

# 肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液 白细胞介素-4、白细胞介素-6、 干扰素- $\gamma$ 水平与病情和肺功能的关系

刘怀彬 张振坤 闵婕

**【摘要】目的** 分析肺炎支原体肺炎(MPP)患儿支气管肺泡灌洗液(BALF)中白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )水平与病情和肺功能的关系。**方法** 选取徐州市儿童医院2019年5月至2020年10月收治的109例MPP患儿(研究组)和102例急性支气管异物患儿(对照组),均实施支气管肺泡灌洗术。研究组MPP患儿根据病情分为轻症组(85例)和重症组(24例),并根据患儿肺功能损伤程度分为肺功能正常组(26例)、轻度损伤组(32例)、中度损伤组(30例)和重度损伤组(21例)。取入组患儿BALF,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平并进行比较;比较研究组不同病情、不同肺功能损伤患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平;两组间比较采用成组设计资料 $t$ 检验;多组间整体比较采用方差分析后组间两两比较采用LSD- $t$ 检验。应用Pearson相关分析研究组患儿BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平与肺功能的关系。**结果** 研究组患儿BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平均高于对照组[IL-4:  $(142.4 \pm 24.7)$  pg/ml vs.  $(73.2 \pm 13.0)$  pg/ml,  $t = 25.159$ ,  $P < 0.001$ ; IL-6:  $(56.4 \pm 10.3)$  pg/ml vs.  $(11.2 \pm 2.3)$  pg/ml,  $t = 43.399$ ,  $P < 0.001$ ; IFN- $\gamma$ :  $(90.2 \pm 16.3)$  pg/ml vs.  $(41.8 \pm 6.8)$  pg/ml,  $t = 27.857$ ,  $P < 0.001$ ]。研究组中重症组患儿BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平分别为 $(200.7 \pm 36.7)$  pg/ml、 $(103.3 \pm 16.8)$  pg/ml和 $(113.5 \pm 21.9)$  pg/ml,均显著高于轻症组[ $(125.9 \pm 22.4)$  pg/ml、 $(43.1 \pm 7.8)$  pg/ml和 $(83.6 \pm 14.1)$  pg/ml](IL-4:  $t = 12.378$ ,  $P < 0.001$ , IL-6:  $t = 25.010$ ,  $P < 0.001$ , IFN- $\gamma$ :  $t = 8.035$ ,  $P < 0.001$ ),差异有统计学意义。研究组中肺功能正常组患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平分别为 $(81.6 \pm 15.5)$  pg/ml、 $(20.4 \pm 4.2)$  pg/ml和 $(74.7 \pm 11.9)$  pg/ml,轻度损伤者分别为 $(102.5 \pm 19.9)$  pg/ml、 $(48.9 \pm 8.2)$  pg/ml和 $(89.2 \pm 11.1)$  pg/ml,中度损伤者分别为 $(145.7 \pm 25.2)$  pg/ml、 $(60.2 \pm 10.2)$  pg/ml和 $(95.4 \pm 12.8)$  pg/ml,重度损伤者分别为 $(273.7 \pm 42.1)$  pg/ml、 $(106.9 \pm 17.6)$  pg/ml和 $(103.2 \pm 13.2)$  pg/ml。肺功能轻度、中度、重度损伤组患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平均高于肺功能正常组( $P$ 均 $< 0.05$ ),肺功能中度、重度损伤组患儿以上指标水平均高于肺功能轻度损伤组( $P$ 均 $< 0.05$ ),肺功能重度损伤患儿均高于肺功能中度损伤者(IL-4:  $t = 13.581$ ,  $P < 0.001$ , IL-6:  $t = 11.956$ ,  $P < 0.001$ , IFN- $\gamma$ :  $t = 2.117$ ,  $P = 0.039$ ),差异均有统计学意义。研究组患儿BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平与1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、呼气流量峰值(PEF)均呈负相关(IL-4与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF相关性:  $r = -0.834$ ,  $P = 0.025$ ,  $r = -0.810$ ,  $P = 0.009$ ,  $r = -0.901$ ,  $P = 0.002$ ; IL-6与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF:  $r = -0.816$ ,  $P = 0.003$ ,  $r = -0.795$ ,  $P = 0.012$ ,  $r = -0.743$ ,  $P = 0.007$ ; IFN- $\gamma$ 与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF:  $r = -0.756$ ,  $P = 0.012$ ,  $r = -0.738$ ,  $P = 0.010$ ,  $r = -0.725$ ,  $P = 0.017$ )。 **结论** MPP患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平均偏高,且3个指标水平与病情、肺功能均有关。

**【关键词】** 肺炎支原体肺炎; 支气管肺泡灌洗液; 白细胞介素-4; 白细胞介素-6; 干扰素- $\gamma$

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.01.004

基金项目: 江苏省妇幼保健协会科研项目(No. FYX201912)

作者单位: 221000 徐州市, 徐州医科大学附属徐州市儿童医院呼吸科

通信作者: 张振坤, Email: segttgf@163.com

# Relationships between interleukin-4, interleukin-6, interferon- $\gamma$ levels of bronchoalveolar lavage fluid and disease condition and pulmonary function of children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

Liu Huaibin, Zhang Zhenkun, Min Jie. Respiratory Department, Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: Zhang Zhenkun, Email: segttgf@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationships between the levels of interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and the disease condition and pulmonary function in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MPP). **Methods** Total of 109 cases with MPP (study group) and 102 cases of acute bronchial foreign bodies (control group) in Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from May 2019 to October 2020 were enrolled. The patients in study group were divided into mild disease group (85 cases) and severe disease group (24 cases) according to the conditions; and divided into normal lung function group (26 cases), mild lung function injury group (32 cases), moderate lung function injury group (30 cases) and severe lung function injury group (21 cases) according to the degree of lung function injury. The levels of IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  of BALF among all cases were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  of BALF were compared among cases with different conditions and different grades of lung function injury. The above indexes were compared between two groups by *t*-test for group design data; multi-group overall comparison were taken by ANOVA, and pairwise comparison were analyzed by LSD-*t* test. The correlations between the levels of IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$  of BALF and lung function were analyzed by Pearson correlation-analysis. **Results** The levels of IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  of BALF of cases in study group were significantly higher than those of control group [IL-4: (142.4  $\pm$  24.7) pg/ml vs. (73.2  $\pm$  13.0) pg/ml: *t* = 25.159, *P* < 0.001; IL-6: (56.4  $\pm$  10.3) pg/ml vs. (11.2  $\pm$  2.3) pg/ml: *t* = 43.399, *P* < 0.001; IFN- $\gamma$ : (90.2  $\pm$  16.3) pg/ml vs. (41.8  $\pm$  6.8) pg/ml: *t* = 27.857, *P* < 0.001]. The levels of IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  of BALF of children in severe injury group were (200.7  $\pm$  36.7) pg/ml, (103.3  $\pm$  16.8) pg/ml and (113.5  $\pm$  21.9) pg/ml, which were significantly higher than those of mild disease group [(125.9  $\pm$  22.4) pg/ml, (43.1  $\pm$  7.8) pg/ml and (83.6  $\pm$  14.1) pg/ml], with significant difference (*t* = 12.378, *P* < 0.001; *t* = 25.010, *P* < 0.001; *t* = 8.035, *P* < 0.001). The levels of IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  of BALF in children with normal lung function were (81.6  $\pm$  15.5) pg/ml, (20.4  $\pm$  4.2) pg/ml, (74.7  $\pm$  11.9) pg/ml, and (102.5  $\pm$  19.9) pg/ml, (48.9  $\pm$  8.2) pg/ml, (89.2  $\pm$  11.1) pg/ml in mild lung function injury group, and (145.7  $\pm$  25.2) pg/ml, (60.2  $\pm$  10.2) pg/ml, (95.4  $\pm$  12.8) pg/ml in moderate lung function injury group, and (273.7  $\pm$  42.1) pg/ml, (106.9  $\pm$  17.6) pg/ml, (103.2  $\pm$  13.2) pg/ml in severe lung function injury group, respectively. The levels of IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  in BALF of cases in mild, moderate and severe lung injury groups were significantly higher than those of normal lung function group (all *P* < 0.05), the levels of the above three indexes of cases in moderate, severe lung injury function group were significantly higher than those of mild lung injury group (all *P* < 0.05), and those of severe lung injury group were significantly higher than those of moderate lung injury group (IL-4: *t* = 13.581, *P* < 0.001; IL-6: *t* = 11.956, *P* < 0.001; IFN- $\gamma$ : *t* = 2.117, *P* = 0.039), all with significant differences. The levels of IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  of BALF in study group were negatively correlated with forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow (PEF) (IL-4 with FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC and PEF: *r* = -0.834, *P* = 0.025; *r* = -0.810, *P* = 0.009; *r* = -0.901, *P* = 0.002; IL-6 with FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC and PEF: *r* = -0.816, *P* = 0.003; *r* = -0.795, *P* = 0.012; *r* = -0.743, *P* = 0.007; IFN- $\gamma$  with FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC and PEF: *r* = -0.756, *P* = 0.012; *r* = -0.738, *P* = 0.010; *r* = -0.725, *P* = 0.017). **Conclusions** The levels of IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  of BALF were increased in children with MPP, which were correlated with the disease conditions and lung function.

**【Key words】** *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; Bronchoalveolar lavage fluid; Interleukin-4; Interleukin-6; Interferon- $\gamma$

肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是指由肺炎支原体感染引发的呼吸道炎症, 好发于5~15岁人群, 病情多呈急性进展。有研究显示<sup>[1]</sup>, 在肺炎患儿中MPP检出率约为30%, 其中难治性或重症MPP患儿的占比呈逐年增长趋势。支气管肺泡灌洗术为MPP患儿常用的治疗方式, 可诊治疾病并预测病情发展, 清除气道内分泌物淤积, 促进病情转归<sup>[2]</sup>。

有研究显示<sup>[3]</sup>, MPP患儿支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中含有大量炎性因子; 亦有研究显示<sup>[4-6]</sup>, MPP患儿BALF中白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 含量均升高, 且以上指标对病情发展均具有预测作用。另有研究表明<sup>[7-8]</sup>, MPP患儿多伴有肺功能损伤, 需对其病情、肺功能进行准确评价方可指导临床医师选择合理的治疗方案。

肺功能检查为MPP患儿常用的评估方法, 但部分患儿配合度不佳, 极易影响检查结果, 存在明显的局限性<sup>[9]</sup>。而BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平与MPP患儿病情、肺功能是否相关仍需进一步探讨。故本研究选取徐州医科大学附属徐州市儿童医院收治的109例MPP患儿和102例急性支气管异物患儿的临床资料进行分析, 旨在MPP患儿病情和肺功能变化评估提供新的方法, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取徐州医科大学附属徐州市儿童医院2019年5月至2020年10月收治的109例MPP患儿和102例急性支气管异物患儿, 均实施支气管肺泡灌洗术, 分别为研究组和对照组。本研究经医院伦理委员会批准 (审批号: 201904-003)。

纳入标准: ①年龄6~13岁; ②MPP患儿的诊断标准参考中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识2015年版》<sup>[10]</sup>中的标准, 患儿年龄3~13岁, 被动凝集试验血清MP-IgM > 1:80为阳性, 且同时未合并其他呼吸道疾病; ③均需实施支气管肺泡灌洗术; ④患儿能配合诊治, 家属均签署知情同意书。

排除标准: ①合并其他类型呼吸系统疾病者, 如支气管哮喘等; ②先天性发育畸形者; ③有严重器质性疾病者, 如肾功能衰竭等; ④合并其他类型炎性疾病者, 如胃炎、咽峡炎等; ⑤沟通障碍者。

### 二、方法

#### 1. BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平检测:

①BALF采集: 常规实施支气管肺泡灌洗术, 术前静脉注射0.10~0.15 mg/kg稀释后的咪达唑仑, 最大用药剂量 $\leq 5$  mg。患儿选取仰卧位, 鼻腔有分泌物或结痂者需用生理盐水清洗并取呋麻滴鼻剂滴鼻, 入院后早行纤维支气管镜检查, 选择合适型号的纤支镜将其顶端均匀涂抹利多卡因胶浆, 经鼻腔插入支气管镜, 通过声门并插至气管隆突, 取1 ml 2%利多卡因经活检孔给药, 灌洗病变最为严重的部位 (对照组灌洗右肺中叶), 取10 ml无菌注射器吸入10 ml无菌生理盐水经纤支镜注入, 充分灌洗后负压回抽, 采用双层无菌纱布对回抽的BALF过滤, 置于无菌容器中; ②BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 检测: 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测, 所用原理为双抗体夹心法, 试剂盒购自武汉博士德生物工程研究所。

2. 根据病情将研究组患儿分为轻症组和重症组。研究组病情判断: 参照相关标准<sup>[11]</sup>, MPP基础上出现下列标准中前3条中的任意2条和 (或) 后2条中任意1条诊断为重症MPP: ①明显气促或心动过速 [ $< 1$ 岁, 呼吸频率 (RR)  $\geq 50$ 次/min, 心率 (HR)  $\geq 150$ 次/min; 1~5岁, RR  $\geq 40$ 次/min, HR  $\geq 140$ 次/min;  $> 5$ 岁, RR  $\geq 30$ 次/min, HR  $\geq 120$ 次/min], 伴或不伴血压下降 [动脉收缩压  $\leq 75$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)], 鼻扇、三凹征及发绀等; ②应用大环内酯类药物1周以上无效 (持续腋温  $\geq 38.5$  °C或肺部影像学无好转甚至进展), 或持续发热时间超过10 d; ③胸部影像学表现为大片状致密影, 占据一个肺段或肺叶以上范围, 可累及单叶或多叶病变; ④出现胸腔积液、肺不张、肺坏死、肺脓肿等肺内合并症; ⑤出现严重低氧血症, 动脉血氧分压  $< 60$  mmHg, 或合并其他功能严重损伤 (中枢神经系统感染, 心力衰竭, 明显电解质、酸碱平衡紊乱等)。

研究组患儿肺功能分级: 均采用肺功能检测

仪检查其肺功能,检测1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF),计算FEV<sub>1</sub>占预计值的百分比,将结果 $\geq 80\%$ 、 $60\% \sim 79\%$ 、 $40\% \sim 59\%$ 和 $< 40\%$ 者分别记为正常、轻度、中度和重度损伤<sup>[8]</sup>。

### 三、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。性别、临床表现/症状为计数资料采用[例(%)]表示。患儿年龄、发病至入院时间、BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组设计资料的 $t$ 检验;多组间整体比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD- $t$ 检验。用Pearson相关分析明确研究组BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平与肺功能的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组患儿一般资料

研究组109例患儿中男58例、女51例,年龄6~13岁,平均年龄( $8.5 \pm 1.9$ )岁;发病至入院时间1~7 d,平均( $3.2 \pm 0.5$ ) d;临床表现:咽痛89例、头痛71例、鼻塞91例、流涕78例、乏力

94例、食欲减退82例、恶心41例、呕吐11例、肌肉酸痛76例、发热68例、耳鼓膜充血16例、胸腔积液14例;对照组患儿中男55例、女47例,年龄6~13岁,平均年龄( $8.2 \pm 1.9$ )岁;发病至入院时间0.5~10 h,平均( $4.5 \pm 0.7$ ) h;临床症状:声嘶87例、剧烈呛咳72例、呼吸困难69例、面色青紫54例。两组性别( $\chi^2 = 0.011$ 、 $P = 0.918$ )和年龄( $t = 1.146$ 、 $P = 0.253$ )差异均无统计学意义,具有可比性。

### 二、研究组和对照组患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平

研究组患儿BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平平均高于对照组( $t = 25.159$ 、 $P < 0.001$ ,  $t = 43.399$ 、 $P < 0.001$ ,  $t = 27.857$ 、 $P < 0.001$ ),见表1。

### 三、研究组不同病情患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平

研究组患儿中轻症85例、重症24例,占比分别为78.0%(85/109)和22.0%(24/109)。研究组重症患儿BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平平均高于轻症患儿( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表2。

### 四、研究组不同肺功能分级患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平

研究组患儿肺功能分级结果显示,肺功能正常者26例,轻度损伤者32例,中度损伤者30例,

表1 研究组与对照组患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	IL-4	IL-6	IFN- $\gamma$
研究组	109	142.4 $\pm$ 24.7	56.4 $\pm$ 10.3	90.2 $\pm$ 16.3
对照组	102	73.2 $\pm$ 13.0	11.2 $\pm$ 2.3	41.8 $\pm$ 6.8
$t$ 值		25.195	43.399	27.857
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

表2 研究组不同病情患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	IL-4	IL-6	IFN- $\gamma$
轻症组	85	125.9 $\pm$ 22.4	43.1 $\pm$ 7.8	83.6 $\pm$ 14.1
重症组	24	200.7 $\pm$ 36.7	103.3 $\pm$ 16.8	113.5 $\pm$ 21.9
$t$ 值		12.378	25.010	8.035
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

重度损伤者21例, 占比分别为23.9% (26/109)、29.4% (32/109)、27.5% (30/109) 和19.3% (21/109)。肺功能轻度损伤、中度损伤、重度损伤组BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平均高于肺功能正常组 ( $P$ 均 $< 0.05$ ), 肺功能中度损伤和重度损伤组患者BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平均高于轻度损伤组 ( $P$ 均 $< 0.05$ ), 肺功能重度损伤者BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平均高于中度损伤组 ( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表3。

五、研究组BALF中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 水平与肺功能的关系

研究组患儿肺功能: FEV<sub>1</sub>为61~109 ml, 平

均 ( $81.3 \pm 9.7$ ) ml; FEV<sub>1</sub>/FVC为34%~98%, 平均 ( $69.6 \pm 7.8$ ) %; PEF为63~98 ml/s, 平均 ( $84.6 \pm 9.0$ ) ml/s。

研究组BALF中IL-4与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF均呈负相关 ( $r = -0.834$ 、 $P = 0.025$ ,  $r = -0.810$ 、 $P = 0.009$ ,  $r = -0.901$ 、 $P = 0.002$ ), IL-6与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF均呈负相关 ( $r = -0.816$ 、 $P = 0.003$ ,  $r = -0.795$ 、 $P = 0.012$ ,  $r = -0.743$ 、 $P = 0.007$ ), IFN- $\gamma$ 与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF均呈负相关 ( $r = -0.756$ 、 $P = 0.012$ ,  $r = -0.738$ 、 $P = 0.010$ ,  $r = -0.725$ 、 $P = 0.017$ ), 见图1~3。

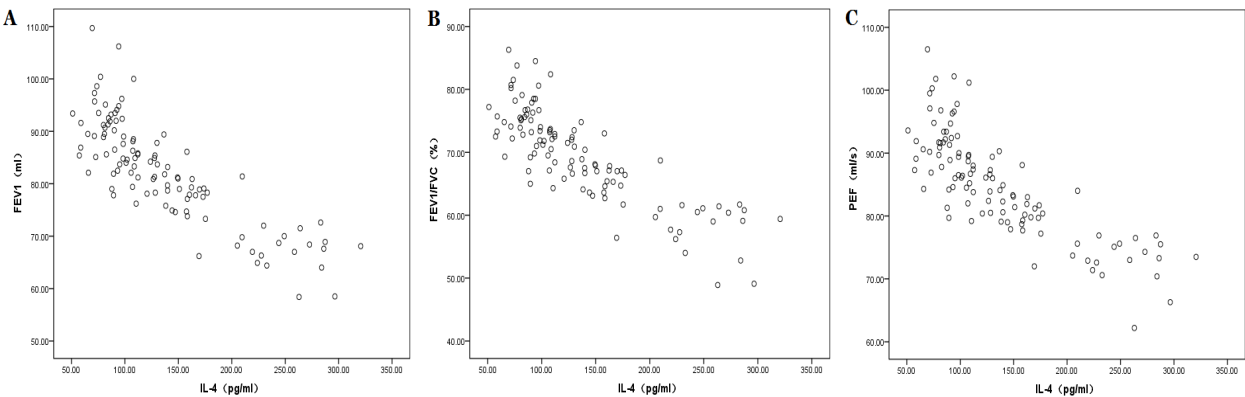
表3 研究组不同肺功能分级患儿 BALF 中 IL-4、IL-6 和 IFN- $\gamma$  水平 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	IL-4	IL-6	IFN- $\gamma$
正常组	26	81.6 $\pm$ 15.5	20.4 $\pm$ 4.2	74.7 $\pm$ 11.9
轻度损伤组	32	102.5 $\pm$ 19.9	48.9 $\pm$ 8.2	89.2 $\pm$ 11.1
中度损伤组	30	145.7 $\pm$ 25.2	60.2 $\pm$ 10.2	95.4 $\pm$ 12.8
重度损伤组	21	273.7 $\pm$ 42.1	106.9 $\pm$ 17.6	103.2 $\pm$ 13.2
$F$ 值		247.644	267.482	14.075
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

注: 组间两两比较: IL-4: 正常组 vs. 轻度损伤组:  $t = 4.401$ 、 $P = 0.003$ , 正常组 vs. 中度损伤组:  $t = 11.258$ 、 $P < 0.001$ , 正常组 vs. 重度损伤组:  $t = 21.599$ 、 $P < 0.001$ , 轻度损伤组 vs. 中度损伤组:  $t = 7.515$ 、 $P < 0.001$ , 轻度损伤组 vs. 重度损伤组:  $t = 19.950$ 、 $P < 0.001$ , 中度损伤组 vs. 重度损伤组:  $t = 13.581$ 、 $P < 0.001$ ;

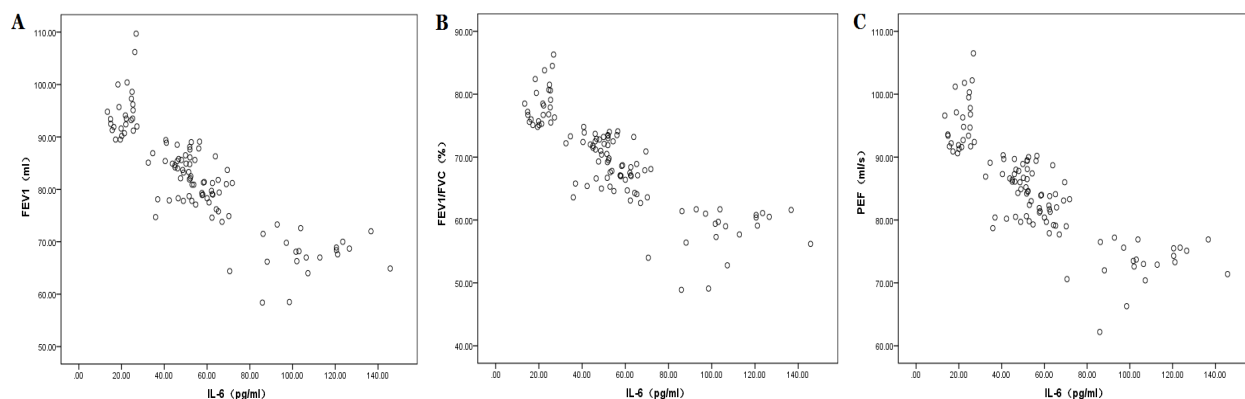
IL-6: 正常组 vs. 轻度损伤组:  $t = 16.169$ 、 $P < 0.001$ , 正常组 vs. 中度损伤组:  $t = 18.628$ 、 $P < 0.001$ , 正常组 vs. 重度损伤组:  $t = 24.260$ 、 $P < 0.001$ , 轻度损伤组 vs. 中度损伤组:  $t = 4.861$ 、 $P = 0.001$ , 轻度损伤组 vs. 重度损伤组:  $t = 16.220$ 、 $P < 0.001$ , 中度损伤组 vs. 重度损伤组:  $t = 11.956$ 、 $P < 0.001$ ;

IFN- $\gamma$ : 正常组 vs. 轻度损伤组:  $t = 3.860$ 、 $P = 0.007$ , 正常组 vs. 中度损伤组:  $t = 4.925$ 、 $P = 0.001$ , 正常组 vs. 重度损伤组:  $t = 6.102$ 、 $P < 0.001$ , 轻度损伤组 vs. 中度损伤组:  $t = 2.053$ 、 $P = 0.044$ , 轻度损伤组 vs. 重度损伤组:  $t = 4.787$ 、 $P = 0.001$ , 中度损伤组 vs. 重度损伤组:  $t = 2.117$ 、 $P = 0.039$



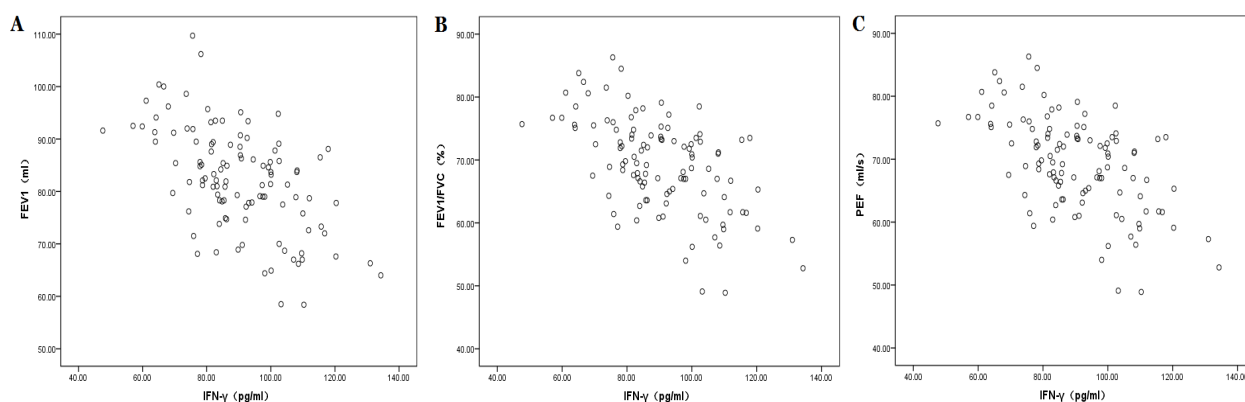
注: A: BALF中IL-4水平与FEV<sub>1</sub>相关性; B: BALF中IL-4水平与FEV<sub>1</sub>/FVC相关性; C: BALF中IL-4水平与PEF相关性

图1 研究组患儿BALF中IL-4水平与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC和PEF的相关性



注: A: BALF中IL-6水平与FEV<sub>1</sub>相关性; B: BALF中IL-6水平与FEV<sub>1</sub>/FVC相关性; C: BALF中IL-6水平与PEF相关性

图2 研究组患儿BALF中IL-6水平与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC和PEF的相关性



注: A: BALF中IFN-γ水平与FEV<sub>1</sub>相关性; B: BALF中IFN-γ水平与FEV<sub>1</sub>/FVC相关性; C: BALF中IFN-γ水平与PEF相关性

图3 研究组患儿BALF中IFN-γ水平与FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC和PEF的相关性

## 讨 论

大多MPP患儿预后良好,但仍有部分病情和肺功能损伤严重的患儿临床治疗难度大<sup>[12-13]</sup>。炎性细胞因子是MPP患儿病情评估的常用指标,但BALF中IL-4、IL-6、IFN-γ水平与MPP患儿病情、肺功能的定量关系尚待深入研究。

本研究中研究组患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN-γ水平均高于对照组,提示MPP患儿BALF中促炎因子含量升高。IL-4、IL-6和IFN-γ均是由辅助性T细胞分泌的因子,其中IL-4主要由活化的T细胞、肥大细胞产生,可增强T杀伤细胞的活性和巨噬细胞功能<sup>[14-15]</sup>;IL-6是急性炎症反应中处于中心地位的因子,可调节免疫应答<sup>[16-17]</sup>;IFN-γ主要由有丝分裂原刺激T淋巴细胞而产生,具有广泛的免疫调节作用,可参与气道炎症反应的发生、发展过程<sup>[18]</sup>。有研究显示<sup>[19-21]</sup>,由于肺炎支原体感染可产生大量

毒素损伤肺组织,诱发并加重炎症反应,因此MPP患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN-γ水平升高;另有大量报道证实该结论<sup>[22-23]</sup>,本研究结果与上述报道均相符,表明MPP患儿肺组织存在炎症反应。

此外,本研究中研究组患儿病情越严重、肺功能损伤分级越高的患儿,上述指标水平也越高,且研究组患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN-γ水平与肺功能参数均呈负相关,可知MPP患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN-γ水平可反映病情和肺功能损伤程度。IL-4水平升高可促进炎性介质释放,参与肺炎的发生,并导致病情加重<sup>[24]</sup>;IL-6可与相关促炎症因子共同作用而诱发并加重炎症损伤,且灵敏度高,而其参与肺部炎症反应的过程则具有非特异性;IFN-γ可抗击肺炎支原体感染,且可进一步活化单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞的免疫活性而促进细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞而发挥保护作用<sup>[25]</sup>。郑茂等<sup>[26]</sup>发现难治性肺炎支原体肺炎

(refractory *Mycoplasma Pneumoniae pneumoniae*, RMPP) 的支气管肺泡灌洗液中IL-6和IFN- $\gamma$ 水平显著高于MPP组, IL-10水平显著低于MPP组, 表明RMPP时部分细胞因子会显著升高, 故观察支气管肺泡灌洗液细胞因子水平变化有利于发现和预测RMPP的发生。另有研究指出<sup>[27]</sup>, MPP患儿BALF中IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10和IFN- $\gamma$ 水平均升高, 且重症患儿水平更高, 与发热、阿奇霉素治疗反应均有关。本研究也与上述报道部分结果一致。本研究未探讨IL-10、TNF- $\alpha$ 水平变化及意义, 主要因IL-10可受IL-6等促炎症表达水平的影响并负反馈抑制其表达, 在炎症疾病发生和发展中反应较慢<sup>[28]</sup>; 而TNF- $\alpha$ 对细菌感染所致的炎症反应更为敏感, 在MPP患儿中也有升高但远低于前者<sup>[29]</sup>。IL-4、IL-6以及IFN- $\gamma$ 均可参与MPP所致肺损伤, 能够准确评估MPP患儿病情与肺功能损伤程度, 临床检测此3项指标水平并对其变化进行分析, 有利于指导临床医师选择合理的治疗方案, 对患儿个体化治疗方案的选择也有参考价值。

综上, MPP患儿BALF中IL-4、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平升高, 且3项指标水平与患儿病情、肺功能损伤程度均有关, 可指导MPP患儿的临床诊治。关于IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 参与MPP发生和进展具体机制的认知尚浅, 将作为本课题组后期研究重点。

### 参 考 文 献

- [1] 陈晨, 黄旭强, 赵丹洋, 等. 2014-2018年患儿肺炎支原体耐药调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(12): 1850-1855.
- [2] Poddighe D, Comi EV, Brambilla I, et al. Increased total serum immunoglobulin E in children developing *Mycoplasma pneumoniae*-related extra-pulmonary diseases[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2018, 17(5): 490-496.
- [3] Tian F, Chen LP, Yuan G, et al. Differences of TNF- $\alpha$ , IL-6 and Gal-3 in lobar pneumonia and bronchial pneumonia caused by mycoplasma pneumoniae[J]. Technol Health Care, 2020, 28(6): 711-719.
- [4] Wu P, Wang J. Changes and significance of serum sB7-H3 and cytokines in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(3): 268-271.
- [5] 巫伟生, 李斯, 张必旗, 等. 肺炎支原体感染不同病期婴幼儿免疫功能及炎症因子的动态变化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(1): 54-59.
- [6] Li G, Fan L, Wang Y, et al. High co-expression of TNF- $\alpha$  and CARDS toxin is a good predictor for refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 38.
- [7] Maselli DJ, Medina JL, Brooks EG, et al. The immunopathologic effects of *Mycoplasma pneumoniae* and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(2): 253-260.
- [8] Li QL, Wu YY, Sun HM, et al. The role of miR-29c/B7-H3/Th17 axis in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 61.
- [9] 赵茜叶, 侍苏杰, 徐海燕, 等. 肺炎支原体肺炎患儿肺功能变化与慢性咳嗽的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(4): 270-273.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识2015年版[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [11] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1282-1284.
- [12] Wang X, Zhong LJ, Chen ZM, et al. Necrotizing pneumonia caused by refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in children[J]. World J Pediatr, 2018, 14(4): 344-349.
- [13] Rodman Berlot J, Krivec U, Praprotnik M, et al. Clinical characteristics of infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* P1 genotypes in children[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(7): 1265-1272.
- [14] 文福生, 张必旗, 常佳军. 多指标联合检测在小儿细菌性肺炎病原学诊断中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(5): 72-77.
- [15] Ye Q, Mao JH, Shu Q, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(1): 90-97.
- [16] 刘芳君, 龚财惠, 秦江蛟, 等. 肺炎支原体肺炎婴幼儿肺功能的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 118-123.
- [17] Smith-Norowitz TA, Weaver D, Norowitz YM, et al. Doxycycline suppresses *Chlamydia pneumoniae* induced interferon-gamma responses in peripheral blood mononuclear cells in children with allergic asthma[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(6): 470-475.
- [18] Totten AH, Xiao L, Luo D, et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial IgG antibody responses during bacterial respiratory tract infections[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(3): 1183-1197.
- [19] 李俊梅, 郑成中, 张曼, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特点及血清IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ 的变化分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 178-182.
- [20] 张同强, 徐勇胜, 林书祥, 等. 支原体肺炎患儿血清及支气管肺泡灌洗液IL-2, IL-4和IL-6的检测及意义[J]. 广东医学, 2018, 39(20): 3055-3057.
- [21] Wang X, Zhong LJ, Chen ZM, et al. Necrotizing pneumonia caused by refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in children[J]. World J Pediatr, 2018, 14(4): 344-349.
- [22] Dai W, Wang H, Zhou Q, et al. The concordance between upper and lower respiratory microbiota in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*[J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 92.
- [23] Kuang Z, Bennett RC, Lin J, et al. Surfactant phospholipids act as molecular switches for premature induction of quorum sensing-dependent virulence in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Virulence, 2020, 11(1): 1090-1107.
- [24] Liu M, Li H, Xue CX, et al. Differences in inflammatory marker patterns for adult community-acquired pneumonia patients induced by different pathogens[J]. Clin Respir J, 2018, 12(3): 974-985.

- [25] Meyer Sauter PM, Theiler M, Buettcher M, et al. Frequency and clinical presentation of mucocutaneous disease due to mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia[J]. JAMA Dermatol, 2020, 156(2):144-150.
- [26] 郑茂, 陈瑶, 符佳. 难治性肺炎支原体肺炎患儿的早期临床特征及相关细胞因子水平变化[J]. 中国医药, 2017, 10(12):1499-1502.
- [27] 谢晓虹, 王崇杰, 张光莉, 等. 肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液细胞因子特点及相关性分析[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(12):10-16.
- [28] Chaudhry SR, Kahlert UD, Kinfe TM, et al. Elevated systemic IL-10 levels indicate immunodepression leading to nosocomial infections after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) in patients[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5):1569.
- [29] 周云, 陈丽莹, 冉扬, 等. 小儿细菌性肺炎和支原体肺炎实验室炎症指标分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(3):4-6.
- (收稿日期: 2021-04-12)  
(本文编辑: 孙荣华)

刘怀彬, 张振坤, 闵婕. 肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液白细胞介素-4、白细胞介素-6、干扰素- $\gamma$ 水平与病情和肺功能的关系[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022, 16(1):25-32.