维普资讯 http://www.cqvip.com

儿童反复呼吸道感染与细菌多糖抗原特异性IgG亚类抗体缺陷*

儿童医院内科 陈 实** 杨锡强 李成荣 沈 锦

提 要 采用酶联免疫吸附法在157例反复呼吸道感染(RRTI)儿童中检测出血清IgG_2缺陷15例;同时发现肺炎球菌多糖抗原(PnPg)特异性IgG_2抗体缺陷26例,其中9例同时伴血清IgG_2缺陷,占15例血清IgG_2缺陷者的60%;脑膜炎球菌多糖抗原(MPs)特异性IgG_2抗体缺陷20例,其中11例同时伴血清IgG_2缺陷,占15例血清IgG_2缺陷者的73.3%。本文提示:血清多糖抗原特异性IgG亚类抗体缺陷是儿童RRTI的重要原因之一;血清IgG_2正常并不能排除多糖抗原特异性IgG_2抗体缺陷。

关键词 反复呼吸道感染;细菌荚膜多糖;抗体缺陷;免疫球蛋白G亚类
中图分类号 R725.6/R392.9

RRTI是小儿常见疾病,其病因及发病机理尚不完全清楚。大量资料表明,血清IgG亚类缺陷是引起RRTI的原因之一[1]。近年开展的抗原特异性IgG亚类抗体与RRTI发病关系的研究已引起愈来愈广泛的重视,国内尚未见报导。本文采用ELISA法,检测了59名正常儿童血清IgG亚类及PnPs,MPs特异性IgG亚类抗体,以探讨多糖抗原特异性IgG亚类抗体与RRTI间的关系,结果报告如下:

1 研究对象及方法

1.1 **研究对象** 59名2~13岁健康儿童为正常对照(2~4岁19名,5~8岁23名,9~13岁17名)。按1988年全国小儿科呼吸道学术会议RRTI诊断标准[2],1989年10月至1990年10月从我院免疫专科门诊筛查出2~13岁RRTI儿童157例(2~4岁49例,5~8岁60例,9~13岁48例),病程1年以上,均无囊性纤维变、先天性心脏病、营养不良、佝偻病、贫血等易致呼吸道感染的并存疾病,采血前4周内均未接受血液制品及糖皮质激素治疗,采集外周血离心,血清置-20℃备测。

1.2 **实验方法**

1.2.1 血清IgG亚类测定按本室根据Papadea略加修改建立的ELISA法[3]进行。低于同龄正常儿童均值-1.96s者,视为IgG亚类抗体缺陷。

1.2.2 血清P_nP_s及MP_s特异性IgG亚类抗体检测:根据Roberton[4]介绍的方法改良,为鼠抗人IgG亚类单克隆抗体双面夹心ELISA法。包被PnPs1、PnPs14型抗原(Dr. Sorensen赠送,State Serum Institute, Amager Blv 80, 2300, Copenhagen S, Denmark)及MPs(成都生制所)于微孔板;加牛血清白蛋白封闭后,再加标本血清及质控血清(人免疫球蛋白参考血清,上海生制所);孵育后加入鼠抗人IgG亚类单克隆抗体(CDC, Georgia, 30333, USA);第二抗体为辣根过氧化物酶兔抗鼠IgG抗体结合物(兰州生制所);最后加底物反应液显色。GxM-203型自动酶标光度仪记录测定波长492 nm,参考波长450nm时各孔光吸收值(OD),以OD×1000表示抗体浓度。

1.3 **统计学处理** 经W正态检验及F方差齐性检验后,均数间作t检验,两样本率间作χ^2检验。

2 结果

*本课题获国家自然科学基金资助(39270703)及四川省卫生厅科研项目资助

**现在深圳市南山医院儿科

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.1 血清IgG亚类 157例RRTI儿童中血清IgG亚类水平低于同龄正常儿童下限($\bar{x}-1.96s$)者36例，IgG亚类缺陷总检出率为23%(36/157)。联合缺陷16例，其中IgG_1-IgG_3、IgG_1-IgG_4、IgG_2-IgG_4、IgG_2-IgG_2、IgG_2-IgG_3缺陷分别为7、2、3、3及1例。单一亚类缺陷20例，其中IgG_1、IgG_2、IgG_4缺陷分别为9、8及3例。各IgG亚类缺陷相对发生率为IgG_1 13%(21/157)、IgG_2 10%(15/157)、IgG_3 5%(8/157)、IgG_4 5%(8/157)。(表1)

2.2 血清抗原特异性IgG亚类抗体

59名健康儿童血清PnPg及IgG亚类抗体水平及构成比均显示，IgG_2为主要抗体成份(表2)。

157例RRTI儿童中，血清PnP_2特异性IgG亚类抗体水平低于正常儿童下限($\bar{x}-1.96s$)者31例，其中IgG_2抗体缺陷26例，同时伴血清IgG_2低下者9例(表3)，占15例血清IgG_2低下者的60%(9/15)，提示血清IgG_2低下常伴PnG_2特异性IgG_2抗体缺陷($\chi^2=10.1937$，$P<0.05$)。PnPs特异性IgG_2抗体缺陷者IgG_2抗体构成比(44%)明显低于正常儿童($t=9.0834$，$P<0.05$)。血清MPs特异性IgG亚类抗体水平低于正常儿童下限($\bar{x}-1.96s$)者23例，其中IgG_2抗体缺陷20例，同时伴血清IgG_2缺陷者11例(表4)，占15例血清IgG_2低下者的73%(11/15)，提示血清IgG_2低下常伴MPs特异性IgG_2抗体缺陷($\chi^2=25.7235$，$P<0.05$)。MPs特异性IgG_2抗体缺陷者IgG_2抗体构成比(45%)亦明显低于正常儿童($t=5.9025$，$P<0.05$)。

3 讨论

3.1 多糖抗原特异性IgG亚类抗体缺陷与RRTI 大量文献报导IgG亚类缺陷与RRTI关系密切[1]，本文再次从RRTI儿童中检测出

表1 IgG亚类缺陷患儿血清IgG亚类水平(g/L)

病例	年龄	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4	病例	年龄	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4
1	3	2.53*	3.08	0.50	0.92	19	8	5.58	1.53*	0.47	0.36
2	5	3.42*	2.13	0.21	0.31	20	2	2.01*	2.12	0.11*	0.38
3	10	7.09	1.95	0.75	0.44	21	4	0.78*	0.36*	0.33	0.20
4	6	4.39	1.28	0.57	0.15	22	9	6.86	1.70*	0.99	1.21
5	2	1.62*	1.83	0.27	0.18	23	7	3.13*	* 1.24*	0.82	0.48
6	8	2.87*	3.25	0.71	0.21	24	11	6.14	1.53*	0.21*	0.24
7	5	3.42	1.52	0.44	0.07*	25	3	6.85	1.87*	0.75	0.43
8	10	6.44	1.56*	0.64	0.50	26	2	1.88*	2.32	0.99	0.08*
9	5	3.41*	2.38	0.28	0.80	27	8	6.44	0.82*	0.48	0.32
10	3	1.69*	2.28	0.38	0.24	28	7	5.03	1.21*	0.48	0.14*
11	5	4.01	2.38	0.47	0.10*	29	3	2.71*	2.00	0.81	0.14
12	6	2.79*	3.68	0.28*	0.11*	30	8	2.88*	3.26	0.75	0.52
13	3	0.98*	0.48*	0.31	0.16	31	11	4.33*	3.29	0.41*	0.78
14	10	7.09	0.63*	0.43	0.38	32	9	3.10*	2.83	1.02	0.99
15	5	5.07	2.31	0.98	0.11*	33	2	1.55*	1.98	0.68	0.42
16	4	2.16*	1.68	0.29	0 20	34	12	3.62*	2.81	0.33*	0.52
17	6	3.86	1.15*	0.50	0.12*	35	11	4.02*	3.52	0.37*	0.55
18	7	4.12	1.13*	0.47	0.10*	36	10	3.40*	2.92	0.29*	0.40

* 表示低于同龄正常儿童$\bar{x}-1.96s$[10]

维普资讯 http://www.cqvip.com

IgG亚类缺陷，表明IgG亚类缺陷确为RRTI的重要原因之一，是一常见体液免疫缺陷病。某些RRTI患者血清IgG亚类正常；而部分IgG亚类低下者并不发生RRTI。实际上，体液免疫抗感染主要依赖于特异抗体而非IgG及其亚类的数量。循环中IgG及其亚类与抗原特异性IgG及其亚类抗体并非同一概念。某一抗原特异性IgG亚类抗体缺陷，可能导致对相应病原体的易感性增高。已知IgG_2为细菌多糖抗原的主要抗体成份[6]，该抗体低下时，具有多糖抗原的细菌如肺炎球菌等易感性增高。本组正常及RRTI儿童血清PnPs及MPs特异性IgG亚类抗体均以IgG_2为主要成份，与其他报导相符[6]。RRTI儿童伴血清IgG亚类缺陷和非缺陷组均发现PnPs和/右MPs特异性IgG亚类抗体缺陷，且以IgG_2抗体缺陷为主，表明多糖特异性IgG_2抗体缺陷是发生RRTI的重要原因之

表2　正常儿童多糖抗原特异性IgG亚类抗体水平(OD×1000，$\bar{x}\pm s$)及构成比(%，$\bar{x}\pm s$)

	PnPs		MPs	
	OD×1000	构成比	OD×1000	构成比
IgG_1	361±53	34.89±1.74	316±56	35.15±3.34
IgG_2	557±66	54.11±1.94	475±62	53.14±4.60
IgG_3	73±23	6.89±1.15	67±31	7.22±2.69
IgG_4	42±12	4.01±0.86	40±18	4.49±7.95

表3　31例RRTI儿童血清PnPs特异性IgG亚类抗体水平(OD×1000)

编号	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4	编号	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4
1	340	310*	85	50	31	160*	395*	55	60
7	320	285*	15*	20	33	305	340*	85	10*
11	340	490	15*	105	34	295	300*	80	30
12	205*	520	20*	75					
13**	330	140*	20*	45	37	390	475	20*	40
15	215*	255*	125	45	38	215*	415*	20*	45
16	200*	540	75	10*	39	515	340*	85	35
17**	220*	340*	70	10*	40	295	305*	130	30
19**	340	350*	20*	20	41	315	400*	35	50
20	320	330*	75	35	42	530	310*	60	45
21**	370	205*	65	35	43	395	300*	50	25
22**	170*	305*	125	65	44	370	390*	30	30
23**	220*	405*	50	20	45	370	395*	80	45
24**	545	300*	80	30	46	295	475	20*	30
25**	375	340*	65	40	47	155*	310*	40	80
27**	305	355*	60	35	51	355	360*	140	10*

** 表示同时伴有血清IgG_2缺陷；　* 表示低于健康对照下限值($\bar{x}-1.96s$)

维普资讯 http://www.cqvip.com

一。

3.2 多糖抗原特异性IgG亚类抗体与血清IgG亚类的关系 本文血清IgG_2低下者多合并多糖抗原特异性IgG_2抗体缺陷，提示血清IgG_2低下可能是诊断多糖特异性IgG_2抗体缺陷的线索，但多糖抗原特异性IgG亚类抗体缺陷也见于血清IgG_2正常的RRTI儿童，即血清IgG_2正常，不能排除多糖抗原特异性IgG_2抗体缺陷，确诊须检测PnPs或MPs等多糖抗原特异性IgG亚类抗原体。

3.3 多糖特异性IgG亚类抗体缺陷机理 目前尚不清楚，可能与Ig基因异常和T细胞功能紊乱有关。

受抗原刺激后，控制Ig重链可变区合成基因(VDJ)首先完成重组，转录mRNA，决定V区氨基酸排列顺序，使所表达的Ig具有特定的抗原结合位点，因而具有对抗原的亲和性。VDJ基因与Ig重链稳定基因库中的某一片段连接，即表达出不同的Ig类别或亚类。上述基因异常可致特异性抗体产生障碍，如Y_2基因缺失，多糖抗原特异性IgG_2抗体水平明显低下[7]。

T细胞及其分泌的淋巴因子通过对B细胞活化，增殖及分化的辅助与调节在特异性抗体产生中起重要作用。T辅助(T_H)细胞及其淋巴因子减少，可致特异性抗体(包括IgG亚类抗体)产生不足。抗原特异性T抑制(T_S)细胞产生的抑制因子可特异地抑制特异性抗体分泌[8]，T_S细胞数量增多或功能亢进，将致特异性抗体缺陷。我们曾观察到RRTI儿童T细胞增殖反应低下，且外周血CD_4细胞减少，CD_4/CD_8比值降低，白细胞介素6及B

表4 23例RRTI儿童血清MPs特异性IgG亚类抗体水平(OD×1000)

编号	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4
1	310	340 *	60	75
4 * *	410	300 *	85	60
13 * *	155 *	285 *	75	40
17 * *	340	310 *	40	30
18 * *	315	335 *	90	35
19 * *	300	290 *	60	30
20	170	345 *	80	50
21 * *	290	345 *	70	30
22 * *	190 *	350 *	40	35
23 * *	315	325 *	60	20
24 * *	450	310 *	45	45
25 * *	450	325 *	55	25
27	210 *	285 *	45	35
39	170 *	410	35	20
40	345	525	70	0 *
41	250	280 *	50	40
43	215	305 *	95	30
44	305	299 *	115	55
45	300	290 *	80	40
48	240	350 *	40	25
49	220	335 *	60	30
50	280	310 *	120	40
51	230	520	85	0 *

* * 表示同时伴有血清IgG_2缺陷 * 表示低于健康对照下限值($\bar{x}-1.96s$)

维普资讯 http://www.cqvip.com

细胞分化因子活性明显降低[9]。我们也曾观察到选择性IgG_2缺陷者的白细胞介素2受体表达障碍，均提示T细胞功能紊乱引起抗原特异性IgG亚类抗体缺陷。

3.4 **治疗** 目前静脉丙种球蛋白(IVIG)制剂在国外已普遍用于抗体缺乏者，该制剂含有多价高滴度抗体，也包括多糖抗原特异性IgG亚类抗体，对控制严重感染，减轻症状、预防复发十分有效。国产IVIG已成功用于IgG亚类缺陷病儿，疗效显著。此外，与蛋白质载体结合的多价肺炎球菌多糖疫苗的使用，可加强病儿抗体反应，将会成为预防和治疗RRTI的重要手段。

参 考 文 献

1. Ochs H, el al. Ann Rev Med 1987;16:1
2. 胡仪吉.中华儿科杂志 1988;26:40
3. 蒋利平，等.上海免疫学杂志 1990;10:159
4. Roberton DM, et al.Clin Exp Immunol 1989;75:201
5. Siber SR, et al. N Engl J Med 1980;303:172
6. Lane PJL, et al.Clin Exp Immunol 1986;65:427
7. Hammarstrom L, et al. Scand J Immunol 1987;25:189
8. Moser G, et al. J Immunol 1985;134:2867
9. 孙 健.等.中国免疫学杂志 1991;7:361

(收稿日期 1995－10－09)

RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND DEFICIENCIES OF BACTERIAL POLYSACCHARRIDE ANTIGEN SPECIFIC IgG SUBCLASS ANTIBODIES.

Chen Shi,et al.

Children Hospital

With enzyme.linked immunosorbent assay, serum lgG2 deficiencies were found in 15 out of 157 cases of children with recurrent respiratory tract infections (RRTI). Manwhile, deficincies of Pneumoccocal polysaccharride (PnPs) and meningoccocal palysaccharride (MPs) antigen specific lgG2 amtibodies were also found in 23 and 20 cases respectively. Deficiencies of PnPs and MPs specific lgG2 antibodies were complicated with 9 and 11 cases respectively of serum lgG2 antibodies were coincided in 15 cases. The results suggested that the decreased palysaccharride specific lgG2 andtibody be one of the important causes of RRTI in children. The possibility of poly saccharride antigen specific lgG2 defects can not be excluded with narmal serum lgG2.

KEY WORDS recurrent respir atory tract infection;bacterial polysaccharride antigen;antibody deficiencies;immunoglobulin G suclasses.