

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.011

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200422.1249.018.html\(2020-04-22\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200422.1249.018.html(2020-04-22))

MPP 患儿血清中 Gal-3 和 IL-35 水平及其临床意义*

鲁珊珊¹, 韩春芳², 肖夏夏², 任丽芳¹, 孙中厚^{2△}

(1. 潍坊医学院, 山东潍坊 261000; 2. 山东省潍坊市人民医院儿科 261000)

[摘要] **目的** 探讨肺炎支原体肺炎(MPP)患儿血清中白细胞介素-35(IL-35)及半乳糖凝集素-3(Gal-3)的水平及其临床意义。**方法** 选取2019年2—8月在潍坊市人民医院儿科住院诊断为MPP患儿78例为MPP组(其中轻症组40例,重症组38例),选取同期健康儿童22例为对照组。检测各组血清中IL-35、Gal-3、D-二聚体(D-D)、红细胞沉降率(ESR)水平,并进行相关性分析。**结果** 重症组、轻症组患儿血清中IL-35水平分别为(14.57±5.91)pg/mL、(19.23±5.22)pg/mL,均低于对照组(21.71±4.63)pg/mL($P<0.05$),且重症组IL-35水平低于轻症组($P<0.05$)。重症组、轻症组患儿血清中Gal-3分别为(42.02±10.88)pg/mL和(23.15±4.83)pg/mL,均高于对照组(9.81±3.31)pg/mL($P<0.05$),且重症组Gal-3水平高于轻症组($P<0.05$)。MPP患儿血清中IL-35与Gal-3、D-D、ESR水平呈负相关($P<0.01$),Gal-3与D-D、ESR水平呈正相关($P<0.01$)。**结论** MPP患儿Gal-3高表达、IL-35低表达可反映病情轻重。

[关键词] 肺炎支原体;肺炎;半乳糖凝集素类;白细胞介素类;儿童**[中图分类号]** R725.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)11-1766-03

Levels of Gal-3 and IL-35 in pediatric patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia and their clinical significances*

LU Shanshan¹, HAN Chunfang², XIAO Xiaxia², REN Lifang¹, SUN Zhonghou^{2△}

(1. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China; 2. Department of Pediatrics, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the levels of serum interleukin-35 (IL-35) and galectostin-3 (Gal-3) in pediatric patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) and their clinical significances. **Methods** A total of 78 children with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) diagnosed in the department of pediatrics, Weifang people's hospital from February to August 2019 were selected as the MPP group (40 mild cases, 38 severe cases) and 22 healthy children were selected as the control group. The levels of serum IL-35, Gal-3, D-Dimer (D-D) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in each group were detected and the correlation among them was analyzed. **Results** The levels of serum IL-35 in the severe group [(14.57±5.91) pg/mL] and the mild group [(19.23±5.22) pg/mL] were lower than those in the control group [(21.71±4.63) pg/mL] ($P<0.05$). The levels of IL-35 in the severe group were lower than those in the mild group ($P<0.05$). The level of serum Gal-3 in the severe group [(42.02±10.88) pg/mL] and the mild group [(23.15±4.83) pg/mL] were significantly higher than those in the control group [(9.81±3.31) pg/mL] ($P<0.05$). The level of serum Gal-3 in the severe group were higher than those in the mild group ($P<0.05$). Level of serum IL-35 were negatively correlated with the levels of Gal-3, D-D and ESR ($P<0.01$) in MPP children. **Conclusion** High expression of Gal-3 and low expression of IL-35 in mycoplasma pneumoniae pneumonia children can reflect severity of the disease.

[Key words] mycoplasma pneumoniae; pneumonia; galectins; interleukins; children

肺炎支原体(MP)是儿童社区获得性肺炎的常见病原体。近年来,全世界感染MP的儿童逐年增加,呈低龄化趋势^[1]。MP除了能引起呼吸系统感染外,还可引起消化、神经、心血管等多个系统损害,由于MP

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2010HL028);潍坊市卫生健康委员会科研项目(wfwsjk_2019_193)。 作者简介:鲁珊珊(1993—),在读硕士,主要从事小儿呼吸与危重病研究。 △ 通信作者, E-mail: szh65@sina.com。

表 1 各组血清中 IL-35、Gal-3、D-D 及 ESR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	重症组($n=38$)	轻症组($n=40$)	对照组($n=22$)	F	P
IL-35(pg/mL)	14.57±5.91	19.23±5.22	21.71±4.63	17.15	<0.01
Gal-3(pg/mL)	42.02±10.88	23.15±4.83	9.81±3.31	135.50	<0.01
D-D(μ g/mL)	1 322.11±315.89	325.23±81.48	186.64±23.84	318.85	<0.01
ESR(mm/h)	52.89±8.11	27.17±6.33	10.77±3.81	307.51	<0.01

感染病程长,肺部体征不明显,尤其以大叶性肺炎为主要表现的肺炎支原体肺炎(MPP)临床表现症状重,甚至可引起全身炎症反应综合征及心功能不全等肺外并发症,且大叶性肺炎有逐年增多趋势^[2],因此对于 MPP 早期识别显得尤为重要。MPP 的发病机制尚不完全明确,免疫紊乱引起细胞因子爆发是造成 MPP 的主要因素。半乳糖凝集素-3(Gal-3)也称半乳糖结合蛋白-3,是半乳糖凝集素家族的重要成员之一,具有参与炎症反应、调节细胞生长、抗凋亡和介导细胞黏附等多种生物学功能^[3]。白细胞介素-35(IL-35)由调节性 T 细胞(Treg 细胞)分泌,是 Treg 发挥免疫负调控的主要细胞因子^[4]。目前关于 IL-35、Gal-3 与 MPP 相关报道较少,本研究检测 MPP 患儿血清 Gal-3、IL-35、D-二聚体(D-D)、红细胞沉降率(ESR)的水平变化并分析其相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2—8 月在潍坊市人民医院儿科住院诊断为 MPP 患儿 78 例为 MPP 组,年龄 3~10 岁,平均(5.23±2.61)岁,男 41 例,女 37 例;轻症组 40 例,重症组 38 例。选择同期健康儿童 22 例作为对照组,年龄 3~12 岁,平均(5.78±2.89)岁,男 10 例,女 12 例。MPP 患儿均符合《诸福棠实用儿科学》中 MPP 的诊断标准^[5],其中重症患儿参照 2019 年修订的《儿童社区获得性肺炎管理指南》诊断标准^[6]。排除标准:(1)既往有反复呼吸道感染,支气管哮喘、肺结核等慢性肺病;(2)患有先天性心脏病及免疫功能缺陷等疾病;(3)近期口服阿司匹林、双嘧达莫等抗凝药物。本研究经医院伦理委员会审核,患儿家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与处理

MPP 患儿住院后于次日晨、健康儿童于就诊时空腹抽取静脉血 5.5 mL,取 2.0 mL 室温放置 10~20 min 自然凝固,以 3 000 r/min 离心 20 min 分离血清,后置于-80 °C 冰箱冻存备检,余 3.5 mL 送至检验科备检。

1.2.2 观察指标

采用 ELISA 法检测各组血清中 IL-35 及 Gal-3 的水平,ELISA 试剂盒购于上海将来实业股份有限公司,其步骤严格按照说明书执行。1.8 mL 血标本用

枸橼酸钠抗凝,3 000 r/min 离心 8 min 后去血小板,CP3000 型自动血凝仪(积水医疗株式会社)测定 D-D 水平;SD1000 型自动血沉仪(北京赛科希德科技股份有限公司)测定 1.6 mL 血标本中 ESR 水平,其步骤严格按照说明书执行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD-*t* 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清中 IL-35、Gal-3、D-D、ESR 水平比较

重症组、轻症组患儿血清中 IL-35 水平低于对照组($P < 0.05$),Gal-3、D-D、ESR 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。重症组患儿血清中 IL-35 水平低于轻症组($P < 0.05$),Gal-3、D-D、ESR 水平明显高于轻症组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 相关性分析

MPP 患儿血清中 IL-35 与 Gal-3、D-D、ESR 水平呈负相关($r = -0.391$ 、 -0.512 、 -0.479 , $P < 0.001$),Gal-3 与 D-D、ESR 水平呈正相关($r = 0.749$ 、 0.849 , $P < 0.001$),见表 2。

表 2 血清中 IL-35、Gal-3、D-D、ESR 的相关分析

项目	IL-35		Gal-3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-35	—	—	-0.391	<0.001
Gal-3	-0.391	<0.001	—	—
D-D	-0.512	<0.001	0.749	<0.001
ESR	-0.479	<0.001	0.849	<0.001

—:无数据。

3 讨论

MPP 的发病机制尚未完全明确,目前倾向于 MP 直接侵袭、毒素作用及炎症因子释放、免疫损伤等的共同介导。其中炎症因子失衡是引起免疫损伤的关键因素。

既往研究表明^[7-8],MP 感染以 Th17 细胞功能亢进及 Treg 细胞功能抑制为特点而导致 Th17/Treg 免疫失衡,Th17 细胞主要是通过分泌 IL-17 等细胞因子来发挥促炎效应,Treg 细胞通过分泌 IL-10、转化生

长因子- β (TGF- β)等抑制性细胞因子发挥免疫抑制作用。Gal-3 作为多功能蛋白质广泛表达于多种炎症细胞,在免疫细胞转运、激活和释放炎症因子的过程中起着至关重要的作用,可作为黏附因子在促进中性粒细胞向炎症肺泡募集中起关键作用,它参与肺炎链球菌肺炎、支气管哮喘、结肠癌、心力衰竭等多种疾病的发病过程。有研究报道^[9-10],在过敏性哮喘小鼠模型中发现 Gal-3 作为关键调节因子通过中性粒细胞募集促进 IL-17 分泌,在自身免疫性胆管炎小鼠模型中也发现 Gal-3 可增加 IL-17 的合成,减少 IL-10 的生成。由此认为, Gal-3 可作为强大的促炎因子反映 Th17 细胞的功能。本研究发现,重症组患儿 Gal-3 水平明显高于轻症组及对照组,赵茜叶等^[11]也有类似报道,提示 Gal-3 参与了 MPP 的发病过程,并提示与病情严重程度相关,可预测病情的发展程度。IL-35 属于 IL-12 家族^[12],既往证实在 I 型糖尿病、风湿性疾病、免疫性肝炎等多种调控中扮演重要角色,它是至今发现的唯一一个由 Treg 细胞分泌且具有限制机体过度免疫应答作用的细胞因子,能够上调 γ -干扰素(IFN- γ),抑制 TGF- β 诱导的 Th17 细胞的分化,因此可认为 IL-35 反映 Treg 细胞功能。本研究发现,重症组患儿血清中 IL-35 水平明显低于轻症组及对照组,提示重症 MPP 患儿抗炎因子分泌减少,免疫抑制减弱,肺内炎症损伤及肺外并发症明显,未来可通过增加体内 IL-35 水平增强免疫功能,为 MPP 的免疫治疗提供理论依据。

本研究还发现,重症患儿 ESR、D-D 水平明显高于轻症组,这与国内外研究结果相一致^[13-14]。顾海燕等^[14]人认为,急性炎症时 C 反应蛋白、转铁蛋白、纤维蛋白原等炎性反应趋化物的增多可导致红细胞聚集,使 ESR 加快。MPP 病情严重时,局部出现缺氧、缺血和酸中毒,以及病原体毒素的直接侵犯,使血管内皮细胞发生损伤,导致胶原暴露,激活凝血系统,形成高凝状态,从而形成微血栓,使血液中 D-D 升高。既往研究已表明,ESR 及 D-D 的水平可反映 MPP 的病情严重程度^[13-14]。本研究相关分析显示,MPP 患儿血清 IL-35 与 Gal-3、D-D、ESR 水平呈负相关, Gal-3 与 D-D、ESR 水平呈正相关,进一步提示 Gal-3、IL-35 参与了 MPP 的发病过程,且与疾病严重程度相关。Gal-3 及 IL-35 参与 MPP 发病机制可能为 Gal-3 促进 Th17 细胞表达 IL-17 等效应因子,使机体产生促炎因子增多,进而放大炎性反应,由此推论,MPP 中 Gal-3 的升高及 IL-35 水平的降低导致 Th17/Treg 免疫失衡,可能由于 Notch 信号通路调节 Th17 细胞和 Treg 细胞的分化及细胞因子的分泌。LI 等^[15]研究发现支气管哮喘患儿存在外周血 Th17/Treg 细胞表达异常,这一变化伴随着 Notch1 的过表达,提示过敏性哮喘患儿 Th17/Treg 调节异常与 Notch 表达升高有关,但国内外关于 MPP 中 Th17/Treg 免疫失衡的内在信号通路暂无相关报道,需要进一步研究证

实。国外研究称 MP 抗原的免疫反应儿童较成人更强烈^[16],因此儿童 MPP 不仅需要抗 MP 治疗,还应注重免疫紊乱的治疗,这将是今后努力的方向。

综上所述, Gal-3 及 IL-35 分别可作为促炎因子及抗炎因子参与 MPP 发生、发展过程,且与病情轻重有关。

参考文献

- [1] QIU L, WANG L, TAN L, et al. Molecular characterization of genomic DNA in *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from serious mycoplasma pneumonia cases in 2016, Yunnan, China [J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 58: 125-134.
- [2] 张晗, 尚云晓. 重症肺炎支原体肺炎早期识别 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(3): 176-179.
- [3] DE OLIVEIRA F L, GATTO M, BASSI N, et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240: 1019-1028.
- [4] CHATURVEDI V, COLLISON L W, GUY C S, et al. Cutting edge: Human regulatory T cells require IL-35 to mediate suppression and infectious tolerance [J]. *J Immunol*, 2011, 186(12): 6661-6666.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1204-1205.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 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.
- [7] GUO H, HE Z, LI M, et al. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(3): 162-166.
- [8] 杜许芳, 周炯英. Th17/Treg 失衡在肺炎支原体肺炎患儿中的作用及其机制 [J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(12): 2017-2021.
- [9] ARSENIJEVIC A, MILOVANOVIC J, STOJANOVIC B, et al. Gal-3 deficiency suppresses inflammasome activation and IL-17 driven autoimmune cholangitis in mice [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1309.
- [10] MAMMEN M J, SANDS M F, ABOU-JAOUDE E, et al. Role of Galectin-3 in the pathophysiology underlying allergic lung inflammation in a tissue inhibitor of metalloproteinases 1 knock-out model of murine asthma [J]. *Immunology*, 2018, 153(3): 387-396. (下转第 1773 页)

- [3] 彭建宏,潘志忠. 直肠癌术前放化疗的研究热点及进展[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(6):612-616.
- [4] 李征,米登海,曹农,等. 同步及序贯放化疗治疗直肠癌有效性和安全性的系统评价[J]. 中国全科医学,2015,18(32):3952-3958.
- [5] 申丽君,章真. 局部进展期直肠癌的放疗规范及其进展[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(6):618-620.
- [6] 姚宏伟,吴鸿伟,刘荫华. 从传统“群体化”诊治到精准“个体化”医疗:AJCC 第八版结直肠癌分期系统更新解读[J]. 中华外科杂志,2017,55(1):24-27.
- [7] WIEGERT E V M, PADILHA P C, PERES W A. Performance of Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) in patients with advanced cancer in palliative care[J]. Nutr Clin Pract,2017,32(5):675-681.
- [8] 苏晓聪. 微信群联合认知行为干预对宫颈癌患者自护能力及自我效能感的影响[J]. 护理实践与研究,2017,14(1):71-72.
- [9] LIEGL G, PETERSEN M A, GROENVOLD M, et al. Establishing the European Norm for the health-related quality of life domains of the computer-adaptive test EORTC CAT Core[J]. Eur J Cancer,2018,107(11):133-141.
- [10] FINCK C, BARRADAS S, ZENGER M, et al. Quality of life in breast cancer patients: Associations with optimism and social support Int[J]. J Clin Health Psychol,2018,18(1):27-34.
- [11] GLIMELISU B, TIRET E, CERVANTES A, et al. Rectal cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up[J]. Ann Oncol,2013,24(Suppl 6):81-88.
- [12] MA B, GAO P, SONG Y X, et al. Short-course radiotherapy in neoadjuvant treatment for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Colorectal Cancer,2018,17(4):320-330.
- [13] 李燕,齐大亮,刘芳,等. 全程精细化营养管理方案对降低食管癌术后并发症的临床研究[J]. 天津护理,2017,25(2):115-117.
- [14] 岳涛,段劲峰,王小平,等. 全程营养管理模式对脑卒中患者早期康复的影响[J]. 中国医药导报,2014,22(1):115-117,124.
- [15] 刘力婕,武雪亮,王玉佳,等. 主观全面评估营养筛查对结肠癌术后并发症的预测[J]. 实用医学杂志,2018,34(25):2560-2563.
- [16] 叶向红,袁倩雯,董露,等. 胃肠道肿瘤术后辅助化疗病人营养不良现状调查与分析[J]. 肠外与肠内营养,2017,24(6):336-340.
- [17] 李缨,钱红娟,黄芸,等. 全程营养管理对肿瘤患者化疗前后营养变化的影响[J]. 中国医师进修杂志,2018,41(10):901-904.
- [18] 赵珺,王小平,银许宏,等. 全程营养支持在食管癌术后疲劳综合征营养管理中的应用效果分析[J]. 中国医药导报,2015,12(1):82-85.

(收稿日期:2019-12-28 修回日期:2020-03-11)

(上接第 1768 页)

- [11] 赵茜叶,侍苏杰,孙大权,等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中半乳凝素-3 水平与细胞免疫的相关性[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(2):150-154.
- [12] ZHANG J, ZHANG Y, WANG Q, et al. Interleukin-35 in immune-related diseases: protection or destruction[J]. Immunology,2019,157(1):13-20.
- [13] JIN X, ZHU Y, ZHANG Y, et al. Assessment of levels of D-dimer and interferon- γ in pediatric patients with pneumonia and its clinical implication[J]. Exp Ther Med,2018,16(6):5025-5030.
- [14] 顾海燕,王全,赵德育. D 二聚体与肺炎支原体肺炎严重程度相关性分析[J]. 中国实用儿科杂志,2016,31(9):694-697.
- [15] LI C, SHENG A, JIA X, et al. Th17/Treg dysregulation in allergic asthmatic children is associated with elevated notch expression [J]. J Asthma,2018,55(1):1-7.
- [16] SARAYA T, WATANABE T, TSUKAHARA Y, et al. The correlation between chest X-ray scores and the clinical findings in children and adults with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Intern Med,2017,56(21):2845-2849.

(收稿日期:2019-11-08 修回日期:2020-03-19)