

· 临床论著 ·

不同体质类型支原体肺炎患儿临床表现及 Th1/Th2 免疫应答特点

张海军¹ 董晓蕾² 蔺 萃¹ 房有福¹ 张洪玉²

摘要 **目的** 观察不同中医体质类型支原体肺炎患儿的临床表现及 Th1/Th2 免疫应答的特点,探讨中医辨“质”论治的机制。**方法** 120 例支原体肺炎患儿,按照中医体质类型标准分为平和质组、阴虚质组、阳虚质组、气虚质组、痰湿质组、湿热质组,比较各组患儿的主要临床表现(包括发热例数、发热消退时间、咳嗽缓解时间、喘息例数、湿啰音例数和湿啰音消失时间)及 Th1/Th2 免疫应答指标(包括 IL-2、IFN- γ 和 IL-4)。**结果** 与平和质组比较,痰湿质组湿啰音发生比例增加,IL-4 水平升高,咳嗽缓解时间和湿啰音消退时间延长($P < 0.05$);湿热质组出现发热、湿啰音比例增加,IL-4 水平升高,发热消退时间及湿啰音消退时间均延长($P < 0.05$);阴虚质组、阳虚质组及气虚质组 IL-2、IFN- γ 水平降低($P < 0.05$),阴虚质组 IL-4 水平升高($P < 0.05$)。5 组偏颇体质比较,湿热质组、阴虚质组发热例数多于阳虚质组($P < 0.05$),湿热质组发热消退时间长于其余 4 组($P < 0.05$);痰湿质组、湿热质组湿啰音例数高于其余 3 组($P < 0.05$),阴虚质组、阳虚质组及气虚质组 IL-2、IFN- γ 水平低于其余 2 组,阴虚质组、痰湿质组及湿热质组 IL-4 水平高于其余 2 组($P < 0.05$)。**结论** 不同中医体质类型的支原体肺炎患儿在临床表现及 Th1/Th2 免疫应答上存在差异,为辨“质”治疗儿童支原体肺炎提供了一定的依据。

关键词 中医体质类型;支原体肺炎;临床表现;Th1/Th2 免疫应答

Features on Clinical Manifestation and Th1/Th2 Immune Response of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children with Different Constitution Types ZHANG Hai-jun¹, DONG Xiao-lei², LIN Cui¹, FANG You-fu¹, and ZHANG Hong-yu² 1 Department of Paediatrics, Yidu Central Hospital of Weifang, Shandong (262500); 2 Department of Gynaecology, Chinese Medicine Hospital in Qingzhou City, Shandong (262500)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical manifestations and characteristics of Th1/Th2 immune response in children mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) with different constitution types of Chinese medicine (CM). To explore the mechanism of differentiation of “quality” in CM. **Methods** A total of 120 children with MP were assigned to balanced constitution group, yin deficiency constitution group, yang deficiency constitution group, qi deficiency constitution group, phlegm dampness constitution group, dampness heat constitution group according to the standard of constitution type of CM. The main clinical manifestations (including the incidences of fever, relief time of fever, cough relief time, the incidences of wheezing, incidence of moist rales, and moist rale duration) and Th1/Th2 immune response indexes (including IL-2, IFN- γ , and IL-4) were compared among groups. **Results** Compared with balanced constitution group, the incidence of moist rales and the level of IL-4 were higher in phlegm dampness constitution group. Meanwhile its cough relief time and moist rale duration were longer ($P < 0.05$). The level of IL-4 and the incidences of fever and moist rales were higher in dampness heat constitution group. Meanwhile, its relief time of fever and moist rales were longer ($P < 0.05$). The levels of IL-2 and IFN- γ in yin deficiency constitution group, yang deficiency constitution group and qi deficiency constitu-

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目 (No. 2017-408)

作者单位: 1. 山东省潍坊市益都中心医院儿内科 (山东 262500); 2. 山东省青州市中医院妇科 (山东 262500)

通讯作者: 张海军, Tel: 0536-3276150, E-mail: ggg1256@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191127.232

tion group were lower ($P < 0.05$). The IL-4 level of yin deficiency constitution group was higher ($P < 0.05$). By comparing the 5 groups of biased constitution, the results showed that the incidences of fever in dampness heat constitution group and yin deficiency constitution group were more than that of yang deficiency constitution group ($P < 0.05$). The fever relief time in dampness heat constitution group was longer than the other four groups ($P < 0.05$). The incidences of moist rales in phlegm dampness constitution group and dampness heat constitution group were higher than the other three groups ($P < 0.05$). The levels of IL-2 and IFN- γ in yin deficiency constitution group, yang deficiency constitution group and qi deficiency constitution group were lower than that of the other two groups. The levels of IL-4 in yin deficiency constitution group, phlegm dampness constitution group and dampness heat constitution group were higher than the other two groups ($P < 0.05$). Conclusions There are differences in clinical manifestations and characteristics of Th1/Th2 immune response in children MMP with different constitution types of CM. This study provides a certain basis for the treatment of children MMP by differentiation of "quality" in CM.

KEYWORDS constitution of Chinese medicine; mycoplasma pneumoniae pneumonia; clinical manifestation; Th1/Th2 immune response

肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是儿童常见的非典型肺炎之一^[1], 近年来发病率呈逐年递增趋势^[2]。流行病学研究发现, MPP 的临床表现不典型, 不同儿童之间的差异较大^[3]。目前国内对 MPP 的发病机制研究认为, MPP 除了可以对机体细胞直接产生损害外, 还可能会造成 MPP 儿童不同程度的免疫应答, 从而影响 MPP 的发生、发展及预后^[4]。中医体质学说认为, 体质的偏颇现象从某种程度上也可认为是免疫失衡的现象, 不同中医体质在疾病发生时可能会产生不同程度的免疫应答, 从而形成不同的临床表现及证候特点^[5]。本研究以 MPP 儿童为研究对象, 探讨不同体质类型 MPP 患者的临床特点和免疫应答, 以了解体质在 MPP 发展和转归中的作用。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 支原体肺炎诊断标准 参照《诸福棠实用儿科学》^[6]: 发热、持续剧烈咳嗽; 胸部 X 线可见炎症表现; 血清特异性抗体 MP-IgM 抗体滴度呈 4 倍以上上升或下降, 或滴度持续 $> 1:160$ 。

1.2 中医体质判定标准 本次研究的小儿体质分型标准采用中华中医药学会发布的《中医体质分类与判定》^[7]。共分为平和质、阴虚质、阳虚质、气虚质、痰湿质、湿热质。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合上述的诊断标准; 年龄为 ≤ 14 岁; 签署知情同意书。排除标准: 重症支原体肺炎^[8]; 合并哮喘、结核等慢性呼吸系统疾病; 合并心、肝、肾及造血系统等严重疾病; 原发性免疫缺陷病患者及应用过用免疫抑制剂及免疫增强剂者。

3 一般资料 选择 2017 年 7 月—2018 年 7 月于山东省潍坊市益都中心医院儿科住院治疗的 MPP 患者, 据体质辨识结果分别分为: 平和质组、阴虚质组、阳虚质组、气虚质组、痰湿质组、湿热质组。每组收集 20 例, 共 120 例, 各组在性别、年龄方面均差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。本研究经山东省潍坊市益都中心医院伦理委员会审核通过 (No.WL2017-05-003)。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	性别[例,男/女]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
平和质	20	11/9	6.10 $\pm$ 1.85
阴虚质	20	12/8	6.45 $\pm$ 1.93
阳虚质	20	11/9	6.05 $\pm$ 1.93
气虚质	20	11/9	6.50 $\pm$ 2.00
痰湿质	20	12/8	6.15 $\pm$ 1.90
湿热质	20	12/8	6.20 $\pm$ 1.88

4 方法

4.1 中医体质辨识 在患儿入院时以临床调查问卷形式对患儿进行调查, 采用横断面调查方法, 由经过严格培训的调查员指导患儿的家属或监护人根据患儿最近半年来的日常情况填写体质调查量表, 进行体质辨识, 调查问卷与体质评价分开, 体质类型判定由专人负责, 另一人核对。

4.2 治疗方法 各组儿童均给予常规治疗, 包括抗感染: MPP 患儿均给予阿奇霉素 (0.125 g/瓶, 成都天台山制药有限公司生产, 批号: 11170401) 10 mg/(kg · d) 静脉滴注 3 天后改阿奇霉素 (250 mg/片, 山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司生产, 批号: 001170245) 10 mg/(kg · d) 口服治疗, 总疗程 2 周, 如血白细胞 (参考值为 $4 \sim 10 \times 10^9/L$)、中性粒细胞 (参考值为 $2 \sim 7 \times 10^9/L$)、CRP (参考值为 $0 \sim$

5 mg/L) 明显升高者给予头孢替安(1.0 g/瓶,浙江永宁药业股份有限公司生产,批号:1703201)联合治疗;常规抗感染治疗 1 周临床症状、体征无明显改善,肺部 X 线征无明显吸收的大叶性肺炎者给予纤维支气管镜下灌洗治疗;退热、祛痰、平喘等对症处理。为除外中医疗法对 MPP 儿童的各项观察指标的影响,6 组患儿均未给予中医干预措施。

5 疗效观察

5.1 临床表现 收集 6 组 MPP 儿童的常见临床表现,包括发热人数、发热消退时间(存在发热的患儿)、咳嗽缓解时间、喘息人数、湿啰音比例、湿啰音消失时间(存在湿啰音的患儿)等。

5.2 Th1/Th2 免疫应答指标 6 组患儿均于清晨空腹采集静脉血 4 mL,在 3 000 r/min 离心速度的条件下离心 10 min 取血清,置于 -20 ℃ 温度条件下保存,采用双抗体夹心 ELISA 法测定血清中 IL-2、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、及 IL-4 水平。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 建立数据库并进行统计分析,计数资料采用卡方检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落情况 6 组 MPP 儿童临床资料及相关实验室检查均收集完整,无脱落病例。

2 不同中医体质类型 MPP 儿童临床表现比较(表 2) 与平和质组比较,痰湿质组湿啰音发生比例增加,咳嗽缓解时间和湿啰音消退时间延长($P < 0.05$),湿热质组出现发热、湿啰音比例增加,发热消退时间及湿啰音消退时间均延长($P < 0.05$)。5 组偏颇体质比较,湿热质组、阴虚质组发热例数多于阳虚质组($P < 0.05$),湿热质组发热消退时间长于其余 4 组($P < 0.05$),痰湿质组、湿热质组湿啰音例数高于其余 3 组($P < 0.05$)。

表 2 不同中医体质类型 MPP 儿童临床表现比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发热 (例)	发热消退 时间(天)	咳嗽缓解 时间(天)	喘息 (例)	湿啰音 (例)	湿啰音消失 时间(天)
平和质	20	14	4.29±0.83	5.30±1.03	4	15	4.27±1.03
阴虚质	20	17 [△]	5.12±1.17 [▲]	6.05±1.10	6	12 ^{▲○}	4.75±1.13
阳虚质	20	11	4.73±0.65 [▲]	5.60±1.82	2	13 ^{▲○}	4.54±1.33
气虚质	20	12	4.83±0.72 [▲]	5.55±1.00	3	13 ^{▲○}	4.69±1.03
痰湿质	20	15	4.87±0.83 [▲]	6.40±1.23 [*]	7	20 [*]	5.65±1.14 [*]
湿热质	20	19 ^{*△}	6.11±1.15 [*]	6.05±0.89	5	19 [*]	5.53±0.90 [*]

注:与平和质组比较,^{*} $P < 0.05$;与阳虚质组比较,[△] $P < 0.05$;与湿热质组比较,[▲] $P < 0.05$;与痰湿质组,[○] $P < 0.05$

3 不同中医体质类型 MPP 儿童 Th1/Th2 免疫应答指标比较(表 3) 与平和质组比较,阴虚质组、阳虚质组及气虚质组 IL-2、IFN- γ 水平明显降低($P < 0.05$),阴虚质组、痰湿质组及湿热质组 IL-4 水平明显升高($P < 0.05$)。5 组偏颇体质比较,阴虚质组、阳虚质组及气虚质组 IL-2、IFN- γ 水平明显低于其余 2 组($P < 0.05$),阴虚质组、痰湿质组及湿热质组 IL-4 水平明显高于其余 2 组($P < 0.05$)。

表 3 不同中医体质类型 MPP 儿童 Th 1/Th2 免疫应答指标比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2	IL-4	IFN- γ
平和质	20	312.65±14.20	2.76±0.39	24.83±3.22
阴虚质	20	298.60±17.41 ^{*△▲}	3.07±0.44 [*]	22.13±2.31 ^{*△▲}
阳虚质	20	288.15±19.89 ^{*△▲}	2.52±0.19 ^{△▲○}	19.88±2.16 ^{*△▲}
气虚质	20	297.90±10.78 ^{*△▲}	2.59±0.20 ^{△▲○}	20.42±1.77 ^{*△▲}
痰湿质	20	312.70±16.11	3.11±0.32 [*]	24.76±2.29
湿热质	20	313.25±13.74	3.36±0.36 [*]	24.10±2.08

注:与平和质组比较,^{*} $P < 0.05$;与痰湿质组比较,[△] $P < 0.05$;与湿热质组,[▲] $P < 0.05$;与阴虚质比较,[○] $P < 0.05$

讨 论

《素问·遗篇·刺法论》提出“正气存内,邪不可干”。说明外邪是疾病发生的重要条件,而体质的不同往往决定了疾病的发展及转归,从某种层面上说明,中医体质是证候形成的重要基础。不同于成人,儿童体质往往偏颇明显,受外邪的影响下,易形成易寒易热、易虚易实的典型临床症候群,但目前对儿童中医体质导致疾病发展的原理,往往说法不一^[9]。本文试着从 MPP 儿童的临床表现及 Th1/Th2 免疫应答的角度,分析不同中医体质儿童的 MPP 的疾病特点,以期为 MPP 的辨证论治提供临床依据,为中医体质学说的机理研究提供借鉴。

研究发现,湿热质组 MPP 患儿发热比例及发热消退时间均长于平和质组,并且湿热质组发热消退时间长于其余 4 组,这与湿热体质密切相关。早在叶天士《临证指南医案·幼科要略》就认为儿童“纯阳之体,热病最多”,故外邪犯肺,易于化热,患儿湿热之体,客邪再至,内外相因,湿热互结,故肺热壅盛,热势迁延。小儿虽为纯阳之体,但“稚阳未充,稚阴未长”,故阳虚质小儿多阳气不足,感邪之时,易从寒化,阳气不足,无以与邪气相争,故热势不甚,导致阳虚质组发热比例低于湿热质组及阴虚质组。研究还发现,痰湿质患儿咳嗽缓解较平和质慢,究其原因,小儿素有痰饮,邪气犯肺,引动伏痰,肺失宣肃,发为咳嗽,而痰留肺窍,痰鸣不止则久咳难愈。研究中发现痰湿质与湿热质儿童多食肥甘厚味,或多食

生冷伤及脾胃,而脾为生痰之源,肺为贮痰之器,如遇外邪引动伏痰犯肺,多致咳嗽痰多,故痰湿质、湿热质湿啰音出现比例多于其余 4 组。气虚、阳虚使肺之宣肃无力,阴虚则痰与热结,均可导致痰饮内伏,故痰湿质、湿热质湿啰音消失时间长于平和质组,气虚质、阳虚质及阴虚质虽与平和质组无差异,但也长于平和质组,且与痰湿质组、湿热质组无差异。

目前 MPP 的发病机制尚不明确,目前认为 Th1/Th2 免疫应答机制在 MPP 中发挥了重要作用^[10]。IL-2 是由 Th0 细胞产生,是促进 Th0 向 Th1 分化的关键媒介^[11],而 IFN- γ 是由 Th1 细胞主要产生的细胞因子,可活化单核细胞和巨噬细胞以清除支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP),并辅助细胞毒性 T 淋巴细胞分化从而发挥抗感染作用,从而增强细胞免疫功能^[12],在 MP 感染时起保护效应。阴虚质组、阳虚质组及气虚质组的 IL-2、IFN- γ 均明显低于其余组,这说明虚症体质在 MPP 感染时 Th1 免疫应答下降,对控制炎症损害的固有及适应性免疫应答不足,从而造成 MPP 的发生。IL-4 是由 Th2 细胞和肥大细胞产生,主要介导体液免疫,但是 IL-4 的过度释放往往导致炎症持续和不可逆的肺组织损伤^[13]。有研究指出,在儿童肺炎的流行病学特征和免疫状态前瞻性研究中,IL-4 水平可以在一定程度上反应病原体感染性肺炎的严重程度,在儿童发病人群中它们会随着感染程度增加而在体内含量增加^[14,15]。痰湿质组及湿热质组的 IL-4 水平明显高于其余 3 组,说明实证体质往往导致 Th2 免疫过度表达,造成炎症的持续存在,造成肺组织的损伤。而阴虚质组 IL-4 水平的明显提高,考虑可能与阴虚质虽为虚症,但阴虚易致热证,往往表现出一部分实证特点,而 Th2 免疫应答表现与实证体质有相同之处。总之, MPP 的 Th1/Th2 免疫应答均以 Th1 向 Th2 免疫反应为主的转变,这也与目前的研究进展相同^[4],但不同中医体质类型常呈现出不同的免疫应答特点。

本项研究结果表明,不同中医体质类型的 MPP 儿童往往表现出不同的临床特点,这与不同体质在感邪过程中病机演化不同密切相关, MPP 儿童多出现 Th1 向 Th2 免疫反应为主的转变,但不同中医体质类型的免疫反应特点不同,这也可能是 MPP 儿童形成不同的证候的原因,但由于本研究时间较短,样本数偏少,今后需在临床研究中扩大样本数量,并结合 MPP 儿童恢复期的免疫功能改变,以获得进一步的临床循证医学证据。

利益冲突: 笔者声明各研究者之间无冲突。

参 考 文 献

- [1] 彭懿, 舒畅, 符州, 等. 儿童社区获得性肺炎 1 613 例病原学特点分析[J]. 中国当代儿科, 2015, 17(11): 1193-1199.
- [2] 殷勇, 陆权, 闫晓莉, 等. 肺炎支原体感染的流行病学[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 91-93.
- [3] 陈正荣, 严永东. 小儿肺炎支原体感染流行病学特征[J]. 中国实用儿科, 2015, 30(3): 180-183.
- [4] 余丽丽, 赵德育. 肺炎支原体肺炎发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科, 2017, 32(3): 234-238.
- [5] 陈雪梅, 李英帅, 王济. 从免疫学角度探讨中医体质学的调体用药[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2668-2670.
- [6] 胡亚美主编. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1204.
- [7] 中华中医药学会发布. 中医体质分类与判定(中华中医药学会标准)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 1-3.
- [8] 张晗, 尚云晓. 重症肺炎支原体肺炎早期识别[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(3): 176-179.
- [9] 王济, 王琦. 从研究方法的运用看中医体质学科发展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2380-2382.
- [10] 李菁, 包军, 鲍一笑, 等. 肺炎支原体肺炎患儿肺泡灌洗液病菌量及其与 Th1/Th2 细胞免疫应答的关系[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(8): 681-685.
- [11] 蔡泽波, 杜江滨. IL-2 与 IL-13 动态变化在儿童肺炎支原体肺炎发病中的作用及机制[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1778-1780.
- [12] 郭伟, 张同强, 徐勇胜, 等. 肺炎支原体肺炎患儿 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-4 细胞因子水平的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(23): 65-68.
- [13] 杨丽娟, 许美善, 曹丽芳, 等. 中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]. 现代生物学进展, 2017, 17(8): 1487-1489.
- [14] Ye Q, Shao WX, Shang SQ, et al. Epidemiological characteristics and immune status of children with respiratory syncytial virus [J]. J Med Virol, 2015, 87(2): 323-329.
- [15] Rodriguez F, Castro P, Poveda JB, et al. Immunohistochemical labelling of cytokines in calves infected experimentally with *Mycoplasma bovis* [J]. J Comp Pathol, 2015, 152(2-3): 243-247.

(收稿: 2018-09-04 在线: 2020-01-03)

责任编辑: 白霞