

# 支气管肺泡灌洗液中细胞分类及炎症因子水平与 MPP 合并气道黏液栓患儿预后的关联性分析

杨丽微, 仇有喜, 杨松

基金项目: 黑龙江省医药卫生科研课题(编号:2020-572)

作者单位: 154000 黑龙江,佳木斯中心医院儿科(杨丽微),肛肠科(仇有喜); 154000 黑龙江,佳木斯大学附属第一医院儿科(杨松)

作者简介: 杨丽微,医学硕士,主治医师,研究方向:儿童呼吸系统疾病的诊治。E-mail: yangliwei202@163.com

**[摘要]** **目的** 分析支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞分类及炎症因子水平与肺炎支原体肺炎(MPP)合并气道黏液栓患儿预后的关联性。**方法** 选择2018年2月至2022年2月于佳木斯中心医院接受支气管肺泡灌洗术的168例MPP患儿的临床资料,根据支气管镜下查出气道黏液栓存在情况,将其分为MPP合并气道黏液栓组(78例)和单纯MPP组(90例)。根据病程2个月时影像学复查结果,将MPP合并气道黏液栓患儿分为肺炎吸收缓慢组(35例)和肺炎完全吸收组(43例)。应用瑞氏-吉姆萨染色法测定BALF中各细胞分类水平。应用酶联免疫吸附试验检测BALF中白介素(IL)-2、IL-4、IL-8、IL-10水平。采用多因素logistic回归分析MPP合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的影响因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对MPP合并气道黏液栓患儿预后的预测价值。**结果** MPP合并气道黏液栓组BALF巨噬细胞百分比、IL-4、IL-10水平低于单纯MPP组,BALF中性粒细胞百分比、IL-2、IL-8水平高于单纯MPP组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素logistic回归分析结果显示,较长的发热时间、较高的BALF中性粒细胞百分比是促进MPP合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的独立危险因素( $P < 0.05$ );较高的BALF巨噬细胞百分比是抑制肺炎吸收缓慢的保护因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,联合发热时间、BALF巨噬细胞百分比、BALF中性粒细胞百分比可有效预测MPP合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的发生情况( $P < 0.05$ ),其灵敏度和特异度分别为89.00%、75.00%。**结论** 联合发热时间、BALF巨噬细胞百分比、BALF中性粒细胞百分比可有效预测MPP合并气道黏液栓患儿的预后,指导临床治疗。

**[关键词]** 肺炎支原体肺炎; 黏液栓; 支气管肺泡灌洗液; 炎症因子; 预后; 儿童

**[中图分类号]** R 725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)10-1065-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.16

## Analysis on the correlation of cell classification and inflammatory factor levels in bronchoalveolar lavage fluid with the prognosis of pediatric patients suffering from MPP complicated with airway mucus plugs YANG Li-wei, QIU You-xi, YANG Song. Department of Pediatrics, Jiamusi Central Hospital, Heilongjiang 154000, China

YANG Li-wei, QIU You-xi, YANG Song. Department of Pediatrics, Jiamusi Central Hospital, Heilongjiang 154000, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the correlation of cell classification and inflammatory factor levels in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) with the prognosis of pediatric patients suffering from Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) complicated with airway mucus plugs. **Methods** The clinical data of 168 pediatric patients with MPP who received bronchoalveolar lavage in Jiamusi Central Hospital from February 2018 to February 2022 were selected. According to whether the presence of airway mucus plugs was detected under bronchoscopy, the pediatric patients were divided into MPP complicated with airway mucus plug group (78 cases) and simple MPP group (90 cases). According to the results of imaging reexamination after 2 months of disease course, the patients in the MPP complicated with airway mucus plug group were divided into slowly resolving pneumonia group (35 cases) and completely resolving pneumonia group (43 cases). The level of cell classification in BALF was determined by Rayleigh Giemsa staining method. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of interleukin (IL)-2, IL-4, IL-8, and IL-10 in BALF. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of slowly resolving pneumonia in the pediatric patients suffering from MPP complicated with airway mucus plugs. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze

the predictive value of each index for the pediatric patients suffering from MPP complicated with airway mucus plugs.

**Results** The percentage of macrophages, IL-4 and IL-10 levels in BALF in the MPP complicated with airway mucus plug group were lower than those in the simple MPP group, while the percentage of neutrophils, IL-2 and IL-8 levels in BALF in the MPP complicated with airway mucus plug group were higher than those in the simple MPP group, and the differences were significant ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate logistic regression analysis showed that longer duration of fever and higher percentage of neutrophils in BALF were independent risk factors for slowly resolving pneumonia in the pediatric patients suffering from MPP complicated with airway mucus plugs ( $P < 0.05$ ), and higher percentage of macrophages in BALF was a protective factor against slowly resolving pneumonia ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the combination of the duration of fever, percentage of macrophages in BALF and percentage of neutrophils in BALF could effectively predict the occurrence of slowly resolving pneumonia in the pediatric patients suffering from MPP complicated with airway mucus plugs ( $P < 0.05$ ), and the sensitivity and specificity were 89.00% and 75.00%, respectively. **Conclusion** The combination of the duration of fever, percentage of macrophages in BALF and percentage of neutrophils in BALF can effectively predict the prognosis of the pediatric patients suffering from MPP complicated with airway mucus plugs and guide clinical treatments for them.

[**Key words**] Mycoplasma pneumoniae pneumonia(MPP); Mucus plug; Bronchoalveolar lavage fluid(BALF); Inflammatory factor; Prognosis; Children

肺炎支原体肺炎(Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)是儿童常见的社区获得性肺炎<sup>[1]</sup>。气道黏液栓是支气管黏膜炎症、坏死及黏液大量异常分泌,黏液积聚阻塞支气管,是导致难治性及重症 MPP 发生的重要因素<sup>[2]</sup>。MPP 合并气道黏液栓患儿可遗留支气管扩张、肺不张及塑形性支气管炎等症状,导致患儿不良预后<sup>[3]</sup>。目前,纤维支气管镜下肺泡灌洗已成为治疗 MPP 合并气道黏液栓的重要介入治疗方法,有利于解除气道阻塞,减少后遗症的发生<sup>[4]</sup>。但目前影响 MPP 合并气道黏液栓患儿介入治疗疗效的因素尚不清楚。支气管肺泡灌洗能够获得下呼吸道和肺泡上皮表面的液体,通过检测支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中的免疫细胞及炎症细胞,有助于肺部疾病的诊断及疗效评估<sup>[5]</sup>。肺泡巨噬细胞是对呼吸道黏液阻塞后发生反应的关键防御细胞,其通过感知并响应高浓度黏液及黏液中的外源性或内源性炎症刺激,分泌白介素(interleukin, IL)-2 等炎症因子,参与气道黏液的清除,与 MPP 的发生、发展密切相关<sup>[6]</sup>。有研究表明,MPP 感染时中性粒细胞聚集和过度激活,其通过促进肺组织氧化应激损伤,加重 MPP 感染程度<sup>[7]</sup>。本研究通过分析 MPP 合并气道黏液栓患儿 BALF 中各细胞分类及炎症因子的表达,探讨各指标对 MPP 合并气道黏液栓患儿的预后评估价值。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2018 年 2 月至 2022 年 2 月于佳木斯中心医院接受支气管肺泡灌洗术的 168 例 MPP 患儿的临床资料,根据支气管镜下查出气道黏液栓存在情况,将其分为 MPP 合并气道黏液栓组(78 例)

和单纯 MPP 组(90 例)。纳入标准:(1)年龄 1~14 岁;(2)根据临床、影像学表现及血清肺炎支原体(Mycoplasma pneumoniae, MP)-IgM 滴度  $\geq 1:160$  和(或)MP-DNA 阳性,符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》<sup>[8]</sup>中关于 MPP 的诊断标准;(3)患儿入院后均经大环内酯类抗生素治疗 5~7 d,临床症状、体征及影像学检查无明显改善,行纤维支气管镜检查及肺泡灌洗术治疗,符合《中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018 年版)》<sup>[9]</sup>中关于支气管镜检查及肺泡灌洗术的适应证;(4)临床资料完整。排除标准:(1)入院前 3 个月内有抗生素使用史;(2)合并其他病原微生物感染,如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌及肺结核等;(3)伴有气道狭窄、哮喘急性发作等疾病;(4)合并先天性心脏病、支气管肺发育不良及遗传代谢病等。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究经佳木斯中心医院医学伦理委员会批准(批号:M20170034),患儿监护人知情同意。

表 1 两组一般资料比较 [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

组别	例数	性别		年龄(岁)	体重(kg)	发热持续时间(d)
		男	女			
单纯 MPP 组	90	50(55.56)	40(44.44)	5.67 ± 2.14	13.56 ± 3.43	8.79 ± 2.38
MPP 合并气道黏液栓组	78	43(55.13)	35(44.87)	5.55 ± 2.07	13.23 ± 3.51	9.34 ± 2.27
$\chi^2$	-	0.003		0.368	0.615	1.526
$P$	-	0.956		0.713	0.539	0.129

**1.2 治疗方法** 患儿住院后均予以吸氧、雾化吸入及阿奇霉素治疗。注射用阿奇霉素(国药集团国瑞药业有限公司),治疗剂量 10 mg/(kg·d),1 次/d,连续

使用 5~7 d。对于重症及危重症患儿,常规予以地塞米松磷酸钠注射液(郑州卓峰制药厂)1 mg/(kg·d),1 次/d,连续使用 5~7 d。

**1.3 支气管镜检查及支气管肺泡灌洗** 入院后予注射用阿奇霉素治疗 5~7 d,临床症状、体征及影像学检查无明显改善,择手术日清晨使用柔性视频支气管镜(BF-3C30,日本 Olympus)进行支气管镜检查,术前禁饮食 6 h。根据患儿年龄选择适宜的支气管镜型号,采用边麻醉边进气管的局部麻醉方法<sup>[10]</sup>。观察气管、各级支气管病变。(1)MPP 合并气道黏液栓镜下表现为 1 个及以上肺段支气管腔内有黏稠分泌物阻塞管腔,不易吸出,部分需要借助异物钳或细胞刷清除。(2)单纯 MPP 镜下只表现为黏膜充血水肿、黏膜粗糙、黏膜糜烂、滤泡增生、少许分泌物。采集分泌物进行细菌培养和药敏试验。当观察到气道黏液栓阻塞时,用细胞刷将黏液栓清除,结合胸部 CT 或 X 线片,用 37℃ 生理盐水对相应部位进行支气管肺段灌洗,体重 ≤20 kg 者灌洗量为 1 ml/(kg·次), >20 kg 者灌洗量为 2 ml/(kg·次),连续灌洗 3 次,负压(10 mmHg)抽吸 BALF 进行检测。

**1.4 BALF 细胞分类计数方法** 采用改良 BALF 细胞分类计数制片和瑞氏-吉姆萨染色法<sup>[11]</sup>。当支气管镜到达靶支气管后,经工作孔道注入 37℃ 生理盐水,1~2 ml/(kg·次),总量 ≤10 ml/次,再以负压 100~200 mmHg 吸引获取 BALF 标本,灌洗液回收率 ≥40%。取 BALF 标本经一次性痰液过滤器过滤后,4℃ 条件下以 1 500 r/min 离心 5 min,弃上清,用生理盐水调整细胞浓度为每低倍镜视野 15~20 个细胞。向细胞离心装置中加入 200 μl 细胞悬液,800 r/min 离心 4 min,玻片自然晾干 30 min 后采用自动化瑞氏-吉姆萨染色法染色 20 min,试剂盒购自上海沪震实业公司。烘干后采用奥林巴斯 CX31 光学显微镜进行镜检,计数 200 个细胞,并进行细胞分类计数。计算巨噬细胞、中性粒细胞及淋巴细胞数目的百分比。

表 2 两组 BALF 中各细胞分类及炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	巨噬细胞 百分比(%)	中性粒细胞 百分比(%)	淋巴细胞 百分比(%)	IL-2 (ng/L)	IL-4 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
单纯 MPP 组	90	33.17 ± 6.25	56.89 ± 9.15	8.54 ± 5.98	8.21 ± 1.24	9.37 ± 1.10	14.90 ± 3.33	6.79 ± 1.13
MPP 合并气道黏液栓组	78	26.54 ± 5.98	64.48 ± 9.37	8.92 ± 5.71	9.71 ± 1.35	5.57 ± 0.98	17.95 ± 2.25	3.49 ± 0.65
<i>t</i>	-	6.996	5.303	0.419	7.504	23.483	6.846	22.732
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001	0.675	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 MPP 合并气道黏液栓组 BALF 巨噬细胞、中性粒细胞百分比与炎症因子水平的相关性分析结果** MPP

**1.5 BALF 炎症因子检测** 采用酶联免疫吸附试验进行检测。取 BALF 标本,4℃ 条件下以 2 000 r/min 离心 10 min,取上清进行检测。实验步骤严格按照试剂盒说明书进行,应用酶标仪(美国赛默飞公司)检测各孔 450 nm 处的吸光度值,计算 IL-2、IL-4、IL-8、IL-10 浓度。所用试剂盒购自上海酶联公司。

**1.6 临床资料收集** 通过医院电子病历系统收集研究对象的性别、年龄、体重、发热时间等一般资料。收集入院后第 1 天实验室检查指标,包括血红蛋白、C 反应蛋白、血小板数目、外周血白细胞数目、外周血中性粒细胞百分比、外周血淋巴细胞百分比、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶水平以及血清 MP-IgM 抗体滴度。MP-IgM 抗体滴度采用被动颗粒凝集法测定,所用试剂盒购自日本 FUJIREBIO 株式会社。

**1.7 随访** 对 MPP 合并气道黏液栓组进行随访,于患者病程 2 个月时嘱其至门诊复查胸部 X 线片等,根据肺部炎症吸收情况,分为肺炎吸收缓慢组(35 例)和肺炎完全吸收组(43 例)<sup>[12]</sup>。

**1.8 统计学方法** 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验。计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归分析 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析研究指标对 MPP 合并气道黏液栓患儿预后的预测效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组 BALF 中各细胞分类及炎症因子水平比较** MPP 合并气道黏液栓组 BALF 巨噬细胞百分比、IL-4、IL-10 水平低于单纯 MPP 组,BALF 中性粒细胞百分比、IL-2、IL-8 水平高于单纯 MPP 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

合并气道黏液栓组 BALF 巨噬细胞百分比与 IL-4、IL-10 水平呈正相关(*P* < 0.05),与 IL-2、IL-8 水平呈

负相关( $P < 0.05$ );中性粒细胞百分比与 IL-4、IL-10 水平呈负相关( $P < 0.05$ ),与 IL-2、IL-8 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 MPP 合并气道黏液栓患儿预后与临床特征的关联性分析结果** 对于 MPP 合并气道黏液栓患儿,肺炎吸收缓慢组发热时间、BALF 中性粒细胞百分比高于肺炎完全吸收组,BALF 巨噬细胞百分比低于肺炎完全吸收组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 MPP 合并气道黏液栓患儿预后与临床特征的关联性分析结果 [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

组别	例数	性别		年龄(岁)	体重(kg)	发热时间(d)	血红蛋白(g/L)	外周血白细胞数目( $\times 10^9/L$ )
		男	女					
肺炎完全吸收组	43	23(53.49)	20(46.51)	5.13 $\pm$ 2.14	13.01 $\pm$ 3.46	8.35 $\pm$ 2.04	121.60 $\pm$ 9.77	12.32 $\pm$ 2.17
肺炎吸收缓慢组	35	20(57.14)	15(42.86)	6.06 $\pm$ 2.05	13.50 $\pm$ 3.57	10.56 $\pm$ 3.15	122.41 $\pm$ 10.35	12.67 $\pm$ 2.26
$t/\chi^2$	-	0.104		1.945	0.613	3.740	0.355	0.695
$P$	-	0.747		0.055	0.542	<0.001	0.724	0.489

组别	例数	外周血中性粒细胞百分比(%)	外周血淋巴细胞百分比(%)	血小板( $\times 10^9/L$ )	C 反应蛋白(mg/L)	谷丙转氨酶(U/L)	谷草转氨酶(U/L)	乳酸脱氢酶(U/L)
肺炎完全吸收组	43	68.59 $\pm$ 8.36	25.11 $\pm$ 6.43	262.88 $\pm$ 36.70	37.62 $\pm$ 7.43	21.04 $\pm$ 3.75	30.62 $\pm$ 3.19	295.14 $\pm$ 98.30
肺炎吸收缓慢组	35	71.69 $\pm$ 9.17	22.76 $\pm$ 6.25	251.51 $\pm$ 36.98	40.11 $\pm$ 6.44	22.21 $\pm$ 3.38	31.23 $\pm$ 4.05	303.22 $\pm$ 103.93
$t/\chi^2$	-	1.560	1.626	1.356	1.562	1.432	0.744	0.352
$P$	-	0.123	0.108	0.179	0.123	0.156	0.459	0.726

组别	例数	BALF 巨噬细胞百分比(%)	BALF 中性粒细胞百分比(%)	BALF 淋巴细胞百分比(%)	IL-2(ng/L)	IL-8(ng/L)	IL-4(ng/L)	IL-10(ng/L)
肺炎完全吸收组	43	29.77 $\pm$ 5.83	61.71 $\pm$ 9.30	8.70 $\pm$ 4.71	9.45 $\pm$ 1.30	17.78 $\pm$ 2.21	5.60 $\pm$ 0.95	3.58 $\pm$ 0.62
肺炎吸收缓慢组	35	22.57 $\pm$ 6.27	67.88 $\pm$ 10.06	9.19 $\pm$ 5.46	10.02 $\pm$ 1.44	18.15 $\pm$ 2.30	5.53 $\pm$ 1.03	3.38 $\pm$ 0.69
$t/\chi^2$	-	4.880	2.809	0.425	1.835	0.722	0.312	1.347
$P$	-	<0.001	0.006	0.672	0.070	0.472	0.756	0.182

**2.4 影响 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的多因素 logistic 回归分析结果** 以 MPP 合并气道黏液栓患儿病程 2 个月时肺炎吸收情况(肺炎吸收缓慢 = 1,肺炎完全吸收 = 0)为因变量,以发热时间、BALF 巨噬细胞百分比、BALF 中性粒细胞百分比为自变量纳入多因素 logistic 回归。分析结果显示,较长的发热时间、较高的 BALF 中性粒细胞百分比是促进 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的独立危险因素( $P < 0.05$ );较高的 BALF 巨噬细胞百分比是抑制肺炎吸收缓慢的保护因素( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.5 发热时间、BALF 巨噬细胞及中性粒细胞百分比预测 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的效能分析结果** ROC 曲线分析结果显示,发热时间、

表 3 MPP 合并气道黏液栓组 BALF 巨噬细胞、中性粒细胞百分比与炎症因子水平的相关性分析结果

指标	巨噬细胞百分比		中性粒细胞百分比	
	$r$	$P$	$r$	$P$
IL-4	0.657	<0.001	-0.578	<0.001
IL-10	0.701	<0.001	-0.612	<0.001
IL-2	-0.623	<0.001	0.554	<0.001
IL-8	-0.687	<0.001	0.601	<0.001

BALF 巨噬细胞百分比、BALF 中性粒细胞百分比均可有效预测 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的发生情况( $P < 0.05$ ),且三指标联合可进一步提高预测效能,灵敏度和特异度分别为 89.00%、75.00%。见表 6,图 1。

表 5 影响 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的多因素 logistic 回归分析结果

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR(95% CI)
发热时间	0.245	0.054	20.585	<0.001	1.278 (1.149 ~ 1.420)
BALF 巨噬细胞百分比	-0.239	0.067	12.725	<0.001	0.787 (0.691 ~ 0.898)
BALF 中性粒细胞百分比	0.298	0.111	7.208	<0.001	1.347 (1.084 ~ 1.675)

表 6 发热时间、BALF 巨噬细胞及中性粒细胞百分比预测 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的 ROC 曲线分析结果

指 标	AUC(95% CI)	P	约登指数	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
发热时间	0.763(0.711~0.802)	<0.001	0.436	11.0 d	60.60	87.60
BALF 巨噬细胞百分比	0.824(0.761~0.864)	<0.001	0.488	21.47%	65.40	83.40
BALF 中性粒细胞百分比	0.790(0.751~0.836)	<0.001	0.496	68.24%	68.60	81.00
三项联合	0.905(0.861~0.949)	<0.001	0.640	-	89.00	75.00

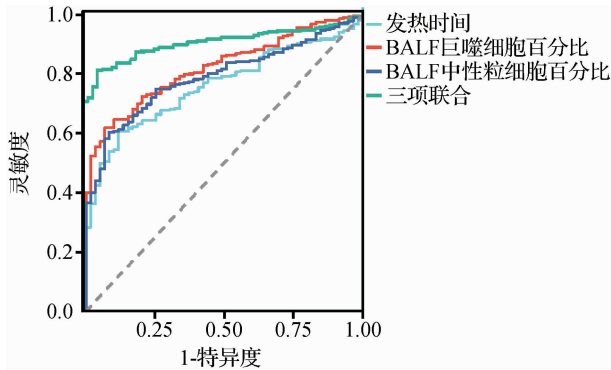


图 1 发热时间、BALF 巨噬细胞及中性粒细胞百分比预测 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的 ROC 曲线图

### 3 讨论

**3.1 气道黏液栓是支气管黏膜炎症、坏死及黏液分泌异常、黏液排除障碍引起气道内积聚,结块形成,其主要成分为黏液、巨噬细胞及中性粒细胞等。气道黏液栓若清除不及时,梗阻长期存在,管壁压力升高扩张,可导致支气管扩张、肺不张及闭塞性支气管炎,严重时危及患者生命。支气管镜检查及肺泡灌洗术对于清除气道黏液栓及继发性病变如阻塞性肺炎有较好的临床效果。但 MPP 合并气道黏液栓患儿支气管镜灌洗术后何时完全吸收及影响 MPP 合并气道黏液栓患儿预后的因素尚不清楚。因此有必要深入研究 MPP 合并气道黏液栓疾病机制,寻找能够评估预后的生物标志物,指导临床诊治。正常肺泡上皮细胞表面有一层肺上皮黏液层,具有维持肺泡表面张力及稳定性的作用。对 BALF 中各细胞分类及炎症因子进行测定分析,可能有助于 MPP 合并气道黏液栓患儿的预后评估。**

**3.2 肺泡巨噬细胞存在于肺上皮黏液层中,具有丰富的溶酶体及吞噬体,能吞噬清除细菌、灰尘等颗粒,活化淋巴细胞,是机体防御功能的第一道防线。在肺部支原体、细菌等微生物感染时,细菌代谢产物能够激活肺泡巨噬细胞,分泌大量炎症因子,巨噬细胞形成伪足,包裹致病菌形成吞噬体,在与溶酶体结合后,释放消化致病菌的氧化酶和水解酶,杀死病原菌<sup>[13]</sup>。本研究中,MPP 合并气道黏液栓患儿 BALF 巨噬细胞百分比显著减少,IL-4、IL-10 水平降低,而 IL-2、IL-8 水平升高,表明巨噬细胞减少及炎症因子平衡紊乱参**

与促进 MPP 合并气道黏液栓的疾病发生。有学者通过上皮钠通道 β 亚基 SCNN1B 转基因小鼠构建气道黏液栓模型,发现模型小鼠气道表面液体脱水,上皮细胞大量分泌黏蛋白,巨噬细胞大量凋亡、数目减少,气道中性粒细胞增多,促进肺部炎症的发展,气道大量黏液栓形成<sup>[5]</sup>。笔者分析认为,BALF 巨噬细胞百分比减少的原因与 Th1/Th2 型细胞因子平衡失调有关。MPP 感染时由于支原体负荷较高,导致肺泡局部中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润增加,促进大量炎症因子,如 IL-5 分泌,其能够诱导肺泡上皮细胞分泌产生 Th2 型细胞因子,如 IL-4、IL-10 等,诱导巨噬细胞凋亡,导致 BALF 中巨噬细胞百分比减少<sup>[14]</sup>。

**3.3 本研究中,MPP 合并气道黏液栓患儿 BALF 中性粒细胞百分比显著增加,与 BALF 中炎症因子表达有关,提示中性粒细胞可能参与促进 MPP 患儿气道黏液栓的形成。研究表明,MPP 感染时,气道黏膜上皮细胞能够分泌产生粒细胞/单核细胞集落刺激因子,促进大量中性粒细胞募集和活化,导致 BALF 中性粒细胞百分比增加<sup>[15]</sup>。此外,MPP 患儿中性粒细胞募集活化后能够促进髓过氧化物酶分泌,引起肺组织细胞氧化应激的发生,加重肺组织炎症及肺组织损伤,组织坏死脱落造成气道黏液栓形成<sup>[15]</sup>。本研究中,肺炎吸收缓慢组 MPP 合并气道黏液栓患儿 BALF 中性粒细胞百分比升高。有研究发现,MPP 中大量中性粒细胞激活,导致 Th17 细胞活化,分泌 IL-17、IL-6、IL-8 等促炎因子,降低巨噬细胞的黏液及微生物清除能力,加重肺部炎症,导致黏液吸收缓慢<sup>[16]</sup>。这与本研究中 MPP 合并气道黏液栓患儿 BALF 中性粒细胞百分比与 IL-2、IL-8 水平呈正相关的结果一致。因此,BALF 中性粒细胞百分比升高可能参与了 MPP 患儿气道黏液栓的形成,是评估患者预后的标志物。**

**3.4 MPP 合并气道黏液栓患儿临床表现轻重不一,肺部炎症吸收的时间也不同。本研究以病程 2 个月为预后评估的时间点,结果 78 例 MPP 合并气道黏液栓患儿中,肺炎吸收缓慢患儿有 35 例,占 44.87%,与既往研究报道结果相似<sup>[17]</sup>。本研究中,较长的发热时间是影响 MPP 合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的独立危险因素。笔者分析,MP 本身作为致热源能够诱导 IL-2、IL-8 等促炎因子的产生,使得肺组织损**

伤加重、肺组织坏死,导致肺炎吸收缓慢<sup>[18]</sup>。本研究中,BALF巨噬细胞百分比降低,中性粒细胞百分比升高是影响MPP合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢的独立危险因素。有学者在气道黏液栓小鼠模型中发现,肺泡巨噬细胞中转录因子,如干扰素调控因子1过度表达能够抑制单核巨噬细胞增殖,促进大量中性粒细胞浸润、活化,加重脂多糖等因素诱导的肺组织损伤及肺炎疾病进展,导致疾病恢复缓慢<sup>[19]</sup>。此外,BALF巨噬细胞百分比及巨噬细胞活性下降可导致CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比值降低,机体细胞免疫功能紊乱,抗感染免疫能力降低,导致MP不能被快速清除,大量中性粒细胞渗透至细支气管及血管周围,加重肺部组织炎症,导致患儿即使经积极治疗后病情仍加重或迁延不愈<sup>[20]</sup>。ROC曲线分析结果显示,发热时间、BALF巨噬细胞百分比、BALF中性粒细胞百分比三指标联合对MPP合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢具有较高的预测价值,其灵敏度和特异度分别为89.00%、75.00%,优于单一指标。因此,临床医师可参考该模型对MPP合并气道黏液栓患儿的临床预后进行评估,以制定个体化的治疗措施,改善患儿预后。

综上所述,MPP合并气道黏液栓患儿BALF巨噬细胞百分比降低,中性粒细胞百分比升高,两者与BALF中炎症因子水平有关,均参与疾病的发生、发展。发热时间、BALF巨噬细胞百分比、中性粒细胞百分比三指标联合对MPP合并气道黏液栓患儿肺炎吸收缓慢具有较好的预测价值,有利于临床医师对患儿预后进行评估,指导临床治疗。但本研究也存在一定的不足,由于BALF中存在复杂的细胞成分,不同类型免疫细胞及同一种免疫细胞不同亚型也可能发挥相应的生物学功能,而且BALF中还存在其他细胞因子,如IL-17、IL-6等,其在疾病发生、发展中的作用有待进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Krafft C, Christy C. Mycoplasma pneumoniae in children and adolescents[J]. *Pediatr Rev*, 2020,41(1):12-19.
- [2] 王鸿媛. 儿童支原体肺炎伴气道黏液栓形成危险因素的列线图预测模型构建[J]. *循证护理*, 2022,8(13):1812-1816.
- [3] Zhang J, Wang T, Li R, et al. Prediction of risk factors of bronchial mucus plugs in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *BMC Infect Dis*, 2021,21(1):67.
- [4] 游爱萍. 纤维支气管镜治疗肺炎支原体肺炎并气道黏液栓阻塞分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2019,10(20):39-41.
- [5] 马书梅,秦红亚,刘瑞娟. 气管内错构瘤行气管镜下二氧化碳冷冻切除一例[J]. *中国临床新医学*, 2020,13(1):91-92.
- [6] Saini Y, Wilkinson KJ, Terrell KA, et al. Neonatal pulmonary mac-

- rophage depletion coupled to defective mucus clearance increases susceptibility to pneumonia and alters pulmonary immune responses[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016,54(2):210-221.
- [7] Chen Z, Shao X, Dou X, et al. Role of the Mycoplasma pneumoniae/interleukin-8/neutrophil axis in the pathogenesis of pneumonia[J]. *PLoS One*, 2016,11(1):e0146377.
  - [8] 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)编写审定专家组. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2019,17(9):771-777.
  - [9] 国家卫生健康委员会人才交流服务中心儿科呼吸内镜诊疗技术专家组,中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会,中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会,等. 中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018,33(13):983-989.
  - [10] 中华医学会呼吸病学分会.《诊断性可弯曲支气管镜应用指南(2008年版)》[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008,31(1):14-17.
  - [11] 徐佳,黄媛,吴卫,等.改良支气管肺泡灌洗液细胞分类计数制片及染色法[J]. *临床检验杂志*, 2014,32(2):98-101.
  - [12] Johnson JL. Slowly resolving and nonresolving pneumonia. Questions to ask when response is delayed[J]. *Postgrad Med*, 2000,108(6):115-122.
  - [13] Aegerter H, Lambrecht BN, Jakubick CV. Biology of lung macrophages in health and disease[J]. *Immunity*, 2022,55(9):1564-1580.
  - [14] Palacionyte J, Januskevicius A, Vasyle E, et al. IL-5 and GM-CSF, but not IL-3, promote the proliferative properties of inflammatory-like and lung resident-like eosinophils in the blood of asthma patients[J]. *Cells*, 2022,11(23):3804.
  - [15] Liu Y, Zhang X, Wang Y, et al. The role of granulocyte macrophage colony stimulating factor in hospitalized children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *J Infect Chemother*, 2018,24(10):789-794.
  - [16] Yin L, Ma Y, Wang W, et al. The critical function of miR-1323/I16 axis in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2021,97(5):552-558.
  - [17] 常春,吴静文,彭雨硕,等.人工智能辅助支气管哮喘黏液栓的识别[J]. *中华医学杂志*, 2022,102(34):2647-2650.
  - [18] Zhang H, Li H, Wang L, et al. Development of a model for early differentiation of adenovirus pneumonia from Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Transl Pediatr*, 2022,11(11):1766-1775.
  - [19] Hey J, Paulsen M, Toth R, et al. Epigenetic reprogramming of airway macrophages promotes polarization and inflammation in muco-obstructive lung disease[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):6520.
  - [20] Wang T, Sun H, Lu Z, et al. The CARDS toxin of Mycoplasma pneumoniae induces a positive feedback loop of type I immune response[J]. *Front Immunol*, 2022,13:1054788.

[收稿日期 2023-06-10][本文编辑 余军 韦颖]

#### 本文引用格式

杨丽微,仇有喜,杨松.支气管肺泡灌洗液中细胞分类及炎症因子水平与MPP合并气道黏液栓患儿预后的关联性分析[J]. *中国临床新医学*, 2023,16(10):1065-1070.