

• 论 著 •

病毒性肺炎患者血清 IL-6 和 MCP-1 水平检测的临床意义*

江俊霞¹, 姜志专², 李卫鑫^{2△}

1. 湖北省武汉市第七医院内一科, 湖北武汉 430223; 2. 华中科技大学协和江南医院呼吸内科, 湖北武汉 430299

摘要: **目的** 通过对病毒性肺炎患者血清标本中的趋化因子和细胞因子进行综合分析, 以寻找与疾病进展有关的候选生物标志物。 **方法** 对 2019 年 5 月至 2020 年 3 月入院的 120 例年龄 ≥ 18 岁的病毒性肺炎患者进行回顾性队列研究, 分为轻/中度组和重度/危重组。收集入院时的血清标本, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 $\lambda 3$ 干扰素 (IFN- $\lambda 3$)、白细胞介素 6 (IL-6)、干扰素诱导蛋白 10 (IP-10)、CX3C 型趋化因子配体 17 (CCL17) 和单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 水平。比较两组各项血清细胞因子和趋化因子水平。采用二元 Logistic 回归和受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清细胞因子和趋化因子与病毒性肺炎进展为重度/危重的关系。 **结果** 重度/危重组入院时血清 CCL17 水平低于轻/中度组, 而入院时血清 IFN- $\lambda 3$ 、IL-6、IP-10 和 MCP-1 水平高于轻/中度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析发现, 入院时血清 IL-6 和 MCP-1 水平升高是疾病进展的独立预测因子 ($P < 0.05$)。经 ROC 分析, 入院时血清 IL-6、MCP-1 联合肺炎严重指数 (PSI) 评分预测病毒性肺炎进展为重度/危重的曲线下面积大于 PSI 评分单独预测的 AUC ($Z = -3.795, P = 0.037$)。 **结论** IL-6、MCP-1 可能是用于区分轻/中度和重度/危重病毒性肺炎患者的有效标志物。

关键词: 细胞因子; 趋化因子; 病毒性肺炎; 重症肺炎; 白细胞介素 6; 单核细胞趋化蛋白 1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.013 **中图法分类号:** R446.6

文章编号: 1673-4130(2022)21-2618-06 **文献标志码:** A

Clinical significance of serum IL-6 and MCP-1 levels in patients with viral pneumonia*

JIANG Junxia¹, JIANG Zhizhuan², LI Weixin^{2△}

1. The First Department of Internal Medicine, the Seventh Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430223, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Xiehe Jiangnan Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430299, China

Abstract: **Objective** A comprehensive analysis of chemokines and cytokines in serum samples from patients with viral pneumonia was conducted to identify candidate biomarkers associated with disease progression. **Methods** A retrospective cohort study was conducted among 120 patients with respiratory virus infection who were hospitalized from May 2019 to March 2020 and divided into mild/moderate group and severe/critical group. Serum samples were collected at admission. Serum levels of $\lambda 3$ -interferon (IFN- $\lambda 3$), interleukin 6 (IL-6), interferon-induced protein 10 (IP-10), CX3C chemokine ligand 17 (CCL17) and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of serum chemokines and cytokines in the two groups were compared. Binary Logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the relationships between serum cytokines, chemokines and the risk of severe/critical viral pneumonia. **Results** The serum levels of CCL17 in severe/critical group at admission were lower than those in mild/moderate group, while serum levels of IFN- $\lambda 3$, IL-6, IP-10 and MCP-1 at admission were higher than those in mild/moderate group ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that serum IL-6 and MCP-1 increased at admission were independent predictors of disease progression ($P < 0.05$). The area under the curve predicted by combined detection of serum IL-6, MCP-1 at admission and pneumonia severity index (PSI) score for the severe/critical patients was better than that predicted by PSI score alone ($Z = -3.795, P = 0.037$). **Conclusion** IL-6 and MCP-1 might be useful prognostic markers for differentiating mild/moderate from severe/critical patients.

Key words: chemokines; cytokines; viral pneumonia; severe pneumonia; interleukin 6; mono-

* 基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会科研课题 (17ZD053)。

作者简介: 江俊霞, 女, 主治医师, 主要从事呼吸道感染疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: 64940261@qq.com。

cyte chemoattractant protein 1

在我国,社区获得性肺炎(CAP)是社区人群发病和死亡的一个重要原因^[1]。随着一些高效诊断技术的出现,例如聚合酶链反应(PCR)^[2],使人们更加深刻地认识到呼吸道病毒在各个年龄阶段的 CAP 人群中的作用,例如流感/副流感病毒、腺病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、偏肺病毒和博卡病毒^[3]。临床上常用的抗病毒药物奥司他韦、扎那米韦、金刚烷胺、利巴韦林被证实对多数患者有效,但是仍有部分患者会进展为重症肺炎,最终因急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、败血症和/或多器官衰竭等死亡^[4-5]。在发病早期准确筛查出高危患者是很困难的^[6],对不良预后的影响因素认识不充分也是影响病毒性肺炎患者治疗结局的主要原因之一。本研究连续收集了 120 例病毒性肺炎成人患者的血液标本,通过对细胞因子和趋化因子谱进行综合分析,以确定能够准确预测重度/危重病毒性肺炎的标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2019 年 5 月至 2020 年 3 月湖北省武汉市第七医院收治的 120 例病毒性肺炎患者进行回顾性队列研究。纳入标准:符合《内科学》第七版中肺炎的诊断标准^[7],且是在医院或长期护理机构以外感染的肺炎;年龄均 ≥ 18 岁;发病后 48 h 内入院,入院后立即采集血清标本进行病原体检测,血清病毒特异性 IgM 阳性,且无其他病原体感染的临床及实验室证据,在此基础上进一步采用呼吸道病毒多重 PCR 技术对患者的呼吸道标本进行病毒检测,并证实为呼吸道病毒感染。排除标准:合并其他类型感染性疾病者;结核病患者;严重免疫抑制患者,例如人类免疫缺陷病毒感染患者、接受实体器官或骨髓移植患者。本研究经湖北省武汉市第七医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 分组 根据《2014 NICE 临床指南:成人社区和医院获得性肺炎诊断和管理》^[8],将患者分为轻度、中度、重度、危重 4 个级别,分别为 18、42、43、17 例。轻度:缺乏呼吸道症状,无肺部影像学表现,脉搏血氧饱和度(SpO_2) $\geq 96\%$ 。中度:轻度呼吸道症状,有肺炎的影像学证据,以及 $93\% < \text{SpO}_2 < 96\%$ 。重度: $\text{SpO}_2 \leq 93\%$,需要氧气支持。危重:ARDS,需要心肺机或体外膜肺氧合(ECMO)辅助支持。为方便统计,将 120 例患者分为轻/中度组、重度/危重组,每组 60 例。

1.2.2 收集基线资料 收集患者合并病史,以及入院时实验室检查结果、肺炎严重指数(PSI)评分等资料。

1.2.3 呼吸道病毒检测 收集患者入院时的血液标本,采用 Viral Gene-spinTM Viral DNA/RNA 提取试剂盒(韩国 iNtRON Biotechnology 公司)从 300 μL 血液标本中提取核酸。采用 cDNA 合成预混试剂(韩国 Seegene 公司)和 9700 型 GeneAmp PCR 热循环仪(美国 Applied Biomaterials 公司)合成 cDNA。每例患者均做了血培养。如果患者有排痰,则进行痰培养。采用植绒棉签采集鼻咽部标本,采用 Anyplex II RV13 检测试剂盒(韩国 Seegene 公司)进行 RV13 检测,包括腺病毒(A~F)、流感病毒 A 型和 B 型、呼吸道合胞病毒 A 型和 B 型、副流感病毒 1~3、鼻病毒、偏肺病毒、冠状病毒 229E、冠状病毒 OC43 和博卡病毒。所有检测均严格按照试剂盒说明书进行,并保证质控在控。本研究所用多重 PCR 试剂盒的灵敏度和特异度分别为 95.2%和 98.6%。

1.2.4 趋化因子和细胞因子检测 在入院时收集血液标本,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清 $\lambda 3$ 干扰素($\text{IFN-}\lambda 3$)、白细胞介素 6(IL-6)、干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、CX3C 型趋化因子配体 17(CCL17)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)水平。试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司。

1.3 PSI 评分 对所有患者进行 PSI 评分。PSI 是公认的用于预测肺炎进展的重要指标之一,具有良好的评估能力^[9-10]。它由 4 类 20 个变量组成,包括人口统计学、查体结果、实验室和影像学检查结果等。评分越高,患者死亡风险越高。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prismv8.0 和 SPSS25.0 软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。在单变量分析的基础上进行二元 Logistic 回归分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标预测重度/危重病毒性肺炎的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 轻/中度组与重度/危重组入院时清蛋白(ALB)、乳酸脱氢酶(LDH)、C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞百分比、有高血压病史患者比例、PSI 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻/中度组与重度/危重组入院时 SpO_2 、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐、病原学检测结果,以及年龄、性别、峰值体温等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

所有患者在感染早期阶段均接受常规抗病毒药物和
抗菌药物治疗,注意维持水、电解质、酸碱平衡。随着
疾病进展,部分患者接受糖皮质激素、中成药等治疗,
并视情况给予吸氧和营养支持,但两组接受各项治疗
方式比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男	峰值体温(℃)	心率(bpm)	呼吸频率(次/分)	SpO ₂ (%)	PSI 评分(分)
轻/中度组	60	46.5(41.0,55.8)	39(65.0)	37.62±1.00	82.27±16.63	17.80±2.14	96.00±2.19	101.77±31.22
重度/危重组	60	59.5(48.0,72.3)	45(75.0)	37.92±0.81	83.80±9.24	18.35±5.64	95.42±1.61	129.44±31.71
$Z/\chi^2/t$		—1.835	1.429	1.806	0.623	0.706	1.653	4.816
<i>P</i>		0.115	0.232	0.074	0.535	0.481	0.101	<0.001

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	中性粒细胞百分比(%)	淋巴细胞百分比(%)	PLT($\times 10^9/L$)	HIV+	HBV+
轻/中度组	60	5.13±1.92	64.38±15.00	26.00±12.44	20.19±4.76	4(6.67)	3(5.00)
重度/危重组	60	6.02±3.34	82.65±10.60	21.32±19.57	18.83±8.97	0(0.00)	5(8.33)
$U/\chi^2/t$		1.789	7.705	1.563	1.037	—	0.536
<i>P</i>		0.076	<0.001	0.121	0.302	0.119	0.464

组别	<i>n</i>	慢性肾脏疾病	高血压病史	糖尿病史	血脂异常	吸烟史	慢性阻塞性肺疾病
轻/中度组	60	0(0.00)	12(20.00)	8(13.33)	12(20.00)	13(21.67)	0(0.00)
重度/危重组	60	2(3.33)	35(58.33)	15(25.00)	15(25.00)	17(28.33)	4(6.67)
$Z/\chi^2/t$		—	18.491	2.636	0.430	0.711	—
<i>P</i>		0.496	<0.001	0.105	0.512	0.399	0.119

病原学检测结果									
组别	<i>n</i>	流感病毒 A 型/B 型	鼻病毒	呼吸道合胞病 毒 A 型/B 型	偏肺病毒	副流感病毒	冠状病毒	博卡病毒	腺病毒
轻/中度组	60	25(41.67)	13(21.67)	7(11.67)	5(8.33)	2(3.33)	6(10.00)	2(3.33)	0(0.00)
重度/危重组	60	18(30.00)	14(23.33)	10(16.67)	8(13.33)	7(11.67)	0(0.00)	2(3.33)	1(1.67)
$Z/\chi^2/t$						12.179			
<i>P</i>						0.095			

组别	<i>n</i>	ALB(g/dL)	AST(U/L)	ALT(U/L)	LDH(U/L)	肌酐(mg/dL)	CRP(mg/dL)
轻/中度组	60	4.26±0.37	29.44±16.52	32.87±9.34	194.74±97.23	0.92±0.21	13.62(8.91,27.80)
重度/危重组	60	3.24±0.65	34.17±23.53	41.20±14.51	420.87±92.40	1.24±1.42	40.35(17.95,108.24)
$Z/\chi^2/t$		10.561	1.274	1.210	6.707	1.727	—21.071
<i>P</i>		<0.001	0.205	0.229	<0.001	0.087	<0.001

组别	<i>n</i>	冠脉搭桥手术	心律失常	ACE 抑制剂和/或血管 紧张素Ⅱ受体阻滞剂	β 受体拮抗剂	抗病毒
轻/中度组	60	0(0.00)	8(13.33)	12(20.00)	0(0.00)	60(100.00)
重度/危重组	60	5(8.33)	6(10.00)	5(8.33)	5(8.33)	60(100.00)
$Z/\chi^2/t$		—	0.324	3.358	—	—
<i>P</i>		0.057	0.570	0.067	0.057	—

组别	<i>n</i>	抗菌药物	糖皮质激素	中成药	营养支持	吸氧
轻/中度组	60	60(100.00)	43(71.67)	28(46.67)	7(11.67)	6(10.00)
重度/危重组	60	60(100.00)	48(80.00)	24(40.00)	9(15.00)	11(18.33)
$Z/\chi^2/t$		—	1.137	0.543	0.289	1.713
<i>P</i>		—	0.286	0.461	0.591	0.191

注:WBC 为白细胞计数;PLT 为血小板计数;HIV+ 为人类免疫缺陷病毒阳性;HBV+ 为乙型肝炎病毒阳性;— 为无数据。

2.2 两组入院时血清趋化因子及细胞因子比较 重度/危重组与轻/中度组入院时血清 CCL17、IFN-λ3、IL-6、IP-10 和 MCP-1 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 二元 Logistic 回归分析与疾病进展风险有关的影响因素 以是否发生疾病进展作为因变量(赋值:轻/中度=0,重度/危重=1),校正表 1 中差异有统计学意义的混杂因素后,二元 Logistic 回归分析结果显示,只有入院时血清 LDH、CRP、IL-6 和 MCP-1 水平升高是进展为重度/危重病毒性肺炎的独立预测因子($P<0.05$)。见表 3。

2.4 IL-6 和 MCP-1 及 PSI 评分预测进展为重度/危

重病毒性肺炎的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,病毒性肺炎患者入院时血清 IL-6、MCP-1 及 PSI 评分预测进展为重度/危重病毒性肺炎的临界值分别为 73.3 pg/mL [AUC 为 0.871 (95% CI: 0.813~0.930), $P<0.001$], 146.0 pg/mL [AUC 为 0.885 (95% CI: 0.832~0.938), $P<0.001$], 97 分 [AUC 为 0.719 (95% CI: 0.628~0.810), $P<0.001$]。此外,入院时血清 IL-6、MCP-1 联合 PSI 评分预测病毒性肺炎患者进展为重度/危重病毒性肺炎的 AUC 为 0.914 (95% CI: 0.867~0.962, $P<0.001$), 明显大于 PSI 评分的 AUC ($Z=-3.795$, $P=0.037$)。见图 1。

表 2 两组入院时血清趋化因子及细胞因子比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]

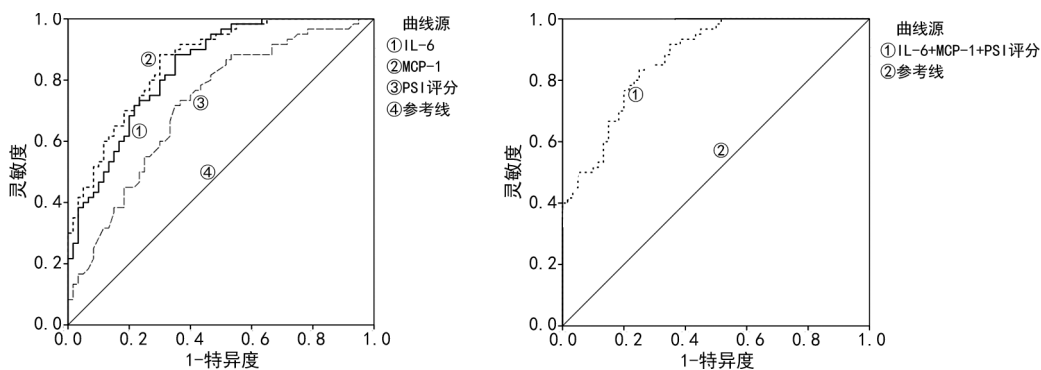
组别	<i>n</i>	CCL17	IFN-λ3	IL-6	IP-10	MCP-1
轻/中度组	60	246.85(126.97,513.45)	5.65(4.12,9.95)	53.20(21.15,117.32)	237.90(159.52,503.73)	40.93(23.32,84.56)
重度/危重组	60	43.00(22.82,67.85)	22.78(12.86,49.55)	168.87(67.33,433.51)	830.76(431.28,1360.85)	147.00(85.64,348.95)
<i>Z</i>		8.097	-13.554	-18.605	-6.891	-17.514
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 二元 Logistic 回归分析与疾病进展风险有关的影响因素

变量	多因素模型 1		多因素模型 2		多因素模型 3	
	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
ALB	0.978(0.456~1.079)	0.231	0.930(0.671~1.110)	0.172	0.997(0.915~1.007)	0.085
LDH	2.215(1.319~5.004)	0.001	1.795(1.042~14.623)	<0.001	2.079(1.244~5.137)	0.002
CRP	1.182(1.009~1.437)	<0.001	1.226(1.10~1.571)	<0.001	1.019(1.004~1.098)	<0.001
中性粒细胞百分比	1.071(0.874~1.236)	0.571	1.034(1.001~1.175)	0.033	1.092(1.007~1.273)	0.017
CCL17	0.825(0.643~1.007)	0.091	—	—	—	—
IFN-λ3	—	—	1.057(0.843~1.426)	0.179	—	—
IL-6	—	—	—	—	2.719(1.147~5.014)	0.001
IP-10	—	—	—	—	—	—
MCP-1	—	—	—	—	—	—

变量	多因素模型 4		多因素模型 5	
	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
ALB	1.071(0.735~1.261)	0.401	0.928(0.741~1.009)	0.103
LDH	1.650(1.147~2.354)	0.001	1.982(1.403~3.775)	<0.001
CRP	1.226(1.071~1.729)	0.001	1.216(1.101~1.489)	<0.001
中性粒细胞百分比	1.080(1.019~1.334)	0.002	1.063(1.008~1.335)	0.010
CCL17	—	—	—	—
IFN-λ3	—	—	—	—
IL-6	—	—	—	—
IP-10	1.014(0.997~1.033)	0.065	—	—
MCP-1	—	—	1.775(1.240~3.417)	<0.001

注:—为无数据。



注:A 为入院时血清 IL-6、MCP-1 及 PSI 评分单独检测预测重度/危重病毒性肺炎的 ROC 曲线;B 为入院时血清 IL-6、MCP-1 联合 PSI 评分预测重度/危重病毒性肺炎的 ROC 曲线。

图 1 入院时血清 IL-6 和 MCP-1 及 PSI 评分预测重度/危重病毒性肺炎的 ROC 曲线

3 讨 论

多数病毒性肺炎患者有轻度或中度症状,并可在几周内恢复,但仍有部分患者会出现重度或危重症状^[2]。重度/危重症进展的预测标志物是分诊的必要条件。既往研究结果显示 ALB、LDH、CRP、中性粒细胞百分比水平与重症肺炎的发生相关,而且高血压患者也明显更容易发生疾病进展^[9]。虽然上述临床指标为了解病毒性肺炎临床结局提供了重要信息,但这些指标作为预测标志物对结局预测的准确性和精确度较低,而且易受患者个体差异或其他合并症的影响。

在本研究中,所有入组患者在确诊时采集了血清标本用作趋化因子及细胞因子的筛查,最终确定 CCL17、IFN-λ3、IL-6、IP-10 和 MCP-1 这 5 种因子水平有变化。经多因素分析发现,只有 IL-6 和 MCP-1 水平升高为进展为重度/危重症病毒性肺炎的独立预测因子,因此 IL-6 和 MCP-1 有可能成为主要的分诊标志物,但是由于本研究标本量有限,也不能排除其他因子对于高危患者的筛选作用。

IL-6、IFN-λ3、MCP-1、CCL17、IP-10 等都是与炎症有关的细胞因子或趋化因子^[10]。例如 ZHANG 等^[11]报告证实慢性血栓栓塞性肺部高压患者的肺内皮细胞培养基中含有高水平的 IL-6、IL-1β、MCP-1。而这种情况可由各种传染性或非传染性疾病引发,并导致多个器官受损。由免疫系统识别的病原体感染,包括两种类型的反应,即识别病原体相关分子模式的先天性免疫反应和抗原特异性的适应性免疫反应。在这两种反应中,都有免疫系统的活化细胞参与,它们在建立细胞因子的环境中起着关键作用。然而,过度释放的细胞因子会导致急性严重的系统性炎症反应,称为细胞因子风暴。多项研究表明,细胞因子风暴与组织损伤直接相关,对严重肺疾病的预后不利^[12-13]。

MCP-1 是一种趋化因子,能吸引单核细胞和嗜碱性粒细胞,但不能吸引中性粒细胞或嗜酸性粒细胞。

它在以单核细胞浸润为主的炎症疾病的发病机制中发挥着重要作用,如牛皮癣^[14]、类风湿关节炎^[15]和动脉粥样硬化^[16]。一些研究报道,MCP-1 可能在动脉粥样硬化斑块形成过程中诱导单核细胞进入动脉壁,而且在静脉血栓形成患者的血液中也普遍检测到高水平的 MCP-1^[16-17]。除此以外,IL-6 也在病毒感染或化学损伤后的肺修复反应中发挥重要作用。例如在人类上皮细胞中,SARS 冠状病毒与甲型流感病毒和人类副流感病毒 2 型相比,更能够诱导 IL-6 分泌^[17]。事实上,IL-6 是一种内源性热原,主要产生于急性和慢性炎症反应部位,引起自身免疫性疾病患者或感染者体温升高。然后 IL-6 被分泌到血清中,通过与膜锚定 IL-6 受体(IL-6R)结合,并与 GP130 受体形成复合物后,可诱导包括基质细胞和上皮细胞在内的许多非免疫细胞发生明显的炎症反应^[18]。本研究结果显示,重度/危重患者血清 MCP-1 和 IL-6 水平均在感染早期就出现急剧升高现象,说明特异性免疫反应发生在重度/危重患者感染的早期阶段,而这两种因子是急性期反应强有力的诱因,当血清 IL-6 和 MCP-1 水平超过一定水平时,它可以被视为重度/危重病毒性肺炎进展的警报标志物。然而需要强调的是 IL-6 和 MCP-1 作为典型的炎症因子,易受到其他感染/非感染性疾病、患者个体性差异、饮食/运动状况等多方面的影响,因此对于感染鉴别的特异性有限,若要用于临床诊断,仍然需要结合其他特异性指标。本研究结果显示,IL-6 和 MCP-1 作为评估病情的辅助性指标,对于临床决策有一定的指导意义。

此外,IP-10 是干扰素-γ(IFN-γ)作用下多种细胞(包括单核细胞、内皮细胞和成纤维细胞)分泌的小分子蛋白。POPE 等^[19]证实促进内皮愈合可以防止动脉血栓形成,而 IP-10 可以抑制内皮愈合。在分泌过程中,IP-10 可被切割成一个相对分子质量为 8.7×10^3 的生物活性蛋白,可作为 T 细胞、自然杀伤(NK)细胞、单核/巨噬细胞和树突状细胞的趋化剂。而 IP-10 基因属于 IFN-λ3 的一个干扰素刺激基因。IFN-λ3

是免疫细胞针对病原体释放的初始分子,近年来,在重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的支气管肺泡灌洗液(BALF)中发现了 IFN- λ 3 的高表达^[20]。CCL17 被认为是特应性皮炎进展和哮喘的可靠生物标志物。既往报告显示,CCL17 通过 CCR4 受体诱导调节性 T 细胞,而 CCR4 缺陷小鼠更易发生肺部炎症^[21]。此外 COVID-19 患者肺 Treg 细胞功能障碍可诱发重度/危重肺炎^[22]。因此,IP-10、IFN- λ 3、CCL-17 可能也是发展为重度/危重病毒性肺炎的关键因子^[23]。但是可能由于标本量较少,存在较大的个体差异性等原因,本研究并未得出这几种因子与病毒性肺炎进展的独立关系。

综上所述,IL-6、MCP-1 与成人病毒性肺炎重度/危重进展有关,有可能在患者出现严重症状前为筛查高危患者提供一定的参考信息。

参考文献

- [1] SHANG L, XU J, CAO B. Viral pneumonia in China: from surveillance to response[J]. *Lancet Public Health*, 2020,5(12):e633-e634.
- [2] 王晓丹. 病毒性肺炎诊治进展[J]. *医学理论与实践*, 2020,33(2):204-206.
- [3] DANDACHI D, RODRIGUEZ-BARRADAS M C. Viral pneumonia: etiologies and treatment[J]. *J Investig Med*, 2018,66(6):957-965.
- [4] 龙思丹,季双双,周元琛,等. 大剂量两种球蛋白辅助治疗成人重症病毒性肺炎临床效果的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2021,24(2):225-231.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016,39(4):253-279.
- [6] CHEN G, WU D, GUO W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019[J]. *J Clin Invest*, 2020,130(5):2620-2629.
- [7] 王吉耀. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:90-95.
- [8] National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosis and management of community-and hospital-acquired pneumonia in adults [EB/OL]. (2014-09-01) [2021-12-12]. <https://www.docin.com/p-2186453678.html&dpag=3D1&key=3D>.
- [9] BI X Y, SU Z X, YAN H X, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count[J]. *Platelets*, 2020,31(5):674-679.
- [10] BROGGI A, GHOSH S, SPOSITO B, et al. Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition[J]. *Science*, 2020,369(654):706-712.
- [11] ZHANG J, TECSON K M, MCCULLOUGH P A. Endo-

thelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020,21(3):315-319.

- [12] DEMOPOULOS C, ANTONOPOULOU S, THEOHARIDES T C. COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor[J]. *Biofactors*, 2020,46(6):927-933.
- [13] 高玲,杨茜,黄英,等. 基于细胞因子风暴理论探讨中药在病毒性肺炎中的应用[J]. *中药药理与临床*, 2020,36(2):17-23.
- [14] MARASCA C, FABBROCINI G, BARREA L, et al. Endocrinological disorders and inflammatory skin diseases during COVID-19 outbreak: a review of the literature[J]. *Minerva Endocrinol*, 2020,45(4):345-353.
- [15] 张林. CCL2 及其信号通路在类风湿性关节炎和牙周炎病理机制中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2020,60(7):98-102.
- [16] 万莹,任珏辉,杨敏,等. Lp-PLA2、MCP-1 和 MSE 与老年大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者短期预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2021,41(2):237-240.
- [17] ZARKOOB H, ALLUE-GUARDIA A, CHEN Y C, et al. Modeling SARS-CoV-2 and influenza infections and antiviral treatments in human lung epithelial tissue equivalents[J]. *Commun Biol*, 2022,5(1):810-826.
- [18] ESNAULT S, KHOSRAVI M, KELLY E A, et al. Increased IL-6 and potential IL-6 trans-signalling in the airways after an allergen challenge[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021,51(4):564-573.
- [19] POPE C A, BHATNAGAR A, MCCracken J P, et al. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation[J]. *Circ Res*, 2016,119(11):1204-1214.
- [20] FUKUDA Y, HOMMA T, INOUE H, et al. Downregulation of type III interferons in patients with severe COVID-19[J]. *J Med Virol*, 2021,93(7):4559-4563.
- [21] DENG S, SHERCHAN P, JIN P, et al. Recombinant CCL17 enhances hematoma resolution and activation of CCR4/ERK/Nrf2/CD163 signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Neurotherapeutics*, 2020,17(4):1940-1953.
- [22] FAHLBERG M D, BLAIR R V, DOYLE-MEYERS L A, et al. Cellular events of acute, resolving or progressive COVID-19 in SARS-CoV-2 infected non-human primates [J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):6078-6091.
- [23] CAMACHO-ARROYO I, FLORES-RAMOS M, MANCILLA-HERRERA I, et al. Chemokine profile in women with moderate to severe anxiety and depression during pregnancy[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021,21(1):807-822.