

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.016

难治性肺炎支原体肺炎患儿维生素 A、IL-6、IFN- γ 、IL-10 水平分析

岳敬卫, 王立军, 苏宁飞, 申亚伟

陕西省西安市儿童医院急诊科, 陕西西安 710003

摘要:目的 分析难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)患儿维生素 A(VitA)、白细胞介素(IL)-6、干扰素(IFN)- γ 、IL-10 水平。方法 选择 2018 年 2 月至 2019 年 3 月于该院就诊的 136 例肺炎支原体(MP)感染患儿(疾病组)作为研究对象,根据相关诊断标准将其分为普通肺炎支原体肺炎(普通 MPP)组(69 例)和 RMPP 组(67 例)。选取同期于该院体检的健康儿童 72 例作为对照组。收集患儿的临床资料,包括性别、年龄、热程以及肺部啰音、胸腔积液、肺外并发症和坏死性肺炎发生情况。测定并比较疾病组与对照组、普通 MPP 组与 RMPP 组血清 VitA、IL-10、IFN- γ 、IL-6 水平。分析不同水平 VitA 与 RMPP 患儿临床特征的关系。探讨 MPP 患儿临床维生素 A 缺乏(CVAD)与 IL-6、IFN- γ 、IL-10 的相关性。结果 疾病组血清 VitA、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。RMPP 组血清 VitA 水平明显低于普通 MPP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);RMPP 组血清 IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显高于普通 MPP 组($P < 0.05$)。VitA 水平与性别、年龄和热程无关($P > 0.05$);低 VitA 水平与 RMPP 患儿的肺部啰音、胸腔积液、肺外并发症和坏死性肺炎有关($P < 0.05$)。MPP 患儿 CVAD 与 IL-6、IL-10 和 IFN- γ 呈正相关($r = 0.381, 0.413, 0.393, P < 0.05$)。结论 临床应提高早期识别 RMPP 的能力,患儿若存在 CVAD,血清 IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显升高,提示存在发生 RMPP 的可能。

关键词:难治性肺炎支原体肺炎; 维生素 A; 白细胞介素-6; 干扰素- γ ; 白细胞介素-10

中图分类号:R725.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)06-0774-04

Analysis on vitamin A, IL-6, IFN- γ and IL-10 levels in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia

YUE Jingwei, WANG Lijun, Su Yufei, SHEN Yawei

Department of Emergency, Xi'an Municipal Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China

Abstract: Objective To analysis vitamin A (VitA), interleukin (IL)-6, interferon (IFN)- γ and IL-10 levels in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP). **Methods** One hundred and thirty-six children patients with MP in Xi'an Municipal Children's Hospital from February 2018 to March 2019 were selected as the study subjects and divided into the common MPP group ($n = 69$) and RMPP group ($n = 67$) according to the related diagnosis standard. The contemporaneous 72 children undergoing physical examination in the hospital were selected as the control group. The general clinical data were collected, including the gender, age, fever course, lung rales, pleural effusion, extrapulmonary complications, and pulmonary necrotic inflammation. The levels of serum VitA, IL-10, IFN- γ and IL-6 were detected and compared between the disease group and healthy control group, between the common MPP group and RMPP group. The effect of different levels of VitA on the clinical data of children patient with RMPP and the correlation between clinical VitA deficiency (CVAD) and IL-6, IFN- γ , IL-10 of MPP children patients were analyzed. **Results** The levels of serum VitA, IL-6, IL-10 and IFN- γ had statistical differences between the disease group and control group ($P < 0.05$). The level of serum VitA in the RMPP group was significantly lower than that in the common MPP group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum IL-6, IL-10, and IFN- γ in the RMPP group were significantly higher than those in the common MPP group ($P < 0.05$). There was no correlation between VitA levels and gender, age and fever course ($P > 0.05$); low VitA level in children patients with RMPP was closely correlated with the lung rales, pleural effusion, extrapulmonary complications, and pulmonary necrotic inflammation ($P < 0.05$). Clinical VitA deficiency (CVAD) in children patients with MPP was positively correlated with the levels of IL-6, IL-10 and IFN- γ ($r = 0.381, 0.413, 0.393, P < 0.05$).

Conclusion Clinic should elevate the ability for early identifying RMPP. If significant increase in CVAD, serum IL-6, IL-10 and IFN- γ levels exist, suggesting that RMPP may occur.

Key words: refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; vitamin A; interleukin-6; interferon- γ ; interleukin-10

肺炎支原体肺炎(MPP)是儿童常见的呼吸道疾病,占住院儿童社区获得性肺炎的 10%~40%^[1]。大部分患儿使用大环内酯类药物治疗后,症状明显改善。但是有些患儿经抗感染治疗超过 1 周,病情仍进行性发展,临床症状及胸部影像学表现进行性加重,甚至出现肺外并发症,被称为难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)^[2]。目前 RMPP 的发病机制尚未明确,有学者报道免疫功能紊乱可能是其致病因素。维生素 A(VitA)是体内免疫细胞增殖、功能活化的重要影响因素,能够通过促进免疫球蛋白的合成,调节机体的免疫功能^[3]。缺乏 VitA 时患者细胞免疫功能下降,更容易罹患严重的感染。因此,本研究对本科 67 例 RMPP 患儿临床资料进行分析,探讨 VitA 水平与 RMPP 的相关性及对免疫功能的影响,以期早期对 RMPP 进行预防和诊治,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 2 月至 2019 年 3 月于本院就诊的 136 例肺炎支原体(MP)感染患儿(疾病组)作为研究对象,根据各自诊断标准将其分为普通 MPP 组(69 例)和 RMPP 组(67 例)。MPP 诊断标准^[4]:临床症状和体征符合肺炎诊断,血清 MP IgM 检查阳性,血清 MP IgM 抗体滴度 $\geq 1:160$;RMPP 诊断标准^[5]:诊断明确的 MPP 患儿经大环内酯类药物治疗 1 周及以上临床症状无明显好转,患儿仍持续发热,病情重,而且合并严重的肺外并发症,病程常常大于 3 周。选取同期于本院体检的健康儿童 72 例作为对照组。普通 MPP 组中男 35 例,女 34 例;年龄 3~12 岁,平均(8.86 \pm 2.39)岁。RMPP 组中男 34 例,女 33 例;年龄 3~11 岁,平均(8.79 \pm 2.37)岁。对照组中男 36 例,女 36 例;年龄 3~13 岁,平均(8.91 \pm 2.51)岁。排除标准:(1)合并其他病原体感染;(2)2 个月内重复办理出入院;(3)合并血液系统疾病、肾病综合征、先天性免疫缺陷、先天性心脏病等严

重基础疾病;(4)合并肺部结核、慢性哮喘及肿瘤;(5)临床病历资料不全。普通 MPP 组、RMPP 组和对照组的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集患儿的临床资料,包括性别、年龄、热程,以及肺部啰音、胸腔积液、肺外并发症和坏死性肺炎发生情况。

1.2.2 检测方法 分别于清晨抽取患儿和对照儿童空腹静脉血 4 mL,用枸橼酸钠抗凝,3 000 r/min 离心 15 min,分装后超低温冰箱保存备用。取 2 mL 上清液采用高效液相色谱仪(德国奥普斯 APS80-16T)测定血清 VitA 水平,取 2 mL 上清液采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定白细胞介素(IL)-10、干扰素(IFN)- γ 、IL-6 水平(以色列 SAVYON 公司试剂盒)。血清 VitA 水平 0.70~2.56 μ mol/L 为正常;血清 VitA 水平 $<0.35 \mu$ mol/L 为临床维生素 A 缺乏(CVAD)。

1.3 观察指标 比较疾病组(普通 MPP 组+RMPP 组)与对照组血清 VitA、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平;比较普通 MPP 组和 RMPP 组血清 VitA、IL-6、IL-10、和 IFN- γ 水平;分析不同水平 VitA 与 RMPP 患儿临床特征的关系;分析 MPP 患儿 CVAD 与 IL-6、IL-10 和 IFN- γ 的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析 CVAD 与 IL-6、IL-10、IFN- γ 的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病组与对照组血清 VitA、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平比较 两组血清 VitA、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 疾病组与对照组 VitA、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VitA(μ mol/L)	IFN- γ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
疾病组	136	0.32 \pm 0.09	45.25 \pm 5.43	47.23 \pm 3.18	27.39 \pm 3.21
对照组	72	1.08 \pm 0.31	6.32 \pm 2.24	8.28 \pm 1.67	10.34 \pm 2.54
<i>t</i>		29.413	26.421	29.562	20.315
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 普通 MPP 组与 RMPP 组血清 VitA、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平比较 RMPP 组血清 VitA 水平明显低于普通 MPP 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$);

RMPP 组血清 IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显高于普通 MPP 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 普通 MPP 组与 RMPP 组血清 VitA、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VitA($\mu\text{mol/L}$)	IFN- γ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
RMPP 组	67	0.21 \pm 0.07	67.49 \pm 5.17	49.32 \pm 3.64	36.42 \pm 3.14
普通 MPP 组	69	0.31 \pm 0.09	39.28 \pm 5.35	32.54 \pm 3.14	21.42 \pm 4.08
t		23.42	25.31	16.58	19.43
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同 VitA 水平与 RMPP 患儿临床特征的关系 对正常 VitA 水平和低 VitA 水平的 RMPP 患儿临床资料进行单因素分析, 发现 VitA 水平与性别、年龄和热程无关 ($P > 0.05$); 低 VitA 水平与 RMPP 患儿的肺部啰音、胸腔积液、肺外并发症和坏死性肺炎有关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 VitA 水平与 RMPP 患儿临床特征的关系 (n)

项目	n	VitA		χ^2	P
		正常水平	低水平		
性别					
男	34	29	5	1.25	0.422
女	33	31	2		
年龄(岁)					
3~<6	32	28	4	1.63	0.391
6~11	35	30	5		
热程(d)					
≤ 3	28	19	9	0.91	0.324
> 3	39	27	12		
肺部啰音					
有	39	6	33	10.48	0.022
无	28	23	5		
胸腔积液					
有	41	8	33	12.29	0.028
无	26	19	7		
肺外并发症					
有	44	2	42	15.41	0.014
无	23	11	12		
坏死性肺炎					
有	18	1	19	15.58	0.013
无	49	20	27		

2.4 CVAD 与 IL-6、IL-10 和 IFN- γ 的相关性 MPP 患儿 CVAD 与 IL-6、IL-10 和 IFN- γ 呈正相关 ($r = 0.381, 0.413, 0.393, P < 0.05$)。

3 讨论

近年来, MPP 在学龄前儿童中的发病率不断升高, 在儿童社区获得性肺炎中可以达到 18.4%^[6]。其

中部分 MPP 患儿虽然早期使用大环内酯类药物治 疗, 但效果仍不佳, 高热难退, 临床症状和肺部体征逐渐加重, 进展为 RMPP。有学者认为, 机体免疫紊乱、存在混合感染及抗菌药物滥用导致 MP 耐药可能与 RMPP 的发生密切相关, 但有关 RMPP 影响因素的研究较为缺乏^[2]。

VitA 是一类可参与糖蛋白合成, 具有视黄醇生物活性的物质。视黄醇具有调节呼吸道上皮细胞正常功能, 促进其发育、成熟的作用^[7]。缺乏 VitA 的患儿呼吸道上皮黏膜往往发育欠佳, 易罹患呼吸道感染^[8]。另外 VitA 具有调节和维持机体正常免疫功能的作用, 其通过影响 T 细胞增殖、活化, 促进免疫球蛋白的合成, 从而调节机体的免疫功能^[9]。VitA 被学者一致认为是“抗感染维生素”, 通过调节呼吸道上皮细胞的代谢, 维持呼吸道黏膜清除有害病菌的作用, 另外它还可以通过调节细胞免疫与体液免疫起到协同抗感染作用。VitA 缺乏的 RMPP 患儿被证实呼吸道黏膜上皮遭到破坏, 防止感染的黏膜屏障受损, 导致病原微生物更易侵入终末呼吸道引起炎性反应^[10]。

本研究通过检测 MPP 患儿与健康儿童血清中的 VitA 水平发现, 疾病组患儿血清 VitA 水平明显低于健康儿童。通过对不同病情的 MPP 患儿血清 VitA 水平的比较, 证实 RMPP 组血清 VitA 水平明显低于普通 MPP 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。另外通过对发生 RMPP 的患儿临床资料进一步分析显示, 低 VitA 水平与 RMPP 患儿的肺部啰音、胸腔积液、肺外并发症和坏死性肺炎有关 ($P < 0.05$)。进一步说明缺乏 VitA 的患儿呼吸道黏膜抵抗力低, 氧化应激反应较弱, 机体免疫功能低下, 更容易发生 MPP, 甚至因病情加重导致 RMPP。VitA 缺乏的 RMPP 患儿由于发生呼吸道疾病后支气管上皮细胞修复所需要的 VitA 增加, 再加上胃肠道吸收 VitA 减少, 导致其更容易发生严重的肺内及肺外并发症, 甚至引起坏死性肺炎。

低 VitA 水平的患儿更容易发生 RMPP, 不仅和

呼吸道黏膜屏障被破坏、机体易感性增加有关,同时还和 VitA 缺乏影响机体的细胞免疫功能有关。有研究指出,免疫功能紊乱和失调是 RMPP 发生的主要原因。机体发生感染后,在免疫调节作用下,抗炎因子与促炎因子相互作用,通过产生 IL-6、IL-10、IFN- γ 等细胞因子清除病原体^[11]。本研究中,疾病组患儿血清 IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显高于对照组, RMPP 组血清 IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显高于普通 MPP 组。这说明免疫功能的紊乱在 RMPP 发生、发展中起到了至关重要的作用。另外通过对 MPP 患儿 CVAD 与 IL-6、IL-10 和 IFN- γ 的相关性进行分析发现, CVAD 与 IL-6、IL-10 和 IFN- γ 呈正相关,说明体内越缺乏 VitA, IL-6、IL-10 和 IFN- γ 细胞因子水平越高,患儿更容易发生 RMPP。

综上所述,临床医师应重视 MPP 患儿病情的进展与变化,提高早期诊治 RMPP 的能力。早诊断、早期给予激素干预可以明显提高 RMPP 的治愈率。因此,当医师遇到 MPP 患儿持续高热,存在 CVAD,血清 IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显升高时,若经大环内酯类抗菌药物治疗无效,病情迁延不愈,应注意发生 RMPP 的可能。

参考文献

[1] 唐露笑. 不同剂量糖皮质激素辅助治疗小儿难治性支原体肺炎合并肺外并发症的效果对比[J]. 中国当代医药, 2019, 26(5): 114-116.

[2] 樊彦青, 杨清华, 晨东平. 儿童难治性肺炎的早期识别与

(上接第 773 页)

儿科杂志, 2015, 17(9): 908-911.

[3] 鲍丽娟, 顾晓琼, 颜慕霞, 等. 广东地区儿童血红蛋白 H 病的临床和实验研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(5): 27-29.

[4] 屈艳霞, 陈桂兰, 唐盈, 等. 广州市非缺失型 α -地贫基因诊断和产前诊断结果分析[J]. 癌变·畸变·突变, 2016, 28(2): 145-148.

[5] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 27.

[6] 黄忠, 张新华, 阮丽明, 等. 6 000 对新婚夫妇非缺失型 α -地中海贫血检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(12): 1409-1410.

[7] 裴元元, 李高驰, 冉健, 等. 深圳地区两种类型的珠蛋白生成障碍性贫血的基因型及表型研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(14): 1981-1983.

[8] 张金云, 谭卫荷, 张丹, 等. 清远市城镇人群 α -地中海贫血的分子流行病学调查[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(31): 5139-5141.

[9] 陈咏珊, 周小玲, 何洁芙. 中山地区非缺失型 α -地中海贫

诊断[J]. 医学信息, 2019, 32(1): 64-66.

[3] 郭艳霞, 冯艳芳, 沈丹华, 等. 儿童普通及难治性支原体肺炎维生素 A 水平及免疫功能的临床分析[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(1): 23-26.

[4] 赵茜叶, 侍苏杰, 孙大权, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中半乳凝素-3 水平与细胞免疫的相关性[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 150-154.

[5] 任彦红, 陈丹, 张广超, 等. 血清 25 羟维生素 D、YKL-40 检测在诊治儿童难治性支原体肺炎中的临床意义[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(2): 121-126.

[6] 万姣, 江李莉, 索风涛, 等. 鼻咽抽吸物 MP-DNA 拷贝数与肺炎支原体肺炎临床表现的关系[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(2): 81-85.

[7] 王珊珊, 顾廉洁, 刘鸿, 等. 维生素 A 与维生素 D 辅助治疗儿童肺炎的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(2): 164-167.

[8] 戴宇卿, 丁丽, 陈越平, 等. 维生素 A 与新生儿肺炎、败血症及呼吸窘迫综合征的临床相关研究[J]. 当代医学, 2018, 24(7): 25-27.

[9] 李廷琪, 杨拴盈. 维生素 A 水平与儿童呼吸道感染性疾病的相关性研究[J]. 吉林医学, 2018, 39(1): 3-5.

[10] 王纯花, 王翠萍, 冯娇梅. 维生素 A 水平与儿童肺炎支原体感染的关系研究[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(10): 1551-1553.

[11] 董西慧, 朴梅花, 韩彤妍, 等. 早产儿维生素 A 水平及其相关因素[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(12): 874-881.

(收稿日期: 2019-05-24 修回日期: 2019-09-15)

血基因在高危人群中的筛查结果分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(27): 124-125.

[10] 姜碧, 钟鸣, 韦思似, 等. 东莞地区育龄人群 α 地中海贫血分子流行病学调查[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(7): 22-23.

[11] 张满娥, 黄文滨, 卢志华, 等. 574 例珠蛋白生成障碍性贫血阳性患者基因突变类型的回顾性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(19): 2892-2898.

[12] 梁亮, 陈治中, 谭春燕, 等. 广西地区各民族地中海贫血基因类型分析[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(9): 696-699.

[13] 陈淑芬, 峯淑莉, 宋春林, 等. 佛山地区非缺失型 α 地中海贫血基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(3): 17-22.

[14] LIN P C, CHANG T T, LIAO Y M, et al. Clinical features and genotypes of patients with hemoglobin H disease in Taiwan (China) [J]. Lab Med, 2019, 50(2): 168-173.

(收稿日期: 2019-04-08 修回日期: 2019-08-05)