

论著 · 临床研究

机械通气前后早产儿动脉血中 IFN- γ 和 IP-10 的变化

李敏 熊英 母得志 王华

(四川大学华西第二医院新生儿科,四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 观察机械通气前后早产儿动脉血中炎症因子 IFN- γ 和趋化因子 IP-10 的变化,探讨机械通气引起肺损伤可能的免疫炎症机制。**方法** 纳入符合标准的患儿 23 例,在机械通气前和通气后 4 h 取动脉血检测,用 ELISA 法测定炎症因子 IFN- γ 和趋化因子 IP-10 的变化。**结果** 患儿机械通气后 4 h 动脉血中 IFN- γ 和 IP-10 分别为 105 ± 54 pg/mL、 220 ± 80 pg/mL,较机械通气前(分别 59 ± 40 pg/mL、 130 ± 67 pg/mL)均明显升高($P < 0.01$)。**结论** 机械通气后血清 IFN- γ 和 IP-10 水平增高,提示 IFN- γ 和 IP-10 可能参与了机械通气所致肺损伤的免疫炎症过程。
[中国当代儿科杂志,2012,14(7):496-498]

[关键词] 机械通气;IFN- γ ;IP-10;早产儿
[中图分类号] R722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)07-0496-03

Changes to IFN- γ and IP-10 in the arterial blood of premature infants before and after mechanical ventilation

LI Min, XIONG Ying, MU De-Zhi, WANG Hua. Department of Neonatology, West China Second University Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Wang H, Email: duanwanghua@sina.com)

Abstract: Objective This study examined changes to pro-inflammatory cytokine IFN- γ and chemokine IP-10 in the arterial blood of premature infants before and after mechanical ventilation, with the aim of exploring possible mechanisms of ventilation-induced lung injury. **Methods** Twenty-three neonates requiring mechanical ventilation were enrolled in this study. Arterial blood samples were collected for measuring IFN- γ and IP-10 levels using ELISA before and 4 hours after mechanical ventilation. **Results** Blood IFN- γ and IP-10 increased significantly from 59 ± 40 pg/mL and 130 ± 67 pg/mL respectively before mechanical ventilation to 105 ± 54 pg/mL and 220 ± 80 pg/mL respectively after 4 hours of mechanical ventilation ($P < 0.01$). **Conclusions** Serum IFN- γ and IP-10 levels increase after mechanical ventilation, suggesting that both may participate in the immune-inflammatory process of ventilation-induced lung injury.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(7):496-498]

Key words: Mechanical ventilation; IFN- γ ; IP-10; Premature infant

近年来,随着机械通气在新生儿呼吸系统疾病中的广泛应用,机械通气的弊端也日益受到关注。最近研究发现,机械通气是一种炎症前期刺激,能使炎症级联反应激活,诱导或加重肺损伤,引起肺生物伤^[1]。但机械通气引起肺损伤的机制尚未阐明,且研究结果多数来自成人和成年动物,有关新生儿及新生动物的研究较少。Bohrer 等^[2]通过研究晚期早产儿及足月儿机械通气 2 h 前后动脉血中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和抗炎因子 IL-10 的变化,阐明这些因子可作为机械通气所致肺损伤的潜在的早期炎症介质。新生儿(尤其是早产儿)机械通气

所致的肺损伤是否与炎症因子 IFN- γ 和趋化因子 IP-10 有关鲜有报道。本研究通过观察机械通气前和通气 4 h 后早产儿动脉血中炎症因子 IFN- γ 和趋化因子 IP-10 的变化,探讨机械通气引起肺损伤的可能机制,并为临床早期诊断慢性肺损伤的生物学标记物提供了一定的参考意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集我院新生儿科 2011 年 1~6 月发生呼吸衰

[收稿日期]2012-01-23;[修回日期]2012-03-04
[基金项目]卫生部新生儿重点学科 BPD 项目;国家自然科学基金资助项目(No. 81070521)。
[作者简介]李敏,女,硕士,医师。
[通信作者]王华,讲师。

竭或反复呼吸暂停并排除以下情况的早产儿 23 例。排除标准:(1)有先天性发育缺陷;(2)有临床或实验室证据的先天性感 染、败血症、脑膜炎等;(3)使用一氧化氮吸入或正压通气复苏;(4)产房中经抢救或气管插管吸引。23 例患儿中男 13 例,女 10 例,平均胎龄 33.2 ± 2.1 周,平均体重 1880 ± 278 g,剖宫产出生 6 例(26%)。孕母患妊娠高血压或产前子 痫者 8 例,患绒毛膜羊膜炎者 2 例。23 例新生儿原发病包括:新生儿呼吸窘迫综合征 12 例,新生儿缺氧缺血性脑病 5 例,新生儿胎粪吸入综合征 3 例,呼吸暂停 2 例,持续性肺动脉高压 1 例。Apgar 评分 1 min 为 7.5 ± 1.3 分,5 min 为 8.9 ± 1.1 分。

1.2 标本的采集及处理

纳入患儿在机械通气前和通气后 4 h 分别抽取动脉血进行血气分析,同时抽取 1 mL 装入 EDTA 管中,离心(3000 r/min)30 min 后,取上清液置于 -80℃ 冰箱内保存待检。

1.3 IFN-γ 和 IP-10 的测定

血清 IFN-γ 和 IP-10 水平的测定均采用酶联免疫吸附法(ELISA)。试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供,严格按照试剂使用说明所规定的操作规程和结果判定方法进行。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学分析。结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。通气前后血气的比较采用 *t* 检验;应用配对秩和检验分析机械通气前后血清 INF-γ 和 IP-10 水平的变化,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

23 例患儿通气模式均选用同步间歇指令通气(SIMV),中位插管时间是生后 23.2(2 ~ 31)h,4 例(17%)患儿发展为支气管肺发育不良(BPD)。结果显示,患儿机械通气后 4 h pH 和 PaO₂ 较机械通气前升高,PaCO₂ 降低(*P* < 0.05),动脉血气明显改善(表 1)。机械通气后 4 h 较机械通气前,血清 IFN-γ 和 IP-10 水平均明显升高(*P* < 0.01),见表 2。

表 1 患儿机械通气前后的血气分析 ($\bar{x} \pm s, n = 23$)

	pH	PaCO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ (mm Hg)	HCO ₃ (mmol/L)
机械通气前	7.24 ± 0.13	56 ± 18	74 ± 13	21 ± 3
机械通气后	7.33 ± 0.13	42 ± 16	100 ± 18	21 ± 4
<i>t</i> 值	2.226	-2.914	3.101	1.141
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	0.266

表 2 患儿机械通气前后 IFN-γ 和 IP-10 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}, n = 23$)

	IFN-γ	IP-10
机械通气前	59 ± 40	130 ± 67
机械通气后	105 ± 54	220 ± 80
<i>Z</i> 值	-4.198	-4.197
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

3 讨论

随着呼吸机的应用,机械通气作为一种重要的抢救措施帮助许多患儿度过生命危险期,提高了新生儿尤其是早产儿的存活率。本研究 23 例患儿机械通气 4 h 后血气明显改善,可见机械通气确实是纠正新生儿呼吸衰竭的有效手段。但插管上机系一种侵入性操作,不可避免地会出现很多影响患儿日后生存质量的并发症,如呼吸机相关性肺炎、BPD 等^[3]。近几年来,呼吸机相关性肺损伤(VILI)作为机械通气最严重的并发症之一,日益受到人们的关注。VILI 是指应用呼吸机过程中由于机械通气诸多因素和肺部原发病共同作用导致的肺组织损伤,其病理表现类似于急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。常用的 SIMV 模式中,在呼吸机递送恒定压力时,随着患儿肺顺应性的变化,实际潮气量变化很大,尤其在使用肺表面活性物质前后肺顺应性有急剧变化者,这些患儿难免会因容量过多引起潜在的肺损伤^[4]。最近的研究发现^[1,5],机械通气是一种炎症前刺激,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”。早产儿肺表面活性物质往往分泌不足,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,即使最温和的机械通气也可以促发肺部的炎症反应^[6]。许多研究已证实了多种免疫因子如 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 等在 VILI 的发生、发展中起重要作用,但机械通气引起肺损伤的免疫炎症机制尚不清楚。本研究以早产儿为研究对象,观察机械通气前后动脉血中细胞因子的含量变化,探讨早产儿动脉血中细胞因子的变化与 VILI 之间的潜在关系。本研究中所有患儿均采用 SIMV 模式,最终有 4 例(17%)患儿发展为 BPD,这与以往研究结果较为一致^[7-8],说明机械通气本身与 BPD 等慢性肺损伤性疾病是密切相关的。

IFN-γ 是由活化 T 淋巴细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞在炎症环境和免疫反应中释放产生的糖蛋白,IFN-γ 与特异性受体结合,能增强自然杀伤和巨噬细

胞活性,激活的炎性细胞可直接损伤肺组织,还可释放炎性递质如过氧化物、蛋白酶破坏肺部细胞和组织,导致肺脏结构和功能受损^[9]。IFN- γ 作为一种前炎症因子在急性肺损伤过程中起重要作用^[10-11],并可能与BPD的发生有关^[12]。有国外的研究者通过比较大鼠不同通气模式对肺损伤炎症因子的影响中发现肺损伤大鼠气道灌洗液中IFN- γ 升高^[13]。本研究结果发现机械通气后4 h患儿血液中IFN- γ 含量较机械通气前明显升高,表明IFN- γ 作为一种前炎症因子可能参与了早产儿机械通气所致的肺损伤。

IP-10是细胞因子中趋化因子家族的主要成员,属于ELR阴性的CXC亚家族趋化因子,由IFN- γ 诱导的成纤维细胞、内皮细胞、树突状细胞等多种细胞表达,可以趋化白细胞向炎症部位聚集,促进多种细胞因子分泌。IP-10被认为在ARDS的发展中发挥重要作用,甚至被推荐作为肺部疾病的有用的生物标记^[14-17]。IP-10参与多种早产儿疾病的发生,可作为早产儿坏死性小肠结肠炎和细菌性败血症早期诊断的血清标志物^[18],参与早产儿视网膜病变^[19]与绒毛膜羊膜炎导致的肺发育障碍^[20]的病理过程。Kato等^[21]的研究证实儿童支气管哮喘与IP-10有关。IP-10是否参与了机械通气所致的肺损伤呢?本研究结果发现患儿机械通气后4 h动脉血中IP-10较机械通气前明显升高,差异具有统计学意义,可见IP-10可作为机械通气所致肺损伤的潜在的早期重要介质。

本研究结果表明炎症因子IFN- γ 和趋化因子IP-10参与了机械通气所致肺损伤的免疫炎症过程。这一结果支持在临床上应尽量减少插管上机的保护性通气策略,从而减少急性慢性肺损伤。今后还可以继续探索这些细胞因子可否作为早期肺损伤的生物学标志物,以便尽早采取避免早产儿肺损伤的防治措施。

[参 考 文 献]

[1] Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature[J]. *Neth J Med*, 2005, 63(10): 382-392.

[2] Bohrer B, Silveira RC, Neto EC, Procianny RS. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(1): 16-19.

[3] 金敏,张小妮,陈超. 机械通气对新生儿气道灌洗液中肺表面活性物质蛋白A的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2005, 20(22): 2950-2952.

[4] 莎莉,邱玉芳. 比较两种机械通气模式对呼吸衰竭早产儿通气及换气功能的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2005, 8(4): 276-277.

[5] Rimensberger PC, Fedorko L, Cutz E, Bohn DJ. Attenuation of ventilator-induced acute lung injury in an animal model by inhibi-

tion of neutrophil adhesion by leumedins (NPC 15669)[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(3): 548-555.

[6] 富建华,薛辛东. 细胞因子在早产儿慢性肺疾病发生中的作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(5): 488-490.

[7] Dumpa V, Northrup V, Bhandari V. Type and timing of ventilation in the first postnatal week is associated with bronchopulmonary dysplasia/death[J]. *Am J Perinatol*, 2011, 28(4): 321-330.

[8] Guimarães H, Rocha G, Vasconcellos G, Proença E, Carreira ML, Sossai Mdo R, et al. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in five Portuguese neonatal intensive care units[J]. *Rev Port Pneumol*, 2010, 16(3): 419-430.

[9] 冯维龙,高先彬,葛恒超. 脑出血合并急性肺损伤IFN- γ 表达的研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(10): 1394-1395.

[10] 周敏,何金生,李庆,李涛,刘波,严尚学,等. 重度烟雾吸入致大鼠急性肺损伤的免疫应答及其机制探讨[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(4): 209-213.

[11] Holub M, Lawrence DA. Influence of endotoxin-induced acute lung injury on pulmonary innate and adaptive immunity[J]. *APMIS*, 2003, 111(5): 571-580.

[12] Bokodi G, Derzbach L, Bányász I, Tulassay T, Vászúhelyi B. Association of interferon gamma T+874A and interleukin 12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birthweight neonates[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007, 92(1): F25-F29.

[13] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(5): 944-952.

[14] Keane MP, Donnelly SC, Belperio JA, Goodman RB, Dy M, Burdick MD, et al. Imbalance in the expression of CXC chemokines correlates with bronchoalveolar lavage fluid angiogenic activity and procollagen levels in acute respiratory distress syndrome[J]. *J Immunol*, 2002, 169(11): 6515-6521.

[15] Cannas A, Calvo L, Chiacchio T, Cuzzi G, Vanini V, Lauria FN, et al. IP-10 detection in urine is associated with lung diseases[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 333.

[16] Jiang Y, Xu J, Zhou C, Wu Z, Zhong S, Liu J, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 850-857.

[17] Reiss LK, Kowallik A, Uhlig S. Recurrent recruitment manoeuvres improve lung mechanics and minimize lung injury during mechanical ventilation of healthy mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24527.

[18] Ng PC, Li K, Chui KM, Leung TF, Wong RP, Chu WC, et al. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(1): 93-98.

[19] Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(11): 2165-2169.

[20] Kallapur SG, Jobe AH, Ikegami M, Bachurski CJ. Increased IP-10 and MIG expression after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lung[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(5): 779-786.

[21] Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 152 (Suppl 1): 62-66.

(本文编辑:邓芳明)