

肺炎支原体肺炎患儿血清及肺泡灌洗液 MIF 水平与气道黏液栓的关系探讨

阳池娇,陈进喜,林业辉,张洁妍,郑 芬,马玉花

(佛山市妇幼保健院儿科,广东 佛山 528000)

摘要:目的 探讨巨噬细胞移动抑制因子(MIF)在肺炎支原体肺炎(MPP)气道黏液栓形成中的表达水平及意义。方法 收集2019年6月-2021年4月佛山市妇幼保健院儿科住院行纤维支气管镜肺泡灌洗术的45例MPP患儿,根据纤维支气管镜纤维管镜下有无黏液栓堵塞呼吸道将MPP患儿分为MPP黏液栓组(20例)和MPP非黏液栓组(25例),另收集同期因急性支气管异物行纤支镜检查的20例支气管异物患儿作为对照组。采用ELISA法测定患儿血清及肺泡灌洗液MIF水平,并对MPP患儿血清MIF水平与肺泡灌洗液MIF水平进行相关性分析。结果 MPP黏液栓组血清及肺泡灌洗液MIF水平高于MPP非黏液栓组及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MPP非黏液栓组血清及肺泡灌洗液MIF水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关性分析显示,MPP黏液栓组血清MIF水平与肺泡灌洗液MIF水平呈正相关($r=0.675, P<0.05$);MPP非黏液栓组血清MIF水平与肺泡灌洗液MIF水平亦呈正相关($r=0.814, P<0.05$)。结论 MIF可能参与MPP发病过程,特别是MPP黏液栓的形成,早期检测血清MIF水平对MPP黏液栓形成的判断及治疗决策具有重要的参考价值。

关键词:肺炎支原体肺炎;巨噬细胞移动抑制因子;纤维支气管镜;肺泡灌洗液

中图分类号:R725.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.17.021

文章编号:1006-1959(2022)17-0082-03

Study on the Relationship Between the MIF levels of Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid and Airway Mucus Plug in Children with Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia

YANG Chi-Jiao, CHEN Jin-xi, LIN Ye-hui, ZHANG Jie-yan, ZHENG Fen, MA Yu-hua

(Department of Pediatrics, Foshan Women and Child Health Hospital, Foshan 528000, Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the expression level and significance of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in airway mucus plug formation of mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). Methods From June 2019 to April 2021, 45 children with MPP who underwent bronchofibrosopic alveolar lavage in the Department of Pediatrics, Foshan Women and Child Health Hospital were enrolled. According to the presence or absence of mucus plugs in the respiratory tract under fiberoptic bronchoscopy, MPP children were divided into a MPP mucus plug group (20 cases) and a MPP non-mucus plug group (25 cases). Another 20 children with bronchial foreign bodies who underwent bronchoscopy due to acute bronchial foreign bodies were collected as a control group. The levels of MIF in serum and alveolar lavage fluid were measured by ELISA, and the correlation between serum MIF level and alveolar lavage fluid MIF level in MPP children was analyzed. Results The levels of MIF in serum and bronchoalveolar lavage fluid in MPP mucus plug group were higher than those in MPP non-mucus plug group and control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of MIF in serum and bronchoalveolar lavage fluid in MPP non-mucinous embolus group were higher than those in control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum MIF level was positively correlated with bronchoalveolar lavage fluid MIF level in MPP mucus plug group ($r=0.675, P<0.05$); there was also a positive correlation between serum MIF level and bronchoalveolar lavage fluid MIF level in MPP non-mucus embolus group ($r=0.814, P<0.05$). Conclusion MIF may be involved in the pathogenesis of MPP, especially the formation of MPP mucus plug. Early detection of serum MIF level has important reference value for the judgment and treatment decision of MPP mucus plug formation.

Key words: Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Macrophage migration inhibitory factor; Fiberoptic bronchoscopy; Bronchoalveolar lavage fluid

肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumonia pneumonia, MPP)是社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)中常见的一种非典型肺炎,占儿童CAP病例的10%~40%^[1,2]。临床上,一些比较难治的MPP患儿纤维支气管镜下气道黏液呈现出一种高分泌状态,甚至有一些会形成大量的气道黏液栓或支气管塑型,导致气道狭窄或者阻塞,并最终导致严重后果。同时,由于缺乏特异性的临床和影像学表现,MPP形成气道黏液栓早期很容易造成临

床误诊和漏诊。因此,如何早期诊断并及时治疗对改善患儿预后具有重要的临床意义。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是一种前炎性因子,参与多种炎症和免疫反应,并参与了多种呼吸系统疾病的发生和发展^[3-5]。因此,本研究通过探讨MIF与MPP气道黏液栓的关系,以期临床诊断及病情评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2019年6月-2021年4月佛山市妇幼保健院儿科收治的45例2~6岁MPP患儿的肺泡灌洗液(BALF)及血液标本,其中根据纤维支气管镜下是否观察到黏液栓堵塞气道^①将MPP患儿分为黏液栓组(一个及一个以上肺段支气管腔内可见黏稠分泌物呈条块状堵塞管腔,甚至呈塑型,不易吸

基金项目:佛山市卫生和康局医学科研课题(编号:20200002)

作者简介:阳池娇(1986.4-),女,湖南株洲人,硕士,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究

出,需要借助异物钳或细胞刷)20例及非黏液栓组(表现为黏膜充血水肿、黏膜糜烂、滤泡增生、少许稀薄分泌物未形成痰栓等)25例。另收集同期因急性气道异物行气管镜检查的20例患儿的肺泡灌洗液(BALF)及血液标本并将其设为对照组。纳入标准:①MPP诊断标准均符合第8版《诸福棠实用儿科学》肺炎的诊断标准^[7];②对照组患儿为气管镜检查明确诊断为气道异物的患儿。排除标准:①病程迁延,入院时病程>2周;②合并有早产、先天性心脏病或免疫功能缺陷者。MPP黏液栓组男13例,女7例;年龄1岁3个月~6岁5个月,平均年龄 (3.42 ± 0.76) 岁。MPP非黏液栓组男15例,女10例;年龄8个月~6岁8个月,平均年龄 (3.18 ± 0.65) 岁。对照组男10例,女10例;年龄1~4岁,平均年龄 (2.57 ± 0.77) 岁。三组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患儿均经家属知情同意,于病程2周内行支气管镜检查及治疗,且经过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集 行纤维支气管镜检查及肺泡灌洗术当天清晨空腹抽外周静脉血3 ml,在室温放置2 h,1000 r/min离心10 min,取血清置于 -20°C 冰箱保存用于MIF的测定。

1.2.2 BALF标本采集 使用纤维支气管镜前端插入病变管腔内, 37°C 9 g/L生理盐水灌洗病变肺段(10 ml/次,总量2~5 ml/kg)3次。随即进行抽吸以获取灌洗液标本入灭菌痰液收集器。灌洗液全部分装成1.5 ml于离心管中,3000 r/min离心10 min,留取上清液,并将处理后标本保存于 -20°C 冰箱用于MIF测定。

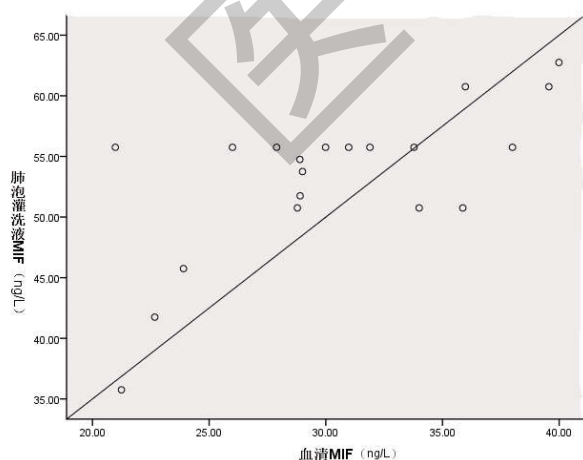


图1 MPP黏液栓组血清MIF水平
与BALF MIF水平的关系

1.2.3 血清及BALF MIF检测 采用双抗体夹心ELISA法检测血清、肺泡灌洗液MIF水平,试剂盒由上海通蔚生物技术有限公司提供,由专人严格按试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 应用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法;计数资料以 (n) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析MPP患儿血清MIF水平与BALF MIF水平的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清、BALF MIF水平比较 MPP黏液栓组血清及BALF MIF水平均高于MPP非黏液栓组及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MPP非黏液栓组血清及BALF MIF水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 三组血清、BALF MIF水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	血清MIF	BALF MIF
MPP黏液栓组	20	30.41 ± 5.76	53.05 ± 6.37
MPP非黏液栓组	25	16.67 ± 7.30	33.64 ± 6.73
对照组	15	4.12 ± 2.61	2.16 ± 1.74
<i>F</i>		25.334	34.078
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 MPP患儿血清MIF水平与BALF MIF水平的关系 Pearson相关性分析显示,MPP黏液栓组血清MIF水平与BALF MIF水平呈正相关($r=0.675$, $P<0.05$);MPP非黏液栓组血清MIF水平与BALF MIF水平亦呈正相关($r=0.814$, $P<0.05$),见图1、图2。

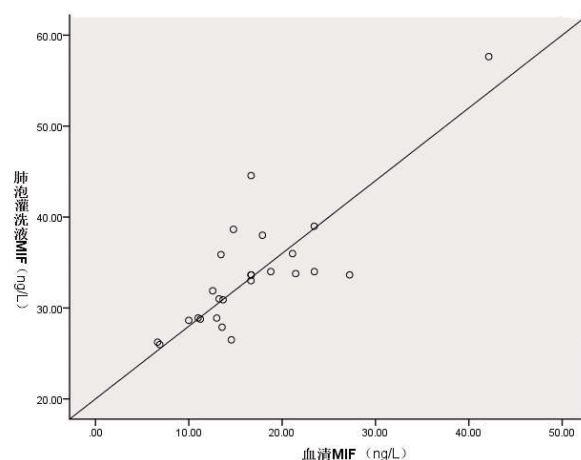


图2 MPP非黏液栓组血清MIF水平
与BALF MIF水平的关系

3 讨论

气道黏液栓是由支气管黏膜的炎症、坏死、出血及支气管黏液分泌异常而致黏液排除障碍,导致黏液在支气管内积聚、结块而形成^[8],严重者可发生肺不张、闭塞性细支气管炎、支气管扩张等并发症,严重危害患儿的身体健康^[9-11]。MPP发病机制主要为病原直接损伤和其导致过强的免疫炎症反应^[12,13],首先,肺炎支原体进入呼吸道后主要通过PI蛋白等结构与气道上皮细胞膜上的受体相结合,释放毒性代谢产物引起氧化应激反应,造成黏液分泌过多及上皮细胞损伤、坏死^[14,15];其次,肺炎支原体感染机体后,引起炎症细胞浸润和细胞因子释放,导致气道上皮细胞通透性增加及气道壁水肿狭窄,同时促进黏液蛋白的表达^[14,16],致使分泌物增多不易排出,最终容易导致黏液栓堵塞气道^[17]。

MIF是一种具有趋化功能的多效免疫调节细胞因子,参与炎症级联反应。它是一种含115个氨基酸的蛋白质,最早在活化的T淋巴细胞中发现,淋巴细胞、单核巨噬细胞是MIF的重要来源^[18,19]。MIF作为一种前炎症因子,主要作用是巨噬细胞活化功能,包括巨噬细胞的粘附、迁移、吞噬作用,还具有促炎症反应并促进细胞的定向迁移及其他促炎症因子的释放等功能。有研究表明^[3-5],MIF参与了多种呼吸系统疾病的发生和发展,特别是炎症的初始阶段。但关于MIF与儿童MPP气道黏液栓关系的研究报道甚少。本研究结果发现,MPP黏液栓组血清及BALF中MIF水平高于MPP非黏液栓组及对照组,MPP非黏液栓组高于对照组($P<0.05$),与既往研究结果类似^[20],提示MIF在MPP所致的强烈炎症反应中发挥重要作用。同时,本研究Pearson相关性分析显示,MPP黏液栓组血清MIF水平与BALF MIF水平呈正相关($r=0.675, P<0.05$);MPP非黏液栓组血清MIF水平与BALF MIF水平亦呈正相关($r=0.814, P<0.05$),提示血清MIF水平有可能作为MPP黏液栓形成早期诊断的较敏感指标应用于临床。

综上所述,MIF可能参与MPP发病过程,特别是MPP黏液栓的形成,早期检测血清MIF水平对MPP黏液栓形成的判断及治疗决策具有重要的参考价值。

参考文献:

[1] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 835-845.
[2] Liu WK, Liu Q, Chen DH, et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children in Guangzhou: a three-year study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96674.
[3] Kalinina EP, Denisenko YK, Vitkina TI, et al. The Mechanisms of the Regulation of Immune Response in Patients with Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asth-

ma [J]. *Can Respir J*, 2016, 2016: 4503267.

[4] 李志勇, 韩春芳. 肺炎支原体肺炎患儿血清巨噬细胞移动抑制因子、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6表达的意义 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(4): 291-293.
[5] Bayraktar S, Tanyeri Bayraktar B, Kilic Ü. Umbilical cord levels of macrophage migration inhibitory factor in neonatal respiratory distress syndrome [J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 1(2): 722-726.
[6] 苑书华, 谢小书. 肺炎支原体肺炎患儿气道黏液栓形成的危险因素分析 [J]. *罕少疾病杂志*, 2017, 24(1): 29-30, 36.
[7] 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, 2015: 1281-1282.
[8] 熊英, 覃雨荻, 陈丽阳. 支原体肺炎合并气道黏液栓堵塞儿童D-二聚体、CRP、PCT水平及临床意义 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(1): 131-134.
[9] Wang L, Lu S, Feng Z, et al. The early examination of combined serum and imaging data under flexible fiberoptic bronchoscopy as a novel predictor for refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* diagnosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(50): e9364.
[10] 俞珍惜, 刘秀云, 彭芸, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎的临床特点及预后 [J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(8): 715-719.
[11] Luo Z, Luo J, Liu E, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(4): 377-380.
[12] Zhang Y, Zhou Y, Li S, et al. The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory *Mycoplasma pneumoniae Pneumonia* in Children [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e156465.
[13] Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 557-565.
[14] Kraft M, Adler KB, Ingram JL, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces airway epithelial cell expression of MUC5AC in asthma [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(1): 43-46.
[15] 郭飞波, 韩利蓉, 余卉, 等. 血清补体、免疫球蛋白及炎症细胞因子动态检测在儿童肺炎支原体感染中的应用价值 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(6): 910-913, 918.
[16] Chu HW, Jeyaseelan S, Rino JG, et al. TLR2 signaling is critical for *Mycoplasma pneumoniae*-induced airway mucin expression [J]. *J Immunol*, 2005, 174(9): 5713-5719.
[17] Liang H, Jiang W, Han Q, et al. Ciliary ultrastructural abnormalities in *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in 22 pediatric patients [J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(3): 559-563.
[18] Hertelendy J, Reumuth G, Simons D, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor - A Favorable Marker in Inflammatory Diseases? [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(5): 601-605.
[19] Bilsborrow JB, Doherty E, Tilstam PV, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(9): 733-744.
[20] 汤耀斌, 单卫华, 冯飞跃, 等. 儿童急性呼吸窘迫综合征肺泡灌洗液中巨噬细胞的动态变化 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13(12): 832-834.

收稿日期: 2021-10-27; 修回日期: 2021-11-09

编辑/杜帆