

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.12.002
文章编号: 1005-8982 (2021) 12-0007-05

肺炎专题·论著

肺炎支原体肺炎患儿血清IL-1R1、HMGB1、炎症细胞因子水平及其临床意义*

邹蓉

(南通大学第二附属医院 儿科, 江苏 南通 226000)

摘要: 目的 探讨肺炎支原体肺炎患儿血清白细胞介素-1受体1型(IL-1R1)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及其临床意义。**方法** 选取2017年1月—2018年12月南通大学第二附属医院儿科收治的肺炎支原体肺炎患儿90例作为观察组,另取同期该院健康体检儿童90例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验测定两组血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。**结果** 观察组血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平高于对照组($P < 0.05$)。重症患儿血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平高于轻症患儿($P < 0.05$)。轻症患儿恢复期血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平低于急性期($P < 0.05$)。重症患儿恢复期血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平低于急性期($P < 0.05$)。肺炎支原体肺炎患儿血清IL-1R1与IL-1 β 、IL-6和TNF- α 呈正相关($r = 0.576$ 、 0.617 和 0.598 ,均 $P < 0.05$);肺炎支原体肺炎患儿血清HMGB1与IL-1 β 、IL-6和TNF- α 呈正相关($r = 0.543$ 、 0.571 和 0.623 ,均 $P < 0.05$)。**结论** 肺炎支原体肺炎患儿血清IL-1R1、HMGB1及炎症细胞因子水平升高,其水平高低可反应病情严重程度。

关键词: 肺炎;肺炎支原体;白细胞介素-1受体1型;高迁移率族蛋白1;白细胞介素-1 β ;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- α ;儿童

中图分类号: R563.1

文献标识码: A

Serum levels of IL-1R1, HMGB1 and inflammatory cytokines in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia and their clinical significance*

Rong Zou

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Nantong University,
Nantong, Jiangsu 226000, China)

Abstract: Objective To investigate the serum interleukin-1 receptor type 1 (IL-1R1), high mobility group box 1 (HMGB1), interleukin (IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia and their clinical significance. **Methods** Ninety children with mycoplasma pneumoniae pneumonia admitted to the Department of Pediatrics of the Second Affiliated Hospital of Nantong University from January 2017 to December 2018 were selected as observation group, and 90 healthy children undergoing physical examination during the same period in our hospital were selected as control group. The serum levels of IL-1R1, HMGB1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The levels of serum IL-1R1, HMGB1, IL-1 β , IL-6, TNF- α in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum IL-1R1, HMGB1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in children with severe conditions

收稿日期: 2021-01-11

* 基金项目: 2017年江苏省医药卫生科技计划项目 (No: 2017ZD023)

were higher than those in children with mild conditions ($P < 0.05$). The levels of serum IL-1R1, HMGB1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the recovery period were lower than those in the acute phase in children with mild conditions ($P < 0.05$) and also in children with severe conditions ($P < 0.05$). The serum IL-1R1 positively correlated with IL-1 β , IL-6 and TNF- α in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia ($r = 0.576, 0.617$ and 0.598 , all $P < 0.05$). Besides, the serum HMGB1 positively correlated with IL-1 β , IL-6 and TNF- α in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia as well ($r = 0.543, 0.571$ and 0.623 , all $P < 0.05$). **Conclusions** The levels of serum IL-1R1, HMGB1 and inflammatory cytokines are elevated in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia, and their levels can reflect the severity of the disease.

Keywords: mycoplasma pneumoniae pneumonia; interleukin-1 receptor type 1; high mobility group box 1; interleukin-1 β ; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; children

肺炎是儿童比较常见的感染性疾病,也是导致儿童死亡的主要原因之一。病毒、细菌、支原体、衣原体等感染均可导致肺炎。在婴幼儿和青少年肺炎患者中,肺炎支原体的感染呈逐年升高的趋势,当患者机体免疫力下降时可引起肺炎支原体肺炎。肺炎主要侵犯肺间质、肺泡、终末气道。肺炎患儿如果没有得到及时治疗容易发展为重症肺炎,引起各种并发症,甚至死亡^[1-2]。炎症因子在肺炎的发生、发展中发挥重要作用。白细胞介素-1受体1型(interleukin-1 receptor type 1, IL-1R1)为一种新的炎症性疾病细胞因子^[3]。高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)是真核细胞中普遍存在的非组蛋白染色体蛋白,可被释放到细胞外作为炎症因子参与机体炎症反应^[4];白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)为常用的炎症细胞因子,在炎症反应中发挥重要作用^[5-7]。本研究探讨肺炎支原体肺炎患儿血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平、相互关系及临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年1月—2018年12月南通大学第二附属医院儿科收治的肺炎支原体肺炎患儿90例作为观察组,另取同期该院健康体检儿童90例作为对照组。观察组男性41例,女性49例;年龄(4.73 ± 2.46)岁;轻型48例,重型42例。对照组男性43例,女性47例;年龄(4.63 ± 2.54)岁;。两组年龄、性别构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理

委员会批准,患者家属签署知情同意书。

1.2 诊断标准及分型、分期

1.2.1 诊断标准及分型 儿童肺炎支原体肺炎的诊断标准及轻症和重症分型参照《2005年全国小儿社区获得性呼吸道感染专题研讨会纪要》^[8]。诊断标准:①学龄前期或学龄期儿童;②急性起病,伴有发烧及呼吸道症状;③胸部X射线检查见斑片状、片状浸润性阴影,或间质性改变;④血清MP-IgM抗体检测结果阳性;⑤咽拭子检测肺炎支原体核酸阳性。轻型:符合上述诊断标准;重症在上述基础上具备以下①~③中的2条或④、⑤中任一条:①伴明显呼吸急促,见明显的吸气性三凹征;②大环内酯类药物治疗7 d影像学检查无明显好转,仍持续高热;③影像学检查见大片状实变影;④发生闭塞性细支气管炎、胸腔积液、支气管扩张、肺不张、肺脓肿等并发症;⑤发生肺外并发症或低氧血症。

1.2.2 肺炎支原体肺炎分期 急性期:发病1周内,未经抗生素、糖皮质激素等治疗者;恢复期:发病2~3周,症状和体征明显缓解,X射线检查显示病灶消失或明显吸收者。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 年龄1~12岁,病程<14 d,符合支原体肺炎的诊断标准^[8]且病史资料完整。

1.3.2 排除标准 合并细菌感染、恶性肿瘤、血液系统疾病、肺栓塞、肝病、免疫功能异常、近期服用糖皮质激素、外院转入或中途转院者。

1.4 方法

抽取对照组儿童体检当日空腹静脉血、观察组患儿就诊当日或次日和治疗1周后空腹静脉血,离心留取血清,采用酶联免疫吸附试验测定血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 相关性分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组儿童血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较

观察组与对照组儿童血清 IL-1R1、HMGB1、

IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 1。

2.2 轻症与重症患儿血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较

轻症与重症患儿血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 重症患儿高于轻症患儿。见表 2。

表 1 两组儿童血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较 ($n=90, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1R1/($\times 10^{-6}$ ng/ml)	HMGB1/($\times 10^{-6}$ ng/ml)	IL-1 β /($\times 10^{-9}$ pg/ml)	IL-6/($\times 10^{-9}$ pg/ml)	TNF- α /($\times 10^{-9}$ pg/ml)
对照组	0.17 $\pm$ 0.06	286.16 $\pm$ 37.49	6.74 $\pm$ 2.38	9.47 $\pm$ 3.18	6.97 $\pm$ 2.12
观察组	0.79 $\pm$ 0.08	946.15 $\pm$ 47.18	22.16 $\pm$ 3.47	64.72 $\pm$ 5.76	27.16 $\pm$ 3.61
t 值	58.818	103.901	34.766	79.664	45.752
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 轻症与重症患儿血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1R1/($\times 10^{-6}$ ng/ml)	HMGB1/($\times 10^{-6}$ ng/ml)	IL-1 β /($\times 10^{-9}$ pg/ml)	IL-6/($\times 10^{-9}$ pg/ml)	TNF- α /($\times 10^{-9}$ pg/ml)
轻症	48	0.57 $\pm$ 0.07	648.47 $\pm$ 43.25	17.36 $\pm$ 3.24	46.52 $\pm$ 4.76	18.95 $\pm$ 4.36
重症	42	0.88 $\pm$ 0.11	1 121.37 $\pm$ 51.24	26.85 $\pm$ 3.53	73.15 $\pm$ 6.04	36.74 $\pm$ 4.79
t 值		16.149	47.478	13.295	23.365	18.542
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 轻症患儿急性期与恢复期血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较

轻症患儿急性期与恢复期血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 轻症患儿恢复期低于急性期。见表 3。

2.4 重症患儿急性期与恢复期血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较

重症患儿急性期与恢复期血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 重症患儿恢复期低于急性期。见表 4。

表 3 轻症患儿急性期与恢复期血清 IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1R1/($\times 10^{-6}$ ng/ml)	HMGB1/($\times 10^{-6}$ ng/ml)	IL-1 β /($\times 10^{-9}$ pg/ml)	IL-6/($\times 10^{-9}$ pg/ml)	TNF- α /($\times 10^{-9}$ pg/ml)
急性期	0.57 $\pm$ 0.07	648.47 $\pm$ 43.25	17.36 $\pm$ 3.24	46.52 $\pm$ 4.76	18.95 $\pm$ 4.36
恢复期	0.24 $\pm$ 0.08	352.78 $\pm$ 46.54	8.35 $\pm$ 2.17	13.53 $\pm$ 3.37	7.46 $\pm$ 3.54
t 值	14.289	17.919	20.123	16.035	12.562
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 肺炎支原体肺炎患儿血清 IL-1R1、HMGB1 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的相关性

肺炎支原体肺炎患儿血清 IL-1R1 与 IL-1 β 、

IL-6 和 TNF- α 呈正相关 ($P < 0.05$); 肺炎支原体肺炎患儿血清 HMGB1 与 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表4 重症患儿急性期与恢复期血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较 ($n=42, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1R1/($\times 10^{-6}$ ng/ml)	HMGB1/($\times 10^{-6}$ ng/ml)	IL-1 β /($\times 10^{-9}$ pg/ml)	IL-6/($\times 10^{-9}$ pg/ml)	TNF- α /($\times 10^{-9}$ pg/ml)
急性期	0.88 $\pm$ 0.11	1121.37 $\pm$ 51.24	26.85 $\pm$ 3.53	73.15 $\pm$ 6.04	36.74 $\pm$ 4.79
恢复期	0.33 $\pm$ 0.09	374.16 $\pm$ 48.79	9.42 $\pm$ 2.22	14.69 $\pm$ 3.85	8.41 $\pm$ 3.68
<i>t</i> 值	14.852	37.647	20.316	20.336	21.802
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表5 肺炎支原体肺炎患儿血清IL-1R1、HMGB1与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的相关性

指标	IL-1 β		IL-6		TNF- α	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
IL-1R1	0.576	0.000	0.617	0.000	0.598	0.000
HMGB1	0.543	0.000	0.571	0.000	0.623	0.000

3 讨论

肺炎支原体是儿童社区获得性肺炎中常见的病原体之一,在各个年龄段均普遍存在,以学龄前和学龄期最多见^[8-9]。肺炎支原体肺炎的发病机制复杂,其中免疫学机制在其发病中发挥重要作用。肺炎支原体肺炎的免疫学机制主要有T细胞亚群失调、体液免疫紊乱、细胞因子表达异常等^[10]。肺炎支原体感染导致的肺炎多数病情较轻,为自限性或用大环内酯类治疗后迅速好转;部分肺炎支原体肺炎患儿起病急,病情比较严重,可累及消化、血液、神经、心血管等多个系统,甚至导致患儿死亡^[11]。

炎症反应在肺炎支原体肺炎发病中发挥重要作用。IL-1是调节人体炎症和免疫反应的主要因素之一,IL-1R1是IL-1家族激活其结合的炎症细胞因子的先天免疫应答初始成员,细胞因子失调可引起免疫细胞活化,从而导致自身炎症性疾病^[12];IL-1R1可调节炎症信号通路调节炎症反应和免疫反应,是一种新的炎症因子^[13]。HMGB1在真核细胞中广泛存在,可参与基因复制、转录、DNA重组、稳定和修复核小体结构等,还可作为核蛋白在组织细胞中高表达^[14];HMGB1被释放到细胞外,可作为一种晚期炎症因子、促炎细胞趋化因子、血管黏附分子及多种炎症细胞因子,其相互作用参与炎症反应,在肺炎、肿瘤、创伤、脓毒症等多种疾病中发挥重要作用^[15]。IL-1 β 是一种具有中枢和外周神经双重来源的炎症因子,可由巨噬细胞炎症蛋白1、IL-8等多种炎症细胞因子产生

和释放,在炎症反应性疾病患者体内升高^[16-17]。IL-6是由活化的成纤维细胞和T细胞产生的一种细胞因子,具有免疫调节等多种生物学活性,是一种促炎因子,具有催化和放大炎症反应的作用^[18]。IL-6水平的高低可反映细胞组织受损的严重程度,为临床急、慢性炎症诊断的血清学标志物^[19]。TNF- α 是由单核细胞和巨噬细胞产生的一种细胞因子,与感染及炎症反应关系密切^[20]。TNF- α 具有比较广泛的生物学活性,在炎症介质合成和释放、补体激活、中性粒细胞聚集等生理过程中发挥重要作用,是重要的促炎因子^[21]。

在儿童肺炎支原体肺炎的发病过程中,炎症因子和机体防御机制发挥重要作用。婴幼儿因机体免疫系统发育不完善,肺炎支原体侵入患儿下呼吸道可激活大量炎症细胞因子,其相互作用可导致病情进一步加重。本研究结果发现,肺炎支原体肺炎患儿血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高;重症患儿血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高更显著;随着病情的缓解,血清IL-1R1、HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平逐渐下降;肺炎支原体肺炎患儿血清IL-1R1、HMGB1均与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 呈正相关。上述结果表明肺炎支原体肺炎患者血清IL-1R1、HMGB1及炎症细胞因子水平升高,IL-1R1、HMGB1可能与炎症细胞因子相互作用,参与肺炎支原体肺炎的发病过程,且与病情严重程度密切相关。

综上所述,肺炎支原体肺炎患儿血清IL-1R1、

HMGB1 及炎症细胞因子水平升高, 检测血清 IL-1R1、HMGB1 及炎症细胞因子水平有助于了解病情严重程度。

参考文献:

- [1] 崔兆海. 肺炎支原体感染流行病学及耐药状况的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(2): 203-206.
- [2] 梁世佳, 李玖军. 儿童难治性支原体肺炎诊疗进展[J]. 社区医学杂志, 2020, 18(4): 304-308.
- [3] 惠晓霞, 王琪, 张文乾. 重症肺炎患儿血清 IL-1R1、APC、sICAM-1、NLR 及 PLR 的变化及其临床意义[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3): 465-467, 495.
- [4] ZHANG H, YANG N, WANG T Y, et al. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NFκB signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 2915-2920.
- [5] MC GINLEY A M, SUTTON C E, EDWARDS S C, et al. Interleukin-17A serves a priming role in autoimmunity by recruiting IL-1β-producing myeloid cells that promote pathogenic T cells[J]. Immunity, 2020, 52(2): 342-356.
- [6] GHASEMI H. Roles of IL-6 in ocular inflammation: a review[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26(1): 37-50.
- [7] YUAN L D, WANG Q Y, ZHANG S Q, et al. Correlation between serum inflammatory factors TNF-α, IL-8, IL-10 and Henoch-Schonlein purpura with renal function impairment[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3924-3928.
- [8] 中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会. 2005 年全国小儿社区获得性呼吸道感染专题研讨会纪要[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(11): 876-877.
- [9] 岳优, 王耀东, 金翠青. 急性呼吸道感染患儿中肺炎支原体感染的临床现状及流行病学特征分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(21): 4905-4907.
- [10] MEYER SAUTEUR P M, 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.
- [11] GAYAM V, KONALA V M, NARAMALA S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes of patients coinfecting with COVID-19 and Mycoplasma pneumoniae in the USA[J]. J Med Virol, 2020, 92(10): 2181-2187.
- [12] KAMAŞAK T, DILBER B, YAMAN S Ö, et al. HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF-α, and IL-1β: novel epilepsy markers[J]. Epileptic Disord, 2020, 22(2): 183-193.
- [13] NIU H C, WANG Q, ZHAO W G, et al. IL-1β/IL-1R1 signaling induced by intranasal lipopolysaccharide infusion regulates alpha-Synuclein pathology in the olfactory bulb, substantia nigra and striatum[J]. Brain Pathol, 2020, 30(6): 1102-1118.
- [14] ANDERSSON U, YANG H, HARRIS H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(3): 263-277.
- [15] XUE J, SUAREZ J S, MINAAI M, et al. MGB1 as a therapeutic target in disease[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3406-3419.
- [16] ZHAO L, CHANG Q, HUANG T, et al. Paeoniflorin inhibits IL1β-induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritic chondrocyte[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 3306-3311.
- [17] 陈永宏, 余海燕, 向江琳, 等. 奥司他韦对成人急性重症病毒性肺炎患者 IL-1β、IL-6、TNF-α 及免疫功能的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(3): 307-310.
- [18] JONES S A, JENKINS B J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(12): 773-789.
- [19] DÉSY O, BÉLAND S, VALLIN P, et al. IL-6 production by monocytes is associated with graft function decline in patients with borderline changes suspicious for acute T-cell-mediated rejection: a pilot study[J]. Transpl Int, 2018, 31(1): 92-101.
- [20] BAJ T, SETH R. Role of curcumin in regulation of TNF-α mediated brain inflammatory responses[J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2018, 12(1): 69-77.
- [21] MC CONACHIE S M, WILHELM S M, BHARGAVA A, et al. Biologic-induced infections in inflammatory bowel disease: the TNF-α antagonists[J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(6): 571-579.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 邹蓉. 肺炎支原体肺炎患儿血清 IL-1R1、HMGB1、炎症细胞因子水平及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 7-11.

Cite this article as: ZOU R. Serum levels of IL-1R1, HMGB1 and inflammatory cytokines in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia and their clinical significance[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(12): 7-11.