

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.023

◇临床医学◇

支原体肺炎患儿体内 Toll 样受体 4、CXCL8、可溶性髓系细胞触发受体-1 水平变化及临床意义

李会娟, 靳秀红, 梁东阁, 常会娟

作者单位: 郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院、郑州儿童医院呼吸科, 河南 郑州 450000

通信作者: 靳秀红, 女, 主任医师, 研究方向为小儿呼吸系统疾病, E-mail: doctorjin939@126.com

摘要:目的 观察支原体肺炎患儿体内 Toll 样受体 4(TLR4)、CXCL8、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)水平,并分析其临床意义。方法 选取2016年12月至2017年10月在郑州大学附属儿童医院接受治疗的支原体肺炎患儿100例为观察组,并按不同疾病程度再分为重症组35例和非重症组65例;选取同期接受体检的健康儿童100例为对照组。观察两组及不同疾病程度组TLR4、CXCL8、sTREM-1水平、炎症因子和肺功能指标的差异,分析各指标与炎症因子和肺功能的相关性。结果 支原体肺炎患儿的TLR4[(3.48±0.67) vs. (1.03±0.02) ng/mL]、CXCL8[(288.67±12.65) vs. (148.53±19.12) pg/mL]、sTREM-1[(55.36±5.69) vs. (18.42±3.12) pg/mL]、TNF-α[(24.55±4.18) vs. (9.06±1.65) pg/mL]、IL-6[(45.25±9.58) vs. (9.06±1.65) pg/mL]、hs-CRP[(5.63±1.35) vs. (1.68±0.72) mg/L]水平均高于对照组($P<0.05$),FVC、MMEF、PEF水平低于对照组($P<0.05$);重症支原体肺炎患儿的TLR4、CXCL8、sTREM-1、TNF-α、IL-6、hs-CRP水平高于非重症组($P<0.05$),FVC、MMEF、PEF水平低于非重症组($P<0.05$);支原体肺炎患儿的TLR4、CXCL8、sTREM-1水平与炎症因子水平正相关,与肺功能水平负相关。结论 支原体肺炎患儿的TLR4、CXCL8、sTREM-1水平较高,与炎症因子和肺功能指标相关,且受疾病严重程度的影响。

关键词:肺炎,支原体; Toll 样受体 4; 可溶性髓系细胞触发受体-1

Changes of TLR4, CXCL8, sTREM-1 levels in children with mycoplasma pneumonia and their clinical significance

LI Huijuan, JIN Xiuhong, LIANG Dongge, CHANG Huijuan

Author Affiliation: Department of Respiration, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: Objective To observe the level of TLR4, CXCL8, sTREM-1 in children with Mycoplasma pneumoniae and to analyze its clinical significance. **Methods** The children of Mycoplasma pneumoniae treated in our hospital from December 2016 to October 2017 were selected as the research subjects, and the healthy children who received physical examination in our hospital for the same period were selected as the control. The differences of TLR4, CXCL8, sTREM-1, inflammatory factors and lung function were observed between the two groups, and the correlation of TLR4, CXCL8, sTREM-1 levels with inflammatory factors and lung function in children with mycoplasma pneumonia was analyzed. **Results** The levels of TLR4[(3.48±0.67) vs. (1.03±0.02) ng/mL], CXCL8[(288.67±12.65) vs. (148.53±19.12) pg/mL], sTREM-1[(55.36±5.69) vs. (18.42±3.12) pg/mL], TNF-α[(24.55±4.18) vs. (9.06±1.65) pg/mL], IL-6[(45.25±9.58) vs. (9.06±1.65) pg/mL] and hs-CRP[(5.63±1.35) vs. (1.68±0.72) mg/L] in children with Mycoplasma pneumoniae were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of FVC, MMEF and PEF were lower than those of the control group ($P<0.05$). The levels of TLR4, CXCL8, sTREM-1, TNF-α, IL-6 and hs-CRP in children with severe mycoplasma pneumonia were higher than those in non severe group ($P<0.05$). The levels of FVC, MMEF and PEF were lower than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of TLR4, CXCL8, sTREM-1 in children with mycoplasma pneumonia are relatively high, which are related to inflammatory factors and lung function indexes, and are affected by the severity of the disease.

Key words: Pneumonia, mycoplasma; Toll like receptor 4; Soluble myeloid cell trigger receptor-1; Inflammatory factors

小儿支原体肺炎的发生率具有一定的上升趋势,流行病学研究证实,小儿支原体肺炎的发生率可达272~383/10 000左右^[1]。临床上小儿支原体肺炎的发生,能够导致重症肺部感染的发生,增加

了多器官功能损伤的风险^[2]。

在探讨小儿支原体肺炎的病情进展机制的过程中,可以发现炎症相关因子的改变,在促进肺部感染性病情的扩散等方面发挥了重要的作用。Toll

样受体4(TLR4)能加深炎症性反应的程度,加剧中性粒细胞的激活效应,进而促进了肺泡上皮组织的损伤^[3];趋化因子CXCL8能够通过诱导单核细胞或者巨噬细胞的激活,提高相关炎症性细胞对于肺泡上皮细胞膜完整性的破坏,进而导致病儿的肺换气或者肺通气功能障碍^[4];可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)是重要的炎症因子及氧化应激性指标,其浓度的上升能够导致下游炎症信号通路的激活,提高了效应因子如白细胞介素6(IL-6)的上调,进而促进了肺部感染性病情的进展^[5]。为了揭示小儿支原体肺炎体内TLR4、CXCL8、sTREM-1水平变化及临床意义,本研究收集了相关临床病例,探讨了TLR4、CXCL8、sTREM-1的表达及其与患儿病情的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年12月至2017年10月在郑州大学附属儿童医院接受治疗的支原体肺炎患儿100例为观察组,男68例,女32例,年龄范围为3~11岁,年龄 (8.75 ± 2.01) 岁。纳入标准:(1)年龄 ≤ 12 周岁;(2)经检查确诊为支原体肺炎;(3)无其他呼吸系统疾病者;排除标准:(1)不愿参与本项研究者;(2)近期合并其他感染性疾病者。根据不同疾病程度再分为重症组35例和非重症组65例,重症的诊断:①呼吸困难与缺氧症状明显,吸氧后症状不能缓解;②有明显中毒症状(如昏迷等);③有心力衰竭或中毒性脑病或中毒性麻痹;④肺部湿罗音密集,X线有大片阴影者;⑤有严重合并症,如脓胸、脓气胸等。选取同期接受体检的健康儿童100例为对照组,男65例,女35例,年龄范围为3~12岁,年龄 (8.81 ± 2.13) 岁,纳入标准:年龄 ≤ 12 周岁,近期无感染性疾病者。两组的一般资料差异无统计学意义,具有可比性。所有患儿及健康儿童近亲属均知情同意。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 检测方法 采集入院后静脉血,离心后收集上清液,采用免疫发光法检测TLR4、CXCL8、sTREM-1水平,检测仪器为美国Bio-Rad全自动酶标仪,配套试剂盒购自罗氏检测公司;采用全自动生化法检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、超敏C反应蛋白(hs-

CRP)值,配套试剂盒购自南京碧云天生物检测公司。

1.3 评价指标 观察两组研究对象、不同疾病程度支原体肺炎患儿TLR4、CXCL8、sTREM-1水平、炎症因子和肺功能指标的差异,分析支原体肺炎患儿TLR4、CXCL8、sTREM-1水平与炎症因子和肺功能的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 11.5软件进行分析。计数和计量资料分别采用例数和 $\bar{x} \pm s$ 表示。TLR4、CXCL8、sTREM-1水平、炎症因子和肺功能指标的比较采用 t 检验进行分析;采用Pearson相关分析法分析支原体肺炎患儿TLR4、CXCL8、sTREM-1水平与炎症因子和肺功能的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组TLR4、CXCL8、sTREM-1水平的比较 观察组TLR4、CXCL8、sTREM-1水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 支原体肺炎和健康对照组TLR4、CXCL8、sTREM-1水平的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TLR4/(ng/mL)	CXCL8/(pg/mL)	sTREM-1/(pg/mL)
对照组	100	1.03 $\pm$ 0.02	148.53 $\pm$ 19.12	18.42 $\pm$ 3.12
观察组	100	3.48 $\pm$ 0.67	288.67 $\pm$ 12.65	55.36 $\pm$ 5.69
t 值		36.551	61.127	56.925
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:TLR4为Toll样受体4,sTREM-1为可溶性髓系细胞触发受体-1

2.2 两组炎症因子和肺功能指标的比较 观察组TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平高于对照组,FVC、MMEF、PEF水平低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同疾病程度患儿TLR4、CXCL8、sTREM-1水平比较 重症支原体肺炎患儿的TLR4、CXCL8、sTREM-1水平高于非重症组($P < 0.05$)。见表3。

表3 不同疾病程度支原体肺炎患儿TLR4、CXCL8、sTREM-1水平的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TLR4/(ng/mL)	CXCL8/(pg/mL)	sTREM-1/(pg/mL)
重症组	35	4.01 $\pm$ 1.13	319.47 $\pm$ 16.14	60.75 $\pm$ 5.28
非重症组	65	3.12 $\pm$ 0.71	250.35 $\pm$ 15.08	49.62 $\pm$ 4.22
t 值		4.231	21.330	11.502
P 值		0.000	<0.001	<0.001

注:TLR4为Toll样受体4,sTREM-1为可溶性髓系细胞触发受体-1

表2 支原体肺炎和健康对照组炎症因子和肺功能指标的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TNF- α /(μ g/L)	IL-6/(pg/mL)	hs-CRP/(mg/L)	FVC/L	MMEF/(L/s)	PEF/(L/s)
对照组	100	15.37 $\pm$ 2.43	9.06 $\pm$ 1.65	1.68 $\pm$ 0.72	2.65 $\pm$ 0.63	2.82 $\pm$ 0.67	7.86 $\pm$ 0.64
观察组	100	24.55 $\pm$ 4.18	45.25 $\pm$ 9.58	5.63 $\pm$ 1.35	2.38 $\pm$ 0.57	2.17 $\pm$ 0.48	6.11 $\pm$ 1.03
t 值		18.987	37.228	25.817	-3.178	-7.886	-14.431
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ,IL-6为白细胞介素6,hs-CRP为超敏C反应蛋白,FVC为用力肺活量,MMEF为最大呼气中期流量,PEF为最大呼气流量

2.4 不同疾病程度患儿炎症因子和肺功能指标的比较 重症支原体肺炎患儿的TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平高于非重症组,FVC、MMEF、PEF水平低于非重症组($P < 0.05$)。见表4。

2.5 支原体肺炎患儿TLR4、CXCL8、sTREM-1水平与炎症因子和肺功能的相关性 支原体肺炎患儿的TLR4、CXCL8、sTREM-1水平与炎症因子水平正相关,与肺功能水平负相关。见表5。

3 讨论

在具有自身免疫力下降的儿童中,支原体肺炎的发生率具有进一步的上升表现^[6-7]。临床上小儿支原体肺炎的发生,不仅能够导致患儿肺部感染性症状的发生,同时还能够导致患儿心脏、肝肾组织的受累,导致患儿不良临床结局的发生^[8-9]。现阶段临床上缺乏对于小儿支原体肺炎的有效诊断指标,虽然影像学检查能够评估肺部感染性疾病的发生风险,但胸部CT或者X片检查等的滞后性较为明显,早期多数患儿并无显著的影像学检查的改变。血清学指标的分析,能够为小儿感染性疾病的诊断过程中发挥重要的作用,其能够指导临床上小儿支原体肺炎的早期临床干预,进而改善患儿的临床结局。

TLR4的上升能够反应中性粒细胞的激活程度,评估患儿体内的急性感染性病情变化。基础方面的研究认为,TLR4的上升能够提高中性粒细胞对于肺泡组织的浸润程度,导致血管内皮细胞损伤、肺

泡上皮细胞凋亡等病理改变的发生^[10];CXCL8表达浓度的上升不仅能够影响到中性粒细胞的激活,还能够促进巨噬细胞的上调,增加巨噬细胞对于肺泡上皮组织的吞噬能力;sTREM-1是重要的趋化因子和炎症因子,其能够通过对于MAPK的激活,进而促进下游炎症性瀑布因子的激活,加剧了肺部感染性病情的扩散^[11]。部分研究者报道了CXCL8在支原体肺炎患儿血清中的表达情况,认为其表达浓度的上升与肺炎患儿的病情发生密切相关^[12],但缺乏对于不同指标与患儿病情严重程度和肺功能的关系研究。

本次研究中可以发现,在小儿支原体肺炎中,TLR4、CXCL8、sTREM-1的表达浓度均明显的上升,高于非支原体感染组,差异较为明显,提示了TLR4、CXCL8、sTREM-1均可能影响到了小儿支原体肺炎的病情进展过程,通过荟萃国内外相关文献,笔者认为TLR4、CXCL8、sTREM-1的高表达与肺炎的病情关系,可能与下列几个方面的因素有关^[13-14]:(1)TLR4的上升能够导致小气道平滑肌细胞的炎症性浸润程度的增加,导致小气道阻塞的风险上升,影响到了肺换气过程;(2)sTREM-1的上升能够导致下游TNF- α 的激活,增加了其对于肺泡间质成分的破坏作用。郭冰冰等^[15]研究者也发现,在支原体肺炎患儿中,TLR4的表达浓度可平均上升30%以上,同时在治疗预后较差或者发生了远期并发症的患儿中,TLR4的表达浓度可进一步的上升。TNF- α 、

表4 不同疾病程度支原体肺炎患儿炎症因子和肺功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α /($\mu\text{g/L}$)	IL-6/(pg/mL)	hs-CRP/(mg/L)	FVC/L	MMEF/(L/s)	PEF/(L/s)
重症组	35	32.12 $\pm$ 3.09	50.84 $\pm$ 8.26	6.84 $\pm$ 1.65	2.01 $\pm$ 0.41	1.85 $\pm$ 0.36	5.76 $\pm$ 1.11
非重症组	65	16.01 $\pm$ 2.36	40.67 $\pm$ 7.24	4.48 $\pm$ 1.02	2.46 $\pm$ 0.67	2.52 $\pm$ 0.54	6.62 $\pm$ 1.23
<i>t</i> 值		29.147	6.375	7.706	4.159	7.404	3.448
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001

注:TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ,IL-6为白细胞介素6,hs-CRP为超敏C反应蛋白,FVC为用力肺活量,MMEF为最大呼气中期流量,PEF为最大呼气流量

表5 支原体肺炎患儿TLR4、CXCL8、sTREM-1水平与炎症因子和肺功能的相关性

TLR4 vs	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	CXCL8 vs	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	sTREM-1比	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TNF- α	0.403	0.027	TNF- α	0.534	0.007	TNF- α	0.567	0.001
IL-6	0.511	0.008	IL-6	0.491	0.012	IL-6	0.4647	0.027
hs-CRP	0.486	0.013	hs-CRP	0.548	0.004	hs-CRP	0.552	0.003
FVC	-0.475	0.017	FVC	-0.445	0.026	FVC	-0.538	0.005
MMEF	-0.525	0.005	MMEF	-0.593	0.001	MMEF	-0.495	0.012
PEF	-0.494	0.014	PEF	-0.557	0.003	PEF	-0.517	0.009

注:TLR4为Toll样受体4,sTREM-1为可溶性髓系细胞触发受体-1,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ,IL-6为白细胞介素6,hs-CRP为超敏C反应蛋白,FVC为用力肺活量,MMEF为最大呼气中期流量,PEF为最大呼气流量

IL-6及hs-CRP的表达是评估患儿体内炎症反应的重要指标,在支原体肺炎患儿血清中,TNF- α 、IL-6、hs-CRP的表达明显的上升,提示了患儿体内存在明显的炎症反应激活的表现,而肺功能指标则明显的下降,提示患儿的肺功能累及表现较为明显,这主要考虑与长期的炎症性反应,导致支气管平滑肌的痉挛,进而影响到肺通气或者肺换气过程。重症支原体肺炎患儿,其肺部实质性病变程度较为明显,患儿的咳喘、咳痰及发热等临床表现较为严重,短期内可合并有其他组织脏器的损害,临床上通过支原体抗体评估重症支原体肺炎病情的一致性率较低,而本次研究中,在重症组患儿中,TLR4、CXCL8、sTREM-1的表达浓度可进一步的上升,高于非重症组,同时体内的炎症反应因子的上升也较为明显,肺功能的下降同样较为显著,提示了TLR4、CXCL8、sTREM-1的表达与支原体肺炎患儿的病情严重程度密切相关,临床上可以通过检测血清中相关指标,进而评估小儿支原体肺炎的病情。相关关系分析也可见,支原体肺炎患儿的TLR4、CXCL8、sTREM-1水平与炎症因子水平正相关,与肺功能水平负相关,进一步提示了TLR4、CXCL8、sTREM-1的表达与患儿综合性病情的关系,这主要由于TLR4、CXCL8、sTREM-1的表达能够影响到患儿体内的炎症反应的调控,并能够促进气道阻塞、支气管痉挛等病理改变的发生。

本次研究的创新性在于探讨了TLR4、CXCL8、sTREM-1的表达与肺炎患儿肺功能的关系。综上所述,支原体肺炎患儿的TLR4、CXCL8、sTREM-1水平较高,与炎症因子和肺功能指标相关,且受疾病严重程度的影响。

参考文献

- [1] IZUMIKAWA K, IZUMIKAWA K, TAKAZONO T, et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a review of the Japanese literature [J]. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2014, 20(3): 181-185.
- [2] YAMASAKI K, YATERA K, KATO K, et al. Successful additional corticosteroid treatment in a patient with mcular method Using bronchoalveolar lavage fluid [J]. *Internal Medicine*, 2016, 55(6): 703-707.
- [3] 王亚旭,张新洁,王云玲. Toll样受体4在小儿支原体肺炎中的作用及对IL-6、IL-8、TNF- α 表达的影响[J]. *医学综述*, 2018, 24(2): 405-408.
- [4] 卜小芳,王健,倪宁,等. 肺炎支原体肺炎患儿外周血CXCL8及其mRNA表达[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(8): 1195-1199.
- [5] 郭健玉,曹登成. CRP、sTREM-1、TNF- α 在小儿支原体肺炎中的临床价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(1): 62-64.
- [6] COLIN A A, YOUSEF S, FORNO E, et al. Treatment of *mycoplasma pneumoniae* in pediatric lower respiratory infection [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(6): 1124-1125.
- [7] BIONDI E, MCCULLOH R, ALVERSON B, et al. Treatment of *Mycoplasma Pneumonia*: A Systematic Review [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(6): 1081-1090.
- [8] YANG H, SONG D J, SHIM J Y. Mechanism of resistance acquisition and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Korean Journal of Pediatrics*, 2017, 60(6): 167-169.
- [9] MENG Y, YANG Y, LU W, et al. The inhibition of Platycodin D on *mycoplasma pneumoniae* proliferation and its effect on promoting cell growth after anti-*mycoplasma pneumoniae* treatment [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2015, 4: 192.
- [10] 王圆圆,张洪文. 解脲支原体脂质相关膜蛋白与Toll样受体的相关性研究[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(6): 639-642.
- [11] 赵胃胃,赵华,王鑫. 儿童肺炎支原体肺炎发病机制的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(20): 3759-3763. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.20.020.
- [12] 周红,徐庆雷,马小波,等. 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、髓过氧化物酶在肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中的表达及其临床意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(4): 313-315.
- [13] 周兰芝,牟丹丹,李婷婷,等. 儿童难治性支原体肺炎的发病机制及治疗[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(8): 1786-1788.
- [14] 王玉红,张明磊,毛琪,等. 肺炎支原体感染对BALB/c小鼠TLR4/NF- κ B信号通路表达的影响[J]. *解剖科学进展*, 2017, 23(3): 242-244.
- [15] 郭冰冰,路明,武怡. 重症肺炎支原体肺炎患儿血清Toll样受体4/髓样分化因子88及D-二聚体水平检测的意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(22): 1709-1712.

(收稿日期:2018-06-11,修回日期:2018-08-16)