

支原体肺炎患儿血清白细胞介素-4, 白细胞介素-17, 干扰素- γ , 白细胞介素-36 的表达及临床意义

潘莉, 朱敏, 邵建飞

作者单位: 常州市金坛区人民医院儿科, 江苏 常州 213200

摘要:目的 探讨支原体肺炎(MPP)患儿血清细胞因子白细胞介素-4(IL-4), 白细胞介素-17(IL-17), 干扰素- γ (INF- γ), 白细胞介素-36(IL-36)的表达及其临床意义。方法 选择2011年11月1日至2015年11月1日在常州市金坛区人民医院住院的45例确诊为MPP患儿作为MPP组, 并选择同期住院的19例行腹腔镜手术患儿作为对照组进行前瞻性研究。支原体的诊断主要依据痰支原体DNA阳性及血清学指标。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测患儿血清中的IL-4、IL-17、IL-36、INF- γ 的含量及变化。结果 MPP组血清IL-4、IL-17、IL-36及INF- γ 水平在急性期为: (723 ± 263) 、 (398 ± 218) 、 (413 ± 291) 、 $(3\ 144 \pm 1\ 932)$ ng/L; 而对照组为: (481 ± 198) 、 (212 ± 39) 、 (302 ± 87) 、 $(1\ 632 \pm 917)$ ng/L, 可见MPP组较对照组均明显增高(均 $P < 0.05$), 在恢复期下降, 且大叶性肺炎, >3 岁年龄组MPP患儿这四个细胞因子水平均明显增高(均 $P < 0.05$)。结论 MPP发生发展与IL-4、IL-17、IL-36及INF- γ 密切相关, 故检测这些细胞因子对病情评估有一定指导意义, 有助于进一步指导MPP的临床治疗。

关键词:肺炎; 支原体; 白细胞介素4; 白细胞介素17; 白细胞介素36; 干扰素 γ ; 儿童

Serum levels and clinical significance of IL-4, IL-17, INF- γ and IL-36 in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia

PAN Li, ZHU Min, TAI Jianfei

Author Affiliation: Department of Paediatrics, Jintan District People's Hospital of Changzhou, Jiangsu 213200

Abstract: Objective To explore the serum levels and clinical significance of interleukin-4 (IL-4), interleukin-17 (IL-17), interferon- γ (INF- γ) and interleukin-36 (IL-36) in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods** In the prospective study, serum levels of IL-4, IL-17, INF- γ and IL-36 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 45 MPP patients hospitalized in Jintan District People's Hospital of Changzhou from November 2011 to November 2015. At the same time, serum levels of these cytokines of 19 controls hospitalized for surgery were also tested as controls. Diagnosis of mycoplasma pneumoniae was based on both DNA-PCR and serology. **Results** In acute stage, serum levels of IL-4, IL-17, IL-36 and INF- γ were (723 ± 263) , (398 ± 218) , (413 ± 291) , $(3\ 144 \pm 1\ 932)$ ng/L in MPP patients, but in the control group were (481 ± 198) , (212 ± 39) , (302 ± 87) , $(1\ 632 \pm 917)$ ng/L. So in acute stage, serum levels of IL-4, IL-17, INF- γ and IL-36 were higher in MPP patients and decreased in the convalescence stage ($P < 0.05$). Moreover, patients diagnosed as lobar pneumonia, and aged >3 years had higher levels of these cytokines. **Conclusions** IL-4, IL-17, INF- γ and IL-36 are involved in the development of MPP and have great clinical significance of disease evaluation.

Key words: Pneumonia; mycoplasma; Interleukin-4; Interleukin-17; Interleukin-36; Interferon-gamma; Child

支原体(MP)是引起儿童社区获得性肺炎最常见的病原体之一^[1], 有报道显示儿童支原体肺炎(MPP)可引起高达40%的社区获得性肺炎^[2]。支原体感染主要引起呼吸道感染, 少数也可引起严重的肺外表现, 如脑炎^[3], 心肌炎^[4], 肾炎^[5]等。MPP大多数症状较轻, 是良性、自限性的过程, 使用大环内酯类抗生素临床症状及体征可得到缓解。病原菌的直接作用及机体的免疫反应均在MPP中起重要作用。既往有研究报道, 血清中某些细胞因子如白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-17(IL-17)、干扰

素- γ (INF- γ)在MPP的发生及发展中起重要作用。其水平变化对判断MPP病情及预后有重要的临床价值^[6-10]。白细胞介素-36(IL-36)是细胞因子白细胞介素-1(IL-1)家族中的成员, 主要在皮肤、肺及肠等脏器的上皮细胞及免疫细胞中, 诱导细胞的活动及细胞因子的分泌^[11], 但目前国内尚无其与MPP相关性的临床报道。本文通过对MPP患儿IL-4、IL-17、IL-36及INF- γ 测定, 旨在为临床诊疗提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本资料选取2011年11月1日至

2015 年 11 月 1 日在常州市金坛区人民医院住院的确诊为 MPP 的患儿 45 例为 MMP 组,以腹股沟疝修补术的 19 例患儿为对照组。本研究通过常州市金坛区人民医院伦理委员会批准,病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。MMP 组入选标准:①肺炎诊断符合《诸福棠实用儿科学》的诊断标准,即:具备发热、咳嗽、肺部啰音等呼吸道表现,伴胸部影像学单侧或双侧异常改变;②痰液 MP 荧光定量 PCR 阳性和血 MP-IgM 抗体阳性或双份血清第二份血清 IgG 抗体滴度上升 4 倍;③病史资料完整;④除外先天性心脏病、遗传代谢疾病、神经系统及支气管肺发育不良以及免疫抑制患儿。

1.2 研究方法 入院 24 h 内采集 MMP 组与对照组的外周静脉血行血常规、血生化、体液免疫、细胞免疫及血清细胞因子测定。行细胞因子测定时,外周血经 3 000 r/min 离心后,分离出血清并保存在温度为 -80 ℃ 的冰箱中待检测。采用 ELISA 方法检测血清中细胞因子 IL-4、IL-17、IL-36 及 INF-γ 的含量。MPP 组在出院前再次抽外周静脉血行细胞因子测定。所有检测操作严格按照相关规程完成。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件统计进行资料分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 Student-*t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 MPP 患儿的临床及实验室资料见

表 1。两组性别及年龄均差异无统计学意义($P > 0.05$)。MPP 组中 3 岁以下 15 例(33.3%),3 岁以上 30 例(66.6%)。MPP 组中支气管肺炎占 20 例(44.4%),大叶性肺炎占 25 例(55.6%),其中 5 例伴有胸腔积液,均为大叶性肺炎。

表 1 MPP 患儿的临床及实验室资

指标	MPP 组	对照组	<i>P</i> 值
年龄/ [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.1(2.6,6.8)	3.6(2.5,5.1)	0.59
男性/例(%)	23(51.1)	10(52.6)	0.63
发热时间/d	11(9~15)	—	—
住院时间/d	10(7~13)	—	—
白细胞计数/ [$\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	7.4(5.8,9.7)	6.8(5.1,9.1)	0.41
中性粒细胞百分比/ [%, $M(P_{25}, P_{75})$]	60.4 (46.3,67.7)	37.2 (28.2,43.6)	<0.01
C 反应蛋白/ [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	15.6(5.0,35.7)	0.5(0.2,1.0)	<0.01
谷丙转氨酶/ [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	14.8 (11.5,18.8)	16.2 (10.4,21.2)	0.72
乳酸脱氢酶/ [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	410.3 (331.1,546.7)	204.2 (176.4,223.7)	<0.01
肌酸激酶同工酶/ [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.1(0.6,2.2)	1.2(0.5,1.9)	0.87

2.2 MPP 组及对照组患儿血清 IL-4、IL-17、IL-36 及 INF-γ 水平 MPP 患儿血清 IL-4、IL-17、IL-36 及 INF-γ 水平在急性期为: [(723 ± 263)、(398 ± 218)、(413 ± 291)、(3 144 ± 1 932)] ng/L;而对照组为: [(481 ± 198)、(212 ± 39)、(302 ± 87)、(1 632 ± 917)] ng/L,可见较对照组均明显增高(均 $P < 0.05$),见图 1。

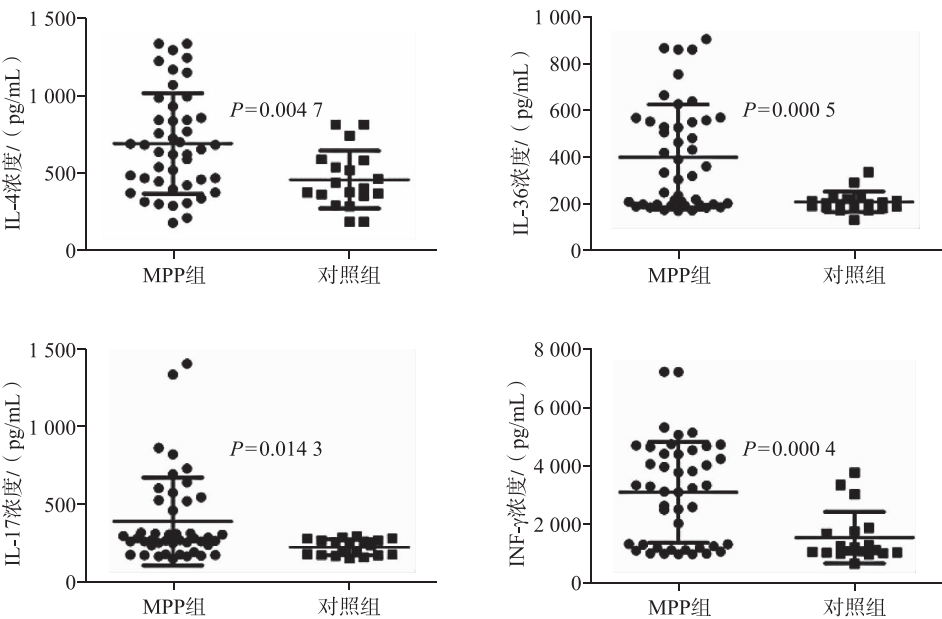


图 1 MPP 组与对照组血清 IL-4、IL-36、IL-17 及 INF-γ 水平比较

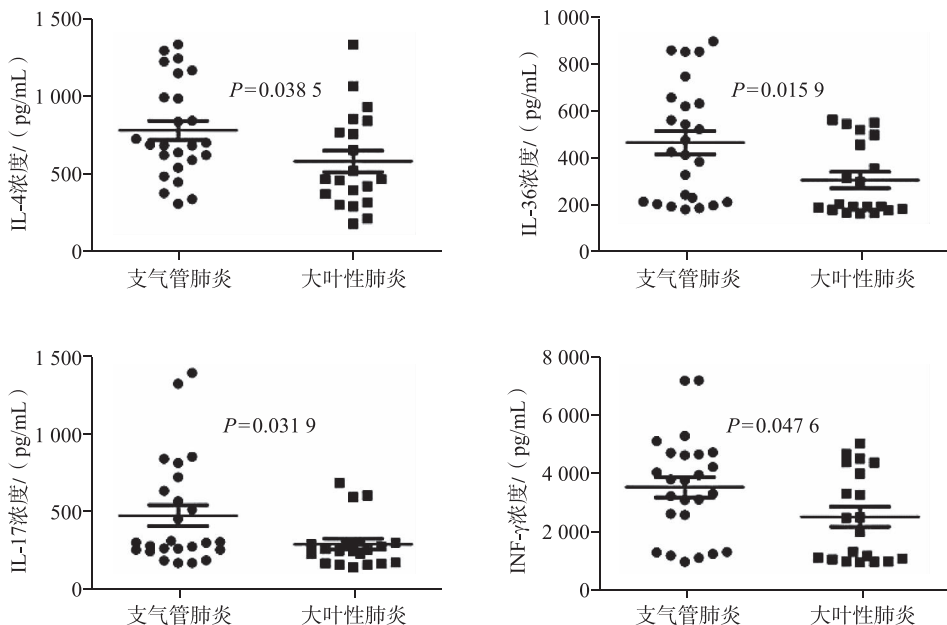


图2 大叶性肺炎与支气管肺炎患儿血清 IL-4、IL-17、IL-36 及 INF- γ 水平比较

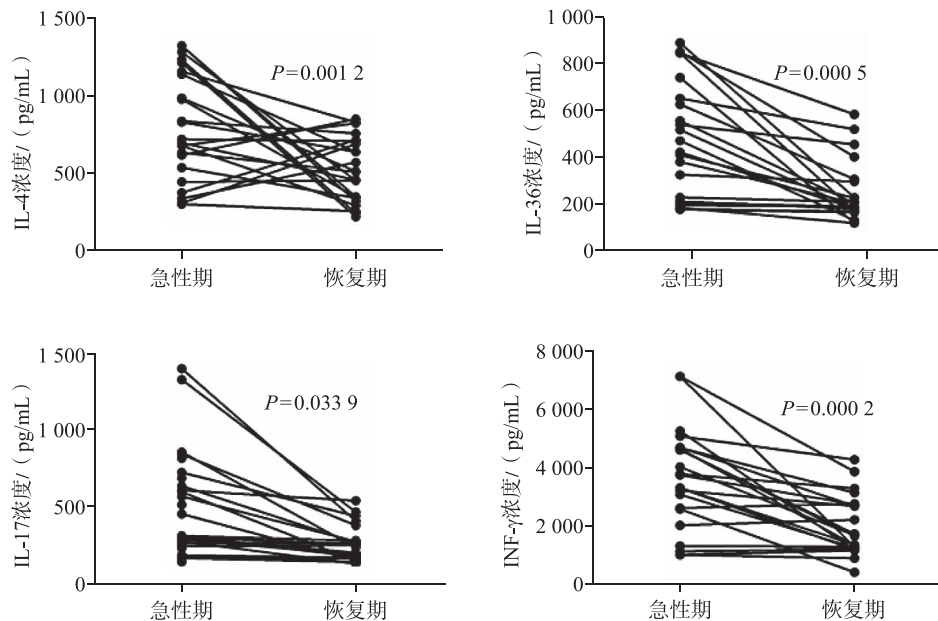


图3 MPP 患儿治疗前后血清 IL-4、IL-36、IL-17 及 INF- γ 水平比较

2.3 支气管肺炎及大叶性肺炎患儿血清 IL-4、IL-17、IL-36 及 INF- γ 水平 大叶性肺炎患儿血清 IL-4、IL-17、IL-36 及 INF- γ 水平较支气管肺炎患儿增高, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 结果见图 2。

2.4 MPP 组患儿治疗前后血清 IL-4、IL-17、IL-36 及 INF- γ 水平 患儿治疗前后血清 IL-4、IL-36、IL-17 及 INF- γ 水平均较前下降, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 结果见图 3。

2.5 MPP 组患儿治疗前不同年龄组中血清 IL-4、IL-17、IL-36 及 INF- γ 水平 3 岁以下 MPP 患儿这四种细胞因子血清水平分别为 $[(513.2 \pm 239.0)$ 、 (468.4 ± 337.8) 、 (445.7 ± 231.6) 、 $(3489.5 \pm$

$1722.7)]$ ng/L。3 岁以上患儿这四种细胞因子血清水平分别为 $[(782.0 \pm 325.3)$ 、 (321.6 ± 187.5) 、 (303.5 ± 180.9) 、 $(2335.9 \pm 1457.9)]$ ng/L, 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来 MP 感染率呈逐年增高的趋势^[12]。免疫反应一方面可保护机体免受病原菌侵害, 但过度的炎症反应可加重疾病的进程。免疫炎症中产生的细胞因子相互影响、相互作用、相互关联, 形成复杂的网络体系, 在疾病的发展过程中起重要作用, 同时对判断疾病的进程有指导意义。本研究我们通过对 MPP 患儿血清细胞因子测定, 发现 MPP 患

儿血清 IL-4, IL-17, IL-36 及 INF- γ 水平在急性期较对照组均明显增高,在恢复期下降,且大叶性肺炎, >3 岁年龄组 MPP 患儿这四个细胞因子均明显增高。

刘贺临等^[6]发现 MPP 患儿血清 IL-4 水平急性期明显高于恢复期和健康对照组,与我们结果相同,但血清 INF- γ 水平在急性期、恢复期及对照组间差异无统计学意义, MPP 患儿急性期血清 IL-4/INF- γ 比值增高提示 Th2 细胞在 MPP 的免疫炎症中起主要作用。而左慧敏等^[13]发现, INF- γ 质量水平急性期较恢复期和对照组明显升高,说明急性期血清 INF- γ 水平对疾病的发展有重要提示作用。Th1 细胞分泌的细胞因子 INF- γ 增高激活 NK 细胞及 CD8 + T 细胞,增加对病原体的杀伤能力。而 IL-4 通过 B 淋巴细胞分泌 IgE,介导过敏反应,其水平增高在一定程度上可为机体的自我防御反应,以减轻 MP 所致的炎症反应,有利于机体增强抗炎效应、保护自身及清除病原,使机体的损害减少到最低。INF- γ 及 IL-4 的升高在一定程度上能反应 Th1 及 Th2 细胞的功能。但在 MP 感染免疫中,究竟哪类免疫反应起主导作用一直存在争论。IL-17 在肺炎支原体中的作用早在 2007 年就被报道,是 Th17 细胞分泌的细胞因子。王冬梅^[9]等发现 MPP 急性期 IL-17 水平明显高于恢复期和对照组,与我们结果相同,说明 IL-17 在急性期明显增加,参与 MPP 免疫应答反应。

大叶性肺炎患儿细胞因子较支气管肺炎患儿增高差异有统计学意义,一方面,与大叶性肺炎多见于大年龄组患儿,免疫功能相对发育完善,免疫应答反应较剧有关;另一方面,说明 MP 引起的大叶性肺炎本身炎性反应较剧,与大叶性肺炎患儿胸腔积液发生率高相符,同时也与本研究中 >3 岁患儿血清细胞因子相对增高相符合。

IL-36 与 MPP 的相关性既往无类似报道。有研究表明,吸烟、TNF- α 、IL-1 β , IL-17 等刺激下,支气管上皮细胞分泌 IL-36 增加^[14-15]。IL-36 可引起肺组织中的中性粒细胞及淋巴细胞数量增多,气道反应性增高及黏液分泌增加^[10],本研究中血清 IL-36 水平在急性期、大叶性肺炎、>3 岁患儿中明显增高,可能与 MPP 患儿血清 TNF- α 水平增高及 MP 对支气管上皮细胞刺激有关,但其具体作用机制仍需进一步研究。

综上所述,在 MPP 急性期、大叶性肺炎、>3 岁年龄组中 IL-4, IL-17, IL-36 及 INF- γ 明显增高,对病

情评估有一定指导意义,有助于进一步指导 MPP 的临床治疗。

参考文献

- [1] CLYDE WA, JR. Clinical overview of typical mycoplasma pneumoniae infections[J]. Clin Infect Dis, 1993, 17 Suppl 1: S32-36
- [2] WAITES KB. New concepts of mycoplasma pneumoniae infections in children[J]. Pediatr Pulmonol, 2003, 36(4): 267-278.
- [3] KUMAR S, KAPOOR S, SAIGAL SR, et al. Hemorrhagic encephalitis caused by mycoplasma pneumoniae in an 11-year-old boy: a rare case report [J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(3): 463-464.
- [4] PARK IH, CHOI DU Y, OH YK, et al. A case of acute myopericarditis associated with mycoplasma pneumoniae infection in a child [J]. Korean Circ J, 2012, 42(10): 709-713.
- [5] SIOMOU E, KOLLIOS KD, PAPADIMITRIOU P, et al. Acute nephritis and respiratory tract infection caused by mycoplasma pneumoniae: case report and review of the literature[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(12): 1103-1106.
- [6] 刘贺临, 王立锁, 郑申建, 等. 白细胞介素 2 和白细胞介素 6 在支原体肺炎患儿血清及诱导痰中表达及临床意义研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(8): 592-595.
- [7] 潘薇, 许忠, 郑百红. 肺炎支原体肺炎患儿急性期外周血 INF- γ IL-4 的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(5): 373-375.
- [8] KURAI D, NAKAGAKI K, WADA H, et al. Mycoplasma pneumoniae extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: implication for mycoplasmal pneumonia [J]. Inflammation, 2013, 36(2): 285-293.
- [9] 王冬梅, 姜采荣, 王茹, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清白介素-23/白介素-17 的表达[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(10): 933-936.
- [10] 张群威, 任志宏, 程力平, 等. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 IL-10/IL-17 表达与肺功能变化的相关性[J]. 安徽医药, 2016, 20(4): 762-763.
- [11] GABAY C, TOWNE JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(4): 645-652.
- [12] 张德凤, 张彦萍, 潘家华, 等. 儿童肺炎支原体肺炎 143 例临床分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(7): 1159-1162.
- [13] 左慧敏, 刘秀云, 江载芳. 白介素 8 白介素 10 及 γ -干扰素在肺炎支原体肺炎中的作用[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(4): 269-271.
- [14] PARSANEJAD R, FIELDS WR, STEICHEN TJ, et al. Distinct regulatory profiles of interleukins and chemokines in response to cigarette smoke condensate in normal human bronchial epithelial (NHBE) cells[J]. J Interferon Cytokine Res, 2008, 28(12): 703-712.
- [15] CHUSTZ RT, NAGARKAR DR, POPOSKI JA, et al. Regulation and function of the IL-1 family cytokine IL-1F9 in human bronchial epithelial cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(1): 145-153.

(收稿日期: 2017-02-24, 修回日期: 2018-11-04)