

不同程度肺炎患儿分泌型白细胞蛋白酶抑制剂与核因子- κ B 水平变化及临床意义

薛继红,冯 霞,冯孝强(延安大学附属医院儿科二病区 716000)

【摘要】 目的 探讨不同程度肺炎患儿分泌型白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)与核因子- κ B(NF- κ B)水平变化及其临床意义。**方法** 选择 66 例支气管肺炎患儿,分为普通肺炎组和重症肺炎组,分别在入院 24 h 内(治疗前)和治疗 5 d 后(治疗后)检测 SLPI 水平和 NF- κ B 表达水平,同时选择 20 例健康儿童作为健康对照组。**结果** 治疗前,重症肺炎组和普通肺炎组患儿 SLPI 水平明显低于健康对照组, NF- κ B 水平明显高于健康对照组($P < 0.05$)。治疗后,重症肺炎组和普通肺炎组 SLPI 水平较治疗前显著升高, NF- κ B 水平显著降低($P < 0.05$),但重症肺炎组的 SLPI 水平仍低于健康对照组, NF- κ B 水平仍高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),普通肺炎组的 SLPI 水平和 NF- κ B 水平与健康对照组差异无统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对肺炎患儿早期检测 SLPI 及 NF- κ B 水平,有助于重症肺炎的早期诊断、治疗和预后。

【关键词】 肺炎; 分泌型白细胞蛋白酶抑制剂; 核因子- κ B

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)19-2870-03

Changes and clinical significance of SLPI and NF- κ B levels in children patients with different degrees of pneumonia

XUE Ji-hong, FENG Xia, FENG Xiao-qiang (Second Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes and clinical significance of plasma secretory leukocyte proteinase inhibitor(SLPI) and nuclear factor- κ B(NF- κ B) levels in children patients with different degrees of pneumonia. **Methods** 66 children patients with bronchopneumonia in our hospital were selected and divided into the severe pneumonia group(30 cases) and the ordinary pneumonia group(36 cases). The levels of serum SLPI and NF- κ B were detected within 24 h after admission, on 5 d after treatment. Meanwhile 20 healthy children were selected as the healthy control group. **Results** Serum SLPI level before treatment in the severe pneumonia group and the ordinary pneumonia group was significantly lower than that in the healthy control group, while the NF- κ B level was significantly higher than that in the healthy control group($P < 0.05$). The serum SLPI level after treatment in the severe pneumonia group and the ordinary pneumonia group were significantly increased compared with before treatment, while the NF- κ B level was significantly decreased($P < 0.05$), but serum SLPI level in the severe pneumonia group was still lower than that in the healthy control group, while the NF- κ B level was still higher than that in the healthy control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$), the SLPI and NF- κ B levels had no statistical differences between the ordinary pneumonia group and the healthy control group($P > 0.05$). **Conclusion** Early detection of serum SLPI and NF- κ B levels in children patients with pneumonia conduces to early diagnosis, treatment and prognosis of severe pneumonia.

【Key words】 pneumonia; SLPI; NF- κ B

肺炎是儿童的常见病、多发病,其中重症肺炎目前仍是导致我国 5 岁以下儿童死亡的主要原因。其发病机制除病原菌对气管、支气管及肺组织的直接侵袭导致通换气功能障碍外,大量炎性因子及毒素的释放也参与其中,导致免疫性损伤。分泌型白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)也叫抗白细胞蛋白酶或分泌性蛋白酶抑制剂,为黏膜上皮细胞分泌的非糖基化单链多肽蛋白,是一种嗜中性弹性蛋白酶阳离子抑制剂,具有抗菌、抗病毒、抗炎和诱导细胞增殖分化等多方面生物学活性。在炎性损伤及抗炎性损伤的平衡中起重要作用^[1]。研究表明,核因子- κ B(NF- κ B)具有广泛的生物学活性,激活后通过调控细胞因

子、黏附分子、趋化因子等多种基因的表达,参与机体感染、免疫反应、细胞增生与凋亡及肿瘤的发生等许多生物学过程^[2]。本研究通过检测不同程度肺炎患儿 SLPI 与 NF- κ B 水平的变化,探讨其在肺炎病程中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本科室 2013 年 10 月至 2014 年 10 月住院确诊为支气管肺炎的患儿,共 66 例,其中男 34 例,女 32 例,年龄 1.5 个月至 12 岁,平均 3.6 岁。根据临床表现分为普通肺炎组($n=36$)和重症肺炎组($n=30$),重度肺炎诊断参照中华医学会儿科分会呼吸学组制定的诊断标准^[3]。所有患儿均排

除器质性心脏病、梅毒性心脏病、风湿性疾病及免疫性疾病。选择同期门诊健康体检儿童 20 例作为健康对照组。各组性别、年龄、体质量差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 SLPI 和 NF-κB 检测 66 例患儿分别在入院 24 h 内(治疗前)和治疗后 5 d(治疗后),健康对照组于门诊健康体检当天抽取空腹静脉血 3.5 mL,其中 1.5 mL 分离血浆后用于双抗体夹心 ELISA 法检测 SLPI;另外 2 mL 用于制备外周血单个核细胞(PBMC),采用流式细胞仪检测 PBMC 中 NF-κB 表达水平。检测试剂均由美国 Santa Cruz 公司提供。

1.2.2 其他实验室检查 所有患儿入院 24 h 内(治疗前)采集血液标本,采用 ELISA 法检测呼吸道合胞病毒 IgM 抗体(RSV-IgM)、腺病毒 IgM 抗体(ADV-IgM)、流感病毒 IgM 抗体(Flu-IgM)、肺炎支原体 IgM 抗体(MP-IgM)、衣原体(CP) IgM 抗体(CP-IgM),并检测 MP 和 CP 的 DNA。同时检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT),并行胸部 X 线片检查。入院后第 2 天早晨采集痰液标本进行细菌培养。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室检查结果 66 例患儿胸部 X 线片均报告肺炎,痰培养阳性者 36 例,其中肺炎链球菌阳性 16 例,金黄色葡萄球菌阳性 4 例,流感嗜血杆菌 3 例,大肠埃希菌阳性 8 例,肺炎克雷伯菌阳性 5 例。MP-IgM 阳性 28 例,MP DNA 阳性 23 例,CP-IgM 阳性 17 例,CP DNA 阳性 21 例,RSV-IgM 阳性 16 例,ADV-IgM 阳性 14 例,Flu-IgM 阳性 14 例。WBC 升高 46 例,中性粒细胞计数升高 51 例,CRP 升高 43 例,PCT 升高 48 例。

2.2 临床转归 所有普通肺炎患儿均治愈出院,重症肺炎组有 2 例患儿在治疗 5 d 后家属要求转上级医院治疗,其余患儿均治愈出院。

2.3 各组血浆 SLPI 水平比较 治疗前,重症肺炎组患儿血浆 SLPI 水平明显低于普通肺炎组、健康对照组($P<0.05$);普通肺炎组血浆 SLPI 水平低于健康对照组($P<0.05$)。治疗后,重症肺炎组和普通肺炎组血浆 SLPI 水平均较治疗前有所升高($P<0.05$),但重症肺炎组仍然低于普通肺炎组与健康对照组($P<0.05$),普通肺炎组与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组血浆 SLPI 水平比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
重症肺炎组	30	8.00±1.02	10.63±0.77 [△]
普通肺炎组	36	10.35±0.85* [★]	14.65±0.80 ^{△#}
健康对照组	20	14.68±0.81* [#]	—

注:与本组治疗前比较,[△] $P<0.05$;与重症肺炎组治疗前比较,* $P<0.05$;与重症肺炎组治疗后比较,[#] $P<0.05$;与健康对照组比较,[★] $P<0.05$;—表示无数据。

2.4 各组 NF-κB 表达水平比较 治疗前,重症肺炎组 NF-κB 表达水平明显高于普通肺炎组和健康对照组($P<0.05$);普通肺炎组高于健康对照组($P<0.05$)。治疗后,重症肺炎组和普通肺炎组 NF-κB 表达水平均较治疗前显著下降($P<0.05$),但重症肺炎组仍高于普通肺炎组和健康对照组($P<0.05$),而普通肺炎组与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组 NF-κB 表达比较 (% , $\bar{x}\pm s$)			
分组	<i>n</i>	治疗前	治疗后
重症肺炎组	30	23.44±1.05	16.32±0.75 [△]
普通肺炎组	36	16.03±1.29* [★]	9.37±0.54 ^{△#}
健康对照组	20	9.00±0.47* [#]	—

注:与本组治疗前比较,[△] $P<0.05$;与重症肺炎组治疗前比较,* $P<0.05$;与重症肺炎组治疗后比较,[#] $P<0.05$;与健康对照组比较,[★] $P<0.05$;—表示无数据。

3 讨论

小儿肺炎病情进展迅速、极易发生恶化,早期评估病情及判断治疗效果极其重要。SLPI 是包含 107 个氨基酸的单链多肽,相对分子质量为 11.7×10^3 ,属于乳清酸性蛋白家族。SLPI 由 2 条高度同源的、富含半胱氨酸区(16 个半胱氨酸形成的 8 个二硫化物桥)和 C 末端区组成,C 末端区具有抑制弹性蛋白酶活性的作用,N 末端区有抗菌活性^[4]。生理浓度为 $0.1\sim 10.0\text{ }\mu\text{g/mL}$,具有抗蛋白酶活性和抗炎活性。作为蛋白酶抑制剂,SLPI 可防止过量的中性粒细胞对宿主组织的损伤破坏作用,从而调节蛋白酶活性来维持蛋白酶抑制剂与蛋白酶之间的局部平衡,维持机体的内稳态^[5],同时,SLPI 一方面受白细胞产物及相关炎性细胞因子诱导表达产生,另一方面又可有效抑制炎性细胞因子级联反应进程,从而起到抗炎作用。因此 SLPI 是机体重要的保护性因子。SLPI 常由位于呼吸道、消化道及生殖道的上皮细胞产生^[6]。近年研究发现,许多炎症性疾病患者体内 SLPI 水平多呈下降趋势^[7-8]。本研究发现,治疗前肺炎患儿血浆 SLPI 水平明显低于治疗后,病情越重,SLPI 水平越低,与肺炎严重程度呈负相关,随着病情的好转,SLPI 水平逐渐增高,对肺炎患儿的病情变化及预后有一定的提示意义。

NF-κB 是一种细胞内重要的核转录因子,通常以无活性形式存在于细胞质中,活化后广泛参与炎症反应、黏附因子、趋化因子及一些相关酶的基因调控,NF-κB 受多种因素的刺激而激活,在严重感染后,机体对病原菌即可产生快速防御及参与诱导早反应基因的表达^[9]。本研究中,治疗前肺炎患儿 NF-κB 表达水平明显高于治疗后,病情越重,NF-κB 表达水平越高,随着炎症的控制,NF-κB 表达水平逐渐降低,与肺炎严重程度呈正相关。

已有研究证实,在抗炎过程中 SLPI 水平高低与 NF-κB 表达有关,主要通过抑制 NF-κB 在肺内非巨噬细胞内的激活作用,从而限制肺部炎症的扩散,减轻炎性损伤^[10]。SLPI 抑制 NF-κB 活化的机制可能是:(1)增加 NF-κB 抑制因子的表达,减少 NF-κB 的激活^[10];(2)SLPI 能够与 NF-κB 特定部位结合,使得 NF-κB 无法与相关炎性介质基因的启动子和(或)增

强子中存在的特异性 κ B 序列结合,从而抑制炎性介质激活^[11]。因此,本研究中肺炎患儿在治疗前 SLPI 水平明显低于治疗后,且炎症程度越重,SLPI 水平降低越明显,考虑与其抑制 NF- κ B 激活的作用减弱,导致炎性介质失控性释放有关。本研究还发现经治疗后 SLPI 水平升高幅度小,NF- κ B 表达降低不明显的患儿,其 CRP、PCT 下降速度较慢,进一步说明 SLPI 水平及 NF- κ B 表达水平与疾病的严重程度有关。依据 SLPI 水平及 NF- κ B 表达情况,对临床治疗方案及时进行调整,最终除 2 例患儿家属要求转上级医院治疗外,其余重症肺炎患儿均治愈出院。

总之,对肺炎患儿早期检测 SLPI 及 NF- κ B 水平,能够进一步明确肺炎的严重程度,有助于重症肺炎的早期诊断和治疗,在病程中动态检测其水平,能够判断临床治疗效果,指导临床用药,对疾病的预后也有一定的提示意义。

参考文献

[1] Williams S, Brown T, Roghanian A, et al. SLPI and elafin: one glove, many fingers[J]. Clin Sci, 2006, 110(1): 21-35.
[2] Pereira SG, Oakley F. Nuclear factor-kappa B1: regulation and function[J]. Int J Biochem Cell Boil, 2008, 40(8): 1425-1430.
[3] 陆权. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(2): 83-90.
[4] Nukiwa T, Suzuki T, Fukuhara T, et al. Secretory leukocyte peptidase inhibitor and lung cancer[J]. Cancer Sci, 2008, 99(5): 849-855.
[5] Hiemstra PS. Novel roles of protease inhibitors in infec-

tion and inflammation[J]. Biochem Soc Trans, 2002, 30(2): 116-119.
[6] Nukiwa T, Suzuki T, Fukuhara T, et al. Secretory leukocyte peptidase inhibitor and lung cancer[J]. Cancer Sci, 2008, 99(5): 849-855.
[7] Weldon S, McNally P, McElvaney NG, et al. Decreased levels of secretory leucoprotease inhibitor in the Pseudomonas-infected cystic fibrosis lung are due to neutrophil elastase degradation[J]. J Immunol, 2009, 183(12): 8148-8156.
[8] Huppert JS, Huang B, Chen C, et al. Clinical evidence for the role of Trichomonas vaginalis in regulation of secretory leukocyte protease inhibitor in the female genital tract[J]. J Infect Dis, 2013, 207(9): 1462-1470.
[9] 王成秀, 符州, 谢琴, 等. 核因子- κ B 介导危重新生儿免疫功能研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 22(21): 1619-1620.
[10] Lentsch AB, Jordan JA, Czermak BJ, et al. Inhibition of NF- κ B activation and augmentation of I κ B β by secretory leukocyte protease inhibitor during lung inflammation[J]. Am J Pathol, 1999, 154(1): 239-247.
[11] Taggart CC, Cryan SA, Weldon S, et al. Secretory leucoprotease inhibitor binds to NF- κ B binding sites in monocytes and inhibits p65 binding[J]. J Exper Med, 2005, 202(12): 1659-1668.

(收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-05-26)

(上接第 2869 页)

照组明显降低,说明苦杏仁苷能够降低血清 MDA 的水平,从而也降低了糜烂性胃炎癌病的风险^[8-9]。SOD 参与超氧阴离子反应,是重要的抗氧化酶,通过酶催化作用变为水,从而清除氧自由基,形成对细胞的保护作用。治疗后第 12 天,实验组血清 SOD 浓度明显高于对照组,说明苦杏仁苷能够通过提高血中 SOD 浓度,起到保护胃黏膜细胞,减轻临床症状的作用。NO 生理功能广泛,能够参与炎性反应,也是炎性反应中的重要成分。当其升高能够参与病理过程的演变,从而促进炎性反应的发生,其还具有促进癌变的功能^[10]。实验组 NO 浓度明显低于对照组,提示苦杏仁苷可以降低 NO 浓度,从而减轻炎性反应,促进糜烂的愈合,也降低了其癌变的风险。

综上所述,苦杏仁苷能够改善老年糜烂性胃炎患者的临床疗效,促进糜烂的愈合,对血清 MDA、SOD 和 NO 浓度也有一定影响,值得临床工作者深入研究。

参考文献

[1] 杨红亚,唐娟. 中西医结合治疗老年人慢性糜烂性胃炎 30 例[J]. 河南中医, 2010, 30(10): 1003-1004.
[2] 柯晓,陈文炎,周凡,等. 隆起糜烂性胃炎与胃黏膜 G 细胞, D 细胞, 壁细胞的相关性[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(11): 576-579.

[3] 张闽光,朱国曙. 糜烂性胃炎中医分型与幽门螺杆菌感染的相关研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(1): 7-8.
[4] 孙靖若. 黄连温胆汤治疗脾胃湿热型幽门螺旋杆菌阳性浅表性胃炎的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(9): 1952-1953.
[5] 张涛,陈远能,张保静,等. 基于 CD14 及 IL-1 β 变化探讨清热化湿颗粒干预慢性糜烂性胃炎临床研究[J]. 中成药, 2012, 34(5): 787-790.
[6] 徐哲锋,黄适,袁海锋,等. 自拟活胃方联合穴位埋线治疗慢性糜烂性胃炎疗效观察[J]. 广西中医药, 2012, 34(6): 15-16.
[7] 徐红,陈世雄,李浩. 中西医结合治疗隆起糜烂性胃炎 82 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(13): 68-69.
[8] 梁启明,王惠政. 中西医结合治疗幽门螺杆菌相关性慢性隆起糜烂性胃炎 60 例[J]. 河北中医, 2014, 36(1): 62-63.
[9] 谢志练. 三联疗法联合施维舒治疗慢性糜烂性胃炎的临床分析[J]. 中外医疗, 2012, 31(27): 23-24.
[10] 薛刚. 序贯疗法与标准三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性糜烂性胃炎患者的疗效比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(8): 575-576.

(收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-06-15)