

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.025

肺炎支原体肺炎患儿血清 sB7-H3 含量与细胞因子水平 及病情严重程度的相关性研究 *

张凯歌¹ 张燕子¹ 陈 静¹ 邢 斐¹ 刘 茜^{2Δ}

(1 西安交通大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710061; 2 空军军医大学第二附属医院检验科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:研究肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)患儿血清可溶性共刺激分子 B7-H3(soluble co-stimulatory molecule B7-H3, sB7-H3)含量与细胞因子水平及病情严重程度的相关性。**方法:**收集 2019 年 3 月至 2020 年 6 月期间我院收治的 MPP 患儿共 96 例,根据患儿病情严重程度分为轻症 MPP 组和重症 MPP 组,另选取同期于我院体检中心体检的健康儿童 50 例作为对照组。收集所有受试者的一般资料、主要临床表现、临床指标及细胞因子水平,对各指标进行 Pearson 相关性分析和多元逐步回归分析。**结果:**与对照组相比,MPP 组患儿的白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil, NE)、红细胞沉降率(erythrocyta sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、sB7-H3、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和白介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)均较高($P<0.05$);与轻症 MPP 组患儿相比,重症 MPP 组患儿的 WBC、NE、ESR、CRP、sB7-H3、GM-CSF、IFN- γ 、IL-10 和 IL-17A 均较高($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果表明,sB7-H3 与 WBC、NE、ESR、CRP、GM-CSF、IFN- γ 、IL-10 和 IL-17A 呈正相关($P<0.05$)。多元线性回归分析显示,GM-CSF($\beta=0.103, P<0.001$)、IFN- γ ($\beta=0.121, P<0.001$)、IL-10($\beta=0.026, P<0.001$)和 IL-17A($\beta=0.093, P<0.001$)是 sB7-H3 的独立影响因素。**结论:**MPP 患儿血清 sB7-H3、GM-CSF、IFN- γ 、IL-10 和 IL-17A 与 MPP 的病情严重程度密切相关,且 sB7-H3 的表达水平与 GM-CSF、IFN- γ 、IL-10 和 IL-17A 的水平呈正相关。

关键词:肺炎支原体肺炎;可溶性共刺激分子 B7-H3;细胞因子;相关性

中图分类号:R375.2;R563.15 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)01-127-05

Study of Correlation of Serum sB7-H3 with Cytokines in Children with Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia*

ZHANG Kai-ge¹, ZHANG Yan-zi¹, CHEN Jing¹, XING Fei¹, LIU Qian^{2Δ}

(1 Department of Clinical Lab, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of Clinical Lab, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation of serum soluble co-stimulatory molecule B7-H3(sB7-H3) with cytokines and severity of disease in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia(MPP). **Methods:** 96 children with MPP admitted to our hospital from March 2019 to June 2020 were divided into mild MPP group and severe MPP group according to the disease condition, 50 healthy children were collected as control group in addition. The general information, main clinical manifestations, clinical indicators and cytokine levels of all subjects were collected, and Pearson correlation analysis and multiple stepwise regression analysis were performed on each indicator. **Results:** As compared with control group, the expression levels of white blood cell(WBC), neutrophil(NE), erythrocyta sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP), sB7-H3, granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-10(IL-10) and interleukin-17A(IL-17A) were higher($P<0.05$); and the expression levels of WBC, NE, ESR, CRP, sB7-H3, GM-CSF, IFN- γ , IL-10 and IL-17A of severe MPP group were higher than mild MPP group ($P<0.05$). The correlation analysis showed that the expression levels of sB7-H3 was positively correlated with WBC, NE, ESR, CRP, GM-CSF, IFN- γ , IL-10 and IL-17A ($P<0.05$), multiple linear regression analysis showed that the expression levels of sB7-H3 was independently associated with GM-CSF ($\beta=0.103, P<0.001$), IFN- γ ($\beta=0.121, P<0.001$), IL-10($\beta=0.026, P<0.001$) and IL-17A($\beta=0.093, P<0.001$). **Conclusion:** The serum sB7-H3, GM-CSF, IFN- γ , IL-10 and IL-17A were closely correlated with disease condition in children with MPP, and the expression level of sB7-H3 was positively correlated with GM-CSF, IFN- γ , IL-10 and IL-17A.

Key words: Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Soluble co-stimulatory molecule B7-H3; Cytokines; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R375.2; R563.15 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)01-127-05

* 基金项目:陕西省科技厅自然科学基金研究项目(2021JM-259)

作者简介:张凯歌(1984-),男,本科,主管检验师,研究方向:临床血液和体液学检验, E-mail: zkg_97279@163.com

Δ 通讯作者:刘茜(1987-),女,本科,主管检验师,研究方向:临床血液学检验, E-mail: lqq397278@163.com

(收稿日期:2022-04-06 接受日期:2022-04-28)

前言

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)为儿童社区获得性肺炎的最常见病原菌之一^[1],MPP是由MP引发的急性呼吸系统感染性疾病,其发病率约占儿童CAP的20~40%,且呈现逐年递增的趋势^[2,3]。MPP患儿临床主要表现为干咳、发热、咽痛、憋喘、乏力等^[4],大多数病情较轻,预后良好,然而部分重症患儿可遗留肺不张、支气管扩张或阻塞性支气管炎等后遗症,严重影响患儿身体健康^[5]。目前研究认为,MPP的发病机制与炎症介质及细胞因子的释放所导致的机体免疫损伤有关^[6,7],然而,MPP发病过程中各类细胞因子的表达变化与病情的关系尚不十分清楚。sB7-H3为趋化因子家族新成员,可与活化的T细胞的B7-H3受体相结合,诱导趋化因子及激活补体成分,影响某些细胞因子的表达,导致肺泡血管内皮细胞的凋亡及迁移障碍^[8],既往研究^[9,10]发现,sB7-H3在支气管哮喘急性发作、肺泡局部病变、肺部免疫损伤等过程中发挥重要作用。因此,本文通过分析MPP患儿血清sB7-H3与GM-CSF、IFN- γ 、IL-10和IL-17A表达水平,探讨各细胞因子与MPP病情的关系,为MPP的诊断、预后及病情评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年3月至2020年6月期间我院收治的MPP患儿共96例,根据患儿病情严重程度分为轻症MPP组(52例)和重症MPP组(44例),其中轻症MPP参照《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)》^[11]中的相关诊断标准,并结合血清学及X线检查确诊;重症MPP除满足上述标准外,还需符合下述标准中的任意一条^[12]:(1)患儿伴有明显气促或心动过速,或出现呼吸困难及发绀等现象;(2)血氧饱和度(SaO_2) $\leq 92\%$;(3)胸部X线或CT检查显示肺部受累面积 $\geq 2/3$;(4)伴有胸腔积液、肺不张、肺脓肿等并发症。另选取同期于我院体检中心体检的健康儿童50例作为对照组。MPP组患儿男55例、女41例,平均月龄(65.20 ± 15.40)个月,体质量(23.16 ± 2.36)kg;对照组男29例、女21例,平均月龄(64.72 ± 14.84)个

月,体质量(23.40 ± 2.92)kg。两组受试者以上一般资料无统计学差异,具有可比性($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会审查同意,所有患儿家属或监护人均知晓并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)所有患儿均符合上述诊断标准确诊为MPP;(2)年龄为1个月-14周岁;(3)病程 ≤ 7 d;(4)患儿家属同意并签署知情同意书。排除标准:(1)先天性心脏病患儿;(2)合并支气管哮喘、肺结核、淋巴结肿大等患儿;(3)合并其他病毒或病原菌感染;(4)全身免疫功能疾病患儿;(5)伴有严重心肺肝肾功能不全者。

1.3 观察指标

① 一般资料:收集记录所有受试者的性别、年龄、体质量。② 主要临床表现:记录患儿发热天数、气促、肺部湿啰音、胸腔积液、肺不张等情况。③ 临床指标:WBC、NE、ESR和CRP等;④ 血清学及细胞因子水平:于清晨采集所有受试者空腹外周静脉血3 mL,4000 rpm离心15 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法(全自动酶联免疫分析仪购自美国BioTek公司,试剂盒购自美国BioTSZ公司)检测其中sB7-H3、GM-CSF、IFN- γ 、IL-10和IL-17A的表达水平,具体根据试剂盒说明书进行检测。

1.4 统计学方法

采用SPSS22.0进行统计分析,计数资料以率[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验,相关性分析采用Pearson和偏相关性分析,相对危险度采用多元逐步回归分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及主要临床表现比较

各组受试者的一般资料及主要临床表现见表1。三组受试者的性别、月龄和体质量相比无统计学差异($P > 0.05$);重症MPP组与轻症MPP组患儿的发热天数、气促、胸腔积液和肺不张的比例均有显著差异($P < 0.05$)。

表1 一般资料及主要临床表现比较

Table 1 Comparison of general information and major clinical manifestation

Groups	n	Sexuality (male/female)	Month age (months)	Body weight (kg)	Fever days (d)	Panting	Lung wet rales	Pleural effusion	Pulmonary atelectasis
Mild MPP group	52	30/22	66.06 $\pm$ 15.33	23.43 $\pm$ 2.66	5.28 $\pm$ 1.04	19(36.54)	23(44.23)	5(9.62)	25(48.08)
Severe MPP group	44	25/19	64.18 $\pm$ 14.12	22.84 $\pm$ 2.12	6.34 $\pm$ 1.72*	28(63.64)*	20(45.45)	18(40.91)*	36(81.82)*
Control group	50	29/21	64.72 $\pm$ 14.84	23.40 $\pm$ 2.92	-	-	-	-	-

Note: * $P < 0.05$ vs mild MPP group.

2.2 临床指标比较

与对照组相比,重症和轻症MPP组患儿的WBC、NE、ESR和CRP均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$);重症MPP组患儿的WBC、NE、ESR和CRP均显著高于轻症MPP组($P < 0.05$)。

2.3 血清学及细胞因子水平比较

与对照组儿童相比,重症和轻症MPP患儿的血清sB7-H3、GM-CSF、IFN- γ 、IL-10和IL-17A的表达水平均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与轻症MPP组患儿相比,重症MPP组患儿的sB7-H3、GM-CSF、IFN- γ 、IL-10和IL-17A的表达水平均较高($P < 0.05$)。

表 2 临床指标比较

Table 2 Comparison of clinical indexes

Groups	n	WBC($\times 10^9/L$)	NE($\times 10^9/L$)	ERS(mm/h)	CRP(mg/L)
Mild MPP group	52	9.75 $\pm$ 1.82*	3.82 $\pm$ 1.22*	28.75 $\pm$ 8.20*	12.29 $\pm$ 3.39*
Severe MPP group	44	12.72 $\pm$ 2.28**	6.49 $\pm$ 1.81**	33.78 $\pm$ 10.21**	24.30 $\pm$ 5.09**
Control group	50	7.01 $\pm$ 1.92	1.90 $\pm$ 0.54	19.36 $\pm$ 5.05	4.25 $\pm$ 1.13

Note: * $P < 0.05$ vs control group; ** $P < 0.05$ mild MPP group.

表 3 血清学指标比较

Table 3 Comparison of serological indexes

Groups	n	sB7-H3($\mu g/L$)	GM-CSF($\mu g/L$)	IFN- γ ($\mu g/L$)	IL-10(pg/mL)	IL-17A(pg/mL)
Mild MPP group	52	7.18 $\pm$ 2.16*	9.22 $\pm$ 2.52*	9.72 $\pm$ 2.51*	28.45 $\pm$ 8.29*	43.60 $\pm$ 10.58*
Severe MPP group	44	8.27 $\pm$ 2.27**	11.99 $\pm$ 2.51**	15.04 $\pm$ 3.66**	36.09 $\pm$ 10.21**	63.21 $\pm$ 12.56**
Control group	50	5.44 $\pm$ 1.30	6.14 $\pm$ 2.14	2.12 $\pm$ 0.51	10.37 $\pm$ 2.29	13.43 $\pm$ 3.57

Note: * $P < 0.05$ vs control group; ** $P < 0.05$ mild MPP group.

2.4 sB7-H3 与各细胞因子的关系

将上述各指标纳入 Pearson 相关性分析,结果显示,sB7-H3 与受试者的 WBC、NE、ESR、CRP、GM-CSF、IFN- γ 、IL-10 和 IL-17A 呈正相关($P < 0.05$),与性别、月龄及体质量无明显相关性($P > 0.05$),见表 4。

将以上有统计学意义的指标作为自变量,以 sB7-H3 的表

达水平作为因变量,纳入多元线性回归分析,结果显示,GM-CSF ($\beta=0.103, P < 0.001$)、IFN- γ ($\beta=0.121, P < 0.001$)、IL-10 ($\beta=0.026, P < 0.001$) 和 IL-17A ($\beta=0.093, P < 0.001$) 是 sB7-H3 的独立影响因素,其中 IFN- γ 对 sB7-H3 影响最大,见表 5。

表 4 sB7-H3 与细胞因子的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between sB7-H3 and cytokines

Indexes	sB7-H3	
	r	P
Sexuality(male/female)	0.124	0.245
Month age	0.156	0.198
Body weight	0.143	0.181
WBC	0.224	0.042
NE	0.199	0.041
ESR	0.205	0.034
CRP	0.265	0.009
GM-CSF	0.310	<0.001
IFN- γ	0.399	<0.001
IL-10	0.321	<0.001
IL-17A	0.597	<0.001

表 5 多元线性回归分析

Table 5 Multiple linear regression analysis

Variate	β	SE	t	P
GM-CSF	0.103	0.041	7.263	<0.001
IFN- γ	0.121	0.052	9.147	<0.001
IL-10	0.026	0.015	3.971	<0.001
IL-17A	0.093	0.035	5.363	<0.001

3 讨论

MP 是导致 ACP 的最主要病原微生物之一,其感染人体后,可借由神经氨酸受体黏附于呼吸道黏膜上皮细胞并释放大量细胞因子,引发持续性高热、全身炎症反应综合征及免疫损伤^[13],MPP 通常具有自限性,大部分患儿在接受大环内酯类抗生素治疗后,病情均可得到较好控制,然而近年来重症 MPP 病例在临床上逐渐增多,病情迁延难愈,且可引发诸如哮喘、肺间质纤维化、左右侧透明肺、闭塞性支气管及细支气管等多种并发症和后遗症,严重者甚至危及患儿生命,因此,早期确诊,及时治疗 and 干预,可有效改善患儿预后和提高疗效^[14,15]。MP 的感染可诱导多种细胞因子参与 MPP 的病程之中,血清学指标及临床表现目前仍为 MPP 诊断的重要方法之一^[16]。单核细胞、活化的 T 淋巴细胞及树突状细胞上的膜型 B7-H3 在金属蛋白酶的剪切作用下脱落形成 sB7-H3,其对 T 淋巴细胞同时兼具共刺激和共抑制双向调节作用,既可抑制活化的 T 细胞的分泌及机体的免疫应答,又可促进静息期 T 细胞的分泌^[17,18]。

在 MPP 进程中,sB7-H3 可活化下游趋化因子和补体成分,诱导身免疫性复合物的沉积,从而加剧肺组织上皮细胞的自身免疫性损伤及肺泡上皮细胞变性,引发肺部及其他组织器官的炎症反应^[19,20]。GM-CSF 为受损的内皮细胞分泌释放的一种糖蛋白,是炎症反应敏感标志物,具有调节粒细胞生长、分化和繁殖的能力,其在健康人群体内表达水平较低,而当机体受到病原体感染后,该蛋白水平即迅速升高,因此可作为是否发生细菌感染的重要诊断依据之一^[21,22]。INF- γ 是由辅助型 T 细胞 1 (T helper 1 cell, Th1) 分泌的免疫调控因子,一方面可影响炎症反应过程,另一方面可导致 CD4⁺T 淋巴细胞的功能紊乱,进而引起肺组织的自身免疫障碍^[23]。在 MPP 病程中,INF- γ 可通过激活单核细胞和巨噬细胞,从而清除 MP,同时还可促进自然杀伤细胞(natural killer cells,NK)和 T 淋巴细胞的抗感染能力^[24]。IL-10 是由 Th2 分泌的抗炎因子,其既可保护机体免受炎症反应的损伤,又会抑制机体的免疫功能而降低对病原体的清除能力,从而加重感染,因此 IL-10 表达的升高通常提示机体免疫失控,病情较为严重^[25]。IL-17A 为炎症反应早期的启动因子,可通过调节多种细胞因子、趋化因子和粘附分子的表达,从而在炎症反应和免疫反应中发挥关键作用^[26]。

本研究结果显示,MPP 组患儿的血清 sB7-H3、GM-CSF、INF- γ 、IL-10 和 IL-17A 表达水平均高于对照组儿童,同时重症 MPP 组患儿的上述指标均高于轻症 MPP 组,提示 sB7-H3、GM-CSF、INF- γ 、IL-10 和 IL-17A 均参与了 MPP 的发病进程之中,且与病情的严重程度密切相关,上述指标可作为 MPP 诊断、预后预测及病情评估的重要生物学因子。Xu Y 等研究显示^[27]:sB7-H3 以及炎症因子 IL-36 等的表达水平与 MPP 病情严重程度、发热持续时间正相关,随着病情的好转,各细胞因子水平均有所下降,与本研究结果相符;梁歪 Wu 等^[28]的研究同样发现,MPP 患儿血清 sB7-H3、INF- γ 及 GM-CSF 等细胞因子的表达均显著上升,与健康儿童有显著性差异,且与病情严重程度密切相关。

相关研究显示:健康人群外周血中 sB7-H3 的含量较低,而在 MPP 患者外周血中其表达显著升高,高表达的 sB7-H3 可诱

导激活协同刺激分子,增加 C3⁺、C4⁺ 对肺泡上皮组织的损伤,同时诱导 INF- γ 、GM-CSF 表达水平的上升,后者可引起自然杀伤(natural killer, NK)细胞功能紊乱,加剧肺泡的自身免疫性损伤以及炎症反应等,最终促进 MPP 的综合性病情进展^[29,30],本研究与上述报道相符。进一步的相关性研究结果显示,sB7-H3 与 GM-CSF、INF- γ 、IL-10 和 IL-17A 均呈正相关,这也提示了 sB7-H3 一方面可通过双调节 Th1/Th2 的平衡,促进 Th1 细胞的分泌并促进 INF- γ 等细胞因子的释放,另一方面通过调控单核-巨噬细胞等的过表达,促进 GM-CSF、IL-10 和 IL-17A 等多种炎症因子的分泌,引发全身炎症反应综合征,造成免疫损伤和多个系统的并发症。

综上所述,MPP 患儿血清 sB7-H3、GM-CSF、INF- γ 、IL-10 和 IL-17A 与 MPP 的病情严重程度密切相关,且 sB7-H3 的表达水平与 GM-CSF、INF- γ 、IL-10 和 IL-17A 呈正相关,诊疗过程中密切监测血清 sB7-H3 表达水平的变化对评估病情和预后具有良好的应用价值,并有望成为治疗 MPP 的新靶标。

参考文献 (References)

- [1] Kutty P K, Seema J, Taylor T H, et al. Mycoplasma Pneumoniae among Children Hospitalized with Community-acquired Pneumonia [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(1): 5-12
- [2] Yan C, Xue G, Zhao H, et al. Molecular and clinical characteristics of severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Pediatric Pulmonology, 2019, 54(7): 1012-1021
- [3] Jiuxin, Shuyan, Chen, et al. Molecular characterization and analysis of Mycoplasma pneumoniae among patients of all ages with community-acquired pneumonia during an epidemic in China [J]. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases, 2019, 6(83): 26-31
- [4] Aguilera-Alonso D, Ruiz R L, Rubiano J C, et al. Epidemiological and clinical analysis of community-acquired Mycoplasma pneumonia in children from a Spanish population, 2010-2015 [J]. Anales de Pediatría (English Edition), 2019, 91(1): 21-29
- [5] Sun Y, Li H, Pei Z, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: A national population-based study[J]. Vaccine, 2020, 38(52): 8362-8370
- [6] Jin X, Zou Y, Zhai J, et al. Refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia with concomitant acute cerebral infarction in a child [J]. Medicine, 2019, 97(13): e0103
- [7] Yang H J, PhD, Song D J, et al. Mechanism of resistance acquisition and treatment of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Korean Journal of Pediatrics, 2019, 60 (6): 167-174
- [8] Wu P, Wang J. Changes and Significance of Serum sB7-H3 and Cytokines in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia [J]. Journal of College of Physicians And Surgeons Pakistan, 2020, 30(3): 268-271
- [9] Wang J, Li H Y, Su Z B. Stabilization of the histone acetyltransferase Tip60 by deubiquitinating enzyme USP7 stimulates the release of pro-inflammatory mediators in acute lung injury[J]. Journal of Molecular Medicine, 2020, 98(6): 907-921
- [10] Yim J, Koh J, Kim S, et al. Effects of B7-H3 expression on tumour-infiltrating immune cells and clinicopathological characteristics

- in non-small-cell lung cancer[J]. *European Journal of Cancer*, 2020, 6 (133): 74-85
- [11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J].*中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1304-1308
- [12] 中华中医药学会.儿童肺炎联盟.儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制订)[J].*中国实用儿科杂志*, 2017, 32(12): 881-885
- [13] Kim Y, Yun Y L, Lee E. Cases of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia-associated pulmonary thromboembolism [J]. *Pediatric Pulmonology*, 2021, 56(6): 1796-1799
- [14] Kumar S, Roy RD, Sethi GR, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma in children[J]. *Trop Doct*, 2019, 49(2): 117-119
- [15] Fujita J. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and respiratory syncytial virus infection in Japan during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic[J]. *Respiratory Investigation*, 2021, 59 (1): 5-7
- [16] 中华医学会儿科学分会临床检验学组.儿童肺炎支原体呼吸道感染实验室诊断中国专家共识[J].*中华检验医学杂志*, 2019, 42(7): 507-513
- [17] Yu Mei Mi, Qi Q, Zhang L, et al. Assessment of serum sialic acid correlated with C3 in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020, 34 (7): e23078
- [18] Peng Y, Chen Z, Li Y, et al. Shuanghuanglian oral preparations combined with azithromycin for treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Asian children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS ONE*, 2021, 16(7): e0254405
- [19] Jing G U, Fang Y, Wang H, et al. Relationship between serum soluble costimulatory molecule B7-H3 and carotid atherosclerotic plaque in type 2 diabetes mellitus [J]. *Immunological Journal*, 2019, 35 (1): 89-92
- [20] Sauter P, Seiler M, J Trück, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia with Measurement of Specific Antibody-Secreting Cells[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2019, 200(8): 1066-1069
- [21] Robertson S A, Seamark R F. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF): one of a family of epithelial cell-derived cytokines in the preimplantation uterus [J]. *Reproduction, fertility, and development*, 2019, 4(4): 435-448
- [22] Barqawi A B, Pessoa R R, Crawford E D, et al. Boosting immune response with GM-CSF optimizes primary cryotherapy outcomes in the treatment of prostate cancer: a prospective randomized clinical trial [J]. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2021, 24(3): 750-757
- [23] Bella C D, Venturini E, Devent S, et al. Role of *Mycobacterium avium* lysate INF- γ , IL-17, and IL-2 ELISPOT assays in diagnosing non-tuberculous mycobacteria lymphadenitis in children [J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2019, 38(6): 1113-1122
- [24] Tabarsa M, Dabaghian E H, You S G, et al. The activation of NF- κ B and MAPKs signaling pathways of RAW264.7 murine macrophages and natural killer cells by fucoidan from *Nizamuddiniana zanardinii* [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 148 (12): 56-67
- [25] Choi H J, Kim Y H. Correlation between Cytokine and Chemokine levels and Clinical Severity in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia[J]. *Pediatric Infection & Vaccine*, 2019, 26(1): 51
- [26] Azevedo M, Malaquias M, Paula C, et al. The Role of IL-17A/IL-17RA and Lung Injuries in Children with Lethal Non-Pandemic Acute Viral Pneumonia [J]. *Immunobiology*, 2020, 225 (4): 151981
- [27] Xu Y, Yu L, Hao C, et al. Plasma soluble B7-H3 levels for severity evaluation in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Int. Immunopharmacol*, 2019, 73: 163-171
- [28] Aiping WU, Zhu B. Significance of sB7-H3, IFN- γ and GM-CSF in serum of children with pneumonia mycoplasma pneumonia [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2019, 24(6): 1042-1045
- [29] Clayton S, Cauble E, Kumar A, et al. Plasma levels of TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-22, and IL-23 in achalasia, eosinophilic esophagitis (EoE), and gastroesophageal reflux disease (GERD)[J]. *BMC Gastroenterology*, 2019, 19(1): 28
- [30] Guo S, Zhu C, Zhang X, et al. Expression and Clinical Significance of Plasma Soluble B7-H1 and Cytokines in Children with *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia [J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2019, 25(2): 1-4