

·综述·

细胞因子在早产儿慢性肺疾病发生中的作用

富建华 综述, 薛辛东 审校

(中国医科大学附属第二医院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2003)

随着新生儿加强监护病房的发展和医疗技术的提高,小胎龄和低体重儿的成活率有了明显改善,但随之而来的早产儿慢性肺疾病(chronic lung disease, CLD)的发生率也逐年增加。因其最终结局为肺组织纤维化,10%~15%患儿于生后1年内死于呼吸衰竭,存活者也需长期(数月或数年)依赖氧气或机械通气治疗。尽管CLD发病机制极其复杂,但肺内炎症反应在其发生中的作用已倍受关注。目前细胞因子被认为是参与肺内炎症反应的主要介质,并在复杂的网络中相互作用,促进CLD的发生、发展。

1 细胞因子与早产儿 CLD

许多实验性肺损伤模型的研究结果已证实:病程初期,大量炎性细胞(主要是巨噬细胞)在肺内滞留,持续激活并释放白介素(IL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等前炎症因子,使中性粒细胞(PMN)从血管腔迁移、聚集到肺间质/肺泡腔内,并释放大量的氧自由基、蛋白水解酶等而引发肺组织的炎症反应是细胞因子介导肺损伤的关键环节。CLD的病理过程是早期的肺泡炎和在此基础上不完全或不适当的修复而导致晚期的肺间质纤维化。近年来,细胞因子在CLD中的作用逐渐被阐明。Kotecha等^[1]观察了生后10 d的新生儿,其支气管肺泡灌洗液(BALF)中IL-1 β 、IL-6及IL-8水平,CLD组明显高于RDS组和对照组(非肺部疾病的手术后患儿),免疫细胞定位证实,肺泡巨噬细胞(AM)是BALF中上述因子的最主要来源;Jonsson等^[2]发现最终发展成CLD的早产儿,生后2~3 d,甚至1 d,其BALF中IL-6、TNF- α 含量已明显增高;还有研究表明,CLD患儿前炎症因子的水平于生后1周内逐渐增加,接近2周时达高峰,并持续存在,甚至达几周以

上^[3]。以上临床研究表明,细胞因子与CLD的关系极为密切,BALF中早期IL-1 β 、IL-6、IL-8及TNF- α 等高水平并持续表达是早产儿CLD的重要特征。由此而引发早期的肺泡炎症反应,继之肺泡上皮和血管内皮损伤,最终发展成肺组织纤维化。因此,动态观察BALF中细胞因子水平可能有助于CLD的早期诊断及预后判定,有人建议,如生后2~3 d, BALF中上述细胞因子的含量明显增高预示着患儿最终可能发展成CLD。及早干预或拮抗其生成对预防CLD发生有重要意义。

近年来研究发现,IL-4、IL-10、IL-12等是下调肺部炎症反应,防止肺损伤发生的重要细胞因子。Jones等^[4]发现,生后24 h,5例足月儿,其中4例AM的IL-10 mRNA有表达,5例早产儿均无表达,以后各时间点两者无差异;但BALF中IL-10含量,不论何时,两者均无差异。也有学者在个别的CLD和RDS患儿的BALF中检测到IL-10,而非肺部疾病的手术后患儿BALF中未发现IL-10;IL-4及IL-12在CLD和非CLD患儿中均未被测得^[5]。因此推测,早产儿由于IL-4、IL-10、IL-12等下调肺部炎症反应因子的缺乏或不规律分泌,致使肺部炎症反应因失控而持续存在,最终纤维组织增生而发生CLD。适当补充上述因子,对终止肺炎反应,减轻肺损伤可能有一定的预防作用。

2 CLD的不同病因对细胞因子的影响作用

尽管早产儿CLD的病因复杂,但目前多认为吸入高浓度氧(高氧)、机械通气及围生期感染是其最主要原因。

2.1 细胞因子与高氧肺损伤

高氧诱导肺损伤的理论已被公认:吸入高浓度

[收稿日期] 2003-01-20; [修回日期] 2003-04-25

[作者简介] 富建华(1966-),女,博士,讲师,主攻方向:新生儿肺损伤的基础研究。

氧后,氧自由基及活性氧(ROS)产生过多,超过体内抗氧化系统的清除能力,引起肺部氧化应激反应,早产儿因抗氧化系统的功能不足,故比足月儿更易发生氧化应激损伤。大量研究证实,细胞因子尤其是TNF- α 、IL-8,参与高氧引发的炎症反应,直接引起或加重肺组织损伤。动物实验发现^[6~8]:暴露于高氧环境中的新生鼠,BALF中主要以AM为主,分离AM体外培养,经脂多糖(LPS)诱导后,其TNF- α 、IL-6 mRNA表达明显高于吸空气组;正常鼠BALF中仅极少量TNF- α mRNA表达,高氧暴露后3 h,约25% AM TNF- α mRNA表达阳性,24 h约30%,暴露7 d高达90%,以后逐渐下降;暴露高氧后1 d,肺组织中TNF- α 表达,但血中TNF- α 水平尚无变化,给予TNF- α 抗体后,动物的存活率明显提高。IL-8是半衰期最长、活性最强的中性粒细胞(PMN)趋化因子,是促发炎症反应的关键因素。将成年兔置于95%氧环境中,24 h BALF中AM开始增加,56 h达高峰,重新置于空气中24 h,AM仍处于高水平状态,且其IL-8 mRNA表达水平与PMN聚集程度是相一致的^[9]。上述研究表明,TNF- α 、IL-8等参与高氧肺损伤发生过程,TNF- α 抗体可改善预后,为临床应用细胞因子拮抗剂奠定了实验基础。

核因子- κ B(NF- κ B)是一种多向性转录调节蛋白,因其活化而诱导的细胞因子转录失衡已成为当今的研究热点。NF- κ B主要是p50和p65异源二聚体,在细胞静息状态下,通过非共价键与抑制蛋白(I κ B)结合存在于胞浆中,当细胞受到诸多因素刺激时,NF- κ B与I κ B解离,即被激活而进入细胞核,与TNF- α 及IL-1 β 、IL-6、IL-8等多种细胞因子的启动子和增强子的 κ B序列位点特异结合,诱导这些因子的mRNA表达。目前认为氧化剂是NF- κ B最有效的活化剂。有人研究^[10]高氧对鼠肺间质的淋巴细胞影响作用,发现暴露12 h,NF- κ B未活化,TNF- α 、干扰素(IFN)- γ mRNA无表达,暴露24 h,NF- κ B激活,TNF- α mRNA表达,48 h后TNF- α 及IFN- γ 蛋白含量开始增加,NF- κ B持续活化,此时肺组织尚无病理学改变。故高氧时NF- κ B的激活先于炎症因子的表达;ROS的抑制剂N-乙酰半胱氨酸(NAC)可抑制内毒素诱导肺损伤SD大鼠BALF中AM的NF- κ B活化,并伴随CINC(结构和功能与人IL-8具有同源性)基因表达减弱,肺部炎症反应减轻^[11];NF- κ B反义寡核苷酸明显改善了博莱霉素诱导小鼠肺纤维化的程度及其存活率^[12]。基于上述研究,暴露于高氧环境中的早产儿,因其体内抗氧化防御系统尚未发育成熟,大量ROS生成,激活NF- κ B,进而

引发TNF- α 及IL-1 β 、IL-6、IL-8等炎症因子过度表达,致使炎症反应逐级放大,是高氧诱导早产儿CLD的关键环节。因而阻断NF- κ B的活化可能成为今后预防和治疗新生儿CLD的重要手段,同时也为临床应用抗氧化剂提供了理论依据。

2.2 细胞因子与机械通气性肺损伤

CLD也是早产儿机械通气(MV)治疗后较常见的合并症之一。早产儿生后肺内充满液体,肺表面活性物质往往分泌不足,且气道的实质细胞和基质缺乏(如胶原和弹力蛋白减少),其通气潜能低于成熟儿,MV时常需应用较高的气道压或潮气量(VT)方可得到理想的血气指标。但高气道压和(或)高容量将导致吸气末肺组织过度扩张和因呼气末肺容积过低使不张的终末小气道和肺泡随MV周期性开放和关闭而导致肺机械性损伤(VILI)。以往有关VILI发生机制多集中在MV的机械性作用,近年来研究发现,MV可以通过炎性细胞的聚集和炎症介质的途径进一步促进VILI的发生、发展,有人称之为“肺生物伤”。

肺机械性损伤使血管内皮细胞脱落,为炎性细胞活化、与基底膜的粘附并侵入肺内创造了机会。有实验发现^[13],早产羊羔生后立即MV(VT 10 ml/kg,PEEP 4 cmH₂O,目标PCO₂ > 50 mmHg),2 h后,肺组织内白细胞募集,IL-1 β 和IL-6表达明显增加;将离体兔的肺脏进行MV,分别采用大VT(40 ml/kg)和中VT(15 ml/kg),2 h后,BALF中IL-1 β 和IL-6分别增加了6倍和3倍,而TNF- α 增加了56倍和7倍^[14]。表明即使最温和的MV也可以促发肺部的炎症反应,VT越大,肺部炎症反应越重。因此,MV时采用最低的参数值,获得预期的临床血气结果将对防止VILI、降低早产儿CLD的发生率有重要价值。但如何确定安全而有效的呼吸机参数尚需进一步探讨、研究。近年来,有人应用CPAP以避免MV,在降低CLD的发生率方面已取得了一定的疗效^[15]。

2.3 细胞因子与解脲脲原体感染

以往多认为CLD主要发生在吸入高浓度氧或机械通气治疗后,但有关其流行病学的调查资料显示,CLD也发生于极轻或没有RDS,且很少接受机械通气或氧疗的早产婴儿^[16],推测其发生与胎儿因羊膜内感染而引发的肺炎反应有关。孕30周以前出生的婴儿,其母常患有慢性绒毛膜炎(临床多无症状)^[17],临床资料已阐明,羊水中TNF- α 及IL-6水平是判定胎儿羊膜内感染的重要指标。胎儿绒毛膜炎时,其BALF中IL-1浓度升高,CLD发生率明

显增加^[18],有学者建议,如BALF中IL-1 ≥ 100 ng/L可作为围生期微生物在气道局部移生的标记^[19]。因此,长期暴露于炎性环境中的胎儿,其肺脏通过促炎因子“预处理”,如在遭受机械通气等刺激时,更易发生肺损伤,可导致新生儿期的一系列肺疾病。

解脲脲原体(*ureaplasma urealyticum*, UU)是寄居人类泌尿生殖道的常见病原体之一,国外有文献报道^[20],40%~80%育龄妇女生殖道内寄居着UU,可通过母婴垂直传播(宫内或产道)感染胎儿。已从新生儿BALF和肺组织中分离出UU^[21],呼吸道寄生的UU与新生儿肺炎、RDS及CLD的高发生率有关^[22]。体外实验发现,纯化、培养CLD患儿BALF中的AM,给予UU诱导24 h后,其分泌TNF- α 及IL-6水平分别增加84%和268%,且TNF- α 及IL-6增高的水平与UU的浓度呈剂量依赖关系^[23],该结果表明,UU可能通过激活AM,引起前炎症因子的过度表达而参与CLD的发生过程,提示UU感染是导致新生儿CLD的高风险因素。因此,预防和积极治疗孕母生殖道UU感染,对降低CLD发生不容忽视。

3 CLD的治疗展望

因CLD的发病机制仍不清楚,迄今尚无理想的预防和治疗方案。如何治疗CLD,改善极低体重儿生活质量已成为当今的研究热点。类固醇激素是目前公认治疗CLD的最佳选择,但对于其疗效及作用机制尚有争论。大量研究亦证实,它可下调炎症因子的表达,对减轻肺内炎症反应有一定的保护作用。但新近研究发现,类固醇激素却不能下调CLD患儿BALF中转化生长因子 β_1 水平(此因子与肺纤维化的关系极为密切)^[5],且长期应用可引起血压升高、消化道出血、脑及肺发育受阻等不良作用,因而限制其在临床的广泛应用。补充外源性的抗氧化剂(如超氧化物歧化酶等)以弥补早产儿抗氧化系统功能的不足,在防治肺损伤方面也取得了一定疗效,但其应用剂量、疗程及安全性等均有待于进一步探讨。应用特异性抗体(如抗TNF- α 抗体、抗IL-8抗体等)或受体拮抗剂可阻断因子与相应受体结合而引起保护作用,也在动物实验中得到了验证。重组人IL-10可下调肺内炎症反应,有学者建议可用于具有发生CLD高危因素的早产儿^[24]。

综上所述,因早产儿CLD的多因素作用及发病机制的复杂性,任何一种单一的治疗措施都不可能

完全预防或逆转肺损伤过程,况且上述治疗多来源于动物实验,药物的安全性尚缺乏动态观察,应用人体还有许多问题有待于解决。

【参考文献】

- [1] Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase interleukin (IL)-1 β and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity [J]. *Pediatric Research*, 1996, 40(2): 250-254.
- [2] Jonsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noack G. Early increase of TNF alpha and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997, 77(3): F198-201.
- [3] Tullus K, Noack GW, Burman LG, Nilsson R, Wretling B, Brauner A. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluids from ventilator treated neonates with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Eur J Pediatr*, 1996, 155(1): 112-116.
- [4] Jones C, Cayabyab R, Kwong K, Stotts C, Wong B, Hamdan H, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression in early hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns [J]. *Pediatric Res*, 1996, 39(8): 966-975.
- [5] Jonsson B, Yinghua L, Noack G, Noack G, Brauner A, Tullus K. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity [J]. *Acta Pediatr*, 2000, 89(10): 1375-1380.
- [6] Lindsay L. Modulation of hyperoxia-induced TNF alpha expression in the newborn rat lung by thalidomide and dexamethasone [J]. *Inflammation*, 2000, 24(4): 347-356.
- [7] Horinouchi H, Wang CC, Shepherd KE, Jones R. TNF alpha gene and protein expression in alveolar macrophage in acute and chronic hyperoxia-induced lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 14(6): 548-555.
- [8] Jensen JC, Pogrebnik HW, Pass HI, Buresh C, Merino MJ, Kauffman D, et al. Role of tumor necrosis factor in oxygen toxicity [J]. *J Appl Physiol*, 1992, 72(5): 1902-1907.
- [9] D'Angio CT, Sinkin RA, Lomonaco MB, Finkelstein JN. Interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 mRNAs in oxygen injured rabbit lung [J]. *Am J Physiol*, 1995, 268(5, Pt 1): L826-L831.
- [10] Shea LM, Beehler C, Sjémlar R, Tider R, Abraham E. Hyperoxia activates NF- κ B and increases TNF- α gene expression in mouse pulmonary lymphocytes [J]. *J Immunol*, 1996, 157(9): 3902-3908.
- [11] Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP, Christman BW, Christman JW. In vivo antioxidant treatment suppresses nuclear factor- κ B activation and neutrophilic lung inflammation [J]. *J Immunol*, 1996, 157(4): 1630-1637.
- [12] Zhang XY, Shimura S, Masuda T, Saitoh H, Shirato K. Antisense oligonucleotides to NF- κ B improve survival in bleomycin-induced pneumopathy of the mouse [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4 Pt 1): 1561-1568.

- [13] Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Jobe AH, Michna J, Kramer BW, et al. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(3): 494-498.
- [14] Tremblay L. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(9): 944-952.
- [15] Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad K, Moore M. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rats of chronic lung diseases? [J]. *Pediatrics*, 2000, 105(10): 1194-1201.
- [16] Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates [J]. *Pediatrics*, 1999, 103(6): 759-765.
- [17] Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(13): 1500-1507.
- [18] Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops [J]. *Pediatrics*, 1996, 97(2): 210-215.
- [19] 全裕凤,常立文,张国凤. 支气管肺泡灌洗在新生儿中的应用 [J]. *国外医学儿科学分册*, 2000, 27(增刊): 9-12.
- [20] Van Waarde WM, Brus F, Okken A, Kimpen JL. *Ureaplasma urealyticum* colonization prematurity and bronchopulmonary dysplasia [J]. *Eur Respir J*, 1997, 10(4): 886-890.
- [21] Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Systemic neonatal infection due to *ureaplasma urealyticum* [J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(1): S131-S135.
- [22] Abele-Horn M, Peters J. Vaginal *ureaplasma urealyticum* colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity [J]. *Infection*, 1997, 25(2): 286-291.
- [23] Li YX. *Ureaplasma urealyticum*-induced production of proinflammatory cytokines by macrophages [J]. *Pediatr Res*, 2000, 48(1): 114-119.
- [24] Li YX. Inhibition of macrophage proinflammatory cytokines by steroids and recombinant IL-10 [J]. *Biol Neonate*, 2001, 180(1): 124-132.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第487页)

肠道多发性血管瘤。而胃肠道血管瘤继续增大增多,患儿反复出现严重的贫血及全身症状,至14岁时才确诊本病。

经验教训:对于自幼出现的体表多发性血管瘤,有特征表现为:①毛细血管瘤;②乳头状可压缩的黑兰色囊性血管瘤;③斑块状蓝痣或黑点^[2]。特别伴有家族史者应高度怀疑本病。应同时检测大便潜血及血色素,胃肠道内镜检查确诊本病,及早防治出血及贫血。并行相应的外科或内镜治疗,减少输血次数,提高生活质量,改善患儿的营养状况及生长发育。

(全部图片见封II)。

[参 考 文 献]

- [1] Moodley M, Ramial P. Blue rubber bleb nevus syndrome: case report and review of the literature [J]. *Pediatrics*, 1993, 92(1): 160-162.
- [2] 崔勇,杨维生. 良性血管瘤 [A]. 见:段志泉,张强. 实用血管外科学 [M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1999, 615.
- [3] Domini M, Aquino A, Fakhro A, Tursini S, Marino N, Di Matteo S, et al. Blue rubberbleb nevus syndrome and gastrointestinal haemorrhage: which treatment? [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2002, 12(2): 129-133.

(本文编辑:吉耕中)