

- [12] 卢君,王春光,宋晓,等. 超声评分和 MRI 诊断植入性凶险型前置胎盘的价值分析[J]. 医学影像学杂志,2021,31(2):306-309.
- [13] 温彦静,彭青,王静娜,等. 彩色多普勒超声联合血清肿瘤坏死因子- α 、游离雌三醇对凶险性前置胎盘合并胎盘植入的诊断价值研究[J]. 中国性科学,2022,31(10):90-94.
- [14] PRUENSTER M,IMMLER R,ROTH J,et al. E-selectin-mediated rapid NLRP3 inflammasome activation regulates S100A8/S100A9 release from neutrophils via transient gasdermin D pore formation[J]. Nat Immunol, 2023,24(12):2021-2031.
- [15] BALTA S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease[J]. Curr Vasc Pharmacol,2021,19(3):243-249.
- [16] ERSUZ R,KARAPINAR O S,DOĞAN S. Comparison of serum levels of cell adhesion molecules (E-selectin,P-selectin,ICAM-1,VCAM-1,LRG-1) in placental invasion and adhesion anomalies with patients with vaginal delivery and former cesarean[J]. Arch Gynecol Obstet,2024,309(1):167-173.
- [17] URIEL M,ROMERO I X,RINCÓN F S,et al. Higher PAPP-A values in pregnant women complicated with preeclampsia than with gestational hypertension[J]. Reprod Sci,2023,30(8):2503-2511.
- [18] TURRADO SÁNCHEZ E M,DE MIGUEL S V,MACÍA C M. Correlation between PAPP-A levels determined during the first trimester and birth weight at full-term[J]. Reprod Sci,2023,30(11):3235-3242.
- [19] 郭妮,刘春利,刁艳君,等. 子痫前期患者血清 Fibulin-3、PAPP-A 及 PLGF 的表达变化及其与胎盘早剥的相关性及预测价值分析[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(22):2409-2412.
- [20] 周冰峰,阚长利,侯敬,等. 三维超声联合妊娠相关血浆蛋白 A 诊断胎盘植入价值[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(6):1233-1236.
- [21] 俞晓倩,高霞,欧阳柳,等. MRI 影像联合血清 sFlt-1、AFP 诊断前置胎盘合并胎盘植入价值[J]. 中国计划生育学杂志,2023,31(4):903-906.

(收稿日期:2024-03-02 修回日期:2024-07-25)

• 短篇论著 •

IL-33/ST2 信号通路与细菌性肺炎患儿病情及预后的关系*

徐 湘,曹 玲,赵艾红

扬州大学建湖临床医学院儿科,江苏盐城 224700

摘要:目的 探讨白细胞介素(IL)-33/致癌抑制因子 2(ST2)信号通路与细菌性肺炎患儿病情及预后的关系临床意义。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月于该院确诊的 32 例细菌性肺炎患儿作为细菌性肺炎组,34 例支原体感染肺炎患儿作为支原体感染肺炎组,另选取同期 25 例健康儿童作为对照组。通过酶联免疫吸附试验测定 IL-33 和可溶性 ST2(sST2)。采用受试者工作特征曲线评估 IL-33、sST2 在儿童细菌性肺炎中的诊断价值。结果 细菌性肺炎组 IL-33、sST2 水平高于支原体感染肺炎组和对照组($P<0.05$),支原体感染肺炎组 IL-33、sST2 水平高于对照组($P<0.05$)。sST2 与发热持续时间相关($\beta=0.451, P<0.001$),IL-33 与住院时间相关($\beta=0.469, P<0.001$)。IL-33 联合 sST2 诊断儿童细菌性肺炎的曲线下面积为 0.935,大于 IL-33、sST2 单项检测($P<0.05$)。结论 IL-33 和 ST2 与儿童细菌性肺炎存在一定联系,且二者联合对儿童细菌性肺炎有一定的诊断价值。

关键词:白细胞介素 33; 致癌抑制因子 2; 细菌性肺炎; 儿童**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.024**文章编号:**1673-4130(2024)24-3061-04**中图法分类号:**R563**文献标志码:**A

儿童肺炎是常见的呼吸系统疾病,大多由病原微生物引起,如细菌和病毒。由于儿童呼吸系统和免疫功能尚未成熟,如果不治疗或治疗不当,可能会导致患儿心力衰竭、中毒性脑病、休克等^[1]。在临床上,早期识别感染类型并选择正确的治疗方法不仅可以确保更好的预后,还可以减少并发症,减轻患者的负担。近期有研究发现辅助性 T 细胞(Th)1、Th2 和调节性 T 细胞之间的失衡可能是儿童肺炎的原因之一^[2-3]。白细胞介素(IL)-33 及其受体致癌抑制因子 2(ST2)

可能在与哮喘、自身免疫性疾病和感染相关的免疫反应中发挥重要作用^[4-5]。有研究表明,IL-33/ST2 信号通路参与了与细菌相关的炎症反应^[6-7]。但目前尚不清楚 IL-33/ST2 信号通路是否可用于诊断儿童细菌性肺炎。因此,本研究旨在比较支原体感染肺炎和细菌性肺炎患儿的 IL-33/ST2 信号通路的表达差异。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月于

* 基金项目:江苏省卫生健康委项目(F2021075)。

本院确诊的 32 例细菌性肺炎患儿作为细菌性肺炎组, 34 例支原体感染肺炎患儿作为支原体感染肺炎组, 另选取同期 25 例健康儿童作为对照组。纳入标准: 参照《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》中规定的相关诊断标准^[8]; 细菌性肺炎的临床表现为发热、咳嗽和肺部固定性湿啰音, 诊断依据为肺部影像学; 支原体感染肺炎通过支原体抗体指标检测, 并伴有肺部影像学改变。排除标准: (1) 先天性心脏病、遗传性代谢疾病、神经系统疾病、支气管肺发育不良和免疫缺陷; (2) 合并感染其他病原体感染; (3) 原发性免疫缺陷疾病或儿童血液恶性肿瘤; (4) 其他传染病; (5) 纳入研究前 3 个月服用过抗菌药物或接受过糖皮质激素治疗。本研究由本院伦理委员会批准[编号: YW2021-104(S1)], 并获得研究对象监护人的知情同意。细菌性肺炎组中, 男 16 例, 女 16 例; 年龄(62.55 ± 35.05)个月; 临床概况: 咳嗽 32 例, 喘息 4 例, 流鼻涕 12 例, 喂养困难 1 例, 腹泻 3 例, 肺部异常体征 20 例; 发热持续时间(4.18 ± 2.05)d; 住院时间(6.04 ± 2.72)d。支原体感染肺炎组中, 男 20 例, 女 14 例; 年龄(60.78 ± 27.38)个月; 临床概况: 咳嗽 31 例, 喘息 8 例, 流鼻涕 12 例, 喂养困难 1 例, 腹泻 3 例, 肺部异常体征 17 例; 发热持续时间(3.39 ± 2.07)d; 住院时间(5.97 ± 0.99)d。对照组中, 男 15 例, 女 10 例; 年龄(64.25 ± 29.31)个月。3 组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 采集受试者早晨外周静脉血, 进行血常规、IL-33、可溶性 ST2(sST2)检测。血液样本在采集后 30 min 至 2 h 内进行测试。用 Sysmex XE2100 全自动血细胞分析仪测定血常规。使用商业酶联免疫吸附试验(美国 R&D 系统公司)测定 IL-33 和 sST2, 检测限分别为 0.186 pg/mL(IL-33)、0.440 pg/mL(sST2)。评估儿童肺炎程度的项目包括咳嗽、喘息、流鼻涕、喂养困难、腹泻、肺部异常体征。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关评估 IL-33 和 sST2 水平与发热持续时间和住院时间的相关性, 使用逐步程序排除交互作用影响, 通过线性回归进一步分析相关性。使用 Prism9.0 软件绘制受试者工作特征曲线分析 IL-33 和 sST2 水平在儿童细菌性肺炎诊断中的临床价值, 并获得曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 IL-33 和 ST2 水平比较 细菌性肺炎组 IL-33 水平为(63.59 ± 20.16)pg/mL, 显著高于支原体感染肺炎组的(16.36 ± 14.11)pg/mL 和对照组的(2.70 ± 0.70)pg/mL($P < 0.05$), 支原体感染肺炎组 IL-33 水平高于对照组($P < 0.05$)。细菌性肺炎组

sST2 水平为(75.84 ± 38.83)pg/mL, 显著高于支原体感染肺炎组的(35.99 ± 22.88)pg/mL 和对照组的(16.52 ± 6.38)pg/mL($P < 0.05$), 支原体感染肺炎 sST2 水平高于对照组($P < 0.05$)。

2.2 IL-33 和 sST2 水平与发烧持续时间和住院时间的相关性 IL-33 与发热持续时间、住院时间呈正相关($r = 0.357, 0.549, P < 0.01$), sST2 水平与发热持续时间、住院时间呈正相关($r = 0.566, 0.359, P < 0.01$)。sST2 与 IL-33 呈正相关($r = 0.384, P = 0.002$)。线性回归进一步分析相关性结果显示, sST2 与发热持续时间相关($\beta = 0.451, P < 0.001$), IL-33 与住院时间相关($\beta = 0.469, P < 0.001$)。

2.3 IL-33、sST2 对儿童细菌性肺炎的诊断价值 IL-33 诊断儿童细菌性肺炎的 AUC 为 0.859, 灵敏度为 80.8%, 特异度为 82.7%, 最佳截断值为 35.9 pg/mL。sST2 诊断儿童细菌性肺炎的 AUC 为 0.798, 灵敏度为 84.1%, 特异度为 66.4%, 最佳截断值为 46.2 pg/mL。IL-33 联合 sST2 诊断儿童细菌性肺炎的 AUC 为 0.935, 大于 IL-33 和 sST2 单项诊断的 AUC($P < 0.05$)。

3 讨 论

近年来, 血液学标志物已逐渐开始用于感染性疾病的临床诊断和预后评估, 并且 IL-33、sST2 已被提议作为评估全身性炎症和感染的指标^[9-10]。IL-33/ST2 信号通路在细菌感染中很重要。ST2 是 IL-1 受体家族的一员, 其配体为 IL-33, 包括两种不同的亚型: 细胞表面亚型 ST2 和 sST2。细胞表面亚型 ST2 在造血细胞和上皮细胞(包括支气管细胞)表达, 是一种重要的 Th2 效应因子。sST2 在肺、肝、肾、胎盘、骨中产生, 并由血细胞产生, 可作为 IL 的诱饵受体。sST2 是预测多种疾病死亡风险的有用血清标志物。有研究发现, 在脓毒症患者中, sST2 水平与疾病严重程度相关, 且死亡患者较存活患者 sST2 水平更高^[11]。在接受异基因造血干细胞移植的患者中, 治疗开始时 sST2 水平较高的患者出现难治性移植抗宿主病和随后死亡的风险较高, 而移植后 14 d 的高血浆 ST2 水平(> 1400 pg/mL)与 6 个月病死率相关^[12]。有研究结果表明, IL-33/ST2 信号通路可作为预测肝细胞癌患者预后的生物标志物, 并可用作潜在的治疗靶点^[13]。有研究发现, 在呼吸道合胞病毒诱导的急性毛细支气管炎患儿血清中, IL-33 及其特异性受体 ST2 水平显著升高, 通过抑制 IL-33/ST2 信号通路可以减轻呼吸道合胞病毒诱导的急性毛细支气管炎^[14]。这些发现不仅证明了 IL-33 在减轻呼吸道合胞病毒诱导的肺损伤中的潜在作用, 而且为通过介导 IL-33/ST2 信号通路更好地预防呼吸道合胞病毒诱导的急性毛细支气管炎提供了新的见解。然而, IL-33/ST2 信号通路在儿童细菌性肺炎中的作用及其分子机制尚不清楚。因此, 本研究分析了细菌性肺炎组、支原

体感染肺炎组、对照组 IL-33 和 sST2 水平情况, IL-33、sST2 水平与发热持续时间和住院时间的相关性, 以及 IL-33、sST2 水平在儿童细菌性肺炎的诊断中的临床价值。

IL-33 是一种在上皮和内皮细胞核中表达并在细胞应激和损伤过程中释放的细胞因子, 其可通过促进 Th2 免疫反应来促进感染^[15]。IL-33 通过 ST2 发挥作用, 其已知的靶细胞包括 Th2、先天淋巴样 2 型细胞 (ILC2)、巨噬细胞、CD8⁺ T 细胞、树突细胞、嗜碱性粒细胞和 B 细胞^[16]。IL-33 促进骨髓细胞迁移, 将巨噬细胞极化为选择性激活的巨噬细胞表型, 并通过介导 IL-5 和 IL-13 诱导 2 型免疫反应^[17]。有研究发现, 与健康婴儿相比, 感染呼吸道合胞病毒的患儿可检测到较高水平的 IL-33^[18-19]。MURDACA 等^[20]发现, 19 例急性病毒性毛细支气管炎婴儿入院时的 IL-33 水平高于 28 d 后出院时的 IL-33 水平, 且入院时 IL-33 水平较高与疾病较重相关。本研究结果显示, 细菌性肺炎组 IL-33 水平高于支原体感染肺炎组和对照组 ($P < 0.05$), 支原体感染肺炎组 IL-33 水平高于对照组, 这与之前的研究结果类似。

sST2 是 IL-33 表达下调的机制之一, 已被鉴定为心血管疾病、急性呼吸窘迫综合征和其他炎症疾病患者不良预后的可靠生物标志物^[21]。此外, 尽管 IL-33 在感染性和慢性炎性疾病中的组织修复和恢复组织稳态中起重要作用, 但持续的高 sST2 水平通常与组织纤维化的出现有关。有研究表明, 成人急性呼吸窘迫综合征患者机械通气后 3 d 持续高水平 sST2 与住院时间延长、拔管失败和病死率相关^[22]。本研究结果显示, 细菌性肺炎组 sST2 水平高于支原体感染肺炎组和对照组 ($P < 0.05$), 支原体感染肺炎组 sST2 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 且 sST2 与发热持续时间相关, IL-33 与住院时间相关, 且 IL-33 联合 sST2 对儿童细菌性肺炎具有良好的诊断效能, 这与以往研究结果类似。IL-33/ST2 信号通路参与嗜酸性粒细胞调节, ST2 促进气道细菌和病毒感染的促炎症反应 (如中性粒细胞), 阻断 ST2 信号可能广泛减轻气道感染和炎症反应^[23], 而高 sST2 水平通过 ST2 促进 IL-33 信号转导, 从而加重全身炎症并抑制细菌感染期间的耐受性诱导^[5]。因此, IL-33 联合 sST2 检测可以为医生在儿童细菌性肺炎诊疗中提供一些参考。

综上所述, 本研究比较了细菌性肺炎和支原体感染肺炎患儿 IL-33 和 ST2 水平的差异, 发现二者在儿童细菌性肺炎的诊断中具有一定的临床价值。然而, 本研究存在以下局限性: 首先本研究样本量较小, 且为单中心研究, 因此可能存在样本选择偏差; 其次, 细菌性肺炎患儿的诊断因子是基于所有患儿的数据确定的, 本研究没有足够的数据将其分为学习集和测试集。因此, 在未来需要进行大样本、多中心的研究, 以进一步深入探究这些指标在儿童细菌性肺炎临床诊

断和治疗中的价值。

参考文献

- [1] 麦文慧, 尹飞飞, 卓珠琳, 等. 海口市儿童肺炎患者呼吸道标本流感嗜血杆菌的耐药性与分子流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(12): 1193-1199.
- [2] 沈燕, 陆建春, 冯妍, 等. 儿童传染性单核细胞增多症临床表现及外周血 Th1/Th2 型细胞标志物与 EB 病毒-DNA 载量的关系[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(3): 318-322.
- [3] 曹小彩, 余增渊, 王盈红, 等. sB7-H3 调控 Th1 细胞介导免疫应答对肺炎支原体肺炎患儿病情进展的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(21): 3321-3325.
- [4] CAYROL C. IL-33, an alarmin of the IL-1 family involved in allergic and non allergic inflammation: focus on the mechanisms of regulation of its activity[J]. Cells, 2022, 11(1): 107.
- [5] CAYROL C, GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): a critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine[J]. Cytokine, 2022, 156: 155891.
- [6] PALMIERI V, EBEL J F, NGO THI PHUONG N, et al. Interleukin-33 signaling exacerbates experimental infectious colitis by enhancing gut permeability and inhibiting protective Th17 immunity[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(4): 923-936.
- [7] SHAKERIAN L, KOLAHDOOZ H, GAROUSHI M, et al. IL-33/ST2 axis in autoimmune disease [J]. Cytokine, 2022, 158: 156015.
- [8] 国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范 (2019 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.
- [9] 周少余, 李姝, 徐铭, 等. 住院儿童重症肺炎 390 例死亡危险因素分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(11): 858-862.
- [10] 胡蝶, 浦春. 可溶性 ST2 及其配体 IL-33 与疾病关系的研究进展[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(1): 131-134.
- [11] BATTISTA S, BIMA P, FORNO D, et al. Plasma soluble suppression of tumorigenesis 2 measured in the emergency department for diagnosis and outcome prediction of sepsis: a single-center prospective study [J]. Clin Chim Acta, 2024, 553: 117710.
- [12] ROWAN C M, PIKE F, COOKE K R, et al. Assessment of ST2 for risk of death following graft-versus-host disease in pediatric and adult age groups [J]. Blood, 2020, 135(17): 1428-1437.
- [13] PAN X, LIU J, LI M, et al. The association of serum IL-33/ST2 expression with hepatocellular carcinoma [J]. BMC cancer, 2023, 23(1): 704.
- [14] ZHANG L, WAN Y, MA L, et al. Inhibition of NF- κ B/IL-33/ST2 axis ameliorates acute bronchiolitis induced by respiratory syncytial virus [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 6625551.
- [15] WU Y H, LAI A C Y, CHI P Y, et al. Pulmonary IL-33

- orchestrates innate immune cells to mediate respiratory syncytial virus-evoked airway hyperreactivity and eosinophilia[J]. Allergy, 2020, 75(4): 818-830.
- [16] CALDERON A A, DIMOND C, CHOY D F, et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD[J]. Eur Respir Rev, 2023, 32(167): 220144.
- [17] STEPHENSON K E, PORTE J, KELLY A, et al. The IL-33/ST2 axis is unlikely to play a central fibrogenic role in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Res, 2023, 24(1): 89.
- [18] WARREN K J, POOLE J A, SWEETER J M, et al. Neutralization of IL-33 modifies the type 2 and type 3 inflammatory signature of viral induced asthma exacerbation [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 206.
- [19] BERTRAND P J, VÁZQUEZ Y, BECKHAUS A A, et al. Identification of biomarkers for disease severity in nasopharyngeal secretions of infants with upper or lower respiratory tract viral infections [J]. Clin Exp Immunol, 2022, 210(1): 68-78.
- [20] MURDACA G, PALADIN F, TONACCI A, et al. Involvement of IL-33 in the pathogenesis and prognosis of major respiratory viral infections; future perspectives for personalized therapy[J]. Biomedicines, 2022, 10(3): 715.
- [21] KRYCHTIUK K A, STOJKOVIC S, LENZ M, et al. Predictive value of low interleukin-33 in critically ill patients [J]. Cytokine, 2018, 103: 109-113.
- [22] GARCÍA-GARCÍA M L, CALVO C, MOREIRA A, et al. Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis [J]. Medicine, 2017, 96(18): e6787.
- [23] SCHAUNAMAN N, SANCHEZ A, DIMASUAY K G, et al. Interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL1) promotes airway bacterial and viral infection and inflammation [J]. Infect Immun, 2019, 87(7): 340-359.
- (收稿日期: 2024-03-15 修回日期: 2024-08-16)

• 短篇论著 •

CTA 联合血清 HDAC9、PKM2 对冠状动脉狭窄程度的评估价值*

刘平安¹, 谭 凡^{2△}, 陈 文¹

湖北省十堰市太和医院: 1. 医学影像中心; 2. 核医学科, 湖北十堰 442000

摘要:目的 探讨 CT 血管造影(CTA)联合血清组蛋白去乙酰化酶 9(HDAC9)、丙酮酸激酶同工酶 2(PKM2)检测在冠状动脉狭窄程度评估中的应用价值。方法 选取在该院治疗的冠状动脉粥样硬化(CA)患者 106 例作为 CA 组,另选取同期于该院进行体检的健康志愿者 106 例为对照组。根据冠脉造影结果,将患者分为单支血管病变组(38 例)、双支血管病变组(44 例)和多支血管病变组(24 例)。根据冠状动脉狭窄程度将 CA 患者分为轻度狭窄组(44 例)、中度狭窄组(39 例)和重度狭窄组(23 例)。分析 HDAC9、PKM2、CTA 参数对冠状动脉重度狭窄的诊断价值。结果 CA 组血清 HDAC9、PKM2 水平高于对照组($P < 0.05$)。多支病变组、双支病变组、单支病变组血清 HDAC9、PKM2 水平、斑块负荷、重建指数(RI)依次降低($P < 0.05$)。重度狭窄组、中度狭窄组、轻度狭窄组高血压史比例、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HDAC9、PKM2 水平、斑块负荷、RI 依次降低($P < 0.05$)。LDL-C、HDAC9、PKM2、斑块负荷及 RI 是冠状动脉重度狭窄的独立危险因素($P < 0.05$),且 CTA 联合血清 HDAC9、PKM2 诊断冠状动脉重度狭窄的效能高于单独诊断($P < 0.05$)。结论 CA 患者血清 HDAC9、PKM2 水平升高,联合 CTA 对冠状动脉狭窄程度具有较高的诊断价值。

关键词:CT 血管造影; 组蛋白去乙酰化酶 9; 丙酮酸激酶同工酶 2; 冠状动脉粥样硬化; 冠状动脉狭窄程度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.025

文章编号: 1673-4130(2024)24-3064-05

中图法分类号: R543.3

文献标志码: A

冠状动脉(简称冠脉)狭窄是多种原因导致的血管腔狭窄或堵塞,造成心肌缺氧缺血,从而引起的疾病^[1]。患者会出现心律失常、心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等,进而威胁患者生命安全。评估冠脉狭窄程度的金标准为冠脉造影,但是其费用较高,且属于有创

检查,在临床应用时受到一定的限制^[2]。CT 血管造影(CTA)具有操作简单、无创性及费用较低的优点,并且使用多层螺旋扫描,不仅可得到冠脉解剖学信息,还能显示出冠脉的心肌血流灌注状况^[3]。但是单一使用 CTA 诊断冠脉狭窄程度具有一定的局限性,

* 基金项目:湖北省十堰市太和医院院级基金项目(2019JJXM047)。

△ 通信作者, E-mail: tanfan810@sina.com。