birth. *Paediatric Respiratory Reviews*, **11**, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.12.006>
 - [6] Parad, R.B., Davis, J.M., Lo, J., et al. (2015) Prediction of Respiratory Outcome in Extremely Low Gestational Age Infants. *Neonatology*, **107**, 241-248. <https://doi.org/10.1159/000369878>
 - [7] Shrestha, D., Ye, G.X., Stabley, D., et al. (2021) Pulmonary Immune Cell Transcriptome Changes in Double-Hit Model of BPD Induced by Chorioamnionitis and Postnatal Hyperoxia. *Pediatric Research*, **90**, 565-575. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01319-z>
 - [8] Zhou, D., Shi, F., Xiong, Y., et al. (2019) Increased Serum Th2 Chemokine Levels Are Associated with Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *European Journal of Pediatrics*, **178**, 81-87. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3266-z>
 - [9] Ambalavanan, N., Carlo, W.A., D'Angio, C.T., et al. (2009) Cytokines Associated with Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, **123**, 1132-1140. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0526>
 - [10] Ambalavanan, N., Van Meurs, K.P., Perritt, R., et al. (2008) Predictors of Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infant with Respiratory Failure. *Journal of Perinatology*, **28**, 420-426. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.18>
 - [11] Revhaug, C., Bik-Multanowski, M., Zasada, M., et al. (2019) Immune System Regulation Affected by a Murine Experimental Model of Bronchopulmonary Dysplasia: Genomic and Epigenetic Findings. *Neonatology*, **116**, 269-277. <https://doi.org/10.1159/000501461>
 - [12] Kumar, V.H.S., Wang, H.M. and Nielsen, L. (2018) Adaptive Immune Responses Are Altered in Adult Mice Following Neonatal Hyperoxia. *Physiological Reports*, **6**, e13577. <https://doi.org/10.14814/phy2.13577>
 - [13] Cai, Y., Ma, F., Qu, L.H., et al. (2020) Weighted Gene Co-Expression Network Analysis of Key Biomarkers Associated with Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 539292. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.539292>
 - [14] Rosen, D., Lee, J., Cuttitta, F., et al. (2006) Accelerated Thymic Maturation and Autoreactive T Cells in Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **174**, 75-83. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1784OC>
 - [15] Arora, S., Dev, K., Agarwal, B., et al. (2018) Macrophages: Their Role, Activation and Polarization in Pulmonary Diseases. *Immunobiology*, **223**, 383-396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
 - [16] Dong, P., Ma, L., Liu, L., et al. (2016) CD86⁺/CD206⁺, Diametrically Polarized Tumor-Associated Macrophages, Predict Hepatocellular Carcinoma Patient Prognosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 320. <https://doi.org/10.3390/ijms17030320>
 - [17] Cheon, I.S., Son, Y. M., Jiang, L., et al. (2018) Neonatal Hyperoxia Promotes Asthma-Like Features through IL-33—Dependent ILC2 Responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 1100-1112. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.025>
 - [18] Hirani, D., Alvira, C.M., Danopoulos, S., et al. (2022) Macrophage-Derived IL-6 Trans-Signalling as a Novel Target in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *European Respiratory Journal*, **59**, Article ID: 2002248. <https://doi.org/10.1183/13993003.02248-2020>
 - [19] Zou, X.L., Chen, Z.G., Zhang, T.T., et al. (2018) Th17/Treg Homeostasis, But Not Th1/Th2 Homeostasis, Is Implicated in Exacerbation of Human Bronchial Asthma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **14**, 1627-1636. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S172262>
 - [20] Zhao, P., Li, J., Tian, Y., et al. (2018) Restoring Th17/Treg Balance via Modulation of STAT3 and STAT5 Activation Contributes to the Amelioration of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Bufeiyishen Formula. *Journal of Ethnopharmacology*, **217**, 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.023>
 - [21] Wu, H.X., Wang, K., Li, G.X., et al. (2016) Effects of Transcutaneous Acupoint Electrical Stimulation on the Imbalance of Th1, Th2, Th17 and Treg Cells Following Thoracotomy of Patients with Lung Cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **11**, 495-502. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2913>
 - [22] Qu, X.Y., Yi, X., Zhong, H.Y., et al. (2023) Effect and Mechanism of Imbalance via Th9 Cells and Th17/Treg Cells in Inflammatory and Fibrotic Phases of Pulmonary Fibrosis in Mice. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*.

- <https://doi.org/10.1080/02648725.2023.2203002>
- [23] Zhu, Y., Mi, L.L., Lu, H.Y., *et al.* (2023) ILC2 Regulates Hyperoxia-Induced Lung Injury via an Enhanced Th17 Cell Response in the BPD Mouse Model. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02474-9>
- [24] Pagel, J., Twisselmann, N., Rausch, T.K., *et al.* (2020) Increased Regulatory T Cells Precede the Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 565257. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.565257>
- [25] Wang, Y.J., Zhang, X.L., Liu, J.X., *et al.* (2021) The Association of $\gamma\delta$ -T Cells with Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Human Immunology*, **82**, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.11.002>
- [26] Angusamy, S., Mansour, T., Abdulmageed, M., *et al.* (2018) Altered Thymocyte and T Cell Development in Neonatal Mice with Hyperoxia-Induced Lung Injury. *Journal of Perinatal Medicine*, **46**, 441-449. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0234>
- [27] 张丹, 于晓岩, 富建华. 转化生长因子- β 1 诱导新生大鼠肺成纤维细胞增殖的细胞周期调控研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(14): 1102-1106.
- [28] Moreau, J.M., Veleglaki, M., Bolyard, C., *et al.* (2022) Transforming Growth Factor- β 1 in Regulatory T Cell Biology. *Science Immunology*, **7**, eabi4613. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi4613>
- [29] 林晴晴, 谭卉玲, 吴永芳, 等. 脐血 TGF- β 1、Treg 细胞数量水平对早产儿支气管肺发育不良的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1052-1055.
- [30] 薛立军, 杜桂莲, 李思涛, 等. 脐血调节性 T 细胞检测在早产儿支气管肺发育不良中的预测价值[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(5): 353-357.
- [31] Halliday, H.L. (2008) Surfactants: Past, Present and Future. *Journal of Perinatology*, **28**, S47-S56. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.50>
- [32] Awasthi, S., Madhusoodhanan, R. and Wolf, R. (2011) Surfactant Protein-A and Toll-Like Receptor-4 Modulate Immune Functions of Preterm Baboon Lung Dendritic Cell Precursor Cells. *Cellular Immunology*, **268**, 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.02.009>
- [33] Wright, J.R. (2005) Immunoregulatory Functions of Surfactant Proteins. *Nature Reviews Immunology*, **5**, 58-68. <https://doi.org/10.1038/nri1528>
- [34] Kunzmann, S., Wright, J.R., Steinhilber, W., *et al.* (2006) TGF- β 1 in SP-A Preparations Influence Immune Suppressive Properties of SP-A on Human CD4⁺ T Lymphocytes. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **291**, L747-L756. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00401.2005>
- [35] Liu, D.Y., Wu, J., Zhang, X.Y. and Feng, Z.C. (2010) Expression of IL-8, SP-A and TGF- β 1 Inbronchoalveolar Lavage Fluid of Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **12**, 444-446.
- [36] Bersani, I., Speer, C.P. and Kunzmann, S. (2012) Surfactant Proteins A and D in Pulmonary Diseases of Preterm Infants. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **10**, 573-584. <https://doi.org/10.1586/eri.12.34>
- [37] Garg, B.D., Bansal, A. and Kabran, S. (2019) Role of Vitamin A Supplementation in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birthweight Neonates: A Systematic Review of Randomized Trials. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 2608-2615. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1441282>
- [38] Huang, L., Zhu, D.Q. and Pang G.F., (2021) The Effects of Early Vitamin A Supplementation on the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Pediatrics*, **10**, 3218-3229. <https://doi.org/10.21037/tp-21-496>
- [39] Rakshasbhuvankar, A.A., Simmer, K., Patole, S.K., *et al.* (2021) Enteral Vitamin A for Reducing Severity of Bronchopulmonary Dysplasia: A Randomized Trial. *Pediatrics*, **147**, e2020009985. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009985>
- [40] Muyayalo, K.P., Huang, X.B., Qian, Z., *et al.* (2019) Low Circulating Levels of Vitamin D May Contribute to the Occurrence of Preeclampsia through Deregulation of Treg/Th17 Cell Ratio. *American Journal of Reproductive Immunology*, **82**, e13168. <https://doi.org/10.1111/aji.13168>
- [41] Mao, X.N., Qiu, J., Zhao, L., *et al.* (2018) Vitamin D and IL-10 Deficiency in Preterm Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Pediatrics*, **6**, Article 246. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00246>
- [42] Chen, Y., Li, Q., Liu, Y., *et al.* (2015) Attenuation of Hyperoxia-induced Lung Injury in Neonatal Rats by 1α , 25-Dihydroxyvitamin D3. *Experimental Lung Research*, **41**, 344-352. <https://doi.org/10.3109/01902148.2015.1039668>
- [43] Fort, P., Salas, A.A., Nicola, T., *et al.* (2016) A Comparison of 3 Vitamin D Dosing Regimens in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*, **174**, 132-138.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.028>

-
- [44] Olin, A., Henckel, E., Chen, Y., *et al.* (2018) Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. *Cell*, **174**, 1277-1292.E14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045>
- [45] Belizario, J.E., Faintuch, J. and Garay-Malpartida, M. (2018) Gut Microbiome Dysbiosis Andimmunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 2037838. <https://doi.org/10.1155/2018/2037838>
- [46] Shukla, S.D., Budden, K.F., Neal, R. and Hansbro, P.M. (2017) Microbiome Effects on Immunity, Health and Disease in the Lung. *Clinical & Translational Immunology*, **6**, e133. <https://doi.org/10.1038/cti.2017.6>
- [47] Yang, K., He, S.S. and Dong, W.B. (2021) Gut Microbiota and Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Pulmonology*, **56**, 2460-2470. <https://doi.org/10.1002/ppul.25508>
- [48] Yang, K. and Dong, W. (2020) Perspectives on Probiotics and Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article 570247. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.570247>
- [49] Pammi, M., Vivek Lal, C., Wagner, B.D., *et al.* (2019) Airway Microbiome and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, **204**, 126-133.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.042>
- [50] Willis, K.A., Siefker, D.T., Aziz, M.M., *et al.* (2020) Perinatal Maternal Antibiotic Exposure Augments Lung Injury in Offspring in Experimental Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **318**, L407-L418. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00561.2018>
- [51] Witkowski, S.M., De Castro, E.M., Nagashima, S., *et al.* (2020) Analysis of Interleukins 6, 8, 10 and 17 in the Lungs of Premature Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia. *Cytokine*, **131**, Article ID: 155118. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155118>