

支气管肺炎患儿免疫功能变化的临床分析

朱晓华¹ 陈强¹ 柯江维² 刘建梅¹ 李岚¹ 李建¹ 何美娟¹ 胡次浪¹

(江西省儿童医院 1.呼吸科; 2.检验科;江西 南昌 330006)

【摘要】目的 通过检测普通和重症支气管肺炎患儿血清补体、免疫球蛋白、淋巴细胞亚群变化,探讨免疫功能检测在支气管肺炎中可能的作用。**方法** 纳入符合诊断标准的普通和重症支气管肺炎患儿各20例,同时选取健康儿童20例为对照组。采用免疫速率散射比浊法和六色流式细胞仪分析法检测各组儿童血清IgA、IgG、IgM、补体C3、C4及淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD16⁺CD56⁺及CD19⁺指标变化。**结果** 普通及重症肺炎组IgA水平均较对照组明显降低($P<0.05$);重症肺炎患儿IgG水平较对照组降低($P<0.05$);两组肺炎患儿IgM、补体C3、C4水平与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);重症肺炎组CD4⁺、CD3⁺水平均较对照组降低($P<0.05$),而CD19⁺水平高于对照组($P<0.05$),CD16⁺CD56⁺水平低于对照组及普通肺炎组(均 $P<0.05$);两组肺炎患儿CD8⁺水平及CD4⁺/CD8⁺比值与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 支气管肺炎患儿存在免疫功能的紊乱,在重症组更为明显,免疫水平的变化与肺炎病情的严重程度相关。支气管肺炎患儿免疫功能检测具有重要的临床意义。
[中国当代儿科杂志,2013,15(3):175-178]

【关键词】 支气管肺炎;体液免疫;淋巴细胞亚群;儿童

Clinical analysis of immune function changes in children with bronchial pneumonia

ZHU Xiao-Hua, CHEN Qiang, KE Jiang-Wei, LIU Jian-Mei, LI Lan, LI Jian, HE Mei-Juan, HU Ci-Lang. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China (Chen Q, Email: jx-cq@163.com)

Abstract: Objective To investigate changes in serum complement, immunoglobulins and lymphocyte subsets in children with common and severe bronchial pneumonia, and the role of immune function testing in bronchial pneumonia. **Methods** Twenty children with common bronchial pneumonia, 20 with severe bronchial pneumonia and 20 healthy children (as controls) were enrolled in this study. Immunization rate scattering turbidimetry and six-color flow cytometry were used to detect changes in serum levels of IgA, IgG and IgM, complement C3 and C4 and CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD56⁺ and CD19⁺ cells. **Results** The IgA levels of children with common and severe pneumonia were significantly lower than in the control group ($P<0.05$). The IgG level of children with severe pneumonia was significantly lower than in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in the levels of IgM and complement C3 and C4 between the two pneumonia groups and the control group ($P>0.05$). Compared with the controls, the children with severe pneumonia showed significantly lower CD4⁺ and CD3⁺ counts ($P<0.05$) and a significantly higher CD19⁺ count ($P<0.05$), and the CD16⁺ and CD56⁺ counts of children with severe pneumonia were significantly lower than in the controls and in children with common pneumonia ($P<0.05$). There were no differences in CD8⁺ count and CD4⁺/CD8⁺ ratio between the two pneumonia groups and the control group ($P>0.05$). **Conclusions** Immune dysfunction exists in children with bronchial pneumonia, especially those with severe pneumonia. Changes in immune function are correlated with the severity of pneumonia. Immune function testing in children with pneumonia has important clinical significance.
[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(3):175-178]

Key words: Bronchial pneumonia; Humoral immunity; Lymphocyte subset; Child

支气管肺炎是儿童呼吸系统常见病、多发病,是婴幼儿时期主要的死亡原因,重症肺炎更为凶险,可迅速出现严重并发症而危及生命。近年来支气管肺炎免疫学发病机制的研究成为热点,本研究选择普通型及重症型支气管肺炎患儿进行体液免疫、淋巴细胞亚群免疫功能检测,通过分析其免疫功能变化的特点,进一步探讨免疫功能检测在肺炎患儿中的可能作用,为更好地判断临床病情及选择适当的治

[收稿日期]2012-08-10;[修回日期]2012-09-18
[基金项目]江西省卫生厅科技计划项目(No.201111111)。
[作者简介]朱晓华,女,硕士,主任医师。
[通信作者]陈强,主任医师。

疗方案提供更多的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年9月至2012年2月于江西省儿童医院呼吸科住院的支气管肺炎患儿40例为研究对象,所有患儿均符合《实用儿科学》支气管肺炎诊断标准^[1],且入选病例均已排除先天性免疫缺陷病,无免疫调节药物使用史。按WHO肺炎及重症肺炎诊断标准^[2]将40例肺炎患儿分为普通组和重症组,普通肺炎组共20例,其中男14例,女6例,平均年龄 1.8 ± 2.0 岁;重症肺炎组共20例,其中男16例,女4例,平均年龄 1.6 ± 1.8 岁。另将于我院儿童保健门诊行健康体检的20例健康儿童作为正常对照组,其中男17例,女3例,平均年龄 2.0 ± 2.6 岁。各组在年龄、性别组成上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血清免疫球蛋白和补体检测 两组肺炎患儿和对照组儿童分别于入院确诊当日及体检时采集静脉抗凝血2 mL,采用免疫速率散射比浊法(BNP特定蛋白分析仪,德国西门子)测定血清IgA、IgG、IgM、补体C3、C4水平。

1.2.2 淋巴细胞免疫亚群的检测 采集入院确诊当日两组肺炎患儿和体检时对照组儿童静脉抗凝血2 mL,采用流式细胞术(六色流式细胞仪,美国BD公司)检测血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD16⁺CD56⁺及CD19⁺水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(F 检验),组间两两比较采用LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组儿童血清免疫球蛋白和补体检测

普通及重症肺炎组血清IgA水平均较正常对照组明显降低($P < 0.05$);重症肺炎组血清IgG水平较对照组降低($P < 0.05$);两组肺炎患儿血清IgM、补体C3、C4水平与正常对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 各组免疫球蛋白及补体水平比较 ($\bar{x} \pm s, g/L$)						
组别	例数	IgG	IgA	IgM	补体C3	补体C4
对照组	20	9.7 ± 2.5	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.5	1.04 ± 0.19	0.22 ± 0.09
普通组	20	8.6 ± 3.9	0.7 ± 0.4^a	1.3 ± 0.6	1.03 ± 0.54	0.22 ± 0.10
重症组	20	6.8 ± 3.5^a	0.6 ± 0.2^a	1.1 ± 0.4	0.91 ± 0.53	0.21 ± 0.07
F 值		3.830	16.102	1.713	0.549	0.024
P 值		0.028	< 0.001	0.190	0.581	0.976

a: 与对照组比较, $P < 0.05$

2.2 各组儿童T淋巴细胞免疫亚群检测

普通及重症肺炎组患儿血清CD4⁺、CD3⁺水平均较对照组降低,但仅重症组与对照组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);重症组血清CD19⁺水平较对照组升高($P < 0.05$),而血清CD16⁺CD56⁺水平较对照组和普通组降低($P < 0.05$);CD8⁺水平和CD4⁺/CD8⁺比值在3组间差异均无统计学意义,见表2。

表2 各组T淋巴细胞免疫亚群检测结果 ($\bar{x} \pm s, \%$)							
组别	例数	CD16 ⁺ CD56 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD19 ⁺	CD3 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	20	9.4 ± 5.5	39.3 ± 7.6	21.0 ± 2.8	20.9 ± 5.4	66.9 ± 5.7	1.9 ± 0.5
普通组	20	7.9 ± 3.7	34.6 ± 8.1	21.3 ± 6.7	25.7 ± 8.9	62.9 ± 6.7	2.0 ± 1.4
重症组	20	$5.2 \pm 3.2^{a,b}$	32.8 ± 9.8^a	21.1 ± 11.4	27.2 ± 8.5^a	59.6 ± 10.7^a	2.0 ± 1.2
F 值		4.885	3.115	0.009	3.652	4.196	0.013
P 值		0.011	0.052	0.991	0.032	0.020	0.987

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与普通组比较, $P < 0.05$

3 讨论

支气管肺炎为儿科常见疾病,是不同病原体或其他因素所导致的肺部炎症,按病情可分为普通型及重症型两大类。在全世界,每年约有1.56亿肺炎患儿,其中约1.51亿患儿在发展中国家,而在我国

每年肺炎发病人数更高,达2100万人,在所有的肺炎患儿中,有7%~13%属于重症肺炎^[3],是婴幼儿时期主要死亡原因。近年来,抗感染治疗已取得了长足进步,但重症肺炎仍是呼吸系统感染临床治疗中面临的重要挑战之一。目前认为支气管肺炎的发病机制除了病原体直接侵害外,还与机体免疫功能有关。小儿免疫系统发育不健全、免疫功能不完善

可能是支气管肺炎发生发展的重要原因。随着人们对肺炎的病理生理机制认识的不断了解,机体免疫状态紊乱在肺炎发生、发展中起到的作用备受关注。目前观察体液免疫、淋巴细胞亚群免疫功能状态变化与儿童肺炎发病关系的研究不多,对不同病情严重程度儿童肺炎免疫功能水平变化的全面研究也鲜有报道。

IgG、IgA、IgM 的检测有助于了解支气管肺炎患儿抗感染能力,有助于疾病的正确诊断和有效治疗。有研究发现反复肺炎婴幼儿存在 IgA、IgG 低下^[4],亦有研究分析小儿支气管肺炎体液免疫功能紊乱的病理机制可能是由于细胞免疫功能紊乱、Th 细胞功能减退和 Th 细胞明显降低,导致外周血中 T 细胞增殖分化降低或 Th 细胞受损,体液中 IgG、IgA 含量下降,引起的机体体液免疫功能紊乱^[5]。在本研究中,普通肺炎及重症肺炎患儿血清 IgG、IgA 水平均较健康儿童降低,尤以重症肺炎明显,也说明支气管肺炎患儿存在体液免疫功能紊乱、抗感染能力的低下,血清 IgG、IgA 水平变化与肺炎病情严重程度相关。两组肺炎患儿 IgM 水平与正常对照组比较差异无统计学意义,有研究者分析 IgM 是初次体液免疫反应中最早产生的抗体,当炎症与抗原刺激时,从血管渗出,可使血液及呼吸道黏膜中 IgM 增多,在呼吸道感染早期含量较高,因此在患儿血清中 IgM 水平无明显下降^[4]。

补体是具有酶活性的一组球蛋白,参与机体的免疫反应,具有多种生物学作用。补体在其活化过程中产生不同蛋白溶解片段引导各种生物学效应,因此补体的不恰当激活或过度激活可引起机体的免疫力下降,引起正常组织和细胞的损伤。本研究中两组肺炎患儿血清补体 C3、C4 水平与健康对照组相比并无明显改变,我们分析儿童肺炎的发病可能与补体系统参与的免疫过程关系不密切,有待增加研究样本量来进一步分析。

淋巴细胞主要包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)。机体的免疫平衡状态依赖于各淋巴细胞亚群之间的相互协调、相互制约,以形成适度的免疫应答。当机体受到细菌、病毒等感染时,免疫机制失调,淋巴细胞亚群的数量和功能发生异常,机体就会出现免疫紊乱,导致免疫功能降低从而引起疾病的发生与发展,并发生一系列的病理变化。而 T 细胞亚群比例失调越严重,机体自身组织损伤越广泛^[6]。有多项研究表明,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞和 CD4⁺ T/CD8⁺ T 淋巴细胞值的改变代表机体

免疫功能的改变^[7-8]。重症肺炎患者 T 淋巴细胞因大量凋亡而总数降低,亚群的变化又造成免疫功能的紊乱^[9],且感染因素对机体的细胞免疫功能又具有抑制作用。免疫抑制的出现可使得患者易于并发感染,并使感染难于控制,导致病情恶化^[10]。持续的 T 细胞降低和疾病严重评估有关,如 CD4⁺ 水平降低,经积极治疗 1 周后仍持续下降或不能恢复转为上升提示预后可能不良^[11]。本研究结果与此相类似,普通及重症肺炎患儿血清 CD4⁺、CD3⁺ 水平均较对照组降低,且重症组血清 CD4⁺、CD3⁺ 水平的降低尤为明显,提示肺炎患儿尤其是重症肺炎患儿存在 T 细胞免疫功能降低的可能。

CD19⁺ 是一种 I 型跨膜糖蛋白,是 B 细胞限制性抗原,外周血中 CD19⁺ 分子的表达高低可代表 B 淋巴细胞水平。有临床试验发现,反复呼吸道感染患儿中,CD19⁺ 水平较对照组有明显升高^[12]。本研究中普通及重症组肺炎患儿 CD19⁺ 水平均较对照组有升高,尤以重症组明显,提示在呼吸道感染时, B 细胞在抗原刺激下,可进一步分化成为浆细胞分泌抗体,不仅介导体液免疫,而且能呈递抗原并分泌细胞因子调节免疫应答,最终导致了 CD19⁺ 水平的升高^[13],而且随着病情的进展加重,CD19⁺ 值有逐渐增加趋势。

NK 细胞是天然免疫系统中的重要细胞,它的功能主要包括控制病毒和细菌的感染,调节体内环境的稳定,产生细胞因子,对肿瘤细胞有杀伤效应,并建立一个先天性免疫和获得性免疫间的联系^[14]。其特征性表型主要是 NK 细胞表达 CD56 和 CD16 分子,而不表达 CD3 分子和 T 细胞受体(TCR)^[15]。NK 细胞不仅参与机体的固有免疫,直接杀伤病原体或被感染的细胞,同时也可通过分泌干扰素- γ (IFN- γ)来调节机体细胞免疫功能,功能性 NK 细胞的减少可以使 IFN- γ 生成减少,从而导致 Th1/Th2 失衡^[16]。NK 细胞在机体免疫调控中发挥重要的作用,多种感染疾病的发生与 NK 细胞调节功能异常或丢失有关^[17],测定 CD16⁺ CD56⁺ 水平能比较准确地反映机体的免疫活性细胞功能状态^[18]。本研究发现,两组不同病情肺炎患儿血清 CD16⁺ CD56⁺ 水平均有降低,尤以重症组更为明显,提示肺炎患儿尤其是重症肺炎患儿存在 NK 细胞免疫功能低下的可能,同时机体在清除病原和杀伤受感染细胞的过程中消耗了大量的 NK 细胞,亦可使机体呈现免疫功能低下,不利于机体清除致病原和感染的细胞,致感染得以持续或进一步加重。

已有研究发现激素和免疫球蛋白具有免疫调节

和抗炎的药物作用,激素治疗儿童重症支原体肺炎可以迅速改善临床症状^[19]。《儿童社区获得性肺炎管理指南》中指出重症感染以及全身炎症严重时,静脉注射丙种球蛋白,可以起到控制病情发展的作用,进而促进疾病的有效恢复^[20]。

综上所述,免疫水平的改变一方面可以评估机体免疫功能状况,反映病情严重程度,判断疾病的预后与转归,另一方面也可以帮助我们指导临床治疗,更好地控制与治疗疾病,缩短病程。本研究表明支气管肺炎患儿存在体液免疫、淋巴细胞亚群免疫功能的紊乱,重症肺炎中 IgG、IgA、CD4⁺、CD3⁺、CD16⁺CD56⁺水平降低明显,CD19⁺水平升高明显,提示重症肺炎患儿免疫功能紊乱更为显著。血清 IgG、IgA 及 CD4⁺、CD3⁺、CD19⁺、CD16⁺CD56⁺水平的变化与肺炎病情的严重程度相关,可以作为评价重症感染患儿免疫功能的重要指标,也为临床上使用免疫制剂治疗重症病例提供了一定的理论依据。

[参 考 文 献]

[1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005;1199-1200.

[2] Heffelfinger JD, Davis TE, Gebrian B, Bordeau R, Schwartz B, Dowell SF. Evaluation of children with recurrent pneumonia diagnosed by World Health Organization criteria[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, 21(2): 108-112.

[3] 陈爱斌. 婴幼儿重症肺炎死亡高危因素分析[J]. *实用全科医学*, 2005, 3(5): 437-438.

[4] 张涛,廖嘉仪. 反复肺炎婴幼儿血清 β -防御素-1 和免疫球蛋白 A、G、M 水平的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(6): 431-433.

[5] 程小丽,陈葳,杨玉琮,李旭. 支气管肺炎患儿机体免疫功能变化的分析[J]. *免疫学杂志*, 2012, 28(6): 506-509.

[6] Romero-Rojas A, Reyes-Esparza J, Estrada-Parra S, Hadden JW. Immunomodulatory properties of *Mycoplasma pulmonis*. III. Lymphocyte stimulation and cytokine production by *Mycoplasma pulmonis* products[J]. *Int Immunopharmacol*, 2001, 1(9-10): 1699-1707.

[7] Zanetti M, Castiglioni P, Ingulli E. Principles of memory CD8 T-cells generation in relation to protective immunity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 684: 108-125.

[8] Mu J, Jeyanathan M, Shaler CR, Horvath C, Damjanovic D, Zganiacz A, et al. Respiratory mucosal immunization with adenovirus gene transfer vector induces helper CD4 T cell-independent protective immunity[J]. *J Gene Med*, 2010, 12(8): 693-704.

[9] 高越,王弋,何建如,缪群. 重症肺炎患者 T 淋巴细胞亚群的研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2002, 24(6): 331-321.

[10] Remick DG. Pathophysiology of sepsis [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5): 1435-1444.

[11] Amante FH, Haque A, Stanley AC, Rivera Fde L, Randall LM, Wilson YA, et al. Immune-mediated mechanisms of parasite tissue sequestration during experimental cerebral malaria[J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3632-3642.

[12] 张绍芬,黄宝兴,祖莹. 深圳儿童反复呼吸道感染免疫学机理研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2009, 17(2): 216-217.

[13] 杨锡强. 免疫学与儿科临床[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(4): 250-251.

[14] Colucci F, Caligiuri MA, Di Santo JP. What does it take to make a natural killer? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(5): 413-425.

[15] Jiang Y, Shang H, Zhang Z, Diao Y, Dai D, Geng W, et al. Alterations of natural killer cell and T-lymphocyte counts in adults infected with human immunodeficiency virus through blood and plasma sold in the past in China and in whom infection has progressed slowly over a long period[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12(11): 1275-1279.

[16] Korsgren M. NK cells and asthma[J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(20): 1871-1876.

[17] 田志刚,魏海明,孙睿. NK 细胞免疫识别及其调节机制与免疫相关性疾病[J]. *中国科学技术大学学报*, 2008, 38(8): 896-904.

[18] 张晓燕,林丽星,王洁,康熙光. 缺氧缺血性脑病新生儿自然杀伤细胞与 T 细胞亚群的变化及其相关因素[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(14): 906-907.

[19] Lee KY, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Lee JS, Burgner D, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(3): 263-268.

[20] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(3): 223-230.

(本文编辑:万静)