

# 肺炎支原体肺炎患儿肠道菌群与血清干扰素- $\gamma$ 和白介素-4 水平的关系

胡尧舜 高广川 李小容 向豪 冯琴

(四川大学华西广安医院儿科, 四川 广安 638000)

**【摘要】** 目的 分析肺炎支原体肺炎(MPP)患儿肠道菌群与血清干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和白介素-4(IL-4)水平的关系。方法 选取2016年10月~2020年10月我院收治的106例MPP患儿为研究对象,根据病程分为急性期组46例和恢复期组60例,并选取同期于本院进行体检的健康儿50例作为对照组,比较三组肠道菌群数量(双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌)和血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平,并分析双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量和血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平的相关性。**结果** 急性期组和恢复期组双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量低于对照组,急性期组双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量低于恢复期组( $P < 0.05$ );急性期组和恢复期组血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平高于对照组,急性期组血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平高于恢复期组( $P < 0.05$ );Spearman相关分析显示,双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量与血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平呈负相关性( $P < 0.05$ )。**结论** MPP患儿肠道菌群数量较少,血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平较高,且血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平随肠道菌群数量减少而升高。

**【关键词】** 肺炎支原体肺炎;肠道菌群;血清干扰素- $\gamma$ ;白介素-4;相关性

**【中图分类号】** R725.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2021.11.026

## Relationship between intestinal floras and serum interferon- $\gamma$ , interleukin-4 levels in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

HU Yaoshun, GAO Guangchuan, LI Xiaorong, XIANG Hao, FENG Qin

(Department of Pediatrics, West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, Sichuan, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the relationship between intestinal floras and serum interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-4 (IL-4) levels in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MPP). **Methods** A total of 106 MPP children admitted to the hospital from October 2016 to October 2020 were enrolled as the research objects. According to different courses of disease, they were divided into acute phase group ( $n=46$ ) and recovery phase group ( $n=60$ ). Fifty healthy children undergoing physical examination during the same period were enrolled as control group. The counts of intestinal floras (Bifidobacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Escherichia coli, Peptococcus), serum IFN- $\gamma$  and IL-4 levels were compared among the three groups. The correlation between the intestinal floras and serum IFN- $\gamma$ , IL-4 levels was analyzed. **Results** The counts of Bifidobacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Escherichia coli and Peptococcus in acute and recovery phase groups were lower than those in control group, which were lower in acute phase group than recovery phase group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum IFN- $\gamma$  and IL-4 in acute and recovery phase groups were higher than those in control group, which were higher in acute phase group than recovery phase group ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that counts of Bifidobacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Escherichia coli and Peptococcus were negatively correlated with serum IFN- $\gamma$  and IL-4 levels ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The number of intestinal floras is little, while levels of serum IFN- $\gamma$  and IL-4 are high in MPP children. The levels of serum IFN- $\gamma$  and IL-4 increase with the decrease of intestinal floras.

**【Key words】** *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; Intestinal flora; Serum interferon- $\gamma$ ; Interleukin-4; Correlation

肺炎支原体肺炎(Mycoplasmal Pneumoniae Pneumonia, MPP)是由肺炎支原体引起的急性呼吸道

炎症和肺部病变<sup>[1]</sup>,占肺炎总数的10%~30%<sup>[2]</sup>,可导致儿童免疫功能异常,严重危害儿童身心健康。目

前国内外研究发现, MPP 主要由细胞免疫紊乱引起, 尤其是辅助性 T 淋巴细胞功能异常<sup>[3-4]</sup>。辅助性 T 细胞分为 TH1 与 TH2 两种类型细胞, 其中 TH1 细胞以干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等促炎症介质为特征, 可增强细胞毒作用, 介导细胞免疫反应; TH2 细胞以白介素-4( interleukin-4, IL-4)等细胞因子为特征, 以抗炎介质为主, 介导体液免疫应答<sup>[5]</sup>。生理上, Th1/Th2 细胞功能相互制约维持正常的免疫状态, 若 Th1/Th2 不平衡, 则导致 MPP 发生<sup>[6]</sup>。近年来, 肠道菌群紊乱因可引起多种疾病, 已成为人们关注的热点。目前引起肺部感染的肠道菌群越来越受到重视, 正常情况下, 其主要参与肠道物质分解代谢, 维持肠道免疫系统稳定。在慢性疾病中肠道菌群数量和类型发生变化, 可能涉及内源性肠道感染的启动和免疫系统的抑制<sup>[7]</sup>。且有实验表明, 肠道菌群紊乱可增加肺部感染性疾病的发生<sup>[8]</sup>。鉴于目前临床对 MPP 患儿肠道菌群与血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平的关系相关详细报道较少, 因此本研究进一步分析, 为临床治疗提供理论基础和新的思路, 现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月~2020 年 10 月我院收治的 106 例行 MPP 患儿为研究对象。纳入标准: ①均符合第 8 版《实用儿科学》<sup>[9]</sup>中 MPP 诊断标准; X 线改变明显, 多为单侧病变, 下叶为多见, 有时病灶呈游走性, 少数呈大叶性阴影; 血清冷凝集反应、血清抗体检测及支原体培养阳性。②年龄 2~14 岁。③患儿家长知情同意。排除标准: ①严重心脑血管疾病儿。②合并免疫系统疾病儿。③1 个月内有呼吸道感染者。④血液系统疾病者。⑤肝肾疾病者。根据病程分为急性期组(急性感染发作在 1 周内)46 例和恢复期组(症状保持 2 个月以上)60 例, 并选取同期于本院进行体检的健康儿 50 例作为对照组。本研究经本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 肠道菌群 于入院后第二天随机取新鲜粪便 0.5 g, 电子称量, 用 4.5 mL 稀液稀释。取新鲜粪便 10  $\mu$ L 接种于相应的培养基上。根据不同菌株使用的培养基, 在 37 $^{\circ}$ C 恒温箱中培养 48 h 后, 细菌革兰染色, 计算每克粪便中含有的菌群数目。使用 MALDI Biotyper 系统(德国 BRUKER)进行细菌质谱鉴定。采用鲨试剂三肽显色基质偶氮法检测内毒素。

1.2.2 血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 入院后第二天采取晨起空腹肘正中静脉血 3 mL, 保存于 EDTA 抗凝管中, 在 3000 r/min 下离心 10 min, 进行离心沉淀细胞, 分离上清液后-70 $^{\circ}$ C 恒温冰箱保存, 采用全自动分析仪测定检测血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平。为使检测结果更准确可靠, 本研究采集标本后充分与抗凝剂混匀, 且放置 10min 后对标本进行检测。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 行单因素方差分析及 LSD-*t* 检验, 服从正态分布各变量间相关性采用 Spearman 相关分析、以相关系数 *r* 表示两资料间的相关性, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 3 组一般资料比较 急性期组中男性 26 例, 女性 20 例, 年龄 2~14 岁, 平均(7.63 $\pm$ 2.04)岁; 病程 3~15 d, 平均(9.22 $\pm$ 3.04)d。恢复期组中男性 35 例, 女性 25 例, 年龄 2~13 岁, 平均(7.51 $\pm$ 2.02)岁; 病程 3~14 d, 平均(9.11 $\pm$ 3.02)d。对照组中男性 28 例, 女性 22 例, 年龄 3~14 岁, 平均(7.83 $\pm$ 2.09)岁。3 组一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有可比性。

2.2 3 组肠道菌群比较 急性期组和恢复期组双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量低于对照组, 急性期组双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量低于恢复期组(*P*<0.05), 见表 1。

表 1 3 组肠道菌群比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of intestinal microflora among three groups

组别	<i>n</i>	双歧杆菌	真杆菌	乳酸杆菌	大肠杆菌	消化球菌
急性期	46	5.14 $\pm$ 1.80	7.04 $\pm$ 2.35	6.21 $\pm$ 1.22	5.36 $\pm$ 2.01	5.72 $\pm$ 0.61
恢复期组	60	7.30 $\pm$ 2.71	9.14 $\pm$ 3.01	8.48 $\pm$ 2.06	6.33 $\pm$ 2.27	6.90 $\pm$ 0.94
对照组	50	9.46 $\pm$ 3.32	10.25 $\pm$ 3.51	9.60 $\pm$ 3.45	7.51 $\pm$ 2.30	7.82 $\pm$ 1.30
<i>F</i>		30.582	13.992	24.186	11.457	53.424
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 3 组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平比较 急性期组和恢复期组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平高于对照组, 急性期组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平高于恢复期组(*P*<0.05), 见表 2。

### 2.4 肠道菌群与血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平的相关性

Spearman 相关分析显示, 双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量与血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平呈负相关性(*P*<0.05), 见表 3、图 1。

表2 3组血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of serum IFN -  $\gamma$  and IL-4 levels among three groups

组别	n	IFN- $\gamma$ (pg/mL)	IL-4(pg/mL)
急性期组	46	70.61 $\pm$ 18.75	12.77 $\pm$ 4.05
恢复期组	60	60.32 $\pm$ 15.33	7.53 $\pm$ 2.48
对照组	50	56.34 $\pm$ 10.28	4.80 $\pm$ 1.23
F		11.367	101.923
P		<0.001	<0.001

表3 肠道菌群与血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平的相关性

Table 3 Correlation between intestinal flora and serum levels of IFN -  $\gamma$  and IL-4

指标	IFN- $\gamma$		IL-4	
	r	P	r	P
双歧杆菌	-0.356	<0.05	-0.406	<0.05
真杆菌	-0.361	<0.05	-0.391	<0.05
乳酸杆菌	-0.377	<0.05	-0.377	<0.05
大肠杆菌	-0.354	<0.05	-0.355	<0.05
消化球菌	-0.386	<0.05	-0.381	<0.05

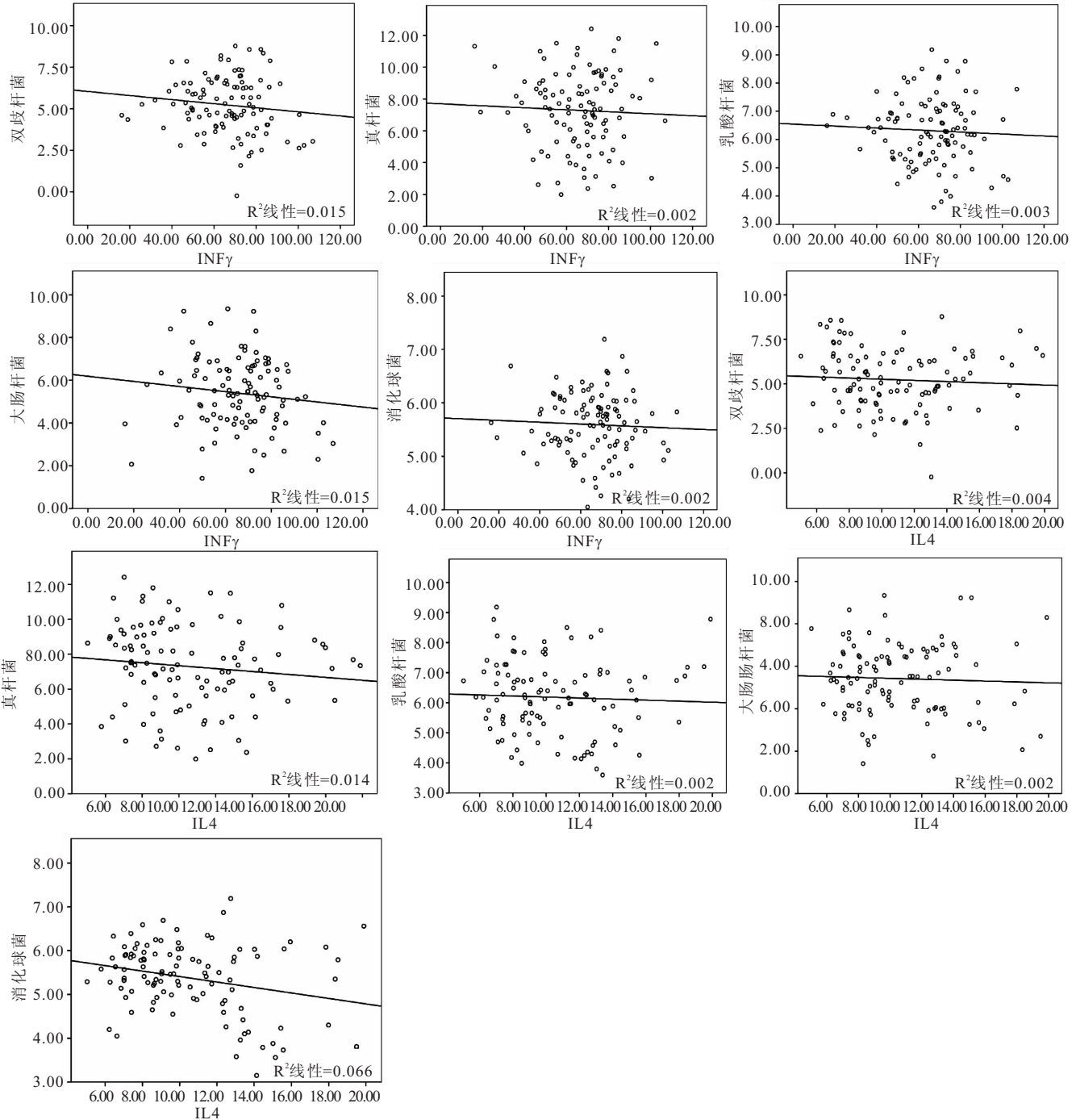


图1 肠道菌群与血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平的相关性

Figure 1 The correlation between intestinal flora and serum IFN -  $\gamma$  and IL-4 levels

### 3 讨论

MPP是儿童呼吸道感染常见病,近年来其发病呈

升高趋势。报道显示,MPP占肺炎总发病率的22%,仅次于链球菌性肺炎<sup>[10]</sup>,肺外并发症的发生率为

36% ~46.7%(如神经、循环、血液、消化及泌尿系统病变等),严重时可导致多器官功能衰竭,治疗不及时可致死亡,因此及时有效的治疗至关重要<sup>[11-13]</sup>。

呼吸道上皮细胞的吸附、肺炎支原体的侵袭和免疫功能障碍是 MPP 的主要发病机制。而细胞因子的变化可以反映辅助性 Th 亚群变化,从而了解患儿免疫失衡,Th 分为 Th1 和 Th2,其中 Th1 可分泌 IFN- $\gamma$  等促炎介质,增强细胞毒性作用,杀死炎症细胞;而 IFN- $\gamma$  在早期防御反应中起重要作用。Th2 可产生以抗炎介质为主的 IL-4 细胞因子,促进抗体的产生,介导体液免疫反应;IL-4 具有免疫调节和抗炎作用,可下调促炎细胞因子基因的转录和分泌,在肠道免疫中发挥重要作用。正常情况下 Th1/Th2 通过分泌细胞因子相互调节、制约、平衡,并维持正常的免疫状态,若 Th1/Th2 失衡,可导致该病发生<sup>[14-16]</sup>。肠道菌群是一个复杂的微生态系统,可以抵抗致病微生物的入侵,限制相关致病微生物的生长。正常情况下肠道菌群可促进维生素合成和膳食纤维的消化,调节炎症,还可以促进免疫系统发育和成熟。而肠道细菌及其代谢产物是肠道免疫系统刺激因素,可影响肠道上皮细胞完整性,通过宿主的免疫反应可破坏正常的肠道菌群,并削弱肠道粘膜屏障功能,当机体处于应激状态时肠道菌群会失衡并大量增殖,进而导致炎症等不良事件发生<sup>[17-19]</sup>。本研究结果显示,急性期组和恢复期组双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量低于对照组,急性期组双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌数量低于恢复期组,与郭伟等<sup>[20]</sup>报道一致,说明 MPP 存在肠道菌群紊乱,且可鉴别对急性期和恢复期 MPP 患儿。同时本研究发现,急性期组和恢复期组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平高于对照组,急性期组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平高于恢复期组,提示血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平参与 MPP 发生发展,可作为 MPP 诊断及病情轻重的诊断指标。且本研究进一步分析双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌与血清 IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$  水平的相关性,Spearman 相关分析显示,双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、消化球菌与血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平呈负相关性,提示 MPP 患儿肠道菌群与血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平密切相关,血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平随肠道菌群数量减少而升高,因此临床应对患儿肠道菌群进行监测,并实施针对性干预措施,以改善肠道菌群,促进患儿预后。

#### 4 结论

综上所述,MPP 患儿血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平随肠道菌群数量减少而升高,临床应监测其水平变化,并进行针对性干预,以促进患儿预后。

#### 【参考文献】

- [1] 黄飞燕,刘春艳,朱红枫,等. 基于血清细胞因子的 PLS-DA 模型对儿童肺炎支原体肺炎的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1):87-89+92.
- [2] 李俊梅,郑成中,张曼,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特点及血清 IL-4、IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$  的变化分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24):178-182.
- [3] 刘启洁,何善辉,唐建军,等. 急支糖浆联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 药物评价研究, 2019, 42(6):1164-1167.
- [4] 潘建丽,孙欣荣,王立军,等. 肺炎支原体肺炎患儿炎症细胞因子及其与 ESR 的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(4):714-717.
- [5] 刘胜芳,何德根,陈钊扬,等. 新生儿细菌感染性肺炎外周血自然杀伤细胞,淋巴细胞亚群与病程进展的相关性研究[J]. 河北医药, 2020, 42(17):2606-2609.
- [6] 毕颖薇,王红,王未,等. 环酯红霉素对支原体肺炎临床症状改善情况、免疫球蛋白水平变化及作用机制分析[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(17):1295-1298.
- [7] Chen Xi, Jiao Rong, Chang LiWen., *et al.* Correlation of intestinal flora disorder with systemic inflammatory response and stress re-sponse in children with severe pneumonia[J]. Journal of Hainan Medical College, 2018, 24(13):1272-1275.
- [8] 冯爱民,杨惠侠. 不同益生菌对抗生素相关性腹泻肺炎新生儿肠道菌群及促炎因子的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(7):808-811+815.
- [9] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福棠实用儿科学(第8版)(上下)(精)[M]. 人民卫生出版社, 2015.
- [10] XUE LIWEN, FU CHENGLU, ZHUANG YIBO, *et al.* Change of immunologic function in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Journal of Applied Clinical Medicine, 2017, 21(21):39-41.
- [11] Lu Lin. The role of E-selectin and P-selectin in children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. International Journal of Pediatrics, 2019, 46(3):151-154.
- [12] REZA M A, SAMIRA A, HOSSEIN H A, *et al.* Serum interferon-gamma and interleukin-4 in patients with brucellosis before and after treatme[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 2017, 7(7):396-400.
- [13] 杨雪,陆国平. 肺炎支原体感染后的少见并发症[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(1):12-15.
- [14] 柳萍飞. 咳嗽变异性哮喘患儿肠道菌群及血清干扰素- $\gamma$  和白介素-4 水平的变化[J]. 中国微生态学杂志, 2020, v. 32(4):78-80+84.
- [15] 吕家兴,白磊鹏,李哲宏,等. 血清干扰素- $\gamma$  和白细胞介素-4 水平在兔 VX2 骨肿瘤模型中的变化及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(8):810-813.
- [16] 王鑫喆,沈梦婷,闫鹏举,等. 黄连生物碱类活性成分与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(1):109-115.
- [17] 陈善佳,王欣,尹迪,等. 肺炎新生儿肠道菌群及其代谢产物的分析[J]. 东南大学学报:医学版, 2020, 7(3):287-292.
- [18] 朱敏,边高瑞,卢丽,等. Illuminance 高通量测序分析支气管肺炎婴儿抗生素治疗后肠道菌群变化[J]. 现代预防医学, 2019, 46(10):1871-1874+1882.
- [19] 唐闻琼,苏丽娜,郑君,等. 肠道菌群与重症肺部感染儿童全身炎症反应和应激反应的关系分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(23):3637-3640+3645.
- [20] 郭伟,张同强,徐勇胜,等. 肺炎支原体肺炎患儿 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-4 细胞因子水平的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 23(2):65-68.