

肺炎支原体肺炎急性期患儿血清 Th1/Th2 类细胞因子水平变化及临床意义

孙立锋¹, 鞠云飞², 陈 星¹, 冯益真¹, 王金荣¹

(1 山东大学附属省立医院, 济南 250021; 2 山东省胸科医院)

摘要:目的 探讨肺炎支原体肺炎(MPP)急性期 Th1/Th2 类细胞因子免疫功能变化及其临床意义。方法 分别取 30 例急性期 MPP 患儿(MPP 组)及 25 例健康体检儿童(对照组)清晨空腹静脉血,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 及 TNF- α 浓度。结果 与对照组相比,MPP 组血清 IFN- γ 、IL-6 及 IL-10 水平明显升高($P < 0.05$),TNF- α 也有升高趋势($P > 0.05$),IL-2 和 IL-4 水平变化不明显($P > 0.05$)。结论 MPP 急性期患儿体内存在 T 淋巴细胞亚群失衡,主要以 Th1 型细胞介导的细胞免疫为主,为临床应用免疫调节剂提供了理论依据。

关键词:肺炎支原体肺炎;细胞因子;T 细胞亚群

中图分类号:R725.6 文献标志码:B 文章编号:1002-266X(2010)49-0049-02

肺炎支原体肺炎(MPP)是非典型肺炎中最常见的类型,其发病率呈逐年升高趋势,已经成为社区获得性肺炎的重要组成部分。研究表明,其致病机制不仅与病原体直接损伤有关,还与免疫功能紊乱有关。为探讨 MPP 急性期患儿 Th1/Th2 类细胞因子免疫功能变化及其临床意义,我们进行了相关检测。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2009 年 2~12 月在山东大学附属省立医院儿科住院的 MPP 患儿(MPP 组)30 例,均符合《实用儿科学》第 7 版关于 MPP 的诊断标准。其中男 17 例、女 13 例,年龄 6 个月~12 岁、平均 5.2 岁。入选标准:①用微量颗粒凝集法检测血清 MP-IgM $> 1:160$,同时诱导痰中 MP-DNA 拷贝数 $> 10^3$ 数量级;②临床症状以发热、咳嗽为主;③肺部体征轻;④X 线胸片或肺部 CT 表现为支气管肺炎或间质性肺炎或大叶性肺炎单叶受累或肺不张单叶受累,伴胸腔积液者经治疗后自行吸收消失;⑤无

肺外损害表现;⑥患儿采血前未使用糖皮质激素及免疫调节剂治疗,入院前病史小于 1 周,且无支气管哮喘等免疫性疾病病史。同期选择本院健康体检儿童 25 例作为对照组,男 15 例、女 10 例,年龄 6 个月~11 岁、平均 5.6 岁。两组性别、年龄具有可比性。**1.2 方法** 采集受试者清晨空腹静脉血 3 ml,2 000 r/min 离心 5 min,留取血清,-70 °C 冰箱保存备检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清中 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 及 TNF- α 水平,操作步骤严格按照说明书进行,试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与对照组相比,MPP 组血清 IFN- γ 、IL-6、IL-10 水平明显升高($P < 0.05$)。见表 1。

3 讨论

表 1 MPP 患儿与健康儿童血清中各细胞因子表达水平 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF- α
对照组	25	4.38 \pm 1.12	2.64 \pm 1.08	2.12 \pm 0.77	4.41 \pm 2.89	4.88 \pm 1.28	2.92 \pm 0.58
MPP 组	30	7.45 \pm 2.93	2.43 \pm 0.60	2.42 \pm 1.38	8.76 \pm 4.26	7.90 \pm 2.84	3.27 \pm 0.95
t		2.658	0.481	0.556	2.435	2.465	1.108
P		0.015	0.635	0.583	0.024	0.024	0.280

MPP 是由肺炎支原体(MP)引起的呼吸道感染。MP 是一种介于病毒和细菌之间、能自行繁殖的微生物,是引起小儿下呼吸道感染的主要病原之一。到目前为止,MP 感染引起器官损伤的确切机

制尚不清楚,以往的研究认为有以下机制:①菌体尾段的 P-1 蛋白与气道上皮细胞相应受体结合,抑制纤毛运动,使气道分泌物积聚;②在气道黏膜表面生长,消耗依附细胞的营养物质,影响细胞代谢而使细

胞死亡;③产生过氧化物直接损伤上皮细胞后产生炎症细胞趋化因子,导致其在气道局部聚集;④诱导特异性 MP-IgE 的产生,引起 I 型变态反应;⑤由于 MP 细胞膜与红细胞及肾小球基底膜上皮等部位有交叉抗原,可引起交叉免疫反应而出现免疫性溶血、肾小球肾炎、脑炎及心肌损伤等多系统损害。近年来,国内外研究证实,免疫功能紊乱在其致病过程中起着重要作用。

现代研究证实,人体内 CD₄⁺T 细胞存在两个主要的功能性亚群,即 Th1 和 Th2 亚群。Th1 细胞通过分泌 IFN- γ 来激活 NK 细胞及 CD₈⁺T 细胞,主导细胞免疫反应;Th2 细胞通过分泌 IL-4 等细胞因子,主导体液免疫反应。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。本研究以 IFN- γ 代表 Th1 细胞功能,IL-4 代表 Th2 细胞功能,结果表明,MPP 急性期患儿血清中 IFN- γ 表达水平明显升高,而 IL-4 水平无明显变化,说明急性期免疫反应以 Th1 细胞主导的细胞免疫为主,与 Fonseca-Aten 及史瑞明等^[1,2]的研究结果一致,而与 Hassan 等^[3-5]的结果不同。以往的研究证明肺炎支原体可以寄生于细胞表面,也可以侵入细胞内^[6]。IFN- γ 水平升高可以活化 CD₈⁺T 细胞,增强对细胞内病原体的杀伤力,同时对自身组织也产生破坏作用。本研究证明不仅在重症 MPP 中细胞免疫反应增强,普通肺炎支原体肺炎中也存在这种现象。国外有研究显示,使 IL-12 敲除小鼠患 MPP 后,与正常小鼠相比,其肺组织炎症减轻,肺组织中病原体清除速度快,组织恢复时间缩短,肺泡灌洗液中 IFN- γ 浓度降低,IL-10 及 TNF- α 有下降趋势,而 IL-4、IL-5、IL-6 浓度无变化^[7]。而其另一项研究观察了用 IL-12 滴鼻治疗患 MPP 的实验鼠,发现其肺组织中病原体清除时间延长,气道高反应性加重^[8],这说明以 IFN- γ 为代表的细胞免疫在致病过程中起着主导的作用。

IL-10 主要由调节性 T 细胞 (Tr1) 分泌,也可由 T 细胞其他亚群 (Th0、Th1、Th2、Th3、CTL) 以及 B 细胞、单核—巨噬细胞、肥大细胞等产生,是一种具有免疫抑制作用的细胞因子。它不仅可抑制 IL-12 和 IFN- γ 的产生,还可抑制单核-巨噬细胞、NK 细胞和 Th2 细胞分泌细胞因子,使非特异性炎症蛋白 (IL-1、IL-6、TNF- α 等) 及 Th2 类细胞因子 (IL-4、IL-5 等) 合成减少,并可诱导 T 细胞对过敏原耐受,缩短嗜酸细胞存活时间及抑制 IgE 产生。因此,IL-10 被

看作一种保护性因子。本研究结果表明,MPP 急性期患儿血清 IL-10 水平明显升高,与文献报道一致^[9]。IL-6 是急性炎症反应中的重要细胞因子,B 细胞必须借助 IL-6 才能分泌 IgG、IgM 和 IgA,在体液免疫反应中起关键作用。本研究显示,IL-6 在 MPP 急性期明显升高,一方面可以通过刺激 T 细胞的分化,扩大炎症反应;另一方面可以导致保护性抗体及自身抗体的产生,除产生清除病原体的作用外,还可诱发自身免疫性疾病的发生^[9]。

综上所述,我们认为在 MPP 急性期,机体的免疫反应是以 Th1 细胞介导的细胞免疫主导,并且 IL-6 分泌增多,诱导自身抗体的产生,同时以 IL-10 升高为表现的炎症负反馈调节增强,以防出现严重的炎症反应。据此,在临床治疗过程中,可以依病情程度,在疾病急性期适当使用糖皮质激素或免疫调节剂来抑制/调节过强的免疫反应,为临床用药提供理论依据。

参考文献:

- [1] Fonseca-Aten M, Ríos AM, Mejías A, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces host-dependent pulmonary inflammation and airway obstruction in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32(3): 201-210.
- [2] 史瑞明,雷春莲,包瑛,等.肺炎支原体下呼吸道感染患儿外周血辅助性 T 细胞亚群 Th1/Th2 及 B 细胞的研究 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2003, 24(3): 234-236.
- [3] Hassan J, Irwin F, Dooley S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a pediatric population: Analysis of soluble immune markers as risk factors for asthma [J]. *Hum Immuno*, 2008, 69(12): 851-855.
- [4] 潘薇,许忠,郑百红.肺炎支原体肺炎患儿急性期外周血 IFN- γ 、IL-4 的变化 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(5): 373-375.
- [5] 侯安存,卢炎,抄莉,等.支原体肺炎患儿辅助性 T 淋巴细胞亚群 Th1/Th2 细胞状况 [J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(9): 652-656.
- [6] Chan ED, Welsh CH. Fulminant *mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *West J Med*, 1995, 162(2): 133-142.
- [7] Salvatore CM, Fonseca-Aten M, Katz-Gaynor K, et al. Respiratory tract infection with *mycoplasma pneumoniae* in interleukin-12 knockout mice results in improved bacterial clearance and reduced pulmonary inflammation [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(1): 236-242.
- [8] Salvatore CM, Fonseca-Aten M, Katz-Gaynor K, et al. Intranasal interleukin-12 therapy inhibits *mycoplasma pneumoniae* clearance and sustains airway obstruction in murine pneumonia [J]. *Infect Immun*, 2008, 76(2): 732-738.
- [9] 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.

(收稿日期:2010-10-23)