

外周血可溶性Fas蛋白及其配体、髓过氧化物酶水平对重症肺炎患儿预后不良的预测价值

沈杨¹ 余海波² 曾强英³

【摘要】目的 观察重症肺炎患儿外周血可溶性Fas蛋白(sFas)、可溶性Fas蛋白配体(sFasL)和髓过氧化物酶(MPO)水平变化,并探讨三者对重症肺炎预后不良的预测价值。**方法** 选取四川中医药高等专科学校绵阳富临医院2016年2月至2020年5月收治的182例重症肺炎、196例轻症肺炎患儿和178例健康儿童,分别为重症组、轻症组和对照组;重症组患儿再根据预后分为预后不良组(29例)和预后良好组(153例)。采用单因素方差分析比较重症组、轻症组治疗前和对照组外周血sFas、sFasL和MPO水平;采用单因素和多因素Logistic回归分析重症组患儿预后不良的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价外周血sFas、sFasL和MPO水平以及联合指标预测重症组患儿预后不良的价值。**结果** 三组研究对象的性别、年龄和体重,重症组与轻症组患儿病原微生物分布、肺炎分期差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。重症组患儿治疗前外周血sFas、sFasL和MPO水平分别为(104.63 ± 19.75) ng/L、($1\ 062.36 \pm 179.85$) ng/L和($1\ 020.26 \pm 59.71$) U/L,轻症组患儿分别为(80.52 ± 13.66) ng/L、(703.57 ± 127.66) ng/L和(796.75 ± 43.02) U/L,对照组儿童分别为(58.78 ± 10.16) ng/L、(577.83 ± 121.22) ng/L和(632.59 ± 38.71) U/L;重症组和轻症组患儿以上3个指标水平均高于对照组(sFas:重症组 vs. 对照组: $t = 27.605$ 、 $P < 0.001$;轻症组 vs. 对照组: $t = 17.322$ 、 $P < 0.001$;sFasL:重症组 vs. 对照组: $t = 29.908$ 、 $P < 0.001$,轻症组 vs. 对照组: $t = 9.744$ 、 $P < 0.001$;MPO:重症组 vs. 对照组: $t = 71.920$ 、 $P < 0.001$;轻症组 vs. 对照组: $t = 38.647$ 、 $P < 0.001$),重症组患儿以上3个指标水平均显著高于轻症组($t = 13.885$ 、 22.488 、 41.973 , P 均 < 0.001)。重症组患儿预后不良发生率为15.93%(29/182)。预后不良组患儿双重/多重感染占比($\chi^2 = 12.081$ 、 $P = 0.001$)、多肺炎感染占比($\chi^2 = 32.378$ 、 $P < 0.001$)和外周血白细胞计数(WBC) ($t = 6.432$ 、 $P < 0.001$)、中性粒细胞百分比(N%) ($t = 3.658$ 、 $P = 0.001$)、C-反应蛋白(CRP) ($t = 19.415$ 、 $P < 0.001$)、降钙素原(PCT) ($t = 26.101$ 、 $P < 0.001$)、sFas ($t = 13.717$ 、 $P < 0.001$)、sFasL ($t = 5.357$ 、 $P < 0.001$)和MPO ($t = 5.435$ 、 $P < 0.001$)水平均显著高于预后良好组患儿;多因素Logistic回归分析显示以上指标均为重症组患儿预后不良的危险因素,差异均有统计学意义(OR = 5.969、95%CI: 4.857~6.304、 $P = 0.029$, OR = 7.485、95%CI: 6.785~8.126、 $P = 0.014$, OR = 5.332、95%CI: 4.593~5.567、 $P = 0.010$, OR = 4.959、95%CI: 4.246~5.337、 $P = 0.015$, OR = 5.143、95%CI: 4.879~5.695、 $P = 0.003$, OR = 6.126、95%CI: 5.630~6.558、 $P = 0.008$, OR = 8.325、95%CI: 6.452~9.902、 $P = 0.005$, OR = 8.469、95%CI: 7.879~8.653、 $P = 0.001$, OR = 9.132、95%CI: 8.882~9.594、 $P = 0.003$)。外周血sFas、sFasL和MPO水平预测重症组预后不良的Cut-off值分别为125.07 ng/L、1 171.21 ng/L和1 053.04 U/L;sFas、sFasL和MPO以及3个指标联合预测的曲线下面积(AUC)分别为0.875、0.890、0.897和0.955,3个指标联合预测AUC均显著高于sFas、sFasL、MPO水平单独预测,差异均有统计学意义($Z = 5.693$ 、 $P = 0.005$, $Z = 5.192$ 、 $P = 0.007$, $Z = 4.982$ 、 $P = 0.009$)。**结论** 重症肺炎患儿外周血sFas、sFasL和MPO水平均偏高,且在预后不良重症患儿中水平均更高,其联合应用可预测患儿不良预后。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.04.008

基金项目: 2018年四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No. 18PJ037)

作者单位: 621000 绵阳市, 绵阳万江眼科医院儿科¹; 621000 绵阳市, 四川绵阳四〇四医院急诊科²; 621000 绵阳市, 四川中医药高等专科学校绵阳富临医院儿科³

通信作者: 余海波, Email: q9h197@163.com

【关键词】重症肺炎；可溶性Fas蛋白；可溶性Fas蛋白配体；髓过氧化物酶

Predictive value of peripheral blood levels of soluble Fas protein, soluble Fas protein ligand and myeloperoxidase on poor prognosis in children with severe pneumonia Shen Yang¹, Yu Haibo², Zeng Qiangying³.

¹Department of Pediatrics, Mianyang Wanjiang Eye Hospital, Mianyang 621000, China; ²Emergency Department, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000, China; ³Department of Pediatrics, Mianyang Fulin Hospital, Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang 621000, China

Corresponding author: Yu Haibo, Email: q9h197@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of soluble Fas protein (sFas), soluble Fas protein ligand (sFasL) and myeloperoxidase (MPO) in peripheral blood of children with severe pneumonia, and to explore the predictive value on poor prognosis. **Methods** Total of 182 cases of severe pneumonia, 196 cases of mild pneumonia and 178 healthy children in Mianyang Fulin hospital, Sichuan College of traditional Chinese Medicine were enrolled as severe group, mild group and control group, respectively; Children in severe group were then divided into poor prognosis group (29 cases) and good prognosis group (153 cases). The levels of sFas, sFasL and MPO in peripheral blood were compared among cases of severe group and mild group before treatment with those of control group by one way ANOVA. The risk factors for poor prognosis in severe group were determined by univariate and multivariate Logistic regression analysis, and the value of peripheral blood sFasL, sFasL, MPO levels and the combination of the three indexes on predicting poor prognosis in severe group were explored by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** There was no significant difference in gender, age and weight among cases in the three groups; distribution of pathogenic microorganisms and stages of pneumonia between cases in severe group and mild group were also without significant difference (all $P > 0.05$). The levels of sFas, sFasL and MPO in peripheral blood of cases in severe group were (104.63 ± 19.75) ng/L, ($1\ 062.36 \pm 179.85$) ng/L, ($1\ 020.26 \pm 59.71$) U/L, which were (80.52 ± 13.66) ng/L, (703.57 ± 127.66) ng/L and (796.75 ± 43.02) U/L in cases of mild group, while (58.78 ± 10.16) ng/L, (577.83 ± 121.22) ng/L and (632.59 ± 38.71) U/L in cases of control group, respectively; and the levels of the above indexes of cases in severe group and mild group before treatment were significantly higher than those of the control group (sFas: severe group vs. control group: $t = 27.605$, $P < 0.001$; mild group vs. control group: $t = 17.322$, $P < 0.001$. sFasL: severe group vs. control group: $t = 29.908$, $P < 0.001$; mild group vs. control group: $t = 9.744$, $P < 0.001$. MPO: severe group vs. control group: $t = 71.920$, $P < 0.001$; mild group vs. control group: $t = 38.647$, $P < 0.001$), which were significantly higher in severe group than those of the mild group ($t = 13.885$, 22.488 , 41.973 , all $P < 0.001$). The incidence of poor prognosis in severe group was 15.93% (29/182). The proportions of double/multiple infection ($\chi^2 = 12.081$, $P = 0.001$), multiple lobe infection ($\chi^2 = 32.378$, $P < 0.001$) and white blood cell (WBC) ($t = 6.432$, $P < 0.001$), percentage of neutrophils (N%) ($t = 3.658$, $P = 0.001$), C-reactive protein (CRP) ($t = 19.415$, $P < 0.001$), procalcitonin (PCT) ($t = 26.101$, $P < 0.001$), sFas ($t = 13.717$, $P < 0.001$), sFasL ($t = 5.357$, $P < 0.001$) and MPO ($t = 5.435$, $P < 0.001$) levels in peripheral blood of cases with poor prognosis were significantly higher than those with good prognosis; which were all independent risk factors of poor prognosis in severe group by multivariate Logistic regression analysis (OR = 5.969, 95%CI: 4.857-6.304, $P = 0.029$; OR = 7.485, 95%CI: 6.785-8.126, $P = 0.014$; OR = 5.332, 95%CI: 4.593-5.567, $P = 0.010$; OR = 4.959, 95%CI: 4.246-5.337, $P = 0.015$; OR = 5.143, 95%CI: 4.879-5.695, $P = 0.003$; OR = 6.126, 95%CI: 5.630-6.558, $P = 0.008$; OR = 8.325, 95%CI: 6.452-9.902, $P = 0.005$; OR = 8.469, 95%CI: 7.879-8.653, $P = 0.001$; OR = 9.132, 95%CI: 8.882-9.594, $P = 0.003$). The Cut-off values of peripheral blood sFas, sFasL and MPO levels predicting poor prognosis in severe group were 125.07 ng/L, 171.21 ng/L and 1 053.04 U/L, respectively. The area under ROC curve (AUC) predicted by peripheral blood sFas, sFasL and MPO and the three indicators combination were 0.875, 0.890, 0.897 and 0.955, respectively, and the AUC of combination prediction was significantly higher than that of sFas, sFasL and MPO alone ($Z = 5.693$, $P = 0.005$; $Z = 5.192$, $Z = 0.007$; $Z = 4.982$, $P = 0.009$). **Conclusions** The levels of sFas, sFasL and MPO in peripheral blood of children with severe pneumonia are high, especially higher in children with severe pneumonia with poor prognosis, which can be used to predict poor prognosis.

【Key words】 Severe pneumonia; Soluble Fas protein; Soluble Fas protein ligand; Myeloperoxidase

重症肺炎是指除具有常见的肺炎症状外合并呼吸衰竭和(或)其他系统受累表现的严重感染性疾病^[1-2]。报道显示^[3],5岁以下重症肺炎患儿中呼吸性酸中毒、低钠血症、低钙血症的发生率分别为36.52%、33.04%和32.17%。可溶性Fas蛋白(soluble Fas protein, sFas)/可溶性Fas蛋白配体(soluble Fas protein ligand, sFasL)是细胞凋亡的经典调控通路,对急性排异反应、免疫失调也有影响。既往报道显示^[4-5],感染性疾病患者血清中sFas、sFasL水平升高。既往尚无关于血清sFas和sFasL水平与重症肺炎关系的报道,但根据上述研究推测二者很可能通过影响免疫炎症反应参与该病的发生。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是血红素辅基的血红素蛋白酶,也是血红素过氧化物酶的重要组成部分,血清MPO水平升高表明机体免疫防御系统被激活,与感染、炎症等均有关系^[6-7]。本研究重点探讨重症肺炎患儿外周血sFas、sFasL、MPO变化及其是否与预后相关,旨在为婴幼儿重症肺炎的防治提供新方向,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取四川中医药高等专科学校绵阳富临医院2016年2月至2020年5月收治的182例重症肺炎、196例轻症肺炎患儿和178例健康儿童,分别为重症组、轻症组和对照组;其中重症组患儿再根据预后分为预后不良组(遗留慢性肺疾患甚至死亡29例)和预后良好组(153例)。

诊断标准^[8]:轻症肺炎:一般情况良好,无拒食或脱水征,无意识障碍,呼吸频率正常或略增加(< 50 次/min),无发绀,无呼吸困难,肺浸润范围 $\leq 1/3$ 肺,无胸腔积液,脉搏血氧饱和度 > 0.96 ,无肺外并发症,上述条件均满足即可确诊为轻症肺炎;重症肺炎:一般情况差,有拒食或脱水征,有意识障碍,呼吸频率明显增快(≥ 50 次/min),发绀,呼吸困难,多肺叶受累或肺浸润范围 $\geq 2/3$,有胸腔积液,脉搏血氧饱和度 < 0.92 ,有肺外并发症,存在上述任一条件者即可确诊为重症肺炎。

入选标准:纳入标准:①重症组和轻症组分别符合上述诊断标准,对照组均为健康儿童;②年龄3~8岁;③家属均对本研究知情同意并签署知情

同意书。

排除标准:①先天性发育畸形或功能障碍者;②存在其他可能影响外周血sFas、sFasL、MPO水平疾病的患者,如过敏性紫癜、紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮、败血症、支气管哮喘、川崎病等;③外院转入本院的患儿;④近1周内使用可能影响外周血sFas、sFasL和MPO水平的药物者,如沙丁胺醇等;⑤入院前已接受相关治疗者。

本研究经医院伦理委员会批准(审批号:201601-002)。

二、方法

外周血sFas、sFasL、MPO水平检测:重症组、轻症组均于入院后开始治疗前(以免受治疗因素干扰),对照组均于体检当天空腹取外周血5 ml。3 000 r/min离心(离心半径 $r = 10$ cm)分离血清,向其中加入sFas、sFasL和MPO单抗,待检测标本和标准品中的sFas、sFasL、MPO与单抗结合后以磷酸盐缓冲液洗涤5 min。利用美国Thermo Varioskan LUX型酶标仪测定450 nm处的光密度值。绘制标准曲线,获取外周血sFas、sFasL和MPO水平。

诊治及预后不良判断:重症组、轻症组所有患儿均参照《诸福棠实用儿科学(第8版)》^[9]予以治疗。将重症组遗留慢性肺疾患甚至死亡者记为预后不良。

三、观察指标

1. 重症组、轻症组患儿治疗前和对照组外周血sFas、sFasL和MPO水平。

2. 重症组患儿预后不良的影响因素。

3. 分析重症组患儿外周血sFas、sFasL和MPO水平对预后不良的预测效能,其中任何一项指标预测预后不良阳性即认为联合指标预测预后不良阳性。

四、统计学处理

采用R统计软件(3.5.1)对数据进行统计学分析,计量资料(年龄,体重,外周血sFas、sFasL、MPO水平、WBC、N%、CRP和PCT)均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,多样本整体比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验;计数资料(性别、病原微生物分布、肺炎分期、双重/多重感染、多肺叶感染、机械通气、规范抗感染治疗)以[例(%)]表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验,若理论频数为1~5需采用连续校正 χ^2 检验(规范

抗感染治疗)。单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素分析,采用向前法筛选最终变量,采用多因素Logistic回归分析影响重症组预后不良的相关因素;采用MedCal软件绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),并以ROC曲线下面积(area under curve, AUC)评价外周血sFas、sFasL和MPO水平对重症患儿预后不良的预测效能,AUC比较采用MedCal软件中秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、重症组、轻症组患儿和对照组儿童的基本资料

重症组、轻症组患儿和对照组儿童性别、年龄、体重,重症组与轻症组患儿病原微生物分布、肺

炎分期差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

二、重症组、轻症组患儿治疗前和对照组儿童外周血sFas、sFasL和MPO水平

重症组、轻症组患儿治疗前和对照组儿童外周血sFas、sFasL、MPO水平差异均有统计学意义($F = 192.543$ 、 260.578 、 1215.604 , P 均 < 0.001),重症组和轻症组患儿治疗前外周血sFas、sFasL和MPO水平均显著高于对照组(P 均 < 0.001),且重症组均高于轻症组(P 均 < 0.001)。见表2。

三、重症组患儿预后不良的危险因素

重症组患儿中共29例预后不良,预后不良发生率为15.93%(29/182);其中27例遗留慢性肺疾患,包括7例慢性阻塞性肺气肿、12例慢性肺炎、8例慢性肺脓肿),另有2例死亡。

分析重症组预后不良与预后良好患儿的可能影响因素,发现预后不良患儿双重/多重感染、多

表1 三组患儿一般资料

一般资料	重症组 (182例)	轻症组 (196例)	对照组 (178例)	统计量	P 值
性别 [例 (%)]				$\chi^2 = 0.146^a$	0.897
男	103 (56.59)	109 (55.61)	98 (55.06)		
女	79 (43.41)	87 (44.39)	80 (44.94)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	5.10 ± 1.05	5.20 ± 1.02	5.15 ± 1.00	$F = 0.451$	0.638
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	18.45 ± 3.22	18.25 ± 3.20	18.40 ± 3.25	$F = 0.199$	0.820
病原微生物分布 [例 (%)]				$\chi^2 = 0.356$	0.548 ^b
肺炎支原体	29 (15.93)	34 (17.35)			
呼吸道合胞病毒	26 (14.29)	23 (11.73)			
肺炎链球菌	24 (13.19)	27 (13.78)			
其他	103 (56.59)	113 (57.65)			
肺炎分期 [例 (%)]				$\chi^2 = 1.126$	0.248 ^a
充血期	71 (39.01)	75 (38.27)			
实变期	111 (60.99)	121 (61.73)			

注: ^a: Pearson χ^2 检验; ^b: 整体分布 χ^2 检验

表2 重症组、轻症组患儿治疗前和对照组儿童外周血 sFas、sFasL 和 MPO 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sFas (ng/L)	sFasL (ng/L)	MPO (U/L)
重症组	182	104.63 ± 19.75	$1\ 062.36 \pm 179.85$	$1\ 020.26 \pm 59.71$
轻症组	196	80.52 ± 13.66	703.57 ± 127.66	796.75 ± 43.02
对照组	178	58.78 ± 10.16	577.83 ± 121.22	632.59 ± 38.71
F 值		192.543	260.578	1 215.604
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 组间两两比较采用SNK- q 检验: sFas: 重症组 vs. 对照组: $t = 27.605$ 、 $P < 0.001$; 轻症组 vs. 对照组: $t = 17.322$ 、 $P < 0.001$, 重症组 vs. 轻症组: $t = 13.885$ 、 $P < 0.001$; sFasL: 重症组 vs. 对照组: $t = 29.908$ 、 $P < 0.001$, 轻症组 vs. 对照组: $t = 9.744$ 、 $P < 0.001$, 重症组 vs. 轻症组: $t = 22.488$ 、 $P < 0.001$; MPO: 重症组 vs. 对照组: $t = 71.920$ 、 $P < 0.001$; 轻症组 vs. 对照组: $t = 38.647$ 、 $P < 0.001$. 重症组 vs. 轻症组: $t = 41.973$ 、 $P < 0.001$

肺叶感染占比和外周血白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、中性粒细胞百分比 (percentage of neutrophils, N%)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、sFas、sFasL和MPO水平均高于预后良好患儿, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001), 见表3。

将上述分析结果中 $P < 0.05$ 的因素纳入Logistic多元回归分析模型, 采用逐步向前法进行多因素分析, 结果显示双重/多重感染 (OR = 5.969、95%CI: 4.857~6.304、 $P = 0.029$)、多肺叶感染占比 (OR = 7.485、95%CI: 6.785~8.126、 $P = 0.014$) 和外周血WBC (OR = 5.332、95%CI: 4.593~5.567、 $P = 0.010$)、N% (OR = 4.959、95%CI: 4.246~5.337、 $P = 0.015$)、CRP (OR = 5.143、95%CI: 4.879~5.695、 $P = 0.003$)、PCT (OR = 6.126、95%CI: 5.630~6.558、 $P = 0.008$)、sFas

(OR = 8.325、95%CI: 6.452~9.902、 $P = 0.005$)、sFasL (OR = 8.469、95%CI: 7.879~8.653、 $P = 0.001$) 和MPO水平 (OR = 9.132、95%CI: 8.882~9.594、 $P = 0.003$) 均为影响重症患儿预后不良的危险因素, 差异均有统计学意义, 见表4。

四、外周血sFas、sFasL和MPO水平对重症患儿预后不良的预测价值

外周血sFas、sFasL和MPO水平预测重症患儿预后不良的Cut-off值分别为125.07 ng/L、1 171.21 ng/L、1 053.04 U/L, 外周血sFas、sFasL和MPO以及3个指标联合预测灵敏度分别为82.76%、79.31%、75.86%和100.00%, 特异度分别为96.08%、97.39%、98.04%和95.42%, AUC分别为0.875、0.890、0.897和0.955, 联合指标对重症患儿预后不良预测AUC显著高于sFas、sFasL和MPO单独预测 ($Z = 5.693$ 、 $P = 0.005$, $Z = 5.192$ 、 $P = 0.007$, $Z = 4.982$ 、 $P = 0.009$), 见图1和表5。

表3 重症组预后不良与预后良好患儿的影响因素

影响因素	预后不良 (29例)	预后良好 (153例)	统计量	P 值
双重/多重感染			$\chi^2 = 12.081$	0.001 ^a
是	15 (51.72)	32 (20.92)		
否	14 (48.28)	121 (79.08)		
多肺叶感染			$\chi^2 = 32.378$	$< 0.001^b$
是	13 (44.83)	10 (6.54)		
否	16 (55.17)	143 (93.46)		
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	18.38 \pm 3.63	15.25 \pm 2.10	$t = 6.432$	< 0.001
N% ($\bar{x} \pm s$, %)	83.49 \pm 8.15	78.15 \pm 7.02	$t = 3.658$	0.001
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	22.29 \pm 4.57	12.09 \pm 2.03	$t = 19.415$	< 0.001
PCT ($\bar{x} \pm s$, $\mu g/L$)	5.46 \pm 1.20	1.87 \pm 0.53	$t = 26.101$	< 0.001
sFas水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	145.86 \pm 22.78	99.68 \pm 15.22	$t = 13.717$	< 0.001
sFasL水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	1 236.54 \pm 192.86	1 053.59 \pm 163.75	$t = 5.357$	< 0.001
MPO水平 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	1 185.95 \pm 176.30	1 012.11 \pm 154.29	$t = 5.435$	< 0.001
机械通气			$\chi^2 = 2.030$	0.154 ^b
是	22 (75.86)	132 (86.27)		
否	7 (24.14)	21 (13.73)		
规范抗感染治疗			$\chi^2 = 1.124$	0.289 ^b
是	26 (89.66)	145 (94.77)		
否	3 (10.34)	8 (5.23)		

注: ^a: Pearson χ^2 检验; ^b: 连续校正 χ^2 检验

表4 重症组患儿预后不良的危险因素 Logistic 多元回归分析

影响因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
双重/多重感染	1.689	0.867	3.795	0.029	5.969	4.857~6.304
多肺叶感染	1.753	0.842	4.335	0.014	7.485	6.785~8.126
WBC	1.996	0.883	5.110	0.010	5.332	4.593~5.567
N%	1.432	0.695	4.245	0.015	4.959	4.246~5.337
CRP	1.674	0.647	6.694	0.003	5.143	4.879~5.695
PCT	1.858	0.756	6.040	0.008	6.126	5.630~6.558
sFas	2.034	0.810	6.306	0.005	8.325	6.452~9.902
sFasL	2.169	0.825	6.912	0.001	8.469	7.879~8.653
MPO	2.155	0.837	6.629	0.003	9.132	8.882~9.594

表5 外周血 sFas、sFasL、MPO 水平以及联合指标对重症患儿预后不良的预测价值

指标	Cut-off值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
sFas	125.07 ng/L	82.76	96.08	0.875	0.818~0.920
sFasL	1 171.21 ng/L	79.31	97.39	0.890	0.836~0.932
MPO	1 053.04 U/L	75.86	98.04	0.897	0.843~0.937
联合	—	100.00	95.42	0.955	0.914~0.980

注: AUC: 联合指标 vs. sFas: $Z = 5.693$ 、 $P = 0.005$, 联合指标 vs. sFasL: $Z = 5.192$ 、 $P = 0.007$, 联合指标 vs. MPO: $Z = 4.982$ 、 $P = 0.009$

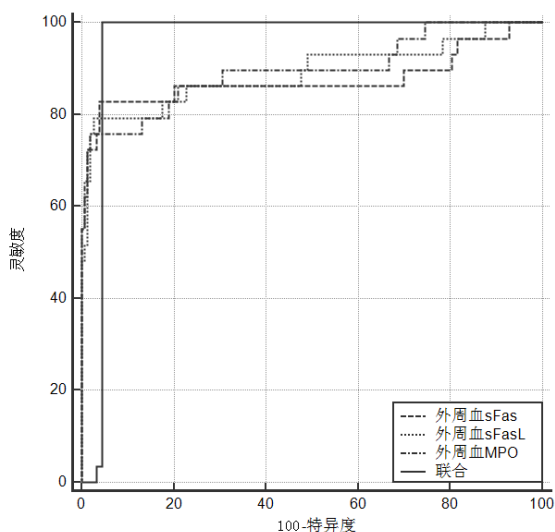


图1 外周血sFas、sFasL、MPO水平以及联合指标预测重症患儿预后不良的ROC曲线

讨 论

重症肺炎的常见病因为肺炎支原体、肺炎衣原体、细菌和流感病毒等感染,患儿病情严重、预后差^[10-11];本研究中重症患儿预后不良发生率为15.93%。目前临床常用的重症肺炎病情评估指标有生命体征变化、炎症因子和肺功能等,但难以准确预测预后不良的发生风险^[12-16],故探讨预测重症肺炎预后的新方案十分必要。

Fas/FasL系统主要分布在各种组织细胞表

面,少部分在血浆中呈游离状态,称之为sFas、sFasL,而sFas和sFasL在外周血中含量与细胞免疫功能失调、组织损伤和细胞凋亡等密切相关^[17-18]。本研究结果显示,肺炎患儿血清sFas和sFasL水平相较于健康婴幼儿偏高,且病情越严重二者水平越高。Liang等^[19]研究显示,sFas和sFasL主要存在于CD4⁺T和CD8⁺T细胞膜表面,二者结合可诱导激活Th1细胞,抑制Th2细胞,从而使Th1类细胞因子含量升高,而Th2类细胞因子含量下降,进而诱导炎症反应和呼吸道炎症损伤。另有报道指出^[20-21],sFas和sFasL结合还可激活核转录因子- κ B信号转导通路,诱发瀑布式级联炎症反应。在肺炎患儿中血清sFas和sFasL水平升高,二者相结合的量增多,Th1细胞分泌的促炎因子水平增高,Th2细胞分泌的抑炎性因子水平下降,增加呼吸道黏膜和组织损伤的风险^[22]。上述分析提示,肺炎患儿外周血sFas、sFasL水平与炎症反应有关,且可影响病情发展。本研究发现外周血sFas、sFasL水平与重症患儿预后不良相关,与上述分析一致。既往研究指出^[23],支气管哮喘患儿病情越重,血清sFas和sFasL水平越高,本研究与该报道一致;其原因为:血清sFas、sFasL水平越高,二者结合量越多,促炎性反应作用越强,因而重症肺炎患儿病情也越重,预后不良发生风险越高。

MPO水平与炎症反应程度呈正相关。本研究

提示肺炎患儿血清MPO水平偏高, 且与病情相关, 且重症肺炎患儿血清MPO水平升高可增加预后不良的发生风险。MPO主要由中性粒细胞分泌, 可反映中性粒细胞浸润程度^[24]。有报道^[25]指出, 中性粒细胞浸润诱发炎症反应, 且中性粒细胞浸润越严重, 炎症反应也越严重, MPO水平越高, 炎症反应对机体损伤也愈严重。因此重症肺炎患儿外周血MPO水平升高与肺功能损害程度有关, 且可影响预后。本研究还发现, 外周血sFas、sFasL和MPO水平可预测重症患儿预后不良, 且三者联合预测效能更佳, 可能因三者可通过不同途径参与重症肺炎的发生和进展, 影响患儿预后, 因而若三者水平持续居高不下, 则可预测患儿发生预后不良的风险升高。

此外, 本研究还发现双重/多重感染、多肺叶感染, 外周血WBC、N%、CRP和PCT水平也是重症患儿预后不良的危险因素, 与既往刘西妮等^[26]报道部分结果相符, 推测此类患儿病情较重, 治疗难度大, 预后不良风险高。

综上, 重症肺炎和轻症肺炎患儿血清sFas、sFasL和MPO水平均较健康婴幼儿偏高, 且重症肺炎患儿血清sFas、sFasL和MPO水平均高于轻症肺炎, 三者与双重/多重感染、多肺叶感染、外周血WBC、N%、CRP和PCT水平均为重症肺炎预后不良的危险因素。

参 考 文 献

- [1] Lee H, Yun KW, Lee HJ, et al. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(1):23-34.
- [2] Dean P, Florin TA. Factors associated with pneumonia severity in children: a systematic review[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2018, 7(4):323-334.
- [3] Chen X, Yu X, Wang Y, et al. Soluble Fas/FasL are elevated in the serum and cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis[J]. Parasitol Res, 2017, 116(11):3027-3036.
- [4] 卢新翠, 马丽, 孙兴珍. 支气管哮喘患儿外周血IL-12、IL-25、MPO、PMN、sFas、sFasL水平变化及其与病情的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(2):64-66.
- [5] Liphaus BL, Sallum AEM, Aikawa NE, et al. Increased soluble cytoplasmic Bcl-2 protein serum levels and expression and decreased fas expression in lymphocytes and monocytes in juvenile dermatomyositis[J]. J Rheumatol, 2018, 45(11):1577-1580.
- [6] Sexton TR, Zhang G, Macaulay TE, et al. Ticagrelor reduces thromboinflammatory markers in patients with pneumonia[J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3(4):435-449.
- [7] Gokhale Y, Rathod R, Trivedi T, et al. Pulmonary renal syndrome: experience from tertiary centre in mumbai[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(7):13-17.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10):745-752.
- [9] 胡亚美, 汪载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:174-176.
- [10] 陈洋, 崔湘君, 李敏, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清淀粉样蛋白A和人软骨糖蛋白-39水平监测及其预测价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(5):323-329.
- [11] 张艳兰, 徐琳, 王彩英, 等. 淋巴细胞亚群在儿童重症甲型流感诊断中的价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(6):368-373.
- [12] Wang X, Zhong LJ, Chen ZM, et al. Necrotizing pneumonia caused by refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. World J Pediatr, 2018, 14(4):344-349.
- [13] Jakhar SK, Pandey M, Shah D, et al. Etiology and risk factors determining poor outcome of severe pneumonia in under-five children[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(1):20-24.
- [14] deBenedictis FM, Kerem E, Chang AB, et al. Complicated pneumonia in children[J]. Lancet, 2020, 396(10253):786-798.
- [15] 李丽端, 王竹颖, 徐娟玉, 等. 支原体肺炎患儿血清IgM、IgG、IgA、T细胞亚群及炎症因子水平观察[J]. 传染病信息, 2019, 32(3):239-241.
- [16] Barbagelata E, Cillóniz C, Dominedò C, et al. Gender differences in community-acquired pneumonia[J]. Minerva Med, 2020, 111(2):153-165.
- [17] Cotelli MS, Cotelli M, Manelli F, et al. Effortful speech with distortion of prosody following SARS-CoV-2 infection[J]. Neurol Sci, 2020, 41(12):3767-3768.
- [18] 肖燕, 刘磊, 沈凯奇, 等. 牙龈卟啉单胞菌对肺部上皮细胞增殖及凋亡的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(11):1145-1149.
- [19] Liang SP, Chen Q, Cheng YB, et al. Comparative effects of monosialoganglioside versus citicoline on apoptotic factor, neurological function and oxidative stress in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4):324-327.
- [20] Brassard D, Arsenault BJ, Boyer M, et al. Saturated fats from butter but not from cheese increase hdl-mediated cholesterol efflux capacity from j774 macrophages in men and women with abdominal obesity[J]. J Nutr, 2018, 148(4):573-580.
- [21] Yuan XH, Li YM, Shen YY, et al. Clinical and Th1/Th2 immune response features of hospitalized children with human rhinovirus infection[J]. J Med Virol, 2020, 92(1):26-33.
- [22] Wu H, Ding X, Zhao D, et al. Effect of montelukast combined with methylprednisolone for the treatment of mycoplasma pneumonia[J]. J Int Med Res, 2019, 47(6):2555-2561.
- [23] 吴爱萍, 朱斌. 哮喘患儿血清sFas、sFasL、Eotaxin的变化及其意义[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(7):1214-1217.
- [24] Claushuis TAM, de Stoppelaar SF, de Vos AF, et al. Nbeal2 deficiency increases organ damage but does not affect host defense during Gram-negative pneumonia-derived sepsis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(8):1772-1784.
- [25] Garcia-Nava M, Mateos-Toledo H, Guevara-Canseco APG, et al. Early interstitial lung disease in microscopic polyangiitis: case report and literature review. enfermedad pulmonar intersticial temprana en poliangitis microscópica: reporte de un caso y revisión de la literatura[J]. Reumatol Clin, 2018, 14(2):106-108.
- [26] 刘西妮, 王丹, 温晓梅. 小儿重症肺炎病原学分布及预后危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(6):743-746.

(收稿日期: 2021-10-29)

(本文编辑: 孙荣华)

沈杨, 余海波, 曾强英. 外周血可溶性Fas蛋白及其配体、髓过氧化物酶水平对重症肺炎患儿预后不良的预测价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022, 16(4):268-274.