

## 儿童支原体肺炎血清 IL-8、TNF- $\alpha$ 和 hs-CRP 的检测意义

王晓花\*, 张莉, 于莹

(南京医科大学附属南京市第一医院儿科, 江苏 南京 210006)

**[摘要]** 目的:检测不同程度支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)患儿血清白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )和超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)的动态变化,探讨其在 MPP 发病机制中的作用及临床意义。方法:收集 2009 年 1 月~2011 年 12 月南京医科大学附属南京医院儿科住院诊断明确的 MPP 患儿 60 例,其中重症 30 例,以同期 30 例体检的儿童作为正常对照组。采用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测患儿血清 IL-8 和 TNF- $\alpha$  的质量浓度,免疫比浊法测定血清 hs-CRP 的浓度,用单因素方差分析法比较患儿血清中 IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 在不同病期和轻、重症中的表达水平。结果:MPP 患儿血清 IL-8、TNF- $\alpha$  水平在急性期和恢复期均明显高于正常对照组( $P < 0.01$ ),且重症组显著高于轻症组( $P < 0.01$ );急性期重症组 hs-CRP 水平高于轻症组及正常对照组( $P < 0.01$ ),而在恢复期,hs-CRP 水平下降,MPP 患儿与正常对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 在小儿 MPP 的发病过程中发挥重要作用,动态监测患者血清 IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平变化对 MPP 的病情监测及治疗有重要的指导意义。

**[关键词]** 支原体肺炎;儿童;白细胞介素-8;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;超敏 C 反应蛋白

**[中图分类号]** R563.15

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)07-969-04

## Determination of serum levels of IL-8, TNF- $\alpha$ and hs-CRP in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia

WANG Xiao-hua\*, ZHANG Li, YU Ying

(Department of Pediatrics, Nanjing First Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the changes of inflammatory cytokines interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in children in different phases of mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods:** Sixty children with MPP and thirty healthy children were recruited from January 2009 to December 2011 in Nanjing Hospital Affiliated to NJMU. The mass concentration of the IL-8 and TNF- $\alpha$  was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), the concentration of hs-CRP was measured by immune turbidimetry. The serum levels of the IL-8, TNF- $\alpha$  and hs-CRP were compared in different phases and stages with one-way analysis of variance (one-way ANOVA). **Results:** The serum levels of the IL-8 and TNF- $\alpha$  in the children with MPP in both acute stage and convalescence stage were significantly higher than normal control ( $P < 0.01$ ). The levels of IL-8 and TNF- $\alpha$  in the severe cases were higher than those in the mild cases ( $P < 0.01$ ). The level of the hs-CRP in the severe cases was higher than those in the mild cases and normal control in acute stage ( $P < 0.01$ ). While there was no significant difference in the level of hs-CRP among three groups in convalescence stage ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Inflammatory cytokines of IL-8, TNF- $\alpha$  and hs-CRP play important roles in the pathogenesis of MPP. They can be used as monitoring indicators to reflect the severity of pneumonia.

**[Key words]** mycoplasma pneumonic pneumonia; child; interleukin-8; tumor necrosis factor alpha; high-sensitivity C-reactive protein

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(7): 969-972]

**[基金项目]** 南京医科大学科技发展基金(2010NJMU049)

\*通讯作者, E-mail: xhwang\_80@163.com

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是儿童呼吸道感染的常见病原体之一,被认为是导致社区获得性肺炎的第三位病原体<sup>[1]</sup>。一般支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)病情较

轻,但近年来发现患重症MPP的儿童不断增加,其病情重,进展快,治疗效果欠佳,累及多个脏器。因此,早期识别及合理治疗重症MPP成为研究的热点。目前MPP的发病机制尚不明确。大量研究认为MP既是感染原,又是免疫原。MP感染激活免疫系统,产生多种细胞因子及体液因子对机体造成损伤,强烈的免疫反应可致重症MPP<sup>[2-3]</sup>。本研究观察不同程度MPP患儿不同病期血清细胞因子白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha,TNF- $\alpha$ )和超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)水平变化,初步探讨其在诊治MPP中的作用,为判断病情及合理治疗提供理论依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选择2009年1月~2011年12月在南京医科大学附属南京医院儿科住院,诊断明确的MPP患儿60例为研究对象,年龄8个月~14岁,平均年龄(6.66 $\pm$ 3.06)岁,男30例,女30例。MP诊断标准参见参考文献[4],所有患儿血清MP抗体MP-Ab IgM滴度 $\geq$ 1:80,病毒检测阴性,痰培养阴性。患儿分轻症组和重症组:轻症组30例,具有一般MPP的表现,即高热、顽固剧烈咳嗽、肺部体征少、无需吸氧及其他辅助呼吸治疗、无其他组织及器官功能受损;重症组30例,除了一般MPP的临床表现外,还有以下表现之一<sup>[5]</sup>:①坏死性肺炎表现;②肺大叶实变伴中至大量胸腔积液;③影响呼吸功能或合并其他系统功能障碍;④合并闭塞性支气管炎;⑤合并全身炎症反应综合征;⑥起病急、症状重、肺大叶实变,对单一大环内酯类抗生素治疗反应不佳。

所有患儿病程分为2期。急性期:未经大环内酯类药物、皮质激素及免疫抑制剂治疗。恢复期:所有确诊的MPP患儿予阿奇霉素10 mg/(kg·d),每天1次静滴治疗,连用3 d停药4 d为1个疗程,病情好转后改为同等剂量阿奇霉素口服序贯治疗,总疗程2~3周;同时,予以对症治疗,包括雾化、平喘、止咳化痰等,部分重症MPP患儿加用糖皮质激素治疗3~5 d。恢复期为经过治疗,患者临床症状及体征消失或者明显减轻,但MP抗体滴度未降至正常。

同期门诊体检的健康儿童30例为正常对照组,其中男15例,女15例,年龄6个月~14岁,平均(6.48 $\pm$ 2.73)岁,身体健康,近来无感染存在。所有

病例组及对照组儿童均无过敏性疾病和免疫性疾病史,无长期使用皮质激素及免疫抑制剂史。病例组与对照组儿童年龄和性别差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 不同程度MPP患儿临床资料比较

对60例MPP患儿的临床资料进行回顾性分析,比较轻症组和重症组MPP患儿年龄、性别、发病至确诊时间、总发热时间、住院时间。

#### 1.2.2 血清IL-8、TNF- $\alpha$ 和hs-CRP的测定

MPP组患儿分别在入院第2天(急性期)、恢复期,正常对照组儿童在体检当天空腹抽取静脉血2 ml,以3 000 r/min的速度离心5 min,分离血清,-20℃冰箱保存待测。利用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA法)检测各组血清中IL-8、TNF- $\alpha$ 的浓度。人细胞因子IL-8及TNF- $\alpha$ 检测试剂盒购于美国Mega公司,测定方法严格按照说明书进行操作,根据吸光度值及标准曲线计算出各细胞因子的含量。采用乳胶免疫比浊法测定Hs-CRP水平。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS18.0统计软件进行分析,各组数据检验前均进行方差齐性和正态分布检验,数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两均数比较采用 $q$ 检验,两组资料比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料比较用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 轻、重症MPP患儿临床资料比较

轻症组共30例,男16例,女14例,平均年龄(6.52 $\pm$ 3.10)岁;重症组30例,男14例,女16例,平均年龄(6.80 $\pm$ 3.05)岁。年龄及性别在两组间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。重症组患儿从发病到入院时间、总发热时间及住院时间均明显长于轻症组( $P < 0.01$ ,表1)。

### 2.2 不同病期MPP患儿和正常对照组儿童血清IL-8、TNF- $\alpha$ 和hs-CRP质量浓度比较

急性期MPP患儿血清IL-8、TNF- $\alpha$ 和hs-CRP浓度均高于正常对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );恢复期患儿血清IL-8及TNF- $\alpha$ 浓度较急性期明显下降( $P < 0.01$ ),但仍高于正常对照组( $P < 0.01$ );而血清hs-CRP浓度下降明显,与正常对照组比较,差异无显著性( $P > 0.05$ ,表2)。

表 1 轻重症 MPP 患儿临床资料比较

Table 1 Comparison of the clinical features between the mild cases and severe cases of MPP

| 组别  | n  | 年龄(岁)           | 发病至入院时间(d)       | 总发热时间(d)          | 住院时间(d)           |
|-----|----|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 轻症组 | 30 | 6.52 $\pm$ 3.10 | 8.56 $\pm$ 3.14  | 8.33 $\pm$ 3.05   | 10.50 $\pm$ 3.33  |
| 重症组 | 30 | 6.80 $\pm$ 3.05 | 6.20 $\pm$ 2.56* | 12.55 $\pm$ 4.23* | 14.02 $\pm$ 5.80* |

与轻症组比较,\* $P < 0.01$ 。

表 2 不同病期 MPP 患儿和对照组儿童血清 IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 质量浓度比较

Table 2 Comparison of the levels of IL-8, TNF- $\alpha$  and hs-CRP between the children in different stages of MPP and normal control ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | hs-CRP(mg/L)      | IL-8(ng/ml)       | TNF- $\alpha$ (ng/ml) |
|--------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| MPP 患儿 |                   |                   |                       |
| 急性期    | 13.58 $\pm$ 7.34* | 1.52 $\pm$ 0.58*  | 0.48 $\pm$ 0.23*      |
| 恢复期    | 7.88 $\pm$ 3.23#  | 1.03 $\pm$ 0.32** | 0.36 $\pm$ 0.26**     |
| 对照组    | 6.75 $\pm$ 2.06   | 0.61 $\pm$ 0.36   | 0.22 $\pm$ 0.09       |

与对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与急性期比较,\*\* $P < 0.01$ 。

### 2.3 轻、重症 MPP 患儿血清 IL-8、TNF- $\alpha$ 和 hs-CRP 质量浓度比较

急性期重症组患儿血清 IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 浓度均显著高于轻症组( $P < 0.01$ );恢复期重症组患儿血清 IL-8、TNF- $\alpha$  浓度仍显著高于轻症组 ( $P < 0.01$ ),而重症组 hs-CRP 的浓度与轻症组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 3)。

表 3 轻重症 MPP 患儿血清 IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 质量浓度比较

Table 3 Comparison of the levels of IL-8, TNF- $\alpha$  and hs-CRP between the mild cases and severe cases of MPP ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | hs-CRP(mg/L)      | IL-8(ng/ml)      | TNF- $\alpha$ (ng/ml) |
|-----|-------------------|------------------|-----------------------|
| 急性期 |                   |                  |                       |
| 重症组 | 17.56 $\pm$ 9.21* | 1.81 $\pm$ 0.69* | 0.62 $\pm$ 0.21*      |
| 轻症组 | 9.60 $\pm$ 4.55   | 1.23 $\pm$ 0.48  | 0.34 $\pm$ 0.25       |
| 恢复期 |                   |                  |                       |
| 重症组 | 8.02 $\pm$ 3.12   | 1.31 $\pm$ 0.62* | 0.46 $\pm$ 0.28*      |
| 轻症组 | 7.74 $\pm$ 3.45   | 0.75 $\pm$ 0.24  | 0.26 $\pm$ 0.17       |

与轻症组比较,\* $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

MP 是介于细菌和病毒之间的一种无细胞壁非典型微生物,主要通过人与人之间呼吸道飞沫传播,是各年龄段儿童急性上、下呼吸道感染的常见病原体。国内 10%~30%的社区获得性肺炎是由 MP 感染所致,国外有文献报道为 9.6%~66.7%,且呈逐年增高趋势<sup>[6-7]</sup>。MPP 大多病情轻微,但越来越多的研究发现一些患儿即使合理使用了大环内酯类抗

生素治疗,病情仍会进展,并且累及多个肺外器官受损,导致重症肺炎,并且可遗留肺不张、支气管扩张、闭塞性支气管炎等<sup>[8-9]</sup>。重症 MPP 临床特点表现为起病急、进展快、病程迁延,重要征象之一是持续高热。本研究示重症 MPP 患儿发病至入院时间、发热持续时间及住院时间显著长于轻症者,符合重症 MPP 临床特点。MP 本身作为感染原引起机体炎症反应外,还可刺激机体一系列细胞因子如 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等明显升高,这样的免疫反应是引起持续发热、胸膜反应、胸腔积液、肺外损伤、全身炎症反应综合征等重症表现的基础<sup>[10-11]</sup>。本研究显示 MPP 患儿血清 IL-8、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 浓度较健康对照组明显升高,且重症 MPP 患儿高于轻症患儿,说明这些细胞因子及炎症蛋白在儿童 MPP 及重症 MPP 的发生发展中起着重要的作用。

TNF- $\alpha$  是由单核巨噬细胞产生的一种具有重要生物活性的前炎症因子,是免疫调节中的重要组成部分,具有双重生物学功能<sup>[12]</sup>。正常情况下,体内 TNF- $\alpha$  浓度较低,若浓度明显升高,则既能增加炎症反应,增加微血管壁的通透性,具有诱导中性粒细胞趋化和局部浸润作用,又能刺激淋巴细胞和单核巨噬细胞分泌多种细胞因子和炎症介质,参与重症肺炎所导致的肺损伤<sup>[13]</sup>。同时,TNF- $\alpha$  具有明显促进 IL-8 的致炎作用。IL-8 是一种重要的白细胞趋化因子,趋化白细胞至炎性反应部位,因此加重了炎性反应。王宝西等<sup>[14]</sup>研究发现,TNF- $\alpha$  和 IL-8 在 MP 感染后中性粒细胞浸润至肺部及胸膜渗出和持续肺纤维化中起重要作用,并与气道高反应性有关。本研究亦显示,重症 MPP 患儿血清 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平高于轻症 MPP 患儿及对照组儿童,且差异有统计学意义,提示 TNF- $\alpha$  和 IL-8 参与了 MPP 的发生发展,且与疾病的严重程度密切相关。恢复期,随着炎症的控制,MPP 患儿血清 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平较急性期下降,但仍高于正常对照组( $P < 0.01$ ),该结果提示,恢复期虽然患儿临床症状及体征缓解,但机体仍存在炎症反应,这与 MP 感染的细胞免疫有一定关系,也可能与治疗疗程不足有关。恢复期重症 MPP 组血清 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平仍高于轻症组,

表明病情越重,急性期血清 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平越高,治疗后下降速度越慢。所以,重症 MPP 治疗时间长于轻症者。目前,MPP 的治疗疗程缺乏统一的标准,是否可以动态监测患儿血清 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平来确定疗程有待进一步研究。

hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,在感染性疾病的早期诊断及鉴别诊断中发挥重要作用。机体受到感染后,肝脏快速合成 hs-CRP,然后激活补体、增强白细胞的吞噬能力,刺激淋巴细胞或单核-巨噬细胞系统。由于其能与炎症同步变化,升高程度与感染程度呈正相关,并且不受年龄、性别、机体免疫功能以及抗炎治疗的影响,被认为是反映炎症、感染以及疗效的标准<sup>[15]</sup>。虽然 hs-CRP 升高多见于细菌感染,但本研究病例组均为痰培养阴性,可排除细菌感染。研究结果显示,与正常对照组相比,MPP 患儿急性期血清 hs-CRP 水平明显升高,且重症组高于轻症组,说明机体在 MP 感染后,能产生大量的 hs-CRP,引发了类似于 IgG 和补体的调理作用,诱导组织因子的促凝活性,促进巨噬细胞的吞噬作用,在机体的应激反应中起着重要的调节作用。恢复期,随着炎症控制,MPP 组患儿血清 hs-CRP 浓度明显低于急性期,与正常对照组比较差异无统计学意义。因此,早期检测 MPP 患儿血清 hs-CRP 水平,对于病情严重程度评估有重要的指导意义。

综上所述,重症 MPP 病情重、起病急、进展快、病程长。早期检测 MPP 患儿血清 IL-8、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 的水平,可作为监测肺炎严重程度的指标,可早期鉴别重症 MPP。同时,动态检测血清 IL-8、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平有望为确定 MPP 治疗疗程提供依据。

[参考文献]

[1] Lee KY, Youn YS, Lee JW, et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia, bacterial pneumonia and viral pneumonia [J]. J Pediatr, 2010, 86(6):448-450  
 [2] Hassan J, Irwin F, Dooley S. Mycoplasma pneumoniae infection in a pediatric population: Analysis of soluble immune markers as risk factors for asthma [J]. Hum Im-

munol, 2008, 69(12):851-855  
 [3] 陈良东,周建波,张廷. 肺炎支原体肺炎患儿 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 及 T 细胞亚群变化意义 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(9):1374-1375  
 [4] 胡亚美,江载芳,诸福棠. 实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1204-1205  
 [5] 赵顺英,马云,张桂芳,等. 儿童重症肺炎支原体肺炎 11 例临床分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(7): 414-416  
 [6] Youn YS, Lee KY. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Korean J Pediatr, 2012, 55(2):42-47  
 [7] 王晓卫,钟天鹰,岳玉林,等. 2008~2010 年南京及周边地区儿童肺炎支原体感染情况分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(10):1463-1465  
 [8] 顾亚明,张冬玲,马业耕. 肺炎支原体肺外损伤 101 例特征分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2007, 27(3):278-279  
 [9] 俞珍惜,刘秀云,彭芸,等. 儿童重症肺炎支原体肺炎的临床特点及预后 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(8): 715-719  
 [10] Lee KY. Pediatric respiratory infections by Mycoplasma pneumoniae [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2008, 6(4):509-521  
 [11] 左慧敏,刘秀云,江载芳. 白介素 8 白介素 10 及  $\gamma$ -干扰素在肺炎支原体肺炎中的作用 [J]. 中国实用儿科临床杂志, 2008, 23(4):269-271  
 [12] 余峰,崔敏娴,姚冬莉,等. 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  
 [13] 杨淑荣,鹿欣玫. 儿童重症肺炎血清 TNF- $\alpha$  及 sICAM-1 水平的变化及临床意义 [J]. 中华保健医学杂志, 2010, 12(3):205-207  
 [14] 王宝西,扬敏,李武军. IL-8、TNF- $\alpha$  在小儿肺炎支原体感染性肺炎中作用 [J]. 临床儿科杂志, 2004, 22(4):227-229  
 [15] Bauer S, Lamy O. Role of C-reactive protein in the diagnosis, prognosis and follow-up of community-acquired pneumonia [J]. Rev Med Suisse, 2010, 6(269):2068-2070, 2072-2073

[收稿日期] 2012-03-12