

细胞因子谱、C-反应蛋白及降钙素原在小儿重症支原体肺炎诊治中的临床意义

郭艳梅, 李晓春

(安徽医科大学附属安庆医院儿内科, 安徽 安庆 246003)

摘要:目的 探讨小儿肺炎急性期血清细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 的浓度水平变化在小儿重症支原体肺炎诊治中的临床意义。方法 选取肺炎患儿 127 例, 将其中 64 例支原体肺炎 (MPP) 作为研究组, 63 例非支原体肺炎 (NMPP) 患儿作为对照组; 并将研究组分为重症组和轻症组, 同时又可将重症组 MPP 分为急性期和恢复期。采用酶联免疫吸附实验法 (ELISA) 检测各组急性期血清 CRP、PCT、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 的浓度变化及重症 MPP 组恢复期各炎症指标浓度水平。结果 研究组和对照组患儿血清 IL-1 β 浓度水平变化无统计学意义 ($P > 0.05$)。重症组患儿急性期血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP、PCT 的浓度水平均高于轻症组、对照组和重症组恢复期比较, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而血清 IL-10 在重症组、轻症组和对对照组的浓度水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ROC 曲线分析血清 IL-6 检测在诊断 MPP 上特异性较高。结论 血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP、PCT 等炎症指标对早期诊治重症 MPP 有重要意义。

关键词: 支原体肺炎; 细胞因子谱; C-反应蛋白; 降钙素原

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.034

Clinical significance of serum cytokine profiles, c-reactive protein and procalcitonin in diagnosis of severe children mycoplasma pneumoniae pneumonia

GUO Yanmei, LI Xiaochun

(Department of Pediatrics, Anqing Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246003, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical significance in diagnosis of severe children mycoplasma pneumoniae pneumonia, detecting the serum changing levels of cytokine profiles, c-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in the acute phase. **Methods** 127 cases of pneumonia were randomly selected to study. 64 cases were served as the research group (MPP) and divided to the severe and mild group. 63 cases were served as the control group (NMPP), which was also divided into the acute and recovery phase. ELISA was used to observe the levels of serum interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor α (TNF- α), PCT, CRP in the acute phase of the research group, control group and in the recovery phase of the severe group. **Results** IL-1 β showed no significant difference between the research group and the control group ($P > 0.05$); Serum concentrations of IL-6, IL-8, TNF- α , CRP, PCT of the severe group in acute phase were higher than the mild group, control group and the recovery phase of its. The differences between the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum interleukin-10 had no differences in the three groups. There was no statistically significant difference comparison ($P > 0.05$). ROC curve analysis showed that serum IL-6 had higher specificity in diagnosis of MPP. **Conclusion** Detecting the serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , CRP, PCT had important clinical significance in early diagnosis of severe children mycoplasma pneumoniae pneumonia.

Key words: Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Cytokines profiles; C-Reactive protein; Procalcitonin

肺炎是儿科常见病及多发病, 常由多种病原体感染引起, 是儿童住院率最高的疾病之一, 而肺炎支原体肺炎 (MPP) 是肺炎支原体 (MP) 感染所引起的肺部炎症, 在儿童社区获得性肺炎中约占 10% ~ 40%^[1-2], 且 Bamba 等^[3] 的一项前瞻性研究显示儿童 MPP 发病率随年龄增长而升高。随着 MPP 发病

率的上升, 重症与难治性 MPP 比例也随之增高, 因其临床表现多样, 早期诊断有一定难度, 造成重症 MPP 患儿不能及时得到正确治疗, 以致病情迁延甚至危及患儿生命。本研究通过 127 例肺炎住院患儿急性期血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 水平变化的分析, 以便早期识别重

症 MPP 并及时治疗,对改善预后有一定的临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 7 月—2016 年 4 月在安徽医科大学附属安庆医院儿内科住院的肺炎患儿按数字表法随机选取 127 例进行研究,所选病例均符合中华医学会儿科分会呼吸学组制定的肺炎标准^[4],其中 MPP 患儿 64 例作为研究组,男 38 例,女 26 例,根据病情严重程度将其分为重症组 27 例和轻症组 37 例,另将重症组按病情的临床发展进程分为急性期和恢复期。MPP 诊断符合以下标准:(1)有咳嗽和发热症状;(2)胸片可见明显的斑片影和(或)肺部有中小湿啰音;(3)发热 7 d 后血清 MP 抗体阳性(1:160)。重症表现为:发热时间>20 d,肺部体征明显,均有两个及以上肺外的其他系统的并发症,胸部 X 线资料示大片实变影或有胸腔积液;余为轻症。非支原体肺炎(NMPP),即其他病原菌感染肺炎,患儿 63 例,作为对照组,男 40 例,女 23 例。所有患儿既往无免疫性疾病、其他慢性疾病,或糖皮质激素等治疗史,且目前无其他部位感染。本研究经安徽医科大学附属安庆医院医学伦理委员会批准,并取得患儿监护人知情同意。

1.2 检测方法 所有患儿均于入院后第 2 天早晨空腹采集静脉血 5 mL,通过 3 000 r·min⁻¹离心 5 min 后,获取上清液于-80℃冰箱保存,重症 MPP 患儿恢复期的采样均在体温稳定 3 d 后进行。血清 IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 的检测采用酶联免疫吸附实验法(ELISA),试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司;同时进行血清 PCT、CRP 的检测,血清 PCT 的检测使用罗氏 E170 全自动电化学发光分析仪,采取电化学发光法;血清 CRP 的检测使用罗氏 P800 全自动生化分析仪,采取免疫比浊法,两者试剂盒均由 Roche 公司提供。所有操作步骤严格按照操作规程进行。

1.3 统计学方法 所有数据用 SPSS 16.0 统计分析软件进行数据录入和统计学分析。偏态计量资料用中位数 M(P₂₅,P₇₅)表示,选用非参数检验秩和

检验,多组比较选用 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较 α'=0.016 7。同时绘制受试者工作特征(ROC)曲线,比较曲线下面积得出其诊断价值,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组性别、年龄比较 三组患儿在性别、年龄上差别不大,均差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 三组性别、年龄比较

组别	例数	性别/例		年龄/ 岁,M(P ₂₅ ,P ₇₅)
		男	女	
重症 MPP 组	27	15	12	4(3,6)
轻症 MPP 组	37	23	14	4(3,8)
NMPP 组	63	40	23	3(2,5)
χ ² (Z)值		0.515		(3.199)
P 值		0.773		0.202

2.2 三组血清 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、CRP、PCT 检测结果及比较 重症 MPP 组和轻症 MPP 组与 NMPP 组血清 IL-1β 浓度水平平均小于 5 ng·L⁻¹,差异无统计学意义(P>0.05)。血清 IL-6、IL-8、TNF-α、CRP、PCT 在重症组、轻症组、NMPP 组三组间的浓度水平均有差别(P<0.05),且在重症组的浓度水平平均高于轻症组和 NMPP 组,差异有统计学意义(P<0.016 7)。轻症组与 NMPP 组差别无统计学意义(P>0.016 7)。血清 IL-10 在重症组、轻症组和对照组的浓度水平无明显差别,差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

2.3 重症 MPP 治疗前后血清 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、CRP、PCT 检测结果及比较 重症 MPP 组患儿中急性期血清 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、CRP、PCT 的浓度水平平均高于恢复期,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

2.4 PCT 与 CRP 对 MPP 诊断的 ROC 曲线分析 A_{PCT}=0.796,A_{CRP}=0.897,均 P<0.05,表明两者在 MPP 诊断准确性价值上都有意义,但 CRP 与 PCT 在 MPP 中诊断准确性之间的差异无统计学意义(U=1.390,P>0.05)。见图 1、表 4。

表 2 三组血清各项指标检测结果/M(P₂₅,P₇₅)

组别	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹	TNF-α/ng·L ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	PCT/μg·L ⁻¹
重症 MPP 组	14.0(9.1,30.0) ^{ab}	80.7(15.1,158.0) ^{ab}	12.3(7.5,19.1)	15.9(3.6,18.0) ^{ab}	49.3(20.7,62.2) ^{ab}	0.506(0.178,1.090) ^{ab}
轻症 MPP 组	4.8(2.5,10.0)	16.3(5.9,36.45)	7.8(5.6,16.8)	12.6(8.5,16.6)	10.0(4.6,17.2)	0.081(0.053,0.175)
NMPP 组	4.9(2.8,7.9)	13.5(7.8,19.3)	8.2(5.6,14.6)	12.2(10.9,14.9)	4.3(1.4,18.3)	0.137(0.06,0.385)
H 值	29.267	13.432	4.075	14.937	18.576	40.603
P 值	0.000	0.001	0.13	0.001	0.000	0.000

注:与 NMPP 组比较,^aP<0.016 7,与轻症 MPP 组比较,^bP<0.016 7。

表 3 重症 MPP 治疗前后血清各项指标检测结果/M(P₂₅,P₇₅)

分期	IL-6/ng · L ⁻¹	IL-8/ng · L ⁻¹	IL-10/ng · L ⁻¹	TNF-α/ng · L ⁻¹	CRP/mg · L ⁻¹	PCT/μg · L ⁻¹
急性期	14.0(9.1,30.0)	80.7(15.1,158.0)	12.3(7.5,19.1)	15.9(3.6,18.0)	49.3(20.7,62.2)	0.506(0.178,1.090)
恢复期	04.2(3.4,9.0)	23.0(10.0,69.0)	7.8(5.3,10.2)	10.0(6.0,12.1)	5.0(2.6,6.6)	0.040(0.030,0.068)
Z 值	-3.964	-3.010	-2.751	-4.541	-4.541	-4.324
P 值	0.000	0.003	0.006	0.000	0.000	0.000

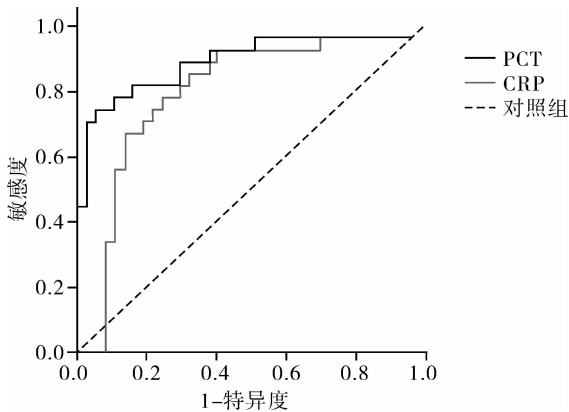


图 1 血清 PCT、CRP 浓度与重症 MPP 的 ROC 曲线

2.5 IL-6、IL-8、TNF-α对 MPP 诊断的 ROC 曲线分析 A_{IL-6} = 0.851, A_{IL-8} = 0.713, A_{TNF} = 0.699, 均 P < 0.05, 表明三者 在 MPP 诊断准确性均有意义。但三者两两比较中, IL-6 诊断准确性高于 TNF-α, 两者间的差异有统计学意义 (U = 1.881, P < 0.05); 同时 IL-6 诊断准确性高于 IL-8, 两者间的差异有统计学意义 (U = 1.658, P < 0.05); IL-8 诊断准确性与 TNF-α 相比差异无统计学意义 (U = 0.149, P > 0.05), 因此可以得出, IL-6 对诊断重症 MPP 特异性最高。见图 2、表 4。

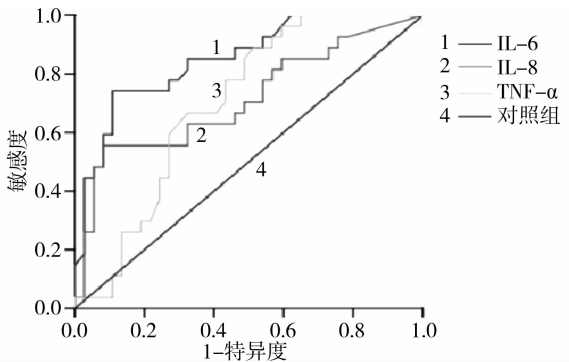


图 2 血清 IL-6、IL-8、TNF-α 浓度与重症 MPP 的 ROC 曲线

表 4 MPP 的 ROC 曲线分析

变量	AUC	标准误	P 值	95% CI
IL-6	0.851	0.048	0.000	0.757 ~ 0.945
IL-8	0.713	0.068	0.004	0.580 ~ 0.846
TNF-α	0.699	0.065	0.007	0.571 ~ 0.827
PCT	0.796	0.060	0.000	0.678 ~ 0.914
CRP	0.897	0.041	0.000	0.816 ~ 0.978

3 讨论

MPP 的发病机制有多种, 至今仍未完全清楚, 目前认为免疫学发病机制发挥了重要作用, 如 Nari-ta 等^[5] 研究认为细胞因子在重症 MPP 的发病机制中起着重要作用。肺炎支原体 (MP) 是一种介于细菌与病毒之间的微生物, 自身免疫学说认为 MP 与人体某些器官组织如心、肝、肺、肾、脑、平滑肌等存在着部分共同抗原, MP 感染机体后使淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞等炎性细胞浸润, 促使系列相关细胞因子的瀑布样释放, 包括: IL-1β, IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-17、IL-18、可溶性 IL-2 受体 (sIL-2R)、干扰素 (IFN)、TNF-α 等, 诱使大量白细胞侵入到病变部位, 释放水解酶, 在肺内及肺外的其他靶器官发生破坏和增生性病变, 出现相应临床症状^[6-7]。

从研究结果分析来看, IL-1β 在预测支原体感染中无统计学意义。IL-6 由活化的单核细胞、巨噬细胞、T 细胞等产生, 目前认为是最早呈现的炎性细胞因子。IL-6 参与到 MPP 感染的过程及引起肺外并发症的免疫损伤。有关文献表明: 在 MPP 急性期可促使 T 细胞分化, 促进炎性细胞因子的释放, 血清 IL-6 的浓度水平升高, 在恢复期 IL-6 的水平浓度较前下降, 病情好转, IL-6 与 MPP 的严重程度和转归相关^[8]。本研究结果与此一致, 其血清浓度水平在重症 MPP 中明显升高, 同时在 ROC 曲线上 IL-6 诊断准确性较高。

IL-8 主要由单核细胞产生, IL-8 是一种促炎因子, 在炎性反应过程中对多类细胞发挥促炎作用, 并促使肝组织产生 PCT^[9]。动物实验表明, IL-8 过度表达可引起大小气道管壁及周围炎性反应, 促使黏液腺化生, 黏液分泌增多, 致使大鼠肺容积增大^[10]。有关研究表明, IL-8 参与 MPP 的病理发病机制是 MP 感染后, MP 的溶菌产物在患儿呼吸道上皮细胞上诱导 IL-8 水平的变化, 增加中性粒细胞的趋化性^[11], 且有研究结果同样证实, IL-8 参与 MPP 的发生、发展过程, 并起着重要作用^[8]。本研究结果与此一致, 血清 IL-8 的浓度水平在重症 MPP 中明显升高。

IL-10 主要由 Th2 细胞、单核-巨噬细胞产生, IL-10 是一种抑炎因子, 在机体感染 MP 时, 可以通

过下调宿主的反应抑制炎症的进展,但 IL-10 也有抗炎反应过度的表现,随着血清 IL-10 浓度水平的不断增高,可直接抑制机体的免疫活性,加速炎症的进展^[12]。但也有学者认为,在重症 MPP 中血清 IL-10 的浓度水平下降^[13]。本研究结果示血清 IL-10 浓度水平在 MPP 与 NMPP 上无差别,表明其与 MPP 相关性不大,但在重症 MPP 患儿中急性期浓度水平高于恢复期,表明在炎症反应的初期,IL-10 作为抑制因子升高来抑制炎症反应,在炎症恢复期,其浓度水平自然逐渐恢复到正常水平。

TNF- α 主要由单核-巨噬细胞产生,TNF- α 是一种促炎因子,在支原体感染时,可同时刺激淋巴细胞、单核-巨噬细胞等产生 IL-6、IL-8 等细胞因子释放入血,加剧炎症反应,导致血清中 IL-6、IL-8、TNF- α 浓度迅速升高^[14]。而本研究结果中重症组 MPP 的血清 IL-6、IL-8、TNF- α 浓度水平较 NMPP 组明显升高,并通过两两之间的 ROC 曲线来看,IL-6 的 ROC 曲线下面积更大,IL-6 在重症 MPP 中诊断准确性更高。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,具有多种免疫作用和防御感染性疾病的作用,并参与免疫应答及合成多种最重要的调节因子。本研究结果中血清 CRP 浓度水平在重症 MPP 患儿中明显增高,且急性期水平高于恢复期,此结果与方丽的研究一致^[15]。且有关文献表明,血清 CRP 可能是一个能预测大环内酯类功效^[16]的标记物,而 MP 耐药目前认为是导致重症 MPP 发生的因素之一。

PCT 在病毒感染时一般不升高,局部细菌感染时轻度升高,而在重症细菌感染时,尤其是伴有全身临床表现时升高明显。本研究结果中重症 MPP 患儿 PCT 水平较 NMPP 组明显增高,且急性期 PCT 水平明显高于恢复期的患儿,同时结合 CRP 水平,我们可以推测小儿重症 MPP 中存在混合感染,且目前认为混合感染也是重症 MPP 形成的原因之一。同时通过 ROC 曲线分析,表明两者都与 MPP 相关,且在重症 MPP 中明显升高,但 CRP 与 PCT 在 MPP 中诊断准确性之间的差异无统计学意义。

综上所述,重症 MPP 早期仍无特异的诊断方法,MPP 产生支原体抗体一般在疾病发生 1~2 周后,对临床医生早期发现支原体感染并预测疾病的严重性有一定难度。本研究通过对肺炎患儿急性期血清细胞因子谱、CRP 及 PCT 浓度水平的检测,结果显示血清 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、CRP、PCT 浓度水平在重症 MPP 中明显升高,且通过 ROC 曲线分析 IL-6 在诊断重症 MPP 上准确性较高,同时也

发现,重症 MPP 中存在混合感染。因此,检测 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP、PCT 的水平对确定是否为支原体感染、MPP 严重程度以及重症 MPP 是否合并细菌感染,从而使临床医生针对重症 MPP 早期采取综合治疗措施,减少重症 MPP 带来的并发症、缩短病程、提高治愈率有着重要的临床意义。

参考文献

- [1] WAITES KB. New concepts of Mycoplasma pneumoniae infections in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2003, 36(4): 267-278.
- [2] 季伟,陈正荣,周卫芳,等. 2005—2011 年苏州地区急性呼吸道感染住院儿童病原学研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(6): 497-503.
- [3] BAMBA M, JOZAKI K, SUGAYA N, et al. Prospective surveillance for atypical pathogens in children with community-acquired pneumonia in Japan[J]. *J Infect Chemother*, 2006, 12(1): 36-41.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸组. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)[J]. *中华儿科学杂志*, 2013, 51(10): 745-752.
- [5] NARITA M, TANAKA H. Cytokines Involved in the Severe Manifestations of Pulmonary Diseases Caused by Mycoplasma pneumoniae[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2007, 42(4): 397.
- [6] SMITH LG. Mycoplasma pneumonia and its complications[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24(1): 57-60.
- [7] NARITA M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection with special reference to pneumonia[J]. *Infect Chemother*, 2010, 16(3): 162-169.
- [8] LIU F, ZHAO YH, CHEN SH. Expression of IL-6, IL-8 and IL-10 in serum of children with mycoplasma pneumonia and its significance[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2015, 19(17): 61-66.
- [9] CHMURA K, LUTZ RD, CHIBA H, et al. Mycoplasma pneumonia antigens stimulate interleukin-8[J]. *Chest*, 2011, 123(3): 425-429.
- [10] 田慧芸,顾玉海. 细胞因子 IL-10、IL-13 与 COPD[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(6): 1103-1104.
- [11] LEE KE, KIM KW, HONG JY, et al. Modulation of IL-8 boosted by Mycoplasma pneumonia lysate in human airway epithelial cells[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2013, 33(6): 1117-1125.
- [12] 乔红梅,庞焕香,张云峰,等. 肺炎支原体肺炎患儿 IL-6、IL-10、TNF- α 的变化[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(1): 59-61.
- [13] DING S, WANG X, CHEN W, et al. Decreased Interleukin-10 Responses in Children with Severe Mycoplasma pneumoniae Pneumonia[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146397.
- [14] 李容汉,李琼珍,邓群娣,等. 儿童支原体肺炎血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 浓度临床研究的意义[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2014, 5(5): 32-36.
- [15] 方丽. C 反应蛋白与小儿支原体肺炎病程病情的相互关系[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(26): 91-92.
- [16] SEO YH, KIM JS. Predictive value of C-reactive protein in response to macrolides in children with macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(4): 186-192.

(收稿日期:2016-10-07,修回日期:2016-11-23)