

• 论 著 •

重症肺炎支原体肺炎患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 表达及在预后判断中的意义^{*}

彭海琳,王从贵,周天珍,胡茂娟,熊 伟[△]

成都市青白江区妇幼保健院儿科,四川成都 610300

摘要:**目的** 探讨血清白细胞介素(IL)-17A、钙结合蛋白 S100A8 及 S100A9 在重症肺炎支原体肺炎(SMPP)患儿中的表达及在预后判断中的意义。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月该院诊治的 116 例 SMPP 患儿为 SMPP 组。根据小儿危重病例评分将 SMPP 患儿分为非危重组(43 例),危重组(40 例),极危重组(33 例)。根据入院治疗 28 d 的预后情况将 SMPP 患儿分为预后良好组(82 例)和预后不良组(34 例)。以同期该院的 60 例体检健康儿童为对照组。检测各组血清 IL-17A、S100A8、S100A9、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,采用 Pearson 相关分析血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平与 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析影响 SMPP 患儿预后不良的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 SMPP 患儿预后不良的预测价值。**结果** SMPP 组血清 IL-17A、S100A8、S100A9、PCT、CRP、IL-6、TNF- α 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平与 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 均呈正相关($P < 0.05$)。极危重组血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平高于危重组及非危重组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平升高是影响 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素。血清 IL-17A、S100A8、S100A9 联合预测 SMPP 患儿预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.895,高于血清 IL-17A、S100A8、S100A9 单独检测的 AUC(0.833、0.764、0.810),差异均有统计学意义($Z = 3.780、6.723、5.012, P < 0.05$)。3 项指标联合检测的灵敏度和特异度分别为 0.891、0.755。**结论** SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平升高,与 SMPP 病情严重程度有关,3 项指标联合检测对评估 SMPP 预后不良具有较高的预测价值。

关键词:重症肺炎支原体肺炎; 白细胞介素-17A; 钙结合蛋白 S100A8; 钙结合蛋白 S100A9; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.013 **中图法分类号:**R563.1

文章编号:1673-4130(2023)24-3010-06 **文献标志码:**A

Expression of serum IL-17A, S100A8 and S100A9 in children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia and its significance in prognosis^{*}

PENG Hailin, WANG Conggui, ZHOU Tianzhen, HU Maojuan, XIONG Wei[△]

Department of Pediatrics, Chengdu Qingbaijiang District Maternal and Child Health Hospital, Chengdu, Sichuan 610300, China

Abstract: Objective To study the expression of serum interleukin (IL) -17A, calcium binding protein S100A8 and S100A9 in children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia (SMPP) and their prognostic significance. **Methods** A total of 116 children with SMPP who were diagnosed and treated in this hospital from March 2019 to March 2021 were enrolled as the SMPP group. According to the pediatric critical cases score, the SMPP children divided into non-critical group (43 cases), critical group (40 cases), extremely critical group (33 cases). According to the prognosis of 28 d after admission, the SMPP children were divided into a good prognosis group with 82 children and a poor prognosis group with 34 children. A total of 60 physical examination of healthy children in the same hospital during the same period were enrolled as the control group. The levels of serum IL-17A, S100A8, S100A9, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α were detected in each group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum levels of IL-17A, S100A8, S100A9 and PCT, CRP, IL-6, and TNF- α . Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the poor prognosis of children with SMPP. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of each index in predicting

^{*} 基金项目:四川省(青年创新)科研课题(S200044)。

作者简介:彭海琳,女,主治医师,主要从事儿童重症肺炎相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:772916142@qq.com。

the poor prognosis of children with SMPP. **Results** The SMPP group had significantly higher serum levels of IL-17A, S100A8, S100A9, PCT, CRP, IL-6, and TNF- α than the control group ($P < 0.05$). In children with SMPP, the serum levels of IL-17A, S100A8, and S100A9 were positively correlated with PCT, CRP, IL-6, and TNF- α ($P < 0.05$). The serum levels of IL-17A, S100A8 and S100A9 in extremely critical group were significantly higher than those in critical group and non-critical group ($P < 0.05$). Elevated serum levels of IL-17A, S100A8 and S100A9 were independent risk factors for poor prognosis in children with SMPP. The area under the curve (AUC) of combined detection of serum IL-17A, S100A8 and S100A9 for predicting poor prognosis in children with SMPP was 0.895, which was higher than that of single detection of serum IL-17A, S100A8 and S100A9 (0.833, 0.764, 0.810), the differences were all statistically significant ($Z = 3.780, 6.723, 5.012, P < 0.059$). The sensitivity and specificity of combined detection were 0.891 and 0.755, respectively. **Conclusion** The serum levels of IL-17A, S100A8 and S100A9 are increased in children with SMPP, which are related to the severity of SMPP. The combined detection of the three indicators has a high predictive value for the poor prognosis of SMPP.

Key words: severe Mycoplasma pneumonia pneumonia; interleukin-17A; calcium binding protein S100A8; calcium binding protein S100A9; children

肺炎支原体肺炎(MPP)是儿童最常见的社区获得性肺炎。重症肺炎支原体肺炎(SMPP)患儿症状重,易发生肺外并发症,可造成多器官功能衰竭,危及患儿生命^[1]。寻找能够评估 SMPP 病情严重程度和预后的血清分子标志物,对于 SMPP 的临床诊治具有重要意义。白细胞介素(IL)-17A 是由活化的 T 细胞产生的促炎细胞因子,能诱导炎症分子、趋化因子及抗菌肽的产生,在感染性疾病、炎症和自身免疫性疾病中起关键作用^[2-3]。研究表明,在新型冠状病毒肺炎、难治性 MPP 患儿中均存在 IL-17A 水平升高,其通过促进免疫炎症反应,加重肺组织结构的损伤^[4-5]。钙结合蛋白 S100A8 及 S100A9 均属于 S100 钙结合蛋白家族成员,以钙离子依赖的方式形成异源二聚体从而发挥作用^[6]。研究表明,社区获得性肺炎患者血清 S100A8、S100A9 水平升高,二者是潜在的社区获得性肺炎诊断和预后的分子标志物^[7]。目前,SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平及在预后判断中的意义尚不清楚。本研究通过检测 SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平,探讨上述指标与 SMPP 患儿病情严重程度和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月本院诊治的 116 例 SMPP 患儿为 SMPP 组。纳入标准:(1)SMPP 诊断符合《儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 年制定)》相关标准^[8];(2)初次诊治,入院前未接受任何治疗;(3)年龄 ≤ 14 岁;(4)临床资料完整,患儿家属已签署知情同意书。排除标准:(1)合并支气管哮喘,支气管扩张及先天性肺发育不良等疾病;(2)合并其他感染性疾病;(3)合并自身免疫系统疾病;(4)其他病原体引起的肺部感染,如真菌性肺炎等。SMPP 组中男 58 例,女 58 例;年龄 9 个月至 14 岁,平均(4.58 $\pm$ 1.12)岁。选取同期于本院

体检的 60 例健康儿童儿为对照组,其中男 32 例,女 28 例;年龄 8 个月至 14 岁,平均(4.69 $\pm$ 1.27)岁。SMPP 组和对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2018SYK26-037)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有 SMPP 患儿一般临床资料,包括性别、年龄、发热时间、体温是否 $> 39^{\circ}\text{C}$ 、肺受累面积是否 $\geq 2/3$,合并系统损伤数量等。收集入院即刻实验室检查指标,包括降钙素原(PCT,免疫荧光法),C 反应蛋白(CRP,化学发光法),血红蛋白(Hb,比色法),血小板计数(PLT),白细胞计数(WBC)、红细胞体积分布宽度(RDW)。

1.2.2 血清 IL-17A、S100A8、S100A9 等指标水平检测 留取 SMPP 患儿入院即刻静脉血约 3 mL,3 500 r/min 离心 10 min,取上层血清检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-17A、S100A8、S100A9、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。简要步骤:将待测血清标本及梯度稀释的标准品加至酶标孔中,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,洗涤液洗涤 5 遍,加入底物液,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min,加入终止液终止反应。应用酶标仪检测各孔吸光度值,根据标准品绘制标准曲线,计算标本浓度。人 IL-17A ELISA 试剂盒购自上海优利科公司,货号 YLK-S0517。人 S100A8 ELISA 试剂盒购自上海赛培森生物公司,货号 SPS-10448。人 S100A9 ELISA 试剂盒购自上海研启生物公司,货号 YQ-0205。IL-6、TNF- α ELISA 试剂盒购自上海酶联公司,货号 ml058097、ml077385。实验步骤按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 病情评估和分组 根据 SMPP 患儿入院 12 h 以内的呼吸、Hb、收缩压、血钾、肌酐等 10 项生理指标,进行小儿危重病例评分,范围 0~100 分,分值越低,SMPP 病情越重^[9]。将 SMPP 组患儿分为非危重

组(80 分<评分≤100 分,43 例),危重组(70 分<评分≤80 分,40 例),极危重组(评分≤70 分,33 例)。所有 SMPP 患儿均接受止咳、平喘、雾化及抗感染等治疗,根据治疗 28 d 后 SMPP 患儿的临床症状及体征,胸片及血常规等指标对 SMPP 患儿预后进行评估,分为预后不良组 34 例和预后良好组 82 例。预后不良定义为临床症状及体征、胸片及血常规等指标改善不明显甚至加重。预后良好定义为临床症状和体征、胸片及血常规等指标恢复至正常范围。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,

表 1 SMPP 组和对照组血清 IL-17A、S100A8、S100A9 等指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17A (ng/L)	S100A8 (ng/L)	S100A9 (ng/L)	PCT (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)
对照组	60	1.65±0.37	50.18±10.22	30.24±11.61	0.39±0.03	3.25±1.14	13.19±3.85	14.35±4.25
SMPP 组	116	6.87±0.80	81.46±12.43	54.17±10.21	2.37±0.36	41.87±5.29	33.46±5.16	32.41±5.43
<i>t</i>		47.912	16.773	14.057	42.468	55.811	26.799	22.441
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平与 PCT、CRP、IL-6、TNF-α 的相关性分析 SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平与 PCT、CRP、IL-6、TNF-α 均呈正相关($P<0.05$),见表 2。

表 2 SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平与 PCT、CRP、IL-6、TNF-α 的相关性分析

指标	IL-17A		S100A8		S100A9	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PCT	0.701	<0.001	0.713	<0.001	0.689	<0.001
CRP	0.567	<0.001	0.604	<0.001	0.588	<0.001
IL-6	0.551	<0.001	0.615	<0.001	0.557	<0.001
TNF-α	0.602	<0.001	0.667	<0.001	0.707	<0.001

2.3 不同病情严重程度 SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平比较 非危重组,危重组及极危重组血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。极危重组血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平高于危重组及非危重组($P<0.05$);危重组血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平高于非危重组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 影响 SMPP 患儿预后的因素 预后不良组体温 $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$, ≥ 2 个系统损伤占比及血清 PCT、IL-17A、S100A8、S100A9 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组和预后良好组年龄、性别、发热时间、肺受累面积 $\geq 2/3$ 、CRP、PLT、Hb、WBC、RDW、IL-6、TNF-α 水平比较,差异无统计

进一步两两比较使用 SNK- q 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;采用多因素 Logistic 回归分析影响 SMPP 患儿预后的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-17A、S100A8、S100A9 单独及联合检测对 SMPP 患儿预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SMPP 组和对照组血清 IL-17A、S100A8、S100A9 等指标水平比较 SMPP 组血清 IL-17A、S100A8、S100A9、PCT、CRP、IL-6、TNF-α 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 3 不同病情严重程度 SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-17A	S100A8	S100A9
非危重组	43	5.01±0.75	72.48±11.66	47.32±8.78
危重组	40	6.79±0.81 ^a	83.16±13.23 ^a	56.11±9.31 ^a
极危重组	33	9.39±0.80 ^{ab}	91.10±12.41 ^{ab}	60.74±10.75 ^{ab}
<i>F</i>		290.701	21.514	19.680
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与非危重组比较,^a $P<0.05$;与危重组比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 影响 SMPP 患儿预后的因素[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后不良组 (<i>n</i> =34)	预后良好组 (<i>n</i> =82)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	4.15±1.08	4.24±1.12	0.398	0.691
性别				
男	18(52.94)	40(48.78)	0.166	0.683
女	16(47.06)	42(51.22)		
发热时间(d)	8.20±1.39	7.65±1.69	1.676	0.097
体温 $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$	18(52.94)	25(30.49)	5.194	0.023
肺受累面积 $\geq 2/3$	8(23.53)	10(12.20)	2.355	0.125
≥ 2 个系统损伤	16(47.06)	14(17.07)	11.271	0.001
PCT(ng/L)	5.28±0.40	1.17±0.31	59.521	<0.001
CRP(mg/L)	45.48±11.25	42.05±8.29	1.819	0.072
PLT($\times 10^9$ /L)	341.62±52.46	357.56±58.51	1.375	0.172

续表 4 影响 SMPP 患儿预后的因素[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	预后不良组 ($n=34$)	预后良好组 ($n=82$)	t/χ^2	P
Hb(g/L)	107.53±24.62	112.81±25.55	1.024	0.308
WBC($\times 10^9$ /L)	13.64±3.27	14.29±2.88	1.063	0.290
RDW(%)	15.62±1.86	14.95±2.07	1.633	0.105
IL-6(ng/L)	36.50±8.83	33.89±7.97	1.555	0.123
TNF α (ng/L)	33.11±5.56	31.85±5.09	1.181	0.240
IL-17A(ng/L)	9.88±0.83	5.62±0.76	26.744	<0.001
S100A8(ng/L)	95.88±13.27	75.48±11.40	8.354	<0.001
S100A9(ng/L)	63.82±11.05	50.17±9.58	6.673	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析影响 SMPP 患儿预后不良的因素 以 SMPP 患儿治疗 28 d 预后(不良 = 1, 良好 = 0)为因变量,以血清 IL-17A、S100A8、

S100A9 水平为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平升高是影响 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素。将体温>39℃,≥2 个系统损伤,血清 PCT 带入模型 2 校正后,结果显示血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平升高仍然是影响 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素。见表 5。

2.6 血清 IL-17A、S100A8、S100A9 对 SMPP 患儿预后不良的预测价值 ROC 曲线结果显示,血清 IL-17A、S100A8、S100A9 联合预测 SMPP 患儿预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.895,高于血清 IL-17A、S100A8、S100A9 单独检测的 AUC(0.833、0.764、0.810),差异有统计学意义($Z=3.780, 6.723, 5.012, P=0.007, 0.001, 0.001$)。3 项指标联合检测的灵敏度和特异度分别为 0.891、0.755。见表 6。

表 5 多因素 Logistic 回归分析影响 SMPP 患儿预后不良的因素

模型	变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
1	IL-17A	0.245	0.062	15.615	<0.001	1.278(1.131~1.443)
	S100A8	0.267	0.083	10.348	<0.001	1.306(1.110~1.537)
	S100A9	0.239	0.067	12.725	<0.001	1.270(1.114~1.448)
2	IL-17A	0.298	0.111	7.206	<0.001	1.347(1.084~1.675)
	S100A8	0.275	0.122	5.081	<0.001	1.317(1.037~1.672)
	S100A9	0.286	0.117	5.975	<0.001	1.331(1.058~1.647)

注:模型 1 未校正;模型 2 以体温>39℃,≥2 个系统损伤,血清 PCT 同时校正。

表 6 血清 IL-17A、CXCL10、CXCL16 单独及联合对 SMPP 患儿预后不良的预测价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	最佳临界值	灵敏度	特异度
IL-17A	0.833(0.761~0.876)	0.608	10.06 ng/L	0.756	0.852
S100A8	0.764(0.711~0.816)	0.513	96.14 ng/L	0.649	0.864
S100A9	0.810(0.774~0.857)	0.451	65.63 ng/L	0.630	0.821
联合检测	0.895(0.831~0.939)	0.646	—	0.891	0.755

注:—为此项无数据。

3 讨 论

MPP 在 3~15 岁儿童中较为常见,每 3~7 年发生一次区域性流行,其发病率有逐渐升高的趋势^[10]。随着 MPP 发病率升高,SMPP 患儿也明显增多,其不仅累及肺部,还可引起心肌炎、脑炎等肺外组织器官病变,严重时可导致患儿呼吸衰竭甚至死亡。SMPP 早期症状及体征不明显,可造成治疗延误或过度治疗,导致患儿预后不良^[11]。深入研究 SMPP 疾病机制,寻找新的能够评估 SMPP 病情严重程度及预后的血清标志物,对于 SMPP 的诊治具有重要意义。

IL-17A 是 IL-17 受体家族的一员,主要由 Th17 细胞分泌产生,其能够通过激活核因子 κ B 通路,诱导炎症分子、趋化因子、抗菌肽和重塑蛋白的产生,在肺部感染性疾病,炎症性疾病中均发挥重要作用^[12]。本

研究中 SMPP 患儿血清 IL-17A 水平升高,这与 ZHAO 等^[4]在难治性 MPP 患儿血清中 IL-17A 水平升高的结果一致。SMPP 患儿中血清 IL-17A 水平升高与促炎症细胞因子水平升高有关。SCHINOCCA 等^[13]报道,IL-23、IL-12 等促炎症细胞因子能够促进 Th17 细胞的分化,诱导产生大量 IL-17A 及 TNF- α 等细胞因子,加重机体炎症反应程度。IL-17A 在肺部疾病的进展中也起着重要作用。本研究证实,SMPP 患儿血清 IL-17A 水平与 SMPP 患儿病情严重程度有关,SMPP 患儿病情越严重,血清 IL-17A 水平越高。分析其原因,IL-17A 的水平升高能够招募并激活单核巨噬细胞,促进大量促炎细胞因子的释放,加重机体炎症反应^[3]。DING 等^[14]报道,在肺炎动物模型中,肺泡巨噬细胞分泌产生大量 IL-17A,其可促

进 IL-6 等促炎细胞因子的产生,加重肺部炎症,诱导肺纤维化的发生。ZHOU 等^[15]报道,IL-17A 水平与急性呼吸窘迫综合征的严重程度相关,在动物模型中阻断 IL-17A 的表达可以抑制小鼠模型中的肺部炎症并降低急性肺损伤的严重程度。在本研究中,血清 IL-17A 水平升高是影响 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素,其在预测 SMPP 患儿预后不良的 AUC 为 0.833,表明检测血清 IL-17A 水平有助于评估 SMPP 患儿预后。笔者分析,IL-17A 水平升高能够促进中性粒细胞活化,释放弹力蛋白酶,降解细胞外基质及肺组织间质,造成肺组织损伤,导致 SMPP 患儿预后不良^[16]。此外,IL-17A 能够促进中性粒细胞分泌产生 S100A8、S100A9,进而诱导肺泡基底上皮细胞 A549 的凋亡,参与儿童 SMPP 的疾病进展,导致 SMPP 患儿预后不良^[16]。因此,血清 IL-17A 可能是一种新的 SMPP 预后相关生物标志物。

S100A8、S100A9 基因均位于人类染色体 1q21 上,S100A8 由 93 个氨基酸构成,S100A9 由 113 个氨基酸构成,二者主要表达于中性粒细胞及单核细胞中。S100A8、S100A9 蛋白均具有 EF 手形模体,该模体上有钙离子结合位点,在结合钙离子后蛋白构象改变,暴露与靶蛋白的结合位点,在细菌感染、病毒感染等引起的炎症性疾病中发挥重要的调控作用^[17]。本研究中,SMPP 患儿血清 S100A8、S100A9 水平升高,并与 SMPP 病情严重程度有关,提示 S100A8、S100A9 水平升高参与促进 SMPP 疾病的发生发展。S100A8、S100A9 水平升高的机制与 SMPP 发生时中性粒细胞及单核细胞的过度激活有关。研究表明,SMPP 发生时大量促炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-17A 等能够激活中性粒细胞及单核细胞,导致 S100A8、S100A9 分泌水平升高^[16-18]。此外,中性粒细胞内 S100A8、S100A9 的磷酸化形式还能够促进中性粒细胞分泌大量细胞因子如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及趋化因子 CCL2、CCL3 等,促进免疫细胞在炎症反应部位的活化和聚集,加重肺组织炎症反应,导致肺组织炎症损伤^[19]。这与本研究在 SMPP 患儿中观察到的血清 S100A8、S100A9 水平与 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 呈正相关的结果一致。本研究中,血清 S100A8、S100A9 水平升高是影响 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素,提示 S100A8、S100A9 与 SMPP 患儿预后有关,是评估 SMPP 患儿预后不良的血清标志物。分析其原因,血清 S100A8、S100A9 水平升高能够通过结合肺泡上皮细胞表面 Toll 样受体 4 及 G 蛋白偶联受体,上调细胞内核因子 κ B,促进单核巨噬细胞吞噬作用,并导致大量活性氧产生,加重肺组织结构的损伤^[20]。此外,S100A8、S100A9 能够结合血小板表面的 P-选择素或磷脂酰丝氨酸,诱导血小板聚集,促进血小板中 α 颗粒分泌,导致血液高凝状态及

血管栓塞的发生,引起 SMPP 患儿预后不良^[21]。因此,血清 S100A8、S100A9 水平升高与 SMPP 患儿病情严重程度有关,是潜在的 SMPP 预后相关生物标志物。

本研究进一步分析发现,血清 IL-17A、S100A8、S100A9 这 3 项指标联合检测对 SMPP 患儿预后不良诊断的 AUC 为 0.895,诊断效果优于 IL-17A、S100A8、S100A9 单独检测,提示 3 项指标联合检测对评估 SMPP 患儿预后具有较高的预测价值,其诊断的灵敏度和特异度分别为 0.891、0.755。临床医生可根据该模型对 SMPP 患儿预后进行预测,对于预后不良的 SMPP 患儿予以早期诊断并采取积极的治疗及监测方案,以改善患儿预后。

综上所述,SMPP 患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 水平升高,三者与 SMPP 患儿病情严重程度和炎症相关指标有关,是影响 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素。血清 IL-17A、S100A8、S100A9 联合检测对于评估 SMPP 患儿预后不良具有一定的预测价值,可为临床医生评估 SMPP 患儿的预后提供参考。但本研究也存在一定的不足之处,本研究仅纳入住院患儿,未涵盖门诊患儿,在疾病代表性上有一定的缺憾,未来拟设计覆盖门急诊、多中心的临床研究,进一步研究 IL-17A、S100A8、S100A9 在 SMPP 患儿预后及病情监测评估上的临床应用价值。

参考文献

[1] WANG X, HE H, ZHENG J, et al. A comparison of efficacy and safety of complementary and alternative therapies for severe mycoplasma pneumonia in children: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7): e23959.

[2] MUCCIOLO G, CURCIO C, ROUX C, et al. IL17A critically shapes the transcriptional program of fibroblasts in pancreatic cancer and switches on their protumorigenic functions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6): 118-125.

[3] WU M, LAI T, JING D, et al. Epithelium-derived IL-17A promotes cigarette smoke-induced inflammation and mucus hyperproduction[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65(6): 581-592.

[4] ZHAO J, JI X, WANG Y, et al. Clinical role of serum interleukin-17A in the prediction of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13(9): 835-843.

[5] WU X, XIA T, SHIN W J, et al. Viral mimicry of interleukin-17A by SARS-CoV-2 ORF8[J]. *mBio*, 2022, 13(2): 222-229.

[6] MELLETT L, KHADER S A. S100A8/A9 in COVID-19 pathogenesis: impact on clinical outcomes[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 63(8): 90-97.

[7] 马开树,刘成坤,屈开新,等. 血清 S100A8/A9 与社区获得性肺炎患者严重程度及预后关联的回顾性队列研究[J]. 临床肺科杂志,2022,27(12):1850-1856.

[8] 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.

[9] 简化小儿危重病例评分试用协作组. 简化小儿危重病例评分法的临床应用[J]. 中华儿科杂志,2003,7(8):9-13.

[10] LV Y T,SUN X J,CHEN Y,et al. Epidemic characteristics of Mycoplasma pneumoniae infection:a retrospective analysis of a single center in Suzhou from 2014 to 2020 [J]. Ann Transl Med,2022,10(20):1123-1129.

[11] 魏琳,刘志红,张洪芝,等. 儿童难治性支原体肺炎外周血 TLR2 信号通路表达及其对疗效的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(4):613-617.

[12] FURUE M,FURUE K,TSUJI G,et al. Interleukin-17A and keratinocytes in psoriasis[J]. Int J Mol Sci,2020,21(4):1275-1283.

[13] SCHINOCCA C,RIZZO C,FASANO S,et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases:an overview [J]. Front Immunol,2021,12(8):6378-6385.

[14] DING W,ZHANG X Y,PAN M,et al. Interleukin-17A promotes the formation of inflammation in the lung tissues of rats with pulmonary fibrosis[J]. Exp Ther Med,2015,10(2):491-497.

[15] ZHOU Y,XIANG C,WANG N,et al. Acinetobacter baumannii reinforces the pathogenesis by promoting IL-17 production in a mouse pneumonia model[J]. Med Micro-

biol Immunol,2023,212(1):65-73.

[16] BAI S,WANG W,YE L,et al. IL-17 stimulates neutrophils to release S100A8/A9 to promote lung epithelial cell apoptosis in Mycoplasma pneumoniae-induced pneumonia in children[J]. Biomed Pharmacother,2021,143(5):1121-1130.

[17] WANG T,DU G,WANG D. The S100 protein family in lung cancer[J]. Clin Chim Acta,2021,520(8):67-70.

[18] YAO Z,ZHANG B,NIU G,et al. Neutrophil infiltration characterized by upregulation of S100A8, S100A9, S100A12 and CXCR2 is associated with the Co-occurrence of crohn's disease and peripheral artery disease[J]. Front Immunol,2022,13(6):8966-8975.

[19] SCHENTEN V,PLANÇON S,JUNG N,et al. Secretion of the phosphorylated form of S100A9 from neutrophils is essential for the proinflammatory functions of extracellular S100A8/A9 [J]. Front Immunol,2018,9(5):447-453.

[20] SINGH P,ALI S A. Multifunctional role of S100 protein family in the immune system:an update[J]. Cells,2022,11(15):2274-2281.

[21] COLICCHIA M,SCHROTTMAIER W C,PERRELLA G,et al. S100A8/A9 drives the formation of procoagulant platelets through GPIbα[J]. Blood,2022,140(24):2626-2643.

(收稿日期:2023-05-10 修回日期:2023-10-12)

(上接第 3009 页)

[9] LI X L,LIU Y,LIU M,et al. Early premature infant oral motor intervention improved oral feeding and prognosis by promoting neurodevelopment [J]. Am J Perinatol,2020,37(6):626-632.

[10] SANDOVAL-KARAMIAN A G,MERCIMEK-ANDREWS S,MOHAMMAD K,et al. Neonatal encephalopathy:etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Semin Fetal Neonatal Med,2021,26(5):101272.

[11] ERDI-KRAUSZ G,ROCHA R,BROWN A,et al. Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: motor impairment beyond cerebral palsy[J]. Eur J Paediatr Neurol,2021,35(1):74-81.

[12] VICTOR S,ROCHA-FERREIRA E,RAHIM A,et al. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Eur J Pediatr,2022,181(3):875-887.

[13] LEE B L,GLASS H C. Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Clin Exp Pediatr,2021,64(12):608-618.

[14] DORSTYN L,HACKETT-JONES E,NIKOLIC A,et al. Transcriptome profiling of caspase-2 deficient EμMyc and Th-MYCN mouse tumors identifies distinct putative roles for caspase-2 in neuronal differentiation and immune signaling[J]. Cell Death Dis,2019,10(2):56-71.

[15] ZHANG R,ZHOU W,YU Z,et al. miR-1247-3p mediates apoptosis of cerebral neurons by targeting caspase-2 in stroke[J]. Brain Res,2019,1714(1):18-26.

[16] LUO H,YE G,LIU Y,et al. miR-150-3p enhances neuroprotective effects of neural stem cell exosomes after hypoxic-ischemic brain injury by targeting CASP2[J]. Neurosci Lett,2022,779(1):136635.

[17] 田先雨,周平,王小琴,等. 血清 tau 蛋白,NGF,BNP 在缺血缺氧性脑病患儿中的表达及与神经系统发育的相关性[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(2):183-187.

[18] SINGH G,LIU P,YAO K R,et al. Caspase-2 inhibitor blocks tau truncation and restores excitatory neurotransmission in neurons modeling FTDP-17 tauopathy [J]. ACS Chem Neurosci,2022,13(10):1549-1557.

[19] LIU P,SMITH B R,HUANG E S,et al. A soluble truncated tau species related to cognitive dysfunction and caspase-2 is elevated in the brain of Huntington's disease patients[J]. Acta Neuropathol Commun,2019,7(1):111-125.

[20] 傅启义,蔡浩,陈若红,等. 血清 BDNF、VitB12、Tau 蛋白水平与缺氧缺血性脑病早产儿脑神经发育的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(6):969-972.

(收稿日期:2023-06-11 修回日期:2023-10-11)