

肺炎支原体感染与支气管哮喘患儿发病的关系及其对患儿IgE、细胞因子的影响

雷东红,葛雯雯,闫凡,迟建秀

榆林市第一医院儿科,陕西 榆林 718000

【摘要】目的 探究肺炎支原体(MP)感染与支气管哮喘患儿发病的关系及其对患儿免疫球蛋白E(IgE)、细胞因子的影响。**方法** 选取2018年4月至2020年2月榆林市第一医院收治的200例支气管哮喘患儿设为试验组,同期200例上呼吸道感染患儿(非MP感染、非哮喘)设为上感组,200例健康体检儿童设为健康组。测定以上三组儿童的MP滴度、阳性率和试验组不同病程患儿的MP滴度、阳性率,应用Logistic回归分析分析支气管哮喘发病的影响因素,比较试验组MP阳性、阴性和不同MP程度患儿的血清IgE、细胞因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-17(IL-17)]的表达水平,并应用Spearman相关性分析法分析MP表达与支气管哮喘患儿IgE、细胞因子水平间的关联性。**结果** 试验组患儿MP滴度及阳性率分别为 71.09 ± 8.17 、44.50%,明显高于上感组的 21.68 ± 4.62 、14.50%及健康组的 20.08 ± 2.16 、4.50%,差异均有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析结果显示,MP感染为支气管哮喘发病的重要危险因素($P<0.05$);试验组疾病处于急性期患儿MP滴度及阳性率分别为 105.69 ± 10.25 、61.11%,明显高于缓解期患儿的 30.47 ± 5.08 、25.00%,差异均有统计学意义($P<0.05$);试验组MP阳性患儿血清IgE、TNF- α 、IL-4、IL-17水平明显高于阴性患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$);试验组MP感染重症患儿血清IgE、TNF- α 、IL-4、IL-17水平明显高于轻症患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$);MP表达与支气管哮喘患儿IgE、TNF- α 、IL-4、IL-17水平呈显著正相关($r=0.682$ 、 0.706 、 0.795 、 0.517 , $P<0.05$)。**结论** MP感染与小儿支气管哮喘发生、进展具有密切关系,且其表达与患儿IgE、细胞因子水平密切相关,可能为导致气道炎症及免疫紊乱的重要原因。

【关键词】 肺炎支原体;支气管哮喘;免疫球蛋白E;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-4;白细胞介素-17

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)14—1843—04

Relationship between *Mycoplasma pneumoniae* infection and the onset of bronchial asthma in children and its effect on IgE and cytokines. LEI Dong-hong, GE Wen-wen, YAN Fan, CHI Jian-xiu. Department of Pediatrics, the First Hospital of Yulin City, Yulin 718000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection and the onset of bronchial asthma and its effect on immunoglobulin E (IgE) and cytokines in children. **Methods** Two hundred children with bronchial asthma admitted to the First Hospital of Yulin City from April 2018 to February 2020 were selected as the experimental group, 200 children with upper respiratory tract infection (non-MP infection, non-asthma) were enrolled as the upper infection group, and 200 healthy children with physical examination were selected as the healthy group. The MP titers and positive rates were detected in the three groups and in children with different course of disease

基金项目:陕西省自然科学基础研究计划项目(编号:2018ZDXM-SF-040)

通讯作者:迟建秀,E-mail:164231074@qq.com

- [3] 徐军娟,裘雅芬,冯燕.高危型人乳头瘤病毒对不同程度宫颈病变发生、发展及预后的影响研究[J].中华全科医学,2016,14(6):1050-1052.
- [4] ALBERTSCJ, VOSRA, BORGDORFFH, et al. Vaginal high-risk human papillomavirus infection in a cross-sectional study among women of six different ethnicities in Amsterdam, the Netherlands: The HE LIUS study [J]. Sexually Transmitted Infections, 2016, 92(1):611-618.
- [5] 张伟,刘文静,陈琳琳.妊娠期子宫颈上皮内瘤变与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性研究[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(2):178-181.
- [6] 娄雪玲,张占薪,姚丽.人乳头状瘤病毒感染与宫颈疾病的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(16):3790-3792.
- [7] LUO H, BELINSON JL, DU H, et al. Evaluation of viral load as triage strategy with primary high-risk human papillomavirus cervical cancer screening [J]. J Low Genit Tract Dis, 2017, 21(1): 12-16.
- [8] TEYMOURIM, PIRROM, JOHNSTONTP, et al. Curcumin as a multifaceted compound against human papilloma virus infection and cervical cancers: A review of chemistry, cellular, molecular, and preclinical features [J]. Biofactors, 2017, 43(3): 331-346.
- [9] 王慧,胡芳君,辜卫红,等.淮安地区人乳头瘤病毒感染现状及其与宫颈病变的相关性[J].海南医学,2018,29(22): 3163-3166.
- [10] BAIDYA S, DAS R, KABIR MG, et al. Epitope design of L1 protein for vaccine production against human papilloma virus types 16 and 18 [J]. Bioinformation, 2017, 13(3): 86-93.
- [11] 蒲丽岩,刘蕊,麻莉,等.薄层液基细胞学检测和高危型人乳头瘤病毒在宫颈癌及其癌前病变筛查中的临床价值[J].中国医师进修杂志,2014,37(9): 65-67.
- [12] 洪宏,孟媛媛.人乳头状瘤病毒分型及病毒载量与宫颈病变的研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(9): 1792-1794.

(收稿日期:2019-12-15)

in the experimental group. Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of bronchial asthma. The expression of serum IgE, cytokines (tumor necrosis factor- α [TNF- α], interleukin-4 [IL-4], interleukin-17 [IL-17]) in children with MP positive, negative and different MP degrees in the experimental group were observed, and the Spearman correlation analysis was used to explore the correlation between MP expression and IgE and cytokines (TNF- α , IL-4, IL-17) levels in children with bronchial asthma. **Results** The MP titer and positive rate of the experimental group were 71.09 ± 8.17 and 44.50%, which were significantly higher than 21.68 ± 4.62 , 14.50% of the upper infection group and 20.08 ± 2.16 , 4.50% of the healthy group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that MP infection was an important risk factor for bronchial asthma ($P<0.05$). The MP titers and positive rates of children in the experimental group in the acute phase were 105.69 ± 10.25 and 61.11%, which were significantly higher than 30.47 ± 5.08 and 25.00% in the remission phase ($P<0.05$). The serum IgE, TNF- α , IL-4, and IL-17 levels of MP positive children in the experimental group were significantly higher than those of negative children, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum IgE, TNF- α , IL-4, IL-17 levels of severely infected children with MP infection in the experimental group were significantly higher than those of mildly ill children, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression of MP was significantly positively correlated with IgE and cytokines (TNF- α , IL-4, IL-17) levels in children with bronchial asthma ($r=0.682, 0.706, 0.795, 0.517, P<0.05$). **Conclusion** MP infection is closely related to the occurrence and progression of bronchial asthma in children, and its expression is closely related to IgE and cytokine levels in children, which may be an important cause of airway inflammation and immune disorders.

[Key words] *Mycoplasma pneumoniae*; Bronchial asthma; Immunoglobulin E; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-4; Interleukin-17

支气管哮喘属儿科常见多发呼吸系统疾患,主要临床特征为气道慢性炎症与气道高反应性,有资料统计,我国 14 岁以下儿童群体中支气管哮喘发病率为 0.11%~2.03%,且有逐年增高趋势^[1-2]。肺炎支原体(MP)为介于病毒与细菌之间的病原微生物之一,可黏附在呼吸道纤毛上皮细胞表面,引起儿童肺炎、支气管炎、咽炎等。近年来,有关研究指出,MP 感染可能会参与气道炎症与高反应性,在哮喘发病、进展中起着重要作用^[3]。免疫球蛋白 E (IgE) 为免疫因子之一,可黏附于支气管黏膜下的肥大细胞及嗜酸性粒细胞细胞膜上,加速一些生物活性物质生成及释放,引发哮喘^[4]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-17 (IL-17) 均为重要炎性细胞因子,在机体炎症产生、进展中扮演着重要角色^[5-6]。但目前临床关于 MP 感染与支气管哮喘患儿发病的关系及其对患儿 IgE、细胞因子影响的研究报道尚较少。本研究旨在探究 MP 感染与支气管哮喘患儿发病的关系及其对患儿 IgE、细胞因子的影响,以期为临床疾病诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月至 2020 年 2 月榆林市第一医院收治的 200 例支气管哮喘患儿设为试验组,同期 200 例上呼吸道感染患儿设为上感组,200 例健康体检儿童设为健康组。试验组中男性 111 例,女性 89 例;体质质量 $8\sim57$ kg,平均(22.74 ± 4.49) kg;年龄 1~12 岁,平均(6.36 ± 2.21)岁;疾病病程:急性期 108 例,缓解期 92 例。上感组中男性 107 例,女性 93 例;体质质量 $8\sim59$ kg,平均(23.04 ± 4.27) kg;年龄 1~12 岁,平均(6.52 ± 2.14)岁。健康组中男性 109 例,女性 91 例;体质

量 $9\sim58$ kg,平均(23.39 ± 4.06) kg;年龄 1~12 岁,平均(6.68 ± 2.35)岁。三组受检者的性别、体质质量、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会同意。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1)试验组符合《支气管哮喘防治指南》^[7] 中支气管哮喘相关诊断与分期标准;(2)上感组经临床证实为非 MP 感染、非哮喘的上呼吸道感染患儿;(3)健康组为健康体检儿童;(4)三组近期均未应用免疫抑制剂、糖皮质激素治疗,家属知晓本研究方案,自愿签订知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)合并肺结核、呼吸衰竭、间质性肺炎、呼吸道畸形、支气管异物等其他呼吸系统疾病者;(2)合并心、肺、肝、肾等脏器功能严重异常者;(3)合并免疫、血液系统疾病者;(4)合并认知、精神功能严重障碍者;(5)合并恶性肿瘤、营养不良、脑血管疾病者;(6)临床资料不全者。

1.3 方法 (1)标本采集:采集受检儿童 5 mL 清晨空腹静脉血样,以离心机施行离心处理 10 min,离心速度为 3 500 r/min,离心半径为 8 cm,取上层血清,低温保存待检,剔除溶血样本。(2)检测方法:以被动冷凝集法测定 MP 水平,检测试剂盒购于日本富士瑞必欧株氏会社,致敏离子和血清最终稀释倍数超过 1:40 产生凝集判定为阳性;以双抗夹心酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司;以免疫比浊法测定免疫球蛋白 E (IgE) 水平,试剂盒购于宁波美康生物有限公司,相关操作均严格按仪器及试剂盒说明书由医院专业人员完成。

1.4 观察指标 (1)三组受检者的MP表达(滴度、阳性率)情况;(2)试验组不同病程(急性期、缓解期)患儿的MP表达(滴度、阳性率)情况;(3)试验组MP阳性、阴性患儿的血清IgE、细胞因子表达情况;(4)试验组不同MP程度(MP感染重症、MP感染轻症)患儿的血清IgE、细胞因子表达情况。

1.5 MP感染程度判定标准 MP检测阳性,肺部体征较严重,热程 ≥ 15 d,肺部并发症 ≥ 2 个为MP感染重症;MP检测阳性,肺部体征较轻,热程 <15 d,肺部并发症 <2 个为MP感染轻症^[8]。

1.6 统计学方法 应用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组均数比较采用t检验,多组均数比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用Logistic回归分析筛选出支气管哮喘发病的影响因素,采用Spearman相关性分析法分析支气管哮喘患儿MP表达与IgE、细胞因子水平之间的关联性,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受检者的MP表达水平比较 试验组患儿的MP滴度及阳性率明显高于上感组和健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 三组受检者的MP表达水平比较

组别	例数	MP滴度($\bar{x}\pm s$)	MP阳性率[例(%)]
试验组	200	71.09±8.17 ^{a,b}	89 (44.50) ^{a,b}
上感组	200	27.68±4.62 ^b	29 (14.50) ^b
健康组	200	20.08±2.16	9 (4.50)
F/ χ^2 值		4 898.946	103.877
P值		<0.05	<0.05

注:与上感组比较,^a $P<0.05$;与健康组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 支气管哮喘发病的影响因素 以是否发生支气管哮喘为因变量,将年龄、性别与有无MP感染作

为自变量实施Logistic回归分析,结果显示,MP感染为支气管哮喘发病的重要危险因素($P<0.05$),见表2。

表2 支气管哮喘发病有关影响因素的多元回归分析结果

因素	β	S.E.	Wald χ^2 值	P值	OR	95%CI
年龄	-0.349	0.242	2.081	0.503	0.705	0.539~0.923
性别	-0.426	0.324	1.731	0.554	0.653	0.498~0.856
MP感染	1.000	0.405	6.095	0.006	2.718	1.292~5.718

2.3 试验组不同病程患儿MP表达水平比较 试验组急性期患儿MP滴度及阳性率明显高于缓解期患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 试验组不同病程患儿MP表达水痘比较

病程	例数	MP滴度($\bar{x}\pm s$)	MP阳性率[例(%)]
急性期	108	105.69±10.25	66 (61.11)
缓解期	92	30.47±5.08	23 (25.00)
t/ χ^2 值		63.995	26.231
P值		<0.05	<0.05

2.4 试验组MP阳性与阴性患儿血清IgE、细胞因子表达水平比较 试验组MP阳性患儿血清IgE、TNF- α 、IL-4、IL-17水平明显高于阴性患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 试验组MP阳性与阴性患儿血清IgE、细胞因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	例数	IgE (U/mL)	细胞因子		
			TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-4 (pg/mL)	IL-17 (ng/L)
MP阳性	89	651.71±129.67	36.72±6.39	237.18±39.84	43.39±10.27
MP阴性	111	437.96±116.48	22.85±4.12	115.47±26.73	37.84±9.12
t值		12.262	18.563	25.763	4.043
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.5 试验组不同MP程度患儿血清IgE、细胞因子表达水平比较 试验组MP感染重症患儿血清IgE、TNF- α 、IL-4、IL-17水平明显高于轻症患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表5 试验组不同MP程度患儿血清IgE、细胞因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

程度	例数	IgE (U/mL)	细胞因子		
			TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-4 (pg/mL)	IL-17 (ng/L)
MP感染重症	38	853.60±146.24	48.42±7.40	296.53±44.16	49.06±11.25
MP感染轻症	51	501.28±102.41	28.00±5.82	192.96±36.28	39.17±9.74
t值		13.369	14.573	12.136	4.434
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.6 MP表达与支气管哮喘患儿IgE、细胞因子水平的关系 经Spearman相关性分析结果显示,MP表达与支气管哮喘患儿IgE、TNF- α 、IL-4、IL-17水平呈显著正相关($r=0.682, 0.706, 0.795, 0.517, P<0.05$)。

3 讨论

支气管哮喘为一种气道慢性炎症性疾病,呼吸道上皮细胞、肥大细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞与其组分共同参与该病发生、进展,可对患儿生命健康造

成严重影响^[9~10]。近年来,有研究报道,MP作为一种呼吸道病原体,在婴幼儿群体中感染率有不断增高趋势,且与哮喘急性发作、预后等有关^[11]。本研究发现,试验组MP滴度及阳性率高于上感组、健康组,且疾病处于急性期患儿MP滴度及阳性率高于缓解期患儿,回归分析可知,MP感染为支气管哮喘发病的重要危险因素。表明MP感染与小儿支气管哮喘发生、进展密切相关,MP感染可能为引起该病重要危险因素。

相关研究指出,气道炎症反应可因内源性因素激活,亦可因病原体感染抑或变应原刺激诱发^[12]。而 MP 可作为感染源黏附于气道上皮细胞,损害呼吸道黏膜上皮纤毛结构和功能,促进肥大细胞、嗜酸性粒细胞等增殖及释放炎症因子,加剧呼吸道炎症,且还可致使呼吸道平滑肌收缩,导致非胆碱能神经功能产生障碍,加剧呼吸道高反应性,进而造成哮喘发病。刁敏等^[13]也通过对照研究显示,哮喘患儿 MP 感染阳性率可显著增高。

有关报道,多种炎性细胞及炎性因子均会参与气道炎症,属哮喘发作启动机制,且气道高反应性和自身免疫失调均会诱发哮喘^[14]。TNF- α 属炎症反应过程出现最早的炎性介质,可增加内皮细胞黏附分子表达,促进血小板活化和炎性细胞浸润,导致组织损伤,在哮喘发病中起着重要作用^[15];IL-4 为一种可诱导体液免疫反应的炎性介质,可刺激人体分泌特异性 IgE,诱导 I 型变态反应,致使哮喘发病^[16];IL-17 属 Th17 所分泌的炎性介质之一,能促进中性粒细胞、嗜酸性粒细胞向气道聚集,引发高反应性气道炎症,促进哮喘发病^[17];IgE 为参与哮喘变态反应重要抗体,于变应原首次进入到人体后,可生成特异性 IgE,后者可同肥大细胞、嗜酸性粒细胞等相结合,致使机体产生致敏状态,当相同变应原再次刺激人体时,则会造成生理功能失调,诱发哮喘^[18]。可见上述指标在哮喘发病中具有重要作用。基于此,本研究进一步观察了对支气管哮喘患儿 IgE 及细胞因子(TNF- α 、IL-4、IL-17)的影响,发现试验组 MP 阳性患儿血清 IgE、TNF- α 、IL-4、IL-17 水平高于阴性患儿,MP 感染重症患儿高于轻症患儿,且相关性分析可知,MP 表达与支气管哮喘患儿 IgE、细胞因子水平呈正相关。表明 MP 表达与患儿 IgE、细胞因子水平有关。颜海峰等^[19]研究亦指出,MP 感染哮喘患儿血清 IgE、白细胞介素水平可显著增高。MP 感染后,体内 Th0 细胞朝 Th2 分化增强,Th2 功能提升,Th1 功能降低,致使 IL-4 分泌量增多,且 MP 感染后,机体对外界抵抗力降低,可致使 TNF- α 、IL-17 等于免疫应答反应过程中大量生成、释放,此外,MP 作为特异性抗原之一,可促使人体生成 IgE,最终加剧炎症反应与免疫损伤,促使哮喘发生、进展^[20]。

综上所述,MP 感染与小儿支气管哮喘发生、进展密切相关,且其表达与患儿 IgE、细胞因子水平有关,可能为造成气道炎症及免疫紊乱的重要原因,可为小儿支气管哮喘预防及治疗提供新思路。

参考文献

- [1] ASHLEY PJ, FREEMER M, GARBE P, et al. Coordinated federal actions are needed to reduce racial and ethnic disparities in childhood asthma [J]. J Public Health Manag Pract, 2017, 23(2): 207-209.
- [2] 李妍,易星航.肺炎支原体感染患儿血清细胞因子及其 IgE 水平在哮喘发病中的相关性研究[J].西部医学,2015,27(5): 683-685.
- [3] 冯帅,陈波,李芳君,等.肺炎支原体感染与儿童哮喘的关系研究[J].安徽医药,2017,21(5): 844-846.
- [4] 车向郁.支气管哮喘儿童血清 25-(OH)D₃、IgE、IL-17、TGF- β 1 水平变化及意义[J].成都医学院学报,2017,12(3): 306-308.
- [5] 黄邀.小儿哮喘发作中相关炎症介质水平的变化及意义[J].中国妇幼保健,2017,32(15): 3581-3583.
- [6] 肖夏夏,鲁珊珊,申秋燕,等.支气管哮喘患儿血清 IL-17 和 IL-36 水平及临床意义[J].中国儿童保健杂志,2019,27(6): 646-648.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(9): 675-697.
- [8] 朱湘芸,王润,赵弘卿.支气管哮喘患儿血清 TNF- α 、IgE 水平变化及其与肺炎支原体感染的关系[J].山东医药,2017,57(1): 79-80.
- [9] 赵雅婷,张焕萍.痰嗜酸粒细胞在支气管哮喘气道炎症中作用的研究进展[J].医学综述,2019,25(10): 1889-1893.
- [10] MOVIN M, GARDEN FL, PROTUDJER JLP, et al. Impact of childhood asthma on growth trajectories in early adolescence: Findings from the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) [J]. Respirology, 2017, 22(3): 460-465.
- [11] 王晓宇,陈静,陈聪.肺炎支原体感染在支气管哮喘发病中的作用[J].检验医学与临床,2016,13(22): 3201-3202.
- [12] 魏然,臧金萍,朱婉凌,等.支气管哮喘患者气道炎症与肺炎支原体感染的关系研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(17): 3927-3929.
- [13] 刁敏,张冲林.小儿反复支原体感染与咳嗽变异性哮喘间的关系分析[J].宁夏医科大学学报,2016,38(12): 1439-1441,1490.
- [14] 夏明月,邱锐琴,张秀亚,等.支气管哮喘患儿合并肺炎支原体感染后 IgE、CYSLTS 及 IL-13 含量的变化及其意义[J].国际儿科学杂志,2017,44(8): 579-581.
- [15] 卞文风.血浆肿瘤坏死因子- α 与人内皮素-1 在小儿肺炎支原体感染合并支气管哮喘中的相关性研究[J].中国妇幼保健,2016,31(19): 3968-3970.
- [16] 朱勇斌,蔡幸生,徐海玲.血清 IFN- γ 、IL-4、IL-5 及 IL-17 对儿童哮喘影响及相关性研究[J].临床肺科杂志,2016,21(8): 1401-1403.
- [17] HALWANI R, SULTANA A, VAZQUEZ-TELLO A, et al. Th-17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17 cytokines during asthma [J]. J Asthma, 2017, 54(9): 893-904.
- [18] 郭青,胡博,孙晓敏.支气管哮喘患儿血清 IgE 和痰液 TLRs 表达水平及意义[J].热带医学杂志,2018,18(8): 83-86, 90.
- [19] 颜海峰,霍开明,韩栋光,等.肺炎支原体感染对哮喘患儿血清 IgE、白细胞介素水平及肺功能的影响[J].山东医药,2017,57(34): 78-80.
- [20] 侯静,辛洁,刘秀琴.支气管哮喘患儿血清 RBP、IgE 水平变化及其与 MP 的相关性[J].中国妇幼保健,2018,33(23): 181-183.

(收稿日期:2020-03-24)