

· 论 著 ·

Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平对儿童肺炎支原体肺炎病情及预后的评估价值

曹焕萍, 孙淑娜, 叶江艳, 朱耿云, 彭银花, 陆定[△]

上海市第八人民医院儿科, 上海 200235

摘要:目的 探讨 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平对儿童肺炎支原体肺炎病情及预后的评估价值。方法 以 2019 年 2 月至 2021 年 2 月在该院进行治疗的 80 例肺炎支原体肺炎患儿作为观察组,另选取同期健康儿童 40 例作为对照组,比较两组研究对象,以及不同严重程度、激素治疗与非激素治疗、不同预后患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平对儿童肺炎支原体肺炎预后的预测价值。结果 观察组的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平明显高于对照组,轻度患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平明显低于重度患儿,预后良好患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平明显低于预后不良患儿,非激素治疗患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平明显高于激素治疗患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 联合检测预测不良预后患儿的曲线下面积明显大于单独检测的 AUC($P < 0.05$),Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 的 cut-off 值分别为 1.33%、36.91%。结论 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平对儿童肺炎支原体肺炎的病情评估具有重要意义,也可作为临床判断患者预后的重要依据。

关键词:Th17/Treg; CD3⁺CD56⁺; 肺炎支原体肺炎; 预后; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.018

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2022)21-2645-04

文献标志码:A

Value of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell levels in the disease status and prognosis evaluation of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children

CAO Huanping, SUN Shuna, YE Jiangyan, ZHU Gengyun, PENG Yinhua, LU Ding[△]

Department of Pediatrics, Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai 200235, China

Abstract: Objective To investigate the value of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell levels in the disease status and prognosis evaluation of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. **Methods** A total of 80 children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia from February 2019 to February 2021 were selected as the observation group, and 40 healthy children during the same period were selected as the control group. The levels of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell in the two groups, children with different severity, hormone use or not, different prognosis were compared. To analyze the predictive value of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell levels for the prognosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell in the observation group were significantly higher than those in the control group, the levels of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell in the mild children were significantly lower than those in the severe children, the levels of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell in children with good prognosis were significantly lower than those in children with poor prognosis, the levels of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell in children without hormone therapy were significantly higher than those in children with hormone therapy, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of ROC curve showed that the area under the curve of combined detection of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell in predicting poor prognosis was greater than those of single detection, and the cut-off values of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell were 1.33% and 36.91% respectively. **Conclusion** The levels of Th17/Treg and CD3⁺CD56⁺ NKT cell are of great significance in the evaluation of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children, which could be also used as an important basis for clinical prognosis.

Key words: Th17/Treg; CD3⁺CD56⁺; Mycoplasma pneumoniae pneumonia; prognosis; combination detection

肺炎支原体肺炎是由于支原体感染造成的肺部急性感染,是较为常见的肺部疾病之一。流行病学调查显示,在学龄前患有肺炎的儿童中,肺炎支原体肺炎患儿所占比例较高^[1]。学龄前儿童肺炎支原体肺炎发病的症状不尽相同,同时可伴发多种器官及多个系统的损伤^[2]。轻度肺炎支原体肺炎患儿通过科学的诊疗,可取得较好的治疗效果,但是少数患儿可能会病情恶化,进而引发进行性呼吸窘迫症,严重影响患儿的生命安全^[3]。因此,在疾病的早期,及时对肺炎支原体肺炎患儿的恶化趋势进行分析,对于提升患儿的生存率及治疗效果具有积极意义^[4]。Th17/Treg 属于 CD4 T 细胞,在炎症反应的各个阶段,Th17/Treg 表现为明显的失衡。有研究报道显示,Th17/Treg 主要通过对信号转导及转录激活因子的活化作用,进而造成 Th17/Treg 进一步失衡^[5]。CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平在一定程度上反映了体液免疫及细胞免疫水平^[6]。本研究主要通过分析 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞对儿童肺炎支原体肺炎病情的评估价值,为临床诊疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2019 年 2 月至 2021 年 2 月在本院进行治疗的 80 例肺炎支原体肺炎患儿作为观察组。(1)纳入标准:①所有患儿符合肺炎支原体肺炎诊断标准^[7];②患儿血清特异性抗-肺炎支原体 IgM 阳性;③经影像学检查确诊为肺炎支原体肺炎;④所有患儿均无免疫系统疾病。(2)排除标准:①其他因素导致的小儿肺炎;②合并其他呼吸道疾病;③对本研究使用药物过敏;④伴有严重合并症或并发症;⑤伴有严重心、肝、肾等器质性病变;⑥有长期糖皮质激素使用史。按照肺炎支原体肺炎的诊断标准^[7]确诊患儿并划分严重程度,患儿仅表现为上呼吸道感染,且发热在 7 d 内则为轻度;患儿表现为支气管炎及肺炎,发热在 7 d 及以上,体温在 39℃ 以上,存在肺外系统合并症,使用大环内酯类药物治疗,效果欠佳则为重度。其中轻度患儿 50 例,重度患儿 30 例,重度患儿中采用激素治疗及未采用激素治疗各 15 例。出院时患儿的临床症状、体征、影像学特征基本恢复正常或者完全恢复正常,经过为期 6 个月的随访,无反复呼吸道感染则为预后良好;出院时患儿的临床症状及体征未完全恢复正常、影像学检查病灶未完全吸收,或吸收不完全,出院后仍有症状,仍需用药、复诊,经过为期 6 个月的随访有反复呼吸道感染则为预后不良^[8]。另选取同期健康儿童 40 例作为对照组。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。所有研究对象监护人均同意研究对象参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 采集所有研究对象肘静脉血 2 mL,采用流式细胞仪分别对 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细

胞水平进行检测。检测试剂购于江苏洲联生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (<i>n</i> / <i>n</i>)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)
观察组	80	49/31	26.15±2.12	7.11±1.22
对照组	40	21/19	26.20±1.97	7.32±2.33
χ^2/t		0.840	0.128	0.535
<i>P</i>		0.359	0.899	0.594

1.3 观察指标 比较观察组及对照组的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平;比较轻度患儿及重度患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平;比较激素治疗和非激素治疗重度患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平;比较不同预后情况患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平;分析 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 联合检测对肺炎支原体肺炎患儿预后的预测价值。判断 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 预测肺炎支原体肺炎不良预后的真阳性、假阳性、真阴性及假阴性结果,Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 的参考范围分别为 0~0.74% 及 9.9%~28.7%,超过范围则判断为阳性。并计算 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 预测肺炎支原体肺炎不良预后的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计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;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 联合检测对肺炎支原体肺炎患儿预后的预测价值。准确率=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数。灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%;特异度=真阴性例数/(假阳性例数+真阴性例数)×100%;阴性预测值=真阴性例数/(假阴性例数+真阴性例数)×100%;阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数)×100%。

2 结果

2.1 两组 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平比较 观察组的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 不同严重程度患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平比较 轻度患儿 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平明显低于重度患儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 采用不同治疗措施治疗的重度肺炎支原体肺炎

患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 细胞水平比较 非激素治疗患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 细胞水平明显高于激素治疗患儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组 Th17/Treg、CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT 细胞水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)			
组别	<i>n</i>	Th17/Treg	CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT
观察组	80	1.14±0.24	36.27±1.31
对照组	40	0.22±0.04	14.77±1.27
<i>t</i>		33.372	80.504
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 不同严重程度患儿的 Th17/Treg、CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT 细胞水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)			
严重程度	<i>n</i>	Th17/Treg	CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT
轻度	50	1.09±0.15	35.93±1.55
重度	30	1.18±0.13	36.49±1.77
<i>t</i>		2.827	11.482
<i>P</i>		0.006	<0.001

2.4 不同预后情况患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 细胞水平比较 随访后发现,预后良好患儿 69 例,预后不良患儿 11 例。预后良好患儿的 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 细胞水平明显低于预后不良

患儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 4 采用不同治疗措施治疗的重度肺炎支原体肺炎患儿的 Th17/Treg、CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT 细胞水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)			
是否接受激素治疗	<i>n</i>	Th17/Treg	CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT
激素治疗	15	1.11±0.09	35.71±0.25
非激素治疗	15	1.25±0.17	36.15±0.04
<i>t</i>		2.819	6.731
<i>P</i>		0.009	<0.001

表 5 不同预后情况患儿的 Th17/Treg、CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT 细胞水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)			
预后情况	<i>n</i>	Th17/Treg	CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT
预后良好	69	0.92±0.14	34.99±1.96
预后不良	11	1.33±0.18	37.98±1.01
<i>t</i>		7.215	7.761
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 联合检测预测肺炎支原体肺炎不良预后的价值 串联方式的联合检测分析结果显示, Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 联合检测对于肺炎支原体肺炎不良预后的预测准确率明显大于单独检测($P<0.05$)。见表 6。

表 6 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 联合检测预测肺炎支原体肺炎不良预后的效能

指标	真阳性例数 (<i>n</i>)	假阳性例数 (<i>n</i>)	真阴性例数 (<i>n</i>)	假阴性例数 (<i>n</i>)	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
Th17/Treg	10	30	39	1	61.25	90.91	56.52	25.00	97.50
CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT	9	28	41	2	62.50	81.82	59.42	24.32	95.35
联合检测	8	5	64	3	90.00	72.73	92.75	61.54	95.52

2.6 ROC 曲线分析结果 ROC 曲线分析结果显示, Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 联合检测预测肺炎支原体肺炎不良预后的曲线下面积(AUC)明显大于单独检测的 AUC 患儿($P<0.05$), Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺NKT 的 cut-off 值分别为 1.33%、36.91%。见表 7。

表 7 ROC 曲线分析结果

指标	标准误	AUC	95%CI	<i>P</i>
Th17/Treg	8.558	0.662	0.112~0.885	<0.001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT	7.585	0.555	0.125~0.964	<0.001
联合检测	9.663	0.950	0.112~0.965	<0.001

3 讨 论

肺炎支原体肺炎是临床较为常见的呼吸道疾病之一,也是春秋季节儿童较为常见的社区获得性肺炎^[9]。在社区获得性肺炎患儿中,肺炎支原体肺炎患

儿的比例呈现逐年上升的趋势。由于患儿的呼吸系统发育不全,免疫功能较低,疾病的进展较快,严重影响患儿的生命安全。因此,对肺炎支原体肺炎患儿进行早期诊断具有重要意义^[10]。而在对不同预后患儿进行分析时,在轻度患儿中也可发现预后不良者,因此,对预后不良患儿进行早期预测,并早期开展干预,对改善患儿的预后具有积极的意义^[11]。

Th17/Treg 在机体的白细胞介素(IL)-17、IL-21 及 IL-22 等细胞因子的分泌过程中发挥重要作用,在炎症反应过程中,其主要通过对中性粒细胞的招募作用,进而发挥适应性免疫作用,在气道黏膜抵御病原菌的病理、生理过程中发挥重要作用。Treg 是重要的 T 细胞亚群^[12],主要通过对 CD4 及 CD8 因子的抑制发挥作用。在正常的生理作用下,患儿的 Treg 主要发挥 IL-10 及转化生长因子 β 等的调控作用^[13]。Th17 及 Treg 是近年来重要的 T 淋巴细胞,在细胞的分化过程中发挥重要作用,而在二者的分化过程中,

二者相互拮抗,同时在免疫功能中发挥重要的作用^[14]。临床研究已经发现,Th17/Treg 的失衡与自身免疫性疾病发生及其不良预后有关^[15]。本研究中,随着疾病的进展,患儿的 Th17/Treg 呈现明显上升趋势。提示在肺炎支原体肺炎疾病的进展中,机体的慢性炎症反应会进一步造成免疫功能明显降低。王亚洲等^[16]通过对儿童肺炎支原体肺炎的疾病进展进行研究,发现患儿的 Th17/Treg 呈现明显的上升趋势,与本研究结果一致。CD56 及 CD3 是重要的自然杀伤(NK)细胞表面标志物,在正常的生理状态下,其主要分布在肝脏、胸腺及骨髓中,而在外周血中水平较低。有研究报道,NKT 细胞既有 T 细胞的活性,又具有 NK 细胞的效能,同时 NKT 细胞通过对患儿的颗粒酶 B 及穿孔素的分泌作用,进一步发挥 NK 细胞的抗感染作用^[17]。在本研究中,随着疾病的进展,CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞呈现明显的上升趋势。张丹丹等^[18]研究发现,肺炎支原体肺炎患儿的 NKT 细胞呈现明显上升趋势,与本研究结果一致。以上研究结果提示对 NKT 细胞及 Th17/Treg 水平进行综合评价对于患儿的病情判断具有重要意义。

另外,通过对 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 联合检测预测肺炎支原体肺炎患儿的预后效能进行分析,发现联合检测的效能明显高于单独检测。通过对患儿 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平的联合检测,可对患儿的体液免疫功能及细胞免疫功能进行综合分析,进而对患儿的总体免疫水平进行评估,对于预测患儿的预后具有重要意义。同时,本研究通过对 ROC 曲线进行分析,得到 Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 预测肺炎支原体肺炎患儿不良预后的 cut-off 值分别为 1.33%,36.91%。

综上所述,Th17/Treg、CD3⁺CD56⁺ NKT 细胞水平对肺炎支原体肺炎患儿的病情评估及激素治疗效果评价具有重要的意义,也可作为临床判断患儿预后的重要依据。

参考文献

- [1] 张骞,侯瑞霞,张超,等.肺炎支原体肺炎患儿外周血单个核细胞 TIPE2 的表达及与 Th17/Treg 平衡的相关性[J].中国现代医学杂志,2021,31(12):12-17.
- [2] 李志萍,陈惠军,常绍鸿,等.儿童肺炎支原体肺炎的 Th17/Treg 细胞平衡变化及 Notch 信号通路作用研究[J].中华医院感染学杂志,2020,30(7):1048-1052.
- [3] LU S K,LIU J H,CAI Z G,et al. Bronchial casts associated with Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J].J Int Med Res,2020,48(4):300060520911263.
- [4] 丁斌,李小兵,李雷雷. Th17/Treg 细胞在儿童肺炎支原体肺炎发病中的作用[J].中国卫生检验杂志,2017,27(12):1758-1760.
- [5] 卓艳萍,吉萍,朱玉蓉.特布他林联合阿奇霉素治疗肺炎支原体肺炎患儿的疗效及安全性分析[J].中国妇幼保健,2019,34(7):1568-1571.
- [6] SARAH S,MATAN A,CHRISTINA M,et al. A rare case of diffuse alveolar hemorrhage caused by acute mycoplasma pneumoniae pneumonia[J].J Community Hosp Intern Med Perspect,2021,11(3):366-369.
- [7] 于翠香,王西艳.《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》解读[J].中国医刊,2021,56(9):951-953.
- [8] SAYALI D,BHAKTI S,VENKAT R,et al. Mycoplasma pneumoniae-induced cerebral venous sinus thrombosis with autoimmune hemolytic anemia[J].J Pediatr Crit Care,2020,7(2):88-91.
- [9] HYE Y H,KI C P,EUN-AE Y,et al. Macrolide-resistant and macrolide-sensitive mycoplasma pneumoniae pneumonia in children treated using early corticosteroids[J].J Clin Med,2021,10(6):1309.
- [10] GARCÍA-GALÍN A,SEVA J,GÓMEZ-MARTÍN Á,et al. Importance and antimicrobial resistance of mycoplasma bovis in clinical respiratory disease in feedlot calves[J].Animals,2021,11(5):1470.
- [11] JEON H E,KANG H M,YANG E A,et al. Early confirmation of mycoplasma pneumoniae infection by two short-term serologic IgM examination[J].Diagnostics,2021,11(2):353.
- [12] CAI X F,JIANG H,ZHANG S,et al. Clinical manifestations and pathogen characteristics in children admitted for suspected COVID-19[J].Front Med,2020,14(6):776-785.
- [13] TAKANO H,KAJIHARA H,OKUDA T. Balloon kyphoplasty to thoracic vertebral fracture with postoperative treatment difficulty:a case report[J].Open J Orth,2020,10(10):295-302.
- [14] XIONG Q,HAO S Y,SHEN L,et al. Pertussis-like syndrome often not associated with Bordetella pertussis: 5-year study in a large children's hospital[J].Infect Dis,2020,52(10):736-742.
- [15] BABIKIR K,NOUR A A,SEETHARAMPRASAD M. Mycoplasma pneumonia-associated fuchs syndrome:challenging case of a young boy[J].Clin Case Rep,2017,6(2):434-435.
- [16] 王亚洲,何鹏,王丹虹,等.儿童肺炎支原体肺炎感染 Th17/Treg 平衡及 IL-6/STAT3、IL-2/STAT5 通路影响[J].中华医院感染学杂志,2020,30(7):1043-1047.
- [17] MAXIME D,MARIE-CHRISTINE T,CLÉMENTINE C,et al. Mycoplasma pneumoniae induced rash and mucositis sine rash:a distinct entity of erythema multiforma spectrum[J].J Am Acad Dermatol,2015,72(2):239-245.
- [18] 张丹丹,王旭飞.自拟清热化痰宣肺方联合西药治疗小儿肺炎支原体肺炎 58 例[J].中国中医药科技,2021,28(3):509-510.