论著·临床研究

重症肺炎链球菌感染患儿血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 的表达水平及意义*

韩小胜，黄　会，魏小斌
（海口市人民医院检验科，海口 570208）

摘　要：目的　探讨重症肺炎链球菌感染患儿血清肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白细胞介素 1β（IL-1β）、白细胞介素 6（IL-6）表达水平及临床意义。**方法**　选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月该院收治的 37 例重症肺炎链球菌感染患儿（重症感染组）及 36 例普通肺炎链球菌感染患儿（普通感染组）为研究对象，同期选取 37 例健康小儿为对照，检测所有儿童免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 水平和血清中 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达水平。**结果**　重症感染组、普通感染组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IgA、IgG 水平明显低于对照组（$P<0.05$）；重症感染组血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显高于普通肺炎组及对照组，且普通肺炎组高于对照组（$P<0.05$）；重症感染组急性期血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显高于同组恢复期及普通肺炎链球菌急性期水平，且普通肺炎链球菌急性期水平明显高于同组恢复期（$P<0.05$），重症感染组恢复期 IL-1β 水平明显高于普通肺炎链球菌恢复期及对照组（$P<0.05$）。**结论**　重症肺炎链球菌感染患儿存在免疫功能紊乱，血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显升高，三者可作为评估重症肺炎链球菌感染严重程度的参考指标。

关键词：重症肺炎链球菌感染；　肿瘤坏死因子 α；　白细胞介素 1β；　白细胞介素 6
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.013　　**中图法分类号：**R446.5
文章编号：1673-4130(2018)09-1068-04　　**文献标识码：**A

Serum TNF-α, IL-1β and IL-6 expression levels and significance of children with severe pneumococcal infection*

HAN Xiaosheng, HUANG Hui, WEI Xiaobin
(*Department of Clinical Laboratory, Haikou Municipal Hospital, Haikou, Hainan* 570208, *China*)

Abstract: Objective　To explore serum tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin 1β (IL-1β), interleukin 6 (IL-6) expression levels and clinical significance of children with severe pneumococcal infection. **Methods**　37 cases of children with severe Streptococcus pneumococcal infection (severe infection group) and 36 cases with normal Streptococcus pneumoniae infection (normal infection group) treated in our hospital from January 2016 to January 2017 were enrolled as the study objects, and 37 cases of healthy children were enrolled as the control group in the same period. The levels of immunoglobulin IgA, IgM, IgG and the levels of TNF-, IL-1 and IL-6 in the serum of all children were detected. **Results**　$CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgA and IgG levels in the severe infection group, the normal infection group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). Serum TNF-α, IL-1β and IL-6 levels in the severe infection group were significantly higher than those in the normal infection group, and the normal infection group were higher than the control group ($P<0.05$). Serum TNF-α, IL-1β and IL-6 levels in acute period of the severe infection group were significantly higher than those in recovery period of the same group and same period of the normal infection group, and the acute period were higher than in recovery period of the same group ($P<0.05$). IL-1β level in recovery period of the severe infection group were significantly higher than that in recovery period of the normal infection group and the control group ($P<0.05$). **Conclusion**　Children with severe pneumococcal infection have immune dysfunction, and serum TNF-α, IL-1β, IL-6 levels significantly increased. These data suggest that the three can be used as a reference marker for assessing the severity of severe pneumococcal infections.

Key words: severe pneumococcal infection;　tumor necrosis factor-α;　interleukin 1β;　interleukin 6

肺炎链球菌是导致肺炎、菌血症、中耳炎及脑膜　　炎等侵袭性及非侵袭性疾病的主要致病菌之一[1]，是

* **基金项目：**海南省社会发展科技专项基金（2015SF08）。
作者简介：韩小胜，男，主管技师，主要从事临床免疫与微生物学检验的相关研究。
本文引用格式：韩小胜，黄会，魏小斌. 重症肺炎链球菌感染患儿血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 的表达水平及意义[J]. 国际检验医学杂志，2018，39(9)：1068-1070.

整个儿童时期引起小儿获得性呼吸道感染的第一病原菌。肺炎链球菌感染是导致发展中国家儿童致残或者致死的重要原因之一[2]。近年来，中国小儿重症肺炎链球菌感染发病率及病死率呈明显上升趋势[3]，提高临床小儿重症链球菌感染早期诊断及治疗水平，是目前临床儿科亟待解决的重大问题。本研究旨在探讨重症肺炎链球菌感染患儿血清肿瘤坏死因子 α(TNF-α)[4]、白细胞介素 1β(IL-1β)、白细胞介素 6(IL-6)表达水平及临床意义，试图为临床诊断及治疗小儿重症链球菌感染提供新的方案。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的 37 例重症肺炎链球菌感染患儿(重症感染组)及 36 例普通肺炎链球菌感染患儿(普通感染组)作为研究对象。所有重症肺炎链球菌感染患儿均符合《2005 年全国小儿社区获得性呼吸道感染专题研讨会纪要》[5]中重症肺炎的诊断标准，而且均经病原学诊断确诊为链球菌感染者，其中男 20 例，女 17 例，年龄 8 个月至 5 岁，平均年龄(3.26±0.57)岁，合并呼吸衰竭者 7 例，心力衰竭者 12 例，感染性休克者 5 例，胃肠功能障碍者 7 例，中毒性脑病者 6 例。36 例普通感染组中，男 21 例，女 15 例，年龄 7 个月至 4 岁，平均年龄(3.34±0.49)岁。选取同期 37 例健康幼儿为对照组，37 例健康幼儿为于本院儿童保健科体检的健康幼儿，其中男 19 例，女 18 例，年龄 5 个月至 3 岁，平均年龄(2.56±0.37)岁，无心脏、肺脏、肝脏、肾脏等疾病，近 1 个月内无传染病史及过敏史。三组幼儿年龄、性别等一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。所有受试儿童家长均了解本研究，并同意签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准进行。

1.2　方法　(1)采集重症感染组患儿入院当天(急性期)的静脉血 3 mL 及治疗 10～14 d 后(恢复期)的静脉血 3 mL；采集普通感染组患儿入院当天(急性期)静脉血 3 mL 及治疗 7～10 d 后(恢复期)的静脉血 3 mL。采集体检时健康幼儿的静脉血 3 mL，所有标本分离血清，−20 ℃保存备检。(2)利用美国 BD 公司流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD3^+CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平，采用美国 Dade-behring 公司提供的 BN100 型自动特定蛋白分析仪检测血清免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)水平，具体操作严格按照仪器及试剂盒使用说明进行。(3)采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测受试者血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平，试剂盒由上海酶联生物有限公司提供，具体操作严格按照试剂盒使用说明进行。

1.3　统计学处理　利用统计学软件 SPSS19.0 进行统计学分析，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，若符合正态分布，则两两比较采用 t 检验，多组比较采用方差分析，若不符合正态分布，则采用非参数检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　三组之间 T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白水平比较　重症感染组、普通感染组 T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IgA、IgG 水平明显低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，重症感染组 $CD3^+$、IgG 水平明显低于普通感染组，重症感染组与普通链球菌组 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IgA 水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，三组之间 $CD3^+CD8^+$、IgM 水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1、2。

表 1　三组 T 淋巴细胞亚群水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	$CD3^+$(%)	$CD4^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$	$CD3^+CD8^+$(%)
对照组	37	65.79±5.43	38.79±7.42	1.87±0.43	18.20±3.06
普通感染组	36	62.45±6.21*	34.23±8.05*	1.67±0.38*	18.62±3.41
重症感染组	37	58.30±10.46*△	31.64±10.03*	1.62±0.31*	18.17±4.13

注：与对照组比较，*$P<0.05$；与普通感染组比较，△$P<0.05$

表 2　三组免疫球蛋白水平比较结果(g/L，$\bar{x}\pm s$)

组别	n	IgA	IgG	IgM
对照组	37	1.28±0.59	9.82±2.43	1.35±0.48
普通感染组	36	0.72±0.43*	8.51±3.02*	1.29±0.51
重症感染组	37	0.58±0.30*	6.70±3.24*△	1.32±0.47

注：与对照组比较，*$P<0.05$；与普通感染组比较，△$P<0.05$

2.2　三组之间 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平比较　重症感染组血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显高于普通肺炎组及对照组($P<0.05$)，普通肺炎组血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3　三组之间 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平比较结果(pg/mL，$\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF-α	IL-1β	IL-6
对照组	37	7.20±5.64	6.61±1.23	9.82±8.54
普通感染组	36	21.45±6.28*	16.29±3.45*	45.27±15.23*
重症感染组	37	33.56±7.85*△	26.38±4.26*△	98.46±21.37*△

注：与对照组比较，*$P<0.05$；与普通感染组比较，△$P<0.05$

2.3　不同肺炎患儿 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平变化情况　重症感染组急性期血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显高于重症感染组恢复期及普通肺炎链球菌急性

期水平（$P<0.05$），普通肺炎链球菌急性期 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显高于普通肺炎链球菌恢复期水平（$P<0.05$），重症感染组恢复期 IL-1β 水平明显高于普通肺炎链球菌恢复期及对照组（$P<0.05$），重症感染组恢复期与普通肺炎恢复期及对照组 TNF-α、IL-6 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4。

表 4　不同肺炎患儿 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平变化情况（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组别	n	TNF-α	IL-1β	IL-6
普通感染组				
急性期	37	21.45±6.28*	16.29±3.45*	45.27±15.23*
恢复期	37	8.43±6.12	7.56±3.56	11.27±9.24
重症感染组				
急性期	36	33.56±7.85*△	26.38±4.26*△	98.46±21.37*△
恢复期	36	9.56±6.28	8.46±3.17△#	12.41±10.02
对照组	37	7.20±5.64	6.61±1.23	9.82±8.54

注：同组与恢复期比较，* $P<0.05$；同期与普通感染组比较，△ $P<0.05$；恢复期与对照组比较，# $P<0.05$

3　讨　论

肺炎链球菌是寄居于人体鼻咽部的一种机会性致病菌[6]，当机体处于抵抗力低下或者抗菌药物不合理应用等情况下，肺炎链球菌可突破机体保护屏障，侵入人体下呼吸道，导致肺炎等呼吸道疾病发生[7]。婴幼儿因其呼吸系统生理解剖特点及免疫系统尚未发育完善，极易引发急性呼吸道感染，发生重症肺炎链球菌感染时常伴有严重并发症，对婴幼儿身体健康及生命安全构成了严重威胁[8]。因此，寻找重症肺炎链球菌感染治疗新靶点，早期诊断并及时积极治疗对于临床治疗小儿重症肺炎链球菌感染具有十分重要的临床意义。

机体防御机制及炎症因子在小儿重症肺炎链球菌感染发病过程中起重要作用[9]。婴幼儿因免疫系统发育不健全，链球菌突破机体防御屏障侵入患儿下呼吸道，各种炎症细胞被大量激活，促炎细胞因子相互作用可导致患儿疾病进一步加重。TNF-α 是一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的，与炎症及感染密切相关重要的炎症因子[10]。TNF-α 具有广泛生物学活性，在机体炎症介质的合成及释放，中性粒细胞的肺内聚集，补体激活等多种生理反应中起重要作用，是机体一种重要促炎性细胞因子。IL-6 是由活化的 T 细胞及成纤维细胞产生的一种关键细胞因子，具有免疫调节等广泛的生物学活性[11]。研究表明，IL-6 作为促炎因子具有催化以及放大炎症反应的作用，其表达水平高低可以有效反映组织细胞发生受损的严重程度，可作为临床诊断急慢性炎症的有效血清学指标[12]。IL-1β 是一种具有外周及中枢神经双重来源的重要炎症因子[13]，可诱 IL-8、巨噬细胞炎症蛋白 1 等多种炎症因子的产生及释放。因此，本研究选取 TNF-α、IL-1β、IL-6 为研究靶点，探讨了三者在重症肺炎链球菌患儿血清中的表达水平及意义，旨在为临床治疗小儿重症肺炎链球菌感染提供新的治疗方案。

T 淋巴细胞具有调节机体正常免疫的作用，是机体发挥细胞免疫的主要细胞，免疫球蛋白是介导机体体液免疫主要的抗体，血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平一定程度上可反应机体抵抗能力[14]。本研究表明，重症感染组、普通感染组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IgA、IgG 水平明显低于对照组，重症感染组 $CD3^+$、IgG 水平明显低于普通感染组，三组之间 $CD3^+CD8^+$、IgM 水平比较无明显差异，机体正常情况 $CD4^+/CD8^+$ 呈动态平衡，以维持机体免疫功能稳定，由此可见重症肺炎链球菌感染患儿 T 淋巴细胞数明显下降，患儿存在细胞及体液免疫功能紊乱现象；血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平中重症感染组高于普通肺炎组及对照组，普通肺炎组高于对照组，说明炎症在重症肺炎链球菌感染发生中发挥重要作用，TNF-α、IL-1β、IL-6 三者参与疾病发生及发展，推测三者可能为导致患儿疾病加重的重要炎症因子；急性期血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平中重症感染组明显高于普通感染组，而且普通肺炎链球菌急性期高于同组恢复期水平，重症感染组恢复期与普通肺炎恢复期及对照组 TNF-α、IL-6 水平比较无明显差异，可见 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平随着肺炎链球菌感染疾病严重程度加重而逐渐升高，治疗后恢复期三者水平明显下降，推测三者可作为判定小儿肺炎链球菌感染严重程度的重要指标及新的治疗方案。

综上所述，本研究结果表明，重症肺炎链球菌感染患儿存在免疫功能紊乱，血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显升高，三者可作为评估重症肺炎链球菌感染严重程度的参考指标和新的治疗靶点，三者参与重症肺炎链球菌感染的具体作用机制，值得进一步深入探究。

参考文献

[1] 黄小翠，常莉，王泓，等. 儿童肺炎链球菌感染的临床特征及药敏结果分析[J]. 检验医学与临床，2015，12(15)：2142-2144.

[2] 王利民，吴俊琪，方寅飞. 学龄前儿童下呼吸道感染肺炎链球菌的流行病学特征与耐药性变迁[J]. 中国卫生检验杂志，2016，26(9)：1349-1352.

[3] 张书婉，王敏江，余建华，等. 儿童肺炎链球菌感染流行病学及耐药分析[J]. 海南医学，2015，25(1)：93-95.

[4] VINTER H, KRAGBALLE K, STEINICHE T, et al. Tumour necrosis factor-α plays a significant role in the Aldara-induced skin inflammation in mice[J]. Br J Dermatol, 2016, 174(5): 1011-1021.

[5] 中华医学会编辑委员会. 2005 年全国小儿社区获得性呼吸道感染专题研讨会纪要[J]. 中华儿科杂志，2005，43(11)：876-877.

（下转第 1073 页）

感染患者的 CRP 水平会在感染后 2 h 升高,在 48 h 达到高峰,其半衰期在 1 d 之内[7]。当机体发生感染时,CRP 可结合病原菌表面蛋白,启动机体免疫吞噬作用,诱导补体参与机体免疫,杀伤病原体[8],故其可作为感染是否控制的良好指标之一,当 CRP 水平较高且持续时间较长时,患者预后往往不理想。动态观察血清 CRP 水平变化,往往有助于了解病情危重程度和转化的情况[9]。有研究报道,CRP 水平和肺功能中的第 1 秒用力呼气量之间呈负相关[10],这证实了 AECOPD 患者中 CRP 水平偏高,当经过系统的抗炎、吸氧和平喘等治疗后,患者 CRP 水平明显下降,这进一步说明 AECOPD 患者的 CRP 水平能较好地反映预后和病情进展情况。

还有研究报道,CRP、D-二聚体水平和动脉血气分析存在一定相关性[11-12]。虽然本次研究未将动脉血气分析纳入研究,但从预后情况能作如下推断:COPD 患者长期缺氧,体内炎症介质水平明显升高,肺泡上皮和血管上皮受损,造成纤溶酶水平增高,组织纤溶活动亢进。同时,长期缺氧造成凝血因子合成和清除功能下降,水平异常,再加上患者血液的高凝状态,出现酸中毒后促使微血管内皮细胞激活,故 CRP、D-二聚体水平升高预示血气分析中肺功能相关的指标下降。

本研究显示,AECOPD 患者血清 CRP、D-二聚体水平变化和预后之间有相关性,存活患者上述指标水平往往较低,且随着治疗时间的延长也越低,而死亡患者则是逐渐升高,这说明了 CRP、D-二聚体水平对 AECOPD 患者病情严重程度和预后判断有一定的意义。

参考文献

[1] 刘艳红,贾金广,于洪涛. IL-6,C-反应蛋白及 D-二聚体在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的变化及意义[J]. 医药论坛杂志,2012,4(5):31-33.

[2] 李利华. 前白蛋白、C 反应蛋白和 D-二聚体在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的动态变化[J]. 医药论坛杂志,2012,11(1):27-29.

[3] 钱建美,吴峰妹,刘长明,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清 PCT、CRP、FIB、PA、D-二聚体水平变化及意义[J]. 山东医药,2013,53(3):80-81.

[4] 何燕武,林建军,陈海敏. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 D-二聚体及 C-反应蛋白定量检测的意义[J]. 中国初级卫生保健,2013,27(6):128-130.

[5] 胡来明. 血清超敏 C 反应蛋白、和肽素及血清淀粉样蛋白 A 水平对评估慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期转归的价值[J]. 新乡医学院学报,2014,31(1):38-41.

[6] 黄江,李冬梅,刘志锋,等. 慢性阻塞性肺病患者血浆 C 反应蛋白及 D-二聚体的变化研究[J]. 中国医学创新,2014,18(18):134-136.

[7] 高叶,钱平,朱涛. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆 D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ、纤维蛋白原、C-反应蛋白及血气分析变化的研究和临床意义[J]. 吉林医学,2014,22(22):4923-4925.

[8] 姜文明. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 C 反应蛋白及 D-二聚体的变化研究[J]. 中外医学研究,2014,29(29):44-45.

[9] 白澎,陈东宁,孙永昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 C-反应蛋白、D-二聚体与肺动脉高压关系探讨[J]. 中国现代医学杂志,2009,19(8):1204-1207.

[10] 陈淑红,刘宁红,胡红梅,等. 慢性阻塞性肺疾病患者 D-二聚体、纤维蛋白原、超敏 C-反应蛋白和血气分析的检测[J]. 宁夏医科大学学报,2012,34(10):1048-1050.

[11] 宣萱,李艳. 降钙素原、超敏 C 反应蛋白、D-二聚体和纤维蛋白原在 COPD 急性加重期患者的动态变化及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(3):202-204.

[12] WANG Z L. Increasing awareness of recognition of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J,2006,119(8):669-675.

(收稿日期:2017-11-14　修回日期:2018-01-04)

(上接第 1070 页)

[6] 张艳,王红梅,马东礼. 儿童感染肺炎链球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 现代预防医学,2015,42(21):3899-3901,3912.

[7] 王小娟,陈俊华,王惠姣. 肺炎链球菌致学龄前儿童下呼吸道感染的临床特征与耐药性分析[J]. 中国消毒学杂志,2016,33(2):187-189.

[8] RAMBAUD-ALTHAUS C, ALTHAUS F, GENTON BA. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years:a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis,2015,15(4):439-450.

[9] 黄志红,蒋立,曾凡智,等. 肺炎链球菌感染患儿细胞免疫功能分析[J]. 实用预防医学,2014,21(10):1252-1254.

[10] 黄璟,周毅. 肿瘤坏死因子 α 及其抑制剂的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2015,42(1):63-68.

[11] 李萍,王青,李志. 血清降钙素原、白细胞介素 6、C 反应蛋白在感染性疾病中的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2014,11(11):1553-1555.

[12] HUNTER C A,JONES S A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. Nat Immunol,2015,16(5):448-457.

[13] 李瑞,李丹,刘囡,等. 创伤性脑损伤后白细胞介素 1β 在星形胶质细胞中的表达[J]. 解剖学杂志,2016,39(3):324-326.

[14] 梁明旋,周桂桃. 免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 水平检测在肺炎支原体感染患儿诊断的价值探讨[J]. 医学检验与临床,2016,27(5):81-82.

(收稿日期:2017-11-12　修回日期:2018-01-02)