

儿童感染性肺炎患者血液中炎症因子, ECP, EOS, IgE, VEGF 及其受体检测与临床意义分析*

孙 林, 胡三强, 宋传涛 (连云港市妇幼保健院检验科, 江苏连云港 222000)

摘要:目的 分析肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)、嗜酸性粒细胞(EOS)、免疫球蛋白 E(IgE)、血管内皮生长因子(VEGF)及其受体在感染性肺炎患儿血清中检测的临床意义。方法 选择2016年3月~2017年3月来连云港市妇幼保健院就诊的80例感染性肺炎患儿,将其纳入观察组,按照病原体差异,分为病毒感染组、支原体感染组及细菌感染组。同时选择30例健康儿童作为对照组。采用全自动血细胞分析仪测定各组受试者血液中EOS数量,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, ECP, VEGF, VEGF-R1和VEGF-R2的水平,免疫散射比浊法测定血清中IgE的水平。结果 观察组患儿血液中TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, ECP, VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, EOS及IgE的水平显著高于对照组儿童,差异均有统计学意义($t=2.325\sim3.593, P<0.05$)。细菌感染组患儿血清中的TNF- α , IL-5, IL-6和IL-8水平显著高于病毒感染组及支原体感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。支原体感染组患儿血清中的VEGF, VEGF-R1和VEGF-R2水平则显著高于细菌感染组与病毒感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清IgE水平及外周血中EOS数量在细菌感染组、病毒感染组及支原体感染组中的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清TNF- α , IL-5, IL-6和IL-8可作为细菌感染性肺炎与病毒感染性肺炎及支原体感染性肺炎的鉴别指标。

关键词:感染性肺炎患儿;炎症因子;嗜酸性粒细胞;免疫球蛋白E;血管内皮生长因子

中图分类号:R725.6;R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2018)01-121-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.031

Detection of Inflammatory Factors, ECP, EOS, IgE, VEGF and Its Receptors in Children with Infectious Pneumonia

SUN Lin, HU San-qiang, SONG Chuan-tao (Department of Clinical Laboratory,

Maternal and Child Health Hospital of Lianyungang, Jiangsu Lianyungang 222000, China)

Abstract: Objective To analyse the clinical significance of (IL-5), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil (EOS), immunoglobulin E (IgE), vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor in serum of children with infectious pneumonia. **Methods** 80 children with infectious pneumonia were enrolled in Lianyungang Maternal and Child Health Hospital from March 2016 to March 2017, and were included in the observation group. According to the pathogen type, these children in the observation group were divided into virus group, mycoplasma infection group and bacterial infection group. At the same time, 30 healthy children were selected as the control group. The levels of TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, ECP, VEGF, VEGF-R1 and VEGF-R2 in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of EOS in blood were measured by automatic blood cell analyzer and the level of IgE in serum was detected by immunoturbidimetric turbidimetric assay. **Results** The levels of TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, ECP, VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, EOS and IgE in the blood of the observation group were significantly higher than those in the control group ($t=2.325\sim3.593$, all $P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-5, IL-6 and IL-8 in the serum of the bacterial infection group were significantly higher than those in the virus group and mycoplasma group (all $P<0.05$). The levels of VEGF, VEGF-1 and VEGF-R2 in serum of patients with mycoplasma infection were significantly higher than those in the group of bacterial infection and virus infection (all $P<0.05$). Serum IgE levels and the number of peripheral blood EOS in the bacterial infection group, viral infection group and mycoplasma infection group had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The serum levels of TNF- α , IL-5, IL-6 and IL-8 can be used as markers for bacterial infectious pneumonia and viral infectious pneumonia and mycoplasma infectious pneumonia.

Keywords: infectious pneumonia in children; inflammatory factors; eosinophils; immunoglobulin E; vascular endothelial growth factor

感染性肺炎是临床儿科常见的呼吸系统感染性疾病,当儿童免疫力降低时,可由细菌、病毒、支原体、衣原体、立克次体、真菌和寄生虫等入侵肺部引起炎症反应,以支原体、病毒、细菌的感染为主。

调查研究显示^[1],支原体感染在感染性肺炎所占比重可达到56.1%,病毒性感染可占14.9%,细菌性感染则占12.0%。该病的早期临床特征以发烧、咳嗽、多痰、胸痛等为主,若诊断或治疗不及时,便

* 作者简介:孙 林(1973-),女,本科,副主任技师,主要从事医学生物化学检验工作,E-mail:sunwzx0730@163.com。

会出现气喘、呼吸急促等,严重时可危及生命^[2],所以该病的早期准确诊断及预防显得尤为重要。目前,感染性肺炎的诊断方法以胸部X线结合纤维支气管镜检查为主,但是有效检出率受到限制。若能从疾病的病因及发病机制检测角度着手,将在一定程度上提高疾病的检出率^[3]。由于感染性肺炎是以炎症为病理特征的疾病,故患者在发病时,其机体内炎症介质的水平会发生变化,如肿瘤坏死因子(TNF- α)及白细胞介素(IL)等^[4,5]。另外,关于肺炎病原体诊断的方法报道有限^[6,7],因此,本研究选择感染性肺炎患儿为研究对象,按照其感染的病原菌类型差异,分为病毒感染组、支原体感染组及细菌感染组,同时选择30例健康儿童作为对照组,测定各组受试者血液中嗜酸性粒细胞(EOS)数量、TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, 嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)、免疫球蛋白E(IgE)、血管内皮生长因子(VEGF)、VEGF-R1和VEGF-R2的水平,以期对感染性肺炎的诊断提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2016年3月~2017年3月来连云港市妇幼保健院就诊的80例感染性肺炎患儿,符合《儿科学》中感染性肺炎的诊断标准,且经过影像学检查未发现心、肝、脾、肾等其他器质性病变。将这些患儿纳入观察组,其中男性42例,女性38例,年龄1~14岁,平均年龄 6.31 ± 2.74 岁,病程2~22天,平均病程 8.45 ± 3.75 天。观察组患儿经病原微生物检查后,根据病原菌的差异^[8],将肺炎患儿的感染类型分为病毒感染、支原体感染及细菌感染。支原体感染组患儿31例,男性16例,女性15例,年龄1~12岁,平均年龄 6.15 ± 2.18 岁,病程3~21天,平均病程 8.23 ± 3.92 天;病毒感染组患儿27例,男性14例,女性13例,年龄1~13岁,平均年龄 5.95 ± 2.88 岁,病程2~19天,平均病程 7.89 ± 3.46 天;细菌感染组患儿22例,男性11例,女性11例,年龄2~14岁,平均年龄 6.84 ± 2.21 岁,病程4~22天,平均病程 9.23 ± 3.57 天。选择30例健康的儿童作为对照组,男性16例,女性14例,年龄1~14岁,平均年龄 6.39 ± 2.93 岁。各组受试儿童一般资料之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 试剂和仪器 全自动血细胞分析仪为迈瑞BC5380,试剂由迈瑞公司提供;TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, ECP, VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2试剂盒均购自南京建成生物科技有限公司。

1.3 方法 对照组和观察组的所有受试儿童在夜间空腹8h后,由医护人员统一由同侧手臂抽取静脉血2ml于含抗凝剂EDTA-K₂的洁净试管中,

采用全自动血细胞分析仪测定其中EOS数量。另外抽取6ml静脉血于10ml无抗凝剂的洁净试管中,常温静置1.5h后,分批置于离心机中,3000r/min 4℃下离心10min,将上层血清取出于洁净试管中保存。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, ECP, VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2的水平,采用免疫散射比浊法测定血清中IgE的水平。各相关实验操作严格按照各自试剂盒中提供的说明书进行。

1.4 统计学分析 本实验中的计量数据采用SPSS17.0软件进行统计学分析,以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用One-way ANOVA检验中的Dunnett检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组血液中炎症因子, ECP, EOS, IgE, VEGF及其受体检测 见表1。观察组患者血清中TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, EOS, ECP, IgE, VEGF, VEGF-R1和VEGF-R2的水平均显著高于对照组,两组差异有统计学意义($t = 2.325 \sim 3.593$, 均 $P < 0.05$)。

表1 观察组和对照组血液中炎症因子, ECP, EOS, IgE, VEGF及其受体检测结果($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	观察组	<i>t</i> 值	<i>P</i>
TNF- α (ng/L)	6.32 ± 2.76	60.33 ± 5.98	3.593	0.0005
IL-5(ng/L)	9.84 ± 2.69	41.13 ± 4.03	3.396	0.0009
IL-6(ng/L)	15.32 ± 3.87	57.18 ± 5.69	3.314	0.0011
IL-8(ng/L)	7.95 ± 1.56	18.83 ± 2.64	2.597	0.0083
EOS($\times 10^9$ /L)	0.121 ± 0.052	0.263 ± 0.068	2.494	0.0094
ECP(μ g/L)	7.49 ± 2.95	29.46 ± 3.86	2.683	0.0067
IgE(kU/L)	59.21 ± 11.64	123.95 ± 28.57	2.736	0.0051
VEGF(ng/L)	107.49 ± 43.18	334.88 ± 57.65	2.817	0.0042
VEGF-R1(ng/L)	3.86 ± 1.59	13.70 ± 6.47	2.325	0.0165
VEGF-R2(ng/L)	5.49 ± 2.05	72.49 ± 38.42	2.608	0.0072

2.2 支原体感染组、病毒感染组和细菌感染组血液中炎症因子, ECP, EOS, IgE, VEGF及其受体检测 见表2。

表2 支原体感染组、病毒感染组和细菌感染组血液中炎症因子, ECP, EOS, IgE, VEGF及其受体检测结果($\bar{x} \pm s$)

指标	支原体感染组	病毒感染组	细菌感染组
TNF- α (ng/L)	47.87 ± 5.38	53.48 ± 4.95	79.63 ± 7.97
IL-5(ng/L)	32.13 ± 3.58	39.58 ± 3.01	51.67 ± 4.52
IL-6(ng/L)	49.31 ± 5.41	52.92 ± 6.87	69.31 ± 5.94
IL-8(ng/L)	15.91 ± 2.17	17.12 ± 2.32	23.46 ± 3.28
EOS($\times 10^9$ /L)	0.269 ± 0.072	0.231 ± 0.059	0.253 ± 0.047
ECP(μ g/L)	29.76 ± 4.12	27.54 ± 3.98	31.09 ± 4.69
IgE(kU/L)	132.64 ± 31.86	125.38 ± 28.95	113.83 ± 27.06
VEGF(ng/L)	418.75 ± 58.73	303.54 ± 49.49	282.36 ± 38.41
VEGF-R1(ng/L)	18.53 ± 7.48	10.64 ± 5.85	11.94 ± 6.02
VEGF-R2(ng/L)	98.48 ± 21.52	57.96 ± 29.65	61.04 ± 32.68

支原体感染组及病毒感染组患者血清中TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, VEGF的水平显著高于细菌感染组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),支原体感染组患者血清中VEGF-R1, VEGF-R2的水

平显著高于细菌感染组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。病毒感染组患者血清中 TNF- α 的水平显著高于支原体感染组($P < 0.05$), IL-5, VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2 的水平显著低于支原体感染组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论 感染性肺炎为儿童呼吸道常见的感染性疾病,按照感染的病原体类型,将该疾病分为支原体感染性肺炎、病毒感染性肺炎及细菌感染性肺炎。支原体、病毒和细菌等微生物都可以通过呼吸进入机体肺部,刺激机体内的单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞,使机体内细胞免疫功能异常,从而释放多种细胞因子,使血液中各因子的水平发生变化,导致机体正常生理功能失衡,最终引发肺部的一系列炎症反应。近年来越来越多的研究发现^[9],细胞免疫及体液免疫与感染性肺炎的发生和发展密切相关,特别是白细胞介素、TNF- α , VEGF 等细胞因子。

白细胞介素是由多种细胞释放,并且可同时作用于多种细胞的一类细胞因子,其在炎症反应的发生和进程中起着至关重要的作用。IL-5 主要由 Th2 辅助细胞分泌,可参与过敏反应,并促进 EOS 的生长与分化。IL-5 与感染性肺炎相关的少量研究指出^[10], IL-5 在支原体感染性肺炎患者血清中的浓度较健康者高。另外,还有一项研究发现^[11], IL-5 在细菌感染性肺炎患者血清中的水平比支原体感染患者高,说明 IL-5 可能是判别细菌感染性肺炎与支原体感染性肺炎重要的炎症因子,本研究中的结果与该报道一致。IL-6 是免疫调节早期起作用的细胞因子,在单核巨噬细胞及 T 细胞受到刺激活化后,其分泌增加,进而促进 B 细胞分泌抗体。李新玲等^[12]的研究显示,慢性阻塞性肺疾病患者血清中 IL-6 的浓度升高,且在伴随肺炎衣原体感染的患者血清中的水平更高,由此说明, IL-6 可能作为感染性肺炎的标志炎症因子。IL-8 属于趋化因子家族的成员之一,可在一定程度上调控中性粒细胞的功能。陈棉等^[4]研究显示,支原体感染性患者血清中 IL-8 浓度的高低反映了该疾病的严重程度。TNF- α 可以促进 B 细胞的增殖与分化及免疫球蛋白的分泌,增加血管的通透性,使炎症反应加剧,从而加重肺部损伤。有文献表明^[13],血清中 TNF- α 的水平高低与肺炎患儿病情的严重程度密切相关。VEGF 为血管通透因子,与 TNF- α 的部分生理作用相似,其在机体内水平升高后可以使得血管通透性增强,从而加剧肺部炎症反应,其在肺炎的诊断中具有重要的意义^[14]。血清 IgE 为分泌型免疫球蛋白,可以由鼻咽与支气管黏膜中的浆细胞分泌,继而引发变态反应。朱湘芸等^[15]

研究显示,支气管哮喘患儿血清中 IgE 的水平会显著升高,但是在伴随着支原体感染性肺炎患者血清中更高,说明血清中 IgE 水平的高低与感染性肺炎有着一定的联系,可能作为感染性肺炎的鉴别指标。

本研究结果显示,感染性肺炎患儿血液中 TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, ECP, VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, EOS 及 IgE 的水平显著高于健康儿童($P < 0.05$),且在三种病原体感染中,细菌感染组患儿血清中的 TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8 水平显著高于病毒感染组及支原体感染组($P < 0.05$),支原体感染组患儿血清中的 VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2 水平则显著高于细菌感染组与病毒感染组($P < 0.05$)。由此说明 TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8, ECP, EOS, VEGF 及 IgE 参与了感染性肺炎发病的作用机制,且血清中 TNF- α , IL-5, IL-6, IL-8 及 VEGF 的水平高低有助于感染性肺炎患儿病原体的判断。

参考文献:

- [1] 许姜姜,舒林华,钟海琴,等.不同感染类型的儿童社区获得性肺炎流行病学特征研究[J].现代预防医学,2016,43(16):2909-2912.
Xu JJ, Shu LH, Zhong HQ, et al. An epidemiological study of different types of infection among children with community-acquired pneumonia[J]. Modern Preventive Medicine, 2016, 43(16): 2909-2912.
- [2] 金姐,王立波,张明智,等.378例儿童支原体肺炎的临床特点及纤维支气管镜治疗[J].重庆医学,2015,44(34):4815-4817.
Jin J, Wang LB, Zhang MZ, et al. Clinical features and bronchoscopy treatment for 378 patients of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(34): 4815-4817.
- [3] 尹玉东,曲久鑫,杨春霞,等.国内外社区获得性肺炎中肺炎支原体检出率及耐药性不同原因分析[J].中国实用内科杂志,2016,36(8):721-723.
Yin YD, Qu JX, Yang CX, et al. Analysis of the difference of the detection rate and resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in our country and other countries[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2016, 36(8): 721-723.
- [4] 许有才,赵世元. IL-3 在肺炎支原体感染小鼠体内的表达及相关机制[J].现代检验医学杂志,2015,30(4):102-104.
Xu YC, Zhao SY. Expression of interleukin-3 and their mechanisms in mice infected by *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(4): 102-104.
- [5] Zhou J, Ren L, Chen D, et al. IL-17B is elevated in patients with pneumonia and mediates IL-8 production in bronchial epithelial cells[J]. Clinical Immunology, 2017(175): 91-98.
- [6] 马志超,黄白丽,阮和球,等.降钙素原联合呼吸道病原体抗体检测在小儿肺炎的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2015,30(2):144-145,148.
Ma ZC, Huang BL, Ruan HQ, et al. Diagnostic value of PCT combined with respiratory (下转 127 页)

- pathogens detection in pneumonia in children[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 144-145, 148.
- [7] 徐祖龙,董苏荣,张亚明. WBC, CRP 和 ESR 联合检测在肺炎支原体肺炎中的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 153-155, 158.
- Xu ZL, Dong SR, Zhang YM, et al. Significance of combining with WBC, CRP and ESR detection in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(1): 153-155, 158.
- [8] 宋明,赵芝娜,徐慰倬. 肺炎支原体感染实验室检测的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(11): 887-893.
- Song M, Zhao ZN, Xu WZ. Advances in laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2016, 15(11): 887-893.
- [9] 方慧英,周均华,张连丰,等. 感染性肺炎新生儿体液与细胞免疫指标的变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 4058-4060.
- Fang HY, Zhou JH, Zhang LF, et al. Changes of humoral immunity and cellular immunity indexes of neonates with infectious pneumonia[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(17): 4058-4060.
- [10] Wang L, Chen Q, Shi C, et al. Changes of serum TNF- α , IL-5 and IgE levels in the patients of *Mycoplasma pneumonia* infection with or without bronchial asthma[J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2015, 8(3): 3901-3906.
- [11] 温建英. 感染性肺炎患儿血清 IL-5 和免疫球蛋白检测结果分析[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(16): 2247-2248.
- Wen JY. The detection of serum IL-5 and immunoglobulin in children with infectious pneumonia[J]. Journal of Medical Theory and Practice, 2016, 29(16): 2247-2248.
- [12] 李新玲,吴振国,朱颀峰. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清白介素-6 表达变化与肺炎衣原体感染的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(2): 247-249.
- Li XL, Wu ZG, Zhu QF. Correlation between change of expression of serum interleukin-6 and *Chlamydia pneumoniae* infections in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2015, 25(2): 247-249.
- [13] 李梅,陈正立,徐茜茹,等. 肺炎支原体肺炎患儿血清中 IL-5, IL-18 和 TNF- α 检测及与病情严重程度的研究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(14): 2661-2662, 2674.
- Li M, Chen ZL, Xu QR, et al. The detection of serum IL-5, IL-18 and TNF- α and disease severity in children with *Mycoplasma pneumonia* infection[J]. Modern Preventive Medicine, 2015, 42(14): 2661-2662, 2674.
- [14] Cheng HJ, Qiao HM, Liu L, et al. Clinical significance of IL-5 and VEGF in BALF with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Paediatric Respiratory Reviews, 2012, 13(Suppl 1): S61.
- [15] 朱湘芸,王洵,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.
- Zhu XY, Wang X, Zhao HQ. Changes of serum TNF- α and IgE levels in children with bronchial asthma and its relationship with *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. Shandong Medicine, 2017, 57(1): 79-80.