

支原体感染与儿童哮喘相关性认识进展

马 涛

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 肺炎是学龄儿童常见的一种肺炎, MP 感染是诱发哮喘急性发作的重要因素, 有研究指出, MP 感染经常会加重哮喘, MP 是仅次于病毒而被认为与哮喘急性发作或长期难以缓解以及哮喘恶化有关的病原, 但是 MP 是否能引起哮喘首次发作的病因尚不确切^[1,2]。近年来探讨哮喘的发病与支原体感染之间的关系越来越受到重视, 现就就此做一综述^[3]。

一、对哮喘以及 MP 的认识

据 2002 全球哮喘防治倡议 (global initiative for asthma, GINA) 认为哮喘是一种慢性气道炎症疾患, 许多细胞和细胞组分起到重要作用, 并伴有气道反应性 (AHR) 的增加, 气道的神经调节可能参与气道炎症过程。气道高反应性是哮喘的基本特征, 气道慢性炎症是哮喘的基本病变, 因此 MP 能否引起哮喘的核心即 MP 能否导致 AHR 和气道慢性炎症的持续存在。

支原体是迄今已知能独立生活的最小微生物, 大小介于病毒与细菌之间, 从人体分离到 16 种支原体, 其中使人致病的有 MP、人型支原体和尿素支原体^[4]。MP 平时不存在于人体内, 为外源性感染。在 Martin 等^[5]的研究中使用 BALB/C 鼠模型给予雾化吸入 MP (实验组) 和盐水 (对照组), 实验鼠组出现明显的 AHR, 较对照组有显著差异。文献报道 MP 感染引起支气管哮喘发作占 24.7%, 而正常对照组为 5.7%; 在 MP 流行地区哮喘发作呈大幅度增加, 且哮喘患儿中 MP 感染率更高^[6,7]。

二、MP 导致哮喘形成的可能机制

1. MP 可能导致 AHR 和气道慢性炎症的持续存在: (1) MP 的直接损伤作用: MP 有其独特的生物学结构。MP 在呼吸道黏膜表面寄生, 很少侵入组织和血液。它的丝状体与气管平行, 借助末端的球杆状特殊结构 (含有黏附因子 p 蛋白), 吸附于宿主细胞神经氨酸酶受体部位, 并有微管插入, 同时释放过氧化氢, 核酸酶等物质。这些物质不仅是细胞发生溶解, 而且

是上皮细胞出现肿胀、坏死、脱落、微绒毛运动变慢、结构变形、停止摆动; 同时出现淋巴细胞、浆细胞、单核细胞浸润, 伴有细支气管肥厚, 管腔变小, 内含黏液脓型渗出物, 带有脱落上皮、多核白细胞等, 影响肺的清除功能。MP 本身的生物学特性决定了产生 AHR 的组织学基础, 其持续潜伏在气道上皮形成慢性炎症刺激的源泉。 (2) MP 导致的组织免疫损伤: MP 侵入气道后通过 IgE 介导的 I 型变态反应, 触发多种炎性细胞释放大量的细胞因子及炎性介质, 引起气道慢性变应性反应, 甚至导致哮喘发作^[8]。国内外对细胞因子在 MPP (肺炎支原体肺炎) 的发病机制中的作用进行了大量深入的研究, 但在免疫级联反应中究竟以何种细胞因子为主导并不明确^[9]。Yang 等^[10]研究发现 MP 感染 A549 细胞后 IL-8, mRNA 水平明显升高。Kraft 等^[11]采用气道活检, 肺组织原位杂交及检测 BALF 的方法研究发现, IL-2、IL-4、IL-5、IL-12 mRNA 水平在较稳定的慢性哮喘且 MP-PCR 阳性患者中明显升高。Tumgor 等^[12]报道社区获得性肺炎患儿急性期血清 IL-8 质量浓度明显高于正常对照组, 说明该因子在肺部炎症反应中有重要作用。有研究显示 MPP 患儿血清中 IL-8 质量浓度急性期、恢复期较正常对照组明显升高, 提示 IL-8 参与了 MPP 的发病过程, 值得提出的是该研究中患儿恢复期体内仍存在较高的 IL-8 质量浓度, 所以有理由认为其导致了部分 MP 后的持续炎症和呼吸道高反应性的发生^[9,13]。TGF- β_1 是一种多功能细胞因子, 具有双重效应, 在哮喘发病中起到复杂的生物调节作用。有研究认为局部的 TGF- β_1 主要促进炎症的发展, 而全身的 TGF- β_1 则可能起到抑制炎症的作用^[14]。另有研究发现 MP 肺炎和哮喘患儿的血清浓度 TGF- β_1 浓度明显低于正常对照组, 且 MPP 组明显高于哮喘患儿组。表明 TGF- β_1 作为一种免疫应答负调控因子在正常儿童体内处于正常免疫监视和防御状态, 而在 MPP 与哮喘患儿这种能力降低, 细胞免疫功能紊乱, 可能构成了哮喘患儿慢性 AHR 的基础^[15]。此外 Narita M 等研究表明, IL-18 作为一种前炎症细胞因子, 能促进 Th1 细胞因子产生^[16]。IL

-6 是细胞因子家族中的核心成员,在 MP 感染时,IL-6 的产生、释放异常,与单核-吞噬细胞、T 细胞、B 细胞大量激活有关,参与整个炎症部位的炎性损伤^[17]。研究显示,MP 感染患儿血清 IL-18 升高诱导产生 TNF- α ,继而促使 IL-6 升高,加重病变^[18]。Liu 等^[19]研究发现,MP 感染鼠的肺泡壁中碱性成纤维细胞生长因子 mRNA 表达增多,能够引起肺间质纤维化,肺泡壁变厚,肺泡腔变小。在 Liu 等^[20]的另一实验中观察到 MP 感染鼠后可导致单核细胞和巨噬细胞浸润肺间质,同时血小板衍生的生长因子 BB 的 mRNA 在上述两种细胞中明显增多,并可促使两种细胞分泌胶原沉积,改变肺的可塑性,间接影响肺功能。

2. 肺功能的改变:呼吸道肺炎支原体感染是诱发哮喘的重要因素之一,从而引起众多学者对 MP 感染与肺功能改变之间的关系探讨。谭氏^[21]观察到 43 例支原体肺炎患儿的肺功能的气道阻力改变情况(Zrs、R5、R20、 $\times 5$),均较预计值明显增高,与哮喘患儿急性期的气道阻力改变基本一致。也有学者报道过支原体肺炎的肺功能的通气指标,亦显示小气道出现通气障碍^[22]。

3. 关于嗜酸性粒细胞浸润问题:近年来更多学者承认免疫学发病机制。嗜酸性粒细胞是判断变态反应性疾病的重要指标,EOS 与哮喘关系密切,支气管哮喘是气道慢性炎症性疾病,这种气道炎症是由嗜酸粒细胞等参与形成的非特异性炎症,嗜酸粒细胞是哮喘发病机制中重要的炎症效应细胞,它以气管壁局部浸润为病理特征。王鸿程等^[23]的研究表明,哮喘发作时外周血 EOS 计数显著升高,因而对嗜酸性粒细胞的及时清除是嗜酸性粒细胞炎症消散和哮喘病情好转的重要环节。参考文献[24]中 MP 肺炎患儿在病程 1 周时 EOS 计数显著增高,考虑与支原体感染后引起变态反应病变有关,进一步说明 MP 感染与哮喘之间关系密切。

4. 关于基因位点频率研究:有学者研究认为 MP 与哮喘有着极为相似的基因易感位点频率,提示可能存在一个过敏性疾病基因易感位点存在^[25]。高氏等^[26]以 50 例北京地区哮喘患者为研究对象,结果显示 HLA-DR6、DR52 出现频率明显增高,而 DR2、DR51 频率降低,提示 DR6、DR52 为哮喘易感基因,DR2、DR51 则可能是哮喘发病的抗性基因,但 DR6、DR52 与总 IgE 水平及气道反应性无关。李氏^[25]实验除了探索与哮喘发病关系密切的 HLA-DRB1 基因外,还首次进行了 MP 肺炎在这方面的研究。结果

表明:MP 肺炎组、哮喘组 DRB1*08 基因频率明显低于对照组,而 MP 肺炎组与哮喘组之间差异无显著性。由此推测,MP 肺炎与哮喘有着极为相似的基因易感位点频率,与正常人相比,均有 DRB1*09 和 DRB1*12 基因频率的增高,这提示可能存在一个与 HLA-DRB1*09、HLA-DRB1*12 连锁的过敏性疾病基因易感位点存在,它调控着机体对变应原的免疫应答而导致疾病,同时,两组的 DRB2*02、07、08、10 出现频率下降,是否属于与过敏性疾病保护基因连锁的基因还有待于进一步证实。推测上述 HLA-DRB1 等位基因位点出现频率的变化可能是炎症介质合成、分泌的遗传学基础。不同 HLA-DR 基因产物识别不同的抗原分子的特殊表位(epitope),进而激发机体的免疫应答反应这一假设,正为目前研究结果所证实。

三、治疗与展望

支气管哮喘是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞及气道上皮细胞等)和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道高反应性及气道重塑,当接触多种刺激因素时,气道发生阻塞和气流受限,出现反复发作的喘息、气促、胸闷、咳嗽等症状。气道重塑又加重上述症状的发生。“全球哮喘防治倡议”(GINA 方案)把缓解患儿临床症状和提高患儿肺功能作为治疗的主要目标。其倡导的吸入疗法针对气道局部用药,靶点专一,已成为控制患儿临床症状的主要手段之一^[27]。但是,在有明确病因时,针对病因的治疗意义将更大。由于 MP 肺炎病程长(3~4 周或更长),既往采用红霉素治疗很难完成所需疗程。阿奇霉素是近年新合成的 15 元大环内酯类抗生素,耐酸,口服吸收迅速口服 3 天,可使组织中有效浓度达 10 天并且阿奇霉素的代谢不需要细胞色素 P450 参与,长期应用对肝脏损伤远低于红霉素。采用间歇口服治疗,患儿耐受性、依从性明显优于红霉素。但由于阿奇霉素血浆浓度低,有学者提出支原体血症时,必须静脉滴注血浆浓度高的红霉素。故短期红霉素静脉滴注,继之序贯阿奇霉素间歇口服治疗儿童 MP 肺炎,疗效好,不良反应相对小,值得临床推广^[28]。研究表明,发病早期,在静脉滴注足量的阿奇霉素基础上,静脉应用丙种球蛋白及激素。可减轻免疫反应,封闭抗体,缩短病程,促进疾病恢复^[29]。另外对 MP 肺炎患儿,用大环内酯类药物治疗的同时,加用孟鲁司特,可有效控制病情,缩短病程,减少反复呼吸道感染频率,从而提高 MP 感染的防治水平。基因治疗是指运用

DNA 重组技术设法修复或调节细胞中有缺陷基因,使细胞恢复正常功能,达治疗疾病的目的。纠正哮喘基因的药物治疗包括 DNA 疫苗和抗哮喘基因药物。国外多采用正常基因替代缺陷基因或是添加基因治疗。随着基因克隆化、重组 DNA 技术、基因转移和基因表达技术的发展,基因疗法将成为哮喘所有治疗方法中前景最为乐观的一种方法^[30]。随着对哮喘疾病本质认识的逐渐加深,哮喘的治疗由单一治疗变为多种药物的联合使用治疗,由患者的被动治疗,改为由患者自行监测的主动治疗,结合患者自身特点的个体化治疗,由单纯抑制气道炎症为主转为兼顾抑制气道重塑的综合治疗。

参考文献

- Kraft Mt Cassell, Henson JE, *et al.* Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma[J]. *Am j Respir Crit Care Med*, 2005, 158(3): 998 – 1001
- 卓志强, 郑敬阳, 杨俭治, 等. 儿童哮喘与肺炎支原体感染的关系[J]. *福建医药大学学报*, 2003, 37(3): 338
- 李迎利, 赵红红, 尚宁. 肺炎支原体在咳嗽变异型哮喘发病中的作用[J]. *临床肺科杂志*, 2003, 8(2): 101 – 102
- 卓志强. 肺炎支原体感染与治疗[J]. *医学理论与实践*, 2002, 15(1): 1 – 2
- Martin RJ, Chu HW, Honour JM, *et al.* Airway inflammation and bronchial hyperresponiveness after *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 24(5): 577 – 582
- Hyvarinen M, Piippo – Savolainen E, *et al.* Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia [J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(10): 1378 – 1383
- Szcsepanik A, Koziol M M, Tuszkiewicz M E, *et al.* Evaluation of the association between atypical bacteria infections and respiratory tract Diseases with emphasis on bronchial asthma exacerbations in children [J]. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska[med]*, 2004, 59(1): 105 – 111
- 李琳, 曹兰芳, 顾梯成, 等. 肺炎支原体肺炎与支气管哮喘 HLA – DRB1 基因位点频率研究[J]. *临床儿科杂志*, 2003, 21(1): 29 – 31
- 左慧敏, 刘秀云, 江载芳. 白介素 8、白介素 10 及 $\gamma 2$ 干扰素在肺炎支原体肺炎中的作用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(4): 269 – 271
- Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, *et al.* Regulation Of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Infect Immun*, 2006, 70(7): 3649 – 3655
- J Kraft M, Casaell GH, PBk J, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* m 试 *Chlamydia pneumoniae* in asthma; effect of clarithromycin[J]. *Chest*, 2002, 121(6): 1782 – 1788
- Tumgor G, Yildizdas D, Alhan E, *et al.* Aetiological agents, interleukin – 6, interleukin – 8 and CRP concentrations in children with Community and hospital – acquired pneumonia [J]. *Ann Trop Paediatr*, 2006, 26(4): 285 – 291
- WANG ACC, FU C. Fibronectin regulates activation of THP – 1 cell

- by TGF – $\beta 1$ [J]. *Inflammation Research*, 2007, 50: 142
- Redington A S, Maddin J, From J J, *et al.* Transforming growth factor – beta 1 in asthma. Measurement in bronchoalveolar lavage fluid [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 156: 642
- 符晖. IL – 4 和 TGF – $\beta 1$ 在小儿支原体肺炎和哮喘患者血清中表达的变化[J]. *热带医学杂志*, 2006, 6(10): 1103 – 1104
- Narita M, Tanaka H, Abe S, *et al.* Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin – 18 in the lung, independent of gamma interferon [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2006, 7(6): 909 – 914
- Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, *et al.* Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia model: a microbiologic, histologic, immunologic, and respiratory profile [J]. *Infect Immun*, 2001, 69(6): 3869 – 3876
- 邹映雪, 杨瑄马, 翠安. IL – 18 及 Th1 细胞因子与儿童肺炎支原体肺炎的关系[J]. *天津医药*, 2007, 35(12): 906 – 908
- Liu J, Peng D, Zhu Z, *et al.* mRNA expression of basic fibroblast growth factor in the pulmonary tissues rats repeatedly infected with *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2005, 22(4): 221 – 223
- Chu HW, Kraft M, Kaue JE, *et al.* Substance P and its receptor neurokinin expression in asthmatic airways [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 106(4): 713 – 722
- 谭娴玲, 邹商群, 陈宏君. 支原体肺炎与哮喘患儿 IOS 肺功能改变的观察比较[J]. *中国妇幼保健*, 2005, 20: 1372 – 1373
- 崔振泽, 李晓辉, 景淑军. 肺炎支原体肺炎患儿肺功能改变的观察[J]. *小儿急救医学*, 2002, 9(4): 229 – 230
- 王鸿程, 唐凤鸣, 李万成, 等. 血粒 – 巨噬细胞集落刺激因子、嗜酸粒细胞联合检测对哮喘气道炎症的评价 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4(2): 95 – 97
- Yamashita R, Kitahara H, Kanemitsu T, *et al.* Eosinophil cationic protein in the Sera of patients with *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13(5): 379 – 381
- 李琳, 鲁立芳. 肺炎支原体肺炎与支气管哮喘 HLA – DRB1 基因位点频率研究[J]. *临床儿科杂志*, 2003, 21(1): 29 – 31
- 高金明, 林耀广, 邱长春. 人类白细胞抗原 – DRB 基因多态性与支气管哮喘易感性的相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 1998, 78(8): 591 – 594
- Halayko AJ, Ammi Y. Mechanisms of inflammation – mediated airway smooth muscle plasticity and airways remodeling in asthma [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2005, 137(2/3): 209 – 222
- 贺卫霞. 红霉素 – 阿奇霉素序贯治疗儿童肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2008, 6(13): 131 – 132
- 陈洪国. 儿童肺炎支原体感染肺外表现的临床分析[J]. *中西医结合杂志*, 2008, 17(1): 35 – 36
- Koh YY, Park Y, Lee HJ, *et al.* Levels of interleukin – 2, interferon – Gamma, and interleukin – 4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: Implication of tendency toward increased immunoglobulin E production [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(3): E39

(收稿: 2010 – 02 – 24)

(修回: 2010 – 04 – 09)