

• 论 著 •

儿童重症肺炎支原体肺炎血清 CCL8、CCL22 水平及临床意义*

张 军,唐 斌,屈林林[△]

宿迁市第一人民医院儿科,江苏宿迁 223800

摘 要:**目的** 探讨重症肺炎支原体肺炎(SMPP)患儿血清 CC 趋化因子配体(CCL)8、CCL22 水平及临床意义。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月该院收治的 103 例 SMPP 患儿为 SMPP 组,根据简化小儿危重病例评分分为非危重组(37 例)、危重组(40 例)、极危重组(26 例),根据入院治疗 28 d 预后情况分为预后不良组(22 例)和预后良好组(81 例)。选取同期 60 例轻症肺炎支原体肺炎(MMPP)患儿为 MMPP 组和 60 例体检健康儿童为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CCL8、CCL22、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。采用 Pearson 或 Spearman 相关分析 CCL8、CCL22 水平与 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 及病情严重程度关系,采用多因素 Logistic 回归分析 SMPP 患儿预后不良的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线评估 CCL8、CCL22 对 SMPP 患儿预后不良的预测价值。**结果** 与对照组比较,SMPP 组和 MMPP 组 CCL8、CCL22、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 水平升高($P<0.05$),且 SMPP 组上述指标水平升高较 MMPP 组明显($P<0.05$)。与非危重组比较,极危重组和危重组 CCL8、CCL22、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 水平升高($P<0.05$),且极危重组上述指标水平升高较危重组明显($P<0.05$)。SMPP 组 CCL8、CCL22 水平与病情严重程度、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 均呈正相关($P<0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组 CCL8、CCL22、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 水平升高($P<0.05$)。血清 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6、CCL8、CCL22 水平升高是 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。血清 CCL8、CCL22 及二者联合检测预测预后不良的曲线下面积分别为 0.807、0.801、0.907,二者联合检测的预测价值大于各指标单独预测($Z=1.811、1.864$, $P=0.029、0.025$)。**结论** 血清 CCL8、CCL22 在 SMPP 患儿中水平升高,并与病情严重程度及预后密切相关,早期联合检测可作为预测 SMPP 患儿预后不良的标志物。

关键词:重症肺炎支原体肺炎; CC 趋化因子配体 8; CC 趋化因子配体 22; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.06.011 **中图法分类号:**R725.6

文章编号:1673-4130(2025)06-0698-06 **文献标志码:**A

Serum levels and clinical significance of CCL8 and CCL22 in children
with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

ZHANG Jun, TANG Bin, QU Linlin[△]

Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Suqian
City, Suqian, Jiangsu 223800, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of CC chemokine ligand (CCL) 8 and CCL22 in children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia (SMPP) and their clinical significance. **Methods** A total of 103 children with SMPP admitted to the hospital from January 2021 to June 2023 were selected as the SMPP group. According to the simplified pediatric critical illness score, they were divided into non-critical group (37 cases), critical group (40 cases), and extremely critical group (26 cases). According to the prognosis of 28 d after admission, the patients were divided into poor prognosis group (22 cases) and good prognosis group (81 cases). At the same time, a total of 60 children with mild Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MMPP) were enrolled as the MMPP group, and 60 healthy children who underwent physical were enrolled as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of CCL8, CCL22, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6). Pearson or Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between CCL8, CCL22 levels and CRP, PCT, TNF- α , IL-6 and the disease severity. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors for the poor prognosis of children with SMPP. The receiver operating characteristic (ROC)

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(M2020045)。
作者简介:张军,男,副主任医师,主要从事儿科临床医疗相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: qibai110@qq.com。

curve was used to evaluate the value of CCL8 and CCL22 in predicting the poor prognosis of children with SMPP. **Results** Compared with the control group, the levels of CCL8, CCL22, CRP, PCT, TNF- α and IL-6 were significantly increased in the SMPP group and MMPP group ($P < 0.05$), and the levels of the above indexes in the SMPP group were significantly higher than those in the MMPP group ($P < 0.05$). Compared with the non-critical group, the levels of CCL8, CCL22, CRP, PCT, TNF- α and IL-6 in the extremely critical group and the critical group were increased ($P < 0.05$), and the levels of the above indexes in the extremely critical group were increased more significantly than those in the critical group ($P < 0.05$). The levels of CCL8 and CCL22 in SMPP group were positively correlated with disease severity, CRP, PCT, TNF- α and IL-6 ($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the levels of CCL8, CCL22, CRP, PCT, TNF- α and IL-6 in the poor prognosis group were increased ($P < 0.05$). Increased serum levels of CRP, PCT, TNF- α , IL-6, CCL8, and CCL22 were independent risk factors for poor prognosis in children with SMPP ($P < 0.05$). The area under the curve of serum CCL8, CCL22 and their combination for predicting poor prognosis was 0.807, 0.801 and 0.907, respectively. The predictive value of combined detection of CCL8 and CCL22 was greater than that of each index alone ($Z = 1.811, 1.864, P = 0.029, 0.025$). **Conclusion** The serum levels of CCL8 and CCL22 are increased in children with SMPP, and are closely related to the severity and prognosis of the disease. Early combined detection of CCL8 and CCL22 can be used as a marker to predict the poor prognosis of children with SMPP.

Key words: severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia; CC chemokine ligand 8; CC chemokine ligand 22; prognosis

肺炎支原体是儿童社区获得性肺炎最常见病原体,肺炎支原体肺炎(MPP)临床症状包括发热、咳嗽及呼吸困难等^[1]。大部分 MPP 属轻症,经大环内酯类抗菌药物治疗后预后良好,重症肺炎支原体肺炎(SMPP)病情危重且进展迅速,患儿常伴不同程度肺部后遗症,以及肺外并发症如呼吸、循环系统等多脏器功能衰竭,严重可危及患儿生命^[2-3]。细胞因子介导的炎症反应和免疫失衡贯穿 SMPP 发生、发展全过程^[4]。CC 趋化因子配体(CCL)8 主要来源于巨噬细胞,与配体特异性结合后可趋化并激活单核细胞、嗜酸性粒细胞及 T 细胞等参与感染性疾病炎症反应过程及免疫相关疾病免疫应答^[5-6]。CCL22 主要由树突状细胞和巨噬细胞等表达,通过识别特异性结合受体(CCR)4 后趋化 Treg 细胞及 Th2 细胞抑制机体对肿瘤细胞的免疫反应^[7]。CCL22 表达上调与肾病综合征等炎症反应性疾病有关^[8]。关于 CCL8、CCL22 与 SMPP 的关系,现有研究报道相对不足,本研究旨在探讨其与 SMPP 病情严重程度及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月本院收治的 103 例 SMPP 患儿为 SMPP 组,均符合《儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 年制定)》^[9] 诊断标准。纳入标准:(1)年龄 ≤ 14 岁;(2)首次发病;(3)患儿临床病历资料完整。排除标准:(1)心脏功能不全及肝、肾功能障碍;(2)接受过糖皮质激素治疗或者抗菌药物治疗;(3)合并支气管哮喘、支气管扩张等肺部疾病;(4)伴有免疫性疾病或者感染性疾病;(5)真菌性肺炎或其他病原体导致的肺炎;(6)合并过敏性疾病;(7)恶性肿瘤及精神疾病;(8)合并其他研究者认为可能会影响本研究结果的疾病。

SMPP 组中男 57 例,女 46 例;年龄 11 个月至 13 岁,平均 (6.83 ± 2.04) 岁;根据简化小儿危重病例评分^[10]分为非危重组(37 例,评分 $81 \sim < 200$ 分)、危重组(40 例,评分 $71 \sim < 81$ 分)、极危重组(26 例,评分 < 71 分)。同期随机选取性别、年龄与 SMPP 组患儿相近的轻症肺炎支原体肺炎(MMPP)患儿 60 例为 MMPP 组和体检健康儿童 60 例为对照组。MMPP 组中男 33 例,女 27 例;年龄 10 个月至 14 岁,平均 (6.75 ± 1.99) 岁。对照组中男 35 例,女 25 例;年龄 10 个月至 14 岁,平均 (6.83 ± 2.10) 岁。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会的审批通过,患儿家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集各组性别、年龄,SMPP 组和 MMPP 组发热时间、体温等临床资料。收集 SMPP 组入院治疗前血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、红细胞体积分布宽度(RDW)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、肺受累面积、受损器官数量等临床资料。

1.2.2 血清 CCL8 和 CCL22 水平检测 收集 SMPP 组和 MMPP 组入院治疗前及对照组体检当日静脉血 3 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清置于 -80°C 冰箱中。血清 CCL8、CCL22 水平采用酶联免疫吸附试验检测,检测仪器为美国赛默飞 Varioskan LUX 多功能酶标仪,CCL8、CCL22 酶联免疫吸附试验试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。操作过程按照试剂盒上说明书进行。

1.2.3 预后情况 所有 SMPP 患儿入院后参考相关

专家共识^[9]进行雾化、止咳、平喘及抗感染治疗。治疗 28 d 后根据血常规等实验室检查及胸部 X 线片判断患儿预后情况,判断标准^[11]:临床症状体征如咳嗽和体温升高、血常规等实验室指标及胸部 X 线片改善不明显甚至加重定义为预后不良,上述各项指标恢复正常或明显好转定义为预后良好。其中预后不良组 22 例,预后良好组 81 例。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS25.0 统计软件。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,组间比较采用 Dunnett-*t* 检验,两组比较采用成组 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或确切概率法;采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析血清 CCL8、CCL22 水平与 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6、病情严重程度的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 SMPP 患

儿预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 CCL8、CCL22 对 SMPP 患儿预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Delong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 CCL8、CCL22 及炎症因子水平比较 与对照组比较,SMPP 组和 MMPP 组血清 CCL8、CCL22、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 水平升高($P < 0.05$),且 SMPP 组上述指标水平升高较 MMPP 组明显($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同病情严重程度 SMPP 患儿血清 CCL8、CCL22 及炎症因子水平比较 与非危重组比较,极危重组和危重组血清 CCL8、CCL22、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 水平升高($P < 0.05$),且极危重组上述指标水平升高较危重组明显($P < 0.05$),见表 2。

表 1 各组血清 CCL8、CCL22 及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CCL8(pg/mL)	CCL22(pg/mL)	CRP(mg/L)	PCT(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)
SMPP 组	103	207.80 $\pm$ 49.34 ^{ab}	792.53 $\pm$ 119.60 ^{ab}	59.26 $\pm$ 8.34 ^{ab}	3.46 $\pm$ 0.58 ^{ab}	37.25 $\pm$ 5.64 ^{ab}	40.34 $\pm$ 6.49 ^{ab}
MMPP 组	60	143.56 $\pm$ 41.79 ^a	659.87 $\pm$ 102.55 ^a	34.07 $\pm$ 7.82 ^a	2.28 $\pm$ 0.51 ^a	23.79 $\pm$ 4.89 ^a	27.59 $\pm$ 6.01 ^a
对照组	60	97.03 $\pm$ 25.16	513.28 $\pm$ 77.93	22.46 $\pm$ 5.03	0.79 $\pm$ 0.23	12.04 $\pm$ 3.16	15.22 $\pm$ 4.34
<i>F</i>		126.869	129.956	462.754	493.976	481.795	331.809
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.001$;与 MMPP 组比较,^b $P < 0.001$ 。

表 2 不同病情严重程度 SMPP 患儿血清 CCL8、CCL22 及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CCL8(pg/mL)	CCL22(pg/mL)	CRP(mg/L)	PCT(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)
非危重组	37	156.98 $\pm$ 34.16	692.43 $\pm$ 97.85	45.07 $\pm$ 6.92	2.61 $\pm$ 0.50	27.87 $\pm$ 4.21	30.19 $\pm$ 5.02
危重组	40	209.04 $\pm$ 45.31 ^a	813.85 $\pm$ 122.70 ^a	60.13 $\pm$ 8.01 ^a	3.37 $\pm$ 0.69 ^a	38.16 $\pm$ 5.73 ^a	41.86 $\pm$ 6.11 ^a
极危重组	26	278.23 $\pm$ 56.07 ^{ab}	902.17 $\pm$ 134.59 ^{ab}	78.11 $\pm$ 8.68 ^{ab}	4.79 $\pm$ 0.82 ^{ab}	49.21 $\pm$ 6.58 ^{ab}	52.46 $\pm$ 6.97 ^{ab}
<i>F</i>		55.960	25.329	136.822	82.299	116.756	107.940
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与非危重组比较,^a $P < 0.001$;与危重组比较,^b $P < 0.001$ 。

2.3 SMPP 患儿血清 CCL8、CCL22 水平与病情严重程度及炎症因子的相关性 SMPP 患儿血清 CCL8、CCL22 水平与病情严重程度及炎症因子 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 均呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 SMPP 患儿血清 CCL8、CCL22 水平与病情严重程度及炎症因子的相关性

项目	CCL8		CCL22	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
病情严重程度	0.672	<0.001	0.685	<0.001
CRP	0.618	<0.001	0.622	<0.001
PCT	0.597	<0.001	0.604	<0.001
TNF- α	0.602	<0.001	0.615	<0.001
IL-6	0.664	<0.001	0.670	<0.001

2.4 不同预后 SMPP 患儿临床资料及相关指标比较 预后不良组血清 CCL8、CCL22、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 水平高于预后良好组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 SMPP 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6、CCL8、CCL22 水平升高是 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

2.6 血清 CCL8、CCL22 对 SMPP 患儿预后不良的预测价值 以 SMPP 患儿中预后不良为阳性,预后良好为阴性绘制 ROC 曲线并计算 AUC。结果显示,血清 CCL8、CCL22 及二者联合预测预后不良的 AUC 分别为 0.807、0.801、0.907,二者联合的预测价值大于各指标单独预测($Z = 1.811$ 、 1.864 , $P = 0.029$ 、 0.025)。见表 6。

表 4 不同预后 SMPP 患儿临床资料及相关指标比较[*n* (%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	预后不良组(<i>n</i> =22)	预后良好组(<i>n</i> =81)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.779	0.377
男	14(63.64)	43(53.09)		
女	8(36.36)	38(46.91)		
年龄(岁)	6.38±1.89	6.95±2.07	1.176	0.247
发热时间(d)	8.59±1.58	7.91±1.46	1.903	0.059
体温(℃)	38.52±1.09	38.14±1.01	1.549	0.124
肺受累面积≥2/3	5(22.73)	7(8.64)	2.357	0.125
受损器官数量≥2 个	9(40.91)	10(12.35)	4.816	0.005
Hb(g/L)	109.75±18.64	112.39±20.01	0.569	0.579
WBC(×10 ⁹ /L)	12.87±2.96	14.01±3.38	1.437	0.153
PLT(×10 ⁹ /L)	337.90±53.34	352.83±66.50	0.968	0.334
RDW(%)	16.22±2.79	15.43±2.58	1.249	0.213
CRP(mg/L)	73.72±8.06	55.33±6.54	11.107	<0.001
PCT(pg/mL)	4.59±0.83	3.15±0.64	8.762	<0.001
TNF-α(pg/mL)	38.35±5.56	25.02±4.08	12.517	<0.001
IL-6(pg/mL)	46.70±6.11	34.68±5.59	8.773	<0.001
CCL8(pg/mL)	259.22±58.30	193.83±45.49	5.618	<0.001
CCL22(pg/mL)	876.04±134.33	769.69±120.07	3.591	0.001

表 5 SMPP 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
CRP	0.349	0.133	6.879	<0.001	1.418	1.092~1.841
PCT	0.286	0.107	7.152	<0.001	1.331	1.079~1.643
TNF-α	0.331	0.129	5.583	0.001	1.392	1.081~1.795
IL-6	0.307	0.115	7.129	<0.001	1.359	1.085~1.702
CCL8	0.394	0.150	6.899	<0.001	1.483	1.105~1.990
CCL22	0.365	0.143	6.515	<0.001	1.441	1.089~1.907

表 6 血清 CCL8、CCL22 对 SMPP 患儿预后不良的预测价值

项目	AUC(95% <i>CI</i>)	<i>SE</i>	<i>P</i>	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数
CCL8	0.807(0.751~0.856)	0.045	<0.001	231.08 pg/mL	0.79	0.67	0.46
CCL22	0.801(0.739~0.843)	0.047	<0.001	829.56 pg/mL	0.81	0.62	0.43
二者联合	0.907(0.845~0.950)	0.032	<0.001	—	0.89	0.78	0.67

注：—为此项无数据。

3 讨 论

MPP 是好发于 5~15 岁儿童的原发性非典型肺炎,MMPP 患儿经对症规范治疗后可自行缓解,部分患儿由于抵抗力较差可进展为 SMPP,近年来,SMPP 在 MPP 患儿中的比例有上升趋势^[12]。SMPP 临床症状包括长时间高热和呼吸困难,可合并肺不张及肺坏死等肺部并发症,并常累及消化系统、神经系统和循环系统等肺外脏器,预后往往较差^[13]。目前,临床主要根据症状体征、影像学检查及实验室指标如 CRP、WBC 等评估 SMPP 病情严重程度,但轻重度 MPP 患儿均存在咳嗽、不同程度发热及异常影像学特征,而实验室指标特异性相对较低^[14]。SMPP 发病机制尚

未完全阐明,研究显示,细胞因子分泌失调及免疫平衡紊乱在其中发挥关键作用,二者相互作用共同促进 MPP 向 SMPP 进展^[15]。寻找与 SMPP 发病机制相关的新型血液标志物辅助评估病情严重程度及预判预后,对临床制订精准诊疗方案有重要指导价值。

CCL8 编码基因位于人第 17 号染色体,其蛋白前体由 109 个氨基酸组成,成熟 CCL8 蛋白由 75 个氨基酸组成。CCL8 参与了机体免疫应答和炎症反应,可诱导白细胞归巢并促进白细胞成熟,趋化白细胞向炎症部位迁移^[16]。促炎因子 IL-1β 和干扰素-γ 可促进 CCL8 与其受体特异性结合,在淋巴细胞、成纤维细胞及癌细胞中发挥促炎效应^[6]。CCL8 与其受体 CCR5

结合后可促进 CD4⁺ T 细胞增殖分化,参与结核分枝杆菌免疫应答,并加重炎症反应而使疾病持续恶化^[17]。趋化淋巴细胞和单核细胞可促进乳腺癌患者免疫抑制性 M2 型巨噬细胞浸润,使恶性肿瘤细胞不断增殖、侵袭和转移^[18]。通过介导 Janus 激酶-信号转导与转录激活子及核因子- κ B 等信号通路可促进 IL 表达上调,导致过敏性疾病^[19]。CCL8 还可激活 Th1 细胞促使 IL-6、IL-10 大量释放而增加肺血管通透性,损伤肺泡结构^[20]。既往研究显示,CCL8 参与了 MPP 感染过程^[6],本研究得到相似结果,即 CCL8 表达上调参与了 SMPP 发病过程。推测原因可能与肺炎支原体入侵机体后在抗原呈递细胞呈递作用下激活并诱导巨噬细胞大量分泌 CCL8 有关^[21]。CCL8 作为一种趋化因子,病毒感染机体时,CCL8 表达上调可激活免疫细胞并趋化其聚集于感染部位,参与炎症反应和对抗病原体过程^[22]。此外,正如本研究结果所示,血清 CCL8 水平与 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 等炎症因子呈正相关,这些炎症介质激活机体炎症反应,诱导单核细胞和巨噬细胞释放 CCL8,形成炎症级联反应共同调节炎症反应强度和持续时间。本研究还发现,血清 CCL8 水平与 SMPP 病情严重程度呈正相关,提示 CCL8 可反映 SMPP 损伤程度,这可为临床制订诊疗方案提供一定参考。CCL8 可激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路磷酸化下游受体,使肺泡上皮细胞分裂受到抑制而凋亡,损伤肺实质而致肺功能障碍;CCL8 活化并与 CCR5 结合,加快 T 细胞和中性粒细胞成熟,诱导这些炎症细胞向病原菌累及的肺泡和支气管处迁移,最终加重 SMPP^[16];同时,CCL8 与炎症因子共同作用发挥协同效应引起炎症反应的瀑布效应,也会加重肺组织损伤程度。

CCL22 编码基因位于人第 16 号染色体,主要由树突状细胞和巨噬细胞等免疫细胞分泌,通过 CCL22-CCR4 轴募集 Th2 细胞、Treg 细胞及单核细胞,抑制针对肿瘤细胞的免疫反应,加速恶性肿瘤进展、侵袭及转移^[23]。CCL22 识别受体 CCR4 并与其特异性结合,可趋化免疫细胞如 Treg 细胞在胃癌组织聚集,引起肿瘤浸润淋巴细胞组成改变而在肿瘤局部产生免疫抑制效应,促进恶性肿瘤增殖、分化、生长^[24]。CCL22 与中枢神经系统释放的炎症免疫因子相互作用形成神经免疫炎症网络促进帕金森病发生发展,并与病情严重程度密切相关^[25]。本研究发现,CCL22 参与了 SMPP 发病过程,可能是因为肺炎支原体感染激活免疫系统并触发机体炎症反应,巨噬细胞和树突状细胞在炎症状态下被激活后释放 CCL22,趋化 Th2 细胞和 Treg 细胞等特定类型免疫细胞向炎症部位迁移^[26];炎症细胞同时也会释放大细胞因子如 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 等促进 CCL22 表达,本研究发现,CCL22 水平与 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 等炎症因子密切相关也证实了这一假设的合理性。结果

还显示,CCL22 可反映 SMPP 病情严重程度,提示通过检测 CCL22 可指导临床评估患儿病情严重性,从而指导临床诊疗。CCL22 表达上调导致巨噬细胞和树突状细胞等炎症介质产生更多炎症因子加剧炎症,加重肺组织损伤和 SMPP 病情;过度表达的 CCL22 还会加剧免疫失衡,使得免疫系统无法有效清除病原体或控制炎症反应,使疾病持续进展^[27];CCL22 上调与肺炎支原体感染引起的局部病理变化如气道狭窄和肺泡炎症等有关,这会进一步加剧患儿呼吸困难,导致严重肺功能障碍的发生。

本研究还发现血清 CCL8、CCL22 水平与 SMPP 患儿预后有关,CCL8、CCL22 水平每升高 10 pg/mL,预后不良发生风险分别增加 1.483 倍和 1.441 倍。原因可能与上述指标水平越高的患儿炎症反应更加剧烈,肺功能损伤越严重且病情越重有关,同时强烈的炎症反应可能导致肺泡损伤和水肿,进而影响氧气交换并导致氧合障碍,对患儿预后造成不良影响。ROC 曲线结果显示,血清 CCL8、CCL22 对 SMPP 患儿预后不良有预测价值,并且联合检测预测效能更高。本研究结果提示,建议对入院的 SMPP 患儿应及时监测血清 CCL8、CCL22 水平变化,根据病情严重性制订针对性诊治策略,及时干预炎症反应,以有效改善患儿预后。

综上所述,SMPP 患儿血清 CCL8、CCL22 水平升高,两指标与病情严重性和预后密切相关。早期联合检测可辅助临床及时评估患儿病情严重程度及预测预后不良发生风险,指导临床根据患儿情况制订精准诊疗决策。本研究存在一定局限,首先,本研究为单中心研究且样本量相对较小,限制了研究结果的外推性,需开展前瞻性、多中心队列研究进一步检验;其次,本研究未监测患儿住院期间血清 CCL8、CCL22 水平动态变化,而动态观察实验室指标变化有利于临床及时调整诊疗方案,这也是下一步研究的潜在方向。

参考文献

- [1] TSAI T A, TSAI C K, KUO K C, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4): 557-565.
- [2] JANG M S, KIM B G, KIM J. Prediction model for prolonged fever in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a retrospective study of 716 pediatric patients [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 168.
- [3] 高阳, 贺琳晰, 赵璠, 等. 儿童肺炎支原体肺炎 TIPE2、TLR2 及 TLR4 表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(15): 2373-2377.
- [4] LUO X Q, LUO J, WANG C J, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with pulmonary complications in childhood: a retrospective study[J]. Pediatr Pulmonol, 2023, 58(10): 2815-2822.

- [5] WATANABE T, WATANABE Y, IKEDA N, et al. Serum levels of C-C motif chemokine ligand 2 and interleukin-8 as possible biomarkers in patients with toxic epidermal necrolysis accompanied by acute respiratory distress syndrome[J]. J Dermatol, 2023, 50(4): 500-510.
- [6] 周潮艾, 冯小伟, 林涛. 支原体肺炎患儿血清 CXCL10 和 CCL8 水平与疾病严重程度的关系[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(1): 83-86.
- [7] HUANG Y H, CHANG C Y, KUO Y Z, et al. Cancer-associated fibroblast-derived interleukin-1 β activates protumor C-C motif chemokine ligand 22 signaling in head and neck cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(9): 2783-2793.
- [8] PENG Z Y, LI W, JIN Y Y, et al. CCL22 and leptin associated with steroid resistance in childhood idiopathic nephrotic syndrome[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1261034.
- [9] 刘瀚旻, 马融. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 881-885.
- [10] 简化小儿危重病例评分试用协作组, 樊寻梅, 宋国维, 等. 简化小儿危重病例评分法的临床应用[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(8): 565-569.
- [11] 王翠霞, 宋晓瑾, 宋静, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎血清 CXCL10、CXCL16 水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(16): 1938-1943.
- [12] WU L, ZHANG J, ZHANG H M, et al. Study on red blood cell distribution width in children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Biomark Med, 2024, 18(2): 69-77.
- [13] YAN C, XUE G, ZHAO H, et al. Molecular and clinical characteristics of severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54(7): 1012-1021.
- [14] 欧如坤, 尚庆瑞. TNF- α 和 IL-6 在儿童支原体肺炎中的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(9): 2096-2100.
- [15] WEI J, WU S, JIN X, et al. Association of Mycoplasma pneumoniae coinfection with adenovirus pneumonia severity in children[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2022, 50(1): 31-36.
- [16] LEE Y C, CHANG C H, LEE W J, et al. Altered chemokine profile in refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia infected children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4): 673-679.
- [17] HALVORSEN E C, HAMILTON M J, YOUNG A, et al. Maraviroc decreases CCL8-mediated migration of CCR5(+) regulatory T cells and reduces metastatic tumor growth in the lungs[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(6): e1150398.
- [18] 王冉, 毛锐, 郭浩越, 等. 趋化因子 CCL8 与肿瘤发生发展的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(3): 500-503.
- [19] 王宏宇, 黄海云, 刘晓玲. CCL8 相关通路与过敏性疾病[J]. 生命的化学, 2021, 41(10): 2119-2124.
- [20] NADERI A, FARMAKI E, CHAVEZ B, et al. Beneficial effects of CCL8 inhibition at lipopolysaccharide-induced lung injury[J]. iScience, 2022, 25(12): 105520.
- [21] SHAATH H, VISHNUBALAJI R, ELKORD E, et al. Single-cell transcriptome analysis highlights a role for neutrophils and inflammatory macrophages in the pathogenesis of severe COVID-19 [J]. Cells, 2020, 9(11): 2374.
- [22] LEE Y, LEE J, PARK M, et al. Inflammatory chemokine (C-C motif) ligand 8 inhibition ameliorates peritoneal fibrosis[J]. FASEB J, 2023, 37(1): e22632.
- [23] 鲁佗. 胃癌患者血清 CC 趋化因子配体 22 表达与临床特征及预后关系的研究[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(7): 649-652.
- [24] 王晓龙, 陈亮, 曹洪涛, 等. CC 趋化因子配体 22 在胃癌病人外周血中的表达及意义[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(10): 957-959.
- [25] MALLACH A, GOBOM J, ZETTERBERG H, et al. The influence of the R47H triggering receptor expressed on myeloid cells 2 variant on microglial exosome profiles[J]. Brain Commun, 2021, 3(2): fcab009.
- [26] XU H, LIN S, HUANG H. Involvement of increased expression of chemokine C-C motif chemokine 22 (CCL22)/CC chemokine receptor 4 (CCR4) in the inflammatory injury and cartilage degradation of chondrocytes[J]. Cytotechnology, 2021, 73(5): 715-726.
- [27] SHI R, BIAN X, FENG S, et al. The involvement of type 2 innate lymphoid cells in airway inflammation of asthma [J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(4): 188-194.
- (收稿日期: 2024-09-21 修回日期: 2024-12-02)
- (上接第 697 页)
- [23] 齐甜甜, 王晓宇, 王鑫, 等. DUSP6 在 TGF- β 2 诱导的晶状体上皮细胞间质转分化及细胞外基质合成中的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(5): 713-717.
- [24] CVITKOVIC K, SESAR A, SESAR I, et al. Concentrations of selected cytokines and vascular endothelial growth factor in aqueous humor and serum of diabetic patients[J]. Semin Ophthalmol, 2020, 35(2): 126-133.
- [25] TANG Y, YIN H, WANG W, et al. Enhancement of lens extraction-induced MCP-1 upregulation and microglia response in long-term diabetes via c-jun, stat1 and ERK [J]. Life Sci, 2020, 261: 118360.
- [26] JIANG J, SHIHAN M H, WANG Y, et al. Lens epithelial cells initiate an inflammatory response following cataract surgery[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(12): 4986-4997.
- [27] 孙红双, 孙红雯. 康柏西普联合黄斑部格栅样光凝对糖尿病黄斑水肿患者血清 MCP-1 和 VEGF 水平的影响[J]. 中国临床研究, 2020, 33(3): 363-366.
- (收稿日期: 2024-06-12 修回日期: 2024-09-22)