

肺炎支原体肺炎患儿血清 TNF- α 、IL-6 及 半乳凝素 3 浓度测定的临床意义

田芳¹ 韩波² 段梅³

(1. 山东淄博市妇幼保健院儿科, 山东 淄博 255000; 2. 山东省立医院儿科, 山东 济南 250021;
3. 山东淄博矿业集团中心医院检验科, 山东 淄博 255120)

[摘要] **目的** 检测肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 患儿血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和半乳凝素 3 (Gal-3) 浓度的变化, 探讨其在 MPP 中的作用。**方法** 应用 ELISA 双抗体夹心法对 48 例 MPP 急性期患儿 (重症组和轻症组分别为 21 例和 27 例) 和 30 例健康儿童 (对照组) 血清中 TNF- α 、IL-6、Gal-3 浓度进行检测。**结果** 治疗前重症组和轻症组患儿血清中 TNF- α 、IL-6、Gal-3 浓度明显高于对照组 ($P<0.05$), 且重症组 TNF- α 、IL-6 和 Gal-3 水平明显高于轻症组 ($P<0.05$)。两组患儿治疗后其浓度均明显下降 ($P<0.05$)。**结论** 血清 TNF- α 、IL-6 和 Gal-3 在 MPP 的发生发展过程中起重要作用, 其血清浓度可反映 MPP 患儿的病情轻重。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16 (10): 1001-1004]

[关键词] 肺炎支原体肺炎; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 半乳凝素-3; 儿童

Serum tumor necrosis factor- α , interleukin -6 and galctin-3 concentrations in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia

TIAN Fang, HAN Bo, DUAN Mei. Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Zibo, Zibo, Shandong 255000, China (Han B, Email: hanbo35@163.com)

Abstract: Objective To study the changes in serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and galctin-3 (Gal-3) concentrations in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP), and their roles in MPP. **Methods** Serum TNF- α , IL-6 and Gal-3 concentrations were measured using double antibody sandwich ELISA in 48 children with acute MPP (severe: 21 cases; mild: 27 cases) and in 30 healthy children (control group). **Results** Serum concentrations of TNF- α , IL-6 and Gal-3 in both the severe and mild groups were significantly higher than in the control group before treatment. The concentrations of the three indexes in the severe group were significantly higher than in the mild group. Serum concentrations of the three indexes decreased significantly after treatment in both groups. **Conclusions** Serum TNF- α , IL-6 and Gal-3 play important roles in the occurrence and development of pediatric MPP and their levels are associated the severity of this disorder. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 1001-1004]

Key words: Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Galctin-3; Child

肺炎支原体 (MP) 感染为儿童社区获得性肺炎的常见疾病之一, 本病全年均可发病, 占小儿肺炎的 10%~20%, 流行年份甚至高达 30%^[1]。肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是儿童肺炎常见的种类之一, 除引起呼吸系统感染外, 还可引起消化、神经、心血管等多个系统损害^[2]。由于 MP 感染病程长, 肺部体征不明显,

尤其以大叶性肺炎为主要表现的 MPP 临床表现症状重, 甚至可引起全身炎症反应综合征及心功能不全等肺外并发症, 且大叶性肺炎有逐年增多趋势^[3]。MPP 是学龄期和青少年时期最常见的肺炎, 也可发生于婴幼儿, 以往一般临床表现较轻, 且对大环内酯类药物敏感, 部分患儿甚至呈自限性病程。但是近年来 MPP 病例猛增, 尤其是大城市

[收稿日期] 2013-12-19; [接受日期] 2014-05-03

[作者简介] 田芳, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 韩波, 女, 主任医师。

人口密集区,表现为起病急、病情重,甚至遗留后遗症,影响儿童的健康^[4]。

MPP的发生与免疫因素有关,急性期存在某些细胞因子浓度的异常,导致细胞免疫受损。重症MPP的报道近来也有不少,主要表现为起病急,以剧烈咳嗽、气喘起病,并很快出现发热和呼吸困难,肺外并发症多见,肺部病变严重,可出现2个或2个以上肺外器官受损,甚至多器官功能衰竭而死亡。有研究证实,细胞免疫在肺炎发病机制中起重要作用^[5]。迄今为止,MPP发病机制还不十分清楚,多数人认为炎性细胞因子介导的炎症反应在重症MPP的转归中起了重要作用^[6],其中,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)等细胞因子或炎性介质在MPP的发病机制中起了重要作用^[7]。当MP感染机体时,人体免疫系统可产生免疫应答,产生多种细胞因子和其他体液因子,保护机体抵抗病原体侵袭,但过量的炎性因子对机体有害,可导致疾病的发生。有报道,TNF- α 、IL-6等细胞因子与MP诱发的毒性作用及预后密切相关^[8]。

半乳糖素3 (Gal-3)是半乳糖素家族成员之一,它可与细胞内糖蛋白、细胞表面分子以及细胞外基质作用,参与介导许多炎症性疾病的免疫应答状态。目前国内关于Gal-3与MPP关系的研究尚无报道。本研究比较了TNF- α 、IL-6、Gal-3等细胞因子在MPP治疗前后浓度的变化,以探讨MPP发生发展过程中上述细胞因子的变化规律及作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

研究对象为来自山东淄博矿业集团中心医院2010年1月至2013年3月间住院患儿,共48例。其中男27例,女21例,年龄2~10岁。病例的诊断依据2013修订的《儿童社区获得性肺炎管理指南》^[9]。入选病例不伴有肺结核、支气管哮喘等其他呼吸系统疾病。同时对患儿行胸部X线片、胸部CT、心电图、心肌酶、血沉、细菌培养、凝血五项、肝功能等检查。所有病例根据肺炎的严重

度评估分为两组^[10-12]:重症MPP组(简称重症组)和普通MPP组(简称轻症组)。重症组21例中,男12例,女9例,年龄2~8岁,平均3.2岁。重症组包括重度和极重度患儿^[10,13-15]:有胸壁吸气性凹陷或鼻翼扇动或呻吟之一表现者,提示有低氧血症,为重度肺炎;出现中心性紫绀、严重呼吸窘迫、拒食或脱水征、意识障碍(嗜睡、昏迷、惊厥)之一表现者为极重度。

轻症组27例,无呼吸困难、缺氧及肺外合并症,其中男15例,女12例,年龄2~10岁,平均5.1岁。30例健康儿童作为对照组,年龄2~10岁,其中男16例,女14例,平均年龄5.6岁,无器质性疾病,近期(2个月内)无急性感染性疾病史。各组年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 标本的获取

对48例MPP患儿入院后第2天、第10天分别空腹无菌抽取外周静脉血,室温放置2 h,然后1000 rpm离心20 min,取上清液-20℃冻存。对照组30例健康儿童同法抽血、离心、冻存。操作由专人负责,严格按说明书进行。

1.3 统计学分析

采用SPSS 12.0统计软件进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,自身前后比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清TNF- α 、IL-6和Gal-3浓度检测结果

重症组和轻症组治疗前血清TNF- α 、IL-6和Gal-3含量均明显高于对照组($P<0.05$),其中重症组明显高于轻症组($P<0.05$)。两组患儿治疗后血清TNF- α 、IL-6和Gal-3含量明显下降($P<0.05$),其中轻症组治疗后与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),重症组治疗后血清IL-6与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但血清TNF- α 和Gal-3含量治疗后仍高于对照组及轻症组($P<0.05$),见表1。

表1 各组血清TNF- α 、IL-6和Gal-3浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-6	Gal-3
对照组	30	45 $\pm$ 25	51 $\pm$ 25	48 $\pm$ 25
轻症组				
治疗前	27	81 $\pm$ 33 ^a	81 $\pm$ 33 ^a	67 $\pm$ 30 ^a
治疗后	27	50 $\pm$ 23 ^b	53 $\pm$ 23 ^b	46 $\pm$ 22 ^b
重症组				
治疗前	21	95 $\pm$ 38 ^{a,c}	90 $\pm$ 60 ^{a,c}	138 $\pm$ 46 ^{a,c}
治疗后	21	65 $\pm$ 28 ^{a,b,c}	59 $\pm$ 28 ^{b,c}	59 $\pm$ 26 ^{a,b,c}
F 值		31.84	22.41	52.04
P 值		0.001	0.033	0.001

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与本组治疗前比较, $P < 0.05$; c 示与轻症组同期比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

炎性细胞因子在MP肺部感染中起重要作用,存在着广泛的生理和免疫功能,在感染所致急性肺损伤的过程中起着重要作用^[14-16]。因此检测患者血清TNF- α 含量可反映患者炎症反应强度及损伤程度。TNF- α 的作用较广,它能直接损伤肺内皮细胞、激活中性粒细胞、凝血系统和补体系统,造成肺组织损伤,导致急性肺损伤^[15-16]。TNF- α 可激活内皮细胞活化,导致肺水肿,在急性呼吸窘迫综合征患者血清和支气管肺泡灌洗液中可检测到TNF- α 水平升高^[17]。

TNF- α 还参与内皮细胞的损伤,促进微血栓形成;可降低肌细胞跨膜电位,使Na⁺-K⁺泵失效,从而诱发其他炎性介质的释放,引起组织细胞损伤,与其他细胞因子协同作用加重全身炎症反应,而且血清中浓度越高,全身炎症反应越严重。有研究表明MPP患儿血清中TNF- α 浓度明显高于对照组,而治疗后恢复期其浓度明显下降^[18-20]。还有研究表明TNF- α 浓度增高可能在小儿MPP导致喘息样发作中起重要作用^[19]。

IL-6是炎症反应中的重要因子,是急性期合成的重要介质。在肺炎感染时,IL-6的产生、释放异常,不仅与单核-巨噬细胞、T细胞、B细胞大量激活有关,IL-6具有调节免疫应答、免疫期反应作用,并参与机体炎症反应和抗感染作用。虽然IL-6可激活促炎症反应和抗炎反应两个过程,但主要是促炎作用^[17]。IL-6可溶性IL-6受体(sIL-6R)浓度越高,死亡风险越大^[15]。目前认为促炎介质(如IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α)和抗炎介质(如IL-10、IL-4)的平衡失调在肺部感染中发挥重要

作用^[14-16,18]。肺部MP感染时肺泡上皮的损伤导致肺泡巨噬细胞和中性粒细胞以及全身炎症连锁反应活化,引起肺内炎症反应,中性粒细胞凋亡增加,毛细血管内皮细胞受损,支气管肺泡灌洗液及血清中TNF- α 、IL-6、IL-8和IL-10等水平增高。

有研究表明MPP患者支气管肺泡灌洗液中的TNF- α 、IL-6水平可反映重症MPP患者肺部感染程度,TNF- α 、IL-6水平越高,肺部感染程度越重^[21]。国外亦有报道IL-6水平能反映肺炎严重程度^[22]。

Gal-3在急性炎症反应及固有性免疫的调节中作为一种细胞因子发挥着重要的作用。近年来, Gal-3越来越受到关注。Gal-3是一种强大的促炎症因子,它可以激活NADPH氧化酶,刺激中性粒细胞超氧化物的产生;介导脂多糖导致的IL-1的产生;促进单核细胞的趋化。巨噬细胞表面也有Gal-3的表达,通过旁分泌机制募集和激活巨噬细胞,对内环境的稳定和巨噬细胞功能的发挥有重要作用^[23]。这些都显示Gal-3作为一种新的控制炎症的靶点的可能。

本研究显示,重症组和轻症组患儿治疗前血清中TNF- α 、IL-6、Gal-3浓度均高于正常对照组,重症组明显高于轻症组,且两组患儿治疗后上述指标均明显下降,提示MPP患儿急性期TNF- α 、IL-6、Gal-3水平升高,随着感染得到控制以及病情的好转,患儿血清中TNF- α 、IL-6、Gal-3浓度逐渐降低,且TNF- α 、IL-6、Gal-3浓度高低与病情轻重有密切关系。同时提示TNF- α 、IL-6、Gal-3参与了MPP的炎性病理过程,协同参与整个炎症部位的炎性损伤。由此可见,TNF- α 、IL-6、Gal-3与其他因子一起构成复杂的细胞因子网络,在MP感染中作为一种主要的非特异性炎症因子,参与肺部炎症的病理过程,且血清含量与MPP病情严重程度密切相关,显示TNF- α 、IL-6、Gal-3作为一种新的控制炎症的靶点的可能。总之,MPP时血清TNF- α 、IL-6、Gal-3浓度升高,且随着病情的严重程度的变化而增高。因此,血清TNF- α 、IL-6和Gal-3浓度可反映MPP病情轻重,作为病情评估的指标。

[参 考 文 献]

- [1] 朱影,刘晓琳,叶玉兰.肺炎支原体所致大叶性肺炎46例临

- 床分析[J]. 中华全科医学, 2012, 10(4): 446-447.
- [2] 崔娟, 王佳, 姚慧生, 等. 2006-2010年儿童肺炎支原体感染流行病学分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(6): 560-561.
- [3] 岳保珠, 吴春莲, 刘丽平. 儿童肺炎支原体感染性大叶性肺炎10年发病研究[J]. 医学综述, 2010, 16(13): 2071-2073.
- [4] 张永明, 刘秀云, 江载芳. 儿童肺炎支原体肺炎合并肺不张发病率及预后研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(2): 143-146.
- [5] 徐晓群, 周波, 吴新萍. 肺炎患儿血清白细胞介素-10、可溶性细胞介素-2受体水平的临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(2): 124.
- [6] 余峰, 崔敏娟, 姚冬莉. 儿童重症肺炎血清致炎性细胞因子变化及意义探讨[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(2): 74-76.
- [7] 李晓芹. 重症支原体肺炎患儿血清TNF- α 、IL-6、IL-8检测及其临床意义[J]. 实用诊断与临床治疗杂志, 2005, 19(9): 649-650.
- [8] Narita M. Mycoplasma pneumoniae encephalitis and cytokines[J]. Pediatrics, 2008, 121(1): 224-225.
- [9] 陆权. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [10] Harris M, Clerk J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011[J]. Thorax, 2011, 66 (Suppl 2): ii1-23.
- [11] Zar HJ, Jeena P, Argent A, et al; Working Groups of the Paediatric Assembly of the South African Thoracic Society. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in childhood-South African Thoracic Society Guidelines[J]. S Afr Med J, 2005, 95(12 Pt 2): 977-981.
- [12] Gove S. Integrated management of childhood illness by outpatient health workers: technical basis and overview. The WHO Working Group on Guidelines for Integrated Management of the Sick Child[J]. Bull World Health Organ, 1997, 75(Suppl 1): 7-24.
- [13] Bradley JS1, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(7): e25-e76.
- [14] Ahn KK, Kwon D, Jung K, et al. Identification of interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 expression in lungs from pigs naturally infected with Mycoplasma hyopneumoniae by in situ hybridization[J]. J Vet Med Sci, 2009, 71(4): 441-445.
- [15] Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNF-alpha in pulmonary pathophysiology[J]. Respir Res, 2006, 7(125): 1-9.
- [16] Baluk P, Yao LC, Feng J, et al. TNF- α drives remodeling of blood vessels and lymphatics in sustained airway inflammation in mice[J]. Clin Invest, 2009, 119(10): 2954-2964.
- [17] 俞敏, 田兆方. 急性肺损伤时损伤标志物的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 94-98.
- [18] 曹岩, 刘红, 卢晟晔, 等. 儿童肺炎支原体肺炎血清中TNF- α 、IL-6、IL-8和IL-10浓度测定及其临床意义的研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(18): 2575-2578.
- [19] 郇银芳, 于莹, 陆志芳. IL-13和TNF- α 在肺炎支原体肺炎儿童血清中的表达及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(4): 275-277.
- [20] 庞焕香, 乔红梅, 成焕吉, 等. 支原体肺炎患儿肺泡灌洗液中TNF- α 、IL-6、IL-10水平检测及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(10): 808-810.
- [21] 叶新明, 钱克俭. 重症肺炎支原体肺炎肺泡灌洗液中TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10水平观察[J]. 南昌大学学报(医学版), 2010, 50(4): 72-74.
- [22] Antunes G, Evans SA, Lordan JL. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity[J]. Eur Respir, 2002, 20(4): 990-995.
- [23] Ben-Rafael Z, Orvieto R. Cytokines involvement in reproduction [J]. Fertile Steril, 1992, 58(6): 1093-1099.

(本文编辑: 邓芳明)