

肺炎链球菌重症肺炎患儿血清超敏C反应蛋白、TNF- α 、IL-6以及免疫球蛋白水平研究

杨力夫, 蔡晶娟, 周晓玲, 罗艳, 余春丽

[摘要] **目的** 探讨肺炎链球菌重症肺炎患儿血清超敏C反应蛋白(hypersensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、TNF- α 、IL-6以及免疫球蛋白等水平的变化及其临床意义。**方法** 选择2017年3月—2019年3月来我院就诊的39例肺炎链球菌重症肺炎患儿(肺炎组)及同期35例健康体检儿童(对照组)为研究对象,检测所有儿童hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IgM、IgA及IgG等水平的变化。**结果** 肺炎组急性期hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平、IgA及IgG水平均明显高于对照组,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05);肺炎组恢复期hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平均明显低于急性期,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 本组资料显示检测血清hs-CRP、TNF- α 、IgM、IgA及IgG水平及IL-6对肺炎链球菌重症肺炎患儿的临床诊断具有重要意义。

[关键词] 肺炎链球菌重症肺炎;免疫球蛋白;超敏C反应蛋白;TNF- α ;IL-6

[中国图书资料分类号] R857.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)04-0346-03

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.04.016

Serum levels of hypersensitive C-reactive protein, TNF- α , IL-6 and immunoglobulin in children with severe pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*

YANG Li-fu, CAI Jing-juan, ZHOU Xiao-ling, LUO Yan, YU Chun-li

Department of Pediatrics, Chengdu Children's Specialist Hospital, 610000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), TNF- α and IL-6 levels in children with severe pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* and their clinical significance. **Methods** Thirty-nine children with severe pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* who were admitted in our hospital from March 2017 to March 2019 were selected as pneumonia group, and 35 children who received physical examination during the same period were selected as control group. The changes of serum levels of hs-CRP, TNF- α , IL-6, IgM, IgA and IgG were detected in all children. **Results** The levels of hs-CRP, TNF- α , IL-6, IgA and IgG in the pneumonia group at acute phase were obviously higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 in the pneumonia group at recovery phase were significantly lower than those at acute phase, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The detection of serum hs-CRP, TNF- α , IgM, IgA and IgG levels is of great significance for clinical diagnosis of severe pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* in children.

[Key words] severe pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*; immunoglobulin; hypersensitive C-reactive protein; TNF- α ; IL-6

肺炎链球菌是导致肺炎、菌血症、中耳炎等侵袭性及非侵袭性疾病的主要致病菌之一,又是整个儿童时期引起小儿呼吸道感染的首要病原菌。肺炎链球菌重症肺炎的一般临床症状为高热、寒战、咳嗽、血痰及胸痛等。中国小儿肺炎链球菌重症肺炎发病率及病死率近年来逐步增加,给临床早期诊断和治疗带来一定难度^[1-2]。肺炎链球菌感染的发生发展与机体免疫防御机制的过度激活、炎性细胞因子过度表达有关。CRP是人体血浆中的一种正常蛋白组分,含量甚微。当组织损伤或炎症发生时,CRP在肝脏的合成和分解率增加,血清中的CRP浓度会显著上升,是一种急性时相的反应物。在临床上,CRP浓度的测定非常有助于炎症和感染的检测,是最敏感的炎症指标之一。超敏C反应蛋白(hypersensitivity C-reactive

protein, hs-CRP)是临床实验室采用了超敏感检测技术,能准确的检测低浓度CRP,提高试验的灵敏度和准确度,是区分低水平炎症状态的灵敏指标。TNF- α 与IL-6是肺炎链球菌重症肺炎时炎症细胞早期释放的因子,也是患儿机体维持内部稳态、抵御各种病原体的重要免疫调节因子,可诱发微循环与血管内皮等发生一系列病理改变^[3]。此外,T淋巴细胞不仅是机体免疫反应细胞,还是重要的免疫调节细胞,可根据其分泌的免疫球蛋白水平来判断患儿的病情^[4]。本文旨在探讨肺炎链球菌重症肺炎患儿血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6、免疫球蛋白表达变化及其临床意义。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2017年3月—2019年3月成都儿童专科医院收治的39例肺炎链球菌重症肺炎患

[作者单位] 610000,成都儿童专科医院儿内科(杨力夫、蔡晶娟、周晓玲、罗艳、余春丽)

儿(肺炎组)为研究对象,选择同期35例健康体检儿童为对照组。39例肺炎链球菌重症肺炎患儿均符合《儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009年版)》^[5]中诊断标准,且经病原学检查证实为肺炎链球菌感染。其中肺炎组男21例,女18例;年龄7个月~5岁,平均(3.29±0.46)岁,病程3~6d,平均(4.13±0.58)d;对照组男19例,女16例;年龄6个月~6岁,平均(3.59±0.48)岁。2组性别、年龄均衡。所有儿童监护人同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准同意。

1.2 观察指标 抽取肺炎组患儿入院当天(急性期)的静脉血4ml及治疗10~15d后(恢复期)的静脉血4ml,取体检时健康儿童的静脉血4ml,经离心处理后,置于-10℃环境中待检。

1.3 仪器 采用美国Dade-beh-ring公司提供的BN100型自动特定蛋白分析仪检测入组受试儿童IgM、IgA及IgG水平;采用ELISA法检测血清hs-CRP、TNF-α及IL-6等水平,试剂盒均购于上海天呈科技有限公司,检测过程严格按照试剂盒使用说明进行操作。

1.4 统计学处理 用SPSS 19.0软件处理数据,计量资料呈正态分布,用 $\bar{x}±s$ 表示,2组间比较采用成组t检验(组间方差齐),组内比较采用自身配对t检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平比较 肺炎组hs-CRP、TNF-α及IL-6水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。

表1 2组血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平比较($\bar{x}±s$)
Table 1 Comparison of serum hs-CRP, TNF-α and IL-6 levels between 2 groups($\bar{x}±s$)

组别	n	hs-CRP(μg/L)	TNF-α(pg/ml)	IL-6(pg/ml)
肺炎组	39	16.38±2.71	26.19±3.52	97.78±10.26
对照组	35	1.03±0.25	7.72±0.86	9.87±1.42
t值		35.234	30.224	50.226
P值		0.000	0.000	0.000

2.2 2组免疫球蛋白水平比较 肺炎组与对照组IgM水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而IgA及IgG水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表2。

2.3 肺炎组在不同病期血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平变化 肺炎组恢复期hs-CRP、TNF-α及IL-6水平均明显低于急性期,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表3。

表2 2组免疫球蛋白水平比较($\bar{x}±s$, g/L)

Table 2 Comparison of immunoglobulin levels between 2 groups($\bar{x}±s$, g/L)

组别	n	IgA	IgG	IgM
肺炎组	39	1.26±0.24	9.79±1.36	1.35±0.26
对照组	35	0.57±0.06	6.59±0.75	1.31±0.30
t值		16.540	12.333	0.614
P值		0.000	0.000	0.541

表3 肺炎组在不同病期血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平变化($\bar{x}±s$)

Table 3 Changes of serum hs-CRP, TNF-α and IL-6 levels in children with severe pneumonia at different stages($\bar{x}±s$)

组别	n	hs-CRP(μg/L)	TNF-α(pg/ml)	IL-6(pg/ml)
急性期	39	16.38±2.71	26.19±3.52	97.78±10.26
恢复期	39	5.28±0.67	9.34±1.92	14.24±2.15
差值d		11.10±2.04	16.85±1.60	83.54±8.11
t值		23.579	25.150	47.218
P值		0.000	0.000	0.000

3 讨 论

肺炎链球菌是患儿体内鼻咽部的一种机会性致病菌,在患儿体内处于免疫力低或不合理应用抗菌药物的状况下,通过突破机体保护屏障,侵入患儿呼吸道,最终导致肺炎链球菌重症肺炎。患儿呼吸系统生理解剖特点及免疫系统尚未发育完善,从而造成肺炎链球菌重症肺炎的发生^[6]。发生重症肺炎时又常伴有严重并发症,严重影响患儿的身体健康及生命安全。

本研究发现,肺炎链球菌重症肺炎患儿血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平均明显高于健康儿童,同时在恢复期hs-CRP、TNF-α及IL-6水平均明显低于急性期。这是由于各种炎症细胞被大量激活,促进了炎症细胞因子相互作用从而导致了患儿病情加重^[7]。TNF-α是机体内炎症介质的合成及释放的一种重要促炎性细胞因子,具有广泛生物学活性,通过中性粒细胞在肺内的聚集,与机体内多种生理反应密切相关,在肺炎链球菌重症肺炎患儿检测中具有重要的诊断意义^[8]。IL-6与TNF-α相同,都具有免疫调节等广泛的生物学活性,且还具有催化以及放大炎症反应的作用,它是由活化的T细胞及纤维细胞产生的一种关键细胞因子,IL-6在机体内表达水平高低可反映组织细胞发生受损的严重程度,是检测肺炎链球菌重症肺炎患儿的有效指标^[9]。hs-CRP是由肝细胞合成,可与体内多种细胞结合,还可作用于钙离子与核酸结合^[10],由此聚合激活补体系统,导致免疫调节和吞噬作用,从而引起患儿体内发生炎症反应。故在患儿受到创伤、感染、手术、肿瘤等情况下,其水平迅速升高^[10-11]。因此,hs-CRP可作为检

(下转第351页)

综上所述,深板层角膜移植术后应用更昔洛韦滴眼液可提高单纯疱疹性病毒感染治疗疗效,有效改善患者视力,不良反应少,且可有效降低机体炎性反应损伤,优于阿昔洛韦。但是本研究尚未发现2种药物远期疗效的差异,尚待进一步延长随访时间来证实。

【参考文献】

[1] 肖丽.深板层角膜移植术治疗病毒性角膜炎疗效观察[J].国际眼科杂志,2014,14(8):1506-1507.
 [2] 李素霞,王敬亭,江音,等.深板层角膜移植联合抗病毒药物治疗严重基质坏死型单纯疱疹病毒性角膜炎的临床观察[J].中华眼科杂志,2018,54(2):97-104.
 [3] Srirampur A, Katta KR. Closure of microperforation during deep anterior lamellar keratoplasty with a corneal tissue fragment [J]. Oman J Ophthalmol, 2019, 12(2):138-140.
 [4] Scoria V, De Luca V, Lucisano A, et al. Comparison of corneal densitometry between big-bubble and visco-bubble deep anterior lamellar keratoplasty [J]. Br J Ophthalmol, 2019, pii: bjophthalmol-2018-313509.
 [5] 张宏艳.更昔洛韦对病毒性角膜炎患者免疫调节与泪膜稳定性的影响研究[J].实用医院临床杂志,2017,14(6):226-228.
 [6] 万金兰.更昔洛韦眼用凝胶联合脾氨肽治疗上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎[J].国际眼科杂志,2018,18(11):2064-2066.
 [7] 赵佳玮.深板层角膜移植术治疗圆锥角膜的术后视力相关因素分析[D].温州:温州医科大学,2016.
 [8] Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, et al. The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal

endotheliitis [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(2):114-119.
 [9] 黄海东,陈冬,杨月丽,等.炎琥宁联合更昔洛韦对单纯疱疹病毒性角膜炎患者血清和泪液中抗氧化指标的影响[J].解放军预防医学杂志,2018,36(4):465-468,479.
 [10] Kaufman HE, Haw WH. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis [J]. Curr Eye Res, 2012, 37(7):654-660.
 [11] 刘瑄.氟米龙联合更昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎的临床观察[J].中国药房,2016,(6):771-773.
 [12] Waduthantri S, Zhou L, Chee SP. Intra-cameral level of ganciclovir gel, 0.15% following topical application for cytomegalovirus anterior segment infection: a pilot study [J]. PLoS One, 2018, 13(1):e0191850.
 [13] Okumura N, Tanaka T, Fukui Y, et al. Stability, safety, and pharmacokinetics of ganciclovir eye drops prepared from ganciclovir for intravenous infusion [J]. Jpn J Ophthalmol, 2019, 63(3):289-296.
 [14] Wang X, Wang L, Wu N, et al. Clinical efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis and treatment of recurrent herpes simplex keratitis [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(1):46-50.
 [15] 胡益山,金艳华,童耿民.更昔洛韦在病毒性角膜炎中的疗效及对患者血清相关指标的影响[J].中国医师杂志,2015,(3):383-386.
 [16] 张启明.更昔洛韦治疗病毒性角膜炎的疗效及对血清炎症因子的影响[J].国际眼科杂志,2019,19(3):376-379.
 [17] 李锐,刘钊臣,袁慧敏,等.阿昔洛韦联合贝复舒治疗单疱病毒性角膜炎临床疗效及对血清炎症因子(TNF- α 、IL-8、IL-6)的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(2):51-54.

(2019-06-05 收稿 2019-08-12 修回)

(本文编辑 张云辉)

(上接第347页)

测肺炎链球菌重症肺炎患儿的灵敏检测指标,血清hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平为临床治疗肺炎链球菌重症肺炎提供了诊断思路。

免疫球蛋白是介导机体体液免疫的主要抗体,血清IgA、IgG、IgM水平可反映机体抵抗能力^[11]。本研究结果发现,相比健康体检者而言,肺炎链球菌重症肺炎患儿IgA及IgG水平均显著升高。IgG针对蛋白质多肽抗原产生免疫应答,因此当IgG缺陷时则会使患儿呼吸道发生病毒、肺炎链球菌等感染。IgA主要对多糖抗原应答^[13],产生抗菌荚膜多糖抗体^[12]。本研究结果显示,肺炎链球菌重症肺炎患儿IgA及IgG水平均明显高于健康儿童,证明可通过IgA及IgG水平高低来判断肺炎链球菌重症肺炎患儿发病情况以及病情。

综上所述,从本组资料观察到肺炎链球菌重症肺炎患儿血清hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平和IgA及IgG水平明显升高,以上指标为评估肺炎链球菌重症肺炎严重程度提供了参考指标和诊断的方向。

【参考文献】

[1] 吴锋耀,伍秋云,黄爱春,等.87例AIDS合并重症肺炎的病原学分析[J].传染病信息,2013,26(4):221-223.
 [2] 史武奇,张芝亚,刘小伟.PCT、CRP和WBC在重症肺炎患者血清检测中的临床意义[J].临床医学研究与实践,

2017, 2(6):52-53.
 [3] López-Sanguos C, Rivero Calle I, Rodriguez Tenreiro C, et al. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in preterm infants [J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(4):253-259.
 [4] 邹琴,孙文平,杨光,等.肺炎链球菌自溶素对感染性肺炎的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2015,25(21):4801-4804.
 [5] 中华医学会儿科学分会.儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009年版)[J].中华儿科杂志,2010,48(2):104-111.
 [6] 杨丽娟,许美善,曹丽芳,等.小儿难治性支原体肺炎血清TNF- α 、IL-4、IL-10水平变化及临床意义[J].现代生物医学进展,2017,17(8):1487-1489.
 [7] Mihret W, Sletbakk Brusletto B, Øvstebø R, et al. Molecular studies of meningococcal and pneumococcal meningitis patients in Ethiopia [J]. Innate Immun, 2019, 25(3):158-167.
 [8] Jeantet G, Pernin V, Brunot V, et al. Successful treatment of a *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab [J]. Clin Kidney J, 2019, 12(1):106-109.
 [9] Smith HC, German E, Ferreira DM, et al. Nasopharyngeal colonisation with *Streptococcus pneumoniae* in malnourished children: a systematic review and meta-analysis of prevalence [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2019, 113(5):227-233.
 [10] 陈慧冬,詹枝华,康亮,等.利奈唑胺治疗重症肺炎的疗效评价及对患者血清IL-1 β 、TGF- β 和TNF- α 水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(17):3313-3316.
 [11] 徐少博,刘雪兰,蒋坚.盐酸氨溴索对重症肺炎TNF- α 、hs-CRP等炎症因子水平变化的影响及临床疗效分析[J].中国生化药物杂志,2017,(5):341-343.
 [12] Milet B, Chuo J, Nilan K, et al. Increasing immunization rates in infants with severe chronic lung disease: a quality improvement initiative [J]. Hosp Pediatr, 2018, 8(11):693-698.

(2019-06-02 收稿 2019-08-13 修回)

(本文编辑 张云辉)